

Shiyong Jingxiyoujihecheng Shouce

实用 精细有机合成手册

段行信 / 编

Shiyong Jingxiyoujihecheng Shouce

化学工业出版社

实用精细有机合成手册

段行信 编



化学工业出版社

·北京·

(京)新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

实用精细有机合成手册/段行信编. —北京: 化学工业出版社, 2000. 1
ISBN 7-5025-2618-8

I. 实… II. 段… III. 有机合成-手册 IV. 0621.3-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (1999) 第 34102 号

实用精细有机合成手册

段行信 编

责任编辑: 裴桂芬 王苏平

责任校对: 陶燕华

封面设计: 郑小红

*

化学工业出版社出版发行

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

http: // www. cip. com. cn

~

新华书店北京发行所经销

化学工业出版社印刷厂印刷

三河市前程装订厂装订

开本 787×1092 毫米 1/16 印张 33¹/₂ 字数 775 千字

2000 年 1 月第 1 版 2000 年 1 月北京第 1 次印刷

印 数: 1—5000

ISBN 7-5025-2618-8/TQ·1165

定 价: 66.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

目 录

第一章 烷烃及芳烃的烷基化	1
一、概述	1
二、烷烃合成 (乌兹反应)	1
三、烯烃及其他 $C=C$ 双键的加氢	4
1. 烯烃的结构对加氢反应的影响	5
2. 催化剂的状态	9
3. 溶剂的影响	10
4. 搅拌及反应温度	11
5. 压力釜的构造及实际操作	11
四、格氏试剂法	12
1. 格氏试剂用水或醇分解	12
2. 格氏试剂和卤代烃反应	13
3. 格氏试剂和硫酸酯、磺酸酯反应	14
五、芳烃的烷基化	15
1. 碳正离子的重排——异构化	15
2. 卤代烃与芳烃的缩合	16
3. 醇与芳烃的缩合	19
4. 烯烃与芳烃的缩合	20
5. 锌汞齐/盐酸还原羰基	22
6. 羰基的联氨还原	25
7. 卤代烃的氢解	26
第二章 烯烃	30
一、概述	30
1. 双键取代基的顺反异构	31
2. 聚合反应	31
二、烯烃的制备	31
1. 醇的分子内脱水及烯烃异构化	32
2. 卤代烃的脱除 HX	35
3. 热消除反应	37
4. 相邻的二卤代物脱去卤原子	39
5. 格氏试剂法	39
第三章 醇	41
一、概述	41
二、醇的制备	41
1. 烯烃的水合	41

2. 卤烃的碱性水解	42
3. 格氏试剂法	43
4. 醛、酮的还原	50
5. 金属与供质子剂作还原剂	56
6. 碳碳双键 (C=C) 的氧化	58
第四章 醛、酮	60
一、概述	60
二、羰基化合物的 α -取代反应	60
三、羰基的加成活性	61
1. 与羟胺加成——肟	61
2. 醛、酮与肼、氨基尿的加成——腙及缩氨基尿	62
3. 醛、酮的水合及醇合	63
4. 醛、酮与 HCN 加成—— α -羟腈	65
四、醛、酮的合成	66
1. 芳烃侧链及醇的直接氧化	66
2. 同碳二卤烃的水解	69
3. β -酮酸酯的水解和脱羧	73
4. 用乌洛托品引入醛基	76
5. 羧酸碱土金属盐的干馏脱羧	78
6. 酰卤或酸酐与芳烃作用—— α -芳酮	80
7. 腈的还原及水解	87
8. 二氧化硒氧化	88
9. 二甲基亚砷氧化	88
第五章 羧酸	91
一、概述	91
1. 羧酸的酸性	91
2. 羧酸的脱羧	91
二、羧酸的制法	94
1. 羧酸衍生物水解法	94
2. 烃的氧化	100
3. 醇的氧化	111
4. 醛的氧化	113
5. 酮的氧化	114
6. 以 CO_2 为原料的合成	116
7. 其他方法	118
三、酸酐	120
1. 乙酸酐作脱水剂	121
2. 酰氯和羧酸作用	122
四、酰氯	122
第六章 酯及过氧化物	125

一、概述	125
二、羧酸酯	126
1. 羧酸和醇的酯化反应	126
2. 高沸点酸和高沸点醇的酯化	131
3. 羧酸盐和卤烃作用	132
4. 酸酐和醇、酚的酯化	132
5. 酰氯和醇、酚作用	134
6. 酯交换——羧酸酯和醇反应	135
7. 羧酸和烯的加成	136
8. 腈的醇解	136
9. 聚酯(气相色谱固定液)	139
10. 多元酸的不完全酯	140
三、无机酸酯和其他酯	141
1. 硫酸酯、磺酸酯及亚硫酸酯	141
2. 磷酸酯及亚磷酸酯	142
3. 亚硝酸酯	146
4. 硫氰酸酯及异硫氰酸酯	147
5. 氰酸酯和异氰酸酯	150
四、过氧化物	154
第七章 酰胺	160
一、概述	160
二、酰胺的合成	160
1. 酰氯、酸酐、酯与氨(胺)作用	160
2. 贝克曼重排——酮肟重排	168
3. 腈的部分水解	169
4. 碳酰二胺	169
三、酰胺的水解	173
1. 用苛性钠水解	174
2. 用盐酸水解	175
3. 用不同浓度的硫酸水解	175
4. 用水合肼和其他酰胺交换	177
第八章 腈	179
一、概述	179
二、腈的制备	179
1. 卤代烃的卤原子被—CN基取代	179
2. 酰胺脱水	183
3. 丙烯腈双键的加成——取代丙腈	188
第九章 醚	192
一、概述	192
二、单醚	193

三、混合醚	195
1. 醇的分子间脱水	195
2. 醇(酚)和卤代烃作用	195
3. 原甲酸酯和格氏试剂反应	197
四、不饱和醚	198
1. 乙烯基醚	198
2. β -烯基醚	199
五、环醚	199
1. 环氧乙烷及1,2-环氧丙烷	199
2. 1,4-二氧六环	201
第十章 卤素化合物	202
一、概述	202
二、脂肪族卤化物	203
1. 卤代烷(烯)	203
2. 受其他基团影响的卤代——卤代羧酸、卤代酮、卤代腈	217
三、芳香族卤素化合物	220
1. 芳烃侧链卤代	220
2. 芳核的亲电卤代	224
第十一章 脂肪族磺酸、芳香族磺酸及磺酰氯	237
一、概述	237
1. 被其他原子或基团取代	237
2. 合成中的阻塞作用	237
3. 分离异构物	238
二、脂肪族磺酸	238
1. 硫氰酸酯的氧化	239
2. 硫醇的氧化	240
3. 活泼卤原子被磺酸基取代	241
4. 环氧烷与亚硫酸钠作用	241
5. 烷烃的直接磺化	242
三、芳香族磺酸	242
1. 直接磺化	242
2. 间接磺化	249
四、亚磺酸	249
五、磺酰氯	251
1. 芳香磺酰氯	251
2. 脂肪族磺酰氯	252
六、磺酸钠盐的碱熔(磺酸基被羟基取代)	255
七、磺酸基的水解	258
第十二章 硝基化合物——硝化及亚硝化	260
一、概述	260

二、脂肪族硝基化合物	260
1. 烷烃的直接硝化	260
2. α -卤代羧酸的硝基置换及脱羧	261
3. C-亚硝基的氧化	263
三、芳香族硝基化合物	264
1. 硝化剂	264
2. 取代基对于硝化方位选择性的影响	265
3. 反应温度	266
4. 副反应及注意事项	266
5. 硝化的实施	266
四、杂环化合物的硝化	283
五、亚硝基化合物	285
1. 脂肪族亚硝基化合物	285
2. 酚类的亚硝化	287
3. 芳香叔胺类的 C-亚硝化及仲胺的 N-亚硝化	288
4. C-亚硝基的间接引入	292
第十三章 胺及 N-烃基化	293
一、概述	293
二、芳胺的制取	294
1. 金属——供质子剂还原	294
2. 硫化钠作还原剂	300
3. 催化下使用联氨还原	303
4. 硝基的催化加氢还原	304
三、胺的 N-烃基化	304
1. 卤代烷和胺反应是 N-烃基化常用的方法	304
2. 芳卤烃的亲核取代	308
3. 磷酸酯、硫酸酯作 N-烃基化试剂	310
4. 醇作为 N-烃基化剂	311
5. 胺与环氧乙烷作用	316
6. 醛、酮与胺反应——亚胺的还原	318
7. 硝基及氰基的催化加氢	322
8. 胺、氨与 $C\equiv C$ 双键加成	324
9. 重排	326
第十四章 重氮化及重氮基的变化	329
一、概述	329
二、影响重氮化反应的因素	329
1. 酸的影响	330
2. 反应温度	330
3. 亚硝酸钠	330
4. 芳胺的结构对重氮化反应的影响	330

三、重氮基的取代	333
1. 离子取代反应	333
2. 重氮基的自由基取代	344
四、芳肼	359
1. 用亚硫酸钠还原	359
2. 用氯化亚锡还原	361
五、偶合	361
第十五章 硫化化合物	365
一、概述	365
二、硫醇和硫醚	365
1. 硫代乙酸盐与卤代烃作用	365
2. 乙黄原酸钾(钠)与卤代烃作用及水解	366
3. 卤代烃与硫尿作用——S-烃基硫尿及水解	366
4. 硫醚——卤代烃和硫化钠作用	369
5. 硫化氢、硫醇与烯烃的加成	369
6. 硫代磷酸酯及其水解	371
三、硫代羧酸、硫代酰胺和硫酮	372
四、硫氰酸酯、异硫氰酸酯和硫代碳酰胺	376
五、硫酚	383
1. 磺酰氯用金属还原	383
2. 芳香族重氮基的硫取代	384
3. 二硫化物的还原	384
4. 芳卤原子的硫取代	384
六、砷和亚砷	385
七、其他硫化物	386
1. 与二硫化碳加成	386
2. 有机硫化物的氧氯化	388
第十六章 元素有机化合物	390
一、概述	390
二、金属有机化合物的合成	391
1. 金属与烃的反应	391
2. 卤代烃和金属作用	391
3. 格氏试剂及其与卤化金属的作用	392
4. 金属有机化合物与金属交换	395
5. 金属卤化物在络合溶剂中与烃反应	395
三、有机汞化合物	397
1. 格氏试剂法	397
2. 芳核的直接汞化	399
3. 芳亚磺酸的汞取代	401
4. 混式有机汞的负离子交换	401

四、磷、砷、锑、铋的有机物	403
1. 格氏试剂与磷、砷、锑的氯化物反应	403
2. 有机磷、砷的氧化	404
3. 卤代烃在金属钠存在下与金属卤化物反应	405
4. 烃基卤化磷及烃基磷酸酯	405
5. 卤代烃与亚砷酸钠作用	407
6. 芳核上直接引入砷酸基	408
五、有机锡、铅化合物	409
1. 格氏试剂法	409
2. 卤代烃和金属反应	410
六、硼、铝的有机物	412
七、有机锌化合物	413
八、有机硅化合物	415
1. 硅烷	415
2. 烃基氯代硅烷	415
3. 烷氧基硅烷	415
4. 烃基硅烷和其他基团的引入	416
5. 硅醇与多缩硅醇	420
第十七章 杂环化合物	427
一、概述	427
二、氧杂环化合物	428
1. 呋喃及其取代物	428
2. 吡喃及其衍生物	434
三、氮杂环	438
1. 吡咯、苯并吡咯(吲哚)及咪唑	438
2. 吡啶及其衍生物	446
3. 喹啉及其衍生物	451
4. 吡啶	461
5. 吡唑	463
6. 咪唑	467
7. 嘧啶	471
8. 吩嗪	474
四、硫杂环化合物	475
1. 噻吩	475
2. 其他苯并的硫杂环	478
五、两个不同杂原子的杂环化合物	478
1. 噻唑	478
2. 噁唑	485
3. 吩噻嗪	486
第十八章 缩合	487

一、概述	487
二、脱水缩合	487
1. 醛、酮和活泼甲基、亚甲基的脱水缩合	487
2. 芳烃的氯甲基化	492
3. 羧酸和芳烃的脱水缩合	494
三、脱醇缩合	497
1. 克兰孙缩合—— β -酮酸酯	497
2. 碳负离子和草酸二乙酯的缩合	498
四、加成缩合	502
1. 醛、酮与 HCN 加成	502
2. 安息香缩合—— α -羟基酮	502
3. 碳负离子和 α, β -不饱和羰基化合物加成	502
4. 二烯类的缩合	503
5. 乙炔的加成缩合	504
五、脱氢缩合	505
1. 氧化剂作用下的脱氢缩合	505
2. 催化剂脱氢缩合及三氯化铝作用下的脱氢	507
六、脱卤化氢缩合	508
1. 苛性钠或醇钠为缩合剂	508
2. 氯化铝、氯化锌为缩合剂	509
化合物名称索引	511

第一章 烷烃及芳烃的烷基化

一、概 述

烷烃、芳烃的 C—C 烷基化及 C=C 不饱和键的催化加氢

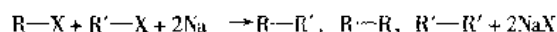
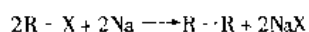
烷烃在有机合成中的用途不大。石油烃的各馏分多为正构烷烃的混合物，由于馏分复杂不易分离；在 70 年代有从石油的重油分中分离出纯净的正十三烷、正十四烷至正十七烷，并且批量生产，含量 G.C. > 99%。但是，多数的正构烷烃，特别是异构烷烃，目前只靠合成或用制备色谱分离得到纯品；或用合成手段制成衍生物，使它与杂质在物理及化学性质上有较大的差异，藉以简单手续分离，然后再复原。

其合成方法：或是形成新的 C—C 键，如乌兹合成、芳烃的烷基化；或是在碳原子上还原（羰基还原及脱去卤原子）以及去掉某些取代基、如失羧；或是醇分子内脱去水生成烯，然后催化加氢。

为了改变产物的性质，也常向取代芳烃的芳核上引入烷基，如用作阻聚剂的叔丁基邻苯二酚、叔丁基对苯二酚、2,6-二叔丁基-4-甲酚等；及作为中间体的异丙苯、二甲甲烷、2,4-二叔戊基酚等等。芳烃的直接引入烷基，是烷基碳正离子的亲电取代反应，当芳核上有推电子取代基占主导时，使烷基化得以进行；过程中，烷基正离子常发生重排，使烷基取代的结果常为异构，丙基以上不能得到正构的烷基化产物，而是得到相当复杂的混合物；因此，在芳核上的正烷基化时，常采用间接方法，如：乌兹合成（碱、避免了异构化）及 α -芳酮的还原。

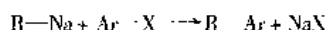
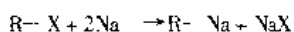
二、烷 烃 合 成（乌兹反应）

乌兹反应是两个相同或不不同的卤代烃用金属钠脱去卤原子，生成碳链加长的烷烃的反应。用单一的卤代烃反应的结果得到单一的、比原来卤代烃碳链加长一倍的烃；用两个不同的卤代烃得到三种不同的烷烃。



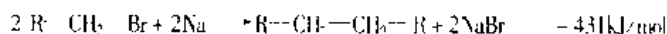
此方法也同样适用于芳烃的烷基化，但是，烷基化以后的芳核虽然芳核上已无卤原子也容易和卤代烃进一步烷基化，反应物的浓度决定进一步烷基取代的比率；尤其在两个有烷基的芳卤烃之间的反应，副反应更为严重。

反应分两步进行，首先卤烃与金属钠生成烃基钠，而后与卤烃进一步反应：生成烃基钠的反应速度决定整个反应速度，烃基钠一经生成，立即与卤烃反应；由于这个原因，使得某些长链的芳烷烃得以乌兹合成，这是小分子的卤代烷比卤代芳烃更容易生成烃基钠。在卤代烃与卤苯的乌兹反应中，卤苯联起来的副产物是很少的，高沸物主要是生成物进一步烃基化的结果。



1107910

乌兹反应是放热相当大的化学反应



由于放热很大，在反应开始时必须控制好，否则由于反应太猛烈而有可能沸腾起来不易控制。为了控制反应温度，在低碳烷的合成中使用溶剂是必要的，以便于搅拌、防止局部过热；常使用的溶剂是石油烃或苯。

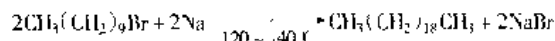
反应速度与反应温度及金属钠的表面积有很大关系。正构卤代烷（伯）随碳链增长而活泼性降低。

沸点高、较大分子的卤代烷进行乌兹反应时，因为分子量大，卤素比率较低，可不用溶剂，生成的烷烃本身就可以当作溶剂；也不必回流，而是把卤烃加热到一定温度（120～160℃）移去热源，用放热维持正常的反应温度 140～160℃。将金属钠一块块地加入，沉积的溴化钠包有金属钠，搅拌是必须的，应尽可能把这些固体物搅拌碎，以防止局部温度过高及由于局部溴烃不足而发生烃基的热解及歧化，同时，使形成新鲜的钠表面继续反应；必要时，把包有很少钠的溴化钠滤除。虽此，热裂及歧化也不能完全避免。

反应完毕，为了处理掉未反应的金属钠（钠过量 20%），向开口桶中慢慢加入水，因为烃的相对密度小，在上面，只要温度不是太高，在这种条件下，水和金属钠小粒作用也并无危险，开口容器随时逸散掉放出的氢气。分出粗品，用水共煮，然后蒸馏或重结晶。依此方法可以合成一系列偶碳数的烷烃，但由于反应温度受常压的限制，只合成十二个碳以上的烷烃（十二烷、二十烷、二十二烷、二十四烷、二十六烷及三十八烷）在合成正十二烷时，要用上部带夹套的冷却的开口反应器，并按比例交替加入溴代正己烷及金属钠，反应缓和后将生成的溴化钠捞出，以便于搅拌。

仲、叔卤代烷和金属钠作用几乎全部分解，不能进行乌兹反应

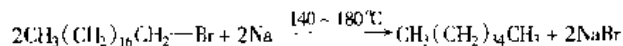
正二十烷分子量^① 282.54，熔点 36.8℃，沸点 343℃，相对密度 d^{20}_4 0.7886，折射率 n^{20}_D 1.4425



10L 搪瓷桶中加入 4.45kg（20mol）溴代正癸烷，加热至 130℃，控制 120～140℃，将 700g（30，mol）用苯洗过的金属钠（切成 15g 左右的小块，浸在苯中）用木棒搅动着，将金属钠一块块地加入；每加一块金属钠，待反应基本完成后再加下一次。搅拌一定要搅底部的溴化钠，以防止局部过热裂解；如果搅拌困难（交替加入溴烷和金属钠），在金属钠过量的情况下将生成的溴化钠捞出，加完金属钠以后再搅拌 20min，冷后用水分解，分出上面油层，以热水洗二次。减压分馏，收集 192～198℃（1.3kPa）馏分，得 1.5kg（51%）。

精制：1.5kg 煮过的产品中加入 150ml 纯苯，加热溶化；冰箱中放置过夜，离心分离出结晶，得 800g，纯度 99.7%（G.C.）^②。

正三十六烷 分子量 506.98，熔点 76℃，沸点 265℃（0.13kPa），相对密度 d^{20}_4 0.764。



5L 烧杯中加入 3.3kg（10mol）溴代十八烷，加热至 140℃ 停止加热，加入 15g 金属钠充分搅拌，把熔化的金属钠打碎，反应立即开始，有溴化钠（蓝色）生成，反应物温度上升至 160℃，保持 140～180℃（放热，自然冷却）于 3h 左右将总数 288g（12.5mol）金属钠块渐渐

① 指相对分子质量，下同

② 指气相色谱法

加入、每次加入不宜太多，否则反应放热很严重（高温下的热裂解是很严重的，如在 250℃ 反应，只得到相当少的产品），加完后再搅拌 20min，在经常搅动下使温度降至 100℃ 以下，小心倾出部分产物；在搅动下向剩余物（NaBr, Na）中慢慢加水，以分解金属钠及溶解溴化钠；分出上面油层与倾出的产物合并，用热水洗二次，放置过夜。

次日，用 5L 苯溶解，放冷过夜使结晶完全；又次日离心分离母液；如此反复用苯处理三次，干燥后在保温下脱色自然过滤，得纯白色产品 1.25kg（50%）熔点 76~77℃。

芳卤化物和卤代烷进行乌兹反应时，总是生成不同比例的三种产物的混合物。两种不同的卤烃进行乌兹反应时，产物总是比较复杂，首先应该考虑它们分离方便。为了得到较好的反应选择性，应该在允许的条件下使用更低的反应温度，以相当慢的速度将混合卤化物加入，以利于首先生成烷基钠而后与卤苯反应。

乌兹反应为强放热反应，一般为 430.54~447.26kJ/mol，为了防止分子量较小的卤代烃在反应中挥发及搅拌方便，一般需要使用溶剂，苯是稳定性较好和沸点适当的溶剂。为了容易反应，把金属钠制成小颗粒，钠的用量为理论的 110%~115%。由于反应放热相当大，最初的引发反应很重要，首先加入一小部分卤代烃混合物，在一定温度下约 80℃ 下搅拌，直至放热反应开始后再继续滴加其余的卤代烃混合物，不要加得太快，加完后再搅拌 1~2h，最后用醇或水处理反应物。

从两个不同的卤代烃用乌兹方法制备芳烷烃，如果它们的反应速度是相同的，应该生成相同分子数的三种产物；实际上，芳卤烃要稳定的多，芳卤烃在金属钠作用下联起来的反应是三个反应中最慢的。一般正溴烷首先和金属钠反应，然后再和积聚的芳卤烃反应，得到较好产率的芳烷烃。当然也发生一些卤烷之间的乌兹反应以及芳烷烃的进一步烷基化的产物。芳香族化合物甲基化的反应速度见表 1-1。

例如，正戊基苯的合成。溴代正戊烷与溴苯的混合物与苯溶剂中的金属钠反应，得到正戊基苯；从分馏的情况看，除正常产物——正戊基苯外，没有反应的卤烃较少，高沸物也不多。高沸物主要是戊苯进一步烷基化的产物——邻二戊基苯。

如果使用甲苯作溶剂，由于甲苯（溶剂）的浓度占绝对优势，烷基进攻甲苯芳核，主要的反应是甲苯芳核的烷基化。产物中甲苯的邻位烷基化产物（邻正戊基甲苯）比正戊苯的产物还多。分离产物中：邻正戊基甲苯 65%；正戊苯 35%。未发现对位和间位产物。见图 1-1 上图。下图是用苯作溶剂从间溴甲苯与溴代正戊烷合成间戊基苯的产物比率。

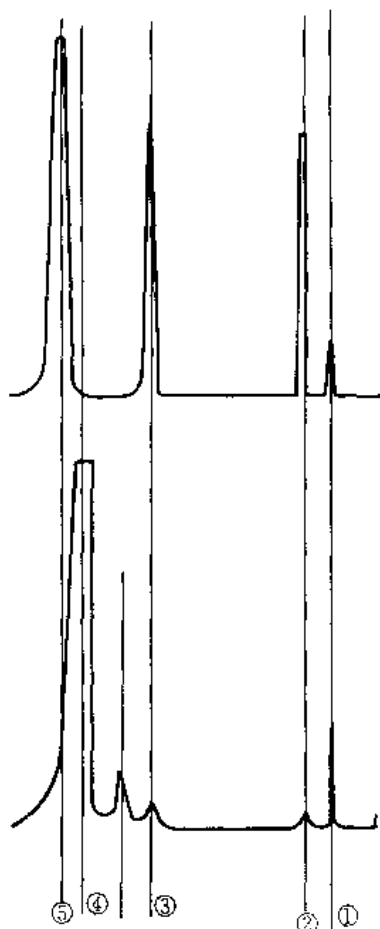


图 1-1 正戊苯合成产物分布
①—苯；②—甲苯；③—正戊苯；
④—间戊甲苯；⑤—邻戊甲苯

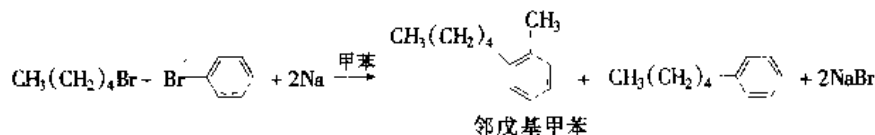
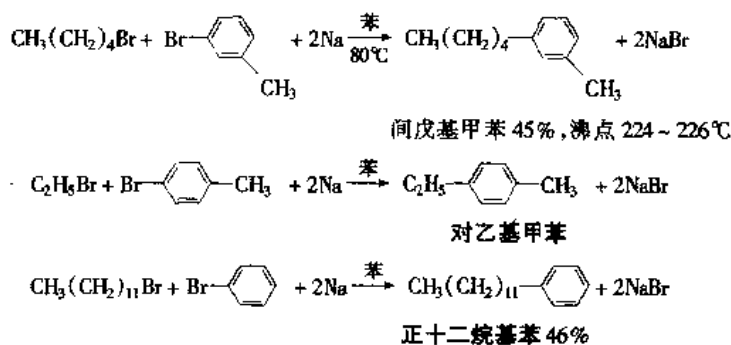


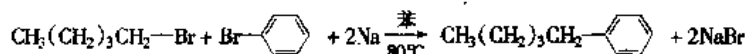
表 1-1 芳香化合物(用过氧化二乙酰)甲基化的相对反应速度

C_6H_6	1	$C_6H_5CH_3$	1.7	$C_6H_5CO_2Et$	5.2
C_6H_5F	2.2	$C_6H_5OCH_3$	0.65	$C_6H_5NO_2$	10
C_6H_5Cl	4.2	C_6H_5CN	12	C_6H_5COph	11
C_6H_5Br	3.6	$C_6H_5COCH_3$	2.4	$C_6H_5C_6H_5$	5

溴代正戊烷与溴苯的混合物和苯中的钠粉反应, 得到正常产物——正戊苯戊基并不是和苯反应, 而是和溴苯在溴的位置上反应的结果。又如: 溴代正戊烷和间溴甲苯在苯溶剂中的钠粉反应, 得到间戊基甲苯, 只很少量的正戊苯(和溶剂苯反应), 如图 1-1。



正戊基苯 分子量 148.25, 沸点 $205.4^\circ C$, 相对密度 $d_4^{20} 0.8585$, 折射率 $n_D^{20} 1.4878$ 。



5L 三口烧瓶配置机械搅拌、回流冷凝器及分液漏斗。

烧瓶中加入 395g (17mol) 用苯洗过的金属钠小粒及 1.8L 无水苯^①, 搅拌下加热至沸, 先加入约 50ml 如下的混合液以引发反应。

1.1kg (7mol) 溴代苯及 1.05kg (7mol) 溴代正戊烷, 混匀。

引发反应后(从放热及金属钠粒的表面变紫蓝色可以判定已经引发)于 4h 左右将其余的混合液慢慢加入(反应放热可以维持回流)反应物由于大量溴化钠而呈深蓝色, 继续加热保温下搅拌 2h; 搅拌下放冷, 慢慢滴入 400ml 乙醇, 再慢慢滴入 500ml 水; 分取苯层, 水洗三次, 分馏, 收集以下馏分, $100^\circ C$ 以前为苯馏分; $100 \sim 180^\circ C$ 为中间馏分; $180 \sim 215^\circ C$ 为粗品, 产物纯度 $> 90\%$; $215^\circ C$ 以上馏分, 约 190ml。

粗品作第二次分馏, 收集 $196 \sim 208^\circ C$ 馏分, 再进行分馏。

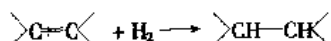
第三次分馏, 收集 $204 \sim 207^\circ C$ 馏分, 得 300g (30%) (G.C.) $> 96\%$, 前馏分再分馏, 可回收 100g; 总收率 40%。

附注

① 苯的用量不能减少, 否则产物更多会进一步烷基化而使产率降低。

三、烯烃及其他 $C=C$ 双键的加氢

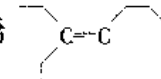
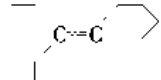
乙烯是最简单的烯烃, 在雷尼镍催化下, 于 $100 \sim 130^\circ C$ 能迅速加氢; 其他烯烃在雷尼镍、钨、铂催化剂存在下, 在室温条件甚至常压即可以进行。为使反应迅速进行, 经常还是在 $100 \sim 130^\circ C$ 及压力条件下进行。烯烃加氢是放热反应。



烯烃加氢的反应速度主要由以下因素决定: ① 烯的结构和空间障碍; ② 催化剂及其状态; ③ 溶剂的影响; ④ 反应温度; ⑤ 搅拌。

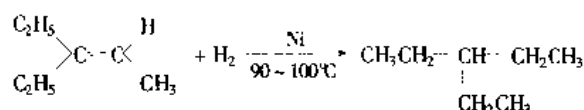
1. 烯烃的结构对加氢反应的影响

烯烃双键两端的取代烷基的数目越多，其加氢就越困难；取代基碳链的支链越多、取代基碳链超过四个碳，也使加氢变得困难；此皆由空间障碍所致。取代程度相同，以相近的反应速度进行加氢。

双键两端的丁基以上的烷基，键角使碳链对于双键有更大的屏蔽作用，它近似于两个取代基的屏蔽作用，使加氢变得困难。如：3-乙基 3 庚烯  能顺利加氢；只比它多一个碳原子的 3-乙基 3 辛烯  的加氢就变得困难多了。

总之，双键的极化程度愈大、空间障碍愈小，就愈容易加氢。

3-乙基戊烷 分子量 100.2，沸点 93.5℃，相对密度 d_4^{20} 0.6982，折射率 n_D^{20} 1.3934。

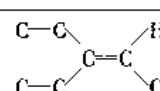
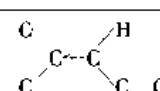
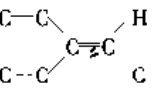
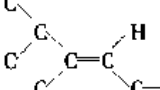
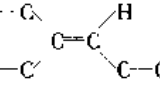
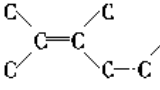
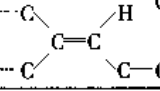
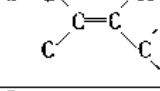
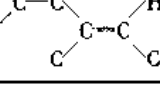
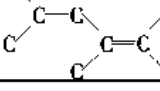


1L 容积的压力釜中加入 150ml (108g, 1.1mol) 3-乙基-2-戊烯、150ml 甲醇及约 15g 雷尼镍，上紧螺栓，依次用氮气、氢气排空；使釜内充氢 5.0MPa 开始摇动及加热，开始的 30s 有约 0.5MP 压降，为溶解氢；而后由于加热，压力上升可达 6.0MP，半小时后加热达 90℃，开始有明显的压降，约 7h 后压力平衡，下降至 1.4 ~ 1.5MP。按计算消耗氢压降 4.6MPa 继续保温 1h，停止加热及摇动，冷至室温后放压、出料。

处理不饱和物，将加氢后的产物用水冲稀，加入少许盐酸以破坏雷尼镍的活性，充分摇荡后分出粗品。在冰水浴中冷却控制 10℃ 以下、慢慢滴入溴素至溴的颜色不再褪去为止（每次加入 2 滴，充分摇动）分去微少水层。然后水浴加热在 40.0 ~ 53.0kPa 减压分馏二次（叔卤原子受热容易脱去 HBr 故先在较低温度下加热分馏以除去溴化物）最后常压分馏，收集 93 ~ 94℃ 馏分，得 77g (70%) 含量 99.5% (G.C.)。

表 1-2 中以相同的条件对下列烯烃加氢，从完成反应的时间比较它们的加氢速度。

表 1-2 烯烃结构与加氢反应速度关系 (100℃)^①

烯 烃 结 构	取代基数目 (以乙烯为母体)	反应完成的 时间/h	烯 烃 结 构	取代基数目 (以乙烯为母体)	反应完成的 时间/h
	3	5		3	4 ~ 5
	3	5		3	5
	3	5		4	> 15
	3 (相当 4)	> 15		3	5 ~ 6
	3	5 ~ 6		3	5 ~ 6

① 以上实例各烯烃的加氢，是在对等体积的甲醇及 10% (质量) 的雷尼镍催化剂，在摇摆式压力釜中，工作压力 2 ~ 5MPa 条件下进行。



共轭二烯是活泼的烯烃，它很容易和 1 分子氢加成。加成产物的组成与使用催化剂种类有关。例如：2,5-二甲基-2,4-己二烯 $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array} - \text{CH} = \text{CH} - \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$ 可以使用铂黑、钯黑、雷尼镍为催化剂在常温加氢，分析加氢产物的组分，在选择性方面，强力催化剂的铂黑的选择性最差，它的加氢产物比较复杂；而催化能力差些的雷尼镍的选择性就好得多，产物比较集中在 2,3-位上加成；得到 90% 的 2,5-二甲基-2-己烯，加氢催化剂活性比较为：铂黑 > 钯黑 > 雷尼镍；使用不同催化剂和 1mol 氢加成，其产物组分如表 1-3。

与烯烃的双键共轭的苯基，共轭效应超过空间障碍的影响，加氢也很容易；至于多个苯环取代基的情况，空间障碍又大于共轭效应的影响，又使加氢变得困难。如果以 3-乙基-2-戊烯比较其苯基取代乙基后的相对加氢速度，见表 1-4。又如：邻丙烯基苯酚，空间障碍较小，双键有较大的极化和电子密度，加速速度很快，在室温即能迅速进行。见表 1-4。

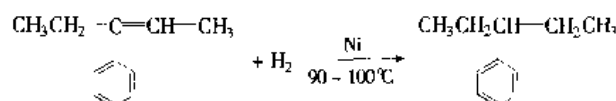
表 1-3 2,5-二甲基-2,4-己二烯在不同催化剂下加氢产物分布

产 物 的 组 分	产物/%			产 物 的 组 分	产物/%		
	铂	钯	镍		铂	钯	镍
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array} - \text{CH} = \text{CH} - \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$ (未反应物)	11	0	0	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH} = \text{C} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	63	86	90
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH} - \text{CH} = \text{CH} - \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	13	6	9	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	17	7	1

表 1-4 不同烯烃在 Ni 10% 温度 100℃ 压力 5MPa 条件加氢反应速度

烯 烃	加氢产物	反应完成 时间/h	烯 烃	加氢产物	反应完成 时间/h
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH}_2 \\ \diagup \\ \text{C} = \text{C} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3\text{CH}_2 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{C} - \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} - \text{C} \end{array}$	5		$\begin{array}{c} \text{ph} \\ \diagup \\ \text{C} - \text{C} \\ \diagdown \\ \text{ph} \end{array}$	> 15(6)
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 - \text{CH}_2 \\ \diagup \\ \text{C} = \text{C} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{C} - \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{ph} - \text{C} \end{array}$	3		$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 - \text{CH} = \text{CH} - \text{C} - \text{C} - \text{C} \end{array}$	< 1

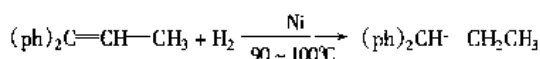
3-苯基戊烷 分子量 148.11，沸点 187.5℃，相对密度 d^{15}_4 0.8755，折射率 n^{20}_D 1.4890。



1L 压力釜中加入 150ml (108g, 0.82mol) 3-苯基-2-戊烯、150ml 甲醇及 15g 雷尼镍，上紧螺栓，依次用 N_2 、 H_2 排空；然后充氢 5MPa，开始摇摆并加热，开始的半分钟有 0.5MPa 降压，为溶解氢。而后由于加热，至 90℃ 以前压力升高可达 6.0MPa。90℃ 开始有明显的降压，约 4h 压力平衡，降至 2.7MPa 再保温 1h，按计算消耗氢压降 3.3MPa 停止加热，冷后出料。

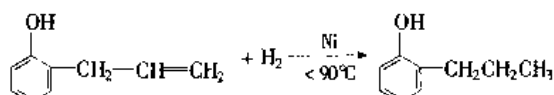
用溴素处理掉烯烃以后，减压分馏，然后常压分馏，收集 185~188℃ 馏分，得产品 90g (75%)。

1,1-二苯基丙烷 分子量 196.30, 液体, 沸点 280℃, 相对密度 $d^{14.1}_{40}$ 1.0995, 折射率 $n^{14.1}_{D}$ 1.5681。




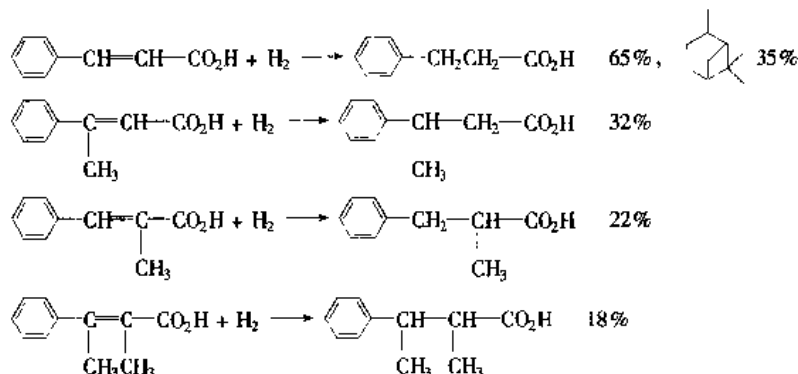
1L 压力釜中加入 150ml 甲醇、150g (0.77mol) 1,1-二苯基丙烯, 这样, 固体物料并未全部浸在甲醇中, 加入 15g 雷尼镍于固体物料上面 (如果先加入雷尼镍沉在液面下, 就不能顺利加氢, 要 15h 以上才能完成反应) 上紧螺栓, 依次用 N_2 、 H_2 排空后, 充氢至 5.0MPa 开始加热并摇动, 最初的半分钟有约 0.5MPa 的压降, 为溶解氢, 而后升温至 90℃ 压力达到最高 (6.0MPa) 随之有明显的压降, 约 6h 后压力平衡, 降至 2.8MPa, 保温 1h 后停止加热及摇动。冷后放压、出料。减压分馏, 产率 > 80%。

邻丙基苯酚 分子量 136.2, 无色液体, 沸点 220℃, 相对密度 d^{15}_{40} 1.015。



1L 压力釜中加入 150ml 甲醇、150ml (153g, 1.14mol) 邻丙烯基苯酚及 10g 雷尼镍, 上紧螺栓, 依次用 N_2 、 H_2 排空后使充氢 5.0MPa, 开始摇动及加热, 从常温一开始就降压, 约 1h 后压力平衡, 按计算耗氢压降至 0.5MPa 冷后放空, 出料, 滤除雷尼镍后减压分馏产品, 收率 80%。

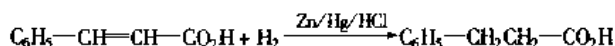
混合类型的共轭双键也是活泼烯, 空间障碍也会造成加氢困难; 如下事实可以比较出加氢难易的变化; 取等分子的萘烯 $\text{C}_{10}\text{H}_{16}$  及下面各物质 1 比 1 (摩尔) 加 1 摩尔氢, 其加氢分配情况如下:



用其他还原氢化的方法也反映出这个氢化的难易程度的变化, 如: 苯丙烯酸及 2-甲基苯丙烯酸用锌汞齐/盐酸还原成苯丙酸及 2-甲基-3-苯丙酸。

>C=C< 可用锌汞齐/盐酸作用加氢 (其方法同羰基的还原) 或用镍铝合金粉末与 15% NaOH 作用; 或在乙酸溶液中使锌粉与 HCl 作用, 都能完成加氢且得到良好的产率。

3-苯丙酸 分子量 150.18, 易溶于苯, 熔点 48.6℃, 沸点 279.8℃, 相对密度 d^{49}_{40} 1.0712。



15L 烧瓶中加入 1.6kg 苔状锌, 加水淹没, 加 70g HgCl_2 制成锌汞齐, 倾去水。烧瓶中加入 2L 水及 3L 工业盐酸, 再加入 600g (4mol) 桂皮酸, 于电热上加热回流 1h 后^①再加入 600g (4mol) 桂皮酸及 2L 盐酸, 回流 6h, 稍冷倾出, 趁温热分出油层, 得粗品。

精制: 以上粗品溶于 0.2 倍苯中, 于 10℃ 放置过夜, 次日滤出, 熔点 > 40℃, 然后减压

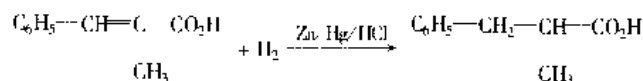
分馏，得 720~780g 产品（60%~65%）熔点 48~49℃

附注

① 反应很猛，约 1h 可以反应完成，此时相对密度较大的桂皮酸还原为氢化桂皮酸（3-苯丙酸）而浮在上面

2-甲基-3-苯丙酸 分子量 164.2，片状结晶，熔点 37℃，沸点 312℃（273℃）

方法一：



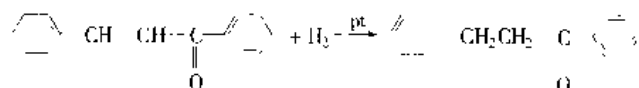
5L 烧瓶中加入 408g 苕状锌用水盖没，将 20g HgCl_2 溶于 100ml 盐酸的溶液分多次加入，半小时后倾去水，加入 700ml 工业盐酸及 300ml 水，再加入 162g（1mol） α -甲基桂皮酸，于电热上回流 8h（反应速度比还原桂皮酸要慢许多）次日分取上面油层，得 160g，减压分馏，收集 163~165℃（1.4kPa）馏分，得产品 112g（70%）熔点 > 32℃。

方法二：

在 15% NaOH 溶液中，85~90℃ 用镍铝合金粉末还原。

α, β -烯醛很难选择加氢，以 1mol 氢只能得到加氢的混合物；完全加氢得到伯醇。烯酮的 $\text{C}=\text{C}$ 键加氢则有很好的选择性，酮的羰基保留；如果使用等摩尔氢，虽然使用了铂催化剂，仍有良好的选择性，如下实例。

1,3-二苯基-1-丙酮 分子量 210.28。



0.1mol 1,3-二苯基-2-烯-1-丙酮溶于 150ml 乙酸乙酯中，加入 0.2g 氧化铂催化剂，用氢排除釜内空气，用氢充满，开始摇动，直至吸收理论量的氢（0.1mol）为止（约 15~20min）如果用 0.1g 氧化铂，则要 3h 才能完成；用 0.5g 氧化铂，只要 3~4min 就可以反应好。过滤，回收溶剂后用 25ml 乙醇重结晶，得 17~20g（81%~85%）熔点 72~73℃。

芳核的加氢

芳核的加氢要比不饱和脂肪族化合物的加氢困难得多，芳核的双键要比一般烯的双键牢固 1.5 倍，加氢是困难的；第一步加氢后生成环己二烯，它立即加氢生成环己烷；反应物中没有加氢的中间产物，只是苯和环己烷的混合物。

苯及同系物的加氢反应速度，在气相及高温时电效应起主导作用；在液相压力釜中加氢，空间因素起主导作用。

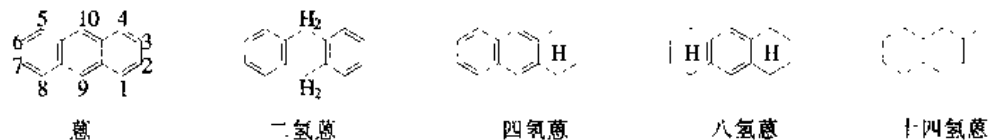
气相中，苯的同系物加氢要比苯容易些，例如，在镍催化剂上，200~220℃ 有 80%~90% 苯被氢化；而苯的同系物在 170~210℃ 即可达到同样的反应程度；在高温、高压及活泼催化剂作用下常常发生支链异构化及开环。

液相及镍催化下，侧链烷基的（ C_3 以下）的大小及构型对苯环的加氢速度没有太大影响，决定其加氢速度的主要因素是苯环的取代程度，取代基越多，空间障碍越大，加氢就越困难；在芳核上每引入一个烷基，其加氢速度将下降 50%，进一步取代则更大降低反应速度；对位二甲苯要比邻二甲苯、间二甲苯更慢些。铂催化剂也反映了立体障碍对加氢反应速度的影响，总的来说，其加氢速度要比使用镍催化快得多；以苯为 100，对二甲苯为 65；1,3,5-三甲苯为 58；比邻二甲苯 32，1,2,3-三甲苯 14 的反应速度快的多。

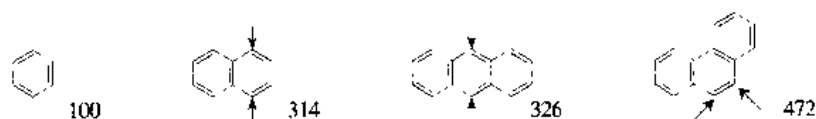
稠环加氢与苯环的加氢的方式不同，它们可以先在活性最高的环饱和，分阶段进行；有不完全氢化的环，例如：二氢萘；然后是其中的一个环饱和生成四氢萘；最后按有取代基的

苯环一样的加氢方式进行，生成十氢萘。

稠环化合物，环之间和取代基相似，是相互影响的；例如，蒽和菲的 9, 10 位置，受两个苯环的影响，在该位置上首先加氢；在以后阶段的加氢无论如何都是以显著缓慢的速度进行，尤其在最后阶段，可以看作是有数个烷基取代的苯环，例如：蒽加氢的最后阶段可以看作是四个烷基取代的苯环。



比较稠环化合物加氢的第一阶段（电效应起主导作用）以苯环的加氢速度为 100 相比较。



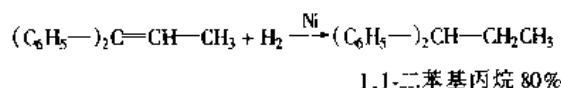
2. 催化剂的状态





常用的催化剂有 Ni、Pd、Pt，其雷尼镍最常用。

催化加氢的过程，在气相中，氢向吸附的烯烃撞击，反应速度和烯烃的浓度无关。

催化剂表面的一部分供氢吸附，在这部分表面上的吸附是自由竞争，虽然催化剂表面在反应中只有 5% 是自由的，它吸附氢的数量已足够使反应在这部分表面上进行。为了增大氢的吸附，在室温或某一温度下，氢在镍催化剂上预先吸附是有益的；也有人提出相反的意见，各具片面性。这点是可以肯定的：在雷尼镍上吸附一定数量的氢对某特定的烯烃的加氢，它的活性有最高值。因此，氢及不饱和物在雷尼镍表面上的吸附占有比例对于加氢的活性有很大意义。

极性大的烯容易被雷尼镍吸附，如果双键的一端空间障碍大，而另一端又比较小，这样的吸附造成严重的屏蔽，使氢不能被吸附而加氢困难；使镍在常温先吸附不是太多的氢以减少烯烃的吸附比例，对反应有利。如：1,1-二苯基-1-丙烯的加氢在摇摆釜中，雷尼镍催化加氢，按通常的操作是把雷尼镍和溶剂加到一起再加二苯丙烯，加氢的反应速度很慢，要 17~18h 才能完成；如果在最后加镍，把镍放在固体的物料上面，在排空及充氢过程中催化剂表面也就预先吸附了一些氢，这样，反应就能顺利地 6h 左右完成。



如果在雷尼镍上吸附了饱和的氢，吸附的氢阻止了四取代乙烯的吸附，使反应不能进行；如：三取代的 2,3-二甲基-3-己烯  能被氢饱和；试样混合物中的四取代的 2,3-二甲基-2-己烯  未能加氢，仍被保留（图 1-2②）。当继而用未预先吸附氢的镍催化加氢，仍能使其中的四取代乙烯完全氢化（图 1-2③）。这里证明，预先吸附大量氢的雷尼镍催化剂，它阻止了四取代乙烯的吸附，对它的加氢失去活性。充分吸附氢的雷尼镍对于三取代乙烯，仅有很少的活性，尤其是对于空间障碍大的三取代乙烯，如：2-甲基-2-己烯  及 5-甲基-4-壬烯 ，它们很少能从雷尼镍上提取到预先吸附的氢。

雷尼镍在压力釜空间，能吸附大量氢，例如，在 70℃、压力 4.0MPa 每克雷尼镍可以吸附 700~800ml 氢，从上述的实例证明“吸附”多量氢的结果是形成“安定”的吸附复合物，

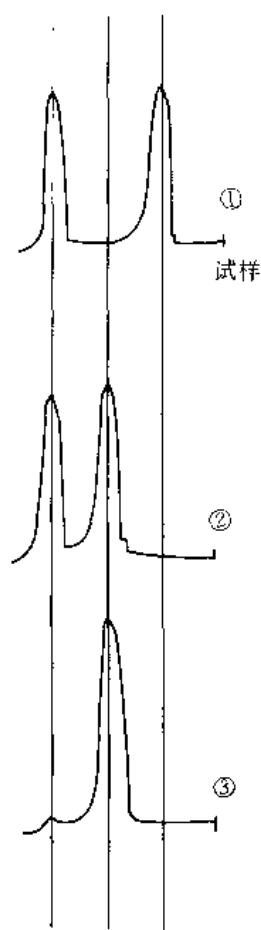


图 1-2 镍催化
剂的加氢活性

- ① 2,3-二甲基-3-己烯;
② 2,3-二甲基己烷;
③ 2,3-二甲基-2-己烯

使氢与镍表面的结合能增加；其结果，使催化剂对于烯烃的吸附困难，对于空间障碍大的不饱和烃的加氢失去活性；由于以上原因，烯烃不能（或者很少）从雷尼镍上提取到预先吸附的氢。

雷尼镍的粒度和中毒

雷尼镍的粒度不宜过粗或过细，过粗则比表面积小，过细则部分破坏了雷尼镍的结构，两者都使活性降低，一般以 40 目为宜；在水中能比较迅速地沉降。一般经验检验其活性的方法是：从浸泡溶剂中取出少量雷尼镍在滤纸上挤出溶剂后于日光下或红外灯照射让它干燥后，在 10s 内能自燃，这样的雷尼镍认为是好用的。

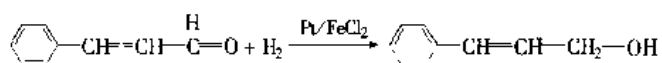
卤（ X^- ）硫、能使雷尼镍中毒，为此，反应物在加氢前必须除掉卤化物及硫化物，然后再去加氢。

加氢速度和催化剂的用量似乎不是简单的正比关系。雷尼镍在用过之后仍有活性，有时可以连续使用 5 次以上，见 *N,N*-二乙胺基丙腈的加氢。

在镍催化剂的加氢中，酮的还原比较困难些，当碳碳双键（活泼的）加氢时，酮的羰基可以保留。

3. 溶剂的影响

在压力釜液相加氢时，溶剂既影响到反应速度也影响到反应进行方式。电解质的组成对催化剂表面上不饱和化合物活性和吸附有影响，即溶媒电场对加氢化合物的偶极作用。例如：苯丙烯醛在乙醇溶剂中添加少量氯化亚铁及乙酸锌，在铂催化下加氢时，有选择地在羰基加氢。



溶剂的性质对催化剂吸附氢的数量按下列次序递增：醇 < 水 < 碱性。

例如：用很容易反应的邻硝基酚从催化剂本身提取吸附氢，发现随碱浓度降低、提取到的氢也逐渐减少。

碱的浓度/(mol/L)	0.01	0.05	0.1	0.5	1.0	5.0
提取到的氢/(ml/g)	105.7	107	113.2	113.6	114.7	125.2

溶剂的性质对催化剂吸附氢的活化能按下列次序递减：醇 > 水 > 碱。为了使吸附氢有较高的活性，常用甲醇、乙醇作溶剂。例如：用反应能力较弱的饱和化合物，顺丁烯二酸钠盐在碱性水溶液中从催化剂本身提取氢，发现，随碱的浓度的增加，所提取到的氢大幅度减少。

碱的浓度/(mol/L)	0.01	0.05	0.1	0.5	1.0	5.0
提取到的氢/(ml/g)	67.4	68.4	60.3	—	36.5	25.8

前者检查吸附氢的数量变化；后者检查吸附氢的活性变化。不同溶剂及碱浓度的改变影响到催化剂表面上氢的状态；碱性、增加氢与催化剂表面的结合能，降低了催化剂吸附氢的


活性，使反应速度降低。

对于在催化剂表面上吸附很弱的、如多取代乙烯，溶剂的存在还改变不饱和物质在催化剂表面的填充程度，增加溶剂的用量会导致吸附的减少和反应速度增加。如前述各三取代乙烯的加氢，当与溶剂甲醇的体积比为 1 比 1，能顺利加氢；如果把甲醇的用量减少一半，则反应速度大幅度下降。

溶剂对于加氢速度的影响，主要考虑溶剂的性质方面：介电常数、pH（对不饱和物的极化作用）及溶剂的用量。

反应能力很强的（空间障碍小的）硝基物、共轭二烯，能从催化剂提取到大部分氢；空间障碍大的，三取代乙烯、四取代乙烯没有提取到预先吸附的氢。

4. 搅拌及反应温度

因为压力釜中液相、镍催化加氢是非均相的，搅拌直接影响到反应速度，尤其对四取代乙烯这些空间障碍较大的烯烃的加氢，例如：2-甲基-2-辛烯  在摇摆釜内加氢的反应速度是很慢的，几乎不能加氢；而在有电磁搅拌、并且搅拌得很好的立式釜中则能进行加氢。提高反应温度使反应速度增加，反应过程中不要使温度升降太大，降到室温后再升温不能使催化剂恢复到原有的活性；尤其不能放冷过夜，应该不间断地完成反应，在该试验中就遇到这个问题。

5. 压力釜的构造及实际操作

压力釜为不锈钢材质，有一定的标定容积，其附属设施：电加热、温度自控装置及搅拌，搅拌的形式有摇荡式釜、电磁搅拌或脉冲控制的搅拌；使用压力不高的也有用密封轴动搅拌。釜盖上有两个或四个手柄、热电偶温度计接自控仪表、压力表及管线上的压力表，用作出、入料的插底管、进气和排空阀门。能与物料接触的部分均为不锈钢材质。釜用电或蒸汽加热，釜内有冷却水管。图 1-3 200L 压力釜示意图。

一般应尽量避免打开釜盖（1L 釜多为每次打开，无加料管）靠插底管在搅拌的情况下进出物料及洗釜。摇荡釜不能籍搅拌出入料及洗釜，附属设备也少。它是每次进出料都要打开；封、启釜盖时要垂直移上、移下，以免碰击接口影响密封；要分次、对称地松动或上紧螺栓。打开后先用溶剂清洗釜盖接口，用吸管搅动着、减压吸出物料，然后洗釜或继续投料。用漏斗加入要加氢的物料及部分溶剂，加入雷尼镍并用剩下的部分溶剂洗净。用绸布把接口擦拭干净。小心放下釜盖，上紧螺栓即可操作。

首先充氮气约 0.15~0.2MPa 然后放空，再充氮一次放空；如充氮一样，再充氢两次及放空，但不要放尽，最后充氢至所要的压力；并开始加热及搅拌（加氢须连续完成，如果经放冷过夜，次日催化剂将失去活性，须重新补加）直至按下式计算吸收了理论量的氢；压力不再下降，再保持 1~2h 后再停止加热及搅拌，冷后放去余压；如果来不及放冷，依物料的稳定性能带不高的余压过夜。

计算经验公式：

$$P = \frac{0.0821 \times N \times T}{V}$$

式中 P ——计算耗氢量，以压降 MPa 计；

N ——投入物料需要 H_2 的量，mol；

T ——绝对温度（反应温度 + 273），K；

V ——压力釜内投料后的剩余空间，以升计，L。

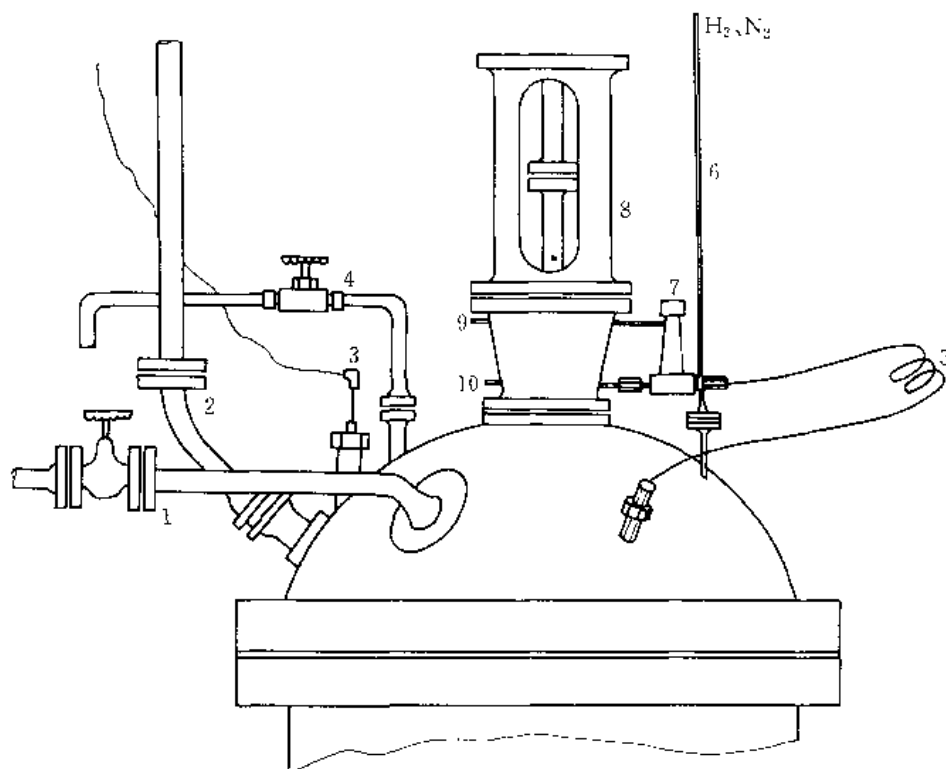


图 1-3 压力釜构造图

- 1—插底的进/出料口(φ37mm); 2—泄压防爆口(φ78mm); 3—热电偶; 4—减压阀门;
5—压润滑油的连通管; 6—氮、氢的来源及放空管道; 7—润滑油贮存;
8—密封轴动搅拌; 9—冷却密封用的水出口; 10—冷却密封用的水进口

应该注意几个问题：①压力釜必须静电接地；②放氢气时，在管线内的线速度应 $< 5\text{m/s}$ ，以防引起静电打火；③如果使用大量氢气，可以从氢气钢瓶的容积及压降计算耗氢量。

$$Pa = \frac{(P_1 - P_2) Va}{V}$$

式中 Pa ——从钢瓶 a 中用掉的氢。为压降或部分压降（使用一瓶以上的氢气）；

P_1 ——使用前钢瓶 a 的压力；

P_2 ——使用后钢瓶 a 的压力；

Va ——钢瓶 a 的容积（钢瓶上有钢印明确）；

V ——压力釜内投料后的剩余空间，以 L 计。

四、格氏试剂法

格氏试剂和水、醇的反应生成烷烃和 Mg(OH)X 。

格氏试剂和活泼卤烃、硫酸酯、磺酸酯反应后水解得到碳链增加的烷烃。

1. 格氏试剂用水或醇分解

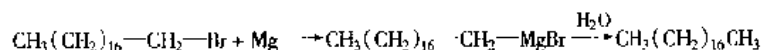
烷基卤化镁水解时生成烃、氢氧化镁及卤化镁，为了分离方便，也可以加入氯化铵或稀酸，使镁的氢氧化物生成盐而溶于水，这样就分层很清楚。

当制格氏试剂的乙醚中含有较多水分，则生成相当多的烷基偶联的产物，如：从溴代十八烷制取格氏试剂，水解得到正十八烷、微量消除反应产物 1-十八烯及不是太少的偶联产物

正三十六烷。

作为制备格氏试剂的副反应：偶联反应，分子内消除及还原反应，都是格氏试剂和卤烃的反应，尤其和活泼卤烃反应。

正十八烷 分子量 254.50，冰点 27.5℃，熔点 27.6 ~ 28℃，沸点 305 ~ 307℃，相对密度 d^{20}_0 0.777。



10L 三口烧瓶配置回流冷凝器及分液漏斗。

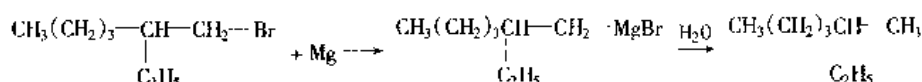
烧瓶中加入 264g 镁屑，用无水乙醚盖没，加入 150ml 如下配制的溶液：3.31kg (10mol) 溴代十八烷及 3L 无水乙醚混匀。

加入几小粒碘引发反应后，于 4h 左右将其余的混合液慢慢加入，加完后加热回流 6h，冷却后用水小心分解，以盐酸调正水溶液 pH5 ~ 6，分出乙醚层，回收乙醚后得粗品；水层用 5L 热苯提取，回收苯后得含三十六烷的粗品；粗品合并，加热熔化混匀，放置过夜，次日滤除析出的三十六烷结晶。粗十八烷用浓硫酸洗 3 ~ 4 次，水洗二次，以无水碳酸钠干燥，减压分馏，收集 185 ~ 187℃ (2.7kPa) 馏分，得 1.5 ~ 1.77kg (60% ~ 70%) 纯度 > 99% (G.C.)^①。

附注

① 如果要求色谱纯级的产品，为了除去十八烯，将产品多次减压蒸馏（每次蒸去 3/4），把每次蒸馏的剩余物收集起来，再蒸馏，得到不含十八烯的产品纯度 > 99.7% (G.C.)。

3-甲基庚烷 分子量 114.23，沸点 119℃，相对密度 d^{20}_0 0.70583，折射率 n^{20}_D 1.3985。



10L 烧瓶中加入 400g 镁屑，以无水乙醚盖没，引发后慢慢加入如下配置的溶液。

2.9kg (15mol) 溴代异辛烷及 3L 无水乙醚，混匀。

加完后再回流 2h，冷却后从分液漏斗慢慢加入 4L 水以水解，最后加入稀盐酸使分层清楚，分出乙醚层，回收乙醚后仔细分馏，收集 117 ~ 119℃ 馏分，得 750g (44%)^①。

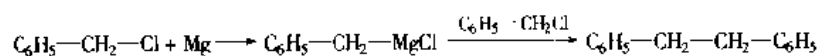
附注

① 分馏剩余的部分减压分馏，收集到 600g 溴代异辛烷馏分；更高沸点的馏分 143 ~ 144℃ (1.3kPa) 为偶联的产物 5,8-二乙基十二烷，得 400g。此次虽然回流 2h，尚有相当多的镁未反应，如果回流更长时间，联起来的产物会更多。

2. 格氏试剂和卤代烃反应

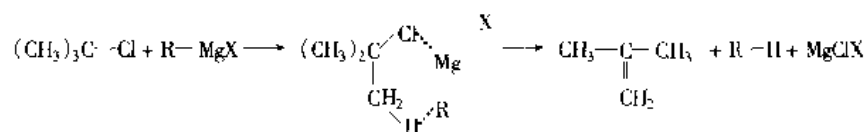
格氏试剂和卤代烃的反应主要有两个方面：①格氏试剂作为亲核试剂参与卤代烃发生偶联反应；②格氏试剂作为碱参与反应时，使卤代烃发生分子内消除反应，产物是烯和还原产物为烷，反应是络合物状态完成的。

依卤代烃的性质决定反应方向，和烃基的结构有关，伯卤代物和格氏试剂反应，主要发生偶联，例如：在制备（正十八烷基溴化镁）格氏试剂时就有约 32% 发生了偶联；氯代苄是活泼卤烃，与无水乙醚中的镁反应，生成的格氏试剂在沸腾的情况下很容易和氯化苄反应，得到 > 65% 产率的 1,2-二苯乙烷。

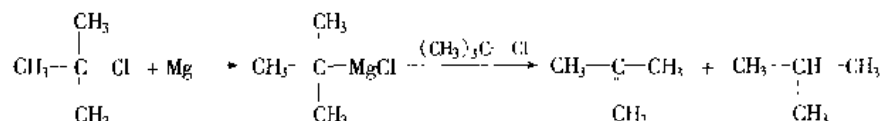


仲、叔卤代物很活泼，叔基的空间障碍大，不容易生成络合物发生偶联；仲、叔卤烃无论是制备格氏试剂或作为亲电试剂与格氏试剂反应（实际上是同样的）都难以得到良好的产率，一般为 15% ~ 20%，反应要求使用新鲜的细小的镁屑，良好的无水乙醚及低温反应。

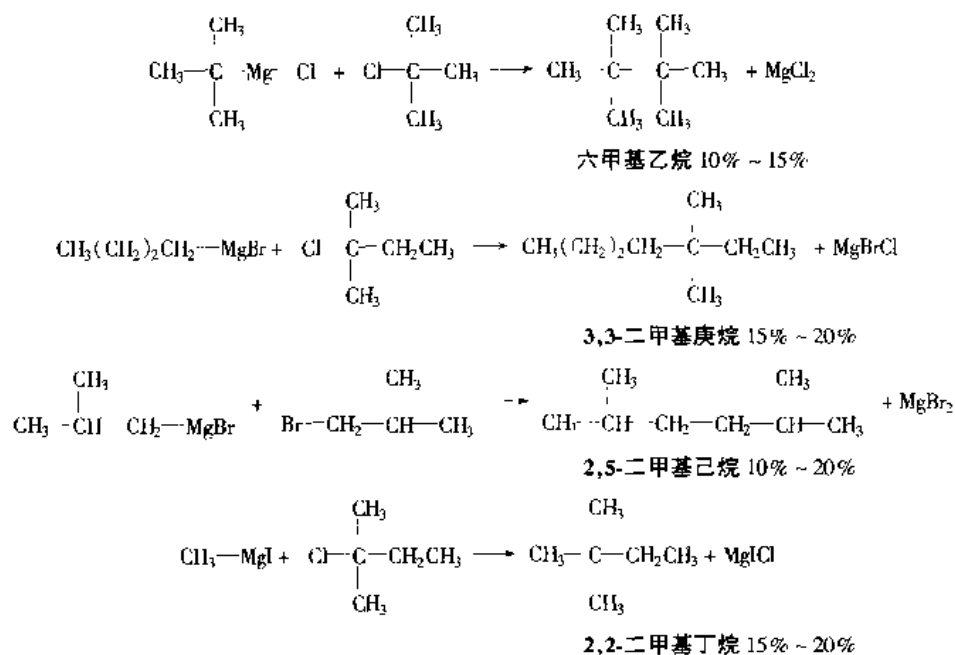
大量的副反应产物是格氏试剂作为碱参加反应，叔卤化物发生了分子内消除——生成叔烯；同时格氏试剂烷基部分发生了还原得到烷。可以下式表示。



仅以氯代叔丁烷在 10℃ 以下和无水乙醚中的镁反应为例：



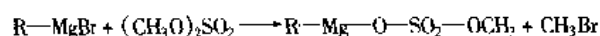
正常反应如下：



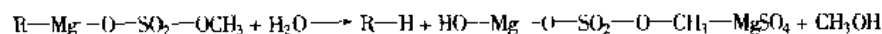
3. 格氏试剂和硫酸酯、磺酸酯反应

格氏试剂和硫酸酯、磺酸酯反应的烷基化，经常使用的是硫酸二甲酯、硫酸二乙酯（其他硫酸酯则很少用）依硫酸酯的用量、反应可按两种方式进行：

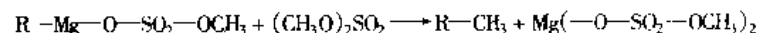
和欠量的硫酸二甲酯（硫酸酯加入至格氏试剂中）反应如下式：



水解后得到碳链没有增长的烃。



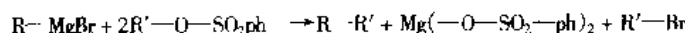
如果使用过量的硫酸二甲酯，得到增长一个碳原子的烃。



由于以上原因，产品的质量得不到保障；操作又有许多不便，在烷烃的合成中一般不用此法。

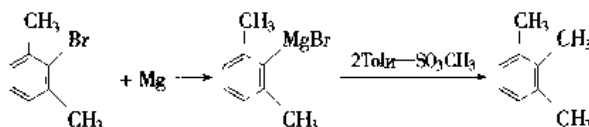
格氏试剂和磺酸酯反应得到增长碳链的烃，常用的磺酸酯是对甲苯磺酸酯、对溴苯磺酸酯，它们可由相应的磺酰氯方便地制得。

格氏试剂和磺酸酯的反应也应该使用过量的，即使用多于两个分子的磺酸酯。



如果主要产物和副产物的沸点差别较大,可以借分馏法分离。

1,2,3-三甲苯 分子量 120.20, 熔点 -25.37°C , 沸点 176.1°C , 相对密度 $d^{20}_{40.8944}$, 折射率 $n^{20}_{\text{D}}1.5139$ 。



5L 烧瓶中加入 100g 镁屑,用无水乙醚盖没,加入 10ml 碘甲烷,几分钟后开始反应,缓和后将 545g (2.9mol) 2,6-二甲基溴代苯与 250ml 无水乙醚的混合液于半小时左右加入,反应缓慢,不要冷却。待反应几乎要停下来时再加热回流 5h。然后将 545g (2.95mol) 对甲苯磺酸甲酯溶于 500ml 无水乙醚的溶液于 1h 左右加入^①,再回流 5h,放置过夜。次日用水分解,分出乙醚层,回收乙醚后用金属钠在 110°C 处理掉未反应的二甲基溴苯^②,过滤后减压分馏,收集 $72 \sim 75^{\circ}\text{C}$ (4kPa) 馏分,得 90g (25%)^③。

附注

① 把加料次序颠倒过来可能会好些。

② 尚有不是太少的未反应物,应把制格氏试剂的乙醚增加至 500ml,回流时间也应该再延长。

③ 对甲苯磺酸甲酯用量不能低于理论的 6mol;本试验只用了 3mol,故产率低。

五、芳烃的烷基化

用乌兹方法及格氏试剂方法使芳烃的烷基化在前边已经叙述。

芳烃与卤代烃、烯烃、醇在酸催化剂如: $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 、无水 AlCl_3 、硫酸或磷酸存在下缩合,得到烷基化的芳烃,是弗-克反应及其变法。也有用无水 HF 的实例,能得到很好的产率,但应注意安全。

弗-克反应由于酸(催化)的作用,作为中间物的碳正离子会发生复杂的异构化——碳链的移变(邻基迁移),所以,只有第一碳正离子的甲基、乙基;第二碳的异丙基、仲丁基;第三碳正离子的叔基的反应能得到正常产物。其他正构烃基的引入芳核常采用前边叙述的乌兹方法,或间接方法——如 α -芳酮的还原来制取。

1. 碳正离子的重排——异构化

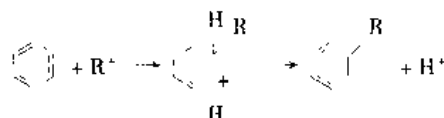
在强酸如质子酸、超酸(100% H_2SO_4)或无水 AlCl_3 作用下,和碳原子相连的、如卤原子或其他原子团带着成键电子对离去、形成碳正离子;碳正离子中间物可以发生重排,重排是与碳正中心相邻碳上的氢原子、烷基(通常是甲基)或是芳基带着成键电子对向电正中心作 1,2-迁移,是分子内进行的从背面进攻碳正中心,生成新的更为稳定的碳正离子;并且不是停止在重排的第一阶段,总是向更稳定的形式重排下去。

重排的迁移基受电性的影响,如: $\text{Ph}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl}$ 在无水 AlCl_3 作用下和苯缩合,只

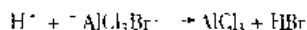
当 $>40^{\circ}\text{C}$ 才顺利进行,形成的伯碳正离子的相邻碳原子上的氢原子($\alpha\text{-C-H}$)由于原子双键的拉电子作用,它只有较低电子云密度,不能形成稳定的碳正中心,氢不发生迁移(不重排)缩合的结果得到正常产物 $\text{Ph}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{Ph}$ **1,3-二苯基-1-丙酮**。

重排需要能量,低温能阻止仲基作为正离子与 AlCl_3 形成离子对的进一步重排。当氯代正丙烷在三氯化铝作用下和苯反应,得到 30% 的正丙苯和 70% 异丙苯;若在 $<0^{\circ}\text{C}$ 反应,则主要产物是正丙苯。

被催化剂极化了的芳烃带部分负电荷的碳原子与烃基正离子反应。



质子与 AlCl_3Br 作用，再生成催化剂 AlCl_3 ，同时生成 HBr 从反应物中放出。



还有部分是以络合物状态（有颜色）存在，只当水解后才分离出来，所以，无论如何，氯化铝的用量也应该在 $0.05 \sim 0.1\text{mol}$ ，其用量和络合物的稳定性有关；即，和电性及空间障碍有关。如：从四氯化碳在三氯化铝作用下和苯缩合、制取三苯基氯甲烷，由于中间物正离子的稳定性，三苯基氯甲烷与氯化铝的络合物一直保留到最后，所以，在合成中应该使用理论量的 AlCl_3 ，即 1mol CCl_4 比 1mol AlCl_3 ；又如：在四氯化碳中和欠量的苯缩合制取二苯二氯甲烷（制取二苯甲酮的中间体） AlCl_3 和二苯二氯甲烷络合，这个络合物也是保留到最后——也须使用等摩尔的 AlCl_3 。

对于那些中间络合物不稳定的反应，如：从氯苯和苯缩合制取二苯甲烷；从二氯乙烷制取1,2-二苯乙烷氯化铝的用量可以减少到 0.05mol 。

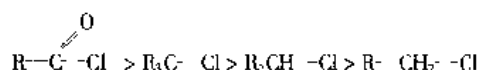
反应必须使用搅拌，因为无水氯化铝和液态的反应物分为两相，随着反应的进行，固态的氯化铝逐渐消失在反应物中，形成络合物的中间过程，经水解后分出得到产品。

卤代烃与芳烃的缩合反应速度是很快的；依催化剂、卤代烃卤原子及烃基结构大致有以下规律：

缩合催化剂的强弱： $\text{AlCl}_3 > \text{FeCl}_3 > \text{SnCl}_4 > \text{ZnCl}_2$ ， AlBr_3 比 AlCl_3 强得多。

卤代烃卤原子的活泼次序： $\text{Cl} > \text{Br}$ ，碘烃基本不用（ AlCl_3 催化剂）。

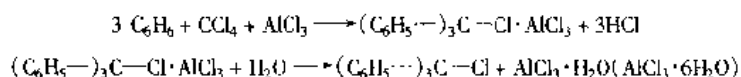
卤代烃的烃基结构对反应速度的影响（ AlCl_3 催化剂）：



CHCl_3 、 CCl_4 在 AlCl_3 作用下与苯的缩合生成三苯甲烷、三苯基氯甲烷；虽然苯是很过量的，由于空间效应的影响和中间络合物稳定， CCl_4 与苯的反应不能生成四苯甲烷。

三苯基氯甲烷的三个苯基参与三苯甲基正离子电荷的分散，与氯原子近于离子键、容易水解，为此，在后处理时加入一些氯化乙酰或 PCl_5 ，以使三苯甲醇重新氯代。

三苯甲基氯（三苯基氯甲烷） 分子量 278.77，无色针状结晶，易溶于苯，熔点 $110 \sim 112^\circ\text{C}$ 。



15L烧瓶中加入7L无水苯及1.88kg（12mol）无水四氯化碳，安装回流冷凝器及吸收用的导气管，在冰水浴中冷却。

保持反应温度在 $15 \sim 25^\circ\text{C}$ 之间（必须在较低温度）分若干次加入1.34kg（10mol）无水氯化铝，反应很快，可摇动或搅动，有大量 HCl 放出，反应物逐渐变为棕红，约2~3h可以加完，放置过夜。次日蒸汽浴加热赶尽氯化氢并使反应完成。

水解：2.5L盐酸及3kg碎冰的混合物、搅拌着维持 25°C 以下^①慢慢加入上面反应物，充分搅拌，立即分去水层，再用5%盐酸洗（ $2 \times 2\text{L}$ ）直至苯层颜色由棕红变为土黄色，以无水氯化钙干燥至少40h，水浴加热回收苯最后用减压收尽，稍冷，加入60ml氯化乙酰或

20ml PCl_3 , 加热, 然后在经常搅动下冷却, 使析出松散的结晶, 全冷后滤出, 以少许冷苯冲洗二次, 洗去绿色物至微黄绿色, 真空干燥^②, 得粗品 1.04kg, 熔点 $110 \sim 112^\circ\text{C}$ 。

母液尚可回收 400g 熔点 $107 \sim 110^\circ\text{C}$ (总收率 51%)^③。

精制: 用 1V/W^① 苯重结晶, 摇动下冷却, 全冷后滤出, 冷苯冲洗一次, 真空干燥^②得产品 1.0kg 无色针状结晶, 熔点 $110 \sim 112^\circ\text{C}$ 。

附注

① 水解温度不能高出, 否则产品会分解, 加入氯化乙酐或 PCl_3 是为了把分解物要变回来, 也可以用其他氯化剂, 如 SOCl_2 。

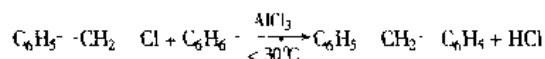
② 也可以直接风干。

③ 产率低的原因可能是保温时间不足, 有部分二苯甲酮生成。

芳烃烷基化的 F.C 反应, 由于烷基引入后使芳核的电负性有所增加, 使以后的亲电取代更容易些 (除非空间效应很大) 所以, 一般不停留在单取代阶段, 为了在芳核上只引入一个烷基而尽可能减少多取代物, 就要使用过量的芳烃, 一般要过量 6~8 倍, 虽然如此, 也还有相当一部分多取代物。

下面实例的中间络合物不稳定, 只使用很少的 AlCl_3 催化剂。

二苯甲烷 分子量 168.24, 无色低熔点结晶, 熔点 25.3°C , 沸点 264.3°C , 相对密度 $d^{20}_4 1.0060$, 折射率 $n^{20}_D 1.5753$ 。



2L 三口烧瓶安装机械搅拌、温度计及分液漏斗, 用水浴供冷却和加热。

烧瓶中加入 625g (8mol) 无水苯^①及 10g (0.074mol) 无水氯化铝, 开动搅拌、控制温度低于 30°C 慢慢滴入 127g (1mol) 氯化苄 (开始的 1/3 有升温, 而后的放热和放出 HCl 吸热平衡) 约 2h 可以加完, 加完后加热至 80°C 以赶尽 HCl 至冷凝器开始有回流, 冷却后加入 100ml 冷水, 加热回收苯或水蒸气蒸馏, 共回收苯 556g。回收苯后的产物分去水层, 得粗品 153g 减压分馏, 收集 $120 \sim 130^\circ\text{C}$ (1~1.3kPa) 馏分, 得淡黄色液体 113g (67%)^② 冷却后结晶。

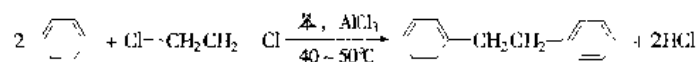
附注

① 工业纯苯经蒸馏除去水

② 蒸馏的剩余物为进一步烷基化的产物。产品的淡黄色再重新蒸馏也不能除去; 可能是铝带人的、也可能是未知氯化物; 如: 在苯和 CCl_4 、氯化铝催化、水解制二苯甲酮也遇到此问题, 可用 70% H_2SO_4 在 $110 \sim 120^\circ\text{C}$ 处理。

氯苄不及苄氯活泼, 二氯乙烷与苯的缩合要求稍高一些的反应温度才能完全。

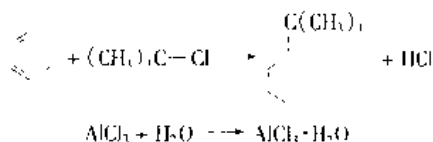
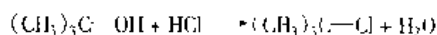
1,2-二苯乙烷 分子量 182.27, 白色针状结晶, 熔点 52.2°C 。



2L 三口烧瓶配置机械搅拌、分液漏斗、回流冷凝器、温度计及电热套。

烧瓶中加入 1.2L 无水苯及 15g 无水氯化铝, 开动搅拌并加热至 40°C , 维持 $40 \sim 45^\circ\text{C}$ 从分液漏斗于 2h 左右滴入 200g (2mol) 1,2-二氯乙烷, 加入 1/3 后开始有 HCl 放出, 用水吸收, 加完后加热回流 2h, 以赶除 HCl。冷后加入至 1L 水中, 充分搅拌, 深棕色的反应物变为黄色, 回收苯, 剩余物减压分馏, 收集 $135 \sim 145^\circ\text{C}$ (1.3kPa) 馏分 (有升华物) 得 210g (57%) 剩余物 $100 \sim 120^\circ\text{C}$ ^①。

① V/W 表示体积质量比。



10L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计及分液漏斗。

烧瓶中加入 2.34kg (30mol) 无水苯及 400g (3mol) 无水氯化铝^①，保持 20~30℃ 搅拌着加入 450g (6mol) 叔丁醇，加完后再搅拌 4h，放置过夜。次日将反应物倾入加少量盐酸的大量碎冰中，充分搅拌，分出、水洗，回收苯，分馏，收集 167~170℃ 馏分，得 450g (66%)。

附注

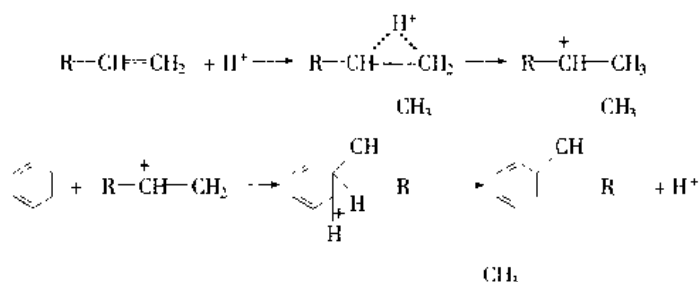
① 如果用氯代叔丁烷， AlCl_3 的用量可以减少至 1mol。

酚类很容易烷基化，叔醇也很容易发生消除反应，使用磷酸即可顺利完成叔醇的内消除及酸催化下的缩合。

使用叔丁醇用于邻苯二酚、对苯二酚的烷基化的合成中，由于副产物多、质量较差，不如直接使用烯烃的方法好。

4. 烯烃与芳烃的缩合

烯烃在酸催化下经碳正离子中间过程与芳烃的缩合是亲电取代。催化剂“酸”使芳核极化，同时与烯的不饱和键质子加成，生成碳正离子；在芳核的电负性较大的位置上取代，放出质子，得到烷基化的芳烃。



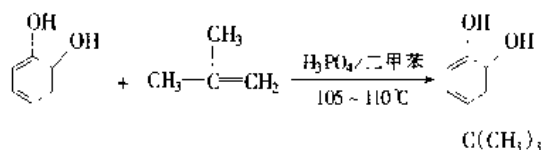
烯烃与芳烃缩合的反应速度依其质子化速度： $\text{CH}_3-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2 > \text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}_2 > \text{CH}_2=\text{CH}_2$

又因催化剂不同而有很大区别，例如：乙烯与芳烃缩合，用无水 AlCl_3 为催化剂的反应温度为 70~90℃；而用 BF_3 为催化剂的反应温度为 20~25℃ 就可以了；又如：丙烯和苯在 96% H_2SO_4 催化下，在 0℃ 就生成了异丙苯。

最常用的催化剂是：硫酸、磷酸、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 及氯化铝，磷酸是缓和、安全的催化剂，更主要的是它不会引起烯烃的聚合，在酚类烷基化时，因为产物本身的阻聚作用，所以不考虑聚合的问题。

邻苯二酚在二甲苯溶剂中以磷酸为催化剂通入理论量的异丁烯，得到 68%~70% 收率的叔丁基邻苯二酚；而使用 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 为催化剂时，同样通入理论量的异丁烯，产率下降至 46%，质量也比较差。强催化剂可能是生成多取代物、烯烃聚合等副产物的原因。

4-叔丁基邻苯二酚 分子量 166.21，白色或无色结晶，熔点 56~57℃，沸点 285℃。



10L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计、插底的气体导入管及冷凝器，上口接水封以检查

吸收情况，外用油浴加热

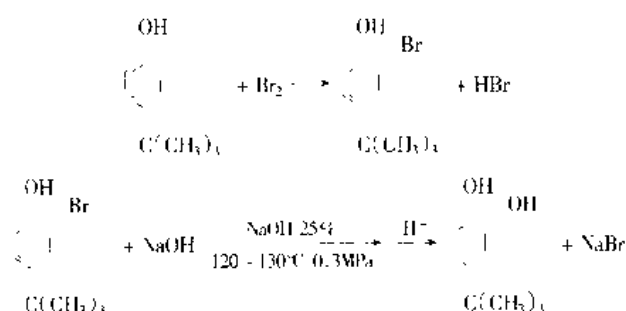
烧瓶中加入 1.11kg (10mol) 邻苯二酚、3.8L 二甲苯及 1.8kg 85% H_3PO_4 ，搅拌着、控制反应温度 $110 \sim 115^\circ\text{C}$ （反应温度应降为 $105 \sim 110^\circ\text{C}$ ）通入异丁烯，随反应进行，反应物变稠，呈棕色，吸收很好，直至增重 540g (9.7mol) 异丁烯¹，反应完后再搅拌半小时；趁 $50 \sim 60^\circ\text{C}$ 分出上层，留下磷酸重复使用，有机层用饱和 NaHCO_3 洗二次，回收二甲苯后减压蒸馏，收集 $144 \sim 160^\circ\text{C}$ (1.3kPa) 馏分，得淡黄色液体 760g (46%)² 种晶后很快全部结晶。

附注

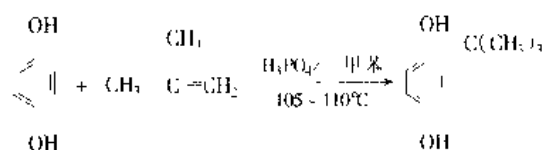
① 以后吸收缓慢开始有异丁烯逸出。

② 已有 200L 搪瓷反应罐中生产，产率 68%，此产率之低为分馏损失

其他生产方法：



叔丁基对苯二酚 分子量 166.21，白色结晶，可溶于热水，易溶于有机溶剂，熔点 128°C 。



3L 烧瓶中加入 600g 无水草酸，于 $85 \sim 90^\circ\text{C}$ 油浴加热，慢慢滴入 740g (10mol) 无水叔丁醇，异丁烯立即发生，通过分馏柱导入如下的反应物中：

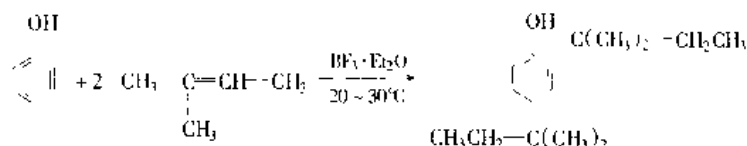
10L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计及插底的导气管。烧瓶中加入 1.11kg (10mol) 对苯二酚、3.8L 二甲苯、1.8kg 85% H_3PO_4 ，控制 $100 \sim 110^\circ\text{C}$ ，搅拌着将上面异丁烯导入；随反应进行，对苯二酚消溶，反应完成后再搅拌 10min。趁热分出上层，下层磷酸重复使用。冷却后滤出结晶，干后得粗品 1.3kg (80%) 熔点 $121 \sim 126^\circ\text{C}$ 。精制：用 15 倍热水重结晶，得 600~700g，熔点 $127 \sim 128^\circ\text{C}$ ，外观淡粉色¹，再用 8 倍二甲苯重结晶，得白色结晶 500~600g 熔点 $128 \sim 129^\circ\text{C}$ 。

附注

① 用水重结晶为了除去未作用的对苯二酚

苯酚与叔戊烯在三氟化硼-乙醚催化下反应引入两个叔戊基，得到较高的产率。

2,4-二叔戊基酚 分子量 234.39。



5L 三口烧瓶配置机械搅拌，温度计及分液漏斗，用冰水浴冷却。

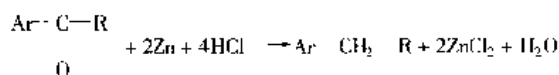
烧瓶中加入 940g (10mol) 无水苯酚及 10ml (40% BF_3) 氟化硼乙醚络合物，在冰水浴中冷却至 $7 \sim 8^\circ\text{C}$ ，搅拌下滴入 280g (4mol) 异戊烯，加完后移去取水浴，反应温度缓缓升至室

温 (20 ~ 30℃) 如果上升太慢, 可稍加热; 维持 20 ~ 30℃ 再慢慢滴入 1.2kg (总共 20 ~ 21mol) 异戊烯, 加完后加热反应物达 60℃, 搅拌 3h, 然后减压蒸馏, 产率 80%。

精制: 用石油醚浸洗处理。

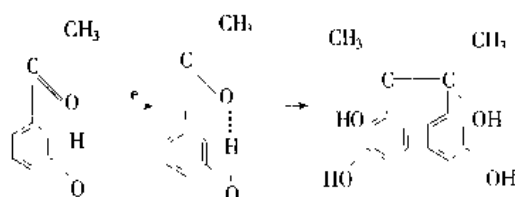
5. 锌汞齐/盐酸还原羰基

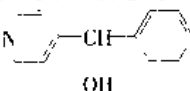
克来门森还原具有很强的还原能力。 α -芳酮、 α -芳醛可以用锌汞齐和盐酸作用将羰基顺利地还原为烷基。



在被还原的羰基的相间有羰基、羟基的化合物, 在还原过程中能形成分子内氢键, 使负离子自由基稳定, 它不能从金属表面再获得第二个电子, 故发生了偶联生成相当复杂的物质, 这类化合物不能用以还原成甲基或亚甲基。

如: 间羟基苯乙酮在用克来门森还原羰基时, 按下式主要发生了偶联。



克来门森还原可在中间过程停止, 得到醇, 如: 4- α -苄醇基吡啶; 这是还原不充分造成的。锌汞齐中汞与锌的对比对反应速度影响很大, 如还原 4-苯甲酰吡啶以制取 4-苄基吡啶, 它的中间物是  熔点 126℃ 4-苄醇基吡啶; 如果使用锌量的 1/45 的氯化汞,

回流 16h, 得到基本上是中间产物; 如果氯化汞用量增至 1/25, 回流 20h 就完成了反应, 生成 4-苄基吡啶。其他还原中, 少量的、作为杂质的仲醇, 很容易用分馏法分开, 而该醇又可以重新还原; 也可用 80% H_2SO_4 冷洗二次以除去之, 能得到很好的效果, 如: 从 α -苯丁酮还原以制取正丁苯, 将粗品直接分馏并不能很好除去杂质, 当用 80% H_2SO_4 洗过后, 几乎完全除去了未反应的 α -芳酮、中间产物仲醇以及其脱水产物烯烃。

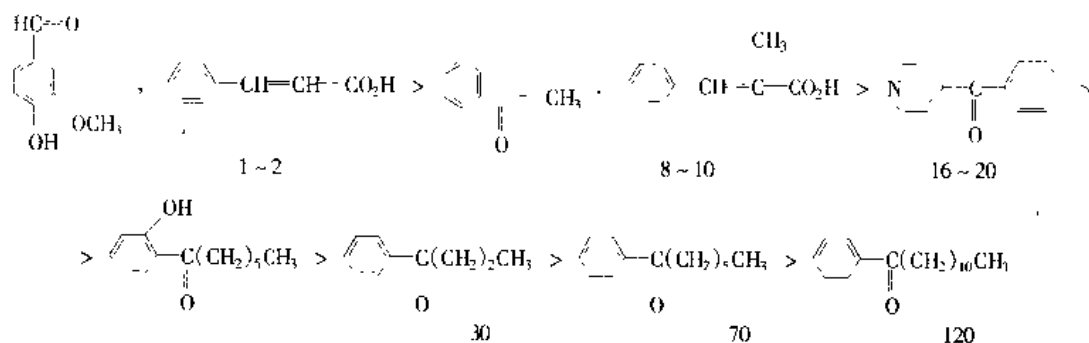
反应的实施是: 为了增大与锌的表面接触, 把锌制成苔状, 当苔状锌在水中与氯化汞溶液一经接触, 立即在锌的表面生成锌汞齐, 大大降低了锌与盐酸的反应速度, 在加热的情况下也能平和地进行, 减少氢的放出, 而将羰基还原。锌的用量超过理论的 3 ~ 4 倍; 盐酸也要使用理论的 2 ~ 3 倍。反应后剩下的大量的过剩的锌汞齐经补充新的锌汞齐后可再用于还原, 不过其活性大约要降低了 50%, 如果使用剩下的锌汞齐还原时, 反应时间要延长一倍, 甚至更长。

锌汞齐的配制: 锌汞齐通常是在使用前临时配制, 由于锌汞齐的机械强度很差, 很脆, 所以, 首先把苔状锌加入至烧瓶中, 用足够的水浸没, 摇动下使水流动, 将氯化汞的溶液分多次在几分钟可以加完 (锌汞齐外观明亮)。这样, HgCl_2 有较好的分散, 使底下的苔状锌也变成大致相同程度的锌汞齐, 当所有的氯化汞溶液加完, 放置 1h 使水中的氯化汞作用完全, 然后倾去水即可使用。

大多数芳酮不溶于稀盐酸, 为了加速反应, 可加入乙酸作为溶剂并加以搅拌以增加接触, 无论如何反应时间都是比较长的。用粗锌粉制成锌汞齐可以降低锌的消耗也便于汞的回收。

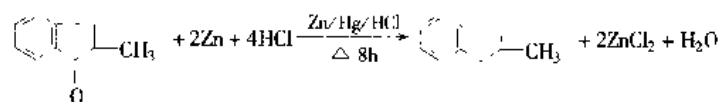
α -芳醛、 α -芳酮的结构对于还原的反应速度影响很大, 主要是空间效应、电性及反应中

的溶解性决定的。如下实例可以明显地比较出来。



在同等条件下香草醛、桂皮酸只要 1~2h 即可完成反应；苯并-2-甲基环戊酮、 α -甲基桂皮酸只要 8~10h 就已经还原完全；苯甲酰吡啶的还原要 16~20h；苯丁酮要 30h；苯庚酮要 70h；而苯十二酮反应 120h 才有 50% 还原。

2-甲基氢苄 分子量 132.21，无色液体，不溶于水，沸点 187℃，相对密度 d^{20}_4 0.9034，折射率 n^{20}_D 1.5070。



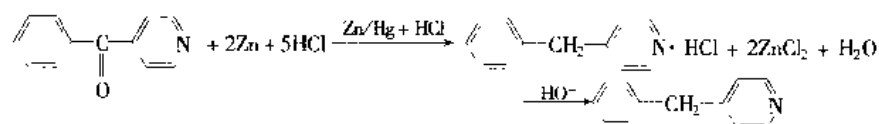
5L 烧瓶中加入 400g 苔状锌，用 20g 氯化汞制成锌汞齐，加入 700ml 浓盐酸、200ml 水及 145g (1mol) 2-甲基氢苄酮，回流 20h^①，分出油层 (d 0.93) 水洗，干燥，分馏，收集 183~185℃ 馏分，得 75g (58%)。

附注

① 2-甲基氢苄酮 d^{21}_4 1.0651，当回流 10h，相对密度降至 0.93，又回流 10h，相对密度无变化。

4-苄基吡啶 分子量 169.23，无色油状液体，有槐豆的气味，不溶于水，沸点 287~288℃，相对密度 d^{20}_4 1.0756。

方法一：



10L 烧瓶中加入 1.65kg 苔状锌，用 75g 氯化汞制成锌汞齐；加入 3.3L 水及 3.8L 浓盐酸，加入 460g (2.5mol)^① 4-苯甲酰吡啶，回流 20h^②，在冬季放置过夜^③，倾去水层，剩下的锌汞齐及附在上面的淡黄色结晶块，还有未溶的类似甘油状液体，加入 2L 20% NaOH 在沸水浴上加热并搅拌至锌汞齐表面不再沾有黄色固体及油状液体，淡黄色的苄基吡啶浮上来，分出，得粗品 380~390g，减压分馏，收集 165~174℃ (4.0kPa) 馏分，得 310~330g^④ (70%~78%) 无色液体。

附注

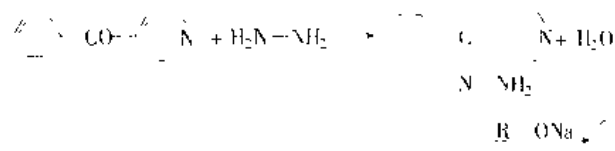
① 此数量已经够多，切不可再增大，否则还原不完全

② 用锌汞齐还原的过程是： $\text{>C}=\text{O} \xrightarrow{\text{H}} \text{>C}-\text{OH} \xrightarrow{\text{H}} \text{>CH}_2$ ，如果还原反应时间不够，如果只还原了 8h，则有相当多的中间产物 4- α -羟基苄基吡啶；减少锌及盐酸、氯化汞，也会还原不完全。盐酸可分二次加入。

③ 淡黄色的结晶块是苄基吡啶和氯化锌的复盐；白色针状结晶部分是苄基吡啶、4- α -羟基苄基吡啶和氯化锌的复盐，可以很方便地通过分解、减压分馏分开它们。

④ 再减压分馏一次以完全去掉 4- α -羟基苄基吡啶（集中再还原）本工艺在 20L 烧瓶中扩大一倍生产，盐酸分几次加入。

方法二:

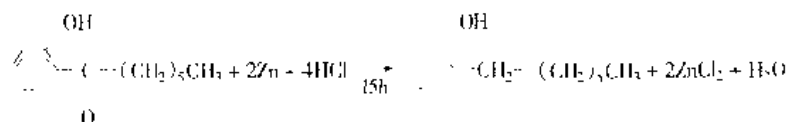


1) 一缩二乙二醇一钠: 5L 烧瓶中加入 2L 一缩二乙二醇及 1.5L 30% (7.5mol) 甲醇钠甲醇溶液, 混匀, 安装温度计、弯管接冷凝器, 加热蒸除甲醇使醇钠交换, 至反应物温度达 125℃ 即认为反应完全。

2) 脲的制备: 10L 烧瓶中加入 2L 一缩二乙二醇及 2.75kg (15mol) 苯甲酰吡啉, 加入 3.8L 50% 水合肼, 75ml 乙酸, 安装温度计、分液漏斗、弯管接冷凝器, 于直火上加热蒸除水分, 约 5h 反应物温度达 150℃ 脱水完全, 脲溶于热的一缩二乙二醇中, 冷却后可结晶。

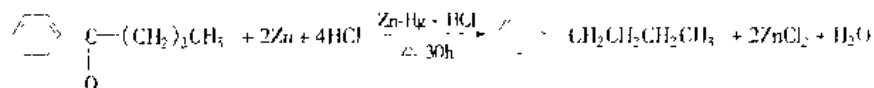
3) 还原: 上述脲加热至 150℃, 于 5h 左右从分液漏斗慢慢滴入以上的醇钠, 还原反应立即开始, 并放出氮气而有泡沫, 但不致溢出, 并有少量苯基吡啉随着蒸出 (有气味, 应导出室外) 加完后将反应物加热至 200℃ 保持 3h, 得浅棕色液体, 冷却后加入 4L 水, 用 6L 乙醚分三次提取, 回收乙醚后减压蒸馏, 收集 160~170℃ (2.7kPa) 得 2.0kg (79%)

邻正庚基酚 分子量 192.3。



5L 烧瓶中加入 700g 苔状锌, 用 20g 氯化汞制成锌汞齐; 加入 700ml 浓盐酸及 600ml 水, 加入 207g (1mol) 邻正庚酰苯酚溶于 300ml 乙醇的溶液, 搅拌下回流 15h, 然后加入 300ml 甲苯再回流几分钟把产品提至甲苯中, 冷却后分出上层, 水洗, 回收甲苯, 减压蒸馏, 收集 118~123℃ (0.13kp) 得 150~155g (78%~80%)。

正丁基苯 分子量 134.22, 沸点 183.2℃, 相对密度 0.860, 折射率 n_D^{20} 1.4890。



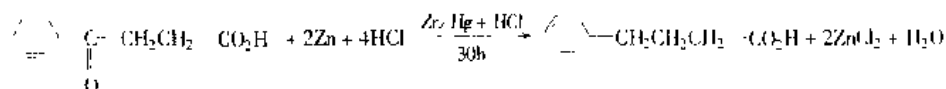
10L 烧瓶中加入 1.95kg 苔状锌, 用 100g 氯化汞制成锌汞齐; 加入 1L 水、2L 浓盐酸及 740g (5mol) α -苯丁酮, 回流 10h 后补加 2L 盐酸, 再回流 10h, 再补加 2L 盐酸、再回流 10h¹⁾ (总共 30h、6L 盐酸) 冷却后分出油层, 用 80%~85% H_2SO_4 洗 3~4 次²⁾, 洗去还原的中间产物, 洗至硫酸不再变红, 水洗三次、干燥后分馏, 收集 181.5~183.5℃ 馏分, 得 340~410g (50%~60%)。

附注

1) 反应物始终为两相, 只是油层到后来变得更清。

2) 中间产物“醇”在分馏时发生内消除, 不易靠分馏法分开。如还原不好, 处理损失也大。

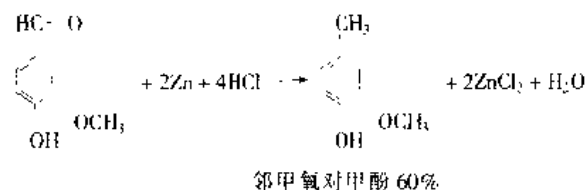
4-苯基丁酸 分子量 164.2, 从水中得片状结晶, 熔点 52℃, 沸点 290℃。



3L 烧瓶中加入 400g 苔状锌, 用 30g 氯化汞制成锌汞齐; 加入 250ml 水及 550ml 盐酸、300ml 甲苯及 178g (1mol) β -苯甲酰丙酸, 回流 30h, 每隔 6h 补加 150ml 盐酸。分出油层,

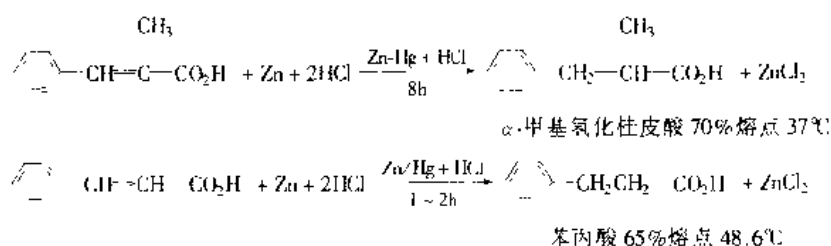
水层用乙醚提二次，合并后回收溶剂，剩余物减压蒸馏，收集 178 ~ 185℃ (2 ~ 2.7kPa) 馏分，得 125 ~ 135g (76% ~ 82%) 熔点 38 ~ 41℃。

α -芳醛的还原要比 α -芳酮容易些，而苯环有邻、对位羟基取代的芳醛，如香草醛的还原能得到良好的产率，是把香草醛溶液以很慢的速度滴加到沸腾的反应物中去。



克来门森方法除用作羰基的还原外，也用作脱羟基及脱卤原子，以及某些碳碳双键的加氢，但对酸敏感的化合物不能沿用此法。

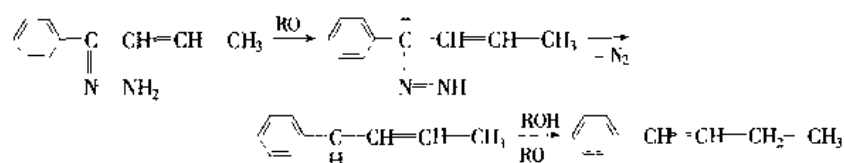
α, β -不饱和酮、 α, β -不饱和酸，在还原中 $\text{C}=\text{C}$ 键被饱和，并且得到较高的产率。



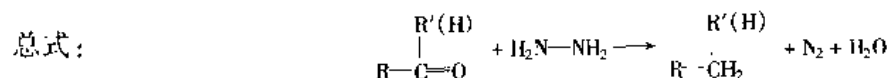
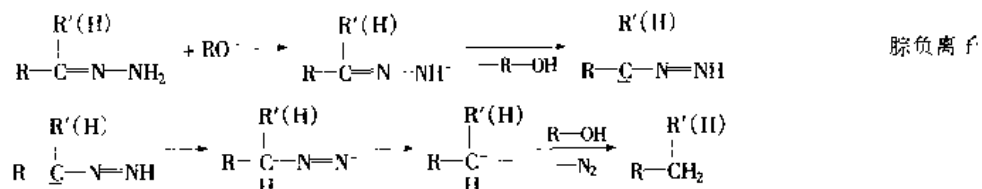
6. 羰基的联氨还原

联氨 $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2$ 是强还原剂，比锌汞齐/盐酸还原羰基为亚甲基的方法有更多的优点，它反应物均一，产率更高，不存在对酸敏感及偶联的问题，因此应用广泛。用联氨还原，只要除去了水（容易做到）只产生很少的醇，无须特别处理，只用简单分馏、结晶手段即可纯化。联氨法还原避免了有毒废物锌汞齐残渣的处理。

对碱敏感的、含酯基、氰基的酮不能用此方法，因为它们要水解： β, γ -不饱和的 α -芳酮在还原过程中，烯碳负离子要发生重排，生成与苯环共轭的烯烃。



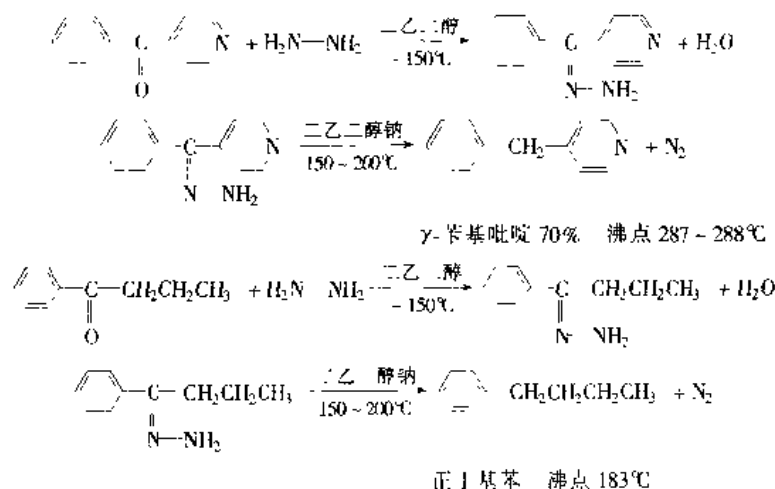
羰基的联氨还原，联氨首先与乙二醇溶液中的醛、酮生成腙，腙与醇钠在 150℃ 作用生成腙负离子，氢原子迁移变为偶氮负离子；偶氮负离子立即分解放出氮气，生成碳负离子，最后从醇取得质子生成烃—亚甲基，完成还原（拉电子基团使反应加速）如下式：



碱只参与反应过程，所以，醇钠只用 0.3 ~ 0.5mol 或者更少；个别情况也有不使用醇钠，因为联氨也是强碱，但要求剧烈的条件。联氨必须用过量，有时要过量 0.8mol 以抑制

副反应——在较高的温度及有水存在时，脞发生水解产生酮，酮与脞反应生成联氮化合物（ $\text{---}\text{N}=\text{C}$ ）它不能被还原而产率降低，过量的脞（联氨）抑制了这个反应；无论如何，水对反应是有害的。

反应的实施是：酮和水合脞在二乙二醇溶剂中加热脱水至反应物温度 $\geq 150^\circ\text{C}$ ，维持 150°C 以上将二乙二醇钠溶液逐渐加入，并随时蒸出（并收集）在该温度下可能蒸出的物质以维持温度（同时放出氮气）最后升温至 200°C 使反应完全。如下实例：

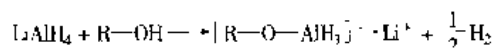


7. 卤代烃的氢解

卤代烃的脱卤原子是还原反应，可供使用的还原剂很多， LiAlH_4 氢化铝锂的用途广泛，其他还原剂如：硼氢化钠 NaBH_4 、锌粉-盐酸（ HCl ）、催化氢解及联氨等。

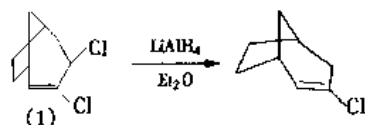
（1）金属氢化物脱卤 金属氢化物 LiAlH_4 、 NaBH_4 的还原是负离子 AlH_4^- 、 BH_4^- 进行的亲核取代反应。

氢化铝锂：化学性质活泼，能与水、醇、空气中的氧及 CO_2 作用；反应只在无水乙醚、四氢呋喃或者其他醚溶剂中进行。它在水或乙醚中的溶解度为 25%；在四氢呋喃中为 18%；溶剂须认真处理掉水及醇才能使用，至少量醇也消耗了试剂——生成不溶的盐。

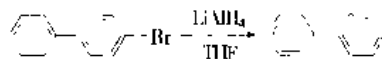


在使用氢化铝锂时如同使用格氏试剂的注意事项，在煤油中进行粉碎处理，然后用无水乙醚洗去煤油。特别要注意由于氢气引起的爆燃。

实例：



0.3mol (1) 溶于 50ml 无水乙醚中，搅拌下滴入至 0.9mol LiAlH_4 与 400ml 无水乙醚的悬浮液中，室温下搅拌 12h，用水或 10% H_2SO_4 分解反应物，醚层用饱和 NaCl 溶液洗至中性，以无水硫酸钠干燥后减压分馏，收集 56°C (1.3kPa) 馏分 (86%)。

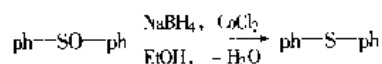


0.01mol 4-溴联苯溶于 10ml 四氢呋喃中，搅拌下滴入至 0.04mol LiAlH_4 与 30ml 四氢呋喃的沸溶液中，回流搅拌 12h，用水分解反应物，再加入 3ml 饱和酒石酸钾钠溶液使沉淀溶解、分层分离，以乙醚提取，收率 90%。

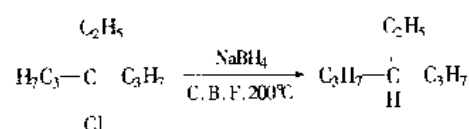
硼氢化钠： NaBH_4 是温和的还原剂，它的化学性质不是很活泼，不和空气中的氧及 CO_2

作用；室温下不和水、醇反应；因此，在通常的条件，对于卤原子、硝基及一般酯不发生还原，而有选择地将羰基还原成醇；在较高温度、在二甲基甲酰胺、二甲基亚砜或环丁砜等溶剂中使用过量的 NaBH_4 也能发生脱卤反应，能还原伯、仲和某些叔卤化物。

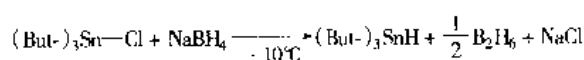
硼氢化钠在二甲基亚砜中能还原碘烃，而对于氯原子就很差了；叔氯可在环丁砜中 200°C 脱氯；砜及亚砜在 CoCl_2 催化下能被还原为硫醚，得到较好的产率。



实例：

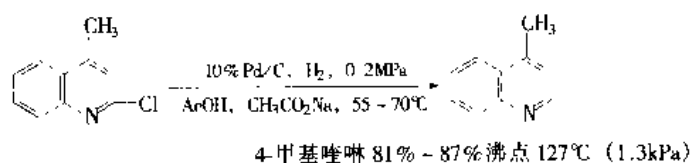


0.015mol 4-氯-4-乙基庚烷、0.028mol NaBH_4 及 50ml 环丁砜的混合物于 120°C 油浴上加热 2.5h，加入 28.2g 戊酸，在 $190 \sim 200^\circ\text{C}$ 加热 18h，冷却后倾入 250ml 水中，用环己烷提取几次，水洗、干燥后分馏，收集 $135 \sim 136^\circ\text{C}$ 馏分，得 60%。

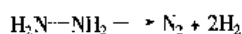


10%三丁基氯化锡的乙二醇二甲醚溶液滴入到 $< -10^\circ\text{C}$ 的三倍理论量的 3% NaBH_4 乙二醇二甲醚溶液中；氮气保护下减压蒸馏，转化率 96%。

(2) 催化氢解脱卤 催化氢解适用于比较活泼的卤原子，在脱卤反应中不能用镍催化剂，它很快就会中毒不起催化作用，一般只用 Pd/C 或 Pd/CaCO_3 。

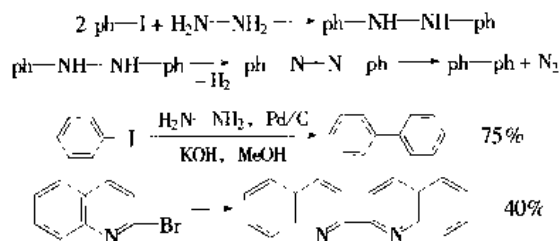


联氨在催化剂作用下的氢解脱卤和上面的方法一样，只不过氢的来源是催化剂作用下的联氨分解。

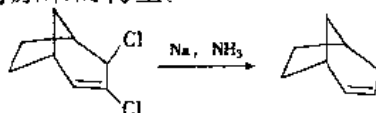


脂肪族卤化物对于使用联氨的脱卤反应产物是相当复杂的，故很少用于合成

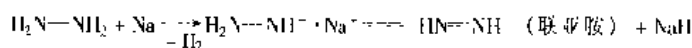
使用联氨的催化脱卤反应对于某些芳卤烃可以导致偶联，可能是通过联亚胺的脱氢生成偶氮化合物；偶氮化合物分解出自由基，然后偶联。活泼的卤化物很容易完成第一步，联氨是很强的亲核试剂。



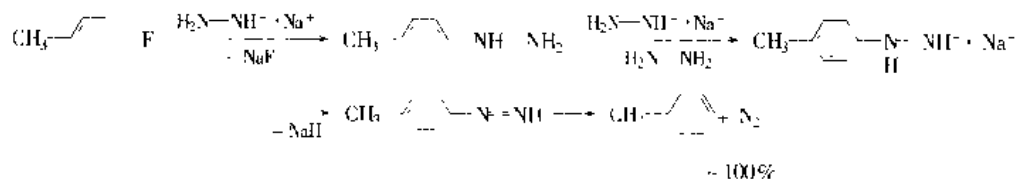
(3) 氨基钠和联氨钠的脱卤 不活泼的卤化合物，能用碱金属与液氨作用发生氢解，氢原子取代卤原子的位置，仍保持原来的构型。

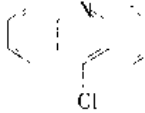


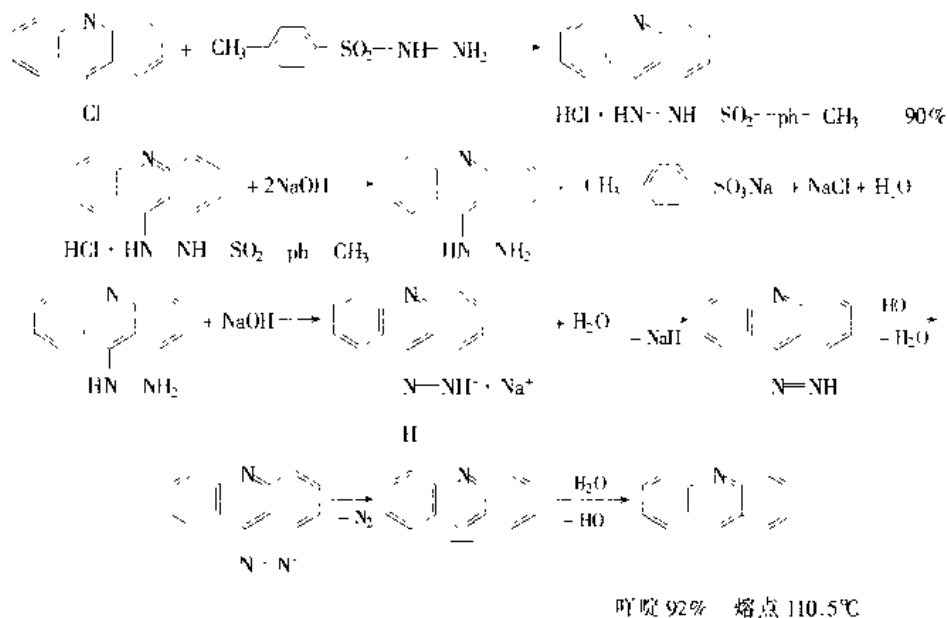
联氨是无色发烟液体可（能自燃：盛于不锈钢瓶中，一般用氮气压出使用）和钠反应得到联氨钠，在有机溶剂中及氮保护下能将许多卤化物还原为氢（在 0℃ 进行）



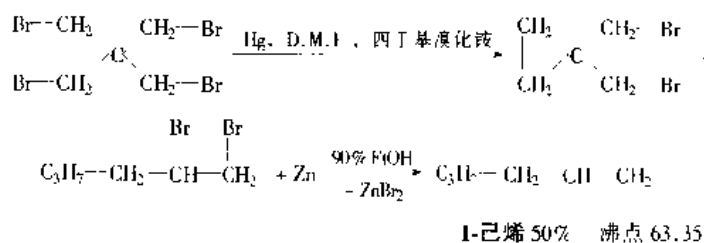
这个方法对于不活泼及有立体障碍的卤化物的脱卤是有用的。



对于活泼的卤化物可以采用下面比较方便的方法，如：9-氯吡啶的氯原子和酰氯有某些相似 ，在氯仿溶液中与对甲苯磺酰肼几乎定量地生成对甲苯磺酰肼的取代化合物，它在稀乙醇的苛性钠溶液中，于 100℃ 加热，顺利完成氢解，得到脱卤产物；依此，也可作为联氨负离子进行的中间过程的例子，如下式：



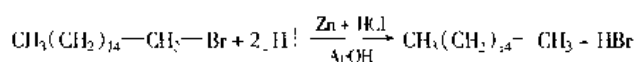
(4) 单电子的还原 ($\text{X} \rightarrow \text{H}$) 在碱性、非质子极性溶剂中的相邻二卤代物的脱卤生成双键，或发生环化都是分子内自由基发生偶联的产物。



金属与供质子剂使卤烃的氢解

向溶有卤烃的冰乙酸并加有锌粉的热反应物中通入氯化氢或者滴入 $d_{1.19}$ 的盐酸。能使卤烃还原。其反应难易次序 $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl}$ ；因来源方便，应首先考虑溴烃

正十六烷 分子量 240.48，熔点 18.17°C ，沸点 287°C ，相对密度 $d_{20}^{20} 0.7733$ ，折射率 $n_D^{20} 1.4345$



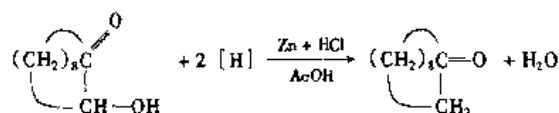
3L三口烧瓶配置机械搅拌、分液漏斗及回流冷凝器，上口接导出管。

烧瓶中加入 1L 冰乙酸及 327g 粗锌粉及 305g (1mol) 溴代十六烷，开动搅拌，沸水浴加热，于 25h 左右慢慢滴入 1L 36% 盐酸 (11.6mol) 冷后分出上面的粗十六烷，下层用水冲稀，滤除未作用的锌粉，用乙醚冲洗。

乙酸水层用乙醚提取一次，与粗品合并回收，用浓硫酸洗，水洗，减压分馏，收集 156~158℃ (1.8~1.9kPa) 馏分，得 192g (85%) 冰点 > 16℃。同样方法，能使 α-取代的卤原子或羟基还原，而保留酮的羰基。如果还原反应条件剧烈，则酮(羰基)也被还原，得到烷烃；其他相邻的拉电子基也利于 α-取代的卤原子或羟基的氢解。

如下实例：反应温度很重要，在 < 75℃ 还原不完全；如果 > 80℃ 则有相当多的连同羰基一起还原的产物（环癸烷）；如在回流的温度 > 100℃ 还原，只得到 27% 产率的环癸酮及 32% 的环癸烷。

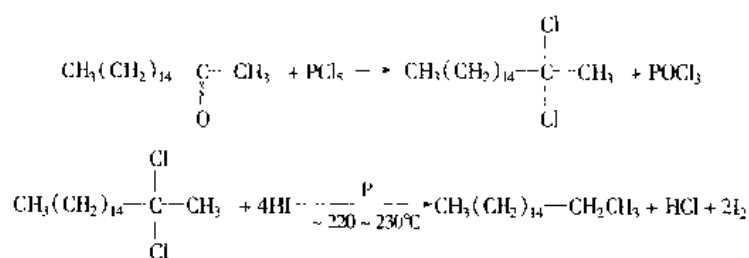
环癸酮 分子量 154.26，熔点 28℃，沸点 106.7℃ (1.7~1.8kPa)，相对密度 d^{20}_4 0.9654，折射率 n^{20}_D 1.4806。



1L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计、回流冷凝器及分液漏斗。

烧瓶中加入 100ml 冰乙酸及 40.5g 锌粉，再加入 42.5g (0.25mol) 邻环癸醇酮；迅速搅拌，维持 75~80℃ 之间、控制发泡允许的程度，将 90ml 浓盐酸一滴滴地加入，加完后再搅拌半小时，反应近于完全，冷却后倾出反应液、留下未作用的锌，液体部分加入 700ml 饱和食盐水，用 1L 乙醚依次提取锌及液体部分，共提四次，提取液合并，用饱和盐水洗二次，再 10% Na_2CO_3 洗三次，再用盐水洗，用无水硫酸镁干燥后回收乙醚，残留物减压蒸馏，收集 99~101℃ (1kPa) 馏分，得 29~30g (75%~78%) n^{25}_D 1.4808~1.4810。

正十七烷 分子量 240.48，熔点 22℃，沸点 301.8℃，相对密度 d^{20}_4 0.7780，折射率 n^{20}_D 1.4369。



1L 烧瓶中加入 255g (1mol) 十七-2-酮，在回流冷凝器下慢慢加入 208g (1mol) 五氯化二磷，开始时要冷却，而后反应变慢则要加热，最后加热至 120℃，回流 2h，蒸出三氯氧磷约 150g。剩余物为 2,2-二氯代十七烷。

向反应物中加入 24g 赤磷及 220g 碘氢酸，于 4h 左右将反应物加热至 220~230℃，保持 2h；冷后滤除未作用的赤磷得到粗品，用 10% NaOH 洗，水洗，干燥后减压蒸馏，结晶为正十七烷成品。

第二章 烯 烃

分子中有碳碳双键的不饱和烃称为烯烃。依双键的数目，有单烯、二烯、三烯；双键与单键相间的不饱和烃称为共轭烯；闭环中有双键的称为环烯。如： $\text{CH}_2=\text{CH}_2$ 乙烯，



$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}_2$ 丙烯， $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 1-丁烯， $\text{CH}_3-\text{C}=\text{CH}_2$ 异丁烯， $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$ 丁二烯， C_5H_8 环戊二烯。

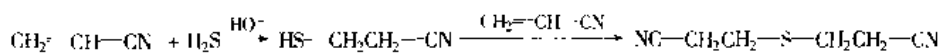
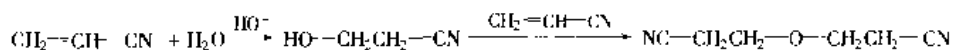
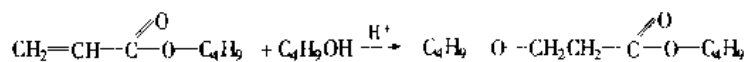
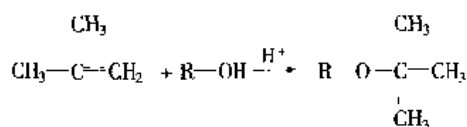
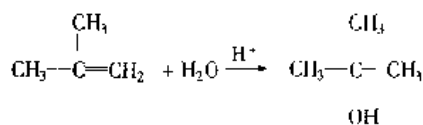
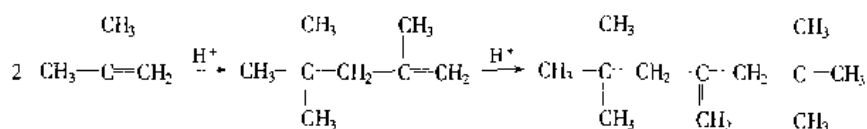
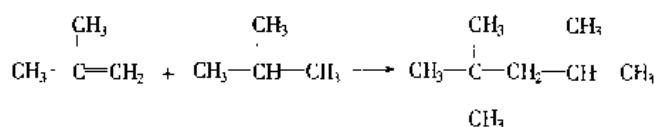
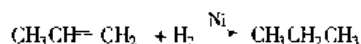
一、概 述

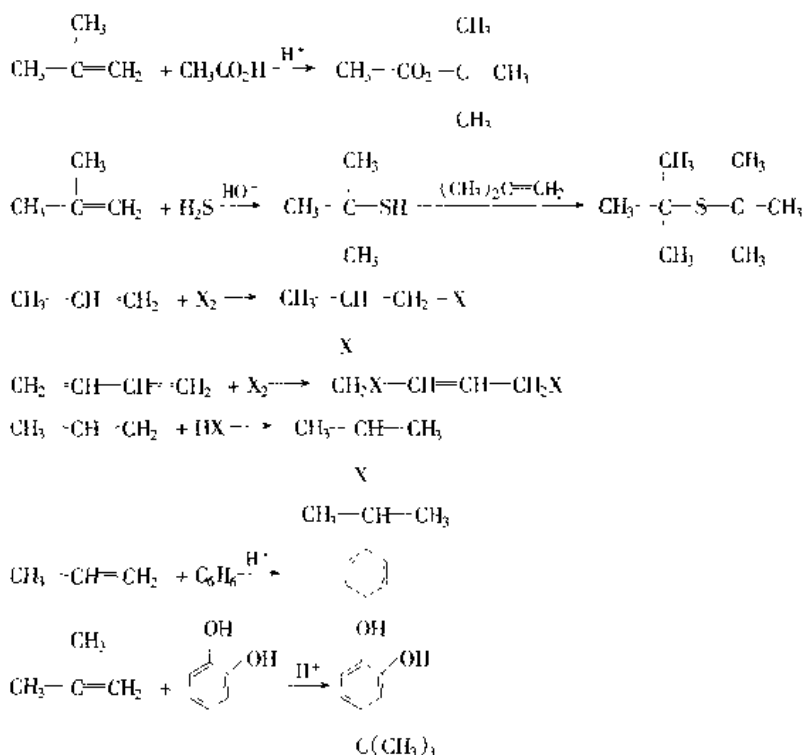
烯是重要的化工原料。乙烯是最重要的单烯，其他单烯都可以看作是取代的乙烯。乙烯分子中有4个可取代的氢原子，以甲基为取代基，如：

$\begin{array}{c} \text{H} & \text{H} \\ \diagdown & / \\ \text{C} & - & \text{C} \\ / & \diagdown \\ \text{H} & \text{H} \end{array}$ 乙烯， $\begin{array}{c} \text{H} & \text{H} \\ \diagdown & / \\ \text{C} & = & \text{C} \\ / & \diagdown \\ \text{H} & \text{CH}_3 \end{array}$ 丙烯， $\begin{array}{c} \text{H} & \text{CH}_3 \\ \diagdown & / \\ \text{C} & = & \text{C} \\ / & \diagdown \\ \text{H} & \text{CH}_3 \end{array}$ 异丁烯， $\begin{array}{c} \text{H} & \text{CH}_3 \\ \diagdown & / \\ \text{C} & = & \text{C} \\ / & \diagdown \\ \text{CH}_3 & \text{H} \end{array}$ 2-丁烯， $\begin{array}{c} \text{CH}_3 & \text{CH}_3 \\ \diagdown & / \\ \text{C} & = & \text{C} \\ / & \diagdown \\ \text{H} & \text{CH}_3 \end{array}$ 2-甲基-2-丁烯， $\begin{array}{c} \text{CH}_3 & \text{CH}_3 \\ \diagdown & / \\ \text{C} & = & \text{C} \\ / & \diagdown \\ \text{CH}_3 & \text{CH}_3 \end{array}$ 四甲基乙烯。

碳碳双键的 π 电子由于共轭、诱导的影响，表现出很大的活泼性，能进行多种加成。双键也影响到与之相邻近取代基的化学性质。

从烯烃可以制取：烷烃、醇、醚、卤代烃、硫化物、酯以及芳烃的烷基化等。





1. 双键取代基的顺反异构

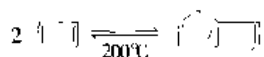
双键不能自由旋转，双键两端的四个原子或取代基被固定在一个平面上，于是可出现两种情况：①双键两端的其中一个碳原子上的两个原子或基团是相同的，就没有顺反异构。如： $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{smallmatrix} = \begin{smallmatrix} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R} \end{smallmatrix}$ 。②双键两端的两个碳原子每个碳原子上都是两个不同的原子或基团，即：分子具有以下结构才具有顺反异构 $\begin{smallmatrix} \text{a} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{b} \end{smallmatrix} = \begin{smallmatrix} \text{a} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{b} \end{smallmatrix}$ 。相同的原子或基团处于同侧，称它为“顺式”；处于相反的两侧，称之为“反式”。



2. 聚合反应

聚合是烯烃的重要反应，可以是自由基型的均裂聚合，也可以是离子型的异裂聚合。异裂聚合和双键的极化程度及进攻试剂的强弱有关，如：异丁烯的极化程度很大，在强酸（ AlCl_3 、 BF_3 ）催化下，能在很低的温度 -70°C 引起聚合；使用硫酸则要在 30°C 以上；磷酸比较弱，则几乎完全不引起叔烯的聚合反应。因空间因素的关系，叔烯只发生二聚、三聚的低聚合。又如：丙烯、丁烯在强催化剂 BF_3 作用下在室温才发生聚合；而未取代的乙烯，一般不发生异裂聚合，要过氧化物或偶氮二异丁腈等引发剂引发发生自由基型的均裂聚合——引发剂引起自由基链式聚合反应得到高分子聚合物。

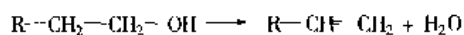
环戊二烯 C_5H_6 在室温放置即聚合成稳定的二聚环戊二烯，它在 200°C 加热又被解聚。

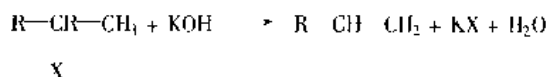


二、烯烃的制备

烯烃可以用下列方法制取。

(1) 醇的分子内脱水。

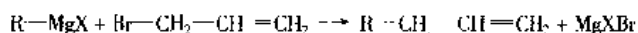


(2) 卤烃的脱去 HX (β -消除)

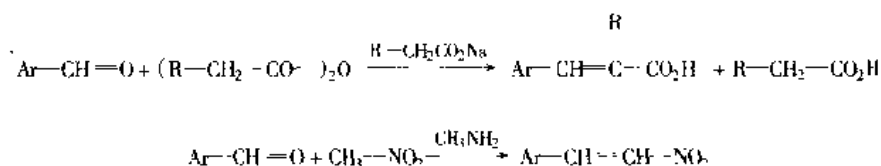
(3) 相邻的二卤化物脱去卤原子



(4) 格氏试剂方法



(5) 醛、酮的羰基和活泼氢的脱水缩合



(6) 季铵碱的热分解——霍夫曼消除



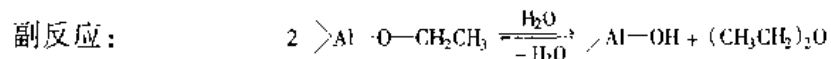
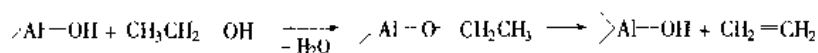
1. 醇的分子内脱水及烯烃异构化

醇的脱去水依反应条件、醇的结构及催化剂的性质可按两个方向进行：①分子内脱水生成烯；②分子间脱去水生成醚。在强酸催化下，其反应产物主要取决于催化剂、反应温度和反应时间。如：乙醇在硫酸作用下液相脱水时，在 125 ~ 140℃ 主要生成醚；再升高温度 160℃ 便产生乙烯。

分子内脱水生成烯，是从醇制取烯的一般方法。如下式：
$$\begin{array}{c} \text{R}-\text{C}-\text{C}- \\ | \quad | \\ \text{OH} \quad \text{H} \end{array} \rightarrow \text{R}-\text{C}=\text{C} + \text{H}_2\text{O}$$

当气化的醇在一定温度下经过填充有催化剂的管子即生成烯，转化率 > 80%。最常用的催化剂是 Al_2O_3 。其他如：硫酸铝、氧化钪、氧化钛，也有用活性白土。总之，酸性强的催化剂更强，也更容易导致烯烃的异构化及其他副反应及分解反应。

活化中心是表面带有羟基的氢氧化铝 $\text{>Al}-\text{OH}$ ，当醇被吸附到催化剂表面，生成醇化合物 $\text{>Al}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ；然后分解开，生成烯（及醚）。

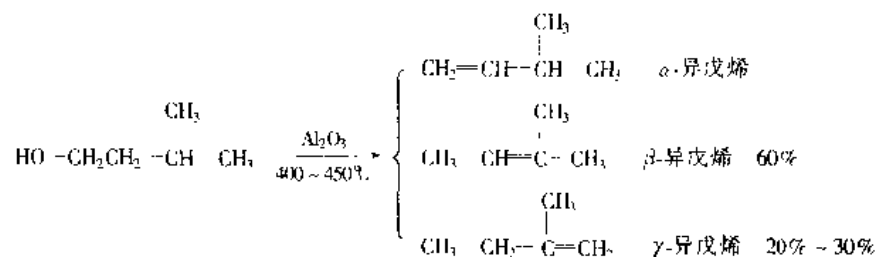


提高反应温度和延长反应时间，会增加不可逆的烯的产率。

烯的异构化，只有乙醇、丙醇的分子内脱水得到正常产物——乙烯或丙烯；其他醇在催化剂及高温（350 ~ 550℃）则有异构化现象，生成各种异构烯烃的混合物。异构化过程是端位双键向着生成最稳定的异构体迁移，生成支链更多的双键或处于共轭状态的双键。这种迁移也可通过质子的加入和移去完成的重排过程。

在有支链的醇的脱水中，叔碳正离子是最稳定的。醇脱水生成烯的这个平衡混合物以叔

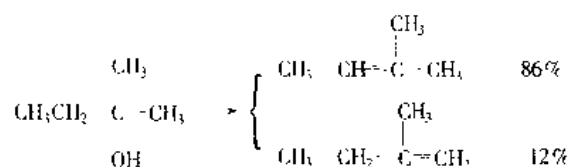
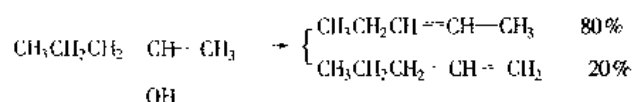
烯为主。例如：异戊醇分子内的催化脱水产物如下：



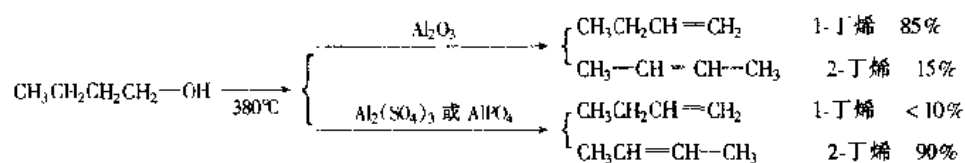
产物的这个组分比例不是固定的，依反应温度、反应时间和催化剂的特性而有所变化。无论如何，由于高温反应条件，作为直接产物的 α -异戊烯总是很少的。

异戊醇以 2L/h 的速度流入直径 75mm、长 2300mm 填充有活性氧化铝或分子筛的、内温 400~450℃ 的转化器中。馏出物的气体经水冷、冰水冷凝收集，然后分馏，收集 35~38℃ 馏分。 β -异戊烯的含量为 50%~60%， γ -异戊烯 20%~30%， α -异戊烯 15% 左右，总转化率为 95%。

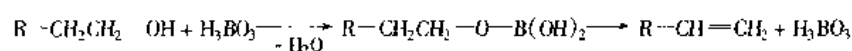
仲醇、叔醇脱水得到烯烃的反应方向是羟基和氢原子较少的碳原子上的氢脱去水是主要反应——生成支链较多的烯烃，如：



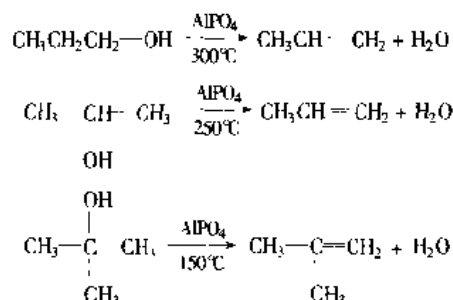
正丁醇在 380℃ 通过 Al_2O_3 催化脱水，正常产物 1-丁烯占 85%，2-丁烯占 15%；而用 $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ 或其他酸性物质，异构化相当突出，正常产物 1-丁烯不足 10%，2-丁烯则占 90%。



从高级醇（正己醇、正庚醇、正辛醇以上）制取相应的烯烃，是将醇和硼酸的混合物在 350℃ 一起加热，反应经硼酸酯的中间阶段（参考热消除反应）然后消除。



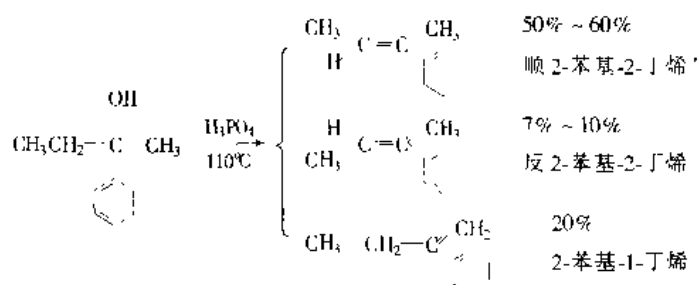
醇类分子内脱去水生成烯的反应难易大致有以下规律：叔 > 仲 > 伯；第一级醇分子量越大，也越容易脱水，如：



液相，如果使用强催化剂、脱水成烯的反应温度可以大为降低。例如：叔醇用硫酸或磷酸为催化剂时，可以在 30~80℃ 的温度下完成，反应几乎是定量的；沸点较高的叔醇在少

量酸催化下蒸馏时, 则立即脱水, 生成的烯不是单一的产物, 尤其在使用硫酸为催化剂反应时, 还容易产生聚合物; 而使用磷酸为催化剂则几乎完全不发生聚合, 是常用的液相反应的醇分子内脱水催化剂。

由于烯的异构化作用及顺反异构, 得到主要是顺式烯烃的混合物, 如下实例:

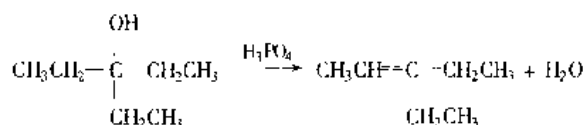


5mol 2-苯基-2-丁醇与 100g 85% 磷酸在 1L 烧瓶中分馏脱水, 直至分出理论量的水 (或者把反应物加热至 180°C) 分离后分馏, 收集 $192 \sim 194^\circ\text{C}$ 馏分, 得 250g 顺-2-苯基-2-丁烯, 含量 (G.C.) $> 95\%$ 。

头馏分精馏, 收集 $178 \sim 180^\circ\text{C}$ 馏分, 得 2-苯基-1-丁烯, 含量 (G.C.) $> 80\%$ (常数为: 沸点 $178 \sim 180^\circ\text{C}$; 相对密度 d_4^{20} 0.9063)。

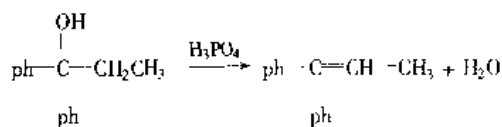
最后的头馏分精馏两次, 收集 $173 \sim 174^\circ\text{C}$ 馏分, 主要是反-2-苯基-2-丁烯 (常数为: 沸点 $173 \sim 174^\circ\text{C}$, 相对密度 d_4^{25} 0.8918)。

3-乙基-2-戊烯 分子量 98.19, 沸点 96.01°C , 相对密度 d_4^{20} 0.7204, 折射率 1.4148。



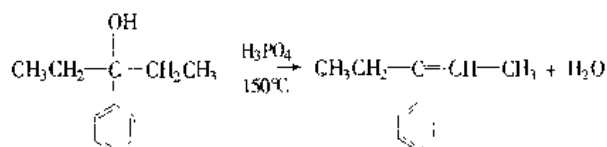
3L 烧瓶中加入 1.74kg (15mol) 3-乙基-3-戊醇及 100ml 85% 磷酸, 安装 1m 长的分馏柱接冷凝器, 于电热套上加热即开始脱水, 生成的烯和水一同蒸出, 分去水, 再加回烧瓶中重复反应一次。分馏, 收集 $94 \sim 96^\circ\text{C}$ (60%) 得 1.0kg。

1,1-二苯基-1-丙烯 分子量 193.28, 叶状结晶, 熔点 52°C , 沸点 281°C , 相对密度 d_4^{20} 1.0250, 相对密度 d_4^{60} 0.984, 折射率 n_D^{20} 1.5880。



2L 安有 40cm 分馏柱的减压蒸馏瓶中, 加入 1.27kg (6mol) 1,1-二苯基-1-丙醇及 100ml 磷酸, 于 150°C 油浴上加热, 在 $39.9 \sim 53.2\text{kPa}$ 减压鼓泡以搅拌下脱水, 待脱尽以后将馏出物分去水后再返回脱水一次; 分去磷酸, 水洗、干燥后减压分馏, 收集 $148 \sim 149^\circ\text{C}$ ($1.3 \sim 1.4\text{kPa}$) 馏分, 得 930g 本品 (80%)。

3-苯基-2-戊烯 分子量 146.24, 沸点 198°C , 相对密度 d^{14} 0.9143。

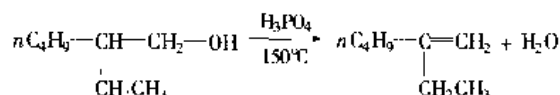


2L 安有 40cm 分馏柱的减压蒸馏瓶中加入 1.31kg (8mol) 3-苯基-3-戊醇及 100ml 磷酸, 于 150°C 油浴上加热, 用 $39.9 \sim 53.2\text{kPa}$ 减压鼓泡以搅拌下脱水, 待脱水完毕, 将馏出物分

去水后再加回烧瓶重复脱水一次, 分去磷酸, 水洗、干燥后分馏, 收集 196~199℃ 馏分, 得 800g (75%) 产品。

伯醇一般相当稳定, 但相邻是叔碳原子。叔碳原子的氢原子很容易和相邻碳原子上的羟基脱去水, 生成叔烯。

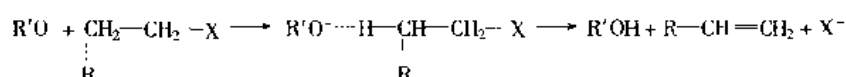
2-乙基-1-己烯 分子量 112.22, 沸点 120℃, 相对密度 d^{20}_4 0.7270, 折射率 1.4157。



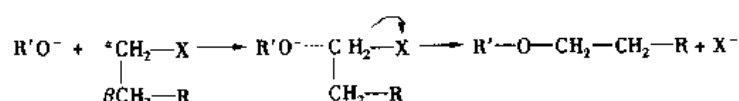
2L 烧瓶中加入 1.3kg (10mol) 异辛醇 (2-乙基己醇) 及 100ml 磷酸, 安装分馏柱接冷凝器。小心加热至反应开始 (由于 2-乙基己醇脱水比较困难, 在达到反应温度之前, 主要是异辛醇和工业磷酸 (含 15% 水) 共沸脱水, 而达到更高的温度立即顺利脱水生成烯) 至蒸出速度变慢, 无水蒸出为止。分去馏出物中的水, 有机层再返回烧瓶反应一次, 以使夹带及首先蒸出的醇再反应。蒸馏至很少有烯蒸出为止。分去水, 干燥, 分馏, 收集 118~121℃ 馏分, 得 1.0kg (89%) 产品。

2. 卤代烃的脱除 HX

脂族卤化物及芳族侧链卤素化合物在碱作用下脱去 HX 形成双键, 是 β -消除反应, 如下式:



同时, 有相应的亲核取代反应, 与 $\text{R}'\text{O}^-$ 生成醚; 如有水存在则与 HO^- 生成醇, 发生水解, 是 α -取代反应, 如下式:



当亲核试剂进攻 β -碳原子上的氢原子, 导致 β -消除, 生成烯; 当亲核试剂进攻 α -碳原子, 导致 α -取代反应, 生成醚; 这两种反应是相互竞争的。

β -消除反应生成烯, 取决于以下几点。

① 烃基的结构: α -碳的空间障碍大, 亲核试剂不易靠近, 有利于 β -消除。例如: 溴代叔丁烷与醇碱 RO^- (或其他碱) 作用时, 由于 α -碳的空间障碍太大, 只能进攻 β -碳原子, 100% 生成异丁烯 (某些情况、由于碳正离子稳定, 按单分子方式进行)。

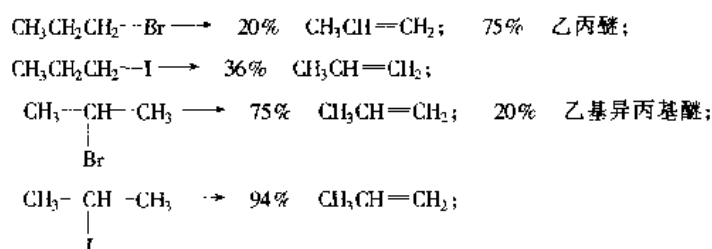
② 进攻试剂的碱性越强、体积越大, 也利于 β -消除。

亲核试剂的碱性: $\text{RO}^- > \text{HO}^- > \text{pH}\text{O}^- > \text{RCO}_2^-$ 。

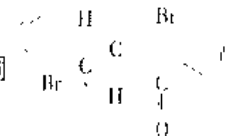
③ β -碳上的氢原子受拉电子基团的影响而有较强的酸性。

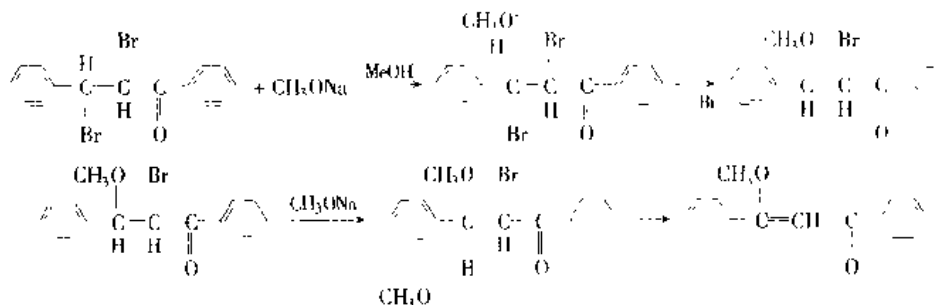
④ 卤原子离解的变形程度越大, 有利于消除。I > Br > Cl。

例如: 卤丙烷与乙醇钾作用生成丙烯 (β -消除) 及醚 (α -取代) 依卤原子及其所在位置不同, 消除反应及取代反应的比率也各异。

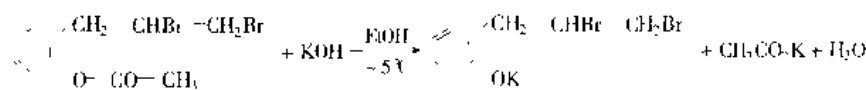


下面的实例，分子中有两个卤原子可与亲核试剂反应，分别进行 α -取代和 β -消除，它

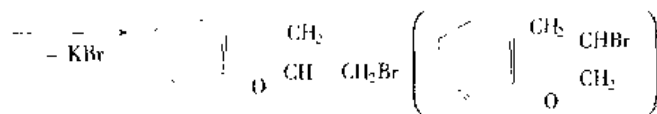
们反应的选择性比较突出。1,3-二苯基-2,3-二溴-1-丙酮  与 2mol 甲醇钠反应，首先在 3—C—Br 进行 α -取代，然后再 β -消除，如下式：



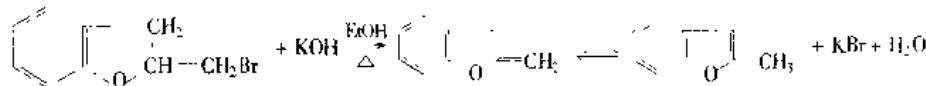
下面的二卤化物分子中有三个可与醇钾反应的基团。在 $< 5^\circ\text{C}$ 首先将酯皂化，进而生成酚钾，也是强亲核试剂，依成环规律非常容易进一步 α -取代成环（主要是五元环及相当少的六元环 $< 10\%$ ），当与更多的醇钾作用才进行 β -消除；反应分阶段进行，反应温度也分阶段提高，如下式。



皂化及 α -取代

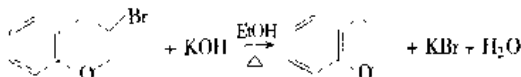


β -消除



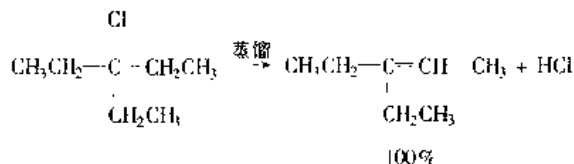
2-甲基苯并呋喃 50% 沸点 198°C

副反应



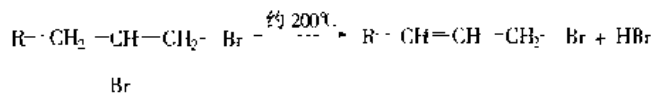
卤代烃的脱去 HX 反应，也可以将卤代烃加热到较高温度，在分子内脱去 HX 生成碳碳双键。卤代烃的热消除 HX 反应有以下规律：烷基叔 $>$ 仲 $>$ 伯；卤原子依 $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl}$ 。

例如：氯代叔丁烷（沸点 52°C ）虽然洗去酸性，干燥后在蒸馏时仍有脱 HCl 现象，馏出产品中有相当多的氯化氢。又如：氯代叔戊烷（沸点 86.5°C ）分馏时，脱 HCl 更为突出。又如：三乙基氯甲烷在沸腾的温度下几乎定量地得到叔烯。



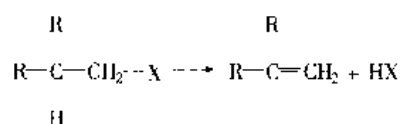
100%

仲卤代烷远比叔卤代烷稳定，但比伯卤代物容易脱出 HBr。例如：1,2-二溴代十七烷，当加热至 200°C 以上，则 HBr 分解出来；仲卤脱去而伯卤保留。

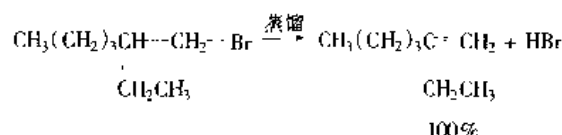


伯卤代物一般是相当稳定的，但相邻的叔碳原子、叔碳原子的氢原子由于诱导的作用很

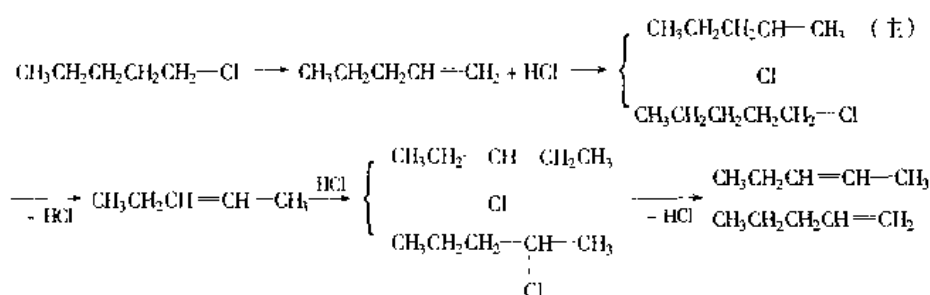
容易和相邻碳原子上的卤原子脱去 HX 生成叔烯，反应如下式：



例如：溴代异丁烷，尤其在酸性及有水的情况下，加热时的脱 HBr 是相当迅速的，又如：2-乙基溴代正己烷可以在加热时完全脱去 HBr。



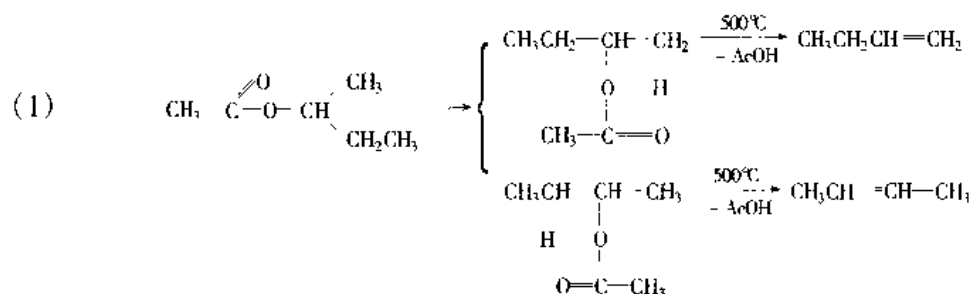
伯卤原子的正构烷烃，尤其是氯代物的脱 HCl 是比较困难的，要更高的反应温度；在酸的作用下生成的烯迅速异构化，产物比较复杂。由于反应是可逆的，所以反应分阶段进行，即，每次转化的产物分离后又将未脱 HCl 的物料返回反应体系。在气相反应中，催化剂为 Al_2O_3 、 SiO_2 或浸 H_3PO_4 的活性炭。在所有情况生成的烯都异构化，生成数量比例不同的、所有理论上可能的烯烃的混合物。可由下式表示：



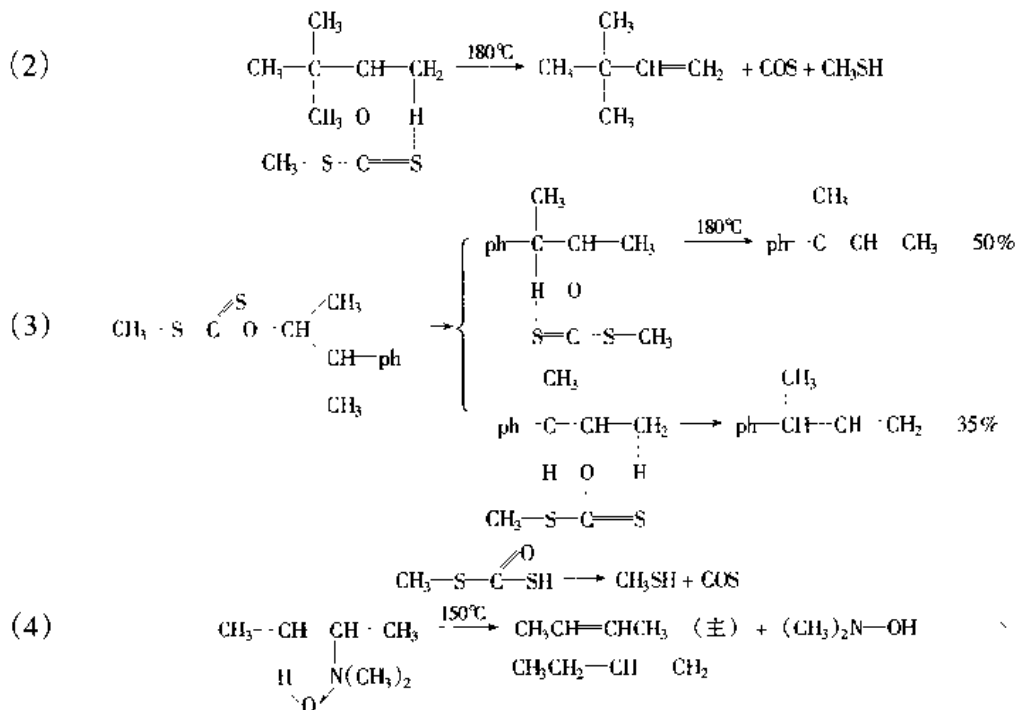
3. 热消除反应

羧酸酯 $\text{R}-\text{CO}_2\text{R}'$ 、硫代羧酸酯 $\text{R}-\text{C}(=\text{S})\text{O}-\text{R}'$ 、氨基甲酸酯 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{R}'$ 、原黄酸酯 $\text{R}-\text{O}-\text{C}(=\text{S})\text{S}-\text{R}'$ 、硼酸酯以及叔胺的氧化物，由于吸引电子作用、仅仅受热即发生消除反应：

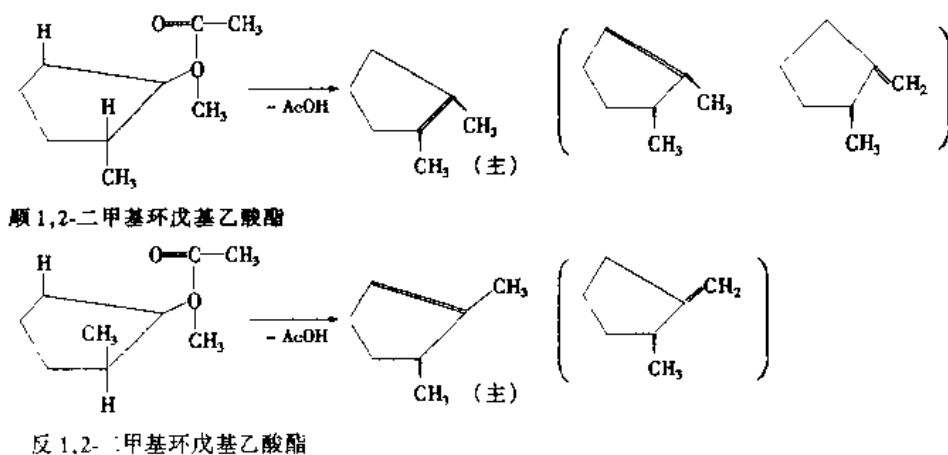
热消除反应是协同进行的。离去基（相当于碱）和相邻碳原子（ β -碳）上的氢原子（相当于酸）协同作用消除，生成烯。它们的消除可以有两个方向。反应温度和吸引电子的酯的酰基及烃基的诱导效应有关，一般在 $150 \sim 500^\circ\text{C}$ 之间发生，在高温下，消除反应通过一定的表面接触（如：石英及玻璃）能有较好的效果，可在气相或液相进行。



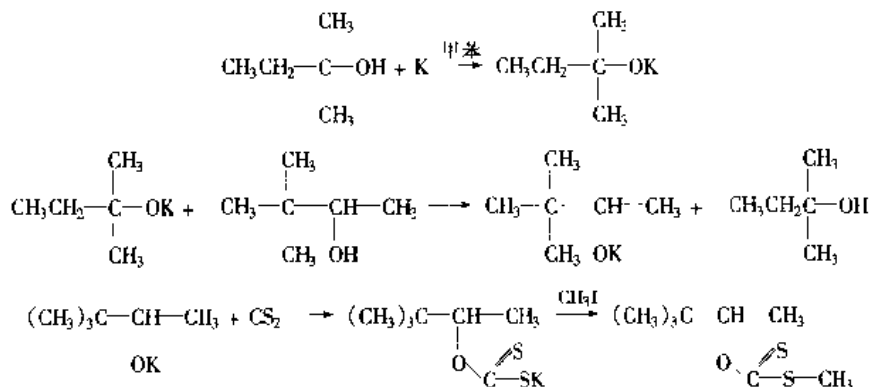
C_6 以上的正构伯醇的软脂酸酯或硬脂酸酯进行的纯热裂解（热消除）可以得到单一异构化的烯。如：将软脂酸- n -十六酯加热至 $320 \sim 350^\circ\text{C}$ ，生成纯的 1- n -十六烯及软脂酸；如使用乙酸、丁酸酯，则要 $450 \sim 500^\circ\text{C}$ 在填充玻璃碎片的塔中气相进行。

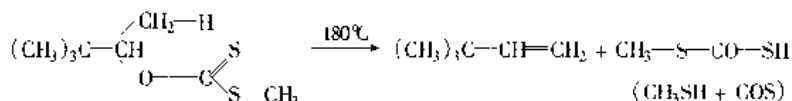


热消除反应是分子内进行的顺式消除，即离去基和相邻碳（ β -碳）上的氢原子处于同一平面时发生，这在有顺反异构的反应底物进行消除反应时对于产物是应该特别注意的。消除反应主要生成支链较多的烯烃（也和酯的酰基的立体因素有关）并且按所有可能的机会进行。



3,3-二甲基-1-丁烯 分子量 84.16, 沸点 41.2°C , 相对密度 d^{20}_4 0.6529, 折射率 1.3763。





1.5L用金属钠干燥过的甲苯中加入 88.8g (1mol) 无水叔戊醇^①，回流着，慢慢加入 42.9g 金属钾，作用完后加入 102g (1mol) 3,3-二甲基-2-丁醇，稍热；冷后慢慢加入 115g (1.45mol) 二硫化碳^②，反应完后再冷却着加入 156g (1.1mol) 碘甲烷，水浴回流 5h，放冷过夜，滤除 KI 后蒸去醇及甲苯，剩余物真空蒸馏，收集 85~87℃(0.8kPa)馏分，得 141g 产物 (73%)。

将以上黄原酸酯在常压下作蒸馏则分解，然后分馏，收集 41~42℃馏分，产率 58%。

附注

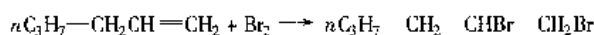
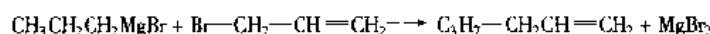
① 所有物料绝不可含水，虽然使用无水物料，也要充氮气流以防自燃。

② 其他醇可以用乙黄原酸钾的方法制取。

4. 相邻的二卤代物脱去卤原子

相邻的二卤代物的脱去卤原子、常使用锌粉、锌铜偶及少许碘化钠在乙醇溶液中进行，生成的烯无异构化。如下实例：在 90%~95% 乙醇能很好地溶解二卤代烷，但不能很好溶解烯烃，当二卤代烷脱去卤原子生成烯烃后立即脱离反应体系，能得到较高产率。

1-己烯 分子量 84.16，沸点 63.35℃，相对密度 0.6731，折射率 1.3837。



(1) 按常法制取 5mol 溴丙烷的格氏试剂。

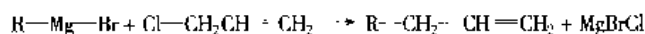
(2) 600g (5mol) 溴丙烯与 600ml 无水乙醚的溶液慢慢加入至上述沸腾着的格氏试剂中去，反应放热，开始出现灰绿色，最后褪为无色，再回流 2h。冷却着、慢慢滴入水以分解反应物，分出乙醚层，水浴加热仔细分馏，收集 40~65℃馏分，水洗、干燥后分馏，收集 60~63℃馏分，含量(G.C.) > 90%。

(3) 1,2-二溴己烷：将粗 1-己烯冷至 -5℃，控制 0℃ 以下慢慢加入理论量的无水溴素，减压蒸馏，收集 85~90℃(2.0kPa)馏分，得 1,2-二溴己烷。

(4) 脱溴。将 130g 锌粉及 100ml 90% 乙醇加入至 1L 三口烧瓶中，安装弯管接冷凝器、温度计及分液漏斗，将反应物加热至沸，移去热源，从分液漏斗慢慢将 408g 二溴己烷加入，反应放热能使产生的 1-己烯从反应物中蒸出。水洗、干燥后分馏，收集 61.5~62.5℃馏分。总的产率为 50%。

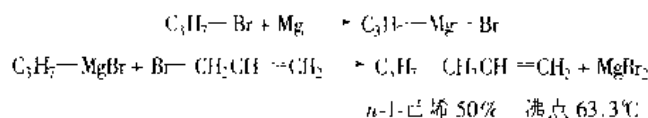
5. 格氏试剂法

格氏试剂与氯丙烯反应，得到增加 3 个碳原子的端位烯烃，如下式：

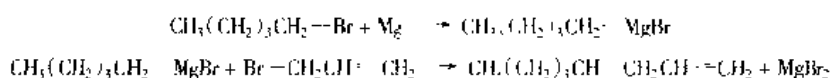


合成格氏试剂总有过剩的镁存在，而氯丙烯又很容易和镁反应，所以，应该把制格氏试剂的未作用的镁用倾泻法分离。氯丙烯在反应中几乎立即与格氏试剂生成络合物析出，为了减少把格氏试剂包住，应该使用搅拌，无论如何也应该用干燥的木棒在反应过程中搅动几次；同时乙醚的用量不能太少，保持回流较长时间以使格氏试剂和氯丙烯充分反应。

粗品中总夹杂一些溴代烷、还可能有一些未作用的氯丙烯，其精制方法除前述制成二卤代物，然后分离、脱卤的方法外，按以下方法处理更为方便：在回流下一小块、一小块地加入足够量的金属钠，并在油浴上保持回流几小时，减压蒸馏分离、再分馏，能得到很好的产品。



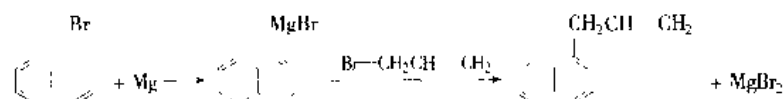
1-辛烯 分子量 112.22, 沸点 $121 \sim 122^\circ\text{C}$, 相对密度 d^{20}_4 0.71695, 折射率 1.4087。



10L 烧瓶中加入 300g 镁屑, 用无水乙醚盖没, 安装回流冷凝器及分液漏斗, 加入 5ml 碘甲烷 (或几小粒碘) 引发反应后, 慢慢将 1.67kg (11mol) 溴代正戊烷及 1.7L 无水乙醚的溶液加入, 加完后再回流 2h, 冷却后倾入于另一干的烧瓶中, 回流着 (反应放热) 将 1.2kg (10mol) 溴丙烯及 1.2L 无水乙醚的混合液慢慢加入, 开始出现灰绿色, 继而分为两层 (下层为结晶) 变为无色, 反应平和下来, 再加热回流 4h, 由分液漏斗慢慢加入 4L 水以分解络合物, 分取乙醚层, 分馏回收乙醚后再分馏, 收集 $115 \sim 123^\circ\text{C}$ 馏分, 得 420g (32%) 含量 (G. C.) 85%。

精制: 1kg 粗品于 2L 三口烧瓶中, 安装机械搅拌、回流冷凝器, 加热回流, 于 2h 左右慢慢加入约 60g 清洁 (用苯洗过) 的金属钠以除去未作用的卤代烷, 加完后再搅拌回流 2h, 冷后滤出, 高效分馏, 收集 $121 \sim 122.5^\circ\text{C}$, 得 500g 含量 (G. C.) 98% ~ 99%。

α -丙烯基萘 分子量 168.24, 沸点 $265 \sim 267^\circ\text{C}$, 相对密度 d^{20}_4 1.0228, 折射率 1.6140。



10L 烧瓶中加入 255g (11mol) 镁屑, 用无水乙醚盖没, 引发反应后于 4h 左右慢慢加入 2.07kg (10mol) α -溴代萘 (无异构体的优良产品) 及 3L 无水乙醚的混合液, 加完后再回流 4h, 冷却后将格氏试剂倾入于另一烧瓶中, 回流着 (反应放热) 将 1.2kg (10mol) 溴丙烯及 1.5L 无水苯的溶液慢慢加入 (要不时摇动烧瓶) 加完后再回流 4h, 冷却后慢慢加入水以分解络合物, 分出有机层, 回收乙醚及苯, 剩余物蒸馏, 收集 $220 \sim 235^\circ\text{C}$ ^① 馏分, 再减压蒸馏一次, 收集 $127 \sim 129^\circ\text{C}$ (2.4kPa) 馏分, 产率 50%。

附注

① 该文献数据有问题, 或者溴代萘含异构体; 或者产品中含未作用的溴代萘; 或者几种情况都有, 所以数据差别较大

第三章 醇

一、概 述

醇包括伯醇 $R-CH_2-OH$ 、仲醇 $R-\underset{\substack{| \\ OH}}{CH}-R'$ 、叔醇 $(R)_3C-OH$ ；脂环醇，例如环己醇 $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{OH}$ ；多元醇，例如甘油（丙三醇）季戊四醇；不饱和醇以及其他取代醇等等。

甲醇、乙醇、丙醇能与水互溶，己醇以下在水中有一定溶解度，庚醇以上几乎不溶于水，十四醇以上在常温是固体。

醇分子中电负性很强的氧原子的未共用电子对与另一分子醇的羟基氢原子可形成氢键；醇的酸性随碳链增长而渐弱。

低级醇与无水氯化钙、氯化镁能形成络合物，例如， $MgCl_2 \cdot 6CH_3OH$ 、 $CaCl_2 \cdot 4C_2H_5OH$ 。

多元醇中，各羟基表现出的酸性及取代活性是不同的，可以独立进行反应，如，丙三醇，有两个伯醇和一个仲醇，和金属钠作用时，只伯醇反应，而仲醇保持不变；丙三醇中通入 HCl ，也只生成 1,3-二氯-2-丙醇。又如乙二醇在 50°C 和钠反应生成乙二醇一钠，当在 160°C 第二个羟基才能反应；聚乙二醇制成醇钠也要在 160°C ，甚至在真空下才顺利反应。

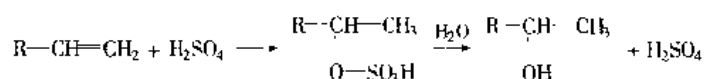
醇除了它们本身的直接用途外，是重要的有机合成原料，可以制取酯、醚、卤化物、醛、酮、羧酸等。

二、醇 的 制 备

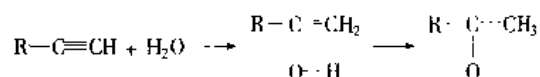
醇可以从下列方法制取：①烯（炔）烃的水合；②卤化物的水解；③酯的水解；④格氏试剂方法；⑤醛、酮的还原；⑥金属与供质子剂作还原剂（酯、酮的还原）；⑦碳碳双键的氧化。

1. 烯烃的水合

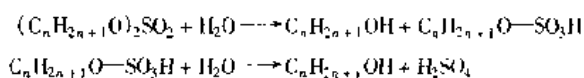
烯烃在硫酸存在下，发生水合反应如下式。



只有乙烯水合才得到伯醇；乙烯的同系物水合得到仲醇；叔烯水合得到叔醇，乙炔水合得到乙醛；乙炔的同系物水合得到酮。



烯烃水合，常使用不同浓度的硫酸，硫酸越浓、越容易反应。提高硫酸的浓度、反应温度及压力使反应速度增加，但也使副反应生成醚、聚合物及氧化产物增加；因此，反应有最合适的硫酸浓度、反应温度及烯烃的分压见表 3-1。烯双键的极化程度愈大、反应也愈容易。硫酸的烯烃提取物按下式发生水解：



硫酸二烷基酯水解成醇及酸式硫酸酯的反应非常迅速，而酸式硫酸酯的水解反应则出现平衡，为了水解完全，要随时从反应物中除去生成的醇，一般是通入蒸汽，这样可以将醇蒸出，同时保持了硫酸的浓度。为了减少醚的生成，水解时，用水稀释后酸的浓度宜保持在一定浓度以下、在尽可能低的温度和更短的水解时间，也有最佳条件。如：乙烯的硫酸提取物水解的最佳条件是：酸度 46% ~ 52%，温度 90 ~ 100℃，水解时间 30min。丙烯的硫酸提取物水解的酸度 35%，温度 90℃，水解时间 20min。

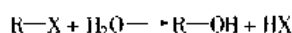
表 3-1 不同烯烃用硫酸水合的最佳条件

烯	烯的分压/MPa	温度/℃	硫酸的浓度/%	烯	烯的分压/MPa	温度/℃	硫酸的浓度/%
乙烯	0.8 ~ 1.5	70 ~ 80	96 ~ 98	丁烯	0.1 ~ 0.3	30 ~ 40	60 ~ 65
丙烯	0.4 ~ 1.0	40 ~ 50	70 ~ 80	异丁烯	0.1 ~ 0.3	20 ~ 30	35 ~ 50

2. 卤烃的碱性水解

卤烷的碱性水解是亲核取代反应（ α -取代）常和 β -消除反应并行。

从形式上看，卤烷的酸性水解，是从醇制取卤代烷的逆反应。



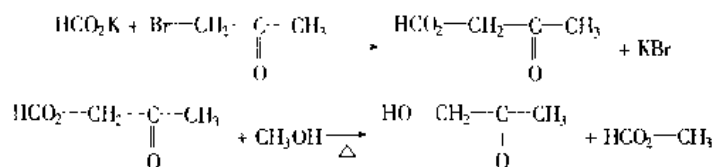
叔卤烷与水共热就能水解；仲卤烷在过量碱及加热下进行；由于它们的立体障碍较大，亲核试剂不易靠近，而容易进攻在空间上比较有利的 β -碳原子，非常容易发生 β -消除反应生成烯烃；伯卤原子的水解比较困难。

为了减少消除反应，经常使用氯烷或溴烷，氯烷虽然反应能力较弱，但它体积小，有最少的消除反应，而且来源方便、成本低，在较高的温度及压力下，添加棕榈酸钠乳化剂还是容易完成的。伯氯烷在 280℃ 及压力下可水解，如果有碱存在可以使反应温度大为降低；1,2-二氯乙烷与碳酸钠溶液共热至 190℃（压力 1.0MPa）30min 可完成反应，乙二醇的收率为 80%。

从卤化物水解制取醇（卤原子被羟基取代）为了减少副反应，往往使用弱碱，例如乙酸钠、甲酸钠在强极性溶剂中（如：乙酸、甲醇、乙醇）反应，它首先生成羧酸酯，然后再水解得到醇。

羟基丙酮是溴丙酮用弱碱甲酸钾在强极性溶剂甲醇溶剂中进行的，首先生成酯，在回流中完成酯交换生成羟基丙酮及甲酸甲酯。

羟基丙酮 分子量 74.08，对热不稳定，沸点 54℃（2.4kPa），相对密度 d_{20}^{20} 1.0824，折射率 n_D^{20} 1.4295。



10L 烧瓶中加入 5L 甲醇（水 < 0.2%）及 1.1kg（12mol）无水甲酸钾粉末，加热回流使溶解，冷后慢慢加入 1.4kg（10mol）溴丙酮，很快就出现 KBr 沉淀，充分摇动，水浴加热回流 16h，冷后再冰冷，滤除溴化钾，水浴加热分馏回收甲醇及甲酸甲酯。剩余物移入至 3L 瓶中继续水浴加热，减压蒸馏（分馏）至 30℃（5kPa），得剩余物为粗品。再将馏出物分馏一次，收集 30℃（5kPa）以上剩余物，与粗品合并。减压分馏，收集 30℃（5kPa）~ 40℃

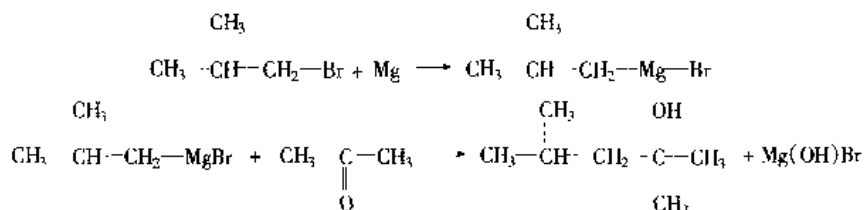
正构烷基的格氏试剂和直链的酮反应时，叔醇的产率为 60%（表 3-3 中 1, 2, 3, 4, 5）；但对于邻近有支链的酮，空间障碍对于叔醇的产率影响比较大（表 3-3 中 6, 7, 8）；芳酮芳基的拉电子作用大于立体障碍的影响，和正构的格氏试剂反应时，产率又大为提高，为 80%（表 3-3 中 9, 10）；但和有空间障碍的苯基格氏试剂反应时，两个都有立体障碍而显示出来，产率又大为下降（见表 3-3 中 11）。

表 3-3 正构烷基格氏试剂与酮反应生成叔醇的产率

序号	酮	格氏试剂	产物	产率/%
1	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	$n\text{C}_4\text{H}_9-\text{MgBr}$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{C}_4\text{H}_9 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	50
2	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	$n\text{C}_3\text{H}_7-\text{MgBr}$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ n\text{C}_3\text{H}_7-\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	60
3	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	$n\text{C}_3\text{H}_7-\text{MgBr}$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ n\text{C}_3\text{H}_7-\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	60
4	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	$n\text{C}_4\text{H}_9-\text{MgBr}$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ n\text{C}_4\text{H}_9-\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	60
5	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	$n\text{C}_5\text{H}_{11}-\text{MgBr}$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ n\text{C}_5\text{H}_{11}-\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	62
6	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3-\text{CH}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	$\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{MgBr}$	$\begin{array}{c} \text{OH} \text{ CH}_3 \\ \quad \\ \text{CH}_3\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	53
7	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3-\text{CH}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	$n\text{C}_3\text{H}_7-\text{MgBr}$	$\begin{array}{c} \text{OH} \text{ CH}_3 \\ \quad \\ n\text{C}_3\text{H}_7-\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	36
8	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{CH}_3\text{O} \quad \text{O} \end{array}$	$n\text{C}_3\text{H}_7-\text{MgBr}$	$\begin{array}{c} \text{OH} \text{ CH}_3 \\ \quad \\ n\text{C}_3\text{H}_7-\text{C}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \quad \parallel \\ \text{CH}_3\text{CH}_3 \quad \text{O} \end{array}$	29
9	$\begin{array}{c} \text{ph}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	$\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{MgBr}$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH}_3\text{CH}_2-\text{C}-\text{ph} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	80
10	$\begin{array}{c} \text{ph}-\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	$\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{MgBr}$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH}_3\text{CH}_2-\text{C}-\text{ph} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	80
11	$\begin{array}{c} \text{ph}-\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	$\text{ph}-\text{MgBr}$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{ph}-\text{C}-\text{ph} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	> 60

醛与格氏试剂反应得到仲醇，一般能得到良好的产率。

2,4-二甲基-2-戊醇 分子量 116.21, 熔点 $< -20^{\circ}\text{C}$, 沸点 133.1°C , 相对密度 d^{20}_4 0.8103, 折射率 n^{20}_D 1.4172。

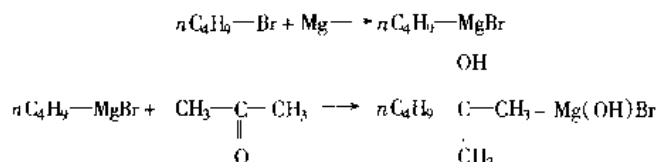


10L 烧瓶中加入 150g (5.5mol) 镁屑，用最少量的无水乙醚盖没，引发后，将 0.9kg (6mol) 溴代异丁烷及 1L 无水乙醚的溶液慢慢加入，加完后再回流 2h。再将 237g (4mol) 无水丙酮及 0.5L 无水乙醚的溶液慢慢加入，混匀后再回流 2h，次日用水小心分解，分出乙醚层，回收乙醚后减压分馏，收集 $85 \sim 88^{\circ}\text{C}$ (27kPa) 馏分，得 120g (26%)^[1]。

附注

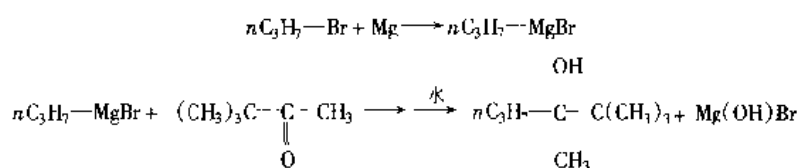
① 溴代异丁烷制格氏试剂时，相当多地发生了消去反应，生成异丁烯，也有一部分发生了偶联，生成 2,5-二甲基己烷，所以该叔醇的产率相当低。应该在较低的温度下制备格氏试剂，并且使用更多、更细小的镁屑和搅拌。

2-甲基-2-己醇 分子量 116.12, 沸点 143°C , 相对密度 d^{20}_4 0.8119, n^{20}_D 1.4175。



15L 烧瓶中加入 400g (17mol) 镁屑，用少量无水乙醚盖没，引发反应后，将 2.1kg (15mol) 溴代正丁烷及 2L 无水乙醚的溶液慢慢加入，加完后再回流 3h，冷后，将 800g (14mol) 无水丙酮及 2L 无水乙醚的混合液，在摇动下慢慢加入，加完后再摇匀，保温 4h。次日，用冷水小心分解，分出乙醚层，糊状镁盐用乙醚提取一次，合并，回收乙醚后减压分馏，收集 $76 \sim 78^{\circ}\text{C}$ (13kPa) 馏分，得 800g (50%)。

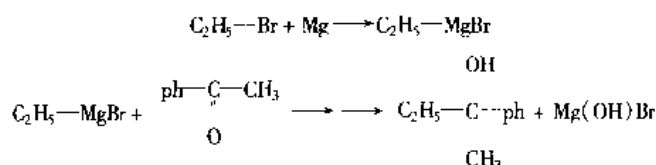
2,2,3-三甲基-2-己醇 分子量 144.26, 沸点 170°C , 相对密度 d^{20}_4 0.8474, 折射率 n^{20}_D 1.4402。



15L 烧瓶中加入 360g (15.5mol) 镁屑，用少量无水乙醚盖没，引发后，将 1.85kg (15mol) 溴丙烷及 1.5L 无水乙醚的混合液于 2h 左右加入，加完后再回流 1h，然后在不时摇动下将 1.2kg (12mol) 叔丁基甲基甲酮及 2L 无水乙醚的混合液慢慢加入，加完后摇匀，再回流 3h，放置过夜。

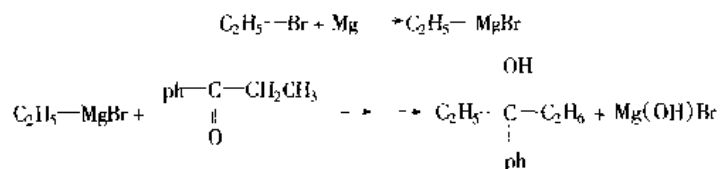
次日，用冷水小心分解，分出乙醚层，回收乙醚后减压分馏，收集 $74 \sim 78^{\circ}\text{C}$ (4.0kPa) 馏分，得 510g (29%)。

1-甲基-1-苯基-丙醇 分子量 150.22, 沸点 $222 \sim 224^{\circ}\text{C}$ 。



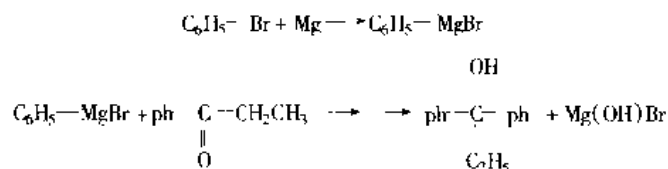
10L烧瓶中加入 360g (15.5mol) 镁屑, 制成 1.65kg (15mol) 溴乙烷的格氏试剂, 保持微沸, 将 1.2kg (10mol) 苯乙酮及 1L 无水乙醚的混合液在不时摇动下加入, 如果乙醚的用量太少而结起、或成半流体; 搅匀后放置过夜。次日、用水分解, 倾出乙醚层, 回收乙醚后减压蒸馏, 得 1.2kg (80%按苯乙酮计)。

3-苯基-3-戊醇 分子量 164.25, 沸点 223 ~ 224℃, 相对密度 d^{20}_4 0.9831, 折射率 n^{20}_D 1.51655。



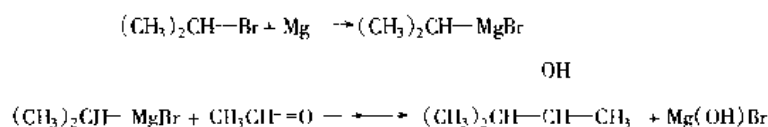
按常法制备 12mol 溴乙烷的格氏试剂, 保持微沸并不时摇动烧瓶, 慢慢加入 1.35kg (10mol) 苯丙酮及 1.5L 无水乙醚的混合液, 加完后混匀, 再回流 2h, 用冰水分解, 分出乙醚层, 再乙醚提取一次。回收乙醚后、减压分馏, 收集 107 ~ 111℃ (1.6kPa) 馏分, 得 1.31kg (80%)。

1,1-二苯基-1-丙醇 分子量 212.30, 白色结晶, 溶于醇及苯中, 熔点 95℃。



按常法制备 12mol 溴代苯的格氏试剂, 保持回流及摇动下加入 1.35kg (10mol) 苯丙酮及 1.5L 无水乙醚的混合液, 摇匀后再回流 6h, 再加入 3L 苯作为溶剂以溶解分出的叔醇, 用水分解后倾出有机层, 再用苯提取一次, 合并, 回收乙醚及苯后的剩余物放冷, 滤出结晶, 干燥后得 1.27kg (60%), 母液再回收。

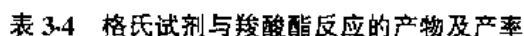
甲基异丙基甲醇 分子量 88.15, 沸点 112.9℃, 相对密度 d^{20}_4 0.8180, 折射率 n^{20}_D 1.4089。



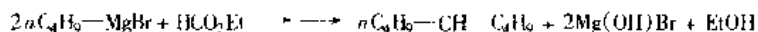
3L 三口烧瓶配置机械搅拌、分液漏斗及回流冷凝器, 上口接氯化钙干燥管, 烧瓶中加入 146g (6mol) 镁屑及 250ml 用金属钠干燥、蒸过的无水乙醚搅拌着、将 600g (4.9mol) 溴代异丙烷及 300ml 无水乙醚混合液慢慢滴入。调节加入速度保持反应物微沸, 约 4h 加完, 再回流 40min。

冷却后用冰盐浴保持在 -5℃ 以下, 慢慢滴入 200g (4.5mol) 乙醛及 250ml 无水乙醚的混合液, 1h 左右可以加完, 次日用冰水分解, 最后加入 1L 15% H_2SO_4 , 分出乙醚层, 再用乙醚提取四次 (每次用 150ml) 合并, 以无水 K_2CO_3 干燥, 过滤, 分馏回收乙醚, 37 ~ 110℃ 为头分, 产品在 110 ~ 111.5℃ 沸腾, 头分重新干燥和分馏, 总产量 210 ~ 215g (53% ~ 54%)。

(2) 格氏试剂和羧酸酯反应 格氏试剂和羧酸酯反应分阶段进行, 当与 1 摩尔格氏试剂反应, 水解得到酮; 和超过两个分子的格氏试剂反应, 水解后得到叔醇。和甲酸酯反应得到仲醇, 产率一般 60% 左右。与其他酯的反应产物见表 3-4。



5-壬醇 分子量 144.26₀

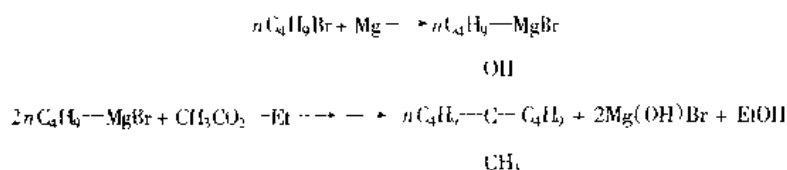


烧瓶中加入 36.5g (1.5mol) 镁屑及 100ml 无水乙醚，引发后慢慢加入 206g (1.5mol) 溴丁烷及 500ml 无水乙醚的混合液，加完后再保温回流 1h。

搅拌着、慢慢加入 55.5g (0.75mol) 甲酸乙酯及 100ml 无水乙醚的混合液，反应放热而回流，加完后再搅拌 10min。冷后用冰水分解，再慢慢加入 400ml 20% H_2SO_4 以溶解镁盐，分出乙醚层，水层用乙醚提取。合并的醚液水洗二次，分馏回收乙醚至液温 50°C ，尚不纯

的醇中加入 75ml 15% KOH 回流 3h 以中和任何酸及水解未作用的甲酸乙酯, 以及由于交换生成的甲酸壬酯, 水蒸气蒸馏, 分出上层的 5-壬醇, 以 K_2CO_3 干燥后过滤, 乙醚洗干燥剂, 合并, 回收乙醚后减压蒸馏, 收集 97~98℃ (2.7kPa) 馏分, 得 90~92g (83%~85%)。

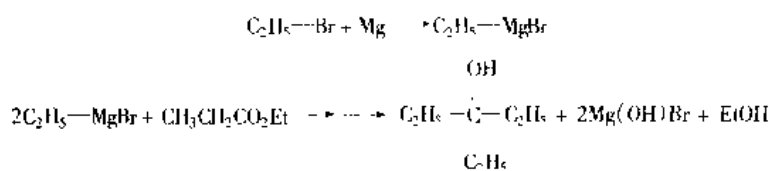
5-甲基-5-壬醇 分子量 159.29。



10L 三口烧瓶中加入 360g (15.5mol) 镁屑, 按常法制备 15mol 溴丁烷的格氏试剂。保持反应回流, 摇动下慢慢从分液漏斗加入 530g (6mol) 乙酸乙酯及 1L 无水乙醚的混合液, 加完后再回流 6h, 放置过夜。

次日用冰水小心分解, 分出乙醚层, 回收乙醚后减压蒸馏, 收集 95~100℃ (4kPa) 馏分, 得 580g (61%)。

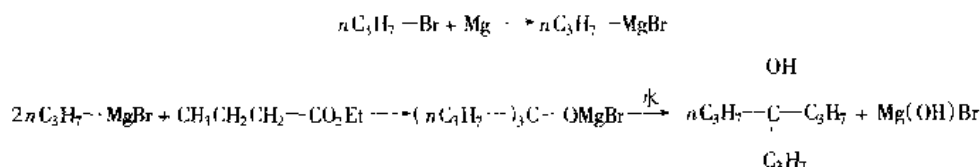
3-乙基-3-戊醇 分子量 116.21, 沸点 143.2℃, 相对密度 d_4^{20} 0.8407。



15L 烧瓶中加入 650g (28mol) 镁屑, 按常法制备 25mol 溴乙烷的格氏试剂。保持反应物回流并不时摇动着, 慢慢加入 1.02kg (10mol) 丙酸乙酯及 1L 无水乙醚的混合液, 加完后再回流 5h。

次日, 小心用冰水分解, 充分混匀, 又次日分出乙醚层, 下层糊状物用回收乙醚提取二次, 合并, 分馏回收乙醚, 常压分馏, 收集 140~144℃ 馏分, 得 1.7kg (73%)。

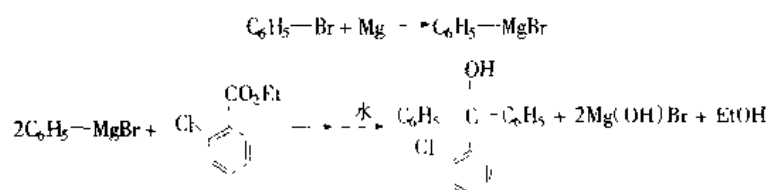
4-丙基-4-庚醇 分子量 159.29, 沸点 190~192℃, 相对密度 d_4^{20} 0.8338, 折射率 n_D^{20} 1.43551。



10L 烧瓶中加入 360g (15.5mol) 镁屑, 按常法制备 1.85kg (15mol) 溴丙烷的格氏试剂。保持回流并不时摇动烧瓶, 慢慢滴入 700g (6mol) 正丁酸乙酯及 1L 无水乙醚的混合液, 加完后再回流 4h。

次日, 用冰水小心分解, 混匀, 放置过夜, 分出乙醚层, 回收乙醚后减压蒸馏, 收集 88~93℃ (4kPa) 馏分, 得 480g (50%)。

α,α -二苯基邻氯苄醇 分子量 294.77, 白色结晶, 不溶于水, 易溶于醇, 熔点 90~93℃。



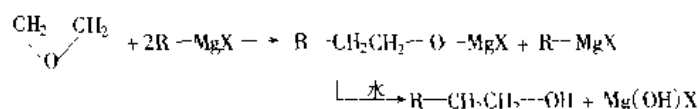
10L 三口烧瓶配置回流冷凝器及分液漏斗。

烧瓶中加入 505g 镁屑及 2L 无水乙醚，再加入 20ml 碘甲烷，引发后于 3h 左右慢慢加入 3.14kg (21mol) 溴代苯及 3L 无水乙醚的混合液，加完后再回流 1~2h。保持微沸、于 3h 左右慢慢滴入 1.3kg (10mol) 邻氯苯甲酸乙酯及 1L 无水乙醚的混合液，加完后回流 6h。

次日，将反应物倾入于溶有 2kg 氯化铵的冰水中，充分搅拌，分出上面油层，回收乙醚后水汽蒸馏以除去未作用的溴苯，副产物联苯（约 16h）冷后倾去水，得黄色半固体 1.5kg。

精制：以上粗品溶于 2 倍热乙醇中，脱色过滤，冰冷过夜（结晶很慢）次日滤出，以少许冷乙醇冲洗一次，干后得 960g (46%) 熔点 88~90℃。

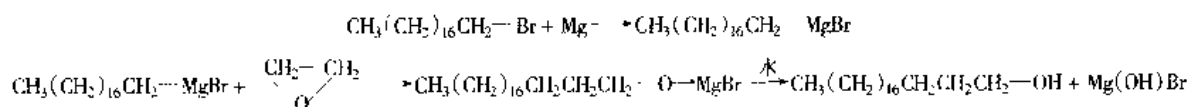
(3) 格氏试剂和环氧乙烷反应 格氏试剂和环氧乙烷反应生成比原来格氏试剂烃基多两个碳原子的伯醇，其反应式如下。



反应放热并析出大量镁盐而不易反应完全，为此，要用较大量的无水乙醚，要求更少的水分，虽此，产率仍不高，相当一部分格氏试剂被乙醚中的水分分解掉，由于烷烃和生成的醇沸点差别较大，可藉分馏法分开它们。

环氧丙烷（甲基环氧乙烷）与格氏试剂反应的选择性较差，主要生成 2-甲基伯醇，也有不少从另一方面开环生成仲醇，其比率大约为 2 比 1。

n1-二十醇 分子量 298.56，从苯中得片状结晶，熔点 72.5~73℃，沸点 369℃。



6.6kg (20mol) 溴代十八烷与 6.6L 无水乙醚相混合。

15L 烧瓶中加入 550g 镁屑，用无水乙醚盖没，加入约 300ml 上述溴代十八烷的乙醚溶液，再加入 10ml 碘甲烷，10min 后即开始反应，然后从分液漏斗于 5h 左右加入其余的溴代十八烷溶液，加完后再回流 5h。

将格氏试剂移入另一 20L 烧瓶中，再加入 2L 无水乙醚，用冰盐浴冷却并通入环氧乙烷^①，反应放热，并随时用木棒搅动，反应物逐渐变稠，直至不易搅动，不能再通入环氧乙烷为止，此时，反应物析出大量镁化合物结晶而大量放热，大部分乙醚被蒸出，反应物结起来，加入 3L 水及 3L 盐酸分解产物，以水浴加热，分出油层；再用 6L 苯提取水浑浊物，与油层合并，混匀，放冷结晶，次日离心分离母液^②，用少量苯冲洗一次，干后得 2kg 熔点 >60℃。

粗品减压蒸馏^③，收集 213~216℃ (1.5kPa) 馏分，得 1.2kg 熔点 64.8~65.4℃。

附注

① 应尽快通入，也可在回流下通入环氧乙烷，以减少乙醚损失。

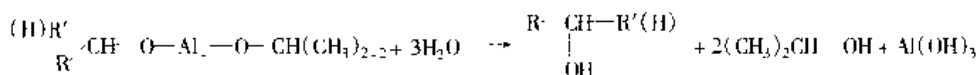
② 从苯溶液收集 140~170℃ (1.5kPa) 馏分，主要是正十八烷，得 1.7kg；蒸馏的残渣用 2V/W 苯溶化，冷后滤出，离心分离，尚可得 0.5kg 二十醇。

③ 二十六烷的沸点很高，可以方便地在减压分馏中分离。

4. 醛、酮的还原

酮、醛还原可以得到相应的仲醇、伯醇；醛、酮的还原可采用以下方法：①催化加氢；②异丙醇铝还原；③使用有机还原剂 $\text{H}_2\text{C}=\text{O}$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{OH}$ 还原。

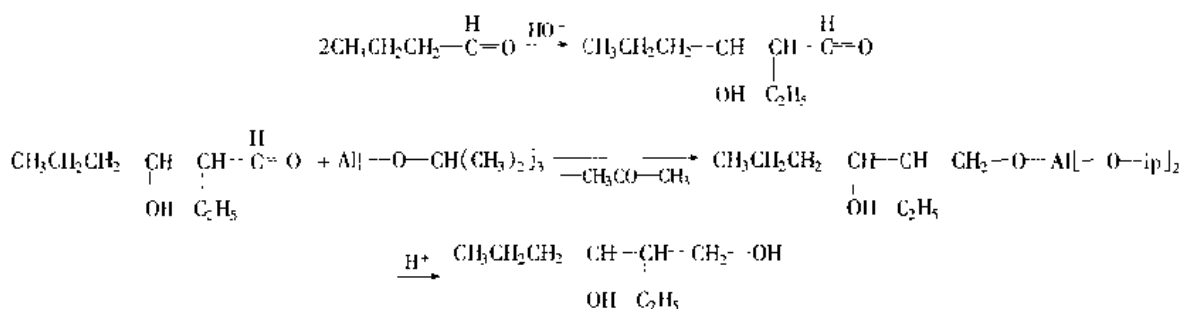
具有 $\alpha\text{-C}-\text{H}$ 活泼氢的醛酮在碱催化下主要发生缩合反应，除那些空间障碍较大的醛、酮外，宜采用酸性条件的还原—活泼金属和不同溶剂中的酸作用；无活泼氢 $\alpha\text{-C}-\text{H}$ 的醛、



副反应，醇铝作为碱也同样催化有 α -C-H 活泼氢的醛、酮分子间、反应物与生成的丙酮间、丙酮与丙酮间进一步生成醇醛缩合产物，以及它们进一步还原的产物。异丙醇的无水是非常重要的，可以减少 $\text{Al}(\text{OH})_3$ 。

在使用未经蒸馏的异丙醇铝还原 2-乙基-3-羟基己醛，几乎按等摩尔配比的，反应物经酸化、水洗、干燥，所得“粗产品反应物”超过理论量约 30%，显然是副反应造成的。分馏的结果，低沸物占 1/2，显然有丙酮间缩合及还原的产物；由于 2-乙基-3-羟基己醛的分子间缩合有空间障碍，故高沸物不是很多。

2-乙基-1,3-己二醇 分子量 146.22，熔点 -40°C ，沸点 244°C ，相对密度 $d^{20}_{40} 0.9325$ ，折光率 $n^{20}_D 1.4497$ 。



1) 2-乙基-3-羟基己醛 10L 三口烧瓶中加入 2.6kg (36mol) 正己醛及 1.5L 乙醚，冰盐浴冷却。配置机械搅拌、温度计及分液漏斗。

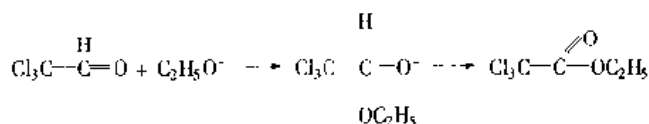
控制 -3°C 时开始滴加 10% KOH，开始时要很慢 (1 滴/3s) 由于最初阶段升温很快，无论如何不要高于 8°C ，共加入 300ml 10% KOH，约 4h 可以加完，加完后再搅拌 5h，分去水层，水洗三次，以无水硫酸钠干燥二次，回收乙醚，减压 (余压 27~40kPa) 蒸尽低沸物，得 2~2.3kg。

2) 2-乙基-1,3-己二醇 10L 烧瓶中加入 324g (12mol) 铝屑及 3L 无水异丙醇，加入 1g 碘，在回流冷凝器下于水浴上加热，生成异丙醇铝并放出大量氢气，当绝大部分铝进入反应后再加入 3L 无水异丙醇，回流 6h 使反应完全。反应物为深灰色。冷后把前边制得的醛醇缩合产物加入，混匀，安装 100cm 有填充的分馏柱接冷凝器。于水浴上加热，使生成的丙酮缓缓蒸出，而后有异丙醇蒸出，至柱顶温度达 80°C (此后应回收异丙醇) 约 6h 可以完成反应。稍冷，以 15% 硫酸中和至弱酸性。大量油状物浮上来，分出，水洗三次，用无水硫酸钠干燥。次日滤出，得反应液 3L，用 60cm 分馏柱分馏，收集 $238\sim 242^\circ\text{C}$ 馏分，得 600g (23%)。

头馏分中 $200\sim 238^\circ\text{C}$ 馏分 600g， 242°C 以上残液 300g。

讨论：产品中尚含少量醛，当用羟胺处理后明显减少。高沸物不是很多，进一步缩合并不严重，产率低的原因可能是分馏不清楚，还原不完全，宜把异丙醇回收后再分解产物。

在醇铝作用于那些羰基碳原子有更大的正电荷的还原过程中，有副产物酯生成，系 RO^- 与羰基加成，在反应过程中同时有还原产物。

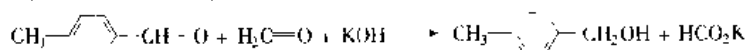


集 75 ~ 77℃ 馏分, 得 310g (61%) 呋喃甲醇。

提取后的水溶液以 40% H_2SO_4 酸化, 冷后滤出结晶, 再用 2.5L 热水重结晶, 得 360 ~ 380g (60% ~ 68%) 熔点 121 ~ 124℃ 呋喃甲酸。

以上方法只适用于无 α -H、羰基碳原子有较小的有效正电荷的醛还原为伯醇。

对甲基苄醇 分子量 122.17, 无色针状结晶, 微溶于水, 易溶于醇及醚中, 熔点 61 ~ 62.1℃, 沸点 217℃, 116 ~ 118℃ (2.7kPa), 相对密度 d^{22}_4 0.978。

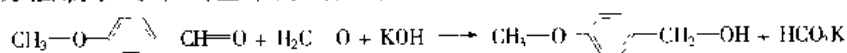


3L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计及回流冷凝器, 水浴供加热及冷却。

烧瓶中加入 500g (85% 7.6mol) 粒状苛性钾, 再加入 750ml 不含丙酮的甲醇, 开动搅拌使其溶解, 维持 60 ~ 70℃、搅拌着、于半小时左右慢慢加入 360g (3mol) 对甲基苯甲醛、300ml 甲醇及 300ml 40% (3.9mol) 甲醛的混合液, 加完后于 60 ~ 70℃ 搅拌 3h。水浴加热减压 (40kPa) 蒸除甲醇, 加入 1L 水混匀, 分取上面油层, 水层用苯提取三次与粗油合并, 水洗去对甲苯甲酸钠, 用无水硫酸钠干燥, 回收苯后减压蒸馏, 收集 116 ~ 118℃ (2.6kPa) 馏分, 得 331g (90%)。

精制: 用等重的石油醚重结晶, 得 260g (70%) 熔点 60 ~ 61℃。

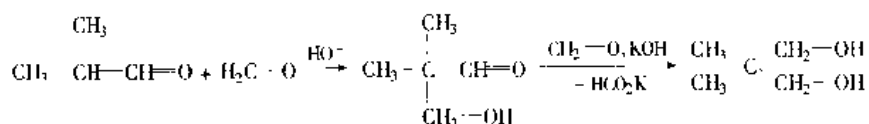
用相似的方法制取对甲氧基苄醇的产率 80% 沸点 143℃ (2.0kPa)。



醛与有活泼氢的有机化合物在碱催化下能迅速进行缩合, 在有甲醛尤其在甲醛过量的情况下, 主要是和甲醛的缩合 (而后是醛 (酮) 的还原) 在有活泼氢的醛 (酮) 分子间的缩合只作为副反应。醛 (酮) 和过量甲醛的缩合产物被甲醛还原为醇。

异丁醛有一个活泼氢, 和甲醛在碱作用下首先缩合, 和过量的甲醛作用则进一步还原得到季戊二醇 (新戊二醇) 反应是将异丁醛与稍过量的甲醛的乙醇溶液加入至稍过量的、30℃ 的苛性钾乙醇溶液中, 最后回流以使反应完全。

2,2-二甲基-1,3-丙二醇 分子量 104.15, 无色针状结晶, 易溶于水、乙醇及乙醚中, 熔点 130℃, 沸点 206℃。



3L 三口烧瓶配置回流冷凝器, 搅拌、温度计、分液漏斗及冰水浴。

烧瓶中加入 175g (85% 3mol) 苛性钾溶于 750ml 乙醇的溶液, 控制 30℃ 左右、搅拌着慢慢加入由 500ml 40% (6.4mol) 甲醛水、180g (2.5mol) 异丁醛及适量乙醇的均一溶液。加完后再搅拌 2h, 最后回流 5h。减压回收乙醇及水, 冷后用乙醚提取四次, 回收乙醚后常压蒸馏, 收集 170 ~ 206℃ 馏分, 再用 2 倍苯重结晶 (50%)。

另法:

10L 三口烧瓶中加入 1.45kg (20mol) 异丁醛及 2L 无水乙醚, 保持 20℃ 左右, 搅拌着加入 1.84kg 粉碎了的多聚甲醛 (折合甲醛 46mol), 加完后搅拌半小时 仍保持 20℃ 左右、慢慢于 3h 左右, 搅拌下加入 1.05kg (26mol) 粒或片状的苛性钠, 反应放热! 尤其在开始要特别注意, 勿使反应温度超过 26℃, 要很好冷却, 要注意到开始有一猛烈反应。加完后搅拌半小时, 而后在 40℃ 搅拌 8h 以使反应完全。冷后滤除甲酸钠、未反应的多聚甲醛及苛性钠, 用乙醚浸洗二次。合并滤液及洗液, 回收乙醚后常压蒸馏, 收集 170 ~ 210℃ 馏分。得

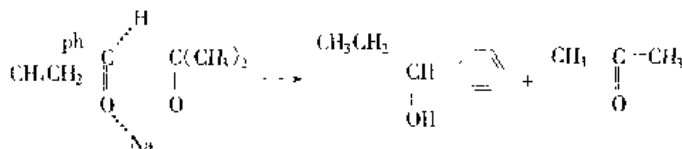
11. 三口烧瓶安装机械搅拌 于烧瓶中加入 110g (0.72mol) 香兰素、300ml 甲醇及 62ml (0.75mol) 硝基甲烷, 混匀后加入如下配制的溶液:

3.5g 甲胺盐酸盐、50ml 甲醇及 5g 碳酸钠, 充分搅拌, 过滤后使用。充分搅拌至开始析出结晶, 于冷暗处放置使结晶完全, 滤出, 甲醇冲洗、干后得黄色针状结晶 110 ~ 120g (78% ~ 85%) 熔点 167 ~ 169℃。

异丙醇作还原剂是在无水及强碱催化下完成的。

强碱的反应条件要求反应物没有 α -C—H 活泼氢, 否则发生缩合反应。异丙醇钠作用下的还原相似于异丙醇铝作用下的还原, 异丙醇在少量醇钠存在下与 α -芳酮 (空间障碍大, 不易发生缩合) 一起加热, α -芳酮被还原成仲醇。只要异丙醇做到无水, 活泼 α -C—H 的存在影响不大; 如果有水, 就会发生严重的缩合反应。无论如何, 异丙醇的氧化产物—丙酮间还是有缩合产物的, 只把丙酮及时分离出去可以把这缩合减少。

dl-1-苯丙醇 分子量 136.20, 无色液体, 不溶于水, 沸点 213 ~ 215℃, 相对密度 d^{23}_4 0.9938, 折射率 n^{23}_D 1.5210



10L 烧瓶中加入 8L 干燥并量过的异丙醇, 加入 10g 金属钠, 作用完后加入 1.34kg (10mol) 苯丙酮, 安装 1m 填充充分馏柱接冷凝器, 水浴加热至沸, 生成的丙酮随时蒸馏出去 (控制 1 滴/秒) 约蒸出 1.5 ~ 1.2L, 直至用 2,4-二硝基苯肼检查无酮的反应为止 (约 30h 可以完成) 回收异丙醇的剩余物为粗品; 水洗除去碱和残留的异丙醇, 以无水硫酸钠干燥后减压分馏, 收集 108 ~ 110℃ (1.4 ~ 1.9kPa) 馏分, 得 0.7kg (55%)。

5. 金属与供质子剂作还原剂

活泼金属与供质子剂是很强的还原剂, 能将羰基 (包括酯基)、硝基、亚硝基还原, 活泼 C=C 双键加氢以及完成卤原子的氢解等。依金属和供质子剂不同、反应条件不同、其应用范围不同, 而得到不同的产物。

金属与供质子剂的组合很多, 一般可按反应介质分为: 酸性、碱性; 质子溶剂及非质子溶剂。介质的性质直接影响到反应的结果和副反应。

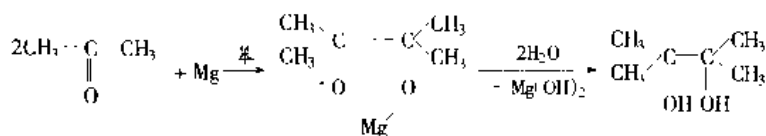
质子酸与金属组合的还原剂有: ①细铁粉 (60 ~ 80 目) 和稀乙酸; ②锌粉和乙酸; ③钠汞齐和乙酸或甲苯中的钠粉和乙酸; ④钠汞齐和盐酸; ⑤锌汞齐和盐酸; ⑥锌粉和冰乙酸中的氯化氢。它们都是很强的还原剂。

碱性条件、金属与醇、醇作为供质子剂: ①钠和无水乙醇; ②铝粉和无水乙醇; ③锌粉和乙醇中的苛性钠。

羰基的还原, 醛被还原成伯醇; 酮被还原成仲醇。

羰基在还原过程中从金属表面获得一个电子生成负离子自由基, 它只在非质子溶剂中有一定稳定性, 得到双分子还原产物; 在质子溶剂中能迅速得到质子, 生成自由基; 它从金属表面又可获得一个电子成为负离子, 而后得到质子完成还原, 得到单分子还原产物。

薄荷醇 (2,3-二甲基-2,3-丁二醇) 分子量 118.18, 无色针状或片状结晶, 有叔醇特有的气味, 易溶于热水、乙醇及苯中, 熔点 43℃, 沸点 174.4℃, 可升华, 水合物为含 6 结晶水的片状结晶, 熔点 47℃, 相对密度 d^{15}_4 0.967。



10L (或 15L) 烧瓶配置 120cm 球形冷凝器作回流用。

烧瓶中加入 410g 镁屑及 2L 无水苯。

另外配制氯化汞丙酮溶液：380g 氯化汞溶于 2.5L 无水丙酮中备用^①，首先从分液漏斗加入 1/4 上述氯化汞丙酮溶液，待引发反应后，以冷凝器能适应为度、以较快的速度从分液漏斗加入其余的溶液，必要时用水流冷却烧瓶。加完后随即加入由 1.8L 无水苯及 1.1L 无水丙酮混匀的溶液。加完后让其放热维持回流，直至反应停止，此时噻哪醇镁膨胀而充满烧瓶的 4/5，放置过夜^②。

次日，摇开，倾入于 100L 容积的搪瓷或碳钢的、能用蒸汽加热的罐中，如此操作每批 20 瓶；向此 20 瓶的反应物中搅拌着加入 15L 水，加热，反应物变得稀薄，保持 45~50℃、用滤板罐过滤、得浅黄色滤液；滤渣^③用 30L 回收苯热洗三次（每次用 30L）滤液及洗液合并。蒸汽浴加热回收溶剂至不出为止，浓缩液倾入于土缸中，搅拌下加入 20L 水，充分搅拌、放置过夜。次日，分去上面的油状物，然后离心分离水合噻哪醇结晶和水，用回收的溶剂在离心机上冲洗二次。风干后得 30kg（不必干燥）。

油状物及苯洗液再回收苯至不出为止，冷后加入 1L 水，充分搅拌，放置过夜，分离出水合噻哪醇，风干后得 1.2~1.5kg 棕色结晶^④。使溶于同等量的热水中，脱色过滤，冷后得白色片状结晶，回收率 90%~95%^⑤。

将水合噻哪醇加热熔化，保温让杂质沉降（或过滤）于蒸馏罐中逐渐将加热蒸汽（随着水馏出减慢）升至 0.29~0.39MPa，至不出为止，此时蒸去绝大部分水（约 1/10 的噻哪醇随水汽蒸出）放出，于直火上加热分馏，直至柱顶温度达到 171℃。减压蒸馏^⑥，收集 72~74℃ (2.7kPa) 馏分，得无色液体，于塑料桶中放冷结晶完全，用木槌从外面打碎，得 12kg 熔点 39~41.6℃，>98%（产率按丙酮计 26.5%，氯化汞消耗 0.5%~0.55%）^⑦。

附注

① 在冬季 0℃ 左右氯化汞也很容易溶于丙酮（亚汞不溶）加入氯化汞要立即搅开，以免结块

② 同样的物料、同时操作、引发的时间也不尽一致，但反应的结果却大体相同。有的反应很猛，但噻哪醇镁膨起的时间慢得多，随着反应的进行，回流渐慢而后停止。为了引发、开始苯的用量可以减少，把减下来的部分放在下一步加入。反应完后不必保温和加热回流，放置过夜即可。

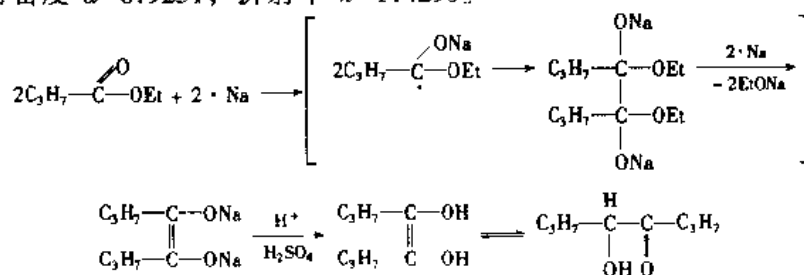
③ 滤渣中游离汞珠很明显

④⑤ 粗品不可能洗净缩丙酮杂质，它们不易在蒸馏时除尽，故加水重结晶，脱色吸附，以保证更高的质量。

⑥ 应改为分馏，产品的质量会更好。

⑦ 水合物（粗）的产率按丙酮计 29%；按镁计为 42%（包括洗液回收的部分）。

5-羟基-4-辛酮 分子量 144.22，无色液体，熔点 -10℃，沸点 180~190℃，95℃ (2.7kPa)，相对密度 d^{20}_4 0.9231，折射率 n^{20}_D 1.4290。



5L 三口烧瓶安装搅拌、回流冷凝器及分液漏斗。

烧瓶中加入 92g 金属钠及 150ml 二甲苯，加热使钠熔化后移去热源，搅拌下冷却制成钠粉，倾去二甲苯，以无水乙醚洗 4~5 次；加入 1.2L 无水乙醚（也可在无水苯中进行，不过反应慢得多）。

开动搅拌，从分液漏斗慢慢滴入约 15ml 丁酸乙酯引发反应，反应放热使乙醚回流，再慢慢滴入 218g 化学纯的丁酸乙酯（总共加入 232g, 2mol）加完后再使回流 1h，金属钠消失，生成松散的黄色固体钠盐。

在冰浴上冷却，搅拌着慢慢加入 210g 浓硫酸与 350ml 水配成的稀硫酸酸化；移去搅拌，放置过夜让硫酸钠结晶完全。倾出乙醚液，再用乙醚冲洗硫酸钠结晶，乙醚液合并，用 100ml 20% Na_2CO_3 洗，以无水碳酸钾干燥，回收乙醚^①后的剩余物减压分馏，收集 80~86℃ (1.4kPa) 馏分，前馏分、后馏分合并后再分馏，总产量为 94~101g (65%~70%) 外观黄色^②。

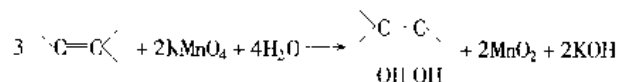
附注

① 乙醚应迅速蒸除，如果加热时间太长会使高沸物增多而产率降低。用碳酸钾干燥的碱性可能有问题。

② 因产品含微量二酮故呈黄色，为了除去二酮可将产品与 100ml 饱和亚硫酸氢钠一起摇动生成一加合物，然后用饱和氯化钠洗掉，再重新蒸馏。

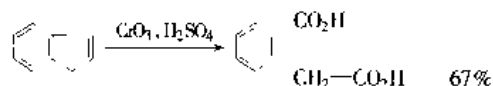
6. 碳碳双键 (C=C) 的氧化

烯烃可以被 KMnO_4 氧化生成二醇。

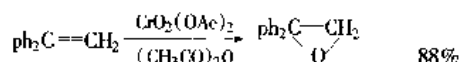


剧烈的反应条件立即发生氧化裂解以及重排，生成羧酸或酮；反应比较复杂，因此，在应用上受到限制，这个反应对于制取某些羧酸是重要的。如：从环己烯制取己二酸、从油酸氧化制取壬酸及壬二酸。

烯烃的铬酸氧化，在有机合成中不如高锰酸钾氧化用的多，这是因为氧化的初步产物在酸性条件往往发生重排，使得产物复杂、分离困难，并且产率不高；但可以氧化制取某些羧酸。

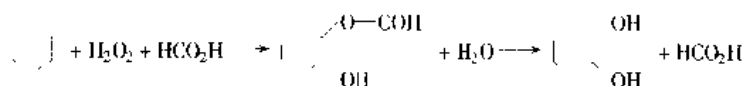


铬铬混合酸酐可以氧化某些烯烃为环氧化物。



为了制取相邻二醇类，需要更为缓和的条件，如从环己烯用双氧水氧化制取 1,2-环己二醇，能得到较好的产率。

反-*dl*-1,2-环己二醇 分子量 116.16，白色结晶，熔点 105℃，沸点 117℃ (1.7kPa)，相对密度 d^{20}_4 1.147。

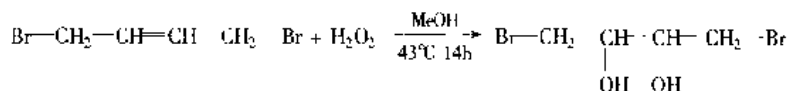


1L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计及分液漏斗，用冰水浴冷却。

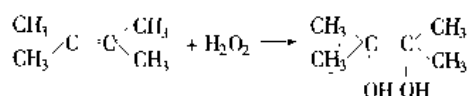
烧瓶中加入 600ml (13.7mol) 88% 甲酸，搅拌下慢慢加入 140ml 30% (1.4mol) 双氧水（生成过氧化甲酸），保持反应温度 40~45℃，于 30min 左右慢慢加入 82g (1mol) 新蒸的环己烯，保持 40℃，搅拌 1h，放置过夜。

次日减压蒸除多余的甲酸及水至剩 150ml 左右；冷却后，保持 45℃ 以下，搅拌着、慢慢加入 80g (2mol) 苛性钠溶于 150ml 水的溶液，维持 40~45℃ 用乙酸乙酯提取 6×350ml，提取液合并，回收溶剂至剩 300~350ml 并开始有结晶析出，冷至 0℃ 滤出结晶，得 77~90g (熔点 90~98℃)；母液再浓缩至 70ml 左右，冷后仍可得 4~15g (熔点 80~89℃)；粗品合并减压蒸馏，收集 120~125℃ (0.5kPa) 馏分，得 75~85g (65%~73%) 熔点 101.5~103℃。可用乙酸乙酯重结晶。

内消旋-1,4-二溴-2,3-丁二醇 分子量 247.92，熔点 134℃。

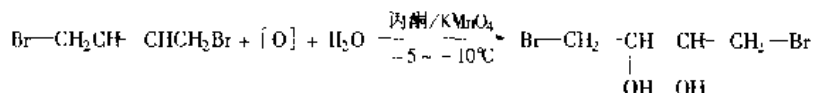


30g 反 1,4-二溴-2-丁烯悬浮于 120ml 甲醇中，加入 25ml 25% 双氧水，保持 45℃，搅拌 6h 后变为均一溶液，再搅拌 8h，以等体积的水冲稀；沸水浴上加热减压蒸发，剩余物放冷析出结晶。



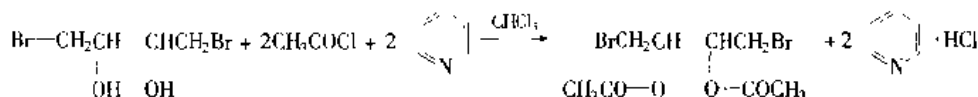
可使更强的氧化剂如 KMnO_4 ，但要在很低的温度下进行。

dl-1,4-二溴-2,3-丁二醇 分子量 247.92，熔点 87℃。



214g (1mol) 反 1,4-二溴-2-丁烯溶于 1.32L 丙酮中，加入 190ml 水，冰盐浴冷至 -10℃，控制 -10~-5℃ 搅拌着，于 1h 左右，慢慢加入 170g (1.05mol) 粉碎的 KMnO_4 ，加完后升至 0℃ 搅拌半小时，过滤，用少许丙酮冲洗滤渣，滤液及洗液合并，在 50℃ 水浴上减压蒸发至干，得 183g (73%)。

dl-1,4-二溴-2,3-丁二醇二乙酸酯 熔点 101℃。



dl-1,4-二溴-2,3-丁二醇溶于无水氯仿中，在吡啶参与下与乙酰氯作用，水洗去盐酸吡啶，干燥后回收氯仿，产率 86%，熔点 101℃。

第四章 醛、酮

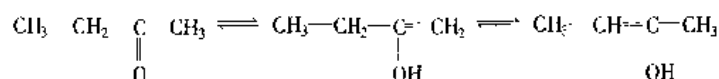
一、概 述

醛 ($R-\overset{\text{H}}{\underset{\text{O}}{\parallel}}C$)、酮 ($R-\overset{\text{O}}{\parallel}C-R$) 分子中都具有羰基 ($\overset{\text{O}}{\parallel}C$)，它们有许多相似的性质；它们的反应主要表现在羰基的加成活性上，醛比酮更活泼。

羰基的加成反应包括与 NaHSO_3 、 $\text{NH}_2\text{—OH}$ 、 $\text{NH}_2\text{—}$ 、 $\text{H}_2\text{N—NH}_2$ 、 HCN 、 H_2O_2 、水合、醇合、格氏试剂以及碳负离子等。还有氧化及还原等反应。

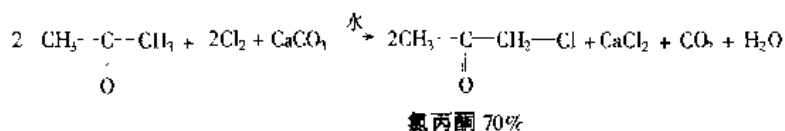
二、羰基化合物的 α -取代反应

羰基酮式与烯醇式的这种互变在酸碱性条件下迅速达到平衡。

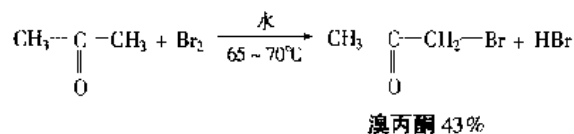


羰基化合物进行的 α -取代，大都要经过这种互变，反应速度取决于去质子化速度。羰基化合物的卤代，以醛及酮的形式与卤素的反应是不快的；而以烯醇式反应则能在瞬时完成。不对称的酮烯醇化方向之间有平衡，倾向于反应速度慢的，更为稳定的分支的烯醇。

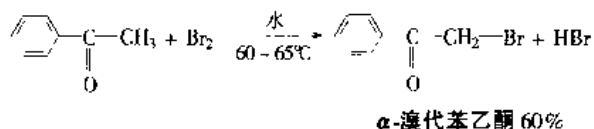
如丙酮的氯化，向加有碳酸钙的内酮中慢慢通入氯气，并同时滴加水以剥落表面生成的氯化钙；如通氯太快而积聚多量过剩的氯时，有时会发生突然猛烈的反应而横溢。



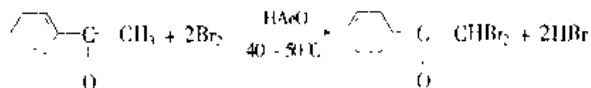
稀丙酮中加有少量乙酸，溴化可相当平和地进行。



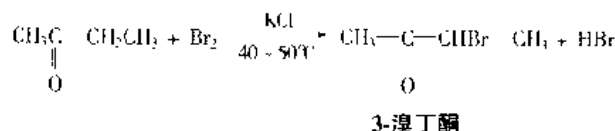
苯乙酮与同等体积水的悬浮液中溴代，能得到很满意的结果。操作简便。



苯乙酮在乙酸溶液中使用理论量的溴可以方便地制取 α, α -二溴苯乙酮。



2-丁酮的溴如下式:



三、羰基的加成活性

羰基的加成反应是典型的亲核加成反应。羰基碳原子的电正性愈大,就愈容易发生亲核加成。羰基邻近的烃基的推电子效应,尤其是位阻对加成不利;拉电子基及位阻较小有利于亲核加成。醛比酮加成更容易。

在相同条件相同时间下对于 KHSO_3 加成的反应深度以比较它们的加成活性——电性及空间因素的影响—如下: 1h 后反应率/%。

$\text{H}_2\text{C}=\text{O}$ 及 $\text{R}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}=\text{O}$	$\text{CH}_2=\text{O}$	$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_3$	$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{Et}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{Et}$	$\text{C}_6\text{H}_{11}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_3$
70~90	35	22	12	3	2	1

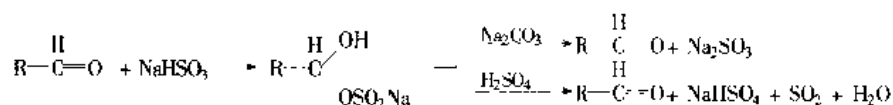
上表说明:醛与 KHSO_3 的加成是很快的;酮与 KHSO_3 加成要慢得多,而环己酮的加成又比其他酮都快,以上说明影响羰基加成活性的主要是位阻;其次是推电子基使羰基碳原子有效

正荷降低。又如: α -酮酸酯 $\text{Ph}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{C}(=\text{O})-\text{OEt}$ 电性 ($-I$) 又起主导作用,很容易与 NaHSO_3 加成。

与羰基的加成, KHSO_3 本身就有较大的体积,故在加成中立体因素表现有较大的差异;但对于体积较小的亲核试剂如 $-\text{CN}$, 这种差异就要小的多。

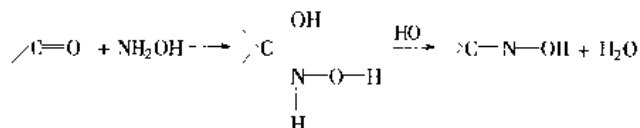
羰基与 NaHSO_3 加成用在醛及某些简单酮(空间障碍小)的分离和精制,其实施按如下方法:

饱和亚硫酸氢钠(使用焦亚硫酸钠 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$, 又名失水亚硫酸氢钠)溶液与醛及简单的甲基酮、环己酮等,在常温搅拌 3h 即可完成反应。加成产物难溶于饱和 NaHSO_3 溶液及有机溶剂,可溶于水,当用酸或碱处理时,又得到原来的醛或酮,此法用于醛的精制。



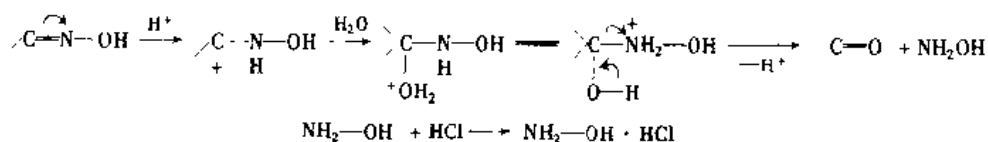
1. 与羟胺加成——肟

在碱性条件下,羟胺和醛、酮的羰基加成可在水溶液中进行,在室温下即可完成反应得到肟,为了反应完全,羟胺通常过量 10%~15%。



碱的作用是催化夺取质子引起脱水。羟胺的体积不大;羰基的电效应主导反应速度和产率。

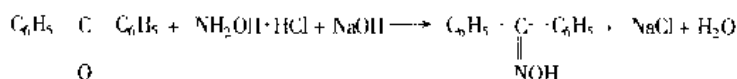
肟对碱稳定,它的水解是在酸性条件下进行的,首先是质子化、水加成,接着是羟胺被退减下来;水解速度和介质的酸性及肟的碱性有关。



例如：丙酮与羟胺作用，用蒸馏法将丙酮肟蒸出，丙酮肟水溶液用盐酸中和后蒸出丙酮，得到羟胺盐酸盐。

醛、酮羰基对体积较小的羟胺加成碳原子的电正性起主要作用，立体障碍影响不大。

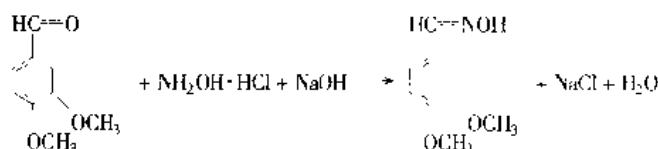
二苯甲酮肟 分子量 197.24，白色针状结晶，可溶于苯、乙醚，易溶于热乙醇，熔点 144℃。



200ml 乙醇中加入 100g (0.55mol) 二苯甲酮，温热使其溶解，再加入 60g (0.86mol) 盐酸羟胺溶于 40ml 水的溶液，搅拌及冷却下加入 40g (1mol) 苛性钠溶于 40ml 水的溶液，充分搅拌，水浴回流 1h，冷却后倾入 200ml 盐酸与 2L 水的溶液中，滤出结晶，水洗，风干后得 106~107g (98%) 熔点 141~142℃。

精制：用甲醇重结晶。

3,4-二甲氧基苯甲醛肟 分子量 181.19。



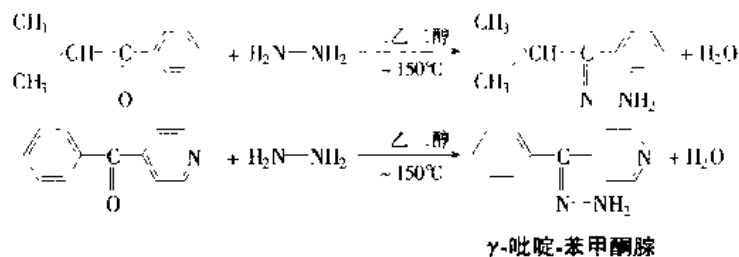
200ml 乙醇中加入 83g (0.5mol) 3,4-二甲氧基苯甲醛使其溶解，再加入 42g (0.6mol) 盐酸羟胺溶于 40ml 水的溶液，搅拌及冷却下慢慢加入 30g (0.75mol) 苛性钠溶于 40ml 水的溶液，充分搅拌，于室温放置 2.5h，加入 250g 碎冰，通入 CO₂ 使饱和，这样可以促使分层，分取油状物，得 88~89g (97%~98%) 冰冷过夜则凝固。

2. 醛、酮与肼、氨基尿的加成——腙及缩氨基尿

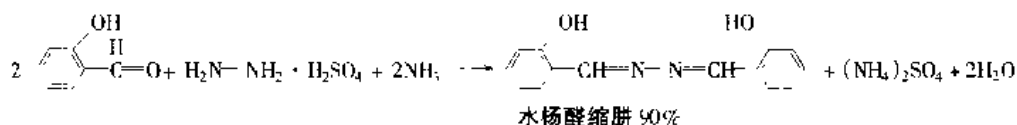
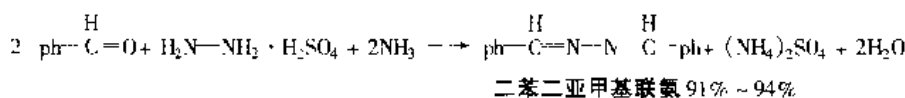
肼、氨基尿相邻的两个氮原子都有未共用电子对，有很强的亲核性；在醇溶液中（也可用水溶液），醛、酮与肼（联氨）或氨基尿加成得到腙或缩氨基尿。

大多数肼、腙、缩氨基尿很容易析出完美的结晶，而且都可以用稀酸水解得到原来的醛或酮；常用此法使醛、酮变成衍生物进行鉴定或分离杂质。为了熔点鉴定，常使用 2,4-二硝基苯肼、对硝基苯肼制得腙。

在醛、酮的黄鸣龙方法还原中，与过量的水合肼在一缩二乙二醇溶液中（为了分解时获得较高的反应温度）加热蒸发（馏）至 150℃ 得到腙，然后加入一缩二乙二醇钠即进行分解还原，制得腙是还原的中间体。

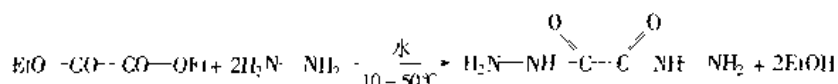


使用稍过理论量的醛与水合肼（2:1 摩尔比）作用，生成二亚甲基联氨（醛缩肼），反应在水溶液或稀醇溶液中进行。这类化合物在紫外光下发蓝紫色荧光。



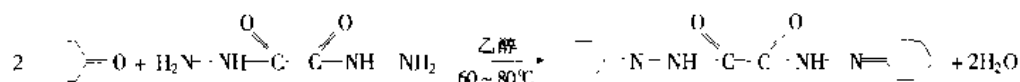
双环己二酮草酰二脲 分子量 278.36, 又名铜试剂, 白色或淡黄色结晶, 微溶于水, 溶于热甲醇或乙醇, 熔点 214~216℃

① 草酰二脲 从水中得到针状结晶, 熔点 243℃ (分解)。



300L 开口搪瓷反应罐中加入 140L 18% (504mol) 水合肼, 用冰水冷却至 10℃ 左右, 搅拌着慢慢加入 35.0kg (240mol) 草酸二乙酯, 当加入 5L 左右就开始析出白色结晶, 放热并随之升温, 当加入 1/2 时, 停止冷却, 继续加完物料, 最后升温至 50℃, 继续搅拌 2h, 冷却后离心分出粗品, 用蒸馏水冲洗, 得 25~27kg, 干后得 20~21kg (按草酸二乙酯计 70%~74%) 熔点 241~242℃ (d)①。

② 双环己酮草酰二脲



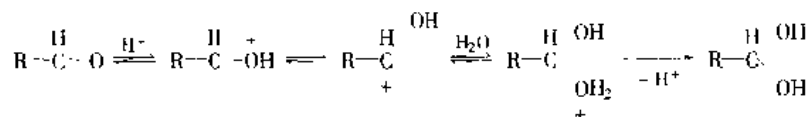
300L 开口搪瓷反应罐中加入 139L 工业清亮乙醇及 98kg (1.0kmol) 工业环己酮搅拌下加热至 60℃, 开始将 51kg (含水 22% 337mol) 甩干草酰二脲慢慢加入, 加入时防止结块及沉底, 反应放热, 当加入 1/3 时放热使温度上升到 80℃ 左右, 停止加热; 反应开始猛烈, 有沸腾现象, 随之析出大量结晶而变稠, 反应缓和后再加入其余的草酰二脲, 不停搅拌, 全加完后于 80℃ 左右搅拌保温 2h, 放冷过夜, 离心分离, 蒸馏水冲洗至中性, 再用 30L 乙醇冲洗, 分离尽母液, 得粗品 110kg。

③ 粗品的精制 25kg (0.6kmol) 试剂苛性钠溶于 300L 蒸馏水中, 配成 2mol/L 苛性钠溶液

取 300L 2mol/L NaOH 溶液平分到两个 300L 土缸中, 向每个缸中加入 46.5kg 以上粗品, 加热, 脱色过滤, 分别滤到两个 500L 容积的土缸中, 搅拌下用化学级盐酸酸化至 pH 为 2 (每缸用 37kg 左右), 离心分离, 用蒸馏水浸洗数次, 离心分离, 得湿品 100kg, 熔点 204~209℃。

3. 醛、酮的水合及醇合

醛、酮能与水生成水合物, 甲醛有稳定的水合物; 羰基邻近拉电子基团能使水合物稳定。水合被酸催化, 很容易达到平衡, 反应如下式:

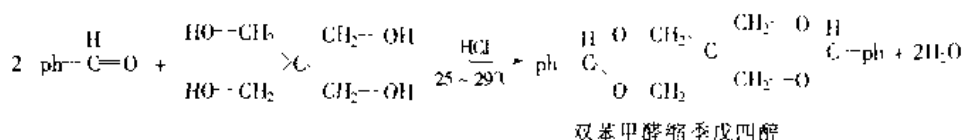
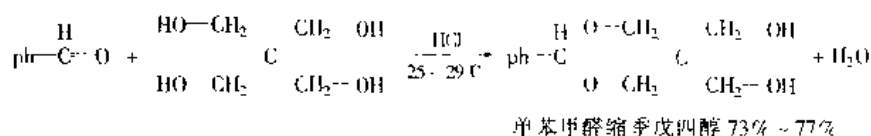


醛、酮的醇合反应

1 摩尔醇与醛、酮的加成产物叫半缩醛、半缩酮, 继而在酸催化下脱去 1 摩尔水, 再和

① d 表示熔点下分解, 下同。

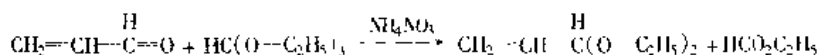
- 的苯甲醛作用, 得到单苯甲醛缩季戊四醇; 和稍过量的苯甲醛作用, 得到双苯甲醛缩季戊四醇。



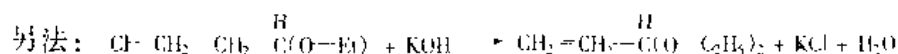
双键与羰基共轭而使加成活性降低, 不易按上述方法从醇直接制取。如从巴豆醛 $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}$ 、惕各醛 $\text{CH}_3-\text{CH}(\text{CH}_3)-\overset{\text{H}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}$ 制取缩二乙醇时, 用下述方法与原甲酸乙酯进行

交换, 这样, 反应中没有水生成, 能得到较高的产率。

丙烯醛缩二乙醇 (3,3-二乙氧基-1-丙烯) 分子量 130.19, 沸点 123.5°C , 相对密度 $d_{40}^{15} 0.8543$, 折射率 $n_D^{20} 1.4000$ 。



44g (52.4ml 0.79mol) 丙烯醛和 144g (169ml 1mol) 原甲酸乙酯的混合物中加入 3g 硝酸铵于 50ml 无水乙醇的热溶液, 室温下搅拌 6~8h (在开始的 2h 应保持温热) 过滤, 滤液中加入 4g 无水碳酸钠进行分馏, 收集 $120 \sim 125^\circ\text{C}$ 馏分, 得 73~81g (72%~80%), 折射率 $n_D^{25} 1.398 \sim 1.407$ 。



500ml 烧瓶中加入 340g (6mol) 无水苛性钾粉末⁽¹⁾及 167g (1mol) 3-氯丙醛缩二乙醇, 猛烈摇匀, 立即安装分馏柱及水冷凝器 (反应很猛) 在 $210 \sim 220^\circ\text{C}$ 油浴上加热至馏出物停止。分去水层, 油层用 10g 无水碳酸钾干燥后分馏, 收集 $122 \sim 126^\circ\text{C}$ 馏分, 得 98g (75%)。

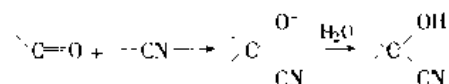
附注

(1) KOH 要在 350°C 熔过, 然后在球磨中粉碎以防吸湿, 否则产率低。

4. 醛、酮与 HCN 加成—— α -羟腈

氰化氢是很弱的酸, 比碳酸还要弱些 (NaCN 可被 CO_2 分解放出 HCN) 氰基与氢的结合 $\text{H}-\text{C}\equiv\text{N}$ 似共价键, 作为亲核试剂的 CN^- 则是相当强的。

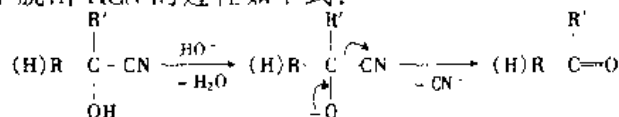
氰基负离子是双负离子 ($\text{C}\equiv\text{N}^-$) 当进行亲核反应时并不是对等的, 一般是碳原子的一端和电正中心结合, 加成按下式进行:

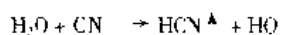


介质的 pH 大时, CN^- 离子的浓度增加, 有利于反应; 酸性抑制了 HCN 的解离。

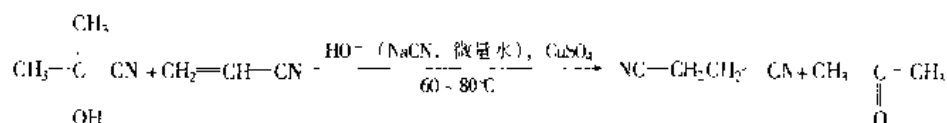
α -羟腈在碱性条件是不稳定的, 容易脱出 HCN 生成原来的醛或酮, 所以, 在加热蒸馏时, 应该是弱酸性及无水。

α -羟腈在碱作用下脱出 HCN 的过程如下式:



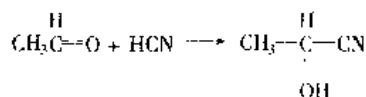


在某些情况，也利用 α -羟基腈的碱性分解来发生 HCN，避免在反应物外边发生 HCN 如丁二腈的合成：



羰基的 HCN 加成，介质的碱性是氰化钠本身。在较低的温度下加入稀硫酸或亚硫酸氢钠，立即发生加成反应；也可以向醛、酮中通入 HCN 或加入液体 HCN，这时要加有少量碳酸钠、乙酸钠或氰化钠使成碱性。

α -羟基丙腈(乳腈) 分子量 71.08，无色液体，易溶于水，沸点 $182 \sim 184^\circ\text{C}$ (δd)， 102°C (4.0kPa)， 90°C (2.2kPa)，相对密度 $d_4^{20} 0.9877$ 。



3L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计、冷凝器及气体导入管，外部用冰浴冷却。

烧瓶中加入 3g 乙酸钠及 3g 冰乙酸，加入 1.7kg (40mol) 新蒸过的乙醛^①，冰冷至 0°C ，维持 15°C 以下通入用 3.0kg (56mol) NaCN 发生的 HCN (见丁二腈) (反应完后放置过夜，次日水浴加热蒸除多余的乙醛，残留物减压蒸馏，收集 $63 \sim 69^\circ\text{C}$ (0.66kPa) 馏分，得 1.4kg (50%)^② 相对密度 $d_4^{20} 0.987 \sim 0.991$ 。

附注

① 任何无机酸会导致乙醛聚合。

② 可能反应不完全或蒸馏分解。

四、醛、酮的合成

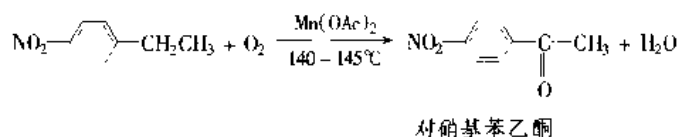
醛、酮可以用以下方法合成：①芳烃的烷基及醇的直接氧化；②同碳二卤烷烃的水解；③以乙酰乙酸乙酯及丙二酸二乙酯的合成—— β -酮酸酯的水解和失羧；④羧酸的碱土盐的加热脱羧；⑤格氏试剂与酯、腈的加成物水解；⑥酰氯和酸酐与芳烃作用—— α -芳酮；⑦瑞门-蒂曼反应；⑧醇的二甲基亚砷氧化；⑨ SeO_2 氧化。

1. 芳烃侧链及醇的直接氧化

用氧化剂直接氧化芳核上的烷基，例如，甲苯在 40% 硫酸中，在 40°C 用二氧化锰氧化制得苯甲醛 (但在空气中相当大的部分被氧化成苯甲酸)；其他正构烷基苯则氧化成 α -芳酮，它比芳醛要稳定的得多。

又如：邻硝基乙苯在硫酸钾铝控制反应物为弱碱性，用比理论欠量的 KMnO_4 氧化成邻硝基苯乙酮；工业生产是用氧的催化氧化。

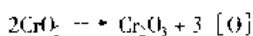
对硝基乙苯在 0.2% 乙酸锰 (吸附在 9 倍重的轻体碳酸钙上的催化剂) 存在下，搅拌着，于 $140 \sim 145^\circ\text{C}$ ，以 $0.7 \sim 1.0\text{L}/(\text{min} \cdot \text{kg})$ (对硝基乙苯) 的速度通入纯氧，反应的终点是氧气无明显消耗及出水明显减少。



实验室也常使用铬酸酐 CrO_3 或重铬酸盐作氧化剂，尤其在硫酸存在下有很强的氧化能

力,重铬酸钠比重铬酸钾在水中有较大的溶解度,且与硫酸作用生成的硫酸钠比硫酸钾有更大的水溶解度,便于反应的后处理。

反应的实施是:在乙酸溶剂中及不高的温度下进行,它可将甲基、醇氧化成醛、酮,进一步氧化成羧酸。氧化剂的用量按下式计算:



或



三氧化铬(也叫铬酸酐、无水铬酸)易吸湿、极易溶于水;可溶于冰乙酸,但溶解度不大,切不可加热促其溶解,温度过高(约110~120℃)它可将乙酸氧化发生燃烧;只有在加有少量水不影响反应的情况下可用85%乙酸溶解它,这时它有可观的溶解度;无论如何也不要使溶解的温度超过75℃,并且不停地搅动以防局部过热。

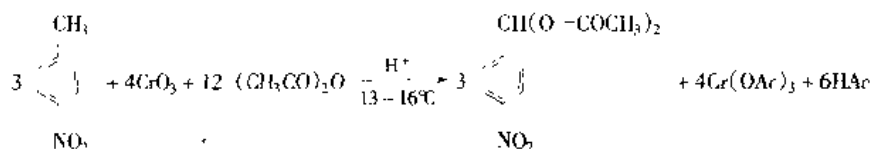
需要在无水条件下氧化时,应该把铬酐粉碎后慢慢加入固体物料(搅拌是要搅到底部,反应的容器是平底的)每次加入都要有升、降温度变化,以保证无积聚的未反应的铬酐;尤其当搅拌不能将底部的沉下的铬酐搅起的时候,也能在局部猛烈反应而燃烧(从反应液中冒火)。

CrO_3 在20℃以下可将乙酸酐溶液中的(含 H_2SO_4)侧链甲基氧化成醛,在氧化中间步骤被乙酸酐酯化为双乙酸酯而保护起来,避免了进一步的氧化;虽此,也还有10%氧化成酸及6%~8%未氧化的原始物料,无论如何,乙酸酐应该是很大过量的(三倍以上)否则会析出粘稠的硫酸铬使搅拌困难,影响反应正常进行。 CrO_3 的用量通常为理论量的115%~120%,生成的二乙酸酯在稀乙醇中进行酸性水解得到醛。

例如:对硝基甲苯在乙酸酐溶液中的侧链氧化成醛,虽然使用了四倍理论量的乙酸酐,在氧化的最后,粘稠的铬盐也经常析出,但不影响产率。

对硝基苯甲醛 分子量151.12,淡黄色针状结晶,微溶于水,可溶于三倍热乙醇中,能升华,熔点106℃,相对密度 d_{44}^{20} 1.496。

1) 对硝基苯甲醛二乙酸酯 熔点127℃。



于200L容积的平底不锈钢桶中加入40L冰乙酸及70L乙酸酐,再加入6.2kg(45mol)对硝基甲苯溶于8L冰乙酸的溶液,搅匀,外部用冰水浴冷却、控制20℃以下,搅拌着、慢慢加入8L浓硫酸(放热)再控制反应温度13~16℃之间,于7h左右将7kg(70mol)无水铬酸^①慢慢加入,加完后再搅拌半小时^②,搅拌下将反应物倾入大量碎冰中,充水及冰至500L,充分搅匀,放置过夜。次日用虹吸法吸去上面绿色溶液,滤出下面细小结晶,充分水洗,滤出,尽量分离去水,得湿品8~10kg(含水25%)产率52%~60%,熔点117~126℃。

处理8~10kg以上湿产品用5% Na_2CO_3 浸洗二次^③,再水洗,干后得5.5~6.9kg熔点118~126℃^④。

附注

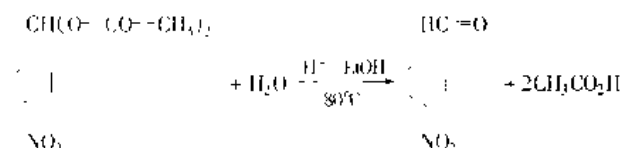
① 工业铬酸酐有细小结晶状或薄片状、如果不结块,是松散的可不必再粉碎。

② 如乙酸酐用量不足,或有水进入反应物中,当氧化接近终点时,粘稠的硫酸铬立即析出,使搅拌及清洗困难,但不影响产率。

③ 洗液酸化后可回收对硝基苯甲酸。

④ 洗过的产物中尚含有6%~7%对硝基甲苯。

2) 水解



70L 陶缸中加入 10kg (~40mol) 干的二乙酸酯、20L 工业乙醇及 16L 水，边搅拌，边慢慢加入 2L 浓硫酸，用塑料膜封好，只留一个小口，通蒸汽至 75℃ 完全溶解，继而 80℃ 并保温 3h，停止通蒸汽。次日滤出结晶，水洗二次，用 10% Na_2CO_3 浸洗去酸性，再用冷乙醇浸洗一次。

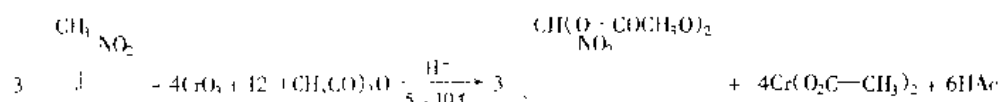
精制：以上粗品用 4V/W 乙醇重结晶（脱色），母液可重复使用一次。母液回收乙醇所得的粗品用回收乙醇重结晶，仍可得成品。总共得产品 4.3 ~ 4.4kg (70% ~ 72%) 熔点 104.5℃。

附注

① 如有硫酸带过来，在用乙醇洗或重结晶时，特别容易生成醛缩醇；虽然能在稀乙醇中与 15% ~ 20% 硫酸共热能顺利水解，但产品的颜色变深。所以，在精制溶解时要及时用碱调正 pH ~ 7.5（最好先把乙醇也调到 pH7 再用）。

邻硝基苯甲醛 分子量 151.12，熔点 43.5 ~ 44℃，沸点 153℃ (3.1kPa)，相对密度 d_4^{20} 1.2844。

1) 邻硝基苯甲醛二乙酸酯 熔点 82 ~ 84℃



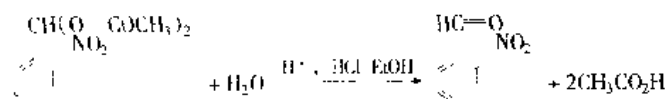
2L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计及分液漏斗，外部用冰盐浴冷却

烧瓶中加入 50g (0.36mol) 邻硝基甲苯及 600ml 乙酸酐，维持 10℃ 以下，边搅拌边从分液漏斗慢慢加入 75ml 浓硫酸。当反应物温度下降至 5℃ 以下，维持 10℃ 以下^①，于 2h 左右、分许多次加入 60g (0.6mol) 铬酐，加完后再搅拌 2h，或更长，将反应物倾入 4kg 碎冰中，充分搅拌，以使未作用的乙酸酐水解，起初的油状物逐渐变为结晶。次日于低于 20℃ 下过滤，得结晶 27.5g。分出结晶后的油层，为 17g，水洗二次，水蒸气蒸馏蒸出未作用的邻硝基甲苯，残留物中的油层部分在冰浴中放置过夜即结晶或夹杂油的熔块，滤出，以少许乙醇浸洗，风干后得 3g 熔点 82 ~ 85.7℃，共得二乙酸酯 30.5g (33%)。

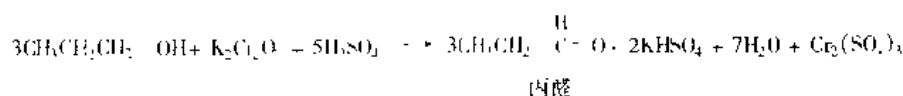
附注

① 反应温度关系到产率和质量，最好以更长的时间在 5℃ 以下氧化

2) 水解：方法同对硝基苯甲醛，成品可用减压蒸馏的方法精制。



伯醇的氧化成醛、仲醇氧化成酮，可以依沸点的差异使氧化生成的醛随时分离出反应体系，例如：将溶于 20% H_2SO_4 中的重铬酸钾逐渐加入至猛烈搅拌及沸腾着的丙醇中，生成的丙醛通过 60℃ 恒温（回流）上端接蒸馏冷凝器随时蒸馏出来。

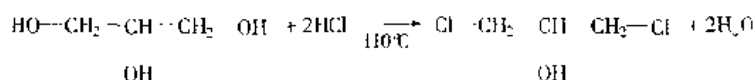


向 1,3-二氯-2-丙醇及 $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 的水溶液中慢慢加入 80% H_2SO_4 ，则氧化成 1,3-二氯丙酮，氧化剂及硫酸超过了理论量约 40%。

1,3-二氯丙酮 分子量 126.98，无色针状结晶或片状结晶，可溶于水，溶于醇、醚及苯中。熔点 45°C (43°C)，沸点 173°C ，相对密度 $d_4^{20} 1.3862$ ，折射率 $n_D^{20} 1.47144$

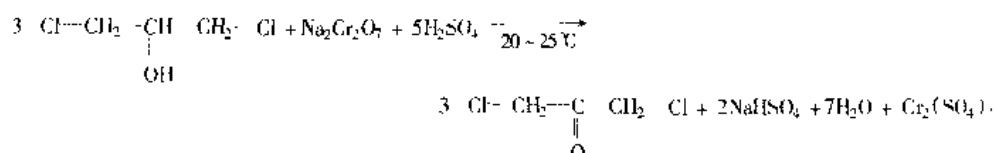
1) 氯化

10L 三口烧瓶配置温度计、通气管、导出管及冷凝器，外用电热套加热。



烧瓶中加入 4.6kg (或 5kg 90% 50mol) 甘油及 100ml 乙酸，加热维持 $100 \sim 110^\circ\text{C}$ 通入干燥的氯化氢至饱和，开始吸收很好，当接近饱和时吸收变慢 (约通入 4.38kg, $\sim 120\text{mol}$) 冷却后以无水碳酸钠中和过量的氯化氢，并加过量的碳酸钠作干燥用，过滤 (滤渣用醇冲洗) 滤液与洗液合并，回收溶剂后减压蒸馏，收集 $68 \sim 75^\circ\text{C}$ (1.9kPa) 馏分，得 1,3-二氯丙醇，(沸点 176°C ；相对密度 $d_4^{20} 1.3506$ ；折射率 $n_D^{20} 1.4837$) 4.5kg (70%)。

2) 氧化



20L 搪瓷桶配置强力的机械搅拌 (不锈钢制成) 温度计及分液漏斗，外部用冰水浴冷却。

桶中加入 2.62kg (10mol) 重铬酸钠^①，1.8L 水及 2.6kg (20mol) 1,3-二氯-2-丙醇，冰水浴冷却控制 $20 \sim 25^\circ\text{C}$ 之间，搅拌着、于 7~8h 左右滴入 3.7kg (35~37mol) 浓硫酸及 1L 水配成的稀硫酸，加完后再搅拌 7~8h 放置过夜。

次日，用苯提取三次，每次用 5L，合并苯提取液，过滤后^②回收苯，剩余物减压蒸馏，得 1.65~1.78kg (65%~70%)^③ 熔点 $40.2 \sim 42^\circ\text{C}$ 。

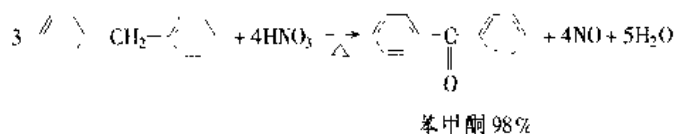
附注

① 不能用重铬酸钾代替重铬酸钠，因为 KHSO_4 、 K_2SO_4 溶解度更小。

② 产品可随苯挥发，有强催泪性，应在通风处操作。

③ 产率低的原因可能是提取不完全；苯液回收反复使用。

硝酸是缓和的氧化剂，二苯甲烷的烷基只有两个氢原子，将它完全氧化得到很高产率的二苯甲酮；如向反应体系中通入空气或氧，硝酸的用量可以降低至理论量 75%~50% (或更低)。其缺点是仍有 0.2%~0.4% 的硝基化物 (外观淡黄) 须特殊处理。



2. 同碳二卤烃的水解

同碳二卤烃的水解可用碱或酸催化下完成；第一步得到不稳定的 $\text{R}-\overset{\text{X}}{\text{C}}-$ 它立即脱去 HX

生成醛或酮。对于制备芳醛是个好方法；但不能用于脂族醛、酮的合成，因为在碱作用下发生醛醇缩合，而且制备同碳二卤化物就很困难。

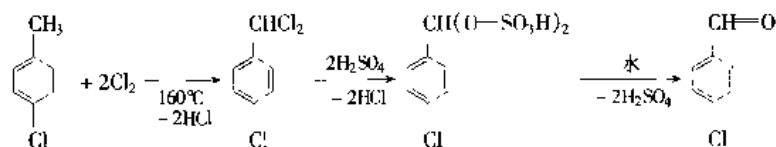
工业上苯甲醛是从氯化亚苄 $\text{Ph}-\text{CHCl}_2$ 在 FeCl_3 存在、于 $95 \sim 100^\circ\text{C}$ 水解，最后的盐酸

用石灰中和后水蒸气蒸馏分离出苯甲醛。

卤代，是使用此法制取醛、酮的第一步，常是在卤代后不经分离或简单处理就用于水解；三氯甲基水解得到羧酸，为了限制多卤代，采用缓和条件及搅拌下进行，并且使用稍欠量的卤素。

对氯甲苯在少量 PCl_3 存在，于 $160 \sim 170^\circ\text{C}$ 及日照下通入理论 85% 氯（显然不够）氯化产物在搅拌下加入到五倍重的浓硫酸中，放出大量 HCl ，生成对氯苯甲醛硫酸酯而溶于浓硫酸中以分离杂质，水解得到对氯苯甲醛。虽然氯是欠量的，仍然有相当部分羧酸。

对氯苯甲醛 分子量 140.57，熔点 47.5°C ，沸点 $213 \sim 214^\circ\text{C}$ ， $72 \sim 75^\circ\text{C}$ (0.4kPa)，相对密度 $d_4^{61} 1.196$ ，折射率 $n_D^{61} 1.5552$ 。

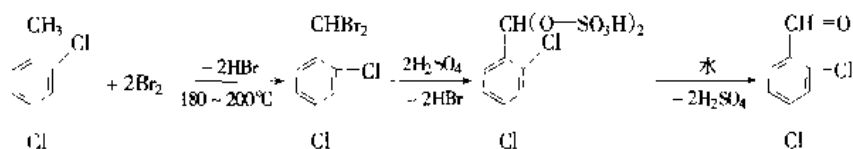


500ml 三口烧瓶安装机械搅拌、有填充的分馏柱作空气冷凝管接水吸收装置，安温度计及气体导入管，外用电热套加热。

烧瓶中加入 126.5g (1mol) 对氯甲苯，3.8g PCl_3 ，加热保持 $160 \sim 170^\circ\text{C}$ ，在日光直照或 100W 白炽灯照射下迅速通入氯气，使增重 55 ~ 66g (约 4 ~ 5h)。

将上面黄色氯化物逐渐加入至 400ml 浓硫酸中，最后于 60°C 搅拌 1h，然后在分液漏斗中放置过夜，将下层液体（上层蜡状物弃去）加入于大量碎冰中，在冰融化之初滤出乳酪状固体，水洗，溶于最少量乙醚中用 2% NaOH 洗去对氯苯甲酸（酸化后可回收 20g），回收乙醚后减压蒸馏，收集 $108 \sim 111^\circ\text{C}$ (3.3kPa) 馏分，得 76 ~ 84g (54% ~ 60%) 熔点 $46 \sim 47^\circ\text{C}$ 。

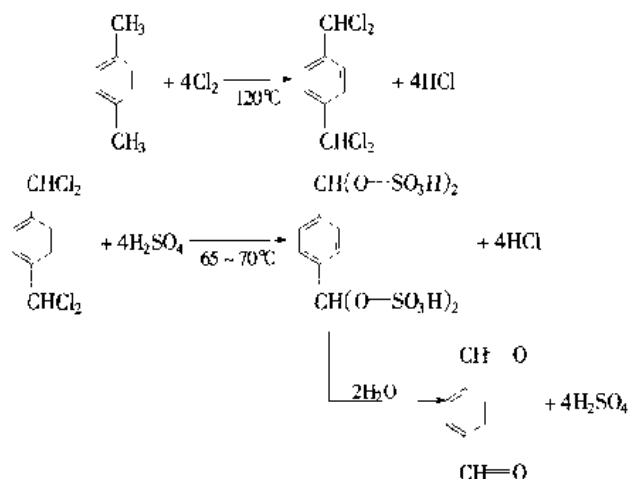
2,4-二氯甲苯在 $180 \sim 200^\circ\text{C}$ 溴化，用 5 倍重浓硫酸处理，水解后水蒸气蒸馏。



2,4-二氯苯甲醛

对二甲苯的侧链氯化，因为在最初阶段被 HCl 气体带走损失大约 10%，故通入比理论少 10% 的氯，可以在两个甲基各引入两个氯原子，水解制得对苯二甲醛。

对苯二甲醛* 分子量 134.14，从水中得细小针状结晶，几乎不溶于冷水，可溶于热水 1.4g (90°C)，易溶于乙酸及苯中，可升华，随水蒸气挥发，熔点 116°C ，沸点 267°C 。



1L 三口烧瓶配置温度计、中间插底的气体导入管，回流冷凝器接 HCl 吸收装置，外用电热套加热和保温。

烧瓶中加入 530g (5mol) >98% 的对二甲苯，加热至 70℃，在 100W 光照（夜间）通入氯气，关掉电热，放热使反应温度逐渐上升到 110℃，保持 110~120℃ 之间，缓缓通入氯气至增重 580~600g（因有 10% 对二甲苯损失，故此量即为理论量）在通氯过程中有产物在冷凝器中结晶（也是氯化物）特别注意随时通堵^①。稍冷倾出，得氯化物 1130~1150g 稍冷凝固。

水解：5L 三口烧瓶中加入 2L 浓硫酸，安装温度计、机械搅拌、气体导出管接吸收装置，用电热套加热至 65℃，维持 65~70℃、搅拌着、于 4h 左右慢慢加入 1.13kg (4.7mol) 氯化物^②，放出的氯化氢用水吸收，加完后保温搅拌 1h，冷却后倾入 7.5L 冷水中，立即析出大量结晶，滤出^③，水洗，再将其悬浮于 2.5L 水中，用 NaOH 调正 pH~8，充分搅拌，滤出^④，水洗，得棕黄色结晶（干）540~600g（不必干燥）。

水提取：全部加入于 10L 烧瓶中，加入 7L 沸水及 35~40g 脱色炭，搅拌下加热至近沸，保持 5min 后过滤，冷却后滤出白色针状结晶，干后得 200~210g，熔点 104~106℃；母液再作第二次提取（不再加炭）冷后滤出，干后得 100g 熔点 90~102℃；母液再作第三次提取^⑤得 35g 熔点 80~90℃，共得 335~345g（50%~52%）。

精制：以上粗品合并，用 1.5V/W 冰乙酸重结晶^⑥，得 244g（33.5% 接对二甲苯）熔点 112~114℃，外观白色至淡黄^⑦。

附注

① 下段用热的（75℃）冷凝器以避免堵管。

② 氯化物的熔点 70~75℃，应逐渐加入熔化的物料，如果慢加不会溢漏。

③ 稀硫酸几乎无色，含量 30%。

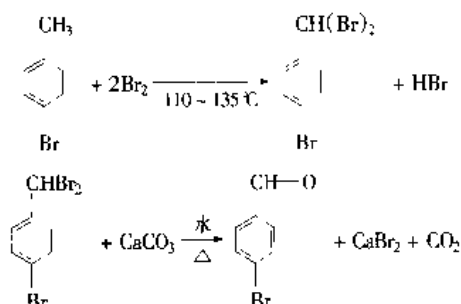
④ 母液酸化沉出对羟基苯甲酸及对苯二甲酸。

⑤ 提取用的水母液可以反复使用。提取后的渣子不易清除。

⑥ 过滤下来的溶液虽然很清，稍一会儿就出现莹光的浑浊，由于含对苯二甲酸之故；规格允许含 <1% 对苯二甲酸。

⑦ 粗品先用冰乙酸母液溶解一次，再精制质量会更好。

对溴苯甲醛 分子量 185.03，从稀乙醇得片状结晶，熔点 67℃，沸点 66~68℃ (0.27kPa)。

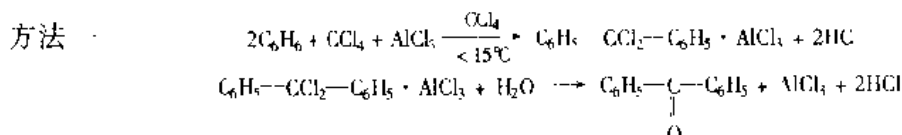


1L 三口烧瓶配置机械搅拌、回流冷凝器、温度计及伸入底部的分液漏斗，外用电热套加热。

烧瓶中加入 100g (0.58mol) 对溴甲苯，搅拌加热至 105℃，用 150W 钨丝灯照射，维持 105~110℃ 滴入 100g (0.63mol) 溴素。加料速度与反应速度相适应，1h 左右可以加完；再维持 135℃ 左右，于 2h 左右滴入另一份 100g (0.62mol) 溴素，加完后将反应物加热至 150℃（总共加入 1.24mol 溴素）。

将粗的对溴苯基二溴甲烷移入于 2L 烧瓶中, 加入 200g 轻体碳酸钙及 300ml 水, 搅拌下加热并水蒸气蒸馏, 从最先馏出的 1L 馏出液中收集到 50~60g 对溴苯甲醛熔点 55~57℃。以后馏出的 2L 馏出液中收集到 15~20g 熔点 50~56℃; 后收集到的产品与 2 倍的饱和亚硫酸氢钠一起研磨, 3h 后滤出结晶, 分别用乙醇、乙醚洗, 与过量的碳酸钠一起水蒸气蒸馏, 收集到 13~18g, 熔点 57℃; 共得 65~75g (60%~69%)。

二苯甲酮 分子量 182.22, 无色结晶, 熔点 48.1℃, 沸点 305.9℃, 相对密度 d_4^{20} 1.146, 折射率 n_D^{19} 1.6077。



5L 三口烧瓶配置有力的机械搅拌、分液漏斗、回流冷凝器接吸收装置, 外部用冰水浴。

烧瓶中加入 570g (3.5mol) 无水氯化铝及 1.6L 干燥过的四氯化碳, 用冰浴冷却, 开动搅拌, 当温度下降至 12℃ 时, 立即加入 50ml 苯, 放热反应立刻开始并放出氯化氢, 以后于 2h 左右控制 10~16℃, 慢慢滴入 550ml (总 6.7mol) 无水苯^①, 加完后再搅拌 2h, 使反应物升至室温。

次日, 边搅拌、边慢慢滴入 1.3L 水^②, 控制反应物温度 35~38℃, 放出的氯化氢用水吸收; 搅拌下加热回收四氯化碳 (约回收 1.3~1.35L, 因其中含水及少许苯, 分馏脱水后可重复使用) 稍冷, 分去下面水层^③, 得粗品 590g^④ (产率 92.5% 按 $AlCl_3$ 计; 96% 按苯计)。

以上粗品与 200ml 70% H_2SO_4 在 110~120℃ 搅拌 2h^⑤, 稍冷分取上层, 用热水洗二次, 干后减压蒸馏, 收集 187~190℃ (2.3kPa) 馏分^⑥, 得 520g (85%) 外观白色, 熔点 47~48.5℃。

附注

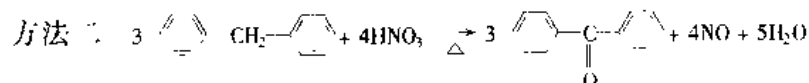
① 当加入苯量 1/2 时, 析出大量棕色络合物结晶, 除反应热外, 析出络合物结晶也放热; 加完苯后 1h 反应完成

②③ 加入 500ml 水以后, 氯化氢放出几乎停止, 可以很快加入其余部分。回收四氯化碳只带出不多的水, 此前用水量不能再少, 否则会析出结晶氯化铝, 给分离带来麻烦。

④ 使用回收四氯化碳, 因此料中含有部分苯, 实际苯的用量是增加了, 粗品的产量可达 630g

⑤ 粗品直接减压蒸馏, 总是得到蓝绿色的蒸馏产物, 并有酰氯的气味, 可能是水解不完全之故, 用 10% NaOH 热洗也不能去掉颜色和气味。按本方法处理后再减压蒸馏, 得到几乎无色的产品。

⑥ 几乎没有头分。



2L 三口烧瓶配置一填充短节接回流冷凝器, 一口安装有分散头的插底通气管, 冷凝器上口用水抽减压以使空气通入。外用电热套加热。

烧瓶中加入 285g (1.7mol) 二苯甲烷^①及用 850ml 水及 250g (d_{15}) 硝酸配制的稀硝酸 (22.5%) 在减压下通入空气流回流 30h, 回流之初, 冷凝器中为棕黄色至黄色, 18h 后几乎为无色, 说明氧化已基本结束, 但要继续回流才能保证完全^②, 冷却后分去酸层^③, 得 300~310g (98%~99%) 冰点 >42℃。

粗品水洗, 减压蒸馏, 得淡黄色产品 260g (84%) 熔点 46~47.5℃。

附注

① 可以使用未经蒸馏的粗二苯甲烷 (含量 >80%) 进行氧化, 氧化后的粗品酮的外观颜色比氧化前较浅; 氧化产物放置过夜能绝大部分结成大结晶。

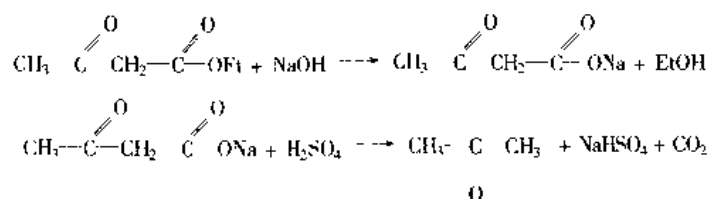
从 100g 氯化苯生产的粗二苯甲烷氧化，经蒸馏后得二苯甲酮 80g (55%) 熔点 45.7~47.2℃。

② 开始回流的 8h 至少氧化了 50%，如果是间断回流，可在次日分出 500ml 冷酸混以 80ml d1.5 硝酸恢复其浓度，再加回去，氧化仍以很快的速度进行。

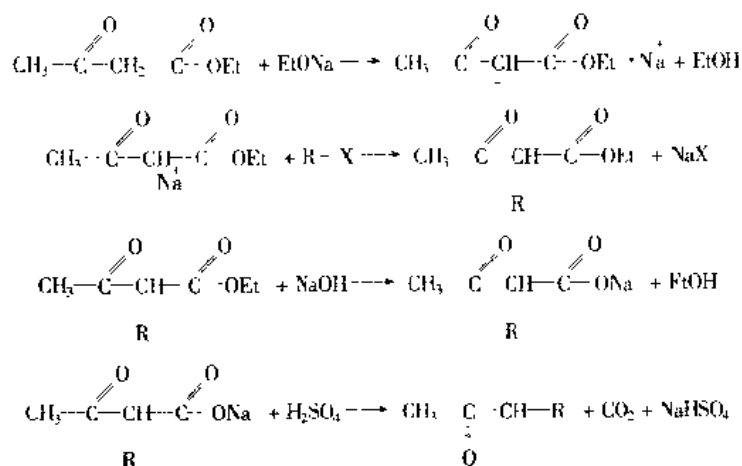
③ 如中间未补加硝酸，最后的“废酸”浓度为 13%~14%，用工业硝酸调正浓度达 22% 后可重复使用。

3. β -酮酸酯的水解和脱羧

乙酰乙酸乙酯水解及脱羧后得到丙酮；其他 β -酮酸酯水解及失羧得到相应的酮。

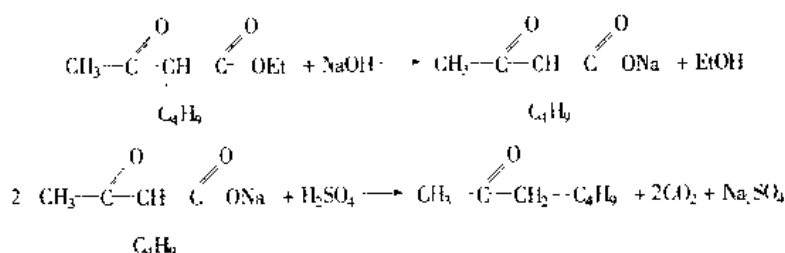


乙酰乙酸乙酯是重要的有机合成原料，它的亚甲基受两个羰基吸电子的影响，氢原子离域，具有分子内氢键成环状结构，它有很强的酸性，在苛性碱作用下，生成碳负离子，与作为亲核试剂与卤烃的饱和碳原子进行取代得到 α -烷基乙酰乙酸乙酯；不必分离、用强碱在室温下即可皂化，皂化产物用无机酸酸化、失羧得到甲基酮。以乙酰乙酸乙酯为原料合成甲基酮是重要合成方法，见下式

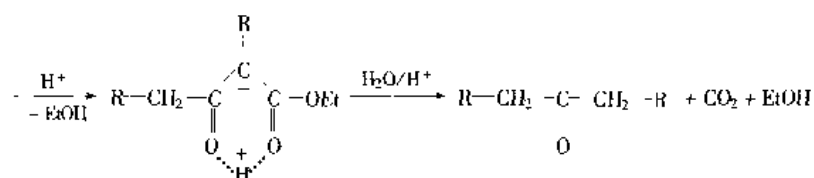


应该注意那些在碱作用下容易发生消去反应的卤烃不宜采用此法。

2-庚酮 分子量 114.19，难溶于水，熔点 -35.5℃，沸点 151.45℃，相对密度 d_4^{20} 0.8111，折射率 n_D^{20} 1.4088。

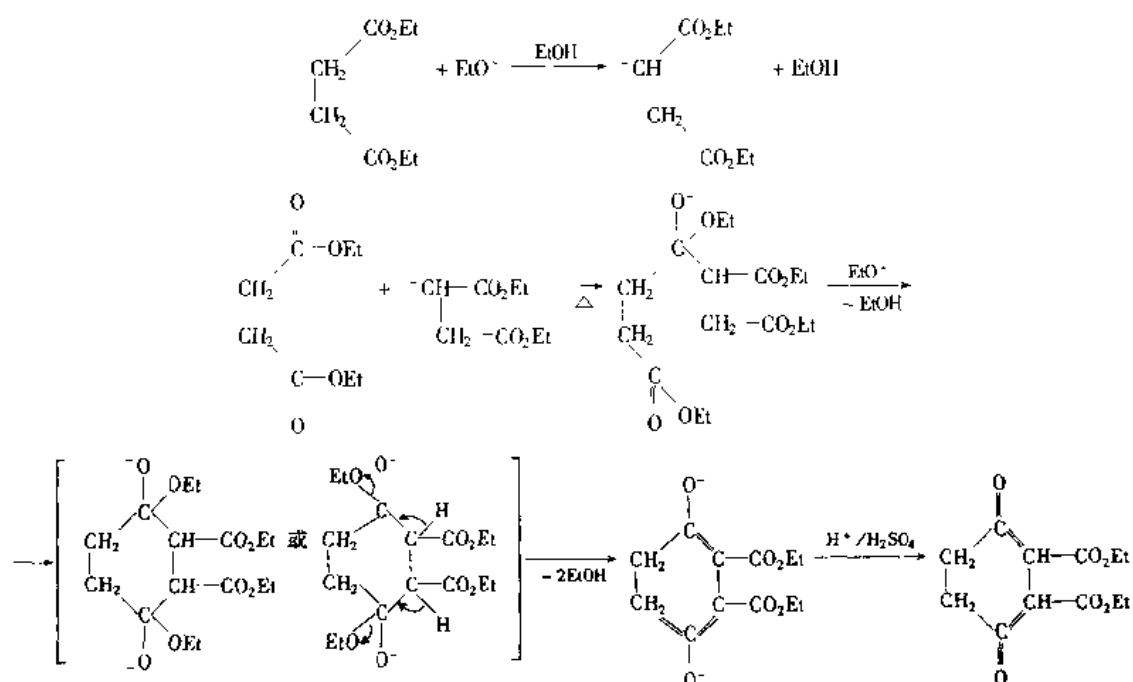


15L 烧瓶中加入 5L 5% NaOH (~6.3mol) 再加入用 5mol 乙酰乙酸乙酯制成的粗正丁基乙酰乙酸乙酯约 925g，在室温搅拌 4h 使之皂化而溶解。分去不溶的油层（未皂化物及二丁基化副产物杂质）；水层中慢慢加入 500ml 50% H_2SO_4 (3.6mol)，当 CO_2 不再猛烈放出，加热蒸馏出（收集）1/2（体积）。将馏出物用浓苛性钠中和至强碱性，再进行蒸馏一次，收集 90%，分出油层；水层再蒸出 1/3，分出油层；水层再蒸出 1/3，分出油层；油层合并（以上繁琐操作可考虑连续共沸分离有机相）用氯化钙干燥后分馏，收集 148~150℃ 馏分，得



丁二酸二乙酯在无水乙醇中、醇钠催化下缩合制取丁二酰丁二酸二乙酯，这个反应较慢是由于生成的钠盐结晶影响了物料的流动，回流 30h 才能完成。回收乙醇及酸化后得到了二酰丁二酸二乙酯。从它水解、失羧得到 1,4-环己二酮。

琥珀酰琥珀酸二乙酯（丁二酰丁二酸二乙酯） 分子量 265.24。

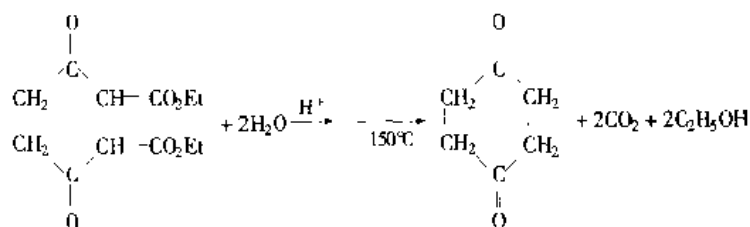


15L 烧瓶中加入 9L 无水乙醇，在回流冷凝器下慢慢加入 900g (39mol) 金属钠，作用完后加入 3.5kg (20mol) 丁二酸二乙酯^①，于水浴上回流 30h，烧瓶中充满了丁二酰丁二酸二乙酯二钠盐结晶，回收乙醇；稍冷后用 20L 10% 硫酸将反应物中和、冲洗出来，并将结晶块打碎，充分搅拌、滤出结晶，冷水充分洗涤，干后得 1.32kg (51%) 熔点 126~127℃。

附注

① 使用未蒸馏的丁二酸二乙酯合成，产率稍低。

1,4-环己二酮 分子量 112.12，白色结晶，溶于水，易溶于乙醇，不溶于石油醚，100℃ 开始升华，熔点 78℃。



方法一

5L 容积的压力釜中加入 516g (2mol) 丁二酰丁二酸二乙酯及 516ml 水，搅一下，然后封盖，开始加热，至 150℃ 时开始反应，压力开始升高，继续加热，当达到 180~185℃ (不能再高，否则产率降低) 压力也上升到 4.41~5.88MPa，放冷至 50℃ 以下，放出 CO₂，打开釜

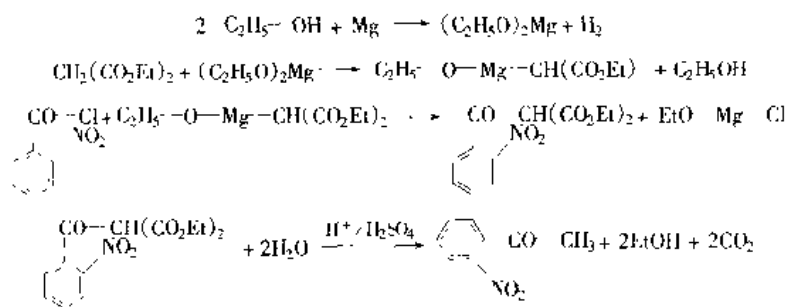
盖吸出反应液, 约 1L; 于沸水浴上加热减压浓缩至无水蒸出为止。减压蒸馏, 收集 125~135℃ (2.7kPa) 馏分, 得 150g (67%) 熔点 74~76℃。

方法二

100L 容积的反应罐中加入 2.6kg (10mol) 丁二酰丁二酸二乙酯, 90L 水, 16kg 磷酸及 1.5L 乙醇, 加热回流 96h, 冷后用 12L 氯仿反复提取 10 次, 回收氯仿后得粗品 700g (62%)。

丙二酸二乙酯在亚甲基位置上引入酰基, 经水解、脱羧, 得到甲基酮。

邻硝基苯乙酮 分子量 165.15, 淡黄色液体, 熔点 28~29℃, 沸点 158℃ (2.1kPa), 折射率 n_D^{20} 1.5468,



500ml 三口烧瓶配置机械搅拌, 分液漏斗、回流冷凝器及干燥管。

烧瓶中加入 5.4g 镁屑, 5ml 无水乙醇及 0.5ml 四氯化碳, 3~5min 后即开始反应, 必要时可稍加热。反应缓和后、搅拌着、慢慢加入 150ml 无水乙醚^①, 维持反应物沸腾(30℃左右)搅拌下慢慢加入如下溶液:

3.5g (0.22mol) 丙二酸二乙酯, 20ml 无水乙醇及 25ml 无水乙醚, 加完后于水浴上回流 3h, 使镁作用完毕, 得到灰色溶液。

搅拌着、于 15min 左右加入 37g (0.2mol) 邻硝基苯甲酰氯与 50ml 无水乙醚的溶液^①, 继续搅拌并加热回流, 直至反应物变得很稠使搅拌困难。

冷却后用 220ml 10% H_2SO_4 处理, 使固体物溶化, 分出有机层, 水层用 75ml 乙醚提取一次, 与有机层合并, 水洗、回收乙醚, 得粗的邻硝基苯甲酰丙二酸二乙酯。

500ml 烧瓶中加入 40ml 水及 7.6ml 浓硫酸、60ml 乙酸及上面所得之酯, 混匀, 回流至无 CO_2 放出, 约 4h 可以完成。反应物在水浴中冷却, 30℃以下用 20% NaOH 中和至碱性, 用乙醚提取 7 次, 合并提取液, 水洗, 无水硫酸钠干燥后回收乙醚, 剩余物减压蒸馏, 收集 158~159℃ (2.1kPa) 馏分, 得 27~27.5g (82%~83%) 外观淡黄色。

用此方法合成: 对硝基苯乙酮的产率 73%。

附注

① 参考丁酰乙酸乙酯的合成, 它是用比较方便、安全的苯作溶剂。

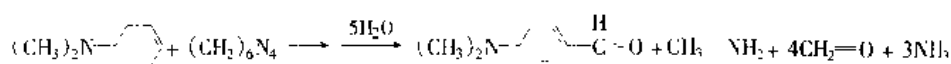
邻、对硝基苯乙酮的工业制法是从邻、对硝基乙苯催化氧化制取。

4. 用乌洛托品引入醛基

用乌洛托品(六亚甲基四氮)在芳核引入醛基是合成芳醛的重要方法。

乌洛托品的亚甲基在(弱)酸性介质中具有正电性, 向强大的负电中心完成亲电取代后水解, 直接引入了醛基; 在中性或弱碱性溶液中与卤亚甲基化合物是亲核取代, 首先生成西弗盐, 然后受热或在酸中水解, 得到芳醛。

对二甲氨基苯甲醛 分子量 149.16, 白色结晶, 难溶于水, 易溶于乙醇, 熔点 73~75℃



500L搪瓷反应罐安两支1.2m长的球形冷凝器。

反应罐中加入 92kg (0.76kmol) *N,N*-二甲基苯胺, 54kg 乙醇, 搅拌下慢慢加入 128kg (0.9kmol) 粉碎的乌洛托品, 并加热至回流, 慢慢加入 165L 稀乙酸 (22.5L 2.3kmol 冰乙酸及 145L 水) 加完后比较猛烈地回流 16h, 冷却后放入大缸中, 以盐酸中和至 pH ~ 3, 约用 30% 盐酸 250kg, 半小时后以 4 倍水冲稀析出结晶, 冷却后离心分离结晶和母液, 水洗结晶, 得粗品 54kg。

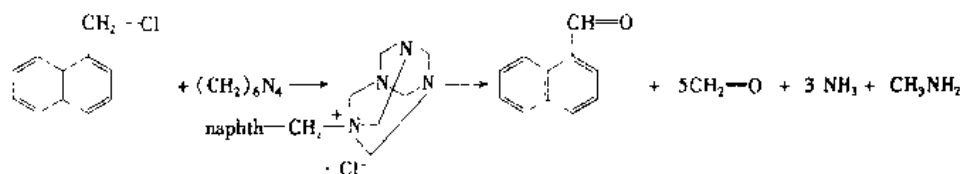
母液以 Na_2CO_3 中和至 pH ~ 9, 析出结晶, 脱水、水洗, 得第二部分粗品。

精制: 500L 陶缸中加入 200L 15% 盐酸 (0.9kmol) 搅拌下加入 126kg 粗品, 加热溶解, 脱色过滤, 以 NaOH 中和至 pH 8 ~ 9, 冷后脱水, 水洗, 得 108kg。

再用 2V/W 78% 乙醇重结晶, 得成品熔点 72 ~ 75°C (2°)。

母液回收乙醇, 又得粗品, 再精制。

α -萘甲醛 分子量 156.20, 无色低熔点结晶, 熔点 33 ~ 34°C, 沸点 292°C, 相对密度 d_4^{20} 1.1503, 折射率 n_D^{20} 1.6507。

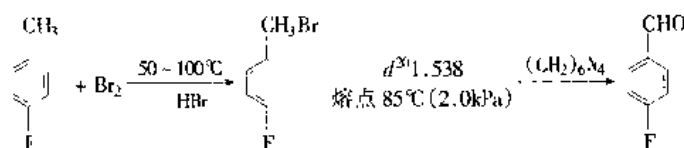


1L 烧瓶中加入 106g (0.6mol) 1-氯亚甲基萘 (熔点 24 ~ 26°C) 及 168g (1.2mol) 乌洛托品、250ml 水及 250ml 冰乙酸。混合物加热回流 2h, 约 15min 后成为均一溶液。然后出现油层, 稍冷, 加入 200ml 浓盐酸回流 15min 以中和氨, 冷却后用 300ml 乙醚提取, 水洗, 再用 100ml 10% Na_2CO_3 洗, 再水洗, 无水硫酸钠干燥后回收乙醚, 剩余物减压蒸馏, 收集 160 ~ 162°C (2.4kPa) 馏分, 得 70 ~ 77g (75% ~ 82%) 无色, 冰点 0 ~ 2.5°C^[1]。

附注

(1) 用 NaHSO_3 处理后重新蒸馏, 冰点仍为 2.5°C; 可能因为乌洛托品过量很多, 有可能在萘环上直接引入了醛基更可能是 1-氯亚基萘不纯。

对氟苯甲醛 分子量 124.12, 无色液体, 在空气中易氧化, 沸点 176 ~ 179°C, 相对密度 d^{20} 1.176, 折射率 n_D^{20} 1.521。



125g (1.14mol) 对氟甲苯, 加入 0.3ml 叔丁基过氧化氢, 搅拌下慢慢加入 182g (1.14mol) 无水溴素, 初, 尚能褪至无色, 很快就不易褪尽了; 加热至 100°C 就能顺利反应, 最后为桔黄色, 大约 1h 可以加完, 保温 10min, 放冷备用。

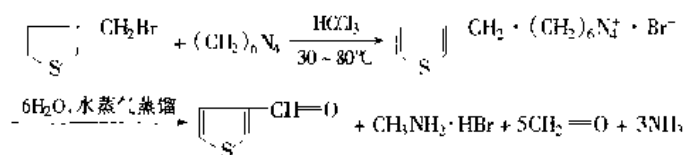
2L 三口烧瓶中加入 200g (1.42mol) 乌洛托品及 250ml 水, 搅拌下加热至 60°C 即可溶解, 停止加热, 加入上面的苄溴一起搅拌 1.5h, 而席夫碱结晶析出; 再加入 100ml 水及 200ml (3.33mol) 乙酸配成的稀乙酸, 搅拌下回流 2h, 加入 200ml 水进行水蒸气蒸馏 (该水反复回流)^[1], 收集到粗醛 80g (56%) 封闭存放。

将粗品在氮气保护下真空蒸馏^[2], 换瓶不要放空 (用三叉牛角管) 以防空气进入。

附注

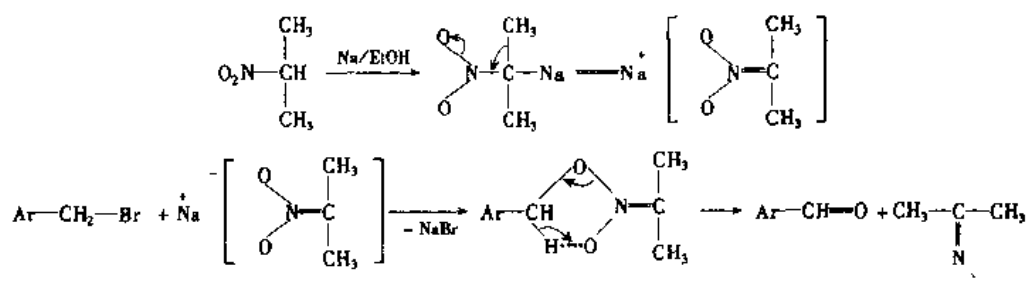
① 水蒸气蒸馏的最后已无醛馏出,瓶中仍剩不太少的棕红色流体物质

② 常压蒸馏的沸程很好(176~178℃)馏出物与空气接触很快氧化,有酸生成。

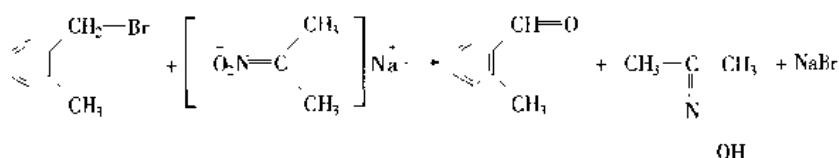


噻吩-3-甲醛 54% 沸点 197~199℃

硝基异丙烷负离子和氯苄的反应生成芳醛按下式进行:



邻甲基苯甲醛 分子量 120.16, 沸点 200℃, 94℃ (1.3kPa), 相对密度 d^{19}_4 1.0386, 折射率 n^{20}_D 1.5481。



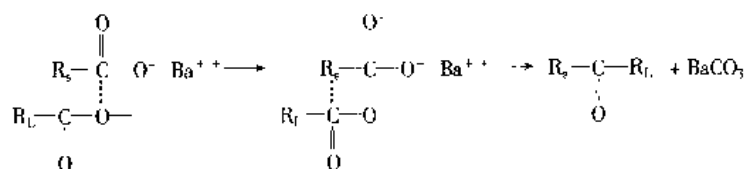
1L 烧瓶安装回流冷凝器, 上口接干燥管。

烧瓶中加入 500ml 无水乙醇, 分几次加入 11.5g 金属钠, 作用完后加入 46g (0.52mol) 2-硝基丙烷, 再加入 92.5g (0.5mol) 邻甲基苄基溴。不加热、经常摇动 4h, 反应物从室温升到温热, 并生成白色溴化钠沉淀; 反应 4h 后滤除溴化钠, 醇溶液在水浴上回收乙醇; 剩余物为含有溴化钠、丙酮肟的产物。产物中加入 150ml 水及 100ml 乙醚提取处理, 乙醚层用 2×50ml 10% 苛性钠分解并洗去丙酮肟及过剩的 2-硝基丙烷, 再用 50ml 水洗, 用无水硫酸钠干燥后在蒸汽浴上加热回收乙醚得到粗品。减压蒸馏, 收集 68~72℃ (0.8kPa) 馏分, 得 41~44g (68%~73%) 折射率 n^{25}_D 1.5430。

同法制取对氨基苯甲醛的产率 70%。

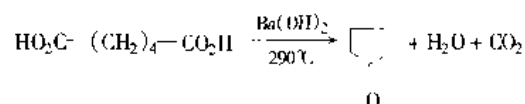
5. 羧酸碱土金属盐的干馏脱羧

羧酸的镁盐、钡盐干馏时, 在分子间脱羧生成酮或醛。反应历程是涉及碳负离子的类型, 包括失羧和加成两步; 反应如下式。符合成环规律的二元酸在分子内进行。



镁盐、钡盐应作为催化剂使用的, 脱羧生成的碳酸钡它又与羧酸成盐, 如是反复, 如己二酸与少量 (5%) 氢氧化钡混匀的混合物干馏时, 能得到 75%~80% 收率的环戊酮。由于反应物中主要是酸, 更高的反应温度会使己二酸酐蒸馏, 最好使用搅拌。这种分子内失羧具特殊性, 是成环规律决定的。

环戊酮 分子量 84.13, 微溶于水, 有无机酸存在易聚合, 熔点 -51.3°C , 沸点 130.65°C , 相对密度 $d_4^{20} 0.94869$, 折射率 $n_D^{20} 1.4366$.

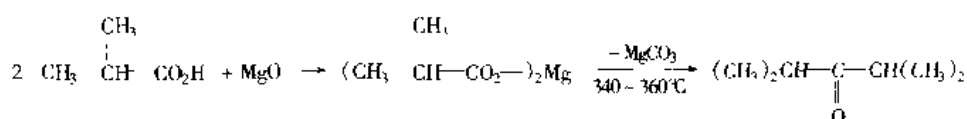


1L 蒸馏瓶中加入 200g (1.34mol) 己二酸与 10g 磨细的苛性钡充分混匀, 安装伸入到近瓶底的温度计, 在文火上加热使反应温度达 $285 \sim 295^{\circ}\text{C}$, 保持此温度进行蒸馏, 直到烧瓶中仅留下少量干燥的残渣为止, 环戊酮在蒸出过程中夹带少量己二酸, 馏出物用氯化钙饱和、分出, 用少量碱水洗, 饱和食盐水洗, 用氯化钙干燥后分馏, 收集 $128 \sim 131^{\circ}\text{C}$ 馏分, 得 $86 \sim 92\text{g}$ ($75\% \sim 80\%$) 相对密度 $d_4^{20} 0.947 \sim 0.951$ 。

本方法曾用不锈钢小罐放大 30 倍生产。

更多的情况是完全使用羧酸的镁盐或钡盐进行干馏; 主要原因是那些羧酸在达到反应温度之前已经蒸馏。由于是直火加热, 反应中有一些炭化, 随之有相应的还原产物, 如: 从异丁酸镁干馏时正常产物是二异丙基甲酮, 还有部分还原产物——二异丙基甲醇。

二异丙基甲酮 分子量 114.19, 沸点 $124 \sim 125^{\circ}\text{C}$, 相对密度 $d_4^{20} 0.8108$, 折射率 $n_D^{20} 1.39995$ 。



9.0kg ($\sim 100\text{mol}$) 异丁酸中加入 9L 水, 搅拌下加入 2.1kg (52mol) 氧化镁, 中和放热, 最后蒸干并粉碎。

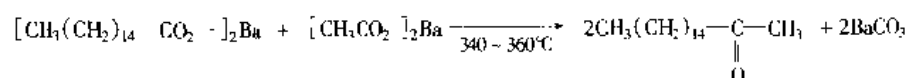
15L 不锈钢 (或铁) 罐中加入 2.5kg 上述镁盐, 安装温度计, 弯管接冷凝器, 文火加热, 开始蒸出大部分是水, 而后温度升至 300°C (在高温时有烟雾不冷凝而逸散, 因有炭化) 主要是酮蒸出; 在 $340 \sim 360^{\circ}\text{C}$ 馏出最多, 继续加热至无馏出物为止。分去水层, 以 $10\% \text{Na}_2\text{CO}_3$ 洗二次, 再水洗。全部异丁酸镁盐共得粗品油 $4 \sim 4.2\text{L}$ ①分馏, 收集 $121 \sim 125^{\circ}\text{C}$ 馏分, 得 2.4kg (42%)。

附注

① 粗品油冷却时有片状或针状结晶析出, 是酮的还原产物二异丙基甲醇 $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 分馏可以分开

不对称的酮是用混合羧酸的钡盐干馏制取, 反应过程虽然是在强酸失去 CO_2 , 无论是谁失羧, 其结果都一样, 产物是三种酮的混合物。为了得到某一种为主的产物, 可以调正两个酸钡盐的配比; 如从十六酸 (棕榈酸) 钡和乙酸钡的混合物干馏制取正 2-十七酮, 虽然使用了五倍理论量的乙酸钡, 也还有棕榈酸钡间失羧的产物 (正-16-三十一酮熔点 83°C , 相对密度 $d_4^{20} 0.7947$) 棕榈酮达 $5\% \sim 7\%$ 。

正 2-十七酮 分子量 254.46, 熔点 48°C , 沸点 320°C 、 180°C (2.0kPa), 相对密度 $d_{48}^{20} 0.8140$ 。



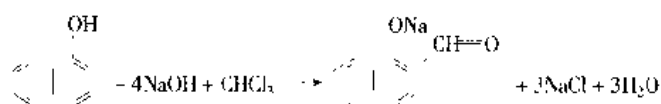
40cm 搪瓷桶中加入 30L 沸水、2.8kg (11mol) 棕榈酸, 趁热搅拌下慢慢加入 1.1kg (40% 11mol) 苛性钠溶液, 溶后再慢慢加入 1.35kg (5.5mol) 结晶氯化钡配成的热溶液, 立即析出钡盐, 搅匀, 次日滤出, 水洗, 乙醇冲洗, 干后得 3.4kg 。

650g (1mol) 棕榈酸钡粉末与 1.28kg (5mol) 乙酸钡充分混匀, 加入于 10L 不锈钢罐中, 安装温度计及弯管接冷凝器, 文火加热至反应开始, 至 340~360℃ 馏出物最多, 蒸至无馏出物为止, 收集到 380~420g; 以上全部棕榈酸钡共得馏出物 2~2.1kg。

全部粗品水浴加热减压回收丙酮后, 于直火上加热、减压分馏, 收集 175~182℃ (2.0kPa) 馏分, 得 1.2~1.3kg (47%~51%)。

分馏的残留物约 200g 溶于 400ml 苯中, 过滤后加入 1.2L 丙酮, 混匀, 加热溶解, 冷后滤出, 以丙酮浸洗 3 次, 得 50g 棕榈酮熔点 82.5~84℃。

使用过量的甲酸钡与另一种羧酸钡盐混合物干馏, 得到醛。



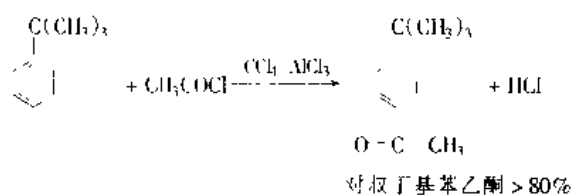
6. 酰卤或酸酐与芳烃作用—— α -芳酮

酰卤与芳烃在无水氯化铝参与下、甚至在室温就能顺利反应, 得到 α -芳酮 (AlCl_3 络合物) 同时放出 HX 。是合成 α -芳酮的重要方法, 应用广泛; 酰基化试剂不仅可以是酰氯、酸酐, 也可以用羧酸、烯酮, 如二乙酸酐和溴苯反应制得 >100% 产率的对溴苯乙酮, 说明乙酸也发生了酰化; 又如, 乙酸苯酯在氯化铝作用下重排为邻羟基苯乙酮和对羟基苯乙酮。

酰氯与芳烃作用以制取 α -芳酮时, 使用 1.0~1.1mol 的无水氯化铝; 而使用酸酐则要 2.1~2.2mol, 与羰基氧原子络合的氯化铝一直保持到水解之前, 它不再起催化作用; 与氯原子络合的 AlCl_4^- 阴离子与释出的质子反应而放出 HCl , 同时 AlCl_3 再生参加反应过程。

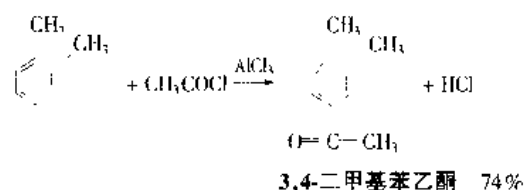
反应中使用过量的芳烃兼作溶剂, 也可以使用其他溶剂 (如: 二硫化碳、硝基苯, 芳烃分子中有第二类取代基则难以进行亲电缩合) 甚至在和活泼芳烃缩合时, 使用相对不是太活泼的芳烃作为溶剂 (如: 和联苯、苯乙醚、萘的反应也都可以使用苯作溶剂) 反应选择地进行。

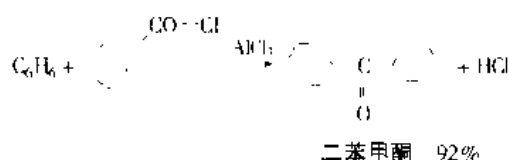
酰氯的亲电性很强, 它可以在四氯化碳溶剂中在室温即可进行反应, 不必加热就能反应完全; 不过, 在使用四氯化碳作溶剂时, 为避免四氯化碳和芳烃缩合, 其加料次序是将酰氯先和在四氯化碳中的氯化铝生成络合物, 这样, 酰基正离子有更强的反应能力而具有良好的选择性; 例如: 对叔丁基苯乙酮的合成, 向上述反应物中在 5℃ 以下滴入叔丁苯, 一经滴入就立即反应, 能得到 >80% 的产率。



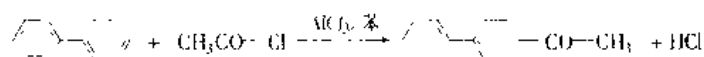
一般合成方法是: 将无水三氯化铝与芳烃混合, 在搅拌及适宜温度下逐渐加入酰氯, 最后稍事加热保温使反应完全, 冷后 (络合物常析出结晶) 用水或碎冰分解反应物, 分去水, 回收溶剂, 得到粗品。

应该注意, 烷基芳烃 (甲、乙基除外) 使用无水氯化铝合成芳酮, 可能发生烷基移变和歧化使产物复杂, 尤其在加热的情况; 所以, 常在低温下反应, 或者避免使用无水氯化铝。





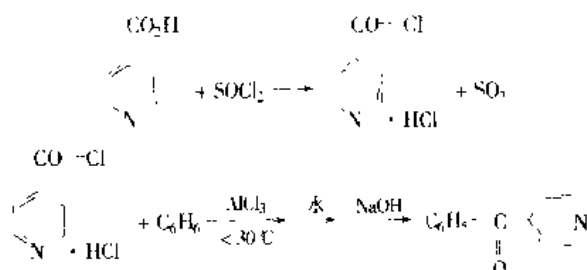
4-乙酰基联苯 分子量 196.25, 不溶于水, 熔点 121℃, 沸点 325℃。



100L 搪瓷反应罐中加入 15.5kg (100mol) 联苯及 35L 苯, 再加入 21kg (160mol) 无水氯化铝, 搅拌下, 于 4h 左右加入 15kg (180mol) 乙酰氯, 大量氯化氢放出 (用水吸收), 加完后于 50℃ 再保温 2h, 冷后加入大量碎冰中, 充分搅拌, 分出有机层, 水蒸气蒸馏回收苯、苯乙酮及联苯; 以粗品冷后不软不粘为准。用乙醇重结晶, 得 15kg (76%) 外观棕黄, 熔点 120~122℃。

用相似的方法可用乙酸酐作酰化剂。

4-苯甲酰吡啶 分子量 183.2, 无色柱状或片状结晶, 熔点 71.5~72.5℃, 沸点 313.5~314℃。



1) 异烟酰氯盐酸盐 15L 烧瓶中放入 3.69kg (30mol) 异烟酸, 在水浴中冷却着, 分若干次加入 15kg (9L) 二氯亚砷, 立即放出大量二氧化硫及氯化氢气体; 最后于沸水浴上回流 3~4h, 直到很少有气体放出为止; 回收二氯亚砷至不出为止, 最后减压回收尽。冷却后取出, 风干 (冬季; 如雨季则要用苯将二氯亚砷携蒸出) 后得 5.4~5.5kg (98%~99%)。

2) 苯甲酰基吡啶 于 40L 反应容器中加入 7.2kg (40mol) 异烟酰氯盐酸盐, 20L 无水苯, 控制 30℃ 以下, 搅拌着, 于 3h 左右慢慢加入 13.3kg (100mol) 无水氯化铝。反应物逐渐变为棕红色, 酰氯也很快消失“溶”入, 并分为两层 (上层是苯液, 下层是苯甲酰吡啶与氯化铝的络合物) 由于反应过程放出大量氯化氢吸热, 热量几乎是平衡的, 只在开始是溶解热有些升温; 加料完毕, 放几小时, 然后于 50℃ 保温 4h, 放置过夜。次日, 反应物固化弄碎后加入至 60kg 碎冰及 6L 盐酸的混合物中, 充分搅拌, 分去上面苯层回收苯; 下面水层以 40% NaOH 中和并使 $\text{Al}(\text{OH})_3$ 成铝酸钠基本溶解, 约用 35L, 或者需要加热使至 > 75℃, 产品在冷却后成块、片或小球状, 用筛网滤出, 水洗、滤出得 10.8kg (干后折纯物质 6.6kg)。

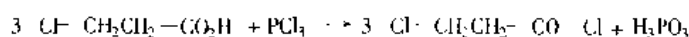
精制: 上面全部粗品中加入 5L 乙醇, 水浴加热至微沸, 充分搅动, 分为两层, 下层是水及无机盐, 小心倾出上层至另一烧瓶中, 脱色过滤, 冷却后离心分离, 风干后得 5.0kg 熔点 70.5~72.5℃。

母液回收部分乙醇后仍可得 800~900g, 总产量 5.8~5.9kg (80%)。

酰氯分子中有两个反应基团的情况, 如: β -氯代丙酰氯 $\text{Cl}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CO}-\text{Cl}$ 、巴豆酰氯 $\text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-\text{Cl}$, 在 AlCl_3 作用下与苯进行缩合时, 则控制比较低的反应温度, 因酰氯的反应能力很强而选择地进行; 如果反应温度高于 40℃, 虽然苯并不过量 (理论量), 其主要产物也是两个基团同时作用了的产物, 反应失去选择性。

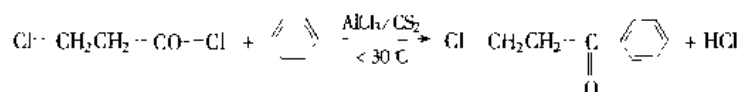
β -氯代苯丙酮 分子量 168.63, 无色结晶, 溶于热乙醇, 易溶于苯, 熔点 $49 \sim 50^\circ\text{C}$ 。

1) 3-氯丙酰氯



10L 烧瓶中加入 1.06kg (18mol) β -氯丙酸及 1.4kg (10mol) 三氯化磷, 回流 2h, 冷却后加入 3kg 二硫化碳使酰氯溶解, 过滤后备用。

2) β -氯代苯丙酮



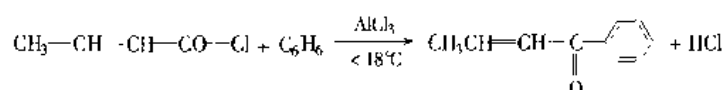
10L 三口烧瓶安装机械搅拌、回流冷凝器、分液漏斗、温度计及冷水浴。

烧瓶中加入 3.5kg 新蒸过的二硫化碳及 1.3kg (17mol) 无水苯, 再加入 2.4kg (18mol) 无水氯化铝, 搅拌着, 维持反应温度 $< 30^\circ\text{C}$ 慢慢加入上述的酰氯溶液, 加完后保持 25°C 搅拌 2h, 倾入 10kg 碎冰中, 充分搅拌, 倾去上面冰水, 再用冰水洗一次^①, 让 CS_2 挥发掉, 滤出结晶, 干后得 1.8kg (59%), 熔点 $49 \sim 51^\circ\text{C}$ 。

附注

① 干燥后回收二硫化碳。

1-苯基-2-丁烯-1-酮 分子量 146.19, 无色液体, 沸点 $130 \sim 135^\circ\text{C}$ (2.7kPa)。



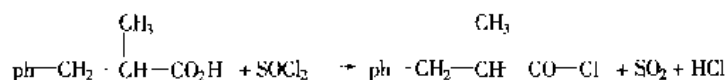
10L 三口烧瓶配置机械搅拌、分液漏斗、回流冷凝器、温度计及冷水浴。

烧瓶中加入 5.5L 无水苯及 500g (3.7mol) 无水氯化铝, 搅拌着、控制 $20 \sim 30^\circ\text{C}$ 慢慢加入 416g (4mol) 丁烯酰氯, 立即析出白色络合物结晶, 同时放出氯化氢, 保温搅拌 3h, 倾于含有一些盐酸的碎冰中, 分出苯层, 水洗, 以 5% NaOH 洗, 再水洗, 回收苯后减压蒸馏, 收集 180°C (1.3kPa) 以下的馏分, 再第二次分馏, 收集 $130 \sim 140^\circ\text{C}$ (2.0kPa) 馏分。得 350g (60%)。

α -甲基氢化桂皮酸酰氯的缩合符合成环规律, 为了避免分子间反应, 采用更低的反应温度以生成 2-甲基茚满酮。

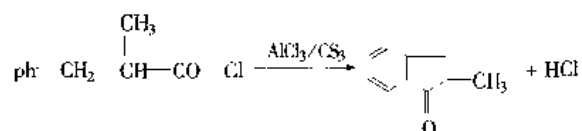
2-甲基茚满酮 分子量 146.19, 无色液体, 沸点 $125 \sim 127^\circ\text{C}$ (2.4kPa)。

1) α -甲基苯丙酰氯 沸点 $105 \sim 107^\circ\text{C}$ (0.27kPa)。



3L 烧瓶中加入 492g (3mol) α -甲基苯丙酸, 在回流冷凝器上口慢慢滴入 500g (3.6mol) 二氯亚砷, 反应缓和后再水浴加热回流 4h, 减压蒸尽二氯亚砷后直接用于下面合成。

2) 2-甲基茚满酮

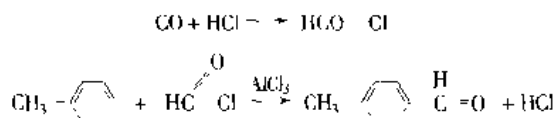


5L 三口烧瓶安装机械搅拌、温度计、回流冷凝器、分液漏斗及冰盐浴。

烧瓶中加入 2.5L 二硫化碳, 500g (3.6mol) 氯化铝, 保持反应温度在 5°C 以下, 搅拌着、慢慢加入上述的酰氯; 移去冰盐浴让其自行升至室温再搅拌 3h, 加热至沸, 冷后加入至碎冰中, 分出、水洗, 回收二硫化碳, 剩余物减压分馏, 收集 $125 \sim 127^\circ\text{C}$ (2.4kPa) 馏

分, 得 262g (60%)。

对甲基苯甲醛 分子量 120.16, 无色液体, 微溶于水, 沸点 204 ~ 205℃, 相对密度 d_4^{17} 1.0194, 折射率 n_D^{20} 1.5454。



细长的 500ml 大口瓶配置机械搅拌, 插底的通气管, 气体导出管, 外用 20℃ 水流浴保温。

瓶中加入 200g (2.17mol) 无水甲苯, 搅拌下加入 30g 氯化亚铜及 267g (2mol) 无水氯化铝, 将 $\text{CO}^{(1)}$ 和无水氯化氢以 2 比 1 的比例通入到搅拌着的反应物中, 从导出管的气体流量可判知反应进行情况, 最初 CO 可定量地吸收, 当反应物变得浓稠后吸收就不够完全⁽²⁾, 约 7 ~ 8h 可反应完毕

将反应物慢慢加入到 1.5kg 碎冰中, 充分搅拌, 水蒸气蒸馏, 分出油层后用乙醚提取水层, 提取液与分出的油层合并, 以无水氯化钙干燥后回收乙醚及甲苯, 最后蒸馏产品, 收集 201 ~ 205℃ 馏分, 得 121 ~ 123g (以甲苯计算 46% ~ 51%) 再蒸馏一次, 收集 203 ~ 205℃ 馏分, 得无色产品⁽³⁾, 损失很少。

附注

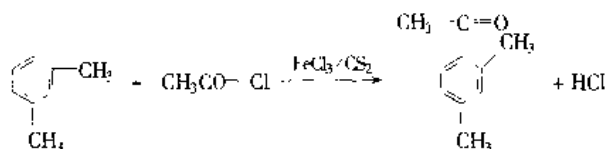
① CO 可将无水甲酸滴入到浓硫酸中去发生, 经过硫酸洗瓶干燥后再与盐酸气混合。

② 可考虑多使用甲苯以便于搅拌、吸收和提取

③ 为便于保存, 产品中须加稳定剂。

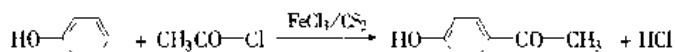
对于活泼的芳烃, 使用强酰化试剂酰氯酰基化, 可以使用较弱的缩合催化剂; 如: 间二甲苯的电负性比较集中, 在无水氯化铁 (还原铁粉和氯气作用制得的无水氯化铁) 作用下即可与反应能力很强的酰氯在不高的温度下完成反应。

2,4-二甲基苯乙酮 分子量 148.21, 沸点 228℃ (234 ~ 235℃)、108℃ (1.6kPa), 相对密度 d^{15} 1.0121, 折射率 n_D^{20} 1.5340。



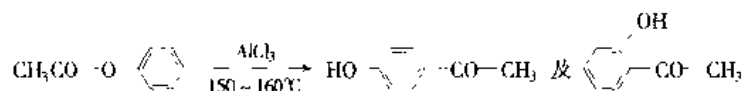
100g (0.62mol) 粉末状的无水氯化铁, 以足够的无水二硫化碳盖没, 搅拌着, 于 40min 左右以分液漏斗慢慢加入 106g (1mol) 间二甲苯及 87g (1.1mol) 乙酰氯的溶液, 加完后加热以赶除氯化氢, 约 3 ~ 4h 反应完毕, 倾入碎冰中, 分取油层, 水层用乙醚提取, 合并后用 10% NaOH 洗, 以无水氯化钙干燥后回收乙醚, 减压分馏, 收集 92 ~ 94℃ (0.66kPa) 馏分, 产率 74%。

又如:



酚类的酰化, 酚在少量硫酸催化下和酸酐作用得到理论量的酯; 与氯化铝混合, 一起加热重排, 得到邻、对羟基苯乙酮的混合物, 可借水蒸气蒸馏分开它们。

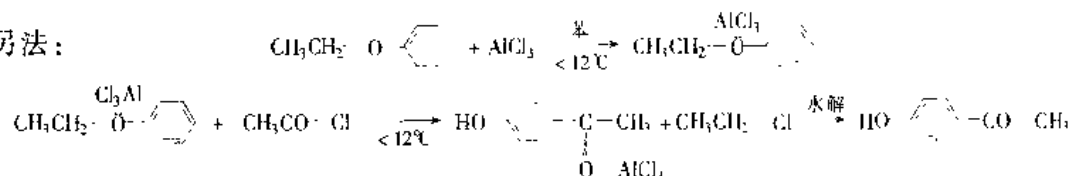
对羟基苯乙酮 分子量 136.14, 无色针状结晶, 可溶于水, 其在水溶解度 1g/100g 水 (25℃) 7g/100g 水 (100℃) 熔点 109℃, 沸点 148℃ (0.4kPa), 相对密度 d^{109} 1.109。



10L 烧瓶中加入 2.7kg(20mol) 乙酸苯酯, 摇动下加 2.67kg(20mol) 氯化铝, 有 HCl 放出, 充分混匀, 于 150~160℃ 油浴上保温 6h, 冷却后用水分解之, 分出油层, 水蒸气蒸馏至无油珠为止, 得 450g(17%) 为邻位物, 其中含乙酸苯酯 2%~3%, 熔点 4~6℃, 沸点 218℃

水蒸气蒸馏的残留以 5% NaOH 提取, 过滤后用酸沉出, 得粗的对羟基苯乙酮, 水洗, 风干后减压蒸馏, 得 700g, 用乙醇浸洗二次, 干后得 450g。

另法:



3L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计、回流冷凝器、分液漏斗及气体导出管, 外部用冰水浴冷却。

烧瓶中加入 367g(3mol) 苯乙醚、600ml 无水苯, 搅拌下加入 532g(4mol) 氯化铝, 控制 12℃ 以下^①, 慢慢加入 255g(3mol) 乙酰氯, 加完后搅拌 3h, 放置过夜, 次日倾入于含有盐酸的碎冰中, 充分搅拌, 则有白色结晶析出, 滤出 (或水蒸气蒸馏回收苯后, 将剩余物酸碱沉淀) 得 280g(67%)。

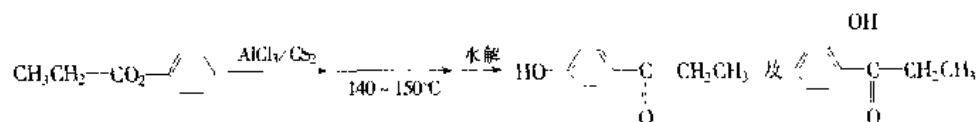
用乙醇重结晶后的熔点 108.5~109.5℃。

附注

① 更低的温度醚与 AlCl₃ 的络合物会使反应物固化。

邻羟基苯丙酮 分子量 150.18, 沸点 115℃ (2.4kPa)、150℃ (10.6kPa), 折射率 n_D^{20} 1.5501。

对羟基苯丙酮 熔点 149℃。



2L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计、回流冷凝器及分液漏斗, 外用水浴。

烧瓶中加入 374g(2.8mol) 无水氯化铝, 400ml 无水二硫化碳, 搅拌着、慢慢滴入 375g(2.5mol) 丙酸苯酯, 放热而使二硫化碳回流, 并放出氯化氢, 加完后在搅拌下加热回流 2h 至不再有 HCl 放出。

将回流改蒸馏, 回收二硫化碳至尽, 再改用油浴加热 (物料膨胀可能堵塞烧瓶的出口管, 尽可能长时间地搅拌、很慢地升高浴温, 直至搅不动为止) 此间又有 HCl 放出, 最后于 140~150℃ 保温 3h。

稍冷、用稀盐酸分解之, 分出黑色油状物, 冰冷过夜。次日滤出粗的对羟基苯丙酮结晶品, 用 400ml 甲醇重结晶, 得淡黄色产品 129~148g(34%~39%), 熔点 145~147℃

精制母液与滤粗品的油状物合并, 用 500ml 10% NaOH 溶解, 用醚或苯提去未作用的酯, 过滤及酸化后分出油层, 干燥后减压分馏^①, 收集 110~115℃ (0.8kPa) 馏分, 得 120~132g(32%~35%) 为邻羟基苯丙酮。残留部分主要是对羟基苯丙酮。

附注

① 可用水蒸气蒸馏分开邻、对位异构物。

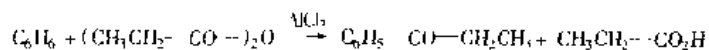
酸酐作酰化剂

羧酸酐与芳烃作用制取 α-芳酮时, 需要 2mol 的氯化铝, 在实际合成中要使用 2.1~2.2mol

氯化铝首先与酸酐作用生成酰基正离子，与芳烃作用生成 α -芳酮，它与另一分子氯化铝生成稳定的络合物，水解后释出 α -芳酮。

酸酐的反应能力比酰氯弱一些，如：苯和丙酸酐在 AlCl_3 作用下于 $35 \sim 40^\circ\text{C}$ 反应，只得 40% 的产率；而在回流几小时后，产率可达 95%。对于其他，一般都须加热，加热能使按酸酐计算的产率达到 100%。

苯丙酮 分子量 134.17，熔点 21°C ，沸点 218°C ，相对密度 $d_4^{20} 1.012$ 。



10L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计、回流冷凝器及分液漏斗，外用水浴。

烧瓶中加入 6L 无水苯及 4.1kg (30mol) 无水氯化铝；冷水浴冷却，维持反应在 30°C 以下，搅拌着，于 2h 左右，从分液漏斗滴入 1.82kg (14mol) 丙酸酐^①，反应立即发生，放出许多氯化氢。加完后继续搅拌 2h，加热至 60°C 以赶除氯化氢，最后回流 5h^②，放冷。

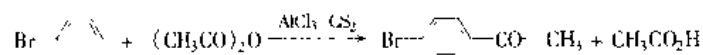
将反应物倾入加有盐酸的冰中，充分搅拌，分出苯层，水洗二次，回收苯后常压分馏，收集 $215 \sim 218^\circ\text{C}$ 馏分，得 1.7 ~ 1.8kg (按丙酸酐计 90% ~ 95%)。

附注

① 曾用 70% 含量的丙酸酐 (产率稍低) 得到相近的产率，为丙酸反应之故。

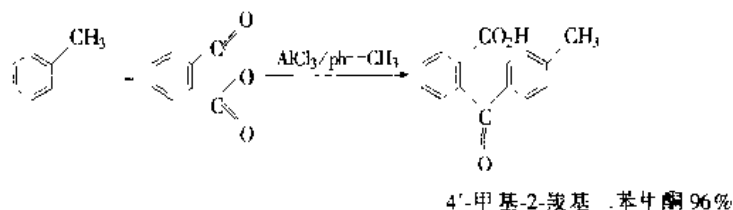
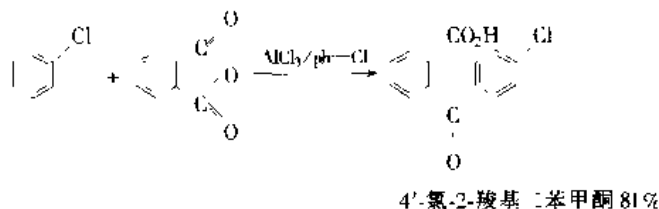
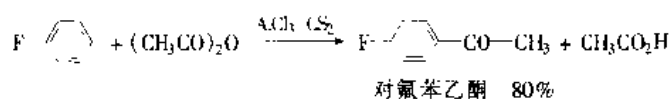
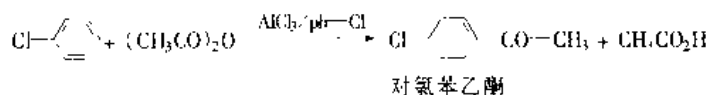
② 同样方法，如不回流保温，则产率只 40%。

对溴苯乙酮 分子量 199.05，白色针状结晶，熔点 50°C ，沸点 255.5°C ，相对密度 1.647。



60L 搪瓷反应罐中加入 15.7kg (100mol) 溴代苯及 36kg 无水二硫化碳，再加入 30kg (225mol) 氯化铝，开动搅拌，加热保持微沸，于 5h 左右加入 8.2kg (80mol) 乙酸酐，加完后再回流 3h，回收二硫化碳 (回收二硫化碳过程造成了较高的温度) 稍冷一会儿，吸出褐色稠的流体，加入至 10L 盐酸及 150kg 碎冰中，充分搅拌，得黄色结晶，在离心机上长时间分离不结晶的油状物，得 16kg (按溴苯计 80%；按 100% 乙酸酐计为 100%；如果考虑工业乙酸酐的含量，其产率达 $>110\%$ ，乙酸也部分参加了酰化)。

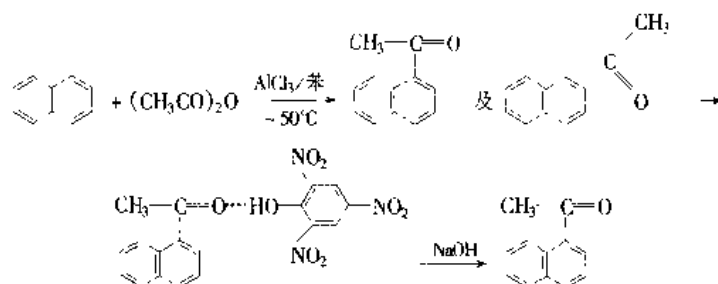
同样方法制取对氯苯乙酮、对氟苯乙酮等，



α -萘乙酮 分子量 170.21，熔点 34°C ，沸点 298°C ， $170 \sim 170.5^\circ\text{C}$ (2.7kPa)，相对密度

$d_4^{21.5}$ 1.1171, 折射率 n_D^{22} 1.628。

β -萘乙酮熔点 56℃, 沸点 301 ~ 303℃。



15L 烧瓶中加入 2.0kg (15mol) 精萘、7L 无水苯及 1.6kg (~15mol) 工业乙酸酐, 溶化后于 <50℃, 搅拌着、于 6h 左右加入 4.0kg (30mol) 氯化铝^①, 加入约 1/2 放热较大, 反应物颜色无甚变化; 加后一半时, 放热甚微, 反应物变浓稠、颜色变深, 虽然放热不大也无须快加, 加完后再搅拌 2h, 缓缓升温至 70℃ 保温 2h, 冷却后倾入于大量碎冰中, 充分搅拌分去水层, 苯层用水洗 3 次, 回收苯后减压蒸馏, 收集 165 ~ 175℃ (2.7kPa) 馏分^②, 得 1.2 ~ 1.3kg。

分离: 1.3kg (5.7mol) 苦味酸溶于 4L 苯中, 搅拌下加入 1.1kg 粗品及 0.5L 苯的溶液, 搅匀, 放置过夜, 次日滤出结晶, 以冷苯冲洗一次, 干后得 1.4kg, 熔点 116 ~ 117℃。

从母液处理后得到 200g β -萘乙酮。

苦味酸盐的分解: 10L 烧瓶中加入上述全部苦味酸盐 1.4kg (3.5mol) 及 3L 苯, 水浴加热至回流, 于 2h 左右加入 165g (4mol) 苛性钠溶于 1.6L 水的溶液 (不可再更浓, 否则影响水解) 加完后再回流 4h, 放置过夜。次日倾出液体部分^③, 苯层用水洗三次。回收苯后减压蒸馏, 收集 160 ~ 165℃ (2.0kPa) 馏分, 得 510g (按消耗萘计算 30%, 分解的收率 91%)。 d_4^{20} 1.117 ~ 1.1191。

附注

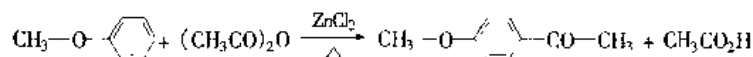
① 氯化铝的用量应该减少及降低反应温度并延长反应时间。

② 此处回收到萘 700g, 估计有苯乙酮生成, 该蒸馏得到粗品经气相色谱分析 (聚酯 400, 170℃, 0.6 μ l, 40min) α -位 80%, β -位 20%; 不能用水蒸气蒸馏分开。蒸馏的剩余物很可能是 1,1'-联萘。

③ 应该过滤分离, 剩下的结晶是苦味酸钠, 溶于 4L 沸水中, 脱色过滤稀硫酸酸化, 水洗得土黄色湿苦味酸 800g, 可重复使用。

芳烷基醚在使用强酸条件下引入酰基——如使用 $AlCl_3$ 和酰氯——同时发生脱烷基反应, 得到羟基芳酮; 为了保留醚基, 必须使用较弱的酰化剂和缩合剂; 当与酸酐在少量无水氯化锌存在下回流时, 能得到高产率的芳酮。

对甲氧基苯乙酮 分子量 150.18, 冰点 38℃, 沸点 258℃, 相对密度 d_4^{21} 1.0818。



5L 三口烧瓶配置机械搅拌、回流冷凝器、温度计。

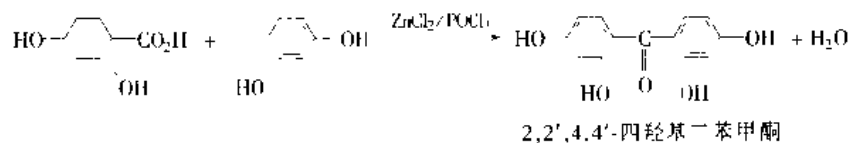
烧瓶中加入 1.08kg (10mol) 苯甲醚及 700g (7mol) 乙酸酐, 再加入 7g 无水氯化锌, 搅拌下回流 6h^①, 回流温度从 140℃ 降至 135℃, 减压回收未反应的苯甲醚和乙酸, 冷却后水洗, 稀 Na_2CO_3 溶液洗, 再水洗, 干燥后减压分馏, 收集 123 ~ 126℃ (1.6kPa) 馏分, 得 700g (70% 按乙酸酐计) 冰点 >34℃^②。

附注

① 反应物在回流间逐渐变为红棕色。

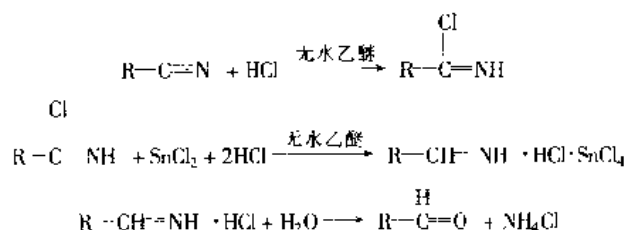
同样方法合成对乙氧基苯乙酮的产率只 25%，剩下许多蒸馏的高沸物，可能是脱烷基的产物

下面例子使用羧酸，因添加 POCl_3 使之也具酰氯的性质

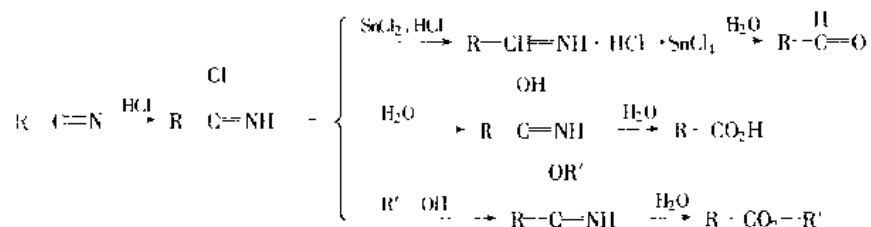


7. 腈的还原及水解

在无水乙醚中，腈与氯化氢加成，继而用无水氯化亚锡还原^①，氢原子取代氯原子得到亚胺，在酸中水解后得到醛。

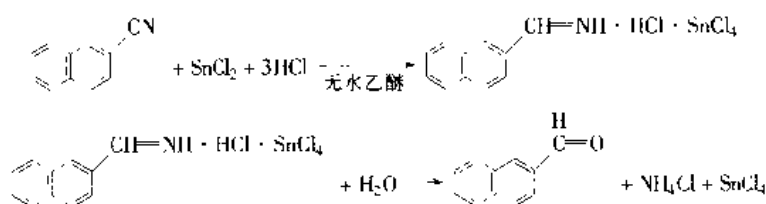


乙醚要求无水、无醇。乙醚中的水分导致亚胺酰氯水解，最后生成酸；乙醚中的醇导致醇解，最后生成酯，乙醚的质量是产率的关键。



反应的实施是：无水乙醚用氯化氢饱和，溶解无水氯化亚锡，加入所要处理的腈，反应的结果生成亚胺和氯化锡的络合物，分去乙醚后通入蒸汽水解，醛被蒸出或分离出来。

β-萘甲醛 分子量 156.20，白色结晶，熔点 61 ~ 63℃，沸点 160℃ (2.5kPa)，相对密度 d_4^{20} 1.0775，折射率 n_D^{20} 1.6211。

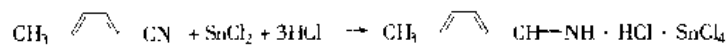


2L 三口烧瓶配置伸入到瓶底的通气管、机械搅拌、温度计及气体导出管，外用冰水浴冷却。

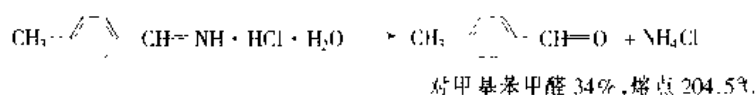
烧瓶中加入 76g (0.4mol) 无水氯化亚锡及 400ml 无水乙醚，冰冷着通入干燥的氯化氢至饱和，此时氯化亚锡成为粘稠的下层；搅拌着滴入 30.6g (0.2mol) 2-萘腈溶于 200ml 无水乙醚的溶液，再通氯化氢至饱和，快速搅拌 1h 以形成还原络合物反应完全，放置过夜。

次日，倾出上层乙醚层（此乙醚无水、无醇）再用乙醚洗二次。然后于 120 ~ 130℃ 油浴上加热下水蒸气蒸馏，从馏出物中滤出结晶，干燥后得 23 ~ 25g (73% ~ 80%) 熔点 53 ~ 54℃；再减压蒸馏一次，收集 156 ~ 158℃ (2.0kPa) 馏分，熔点 57 ~ 58℃。

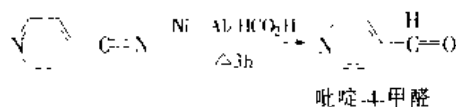
同样方法从对甲苯腈制得对甲基苯甲醛。



① 无水氯化亚锡：将结晶氯化亚锡慢慢加入至相等量的二氯亚砷中，两小时后滤出，用无水乙醚洗后真空干燥。



在甲酸溶液中用镍铝合金还原。

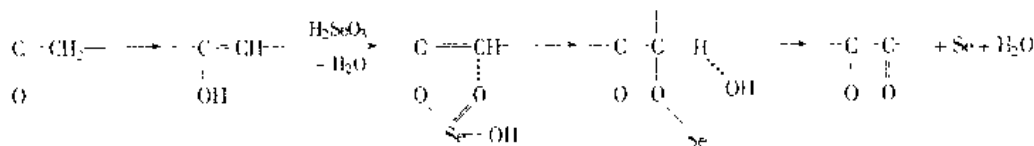


8. 二氧化硒^① 氧化

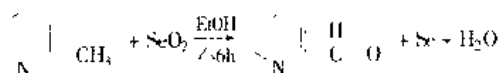
二氧化硒 SeO_2 是缓和的氧化剂, 有较好的选择性, 可将和羰基(或其他不饱和键)相邻的甲基、亚甲基氧化成醛、酮或醇, 得到相邻的酮醛或邻二酮。而二氧化硒被还原为单质硒。少量水存在使反应加速, 可能是亚硒酸(H_2SeO_3)在起作用。

二氧化硒易溶于水, 在乙醇中的溶解度为 6.67%, 在甲醇中为 10.1%, 其他溶剂如: 二氧六环、乙酸、乙酸酐、乙腈也常使用。氧化反应通常在沸水浴或溶剂回流的温度及搅拌下进行。

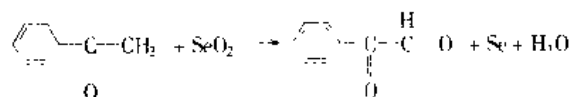
过量的二氧化硒往往只氧化成醇, 用乙酸酐作溶剂时则生成酯, 使进一步氧化困难; 在其他溶剂中使用稍过量的 SeO_2 可进一步氧化成相邻的二酮或酮醛。



杂环的 α -位的甲基, 可以氧化成醛, 其他位不影响。



苯乙酮醛 分子量 152.15, 水合物为针状结晶, 溶于水, 醇及醚中, 熔点 91°C (byd), 沸点 142°C (16.6kPa), 95~97°C (3.3kPa anh)。



11. 三口烧瓶配置机械搅拌、回流冷凝器及温度计。

烧瓶中加入 600ml 二氧六环(或 95% 乙醇)111g(1mol) 二氧化硒及 20ml 水, 搅拌着水浴加热至 50°C, 固体物料完全溶解; 一次加入 120g(1mol) 苯乙酮, 于搅拌下回流 4h^①, 趁热从沉淀的硒中倾出热溶液, 分馏蒸出水及二氧六环^②, 最后减压蒸馏^③, 收集 95~97°C (3.3kPa) 馏分, 得 93~96g (69%~72%) 易聚合; 重新蒸馏可完全解聚。

附注

① 约 2h 反应变清, 很少看到硒再沉淀

② 回收的二氧六环可重复使用。

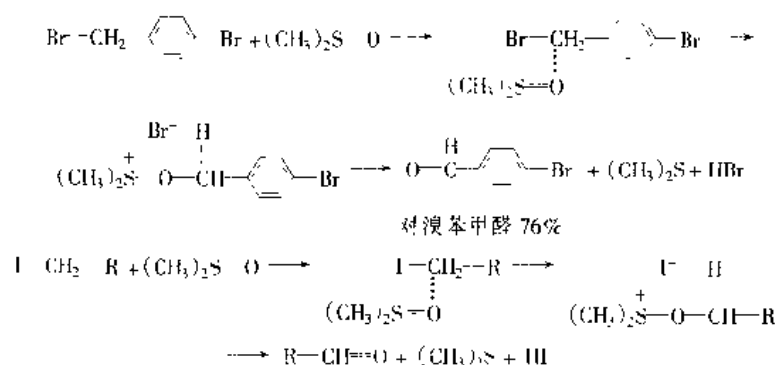
③ 头分以等体积的水混合, 析出数克水合物

9. 二甲基亚砷氧化

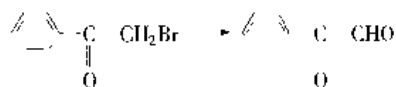
二甲基亚砷是温和的、选择性强的氧化剂, 它可将伯醇氧化成醛、将仲醇氧化成酮而不继

① 二氧化硒的制法: 3L 烧杯中加入 140ml (相对密度为 1.41~1.42) 硝酸, 加热后, 慢慢加入 100g 硒粉, 然后在低于 200°C 的电热板上加热, 蒸发至硒酸完全失水。它很容易升华提纯。注意: 二氧化硒及亚硒酸的毒性比 As_2O_3 更大, 而且腐蚀皮肤

SeO_2 熔点 340°C, 相对密度 3.95。



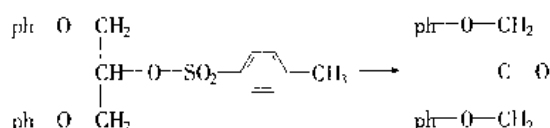
苯乙酮醛 分子量 134.14。



19.9g(0.1mol) α -溴代苯乙酮溶于 100ml 无水二甲基亚砜中, 放置 9h 后倾入于大量冰水中, 充分搅拌, 用乙醚提取, 提取液用水洗, 用无水硫酸镁干燥后回收乙醚, 剩余的糖浆状物溶于最少量乙酸乙酯中, 冷却后滤出, 得 11.2g(84%) 无色针晶, 熔点 123 ~ 124℃。

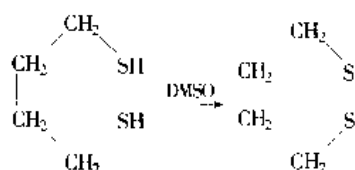
醛肟 $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CO}-\text{CH}=\text{NOH}$ 熔点 123 ~ 125℃。

1,3-二苯氧基丙酮 分子量 242.26。



19.9g(0.05mol) 对甲苯磺酸-1,3-二苯氧基丙酮酯、75ml 无水二甲基亚砜及 4.2g 碳酸氢铈的混合反应物, 缓缓于 2h 加热至 138℃, 再于 138 ~ 150℃ 保温 2h, 冷却后倾入大量冷水中, 充分搅拌, 滤出, 用苯溶解沉淀物, 提取液经水洗、硫酸钠干燥, 回收苯后所得半固体物用丙酮溶解(不溶物为未氧化的醇)过滤, 滤液减压分馏, 收集 158 ~ 163℃ (0.04 ~ 0.05kPa) 馏分, 冷后固化, 再用异丙醇重结晶二次, 熔点 57℃ (90%)。

杂-1,2-二硫环己烷 分子量 120.24。



0.1mol 1,4-丁二硫醇于 4h 左右加入至沸水浴上的 0.1mol 二甲基亚砜中, 加完后继续加热、搅拌 18h(放出的二甲硫醚导出用冷阱收集), 分馏, 收集 87 ~ 88℃ (4.5kPa) 馏分, 产率 89%, 熔点 32℃。

第五章 羧 酸

一、概 述

有机化合物分子中含有羧基 $\left(-\text{CO}_2\text{H}$ 或 $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{OH}}{\text{C}}}-\right)$ 的称为羧酸。

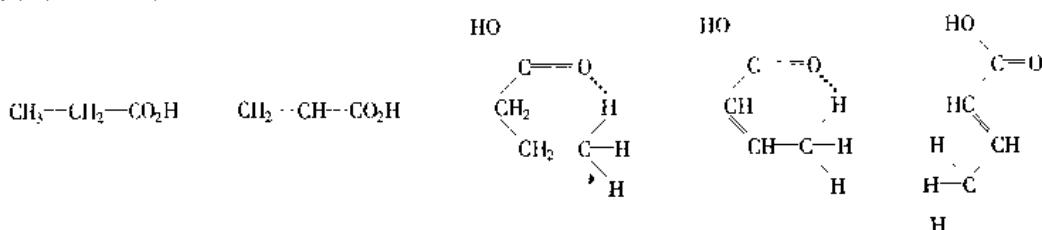
羧酸依羧基数目，分为一元酸，如：乙酸、苯甲酸；二元酸如：草酸（乙二酸） $\text{HO}_2\text{C}-\text{CO}_2\text{H}$ 、丙二酸 $\text{HO}_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$ 、邻苯二甲酸等；分子中有更多的羧基是多元酸，如柠檬酸分子中有三个羧基。

又依烃基部分不同，又分为饱和酸、不饱和酸、芳族羧酸及其他取代酸。

1. 羧酸的酸性

羧酸一般表现为弱酸，由于吸电子基的取代，使得羧酸的酸性增强，取代基距离越远，其影响逐渐减弱。推电子基则使羧基的酸性减弱。如：叔戊酸 $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{CO}_2\text{H}$ 是很弱的酸，乙酸 $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ 是弱酸，氯乙酸 $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$ 是较强酸，三氯乙酸 $\text{Cl}_3\text{C}-\text{CO}_2\text{H}$ 是强酸，三氟乙酸 $\text{F}_3\text{C}-\text{CO}_2\text{H}$ 是极强酸。

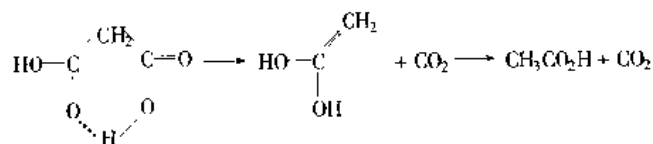
双键具有吸电子的效应，大多数不饱和酸比相应的饱和酸的酸性强。丙烯酸的解离常数比丙酸大得多。反-2-丁烯酸双键的吸电子效应被甲基超共轭有部分抵消，其解离常数比正丁酸增加不多；但是，对于顺-2-丁烯酸，第六位置的氢原子接近氧原子（被吸引）甲基的超共轭不明显，显示出双键的吸电子效应，而有较强的酸性。



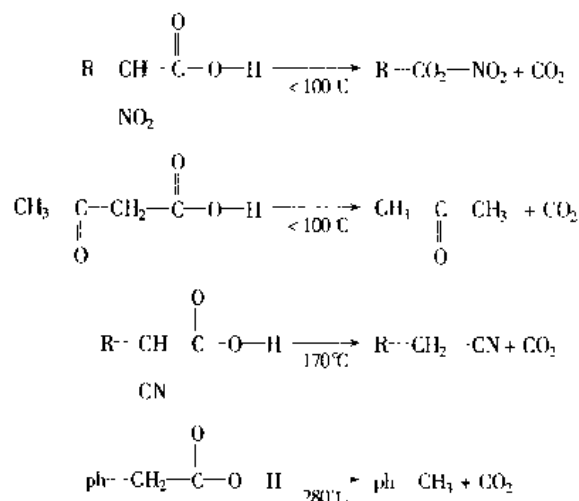
2. 羧酸的脱羧

脂族羧酸的 α -位或 β -位有吸电子基或其他阳离子以及叁键或双键存在，均使脱羧容易进行，但不一定涉及碳负离子实体，而是协同进行。不少也能直接完成脱羧。

许多羧酸盐或羧酸加热可以顺利地完脱羧。多数脱羧反应显示六元环过渡态，脱去二氧化碳，生成烯醇式产物然后互变异构。取代基对环过渡态反应速度影响很大；酸使反应催化。某些不能形成六元环过渡态的羧酸也还是可以脱羧的。

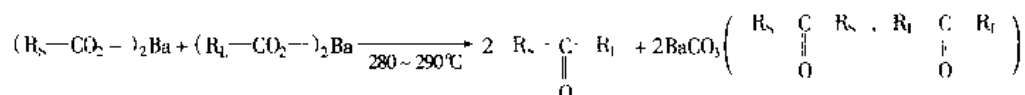


如下实例比较它们脱羧的难易。

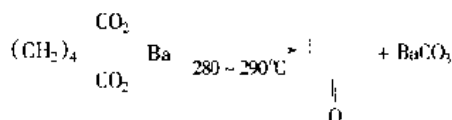


β -卤代羧酸的脱羧反应有时会伴有消除,生成烯;发生消除依 $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl}$ 。

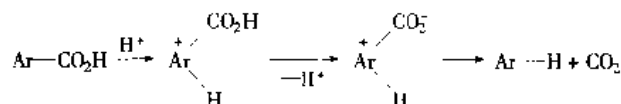
羧酸碱土金属盐干馏时,失羧及缩合在分子间进行,常用作酮的合成;两种钡盐在一起加热干馏时,得到不同比例的所有可能的产物。



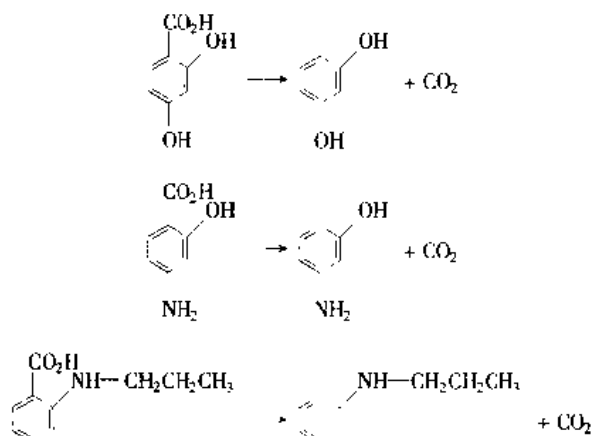
附合成环规律的二元酸的失羧在分子内发生,生成环酮。



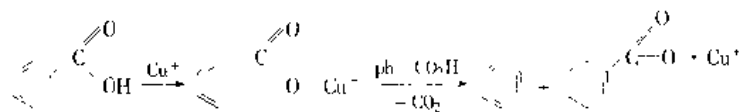
芳核上的羧基的脱羧是最普通、常遇到的反应,当芳核羧基的邻、对位、尤其是邻位有羟基、氨基等推电子基,使得相对应的碳原子上有较大的电子密度,容易受到质子的进攻而失去羧基;羧基的邻位取代基使羧基处于比较拥挤的位置,相对容易失羧。反应如下式:



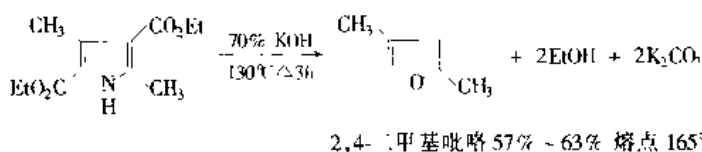
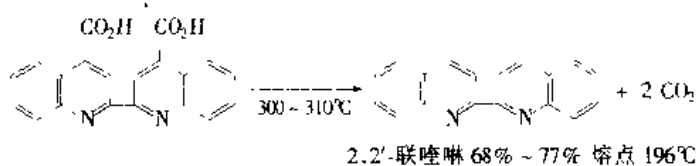
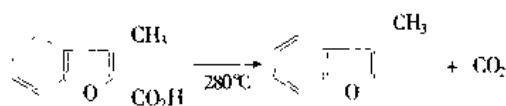
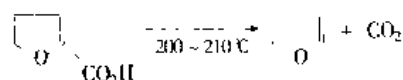
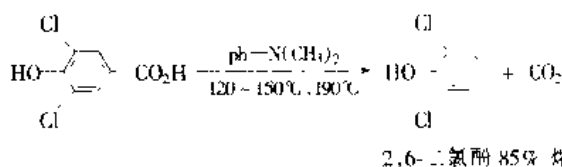
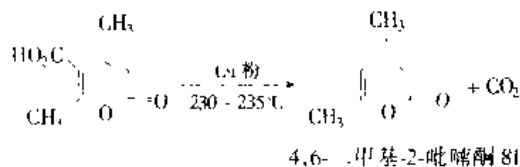
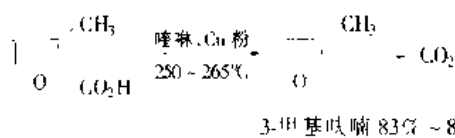
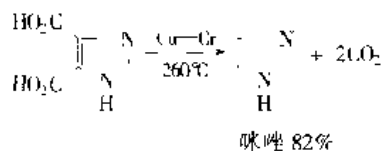
下面的例子在产品的处理上是应该注意的问题,如:2,4-二羟基苯甲酸及4-氨基水杨酸,推电子取代基的影响很强,在用水重结晶时不能将水煮沸;滤清的溶液也应该迅速冷却;结晶应该风干干燥,因为湿的产品加热干燥至 $70 \sim 80^\circ\text{C}$ 产品就会缓慢的脱羧;而纯粹干燥品则是相当稳定的。3,5-二羟基苯甲酸由于间位是很稳定的。



芳羧酸也可以在喹啉或 *N,N*-二甲基苯胺等高沸点叔胺溶剂中加热脱去羧基, 放出 CO_2 。亚铜催化有助于分裂出 CO_2 ; 实际上促使脱羧的是羧酸的亚铜盐。氧化亚铜在叔胺中有较大的溶解。反应如下式:

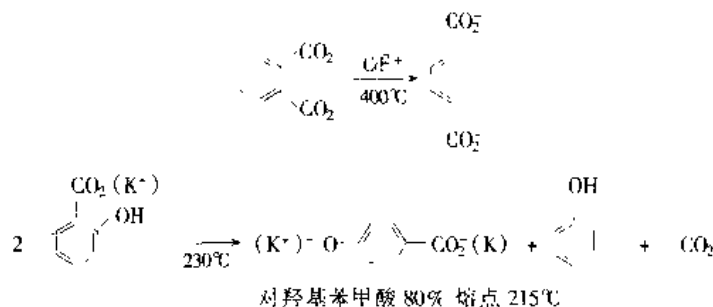


某些羧酸可以只用叔胺作溶剂加热脱羧; 也可以只用铜作催化剂加热脱羧; 也可以两者都用或都不用, 只靠加热脱羧, 如下实例: 4,5-二羧基咪唑干馏脱羧, 不加催化剂的产率要低 20%:

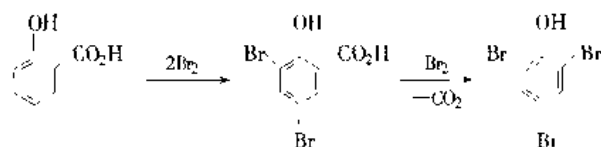


β 酮酸容易脱羧, 但它们是由 β 酮酸酯制备的, 所以, 常使用脱酯基的方法, 它不是通过酸的步骤, 它是在中性条件下完成的, 酯的烃基部分变成烯; 在水参加下的反应里, 游离酸或许也不是中间体, 不过酯的烷基部分变为对应的醇了。如: 丁二酰丁二酸二乙酯的水解脱羧。

羧酸的重排：邻苯二甲酸盐与催化剂量的镉离子共热，重排为对苯二甲酸盐。



水杨酸与足够量的溴作用，除发生取代作用外，由于吸电子基团引入后，空间拥挤羧酸容易失羧。过量的溴在较高的温度下发生失羧置换。水杨酸与足够量的硝酸也发生同样的作用生成苦味酸。



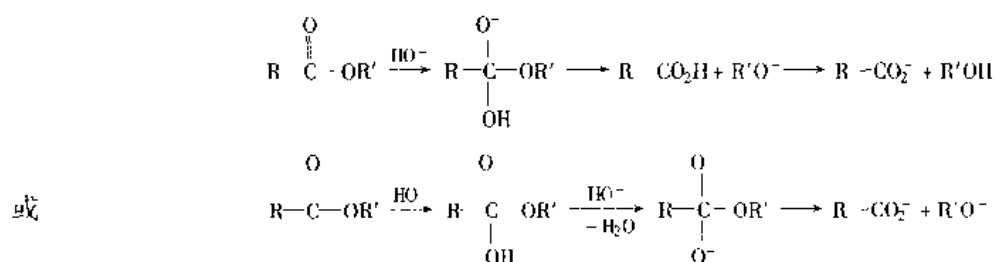
二、羧酸的制法

羧酸可以用下列方法制取：①羧酸衍生物水解法；②烃、醇、醛、酮的氧化；③以 CO_2 为原料的羧基化。

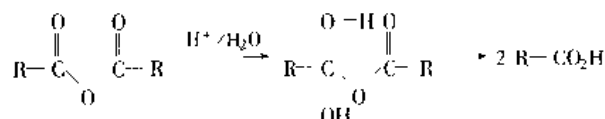
1. 羧酸衍生物水解法

羧酸酯、酰胺、酰氯、酸酐、氰等化合物经水解，得到相应的羧酸；除酰氯和酸酐外，酯和酰胺的水解都要在酸、碱作用下进行。但是，羧酸衍生物多是从羧酸制得的；因此，在羧酸的实际合成中意义不大，有时也只用作分离和精制的目的。腈的水解则较多用，腈是间接制取羧酸的中间体。

羧酸酯、酰氯、酰胺、酸酐的水解是羧基的 HO^- 的亲核加成—消除反应，反应速度和羰基碳原子的电正性大小有关；电正性越大、反应速度越快；而后是电负性大的基团带着成键电子对退减下来。



酸酐的水解，无机酸催化反应。

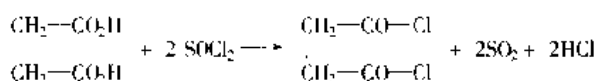


(1) 直接水解法 酰氯、简单的酸酐及溶于水的酰胺可以直接用水水解。酰胺用水水解后生成羧铵，须用无机酸才能使难溶于水的酸分离出来。无论如何，酰胺应该用强酸或强碱水解，因为胺是很强的亲核试剂，不大容易退减完全。酰氯很容易水解，也有的酰氯羰基碳原子有效正电荷较小，或是空间因素的关系，也具有相当大的稳定性。

溴代琥珀酰氯在室温用定量的水即可水解完全。

溴代琥珀酸 分子量 196.99, 白色结晶, 易溶于水 19g/100ml (15℃), 溶于乙醇 20g, 极易溶于乙醚, 难溶于苯, 几乎不溶于氯仿, 熔点 159℃ (161℃), 相对密度 2.073。

1) 琥珀酰氯



2L 烧瓶中加入 755g (4mol) 琥珀酸及 1.9kg (16mol) 二氯亚砷, 在回流冷凝器下放置 4~5h (放置期间即开始反应) 再回流 10h (可间断) 放置过夜^①。次日倾出液体部分以分离未反应的、长针状的琥珀酸 (分离出 210g) 液体部分在油浴上加热回收二氯亚砷, 再放置过夜, 滤除又析出的琥珀酸以便于减压蒸馏。剩余物在 140~150℃ 油浴上加热减压蒸馏^②, 收集 102~120℃ (4.6~6.5kPa) 馏分, 得 200g (按消耗计 32%)^③。

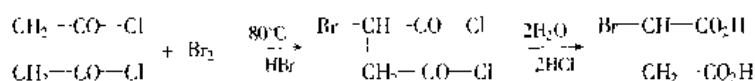
附注

① 回流 4h 后放置过夜, 次日析出多量琥珀酸, 认为是回流不够, 延长回流时达 20h, 次日仍析出多量琥珀酸。所以, 回流时间可减至 10h。

② 温度再高则有较多的焦化, 使蒸馏变得困难。

③ 重复几次, 产率都未能提高, 是瓶式部分的场效应造成的; 宜使用五氯化磷酰氯化。

2) 溴代及水解



250ml 烧瓶中加入 155g (1mol) 琥珀酰氯及 0.5g 赤磷^①, 接回流冷凝器及吸收装置。水浴加热至 70~80℃, 于 2h 左右滴入 170g (1.06mol) 溴素, 加完后保温 1h, 将水浴加热至沸以赶尽 HBr。冷却后倾入 500ml 烧杯中, 得粗溴酰氯 260g (108%, 因其中尚溶有 HBr 故超过理论量)。

冷水浴控制 <60℃, 慢慢加入 100ml 水, 充分搅拌, 大量 HCl 放出, 反应物渐成松散的灰白色结晶, 几乎没有流动的水。滤出、用氯仿冲洗三次, 风干后得 220~250g 近于白色。

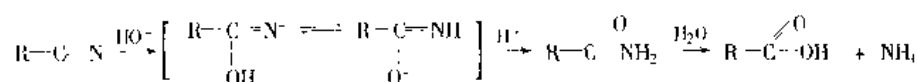
精制: 以上粗品用 270ml 乙醚分两次提取, 合并的提取液过滤后加入 450ml 苯, 分去水层, 水浴加热回收溶剂至剩 300ml, 过滤后放置过夜, 次日滤出, 用苯浸洗, 干后得白色结晶 100g (51%) 熔点 158~159℃。母液再蒸除部分溶剂尚可得 20g。

附注

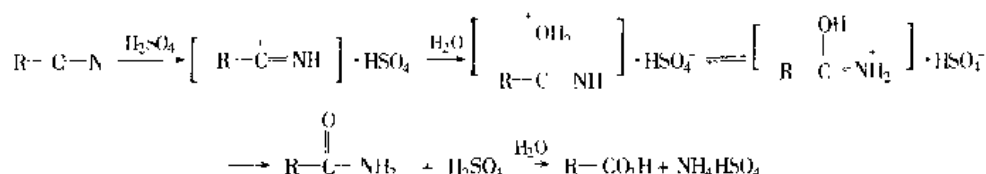
① 虽然不甚必要, 加入赤磷后使反应明显加速。

(2) 腈的水解 腈很容易从卤烃或重氮基的腈取代制得; 腈基的水解是制取羧酸的重要方法, 可以用酸或碱水解, 反应如下式:

碱中水解:



硫酸中水解:

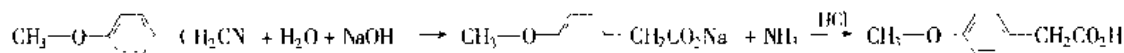


用碱水解腈, 为使反应进行到底, 常使用过量 10%~20% 的苛性碱; 水解放出 NH₃, 检

查放出氨的情况即可推知反应进行的情况。

多数腈难溶于水,为使水解顺利进行,要搅拌下回流比较长的时间,一般要8~10h,难溶于水的腈水解后生成钠盐进入溶液,表示反应已近完全。有时加入乙醇以改善反应条件,但增加了物料消耗。具有醚基的腈的水解,用碱水解可以避免在酸性水解时醚基的水解。

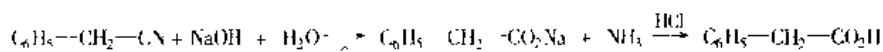
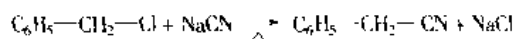
对甲氧基苯乙酸 分子量166.18,白色结晶,不溶于水,熔点86~88.5℃,沸点138~140℃(0.4kPa)。



1L三口烧瓶配置机械搅拌、温度计及回流冷凝器。

烧瓶中加入400g 25% NaOH及147g(1mol)对甲氧基苄基腈粗品,维持100℃搅拌7h,冷却后用苯提取未反应的腈及其他油状物,水层酸化至pH~8;脱色过滤,用盐酸酸化,滤出结晶,水洗,干后得84g(52%)熔点80℃。

苯乙酸 分子量134.14,无色片状结晶,可溶于热水,熔点76.5℃,沸点265℃。



① 苯乙腈(苄基腈)

10L烧瓶中加入3.0L水及735g(15mol)氰化钠,加热使溶;加入1.27kg(10mol)氯化苄,搅拌下回流8h。初回流时,由于氰化钠溶液与氯化苄的相对密度相近,不使用搅拌也能悬散在反应物中;因苄基腈的相对密度较小而浮在上面,故应该使用搅拌。

② 水解 应该将苯乙腈分离出来,用20% NaOH水解。氰化钠溶液调正浓度后再用。

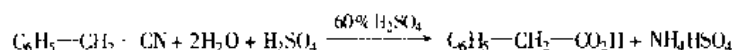
向反应物中加入1.27kg(50% 15.5mol)苛性钠溶液,继续在搅拌下回流8h,至很少有NH₃放出,难溶于水的苯乙腈应全部水解而消失,稍冷、倾入同体积的水中,于40℃以下用酸中和至强酸性^①,滤出结晶,水洗,风干后减压蒸馏^②,得1.0kg(75%)。

附注

① 酸化时有剧毒的HCN分解出来(味苦)在通风处进行。NaCN的用量可以减少到1比1.2摩尔。

② 常压蒸馏有脱羧现象。

另法:酸性水解,反应迅速、完全。

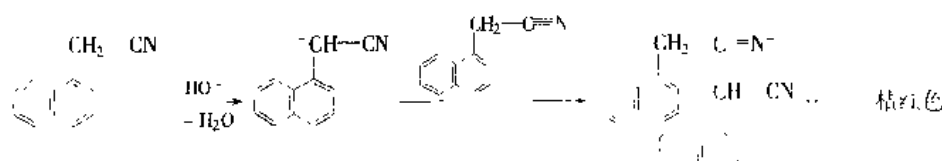


500ml水中加入500ml浓硫酸加热至沸,回流及搅拌下,于半小时左右,慢慢加入600ml苯乙腈,加完后再搅拌回流2h(冷凝器上看不到苯乙腈的油珠)稍冷后倾出^①,全冷后分取出熔块,水洗,得700g(100%)。

附注

① 酸液冷后析出大量硫酸氢铵,分离,调正酸的浓度后可重复使用。

并不是所有的腈都可以用强碱水解,当α-C—H受氨基及其他吸电子效应的影响使其容易以质子离去,生成稳定的碳负离子,在这种情况下会发生缩合,生成不溶的缩合产物。如:苯乙腈在强碱作用下生成如下产物。

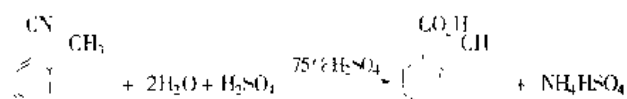


当苯乙腈与工业碳酸钠共热至 $>110^{\circ}\text{C}$ ，也发生如上反应。

酸性水解，经常是在 35% ~ 70% H_2SO_4 或浓硫酸中进行；更稀的酸、水解要困难得多。主要是溶剂化的程度及水解温度决定反应速度。又因硫酸兼作溶剂而用很大过量——约 4 ~ 6 倍理论量——在沸腾的温度下 ($120 \sim 130^{\circ}\text{C}$) 进行。用硫酸水解腈是相当猛烈的放热反应，羧酸从反应物中直接分离出来。水解的终点是猛烈反应过后再回流不长的时间即可。酸水冷却后析出大量的硫酸氢铵，分离后调正酸度重复使用。此方法是简便、经济的方法，核上氨基也能顺利水解。

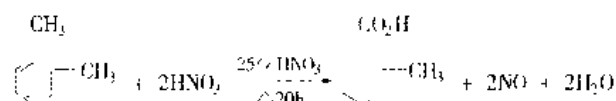
水解的第一步是先生成酰胺，继续水解才生成羧酸；为此，粗品要蒸馏精制、或酸碱沉淀法以除去未水解的腈及未完全水解的酰胺。

邻甲基苯甲酸 分子量 136.15，白色针状结晶，易溶于乙醇，熔点 $107 \sim 108^{\circ}\text{C}$ ，沸点 $258 \sim 259^{\circ}\text{C}$ ，相对密度 d^{15}_4 1.062。



5L 三口烧瓶中加入 3kg 75% H_2SO_4 加热至 150°C ，保持 $150 \sim 160^{\circ}\text{C}$ ，边搅拌边滴入 944g (8mol) 邻甲苯腈，加完后继续保温、搅拌 3h，并在 190°C 保温 1h。冷却后倾入碎冰中，滤出粗品，以 10% NaOH 溶解之，脱色滤清以除去未完全水解的邻甲基苯甲酰胺。滤液酸化，滤出、水洗，风干后用 3L 苯重结晶，得 850 ~ 930g (78% ~ 85%) 熔点 $102 \sim 108^{\circ}\text{C}$ 。

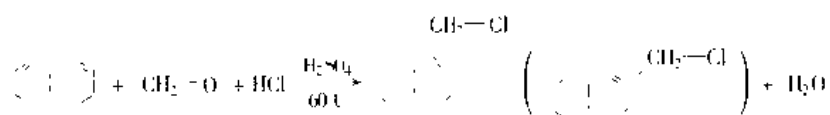
也可以邻二甲苯用硝酸氧化制得。



邻甲基苯甲酸 80% 熔点 $107 \sim 108^{\circ}\text{C}$

1-萘乙酸 分子量 186.21，无色或白色结晶，可溶于热水，易溶于乙醇，熔点 133°C 。

1) 氯亚甲基萘

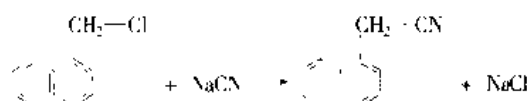


5L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计、回流冷凝器及分液漏斗。

烧瓶中加入 1.08kg (10mol) 粉碎的精萘，770g (9.5mol) 37% 甲醛水溶液，再加入 1.1L 36% (13mol) 浓盐酸（稍有放热）开动搅拌，把萘搅起来，可以较快的速度加入 800ml 浓硫酸，再以比较慢的速度加入 200ml 浓硫酸使反应物温度升至 50°C ，维持 $50 \sim 55^{\circ}\text{C}$ 搅拌 2h，反应物呈流体（熔化）后，再保温搅拌 10h，冷却后分出油层，水洗一次，得 1.25kg。

2) 1-萘乙腈 熔点 $32 \sim 33^{\circ}\text{C}$ ，沸点 $162 \sim 164^{\circ}\text{C}$ (1.6kPa)，折射率 n^{20}_D 1.6192。

2-萘乙腈 熔点 $85.6 \sim 86.2^{\circ}\text{C}$ ，沸点 $182 \sim 186^{\circ}\text{C}$ (1.6kPa)。

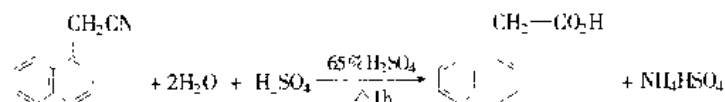


使用如上仪器：烧瓶中加入 460g ($\sim 9\text{mol}$) 粉末状的氰化钠及 2.5L 乙醇，开动搅拌并加热至 70°C ，停止加热，从分液漏斗于 1h 左右将上面制备的 1.25kg ($\sim 90\%$ ， $\sim 7.2\text{mol}$)

1-氯亚甲基萘加入（反应放热而回流）加完后用水浴维持 60℃ 左右搅拌 2h，冷却后过滤，滤渣用乙醇冲洗三次，滤液与洗液合并，回收乙醇后放冷，滤清后减压分馏，收集 120 ~ 160℃ (0.4 ~ 0.7kPa) 馏分，得 700g；再减压分馏一次，收集 130 ~ 135℃ (0.4 ~ 0.7kPa) 馏分，得 470g。

第二次分馏的残液用过热蒸汽蒸馏，又可回收 150g（总产率 58%）。

3) 1-萘乙酸

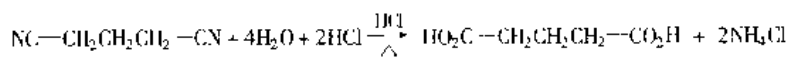


仍使用如上仪器：烧瓶中加入 500ml 水、搅拌下加入 500ml 浓硫酸，搅匀后加热至 120℃，慢慢滴入 505g（约 3mol）1-萘乙腈，加热至回流（127 ~ 130℃）水解以很快的速度进行，但不是很猛，约 20min 反应基本完成，再回 40min，停止加热，倾出，稍冷结块，水洗，得粗品 600g（含不多的水）。

以上粗品溶于 600ml 15% 氨水中，脱色过滤，冷却后滤出铵盐结晶，用丙酮冲洗一次，得铵盐 250g；溶于 250ml 水中，脱色过滤，趁热以盐酸酸化，滤出、水洗、干后得 140g 熔点 132 ~ 133.2℃。

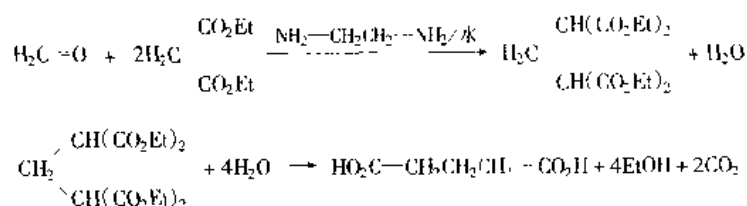
滤除铵盐的母液酸化沉出，干后用 3 倍乙醇重结晶（可能分层，但无妨碍）在经常搅动下放冷，滤出，冷乙醇冲洗，干后得 280g 熔点 127.5 ~ 132℃，水解的总收率为 75.2%。

戊二酸 分子量 132.12，白色针状结晶，易溶于水及醇，熔点 97.5 ~ 98℃，沸点 302 ~ 303℃（微分解），相对密度 d^{15}_4 1.429。



2L 烧瓶中加入 94g（1mol）戊二腈及 400ml 25% 盐酸，于沙浴上加热，反应较猛，猛烈反应过后再回流 6h，最后水浴加热减压蒸发至干，粉碎后用 500ml 乙醚回流提取，再以 200ml 乙醚分两次提取，合并后回收乙醚至剩 < 200ml，加入 940ml 苯加热使溶，滤清，冷至 0℃ 滤出结晶，得 90g；母液回收溶剂至剩 1/3 体积，冷后可再得 10g 产品，共得 100g（75%）熔点 97 ~ 98℃。

另法：



5L 烧瓶中加入 1.6kg（10mol）丙二酸二乙酯及 400ml（37%）5mol 甲醛水溶液，冰冷至 5℃，搅拌下加入 25g（35ml）乙二胺，慢慢升至室温，放置 15h 后于沸水浴上保温 6h，稍冷、分去水层，减压分馏，收集 210 ~ 215℃（2.7kPa）馏分，得 1.0kg（61%）丙烷-1,1,3,3-四羧酸乙酯。

蒸馏残液部分为戊烷-1,1,3,3,5,5-六羧酸乙酯，约 500g^[1]。

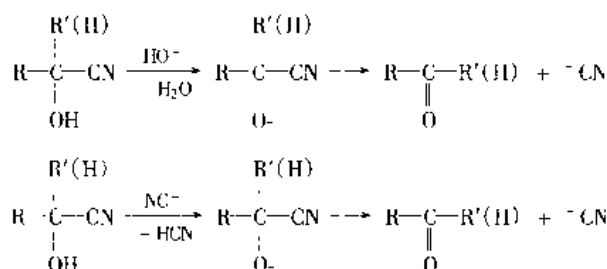
水解：300g 1,1,3,3-丙烷四羧酸乙酯、300ml 浓盐酸及 300ml 水，于电热上回流至清亮（10h）于水浴上减压蒸发至干，减压蒸馏，收集 185 ~ 190℃（1.3kPa）馏分。为了水解由于加热的高温生成的环酐，加水湿润之，干后用 10 倍苯重结晶，得产品 125g（76%）熔点

97 ~ 98℃。

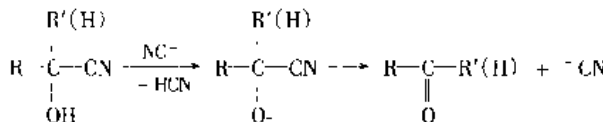
附注

① 甲醛的用量配比应该少些；在低温处理的时间应更长些，减少多缩物

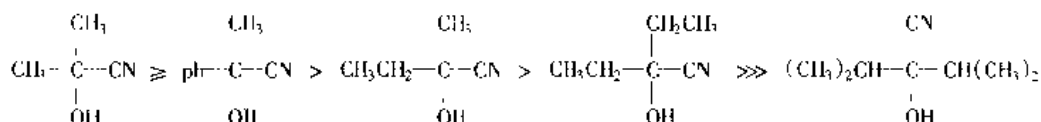
α -羟基腈，在碱性条件下很不稳定，容易脱去 HCN 生成原来的醛或酮。



或

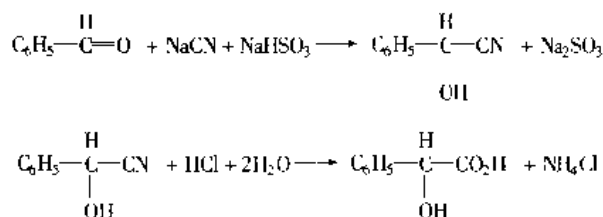


α -羟腈在无机酸中完成氨基的水解，生成 α -羟基羧酸，水解难易有以下规律：



如：丙酮腈醇（ α -甲基- α -羟基丙腈） α -羟基苯乙腈在 20% 盐酸中加热至 60 ~ 70℃ 可迅速水解；而二异丙基羟基乙腈由于空间效应则几乎完全不水解。

苦杏仁酸（苯基羟基乙酸） 分子量 152.15，从水中得片状结晶，易溶于水 16g% (20℃)，极易溶于乙醇和乙醚中，熔点 121 ~ 123℃，相对密度 d^{20}_{400} 1.300



① 扁桃腈（苯基羟基乙腈） 分子量 133.14，无色油状液体，熔点 21 ~ 22℃，沸点 170℃ (d) 分解为苯甲醛和 HCN，相对密度 d^{20}_{400} 1.1165。

2L 烧瓶中加入 102g (2mol) 氰化钠及 300ml 水加热使溶，于 30℃ 左右、搅拌下加入 212g (2mol) 无酸的苯甲醛；控制 30 ~ 35℃ 之间，搅拌下慢慢加入用 200g (1.05mol) 失水亚硫酸氢钠 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 配成的饱和溶液^①，约半小时可以加完，反应物最后的 pH 降至约 8，加完后再搅拌半小时，静置，桔红色的油状物浮在上面，分出粗腈^② 210 ~ 220g (79% ~ 82%)。

附注

① 一定要以溶液加入；加入固体物不反应。

② 在温度低于 0℃ 粗腈可以凝固。

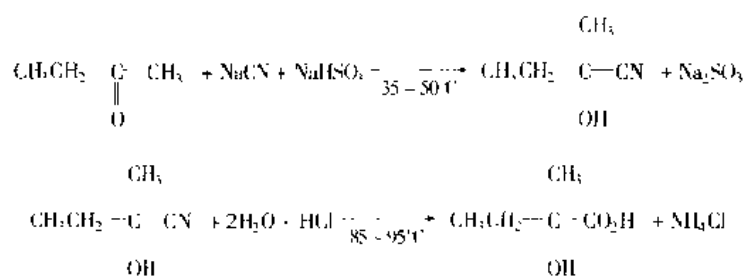
作为中间体，已按此法扩大 100 倍生产。

也可以用液态 HCN 加入至苯甲醛中作用。

② 水解：2L 烧杯中加入 300ml 浓盐酸（工业）加热至 70℃，将 210g (1.5mol) 苯基乙腈在搅拌下分次加入（保持 65 ~ 75℃）猛烈反应过后再于沸水浴上保温搅拌 2h，放置过夜，次日滤出，得 220g（含少量 NH_4Cl ）用 400ml 乙醚分二次提取，回收乙醚至剩 1/3 体积，移入于烧杯中，封好，次日大量结晶析出，冰冷、滤出，尽量滤除母液，得 130g。

精制：以上粗品用热水重结晶，脱色过滤，放冷后冰冷、滤出结晶，用少许冰水冲洗一次，于 50℃ 以下烘干。

α -甲基羟基丁酸 分子量 118.06, 无色结晶, 易溶于水、醚及苯中, 熔点 $72 \sim 73^\circ\text{C}$, 沸点 117°C (1.3kPa)。



30L 搪瓷桶中加入 3kg (57mol) 氰化钠及 6L 热水, 溶解后加入 4.0kg (55mol) 丁酮, 维持 $35 \sim 50^\circ\text{C}$ 搅拌下慢慢加入 6kg ($\sim 60\text{mol}$) 亚硫酸氢钠及 6L 水配成的浆状物加入, 加完后, 再搅拌 1h, 次日分取上层, 得 5kg (90%)。

水解: 20L 烧瓶中加入上面所得全部粗酯及 8L 浓盐酸, 于沸水浴上加热搅拌 1.2h, 减压浓缩至 1/2 体积, 冷后滤除析出的氯化铵, 用乙醚提取滤渣, 再用乙醚提取水溶液, 共提取四次, 回收乙醚, 剩余物倾入于烧杯中放冷, 次日滤出, 以少许苯冲洗一次, 得 1.2kg (20%) 用 1.2L 苯重结晶, 得 700g 熔点 $71.7 \sim 72.8^\circ\text{C}$ 。

所有的溶液合并, 回收溶剂后减压蒸馏, 收集 $117 \sim 120^\circ\text{C}$ (1.3kPa) 馏分得 650g 熔点 $67 \sim 70^\circ\text{C}$ 。

2. 烃的氧化

(1) 烷烃的催化氧化 烷烃的不完全氧化, 从理论上能得到醇、醛、酮、羧酸以及酸酐等, 由于催化剂的选择及反应控制上的困难, 在实际应用上还有很大距离, 虽然有些在工业上已经实现了。

烷烃的氧化为脂肪酸过程的产物是相当复杂的, 包括醇、醛、酮及部分过氧化物以及氧化产物之间作用的产物——酯、醛、酮缩合产物及树脂类化合物。

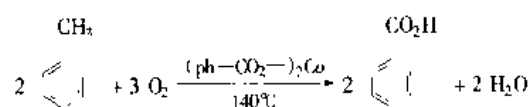
液相氧化, 最常用的催化剂是高级脂肪酸的钴盐、锰盐, 铁盐也能催化反应。

(2) 芳烃侧链的催化氧化 芳烃侧链的催化氧化具有实际的工业价值。

脂族烃、芳烃侧链及氮杂环侧链在催化剂存在下可以相应容易地用空气氧化成羧酸。常使用的催化剂是羧酸的锰盐、钴盐或直接使用二氧化锰; 在气相氧化的催化剂是五氧化二钒等, 在固定床或沸腾床的设备中进行。

甲苯的气相催化氧化甲基为羧基 (钒催化剂) 有一定困难, 原因是甲基活化困难, 对于生成含氢过氧化物不利; 为了加速反应, 提高反应温度对以后的氧化步骤不利, 从而导致了完全氧化占优势, 因此, 苯甲酸的产率一般为 $22\% \sim 30\%$ 。

在液相中用环烷酸钴或苯甲酸钴为催化剂; 温度 140°C , 压力 0.2MPa 用空气氧化甲苯, 苯甲酸的产率为 80% 。



氮杂环侧链由于环上杂原子吸引电子的影响, 使侧链的氧化变得困难, 要在更剧烈的条件下进行; 氮杂环对于氧化是相当稳定的。如下实例。

将 4-甲基吡啶和水按 1 比 8 溶解, 逐渐进入到气化器 1 中; 空气通过预热器 2 加热至

250℃左右；气化的物料和空气按1比20混合后进入装有钒催化剂^①的转化器3中；维持进口温度240℃左右，由于氧化放热，出口温度可达270℃；经过氧化的物料（异烟酸、水分及未氧化的4-甲基吡啶）经过冷凝器4和分离器5、6把异烟酸分离出来，尾气经吸收塔7回收未氧化的4-甲基吡啶。异烟酸的收率65%，回收4-甲基吡啶20%，损失15%，见图5-1

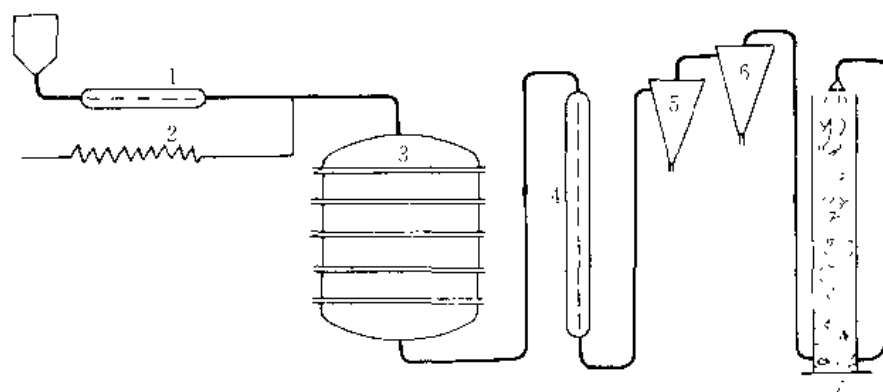
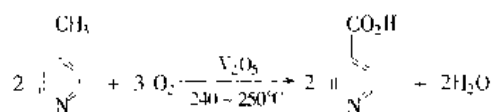
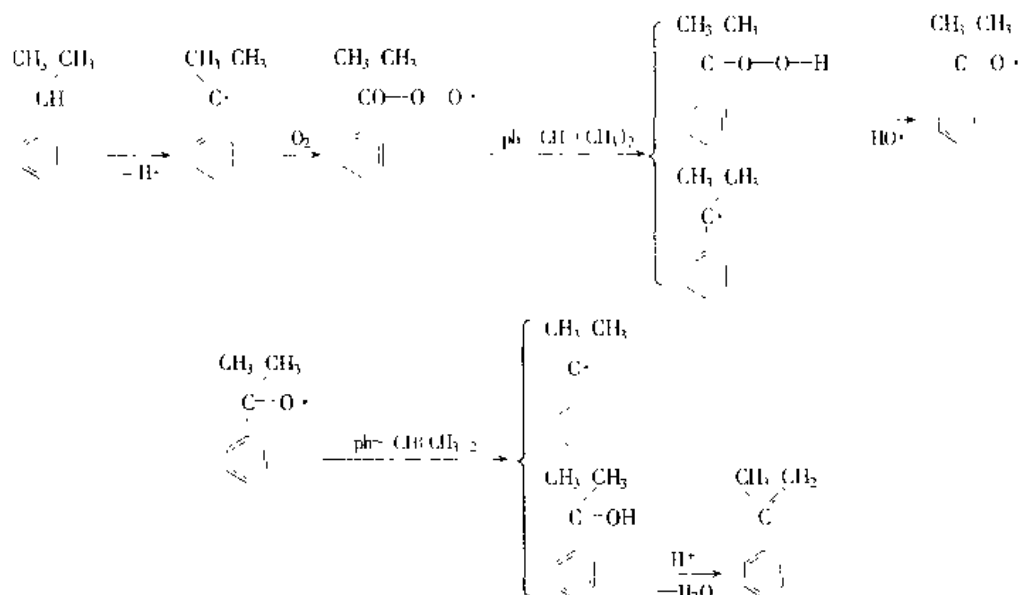


图 5-1 4-甲基吡啶氧化流程

1—气化器；2—预热器；3—转化器；4—冷凝器；5、6—分离器；7—吸收塔

异丙苯的氧化—过氧化氢异丙苯

异丙苯在少量碱（1% Na_2CO_3 为了稳定）存在下于 120~130℃ 通入空气或氧气，得到过氧化氢异丙苯，收率按消耗掉的异丙苯计算可达 80%~83%；它的副产物是过氧化异丙苯进一步变化的产物，主要是：苯乙酮、 α -甲基苯乙烯、二甲基苯醇等。



① 钒催化剂配方实例：4.1g NH_4VO_3 溶于 50ml 水中，加入 25g K_2SO_4 及 4.7g 草酸，加热溶解，稍冷，慢慢加入 7.4ml 浓硫酸。把溶液加热至 70℃，有草酸分解的 CO_2 放出，溶液呈蓝色透明。加入 50g 硅胶（直径~7mm 半球形）于 50℃ 保温半小时，取出，于 80℃ 干燥后筛去粉末，装入转化器中，于 260~270℃ 通入空气活化 8h，即可使用。

过氧化氢异丙苯的酸分解可有以下两种形式的分解，电效应对生成苯酚和丙酮有利。另一种形式的分解副反应占 < 2%。

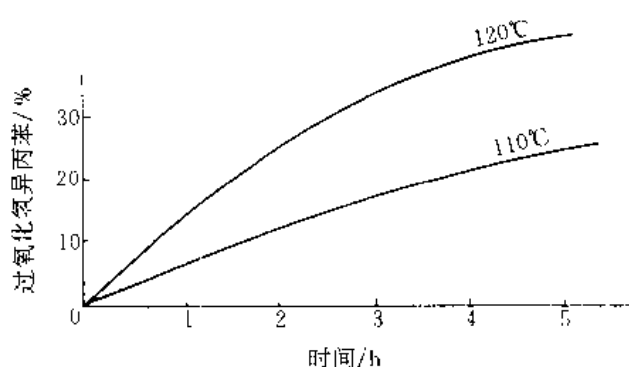
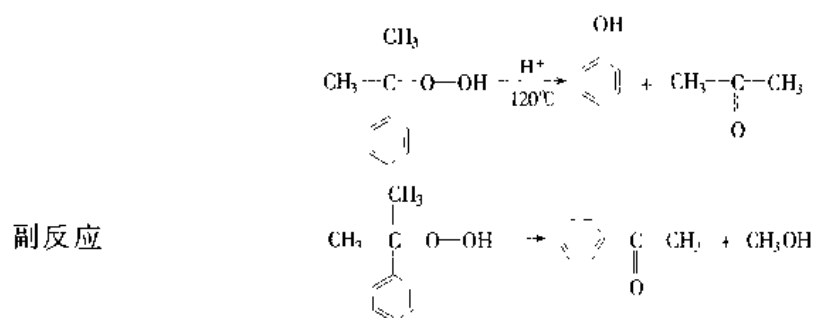
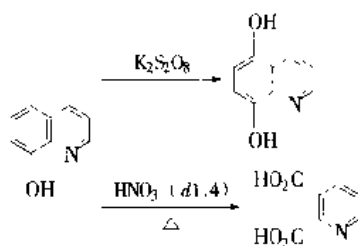


图 5-2 异丙苯氧化反应时间与反应深度和反应温度关系

异丙苯的氧化

在碱性条件下反应，碱性可以减少副反应。加入 1% Na_2CO_3 或 0.07% NaOH ，在液相、120 ~ 130°C 通入空气或氧气；提高反应温度可以加速过氧化氢异丙苯的生成和分解产生副产物；降低反应温度氧化速度又太慢。以氧化温度 120 ~ 130°C，氧化深度以 25% 为宜。氧化的初期反应率达 100%；当含量达到 20% 时，分解的副反应也增加。图 5-2 为反应温度和反应深度、反应时间和副反应的关系。

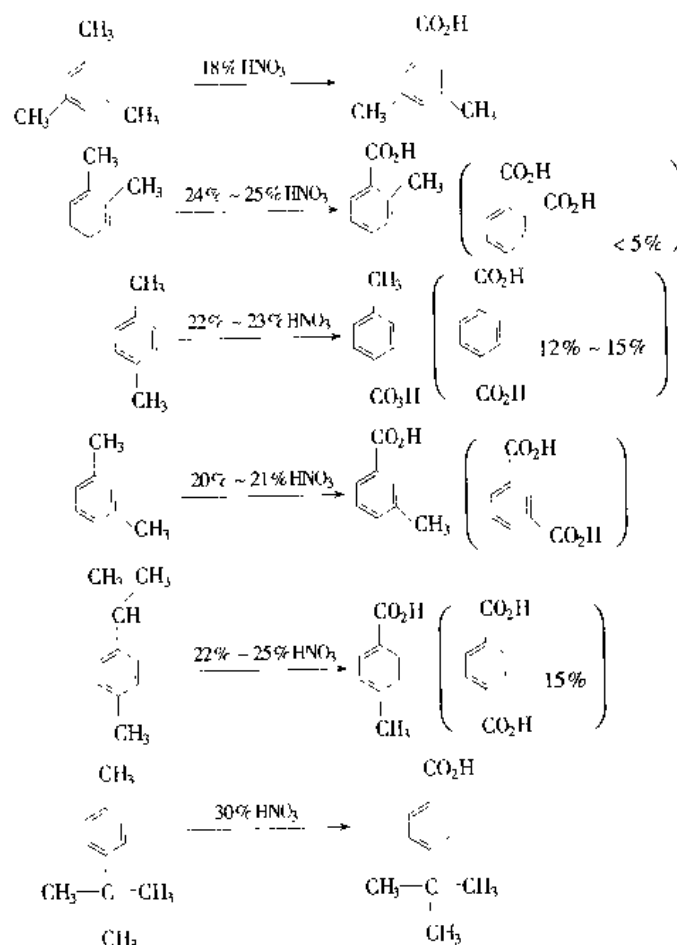
(3) 芳烃侧链的化学剂氧化 芳烃的氧化有两种情况：①芳核保留、侧链氧化成羧酸；也有在芳核上氧化成羟基，如：8-羟基喹啉氧化为 5,8-二羟基喹啉。②芳核破坏生成二羧酸或酸酐，如：苯氧化为顺丁烯二酸酐（催化氧化），从 8-羟基喹啉氧化为吡啶-2,3-二甲酸。



芳烃侧链氧化的特征在于芳核的推电子基的作用使 α -碳上的氢原子特别活泼， α -碳上有较大的电负性，亲电的氧化反应首先在 α -碳上发生；因侧链烷基不同或其他取代基的作用其被氧化的难易也有所不同。任何侧链的完全氧化总是得到和芳核最近的甲酸（叔基不氧化）。

甲苯氧化制取苯甲酸，液相氧化能得到很高的产率。其他如：1,2,4-三甲苯的 1-位；对异丙基甲苯的氧化在异丙基首先发生。多烷基苯的氧化中，主要在一个位置上发生，其原因是：在开始氧化后的进一步氧化比开始的氧化更容易，所以它一直氧化到羧酸；当一个烷基氧化成羧酸后，其另外的烷基受羧基吸电子的影响其氧化变得困难；如果这种效应比较小，反应又比较剧烈，其他烷基的氧化也是存在的，如邻二甲苯氧化制取邻甲基苯甲酸，其中氧化为邻苯二甲酸的数量不足 5%；同等条件，从对二甲苯氧化制取对甲基苯甲酸，其中氧化为对苯二甲酸的数量约 12%；间二甲苯用稀硝酸氧化制取间甲基苯甲酸主要的副反应是硝

化, 其次是进一步的氧化, 则要求更缓和的反应条件。



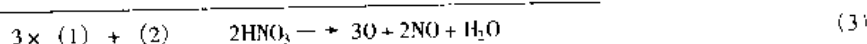
过锰酸钾、铬酸是很强的氧化剂, 当芳核上有吸电子基使氧化变为困难, 可以使用过锰酸钾 (碱性条件或中性) 进行氧化; 铬酸在酸性条件下使用 (一般用硫酸)。

1) 硝酸作为氧化剂 硝酸作为氧化剂、反应缓和、破坏性小 (苯核在 70% HNO_3 中长时间加热才有可能破坏) 成本低。用硝酸氧化的缺点是放出大量 NO (或 NO_2) 及后处理问题较多。羧酸的产率 60% ~ 85%。

使用硝酸氧化芳烃以制取芳族羧酸, 为了减少副反应, 常使用 20% ~ 30% 的稀硝酸; 由于硝酸具很强的反应性, 总有少量硝化反应发生, 尤其对那些电负性强的分子结构, 如甲基萘, 则不能用硝酸氧化。

硝酸作为氧化剂使用的特点及性质。

使用稀硝酸氧化的反应如下式:



在浓硝酸中, 生成的 NO 被氧化成 NO_2



事实上, 使用浓硝酸也并不能在反应中将 NO 完全氧化成 NO_2 , 因为硝酸的浓度随着氧化进行而越来越稀; 在缓和的条件氧化也主要以 NO 放出。

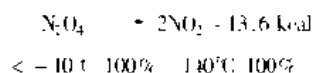
在实际操作中剩余硝酸的浓度低于 d^{20}_{40} 1.08 (15%) 以后的氧化速度就很慢了 (氧化二甲苯)。为此, 硝酸的用量按 (3) 式计算还要过量一倍之多。“废酸”调正浓度后可反复使用。

氮的氧化物及其性质：

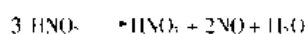
氮的氧化物有： N_2O （笑气）、 NO 、 NO_2 、 N_2O_4 、 N_2O_3 、 N_2O_5 。

N_2O ：
$$\text{NH}_4\text{NO}_3 \xrightarrow{>100^\circ\text{C}} \text{N}_2\text{O} + 2\text{H}_2\text{O}$$

NO_2 及 N_2O_4 ：为强氧化剂，溶于水生成硝酸及亚硝酸。在低温 -10°C 以下 N_2O_4 为无色结晶； 21.3°C 沸腾，随着温度升高颜色变为棕红，当热至 140°C 时几乎成为黑色，为 NO_2 。



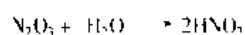
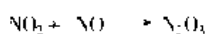
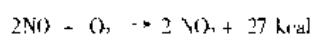
亚硝酸不稳定，极易分解为硝酸、 NO 及水



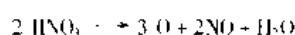
N_2O_4 与水反应的总式为：



NO ：遇空气立即氧化 NO_2 ，它与 NO 生成稳定的 $\text{O}=\text{N}-\text{O}-\text{N}=\text{O}$

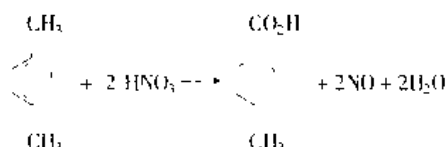


在有充足的空气或氧和水的参与下，二氧化氮理论上可以完全转化为硝酸，硝酸所起的作用乃是催化剂作用，在有机物的氧化中，因为是在加热及回流下进行的，生成 NO 被逸散，所以，用硝酸的氧化反应仍按下式计算：



安装特殊仪器，并向反应体系中通入氧或空气，可以使硝酸的消耗降至理论值以下。

对甲基苯甲酸 分子量 136.15，白色针状结晶，可溶于热水，溶于热乙醇 (20g/100ml)，易升华，熔点 182°C ，沸点 275°C 。



1.5m³ 不锈钢反应罐中加入 740L 24% d.1.14 的稀硝酸、200kg (1.87kmol) 对二甲苯，开始加热回流 8h 后，再于 8h 左右从高位槽加入 420~440L 40% HNO_3 加完后再回流 8h；开始回收未作用的对二甲苯，8h 可以回收完成，收集到 15L 对二甲苯用于下次合成。停止加热 10min 后，向夹套通入冷水冷却 1h，将反应的废硝酸流放至大缸中，用 100L 水洗脱反应罐中产物吸附的废酸，放出留作中和用。

反应罐中吸入 400L 水及 650L 5% 氨水，用夹套加热至沸，再通入蒸汽 10min，将溶解的反应物流放至三个 750L 大缸中，趁热酸化，冷至 50°C 以下即可分离脱水、水洗、风干。

废稀硝酸冷后又析出少量结晶，将“废酸”过滤，水洗，得另一部分对甲基苯甲酸，风干，两部分合并，共得 220~240kg (含水 3%~4%) 按消耗对二甲苯 187.5kg 计算产率 90%~95% (其中对苯二甲酸占 12%)^[2]

精制：测定对苯二甲酸含量后，用其相当量的 (按一元酸计算) 5% NaOH 煮沸洗，滤出，水洗，风干后得 190~200kg 仍含 5% 对苯二甲酸。

将处理或未处理的粗品在 250°C 左右升华，得微黄色产品^[3] 145~154kg。

140kg 升华过微黄色的产品与 140L 乙醇搅拌下加热至沸，并保持 10min (只部分溶解) 冷后分离，乙醇冲洗，干后得纯白色产品 130kg (纯度 98.8%) 熔点 $179\sim 180.8^\circ\text{C}$ 。

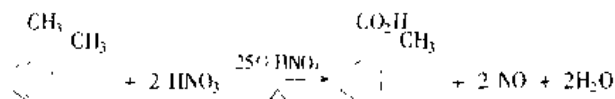
附注

① 如果用它制取对甲苯腈应该用硝酸酸化, 以避免残留的无机酸对不锈钢的腐蚀。如果在此酸化至 pH=6, 可以去掉大部分对苯二甲酸。

② 此粗品可以用作制取对甲苯腈, 对苯二甲酸杂质对合成无影响。

③ 微黄色表示有硝基化合物。

2-甲基苯甲酸 分子量 136.15, 熔点 107~108℃, 沸点 258~259℃。



1.5m³ 不锈钢反应罐中加入 740L 24% (d1.14) 的稀硝酸、200kg (1.87kmol) 邻二甲苯, 开始加热、回流 8h 后、再于 8h 左右从高位槽加入 420~440L 40% HNO₃, 再回流 8h 后开始回收未作用的邻二甲苯, 8h 可以回收完毕, 收集到的 20L 邻二甲苯用于下次合成, 停止加热放置 1~1.5h, 反应物分层清楚, 将“废酸”流放入上缸中, 调正浓度后重复使用。上层油状物分别流放至三个 750L 大缸中的冷水中, 立即形成结晶球析出; 冷至 50℃ 以下即可分离脱水 (脱水后未结晶的油状物分别收集、集中处理) 水洗, 风干, 得粗品 200kg^①。

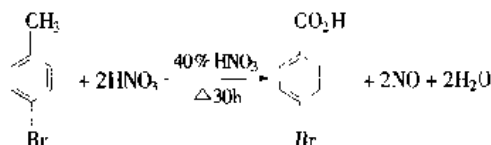
用苛性钠或氨水溶解, 加热至 85~90℃ 用锌粉或保险粉还原, 然后酸化; 水重结晶, 得纯白色产品, 熔点 104~105.5℃。

附注

① 此粗品可直接用以制取邻甲苯腈, 不过产品中有约 0.7%~1.2% 硝基化合物杂质, 难以分馏除去。

环上卤原子存在, 使氧化变得困难。氟原子束缚电子的能力很强, 间氟甲苯不能被 25% HNO₃ 在常压回流下氧化; 邻溴甲苯使用 25% HNO₃ 回流 50h, 也只有 25% 被氧化; 使用 40% 硝酸、回流 45h, 氧化的转化率可达 60%; 对溴甲苯溴原子的影响较弱, 相同条件回流 30h, 氧化的转化率可达 >80%。

4-溴苯甲酸 分子量 210.03, 白色片状或针状结晶, 几乎不溶于水, 难溶于二甲苯, 可溶于乙醇, 溶于 10~12 倍热乙酸中, 熔点 254.5℃。



2L 烧瓶中加入 750 ml 水及 335 ml (505g, d1.5, 8 mol) 硝酸配成的 40% 硝酸, 再加入 430g (2.5mol)^① 化学纯的对溴甲苯, 一起回流 10h 后, 加入如下配制的稀硝酸的 1/2。

170ml 水中加入 392g (260ml, d1.5, 6.2mol) 硝酸配成的 70% 硝酸。又回流 10h 后, 将另一半 70% HNO₃ 加入, 再回流 10h, 共回流 30h^①, 冷却后滤出结晶 (白色) 未反应的对溴甲苯大部被结晶吸附, 将含对溴甲苯的粗品结晶溶于 1.8L 热水用氨中和, 加热^②至 80℃。充分搅拌, 分出含硝基物的对溴甲苯 81g。

还原硝基物: 将黄色的对溴苯甲酸铵盐溶液加热至 90℃, 搅拌下加入保险粉 Na₂S₂O₄ (约用 70~80g) 使溶液颜色褪至浅灰或浅黄色 (由黄→桔红→浅黄或浅灰色)^①。加热至近沸, 慢慢以 20% 盐酸酸化至 pH~3^②, 立即析出白色结晶, 放冷至 60℃ 滤出, 大量水洗; 将粗品悬浮于 1.8L 热水中, 用氨水中和, 加热^③至近沸, 充分搅拌, 加入 20g 脱色炭, 脱色过滤, 浅黄色或浅灰色的溶液加热至 90℃, 搅拌下慢慢加入 20% 盐酸酸化, 保温下搅拌半小时, 冷至 60℃ 滤出, 用水冲洗; 使再悬浮于 1.8L 80℃ 热水中, 调正 pH~3, 充分搅拌 20min, 滤出, 热水冲洗, 干后得近于白色的产品 315g (按消耗计 78%) 熔点 253~255℃ 纯

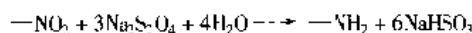
度 > 99%^⑦。

附注

① 在回流 22h 即有结晶析出，回流 30h 产物大部分析出，为了操作出料方便，应使用更多的对溴甲苯（使用 600g 3.5mol）这样，如上操作不致析出很多结晶，便于出料，然后再作分离和提取。

② 对溴苯甲酸铵在冷水中溶解度比较小。

③ 根据保险粉 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 的用量计算，其中大约含 0.12~0.15mol 的硝基物（大约含 6%~7% 硝基物），还原过程必须保证足够的碱性（ $\text{pH} > 8$ ）否则会析出结晶。



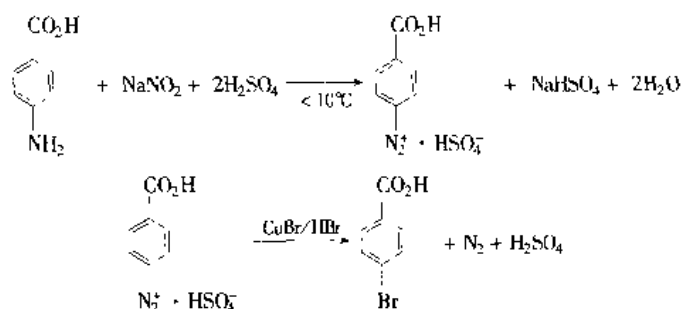
使用锌粉还原可能会更好些。

④ 酸化至 $\text{pH} \sim 3$ 很重要，酸化过程首先析出结晶，而后是酸化解亚硫酸氢钠分解放出二氧化硫；多余的保险粉在酸化中有硫黄析出。

⑤ 如果含量达不到标准，而且熔点熔化物不清彻，表示会有没有洗净的盐。

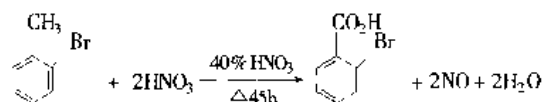
可用 15 倍冰乙酸重结晶，纯度可达 99.7%；熔点 253.7~254.5℃。

用对氨基苯甲酸重氮化、溴代的方法，也可以制备 4-溴苯甲酸，但产品质量较差。

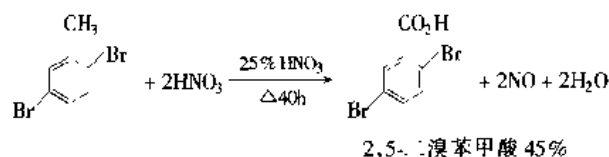


对溴苯甲酸 77% 熔点 249~250℃

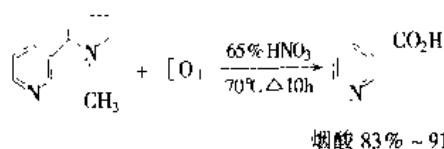
从邻溴甲苯按前边用硝酸氧化制取邻溴苯甲酸，氧化的反应速度要慢得多。



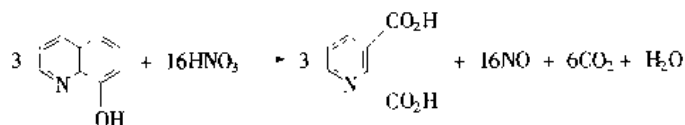
同样原料配比，只需延长回流时间，即：回流 15h 后补加 70% HNO_3 ，又回流 15h 再补加一次，最后再回流 15h；趁热可以放出流出物料；用氨水提取的体积可以缩小到 1.2L；其他处理均同。一次氧化的转化率可达 60%。



含氮杂环在酸中对于亲电反应钝化，可以使用更浓的硝酸氧化侧链，在加热的条件用浓硝酸的氧化中可使苯环破坏而氮杂环保留。



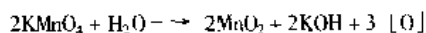
吡啶-2,3-二甲酸 分子量 167.12，白色结晶，尚可溶于沸水，微溶于乙醇，熔点 228~229℃。



10L烧瓶中加入 580g (4mol) 8-羟基喹啉及 50ml 水, 于 8h 左右分多次加入 1.1kg (*d*1.5) 硝酸, 必要时水冷, 放置过夜。次日, 渐渐升温至不再有猛烈的 NO_2 冒出为止, 冷却后再加入 1.8kg 70% (*d*1.42) 硝酸, 再水浴加热至不再有猛烈的 NO_2 ; 再第三次 3.8kg 70% HNO_3 加入, 水浴加热 8h。减压浓缩至有结晶析出, 冷后滤出, 以 30% HNO_3 研洗五次, 用 40% 乙醇重结晶 (桔色)。

以上粗品用 10 倍沸水重结晶 (母液蒸发还可得部分产品) 共得几乎无色的产品 190~200g (57%~61%) 熔点 185~190℃。

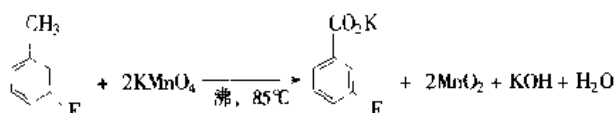
2) KMnO_4 作氧化剂 KMnO_4 的氧化能力很强, 它可以在比较低的温度下将烃基氧化, 几乎按理论量进行的, 氧化的终点很容易从反应物的颜色看出。



氧化产物——羧酸钾盐很容易和不溶于水的二氧化锰分开, 用无机酸沉出难溶的羧酸。

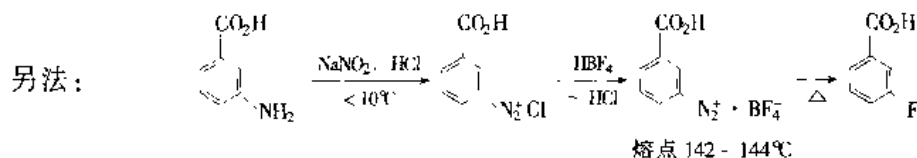
此方法的优点是操作简便, 如使用得当能得到较高的产率; 其缺点是成本高, 并且产生大量二氧化锰; 另外也会导致芳核的破坏而产率低。

3-氟苯甲酸 分子量 140.12, 白色片状结晶, 可溶于热水, 易溶于乙醇, 熔点 123~124℃。



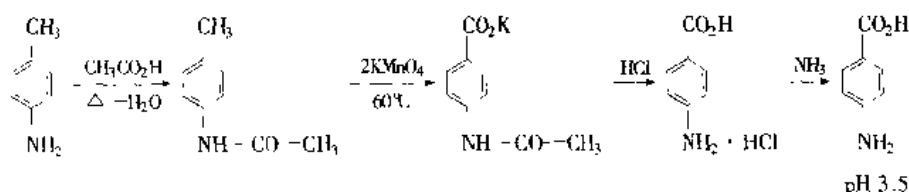
2L 三口烧瓶中加入 600ml 水及 111g (1mol) 间氟甲苯, 在回流搅拌下维持反应物微沸 (84~85℃) 以每半小时加入 8g 左右的速度将 320g (2mol) 高锰酸钾加入 (20h 可以加完) 加完后再搅拌 1h, 稍冷后倾出溶液 (可以水蒸气蒸馏) 分离未作用的间氟甲苯层 27g。过滤分离 MnO_2 , 水洗二次, 所有的水溶液合并, 以盐酸中和至强酸性 (中和之初有气泡沫) 冷后滤出, 水浸洗一次, 干后得 38g (母液浓缩尚可回收 4g, 按消耗计产率 40%)。

精制: 用 8 倍沸水重结晶, 得 39~40g, 熔点 122~124℃。



从对甲苯胺制取对氨基苯甲酸, 氨基用乙酰化保护, 如果氧化温度过高, 则酰基水解而遭到氧化的破坏, 而在较低的温度用其他氧化剂很难将甲基氧化。 KMnO_4 能在较低的温度将受氨基影响的甲基顺利氧化, 酰胺也不致水解。

对氨基苯甲酸 分子量 137.14, 白色或淡黄色结晶, 微溶于水 0.5%, 熔点 188℃。



① 乙酰化 对甲基苯胺用乙酸进行酰化生成对乙酰氨基苯甲酸, 熔点 253℃ (*d*)。

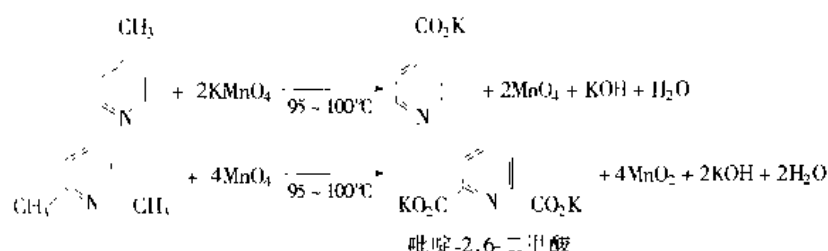
② 氧化 4.5kg (30mol) 对甲基乙酰苯胺粉碎后加入于 300L 容积的陶缸中, 加入 180L 水, 保持 55~60℃ 搅拌着, 慢慢加入约 12.6kg (80mol) KMnO_4 的热饱和溶液 (如搅拌得好可以直接加入 KMnO_4 结晶), 约 7h 可以加完至终点, 再搅拌 3h, 滤除 MnO_2 并以热水洗二

次,洗液与滤液合并,酸化至 pH 约 3,白色结晶析出,滤出,水洗,得(干)4.05kg (75%;在 80~90℃氧化的产率只 45%)

③ 水解及中和 20L 烧瓶中加入以上 4.05kg 对乙酰氨基苯甲酸及 15L 15% 盐酸回流 6h (取样能完全溶于水表示水解完全)冷后滤出盐酸盐结晶;母液蒸出 1/2 仍可得部分结晶,共得 3.3kg (80%),将盐酸盐溶于 17L 水中,脱色过滤,趁热用氨水中和至 pH 3.5~4.0,次日滤出结晶,熔点 183~185℃。

精制:以上粗品溶于 36L 热水中,脱色过滤,冷后滤出长针状轻体结晶,干后得 2.1kg (从起始原料计算产率 50%)熔点 187.4~188.2℃,外观淡黄。

侧链氧化成羧酸也适用于氮杂环羧酸。

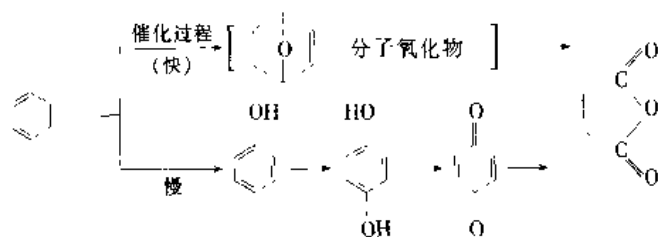


(4) 芳核的氧化 芳核的氧化过程首先生成酚类、二元酚、醌;最后是环破坏,生成二元酸或酸酐。

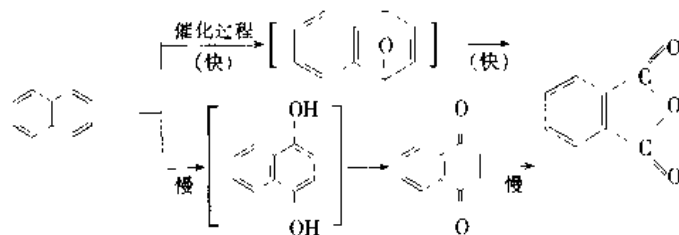
芳环是共轭体系,是相当稳定的,尤其是芳环有硝基、羧基等存在使其更为稳定;氮原子的杂环使环对于酸性氧化稳定。

只当环上有羟基、氨基等推电子基团,使环上有较大的电子云密度时才容易被氧化或被破坏。

用钒催化剂进行苯的多相氧化,在 350℃左右反应,生成顺丁烯二酸酐的产率 65%。还发现产物中有苯酚和醌存在,它们的存在并不能代表是催化氧化的主要中间过程,恰恰相反,这些中间物是相当复杂的中间过程中的次要平行过程,是非催化均相热氧化过程,是较慢的反应。



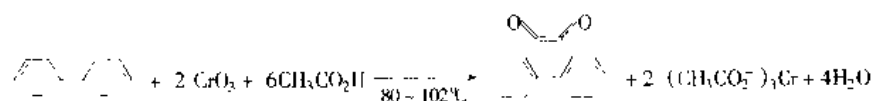
萘的催化氧化制取邻苯二甲酐,萘的气体和空气以质量比 1/6~1/8 混合,在 400℃通过钒催化剂,产物中有少量 1,4-萘醌生成,正因为它比其他中间物稳定得多才保留下来了;1,4-萘醌进一步氧化的速度比萘要低得多,约低 50%;萘醌的生成速度也是很慢的。因此可以说,催化氧化过程是包括一系列平行进行的反应。



稠环化合物是苯并的环,例如,菲的氧化在 9,10-位置上发生,首先生成 9,10-菲醌;进

一步氧化则环破坏,生成2,2'-联苯二甲酸。

9,10-菲醌 分子量 208.22, 桔黄色针状结晶, 不溶于水, 溶于冰乙酸, 熔点 208 ~ 210℃, 沸点 360℃。



15L 烧瓶中加入 9L 冰乙酸及 1.5L 水, 混匀^①, 加热至 70℃。

另— 10L 烧瓶中加入 4.1kg (40mol) 无水铬酸, 加入约 3L 上面配制的温热的稀乙酸, 充分摇动使饱和后倾入另一个 15L 烧瓶中^②。再用 3L 稀乙酸作进一步溶解, 其余的乙酸作第三次溶解, 最后仍有少量未溶的铬酐。

氧化: 40L 搪瓷桶中加入 9L 冰乙酸及 1.79kg (10mol) 粗菲 (熔点 97.2 ~ 102.5℃) 加热使溶, 并加热至 80℃, 搅拌着、将上述铬酸溶液慢慢加入, 控制反应温度 80 ~ 95℃^③, 反应物变为绿色, 加完后再搅拌 10min, 放置过夜。次日滤出结晶, 以冰乙酸冲洗二次, 最后用水洗至桔黄色, 干后得 850g (40%)^④ 熔点 195 ~ 204℃。

精制: 6.5L 冰乙酸加热至微沸, 小心加入上述粗品, 搅动使溶, 加入 100g 脱色炭, 脱色过滤, 冷却后滤出结晶, 以冰乙酸冲洗, 干后得产品 570 ~ 630g (28.5% ~ 30%) 熔点 208 ~ 210℃。

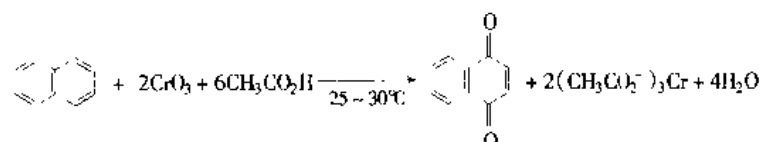
附注

① 必须添加水, 否则在过于热的条件铬酸能氧化冰乙酸而着火。曾未加水, 无水铬酸不易溶解, 沸水浴上加热中发生猛烈着火。

② 溶解铬酐时放热, 如温度太高就要倾出, 用水冷却, 剩下未溶的铬酸酐要立即以新的稀乙酸以降温, 或者冷却。应考虑用水溶解铬酸, 然后再慢慢加入乙酸, 或者直接使用其水溶液。

③ 产率低的原因可能是: 氧化剂过量太多, 氧化温度太高; 可能发生了进一步氧化生成 2,2'-联苯二甲酸。还可能溶剂溶解损失。

1,4-萘醌 分子量 158.16, 黄色针状结晶, 溶于乙酸及苯中, 熔点 128.5℃ (125℃) 100℃ 升华



5L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计及分液漏斗。

烧瓶中加入 128g (1mol) 精萘及 1L 冰乙酸搅拌使溶, 慢慢滴入 100ml 水及 30ml 浓硫酸的溶液 (加得太快可能出现萘块或油; 就要加热溶解再迅速冷却) 维持 25℃ 左右, 搅拌着, 从分液漏斗慢慢滴入如下配制的铬酸冷溶液, 约 1h 左右可以加完。

500g (5mol) 铬酸酐溶于 350ml 水中, 冷后加入 300ml 冰乙酸及 30ml 浓硫酸, 混匀, 冷却后备用。

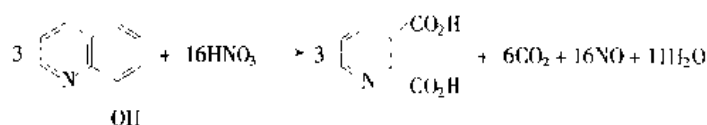
加完后移去冰水浴, 使升温至 35℃, 继续搅拌半小时。此时取样中间控制:

取样用水冲稀, 滤出结晶, 以 20% 乙酸洗, 得黄色结晶认为是终点; 如果是黄绿色、橙绿色, 水洗不掉的绿色说明氧化不够 (醌氢醌) 几分钟后再测。因为铬酸过量太多, 长时反应会使产率下降。

倾入于 5L 水中, 充分搅拌, 滤出, 以 20% 乙酸洗, 水洗, 得黄色结晶, 风干后得 110g (70%) 熔点 123 ~ 124℃。

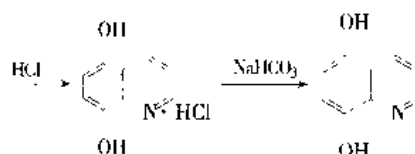
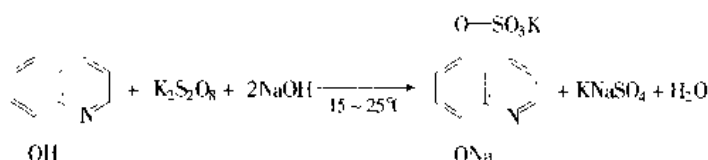
精制：用苯重结晶。

8-羟基喹啉用浓硝酸氧化，苯环破坏而氮杂环保留，得到吡啶-2,3-二甲酸。



吡啶-2,3-二甲酸 57%~61% 熔点 191℃

在缓和的情况，用过硫酸钾在水溶液中氧化，得到 5,8-二羟基喹啉。



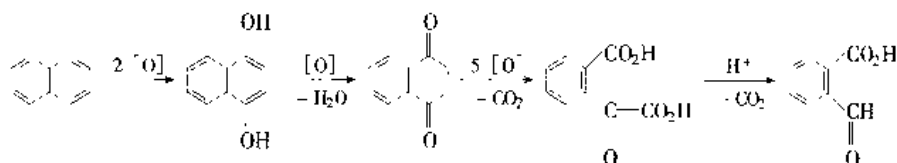
5,8-二羟基喹啉 10% 熔点 179~182℃

芳核的破坏氧化经常使用的氧化剂是 KMnO_4 、 $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 、 CrO_3 和碱性 KMnO_4 。硫酸存在下的铬酸是更强的氧化剂，可以从用量来控制某些氧化反应进行的程度，其用量为理论的 95%~105%。

KMnO_4 不能用一般有机溶剂溶解，在丙酮、乙酸中的溶解度也很小，为增大其溶解度，要加入适量水，更多是在水溶液中进行，因用有机溶剂溶解反应物，它与高锰酸钾溶液分为两相，必须加入表面活性剂，如：氯代十四烷基二甲基苄胺，在搅拌下进行反应。

下列是使用理论量的氧化剂将萘在沸的碱性水溶液中氧化，以使用量控制氧化程度，使反应停止在中间阶段。

2-甲酰苯甲酸（酞醛酸） 分子量 150.12，白色结晶，可溶于水，熔点 98~99℃（含结晶水），240~250℃（无结晶水）。



5L 三口烧瓶配置机械搅拌、分液漏斗、回流冷凝器及加热用的电热套。

烧瓶中加入 1L 0.5mol/L NaOH、64g (0.5mol) 精萘，煮沸反应物^①，猛烈搅拌下于 90min 左右分多次将由 414g (2.68mol)^② KMnO_4 溶于 3L 沸水的溶液加入。加完后加热回流半小时以使反应完全。加入 40ml 乙醇以还原掉过剩的 KMnO_4 ；冷后滤除二氧化锰及未反应的萘，以冷水浸洗二次。滤液及洗液合并，用 300ml d1.18 盐酸酸化，减压蒸发至 1L 左右，冷却后滤除邻苯二甲酸，滤液以 30% NaOH 中和（约用 300ml）后加入 100g NaHSO_3 (0.96mol) 蒸汽浴蒸发至干（加成物）加入 200ml 浓盐酸一起搅匀后再蒸干，重复处理加盐酸及蒸干^③，干后粉碎，用沸苯彻底提取，提取液蒸干得粗品。

精制：粗品溶于 100ml 热水中^①，脱色过滤，冷后冰冷，滤出，风干后得 30~31g (40%~41%) 熔点 94~95℃。

用 2.7 倍热水再重结晶一次，得 28~29g 熔点 96~96.5℃（含结晶水）。

附注

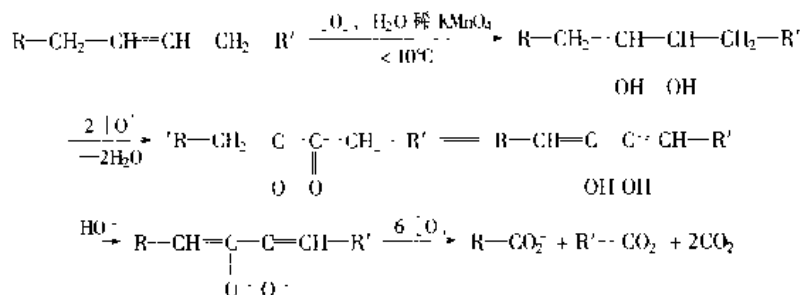
① 在加入热的 KMnO_4 溶液时, 不需再加热, 但要用蒸汽加热冷凝器以使升华的萘回流至反应物中

② KMnO_4 用量为理论量

③ 为了使夹在中间的产物充分分解, 要用盐酸重复处理及蒸发

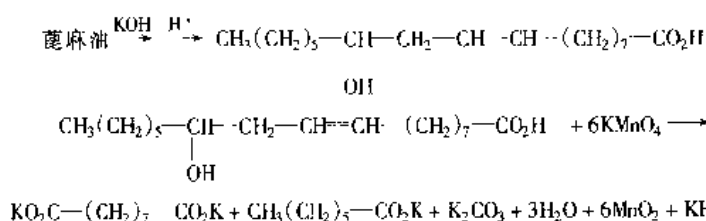
④ 粗品中仍含相当数量的邻苯二甲酸, 所以水的用量要适当

(5) 烯烃双键的氧化 烯烃在碱性 KMnO_4 溶液中氧化时, 首先生成相邻二醇, 它进一步氧化得到醛 (在端位烯烃的氧化中) 或二酮; 在碱作用下异构为烯醇式, 氧化的最终产物是羧酸。



剧烈的反应条件、过量的 KMnO_4 及较高的反应温度, 在双键发生氧化裂解, 得到两个羧酸, 是将不饱和物加入到 KMnO_4 溶液中去, 反应温度为 $20 \sim 80^\circ\text{C}$ 。

壬二酸 分子量 188.23, 针状结晶或片状结晶, 可溶于热水及热苯, 溶于醇, 熔点 106.5°C , 沸点 225.5°C (1.3kPa), 相对密度 d^{25}_4 1.225。



5L 烧瓶中加入 1L 乙醇、100g KOH 使溶, 再加入 500g 蓖麻油, 摇匀后回流 3h, 将反应物倾入 3L 水中, 用稀硫酸酸化, 分出油层, 用热水洗两次, 以无水硫酸镁干燥 1h, 过滤, 得 480g 12-羟基-9-十八烯酸。为防止聚合应及时氧化。

氧化: 以上物料分两次氧化。如按上式计算, KMnO_4 是欠量的, 没有必要氧化到终点, 为减少 KMnO_4 消耗, 物料是一次加入的, 但不可避免地氧化混乱, 故产率较低。

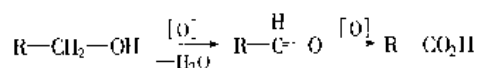
12L 烧瓶安装机械搅拌及温度计。烧瓶中加入 625g (3.5mol) KMnO_4 溶于 7.5L 热水的溶液, 降温至 35°C 时, 在猛烈搅拌下一次加入由 240g (0.8mol) 12-羟基-十八-9-烯酸溶于 1.6L 水及 64g (1mol) KOH 的溶液。反应物很快升到 75°C , 同时发生大量泡沫。如果搅拌不好, 产率会降低 (可加少量消泡剂) 继续搅拌半小时, 滤除 MnO_2 , 并以热水洗二次, 滤液合并, 酸化。

两份氧化的溶液合并, 蒸发至 4L 左右, 冷后冰冷, 滤出结晶, 冷水洗, 风干后得 70 ~ 80g, 熔点 $95 \sim 105^\circ\text{C}$ 。

精制: 以上粗品溶于 15 倍沸水中, 脱色过滤, 冷却后滤出结晶, 水洗, 干后得 48 ~ 55g (32% ~ 36%) 熔点 $104 \sim 106^\circ\text{C}$ 。

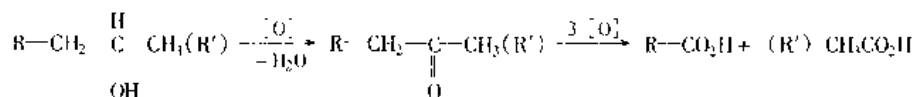
3. 醇的氧化

伯醇经氧化首先生成醛, 随即进一步氧化成羧酸。低分子的伯醇在氧化时所生成的醛可以随时蒸出或挥发。



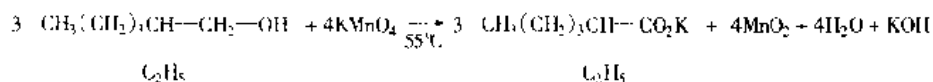
在剧烈的氧化条件下,甚至在酸性条件也伴有裂解,经常有相当多的裂解的氧化产物—少一个碳原子的羧酸,可能是在氧化过程中通过失羧及醛、酮的烯醇化进一步氧化而裂解的。

仲醇 $\begin{matrix} R \\ | \\ CH-OH \\ | \\ R' \end{matrix}$ 氧化首先生成酮,在酸性条件氧化可以停留在酮的阶段。在酸碱性催化条件、酮的烯醇化很快达到平衡,生成支链较多的烯醇;氧化得到裂解氧化的产物。生成的羧酸在剧烈裂的条件下还可以在 α -碳上进一步氧化。

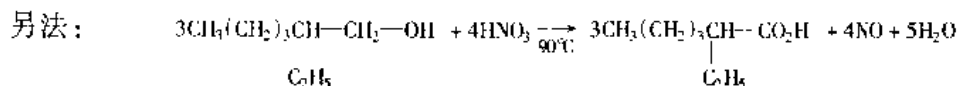


为了得到较高的产率,避免进一步氧化裂解,为此,要采取尽可能缓和的条件。例如:使用 $KMnO_4$ 水溶液在 $5^\circ C$ 氧化,反应时间要 $8 \sim 10h$,能得到 85% 的产率,但是,这样的操作体积太大,使后来的处理也麻烦。通常还是使用较少的水(将 $KMnO_4$ 粉末加入)虽然产率低(35%~60%)但操作方便。无论如何,用 $KMnO_4$ 氧化醇以制取羧酸的成本太高,应选用空气的催化氧化。

2-乙基己酸 分子量 144.22, 无色、可溶于热水, 沸点 $226 \sim 228^\circ C$, 相对密度 $d^{25}_4 0.9031$, 折射率 $n^{20}_D 1.4241$ 。



70L 陶缸中加入 30L 水, 通蒸汽加热至 $50^\circ C$, 加入 1.3kg (10mol) 2-乙基己醇及 600g 40% NaOH, 开动搅拌, 控制 $50 \sim 55^\circ C$ (自然冷却) 于 3h 左右慢慢加入 3.3kg $KMnO_4$ 粉末, 加完后再搅拌 1h, 滤去二氧化锰并以热水洗三次, 洗液与溶液合并, 蒸发至 4L, 以 50% H_2SO_4 酸化, 分出油层得 500~550g 分馏, 收集 $220 \sim 228^\circ C$ 馏分, 得 480g (34%)。



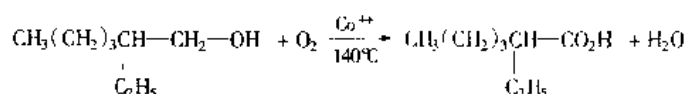
10L 三口烧瓶配置机械搅拌, 回流冷凝器、分液漏斗、温度计及热水浴。

烧瓶中加入 1.3kg (10mol) 2-乙基己醇及 200ml 70% HNO_3 , 开动搅拌, 加热至 $90 \sim 100^\circ C$ 使反应开始, 并有大量 NO 放出(遇空气氧化成 NO_2 红色) 控制反应温度在 $85 \sim 100^\circ C$ 之间于 6h 左右慢慢加入 1.4L 70% HNO_3 , 而后又逐渐加入 1L 80% HNO_3 , 加完后再搅拌 1h, 冷后分出油层(酸水层为 38%~42% HNO_3) 油层用 10% NaOH 中和至强碱性, 分去亚硝酸酯, 水层用无机酸酸化, 分出粗品得 800g, 水洗一次, 以无水氯化钙干燥后得 650~700g; 分馏, 收集 $216 \sim 226^\circ C$ ① 馏分, 得 500g (35%)。

附注

① 本方法产率稳定, 容易控制, 废酸调正浓度后反复使用, 粗品中仍含少量硝酸酯或亚硝酸酯, 蒸馏时有少量 NO_2 放出

又: 工业生产方法, 使用空气催化氧化。



正己酸(次羊脂酸) 分子量 116.16, 冰点 $-1.5 \sim -2^\circ C$, 沸点 $205^\circ C$; 相对密度 $d^{20}_4 0.9274$, 折射率 $n^{20}_D 1.4163$ 。



OH

2L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计及回流冷凝器、分液漏斗及热水浴

烧瓶中加入 60g 2-辛醇，加入几粒沸石及 150g 70% HNO_3 ，加热促其反应，猛烈反应开始，并有大量 NO 放出，反应开始后，维持反应温度 $90 \sim 100^\circ\text{C}$ ，将另外的 200g 2-辛醇及 1kg 70% HNO_3 交替加入，加完后再搅拌 1h，冷却后分出油层，水洗一次，用 10% NaOH 中和至强碱性，分去亚硝酸酯，水层用无机酸酸化，分出，水洗，用无水氯化钙干燥后分馏，收集 $198 \sim 208^\circ\text{C}$ 馏分，再分馏一次，收集 $202 \sim 206^\circ\text{C}$ 馏分，得 110 ~ 120g (46% ~ 53%)。

4. 醛的氧化

醛类很容易氧化成羧酸，在碱性条件用 KMnO_4 氧化脂肪族醛，在剧烈的条件会发生氧化裂解，一般不用作合成方法

三氯乙醛受三个氯原子吸引电子的影响，使氧化比较困难，它在比较猛烈的条件 65% ~ 80% HNO_3 能顺利地氧化成三氯乙酸。

三氯乙酸 分子量 163.40，无色结晶，易溶于水，与苛性碱共热生成氯仿和碳酸盐；强腐蚀性，熔点 $57 \sim 58^\circ\text{C}$ ，沸点 $196 \sim 197^\circ\text{C}$ ，相对密度 $d_4^{20} 1.629$ 。



5L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计、回流冷凝器及分液漏斗，用电热套加热

烧瓶中加入 1.65kg ($d_{1.5}$) 硝酸^①，开始加热，搅拌着、维持 $78 \sim 85^\circ\text{C}$ 之间，于 90min 左右、慢慢加入 1.48kg (10mol) 无水氯醛（氯油）或相当数量的水合氯醛，加完后继续保温搅拌 3h，至很少 NO 冒出，移入于 3L 支管蒸馏瓶中在直火上加热进行蒸馏至支管完全没有 NO_2 的棕红色为止，减压分馏，收集正沸点馏分，得 900 ~ 1100g (55% ~ 67%)。

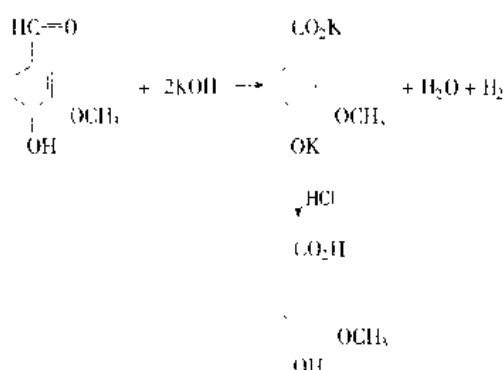
低沸物经分馏，仍可得部分产品，或者补加浓硝酸重新用于氧化

附注

1. 可以使用相当数量的较稀的硝酸

已经在 200L 不锈钢反应罐中扩大生产，但要安装足够冷却面积的冷凝器，冷凝器上口接吸收装置。

4-羟基-3-甲氧基苯甲酸（香草酸） 分子量 168.15，针状结晶，可溶于热水，熔点 $213 \sim 215^\circ\text{C}$ 。



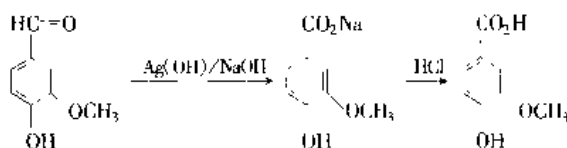
于 2L 不锈钢烧杯中加入 178g (4.3mol) NaOH 及 178g (2.7mol) 85% KOH ，加入 50ml 水，搅拌下加热至 160°C ，加入 25g 香草醛，稍后即有猛烈反应发生，使反应物温度升至 $180 \sim 195^\circ\text{C}$ ，维持 180°C 左右（反应温度 $> 200^\circ\text{C}$ 甲氧基水解，生成 3,4-二羟基苯甲酸）将另外 127g 香草醛慢慢加入（约 12min 可以加完，总共 152g）加完后再搅拌 5min，搅拌下冷至

150~160℃倾出，加入至 1L 水中使反应物溶解，通入 SO_2 1min，冷至室温，冰冷者以盐酸中和至强酸性，滤出结晶，冰水洗，干后得 150~160g (85%~95%) 熔点 206~208℃。

精制：用 12 倍含一些 SO_2 的水重结晶，得白色针状结晶，精制的收率 90%~97%，熔点 209~210℃（标准规格 209~213℃）。

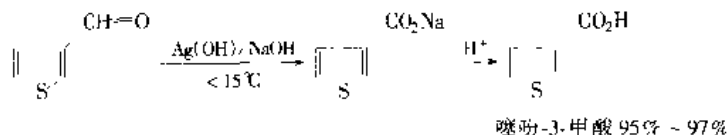
湿的氧化银是缓和的氧化剂，有很好的选择性和很好的产率。它能将烯醛、羟基芳醛、噻吩-甲醛氧化成酸；以及从 2-硝基-2-亚硝基-1,3-丙二醇氧化成 2,2-二硝基-1,3-丙二醇。在使用湿的氧化银氧化过程中，双键、酚及醇的羟基及二价硫原子均不受影响，氧化银被还原为金属银，很容易分离和回收。该反应是作为醛的定性鉴定的银镜反应，但是，对于碱敏感的醛应用此法并不理想。

4. 羟基-3-甲氧基苯甲酸（香草醛）



2L 烧杯中加入 170g (1mol) 硝酸银及 1L 蒸馏水，搅拌使溶解；搅拌下慢慢加入 44g (1.1mol) NaOH 溶于 400ml 蒸馏水的溶液，加完后再搅拌 10min，让氧化银沉降，用蒸馏水以倾泻法洗三次。

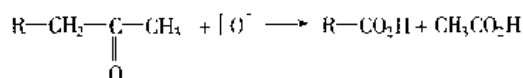
将湿的氧化银移入 4L 烧杯中，用 2L 蒸馏水盖没，加入 200g (5mol) 苛性钠，充分搅拌（溶解放热）趁热（55~60℃）一次加入 152g (1mol) 香草醛；反应开始后几分钟，褐黑色的氧化银被还原成松散的金属银，并放出相当大的热量，继续搅拌 10min，过滤，热水洗，合并的溶液通入二氧化硫几分钟，用盐酸酸化，冷却后滤出，水洗，风干后得 140~160g (83%~95%) 熔点 209~210℃。



5. 酮的氧化

依酮的结构，其氧化也各有特点， $\text{R}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\text{R}'$ 和仲醇的氧化相似，在羰基邻近的亚甲基位置上发生；继续氧化则发生裂解，裂解氧化的结果得到羧酸的混合物；甲基酮 $\text{R}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_3$ 的氧化可有两种情况：在亚甲基位置上发生，得到比原甲基酮少两个碳原子的羧酸；或者在甲基位置上发生，得到比原来酮少一个碳原子的羧酸。

(1) 在亚甲基位置上发生 α -甲基酮按常法使用 KMnO_4 在碱性条件下氧化，或用稀硝酸氧化，氧化反应在和羰基相邻的亚甲基发生，得到比原来甲基酮少两个碳原子的羧酸和乙酸。



甲基酮（2-酮）是 2-仲醇氧化的中间过程。如：2-辛醇的氧化为正己酸 α -亚甲基由于烷基的推电子效应而有较大的电子云密度，对于生成有支链的烯醇有利，是平衡的结果；故氧化在亚甲基位置上发生（主）。

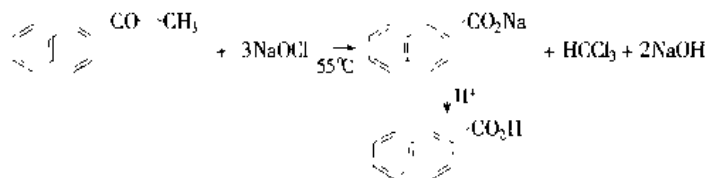
(2) 卤仿反应 甲基酮在过量的苛性钠溶液中与次卤酸盐迅速发生反应，生成羧酸和

卤仿。



①

2-萘甲酸 分子量172.18,针状或片状结晶,微溶于热水,熔点185.5℃,沸点>300℃,相对密度 d^{100}_4 1.077。



3L三口烧瓶中加入218g (5.45mol) 苛性钠使溶于300ml水中,冷却后加入约1.25kg碎冰,通入氯气使增重161g (2.3mol)^①。安装温度计、机械搅拌、分液漏斗,弯管接蒸馏用的冷凝器

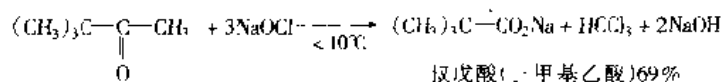
水浴加热至55℃并开动搅拌,开始从分液漏斗慢慢滴入85g (0.5mol) β-萘乙酮(熔点53~55℃)反应放热,维持反应温度60℃左右,约半小时可以加完,再搅拌1h,加入50g亚硫酸氢钠溶于200ml水的溶液以破坏多余的次氯酸钠^②,冷后用浓盐酸酸化,滤出结晶,水洗,干后用8V/W乙醇重结晶,得75g (87%) 熔点184~185℃^③。

附注

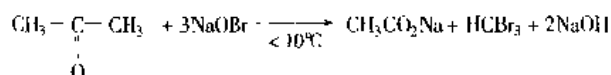
① 保持强碱性及低温以保证无游离氯产生,对于安全及质量是必须的。

② 如有多余的次氯酸钠,酸化时有氯产生,可能发生环上氯化

③ 化学纯产品的熔点要求185~187℃。

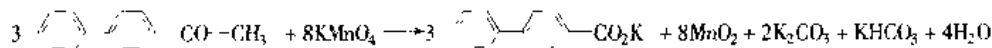


又如:在溴仿的合成中:



(3) α-芳酮的氧化 α-芳酮氧化的结果是芳基甲酸,芳核对于氧化剂是相当稳定的,吸电子基的存在使芳核更稳定。芳酮用KMnO₄或稀硝酸在水中进行氧化,能得到很好的产率。α-芳酮的其他氧化方法见卤仿反应。

联苯-4-甲酸(4-苯基苯甲酸) 分子量182.22,白色细小结晶,不溶于水,溶于乙醇,熔点225℃ (228°)。



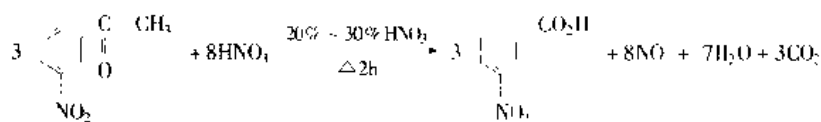
350L开口反应罐中加入10kg (30mol) 4-苯基苯乙酮及200L水,加热、搅成糊状,维持90℃左右,慢慢加入KMnO₄氧化至不再褪色(约用25kg)其钾盐的冷水溶解度很小,趁热过滤,滤液加热后用盐酸酸化,滤出,水洗至中性。产率70%。

精制:干的粗品用14倍乙醇重结晶^①,然后又用KOH溶解,脱色过滤,用盐酸沉出,用蒸馏水洗至Cl⁻消失,干后即成品,含量99%,熔点224.2~225.3℃。

附注

① 乙醇中不溶的部分,精制数次均不合格,用它制成甲酯的质量却很好,熔点116~117℃;乙醇中不溶的部分是钾盐,应该把滤液加热全溶后再酸化。用乙醇精制不是好办法,因为有部分酯化(很少)故又补加酸碱沉淀精制。

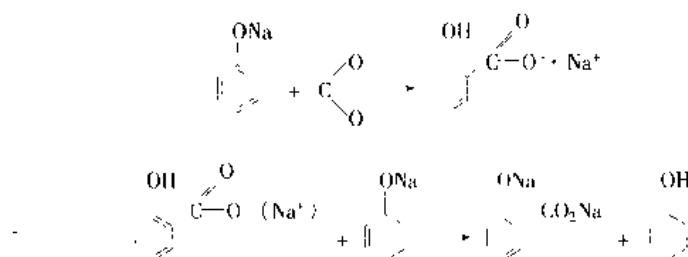
从间硝基苯乙酮用稀硝酸氧化,在沸腾的情况下氧化很迅速,猛烈反应过后再回流2h即完成反应。



3-硝基苯甲酸 85%熔点 142℃

6. 以 CO_2 为原料的合成

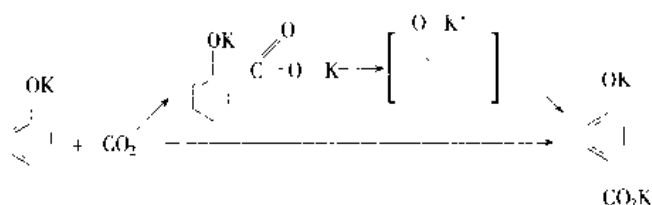
以 CO_2 为原料合成羧酸，是烃与 CO_2 的缩合反应，主要是：①格氏试剂和二氧化碳反应引入羧基；② CO_2 作用于酚的碱金属盐、在羟基的邻位芳核上引入羧基。酚钠的无水粉末与 CO_2 在压力容器中加热至 180~200℃ 完成的。



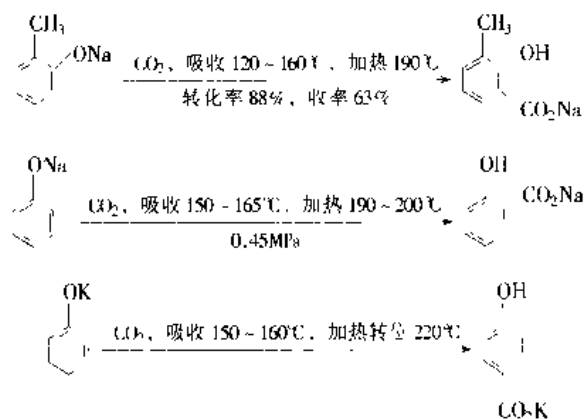
酚不再和 CO_2 作用，所以，一次的产率并不是很高；为此，在反应中的用 CO_2 处理往往是数次进行的一将生成的酚类蒸发后仍用 CO_2 处理。

如果依上法使用苯酚的钾盐在 240℃ 与 CO_2 作用，主要是对位产物，只有钾盐、铯盐才能实现这一重排；锂盐、钠盐则不能。

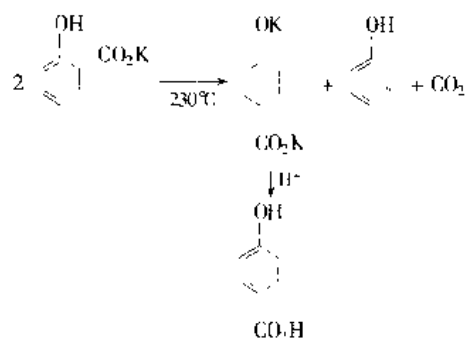
酚盐中金属原子与氧原子间的键长更长的就愈容易发生重排，如使用铷盐、铯盐，对羟基苯甲酸的产率比使用钾盐有所增加；这种定位的变化在一定程度上与金属原子的体积有关。



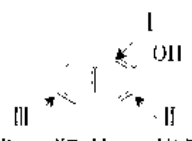
用 CO_2 引入羧基是亲电取代，其他推电子基的存在使反应容易发生，比较下列羧酸的合成：



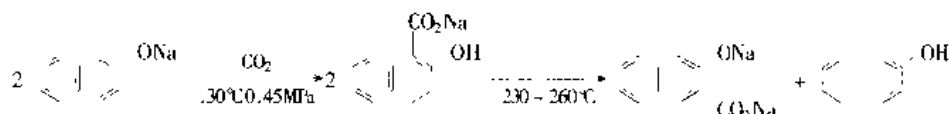
对羟基苯甲酸 分子量 138.12，无色针状结晶，易溶于热水，热乙醇，熔点 214.5~215.5℃。



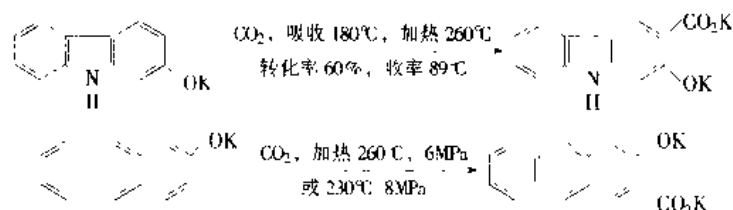
20cm 直径的蒸发皿中加入 100g (0.725mol) 水杨酸及 150ml 水, 搅拌下加入 60g (0.43mol) 碳酸钾, 蒸发至糊状, 再 105~110℃ 完全干燥后粉碎, 于烧瓶中在 240℃ 油浴上搅动加热 90~100min (至取样溶于水, 酸化析出结晶、加热又溶解、表示反应完全) 将反应物溶于 1L 热水中, 用盐酸酸化, 煮沸, 脱色过滤, 冷却后滤出; 母液蒸发至 300ml 左右, 又可得部分产品, 共得 40~45g (80%~90%) 熔点 208~210℃; 再用 7V/W 水重结晶, 得 35~40g 熔点 211~212℃。

2-萘酚的羧基化可以在三个位置上发生,  第一个位置共轭效应较大, 与 CO₂ 作用能比较容易地进入 I 位 (130℃) 生成 2-羟基-1-萘甲酸单钠盐; 当在高温 (230~240℃) 及压力下重排为 2-羟基-3-萘甲酸的双钠盐及 2-萘酚。

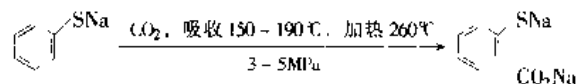
2-羟基-3-萘甲酸 分子量 188.2, 白色结晶, 微溶于水, 溶于乙醇, 熔点 222~223℃。



干燥的粉末状的 2-萘酚钠盐, 在 220~260℃、压力 0.45MPa 下用 CO₂ 处理 8~10h; 第二次、第三次各用 CO₂ 处理 4h, 每次都要真空蒸除 2-萘酚 (约回收投料的 42%) 留在釜中的二钠盐用热水溶解; 为除去焦油状物, 当中和至 pH6.8 时将溶液滤清, 酸化; 按实耗计算产率为 72.6%。



硫酚, 硫原子的体积较大, 它与苯环的共轭影响较小, 它与金属原子结合的比较牢固, 要在比苯酚钠更高的温度及压力下才能和 CO₂ 作用, 生成硫酚羧酸。



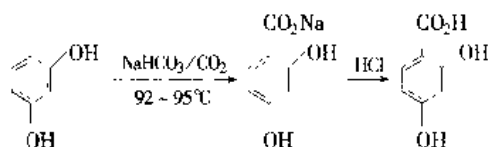
应该注意到, 硫酚在高温下的不稳定性, 在高温下 (350℃) 能将 CO₂ 还原成 CO, 生成二硫化物: $2 \text{---SH} + \text{CO}_2 \rightarrow \text{---S---S---} + \text{CO} + \text{H}_2\text{O}$

芳核上有更强的推电子基的影响, 使得与 CO₂ 反应的羧基化更容易进行; 同时, 脱羧也容易得多。羧基化的第一步酚钠与 CO₂ 先生成碳酸苯酯单钠, 而后重排到邻位。

例如: 间苯二酚在碱的水溶液中与 CO₂ 反应的温度限定在 90~95℃ 在 CO₂ 压力下进行;

如果反应温度高出, 缩合和脱羧同时进行, 产率会很低。为提高产率, 要反应更长的时间直至停止吸收 CO_2 ; 并在压力下冷却反应物及低温下中和沉析粗品。湿的成品在烘干过程中 $\geq 90^\circ\text{C}$ 即开始脱羧。如果先风干、最后再烘干, 则无脱羧, 产品的熔点很好。对氨基水杨酸也发生同样的脱羧。

2,4-二羟基苯甲酸 分子量 154.12, 白色针状结晶, 可溶于冷水, 易溶于热水及乙醇中, 100°C 失去结晶水, 熔点 213°C (封管、快升温) 无水物 $226 \sim 227^\circ\text{C}$ (d)。



10L 烧瓶中加入 660g (6mol) 间苯二酚、6.6L 水及 2.8kg (33mol) 碳酸氢钠, 在水浴上加热, 在经常搅动下约 4h 可以溶解。

安装插底的通气管及回流冷凝器, 在“微沸”^①的情况下快速通入二氧化碳气流, 反应 1h (约有 1.5~2.0kg CO_2 通入) 从冷凝器上看, CO_2 带着水汽在第三个球上回流, 冷后^②, 以强酸中和至 $\text{pH} \sim 3$, 次日滤出粗品, 水冲洗一次, 干后得 460g (含量 90%~93%, 产率 33%) 熔点 191°C (d)。

在 50L 有搅拌的反应罐中生产^③, 按上法扩大 8 倍。

罐上安三支 100cm 球形回流冷凝器及由三通分开的两个插底的通气管分别控制流速, 通入 CO_2 3h, 约 5~5.5kg CO_2 通过反应物, 得干的粗品 4.3kg, 按 90% 含量计算产率为 38%, 熔点 190°C (d)。

精制: 9L 水加热至沸, 将 7kg (含水 30%) 湿品在搅动下加入, 立即加入活性炭脱色过滤^④, 滤液快冷, 冷后滤出 (离心脱水) 以少许冷水浸洗一次, 得 5.5kg (湿)^⑤ 干后含量 99%, 熔点 212°C (d)。

附注

① 反应温度可能是 $92 \sim 95^\circ\text{C}$, 并非真正的回流。

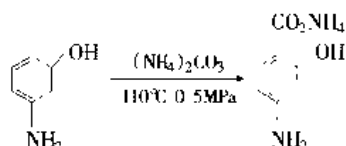
② 一定要冷却后再中和, 温度高则脱羧严重。

③ 在反应罐生产是在溶料后, 只用不大的蒸汽通过夹套。

④ 操作尽可能快, 以免由于受热时间太长而造成脱羧。

⑤ 成品先风干, 最后在低于 90°C 烘一下, 以免含水时受热脱羧; 如果直接将湿品加热烘干, 熔点不会合格 ($> 212^\circ\text{C}$)。

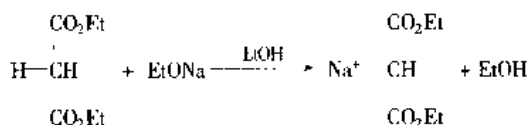
产率低的原因是常压, 反应不完全及操作中溶解损失。



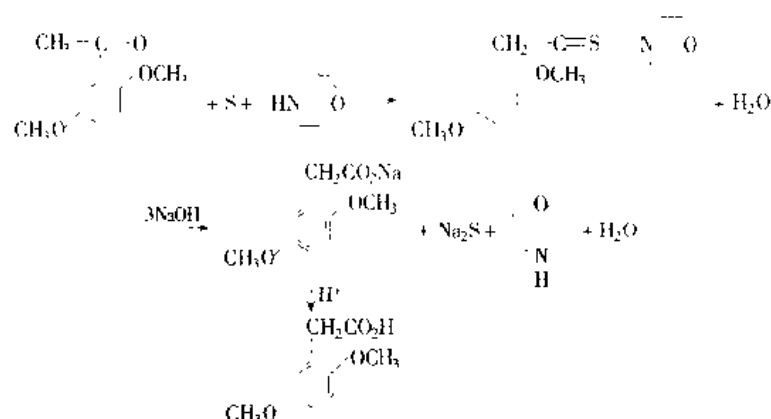
7. 其他方法

下列方法作为试验室制备是相当方便和实用, 在特殊的合成中也有采用。

(1) 丙二酸二乙酯为原料的合成 丙二酸二乙酯与苛性钠、醇钠等强碱作用生成钠盐, 然后与卤代烃反应得到烷基丙二酸二乙酯; 用碱水解后酸化, 在酸中脱羧得到比原来烷基多了两个碳原子的羧酸。反应如下式:



2,5-二甲氧基苯乙酸 分子量 196.21, 白色针状结晶, 可溶于热水, 溶于乙醇, 熔点 124.5℃

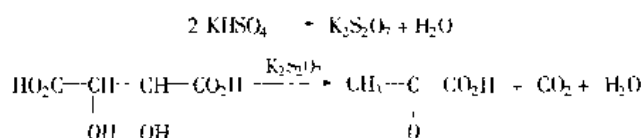


2L 烧瓶中加入 180g (1mol) 2,5-二甲氧基苯乙酮、50g 硫黄粉及 130g (1mol) 吗啡啉, 回流 10h, 冷却后加入 800ml 乙醇及 340ml 50% NaOH 再回流 10h, 回收乙醇后加入 650ml 水煮沸, 滤去未反应的硫黄, 冷后酸化, 冰冷, 滤出黄色结晶为粗品。使溶于 5L 沸水中重结晶, 得 85g (43%) 熔点 123~123.6℃。

如上述方法从苯乙酮制取苯乙酸, 从萘乙酮制取 β -萘乙酸, 产率一般为 40%~50%

(4) 其他合成 *d*-酒石酸即普通酒石酸在中性或弱酸性脱水剂中脱水及失羧, 得到内酮酸。

丙酮酸 (2-氧代丙酸) 分子量 88.06, 无色液体, 熔点 11.8℃ (13.6℃), 熔点 165℃ (d), 相对密度 d^{20}_4 1.2672, 折射率 n^{20}_D 1.4280。



将硫酸氢钾于铁锅中在直火上烧熔, 维持烈火, 逐渐加热至水气泡状消失, 开始出现酸的烟雾, 在盘中旋成薄片, 粉碎、密封保存。

3.6kg 粉碎了的焦硫酸钾与 2.4kg (16mol) *d*-酒石酸充分混匀, 于 15L 搪瓷桶中搅动着加热使熔化, 继续加热至气泡消失或基本消失, 并开始有内酮酸的气味及烟雾, 立即加入至 $\geq 20\text{L}$ 容积的不锈钢罐中, 用铁丝网及石棉布垫好以后加热均匀, 用分散的大火加热 (反应时间短、产率高, 但容易横溢) 则粗丙酮酸蒸出^①, 得 1.0~1.2kg (纯度 80%; 产率 56%~68%)。

粗品减压分馏, 收集 65~72℃ (2.7kPa) 馏分, 再减压分馏一次, 得淡黄色的成品 500~550g (35%~39%) 纯度 > 98%。

附注

① 使用减压蒸馏收率可提高。

三、酸 酐

酸酐是羧酸脱水的产物, 相同的羧酸脱水得到单酐; 不同的分子间脱水得到混合酸酐。混合酐加热时, 一般倾向于歧化为两个单酐。

酸酐是很强的酰化剂, 与醇、酚反应得到酯; 与氨、胺反应得到酰胺; 与羧酸反应可生成某种相应的混合酸酐, 然后歧化, 而用于其他酸酐的合成。

可用下列方法合成酸酐。

1. 乙酸酐作脱水剂

乙酸酐和其他羧酸一起加热, 羧酸负离子作为亲核试剂在乙酸酐的羧基进行亲核加成, 而乙酸退减下来在反应过程中蒸出) 生成混合酸酐; 羧酸又和混合酸酐加成, 另一个乙酸又退减下来, 最后生成 $(R-CO)_2O$ 酸酐。羧基的电正性决定反应方向和反应速度。

应该注意, 在制备小分子量的酸酐时, 最后的混合酸酐不容易完全分离, 由于沸点差别较小, 必须采用精馏方法分开, 或采用其他合成方法。

正己酸酐 分子量 214.30, 熔点 -41°C , 沸点 254°C (d), 143°C (2.0kPa), 相对密度 $d^{15}_{40} 0.9240$, 折射率 $n^{20}_D 1.4297$ 。



10L 烧瓶中加入 2.33kg (20mol) 正己酸及 2.45kg (24mol) 工业乙酸酐, 再加入约 0.5g 五氧化二磷及沸石, 于电热上加热、用 100cm 填充馏柱分馏^①, 脱出生成的乙酸, 馏出速度以 2 滴/秒为宜, 至蒸出 1L 后放冷^②、减压分馏, 再分馏一次, 收集 $140 \sim 143^{\circ}\text{C}$ (2.0kPa), 馏分, 得 1.1kg (50%) 相对密度 $d^{15}_{40} 0.9308$ ^③、外观淡黄, 纯度 98% ~ 100.6%。

附注

① 填充馏柱能控制柱顶温度、得到较好的产率。

② 对比下列苯甲酸酐的合成, 因乙酸酐的含量低、补加乙酸酐后再分馏。

③ 相对密度和含量的高出是含混合酸酐之故。

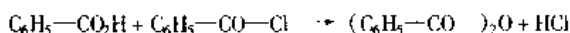
但对于沸点差别更大的那些酸酐的合成, 产物的分离很方便, 能得到很纯的产品, 产率也比较高。

苯甲酸酐 分子量 226.23, 无色结晶, 熔点 42°C , 沸点 360°C ; 相对密度 $d^{15}_4 1.1989$ 。



10L 烧瓶中加入 2.44kg (20mol) 苯甲酸及 2.45kg (24mol) 工业乙酸酐、0.5g 五氧化二磷及沸石, 于电热上加热, 用 100cm 填充馏柱分馏, 脱出生成的乙酸, 馏出速度以 2 滴/秒为宜, 至分馏出 1L 时再补加 0.7L 乙酸酐继续分馏, 至馏出总体积达 2.8 ~ 3.0L, 停止分馏, 稍冷, 减压蒸馏, 收集 $200 \sim 230^{\circ}\text{C}$ (2.7 ~ 5.2kPa) 馏分, 得 2kg; 再减压分馏一次, 得 1.8kg (80%) 熔点 41.5°C , 外观白色至微黄绿色。

另法:

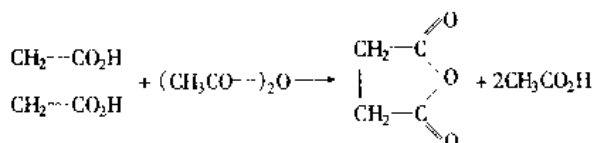


烧瓶中加入等分子的苯甲酸及苯甲酰氯, 加热至 100°C , 开始反应, 放出大量氯化氢, 于 $100 \sim 120^{\circ}\text{C}$ 保温 2h; 再 170°C 保温 3h, 最后将反应物加热至 250°C , 稍冷, 减压分馏, 收集 $200 \sim 230^{\circ}\text{C}$ (2.7 ~ 4.0kPa) 馏分, 产率 60%, 为无色结晶块, 但有酰氯气味^①, 经敞开放于盘中 1 ~ 2 月酰氯的气味才消失, 纯度 > 99%。

附注

① 最后产品可采用重结晶的方法除去气味。

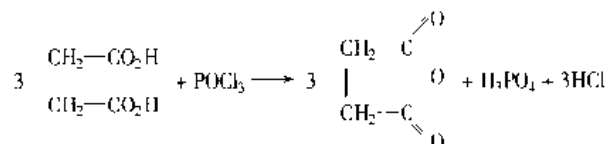
琥珀酸酐 分子量 100.08, 熔点 119.6°C , 沸点 261°C , 相对密度 $d^{20}_4 1.2340$ 。



1mol 琥珀酸与 2mol 乙酸酐一起回流 6h, 脱色过滤, 冷却后滤出结晶, 风干后得成品。

另法一: 琥珀酸加热脱水、蒸馏。

另法二：



1L 三口烧瓶安装空气冷凝器及氯化氢吸收装置。

烧瓶中加入 236g (2mol) 琥珀酸及 155g (1mol) 三氯氧磷，慢慢加热，有大量氯化氢放出，加热至不再放出 HCl 为止。

粗品常压蒸馏，收集 255~260℃ 馏分，得 164~192g (82%~96%) 熔点 108~120℃。

精制：以上产品溶于乙酸酐中 0.7V/W，过滤后放冷，滤出，无水乙醚洗二次，风干（精制的收率 87%）熔点 119~120℃。

2. 酰氯和羧酸作用

从酰氯和羧酸作用制取单酐或混合酐，只要将理论量的物料配比加到一起反应，最后赶尽 HCl 即可反应完全。例如，琥珀酸酐、苯二甲酸酐的制备。本方法为方便的通用方法。

四、酰 氯

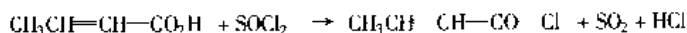
酰氯可以从无机酰氯和羧酸作用制得，最常用的酰氯化剂是：二氯亚砷、三氯氧磷及五氯化磷。依羧酸、酰氯化剂及产物酰氯的性质，为了分离方便可以选择使用。三氯化磷在制酰氯时可能有磷酸的混合酸酐，使反应复杂。

光气 COCl_2 广泛用于制备酰氯，副产物少、产物纯净；缺点是光气剧毒，生产光气的设备要求严格，也有钢瓶装光气可以购得。有条件应首选使用光气制取酰氯。

二氯亚砷 SOCl_2 作为酰氯化剂，同光气一样，除正常产物外其他全是气体，过剩的二氯亚砷也能很方便地回收，一般多被采用。它的缺点是工业二氯亚砷的黄颜色污染产品，分馏也很难去掉的黄色；高沸点酰氯（>200℃）在蒸馏前与活性炭一起回流能收到一定效果。

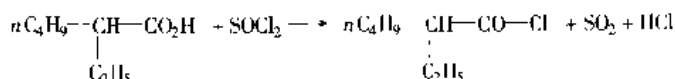
磷的氯化物作为酰氯化剂，则存在焦磷酸及仪器设备的清洗问题，产品的外观质量要好得多。最强的氯化剂是五氯化磷。

2-丁烯酰氯（巴豆酸酰氯） 分子量 104.54，沸点 124~125℃，相对密度 d^{20}_{400} 1.0905，折射率 n^{18}_D 1.460。



10L 烧瓶中加入 1.72kg (20mol) 2-丁烯酸（巴豆酸）在回流冷凝器下用分液漏斗慢慢加入 4.8kg (40mol) 二氯亚砷，一经加入，反应立即开始，放出氯化氢及 SO_2 用水吸收。反应缓和后在沸水浴上回流 6h，回收二氯亚砷后分馏，收集 123~128℃ 馏分，得 1.46kg (70%) 外观淡黄色。

2-乙基己酰氯 分子量 162.66，沸点 179~180℃



5L 三口烧瓶中加入 2.4kg (20mol) 二氯亚砷，搅拌着，于 3h 左右从分液漏斗慢慢加入 2.15kg (15mol) 2-乙基己酸^①，反应立即开始。加完后加热回流以使反应完全，分馏收集 176~180℃ 馏分^②，将 120~176℃ 中间馏分再分馏，共收集到 1.72kg (70%) 外观浅棕黄色。

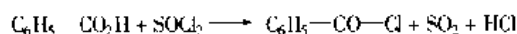
附注

① 如不搅拌，开始时要分层；正常反应后可停止搅拌；几乎是羧酸一经加入立即反应，放出大量 SO_2 及 HCl；反应

物热平衡, 温度下降了 10~15℃。

② 常压蒸馏或许有少量分解物, 应改为将反应物加热至 160℃ 以充分反应及蒸出头馏分, 稍冷后用减压蒸馏。分馏的绝大部分在 177~179℃ 馏出, 残留物很少。

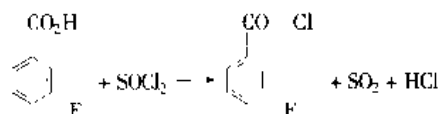
苯甲酰氯 分子量 140.57, 熔点 -1℃, 沸点 197.2℃, 相对密度 d^{20} 1.2120, 折射率 n^{20} 1.5537。



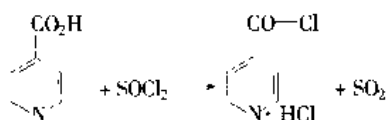
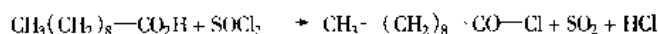
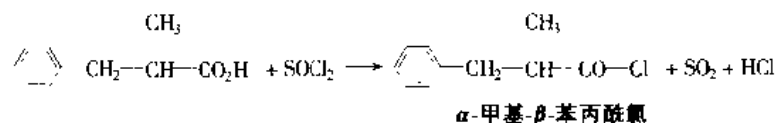
10L 烧瓶中加入 2.44kg (20mol) 苯甲酸, 再加入 3.4kg (28mol) 二氯亚砷, 安装回流冷凝器及水吸收装置, 放置 5~6h 让它平和反应, 大量 SO_2 及 HCl 放出, 最后加热回流 6h, 分馏 (胶塞用四氟薄膜包好) 收集 193~197℃ 馏分, 得 2.6kg (92%)。

工业生产用光气酰氯化, 外观很好。

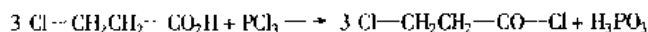
间氟苯甲酰氯 分子量 158.58, 无色液体, 沸点 189℃, 相对密度 d^{20} 1.322, 折射率 n^{20} 1.529。



5L 烧瓶中加入 1.4kg (10mol) 粉碎了的间氟苯甲酸及 1.8kg (15mol) 二氯亚砷, 混匀后一起回流 10h (全溶后再回流 5h) 分馏回收二氯亚砷后沸点就很快上升, 收集 185~189℃ 馏分, 得微棕黄色的产品 1.27kg (80%) 纯度 > 98% (G. C.)。残留物很少。再分馏一次可得无色产品。

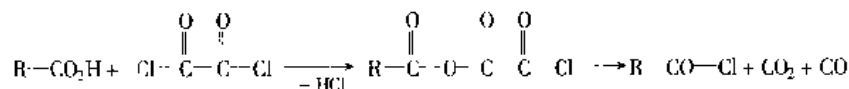


异烟酰氯盐酸盐, 98%

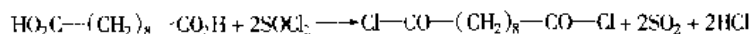


β -氯丙酰氯, 80%

酰卤也是酰氯化剂, 可与羧酸发生交换, 如同无机酰氯一样, 总是强酸的酰氯退减下来; 酸酐是中间产物。草酰氯、草酰溴也用作酰卤化剂。

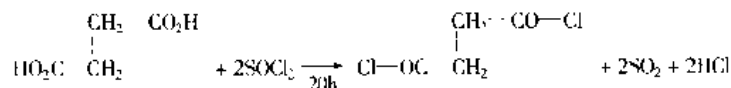


二元酸的酰氯化是很慢的, 要和氯化剂长时间反应, 如癸二酰氯。



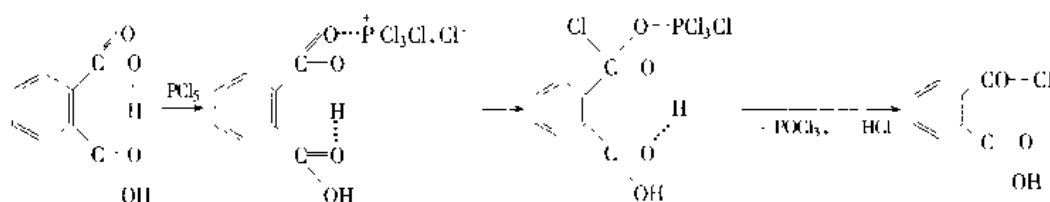
癸二酰氯

二元酸, 如: 丁二酸、邻苯二甲酸, 由于分子内螯形 (环) 的缘故, 或立体因素, 不能用二氯亚砷酰氯化, 如丁二酸与过量的二氯亚砷一起回流 15h 及 20h, 都是只生成了 30% 的丁二酰氯, 反应物冷后析出结晶可重复使用。

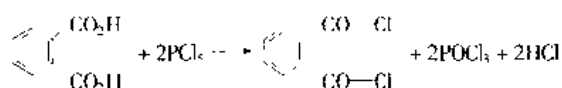


丁二酰氯

邻苯二甲酸的螯形环是很突出的，当和过量的 SOCl_2 回流更长时间也不会得到邻苯二甲酰氯；只有和更强的酰氯化剂 PCl_5 才能完成反应。反应成功并不是因为反应温度升高，更重要的是反应方式；五氯化磷与邻苯二甲酸按下式产生氯负离子（体积小）它作为亲核试剂进攻羰基碳。



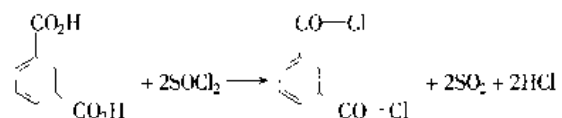
打开螯形环以后反应比较容易进行



邻苯二甲酰氯

间苯二甲酸无分子内螯形环，空间敞开，能方便地用二氯亚砆酰氯化，但要回流较长时间。虽然使用比理论过量一倍的二氯亚砆，仅在回流中“溶解”进入反应就得 20 ~ 24h，继续回流几小时即可完成反应。

间苯二甲酰氯 分子量 203.03，无色结晶，熔点 43 ~ 44℃，沸点 276℃，136℃ (1.5kPa)，相对密度 d^{17}_4 1.3880，折射率 n^{47}_D 1.570。



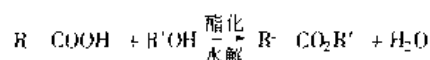
10L 烧瓶中加入 3.32kg (20mol) 间苯二甲酸及 10kg (80mol) 二氯亚砆，电热上加热回流至间苯二甲酸消失进入反应，再回流 6h (总共约 30h) 回收二氯亚砆至气温 100℃ (即尽可能回收) 稍冷，减压分馏，收集 158 ~ 166℃ (2.0kPa) 馏分，得 2.8kg (70%) 冰点 > 38℃，纯度 > 98%。

第六章 酯及过氧化物

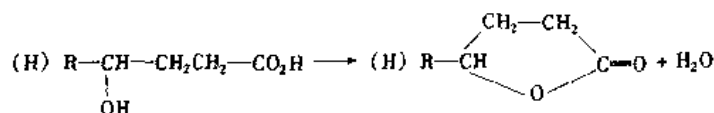
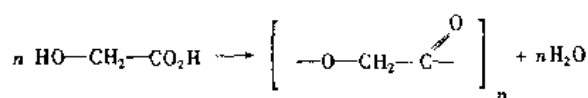
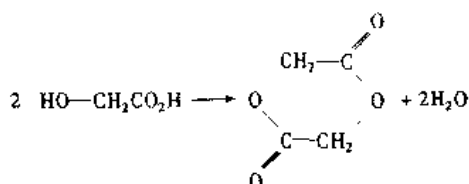
一、概 述

羧酸分子与醇分子脱去一分子水得到羧酸酯 $R-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-OR'$ ，其他含氧酸，如：硫酸、亚硫酸、磷酸、亚磷酸、硝酸、亚硝酸与醇也能生成相应的酯。其他酯有如：硅酸酯、碳酸酯、氰酸酯、异氰酸酯、硫氰酸酯及异硫氰酸酯等。

羧酸酯的合成可以下式表示：

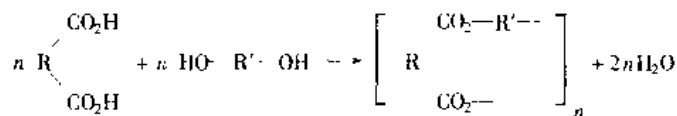


α -羟基取代的羧酸在分子间脱水能生成交酯或聚酯： γ -羟基羧酸由于成环规律有利，在分子内脱水生成内酯- γ -内酯。

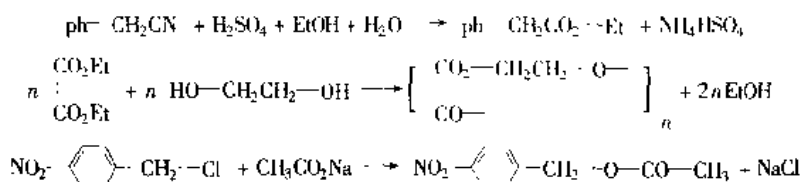


二元酸及其他多元酸可以完全酯化或部分酯化，部分酯化的叫酸式酯，仍具有弱酸性，溶于碱的水溶液，在水中受热则酯基能很快水解。

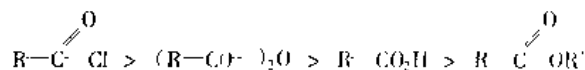
二元酸和二元醇的酯化，能得到高分子的聚酯。



除直接用羧酸和醇酯化外，也可以用间接方法合成酯，如：腈的醇解、酯交换、羧酸盐与卤烃作用。



酯化可以看作是醇或酚的羟基的酰化，作为酰化剂，其活泼次序的规律如下：

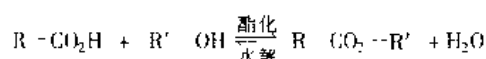


二、羧酸酯

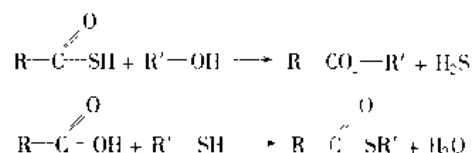
依羧酸和醇的性质可以采用如下方法制取：① 羧酸和醇（酸催化）分馏脱水酯化；② 高沸点酸和高沸点醇的酯化；③ 羧酸盐和卤烃作用；④ 羧酸盐和硫酸酯、磺酸酯作用；⑤ 酸酐和醇、酚反应；⑥ 酰氯和醇、酚反应；⑦ 羧酸酯和醇、酚反应—酯交换；⑧ 羧酸和叔烯加成；⑨ 腈在硫酸作用下的醇解；⑩ 交酯和内酯；⑪ 聚酯

1. 羧酸和醇的酯化反应

羧酸和醇（酸催化）的脱水是制备酯的最常用的方法。酯化反应和水解反应属于同一平衡的两个部分，是可逆反应；都能被质子酸催化。反应平衡决定于起始物质—羧酸和醇的浓度和反应产物—水的浓度，除去反应生成的水使反应进行到底。



反应中，一般总是羧酸提供酰基，而不是提供羧基；醇提供烷氧基。如：用硫代羧酸和醇酯化时，生成正常的酯并放出硫化氢；而用羧酸和硫醇反应时，则硫原子保留，生成酰化的硫醇。

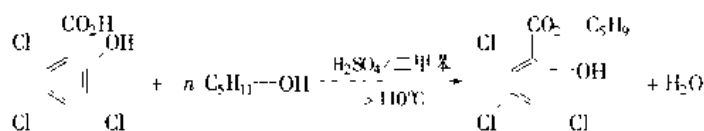


(1) 醇和羧酸的特征性质对反应及反应速度的影响 醇对于酯化的影响：伯、仲、叔醇分别与相同的羧酸以 1 比 1 摩尔相混，于相同的温度反应相同的时间，发现，伯醇有 45% 酯化；仲醇有 20% 酯化；而叔醇只有 1% 酯化；测定多种伯、仲、叔醇对于相同羧酸的酯化反应速度，得到与以上相近的反应结果；因此可以判定：伯、仲、叔醇对于相同羧酸的酯化反应速度，大致有以下关系，即：45:20:1，这一关系主要是空间因素的影响。

伯、仲、叔醇不但对于酯化速度有影响，而且也影响到反应的极限（按等摩尔比，不随时分水）大致为 60%~68%，58%~60%，2%~6%。

羧酸取代基的电效应对酯化的影响比较小；羧酸的空间障碍对反应的影响是巨大的脂肪族羧酸的螺旋形结构，使得有氢原子或另外 α -烷基能接近羰基碳原子或氧原子而使羰基的加成活性大为降低。

当芳香族羧酸的邻位仅有一个取代基时，此酸尚易酯化，但酯化速度比没有空间障碍的对位取代的羧酸要慢。许多邻位二取代苯甲酸在无机酸催化下和醇长时间加热回流也无酯生成；但如果使用较多的硫酸作催化剂（大于习惯用量的几十倍乃至 100 倍）采用共沸分水的办法，并且是能获得较高的反应温度、酯化仍能以正常的反应速度进行。



3,5,6-三氯水杨酸正戊酯 70%

催化剂的用量及强弱对酯化反应速度的影响是相当大的，增加催化剂的用量，反应速度显著加快，但不能改变平衡位置，如：巴豆酸（2-丁烯酸） $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{H}$ 是个比丙烯酸更强的酸，当与乙醇作用酯化，由于六位位阻效应，反应速度缓慢，用苯共沸分馏脱水，使用硫酸为催化剂（羧酸:硫酸 = 50mol:1mol）约 20h 能完成反应；如使用等量的对甲苯磺酸

(0.5mol) 则要 40~50h 才能完成反应。这里硫酸与对甲苯磺酸催化剂用量的摩尔比 1:0.5, 比较它们对反应速度的影响 (20h 及 40h) 也是相差一倍; 多元酸作为催化剂, 第一个酸很强, 第二个酸的酸性很弱, 几乎不起作用

为了提高转化率, 必须改变酯化反应平衡, 即: 随时除去反应生成的水或大量增加醇的用量。最经济最方便的是采取随时除去反应生成的水, 它不要过量很多的醇; 脱水是靠一种不溶于水、和水醇能构成最低恒沸点的、并能携带出较多水的三元恒沸物的溶剂。经常使用的这类溶剂有: 苯、甲苯、四氯化碳、正戊烷等, 也有的就是酯化用的醇本身一如丁醇。所组成的共沸物须要有效分馏才能得到恒沸混合物; 又要把恒沸混合物很好冷却后才能比较好地分开水层和有机层, 这个过程, 在实验室可以在分馏脱水器中连续进行; 从脱水器分出水的情况可推知反应进行的情况。脱水器的构造如图 6-1 所示。

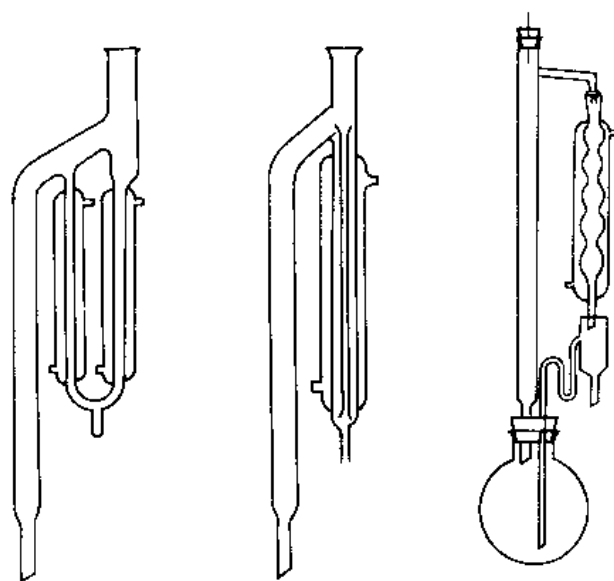


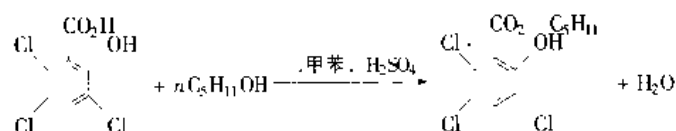
图 6-1 脱水器的结构

(2) 无机酸作催化剂及其使用范围 在酯化反应中硫酸用作催化剂应用最广, 一般用量为 1mol 羧酸使用 1ml 硫酸。

在硫酸为催化剂的酯化反应中, 无论如何不要使反应物的温度太高, 否则会使烃基异构化, 例如, 在己二酸二辛酯的合成中, 使用纯度大于 98% 的正辛醇, 当与己二酸 (以硫酸为催化剂) 的酯化中, 其产品是己二酸二异辛酯。

以硫酸为催化剂的酯化实例:

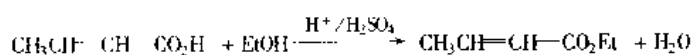
3,5,6-三氯水杨酸正戊酯 分子量 311.58, 无色液体, 沸点 184℃ (0.7 kPa)。



注意: 3,5,6-三氯水杨酸有巨大的空间障碍, 使用其他酸催化剂及低温溶剂, 反应速度甚慢, 或不发生酯化; 虽然硫酸对于反应物有氧化, 较高温度使正戊醇异构化及有醚生成, 其用量也不能减少。由于空间原因, 异构化的醇不会进入反应, 所以醇的用量也不能减少, 回收醇也不能再用。从反应脱出水量计算, 生成醚的数量是很少的。

5L 烧瓶中加入 485g (2mol) 3,5,6-三氯水杨酸, 1.6L 二甲苯、900ml (8mol) 正戊醇及 135ml 浓硫酸, 电热套加热回流分水至基本无水分出 (约 3h), 再继续脱水 2h, 冷后加入 0.5L 水, 洗去硫酸, 再用 Na_2CO_3 洗去任何酸性, 水洗, 以无水硫酸钠干燥后减压分馏, 收集 182~184℃ (0.7kPa) 馏分, 产率 70%, 外观为淡棕黄色。

α -丁烯酸乙酯 (巴豆酸乙酯) 分子量 114.15, 沸点 136℃, 相对密度 d^{20}_4 0.9182, 折射率 1.4242。



5L 烧瓶中加入 1.55kg (18mol) α -丁烯酸及 1.6kg 工业乙醇, 再加入 20ml 浓硫酸^①, 加

入沸石, 安装回流分水装置⁽²⁾, 再加 1L 苯, 在可调控的电热上加热, 脱水至不再有水层分出为止 (约 20h) 共脱出水层 1~1.1L⁽³⁾, 冷后水洗, 干燥后分馏, 收集 134.5~136.5℃ 馏分, 得 1.4~1.5kg (70%)。

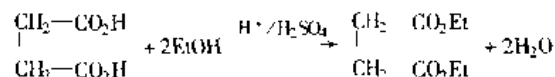
附注

① 使用同等量 (37g) 的对甲苯磺酸要 40~50h 才能完成反应。

② 通过有分馏很容易控制柱顶温度为 62℃, 即: 苯、乙醇和水的三元共沸点。

③ 分出的水层, 其组分为: 水 43%; 乙醇 55%; 苯 1%~2%

琥珀酸二乙酯 分子量 174.19, 冰点 -20.6℃, 沸点 216.5℃, 相对密度 d^{20} 1.0402, 折射率 n^{20} 1.4198。

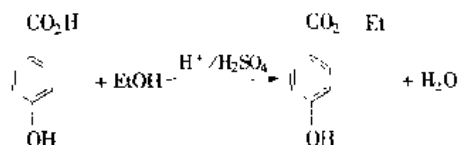


10L 烧瓶中加入 3.6kg (30mol) 丁二酸、5L 乙醇、1L 苯及 200ml⁽¹⁾ 浓硫酸, 加入沸石, 安装 1m 分馏柱及回流分水装置, 于电热套上加热、控制柱顶 60~65℃ 进行分馏脱水, 至不再有水分出 (约 30h)⁽²⁾ 冷水洗, Na_2CO_3 水洗去酸及单酯, 以无水碳酸钠干燥后蒸馏, 收集 210~220℃ 馏分, 得 3.5~3.6kg (70%)。

附注

① 因为反应速度慢, 故催化剂量较多。

对羟基苯甲酸乙酯 分子量 166.17, 不溶于水, 易溶于热乙醇, 熔点 116~118℃, 沸点 298℃。



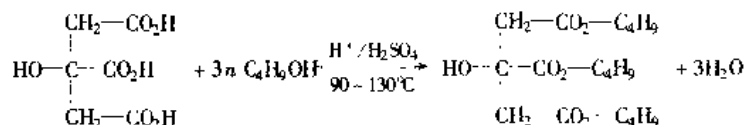
1L 烧瓶中加入 138g (1mol) 对羟基苯甲酸及 375ml (6.5mol) 乙醇, 60g 浓硫酸⁽¹⁾, 沸水浴上回流 4h, 回收乙醇至剩 2/3 体积, 冷却后滤出结晶, 水浸洗一次, 用稀碱洗去酸性, 再水洗, 干后得 107g (65%) 熔点 115~117℃。

精制: 用 2V/W 乙醇重结晶。

附注

① 硫酸的用量是太多了, 可以减至 6g, 回流 10h; 或采用分馏脱水法以使反应完全, 产率为 83%; 采用等分子硫酸和乙醇先蒸除水, 再加羧酸和补加乙醇回流, 产率为 88%。

柠檬酸三丁酯 分子量 360.44, 枸橼酸三丁酯, 冰点 -20℃, 沸点 178~180℃ (0.4kPa)。



1L 烧瓶中加入 315g (1mol) 柠檬酸 (含 1H₂O) 及 500g (6.7mol) 正丁醇, 再加入 1.5ml 浓硫酸, 加热使物料溶化, 安装 60cm 分馏柱及回流分水装置, 开始加热反应脱水, 约 4h 脱水完毕, 共脱出水 115~120ml, 反应物温度达到 130℃⁽¹⁾, 继续加热至反应物温度达 155℃ 回收丁醇; 稍冷至 50℃ 分四次加入 4g 碳酸钠, 调正 pH 5~6, 放置过夜以析出溶解的无机盐, 滤清后减压蒸馏⁽²⁾, 收集 198~200℃ (0.8~0.9kPa) 得 460g (85%)⁽³⁾ 相对密度 d^{20} 1.0366, 折射率 n^{25} 1.4429。

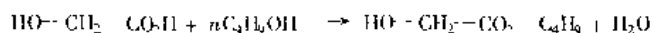
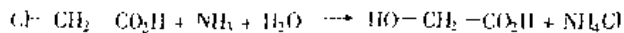
附注

① 应该先加碳酸钠中和, 然后再回收丁醇

② 除尽丁醇后的中间馏分很少, 蒸馏的残液并不太多, 说明分子间的羟基脱水并不严重 (也应该先中和然后回收)

③ 头分和残液可回收到一部分产品, 总产率可达 93%

羟基乙酸丁酯 分子量 132.16, 尚可溶于水, 沸点 80°C (1.3kPa), 相对密度 $d^{20}_{4}1.022 \sim 1.023$, 折射率 $n^{20}_{D}1.425 \sim 1.426$ 。



① 羟基乙酸 5L 三口烧瓶安装机械搅拌、温度计及气体导入管。

烧瓶中加入 2.82kg (30mol) 氯乙酸^①, 750ml 水 (可用氯化铵洗液) 加热至 50°C 使溶解, 用水冷却控制 $40 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 、通入氨气至增重 510 ~ 527g (30 ~ 31mol)^②当通入 1/2 时开始析出氯化铵, 以后逐渐增多, 通完后加热至 95°C 左右搅拌半小时, 冷至室温后离心分离氯化铵, 再用 750ml 冷水分两次洗, 得滤液及洗液, 滤液用于酯化; 洗液用于下次合成。

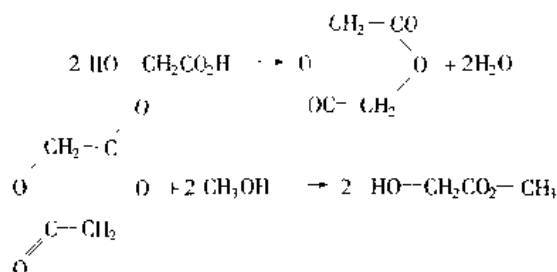
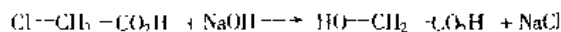
② 酯化 全部羟基乙酸移入于 10L 三口烧瓶中, 加入 5.55kg (75mol) 正丁醇或回收的头分, 分馏共沸脱水, 3h 后基本脱水完成 (共脱去水分 150ml) 向反应物中加入 27ml 浓硫酸, 继续分馏脱水, 至不再有水分出为止 (约 8h) 再继续 2h, 计算量脱水 540 ~ 580ml。

稍冷, 搅拌下慢慢加入 60g 纯碱 (Na_2CO_3) 充分搅拌、检查反应物的 pH7 ~ 8, 否则要补加 10g 以调正 pH, 冷后过滤。回收丁醇至液温达 150°C , 剩余物减压分馏, 收集 $78 \sim 81^{\circ}\text{C}$ (1.3kPa) 馏分, 得 2.9kg (73%) 含量 > 98% (G.C.), 相对密度 $d^{20}_{4}1.023$, 折射率 $n^{20}_{D}1.426$ 。

附注

① 为了计量 NH_3 , 可先加入 1.41kg 氯乙酸, 通 NH_3 至 pH9, 再加另一半的氯乙酸 1.41kg。

羟基乙酸甲酯 分子量 90.07, 易溶于水、醇及醚中, 沸点 151°C , 相对密度 $d^{18}_{4}1.1677$ 。



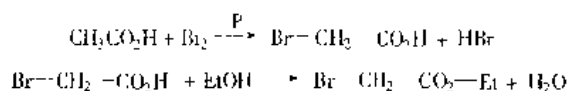
2L 烧瓶中加入 940g (10mol) 氯乙酸及 1.33kg (30% 10mol) 苛性钠溶液, 搅匀, 于沸水浴上加热 1h; 减压蒸发、分几次滤除析出的氯化钠, 氯化钠用少量水冲洗, 洗液再蒸发, 如此反复, 直至滤除 550 ~ 600g 氯化钠为止。最后在油浴上加热 (用不大的减压) 使油浴温度逐渐升至 160°C , 冷至 100°C 左右过滤, 得到浓浆状流体, 移入于 3L 烧瓶中, 加入 1.2L 甲醇及 10ml 浓硫酸, 在水浴上回流 72h 交酯才进入溶液, 再回流 24h, 稍冷, 以碳酸钠 (无水) 中和, 放置过夜, 滤清后回收甲醇, 减压分馏, 收集 $65 \sim 85^{\circ}\text{C}$ (6.7 ~ 8.0kPa) 调正 pH 后滤清, 再分馏一次, 得 270g (30%)。

三氯乙酸乙酯 分子量 191.49, 沸点 168°C , 相对密度 $d^{20}_{4}1.383$, 折射率 $n^{22}_{D}1.4057$ 。



5L 烧瓶中加入 1.65kg (10mol) 三氯乙酸及 4L 乙醇, 再加入 25ml 硫酸, 回流 6h (应改为共沸脱水) 可回收乙醇 3L, 反应物用 3 ~ 5 倍水冲稀, 分层取下面油层, 以碳酸钠溶液洗, 无水硫酸钠干燥后分馏, 收集 $165 \sim 168^{\circ}\text{C}$ 馏分, 得 1.5 ~ 1.6kg (75%)。

溴乙酸乙酯 分子量 167.01, 无色、强刺激性液体见光变黄, 难溶于水, 沸点 $168 \sim 169^{\circ}\text{C}$, $58 \sim 59^{\circ}\text{C}$ (2.0kPa), 相对密度 $d_{40}^{20} 1.5039$, 折射率 $n_D^{20} 1.4489$.



10L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计、分液漏斗及回流冷凝器, 上口接吸收装置, 外用电热套加热。

烧瓶中加入 3L 冰乙酸及 100ml 乙酸酐, 再加入 15g 红磷或 70g 三溴化磷, 搅拌着加热至 100°C , 开始从分液漏斗慢慢滴入 300ml (900g 5.6mol) 溴素, 反应有诱发过程, 不要加得太快, 以免突发反应。待反应开始后 (有 HBr 放出) 保持 $90 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 之间, 慢慢再滴入 2.0L 溴素 (总共 2.3L, 41mol) 加完后继续搅拌、加热, 使棕红色液体变为桔红色, 此后, 很少有 HBr 放出。回收未反应的乙酸至蒸馏温度达 140°C , 约回收 1L 用于下次合成。

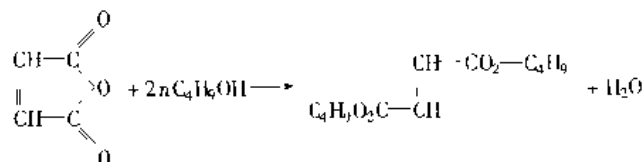
酯化, 将上述粗溴乙酸倾入于另一 10L 烧瓶中, 加入 5L 工业乙醇及 200ml 硫酸^①, 在沸水浴上回流 12h^②, 回收乙醇后用饱和食盐水洗三次, 以无水硫酸钠干燥后分馏, 收集 $154 \sim 158^{\circ}\text{C}$ 馏分, 得 2.4 ~ 2.6kg (按溴计 35% ~ 37%)

附注

① 作为催化剂的硫酸用量是太大了。况且反应物中的溴化氢足以催化反应; 并且在溴乙酸的合成中可以调正溴的用量, 也不必回收, 而是直接用于酯化。

② 回流反应的时间太长了, 产率低的原因是在反应过程中有溴水解下来, 宜使用共沸分馏脱水, 随时蒸除水分。

对甲苯磺酸作为酯化催化剂只比硫酸稍弱, 仍是一个强酸, 其用量与使用硫酸相等分子, 其作用相当或相近, 同样能使顺丁烯二酸酐酯化, 得到的产品是反式酯, 使用磺酸为催化剂主要是为避免硫酸带来的焦化和其他副反应。



反丁烯二酸二丁酯

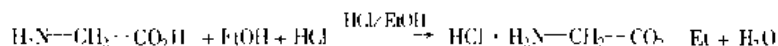
如果使用很多的共沸脱水溶剂 CCl_4 或氯仿, 它们能构成相当低的共沸点混合物, 在水浴 $< 55^{\circ}\text{C}$ 加热合成甲酯, 即使用硫酸作催化剂 (多量) 因为总的反应时间不是很长, 反应温度又较低, 能得到顺式酯, 洗去粗品中的任何酸是关键, 否则在加热时又旋转为反式。为制取顺式酯, 也可以考虑使用碱催化下的和碳酸酯交换。

盐酸及氯化氢: 盐酸除作为酯化的催化剂外, 也有无水醇 (常是甲醇、乙醇)^① 用 HCl 饱和, 然后再和羧酸作用或将反应混合物加热至微沸; 氯化氢与反应生成的水络合, 而使反应进行到底。在许多情况下, 使用硫酸催化剂可能引起副反应时, 用这个方法能得到很好的酯化产率, 特别用于氨基酸以及对于硫酸在加热时敏感的羧酸的酯化, 如: 烷氧基羧酸、丙酮二酸等, 用此方法可以在常温完成酯化。

氨基酸的酯化, 必须以足够的 HCl 使氨基成盐、更多的氯化氢才与生成的水络合。反应的实施是: 无水 HCl 通入至冷却着的无水醇中至饱和, 搅拌着将氨基酸慢慢加入 (或是向氨基酸及醇的悬浮液中通入 HCl 至饱和) 放置过夜, 再慢慢将反应物升温至微沸若干时间以使反应完全。

① 简单的醇才对 HCl 有足够的溶解度

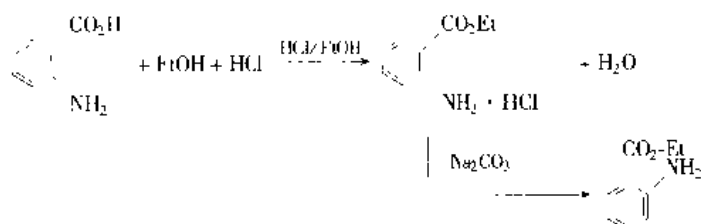
甘氨酸乙酯盐酸盐 分子量 139.58, 无色结晶, 易溶于水及醇, 熔点 144℃。



11. 烧瓶中加入 400ml 无水乙醇及 100g 干燥并粉碎了的甘氨酸, 通入干燥的氯化氢使饱和, 放置过夜, 次日于水浴上缓缓加热微沸 1h, 趁热过滤, 冷后滤出结晶。

精制: 从无水乙醇中重结晶。

邻氨基苯甲酸乙酯 分子量 165.18, 无色或淡黄色油状液体, 有蓝紫色荧光, 见光变黄。熔点 13℃, 沸点 266 ~ 268℃, 145 ~ 147℃ (2.0kPa), 相对密度 d^{20}_{40} 1.1174, 折射率 n^{20}_D 1.5645。



15L 烧瓶中加入 7.5L 无水乙醇, 通入干燥的氯化氢达饱和; 摇动下慢慢加入 2.74kg (20mol) 邻氨基苯甲酸, 摇匀后放置过夜。次日, 在回流冷凝器下于水浴上加热, 在 4 ~ 5h 左右慢慢加热至沸, 回流 10h 后邻氨基苯甲酸盐进入反应而消溶, 再回流 14h, 减压下回收乙醇约 4L, 稍冷 (冷却后析出结晶) 倾入 10kg 碎冰中, 以 Na_2CO_3 分解盐酸盐至碱性, 分出油层, 水洗一次, 以无水硫酸镁干燥后滤出, 得 2.2kg (66%)。

精制: 减压分馏, 收集正沸点产物, 得 1.8kg (54%) 凝固点 10.5℃, 相对密度 d^{20}_{40} 1.120 ~ 1.123^①, 冰冻结晶, 在 -2℃ 离心分离结晶, 得 1.2kg (37%) 凝固点 12.5℃, 相对密度 d^{20}_{40} 1.120。

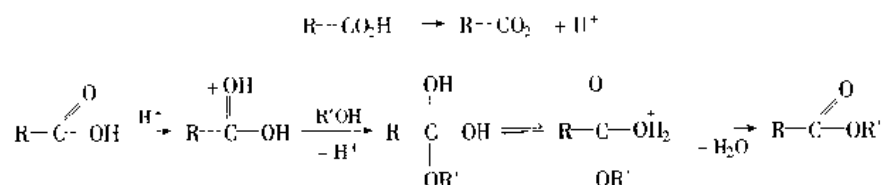
又减压分馏一次, 得 1.05kg (31%) 凝固点 13℃, 相对密度 d^{20}_{40} 1.119。

附注

① 因查出文献太多, 又常压蒸馏后, 相对密度降为 d^{20}_{40} 1.120。如果常压分馏, 因加热时间太长, 则相对密度降为 d^{20}_{40} 1.115, 而且颜色黄; 考虑它在常压分馏中有微量分解, 又减压分馏, 相对密度又升至 d^{20}_{40} 1.116; 凝固点 11.7℃。

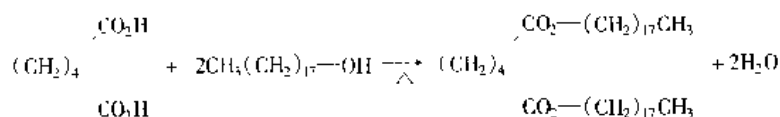
2. 高沸点酸和高沸点醇的酯化

高沸点酸和高沸点醇的酯化, 由于它们能加热到比较高的温度, 在高温下, 羧酸的自催化作用, 不必另加催化剂, 反应也能以比较快的速度进行。如下式:



反应中只用理论量的羧酸和醇 (或者稍多) 在高温下, 脱出的水很容易从反应系统中蒸出去, 能得到很高的产率。例如: 理论量的己二酸与正十八醇在常压高温下酯化, 再减压蒸出最后的水分及低沸物。

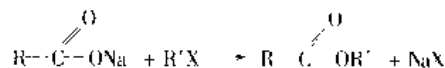
己二酸双十八酯 分子量 651.24, 不溶于水, 难溶于甲醇及丙酮, 熔点 63℃。



5L 烧瓶中加入 2.7kg (10mol) 正十八醇及 730g (5mol) 己二酸, 混匀后于 160~180℃ 加热 16h (烧瓶安装 50cm 长的空气冷凝管) 保温脱水后在 <2.0kPa 压力下蒸馏, 直至反应物温度达 195~200℃ 蒸出头分及未反应的十八醇, 稍冷后加入脱色炭, 摇动, 待冷至 90℃ 时过滤, 将熔化的、滤清的产品在结晶以前搅拌着加入至 10L 乙醚中, 产品立即结晶出来, 冷后滤出, 以丙酮浸洗二次, 冲洗一次, 风干后得 2.7kg (83%) 熔点 61~63℃。

3. 羧酸盐和卤烃作用

羧酸盐与卤代烃 (或芳侧链的卤化物) 作用生成酯



反应可以在溶剂中进行, 常用的溶剂如: 苯、甲苯、乙酸、乙醇; 也可以不用溶剂, 在氧化亚铜、汞盐、乙酸铅或其他催化剂存在下加热, 反应中防止水分进入。这个方法用来酯化叔基羧酸及空间障碍较大的醇和羧酸的酯化中; 以及那些对无机酸敏感的酯化。但是在一般情况, 使用其他方法更好。

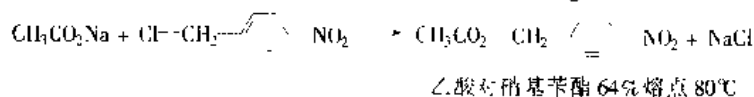
在质子溶剂中 (乙酸、乙醇) 只对相当活泼的如苄氯、烯丙基等才有用, 是单分子历程; 对于更活泼的如对硝基苄氯和乙酸钠反应, 就是用碳酸钠和乙酸临时制备的乙酸钠 (有些水无太大影响)。

乙酸苄酯 分子量 150.18, 无色液体, 沸点 215.5℃、93~94℃ (1.3kPa), 相对密度 d_{20}^{20} 1.0550; 折射率 n_D^{20} 1.5232。

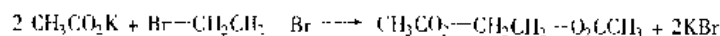


500ml 三口烧瓶中加入 60g (0.73mol) 粉碎了的无水乙酸钠, 100ml 冰乙酸, 搅拌下加热使乙酸钠溶解, 加入 63g (0.5mol) 氯代苄, 搅拌下加热回流 5h, 次日滤除氯化钠, 回收乙酸后再滤除氯化钠, 得到粗酯。

粗酯减压分馏, 收集 87.5~90℃ (1.2kPa) 馏分, 得 60g (80%)。



二乙酸乙二酯 分子量 146.14, 溶于水 14.3g (20℃), 沸点 190.5℃, 相对密度 d_{20}^{20} 1.1063。



500ml 三口烧瓶中加入 94g (0.5mol) 二溴乙烷或相当的二氯乙烷, 30g 冰乙酸、98g (1mol) 煅烧过的乙酸钾粉末及 1.5g 吡啶, 搅拌下回流 3h; 减压蒸出可蒸出的部分 (因为固体物太多、操作不便)。

同样操作, 向馏出物中加入 94g (0.5mol) 二溴乙烷、98g (1mol) 煅烧过的乙酸钾粉末、2ml 冰乙酸及 1.5g 吡啶, 搅拌下回流 3h, 再减压蒸出可蒸出的部分, 收集以下馏分, 140℃ 以前的馏分 (当溶剂), 140~170℃ (31~39g 为中间馏分), 170~190℃ 馏分为粗品, 得 70~78g; 中间馏分再分馏, 收集 170~190℃ 馏分, 又得粗品 10~16g, 合并得 86~92g。

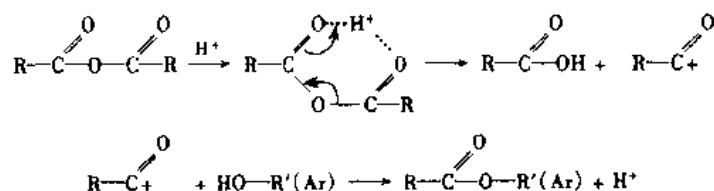
粗品重新分馏, 收集 180~190℃ 馏分, 得 80~90g (55%~61%)。

4. 酸酐和醇、酚的酯化

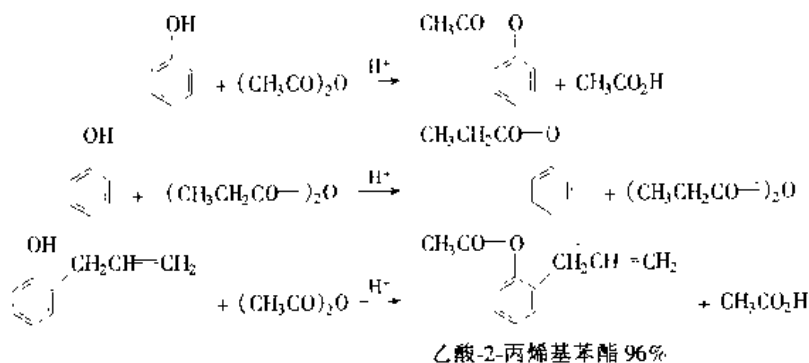
酸酐的酰化能力很强, 当加有少量 (几滴) 硫酸催化剂, 反应能在 2~3min 内完成, 几

乎是定量的，放热会使反应物沸起来；所以，应该先加好催化剂，再慢慢把物料加到一起，这就可以用冷却控制反应温度。

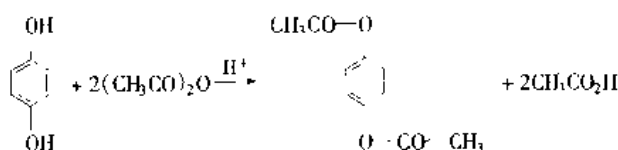
反应中，催化剂硫酸提供质子，酸酐接受质子生成酰基正离子，与醇、酚完成酰化反应后又择出质子。



酚的氧原子的未共用电子对参与苯环的共轭，亲核性比醇弱，需要更强的酰化剂——酸酐或酰氯——才能顺利完成酰化。



二乙酰氢醌(二乙酸氢醌酯) 分子量 194.19, 微溶于水、乙醇, 易溶于乙醚, 熔点 124℃

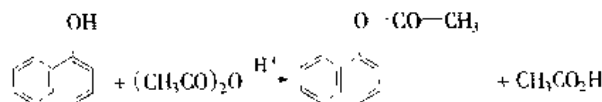


1L 烧瓶中加入 206g(2mol) 纯乙酸酐及 110g(1mol) 对苯二酚, 混匀后加入 1 滴浓硫酸^①, 摇匀, 反应立即开始, 温度迅速上升, 对苯二酚迅速溶解, 稍冷将反应物倾入于 800g 碎冰中(应先减压回收乙酸)析出白色结晶, 滤出, 水洗, 风干后得 186~190g(96%~98%), 熔点 121~122℃。

附注

① 应在乙酸酐中先加入 2 滴浓硫酸, 然后分次加入对苯二酚。

乙酸-1-萘酯 分子量 186.21, 无色针状结晶, 熔点 43.5~44.5℃, 沸点 132~134℃(0.3kPa)。



1L 烧瓶中加入 156g(1.5mol) 乙酸酐及 144g(1mol) 1-萘酚, 加热使溶解, 再冷至 50℃, 搅动着加入 1 滴浓硫酸, 反应放热可达 80~90℃, 保温半小时, 放冷后加入 500ml 水充分搅拌, 分去水层, 再用热水洗两次, 最后用 NaOH 调正 pH 9~10。保持弱碱性搅拌 10min, 分去碱水, 再用热水洗一次, 让油状物放冷凝固后倾去水, 得 180~190g(97%~100%)。

精制: 粗品用等量的乙醇溶解, 加入 4g 活性炭, 回流半小时^①, 稍冷后过滤, 放冷后再冰冷, 滤出结晶, 风干后得 140g(75%) 熔点 43~45℃, 外观浅棕黄色。

附注

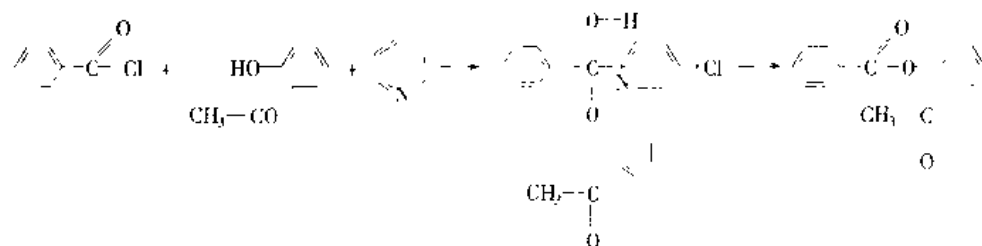
① 仅在溶解的温度脱色是不能脱色的,回流半小时效果稍好,但不理想,减压蒸馏可以完全去掉颜色

5. 酰氯和醇、酚作用

酰氯是强酰化剂,和醇、酚作用生成酯的反应很迅速,此方法适用于有空间障碍的酯化。经常是在吡啶或其他叔胺参与下进行,吡啶作为质子的捕获剂使反应更容易而迅速进行。反应可以使用溶剂(苯、甲苯)或者叔胺本身。

通常使用工业级的酰氯,它很容易从羧酸和光气作用制得。或是在使用前临时制备,用羧酸和二氯亚砷或三氯化磷作用后再分离;也可以向羧酸和醇(酚)的反应物中慢慢加入三氯化磷以完成酯化反应。在使用三氯化磷时,有少量亚磷酸二酯生成,可以在分馏前洗去或分馏除去。反应中氯化氢的积聚对反应不利,最好使用经过简单分馏后的酰氯。

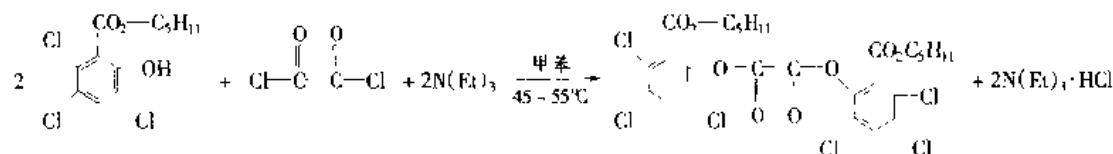
2-苯甲酰氧基苯乙酮 分子量 240.26



100ml 锥形瓶中放入 13.6g (0.1mol) 邻羟基苯乙酮,配一氯化钙干燥管;再加入 21.2g (0.15mol) 苯甲酰氯、再加入 20ml 无水吡啶;反应放热,15min 后放热停止,将反应物倾入于 600ml 3% 盐酸及 200g 碎冰中,充分搅拌、滤出结晶,用 20ml 甲醇浸洗,再水洗,风干后得 22~23g 熔点 81~87℃。

精制:用 25ml 甲醇重结晶,得 19~20g (79%~83%)

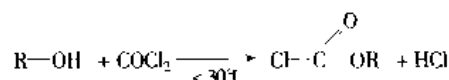
草酸双(2,4,5-三氯-6-戊氧甲酰)苯酯 分子量 677.19,无色柱状结晶,不溶于冷水,难溶于冷甲醇,于热醇中迅速溶解,极易溶于苯、氯仿。熔点 81~83℃。



2L 三口烧瓶中加入 312g (1mol) 3,5,6-三氯水杨酸正戊酯,900ml 甲苯、91g (1mol) 用苛性钠干燥过的三乙胺,加热至 50℃,维持 45~55℃ 于 2h 左右滴入 62g (0.5mol) 新蒸过的草酰氯溶于 250ml 甲苯的溶液,加完后保温搅拌 6h (仍有酰氯气味)趁热滤除盐酸三乙胺,并用 300ml 温热的甲苯冲洗烧瓶和结晶,洗液和滤液合并,在 100℃ 油浴上加热减压回收甲苯至剩 360~380g (如低于此重可用甲苯调正)冷后在 0℃ 左右放置过夜,滤出,得 225g 加入 36ml 甲苯加热溶解,必要时滤清;于 0℃ 放置过夜,次日滤出,以石油醚冲洗,风干后得 180g 熔点 81~83℃。

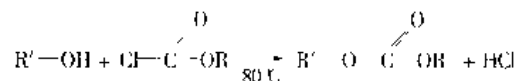
所有的甲苯母液合并,减压蒸馏至剩 140g,加入同体积的石油醚,充分搅拌,于 0℃ 放置过夜,次日滤出,以石油醚浸洗至白色,风干后得 75g 熔点 81~83℃,共得 225g (75%)。

碳酸酯: 光气 COCl_2 通入低于 30℃ 温度的无水醇中,只得到氯代甲酸酯。

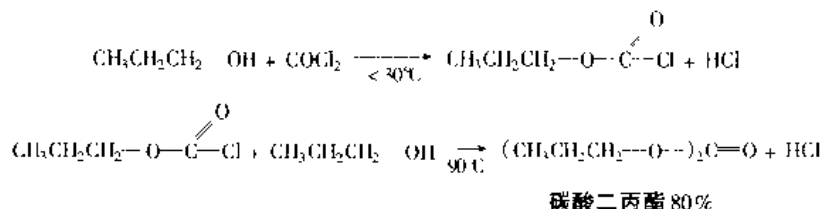


在较高的温度、或者把氯甲酸酯加入到 80~90℃ 的热的水无醇中才能得到双酯,反应迅速

进行, 依此也可以制取不对称的碳酸双酯



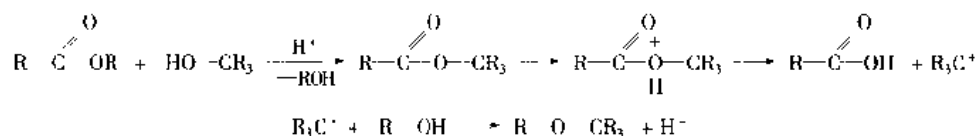
例如: 将光气通入到正丙醇中, 即使极大过量的正丙醇, 在低于 $30^{\circ}C$ 反应, 也只生成氯甲酸丙酯, 反应放热, 当通入光气至放热停止后, 反应物中已无更多的醇。由于光气的一个氯反应后 (离去) 烷氧基使羰基碳原子的电正性降低而加成活性降低, 在该条件下不再进一步反应, 只生成氯代甲酸酯; 只当与过量的醇一起加热时才能完全反应。



6. 酯交换——羧酸酯和醇反应

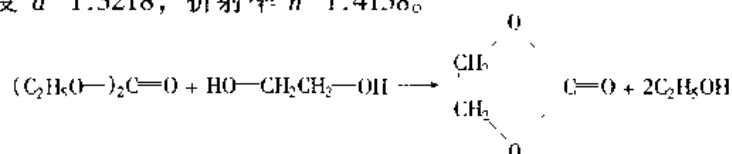
酯和过量的另一种醇在少量碱或酸催化下共热, 发生烷氧基转移, 酯交换生成另一种酯

通常使用来源和分离方便的羧酸甲酯、乙酯和其他醇进行交换, 用伯醇能得到相当高的产率 ($\sim 80\%$); 仲醇由于空间因素及电性关系, 在酸催化下它更容易退减下来, 也可能发生烷氧键断裂, 发生消除反应生成烯, 交换的产率只 35% 左右; 而环己醇尚可顺利进行; 用叔醇的交换往往失败, 因为叔基的空间因素使第一步的羰基加成难以进行; 另外, 在酸催化下即交换成酯, 叔基正离子的稳定性常导致烃 (叔基) 氧键断裂, 反应的产物是羧酸和醚。



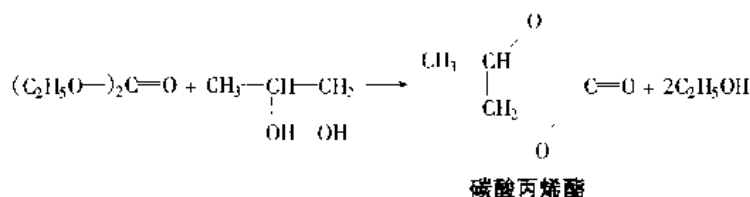
用于醇解的醇的数量和交换下来的醇从反应体系中分离出去的难易有关, 在容易分离的情况, 甚至只要比理论稍多的醇就可以完成交换 如下实例:

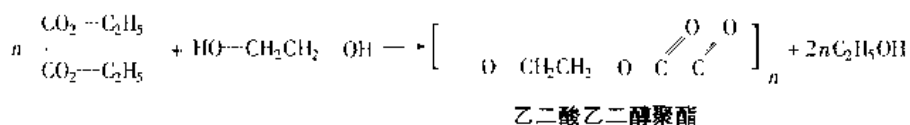
碳酸乙烯酯 (碳酸乙二酯) 分子量 86.06, 溶于水, 易溶于乙醇, 熔点 $39 \sim 40^{\circ}C$, 沸点 $248^{\circ}C$, 相对密度 $d^{39}_{20} 1.3218$, 折射率 $n^{50}_{20} 1.4158$ 。



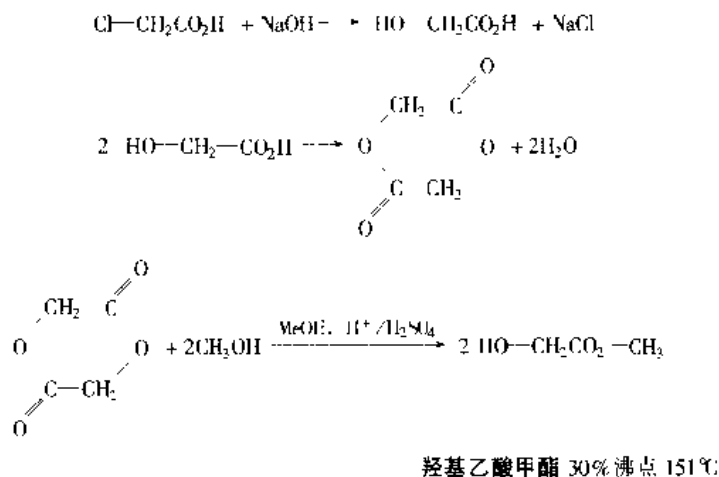
10L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计及 100cm 分馏柱接冷凝器。

烧瓶中加入 1.68L (30mol) 乙二醇及 4.0L (33mol) 碳酸二乙酯, 加入沸石, 开动搅拌、当加热至 $100^{\circ}C$ 时反应物互溶, 停止搅拌, 加入 5g 无水碳酸钾, 控制柱顶温度 $< 80^{\circ}C$ 使交换出的乙醇 ($78^{\circ}C$) 蒸出, 反应物的沸腾温度也逐渐升高, 约蒸出 95% 理论量的乙醇 (约 1.35kg) 将反应产物溶于 1.5L 无水乙醇中, 脱色过滤, 充分冰冷, 滤出结晶, 以乙醚洗两次, 真空干燥, 得 1.3~1.4kg (50%~55%)。

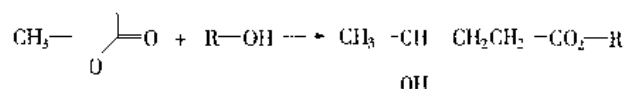




下面的实例不同，用于醇解的醇的沸点较低，就只按质量作用定律用过量十几倍的醇进行醇解，使反应向右进行。



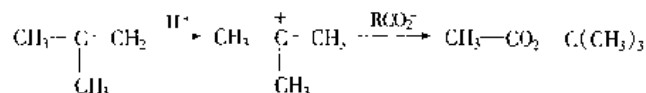
内酯用醇处理容易开环，生成羟基羧酸酯。



7. 羧酸和烯的加成

烯烃主要是叔烯与含氧酸加成生成酯，同酯化反应一样，当有水存在，反应可以逆变化；酸作用下可以发生烷（叔）氧键断裂。

羧酸和烯的加成，首先是加成质子；而后是含氧酸负离子加成。

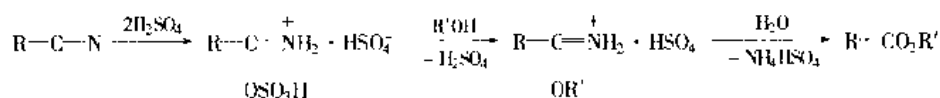


反应速度取决于烯烃的质子化速度，在一般情况下，乙烯及其他正构烯烃很难发生与羧基加成，但在较高温度 125~130℃ 以浓硫酸为催化剂能顺利进行。叔烯（如异丁烯）能相当容易地、在比较低的温度就能和乙酸生成酯。实际上，烯首先和硫酸生成酸式硫酸酯，而后是交换。随反应温度的提高，烯的聚合也是很严重的（磷酸可以避免烯烃聚合）。

8. 腈的醇解

在酸催化下，腈基可以醇解直接生成酯，通常使用的催化剂是浓硫酸或氯化氢。只用于伯醇；因为仲、叔醇在硫酸作用下会生成烯。硫酸和释出的氨成盐。

腈的醇解如下式：

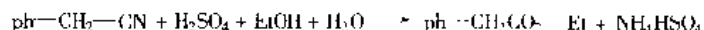


腈的醇解，醇兼作溶剂，其用量是比较大的，一般是理论的 4~5 倍；硫酸的用量也要超过理论的 0.5~1 倍。反应的实施是：

4~5mol 醇与 1.5~2mol 浓硫酸相作用后，慢慢加入 1mol 腈；加热回流 8h，冷后用冰水

处理。一般都能得到较好的产率。

苯乙酸乙酯 分子量 164.21, 不溶于水, 沸点 226℃、120 ~ 121℃ (2.6kPa), 相对密度 d^{20}_4 1.031。



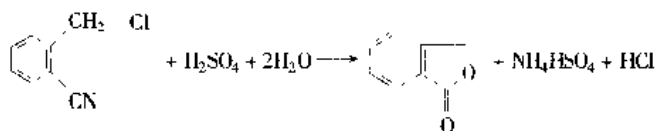
3L 烧瓶中加入 1L 乙醇, 边冷却边慢慢加入 800g (8mol) 浓硫酸, 稍冷后慢慢加入 470g (4mol) 苯乙腈, 此时分为两层, 于文火上回流 8h, 冷后倾入于 2kg 冰水中, 分出油层, 以 10% Na_2CO_3 洗一次、分出, 减压分馏, 收集 132 ~ 138℃ (4.2kPa) 馏分, 得 540 ~ 570g (83% ~ 87%)。

正戊酸乙酯 分子量 130.18, 微溶于水 0.237g (25℃), 熔点 -91.2℃, 沸点 146℃, 相对密度 d^{20}_4 0.8739。



3L 烧瓶中加入 1L 乙醇, 边冷却着边慢慢加入 1kg (10mol) 浓硫酸, 稍冷后慢慢加入 415g (5mol) 戊腈, 于文火上回流 10h, 冷后倾入于冰水中, 分出油层, 水洗一次, 以 10% Na_2CO_3 洗去酸性, 无水氯化钙干燥后分馏, 收集 142 ~ 146℃ 馏分, 低沸物干燥后重新分馏, 共得 550 ~ 580g (85% ~ 90%)。

苯酐 (异苯并呋喃-2-酮) 分子量 134.14, 从水中得针状或片状结晶, 溶于水 1.25g, 熔点 75℃, 沸点 290℃, 相对密度 d^{20}_4 1.1636, 折射率 n^{20}_D 1.536。



2L 三口烧瓶中加入 250ml 水, 慢慢加入 580g 浓硫酸, 混匀, 配成 70% 硫酸, 加热至沸 (145 ~ 150℃) 回流着、慢慢加入 305g (2mol) 邻氯基苄氯 (或者加入制备邻氯基苄氯的未结晶的部分 560g) 反应立即进行, 并有 HCl 放出^①, 待很少有 HCl 以后再回流 2h (160℃) 稍冷, 倾于 2L 烧杯中, 放置过夜。

次日, 取出上层之凝块为粗品 (下层硫酸中也析出硫酸氢铵^②), 用热的碱水洗至持久的碱性, 搅拌下冷却使凝成小块, 滤出、水洗, 干后得 241g (90%)。

精制: 用 1V/W 乙醇重结晶 (脱色) 得 168g (干) 熔点 72 ~ 74℃, 纯度 > 99% (G.C.)。

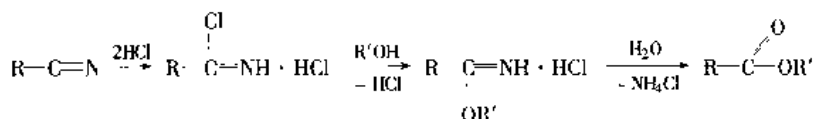
附注

① 加完后不久即成为均一溶液, 而后又出现油层; 此现象说明: 首先是苄氯水解, 而后是氰基水解, 最后环合

② 滤除硫酸氢铵以后的废硫酸中再补加 300g 70% $d_{1.61}$ 硫酸可重复使用

在氯化氢作用下腈的醇解, 也是通过亚胺酯的中间过程。反应的实施是:

过量的无水醇用氯化氢饱和, 与腈作用, 生成氯亚氨基化合物、亚胺酯, 最后水解得到酯 (加入理论量的水) 为了水解溶于水酯才使用理论量的水。



下面的实例更具体说明了反应过程, 在 *N*-甲基甘氨酸乙酯盐酸盐的合成中:

式 (1) 理论量的甲胺盐酸盐与过量的甲醛水在低温加入理论量的 NaCN , 分出甲胺乙腈

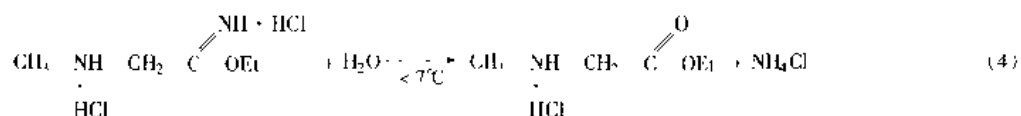
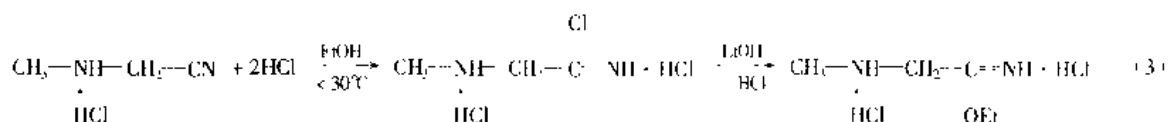
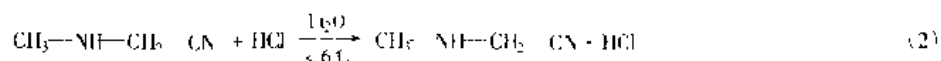
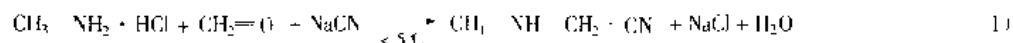
式 (2) 用无水乙醚中的稍过量的氯化氢使醚液中的甲氨基乙腈成盐酸盐析出结晶。

式 (3) 甲氨基乙腈盐酸盐在溶有大量氯化氢的无水乙醇中醇解, 得到亚胺酯盐酸盐。

式 (4) 用几乎理论量的水进行水解。

式(3)和式(4)是腈在氯化氢作用下的醇解过程。

N-甲基甘氨酸乙酯盐酸盐 分子量 153.5, 白色针状结晶, 易吸湿, 易溶于水、乙醇和丙酮中, 熔点 122~123℃。



甲氨基乙腈盐酸盐(式1, 式2)

10L三口烧瓶中加入 1.36kg (20mol) 甲胺盐酸盐及 2.8L (37%, 35mol) 甲醛水溶液, 在冰盐浴中冷至 0℃, 安装机械搅拌、温度计及分液漏斗。

开动搅拌, 甲胺盐酸盐溶解, 严格控制 6℃以下、搅拌着、从分液漏斗慢慢加入 1.08kg (20mol) 氰化钠溶于 2L 水的溶液, 加完后再搅拌半小时, 分出上面油层, 水层用 1.2L 乙醚提取一次; 乙醚提取液与粗腈合并, 以无水硫酸钠干燥过夜。次日, 小心倾入于另一个干的 10L 三口烧瓶中, 配置机械搅拌、分液漏斗、温度计及有干燥管的冷凝器, 用冰盐浴冷至 5℃以下、搅拌着、慢慢滴入如下配制的 HCl/无水乙醚溶液。

2.4L 无水乙醚, 冰浴冷却着通入 800g (21mol) 干燥的氯化氢, 冷却备用。

加料之初有大量烟雾, 加入 1/2 后, 有淡黄色粘稠物—甲氨基乙腈盐酸盐产生使搅拌困难, 加完后再搅拌 10min 再放置若干时间, 倾去乙醚液, 再加 600ml 无水乙醚搅拌一下, 再倾去乙醚液。加入 2.8L 无水乙醇于 60℃水浴上加热, 使粘稠的甲氨基乙腈盐酸盐溶解, 静置, 小心将清亮溶液倾入于另一个 10L 三口烧瓶中(未溶的小部分弃去)封好, 次日滤出结晶, 以冷无水乙醇冲洗一次(或无水乙醚冲洗)真空干燥后得 1.1~1.2kg (~60%) 熔点 >95℃。

亚胺酯及其水解(式3, 式4)

10L三口烧瓶中加入 5.0L 无水乙醇, 通入干燥的 HCl 使增重 2.6kg; 配置机械搅拌、温度计; 在冰水浴中控制反应温度 25℃左右、慢慢将 1.06kg (10mol) 甲氨基乙腈盐酸盐分多次加入, 每次加入不宜过多, 否则反应温度不容易控制, 而且氯化氢跑掉就得不到产品。加完后封好, 放置过夜。

次日, 用冰盐浴控制 7℃以下, 搅拌着、慢慢滴入 156ml 水(连同无水乙醇中的水, 刚好 10mol) 加完后搅拌 6h 放置过夜。

又次日, 滤除析出的氯化铵, 以 200ml 无水乙醇冲洗一下, 合并的乙醇液于 60℃水浴上减压回收乙醇至析出结晶呈粥状, 加入 2.5L 无水丙酮, 于 60℃水浴上加热溶解, 过滤, 放置过夜。

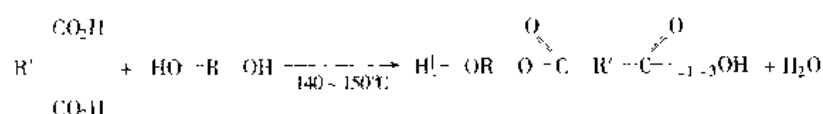
又次日, 滤出结晶, 丙酮冲洗, 得 720g (47%, 真空干燥) 熔点 >100℃, 有时可达 118℃。

附注

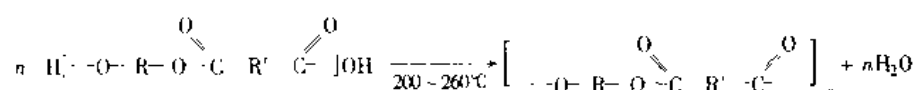
最好在干燥的冬季生产

9. 聚酯(气相色谱固定液)

二元酸与稍过量的二元醇共热至 140 ~ 150℃ 脱去水。由于二元酸的第一羧基酸性比较强, 很容易与二元醇生成单酯, 还包括相当数量的低分子聚合物。因为反应物能加热到相当高的温度, 为自催化, 无须另加催化剂。



这个酯在真空下加热至 200 ~ 260℃ 进一步脱水, 生成醇与酸的摩尔比为 1 比 1 的聚酯。



为了减少反应中的返酸、氧化及为制得更大分子的聚酯, 物料要求纯粹。

聚酯的合成: 二元酸及二元醇都具有相当高的沸点, 只把混合物加热到一定温度使反应生成的水脱出就可以完成第一步的酯化(第一个酸很强)反应是可逆的, 为了弥补在第二步脱水时损失的二元醇, 依其沸点及损失情况, 实际投入二元醇为 1.05 ~ 1.3 mol。

聚酯在比较高的温度容易氧化及返酸; 因此, 在脱水及缩聚时在氮气保护及真空下进行(用氮气鼓泡以代替搅拌)反应完毕, 待冷后再停止减压及氮气; 否则, 在高温遇到空气, 氧化(变棕)是很严重的。

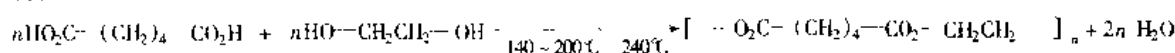
聚酯的平均分子量在很大程度上取决于“单体”的质量、取决于酸与醇的物料配比, 其配比愈近于 1 比 1, 合成“单体”的操作得当, 其分子量也愈大些; 单体混合物加热温度更高些, 真空度更高些, 也可使小分子的醇端基聚酯脱去一些醇, 重新缩聚成较大分子的聚酯。当然, 精制也能去掉小分子的聚酯。

聚酯的端基: 聚酯是链状及少量环状的混合物, 由于缩聚时醇是过量的, 其链状分子的端基多为醇的形式, 分子量越大, 醇基的百分数(质量)也相应地少些(可用酰化法测定)端基的性质对于聚酯作为气相色谱固定液有意义。

聚酯的熔点: 聚酯多为有一个比较固定的熔点, 聚酯的分子量达到一定高, 有一比较固定的熔点, 其分子量再增大, 其熔点也无明显升高。

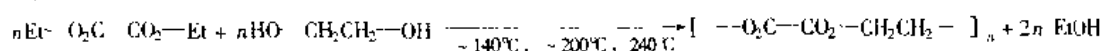
聚酯的精制: 聚酯的初制品无论如何其分子量的分布是比较宽的(因为醇解可以使聚酯在任何酯基断开)为了除去其中较小分子的聚酯, 可先将其溶解在四氯化碳、氯仿或二氯乙烷中, 过滤清亮, 搅拌下向其中慢慢加入甲醇, 这样, 分子量较大的聚酯首先析出, 有时要沉析两三次才能达到熔点和外观要求。

聚酯多易溶于四氯化碳、氯仿、二氯乙烷; 在丙酮中的溶解度比较小; 而在甲醇、乙醇、乙醚中的溶解度是很小的; 可以利用这些溶剂配合使用将聚酯提纯, 溶剂处理也会影响到端位基总的结果。



己二酸乙二醇聚酯 55%

二元酸的甲酯或乙酯与高沸点二元醇常压分馏除去小分子醇, 完成酯交换后再蒸除小分子缩聚, 如下实例:



乙二酸乙二醇聚酯

其他实例在表 6-1 中有对钩记号者表示已生产。

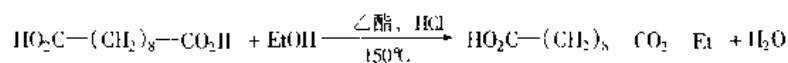
表 6-1 聚酯的性状^①

醇 酸	乙二醇	1,2- 丙二醇	1,3- 丙二醇	1,4- 丁二醇	1,5- 戊二醇	新 戊二醇	1,6- 己二醇	庚二醇	辛二醇	壬二醇	癸二醇
碳酸	39~40		47~48	59 175~176	44~46 117~118		55~60 128~129	97~98	22~23 116	95.5	10~11 55
乙二酸	159✓ 172	178	87~88 186~187				66 79				*
丙二酸	*										
丁二酸	131✓ 102~108		52	42✓	19 87	82~88 ✓	55 15 110	47~49 86	71 109	71	68 108~109
戊二酸	⑤✓										14
己二酸	49~53 ✓	⑤✓	81 138	△✓	>45	✓	56 70			26	77
庚二酸											
辛二酸	40~41 80~81		108~110								
壬二酸	52			9			59				
癸二酸	75~79 ✓ 42~81	⑤✓	56 110	6✓	37	⑤✓	67 47			70	74
邻苯二甲酸	*	*	*				*				*
间苯二甲酸	102~107										*
对苯二甲酸	200 256				116						

① 表中: 数字为熔点, * 流体, ✓ 已经生产(左方或上方数字为其熔点); 实际产品⑤流体, △固态。

10. 多元酸的不完全酯

二元酸及多元酸的第一个羧基表现出较强的酸性, 首先酯化, 生成单酯后, 酯基对另一个的吸电子效应减弱, 另一个羧基呈现较弱的酸性, 酯化速度较慢; 两个羧基距离越近, 这种影响越大; 因此, 控制醇的用量及反应条件(只比理论量稍多)可以使反应控制在生成单酯的阶段。但是, 对于两个羧基相距较远、相互影响较弱, 它们的酯化可以看作是单独各自的反应。无论距离远近, 反应体系是: 单酯、双酯、二元酸、醇、水之间的平衡。为了方便可以加入相当数量的双酯作为溶剂, 同时也抑制了双酯的生成, 反应完成后, 可借沸点的差异用真空蒸馏法分开或用酸碱法分开它们(如: 磷酸二丁酯的合成中除去三丁酯及单丁酯)单酯的产率一般为 60%~70%。



癸二酸单乙酯

等分子的二元酸及二酯共热数小时也能完成单酯的平衡，通常还要加入少量醇。

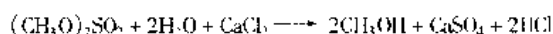


三、无机酸酯和其他酯

无机酸酯如：硫酸酯、磺酸酯、亚硫酸酯；磷酸酯、亚磷酸酯；硝酸酯、亚硝酸酯；氰酸酯；硫氰酸酯及其他酯。

1. 硫酸酯、磺酸酯及亚硫酸酯

硫酸二甲酯^①、硫酸二乙酯是最重要的硫酸酯，其工业品、或因存放过久，常有水解出来的酸性，使用前宜用冰水将酸性洗掉，须用冰水洗 6~7 次，直至由开始的浑浊洗至清亮而容易分层，用无水硫酸钠干燥后即可使用；不应该用无水氯化钙干燥，否则硫酸酯缓慢分解。

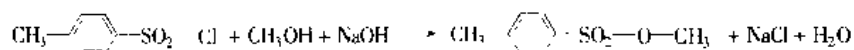


芳基磺酸酯以对甲苯磺酸酯最重要，因为对甲苯磺酰氯来源方便。

磺酸酯的一般制法如下：

磺酰氯容易被水解，而较大分子的脂族或芳族的磺酰氯在低温对水有一定的稳定性，能与溶于水的简单醇在苛性钠参与下完成酯化；醇与苛性钠首先生成 RO^- ，作为亲核试剂，生成磺酸酯。在低温、磺酰氯的水解并不严重，苛性钠只用理论量或者稍多。

对甲苯磺酸甲酯 分子量 186.23，无色柱状结晶，溶于苯，熔点 28°C ，沸点 292°C 。



10L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计、分液漏斗及冰水浴。

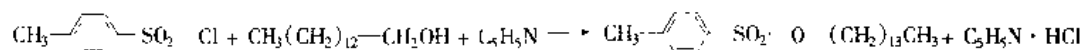
烧瓶中加入 3.8kg (118mol) 甲醇，再加入 3.8kg (20mol) 用水洗好的对甲苯磺酰氯，冰水浴冷却控制反应温度 $20\sim 28^\circ\text{C}$ 。搅拌着，慢慢滴入用 800g (20mol) 苛性钠及 2.4L 水配成的冷溶液，反应当中应一直保持 pH 8~9，约 90min 可以加完，最后反应物应仍为碱性，否则要补加，继续搅拌 1h，滤出结晶，水洗风干后得 2.87kg (77%)。

精制：减压蒸馏，即得成品。纯度 $> 98.5\%$ ，凝固点 $> 24^\circ\text{C}$ 。

以吡啶或其他叔胺作质子捕获剂。

对于那些不溶于水的醇和磺酰氯作用生成酯的反应常在吡啶溶剂中进行，它是质子捕获剂、也作为溶剂，在吡啶中，醇和酰氯的酯化反应几乎是理论的。

对甲苯磺酸正十四酯 分子量 352.58，无色结晶，不溶于水，熔点 39°C 。



5L 烧杯中加入 1.07kg (5mol) 正十四醇及 1.58kg (20mol) 无水吡啶，加热使溶解，冰浴冷却至 10°C 以下，搅拌着、控制 20°C 以下，于 1h 左右，慢慢加入 1.05kg (5.5mol) 对甲苯磺酰氯（酰氯一经加入、很快反应、溶解、放热！当加入 1/3 时，开始析出盐酸吡啶，最后很难搅拌）加完后再搅拌半小时，然后加入至含 1L 盐酸的 8kg 碎冰中，搅拌一会儿就析

① 硫酸二甲酯剧毒，触及皮肤及粘膜能引起溃烂，应迅速用冷水、稀碱水冲洗；常是触及皮肤经过渗透造成伤害后发现的；所以，每次操作后立即清洗。

出结晶，滤出、冰水洗，滤尽水分，得 2kg。

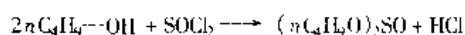
精制：2kg 以上粗品溶于 2.8L 石油醚中，分去水层；用无水氯化钙干燥后过滤，冰冷至 0℃ 滤出结晶，风干后得 1.2kg (68%) 熔点 38.5~40℃。

硫酸酯，氯磺酸与醇作用生成硫酸的酸式酯，分子量大的烷基、其硫酸的酸式酯对水是稳定的，甚至在温水中也不水解。

亚硫酸酯

二氯亚砷加至过量的热醇中，生成亚硫酸酯；这个反应如同光气和醇的反应，首先生成单酯，在加热过程才完成第二步并赶除氯化氢，得到高产率的亚硫酸酯。工业二氯亚砷要分馏后使用。

亚硫酸二丁酯 分子量 194.30，无色液体，沸点 230℃，相对密度 d^{20}_4 0.9957。



2L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计、分液漏斗及回流冷凝器接吸收装置，外用水浴供加热和冷却用。

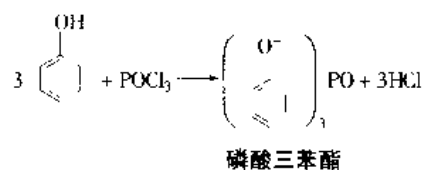
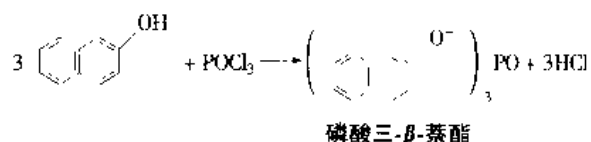
烧瓶中加入 684g (9.2mol) 正丁醇，控制 35~45℃ 搅拌下滴入 500g (4.2mol) 二氯亚砷。开始时放热，以后 HCl 放出，吸热和放热平衡。加完后加热赶除氯化氢，由于加热完成第二步的反应。减压分馏，收集 109~115℃ (1.2kPa) 馏分，得 625~689g (77%~84%)。

再分馏一次，收集 109~112℃ (1.8~1.9kPa) 馏分，得 585~674g (74%~83%)。

2. 磷酸酯及亚磷酸酯

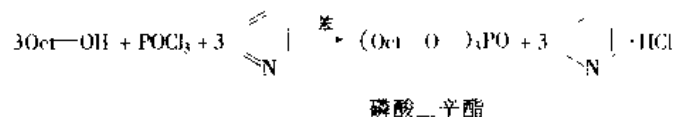
磷酸、亚磷酸是三元酸，三个的酸性有很大区别；因此，可以制得纯的单酯、双酯和全酯。磷酸酯和亚磷酸酯，可以从 $POCl_3$ 、 PCl_3 和相应的醇或酚制得。

(1) 磷酸酯 高沸点的磷酸酯可以从高沸点的醇或酚与欠量的三氯氧磷作用制取，通过加热放出氯化氢的情况可判断反应进行的情况，反应完后通常要在比较高的温度 170~180℃ 保持一段时间，以使反应完全。



可以采取某种措施以得到常压下的高温。

为了避免加热较高温度，可以在无水溶剂——苯或甲苯中添加吡啶或其他叔胺作质子捕获剂，以使反应向右进行到底，或者制取单酯。



磷酸单酯：醇或酚与过量的三氯氧磷作用 (1:3, mol 比)，首先生成二氯化磷酸单酯 (有 18%~20% 双酯) 可以方便地用分馏法分开，然后水解。应该注意：磷酸单酯易溶于水，在稍高的温度有不同程度的水解，所以，水的用量及水解温度是必须注意的。

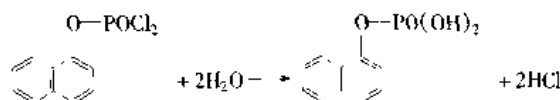
磷酸-α-萘酯二钠 分子量 246.13，白色结晶，水溶液呈弱碱性。

① 二氯化磷酸-1-萘酯 沸点 $325 \sim 327^{\circ}\text{C}$, $198 \sim 200^{\circ}\text{C}$ ($2.6 \sim 2.7\text{kPa}$), 在冰水中氯水解; 在沸水中酯水解。



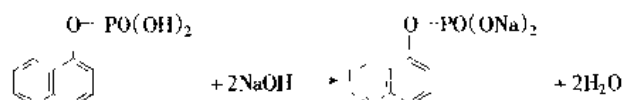
2L 烧瓶中加入 450g (3mol) POCl_3 , 分次加入 144g (1mol) 1-萘酚, 再加入 1g 氯化钠, 慢慢加热至回流, 直至无 HCl 放出为止 (约 20h) 常压蒸出多余的三氯氧磷至反应物温度达 200°C , 稍冷, 减压分馏, 收集 $190 \sim 200^{\circ}\text{C}$ (2.7kPa) 馏分。

② 磷酸-1-萘酯 (单)



将上述之二氯化磷酸-1-萘酯滴入至二倍重的冷水中 (外部用冰水浴冷却) 不久即析出结晶, 继续搅拌一会儿, 滤出, 冰水浸洗二次。

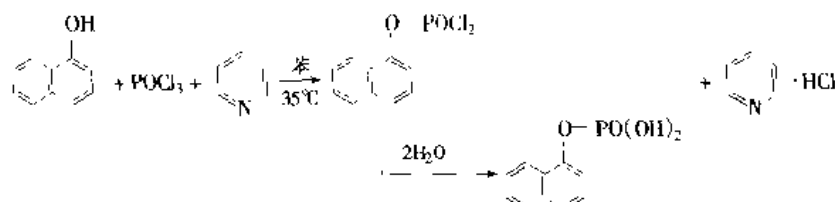
③ 磷酸-1-萘酯二钠



上述之磷酸单-1-萘酯悬浮于二倍重的冷水中, 用 10% NaOH 中和至 pH 为 9, 脱色 (60°C) 滤清, 减压浓缩至出现结晶, 再用乙醇冲析出来, 滤出、干燥。

此方法适用于一系列磷酸酯的合成, 如: 磷酸苯酯二钠、磷酸对硝基苯酯二钠、磷酸-2,4-二氯苯酯二钠。

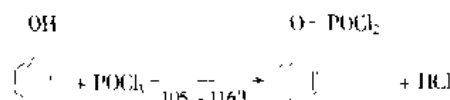
用下面方法也能得到很好的产率。



在较低温度, 将吡啶加入至等摩尔的三氯氧磷及 1-萘酚的苯溶液中去, 反应完全后, 用冷水洗去盐酸吡啶同时水解, 依苯的用量, 磷酸单萘酯从苯溶液 (冷后) 析出结晶。

磷酸苯酯二钠 分子量 254.10, 白色有丝光泽的絮状结晶 (含 2 结晶水), 极易溶于水, 易溶于乙醇, 难溶于丙酮, 不溶于苯。

① 二氯化磷酸苯酯 沸点 $130 \sim 132^{\circ}\text{C}$ ($2.6 \sim 2.7\text{kPa}$)。



10L 三口烧瓶 (已于 100L 搪瓷反应罐中扩大 10 倍生产) 配置机械搅拌、温度计、分液漏斗及回流冷凝器, 用电热套加热。

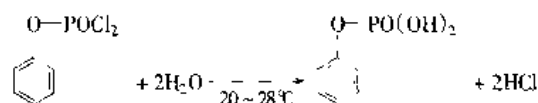
烧瓶中加入 9kg (58mol) 三氯氧磷, 搅拌着、于半小时左右从分液漏斗加入 1.84kg (20mol) 熔化的苯酚。开始加热, 当加热至 100°C 左右, 有大量 HCl 放出, 继续回流 10h。回收 POCl_3 至反应物温度达 200°C 冷后减压分馏, 收集 $130 \sim 135^{\circ}\text{C}$ (3.3kPa) 馏分^①, 得

3.8kg (80%)。

附注

① 头分很少，沸点很稳，蒸馏残液约 600ml (占 1/6) 为氯化磷酸二苯酯。

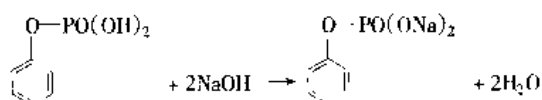
② 磷酸单苯酯



10L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计、分液漏斗，外部用冰水浴。

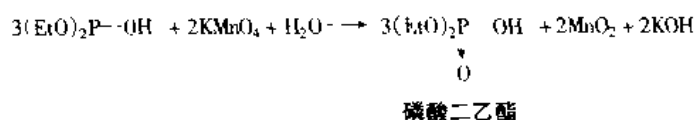
烧瓶中加入 2L 水，控制反应温度 22 ~ 28℃、搅拌着、从分液漏斗慢慢加入 2.9kg (14mol) 二氯化磷酸苯酯，加完后再搅拌 2h，倾于 5L 烧杯中，于冰浴中放置过夜、滤出结晶，风干后基本上无 HCl 气味方可使用，得 2.2kg (90%)。

③ 磷酸苯酯二钠



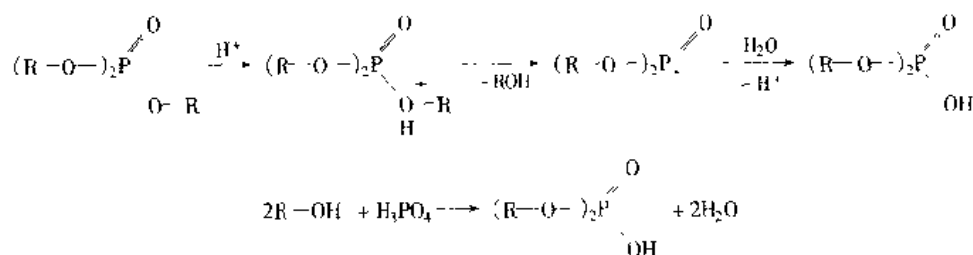
5L 烧杯中加入 350ml 水及 520g (3mol) 磷酸单苯酯，搅拌下加入 400g 30% NaOH 溶液；再加入 1.22kg (7mol) 磷酸单苯酯，搅拌下加入 940g 30% (7mol) 苛性钠溶液，中和温度控制 55℃ 以下，最后调正 pH 约为 9，加入 100g 无铁的活性炭于 50℃ 搅拌半小时（很容易从棕色脱至无色）于 60℃ 水浴上减压蒸发至刚刚出现结晶，立即倾入于滤清的 5L 丙酮中，充分搅拌、次日滤出，用丙酮浸洗一次，风干后得 2.2kg (86%)。

磷酸酯可以从亚磷酸酯氧化制得，亚磷酸酯的磷原子有未共用电子对，能接受氧原子形成配键；在水或丙酮溶液中，在较低温度 (< 25℃) 用 KMnO_4 氧化（也可用 H_2O_2 ）调正酸度及浓缩后用苯提取。为防止水解，向反应物中添加碳酸氢钠或硫酸镁以中和反应生成的 KOH。

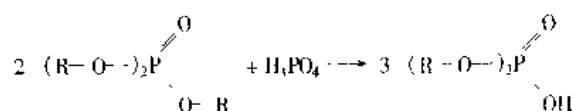


五氧化二磷与欠量的醇在低温作用，得到单酯和二酯的混合物，低温下避免了三酯生成。反应产物中有以下成分：过量未反应的五氧化二磷、磷酸、磷酸单酯、磷酸双酯；它们的分离方法如下：水中，在酸性 pH2 不溶的部分是二酯；分净后水溶液部分中和，减压浓缩后用乙醚提取出单酯。

酯交换，磷酸酯与 100% H_3PO_4 共热，依原料配比可制得磷酸单酯为主或以磷酸二酯为主的产物。在交换中，原料配比为理论量；反应温度 < 150℃ 反应缓慢，> 170℃ 有消除反应发生，生成烯。如下式：



总式：

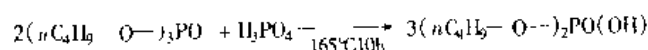


磷酸二丁酯及磷酸单丁酯

单丁酯：与水互溶，溶于乙醇，尚可溶于乙醚。

二丁酯：稍粘稠，难溶于水，易溶于苯。

方法一：



15L烧瓶中加入用1.34kg (85%) 工业磷酸及0.5kg 五氧化二磷制成的1.84kg (19.5mol) 100%磷酸，加入10.64kg (40mol) 磷酸三丁酯，混匀后于文火上 $165^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ 加热保温10h (反应温度很重要) 反应物呈微沸状。冷后倾入于40L水中，控制 35°C 以下用氨水中性和至 pH9，以8L苯分两次提取未反应的三丁酯^①。水层脱色滤清，以 $d_{1.14}$ 硝酸酸化至 pH2，至加酸时不再出现浑浊。次日分取二丁酯油层，水洗8~10次 (冬季) 以除尽单酯，得浅棕色油8kg (其中二酯85%；单酯<1%；其他中性物质10%~15%)^②。

至此，真空脱水，脱色滤清即为成品，因中性物不合格，可用苯再提取。

8kg以上产品加入60L水，以浓氨水中性和至 pH 约为9。以8L苯分两次提取中性物，水层滤清，以硝酸酸化，分取下面二丁酯，水洗三次。最后真空干燥至 105°C (2.6kPa) 脱色过滤，得合格品^③6kg (50%) 纯度>98.0%，单酯<1.0% (实际只为痕迹量)。

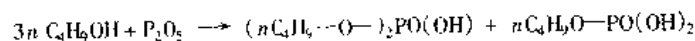
附注

① 如果用16L苯分五次提取，可以完全不含中性物。

② 原先认为中性物质是苯和水，在真空下加热至 105°C (2.6kPa) 取样测定含量仍不合格，但不能判定是三酯；又继续真空脱除至 115°C (2.6kPa)。此时又缓慢地馏出，此时认为可能是三酯，才决定向下用苯作提取操作。

③ 产品规格：纯度>98.0% (电位滴定)，单酯<1.0%，相对密度 $d_{20}^{20} 1.055 \sim 1.069$ ， $n_D^{20} 1.427 \sim 1.429$ ，氯化物 (Cl^-) <0.005%，乙醇溶解试验合格。

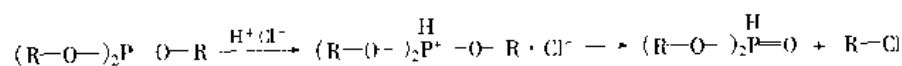
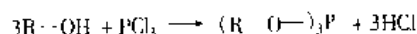
方法二：



5L三口烧瓶中加入500g (3.5mol) P_2O_5 及2L无水乙醚，搅拌着、维持 30°C 以下于4h左右滴入560g (7.5mol) 无水丁醇，加完后搅拌下回流1h，冷后过滤，回收乙醚，向剩余物中加入4L冰水，充分摇动，静置分出下层磷酸二丁酯，得500g (36%) $d_{20}^{20} 1.055 \sim 1.060$ 。

水层用乙醚或苯提尽残留的二丁酯，在冷却下以苛性钡中和至 pH 7~8，滤去磷酸钡，滤清后以 H_2SO_4 调正至 pH2，滤清后减压浓缩，用乙醚提取单丁酯，以无水硫酸钠干燥后回收乙醚，得单酯120g。

(2) 亚磷酸酯 三氯化磷与醇作用首先生成亚磷酸酯，同时放出氯化氢；由于亚磷酸酯的磷原子有未共用电子对，它容易被氧化或接受一个阳离子；接受质子发生烃基分裂——脱烷基反应。事实上，氯化氢很容易和它发生脱烷基反应，约80%~90%发生了脱掉一个烷基生成氯烷和亚磷酸二酯。如萃取剂 p-204 亚磷酸二异辛酯的合成。如若和溴氢酸或盐酸一起回流，可以完全脱掉烷基。



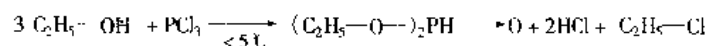
亚磷酸二酯可以互变异构



为了制取亚磷酸二酯把 PCl_3 在低温加入至无水醇中，赶除 HCl 后真空蒸馏，这可以避免进一步的脱烷基反应。

亚磷酸酯 $(R-O)_3P$ 的制取必须严格防止 HCl 参加反应而脱去烷基, 为此, 要在低温使 PCl_3 作用于醚或苯溶液中的醇和叔胺 (或氨) 的混合物, 叔氨作为质子的捕获剂。由于亚磷酸酯对氧 (空气) 敏感, 必须采用氮气保护下的真空蒸馏。产品中总会有不多的脱烷基产物及其他酸性物质, 为得到品质优良的亚磷酸酯, 须和铝屑一起保温后再重新蒸馏。

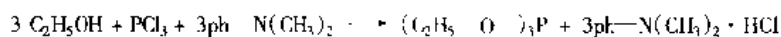
亚磷酸二乙酯 分子量 138.10, 在热水中分解, 沸点 $87^\circ C$ (2.6kPa), 相对密度 $d^{20} 1.0720$, 折射率 $n^{20} 1.4101$ 。



10L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计、分液漏斗及回流冷凝器接 HCl 吸收装置, 外用冰盐浴冷却。

烧瓶中加入 5.6kg (120mol) 乙醇 (应使用无水乙醇) 冷却维持在 $5^\circ C$ 以下, 搅拌着、慢慢滴入 4.14kg (30mol) 三氯化磷, 放出的氯化氢用水吸收。加完后升至室温再搅拌 3h。次日, 通入空气赶除 HCl , 沸水浴加热进一步赶除, 冷却后, 减压分馏, 收集 $68 \sim 75^\circ C$ (1.3kPa) 馏分, 得 2.0kg (50%)。

亚磷酸三乙酯 分子量 166.16, 沸点 $157.9^\circ C$, 相对密度 $d^{20} 0.9629$ 。

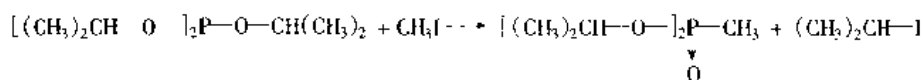


151.8g (3.3mol) 无水乙醇, 399.3g (3.3mol) N,N -二甲基苯胺^①及 200ml 无水乙醚, 搅拌着、在冰浴冷却下于 1h 左右、将 151.2g (1.1mol) 三氯化磷及同体积的无水乙醚溶液慢慢加入, 反应当中要用无水氯化钙干燥管保护以防湿气侵入, 加完后于室温放置 2h, 滤除析出的 N,N -二甲基苯胺盐酸盐, 用无水乙醚冲洗一次, 洗液与滤液合并, 以无水硫酸钠干燥后回收乙醚, 剩余物减压分馏, 收集 $48^\circ C$ (1.6kPa) 馏分, 得 124g (73%)。

附注

① 工业生产已使用苯作溶剂, 用氨代替 N,N -二甲基苯胺。

甲基磷酸二异丙酯 分子量 180.17。



2L 三口烧瓶中加入 284g (2mol) 碘甲烷, 安装高效水冷凝器及滴液漏斗; 滴液漏斗中加入 416g (2mol) 亚磷酸三异丙酯。

先加入约 50ml 亚磷酸三异丙酯, 加热至放热反应开始, 停止加热; 用反应热维持反应物沸腾慢慢将其余的亚磷酸酯加入; 在将近加完时, 放热不足以维持回流时应予以加热, 加完后再加热回流 1h。稍冷, 将回流冷凝器改换为分馏 (70cm) 装置, 大量碘代异丙烷在 $85 \sim 95^\circ C$ 蒸出。剩余物减压分馏, 先在不高的真空下蒸尽残余的碘代异丙烷, 共收到 310g 剩余物真空蒸馏, 除少量头分外, 其余几乎全部在 $51^\circ C$ (0.133kPa) 蒸出, 得无色产品 308 ~ 325g (85% ~ 90%) 相对密度 $d^{10} 0.997$, $d^{24} 0.985$, 折射率 $n^{20} 1.4101$ 、 $n^{25} 1.4081$ 。

3. 亚硝酸酯

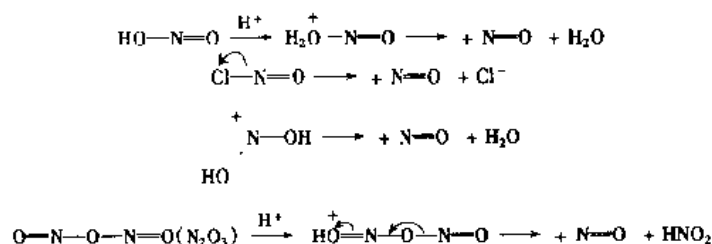
亚硝酸酯是醇的 O -亚硝基化合物, 为无色或淡黄色液体, 不溶于水; 沸点比相应的醇较低; 为安全起见, 较大分子的亚硝酸酯只采用减压蒸馏, 或其他方法处理。亚硝酸酯容易挥发并有较大的毒性, 操作场所要有良好的通风。

醇与亚硝酸反应, 虽然在酸介质中, 参加反应的是 $R-OH$, 而不是 $R-OH_2^+$ 。

亚硝酸作为亲电试剂。当酸的浓度很低时可能有 N_2O_3 参加反应; 酸 (HCl) 的浓度很高

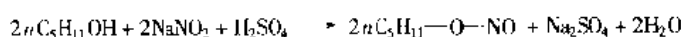
时,也可能有 $\text{Cl}-\text{N}=\text{O}$ 或 $\text{H}_2\text{N}=\text{O}^+$ 参加反应。

作为亲电试剂进攻的、大部分是它们的分解产物 $+\text{N}=\text{O}$, 如下式:



$\text{N}^+=\text{O}$ 亚硝基正离子是很弱的亲电试剂,由于醇的烷基的推电子作用,只与醇完成 *O*-亚硝化;在酚类中,芳核分散了氧原子的自由电子,不能在酚的氧原子发生亲电的亚硝化,而是在酚羟基的对位,当对位被占据时在邻位发生 *C*-亚硝化。

亚硝酸正戊酯^① 分子量 117.15, 淡黄色液体,几乎不溶于水,与醇、醚互溶,沸点 104.5°C , 29°C (5.3kPa), 相对密度 $d^{20}_4 0.8817$, 折射率 $n^{20}_D 1.3851$ 。



1L 烧杯中加入 160g (2mol) 正戊醇及 140g (2mol) 亚硝酸钠溶于 300ml 水的溶液。安装机械搅拌、温度计及分液漏斗。内加冰、控制 5°C 以下、用分液漏斗从液面下慢慢加入 200ml 水及 100g (1.02mol) 浓硫酸配成的稀溶液,加完后继续搅拌 10min, 分出油层、用食盐水洗二次、用无水硫酸钠干燥、减压分馏,收集 29°C (5.3kPa) 馏分,得 187g (80%)。

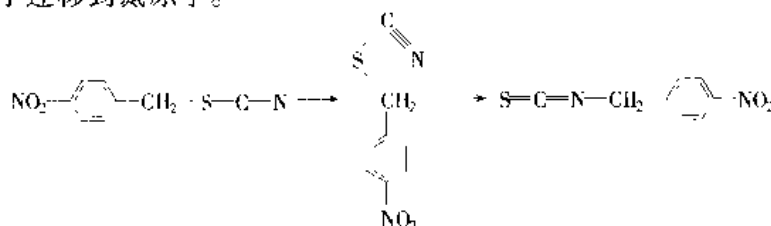
附注:

① 亚硝酸酯有毒、引起头晕和扩张心脏血管,亚硝酸酯应干燥冷藏,不宜久存;它分解出水、氮的氧化物、戊醇聚合物

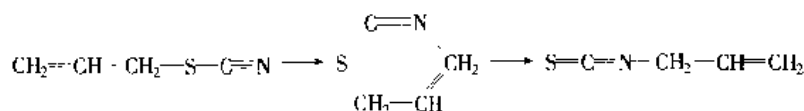
4. 硫氰酸酯及异硫氰酸酯

硫氰酸、异硫氰酸为互变异构 $\text{S}-\text{C}\equiv\text{N} \rightleftharpoons \text{S}=\text{C}=\text{N}^-$ 是双负离子;硫原子有更大的亲核性,与碳正离子(或电正中心)作用,得到硫氰酸酯。硫氰酸酯仅仅由于受热即可重排为异硫氰酸酯。

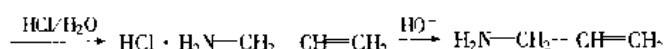
硫氰酸酯的制法可以从硫氰化钠(或钾)与硫酸酯、磺酸酯或活泼卤代烃在水或醇介质中共热制得;当加热至更高的温度则重排为异硫氰酸酯,这个重排和硫氰酸与异硫氰酸的互变异构时的质子移变一样;迁移基上的拉电子取代基使重排变得容易。迁移是分子内进行的,烃基从硫原子迁移到氮原子。



硫氰酸丙烯酸酯很容易重排,它水解得到丙烯基胺。



协同重排

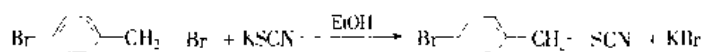


丙烯基胺

活泼卤代烃可以方便地在醇溶液中和硫氰酸钠作用,得到高产率的硫氰酸酯。如果使用硫

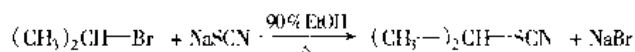
氰化铵，产率要低得多。

硫氰酸对溴苄酯 分子量 228.1。



2L 三口烧瓶中加入 122g (1.25mol) 硫氰化钾及 500ml 乙醇，搅拌均匀，搅拌着、于 10min 左右加入 250g (1mol) 对溴苄溴，慢慢加热至沸，立即析出溴化钾结晶。搅拌下回流 1h，稍冷后滤除溴化钾（含部分 KSCN）并用热乙醇冲洗三次；滤液及洗液合并，回收乙醇至剩 300ml 左右，加入至 1L 水中，充分搅拌半小时，放置过夜。次日倾去水，结晶部分为 230~240g (~100%)。

硫氰酸异丙酯 分子量 101.17，无色液体，不溶于水，沸点 152~153℃，相对密度 d^{20}_4 0.9784。

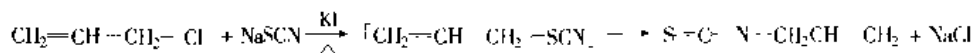


3L 三口烧瓶配置机械搅拌、分液漏斗及回流冷凝器，外用电热套加热。

烧瓶中加入 445g (5.5mol) 硫氰化钠，1.25L 90% 乙醇，开动搅拌并加热至回流，慢慢加入 615g (5mol) 溴代异丙烷，溴化钠立即析出，加完后再回流 6h。冷后滤除 NaBr，以 250ml 乙醇冲洗；洗液与滤液合并，蒸除乙醇，产物再用 0.5L 水洗一次，用无水硫酸钠干燥后分馏，收集 146~151℃ 馏分，得 320~325g。

将回收乙醇，剩余物与中间馏分一起再分馏，又得 55~65g。前后共得产品 385~400g (76%~79%)。

异硫氰酸丙烯酯 分子量 99.16，对皮肤粘膜有刺激性，有催泪性，沸点 150.7℃，相对密度 d^{15}_4 1.0155。



10L 三口烧瓶安装机械搅拌，100cm 球形回流冷凝器，分液漏斗，外用水浴供加热用。

烧瓶中加入 2.25kg (~27mol) 硫氰化钠及 2.25L 水，加热溶解后再加入 60g 碘化钾及 2.25L 乙醇。维持 45~50℃、搅拌下于 2h 左右加入 2.0kg (26mol) 氯丙烯，加完后加热保持微沸 15h，冷后加入 3L 水以溶解析出的氯化钠，此时产物在上层，吸去下面水层；再加入 3L 水搅洗，此时产物在下层，分出^①，以无水硫酸钠干燥后蒸馏，收集 144~147℃ 馏分，得 2.0kg (80%)。

附注

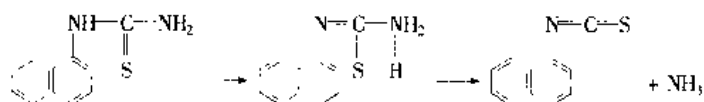
① 为制丙烯基硫尿可直接使用，它已经重排为异硫氰酸丙烯酯。

异硫氰酸酯 $\text{R}-\text{N}=\text{C}=\text{S}$

因从硫氰酸酯重排为异硫氰酸酯的方法受到烃基电效应的影响而受到限制；也常用硫尿衍生物分解法—酸性分解或热分解—这是从异硫氰酸酯的胺（氨）加成制取硫尿衍生物的逆反应。烃基硫尿很容易从伯胺和二硫化碳加成及脱去硫化氢制得，检查放出硫化氢的情况可推知反应进行的情况。

芳硫尿衍生物在熔点的温度即有 NH_3 脱出，得到异硫氰酸酯；异硫氰酸酯与氨加成得到芳硫尿衍生物；因为 NH_3 脱出反应体系，所以反应能进行到底，主要副反应是连续加成。

异硫氰酸-1-萘酯 分子量 185.25，白色针状结晶，不溶于水，熔点 58℃。

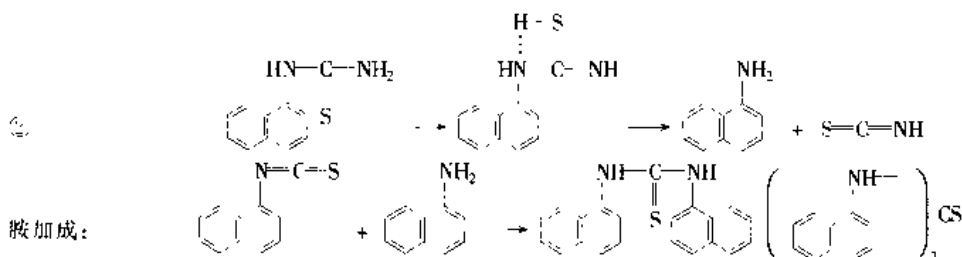


500ml 烧瓶中加入 16.2g (0.08mol) α -萘硫脲及 180ml 新蒸过的无水氯苯, 加热回流 8h, 回流开始就有 NH_3 放出, 减压回收氯苯; 剩余物冷后即结晶^① (不滤出) 用 120ml 己烷或石油醚提取 (4 \times 30ml) 不溶的部分是 α -萘硫脲及二萘硫脲^②, 提取液合并, 蒸去溶剂, 得 12.7 ~ 13g (86% ~ 88%) 熔点 58 ~ 59℃。

附注

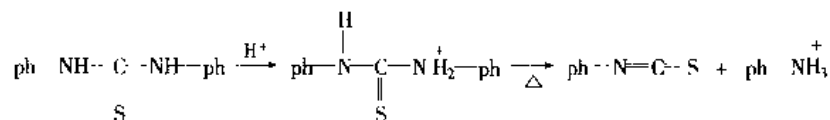
①. 采用完全相同的方法制取下列异硫氰酸酯的产率如下:

苯基	8h	44%	邻氯苯基	8h	46%
对溴苯基	8h	78%	2-萘基	10h	70%
4-联苯基	6h	49%	9-菲基	10h	70%



芳硫脲衍生物可与无机酸共热, 同时作蒸馏, 蒸出生成的异硫氰酸酯, 以减少它被水解

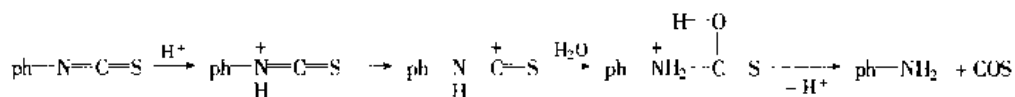
异硫氰酸苯酯 分子量 135.18, 无色, 久存变暗, 熔点 -21℃, 沸点 218℃, 相对密度 d^{16}_4 1.135, d^{24}_4 1.1297, n^{20}_D 1.6515。



15L 烧瓶中加入 2.3kg (10mol) 二苯硫脲及 8L 25% 盐酸, 作蒸馏用的弯管接冷凝器, 以随时蒸出异硫氰酸苯酯减少水解^①, 当沸腾 2h 后, 反应物中有油状物生成, 继续蒸馏至无油珠馏出为止, 约 6 ~ 7h 完成。向馏出物中加入 1/3 体积水^②, 分出油层, 得 920g (68%)^③。

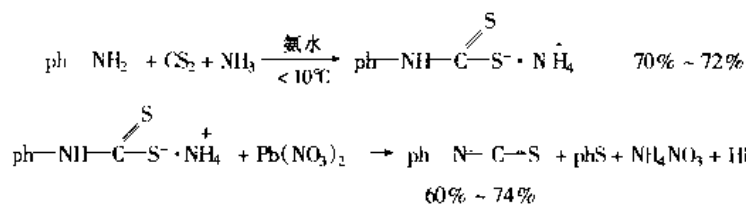
附注

①. 水解副反应



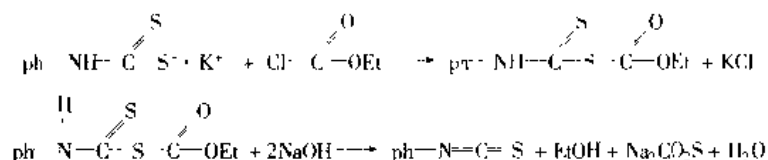
②. 分出油层后, 酸水调正浓度后用于下次合成。

③. 纯二苯硫脲得到此产率。

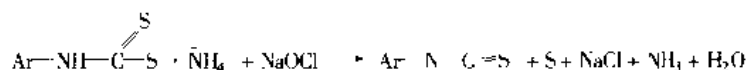


胺与二硫化碳在碱作用下加成, 制成氨基二硫代甲酸钠盐, 它同氯代甲酸酯反应后, 用

苛性钠溶液水解并水汽蒸馏，脱去醇及硫代碳酸气，能得到较好的产率。

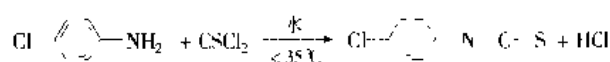


又



伯胺和硫代光气的反应— CSCl_2 (桔红色液体)，强刺激性；沸点 $73 \sim 75^\circ\text{C}$ ，相对密度 $d^{15}_{40} 1.508$ 。在较低的温度硫代光气对水稳定；伯胺与硫代光气在水或丙酮溶液中加入及脱去氯化氢，几乎定量地生成异硫氰酸酯。

异硫氰酸对氯苯酯 分子量 169.65，无色低熔点结晶，遇光及空气变为棕黄，熔点 45°C ，沸点 $249 \sim 250^\circ\text{C}$ 。

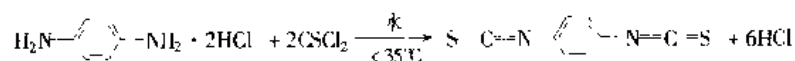


10L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计；另一口用皮管与通风橱相通。

烧瓶中加入 3.5L 水和 249g (165ml, 2.16mol) 硫代光气，用强烈搅拌把沉在下面的硫代光气搅起来、打散开，于 1h 左右慢慢加入 255g (2mol) 对氯苯胺，加完后再搅拌 1h，分出深棕色的油状物，水蒸气蒸馏，蒸出未作用的硫代光气，然后收集馏出的产品，冷后即凝，用 2 倍乙醇重结晶，得 245 ~ 275g (72% ~ 81%) 熔点 $44 \sim 45^\circ\text{C}$ 。

乙醇可以分解掉过剩的硫代光气。

1,4-二异硫氰酸苯酯 分子量 192.26，白色针状结晶，可溶于乙醇、易溶于苯及热乙酸^②，熔点 131°C 。



10L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计，另一口用皮管与通风橱相通。

烧瓶中加入 3.5L 水及 330g (80% 2.3mol) 硫代光气及 400ml 苯，开动搅拌，控制 35°C 以下慢慢加入由 500ml 水中加入 200ml 盐酸 (d 1.15)，加热，再加入 108g (1mol) 对苯二胺，加热溶解，脱色过滤^①，配制的溶液。

加完后再搅拌 2h，搅拌下加热回收苯，冷后滤出针状结晶，干后得 192g (~100%) 外观淡黄色，熔点 $128 \sim 130^\circ\text{C}$ 。

精制：以上粗品溶于 250ml 苯中^② (1.2V/W) 脱色过滤、冷后滤出结晶，用冷苯冲洗，得白色产品 100g (52%) 熔点 $129 \sim 131^\circ\text{C}$ 。

附注

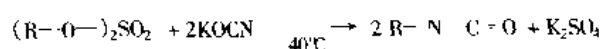
① 如果对苯二胺盐酸盐不作脱色处理，其颜色全部进入到粗品中来，使粗品为棕色，不便精制

② 用 5 倍体积热乙酸精制，在加热时则发生加成，用苯精制能得到很好的效果

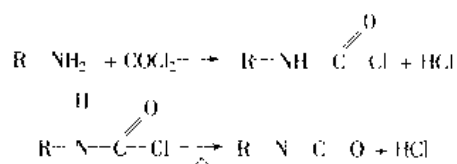
5. 氰酸酯和异氰酸酯

异氰酸酯 $\text{R}-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ 相邻的双键具有加成活性使其广泛用于合成。

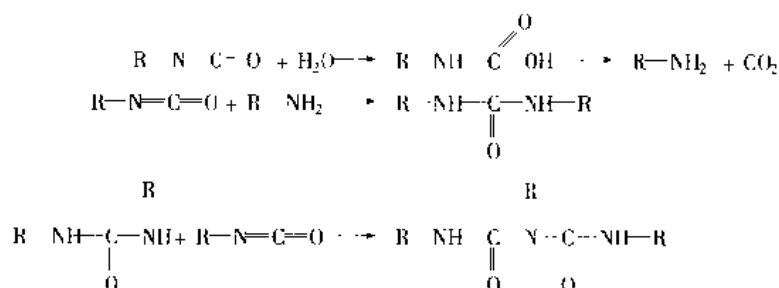
老方法是用硫酸酯与氰酸钾共热。



工业制法是使用光气；和使用硫代光气合成异硫氰酸酯一样，是方便的异氰酸酯的合成方法，在液相中要使用无水溶剂，反应如下式：

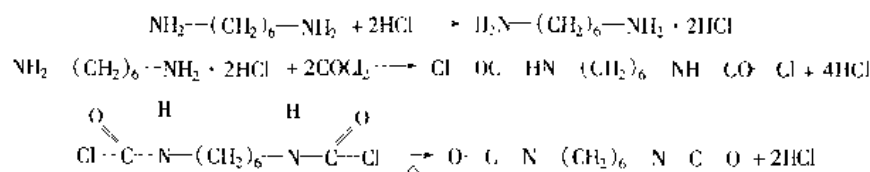


水的存在及高温都会导致生成聚合物（连续加成）、其他有活泼氢的胺、醇、酸等也能发生加成，



在液相反应中，常使用的溶剂如：二氯苯、戊苯、硝基苯，收率一般为90%~95%，反应温度对反应发生很大影响，过高的反应温度会使异氰酸酯与胺发生加成反应，如：1,6-己二胺盐酸盐在戊苯中180~185℃与通入的光气反应，得到>84%收率的六次甲基-1,6-二异氰酸酯；在205℃反应，则80%发生了聚合反应。

六亚甲基-1,6-二异氰酸酯 分子量168.2，无色液体，有毒，与水、醇、酸、胺加成，与多种溶剂互溶，沸点120~125℃（1.3kPa），相对密度 d^{20}_{40} 1.0528，折射率 n^{20}_D 1.4585。

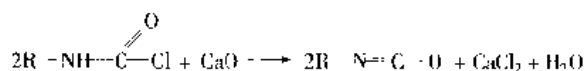


① 盐酸盐：1L烧杯中加入145ml甲醇及116g（1mol）1,6-己二胺，于30℃以下，搅拌着慢慢加入175ml（2mol）浓盐酸（ $d_{1.19}$ ），将此溶液加入至2L丙酮中；冷后滤出，以100ml丙酮冲洗，干后得170~187g（90%~99%）熔点243~246℃，（>200℃有升华）虽然不太吸湿，也要彻底干燥。

② 二异氰酸酯：1L三口烧瓶安装机械搅拌、温度计、有分散头的光气导入管，回流冷凝器接吸收装置；用电热套加热。

烧瓶中加入94.5g（0.5mol）二盐酸盐粉末，500ml戊苯或四氢萘搅拌着加热至180~185℃（很好搅拌以混合气、固、液三相）保持180~185℃、以33g/h的速度通入无游离氯^①的光气，反应生成的HCl及未作用的光气从冷凝器上口排出引到吸收；这样，小心保持反应温度180~185℃之间^②反应8~15h（反应完成时间取决于搅拌及光气导入管的设计及导入速度。通气的管子可能被聚合物堵塞，用热甲醇可以方便地洗掉，再用反应用溶剂洗净甲醇后再用）直至不溶的盐酸盐消失、并且氯化氢停止冒出^③，冷后过滤，减压分馏，先回收溶剂（戊苯沸点65~75℃/1.4kPa）收集产品120~125℃（1.4kPa）馏分，得70~80g（84%~95%）相对密度 d^{20}_{40} 1.0528，折射率 n^{20}_D 1.4585。

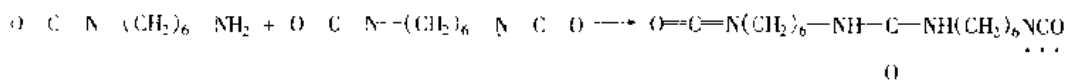
如果产品中包含氯化物（氨基甲酰氯）可用硝酸银乙醇溶液检查；按下法精制可以除去：50g产品同0.5g生石灰一起加热，再减压蒸馏。



附注

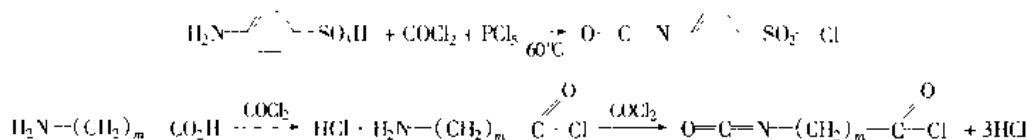
① 如果光气中含氯，反应现象仍属正常，但最后的产品已被污染，光气中氯可以这样鉴定：通过清洁的汞，如果没有汞步，说明光气是纯净的，不纯的光气可以使它通过两个棉籽油的洗瓶以净化之（氯气与不饱和键加成）。

② 更高的反应温度会导致生成聚合物，如果在四氢苯沸点 206°C 反应，最终得到 84% 的聚合物。



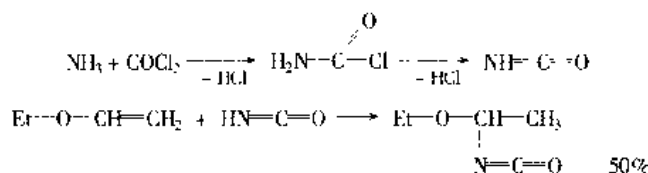
③ 氯化氢遇湿空气呈白烟，而纯净的光气无此现象。

其他胺，如：酰胺、磺酰胺、氨基酸与光气也发生同样的反应，生成异氰酸酯，反应中，羧基、磺基将被酰氯化。

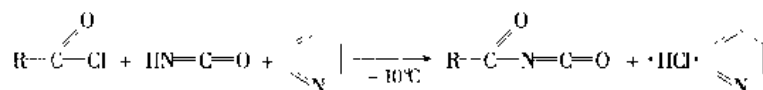


异氰酸与不饱和键加成

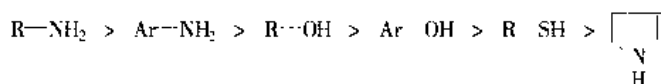
光气和氨作用生成异氰酸，它与烯烃加成生成相应的异氰酸酯；加成速度依 $\text{C}=\text{C}$ 的极化程度；又因 $\text{HN}=\text{C}=\text{O}$ 是个弱酸，一般产率不高（10% ~ 30%）但对于乙烯基醚^①的加成，能得到尚可的产率（50% ~ 80%）。



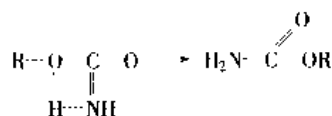
异氰酸在吡啶存在下与酰氯反应（有如胺在吡啶存在下与酰氯的反应）



异氰酸与亲核试剂（具活泼氢）的加成总是在碳原子上发生，是双分子反应，其加成难易有以下次序：



异氰酸与醇加成生成氨基甲酸酯

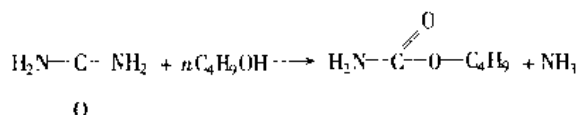


使用尿素加热脱去氨，生成二缩尿；在更高的温度还会和第三个尿分子脱去氨，生成三聚氰酸，因为酸能使反应催化，可能是通过异氰酸完成的。在氨基甲酸酯的合成中，反应温度的重大影响，酸催化反应以及操作的冷凝器下口有尿素凝结（异氰酸与氨加成）也说明是通过异氰酸的加成反应。

氨基甲酸丁酯 分子量 117.15，白色片状结晶，几乎不溶于水，易溶于乙醇及石油醚中，熔点 54°C，沸点 204°C（δd）^②。

① 乙烯基乙醚是从乙炔在较高温度（160°C）及 KOH 催化下与乙醇反应制取。

② 表示微量分解，下同。



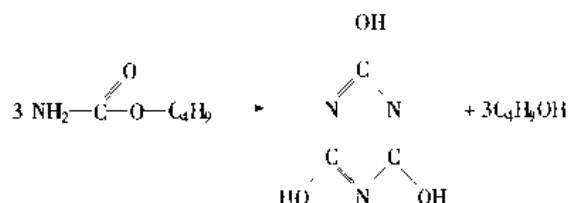
2L三口烧瓶中加入 1L 正丁醇及 150g (2.5mol) 尿素, 搅拌下加热至回流, 尿素溶解, 停止搅拌, 继续回流 48h^①, 反应一直有 NH₃ 放出, 至停止加热回流前放氨稍减 (反应物沸腾温度从开始的 120℃ 逐渐上升至 127℃) 常压回收丁醇至液温达 174℃^②, 稍冷倾出, 得 300g 剩余物 (理论量为 294g) 放冷得片晶, 但过滤不能滤除母液, 而是直接风干^③ (用纸吸去溶液) 得 250g。

精制: 收尽醇后用 1L 60~90℃ 石油醚提取 (不溶物是三聚氰酸 10~12g) 回收石油醚全液温 150℃, 最后减压收尽, 减压分馏, 收集 108~109℃ (2.4kPa) 馏分, 得 220g (75%) 熔点 53~54℃。

附注

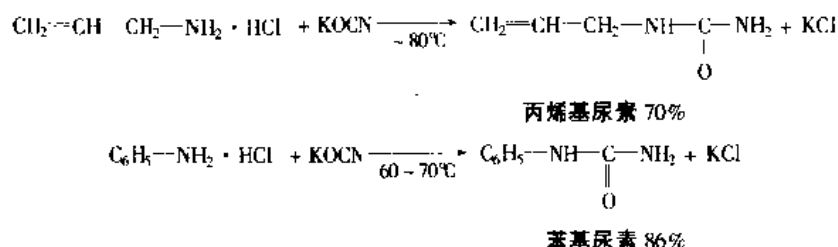
① 有氨基甲酸铵在冷凝器中结晶 (也可能是尿素)。

② 在沸点的情况 (204℃ 以上) 有少许分解, 在回收醇中也有此分解反应, 只是量不同; 因此, 在回收醇及处理废油时宜使用减压。在回收醇的后部分, 产品有夹带, 回收丁醇可用于下次合成。



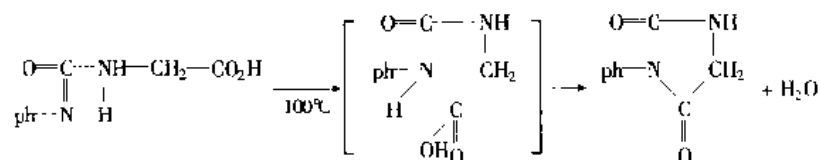
③ 所用的滤纸被母液吸满, 并更换了两次, 此处之风干处理似乎不必要, 应该在回收丁醇后减压分馏得出成品。

异氰酸与胺作用生成尿素的衍生物, 脂肪胺、芳胺的亲核性很强, 在 0~25℃ 即可与异氰酸完成反应, 得到较高的产率。异氰酸的来源是 KOCN, 与胺的盐在水溶液中反应。

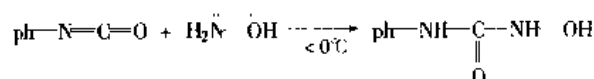


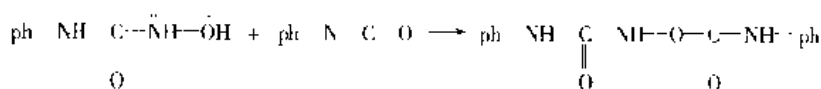
其他氨基化合物与异氰酸酯也发生同样的加成, 如: 仲胺、氨基酸 (钠盐)、羟胺及肼等。

甘氨酸与异氰酸苯酯在 100℃ 加热, 首先加成, 而后脱水环合。



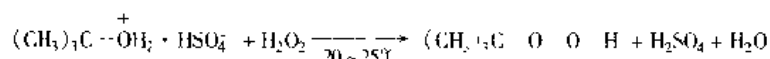
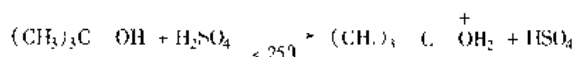
异氰酸苯酯加入到冰冷的、过量的羟胺溶液中 (羟胺有很强的亲核性) 生成尿素的 N-羟基化合物; 如果异氰酸苯酯过量, 则羟基作为亲核试剂继续加成。





四、过氧化物

叔丁基过氧化氢（过氧化氢叔丁烷） 分子量 90.12，无色液体，可溶于水（11%），与多种有机溶剂互溶，比较稳定，在蒸馏的温度下分解，与苛性钠反应生成叔丁基过氧化钠，能析出结晶或溶于水。遇浓硫酸发生爆炸性分解。熔点 6℃，沸点 80~90℃，35~37℃（23kPa），相对密度 d_4^{20} 0.8960，闪点 12.8℃（闭杯），18.3℃（开杯），分解点：减压 34℃（27kPa），常压 89℃。活性炭（含铁）能帮助它分解放出氧，在酸存在下温度较高时不稳定。



500L 陶缸中加入 50L 水，搅拌着、慢慢加入 250kg 浓硫酸，搅匀，放置过夜，次日测相对密度 d_4^{20} 1.72。如密度超出，可加些冰块以调整之。

300L 容积搪瓷反应罐中加入 100kg（85% d_4^{20} 0.825，1140mol）叔丁醇，搅拌及冷却控制 25℃ 以下慢慢加入 150kg（ d_4^{20} 1.72）冷的稀硫酸，约 7h 可以加完，冷却备用。

氧化：500L 搪瓷反应罐中加入 162kg（27% 1280mol）双氧水，搅拌并冷却控制反应温度 20~25℃ 之间，将上述之酸式酯于 5h 左右慢慢加入（绝不可快），加完后再搅拌 1h，于 20℃ 左右冷却过夜或 2~3h 后分出产品，得 75~80L（含量 72%~78%，产率 63%~67%）搅拌着、慢慢加入工业碳酸钠调整产品 pH 约 5，分出，以无水硫酸钠干燥过夜。滤出即为工业品级。

混合物的分离：预先配制出 10% NaOH 溶液。

25kg NaOH 溶于 195L 水中，冷后备用。

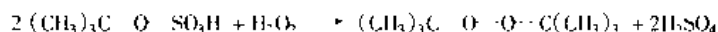
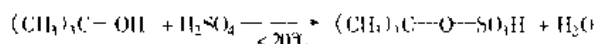
将上述之过氧化氢混合物 80L 加入于 300L 容积的搪瓷反应罐中，控制 25℃ 以下，搅拌着，将上述苛性钠溶液慢慢加入（放热较大），立即生成钠盐，而又溶解，如碱液太浓则析出结晶（此浓度不会析出结晶），加完后再搅拌半小时，冷却并静置 3h，分出上面油层得 18L 为过氧化二叔丁基粗品^①，单独保存处理

基本清亮的水层移入 300L 容积的反应罐中，控制 25℃ 以下。用 60% H_2SO_4 酸化至 pH 约为 3，搅拌 10min，静置 3h，分出上面油层得 55~59L，用无水硫酸钠干燥 4 次（每次都要过夜）最后滤出，得 50~55L， d_4^{20} 0.8930。

附注

① 过氧化二叔丁基的处理：用 10% NaOH 搅洗 2 次

过氧化二叔丁基 分子量 146.22，无色液体，不溶于水，易燃、易爆，遇浓硫酸发生爆炸性分解，沸点 80℃，相对密度 d_4^{20} 0.794，折射率 n_D^{20} 1.389。



同时在两个 10L 三口烧瓶配制如下溶液：

10L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计及分液漏斗，用冰盐浴冷却（两套）。

其中一个烧瓶中加入 1.42kg 70% H_2SO_4 ，控制 20℃ 以下，搅拌着、慢慢加入 2.22kg（30mol）无水叔丁醇，冰冷至 -5~-7℃ 备用。

另一个烧瓶中加入 1.8L 22%~24% 的双氧水 (27% 的双氧水用 1.5L、11.8mol)，冰盐浴冷却在 10℃ 以下慢慢加入 3.48kg 浓硫酸^①，冷至 -3℃ 备用。

合成：将上面硫酸叔丁酯冷至 -7℃，边搅拌边将过氧化氢硫酸溶液于 7min 左右加入 1L，反应物由 -5℃ 上升至 3℃。

再于 10min 左右加入 1L，反应物由 3℃ 上升至 10℃，仍要很好地冷却。

再于 10min 左右加入 1L，反应物由 10℃ 上升至 20℃，仍要很好地用冰盐浴冷却，维持 20℃ 以下将剩余的过氧化氢硫酸溶液加完 (反应物曾上升到 23℃ 片刻)，加完后再搅拌 1~2min^②，立即用大分液漏斗分出油层，水洗 3 次，以无水硫酸钠干燥，得 1.5~1.7kg (70%~77%) 外观淡黄，相对密度 d_{40}^{20} 0.7960~0.7970^③，折射率 n_{20}^{20} 1.389~1.391。

附注

① 其他注意事项：硫酸的用量不能再少，操作时间不宜太长，否则产率大幅度下降。

② 过氧化物在酸中不稳定，合成的关键是反应温度和反应时间；它允许温度稍高、但要时间短些，经多次试验形成本方法。又例如：使用上法，用 3mol 叔丁醇的小量试验中，加过氧化氢硫酸溶液的时间仅用了 5min，反应温度上升到 23℃，又很快降下来，产率达 98%。

③ 如产品的密度高出，是含过氧化氢叔丁烷之故，可用 5% NaOH 洗掉。

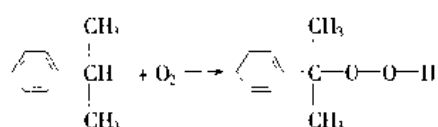
过氧化氢异丙苯 分子量 152.20，无色液体，几乎不溶于水，与多种有机溶剂互溶，闪点 80℃，沸点 53℃ (0.01kPa)，相对密度 d_4^{20} 1.0619，折射率 n_{20}^{20} 1.5242。

本品尚属稳定，在无机酸中受热分解成苯酚和丙酮；剧烈分解可发生着火和爆炸。

购入工业商品为含量 $\geq 80\%$ (实测含量 79%)，相对密度 d_4^{20} 1.037~1.0385，折射率 n_{20}^{20} 1.519，商品的其他主要成分是异丙苯，精制方法是采用制成过氧化氢异丙苯的钠盐以和异丙苯分离，含量达 $> 96\%$ 。

300L 容积的搪瓷反应罐中 (开口)，加入 55L (68.8kg, 25%，相对密度 $d_{1.25}$ 430mol) 苛性钠溶液，冷却控制 25℃ 以下^①，搅拌着、慢慢加入 55kg (约 290mol) 过氧化氢异丙苯粗品，加完后再搅拌 10min，然后加入约 180L 水^②，搅匀后放置 2h 使分层清楚。分取下面水层；于另一 300L 搪瓷反应罐中，控制 25℃ 以下，慢慢加入 26kg (430mol) 乙酸配成的 50% 乙酸^③ 中和至 pH~6，放置 1h 后使分层清楚，分取上面油层，水洗 3 次，以无水硫酸钠干燥 3 次^④，滤出，得 30kg (68%)，含量 $> 96\%$ ^⑤，相对密度 d_{20}^{20} 1.0587~1.0588，折射率 n_{20}^{20} 1.5147。

可按下列法将异丙苯氧化：



10L 三口烧瓶中加入 5L 异丙苯，油浴加热至 120~125℃，加入 50g 很好粉碎的无水碳酸钠，安装插底的通气管、温度计及回流冷凝器。维持 120~125℃ 通入氧气至测定过氧化氢异丙苯的含量达 25%~30%。

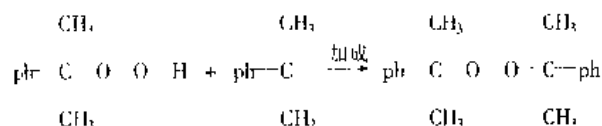
测定方法：0.20ml 反应物加入至 100ml 容积的磨口锥形瓶中，加 15ml 乙酸及 5ml 40% KI 溶液，于暗处放置 20min，以 0.05mol/L $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 标准液滴定至终点。

1.00ml 0.1 N $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \approx 7.61 \text{ mg}$ 过氧化氢异丙苯

提纯和分离：将上面的反应物控制 15~20℃^①，搅拌下加入至 3.2kg 25% (17.5mol) 苛性钠溶液中。在冰浴中冷却或种晶，很快就有结晶析出，冰冷 3~4h 使结晶完全，滤出结晶^②，以 1L 20% NaOH 冲洗、再用 0.5L 洗压，干后得 1.7kg 过氧化氢异丙苯钠盐。

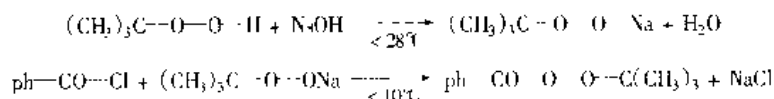
火或爆炸。

过氧化二异丙苯 分子量 270.37, 无色低熔点结晶, 不溶于水, 易溶于乙醇、乙醚及苯中, 对光及热不稳定, 熔点 39°C , 120°C (d)。



1.22kg (8mol) 过氧化氢异丙苯与 1.2kg (8.8mol) 枯木醇 (α, α -二甲基苄醇) 相混合, 开动搅拌, 加入 0.5kg (5.5mol) 粉碎了的无水草酸, 于 $40 \sim 45^{\circ}\text{C}$ 保温搅拌 6h, 以生成 α -甲基苯乙烯, 然后加入 6ml 1% 高氯酸 (约 40mg HClO_4), 继续搅拌 4h 或更长, 当过氧化氢异丙苯含量降至 $< 0.5\%$ 可认为反应終了, 反应物为深黄色。加入 1L 50°C 热水以溶解草酸, 趁热过滤, 未溶的草酸用 500ml 热水洗, 趁热分出油层, 油层用 10% NaOH 中和至强碱性, 分去深褐红色水层。油层冰冷至 $0 \sim 5^{\circ}\text{C}$ 过夜使结晶完全, 趁冷滤出, 并以冰水洗压至无油珠滤下, 再用 1L 冰冷的甲醇冲洗, 风干后得 1.2kg (50%), 熔点 $38 \sim 41^{\circ}\text{C}$ (2°)。

过苯甲酸叔丁酯 分子量 194.23, 无色液体, 溶于多种溶剂, 易燃, 尚属稳定。熔点 8°C , 相对密度 $d_4^{20} 1.039 \sim 1.041$, 折射率 $n_D^{25} 1.4955$ 。



10L 三口烧瓶安装机械搅拌、温度计及分液漏斗, 外用冰水浴冷却。

烧瓶中加入 0.90kg (10mol) 叔丁基过氧化氢^①, 搅拌着、控制反应温度在 28°C 以下, 由分液漏斗慢慢加入 410g (10mol) 苛性钠溶于 4L 水的溶液; 如果仍有结晶, 可稍补加些冰水, 最后得到不甚清亮的溶液^②。如果静置后有油状物, 必须把它分离出去再进行以后操作。

控制上述钠盐溶液 $5 \sim 10^{\circ}\text{C}$, 搅拌着、慢慢滴入 1.41kg (10mol) 苯甲酰氯, 依冷却情况, $3 \sim 6\text{h}$ 可以加完, 加完后再搅拌 2h (反应物水层的 pH $2 \sim 3$), 加入 40ml 30% NaOH 调整至强碱性^③, 搅拌半小时, 再补加 80ml 30% NaOH 继续搅拌 3h, 控制最后仍为强碱性, 分出油层, 得 1.95 ~ 2.1kg^④。

精制: 2.1kg 未干燥的粗酯与 1.5L 10% NaOH 于 20°C 以下搅拌 3h, 分出油层, 以无水硫酸钠干燥后得 1.4kg (72%) $d_4^{20} 1.0373$ ^⑤

附注

① 未经分离的工业叔丁基过氧化氢, 可按含量为 70% 使用 1.3kg, 用碱处理后, 把过氧化二叔丁基及不多的叔丁基过氧化氢的混合物分离后即可使用。

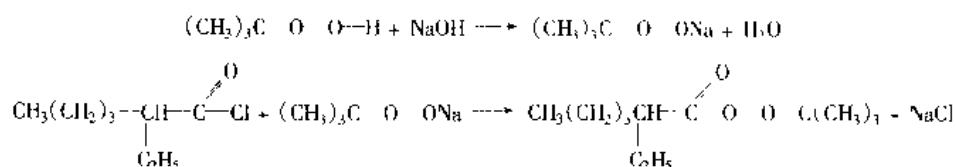
② 这样的碱量说明苯甲酰氯水解的并不多。

③ 用 80g 无水硫酸钠干燥后得 1.9kg $d_4^{25} 1.0142$; 清亮无色

④ 使用苛性钠处理后, 密度仍较低, 可能是从叔丁基过氧化氢中带过来未分离净的、虽然很少的过氧化二叔丁基 $d_4^{20} 0.794$, 它不会被洗掉, 但影响密度。可考虑使用干燥的叔丁基过氧化氢的钠盐结晶配制水溶液; 或者将前边的钠盐溶液滤清

曾使用过量的叔丁基过氧化氢 (1 比 1.35), 其产量与上述结果相同, 但其中含更多的叔丁基过氧化氢, 粗品的密度为 $d_4^{25} 1.0037$; 同样用碱处理, 其密度只达 $d_4^{25} 1.02936$; 可见, 完全洗净产品中的叔丁基过氧化氢也不太容易。碱洗液酸化后分离出少量苯甲酸及叔丁基过氧化氢油状物。

过氧化-2-乙基己酸叔丁酯 分子量 216.32, 无色液体, 不溶于水, 与多种有机溶剂互溶



2L 三口烧瓶安装机械搅拌、温度计、分液漏斗及冰水浴。

烧瓶加入 243g (2.7mol) 叔丁基过氧化氢, 360ml 水, 控制 15℃ 以下, 慢慢滴入 108g (约 2.7mol) 苛性钠溶于 300ml 水的溶液, 则叔丁基过氧化氢成钠盐而溶解, 基本清亮, 不得有油状物 (如果有油, 要分出、分尽)。

搅拌着、控制 5~10℃ 从分液漏斗慢慢滴入 325g (2mol) 异辛酸酰氯 (3h 左右可以加完), 加完后再搅拌 3h, 分出油层, 得粗品 345g 含量 90%。

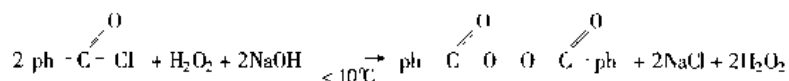
以上粗品同 200ml 10% NaOH 在 <20℃ 搅拌 3h^①, 分出油层, 以无水硫酸钠干燥后滤清^②, 得 300g (70%) 含量 >95%。

附注

① 这样洗去了多余的叔丁基过氧化氢及游离酸。

② 很难滤清, 静置 24h 可以澄清

过氧化二苯甲酰 分子量 242.22, 白色结晶或粉末, 不溶于水, 难溶于甲醇、乙醇及二硫化碳, 易溶于氯仿、苯及乙醚中, 熔点 106~108℃。



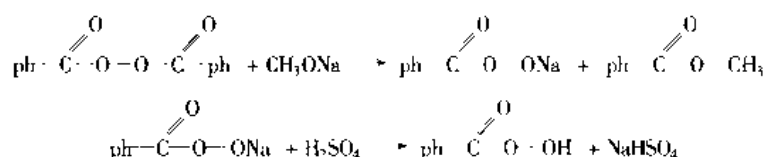
500ml 10% (1.47mol) 双氧水, 维持 5~8℃、搅拌着、保持反应物为弱碱性, 分别向反应物中慢慢加入 142g (1mol) 苯甲酰氯及 300ml 16%, (1.2mol) 苛性钠溶液, 加完后再搅拌至苯甲酰氯气味消失为止, 滤出产品, 水洗, 再用乙醇浸洗 (洗去可能出现的苯甲酸及微量苯甲酰氯气味), 在阴凉处风干, 得 105~115g (86%~94%) 熔点 106~108℃, 含量 99%, 质量已经很好, 合于一般使用^①。

精制: 溶在氯仿中使饱和, 滤清后加入甲醇 (2 倍), 使产品析出, 风干。

附注

① 为安全保存, 向产品中加入 30% 水。

过苯甲酸 分子量 138.12, 无色结晶, 不溶于冷水, 可溶于热水, 易溶于乙醇、乙醚、氯仿及乙酸乙酯, 熔点 41~43℃, 沸点 97~110℃ (1.7~2.0kPa)。



500ml 干的锥形瓶中加入 100ml 99% 甲醇, 加入 5g (0.21mol) 金属钠, 反应完毕, 冷至 -5℃ 备用。

另 - 500ml 干的锥形瓶中加入 200ml 氯仿及 50g (0.21mol) 干的过氧化二苯甲酰, 溶解后冷至 <0℃, 维持 <0℃, 摇动着慢慢滴入上面的甲醇钠溶液, 反应物呈乳状, 并不形成沉淀, 充分摇动使反应完全。

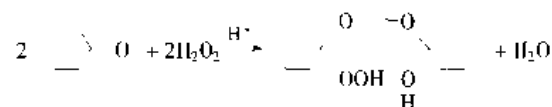
2L 烧杯中加入 500g 冰及水, 将上边的反应物加入, 充分搅拌使过苯甲酸钠溶于水, 分去氯仿层, 水层以 200ml 氯仿提取二次, 以除尽苯甲酸甲酯^①, 水溶液用 3%~4% H₂SO₄ 酸化, 使过苯甲酸析出, 以氯仿提取 3×100ml, 提取液合并, 用水洗三次, 无水硫酸钠干燥,

在 35℃ 水浴上加热减压回收氯仿，剩余物真空干燥，得 22 ~ 23g (75% ~ 80%)。

附注

① 此操作在 0℃ 以下进行，以防止生成的苯甲酸甲酯水解给产品带入苯甲酸。另一带入苯甲酸的途径是仪器及试剂含水，导致苛性钠水解过氧化二苯甲酰，生成的过苯甲酸（钠）与苯甲酸（钠）混在一起，酸化时一同析出。

过氧化环己酮^① 分子量 246.31，白色结晶，溶于乙酸、乙醇、乙酸乙酯，熔点 78℃，比较稳定。曾将 1g 样品放在坩锅中在电炉上烧热（测灰分），发生不严重的爆炸，坩锅出现裂痕。



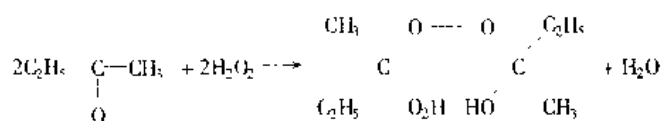
于搪瓷盆中加入 980g (10mol) 品质优良、新蒸过的环己酮，冰冷至 5℃ 以下；搅拌下加入 1.2L (28% 10mol) 冷至 5℃ 以下的双氧水^②，放热升温至 40℃；再冷至 15℃ 以下，可能有一些结晶析出，搅拌下加入 200ml 2mol/L 盐酸，反应放热又升温至 30℃，于其间要搅动使成松散的结晶块，如不搅动就可能结成一体，给洗涤造成困难。滤出结晶，用 2L 蒸馏水洗二次，再用 2L 水搅成浆状，以 4% NaOH 中和至 pH ≈ 6，滤出，水洗二次，风干后得 1.05 ~ 1.1kg (85% ~ 89%) 熔点 77 ~ 79℃。

附注

① 本产品一次合格，不精制，操作要特别仔细。

② 考虑使用 14% 的双氧水，在双氧水中先加好盐酸。

过氧化甲乙酮 分子量 194.23，无色液体，在水中溶解度约 10%，与多种有机溶剂互溶。



1L 烧杯中加入 220g (3mol) 甲乙酮，控制反应温度 20 ~ 25℃^①，慢慢从分液漏斗加入 330g (30% 3mol) 双氧水，约 15min 可以加完（冰冷的情况下，反应物从 17℃ 上升到 25℃），反应物仍为清亮溶液。

另一 1L 烧杯中加入 30ml 10% 盐酸，搅拌下、控制反应温度 20 ~ 30℃ 将上面的反应物慢慢加入（放热！），加完后再搅拌半小时。向反应物中加入 100g 氯化铵或硫酸铵，搅拌使其溶解，盐析出产品，分出上面油层，得 270g。以 30g 无水硫酸钠干燥后，再用 10g 无水硫酸钠干燥一次，滤出，产品得 240g (82%)。

附注

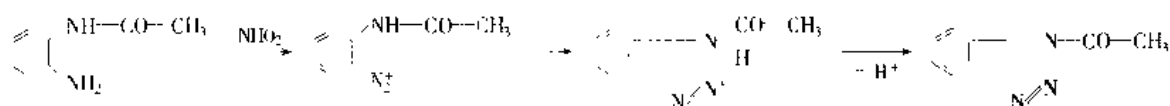
① 如扩大生产，必须把温度控制在一定范围内，把加料时间延得更长。

第七章 酰 胺

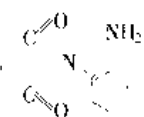
一、概 述

氨或氨基的氮原子引入酰基的反应称为酰胺化 (N-酰化)。

在氨基引入酰基的目的有二：引入暂时性的酰基主要是为了合成目的；氨基很活泼，能发生许多反应和容易氧化，当芳胺类化合物进行有氧化性质的反应时，必须对氨基进行保护；如：芳胺的卤代、侧链氧化、硝化，以及二胺类的重氮化等等。先将氨基酰化，反应完成以后再水解掉，以达保护的目的。一般使用乙酰化，因为操作方便，容易酰化和水解；但也不尽是乙酰化，如：邻苯二胺的保护其中一个氨基，当另一个氨基重氮化时，不能得到重氮盐，而是发生环合，得到 3-乙酰苯并三氮唑。

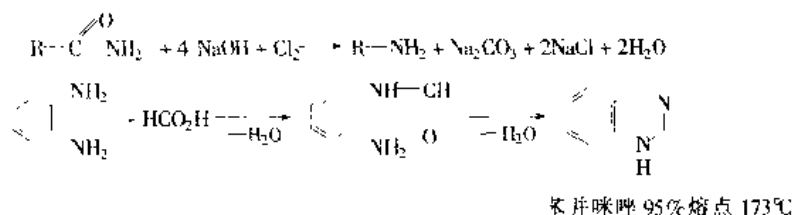


只有把一个氨基完全保护、被保护的氨基上没有氢原子，另一个氨基才能重氮化得到重

氮盐。使用邻苯二甲酸酐能将氨基完全保护，生成，它很稳定，另一个氨基可以顺利地重氮化及进行其他反应。

引入酰基后，使氨基对于芳核的共轭减弱，使亲电取代有更好的方位选择性。此外，也用作胺类的分离和精制；伯胺、仲胺可以酰化；叔胺不发生 N-酰化，可借以分离精制。

用于合成目的的酰胺，在伯胺的合成中，如霍夫曼降解重排以及某些含氮杂环的合成。



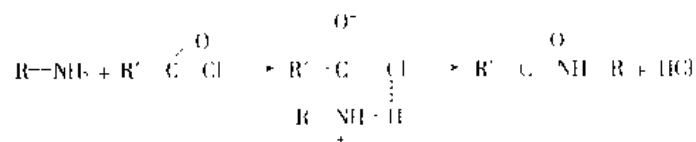
引入永久性的酰基。某些氨基药物引入酰基后可使毒性降低，延长药效时间；又如某些脂族酰胺用作萃取剂

二、酰胺的合成

酰胺可以通过酰氯、酸酐、羧酸或酯与胺（氨）反应，也可以用羧酸铵盐脱去水，以及酮肟的重排（贝克曼重排），腈的部分水解来制取。

1. 酰氯、酸酐、酯与氨（胺）作用

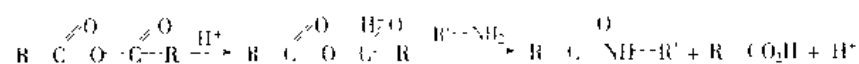
酰氯、酸酐、酯和胺作用能直接得到酰胺。胺的酰化反应是胺的加成消除，首先是在羰基加成、经过碳四面体中间物，然后离去基带着成键电子对离去，反应如下式：



碳氧双键和亲核试剂的加成反应，由于胺的进攻决定反应速度，所以碳基的反应性主要决定于碳基碳原子的有效正电荷，正电荷愈大，亲核试剂的加成愈容易进行。它们的反应能力有以下关系：酰氯 > 酸酐 > 酯。不同的酰氯、酸酐和酯又有很大差别。例如：强酸的简单酯很容易氨解；弱酸的酯如：癸酸乙酯、丁烯酸乙酯、烟酸乙酯，电效应使碳基碳原子有效正电荷降低，它们很难氨解。

酰氯，可以看作是和无机酸的混合酸酐，碳基碳原子有更大的电正性，在低温就能和胺或氨顺利反应生成酰胺。

酸酐也是很强的酰化剂，它接受一个质子生成酰基正离子作为酰化试剂

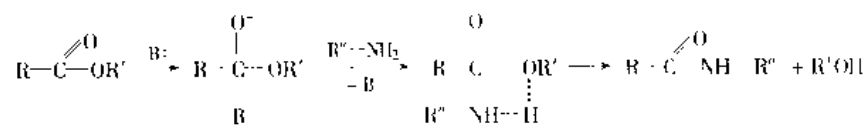


羧酸可用作较强碱性胺的酰化，甲酸是比较强的酸，其他如乙酸、乙二酸的酸性也比较强，可直接用于酰化。由于酸的自催化作用，仍以很大的速度进行。

二胺类（如邻苯二胺）的酰化中，利用添加无机酸的办法催化使用邻苯二甲酸酐将一个氨基完全酰化，生成酰亚胺。添加的无机酸同时与另一个氨基成盐而不被酰化。

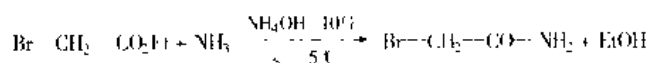
胺的碱性越强，酰化也越容易。

(1) 酯的氨（胺）解 一般可在氨水溶液中进行，酯的氨解同水解一样，碱使反应催化，如下式：



考虑到取代基及酰胺水解等因素决定反应条件，例如：氯乙酸乙酯和氨以相应的速度，维持 12~15℃ 之间通入到控制 pH 约等于 10 的氨水中去，能直接得到氯乙酰胺结晶。而更为活泼的溴乙酸乙酯，在氨解过程中，溴原子非常容易水解及胺取代（比氯要快约 40 倍）。为了使酯基的氨解有较好的选择性，必须在 -5℃ 以下进行，超过 0℃ 就要失败，并且是把冷至 -5℃ 以下的氨水加入到溴乙酸乙酯中去，生成酰胺后便析出结晶。

溴乙酰胺 分子量 137.97，从乙醇及苯中得针状结晶，不溶于乙醚，熔点 91℃。

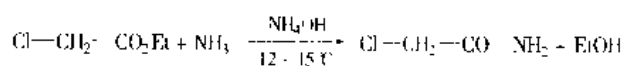


10L 三口烧瓶中加入 1L (1.5kg, 8.5mol) 溴乙酸乙酯，安装强力搅拌、温度计及分液漏斗。在冰盐浴中冷却至 -10℃ 以下^①；另外将 2.8L 10% NH₃ 氨水也在冰盐浴冷却备用。在强力搅拌下、保持反应温度在 -5℃ 以下^①，将冰冷的氨水慢慢滴入，全部加完后再搅拌 1h，趁冷滤出结晶（从滤液中回收到 150ml 溴乙酸乙酯）用 100ml 乙醚冲洗一次，风干后得 500g (42%)^② 熔点 > 85℃ 片状结晶。

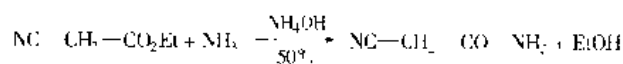
附注

① 反应温度十分重要；曾试图用乙醇、乙醚为溶剂在 0℃ 以上通氨，都没有成功，以上方法比较方便。

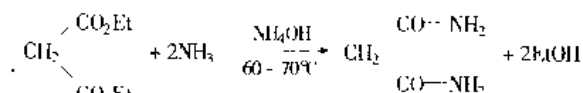
② 产率低的原因可能是产品的水溶解损失或溴原子水解之故；但是，浓氨水是有毒的。



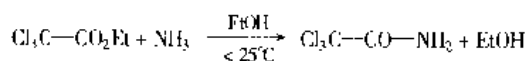
氯乙酰胺 熔点 116~118℃



氰乙酰胺 熔点 121~122℃



丙二酰胺 熔点 174~175℃



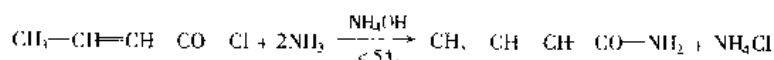
三氯乙酰胺 熔点 142℃

具有推电子基的羧酸酯的氨解是困难的,乙酸乙酯的氨解容易进行,随着碳链的增长,如:正癸酸乙酯甚至加热也很难进行;巴豆酸乙酯(α -丁烯酸乙酯)及烟酸乙酯

$\begin{array}{c} \text{CO}_2\text{Et} \\ | \\ \text{N} \end{array}$ 由于共轭的影响使羰基碳原子有效正电荷减少,就使第一步的亲核加成困难而不能氨解。

(2) 酰氯作胺的酰化剂 酰氯是很强的酰化剂,卤原子的拉电子性质使羰基碳原子有更大的有效正电荷,非常容易完成酰化反应。根据酰氯的稳定性可以选择适当的溶剂和反应温度。

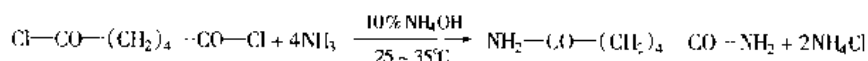
2-丁烯酰胺 分子量 85.11, 白色结晶, 微溶于水, 溶于醇及苯中, 可升华, 熔点 161.5℃, 沸点(可升华) 140℃ (1.7kPa), 折射率 1.4420。



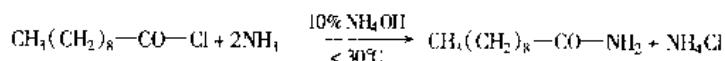
10L 三口烧瓶中加入 8L 25% 的氨水, 用冰盐浴冷却保持 5℃ 以下, 搅拌着、慢慢加入 1.5kg (14mol) 粗品巴豆酰氯, 加完后再搅拌 2h, 滤出, 冷水浸洗三次, 干燥后得产品 500g (42%)¹

附注

① 产率低的原因是酰氯纯度低(大约为 85%), 酰氯水解及水溶解损失。

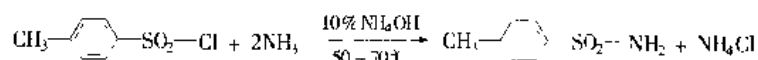


1,6-己二酰胺熔点 226~227℃



癸酰胺 70%~80% 熔点 108℃

对甲苯磺酰胺 分子量 171.22, 白色片晶, 微溶于水, 熔点 105℃ (hyd)^①, 139℃ (anh)^②。



10L 10% 氨水, 维持 50~70℃ 搅拌下慢慢加入 1.9kg (10mol) 对甲苯磺酰氯, 一经加入即析出结晶, 约 1h 左右可以加完, 滤出, 水洗, 用 12 倍沸水重结晶。

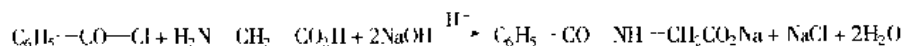
用酰氯酰胺化, 为了减少反应中脱出的氯化氢消耗氨, 常向反应物中添加比较强的碱以中和 HCl 而不致消耗氨。在水溶液中添加苛性钠, 为避免酰氯的水解, 只宜控制在低温和维

① 表示含水物

② 表示无水物

持反应物的弱碱性进行反应。

马尿酸(*N*-苯甲酰甘氨酸) 分子量 179.18, 白色柱状结晶, 可溶于热水、乙酸及乙酸乙酯中, 熔点 190~193℃, 相对密度 d^{20}_4 1.371, 与无水氯化锌在 300℃ 共热得到苯腈:



2L 三口烧瓶中加入 500ml 水及 94g (1.25mol) 氨基乙酸, 搅拌着控制反应温度 20~25℃ 之间 (可向反应物中加冰) 于 90min 左右慢慢加入 140g (1mol) 苯甲酰氯; 同时用另一个分液漏斗逐渐加入 84g (2.1mol) NaOH 溶于 120ml 水的溶液, 反应过程中调节加碱速度控制反应物 pH7.5~8.5, 加完后再搅拌半小时至无苯甲酰氯气味。脱色过滤, 酸化后即有大量结晶析出, 滤出, 水洗三次, 风干, 与 150ml 乙醇煮沸一次^①, 冷后滤出, 得 140g (77%) 熔点 184~188℃。

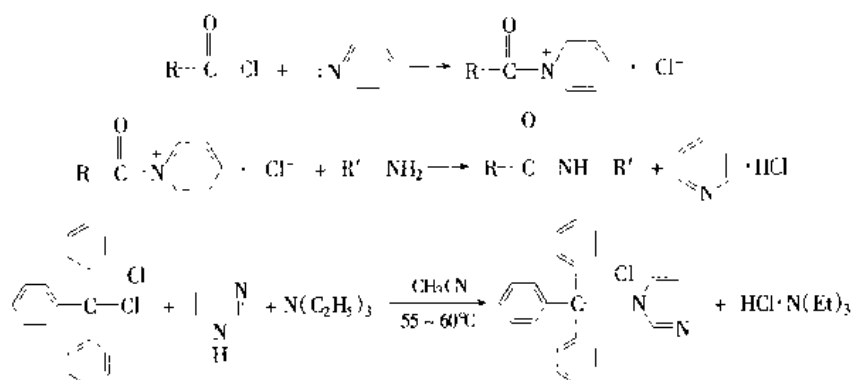
精制: 用 50% 乙醇重结晶, 再水重结晶一次, 得长针状结晶, 熔点 188~189℃^②

附注

① 用乙醇煮沸洗涤过的粗品熔点 184~188℃, 适于一般使用; 但是, 总有微量发生酯化, 它影响熔点, 最好使用乙酸重结晶。

② 如果按方法规定的程序处理和重结晶, 有时还要再水重结晶一次, 熔点才能达到要求 熔点 188~191℃ (2°)。

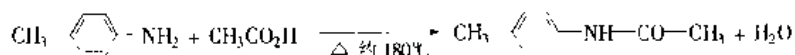
如果在无水溶剂中反应, 则用吡啶或其他叔胺 (三乙胺、*N,N*-二甲基苯胺) 作质子捕获剂; 吡啶也作为亲核加成的催化剂, 形成酰吡啶铵离子有很强的加成活性。



N-(氯代)-二苯基咪唑 80% 熔点 144℃

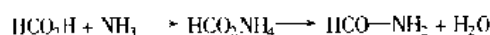
(3) 羧酸、酸酐的酰氨化 羧酸的酰化能力较差, 在非脱水的条件下和胺反应只生成铵盐; 使用过量的较强有机酸和较强碱 (如苯胍、对甲苯胺) 共热, 可大部分酰化, 如蒸除水分, 产率几乎 100%。

***N*-乙酰对甲苯胺** 分子量 149.19, 白色针状结晶, 难溶于水、苯, 易溶于热乙醇, 熔点 148.5℃ (153°), 沸点 307℃ (升华), 相对密度 d^{15}_4 1.212。



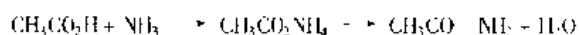
10.7kg (100mol) 对甲苯胺与 9kg (140mol) 冰乙酸混合, 加热回流 6h, 由于反应生成水, 回流温度也由开始的 118℃ 下降到 113℃, 加热分馏回收稀乙酸至反应物温度达 160℃, 继续加热, 减压 (53.3kPa 左右) 回收至反应物温度达 180℃ (后来得到的乙酸含量 > 70%) 在反应物未凝固以前、搅拌下加入至大量 50℃ 热水中, 以 Na_2CO_3 中和至 pH≈7, 冷后滤出, 水洗, 干后得 15kg (98%) 熔点 146℃。

甲酰胺 分子量 45.09, 溶于水, 微溶于乙醚, 熔点 2.5℃, 沸点 193℃、111℃ (12.7kPa), 相对密度 d^{20}_4 1.133。



630g (10mol) 甲酸铵加入至 1L 烧瓶中, 安一支 30cm 分馏柱接冷凝器, 用电热套加热, 甲酸铵熔化而后脱水成甲酰胺, 最后分馏柱顶达 190℃, 反应液温达 200℃; 此时, 反应物有较多分解状小气泡, 并有较浓的氨气味, 约有馏出物 230~240g, 即认为反应完全, 得粗甲酰胺 300~340g (66%), 熔点 -6℃。

乙酰胺 分子量 59.07, 无色针状结晶, 易溶于水、乙醇及丙酮, 可溶于苯, 有鼠尿的气味, 熔点 81~82℃, 沸点 222℃, 相对密度 d 1.159



6kg (100mol) 冰乙酸加入 1L 水, 通入氨气至 $\text{pH} \approx 8$, 用 100cm 分馏柱分馏脱水, 分别处理以下各馏分。

< 105℃ 馏分当水用于下次合成, 多余部分弃去

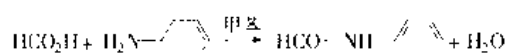
105~190℃ 的馏分用氨中和后再分馏。

190℃ 以上的部分不必蒸出, 稍冷放出, 冷后分离母液得粗品, 外观微黄, 熔点 > 75℃。按以上处理完所有的前馏分及母液, 得粗品 3.0~3.2kg。

为了除尽产品中的少量乙酸及乙酸铵, 可按下法精制。用蒸馏法不能除去乙酸及乙酸铵, 可能是分解出来的。宜减压蒸馏。

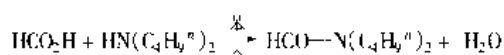
4.0kg 粗品及 1L 95% 乙醇加热溶解, 加入 100g 处理过的脱色炭, 脱色过滤, 滤液在经常搅动下放冷 (过夜), 否则结成大块不便处理, 得长针状无色结晶。离心分离, 于 50℃ 烘干, 得 2.8~3.0kg, 含量 > 98.5%, 熔点 > 77℃, 乙酸 < 0.2%; 乙酸铵 < 0.2% 产品。

甲酰苯胺 分子量 121.24, 白色结晶, 溶于水, 易溶于醇, 熔点 50℃, 沸点 271℃, 相对密度 d_{20}^{20} 1.1322



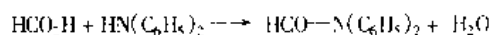
10L 烧瓶中加入 2.8kg (30mol) 苯胺及 3.0kg (85%, 56mol) 甲酸及 400ml 甲苯, 安 100cm 分馏柱及分水装置。电加热回流分水至无水分出为止 (约 25h), 冷后甚至全部结晶。减压蒸馏, 收集 160~166℃ (2.0~2.7kPa) 馏分, 得 2.8kg (76%) 熔点 46~47℃ 产品。

甲酰二丁胺 分子量 157.25, 无色液体, 不溶于水, 沸点 235℃, 相对密度 d_{20}^{20} 0.880, 折射率 n_D^{20} 1.4435。



10L 烧瓶中加入 2kg (85% 35mol) 甲酸、4L 苯, 搅拌着、控制 50℃ 以下加入 2.6kg (20mol) 二丁胺, 中和后改为分馏脱水, 至无水分出为止 (约 50h)。冷后用 5% Na_2CO_3 洗三次, 再水洗, 回收苯后减压分馏, 收集 102~103℃ (1.3kPa) 馏分, 得 2.3kg (73%) 产品。

***N,N*-二苯基甲酰胺** 分子量 197.24, 不溶于水, 易溶于醇、醚及苯中, 熔点 73~74℃, 沸点 337.5℃。



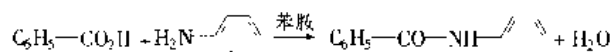
10L 烧瓶中加入 6.8kg (40mol) 二苯胺及 4kg (85mol) 用无水氯化钙干燥过的甲酸, 在文火上加热回流 28h, 冷后倾入冰水中^①, 充分搅拌, 滤出结晶, 得湿品 6kg, 用同等重的乙醇溶解, 脱色过滤, 放冷过夜, 次日滤出结晶, 以少许乙醇浸洗二次, 烘干后得产品 4kg (52%)。

附注

① 回流后应蒸馏或回流脱水, 以提高产率。

苯甲酰苯胺 分子量 197.23, 白色结晶, 可溶于乙醇, 熔点 163℃, 沸点 117~119℃

(1.3kPa), 相对密度 d_4^{25} 1.321。



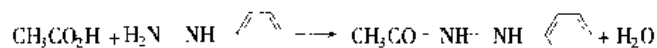
10L 烧瓶中加入 4.7kg (50mol) 苯胺及 3.7kg (30mol) 苯甲酸, 混匀后, 接弯管及冷凝器, 于电热上加热, 沸腾后开始有苯胺及水蒸出, 3~4h 后约蒸出 450~500ml 水及适当量的苯胺, 继续加热回收苯胺 (约收集 1L) 稍冷倾出, 冷后粉碎, 加入 20L 5% 盐酸在 60~70℃ 充分搅拌, 洗出未反应的苯胺, 滤出, 水洗二次; 再用 20L 3% NaOH 在 60~70℃ 充分搅拌, 洗去未反应的苯甲酸, 滤出、水洗, 干燥后得 4.8kg (81%) 熔点 158~160℃ 外观紫色产品。

精制: 4.8kg 粗品溶于 36L 乙醇中, 加入 500g 脱色炭, 脱色过滤 (滤液仍有蓝色) 冷后滤出结晶, 以少许乙醇冲洗, 得 3.9kg; 再以此方法及比例重结晶一次, 外观可达到白色, 得 3.2kg (54%) 熔点 161~164℃ (2°)。

从母液回收乙醇, 可回收到 1kg 粗品

两个相邻有未共用电子对的氮原子互相影响而具有很强的亲核性, 苯肼是很强的碱, 使用 50% 稀乙酸即可被酰化。

乙酰苯肼 分子量 150.18, 从稀乙醇中得针状结晶, 难溶于冷水, 可溶于热水, 极易溶于乙醇, 熔点 130~132℃。



50L 搪瓷反应罐中加入 10.8kg (约 100mol) 粗苯肼、12L 水及 12kg (200mol) 冰乙酸配成的 50% 乙酸, 搅拌下加热回流 4h, 稍冷放出, 次日滤出结晶, 以冷水冲洗一次, 干后得土黄色粗品 8.5kg (56%) 熔点 124~128℃。

精制: 以上粗品用 6 倍热水重结晶, 得产品 7kg 熔点 127~128℃。

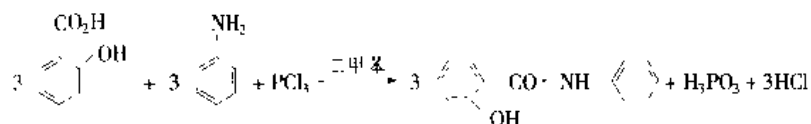
脱水剂脱水法。

有些羧酸, 如水杨酸、2-羟基-3-萘甲酸等; 比苯甲酸强, 它却不能仅由于共热脱水制成酰胺。水杨酸甲酯与苯胺、水杨酸与苯胺共热至沸均无酰胺生成, 结果是一起蒸馏。

采用强的脱水剂来脱去反应生成的水, 能使反应进行到底, 常使用的脱水剂是: PCl_3 、 P_2O_5 。

使用 PCl_3 为脱水剂的酰化方法是在二甲苯溶剂中进行, 按理论原料配比, 能得到相当的产率。用五氧化二磷脱水的方法并无优点, 由于使用多量的苯胺作溶剂兼以中和生成的磷酸, 包裹现象严重, 产率要低得多, 只 60%; 如果也使用二甲苯作溶剂, 操作会方便和容易控制。

水杨酰苯胺 分子量 213.24, 白色结晶, 微溶于水, 溶于乙醇, 熔点 137~138℃。

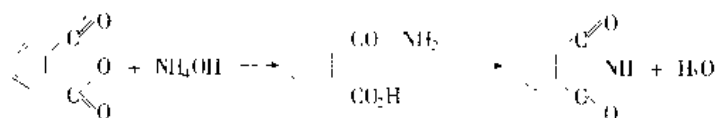


15L 烧瓶中加入 9L 无水二甲苯 2.07kg (15mol) 水杨酸及 1.4kg (15mol) 苯胺, 加热至 70~80℃ 反应物溶清。搅拌着, 从分液漏斗慢慢滴入 0.76kg (5.5mol) 三氯化磷, 立即有大量氯化氢放出, 加完后回流 4h, 稍冷倾出二甲苯层, 冷后滤出结晶, 用二甲苯冲洗一次, 干后得 2.7kg (85%) 熔点 133~136℃ 产物

精制: 见下面方法。

另法:

邻苯二甲酰亚胺 分子量 147.13, 白色针状结晶, 难溶于水, 可溶于乙醇, 溶于苛性钠或钾成亚胺盐。易升华, 熔点 238℃ (234℃)

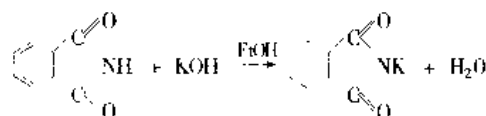


15kg (100mol) 邻苯二甲酸酐加入 12L (18% ~ 20%, 125 ~ 140mol) 氨水, 加热溶解后加热至初结成的干固的硬块又熔融, 保持熔融状态半小时 (升华严重) 取下, 趁热倾入于盘中盖好, 放冷, 得粗品 12.5 ~ 13kg (85% ~ 90%) 熔点 226 ~ 236℃⁽¹⁾。

附注

① 如有必要可升华精制。

邻苯二甲酰亚胺钾 分子量 186.22。



10L 烧瓶中加入 429g (3mol) 粉碎了的邻苯二甲酰亚胺及 8.5L 无水乙醇, 加热回流使其溶解, 保温使溶液澄清备用。

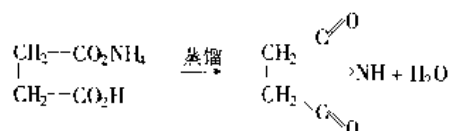
168g (85%, 2.6mol) 苛性钾与 1.5L 无水乙醇, 回流使其溶解, 保温沉清。

把三份邻苯二甲酰亚胺溶液小心倾入于 40cm 直径的搪瓷桶中, 趁热把二份苛性钾溶液在搅拌下加入, 搅匀后封好, 次日滤出结晶⁽¹⁾ (在器壁上后结晶出来的、大的针状结晶不要混入产品 (它可能是邻苯二甲酰亚胺)⁽²⁾ 干后得产品 1.35 ~ 1.42kg (95% ~ 100% 按 KOH 计) 含量 94%

附注

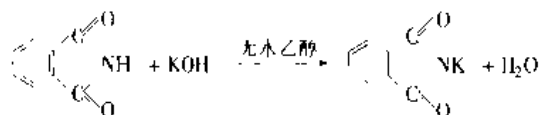
① 用母液溶邻苯二甲酰亚胺可反复使用 4 次。

② 实际上苛性钾欠量 14%, 所以有邻苯二甲酰亚胺过剩, 而且混入产品中, 致使产品含量较低 (94%); 苛性钾的用量应从本方法的 1:0.87 (摩尔比) 增至 1:0.97, 这样可以提高产品的产量和质量; 如有必要还可以用热的中性无水乙醇浸洗一次, 以洗去吸附的邻苯二甲酰亚胺。

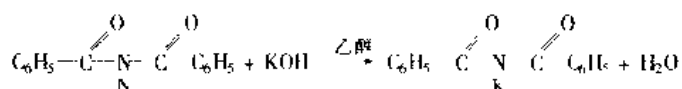


琥珀酰亚胺

二酰亚胺之亚氨基受两个羰基吸引电子的影响质子容易离去, 亚氨基呈酸性反应, 与苛性钠 (或钾) 作用生成亚胺钾 (或钠)。

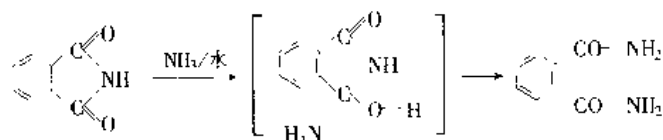


在从酰氯制酰胺的产物中, 二酰亚胺作为副产物杂质存在于产品中, 为了除去二酰亚胺杂质, 是把酰胺悬浮在乙醇中添加 KOH, 在室温搅洗以成钾盐除去之。



二酰亚胺在甲醇或无水乙醇溶剂中与氨作用; 或悬浮在浓氨水于室温下氨解, 得到两个酰胺。

邻苯二甲酰胺 分子量 164.18, 白色结晶, 微溶于水、醇, 不溶于醚, 熔点 222℃。



本产品不考虑精制, 在合成及处理时注意质量。

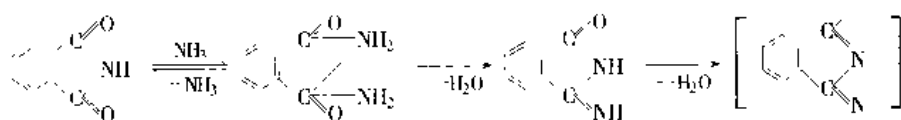
纯粹的邻苯二甲酰亚胺粉末(升华的产品)和5倍重的浓氨水混合, 于冷水浴(18~22℃)放置两天(放置期间要常摇动)则邻苯二甲酰亚胺逐渐转换成邻苯二甲酰胺的结晶, 滤出、水洗^①、乙醇洗、乙醚或苯洗, 干后即为成品, 熔点 217~218.5℃。

附注

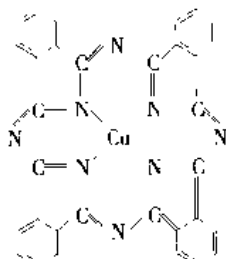
① 反应中如有水解, 生成铵盐酰胺, 它溶于水; 如果氨加成不完全, 邻苯二甲酰亚胺虽可用温热的乙醇洗掉, 但也不容易; 所以, 宁肯让它反应更充分一些; 或者中间取样、处理后检测。

邻二酰胺, 如: 邻苯二酰胺加热, 放出氨生成邻苯二甲酰亚胺; 在氨极大过量及高温

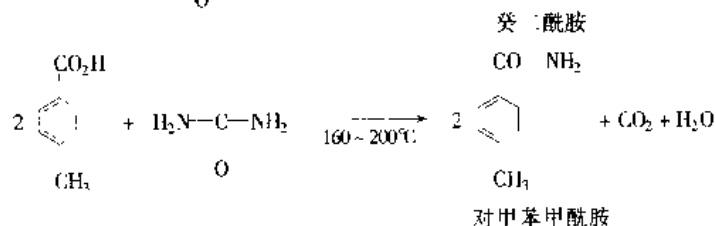
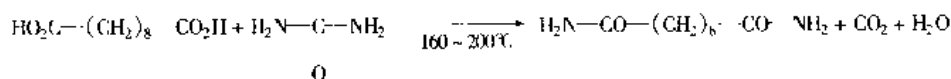
下, 二酰胺还可以在分子内脱去水, 生成 邻苯二甲酰亚胺 ; 它进一步脱水生成酞腈



酞腈与金属或金属盐一起加热, 得到芳香体系的大杂环, 它是相当稳定的, 分解点 > 550℃。



羧酸和尿素共热至 160~200℃ 迅速脱去水及 CO₂ 得到酰胺; 更高的温度 > 240℃, 在酰胺的分子内脱去水生成腈。所以, 反应一般要在 200℃ 使反应完成。只要所使用的羧酸的沸点较高, 本方法具有普遍的意义。如下实例, 是制腈的中间体。



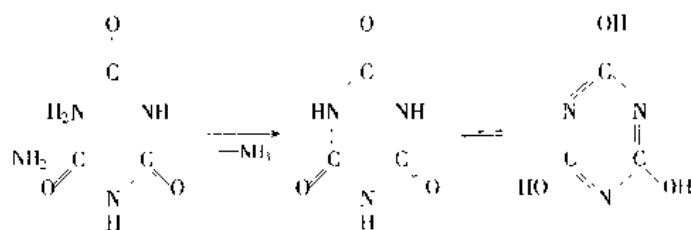
2. 贝克曼重排——酮肟重排

酮肟在酸介质中可重排为酰胺, 是分子内碳负离子的亲核重排; 从统计上讲, 对称的酮肟重排后得到单一的酰胺; 不对称的酮肟重排后可以得到两种酰胺。



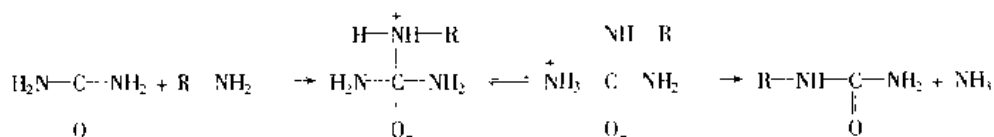
由于酮肟的两个烃基和羟基可以有两种几何异构体。



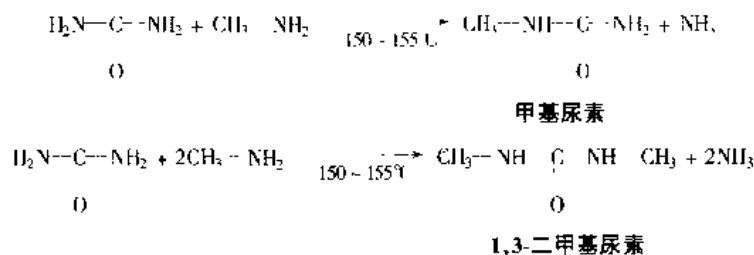


尿素的 *N*-取代物，它们可以从有机胺的盐与氰酸钾共热，胺与异氰酸加成；或有机胺和尿素在 150~160℃ 反应，脱去氨。

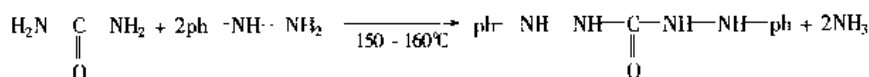
(1) 有机胺和尿素反应 有机胺和尿素一般在比较高的温度 150~160℃ 很容易完成烃基尿素的合成。有机胺多是比氨的碱性更强，第一步和羰基加成得以完成；第二步脱去氨从反应体系立即脱离。反应可以被酸催化，得以在比较低的温度完成反应。



如下实例：以甲胺的气体通入至熔化了了的 150~155℃ 尿素中去，检查反应物的增重以确定反应的终点。



二苯碳酰二肼 分子量 242.27，白色结晶，在空气中（尤其有碱性物质）逐渐变为红棕色，微溶于水，溶于乙醇及丙酮、乙酸中，熔点 172~173℃。



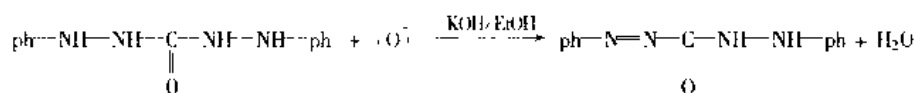
5L 烧瓶中加入 630g (10.4mol) 尿素及 2.16kg (20mol) 新蒸过的苯肼，在回流冷凝器下于 155~160℃ 油浴上加热至很少有氨放出（约 3h）稍冷，立即倾入于 12L 含 1.5% 乙酸的乙醇中，如果有结晶析出，加热使溶、脱色过滤，冷后滤出结晶（微黄色）以含 0.5% 乙酸的乙醇浸洗一次，得白色产品（干后）2~2.05kg (85%)。

精制：用 4 倍乙醇重结晶，得分析纯级产品，熔点 170~174℃ (2°)。

二苯偶氮碳酰肼是将二苯碳酰二肼在乙醇溶液中 KOH 存在下，用欠量的双氧水氧化，双氧水的用量仅为理论的 18%，其产物是二苯偶氮碳酰肼和二苯碳酰二肼的分子化合物。Fluka 目录记二苯偶氮碳酰肼 $\text{ph}-\text{N}=\text{N}-\text{C}-\text{NH}-\text{NH}-\text{ph}$ 含量 (HPLC) 约 97%，二苯碳酰二肼 <1.0%，熔点 119~123℃，它同二苯碳酰二肼的分子化合物 $\text{ph}-\text{N}=\text{N}-\text{C}-\text{NH}-\text{NH}-\text{ph} \cdot \frac{1}{2}(\text{NH}-\text{NH})_2\text{CO}$ 。分子量：482.55；熔点 159~161℃，作为分析试剂使用，商业上也叫二苯卡贝松。

二苯卡贝松(二苯偶氮碳酰肼) 桔红色针状结晶，不溶于水、溶于乙醇及氯仿中，熔点 157℃ (d)。

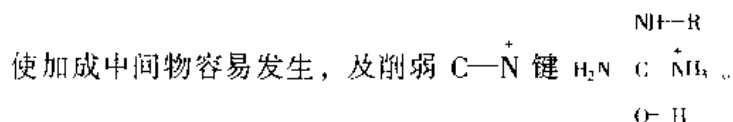
二苯卡贝松(二苯偶氮碳酰肼) 桔红色针状结晶，不溶于水、溶于乙醇及氯仿中，熔点 157℃ (d)。



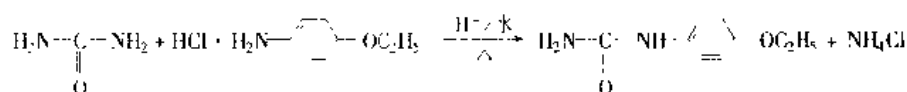
242g (1mol) 二苯碳酰二肼溶于 1.5L 热乙醇中, 搅拌下加入含 200 g KOH 的乙醇热溶液。此时反应物变为红紫色, 趁热在搅拌下加入 200ml 3% 的双氧水, 搅拌 10min, 再加入 2.5L 0.5mol/L (2.5mol) 稀硫酸, 再加入 15L 水, 2h 后滤出, 水洗。

精制: 用乙醇重结晶, 得 180~200g (75%~83%), 熔点 149~155℃ (d)。

在无机酸存在下, 胺的盐酸盐与过量的尿素在水溶液中共热以完成交替, 酸催化作用是



对乙氧基苯基脲 熔点 180.20, 白色有光泽的结晶, 可溶于水及乙醇, 熔点 173~174℃。

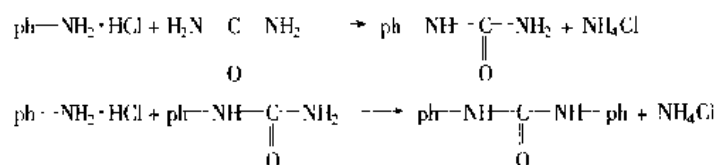


870g (5mol) 对乙氧基苯胺盐酸盐及 1.2kg (20mol) 尿素加入于 12L 烧瓶中, 再加入 2L 水及 40ml 冰乙酸, 搅拌下加热至沸; 在初沸腾的半小时为暗红紫溶液, 而后开始析出结晶, 随着反应进行而迅速增多, 产物很快结起来, 移去热源, 冷至室温后再加入 1.5L 水, 摇匀后过滤, 以冷水浸洗, 尽量滤干, 干后得近于白色的粗品 740~810g (82%~90%)。

精制: 用 30 倍沸水重结晶, 熔点 173~174℃

苯基尿素

N,N'-二苯基尿素 分子量 212.25, 无色针状结晶, 不溶于水, 尚可溶于乙醇, 乙酸及乙酸乙酯中, 熔点 238℃ (262℃ d), *d* 1.239。



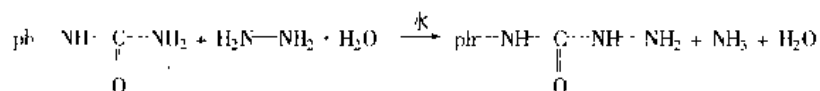
3L 烧瓶中加入 1.5L 水、390g (3mol) 盐酸苯胺及 190g (3.2mol) 尿素, 加热溶解并热至沸 (约 1h 后开始出现结晶), 如爆沸相当厉害 (约 2h) 立即趁热滤去二苯脲。并用 100ml 水冲洗; 滤液冷却后滤出苯尿并用冷水冲洗。滤液再加热回流 2h, 到爆沸为止, 滤去二苯脲; 冷却滤液收集苯脲。如是再重复第三次。最后的母液蒸发至 1/2 体积, 分别回收二苯脲及苯脲。

共得粗二苯尿 (已经很纯) 122g~128g (38%~40%) 可用 40 (V/W) 乙醇重结晶, 熔点 235℃。

粗品苯脲中含少量二苯脲, 用最少量沸水溶解, 脱色过滤, 滤液开始冷却时出现絮状二苯脲, 必须把它滤除再冷却, 得无色针晶或片晶 212~225g (52%~55%) 熔点 147℃。

非酸催化的强碱胺与尿素的加成-消除过程生成尿素的 *N*-取代物, 不用溶剂的情况一般都能得到较高的产率, 主要是消除的氨能随时脱离反应体系; 在使用溶剂的合成产率往往不高。

4-苯基氨基脲 分子量 151.17, 白色结晶, 微溶于水, 易溶于乙醇及氯仿中, 熔点 128℃。



500ml 烧瓶中加入 68g (0.5mol) 苯尿及 120ml 42% (1mol) 水合肼, 在回流冷凝器下在蒸汽浴上加热 12h, 趁热脱色过滤, 用少许热水冲洗脱色炭二次, 洗液与滤液合并, 在蒸汽浴浓缩至 100ml 左右, 冷后滤出结晶, 并用少许冷水冲洗二次; 母液与洗液合并, 再在蒸汽浴上浓缩至 25ml 左右, 冷后滤出, 得第二部分粗品, 得到起初为白色的粗品共 47~52g。因其中含有约 20% 苯脲, 熔点一般在 115℃ 以下。

精制: 以上粗品溶于 200ml 乙醇中, 脱色过滤, 加入 250ml 浓盐酸, 大部分盐酸盐立即析出, 滤出并以乙醇冲洗一次, 母液在冰盐浴冷却仍可得部分结晶, 滤出并用乙醇洗^①, 共得盐酸盐 (干) 46~48g, 熔点 215℃ 左右。

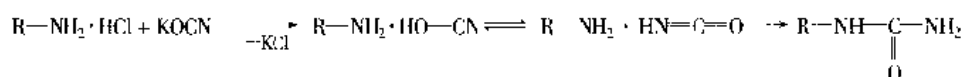
将盐酸盐溶于 3 倍重的沸水中^②, 立即用 10% NaOH 中和至碱性, 冷却后用冰冷, 滤出, 干后得 28~30g (37%~40%) 熔点 120~123℃ 产品。

附注

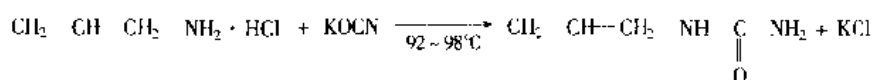
① 从滤出盐酸盐的乙醇母液中可回收苯脲。

② 盐酸盐溶液不应煮沸时间太长, 否则会发生一些分解, 生成二苯尿。

(2) 胺 (铵) 盐与氰酸钾共热 胺的盐酸盐溶液与氰酸钾共热以制取尿素的 *N*-取代物, 首先是生成氰酸铵盐, 继而异构化及加成得到尿素的 *N*-取代物。为了抵消氰酸钾在水中的水解损失, 其用量常超过理论的 0.2~0.5 倍。



丙烯基尿素 分子量 100.12, 白色针状结晶, 易吸湿, 易溶于水及乙醇, 熔点 85℃ (79℃)。

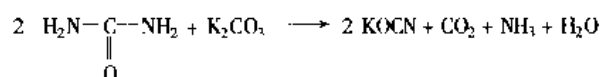


890g (90% 14mol) 丙烯胺与 1.7kg 浓盐酸在冷却下交替加到一起, 将此溶液放入到 15L 搪瓷桶中, 在文火上加热至 60℃ 左右, 搅拌下可以快加入 3kg (37mol) 氰酸钾粉末^①, 开始时有 CO₂ 气泡 (KOCN 中的碳酸钾中和) 很快就没有了。搅拌下加热至 85℃ 左右, KOCN 全部溶解; 继续加热至 92~95℃, 反应一经开始立即停止加热, 放在通风处自行反应, 有很猛烈的呈沸腾状, 但是不会溢出来, 待反应缓和后, 下面的氯化钾结起, 丙烯基尿素被排在上层, 趁热倾出, 放冷后结起, 得 1.4kg (含 KCl 10%) 将结晶捣碎, 离心分离, 或在多孔漏斗上抽干, 得 1.1kg (70%)。

精制: 用 5 (V/W) 无水乙醇重结晶 (脱色, 该乙醇用量应人为减少) 冷后滤出, 在冬季可以风干或用 KOH 干燥器干燥后得产品 350g 熔点 78~81℃。

附注

① KOCN 的制备 (KOCN 700~800℃ d)



700g (5mol) 无水碳酸钾 (要求不太严格) 与 800g (13.3mol) 尿素相混, 于铁锅中 (最好用不锈钢材质, 否则会混入铁锈) 在强直火上 (或用 2kW 电炉) 加热, 即开始反应并放出氨、CO₂ 和水汽, 不停地用铲子按下烘燥物以接触锅底, 继续加热直至反应物熔化, 并下再有气泡冒出, 倾于搪瓷盘中, 冷后粉碎即可使用, 得产品 800g (98%) 含量 101%。

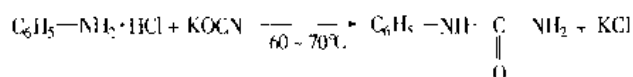
103%^[1]。密封保存。适于绝大多数方面使用。

如果需要,可按下列法精制:将 800ml 水加热至 50~60℃,加入 800g 粉碎了的粗品,使尽量溶解,用乙酸中和呈中性,脱色过滤,立即加入 4L 乙醇,冷却、冰冷、次日滤出,乙醇冲洗,干后得 640g 产品。密封保存。

附注

(1) 因测总碱,因含少量未作用的 K_2CO_3 ,故含量偏高

苯基尿素 分子量 136.15,白色或无色针状结晶,可溶于冷水,易溶于热水及热乙醇中,熔点 147℃,沸点 238℃。



于有机机械搅拌的 1m³搪瓷反应罐中加入 700L 水,再加入 52~54L 相对密度 1.15 工业盐酸,再加入 50kg (0.53kmol) 苯胺,搅拌使成盐酸盐溶解,并加热至 65℃左右,停止加热,迅速加入 50kg (0.6kmol) 粉碎好的氰酸钾,反应放热,使反应物温度上升了 12~15℃,并几乎立刻析出大量结晶(如在 80℃加 KOCN 则更方便些)。继续加热至 85℃,结晶溶解,加入 2kg 脱色炭,加热至 90℃过滤,放冷过夜,次日滤出结晶,风干后得粗品 45kg (62%)^[1]熔点 134~144℃。

如果使用母液合成(用 1.4m³母液)可得粗品 60kg (86%)^[2]。

精制:100L 容积的反应罐中加入 70L 乙醇,加热,搅拌下加入 35kg 以上风干的粗品,再加入 400g 脱色炭,煮沸 10min,脱色过滤,冷后滤出结晶,乙醇冲洗一次,风干后得产品 26~27kg 熔点 145~146℃,外观白色。

附注

(1) 反应中总有少许苯胺(3%)未进入反应,再多加 20% KOCN 也未能见好转。苯胺乃来自未成盐酸盐的游离苯胺所致。所以,盐酸的用量应增加至 57L。

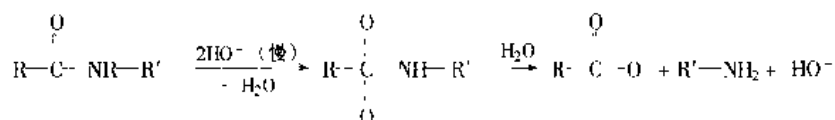
粗品先用母液处理一次再精制,能得到更好的效果。

三、酰胺的水解

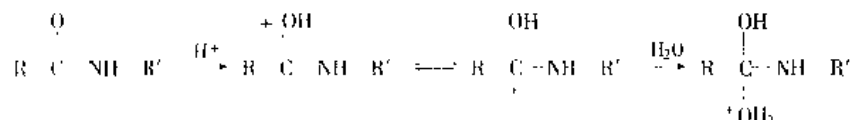
$-NH_2$ 是很弱的离去基,酰胺的水解一般比酯的水解要困难些,即使简单的酰胺也不能只用水将它水解。与强酸或强碱才能使它完全水解,并且反应是不可逆的。

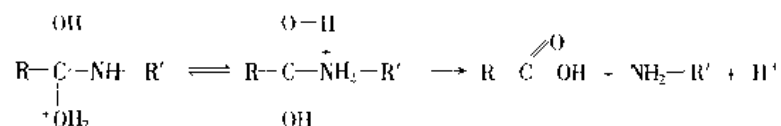
酰胺的碱性水解、N-取代基或酰基为推电子效应,使羰基碳原子有效正电荷降低,其水解就更困难;相反,如果是吸电子基、不论是在酰基上或是在 N-取代基上,都使羰基碳原子的电正性增加,使水解容易进行。这个规律归因为水解是:酰胺的羰基加成,从碳四面体中间物离去氨基化合物。

在用碱水解时,首先生成双负离子。



在酸中水解,取代基对于水解速度的影响不大,原因是:质子和酰胺结合的位置不是氮原子、而是氧原子,然后在质子化的羰基加一分子水;由于氨基的碱性更强,碳四面体中间物的质子移变到氮上去,于是胺以分子状态离去。





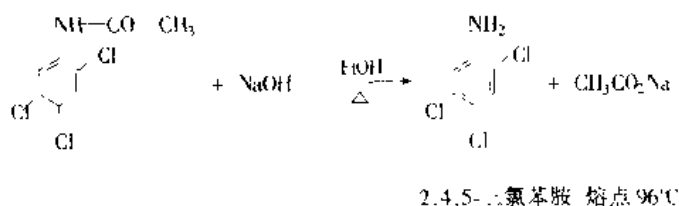
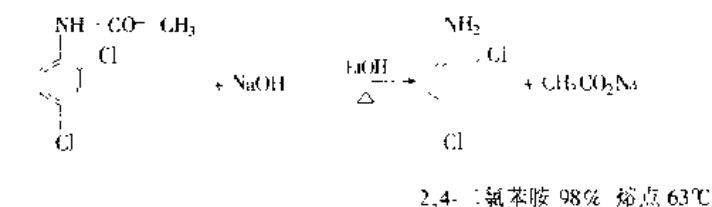
推电子基有利于第一步的质子化，而不利于水的进攻；吸电子基不利于第一步的质子化，但有利于第二步水的进攻，两种作用相反，互相抵消；所以，在酸性水解中，取代基对于反应速度的影响不大。

水解的反应速度决定于酰胺和 H_3O^+ 的浓度，反应速度 $= k_2 [\text{酰胺}] [\text{H}_3\text{O}^+]$ 。

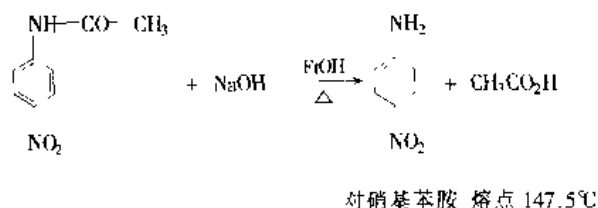
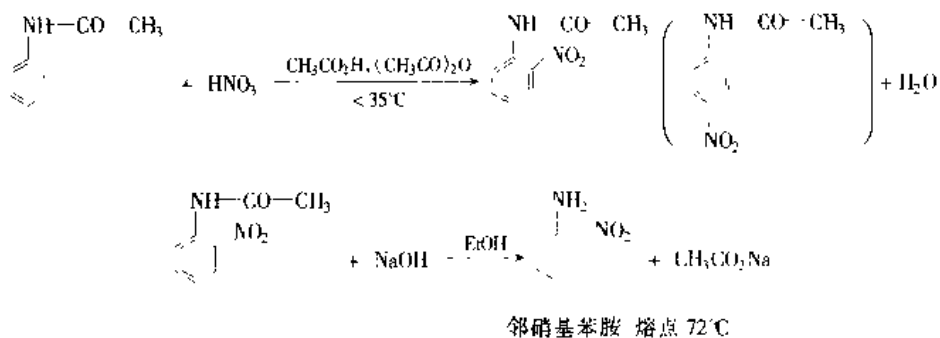
无论是酸水解或碱水解，空间障碍的因素都很重要。

1. 用苛性钠水解

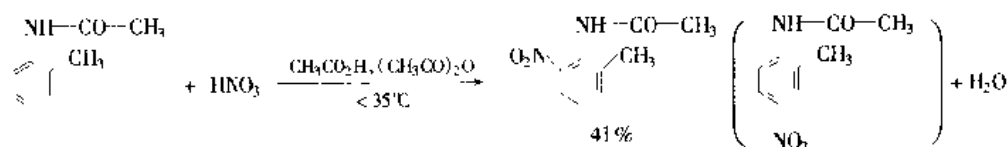
芳酰胺在水中的溶解度很小，为了水解方便，也常使用乙醇作溶剂；向其中加入比理论稍多的苛性钠或浓溶液；由于乙醇的沸点较低，水解温度受到限制。但是，对于那些有吸电子基的酰胺的水解，羰基的加成活性很高，使酰胺特别容易水解，在热乙醇中，甚至在加完碱的同时完成水解，并且只要理论量的碱



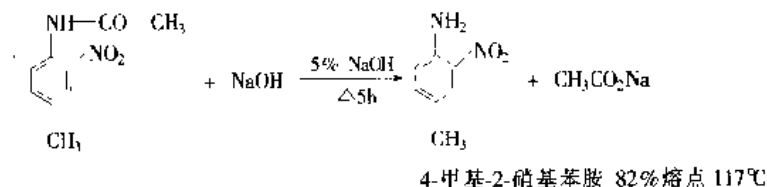
硝基是更强的吸电子基，酰胺基的邻位硝基比对位的影响更大，如用苛性钾的稀乙醇（80%）溶液，在室温就可以完全水解；而对位硝基乙酰苯胺的水解则要求加热；水解速度的差别能够很方便地分离邻、对位异构物。如同时有推电子基的甲基存在，其水解又相应地困难些。



同样方法, 从乙酰邻甲苯胺硝化, 分离异构物、水解, 得到 2-甲基-6-硝基苯胺及 2-甲基-4-硝基苯胺。

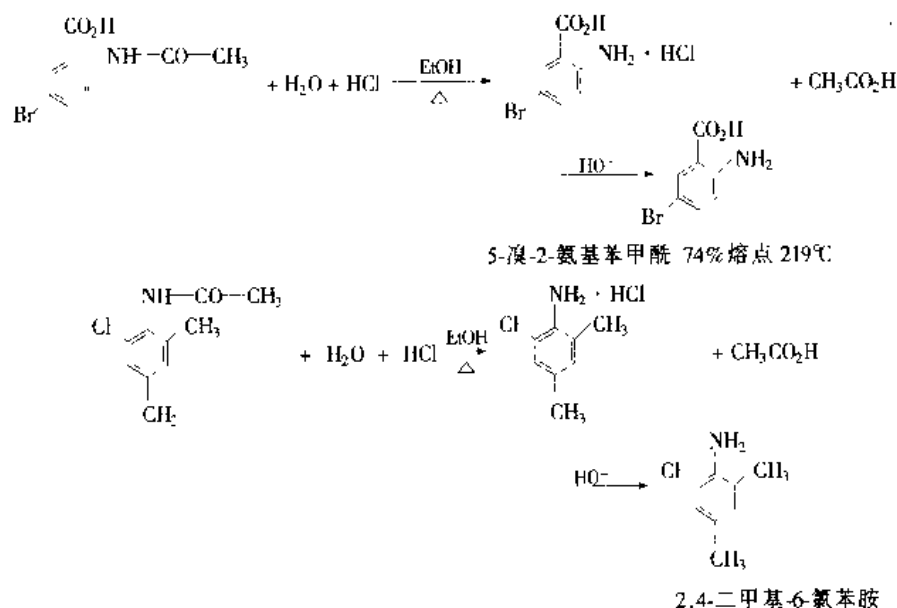


也可以不用有机溶剂溶解, 反应物不互溶而浓度较低, 反应速度缓慢; 与稍过量的苛性钠水溶液在搅拌下回流也能水解完全; 此方法应该是首选的经济方法。

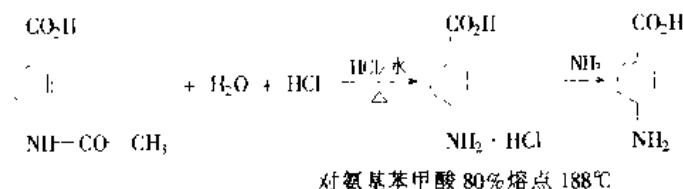


2. 用盐酸水解

在醇溶液中用盐酸水解酰胺, 是比苛性钠强的多的水解剂, 一般可用苛性钠水解的酰胺均可采用此方法。向酰胺的乙醇溶液中加入比理论量多一倍的浓盐酸一起回流 6h 即可水解完全。回收乙醇后可以得到盐酸盐的结晶以增加分离效果。用苛性钠使胺分离出来。水解过程中, 水解生成的羧酸部分发生酯化, 回收乙醇中含有酯、少量盐酸及羧酸; 分馏出乙酯后可重复使用。



应该避免使用有机溶剂, 在盐酸中回流水解也是很方便的。

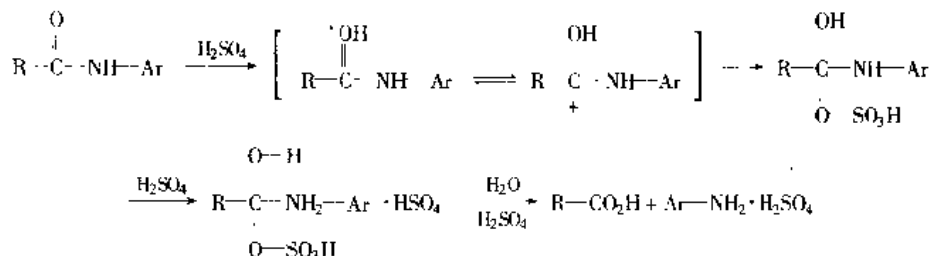


3. 用不同浓度的硫酸水解

酰胺没有吸电子基团, 不能用醇溶液中碱水解; 对于水解有空间障碍的酰胺, 如: 2,6-二甲基乙酰苯胺、2,4-二甲基乙酰苯胺、2,3-二甲基乙酰苯胺等, 不能用苛性钠水解, 即使让它们回流 30h 以上也几乎完全没有水解, 空间效应使羰基在某些方向受到阻碍, 它们

水解要求更强的条件,使用不同浓度的硫酸是方便的。

硫酸不但是强的水解剂,也是相当好的溶剂,它能在加热时将酰胺部分溶解或完全溶解(在用浓硫酸时几乎可以 100% 地质子化),水解迅速。水解生成的羧酸如果是乙酸等小分子的,能在水解过程中蒸除;有机胺则成为硫酸盐。此方法特别适于难水解的酰胺的水解,应该首选。

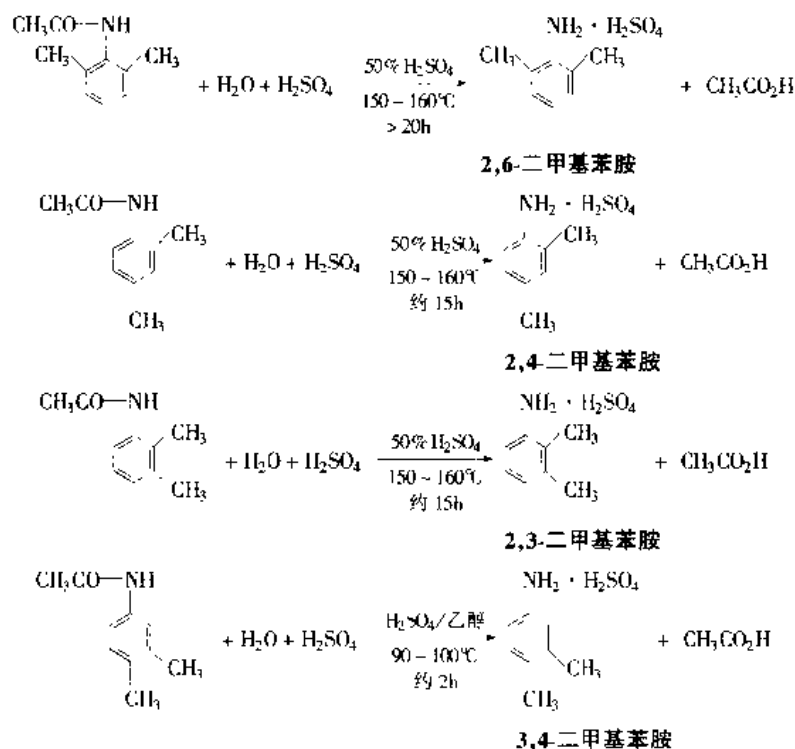


反应的实施是: 1mol 酰胺与 2mol H_2SO_4 配成 50% 溶液, 这个浓度的硫酸几乎在所有的情况都不会发生磺化。然后加热沸腾下蒸除乙酸及部分水用补加水的办法以维持所要求的反应温度, 依反应物水解的难易程度, 将反应物水解温度从 120 ~ 160℃ 之间选择, 甚至更高。

水解的终点: 取 1ml 水解液用 10ml 水溶解, 应清亮。同时检查蒸出乙酸的情况。

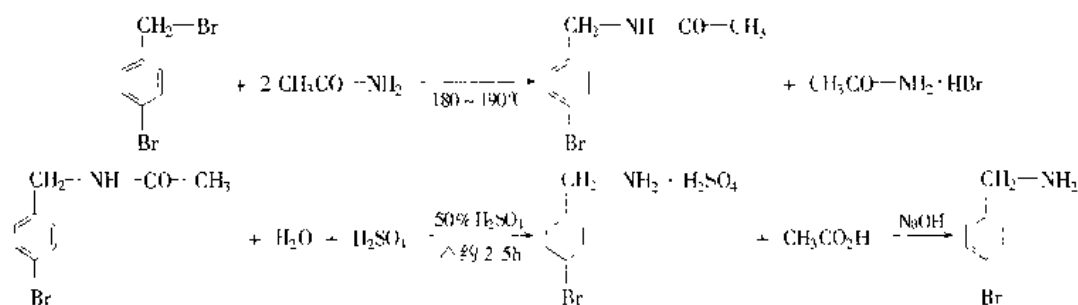
水解完成以后稍冷, 加入于 2 倍水中, 以苛性钠中和得到粗胺; 或者直接放冷, 使芳胺硫酸盐析出结晶, 分离后再中和; 这样硫酸母液调正浓度后可重复使用。

下面实例比较乙酰二甲基苯胺几个异构物空间障碍对水解的影响; 乙酰-2,6-二甲基苯胺受两个邻位甲基的影响, 水解最为困难; 乙酰-2,4-甲基苯胺及 2,3-二甲基苯胺次之; 乙酰-3,4-二甲基苯胺的邻位没有基团水解就容易多了, 与稀硫酸乙醇溶液回流 2h 就能水解完全。



脂肪胺的酰化物, 推电子效应使羰基碳原子正电荷降低, 在碱中不被水解(存在吸电子基者除外) 在不同浓度的硫酸中可迅速水解。

对溴苄胺 分子量 186.07, 无色液体, 几乎不溶于水, 溶于多种有机溶剂, 熔点 20℃, 沸点 250℃, 126~127℃ (2.0kPa), 容易吸收空气中的 CO₂ 成为碳酸盐。




1L 三口烧瓶安装机械搅拌、温度计及空气冷凝管。用可调控的平板电炉加热。

烧瓶中加入 300g (5mol) 乙酰胺及 250g (1mol) 对溴苄溴; 加热熔化后开动搅拌, 将下层的对溴苄溴搅起来使混合均匀。继续加热至 170℃ 放热反应开始 (停止加热), 调整反应温度 180~190℃ 反应 1h, 析出大量乙酰胺溴氢酸盐; 放热反应缓和后、于 1h 左右分两次再加入 250g (1mol) 对溴苄溴, 再于 180~190℃ 反应 1.5h; 放冷至 70~80℃ 将反应物倾入于 1L 冷水中 (虽然有多量溴氢酸盐, 但尚容易倾出), 充分搅拌以洗去溴氢酸乙酰胺; 继续冷却 *N*-乙酰对溴苄胺凝固, 倾去水层; 再用热水洗一次, 滤出, 得 490g (湿) 产物

水解: 400ml 水中加入 400g (4mol) 浓硫酸, 加入上面的粗乙酰化物, 在电热上回流 3h, 放冷至 80℃ 将上层水溶液移入于 2L 烧杯中 (下层少许油状物弃去)^① 放置过夜, 次日滤出硫酸盐结晶, 用 100ml 冷水冲洗, 所得硫酸盐近于理论量 (母液蒸除乙酸后调正硫酸浓度酸可重新用于水解)。

中和: 250g 苛性钠溶于 750ml 水中, 配成 1.0kg 25% NaOH 溶液, 维持 60~70℃ 将上面的硫酸盐撒开加入, 保温下搅拌至少半小时使中和完全, 冷后分出下面淡黄色油层, 得 340~360g。用苛性钠干燥后减压分馏, 收集 122~128℃ (2.0kPa) 馏分, 得 215g (58%)^② 冰点 > 18℃ 产物。

盐酸盐: Br——CH₂—NH₂·HCl·1/2 H₂O, 分子量 231.54, 熔点 279℃ (anh)。

430ml 蒸馏水中加入上面 215g (1.15mol) 对溴苄胺, 搅拌下加入 115ml 化学纯级 36% 盐酸, 中和放热; 如析出结晶应加热溶解 (清亮、无不溶物) 放置过夜 (搅动几次) 次日滤出, 于 80℃ 左右烘干, 得产品 260g (97%) 含量 > 99%^③。熔点 276~279℃ (anh)。

附注

① 少许油状物可能是对于反应有立体障碍的 2,4-二溴苄溴; 所得硫酸盐仍有一些苄溴的刺激性

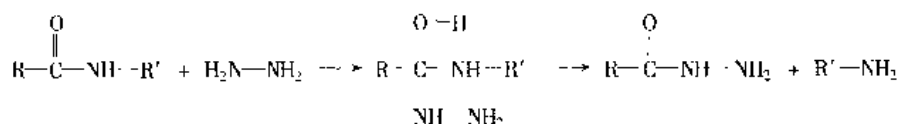
② 虽然使用的是未经精制的对溴苄溴质量已经很好, 产率低的原因和乙酰胺的质量及用量有直接关系, 使用粗乙酰胺 (乙酸铵分馏脱水至分馏温度达 200℃, 以后的剩余物直接使用) 的产率为 50%。

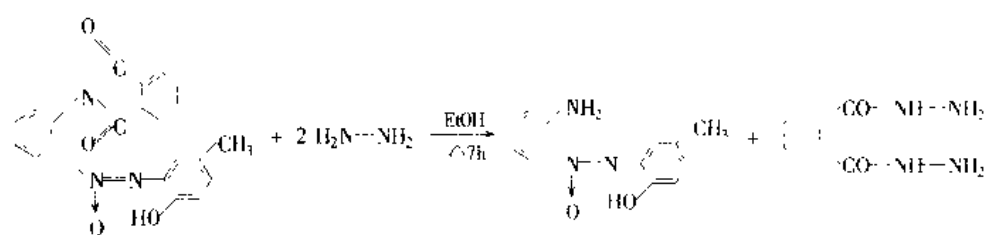
蒸馏的底子是仲胺, 增加乙酰胺的用量可能提高伯胺的产率

③ 商品未提到结晶水问题, 作为商品应该在 110℃ 烘干失水, 否则含量为 96%, 被认为不合格; 至于熔点, 在测试熔点的加热过程已经失水, 所得结果为无水物的熔点。

4. 用水合肼和其他酰胺交换

相邻的两个有未共用电子对的氮原子——肼—NH—NH— 是强碱, 有相当强的亲核性, 与酰胺的羰基加成, 通过碳四面体中间物, 退减下来的是较弱的碱; 生成酰肼完成交换, 如下式:





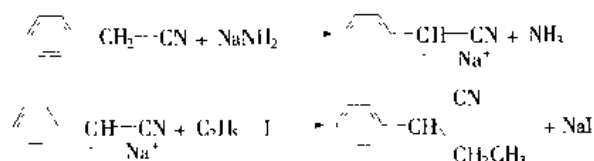
邻氨基苯氧化偶氮-2-对甲酚 35.5%

第八章 腈

一、概 述

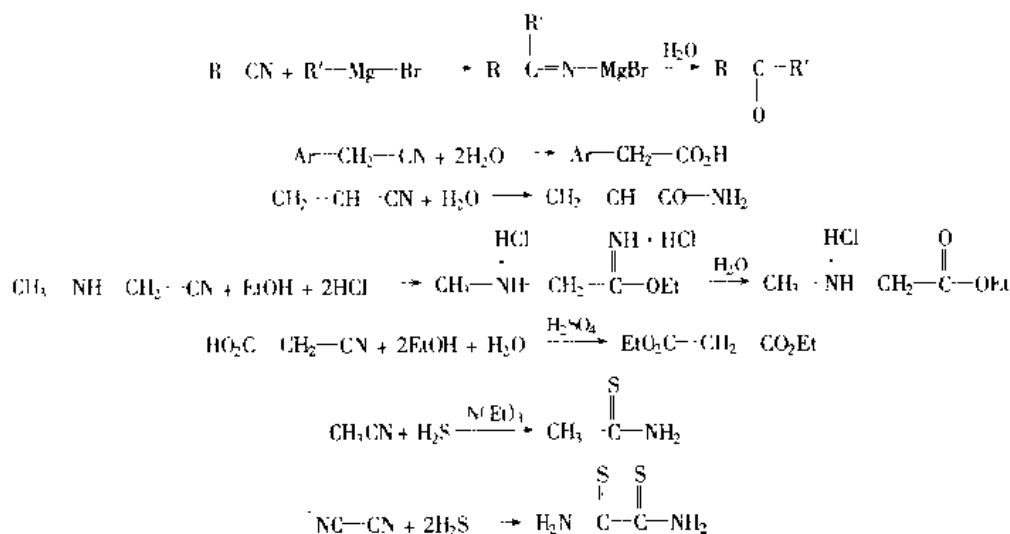
腈分子中有 $\text{C}\equiv\text{N}$ 基, 如: $\text{Ar}(\text{R})-\text{CN}$ 氰化氢 HCN 分子中氰基与氢原子之间是近似共价键, 它是比碳酸更弱的酸; 味苦、有刺激性、剧毒。

苯乙腈和苛性钠、氨基钠粉末能较快地反应; 在较高温度 $>110^\circ\text{C}$ 和碳酸钠也缓缓反应。



丙烯腈 $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CN}$ 氰基与双键共轭, 使双键很活泼, 可以进行许多加成, 如: HCN 、 H_2S 、 H_2O 、 HX 。

氰基的化学性质活泼, 它可以和格氏试剂加成, 而后水解得到酮; 可以部分水解得到酰胺; 完全水解得到羧酸; 无机酸存在下醇解得到亚胺酯, 与水交换得到羧酸酯; 与 H_2S 加成得到硫代酰胺。腈是用途广泛的中间产品

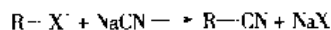


二、腈 的 制 备

腈可以用如下方法合成: ①卤代烃的卤原子被 $-\text{CN}$ 基取代; ②酰胺脱去水; ③醛肪的脱水; ④ HCN 与烯烃加成; ⑤ HCN 与羰基加成——羟腈; ⑥芳重氮基 $-\text{CN}$ 取代。

1. 卤代烃的卤原子被 $-\text{CN}$ 基取代

卤代烃的卤原子被腈负离子取代是经常使用的方法, 卤代烃和氰化钠 (或钾), 芳卤代物可用氰化亚铜在溶剂中共热也可顺利反应。



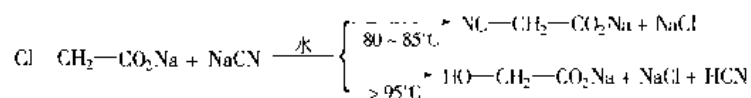
反应速度: 卤代烃中卤原子的活泼次序 $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl}$; 但是, 氰化钠是强碱, 发生消除副反应也如上的次序; 烃基对于消除反应的影响: 叔基 \gg 仲基 $>$ 伯基。相邻的脂族二卤化物

(如: 1,2-二溴丙烷) 因为有一个仲卤原子, 不能用氰化钠在醇溶液中完成—CN 基取代, 反应的结果是发生了消除反应, 产物是丙炔和水解产物, 完全得不到腈; 而 1,3-二溴丙烷, 因为是伯卤原子, 合成腈的产率却是很高的。

反应的实施是: 1.2mol NaCN 溶于 75ml 热水中, 加入 300ml 乙醇, 制成 70% 乙醇的溶液。加入 1mol 卤代烃, 一起回流 8~10h 一般可完成反应。副反应主要是腈的进一步水解; 其次是卤烷的分子内消除反应——生成烯; 为了得到较高的反应温度和避免水解, 可以使用乙二醇、乙二醇单醚或二甲基亚砷作溶剂, 它们可以很好溶解 NaCN 和卤代烃, 这里水是很少的, 基本上没有水解发生, 产率可达 >90%。

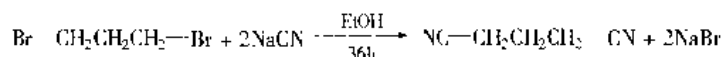
大分子的卤代烃可以不用溶剂, 卤代烃和 NaCN 粉末在搅拌下直接加热反应, 此法省去了溶剂也便于操作和处理。

吸电子基的存在可使卤原子特别活泼(双分子反应) 氯乙酸钠的氯原子由于受羧基的影响很活泼, 可以在水溶液中均相和氰化钠 (~80℃) 反应生成氯乙酸钠; 如果反应温度高于 90℃, 氯乙酸钠的水解是相当严重的, 并有剧毒的 HCN 放出。



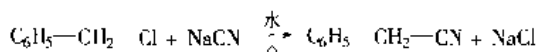
1,3-二溴丙烷的氰取代, 在第一个取代后, 第二个的氰化很快, 有相当高的产率。

戊二腈 分子量 94.12, 无色液体, 熔点 -29℃, 沸点 286℃, 相对密度 d^{23}_4 0.9888。



50L 搪瓷反应罐中加入 9kg (170mol) 氰化钠、11L 水, 搅拌下加热使溶解(约 2h) 稍冷, 搅拌及回流下加入 15L 乙醇, 加热回流并搅拌着、于 5h 左右慢慢加入 15kg (73mol) 1,3-二溴丙烷及 15L 乙醇的溶液, 继续回流 30~35h, 回收乙醇, 剩余物过滤, 滤渣溴化钠及滤液用乙酸乙酯提取三次, 用无水硫酸钠干燥后分馏除去溶剂, 放冷后再过滤(否则在减压蒸馏时起泡沫) 减压蒸馏, 收集 144~147℃ (1.7kPa) 馏分, 得 5.4~6.0kg (77%~86%)、相对密度 d^{20}_4 0.985~0.987, 折射率 n^{20}_D 1.4335~1.4355。

苯乙腈 分子量 117.15, 不溶于水, 熔点 -23.8℃, 沸点 233.5℃, 相对密度 d^{20}_4 1.0157, 折射率 n^{20}_D 1.5230。



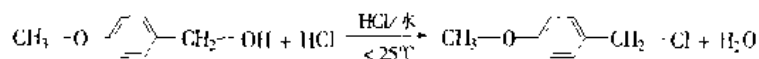
5L 烧瓶中加入 1.7L 水及 420g (8.2mol) 氰化钠, 加热使溶, 加入 640g (5mol) 氯代苄, 搅拌下回流 8h, 初, 由于氰化钠溶液和氯代苄的相对密度相近, 故在不搅拌的情况氯代苄也能悬散在溶液中; 后来, 由于生成苯乙腈的相对密度较低而浮在上面, 故搅拌是必须的。冷后分出油层、水洗, 10% NaOH 搅拌半小时^①, 分出, 以无水硫酸钠干燥后分馏, 收集 218~234℃ 馏分, 得 410g (70%)。

附注

① 虽然用 10% NaOH 搅洗较长时间, 仍有少许未作用的氯代苄。在氯化物(按 Cl 计) 为 0.5% 的情况作如下处理, Cl 可降至 <0.1%。8kg 苯乙腈与 240g 工业碳酸钠, 搅拌着、用电热套加热至 110℃ 搅拌半小时, 搅拌着让它冷下来, 过滤后减压蒸馏, 所得产品 Cl <0.1%, d^{25}_4 1.0115~1.0135。

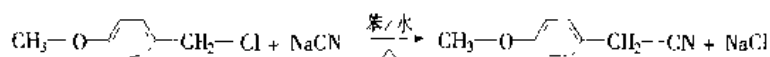
对甲氧基苄基腈 分子量 147.18, 沸点 286~287℃, 相对密度 d^{20}_4 1.0845, 折射率 n^{20}_D 1.5309。

① 对甲氧基苄基氯 沸点 116~120℃ (2.0kPa), 83~84℃, 相对密度 d^{20}_4 1.159。



1L 三口烧瓶中加入 136g (1mol) 对甲氧基苄醇, 搅拌下冷至 10℃ 左右, 控制 25℃ 以下慢慢滴入 240ml ($d_{4,18}$) 浓盐酸, 加完后再搅拌半小时, 分出对甲氧基氯苄, 酸水层用 200ml 苯提取一次, 与氯苄合并后用于腈化^①。

② 腈化

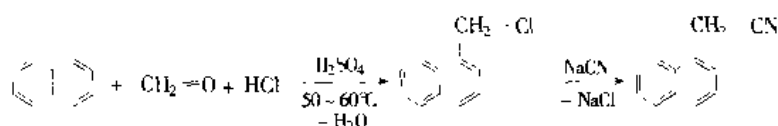


75g (93% 1.4mol) 氰化钠溶于 600ml 水中, 搅拌下加入上述之对甲氧基苄基氯的苯溶液, 缓缓加热至回流, 在搅拌下回流 7h, 冷却后分出苯层, 水层用 150ml 苯提取一次, 苯液合并, 回收苯后得粗品 146g。

附注

① 不必蒸馏、任何酸性、水分及真空度不好, 都会导致脱去氯甲烷生成聚醚。

用类似方法可以合成 α -萘乙腈。

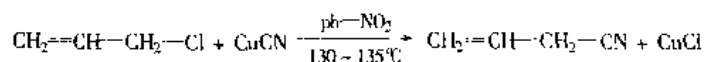


α -萘乙腈 50% 熔点 32~33℃

氰化亚铜也用于卤原子的一CN 基取代, 尤其对于那些易发生聚合的有机卤化物, 铜是阻聚剂。反应使用对于 $\text{Cu}_2(\text{CN})_2$ 有较大溶解度的硝基苯、吡啶作溶剂。

β -甲基氯丙烯的氯原子很活泼, 在比较高的温度能和在硝基苯溶剂中的氰化亚铜顺利反应, 得到 β -甲基丁烯腈, 也可以使用氰化钠溶液和氯丙烯或溴丙烯反应, 操作方便并能得到较好的产率。

丙烯基腈 (β -丁烯腈) 分子量 67.09, 沸点 119℃, 相对密度 d_{40}^{20} 0.8329, 折射率 $n_{D,20}^{20}$ 1.4060。



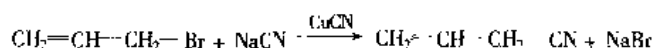
10L 三口烧瓶中加入 2.5L 硝基苯、1.8kg (20mol) 氰化亚铜, 开动搅拌加热以蒸除水分, 使反应物温度达 145℃ 或者更高 (也是为了溶解物料) 改装冷凝器作回流装置; 控制反应温度 130~135℃、搅拌着、从冷凝器上口用分液漏斗于 8h 左右、慢慢滴入 2.28kg (30mol)^① 氯丙烯, 反应物也逐渐变得稀薄和棕色, 加完后再保温搅拌 1h, 冷后过滤 (或加热蒸出) 分馏^②, 收集 115~122℃ 馏分, 再分馏一次, 收集 118~119℃ 馏分, 得 520g (37%)。

附注

① 冷凝器须是高效的, 因为有一部分氯丙烯冷不下来而损失, 故用过量。

② 分馏过程仍有不少氯化亚铜 (也可能是氰化亚铜) 最后滤除, 硝基苯可重复使用。

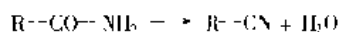
另法:



2L 烧瓶中加入 310g (6mol) NaCN 溶于 450ml 水中, 加入 10g 氯化亚铜, 加热溶解, 加入 100ml 乙醇, 摇匀后加热至回流, 从分液漏斗慢慢加入 700g (5.5mol) 溴丙烯^①, 回流 5h, 冷却后滤除溴化钠 (它不会析出) 及黑棕色滤渣, 并用 200ml 苯浸洗滤渣, 液体部分和苯洗液合并, 常压蒸出 4/5 体积, 充分摇动以帮助提取, 分出苯层, 用氯化钙干燥后, 仔细分

2. 酰胺脱水

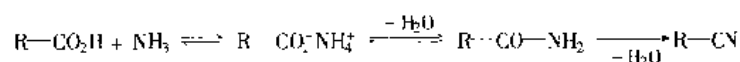
从酰胺脱水是制取腈的常用的方法。



最常使用的方法是高温脱水法（气相或液相），小量制备也常用脱水剂脱水，常用的脱水剂有五氧化二磷、 $POCl_3$ 、 PCl_3 、 $SOCl_2$ 、 $(CH_3CO)_2O$ 等。用氯化物脱水由于反应时间比用五氧化二磷长而增加了反应物的“焦化”；同时产生腐蚀性气体，蒸馏困难而增加了焦化，使产率大为下降。

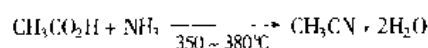
(1) 高温脱水法 气相或液相的高温脱水是生产中常用的方法，工业上更多的是烃的氨氧化法，经过羧酸、酰胺及其脱水，最后得到腈。在氨氧化法中，使用氧化催化剂，而生成腈主要是要求高温和足够的氨。

在使用羧酸和氨的气相方法中，由于生成的水存在于反应体系，酰胺脱水同时进行着酰胺的水解，所以，这个方法的一次产率一般为 60% 左右。



反应过程是一系列中间物的平衡。

乙腈 分子量 41.05，与水、醇、醚互溶，沸点 82°C ，相对密度 $d^{20}_4 0.7828$ 。



于一支长 150cm、直径 5cm 的铁管外边用石棉布^①包好，并敷一薄层石棉灰，干后把两条 1.5kW 的电阻丝并联、均匀地缠绕，并留出接头接调压变压器或控温自动控制器（继电器）再包上两层石棉布保温；管内用热电偶导出指示温度；并填充硅胶烘干；经检查各处绝缘后方可使用。

开始加热，控制管内温度为 200°C ，以 1L/s 通入氨气 10h，然后以 4L/s 通入氨、同时以 4ml/s 的速度通入冰乙酸，并将管内温度提高到 $350 \sim 380^\circ\text{C}$ ，开始反应。

将收集到的产物以无水 K_2CO_3 饱和之，分出上层乙腈，再干燥，分馏收集 $79 \sim 82^\circ\text{C}$ 馏分，收率 50% ~ 60%。

附注

① 所用的石棉布都应先烧去有机纤维再用。

更好的方法是从乙炔和氨合成 4-甲基吡啶的副产物分离，乙腈和甲基吡啶产物的比例依反应温度可以调正；催化剂是 $ZnSO_4$ 。

同样方法，从丙酸合成丙腈，反应温度 $380 \sim 400^\circ\text{C}$ ；配比： NH_3 4L/s，丙酸 4.5ml/s，收率 60%。丙腈沸点 97.1°C ，相对密度 $d^{21}_4 0.783$ 。

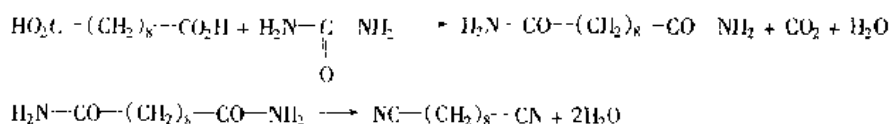
高沸点的酰胺能在高温液相脱水，生成沸点较低的腈蒸出；在脱水的同时，酰胺的水解也在进行，实际上是一系列的平衡，得到腈的同时回收到部分羧酸和少量酰胺升华，回收重新用于合成。

酰胺的脱水至少要 240°C 以上， 240°C 长时间加热也不会完全反应；在实际操作中，将羧酸和尿素（稍多于理论量）共热，在脱去水和二氧化碳以后要在 200°C 左右保温一段时间以完成酰胺化。然后升温进行酰胺的脱水和腈的蒸馏，用氨水分离馏出物中的腈和羧酸。使用更多的尿素对于一次的产率没有明显改善；因为反应只是酰胺、水和腈之间的平衡。

癸二腈及 ω -氰基壬酸

癸二腈(1,8-二氰基辛烷) 分子量 164.23，不溶于水，沸点 204°C (2.2kPa)，相对密

度 $d^{20}_D 0.9313$, 折射率 $n^{20}_D 1.4474$ 。



搪瓷桶中加入 1.01kg (5mol) 癸二酸 (熔点 132~134℃) 及 360g (6mol) 尿素, 热熔后于 160℃ 保温 2h; 再于 200℃ 保温 2h (由于气体膨起酰胺, 稍冷即结固, 要很好地搅拌) 趁热倾入盘中, 冷后打碎, 得癸二酰胺。

全部的癸二酰胺加入 5L 烧瓶中作蒸馏装置。开始蒸出主要是水和一些氨, 由于癸二腈的沸点很高, 反应基本完成后直至 340℃ (二腈的沸点) 馏出物主要是二腈及氰基壬酸、少量癸二酸及水。

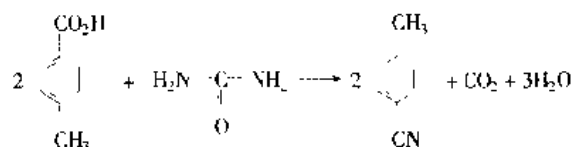
馏出物用 3L 3% 的氨水分三次提取酸, 油层为癸二腈, 干燥后减压分馏, 收集 185~188℃ (1.6kPa) 馏分, 得 400g (50%)。

合并氨水提取液加热至沸, 以浓盐酸中和至 pH7, 趁热慢慢加入用 800g 结晶氯化钡配成的热溶液, 癸二酸钡从热溶液中析出, 趁热过滤, 热水洗, 得 90g。

滤液放冷, 次日滤出 ω -氰基壬酸钡盐, 再使它溶于 2L 热水中, 用盐酸酸化, 分出油层, 冷后即结, 熔点 51~52℃。

同样方法, 可以辛二酸制取辛二腈; 从壬二酸制取壬二腈。

4-甲基苯腈 分子量 117.15, 无色低熔点结晶, 不溶于水, 易溶于醇及苯中, 熔点 29.5℃, 沸点 217.6℃, 相对密度 $d^{20}_4 0.9805$ 。



11. 蒸馏瓶中加入 408g (3mol) 粗^①对甲基苯甲酸及 114g (1.9mol) 尿素充分混匀, 加热熔化 (有对甲基苯甲酸升华, 由于生成的酰胺熔化并产生泡沫, 必须搅拌消除, 水蒸气基本消失就不再升起, 此操作要 40min) 逐渐升温至 240~260℃, 维持此温度, 分数次再加入 300g (2.2mol) 粗对甲基苯甲酸与 114g (1.9mol) 尿素的混合物, 由于前边已有腈生成, 这次加料就不再产生泡沫。加完后进行蒸馏, 反应物最高达到 270℃, 而后由于生成腈的数量增加, 又慢慢降至 245℃ 开始馏出; 到蒸馏结束反应物温度又升到 265℃, 共收到馏出物 500g, 残留物 100g^②。残留物温度下降到 160℃ 立即倾出 (再冷则凝固在烧瓶中)。

提取^③: 脱水馏出物 500g 加入 500ml 热水, 用浓氨水中和至 pH≈9, 充分搅拌, 分出上面油层 (最好再用 10% 氨水提取一次) 得 380g, 常压分馏, 收集 216~218℃ 馏分, 得无色产品 320g^④ (54%) 熔点 27.9~28.4℃。

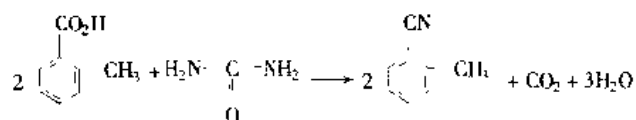
附注

① 粗对甲基苯甲酸中含对苯二甲酸 10%~12%。残留物为对苯二甲酸及对甲基苯甲酸与少量对甲基苯腈的混合物。

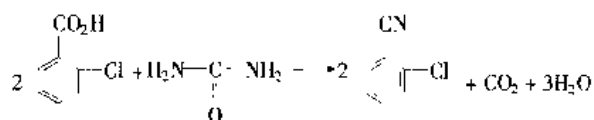
② 提取要在 45℃ 以上进行, 搅拌要搅成乳化才能提尽, 否则搅拌较长时间或作第二次提取。

③ 一次收率为 54%, 如果计算回收的对甲基苯甲酸, 产率为 68%, 产品中含有 <0.5% 的酰胺。

同样方法制取邻甲基苯腈的操作要方便得多, 邻甲基苯甲酸不升华。



邻氯苯腈 分子量 137.57, 白色结晶, 不溶于水, 熔点 43~46℃, 沸点 232℃。



2L 三口烧瓶中加入 780g (5mol) 邻氯苯甲酸与 240g (4mol) 尿素的混合物, 加入沸石, 于电热上加热, 熔化, 热至 160℃保温 1h^①, 再加热至 200℃左右保温 1h; 升温至 260℃, 安装弯管及流水冷却的接受瓶, 至 280℃开始馏出, 蒸馏腈的同时有邻氯苯甲酸蒸出; 反应物温度也渐渐升高, 到蒸馏结束时可达 310℃。

馏出物中加入 1.2L 水及 100ml 20% 氨水^②, 加热溶解邻氯苯甲酸^③, 分离出粗腈, 再用 1% 氨水热洗一次, 得粗邻氯苯腈 390g (56%)。

粗腈常压蒸馏, 收集 230~240℃馏分, 得 307g (45%)^④熔点 42~44℃。

附注

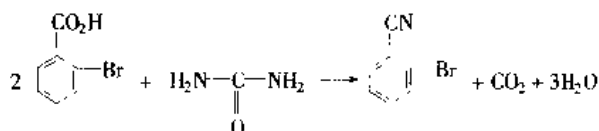
① 在加热保温间反应平稳, 不发生溢流和升华 (邻氯苯甲酰胺熔点 143℃)。

② 必须保证提取液的强碱性。

③ 邻氯苯甲酸提取液加热至 90℃, 以盐酸酸化, 再加热至 95℃, 冷却后滤出邻氯苯甲酸, 下面有熔液冷结物约 180g (含邻氯苯腈) 水洗、风干, 共收回邻氯苯甲酸 275g。

④ 比以上方法多用 30% 的尿素, 腈的产率没有改善, 仍为 45%, 如果减去回收的邻氯苯甲酸, 产率为 68%。

邻溴苯腈 分子量 182.03, 从水中得针状结晶, 熔点 55.5℃, 沸点 251~253℃。



1L 三口烧瓶中加入 805g (4mol) 邻溴苯甲酸与 150g (2.5mol) 尿素的混合物, 加入沸石, 于电热上加热, 很容易熔化, 加热至 160℃保温 1h, 再热至 200℃左右保温 1h, 升温至 280℃开始馏出, 蒸馏腈的同时有邻溴苯甲酸蒸出, 反应物温度也渐渐升高, 至 340℃蒸馏结束。

馏出物中加入 1.5L 水及 150ml 20% 氨水, 加热溶化, 充分搅拌以洗去邻溴苯甲酸, 倾入烧杯中放冷, 粗腈凝固、分出, 得粗腈 420~450g (57%~61%)。

倾出的水溶液加热至 80℃以稀硫酸酸化, 冷后滤出、水洗, 干后得 240g。

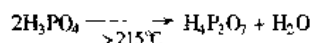
粗腈减压分馏, 收集 126~130℃ (1.8kPa)^①得 380~410g (52%~56%)^②。

附注

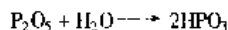
① 蒸馏的头分很少, 蒸馏剩下的残液主要是酰胺 (约 35~45g) 蒸馏温度也很快上升到 132℃ (1.8kPa) 停止收集

② 如果减去回收的邻溴苯甲酸, 产率为 76%~80%。

(2) 五氧化二磷作脱水剂 五氧化二磷是很强的脱水剂, 它在 347℃明显地升华, 脱水生成的偏磷酸在高于 250℃明显地升华; 偏磷酸也能起脱水作用 $\text{HPO}_3 + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{H}_3\text{PO}_4$; 正磷酸在高于 215℃时能失去水生成焦磷酸。



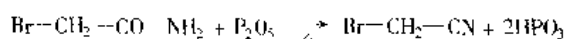
所以, 在使用五氧化二磷为脱水剂的腈的制备中, 五氧化二磷的用量只按生成偏磷酸计算, 即 1.0mol 酰胺使用 1.0mol P_2O_5 。



酰胺多是固体, 沸点都比较高, 充分和五氧化二磷混合后在减压下加热 (在制备沸点低于 150℃的腈时, 可在常压下进行) 反应生成的腈能迅速蒸出, 产率一般比较高。操作过程

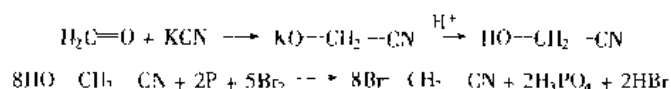
中,少量酰胺升华可混入产品中;为此,粗品应与少许五氧化二磷再作蒸馏处理;这在高温脱水制取腈的过程中也有酰胺混入产品中,也应作如上处理或重新蒸馏。

溴乙腈 分子量 119.95,无色液体,与醇、醚互溶,沸点 150~151℃。



2L 烧瓶中加入 270g (2mol) 溴乙酰胺,再加入 355g (2.5mol) 五氧化二磷,充分混匀,安一支长弯管伸入到接受瓶的底部,用流水冷却,在约 5.0kPa 负压下,直火加热,溴乙腈顺利蒸出,得 220~235g (92%~98%)。

另法:

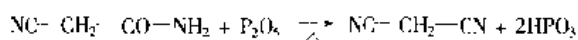


5L 三口烧瓶于冰盐浴中,配置机械搅拌、温度计、分液漏斗及气体导出管。

烧瓶中加入 390g (6mol) 氰化钾及 700ml 水的溶液,控制 <10℃、搅拌着、于 3h 左右慢慢加入 510ml (~7mol) 37%~40% 甲醛水溶液及 200ml 水的溶液,加完后再搅拌半小时,维持 10℃ 以下以 30% H_2SO_4 慢慢酸化至 pH3;以 6L 乙醚分四次提取,无水硫酸钠干燥后回收乙醚,剩余物减压蒸馏,收集 101~109℃ (2.7kPa) 馏分,得 240g (70%)。

515g (9mol) 羟基乙腈加入 100g 红磷,控制反应温度 50℃ 左右,搅拌着、慢慢滴入 800g (5mol) 溴素,加完后保温搅拌 2h,分离,减压分馏。

丙二腈 分子量 66.06,无色冰样结晶,溶于水 13%,乙醇 40%,乙醚 20%,苯 6.7%,熔点 32℃,沸点 218~220℃,相对密度 d^{24}_{40} 1.049。

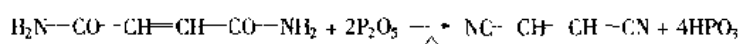


15L 容积的不锈钢罐中(不锈钢罐容易洗净)加入 1.52kg (18mol) 氰乙酰胺及 2.5kg (18mol) P_2O_5 ,充分混匀,安装一支长 50cm 的粗大弯管及 300℃ 温度计;用 2L 蒸馏瓶作受器并用流水冷却,支管接减压 (<5kPa)。

用文火加热(5~10min 反应物变黑)当温度计升至 110℃ 时开始有丙二腈蒸出,此时将火开大些,火焰烧到四周,约 15min 可以蒸完,最后焦化的反应物几乎充满容器,蒸馏速度变得很慢,温度计温度一直上升,只在 120~130℃ 稍停片刻,最后的蒸馏温度可达 220℃,弯管被分解的气体沾染而为棕黄色;馏出物也变得有颜色,停止加热。得 680~780g (55%~60%)

精制:减压蒸馏,得 600~690g,冰点 >30℃。

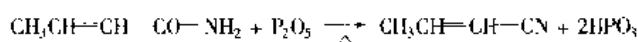
富马腈(反丁烯二腈) 分子量 79.07,无色片状结晶,可升华,溶于水、乙醇、乙醚及苯中,熔点 98.8℃,沸点 186℃,相对密度 d^{11}_{15} 0.9416,折射率 n^{11}_{15} 1.4349。



5L 烧瓶中的投料量为:反丁烯二酰胺 228g (2mol)、625g (4.4mol) 五氧化二磷,得产品 110~125g (70%~79%)。其合成装置和操作方法同丙二腈。

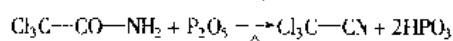
精制:溶于最少量的苯中,用石油醚沉析出来,熔点 >94℃。

反巴豆腈(α -丁烯腈) 分子量 67.09,无色液体,熔点 -51.5℃,沸点 120~121℃,相对密度 d^{20}_{40} 0.8239,折射率 n^{20}_{40} 1.4225。



5L 烧瓶中的投料量为:341g (4mol) α -丁烯酰胺及 568g (4mol) 五氧化二磷,得产品

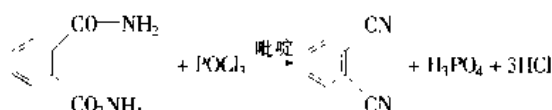
200g (77%), 再分馏一次, 收集 118~121℃ 馏分, 得 150g (54%) 相对密度 d^{20}_4 0.8222, 折射率 n^{20}_D 1.4221。其合成装置与操作方法见丙二腈



三氯乙腈 77%

(3) POCl_3 、 PCl_5 为脱水剂 POCl_3 、 PCl_5 是很强的脱水剂, 多是在叔胺溶剂中进行, 叔胺作质子捕获剂。

酞腈(邻苯二腈) 分子量 128.14, 无色针状块结晶, 微溶于水和石油醚, 可溶于乙醇, 易溶于冰乙酸, 可升华和水蒸气蒸馏, 熔点 141℃。



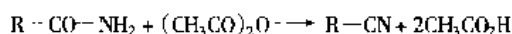
10L 三口烧瓶安装机械搅拌、回流冷凝器、分液漏斗及温度计。

烧瓶中加入 3.2L 无水吡啶, 搅拌下加热至 70℃, 慢慢加入 1.33kg (8mol) 邻苯甲酰胺酸铵粉末, 加热至 90℃, 搅拌着, 慢慢加入 1.52kg (10mol) POCl_3 (反应很猛! 宜先加入约 50ml 加热促其反应, 然后在保持回流的情况慢慢加入其余的 POCl_3 , 加完后酰胺即消失成均一的反应物) 加完后再煮沸 20min, 冷至 100℃ 以下倾入 6kg 碎冰中, 充分搅拌, 以 20% NaOH 中和至 pH 约为 9, 放置过夜。次日吸出吡啶层, 滤出结晶, 冰水冲洗, 得第一部分结晶。

滤液及吡啶层一起加热水蒸气蒸馏, 首先蒸出吡啶, 收集 7~8L 以后开始有结晶随水蒸气蒸出, 至很少有结晶馏出为止 (约 10h) 次日滤出得第二部分结晶, 先后共得 600g。

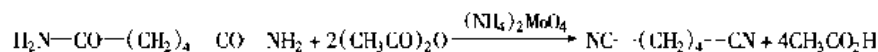
精制: 600g 粗品溶于 2L 冰乙酸中, 脱色过滤, 冷后滤出, 干后得 500g。将它再溶于 10 倍乙醇中, 脱色过滤, 放置过夜, 次日滤出, 以乙醇冲洗, 干燥后得成品 400g (40%) 熔点 137~140℃。

(4) 乙酸酐作脱水剂 乙酸酐作为脱水剂使酰胺脱水生成腈, 反应如下式:



酰胺与过量的乙酸酐共热, 脱去两个乙酸; 并随时蒸除生成的乙酸, 这样可使反应向右进行到底; 反应物的沸腾温度也逐渐升高, 最后或者可能达到腈的沸点。冷却后以饱和碳酸钠洗去任何酸性, 或直接分馏得到成品。

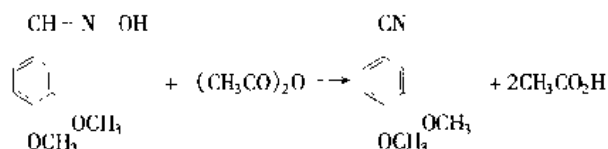
己二腈 分子量 108.15, 无色液体, 熔点 1℃, 沸点 295℃, 相对密度 d^{20}_4 0.9676, 折射率 n^{20}_D 1.4380。



5L 烧瓶中加入 720g (5mol) 己二酰胺及 1.7kg 乙酸酐, 再加入 7.5g 钼酸铵, 安一支 300℃ 温度计及 100cm 填充馏柱, 加热控制柱顶 < 120℃ 分馏出生成的乙酸。约 5h 后、烧瓶中的反应物温度达 230℃, 馏出物也接近 1.9kg。冷却后以饱和碳酸钠洗去酸性, 干燥后减压分馏, 得产品 350g (65%)。

(5) 从醛肟脱水 醛肟和乙酸酐一起加热, 能迅速脱去水, 得到相应的腈。

3,4-二甲氧基苯腈 分子量 163.18, 从水中得针状结晶, 可溶于热水、热乙醇, 熔点 68~70℃。



182g (1mol) 3,4-二甲氧基苯甲醛肟及 200g (1.7mol) 乙酸酐于 1L 烧瓶中在回流冷凝器下、于油浴上加热至剧烈反应过后再回流半小时，冷却后倾入 600g 碎冰中，充分搅拌、滤出结晶、水洗，干后得 115~120g (70%~75%)，熔点 66~67℃。

精制：用苯重结晶。

3. 丙烯腈双键的加成——取代丙烯腈

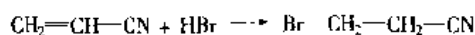
丙烯腈 $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CN}$ 的双键与腈基共轭，很活泼，能进行许多加成。

如：在碱催化下与 H_2S 、 NH_3 、 R_2NH 、 $\text{R}-\text{OH}$ 、 H_2O 、 HCN 的加成；也可以与丙二酸二乙酯、腈乙酸乙酯、乙酰乙酸乙酯在碱催化下的加成，是亲核的；和质子酸的加成是亲电的。

丙烯腈与氯硅烷 $\text{H}-\text{Si}(\text{Me})_2\text{Cl}$ 、烷氧基硅烷加成可以使用氯铂酸 H_2PtCl_6 或叔胺作催化剂。

(1) 与质子酸加成——亲电加成 质子酸是很强的亲电试剂，多数无机酸均容易与丙烯腈加成；氢卤酸在 0℃ 以下即可顺利加成。

3-溴丙腈 分子量 133.98，无色液体，沸点 92℃ (3.3kPa)。

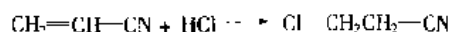


10L 三口烧瓶中加入 5.3kg (100mol) 丙烯腈，因为堵管现象使用可以随时捅通的通气管，控制 40~45℃^① 通入 8.1kg (100mol) 溴化氢、水浴加热以赶除多余的溴化氢，冷后用少量无水碳酸钠处理酸性及干燥后减压蒸馏 (88%)。

附注

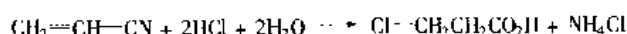
① 在 40~45℃ 通入 HBr 可以不堵管。

3-氯丙腈 分子量 89.53，无色液体，与多种有机溶剂互溶，熔点 -51℃，沸点 175~176℃，相对密度 d_{25}^{25} 1.1363。

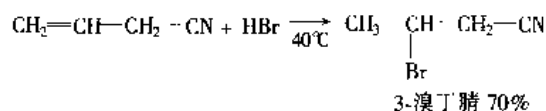


2L 三口烧瓶中加入 1.06kg (20mol) 丙烯腈，在冰水浴中冷却着通入干燥的氯化氢使增重 690g (19mol)，然后减压蒸馏，收集 68~71℃ (2.1kPa) 馏分，以 10% Na_2CO_3 洗，用无水硫酸钠干燥后减压蒸馏，收集 70~71℃ (1.9kPa) 馏分，得无色产品 1.4kg (82%，以 HCl 计)。

丙烯腈与盐酸共热，双键加成及氰基水解，得到 β -氯丙酸。



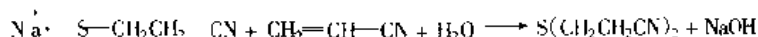
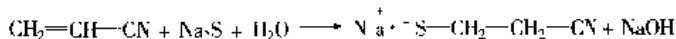
β -氯丙酸 熔点 41℃，沸点 115~117℃ (4.4kPa)



(2) 与 H_2S 加成——亲核加成 H_2S ，氢与硫原子之间如很弱的共键，介质的酸性也抑制 H_2S 的解离，使亲电加成困难。在碱性条件下它是很强的亲核试剂。

丙烯腈慢慢加入到理论量的硫化钠水溶液中去，得到硫代二丙腈，反应是两步完成的。反应有苛性钠生成，为了减少氰基的水解，反应在比较低的温度 (15~17℃) 下进行 (丙烯腈在 40℃ 以上才以明显的速度水解)，如果在夏季把反应物放置过夜，就有少量水解而有氨放出。

3,3'-硫代二丙腈 分子量 140.20，无色低熔点结晶，不溶于水，与醇、醚、苯互溶，熔点 27~28℃，沸点 238℃ (4.7kPa)，213~214℃ (1.5~2kPa)，相对密度 d_{20}^{20} 1.120。



10L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计及分液漏斗，外用冰水浴冷却。

烧瓶中加入用 1.6kg（按 68% 计 15mol）^①工业硫化钠溶于 5.5L 水的溶液，在冰水浴中保持 15~17℃、搅拌着，于 3h 左右由分液漏斗滴入 1.6kg（30mol）丙烯腈，维持 15~17℃ 继续搅拌 10h，在冷却下^②放置过夜。次日分出油层，得 1.5kg；水层用 2L 苯提取一次，回收苯后仍可得 300~400g，粗品合并，用无水硫酸钠干燥过夜，减压蒸馏，收集 210~216℃（2.1kPa）馏分，得 1.5kg（70%）冰点 > 17℃。

精制：以上粗品在 0℃^③放置过夜，在 8~10℃ 倾出液体部分（8~10h）得到固体结晶熔化后为成品，冰点 > 27℃。

附注

① 工业硫化钠含量为 68%Na₂S；按 Na₂S·2H₂O 计算为 96%

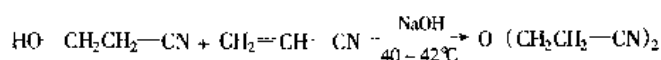
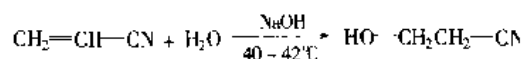
② 要冷却放置过夜，在夏季，没有冰冷会有少许水解

③ 这里的冷却及分离的温度是指气浴的温度。

（3）与水加成 在苛性钠催化下，丙烯腈与水加成生成氧二丙腈，反应是两步完成的；第一步首先生成 β-羟基丙腈；第二步 β-羟基丙腈作为醇和第二个丙烯腈加成生成 β,β'-氧二丙腈。如果反应温度高于 45℃、丙烯腈显著水解，以及较多的氧二丙腈水解物及不多的聚合物，故有较多的蒸馏剩余物。

硫化物是较好的阻聚剂，在合成 β,β'-硫二丙腈时无需加阻聚剂；而在其他合成中则应添加阻聚剂。

3,3'-氧二丙腈 分子量 124.14，无色液体，难溶于冷水，与醇、醚、苯互溶，沸点 171~173℃（2.7kPa），相对密度 d_{20}^{20} 1.048，折射率 n_{20}^{20} 1.440~1.442。



40L 搪瓷桶从盖子上打孔配置机械搅拌、温度计及分液漏斗。外有用供加热保温的水浴（将搪瓷桶支起，以增大热交换面积）。

搪瓷桶中加入 100g NaOH 使溶于 5.6L 水中，控制水浴温度 42~45℃^①。当稀碱液温度达 40~42℃ 时，加入 1.5L 丙烯腈，约搅拌半小时。控制温度 40~41℃，于 5h 左右，从下口瓶慢慢加入 10.5L 丙烯腈（共 12L，180mol）。加完后再保温搅拌 5h^②，冷后分出上层。用 5% 盐酸调正 pH5~6，再分去下面水层，以食盐饱和之（充分搅拌）^③以析出溶解的水。

粗品常压分馏回收未作用的丙烯腈，直至液温达 160℃^①，再用不大的减压收尽，共收集到 0.5~0.6L 水及 4L 丙烯腈用于下次合成。

粗品减压分馏，当剩余的丙烯腈出完后，有一 110~120℃（2~2.7kPa）稳定馏分，主要是 β-羟基丙腈^②。120~165℃（2.0~2.7kPa）为中间馏分，是羟基丙腈及氧二丙腈的混合物，单独分馏处理回收产品^③，主成品收集 165~175℃（2.7kPa）馏分，产品微浊；再分馏一次，收集 171~173℃（2.7kPa）馏分，如仍浑浊可用脱色炭吸附，即可合格，得 6.5kg（58%）^④。

附注

① 放热不大，因为散热以及随时加入冷的丙烯腈，故浴温可稍高于反应温度。也曾有蒸汽加热引发反应，让其自然

降温维持 40~41℃

② 继续搅拌是必须的, 此前应放置过夜, 这样仍有三分之一的内烯腈未进入反应; 尚有 1/12 的 β -羟基丙腈; 应该把继续保温搅拌的时间延长至 8h。更高的反应温度是有害的, 在 45~47℃ 反应, 这样下来, 未反应的内烯腈虽然不足 1/10, 但有相当多的腈水解了, 生成丙烯酰胺 (在蒸馏头分中有大量结晶), 同时氧丙腈也有不完全水解及聚合物, 蒸馏有很多残留物。控制规定的反应温度、如果搅拌得不好, 反应也会很不完全。

③ 充分搅拌才能使溶解水被食盐饱和而分离出来。

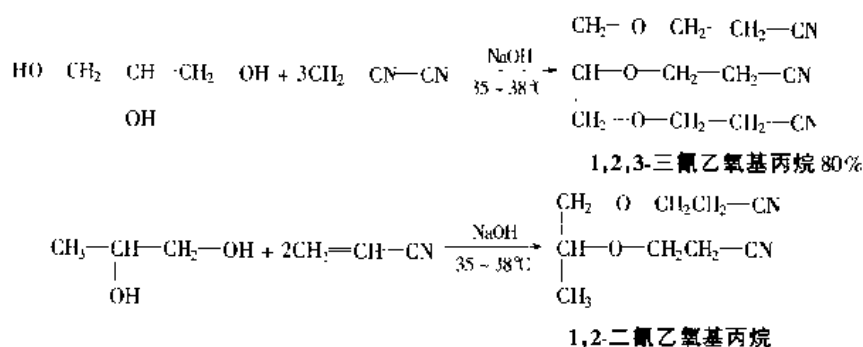
④ 在电热套上加热回收丙腈有两个问题: ④过程中有丙烯酰胺聚合, 沸石被聚合物固定而不起作用, 烧瓶壁上也有聚合物, 虽然不多, 却给清洗带来困难, 应考虑加阻聚剂。⑤回收丙腈时总有水蒸出, 加热至 180℃ 也是如此, 可能是从 β -羟基丙腈分子内脱水之故, $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN} \rightarrow \text{CH}_2=\text{CH}-\text{CN}$

⑤ 3-羟基丙腈 $\text{HO}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CN}$ 分子量 71.08, 熔点 230℃、110℃ (2.0kPa), 相对密度 d_4^{20} 1.0583, 折射率 n_D^{20} 1.4240

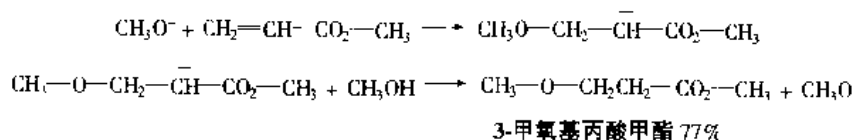
⑥ 这个混合物馏分比较复杂, 小分子聚合物及水解物都在此馏分中

⑦ 如计算回收的内烯腈, 产率为 72%。严格按本工艺操作, 蒸馏时未出现酰胺的结晶, 蒸馏残余物很少。

(4) 与醇的加成 丙腈和醇、多元醇在碱催化下能顺利完成加成。为防止丙腈聚合, 将丙腈以相当慢的速度加入至醇与苛性钠的溶液中, 可完全反应。

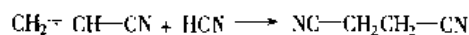


其他碳碳双键在醇钠或醇钾催化下与醇的加成。



(5) 与 HCN 的加成 在碱催化下以增加 CN 离子的浓度; 与丙腈的加成是直接向丙腈中通入无水的气态 HCN, 反应放热; 使反应从开始的 75℃ 逐渐升至 120℃, 在这样高的温度下可能发生丙腈的聚合。为此, 反应物中添加无水硫酸铜作阻聚剂及使用 NaCN 作为碱催化剂。

丁二腈 分子量 80.09, 无色蜡状固体, 易溶于水、乙醇及乙醚中, 熔点 54.5℃, 沸点 267℃, 相对密度 d_4^{20} 0.985。



仪器安装如图 8-1 所示。

于 10L 三口烧瓶中加入 3L 60% H_2SO_4 , 用小火温热至 40℃ 停止加热, 将 1.5kg (98% 30mol) 氰化钠溶于 2L 水的溶液以 3~4 滴/秒的速度从分液漏斗滴入在硫酸的液面上, HCN 立即发生, 通过一支长 60cm 的分馏柱, 经过两个无水氯化钙的干燥瓶及一防止回吸用的空瓶, 通入至一个 3L 三口烧瓶中, 其中已加有 1.06kg (20mol) 丙腈、10g NaCN 及 10g 无水硫酸铜, 用电热板加热以便于加热和冷却。

开始通入时, 为防止积聚的物料突然反应, 先将丙腈加热至 75℃, 而后由于反应放热, 要停止加热, 随着反应进行, 反应物最后可升至 120℃ 左右。反应物变为棕色。反应吸收很好。当 NaCN 溶液全部加完后, 打开分馏柱及冷凝器的塞子放空至少半小时, 再取出反应物。

将产物减压蒸馏,收集 158 ~ 165℃ (2.0kPa) 馏分,得 1.1kg (68%) 熔点 52 ~ 55℃。

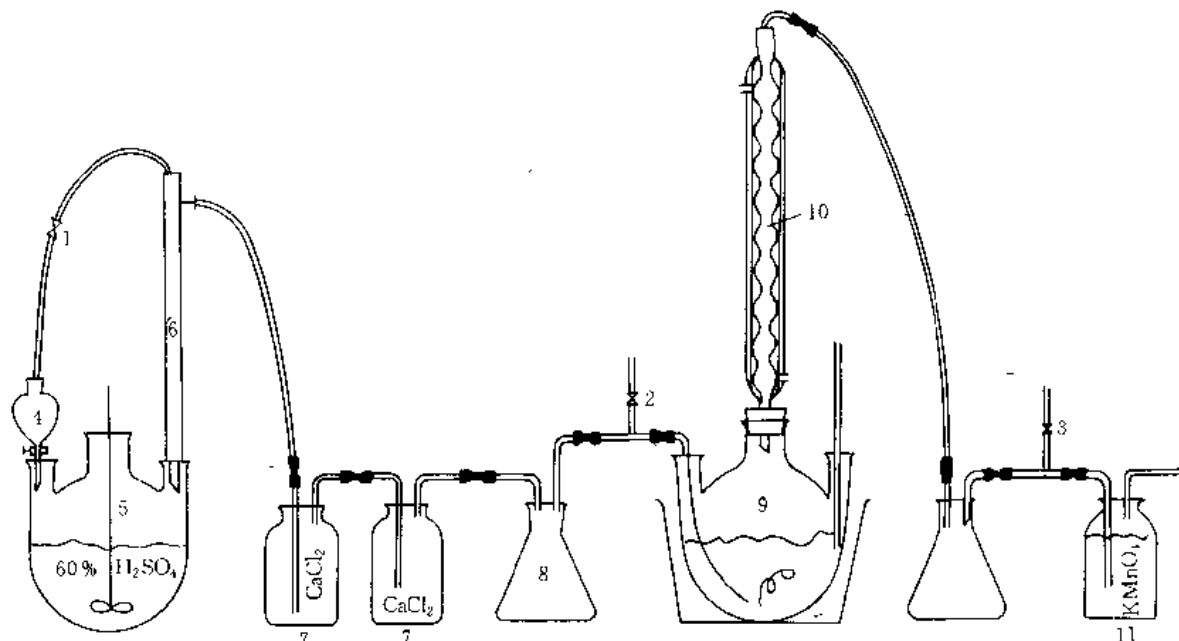


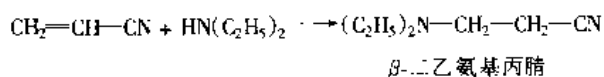
图 8-1 制备丁二腈装置流程

1,2,3—阀门;4—加 NaCN 溶液的分液漏斗;5—HCN 发生器;6—分馏柱;7—HCN 干燥瓶;8—安全瓶;
9—反应器;10—回流冷凝器;11—吸收处理 HCN 的 KMnO_4 溶液

注意事项

- (1) 丙烯腈是新蒸过的,蒸馏到先加有无水硫酸铜的瓶子内,备用。
- (2) HCN 发生器无须使用机械搅拌,经常使之转动几下即可,不要让物料积聚太多。
- (3) 如果 HCN 发生太快或太慢而引起回吸时立即打开阀门 2 放空以平衡之。
- (4) 如果 KMnO_4 溶液回吸,立即打开阀门 3 放空,以平衡之。
- (5) 向分液漏斗中添加 NaCN 溶液时,将分液漏斗阀门及阀门 1 关闭,打开塞子放空后再补加 NaCN 溶液。
- (6) 本产品最好在夏季生产;以保证 HCN 能顺利流通而不致在管路中凝结;否则要保持各处 35℃ 左右

(6) 与胺加成



第九章 醚

一、概 述

醚的通式为 $R-O-R$ (R 可以是 R' 或 Ar) 依烃基不同可分为：单醚、混合醚、不饱和醚、环醚及硫醚。

单醚：氧原子两端的烃基相同，如：乙醚；

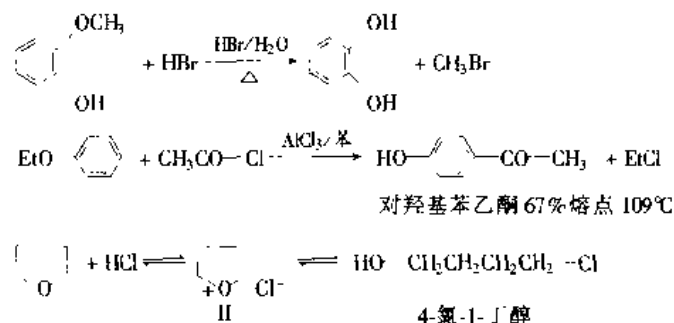
混合醚：两个烃基不同，如：叔丁基甲醚；

不饱和醚：两个烃基的一个或两个具有不饱和键，如：乙烯基丁醚；

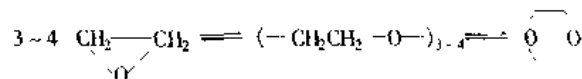
环醚：烃基与氧原子成环状结构，即环氧化合物，如：环氧乙烷、四氢呋喃、二氧六环 $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ 及冠醚——多个烃氧基结成的大环，其结构如王冠，故称冠醚。

醚一般不溶于水，但是醚的氧原子的未共用电子对与无机酸或路易斯酸生成弱键，形成络合物可溶于水，这在用乙醚在强酸性水溶液中作提取操作时要特别注意；另外，乙醚对于氯化氢有相当大的溶解度 ($>36\%$)；乙醚与三氟化硼生成稳定的络合物，蒸馏也不分解。

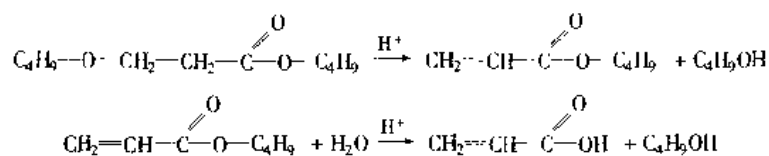
当醚与强无机酸共热，醚的 $C-O$ 键可以断开，脱去烷基生成卤代烷及醇（或酚）如：愈创木酚与 HBr 酸共热，得到邻苯二酚和溴甲烷；苯乙醚用 F 、 C 反应与乙酰氯作用，得到对羟基苯乙酮及氯乙烷；又如：四氢呋喃在微沸下通入 HCl 至不吸收为止，得到 4-氯丁醇；当把 4-氯丁醇在常压下加热时，又分解为四氢呋喃和氯化氢。



依成环规律，用相似的方法从三缩四乙二醇合成二氧六环。



n -丁氧基丙酸丁酯（工业合成丙烯酸丁酯的副产物）醚基及酯基同是丁基，在同等条件下用酸水解，醚基的水解速度为酯基水解速度的 3~5 倍。



当水解接近 1/2（按蒸出丁醇的数量计算）未水解部分进行蒸馏，馏出物分析：

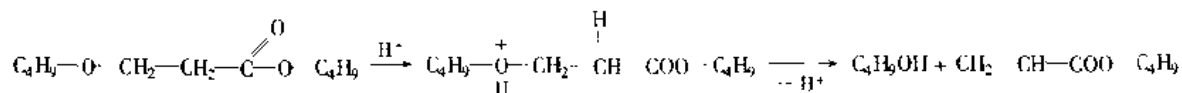
羧酸 16.9%；丙烯酸丁酯 62%；丁氧基丙酸丁酯 18%。

改变反应条件，如果随时把生成的丙烯酸丁酯及丁醇蒸出，可以把丙烯酸丁酯的水解减

少至 3.5% ~ 4.0%。

丁氧基丙酸丁酯的醚键分解生成丙烯酸丁酯及丁醇的反应是协同进行的，分解要有足够的质子浓度和温度，反应中与水共沸也要有足够的水。产物中未发现 β -羟基丙酸丁酯证明反应是协同进行的。

丙烯酸丁酯 分子量 128.17:



2L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计、分液漏斗及 50cm 有填充的分馏柱、接冷凝器及分水装置，外用电热套加热，如图 9-1 所示。

烧瓶中加入 1.5kg 丁酯残液（丁氧基丙酸丁酯 85%；丙烯酸丁酯 8% ~ 10%；不挥发组分 5% ~ 8%）开动搅拌、慢慢加入 70g 浓硫酸及 40ml 水的稀硫酸，搅拌下加热至 160℃ 有分解产物蒸出，通过冷凝器及分水器将馏出物的有机层（上层）随时溢流出去，下层的水也慢慢流回至反应物中去，流回速度以控制反应物温度 160 ~ 165℃ 为宜^①，当馏出速度变慢或者随时向反应物中补充残液（共水解 3kg）直至反应结束，停止加热，待反应器内温度下降至 < 100℃ 搅拌着放出残液，共收集到馏出物 2.7L。

馏出物酸度（按丙烯酸计）3.5%；用理论量的苛性钠调正 pH6，加阻聚剂，共沸脱水 120 ~ 135ml，分馏，收集以下馏分：

114 ~ 120℃ 1.0 ~ 1.1L 为正丁醇 83%；丙烯酸丁酯 16%；

120 ~ 143℃ 0.13L 为中间馏分；

143 ~ 148℃ 0.83L 为丙烯酸丁酯，含量 95.5% (G.C.)，

此时，蒸馏残液已达 170℃，几乎没有产物蒸出，剩 0.2L 为丁氧基丙酸丁酯，重新用于水解。各馏分再精馏得成品。

附注

① 此温度有硫酸参与氧化，但不严重；也曾在此温度反应。

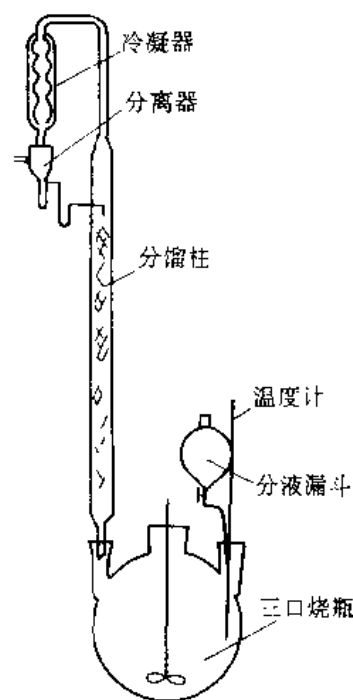
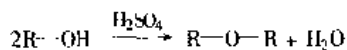


图 9-1 水解反应实验装置

二、单 醚

单醚的两个烃基相同，其制法主要是由醇脱水制取。



其合成方法：例如乙醚，可采用气相方法合成，操作简便、效果好。将气化的乙醇通过加热的脱水剂（如：氧化铝或在 200℃ 煅烧过的钾明矾）在 220 ~ 250℃ 进行脱水反应，反应速度相当快；但高于 300℃ 则主要是分子内脱水生成乙烯，如图 9-2。氧化铝为催化剂。

当反应温度高于 350℃ 脱水，几乎完全生成乙烯。

在 220 ~ 250℃ 反应，由于反应中生成水而使反应有平衡，仅 60% 左右的醇转化；通过不同的冷凝分开醚、醇和水；醇再回到反应系统。

另一种工业上采用的合成乙醚的方法：将乙醇和浓硫酸以 5 比 9 质量比相混合，首先生

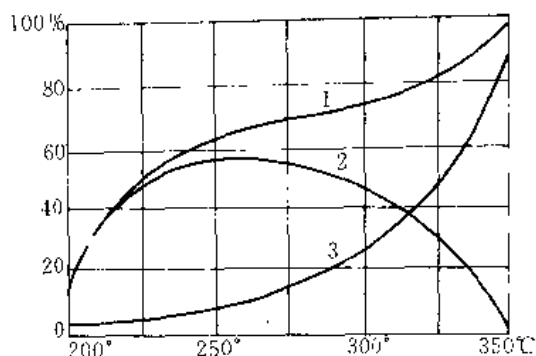
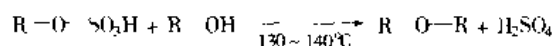
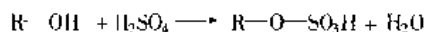


图 9-2 乙醇不同温度下脱水转化率及产物收率

1—乙醇的转化率；2—乙醚的收率；3—乙烯的收率

成酸式酯，将它加热并维持 130~135℃将乙醇的气体分散通入，生成的乙醚随时蒸出，并带出一部分乙醇，经初冷把水和乙醇冷凝下来（经分馏回收乙醇返回反应系统）乙醚层分馏收集。



反应的第一步一经混合立即发生；然后在加热的情况下与另一分子醇作用生成了醚，同时释出硫酸。这个脱水过程从理论上、少量催化剂即可完成整个过程；但是在回流的情况下是完不成的，水的积聚抑制反应进行，也不可能维持所要求的反应温度；因此，采用回流分水将

醚随时蒸出的办法，这样就能使反应连续进行。

硫酸不只起催化作用，副反应是氧化反应，醇的氧化、焦化生成黑色物质，硫酸被还原成二氧化硫，主要是温度过高造成的；所以，在连续液相催化脱水合成醚的过程中要保持一定的温度范围，同时在过程中补充和更替一部分硫酸，硫酸也会引起烯的短线聚合。

其他高沸点的强无机酸，如：磷酸，可以起到类似的作用，作催化剂效果也是比较满意的，它不引起烯的聚合。

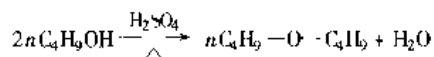
从乙醇在硫酸作用下脱水生成乙烯的反应温度 $> 150^\circ C$ ，无论如何，制醚的副反应是分子内脱水生成烯，反应温度起主导作用，如：乙醇和硫酸一起加热， $130^\circ C$ 主要生成乙醚， $> 150^\circ C$ 主要生成乙烯；正丁醇和硫酸的脱水中， $115^\circ C$ 主要生成正丁醚， $> 130^\circ C$ 主要生成丁烯。

仲醇，尤其是叔醇，不能依此方法合成单醚，它们几乎全部生成烯。

正丁醇与硫酸共热分馏脱水，得到二丁醚；但是工业上主要从硫酸催化制取邻苯二甲酸二丁酯的头分副产物中取得的，正丁醚在头分中占 70%。

下面实例，从许多与水有恒沸点、稳定的醇制取单醚，水的随时分出可以使硫酸的用量减少许多，醚留在反应物中。

丁醚（二丁醚） 分子量 130.26，与醇、醚互溶，沸点 $142^\circ C$ ，相对密度 $d_4^{20} 0.7841$ 。



10L 三口烧瓶中加入 4.45kg (60mol) 正丁醇，慢慢加入 0.8kg 浓硫酸，加入沸石，搅拌下加热至沸（可不搅拌）控制分馏柱顶温度 $< 95^\circ C$ ，馏出速度 2~3 滴/s 进行分馏脱水，直至脱水完全，约 20h 可以完成，共脱出水 600~660ml，反应物也从开始的 $110^\circ C$ 逐渐上升至 $145^\circ C$ ，颜色也稍变暗，冷却后①慢慢向反应物中加入 1L 水，充分搅拌，放半小时酸分出上层，以 50% H_2SO_4 洗三次，5% $FeSO_4$ 洗二次（洗去过氧化物）水洗，以碳酸钠干燥后减压分馏，然后再常压分馏，收集 $140 \sim 142.5^\circ C$ 馏分，得 2.0kg (50%)。

用相同的方法从异戊醇制取异戊醚 $(CH_3)_2CH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$

附注

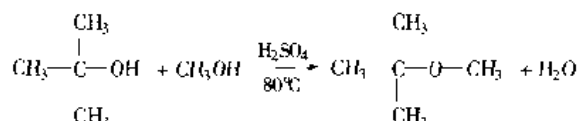
① 因为酸中溶解有醚，故先加水再分离。

三、混 合 醚

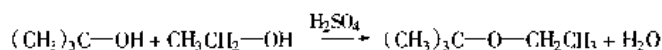
例如,叔丁基甲醚、苯甲醚等,可以用不同的醇在一起脱水、或醇与叔烯加成、及醇钠与卤烃取代的方法制取。

1. 醇的分子间脱水

混合醚也可以看作是醇分子间脱水的产物;而仲、叔基和正构烷基的混合醚则是醇与叔烯的加成。可以慢慢分馏两种醇(叔醇和甲醇)与1/5硫酸的混合物;叔醇在这个硫酸及温度不高就慢慢生成了叔烯,为了减少烯的损失及二聚、三聚叔烯的生成,是将叔醇慢慢地加入至甲醇的20% H_2SO_4 的混合物中去,随着叔丁基甲醚的蒸出,逐渐补充叔丁醇。也可以直接从叔烯和醇制取混合醚,在硫酸、磺酸或 BF_3 催化下,在不高的温度($60 \sim 70^\circ\text{C}$)就能和醇加成。



叔丁基乙醚 分子量 102.18、沸点 73.1°C 、与水的共沸点 64°C 、相对密度 d_4^{25} 0.7364, 折射率 n_D^{25} 1.3728。



3L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计、分馏柱接冷凝器及分液漏斗,用电热套加热

烧瓶中加入 1.2kg 20% H_2SO_4 、0.5g 硅酸(海砂——无定形 SiO_2)粉末,搅拌下加入 450ml 乙醇,于电热上加热至 70°C 时,从分液漏斗慢慢滴入 100ml 叔丁醇,则醚慢慢蒸出,调节馏出速度 $0.5 \sim 0.75\text{ml}/\text{min}$ ①此后再逐渐加入叔丁醇,每小时加入 25ml,共 10h,总共加入叔丁醇 350ml;共馏出混沸物 450ml。

粗醚用水洗至分层清楚,以无水碳酸钠干燥后用金属钠回流去掉任何醇,分馏得成品。

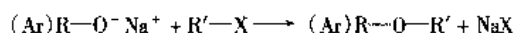
附注

① 可以用保持柱顶温在 64°C 左右控制馏出速度。也可以使用 90% 的叔丁醇和乙醇,使用磷酸或 KHSO_4 为催化剂制备叔丁基乙醚。

仲基与叔基混合醚的制备可以使用其相应的醇在弱催化剂 NaHSO_4 、 KHSO_4 作用下完成,它们是在一定温度只使叔醇生成叔烯,而后和仲醇加成。

2. 醇(酚)和卤代烃作用

醇(酚)钠和卤烃作用,卤烃必须是伯卤烃,因为叔卤烃、仲卤烃及相邻仲基的伯卤烃(如: $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{Cl} \end{array}$) 在强碱作用下更容易生成烯(内消除反应)醚的产率是很低的。此方法只使用正构伯卤烷及至少相邻有两个次甲基的分支卤代烷来合成混合醚。一般反应速度都是很快的,卤烃卤原子对于反应速度大致有以下规律: $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl}$; 其副反应也有此规律,故一般尽量使用氯烷。



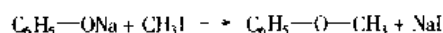
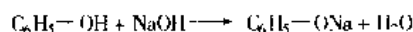
反应的实施可在有机溶剂中进行,有些可以在水溶液中进行。对于酸性强的甲醇、乙醇及酚类经常使用的溶剂是甲醇、乙醇;将醇钠或酚钠溶液或悬浮液加热,慢慢将卤烷加入,放热不大。

醇钠或酚钠的制法:醇可以和金属钠作用制得,但是四个碳以上醇的醇钠在该醇中的溶

解度较小,金属钠用起来不方便也不经济,可用市售之甲醇钠甲醇溶液进行交换,蒸出甲醇而得;最经济的办法是醇与苛性钠作用,用共沸分水的办法将水除去。

酚类的沸点高、酸性强,可以用苛性钠的浓溶液制成钠盐直接蒸除水分;高沸点的醇也可以采用该方法制取醇钠,用共沸分水的办法除去水分。

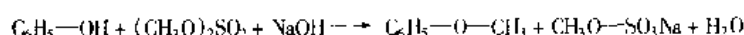
苯甲醚 分子量 108.14, 沸点 155℃, 相对密度 d_{15}^{15} 0.999, 折射率 n_D^{20} 1.5179。



蒸发皿中加入 94g (1mol) 苯酚, 加热熔化, 向其中加入 100g 40% (1mol) 苛性钠溶液, 混匀后加入烧瓶中, 稍冷, 加入 200ml 甲醇及 156g (1.1mol) 碘甲烷, 水浴回流 3h, 回收甲醇后水洗二次 (从水溶液回收 NaI) 干燥后分馏收集 153~155℃ 馏分, 得产品 88g (81%)

同样方法从溴乙烷制苯乙醚的产率 70%。

另法: 主要方法。

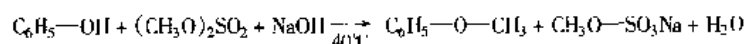


2L 烧瓶中加入 470g (5mol) 苯酚及 378g (3mol) 硫酸二甲酯, 保持 65~70℃ 搅拌着, 于 1h 左右加入 573g (35% 5mol) 苛性钠溶液, 加完后加热至沸⁽²⁾, 再搅拌 2h, 冷后分出油层, 水洗二次, 无水氯化钙干燥后分馏, 收集 153~155℃ 馏分, 得 464g (86%)。

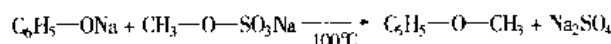
附注

①. 在 40~50℃ 反应进行很慢, 曾经发生过在加完料后加热至 70℃ 时才骤然反应, 造成喷罐; 因此, 加料速度应更慢, 将温度提高至 70℃ 才得以安全 (在 100L 罐中生产)。

②. 用硫酸二甲酯的甲基化反应在比较低的温度按下式反应。

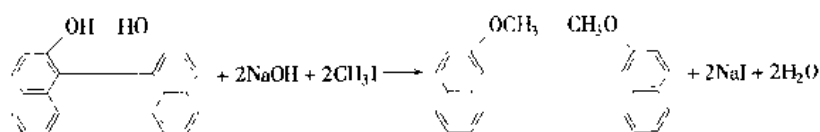


在 100℃ 左右反应可按下式进行到底。



因为酚的酸性较强, 反应中少量水存在并不影响反应正常进行, 例如: 向联苯酚的乙醇溶液中加入浓的苛性钠中和, 再与卤烃一起回流, 得到高产率的醚。

2,2'-二甲氧基-1,1'-联苯 分子量 310, 白色棱柱状结晶, 可溶于 7 倍苯中, 熔点 191~193℃。

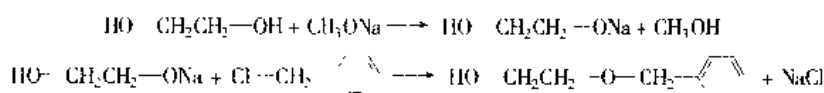


2L 烧瓶中加入 144g (0.5mol) 2,2'-联苯酚及 600ml 95% 乙醇, 加热使溶, 稍冷后加入 100g 40% (1mol) 苛性钠溶液, 加热使溶。冷后加入 170g (1.2mol) 碘甲烷, 混匀, 水浴加热回流 2h, 即有大量结晶析出, 冷后滤出, 冷水洗二次, 再以 5% NaOH 浸洗一次, 再水洗, 干后得 150g (98%) 熔点 188~189.5℃。

精制: 以上粗品用 8 倍苯重结晶, 得成品 100g (62%) 熔点 191~193℃, 外观淡的暗黄色。

醇的酸性比较弱, 当与金属钠或甲醇钠进行交换时, 水的存在会使相当多的碱以苛性钠的形式与卤烃反应, 这样, 生成醚的产率会相当低。对于那些活泼的卤烃, 除了要求酚有较强的酸性外, 还要求反应无水。

乙二醇单苄基醚 分子量 152.2, 微溶于水, 熔点 < -75℃, 沸点 256℃, 相对密度 d_4^{20} 1.0640, 折射率 n_D^{20} 1.5233。



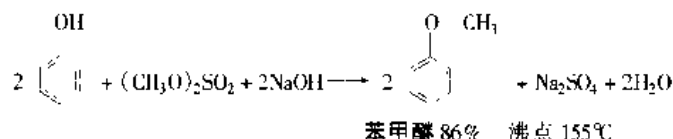
5L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计、分液漏斗及蒸馏装置。

烧瓶中加入 2kg (32mol) 无水乙二醇及 2kg (28% 10mol) 甲醇钠的甲醇溶液，充分混匀，用油浴加热蒸尽甲醇，最后在减压下 140℃ (40kPa) 蒸尽甲醇，得到乙二醇钠的乙二醇溶液，维持 70~90℃ 之间，搅拌下从分液漏斗慢慢加入 1.27kg (10mol) 氯代苧，立即有氯化钠析出加完后再保温 1h^①，冷却后加入 4L 冰水中，充分搅拌，分出油层，水层用 2L 苯提取一次，与油层合并、水洗，回收苯后减压蒸馏，收集 120~124℃ (0.7kPa) 馏分，得 600g (45%) 相对密度 d^{20} 1.06807，折射率 n^{20} 1.5232。

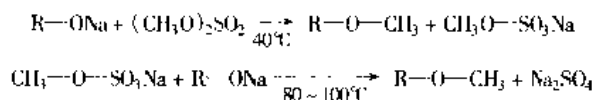
附注

① 此步应该滤去氯化钠后减压分馏以回收乙二醇。

醇、酚(钠)与硫酸二甲酯、或磺酸酯合成醚，反应的实施是将酚与硫酸二甲酯(或磺酸酯)相混合，控制在起始反应温度以上，搅拌下将苛性钠的浓溶液逐渐加入(因酚溶解硫酸二甲酯对它的保护作用，以减少水解)硫酸酯可完全利用，反应速度大大超过硫酸酯的水解速度。



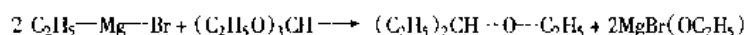
如果制取脂肪族醚，应该用甲醇钠与醇进行反应以制取无水醇钠的醇溶液，然后再与硫酸酯或磺酸酯反应，因为醇的酸性很弱，水的存在使醇钠水解，这样，硫酸酯的水解是主要反应，而使醚的产率很低。



3. 原甲酸酯和格氏试剂反应

原甲酸酯和格式试剂反应得到仲基醚，虽然使用更过量的格式试剂也只得到仲基醚。

仲戊基乙醚 分子量 116.21，无色、不溶于水，沸点 104℃，相对密度 d^{20} 0.765~0.766。



10L 烧瓶配置回流冷凝器及分液漏斗；

烧瓶中加入 505g (21mol) 镁屑，用最少量无水乙醚盖没，引发后，慢慢加入 2.2kg (20mol) 溴乙烷及 3L 无水乙醚的溶液，制成格氏试剂^①，不用分离未反应的镁。

将 1.04kg (7mol) 原甲酸乙酯从分液漏斗于 2h 左右加入至格氏试剂中去，反应虽不太猛，也应经常摇动烧瓶使反应物均匀，加完后搅匀，于水浴上回流 15h^②，冷后从冷凝器上口加入 4L 水，有大量气体放出^③，开始要加得很慢，以免溢出，并经常摇动，放置过夜。

次日，小心倾出上层醚液(如不易分离，可加些稀盐酸，轻轻搅动一下，水层即把浑浊物和醚层分开)水层用 500ml 乙醚提取一次，合并，回收乙醚后分馏，收集 102~104℃ 馏分，得 350ml^④，相对密度为 0.76 (33%)。

附注

① 格氏试剂按产率 85%，反应按上式计算，格氏试剂用量为 2.4mol (物质的量的比) 已经过量很多，长时间回流也不能生成烷烃。

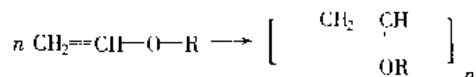
② 过量的格氏试剂和水生成了乙烷。

③ 水层用水蒸气蒸馏法把挥发物蒸出，然后再分馏，产率会高些。另外，回收乙醚时分馏不清楚，乙醚夹带产品损失。

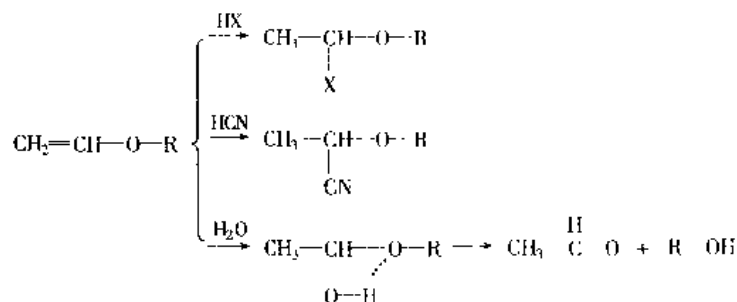
四、不饱和醚

1. 乙烯基醚

乙烯基醚是重要的不饱和醚，它在 SnCl_4 、 BF_3 、 AlCl_3 等催化剂作用下可发生聚合。



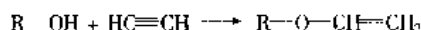
乙烯基醚的不饱和键很活泼，易进行加成反应，醚的 $\text{C}-\text{O}$ 键也容易水解



在碱催化下，醇与乙炔进行加成得到相应的乙烯基醚。常用的催化剂是苛性钾的醇溶液，醇钾、醇钠或活性炭载体上的苛性碱。

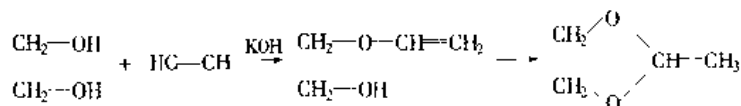
酚、伯、仲醇都容易和乙炔加成得到很好的产率；但不能和不饱和醇加成，如：丙烯醇、丁烯醇加成。

乙炔或其他端位炔和醇的反应如下式：



反应是在 15% 醇钠的醇溶液中进行，由于过程中有催化剂损失（成为有机酸盐）反应速度变慢，必须随时向反应物中添加醇钠，以保持反应物中碱的浓度。如连续操作，生成的乙烯基醚随时蒸出，同时补充含 1% 醇钠的醇。最适宜的反应温度为 $150 \sim 160^\circ\text{C}$ ，所以，在制长链的不饱和键（六个碳以上的醇）就无须使用压力，虽然乙炔和甲醇在 120°C 就能顺利反应，也必须采取措施才能达到反应温度，或在压力下进行；或使用高沸点溶剂；或使用高浓度的醇钾以获得高温。反应放出大量热。应该注意：乙炔是易燃、易爆气体，但是在被醇的气体充满的容器（没有氧）及溶解于醇的情况下，使用压力及加热仍是安全的（无明火！）为了把握安全，乙炔还是用同体积的氮冲稀，这样在分离阶段就很安全了，也减少了醚的氧化。

多元醇如相邻或相间的二元醇，在与乙炔反应时，首先生成乙烯基醚；成环规律决定，它很容易进一步与烯基再加成，生成缩醛的环状化合物。

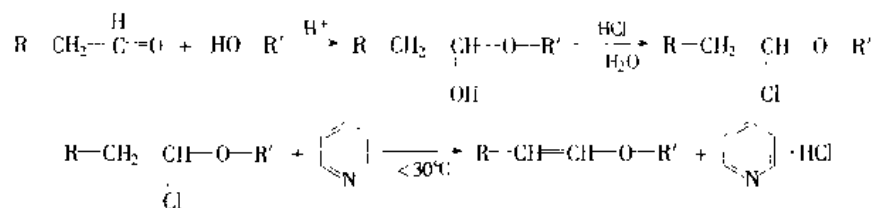


为了避免生成环状结构的缩醛，在多元醇制取乙烯基醚使用有机酸的钾盐，它是活性较低的催化剂，使反应有选择地进行。

其他 α -烯基醚的合成方法：

醛与无水醇在低温反应生成半缩醛，再以无水氯化氢氯化（饱和）得到 α -氯代醚，这

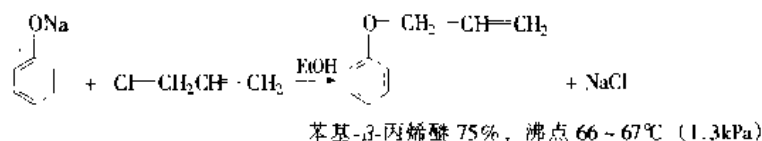
个反应几乎是定量的，分离出生成的水，再以无水吡啶脱去 HCl，得到 α -烯基醚



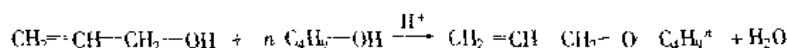
2. β -烯基醚

β -烯基醚比 α -烯基醚稳定得多，可从酚（或醇）钠与不饱和卤代烃作用；或从烯醇和其他醇的分子间脱水法制取。

酚（或醇）钠和氯丙烯作用或将酚或醇与氯丙烯混合，在醇溶液中回流着滴加苛性钠的浓溶液，均能得到很好的产率。



丙烯基丁基醚 分子量 114.19，沸点 $114 \sim 119^\circ\text{C}$ ，折射率 n_D^{20} 1.4053。



5L 三口烧瓶安装机械搅拌、分液漏斗及分馏脱水装置。

烧瓶中加入 880g (98% 15mol) 丙烯醇、740g (10mol) 正丁醇，20g 氯化亚铜，开动搅拌，从分液漏斗滴入 30g 浓硫酸或 60g 对甲苯磺酸，然后加热分馏脱水，约 10h 共脱出水 210 ~ 220ml，冷却后以 10% NaOH 中和至中性，分去水层，水洗，干燥后分馏，收集 $110 \sim 120^\circ\text{C}$ 馏分，再分馏一次，收集 $114 \sim 117^\circ\text{C}$ 馏分^①，得（按丁醇计产率）为 70%（含量 G. C. 90%）。

附注

① 产品仍比较复杂：含二丙烯醚（沸点 94°C ），内烯醇（沸点 $94 \sim 98^\circ\text{C}$ ），正丁醇（沸点 $117 \sim 118^\circ\text{C}$ ），不能只靠分馏。其处理方法应改为：分馏脱水后继续分馏以除去大部分二丙烯醚及内烯醇；然后加入适当量的苯二甲酸酐及 3 滴 H_2SO_4 ，溶化后放冷，用冰水洗去硫酸，以 Na_2CO_3 洗，干燥后分馏。

另法：

丁醇与苛性钠溶液分馏脱水，制成丁醇钠，然后与氯丙烯反应，此法仍存在分离丁醇问题。

五、环 醚

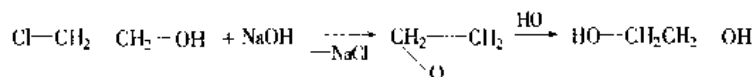
常见的环醚主要有：环氧乙烷、1,2-环氧丙烷、环氧氯丙烷、四氢呋喃、冠醚；小的环醚有很强的张力，非常容易打开 C—O 键发生许多反应。中性分子环氧乙烷在溶剂或水中发生异裂，溶剂挤到碳正离子和负离子之间，这是溶剂对反应物诱导的过渡状态，分子发生电荷的分离，是决定反应速度的关键步骤。

1,4-二氧六环的环张力很小，很稳定，常用作溶剂；冠醚是多个二元醇或三元醇与二元酚脱水生成的、有一定结构的、较大分子的环醚。

1. 环氧乙烷及 1,2-环氧丙烷

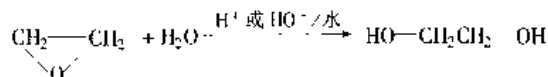
实验室制备环氧乙烷是将氯乙醇和苛性钠在常温反应，由于加料次序不同，可以按两个方向反应：将浓的苛性钠加入到热的氯乙醇中，环氧乙烷立即生成，产率可达 95%；如果

把次序颠倒过来, 则主要生成了乙二醇, 环氧乙烷的产率只有 20% ~ 30%。



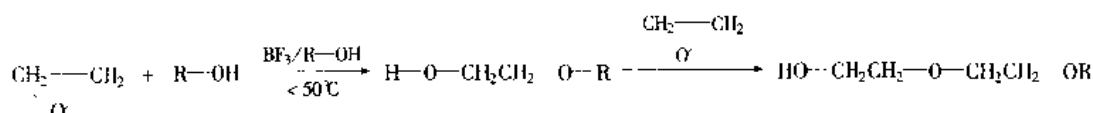
环氧乙烷的化学性质活泼, 容易开环参加许多反应。

环氧乙烷在少量硫酸或碱存在下与足够的水反应生成乙二醇。

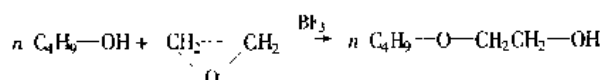


如果水量不足, 生成的乙二醇与环氧乙烷连续反应, 生成一缩二乙二醇、二缩三乙二醇、三缩四乙二醇……, 这是环氧乙烷和醇的反应。由于硫酸是分解醚的催化剂, 缩聚的乙二醇不能持续延长, 而是在比较高的温度下的重新组合及脱水, 生成二氧六环从反应物蒸出, 这是生产二氧六环的方法。为了得到乙二醇, 水应是大为过量并且使用硫酸为催化剂。

环氧乙烷在酸 (H_2SO_4 或 BF_3) 催化下与过量的无水醇反应, 生成乙二醇单醚; 还能与单醚的另一个羟基连续反应, 生成二乙二醇单醚、三乙二醇单醚, 它的第二次反应更为迅速。



乙二醇单丁醚 分子量 118.18, 与水、醇、醚互溶, 沸点 170.6°C , $d^{20}_D 0.9024$ 。



10L 三口烧瓶配置机械搅拌、回流冷凝器、温度计及气体导入管^①。

烧瓶中加入 5.2kg (70mol) 无水正丁醇, 保持 25°C 以下加入或通入 440g (10mol) 环氧乙烷, 加入 7ml 三氟化硼乙醚 (40% BF_3)^② 随后加热至 50°C , 由于反应放热可自行升温至 85°C 左右, 放置过夜, 次日分馏^③, 收集 $165 \sim 171^\circ\text{C}$ 馏分, 得 500g^④ (按环氧乙烷计算产率为 42%)。

附注

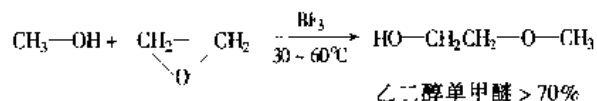
① 用分液漏斗在低温加入; 也可先通入环氧乙烷, 最后再加催化剂。

② 应考虑先加热至 50°C 再一次加入催化剂。

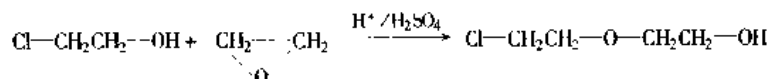
③ 回收丁醇须分馏干净后可重复使用, 如直接混合使用, 因其中含乙二醇单丁醚, 会使合成中产率有较大下降, 而生成更多的二乙二醇单丁醚, 这是由于环氧乙烷更容易和有更强酸性的乙二醇单丁醚继续反应。

④ 产率低的原因是分馏不好而损失。

用以上方法合成乙二醇单甲醚、单乙醚, 能得到按环氧乙烷计算 70% ~ 80% 的产率。



β -氯- β' -羟基乙醚 分子量 124.57, 溶于水、醇、醚中, 沸点 $180 \sim 185^\circ\text{C}$ (d), 折射率 $n^{20}_D 1.4488$ 。



5L 烧瓶中加入 1.85kg (25mol) 蒸过的氯乙醇及 5g 浓硫酸, 保持 40°C 以下通入 530g (12mol) 环氧乙烷 (增重) 反应放热。

次日减压分馏^①, 收集 $50 \sim 100^\circ\text{C}$ (1.3kPa) 馏分, 再分馏一次, 收集 $84 \sim 88^\circ\text{C}$ (1.3kPa) 馏分,

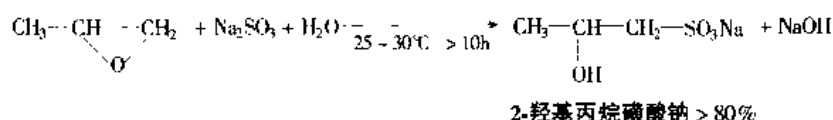
得 300g(按环氧乙烷计 20%)^② 相对密度 d^{20}_{20} 1.171 ~ 1.172; 折射率 n^{20}_D 1.445 ~ 1.446。

附注

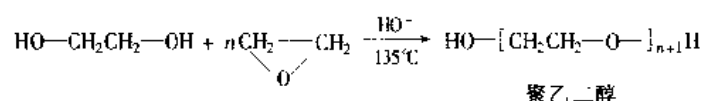
① 回收氯乙醇之前应该用轻体碳酸钠中和掉无机酸。

② 产率低的原因主要是分馏损失; 另外操作顺序上也有问题: 应该在更低的温度通入环氧乙烷, 然后升温, 再加催化剂。

环氧丙烷, 从有张力的环转变为无张力的开链对于热力学上是有利的, 反应时, 总是环的氢原子比较多的那个碳原子的 C—O 键断开, 反应是双分子亲核取代, 亲核试剂从背面进攻中心碳原子 (有立体障碍的原因) 新键构成的同时离去基被推出而断开。例如 1,2-环氧丙烷与饱和 Na_2SO_3 溶液在室温下搅拌即能完成反应; 硫比氧的亲核能力大得多, 能得到很好产率的 2-羟基丙烷磺酸钠。



环氧乙烷在碱催化下和乙二醇反应, 能不断地缩聚, 得到大分子量的聚乙二醇; 分子量可达 10000 ~ 20000,



聚乙二醇在碱存在下, 在较高的温度 ($>120^\circ\text{C}$) 容易氧化, 即使在氮保护下合成的粗品也常为淡棕色。它的精制: 溶于水, 调至中性; 脱色、减压脱水 ($\cong 100^\circ\text{C}$) 苯提取除去无机盐, 回收苯 (结晶) 得白色或无色产品。

聚乙二醇的分子量分布较宽, 可籍在不同温度下压榨或用苯重结晶处理, 以缩小分子量分布范围 (分子量分布用液相色谱法分析) 用苯酐酰化的方法测定其平均分子量。

分子量和熔点有一定相应的关系。

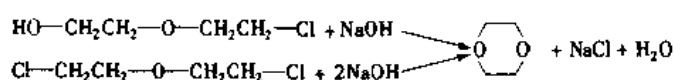
分子量	600	1000	1500	2000	4000	6000	10000	20000	30000
熔点/ $^\circ\text{C}$	20 ~ 25	37 ~ 40	43 ~ 46		53 ~ 56	60 ~ 63		62 ~ 65	62 ~ 65

2. 1,4-二氧六环

熔点 11.7°C , 沸点 101.5°C 。

乙二醇与浓硫酸以 12 比 1 的混合物加热至 $180 \sim 200^\circ\text{C}$, 控制分馏柱顶温 $>101^\circ\text{C}$, 馏出物为二氧六环和水的混合物。

成环规律决定, 如: β -羟基- β' -氯代二乙醚与苛性钠一起加热, 立即生成二氧六环 β, β' -二氯乙醚与苛性钠反应也立即生成二氧六环。



二氧六环的工业生产方法, 是将环氧乙烷以稀硫酸为催化剂, 在比较高的温度下缩聚及脱水生成二氧六环。

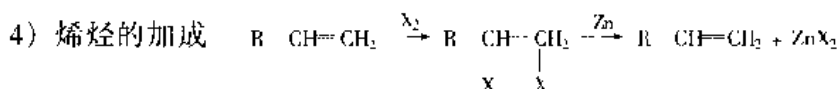
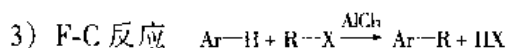
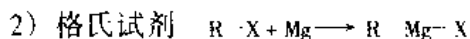
液相法: 向 5% H_2SO_4 水溶液中通入环氧乙烷, 反应温度 100°C , 压力 0.3MPa, 通入环氧乙烷的数量依反应物中水与环氧乙烷作用生成三缩四乙二醇为准。然后升温并补充浓硫酸, 在 $150 \sim 160^\circ\text{C}$ 反应, 三缩四乙二醇即发生分解、环合, 生成的二氧六环及水一同蒸出, 用共沸分法制得纯品。

气相法: 环氧乙烷在 $130 \sim 140^\circ\text{C}$, 通过以 NaHSO_4 为催化剂的填充塔制备二氧六环。

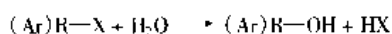
第十章 卤素化合物

一、概 述

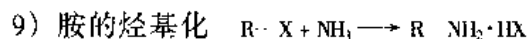
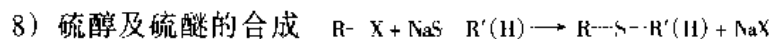
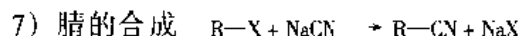
有机化合物分子中引入卤原子，使其极性增加，化学性质活泼，容易被其他原子或基团取代或缩合，它可以进行以下反应合成各种化合物。



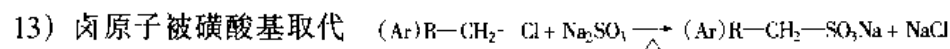
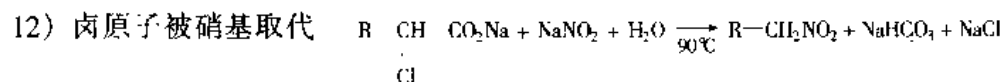
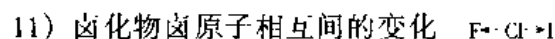
5) 卤原子被羟基—OH 取代、合成醇、酚；也可以被 RO—取代合成醚。



6) 卤原子的还原（使用联氨或 HI）卤的氢解。



10) 卤烃与丙烯酸二乙酯及乙酰乙酸乙酯的合成。



14) 其他元素有机化合物的合成。

卤素化合物的活泼性决定于化合物的分子结构——烃基结构和卤原子的性质（电效应和空间因素）另外，溶剂及反应试剂、催化剂对于反应历程和反应速度也有重要的影响。所以，很难把众多类的卤素化合物的活泼次序摆在同一基础上比较。

制取卤化物最常用的卤化剂是：氯、溴、碘；HCl、HBr、NaI、NaOCl、SOCl₂、SO₂Cl₂ 以及卤化磷、卤化锑、氯化硫等；还有配合使用的卤化剂如：卤素和发烟硫酸（SO₃）、硫酸中的溴酸钠、盐酸和氯酸钠。它们的使用范围各有其特点。

氯气钢瓶的使用方法：氯气钢瓶有 50L 以下的小钢瓶及 200L 以上的大钢瓶，其包装量为 500kg 及 1000kg 装。小钢瓶可以直立或把头垫起来使用，以防液氯流出；大瓶的液氯有两个出口，都有内管伸入瓶中；使用时将钢瓶平放，上下两个口成垂直地面，从上口可以引出氯气；从下口引出的是液氯。切忌用蒸汽加热钢瓶底部，它有两个低熔点合金封堵的螺栓，是为清洗钢瓶用的，如果加热会使合金熔化，液氯泄出便不好收拾。

使用大瓶氯气一定要有为了安全的缓冲罐，空瓶及洗瓶，流量计便于计量速度。特别要

● X 代表卤原子，下同。

注意防止反应物回吸，尤其不要将氯气用尽，保留一定的余压。

二、脂肪族卤化物

脂肪族卤化物包括：①卤代烷（烯），②卤代羧酸，③酮的 α -卤代，④卤代脂肪族腈化物。就其合成方法包括：取代、加成以及卤原子的交换。

1. 卤代烷(烯)

卤代烷可由下列方法制取：①醇和 HX 反应，②醇在赤磷参与下和溴或碘反应，③醇与其他卤化剂（ SOCl_2 、 PCl_5 ）反应，④不饱和烃和卤素或次卤酸加成，⑤卤化物卤原子交换，⑥烯烃的气相氯代——氯代烯，⑦其他方法。

(1) 醇与氢卤酸在硫酸或 ZnCl_2 作用下脱水 使用溴氢酸溴化时，硫酸作为催化剂同时也用作脱水剂使用的。在使用盐酸或氯化氢氯代时，使用氯化锌以增加氯负离子的浓度，同时作为催化剂及脱水剂；有时反应过程中随时蒸出水分可不加脱水剂。

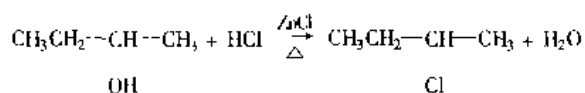


卤负离子在质子溶剂中其亲核能力有以下次序： $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl}$ 。

醇的羟基被卤原子取代的难易大致有以下规律：叔醇 > 仲醇 > 伯醇。以丁醇的氯代为例：正丁醇（1-丁醇）要更强的氯化剂或更高的温度条件和氯化氢反应。2-丁醇（仲丁醇）和浓盐酸在氯化锌存在下、高浓度的 HCl 及加热下生成 2-氯丁烷；也可以在一定温度下通入氯化氢，生成的 2-氯丁烷和部分水同时被蒸出（包含少量 2-丁醇）这就保证了氯化锌及氯化氢的浓度；如此，可以使用一定数量的氯化锌连续使氯化氢和醇反应。叔醇是最容易反应的，在室温下与 3 摩尔浓盐酸一起搅拌就能顺利完成反应，生成氯代叔丁烷。

高沸点的醇可以在比较高的温度下和 HCl 反应，可以添加或不使用氯化锌；如：3-氯丙醇的合成。又如正十八醇，虽然加入少量氯化锌也还要在比较高的温度下（ $160 \sim 170^\circ\text{C}$ ）通入氯化氢，能顺利反应。采用高温的目的：一是加速反应；二是使生成的水随时脱离反应体系。

2-氯丁烷 分子量 92.57，熔点 -131.3°C ，沸点 68.25°C ，相对密度 $d^{20}_4 0.8782$ ，折射率 $n^{20}_D 1.3971$ 。

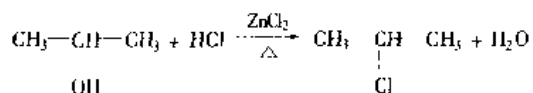


1L 蒸馏瓶中加入 300g（ $d_{1.19}$ ， $\sim 3\text{mol}$ ）盐酸、74g（1mol）仲丁醇，外部用冰浴冷却，摇动下分次加入 137g 无水氯化锌，充分混合，配置温度计及蒸馏用的冷凝器，小心加热，放出的氯化氢用水吸收，保持微沸（不要蒸馏）^①以让氯代仲丁烷生成，至油层不再增加（约 30～60min）然后慢蒸出产品，冰水洗二次，以冰冷的 80% H_2SO_4 洗二次、再冰水洗、以无水硫酸钠干燥后分馏，成品产率 80%。

附注

① 或采取回流，然后分离、再处理

2-氯丙烷 分子量 78.54，微溶于水，沸点 35.74°C ，相对密度 $d^{20}_4 0.8617$ ，折射率 $n^{20}_D 1.3777$ 。



2L 三口烧瓶配置温度计、分液漏斗、通气管（插底）及蒸馏用的冷凝器。

烧瓶中加入 1kg 无水氯化锌, 将 500g 异丙醇及 800ml 浓盐酸的混合液从分液漏斗慢慢滴入, 则氯化异丙烷蒸出; 将反应物加热至 82℃, 控制 82~85℃ 通入过量的氯化氢 (尾气有少许 HCl 放出) 同时从分液漏斗滴入异丙醇, 控制馏出速度 3~4 滴/s^①, 反应可连续进行, 总产率 > 80%^②。

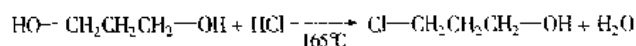
粗品用冰水洗二次, 以冰冷的 80% H₂SO₄ 洗二次, 再冰水洗, 以无水硫酸钠干燥后分馏, 收集 35~36℃ 馏分。

附注

① 反应速度和氯化锌的浓度有关, 为了保持氯化锌的浓度, 保持反应温度 82~85℃ 虽然有少许异丙醇一同蒸出, 在这温度下, 生成的水也随之蒸出, 也就保持了氯化锌的浓度

② 粗品如不用硫酸洗, 分馏的产品中也仍含异丙醇。

3-氯丙醇 分子量 94.54, 易溶于水, 沸点 165℃, 相对密度 d^{20}_4 1.1309。



2L 三口烧瓶安装分液漏斗、插底的通气管、温度计、短的弯管接蒸馏用的冷凝品, 外部用电热套加热。

烧瓶中加入 500ml 1,3-丙二醇, 加热至 165℃, 维持此反应温度通入氯化氢, 生成 3-氯丙醇随部分 1,3-丙二醇蒸出, 同时从分液漏斗随时补加 1,3-丙二醇使保持液面的高度, 如是连续进行。

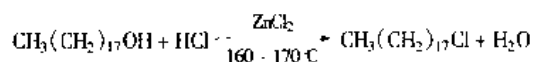
收集到的 3-氯丙醇粗品通入空气以赶除 HCl, 水浴加热减压分馏, 收集 75~78℃ (2.7kPa) 馏分^①, 前馏分再减压分馏一次仍可得部分产品, 总收率 45%~50%; 纯度 > 97% (G.C.)。

附注

① 减压过程中有少许分解现象, 使产品带有了酸性; 可用轻体碳酸钙 (或碳酸钠) 处理掉; 重新减压分馏, 产品又具有了明显的酸性。

用相似的方法从 1,2-丙二醇在 135℃ 反应制取 3-氯丙-2-醇, 沸点 126~127℃, 相对密度 d^{20}_4 1.115, 副产物 2-氯丙醇。

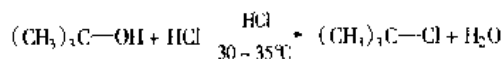
1-氯代十八烷 分子量 288.95, 熔点 28.6℃, 沸点 348℃, 179℃ (1.3kPa), 相对密度 d^{20}_4 0.8641, 折射率 n^{20}_D 1.4531。



5L 三口烧瓶安装温度计及插底的通气管、以及导出管接水吸收; 用电热套加热。

烧瓶中加入 1.62kg (6mol) 正十八醇及 40g 无水氯化锌, 加热至 160℃, 维持 160~170℃ 通入干燥的氯化氢, 至不再吸收 (约 16~18h) 然后再多通入 2~3h 以使反应完全, 稍冷至 70℃, 用温水洗二次, 再以 90% H₂SO₄ 洗二次, 热水洗二次, 干燥后减压分馏, 收集 175~180℃ (1.3kPa) 馏分, 得 1.5kg (86.5%)。

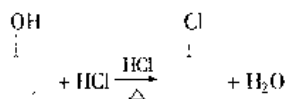
氯代叔丁烷 分子量 92.57, 微溶于水, 沸点 52℃, 相对密度 d^{20}_4 0.8420, 折射率 n^{20}_D 1.3857。



1mol 无水叔丁醇与 3mol d 1.19 浓盐酸一起在室温下搅拌 3h, 放置半小时使分层清楚, 分取上层, 冰水洗三次, 用冰冷的饱和 NaHCO₃ 洗去酸性, 以无水硫酸钠干燥后分馏, 再以烘过的轻体碳酸钙去掉酸性, 滤出即为成品, 收率 80%。

氯代环己烷 分子量 118.61, 不溶于水, 熔点 -43.9℃, 沸点 142.5℃, 相对密度

$d^{20}_4 1.000$ 、 $d^{20}_0 1.0161$ 。



15L 烧瓶中加入 10L $d 1.15$ 盐酸及 1.5kg (15mol) 环己醇, 于电热上加热回流至油层不再增加 (约 4h) 冷后分出上层粗品得 1.5kg^①, 以饱和食盐水洗二次^②, 再以 10% Na_2CO_3 冷溶液洗一次, 以无水硫酸镁干燥二次, 分馏, 收集 142 ~ 144℃ 馏分, 得 1.0kg^③ 相对密度 $d^{20}_4 0.998 \sim 1.001$ 。

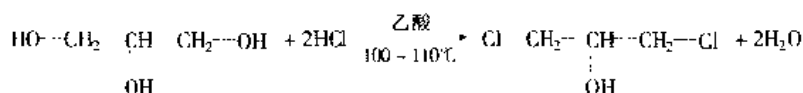
附注

① 如果使用 $d 1.19$ 的盐酸 10L, 可以投入 2.5kg 环己醇, 得粗品 2.5kg。

② 只用冰水洗一次然后以无水氯化钙干燥; 减压分馏可以避免常压蒸馏的少量分解; 收集 52 ~ 54℃ (3.3kPa) 馏分

③ 如果氯化物 (Cl^-) 不合格, 实际上是分解出来的 HCl, 可用无水碳酸钠冷吸附处理, 如果是减压分馏, 未出现 Cl^- 不合格的问题; 只在常压蒸馏时才出现, 尤其是未洗好, 没干燥好的物料, 就经常出现氯化物不合格

丙三醇分子中的 2-位虽然是仲基, 在 1,3-位氯代以后它变得更为稳定。在该条件通入过量的氯化氢也只取代 1,3-两个位置。

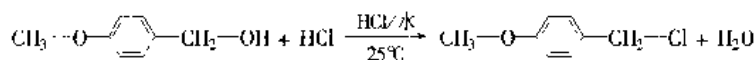


1,3-二氯丙醇 70%, 沸点 70 ~ 75℃ (2.0kPa)

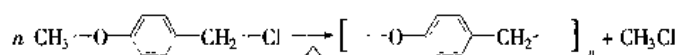
苄基氯

苄基氯可以直接氯代合成, 在后边叙述; 采用从相应的苄醇氯化制取苄氯也是很方便的, 推电子基使苄基碳正离子稳定, 反应迅速进行。

对甲氧基苄醇与过量的浓盐酸在低温反应, 能顺利完成氯化; 但若减压蒸馏, 必须完全除去水分及酸性, 使用高真空度, 否则会发生脱 CH_3Cl 的缩聚。一般是经简单处理后直接使用。

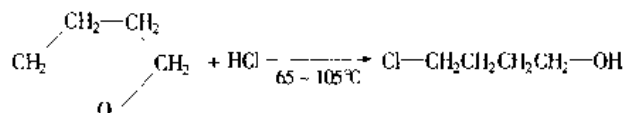


4-甲氧基苄氯 > 95%



沸腾着的四氢呋喃中通入干燥的氯化氢至沸腾温度达 105℃, 得到 4-氯丁醇; 常压蒸馏会 100% 失去 HCl 又生成四氢呋喃。所以, 4-氯丁醇只宜减压蒸馏, 减压蒸馏也有微弱分解。

4-氯丁醇 分子量 108.57, 沸点 84 ~ 85℃ (2.0 ~ 2.2kPa), 相对密度 $d^{20}_4 1.0883$, 折射率 $n^{20}_D 1.4518$ 。



5L 三口烧瓶安装回流冷凝器、插底的通气管及温度计; 用电热套加热。

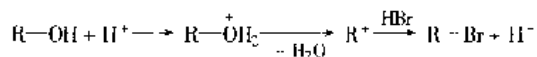
烧瓶中加入 2.16kg (30mol) 四氢呋喃, 加热使微沸着通入干燥的 HCl, 随着反应进行, 反应物的沸腾温度也逐渐升高, 以 20ml/s 的速度通入, 约 9 ~ 10h 可以完成, 最后的沸腾温度停在 105℃ 左右, 不再升高表示已经通好, 冷后通入空气以赶除多余 HCl^①, 减压分馏, 收集 80 ~ 90℃ (1.9kPa)^② 馏分, 再分馏一次, 收集 80 ~ 82℃ (1.9kPa) 馏分, 得 1.75kg。用轻体碳酸钙处理掉分解出来的酸性, 相对密度 $d^{20}_4 1.090 \sim 1.091$ 。

附注

① 可以在稍热的条件下赶除氯化氢，再用轻体碳酸钙处理。

② 分馏要求真空度高些，否则产品可脱去 HCl；常压蒸馏则完全分解。初馏分中有 1,4-二氯丁烷，大约能回收 200g，43~45℃ (2.1kPa)。

醇在硫酸参与下和溴氢酸反应主要制取 C₆ 以下的伯溴烷，是小量制备的常用方法。但是，此法耗用许多硫酸；仲醇、叔醇及 β-位有支链的伯醇在反应中还会发生消除反应；Br⁻ 是比氯更好的亲核试剂，此种情况，最好使用高浓度的溴氢酸并避免使用硫酸。



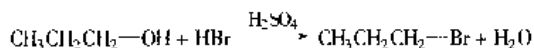
硫酸在反应中，不单纯作为催化剂，有时还作为脱水剂；因此，硫酸的用量会影响到反应速度，溴氢酸也应该使用过量和高浓度以减少硫酸的用量。总之，它不是个好方法，只是便捷。

例如：在溴丙烷的合成中，它们的用量配比和产率的关系。

正丙醇	溴氢酸 (48%)	浓硫酸/g	产率/% (粗)
1mol	1mol	128	86
1mol	1.28mol	170	95

一般情况，使用恒沸点溴氢酸 47.5% 要比理论过量 10%~15%，硫酸的用量则要为溴氢酸重量的 50%，反应虽然很快，也要在最后回流 2~3h，再分出或水蒸气蒸馏蒸出溴烷。因为蒸出未反应的醇要克服溶剂化作用，最后才蒸出醇。粗品中总含有少量未作用的醇（有时达 10%）溴乙烷中的乙醇可以用水洗掉；溴丙烷以上其中的醇只宜用 85% 左右的硫酸洗去；因为与醇有（分子间氢键）最高恒沸点，不能完全借精馏分开。

溴丙烷 分子量 123.0，沸点 71℃，相对密度 d^{20}_4 1.3537，折射率 n^{20}_D 1.4343。



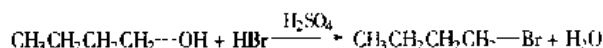
10L 三口烧瓶中加入 2.1kg (35mol) 正丙醇及 7.5kg (48mol) 48% 溴氢酸^①。配置伸入液面下的分液漏斗及短分馏柱接冷凝器，水浴加热至 60~70℃。从分液漏斗于 40min 左右慢慢加入 6.0kg 浓硫酸，不久即开始蒸出溴丙烷，使伸入接瓶的液面下。加完硫酸后继续加热，最后减压，直至无油珠蒸出为止；分出粗品，得 4kg^②，水洗二次，硫酸洗三次，水洗二次，以无水硫酸钠干燥后分馏，收集 69~71℃ 馏分，得 3kg (70%)^②。

附注

① 可使用更浓的溴氢酸（计算后使用），硫酸量可以酌减。

② 其中有相当多的丙醇一道蒸出，故产率低；应该在回流下加硫酸，继续回流 2h 以后再蒸出溴丙烷。其中的丙醇不能用水洗净，必须用硫酸洗去。

1-溴丁烷 分子量 137.03，熔点 -112.4℃，沸点 101.6℃，相对密度 d^{20}_4 1.299。



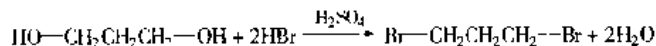
10L 烧瓶中加入 2.22kg (30mol) 正丁醇及 5.1kg (48% 37mol) 溴氢酸，混匀；安装伸入液面下的分液漏斗及蒸馏用的冷凝器，用电热套加热；从分液漏斗于 40min 左右慢慢加入 4.0kg 浓硫酸^①（中间摇动一二次）立即有溴丁烷蒸出，加完后继续加热，直至无油珠蒸出为止，分出粗品，硫酸洗三次，水洗二次，以无水硫酸钠干燥后分馏，收集 100~102℃ 馏

分, 得 3.2kg (77%)。

附注

① 加完硫酸后最好再回流 3h。

1,3-二溴丙烷 分子量 201.91, 无色液体, 微溶于水 0.168% (20℃), 熔点 -34.4℃, 沸点 167℃, 相对密度 d^{20}_{40} 1.979

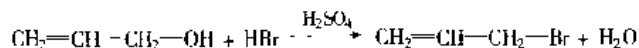


10L 三口烧瓶中加入 1.52kg (20mol) 1,3-丙二醇及 8.4kg (48% 50mol) 溴氢酸, 加热至微沸, 保持微沸于 40min 左右慢慢加入 4.0kg 浓硫酸, 加完后再回流 5h, 然后将回流作蒸馏装置, 蒸出产品至不再有油花为止; 分出、水洗、再 10% Na_2CO_3 洗一次, 以无水硫酸钠干燥后得 3.6~3.8kg (90%~95%)。

减压蒸馏, 得 3.2~3.4kg, 相对密度 d^{20}_{40} 1.980~1.985, 外观淡黄色。

为得无色产品, 将粗品在直火加热回流 (或电热) 2~3h 后, 外观变为棕色, 再减压蒸馏, 即得无色产品。

溴丙烯 分子量 120.97, 不溶于水, 沸点 71.3℃, 相对密度 d^{20}_4 1.398, 折射率 n^{20}_D 1.4697。



10L 烧瓶中加入 2.6kg (46% 15mol) 溴氢酸, 装回流冷凝器, 从上口加入 580g (10mol) 丙烯醇, 混匀后从山口滴入 2.5kg 浓硫酸^①, 于 80~90℃ 水浴上保温 1h^②, 然后作蒸馏至无油珠为止, 分出粗品, 以 10% Na_2CO_3 洗, 水洗, 以无水硫酸钠干燥后分馏, 收集 69~72℃ 馏分, 得 1.1~1.2kg (92%~96%) 含量: (Br) 99.0%~100%; 相对密度 d^{20}_4 1.425~1.432^③。

附注

① 也曾加硫酸时作蒸馏装置, 在水浴上加热, 随着加入硫酸、溴丙烯同时蒸出, 最后沸水浴蒸尽。

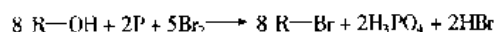
② 保温的温度不能高, 尤其不能用直接电热加热, 否则会使产物焦油化。

③ 产品中可能有少量加成产物, 否则产品的相对密度不会高出文献, 也可能文献有误。又 Fluka 产品目录为: 纯度 99.5% (G.C.), 相对密度 d^{20}_4 1.43。

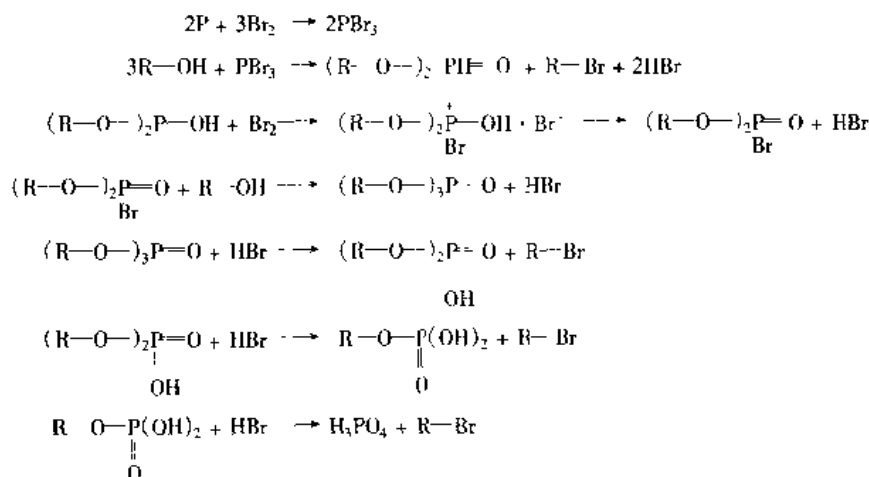
(2) 醇在赤磷参与下与溴或碘反应 使用赤磷和溴素的合成方法, 只宜用在 C_6 以上的伯溴烷的合成中 (合成碘烷不受此限) 曾依此方法合成 1-溴丁烷, 特别注意了沾污在烧瓶壁上赤磷的洗下, 并用减压抽去可能存在的 H_3P , 在搅拌下加溴不久的自燃现象多有发生; 可能是赤磷中有微量黄磷, 或者其他原因。爆鸣 (不太大) 自燃以后仍可继续正常反应, 为此, 正丁醇用溴丁烷作较大稀释可正常反应。

醇在赤磷参与下和溴或碘的反应不是分阶段进行的, 而是酯化、氧化及脱烷基化依次、同时进行的反应; 反应过程中没有溴化氢放出, 而是在溶剂中立即进行了脱烷基反应生成了溴烷, 直到接近终了才有 HBr 放出。放出 HBr 并不是说明过剩, 它是反应产物, 只不过在最后阶段反应缓慢、 HBr 积聚饱和后才放出, 它的放出只表示反应接近终了。

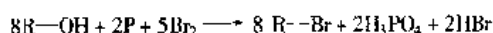
为使反应完全, 最后阶段加溴要很慢, 并且要求较高的反应温度 $> 125^\circ\text{C}$ 。溴素的用量为理论的 105%, 产率也能达到 $> 95\%$ 质量相当好的粗品; 赤磷, 因为有包裹, 一般用量为理论的 130%; 稍有潮湿的赤磷对反应无明显影响。从反应后回收未作用的赤磷的数量计算, 其反应式符合下式,



醇在赤磷存在下与溴或碘反应合成卤烷的反应式如下:



总式:



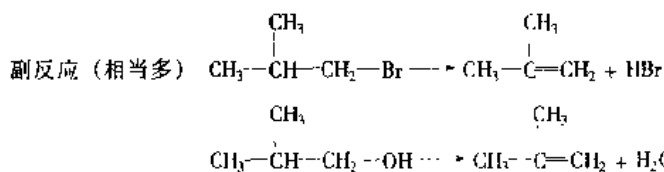
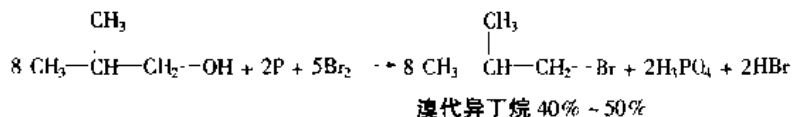
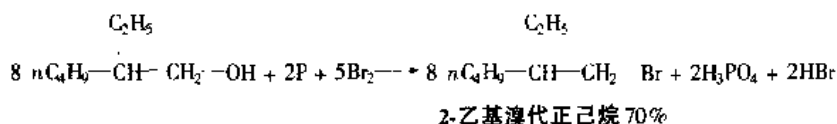
反应的实施：将赤磷加入至醇中，注意勿使赤磷暴露以防遇溴发生燃烧，维持 80 ~ 100℃ 开始慢慢加入溴素，放热使反应物温度上升至 120℃ 左右，当反应开始放出 HBr 时，将反应物温度（必要时加热）升至 125℃ 以上，直至将比理论稍多的溴加完，尤其到后来要加得很慢，最后得到溴烷和正磷酸。反应几乎按理论量进行。

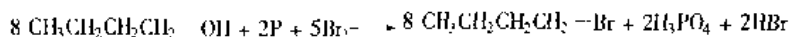
在醇的羟基碳原子相邻为叔碳原子者，其 $\text{R}-\overset{\text{R}'}{\underset{|}{\text{C}}}\text{H}-\text{CH}_2-\text{OH}$ 结构的醇及生成的溴烷在该反应条件及酸作用下，异丁醇脱去水生成异丁烯；溴异丁烷也脱去 HBr 生成异丁烯，在操作过程中一直有分解出的 HBr 冒出来；并且异丁烯也在和加入的溴加成及取代，生成二溴化物等；溴代异丁烷的产率只 40%。反应过程中还有一些异丁烯逸散。反应产物经水洗去醇，并剩下更多的赤磷。为了减少二溴化物以提高正常产物的产率，应该使用搅拌，溴素也要加入到液面下，还要把生成的溴代异丁烷随时从反应物中蒸出。

如果把反应温度控制在 $50 \sim 60^{\circ}\text{C}$ 加溴，放出 HBr 是很少了，但有相当多的 PBr_3 未反应，产率也只有 $40\% \sim 50\%$ ；一定的反应温度和延长反应时间是必要的。

$\text{R}-\overset{\text{R}'}{\underset{|}{\text{CH}}}-\text{CH}_2-\text{Br}$ 受热的脱去 HBr 依支链碳链延长而减弱, 如: 在 2-乙基溴代正己烷的合成中, 这种消除副反应就少得多了。

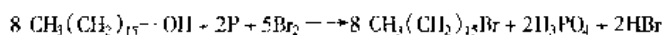
如下实例：





溴代正丁烷 85%

1-溴代十六烷 分子量 305.35, 无色液体, 熔点 15°C , 沸点 $193 \sim 196^\circ\text{C}$ (1.9kPa), 210°C (4.0kPa), 相对密度 $d^{20}_{40} 0.9991 \sim 1.000$, 折射率 $n^{20}_{\text{D}} 1.4618 \sim 1.4620$,



10L 三口烧瓶配置机械搅拌、回流冷凝器、温度计及分液漏斗; 电加热。

烧瓶中加入 5.1kg (21mol) 正十六醇及 217g (7mol) 赤磷, 加热熔化后开动搅拌, 加热至 80°C 左右停止加热, 从伸入液面下的分液漏斗于 2.5h 左右慢慢加入 2.17kg (710ml 13.6mol) 溴素, 反应放热; 当加入 1/5 时, 反应物温度上升至 125°C 以上^①并开始有回流。最后, 能有 HBr 放出, 溴的用量只为理论的 104%。加完后继续保温搅拌 3h^②; 稍冷至 40°C , 分取上层之溴代十六烷粗品 (下层为磷酸及未作用的赤磷留在瓶底) 得 6.16kg (97%) $d^{20}_{40} 1.011 \sim 1.012$; 含量 (Br) 97% ~ 102%, 如有必要, 水洗、浓硫酸洗, 水洗、干燥, 减压蒸馏。

附注

① 反应保持 125°C 以上, 低于 120°C 反应就不完全。回流冷凝器上口 但有 HBr 放出, 就要把溴加得很慢以使反应完全。

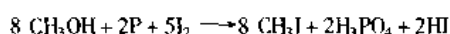
② 保温完毕, 取几滴反应物加入至 $17 \sim 18^\circ\text{C}$ 冷水中, 5min 后应仍是油珠而不凝固。

同法制成溴庚烷的产率 95%, 含量 > 94% (G.C.) 粗品。

碘代与溴代的方法相同, 不过固体的碘加料是不方便的, 常把仪器作特殊安装, 利用生成的碘烷 (低分子) 逐渐将碘溶化而回流入反应物去, 如是连续进行。> C_4 的碘烷沸点较高, 可以从加料口分多次将碘加入。合成的粗品中常含有少量醇, 可以先用水洗后再用 80% H_2SO_4 洗去; 游离碘可用 NaHSO_3 或 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 等还原剂洗去。蒸馏后的产品中仍可能有微许分解出的碘使产品带有黄色, 可用无水 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 振荡即可除去。为了避免光分解, 产品应于冷暗处、充氮保存。

碘烷有毒, 操作场所要良好通风和防止泄漏。

碘甲烷 分子量 141.95, 无色或微黄色液体, 遇光照和空气有分解变黄; 微溶于水 1.4g/100g 水 (20°C), 熔点 -66.4°C , 沸点 42.5°C , 相对密度 $d^{20}_{40} 2.279$, 折射率 $n^{20}_{\text{D}} 1.5380$, 有毒, 密封、避光保存。



制备仪器安装如图 10-1 所示。

5L 三口烧瓶中加入 342g (11mol) 赤磷、1.6kg (50mol) 甲醇及 2kg 碘甲烷^①, 碘瓶中加入 6.4kg (25mol) 碘。

搅动一下烧瓶中的赤磷, 开始用水浴加热, 碘甲烷首先蒸出进入碘瓶以溶解碘, 碘溶液用节门控制流到反应瓶中, 用反应放热调正碘液进入反应瓶的流速, 直至碘作用完毕, 再保温回流 2h 即可蒸出碘甲烷 (为了连续生产, 就不要蒸完, 吸去下面的磷酸, 再如上加各物料)。

粗品用水洗, 硫代硫酸钠水洗, 无水硫酸钠干燥后分馏, 产率按碘计 85%。

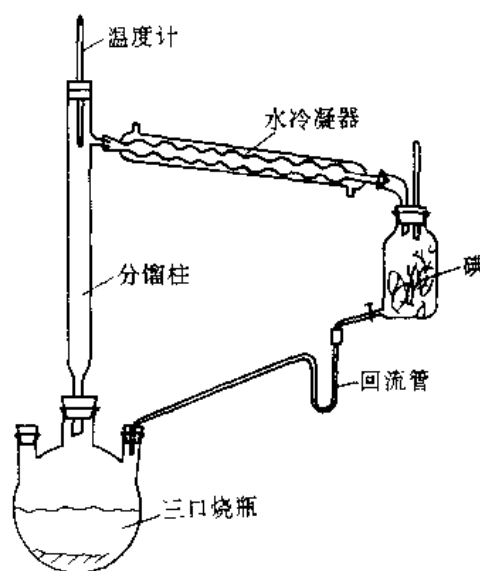
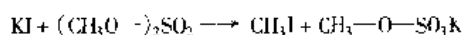


图 10-1 碘甲烷制备仪器

附注

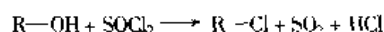
① 碘在甲醇中的溶解度很小，用碘甲烷溶解碘以后再回流入反应瓶中。这样可以使反应平和、均匀地进行，如果直接向反应物中加碘，曾发生着火。

另法：

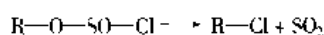
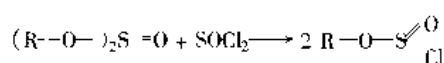
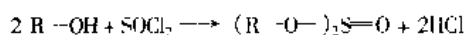


500ml 三口烧瓶中加入 166g (1mol) 碘化钾及 166ml 水，沸水浴加热，搅拌使溶，由分液漏斗滴加 126g (1mol) 洗好的硫酸二甲酯，生成的碘甲烷随时蒸出。加完后继续加热，搅拌半小时以蒸尽碘甲烷，粗品用硫酸钠干燥后分馏，收集 43~44℃ 馏分，得 128g (83%)。

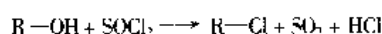
(3) 醇与二氯亚砷反应合成氯代烷 二氯亚砷用作氯化试剂，反应如下式：



反应的实施是将醇逐渐加入至沸腾着的二氯亚砷中；也可以将二氯亚砷慢慢加入至醇中，不过这样反应首先生成亚硫酸酯，然后与过量的二氯亚砷作用，最后生成氯代烷并放出二氧化硫。



总式：



由于反应产物除氯代烷外都是气体，很容易进行到底。产物也比较纯净。一般使用过量的二氯亚砷，反应立即生成亚硫酸酯，然后回流 8~10h 以完成反应，直至不再放出氯化氢及二氧化硫为止。回收过剩的二氯亚砷；如果按 1:1.2 (摩尔比)，可不必回收，直接用冰水分解。总之，二氯亚砷必须过量，但不必过量很多。如果在溶剂中添加叔胺作质子捕获剂，则物料配比可为理论量，这给操作带来不便，并且增大成本，一般不采用此法。

此法应用比较广泛，由于工业品二氯亚砷杂质的缘故，使得产品也带有颜色（黄）用一般分解方法不易除去，但如加有 2%~5% 活性炭于 >140℃ 保温蒸馏，则黄色或可以完全除去。

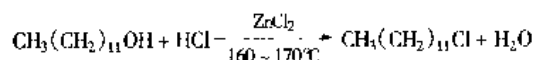
1-氯代十二烷 分子量 204.5，不溶于水，沸点 130℃ (2.0kPa)，相对密度 d^{20}_4 0.8673，折射率 n^{20}_D 1.44255。



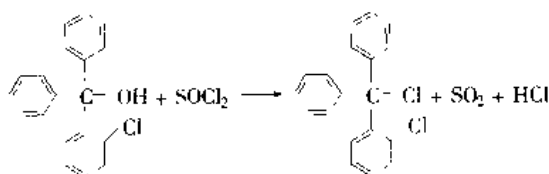
5L 三口烧瓶配置机械搅拌、分液漏斗、回流冷凝器接吸收装置。

烧瓶中加入 1.8kg (15mol) 二氯亚砷，加热至回流，慢慢滴入 935g (5mol) 十二醇，加完后再回流 8h，回收二氯亚砷后倾入于冰水中，水洗及干燥后常压分馏，收集 240~245℃ 馏分，得 820g (80%)。

另法：参看氯化十八烷操作及产率皆同。

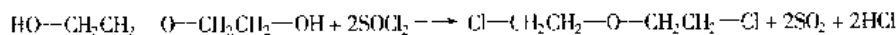


α, α -二苯基邻氯苄基氯 分子量 313.2，易溶于乙醇及苯中，遇热水可水解，熔点 132~135℃。



2L 烧瓶中加入 1.2kg 二氯亚砷，小心加入 295g (104mol) 二苯基邻氯苄醇，加热回流 3h 后回收过剩的二氯亚砷；最后水浴加热减压收尽。加入无水苯溶解、过滤、冷却后滤出；用无水苯浸洗一次。风干后得 260g (85%) 熔点 132~135℃。

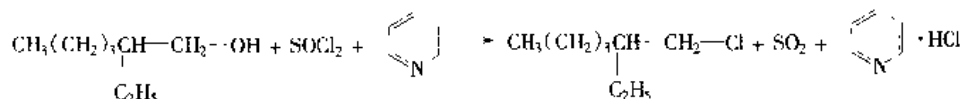
β, β' -二氯乙醚 分子量 143.02，不溶于水，沸点 176~177℃，相对密度 d^{20} 1.222，折射率 n^{20} 1.457。



10L 三口烧瓶配置机械搅拌、分液漏斗、回流冷凝器接水吸收装置。

烧瓶中加入 1.06kg (10mol) 二缩二乙二醇，搅拌下滴入 2L (24mol) 二氯亚砷，开始时因有溶解 HCl 而放热，当加入 1/3 以后开始大量放出 HCl；加完后加热回流 8h，冷后倾入于 2kg 碎冰中，充分搅拌，分出油层，水蒸气蒸馏，得粗品 490g，干燥后分馏，收集 174~176℃ 馏分，得 390g (27%)。

2-氯甲基庚烷 分子量 148.68，无色液体，不溶于水，沸点 174℃，相对密度 d^{20} 0.8769，折射率 n^{20} 1.4319。

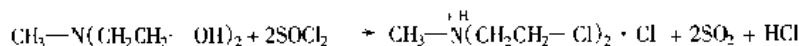


10L 三口烧瓶配置机械搅拌、分液漏斗及回流冷凝器。

烧瓶中加入 2.6kg (20mol) 2-乙基己醇、1.6kg 无水吡啶，开动搅拌，从分液漏斗慢慢滴入 2.4kg (20mol) 二氯亚砷，加完后慢慢加热使回流 3~4h，然后水汽蒸馏，水洗，以无水硫酸钠干燥后分馏，收集 172~174℃ 馏分，得 1.6kg (64%)。

N-甲基二乙醇胺与 SOCl_2 在苯溶液中反应，发生氯化，生成 β, β' -二氯乙基甲胺盐酸盐。

β, β' -二氯乙基甲胺盐酸盐 (盐酸氯芥) 分子量 177，白色结晶，易溶于水、乙醇及丙酮中，对皮肤有强刺激性，熔点 108~110℃。



15L 烧瓶中加入 3.5kg (30mol) 二氯亚砷及 2L 无水苯，维持 50℃ 左右、于 3h 逐渐加入 1.19kg (10mol) N-甲基二乙醇胺；初加入首先生成盐酸盐（析出絮状）而后由于反应、放出 SO_2 及 HCl 而呈沸腾状，随后沉下而分层。待自动停止反应后于 50℃ 水浴上加热，又放出大量 SO_2 及 HCl；慢慢升温至 80℃ 加热 3h。

次日，减压回收苯及过剩的二氯亚砷至析出大量结晶；稍冷后加入 4L 丙酮，在回流下加热溶解，脱色过滤，冷后滤出，以冷丙酮冲洗三次，风干后得白色结晶 1.2kg (63%)。

母液及洗液合并，回收丙酮^①，至剩 2L 左右，冷后仍可析出部分产品^②。

附注

① 回收丙酮中含刺激性物质。

② 任何过分加热都会使反应物或产品的颜色变为棕色。

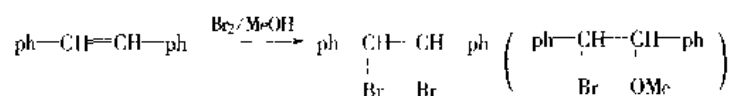
(4) 烯、炔烃与卤素、卤化氢或次卤酸的加成 可以与卤素、卤化氢或次卤酸加成，得到卤烷或卤代醇。

① 卤素与不饱和烃加成 只有氯和溴可以加成到双键、叁键^①；反应过程是试剂的极化 ($\text{Br} \rightarrow \text{Br}^+$) 然后进行亲电加成，形成碳正离子，除 Br^+ 外它还可以与其他负离子加成。反应

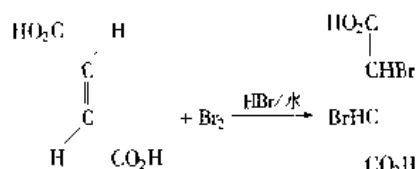
① 在离子加成中，碘的加成很慢， Br_2 的加成比 I_2 要快 10^4 。

非常迅速,放热,常在溶剂中进行。极性溶剂对试剂的极化有利;但是,溶剂的负离子部分也能参与加成,产物中有混合加成产物。

在甲醇介质中,溴和对称的1,2-二苯乙烯加成,除生成正常的加成产物对称的二溴二苯乙烷外,还生成1-溴-2-甲氧基-1,2-二苯乙烷。



2,3-二溴琥珀酸 分子量 275.89, 白色结晶, 溶于水, 易溶于乙醇及丙酮中, 熔点 171℃



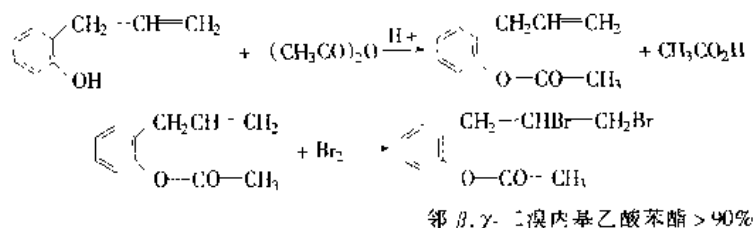
1L 三口烧瓶安装机械搅拌、温度计、回流冷凝器及分液漏斗; 用电热套加热。

烧瓶中加入 232g (2mol) 反丁烯二酸、250ml 水及 110g 48% 溴氢酸, 搅拌下加热至 70℃、反丁烯二酸溶解。维持 65~70℃、搅拌着、慢慢加入 320g (2mol) 溴素, 加完后再搅拌半小时, 然后再回流 4h。冷却后滤出结晶^①, 水洗, 风干后得 440g (80%) 熔点 167~171℃。

附注

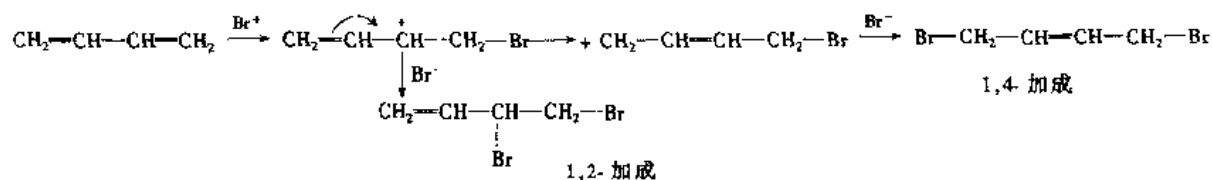
① 溴氢酸使溴离解, 母液反复使用。

酚类支链双键的卤素加成, 先将酚的羟基酰化, 以减弱核上卤代。在乙酸中进行。

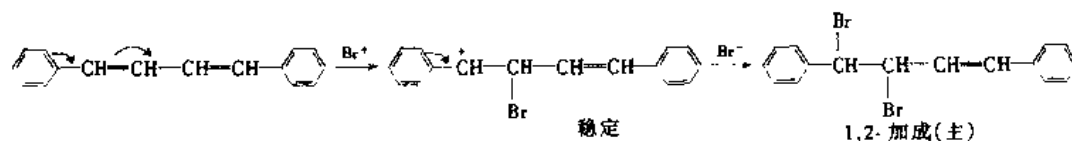


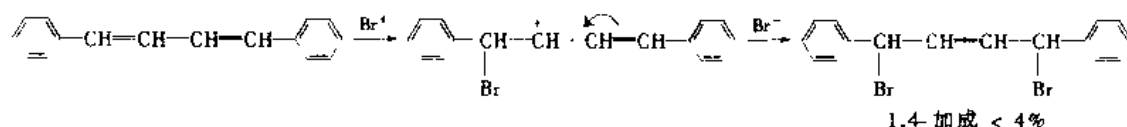
共轭烯烃的加成反应

共轭二烯, 如 1,3-丁二烯与溴的加成, 第一步 $\text{Br} \rightarrow \text{Br}^+$ 分离, Br^+ 首先加成、生成的碳正离子得到另一双键 π 电子的分散而得到稳定; 第二步是 Br^- 进攻形成的碳正离子, 得到 1,4-加成和 1,2-加成的混合物, 是反式加成。



关于 1,4-加成和 1,2-加成产物何者占优势, 决定于反应物本身的结构和反应条件, 如: 1,4-二苯基-1,3-丁二烯和溴加成, 由于苯环和双键共轭, 生成的碳正离子被苯环分散的形式较其他形式的加成更稳定, 主要是 1,2-加成; 而 1,4-加成产物不是 4%。

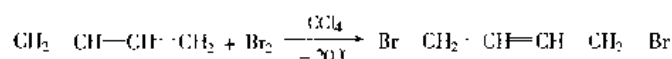




极性溶剂有利于溴的极化，丁二烯在不同溶剂中和溴加成时、1,4-加成产物随溶剂的极性增大而提高，在非极性溶剂（如正己烷）中反应时，溴主要以分子状态和共轭二烯的一个双键加成，则主要为1,2-加成产物。在不同溶剂中1,4-加成的比率如下。

溶 剂	反应温度/℃	1,4-加成/%	溶 剂	反应温度/℃	1,4-加成/%
乙酸	4	70	四氯化碳	-20	70
氯仿	-15	63	正己烷	-15	38

反 1,4-二溴-2-丁烯 分子量 213.91，从石油醚中得片状结晶，熔点 54℃，沸点 205℃



冰浴冷却的 5L 无水四氯化碳中通入 430g (8mol 增重) 丁二烯，搅拌着、用于冰浴中冷却保持 -20℃^①，慢慢于 1h 左右滴入 800g (5mol) 溴素溶于 2L 无水四氯化碳的溶液，反应立即发生，放置至室温后加热回收溶剂。

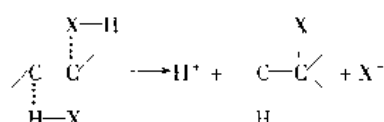
剩余物用石油醚重结晶^②，得 720g (70%；按溴计)。

附注

① 这样低的温度主要为减少了丁二烯的损失

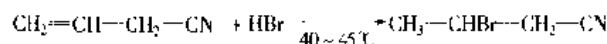
② 粗品的熔点已经很好，实测 50~52.5℃

② 卤化氢和烯烃加成 卤化氢和烯烃的加成可为离子型和自由基型（只有 HBr）两类。卤化氢生成离子对比生成自由基的能量低，故多为离子加成。其加成方位依双键的极化方向及形成碳正离子中间物的稳定性决定的。加成过程中，质子由卤化氢分子转移给烯烃双键，并由第二个卤化氢分子提供一个卤负离子；非共轭烯烃和卤化氢的加成主要是反式加成。



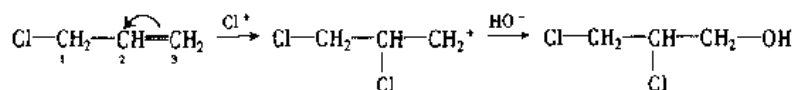
β -丁烯腈 $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CN}$ 碳碳双键处于端位，与氰基是非共轭关系，与 HBr 的加成按马氏定则进行， H^+ 加成在双键的含氢原子较多的碳原子上。得到 3-溴丁腈。

3-溴丁腈 分子量 148.01，无色液体，难溶于水，沸点 73~74 (2.0kPa)，相对密度 $d_{1.47}$ 。



160g (2.3mol) γ -丁烯腈，维持 40~50℃（偶也到了 65℃）通入 180g (2.2mol) 干燥的 HBr（增重），减压分馏，收集 81~86℃ (3.3kPa) 馏分，得 200g G.C.88%，再分馏一次（加入 15g P_2O_5 ）沸点很稳，收集 182~184℃ 馏分，得 175g (51%) $d_{20}^{20} 1.47$ 。

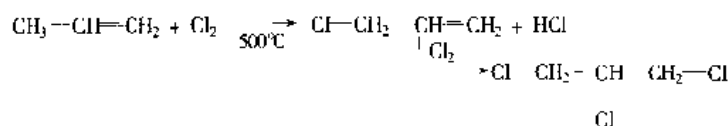
③ 次氯酸和烯烃的加成 次卤酸容易异裂 $\text{Cl}\rightarrow\text{OH}$ ，它和烯烃按离子加成。次氯酸和氯丙烯加成，卤原子加成在 2-位，HO 加成在 3-位，生成 1,2-二氯丙醇，是典型的亲电加成，依烯烃的结构、电性决定加成方位



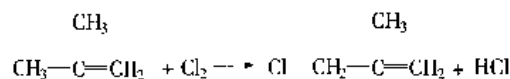
烯烃和次氯酸加成的产物比率如下

CH_3 $\text{CH}_3-\text{C}=\text{CH}_2$	$\text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}_2$	$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	$\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}=\text{CH}_2$
CH_3 $\text{CH}_3-\text{C}-\text{CH}_2-\text{Cl}$ OH ~ 100%	$\text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{Cl}$ OH 91%	$\text{HO}-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_2-\text{Cl}$ 73%	$\text{Cl}-\text{CH}_2-\underset{\text{Cl}}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_2-\text{OH}$ 70%	$\text{CH}_2\text{CH}-\underset{\text{Cl}}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_2-\text{OH}$ 98%
	$\text{CH}_3-\underset{\text{Cl}}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_2-\text{OH}$ 9%	$\text{HO}-\text{CH}_2-\underset{\text{Cl}}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_2-\text{OH}$ 27%	$\text{Cl}-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_2-\text{Cl}$ 30%	$\text{CH}_2\text{CH}-\underset{\text{OH}}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_2-\text{Cl}$

(5) 烯烃的氯代 烯烃和卤素的反应，正构烯烃在一般情况下只能发生加成反应；但是在高温，例如：丙烯加热至 380℃、与氯以 5:1 摩尔比相混合，由于反应放热，维持 500~510℃，得到 75%~80% 产率（按氯计）的氯丙烯。主要副产物是 1,2,3-三氯丙烷。



叔烯、如异丁烯 $\text{CH}_3-\underset{\text{CH}_3}{\underset{|}{\text{C}}}=\text{CH}_2$ 、 β -异戊烯 $\text{CH}_3-\underset{\text{CH}_3}{\underset{|}{\text{C}}}=\text{CH}-\text{CH}_3$ 等，在室温条件下与氯反应，主要发生取代，其双键保留。



反应速度很快，在约 0.01s 完成，并不要特殊的催化剂，催化剂来自不纯的反应物及副反应生成的多氯化物。

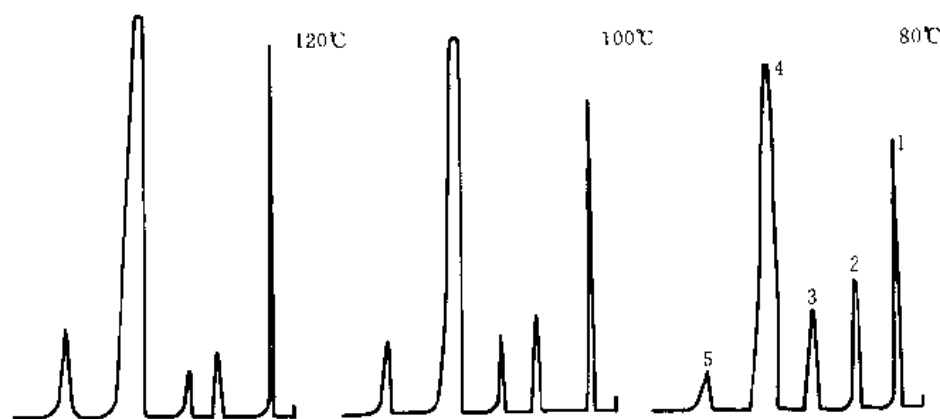


图 10-2 异丁烯的氯化产物分布

1--溶解的异丁烯；2--氯代叔丁烷；3--未知；4--甲基氯丙烯；5--二氯-2-甲基丙烷

副产物有氯代叔丁烷 $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{Cl}$ ；二氯异丁烷；三氯异丁烷等，它们的数量比和反应

温度及配料比有关。

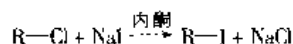
异丁烯和氯以 1.5:1.0 物质的量配比, 在不同温度氯化所得产物比率如图 10-2 所示

分析表明: 反应温度高于 100℃, 异丁烯和氯化氢的加成产物下降、而异丁烯增加 (这可能是氯代叔丁烷脱 HCl 的结果) 二氯及三氯化物增加; 氯代异丁烯的比率也增加。

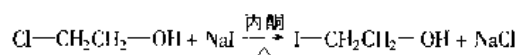
为了减少二次反应及多氯化物 1,2,3-三氯-2-甲基丙烷的副反应, 无论如何, 要尽快地和氯化氢分离。

(6) 卤原子的交换 氯化物、溴化物在溶剂中与 NaI 作用, 氯或溴原子被碘原子置换:

碘化钠在丙酮中有较大的溶解度 (39.9g/100ml, 25℃) 但对于置换生成的氯化钠、溴化钠的溶解度却很小。可以使反应进行到底。



碘乙醇 分子量 171.94, 无色液体, 常变为黄色, 可溶于水, 与醇、苯互溶, 沸点 176~177℃, 相对密度 d^{20}_{20} 2.19。

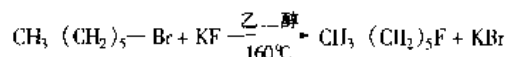


10L 烧瓶中加入 4.5L 用氯化钙干燥过的丙酮及 3.0kg (20mol) 粉碎了的碘化钠, 水浴加热回流使碘化钠溶解 (大部分) 于 6h 左右从分液漏斗慢慢加入 1.61kg (20mol) 无水氯乙醇, 加完后再回流 12h, 冷却后滤除析出的氯化钠; 滤液再加入 100g 碘化钠继续回流 6h, 冷后过滤; 回收丙酮 (重复使用) 剩余物在氮气保护下减压分馏, 收集 85~88℃ (3.3kPa) 馏分; 初馏分再减压分馏^①。共得 2.4kg (70%) 外观为红色, 用无水海波处理, 摇动半小时即褪至无色, 见光及空气又变为黄色。

附注

① 减压分馏时又析出少许氯化钠, 共析出氯化钠 920g。

氟正己烷^① 分子量 114.17, 无色液体, 沸点 91.5℃, 相对密度 d^{20}_{20} 0.7995, 折射率 n^{20}_{20} 1.3738。



500ml 三口烧瓶配置机械搅拌, 伸入液面下的滴液漏斗, 一支短分馏柱附温度计以及冷凝器, 外用油浴加热。

烧瓶中加入 116g (2mol) 磨得很细的、在 180℃ 烘过的无水氟化钾及 200ml 无水乙二醇, 于 160~170℃ 油浴上加热、搅拌着、于 5h 左右滴入 165g (1mol) 溴己烷, 加料时控制柱顶温度在 60~90℃ 之间, 使生成的氟己烷蒸馏出来。加完后使油浴降低温度至 110~120℃, 用减压气流使反应瓶中的产品蒸尽; 为了收集要使用冰浴冷阱。粗品合并, 分馏, 收集 89~92℃ 馏分^②, 得 46~48g (40%~42%)。

附注

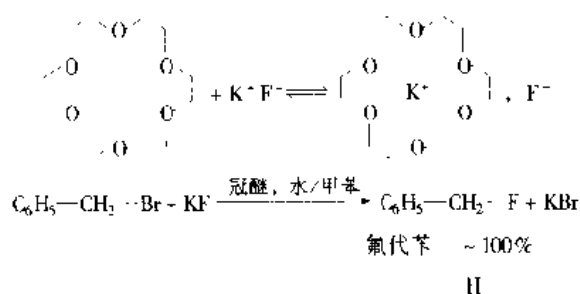
① 氟烷高毒, 挥发性高, 操作时要特别小心, 在通风橱内进行, 并戴胶皮手套。

② 初馏分约 10g 主要是己烯。产品中的己烯用溴素/KBr 水溶液在低温溴化至有明显的桔红色, 水洗及干燥后分馏, 收集 91~92℃ 馏分, 得 42~47g (40%~41%) d^{20}_{20} 0.8011; n^{20}_{20} 1.375

氟代也常用氟化锑为氟代试剂; 三氯乙腈与无水氟化锑共热得到三氟乙腈; 三氯化锑、三氟化锑常用作无水 HF 氟代的催化剂。

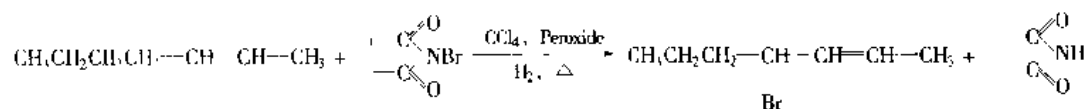
冠醚, 如 18-冠-6-醚, 对于 SN2 历程的卤代反应有极大的促进作用, 氟化钾本来不溶于甲苯, 加入少量冠醚后, K⁺ 被冠醚络合在环中, F⁻ 负离子裸露在介质中, 迅速发生亲核取代反应。少量冠醚在两相溶剂中 (水/甲苯) 不断地络合 KF, 把 F⁻ 离子从水相运入到有机

相中进行取代反应，构成了相间的催化剂。



(7) 烯双键的 α -溴代——N.B.S 试剂 具有 $\text{C}=\text{C}-\text{C}-\text{H}$ 结构的烯烃，溴代琥珀酰亚胺——N.B.S 试剂是取代双键相邻碳原子上的氢的有效试剂，双键不受影响。

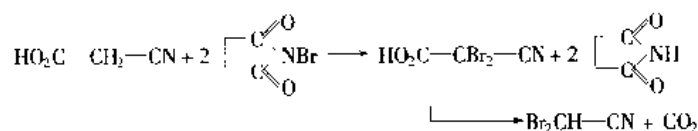
4-溴庚-2-烯 分子量 177.09。



500ml 三口烧瓶配置机械搅拌、氮气导入管及回流冷凝器。

烧瓶中加入 40g (0.41mol) 庚-2-烯、48g (0.27mol) *N*-溴代琥珀酰亚胺、0.2g 过氧化苯甲酰、250ml 新蒸过的四氯化碳，开动搅拌、通入氮气；加热回流反应 2h，更长时间回流会使反应物的颜色变深。稍冷，滤除析出的琥珀酰亚胺，用四氯化碳冲洗二次 (2 × 15ml)，回收了理论量的琥珀酰亚胺的 97% ~ 98%。滤液及洗液合并，水浴加热仔细分馏蒸除四氯化碳、剩余物减压分馏，收集 70 ~ 71°C (4.3kPa) 馏分，得 28 ~ 31g (58% ~ 64% 按 N.B.S. 计) n_D^{25} 1.4710 ~ 1.4715。

二溴乙腈 分子量 198.86，沸点 67 ~ 69°C (3.2kPa)，相对密度 d_4^{20} 2.296，折射率 n_D^{20} 1.5390。

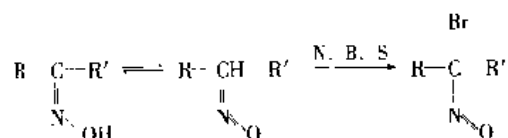


2L 烧杯中加入 63.8g (0.75mol) 氰基乙酸，溶于 750ml 冷水中，搅拌着、在反应冒出 CO_2 允许的情况下以尽快的速度加入 276g (1.5mol) 溴代琥珀酰亚胺，约 6min 可以加完。

在冰浴中冷却 2h 后滤除析出的琥珀酰亚胺结晶，用二氯乙烷浸洗 5 ~ 6 次，每次用 50ml。

从水层中分出二溴乙腈粗品，水层再用上面洗琥珀酰亚胺的二氯乙烷提取二次，与粗品合并，用 50ml 5% NaOH 洗一次，水洗，用无水硫酸钠干燥，水浴加热回收二氯乙烷。剩余物为粗品，减压蒸馏，收集 70 ~ 72°C (2.7kPa) 馏分，得 112 ~ 119g (75% ~ 87%) d_4^{20} 2.369； n_D^{25} 1.540 ~ 1.542。

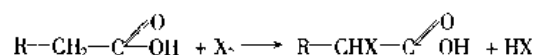
N.B.S 试剂作为溴的来源，对于羰基、 $\text{C}\equiv\text{C}$ 、 $\text{C}=\text{N}$ 叁键、和芳环侧链的 α -位的溴代有很好的选择性。当双键和叁键处于同一分子中时，选择的优势位置是叁键的 α -位。其他双键、如肟的 3-位溴代 (肟互变为亚硝基的形式)。



2. 受其他基团影响的卤代——卤代羧酸、卤代酮、卤代腈

由于其他基团的存在, 诱导或共轭的影响使得取代或加成反应的方位、反应速度、难易程度有很大变化。

(1) 羧酸的卤代 羧基拉电子的影响使 α -C—H 键受到削弱, 使该氢原子以质子离去, 很容易被卤原子 X^+ 完成亲电取代。

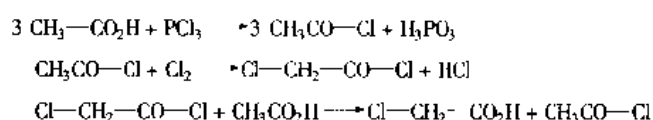


乙酸及其同系物进行卤代时, 总是得到 α -卤代(氯、溴)羧酸, 并放出卤化氢; 进一步卤代得到 α, α -二卤代羧酸。

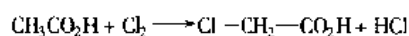
单纯的羧酸不够活泼(丙二酸有两个拉电子基, 且容易失羧, 除外)必须使用催化剂才使反应顺利进行。反应是在赤磷、 PCl_3 或 PBr_3 (催化剂量) 参与下进行的, 在开始阶段、卤素(Cl_2 或 Br_2) 与部分赤磷首先生成 PCl_3 或 PBr_3 , 它与羧酸生成酰氯, α -C—H 更容易以质子离去而发生 X^+ 的亲电取代。当羧酸处在酰卤阶段才发生 α -卤代; 卤代后的酰卤是较强的酰化剂, 和羧酸发生交换, 使反应能继续进行。所以, 当酰卤够一定数量以后便连续进行。

通常是直接向反应物中加入 PCl_3 或 PBr_3 以制成催化剂量的酰氯, 无论是加入 PCl_3 或 PBr_3 , 催化剂的卤原子不会形成 X^+ , 它不会进入取代。

当反应物中混进了水分, 它把酰氯水解掉了, 反应也就立即停止; 说明酰卤是真正的催化剂。

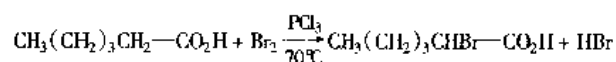


总式:



氯乙酸

2-溴己酸 分子量 195.07, 无色液体, 与乙醇、苯互溶, 熔点 4°C , 沸点 240°C 。



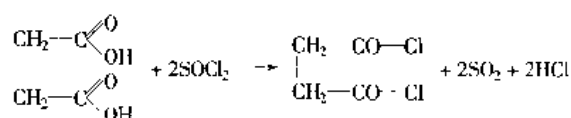
1L 烧瓶中加入 232g (2mol) 正己酸、沸石及 4ml 三氯化磷, 安装回流冷凝器及分液漏斗, 于 $70 \sim 80^\circ\text{C}$ 水浴上加热^①, 从分液漏斗于 2h 左右加入 320g (2mol) 溴素; 大量 HBr 放出, 用水吸收。加完后保温 4h 并赶除溴化氢。减压蒸馏(常压蒸馏有分解现象)收集 $155 \sim 158^\circ\text{C}$ (4.7kPa) 馏分, 得 310 ~ 320g (80% ~ 82%)。

附注

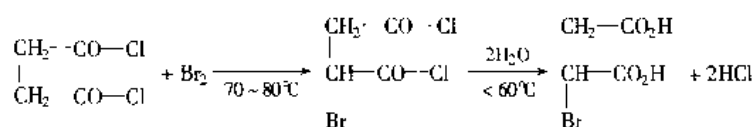
① 反应在 100°C 左右为宜。依此法可以合成一系列 α -氯、溴取代羧酸。

丁二酸分子内氢键对于 α -C—H 以质子离去不利, 难以直接进行卤代; 为了消除分子内氢键, 把它制成丁二酰氯, 然后再以理论量的溴进行卤代, 反应无须另加催化剂; 但是, 添加微量赤磷, 确使反应明显加速。反应完毕, 以比理论稍多的冰水将酰氯水解, 在卤氢酸中, α -卤代酸尚属稳定, 在酰氯水解时, α -卤原子不被水解。

纯的 α -卤代酸的水溶液在 20°C 以下的水解也很缓慢。

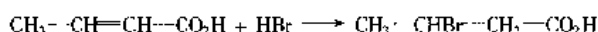


应该使用 PCl_5 酰氯化

溴代丁二酸 ~ 95% 熔点 159°C

(2) 不饱和酸与卤化氢的加成 碳碳双键受羧基拉电子基的影响而极化, 双键距羧基越远, 其 $-I$ 效应的影响越小; α, β -烯酸与 HX 加成, 卤原子加成在 β -碳上; β, γ -烯酸与 HX 加成, 卤原子加成在 γ -碳上; γ, δ -烯酸与 HX 加成, 由于双键离羧基较远, 拉电子的影响较小, 虽然也受甲基推电子的影响, 反应的选择性较差, 加成的结果得到混合物。

3-溴丁酸 分子量 167.01, 无色片状结晶, 可溶于水, 冰点 $18 \sim 19^\circ\text{C}$, 沸点 122°C (2.1kPa)。



5L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计, 插底的气体导入管及出气口^①; 外用水浴加热及保温。

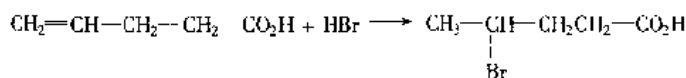
烧瓶中加入 1.72kg (20mol) 巴豆酸, 加热熔化至 70°C , 维持 $65 \sim 70^\circ\text{C}$ 、搅拌着、通入用氯化钙干燥的溴化氢 (反应放热) 至增重 1.6kg ($\sim 20\text{mol}$) 反应吸收尚好, 冷后再通入至饱和, 放置过夜。

次日, 冷至 -7°C (缓缓冷却以得大结晶便于过滤) 大量结晶析出, 约 24h 可结晶完全, 保持在 8°C 以下滤出结晶, 得 1.9kg (56%)。

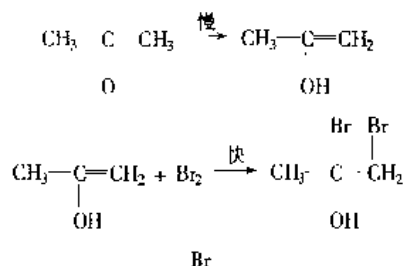
附注

① 出气口导至吸收, 因为吸收尚好、并不是很好。

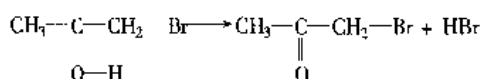
处于端位的 γ, δ -烯酸、与 HBr 加成, 按马氏定则进行, 质子加成在含氢较多的那个碳原子上。它不同于丙烯酸、巴豆酸、羧基与 α, β 双键有共轭关系的极化程度很大。



(3) 酮的卤代 酮的卤代是通过质子转移变成烯醇式, 然后与卤素迅速加成、脱去 HX , 完成反应。丙酮的稀水溶液中, 溴代的反应速度和丙酮的浓度成正比, 和溴的浓度无关。后来又证明, 加入无机酸使溴化的反应速度显著加大, 无机酸使反应慢的步骤 (烯醇化) 加速。由此可以证明, 酮的溴代是首先通过慢反应 (酸可以催化) 形成烯醇式; 然后和溴迅速反应。



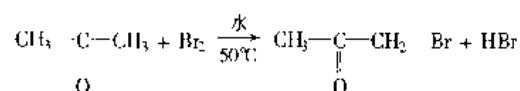
继续反应、脱去 HBr 完成取代



所以, 酮的卤代在生成足够的 HX 以前, 反应进行得相当慢, 故有引发过程, 这在酮的溴代中都能观察到。

溴代很容易进行, 丙酮与 3.5 倍的 20% 乙酸相混合 (或可不用乙酸) 同稍低于理论量的溴在 50°C 反应; 稍冲稀后用 Na_2CO_3 中和或盐析, 分出粗品。

溴丙酮 分子量 136.98, 无色或淡黄色液体, 可溶于水, 与苯互溶, 具有强催泪性, 熔点 -36.5°C , 沸点 $137 \sim 138^{\circ}\text{C}$, 31.5°C (1.1kPa), 相对密度 $d^{23}_{4} 1.634$, 折射率 $n^{15}_{D} 1.4697$ 。



5L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计及分液漏斗, 用水浴供加热及冷却。

烧瓶中加入 2L 水、700ml (553g 9.5mol) 丙酮、再加入 500ml 冰乙酸; 开动搅拌, 水浴加热至反应温度达 $60 \sim 65^{\circ}\text{C}$ ^①, 从分液漏斗、小心控制不要让未反应的溴积聚 (开始时反应进行得相当慢) 于 2h 左右滴入 500ml (1.5kg, 9.3mol) 溴素, 加完后再搅拌半小时, 放置过夜^② (在正常反应后^③控制反应温度 $50 \sim 55^{\circ}\text{C}$ ^④加入的溴立即消失)。次日, 将反应物加入于搪瓷桶中, 加入 1.2kg 冰块以控制在 10°C 以下用工业纯碱 Na_2CO_3 中和至中性^⑤, (约用 1.4kg) 分出油层, 得 1.1kg (d 1.64); 此产品即合于制取羟基丙酮, 外观淡棕黄色^⑥。用无水氯化钙干燥后用水浴加热减压分馏, 收集 $38 \sim 42^{\circ}\text{C}$ (1.7kPa) 馏分^⑦, 得 600 ~ 700g ($46\% \sim 50\%$)^⑧。

附注

① 在 $63 \sim 65^{\circ}\text{C}$ 滴加溴素能很快引发反应, 溴的颜色能在 1~2s 内褪去; 如果在 55°C 引发就相当困难。加溴的初期尚能褪至无色, 以后至结束只能褪至桔黄色。

② 也可不放置过夜。

③④ 在加入 1/6 的溴以前就能正常反应了, 此后控制 50°C 也能正常反应; 后 1/2 的溴控制在 40°C 加入也能正常进行; 这样做是为了减少二溴化物生成。

⑤ 在低温中和为了减少挥发刺激和水解; 中和时, 首先中和 HBr, 反应很快, 至 $\text{pH} \sim 5$, 反应物的黄色褪至无色, 此时用 670g ($\sim 6\text{mol}$) 工业纯碱。

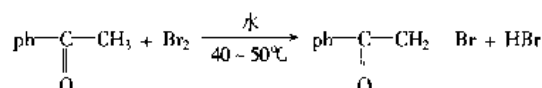
⑥ 粗品放置不宜太久, 否则有分解。

⑦ 有相当多的蒸馏残液, 是分解产物及二溴化物。

⑧ 应该使用更多的丙酮以减少二溴化物。

α -芳酮的羰基使芳核钝化, 在低温、溴只在羰基的 α -位取代, 能得到很高的产率, 如: α -溴代苯乙酮; 使用 2 摩尔溴素在冰乙酸中反应, 得到 α, α -二溴苯乙酮。

α -溴代苯乙酮 分子量 199.05, 白色结晶, 不溶于水, 易溶于乙醇, 有刺激性、催泪性。熔点 50°C , 沸点 255.5°C , $129 \sim 130^{\circ}\text{C}$ (2.0kPa), 相对密度 d 1.647。

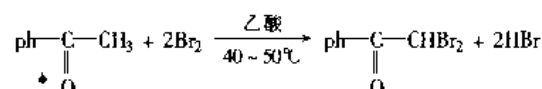


10L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计及分液漏斗; 外用热水浴。

烧瓶中加入 7L 水、1.2kg (10mol) 苯乙酮; 开动搅拌、水浴加热保温 $40 \sim 50^{\circ}\text{C}$, 从分液漏斗慢慢滴入 1.6kg (10mol) 溴素 (开始时反应进行得相当慢, 小心控制不要让未反应的溴积聚; 正常反应时, 滴入的溴能在 1s 内消失) 反应不久即出现大量结晶。加完后再搅拌半小时, 放置过夜、次日滤出, 水洗, 风干后即成品, 得 1.8kg (90%) 熔点 $49 \sim 51^{\circ}\text{C}$ 。

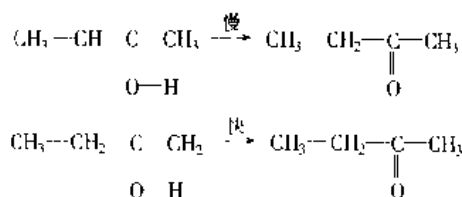
如有必要可依下法精制:

将其溶于 0.5V/W 甲醇中, 脱色过滤, 冷后滤出结晶, 风干后得 1.25kg 熔点 $49 \sim 51^{\circ}\text{C}$ 。



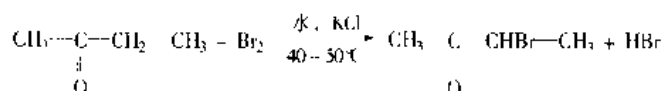
不对称的酮的烯醇化是一混合物, 究竟那一个为主呢? 烯醇式的混合物在过量的酸或质子溶剂中, 借质子转移反应完成烯醇式的平衡。在平衡时, 一般是取代基 (支链) 较多的烯

醇式占优势。碳碳双键的稳定性随取代基的增加而加大



丁酮在 HCl 催化下烯醇化，用亚硝酸乙酯在 3-位引入亚硝基（取代）生成丁二酮-1-肟有相似的过程。

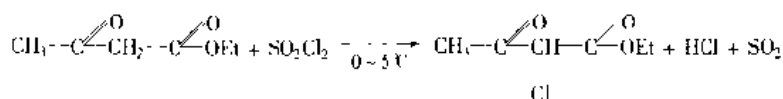
3-溴丁酮 分子量 151.0，难溶于水，与醇互溶，有刺激性



1L 三口烧瓶中加入 30gKCl（也可用溴氢酸）及 300ml 水的溶液，再加入 150g（2mol）丁酮，维持 40~50℃、搅拌着滴入 320g（2mol）溴素，加完后再搅拌 1h，分出，水洗，氯化钙干燥后减压分馏。

SO₂Cl₂ 是缓和的氯化剂。

乙酰-α-氯乙酸乙酯 分子量 164.59，无色液体，沸点 197℃（δd^①）86~89℃（1.6kPa），相对密度 d₄¹⁴1.19，折射率 n_D²⁰1.4414，具有强催泪性。



1L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计、分液漏斗，导出弯管接水吸收和碱吸收。用冰盐浴冷却。

烧瓶中加入 2mol 新蒸过的乙酰乙酸乙酯，用冰盐浴冷却保持 0~5℃，搅拌着、于 3h 左右滴入 2mol 二氯硫酸。加完后让其自行升至室温并放置过夜。

次日，加热至 50℃左右、用水泵减压以赶尽 HCl 及 SO₂^①，最后减压蒸馏，收集 85~89℃（2.3kPa）馏分，得 208~321g（93%~97%）。

附注

①. 本品强催泪性，不易被水吸收。

三、芳香族卤素化合物

芳香族卤化物的制法不同于脂肪族卤化物，以甲苯为例：卤代可以发生在芳核上，也可以发生在侧链上。

1. 芳烃侧链卤代

芳烃侧链的卤代一般发生在芳环侧链的 α-C—H，更多的芳环使 α-C—H 更活化，与芳核双键与卤素加成相似，是自由基反应；不过在高温时、侧链卤代的反应速度远大于芳核双键与卤素加成的反应速度。例如：甲苯在 0℃无催化剂的情况下氯化，侧链氯代和双键加成约各占 50%；而在沸点温度下（或光照）与氯反应，侧链氯代占绝对优势。

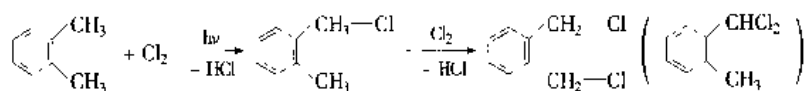
侧链的直接卤代主要是氯代和溴代，氯分子均裂的键能 242.4kJ/mol 高于溴均裂的键能 193.5kJ/mol，反应中溴更容易发生侧链取代。卤代中，溴原子的活性不及氯原子，氯化有较

① 表示微量分解

多的副反应产物,因此,相同条件下的侧链溴代产率要比氯代产率高出 10%~20%。例如:邻甲苯腈及对甲苯腈在 135℃氯化,几乎没有积聚的氯,得到邻、对氰基苄氯的产率 58%;而溴化,反应之初尚能褪至无色,很快就不能褪尽,产率为 80%。

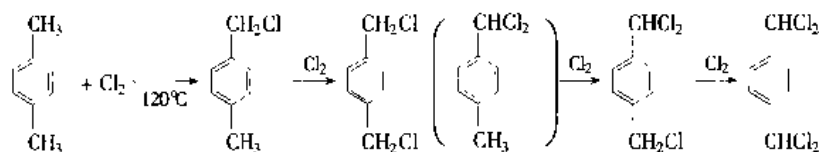
主要副反应是多取代及核上取代。在侧链的 α -C—H 氯代或溴代时,必须在没有形成阳离子的催化剂 (FeCl_3 、 AlCl_3 等) 的情况下进行,即使是半微量核取代催化剂也会使核上卤代反应迅速进行。核上取代的催化剂 (如 Fe^{3+}) 在物料进行蒸馏时很容易除去 (因为在有机物还原体系中,很少有容易挥发的 Fe^{3+}) 一般都能达到痕迹量 ($2\sim 3$) $\times 10^{-6}$ 核上取代副产物主要出在反应器和操作。

侧链的多取代也是重要的副反应,为此,不得不控制较低的反应温度和比较温和的反应条件;尤其在氯代中,要获得纯化合物,氯化反应基本上只限于只有一类可置换的氢的那类反应底物,例如:芳烃中,最普通的是芳环上有甲基的反应物,如甲苯和二甲苯。这类化合物的一氯代中,无论取代那一个氢,其产物都是一样的。例如:邻二甲苯的一氯代,无论取代那一个氢,都是得到邻甲基苄氯;如果进一步再取代一个氢,由于甲基、亚甲基不同,产物就复杂许多。



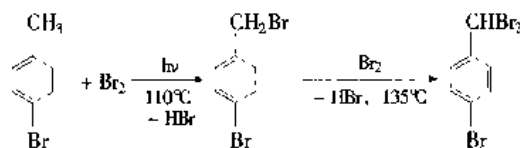
1,2-双氯亚甲基苯

如果再进一步的氯代,由于反应性能的关系,容易控制,能得到较高的产率。



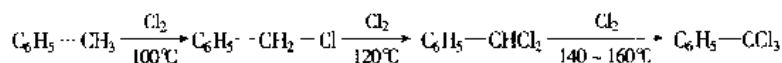
1,4-双二氯亚甲基苯 70%

$\text{Br}\cdot$ 的低反应性、高选择性,在前边已有叙述,它和乙苯、异丙苯作用,唯一发生 α -C—H 取代;能和甲苯立即反应生成溴苄,进一步取代要更剧烈的反应条件,因为反应条件的差异较大、故而能得到比较单一的产物。



1-(二溴甲基)-4-溴苯

α,α,α -三氯甲苯 分子量 195.48, 熔点 -4.75°C , 沸点 220.6°C (214°C), 相对密度 d^{20}_4 1.3723, 折射率 n^{20}_D 1.5580。



1L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计、插底的通气管及回流冷凝器,上口接吸收装置。

在烧瓶中加入 369g (4mol) 无水甲苯,加热至 100°C ,搅拌着通入氯气,通入理论量的 1/3 后 (此时已完成氯代苄) 将反应物温度加热至 $120\sim 140^\circ\text{C}$,又通入理论量的 1/3 后 (此时已完成二氯苄) 再升温至 160°C ,直至通气已不再吸收,再继续通入若干时间 (为总时间的 1/20) 得粗品 725g^①。

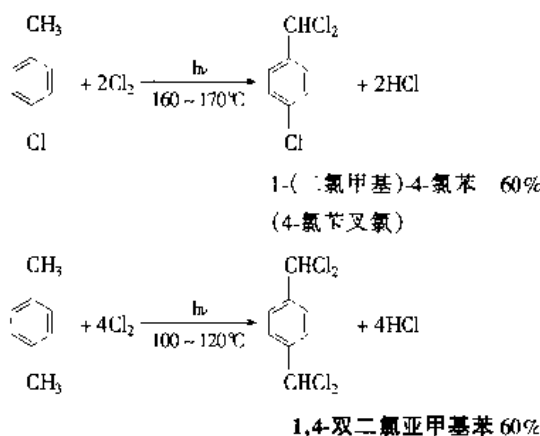
附注

①. 比理论量少 57g (氯化氢带入吸收瓶中 30g, 其他损失 27g)

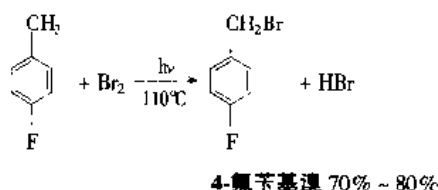
甲苯与溴素反应制得溴代苯，由于溴容易均裂，反应条件缓和一些；在 $75^{\circ}\sim 80^{\circ}\text{C}$ 及光照下滴入欠量的溴，分馏后所得产物的含量低（水解法，测链上溴）为 93%；其相对密度却高出文献（说明有环上溴代）溴素也应该用硫酸干燥过，以使侧链溴代加速；分馏后的产品用冰冻结晶的方法处理，得到良好的产品。

在对位空缺的邻二甲苯、邻氯甲苯的氯化常不理想。

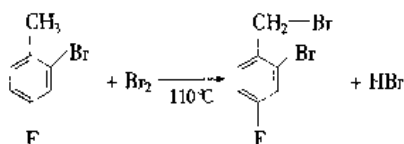
如果对位是取代基占据，氯代也能得到较好的产率。



溴代有较好的选择性，通常能得到更高的产率。如：4-氟甲苯的侧链卤代。



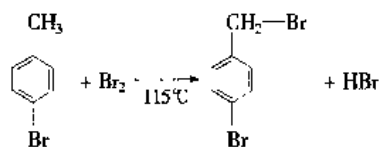
2-溴-4-氟苄基溴 分子量 267.93，熔点 $51\sim 52^{\circ}\text{C}$ ，沸点 $127\sim 129^{\circ}\text{C}$ (2.7kPa)。



1L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计、分液漏斗及回流冷凝器，上口接吸收装置，用电热套加热。

烧瓶中加入 561g (3mol) 2-溴-4-氟甲苯，开动搅拌，加热维持反应温度 $110\sim 120^{\circ}\text{C}$ 之间，于 6h 左右滴入 384g (2.4mol) 溴素，再保温搅拌 1h，减压分馏，收集 $127\sim 129^{\circ}\text{C}$ (2.7kPa) 馏分，得 475g (73%按溴计) 熔点 $50\sim 52^{\circ}\text{C}$ 。

4-溴苄基溴 分子量 249.94，白色针状结晶，不溶于水，可溶于冷乙醇，易溶于热乙醇及苯中，熔点 63°C ，沸点 260°C ， 120°C (1.3kPa)，强烈刺激。



2L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计、回流冷凝器(上口接吸收装置)、分液漏斗及电加热。

烧瓶中加入 1.4kg (8.3mol) 对溴甲苯(冰点 $15\sim 16^{\circ}\text{C}$ 28°C) 及 10ml PCl_3 搅拌下加热 120°C ，控制 $115\sim 125^{\circ}\text{C}$ 于 3h 左右慢慢加入 1280g (430ml, 8mol) 溴素、加完后继续保温搅拌半小时，静置冷却至 10°C 以下，要 4~5h 才能结晶完全，倾去未结晶的部分，将结晶熔

化, 再于 20℃ 放置过夜, 又倾去未结晶的部分^①, 得 0.94kg, 减压蒸馏, 收集 120 ~ 124℃ (1.3 ~ 1.6kPa) 馏分, 得 900g (45%) 外观白色。

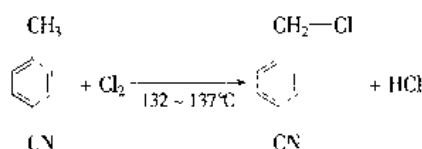
精制: 以上蒸过的产品 900g 溶于 700ml 甲醇中, 在经常搅动下放冷至室温 (20℃) 滤出, 用少许冰冷的甲醇冲洗一次, 风干后得 810g 99.2% (G.C.)

附注

① 在温度 105 ~ 110℃ 下反应缓慢

② 未结晶的部分含 40% 对溴苄溴及未反应的对溴甲苯、2,4-二溴甲苯、 $\alpha, \alpha, 4$ -三溴甲苯。

4-氰基苄氯 分子量 151.60, 熔点 79.5℃, 沸点 263℃。



2L 三口烧瓶中加入 1.17kg (10mol) 4-甲基苄腈, 加热至 120℃, 维持 132 ~ 137℃、以每秒 20ml 的速度通入氯气 (开始通氯时的反应物变黄、通氯后很快褪至无色, 反应放热足以维持反应温度) 至增重 280g^①, 放冷过夜 (冷至 10 ~ 15℃) 次日倾去未结晶的部分 (至少 20h) 得粗品 900g (59%)^②。

将粗品熔化, 再慢慢放冷, 倾去未结晶的部分, 得 800g 97% (G.C.)。

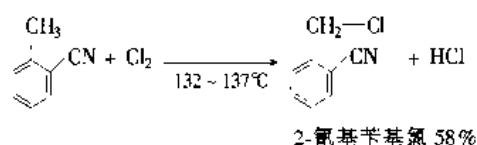
附注

① 反应中有 40 ~ 45g 反应物被 HCl 从冷凝器带走或结在冷凝器中, 此处之增重 280g 实际上反应了 320 ~ 330g 约为理论的 (投料量应减去跑掉的部分) 95%; 如果通入了超过理论量的氯, 产率将大为下降

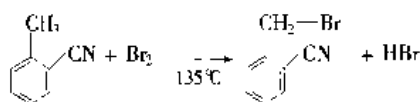
② 产品可以精制: 900g 粗品溶于 500ml 乙醇中, 在经常搅动下放冷, 滤出, 以冰冷的乙醇冲洗一次, 风干得 740g 纯度 99.5% (G.C.)。

为了得工业品级的产品, 可将它离心分离出液体部分, 再用冰冷的甲醇在离心机上冲洗二次, 风干即可。

用完全相同的方法和条件从 2-氰基甲苯制取 2-氰基苄氯 从未结晶的油可以制取苯酐或 2-氰基苯甲醛。



2-氰基苄溴 分子量 196.04, 熔点 71 ~ 72℃, 沸点 124℃ (0.6kPa), 可溶于甲醇 15%。



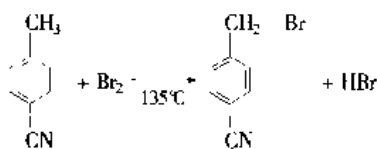
2L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计及分液漏斗; 回流冷凝器上口接吸收装置; 用电热套加热烧瓶。

烧瓶中加入 585g (5mol) 2-氰基甲苯及 3ml 三氯化磷, 搅拌着将反应物加热至 135℃, 维持 132 ~ 137℃ 慢慢滴入 790g (4.93mol) 无水溴素^①, 加完后再搅拌半小时, 放置过夜 (< 10℃) 次日倾去未结晶的部分, 得灰色粗品 780 ~ 790g (80%)。

上面产物全部, 与 100ml 甲醇溶解, 放冷、倾去母液, 然后再重结晶或减压蒸馏。

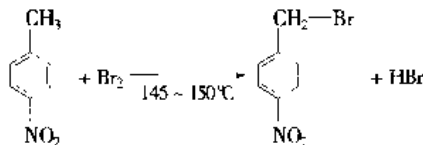
附注

① 低于 130℃ 反应缓慢, 高于 140℃ 反应变棕严重, 过量的溴也增加颜色变深: 依此法制备 4-氰基苄溴产率稍高些。



4-氰基苄基溴 83%

4-硝基苄基溴 分子量 216.04, 从乙醇中得片状或针状结晶, 熔点 $99 \sim 100^\circ\text{C}$ 。



11. 三口烧瓶安装机械搅拌, 温度计、伸入液面下的分液漏斗及回流冷凝器接水吸收装置, 用电热套加热。

烧瓶中加入 300g (2.2mol) 工业品对硝基甲苯 (无铁, 熔点 $51 \sim 52^\circ\text{C}$) 维持反应温度 $145 \sim 150^\circ\text{C}$, 于 2h 左右、搅拌着、从分液漏斗慢慢加入 368g (2.3mol) 无水溴, 加完后再搅拌 10min; 在反应物未结晶以前倾入 5L 烧杯中的 4L 石油醚^①中, 加入 15g 活性炭、脱色过滤, 冷后滤出, 以石油醚冲洗二次, 风干得 280~315g (59%~66%) 熔点 $94 \sim 97^\circ\text{C}$ 。

又石油醚重结晶一次, 得 250~280g 熔点 $97.5 \sim 99^\circ\text{C}$, 外观淡黄。

附注

① 在重结晶以前应该把游离溴还原掉; 应改用甲苯或其他溶剂精制。

2. 芳核的亲电卤代

氯和溴是常使用的卤化剂。卤素的活性有以下次序: $\text{Cl}_2 > \text{Br}_2 > \text{I}_2$; 这在用作苯的卤代中观察到明显的差别。分子氯、分子溴是活泼的卤化剂; 分子碘是很弱的碘化剂, 氯化碘 ($\text{I} \rightarrow \text{Cl}$) 比较活泼些, 氯原子的高电负性使碘具有了亲电能力进行取代。氯在非极性溶剂中 (如: CCl_4) 一般反应极慢, 故有很好的选择性, 许多氯代、溴代采用四氯化碳作溶剂; 如: 乙酰苯胺制 2,6-二氯乙酰苯胺; 以及萘的卤代也常使用 CCl_4 作溶剂。

当加入“酸”后, 它使卤分子加速了反应。在合成中常使用如: FeCl_3 、 AlCl_3 催化剂;

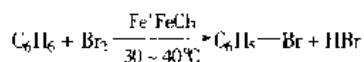
(1) 苯及同系物的核上卤代 苯及同系物的核上卤代, 一般要在催化剂作用下才顺利进行; 最常用的催化剂是无水三氯化铁 (或铁粉)^①, 其他催化剂有铁粉/ I_2 、 AlCl_3 、硫酸、 Al_2O_3 等; 活性大的催化剂及加大用量使反应速度加快。铁粉/ I_2 是非常强的催化剂。

芳烃核的卤代可以在气相或液相进行; 液相、常使用的溶剂有: 冰乙酸、氯仿、四氯化碳、硝基苯、二硫化碳 (二硫化碳容易氯化生成三氯甲基氯化硫)、硫酸或发烟硫酸。溶剂的作用不仅使反应物均一, 还可以抑制或加速反应以及影响取代位置的作用。

苯在少量铁粉或 FeCl_3 存在下 $< 30^\circ\text{C}$ 通入欠量的氯, 得到氯苯及 1,4-二氯苯副产物, 水的存在使反应显著缓慢, 而溴代则要 60°C 才能顺利进行; 即使没有水, 苯的溴代也要在 40°C 左右, 苯不是过量很多时, 副产物对二溴苯和氯代时产生的对二氯苯比较起来要少得多, 这是由于溴原子使苯环钝化, 又因为溴的反应能力比氯弱, 不大容易进一步溴代。甲苯溴代在 $20 \sim 25^\circ\text{C}$ 进行; 氯苯溴代要 100°C 进行; 而氟苯的溴代在 50°C 就能顺利进行, 并且得到相当高的产率 ($> 85\%$) 是氟原子的未共用电子对对于苯环共轭较大, 而且拉电子效应对对于邻位影响较大的结果, 得到对溴氟苯。卤原子对苯环钝化有以下规律: $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl} > \text{F}$ 。

① 铁粉不是真正的催化剂, 而是在反应之初, 铁和试剂作用生成少量 FeBr_3 或 FeCl_3 后才顺利反应, FeBr_3 、 FeCl_3 是真正的催化剂; 故单独使用铁粉时有“引发”过程

溴代苯 分子量 157.02, 熔点 -30.82°C , 沸点 156°C , 相对密度 $d^{20}_{40} 1.4950$, 折射率 $n^{20}_{D} 1.5597$ 。



100L 搪瓷反应罐中加入 56kg (0.7k mol) 苯 (无水) 1kg 铁粉及 200g 无水三氯化铁^①, 两支回流冷凝器接吸收装置; 安装温度计及加溴用的下口瓶。

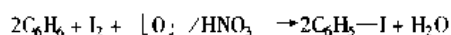
搅拌下将苯加热至 40°C , 停止加热后开始加溴, 控制 $30 \sim 40^{\circ}\text{C}$ 之间^② 于 20h 左右、从伸入液面下的下口瓶慢慢加入 100kg (0.63k mol) 溴素, 加完后再搅拌 1h, 慢慢加热至 110°C 以赶除 HBr。稍冷后作水汽蒸馏, 直至冷凝器中有二溴苯结晶为止。分出下层, 干燥后分馏, 收集 $153 \sim 157^{\circ}\text{C}$ 馏分, 得 75kg (75% 按溴计)。

附注

① 无水氯化铁是由铁屑与氯气干法制得。

② 开始时以快速加入 1L 溴素, 反应引发开始放出 HBr 后再以正常的速度加入溴素; 开始时, HBr 溶于苯, 溶解放热使反应物温度上升了 $2 \sim 3^{\circ}\text{C}$; 以后反应放热及 HBr 放出吸热基本平衡; 所以, 只在必要时才用冷水冷却反应物、加溴, 切不可加入任何水层, 否则反应会停止, 要加热到 65°C 才反应。

碘代苯 分子量 204.01, 无色重质液体, 见光和空气逐渐变黄, 避光保存, 有特殊气味, 熔点 -31.4°C , 沸点 188.6°C , 相对密度 $d^{20}_{40} 1.832$, 折射率 $n^{18}_{D} 1.6203 \sim 1.6223$ 。



10L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计、分液漏斗及回流冷凝器, 外用水浴加热。烧瓶中加入 2kg 碘及 4kg (51mol) 苯, 加热至 50°C , 控制 70°C 以下、搅拌着由分液漏斗慢慢滴入 1.5L ($d_{1.5}$) 硝酸, 加完后再加入 1.81kg 碘 (总共加碘 $3.81\text{kg} \sim 15\text{mol}$) 维持 70°C 以下、再慢慢加入 1.25L ($d_{1.5}$) 硝酸 (共 61mol) 加完后使反应物回流 15min。

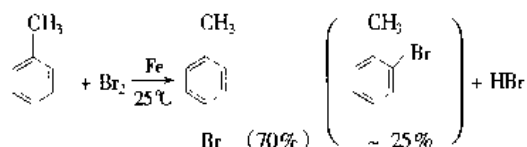
将反应物倾入 5 倍体积的冰水中, 充分搅拌, 分出粗品, 水汽蒸馏^①, 分出有机层, 以无水硫酸钠干燥后分馏, 收集 $180 \sim 190^{\circ}\text{C}$ 馏分; 再分馏一次, 收集 $186.5 \sim 188.5^{\circ}\text{C}$ 馏分, 得 5.2kg (85%, 按碘计)。

附注

① 水汽蒸馏未了, 冷凝器中有结晶形成, 为 4-硝基碘苯。

甲苯的核上卤代, 得到以对位为主体的含邻位取代的异构混合物, 可用分馏及深冷分开它们; 进一步氯代要求没有水, 但是得到的产物相当复杂, 不易分离。溴化的选择性比较好, 甲苯一溴化产物的分离要容易些。甲苯的溴化反应速度比苯要快约 35 倍, 因此, 反应温度也要求更低些。

4-溴甲苯 分子量 171.04, 熔点 24.8°C (28.5°C), 沸点 184.35°C , 相对密度 $d^{20}_{40} 1.3995$, 折射率 $n^{20}_{D} 1.5477$ 。



2L 三口烧瓶安装机械搅拌、温度计、分液漏斗、冷凝器接吸收装置, 外用冷水浴。烧瓶先加入 3g 铁粉。

烧瓶加入 960g (10.4mol) 甲苯, 控制 $20 \sim 25^{\circ}\text{C}$ 、搅拌着、于 4h 左右慢慢滴入 1.6kg (10mol) 溴素, 加完后加热升温至 80°C 以赶除 HBr, 反应物仍为红色, 稍冷、倾入 2L 冷水中, 充分搅拌、红色褪去变为棕黄色、分出, 再用水洗一次, 分出, 得 1.7kg, 以对位为主

的混合物。

分离处理：2L 三口烧瓶作如上安装，用电热加热；烧瓶加入全部上面产物 1.7kg 及 300ml 浓硫酸，开动搅拌并开始加热，至 110℃ 停止加热，小心控制温度 125 ~ 130℃，搅拌 2h^①。冷却至 40℃ 以下加入 1.5L 冷水中^②，充分搅拌，分出下面油层再水洗一次，得 1.0 ~ 1.1kg。干燥后常压分馏，收集 183 ~ 185℃ 馏分，得 0.9 ~ 1.0kg (52% ~ 58%) 冰点 15.4℃^③。

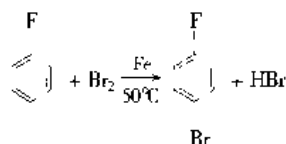
附注

① 反应物逐渐变为浅棕色是磺化的一般现象，随着磺化进行，反应物也变得容易乳化。当搅拌 45min 后随时取样，滴在玻璃皿上，如果让它冰冷，它很快形成结晶。磺化温度更高也无妨。

② 因为磺化的硫酸层中有对溴甲苯、对溴甲苯层中也含磺酸，加水以减少溶剂溶解，水量不可再少。将酸水溶液浓缩，从蒸馏液中可回收得到 60 ~ 80g 对溴甲苯（粗品）从磺酸在 180 ~ 200℃ 水解水蒸气蒸馏，产物分馏收集 181 ~ 182.5℃ 馏分，回收得到邻溴甲苯 240 ~ 300g^{d20}1.4210。

③ 采用冷冻 (0℃) 分离出的结晶 700g。

4-溴氟苯 分子量 175.01，熔点 -8℃ (冰点 -17.4℃)，沸点 152℃，相对密度 d^{20} 1.593，折射率 n^{20} 1.5270。

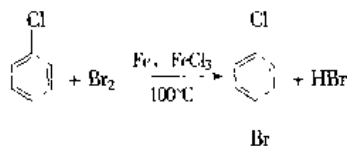


10L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计、分液漏斗，配置 100cm 长的球形冷凝器接水吸收装置、外部用水浴加热或冷却。

烧瓶中加入 5.78kg (60mol) 氟代苯及 15g 铁粉，开动搅拌，水浴加热至 55℃，引发反应后、控制在 50 ~ 60℃ 之间（可以更低些）于 8h 左右慢慢加入 9.28kg (58mol) 溴素，加完后再搅拌 2h。水洗，碱水洗，水洗，干燥后分馏，收集 150 ~ 152℃ 馏分，得 8.6kg (85%) 纯度 > 98% (G.C.)。

氯苯溴化的反应速度为氟苯溴化的十分之一。

4-溴氯苯 分子量 191.46，熔点 68℃，沸点 196℃，相对密度 d^{71} 1.576，折射率 n^{70} 1.5531。



10L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计、分液漏斗及回流冷凝器接吸收装置。

烧瓶中加入 7.9kg (70mol) 氯苯、15g 无水三氯化铁或铁粉，搅拌下加热至 100℃，维持 95 ~ 100℃ 6h 时左右再慢慢滴入 5.6kg (35mol)^① 溴素，加完后再保温搅拌 10h，至很少有 HBr 放出为止，此时反应物仍为红色。

反应物水气蒸馏，先蒸出主要是氯苯，后一半蒸出主要是对溴氯苯；冷却后冰冷，滤出结晶，风干后得 3.34kg (50% 按溴计) 熔点 64 ~ 66℃。

附注

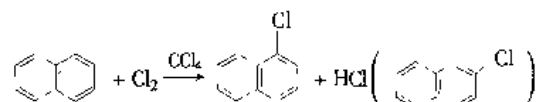
① 应缩小氯苯和溴的比率，可投入稍低于理论量的溴，以减少蒸出氯苯时损失掉产品。

萘的直接氯代、溴代是很容易进行的；应该注意到，萘菲在非极性溶剂中有加成反应、有时取代反应与加成反应之间的选择性就比较差；加成产物的比率依溶剂的极性减弱而增

加, 如菲的氯化, 在 CH_3NO_2 中, 加成产物占 17%; 乙酸中占 34%; 在氯仿中占 43%;

萘的氯取代, 得到; 1-氯代萘约占 85%; 2-氯代萘约占 15% (未取代的萘及二氯萘没有计入) 为使反应产物更比较单一, 要求更低的反应温度及使用极性溶剂稀释反应物。欲得纯净的产物, 可以从相应的萘胺经重氮化的方法制取

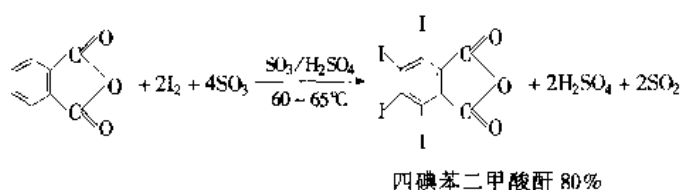
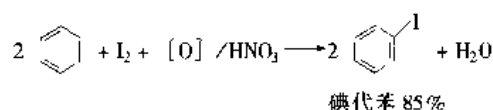
1-氯代萘 分子量 162.62, 无色液体, 熔点 -2.3°C , 沸点 $258 \sim 259^\circ\text{C}$, 相对密度 d^{20}_4 1.1938, 折射率 n^{20}_D 1.6326。



II. 三口烧瓶安装机械搅拌、回流冷凝器及插入近瓶底的通气管; 反应生成的氯化氢从冷凝器上口导出接水吸收。

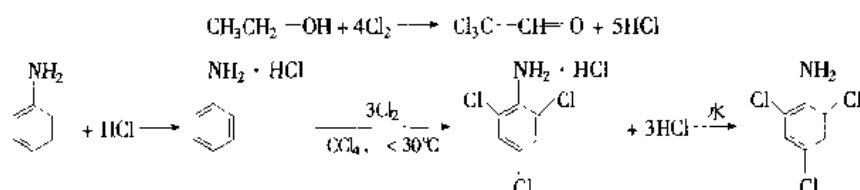
烧瓶中加入 258g (2mol) 精萘及 350ml 四氯化碳, 将反应混合物在水浴上加热至沸, 搅拌着、以 10ml/s 的速度通入氯气至增重 60g (约 1.5h), 再保温 10min, 冷后以 10% NaOH 洗去酸性, 水汽蒸馏回收四氯化碳及未作用的萘, 待萘基本出完, 停止蒸馏, 冷后分出油层, 减压分馏, 收集 $126 \sim 138^\circ\text{C}$ ($1.5 \sim 1.6\text{kPa}$) 馏分, 得 221g (68%) d^{20}_4 1.1990; 外观淡黄; 又分馏一次, 头馏分约 5%、残留液为 10%, 得 187g (57%) d^{20}_4 1.1923, 淡黄色, 仍含少量萘及 β 氯化物各约 3%。

碘代, 直接碘代是较为特殊的, 分子碘是很弱的碘化剂, 生成的 HI 又不能及时脱离反应体系, I^- 存在使反应速度下降。为了除去反应生成的 HI 及充分利用碘, 向反应物中添加氧化剂将 HI 氧化成碘又用于反应。这样, 有时不用催化剂也能使反应进行到底, 碘很容易极化, 收率按碘计为 85%。因为使用硝酸作氧化剂, 不可避免地有一些硝化产物。苯的碘代, 和氯代、溴代相比, 二碘化物是微不足道的。



(2) 芳胺的卤代 芳胺与卤素分子的直接卤代常伴有氧化反应发生, 尤其在有水的情况下更为严重, 因为次卤酸是较强的氧化剂。在无水溶剂中及较低的温度下芳胺的无机酸盐的直接氯代、溴代还是可行的。总之, 要制造一个卤代而不发生氧化或少量氧化的条件, 如: 苯胺在氯仿溶液中的“直接”氯化, 实际上是使用苯胺盐酸盐, 因为向反应物中添加了理论的无水乙醇, 它首先生成三氯乙醛及氯化氢, 使苯胺生成了盐酸盐, 它在氯仿或四氯化碳中不解离, 可以避免氧化; 在低温通入氯气至饱和, 得到 2,4,6-三氯苯胺。

2,4,6-三氯苯胺 分子量 196.46, 白色针状结晶, 易升华, 熔点 78.5°C , 沸点 262°C 。



10L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计、气体导入管及导出管接水吸收装置，外部用冰水浴冷却。

烧瓶中加入 600g (6.3mol) 苯胺及 6L 用无水氯化钙干燥过的四氯化碳，再加入 73.5ml (1.28mol) 无水乙醇^①，搅拌着、于 20℃ 左右通入氯气，开始析出盐酸盐结晶、搅拌困难，随着氯气通入逐渐变得稀薄；而后又变稠，最后全部变黄（反应物由棕变黄）再通入 1h，停止通入氯气，加热赶除 HCl，最后加入 2L 水以水解盐酸盐，水气蒸馏回收四氯化碳^②，直至冷凝器中开始出现结晶。如果为了制 2,4,6-三氯苯胺，停止冷凝器中的冷却水，继续水气蒸馏，用冷却受器的办法收集产品，滤出，风干后得 700 ~ 800g (56% ~ 64%) 熔点 77 ~ 80℃。

精制：用 3V/W 乙醇重结晶，可以很容易去掉颜色，得很长的无色针晶。

附注

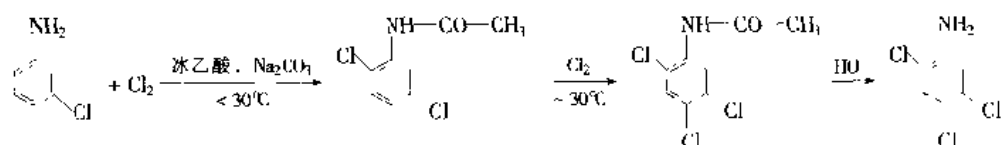
① 不加乙醇会失败

② 回收四氯化碳重新蒸馏没有收到产品。

诱导效应、无论是推电子或拉电子的、都是对近距离的影响最大，在 3-氯-乙酰苯胺的氯化中，氯化在活性最高的 6-位上发生。在冰乙酸溶剂中 30℃ 以下能顺利得到 2,5-二氯乙酰苯胺。

卤原子是吸引电子的，卤原子的数目越多，使进一步卤代变得困难；进一步氯代则须添加乙酸钠以吸收放出的 HCl 使成 NaCl 析出才使反应向右进行。

2,4,5-三氯苯胺 分子量 194.46，熔点 96.5℃，沸点约 270℃。



① 乙酰化 10L 三口烧瓶安装机械搅拌、温度计及气体导入、导出管。外用水浴。烧瓶中加入 1.28kg (10mol) 间氯苯胺，搅拌着加入 1.4kg (12mol) 工业乙酸酐，反应放热！最后在沸水浴上加热 3h，然后放冷。

② 氯化 2,4,5-三氯乙酰苯胺熔点 184℃。

上述反应物中加入 7kg 冰乙酸，搅拌着慢慢加入 600g 火炒过的碳酸钠以制成乙酸钠，冰水浴冷却控制 < 30℃ 通入氯气至饱和^①。反应物变得很稠，并在烧瓶壁上结起，只有加速搅拌才能搅开、反应完毕^②，滤出结晶^③，用热乙醇冲洗二次^④，取下用 9L 热水洗去氯化钠，风干后得 1.5 ~ 1.8kg，再用 10 倍乙醇共煮，趁热过滤^⑤，再用热乙醇煮洗一次，干后得 1.1 ~ 1.2kg^⑥ (50%) 熔点 182 ~ 184℃。

③ 水解 940g (4mol) 2,4,5-三氯乙酰苯胺与 4L 乙醇加热至沸，慢慢加入 450g (40% 4.5mol) 苛性钠溶液共煮 2h，回收 3L 乙醇，冷后滤出结晶，水洗，干后得 600g (70%) 熔点 92 ~ 94℃。

精制：减压蒸馏，收集 150 ~ 160℃ (1.3 ~ 2.6kPa)。

附注

① 烧瓶的空间充满氯气以后再继续通入 1h。

② 反应完成后通入空气以赶除多余的氯气。

③ 滤出结晶的乙酸，如不混入水，可以重复使用 3 ~ 4 次。

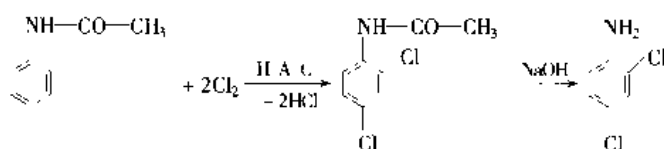
④ 滤出的结晶中包含甘油，先用乙醇把它洗净，才能顺利用水洗去 NaCl。

⑤ 滤下来的热乙醇溶液放冷至 40 ~ 42℃ 时过滤，可以回收一些 2,4,5-三氯乙酰苯胺粗品，母液再冷至 10℃ 以下，

滤出白色长针状结晶 400~450g 为 2,5-二氯乙酰苯胺熔点 132~134℃。

③ 反应并不完全,最后应提高反应温度使反应完全。

2,4-二氯苯胺 分子量 162.02, 从甲醇中得针状结晶, 熔点 63~64℃, 沸点 245℃, 相对密度 d^{20}_4 1.567。



① 2,4-二氯乙酰苯胺熔点 143~146℃。

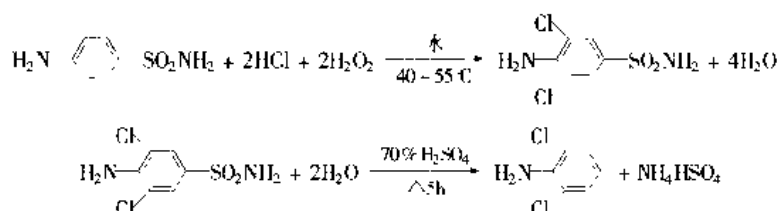
2L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计、气体导入、导出管; 用冰水浴冷却。

烧瓶中加入 1L 冰乙酸、再加入 274g (2mol) 乙酰苯胺, 使之溶解。控制反应温度在 30℃ 以下、搅拌着通入氯气, 使增重 270g (3.86mol) 因乙酸能溶解大量氯化氢, 基本上无冒出, 故直接称取重量。反应过程中、反应物变浑、随即析出大量结晶, 滤出, 风干得 300~320g 熔点 139~143℃。

② 水解 以上粗品 306g (1.5mol) 2,4-二氯乙酰苯胺与含 66g (1.65mol) 苛性钠的乙醇 1L 一起回流 2h, 回收乙醇至不出为止, 加入 600ml 水趁热溶解乙酸钠。静置放冷, 倾去水层, 得粗品 240g (98%) 冰点 54℃。

精制: 用 0.5V/W 乙醇重结晶, 收率 70%, 熔点 60~63℃; 从乙醇母液可回收得到 30~40g 粗品。

2,6-二氯苯胺 分子量 162.02。



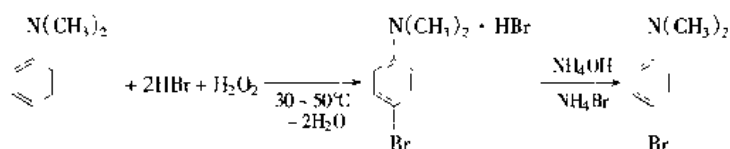
① 3,5-二氯-4-氨基苯磺酰胺 4.3kg 30% 工业盐酸、30L 水及 3.5kg (20mol) 对氨基苯磺酰胺, 微热使溶, 再加入 46kg (40mol) 工业盐酸充分搅拌; 微热至 40~45℃, 搅拌下于 20min 左右加入 5.5kg (27% 43mol) 双氧水, 反应放热升温至 55℃ (不得超过 60℃) 充分搅拌 1h, 冷后滤出结晶, 水洗, 干后得 3.2kg (66%) 熔点 196~201℃ 外观暗紫色。

② 水解 2.4kg (10mol) 3,5-二氯-4-氨基苯磺酰胺及 10L 70% H_2SO_4 于直火上回流 5h, 冷后加入到 50L 水中 (有少许油状物是 2,6-二氯苯胺) 水气蒸馏^①, 分出油或结晶, 得 1.3kg (80%)。

附注

① 少用水或分出粗品单独处理, 用过热蒸汽可提高馏出速度。同样方法制取 2,6-二溴苯胺。

N,N-二甲基-4-溴苯胺 分子量 200.09, 熔点 55℃ (58℃), 沸点 264℃。



1L 烧杯中加入 121g (1mol) N,N-二甲基苯胺、200ml 水, 再加入 400g 48% (3.38mol) 溴氢酸, 搅匀、溶解, 控制温度为 30~50℃, 慢慢于 1h 左右加入 120g 27% (0.95mol) 双氧水 (当一加入, 反应物变为蓝色, 随即又褪至无色) 反应放热! 稍冷, 以浓氨水中和至碱

性^①，*N,N*-二甲基-4-溴苯胺分离出来，冷后凝固。用热水洗后再冷后凝固，分离出，减压分馏，收集 140~150℃ (2.7kPa) 馏分，得 160g (80%) 熔点 52~54℃。

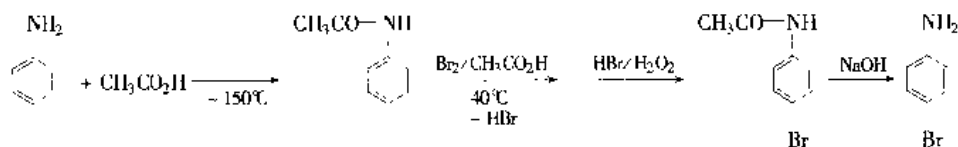
再减压分馏一次得比较稳定的白色产品。

附注

① 分离以前可用还原剂处理一下。

其他方法：在冰乙酸中用溴素直接溴化。

4-溴苯胺 分子量 172.03，熔点 66.4℃，沸点 128℃ (1.3kPa)，相对密度 d^{100}_4 1.4970。



10L 三口烧瓶中加入 1.87kg (20mol) 苯胺及 5L 乙酸，安装一支 60cm 填充分馏柱，柱顶馏出温度从 104℃ 逐渐于 5h 左右升到 115℃，此时反应物温度达 140~150℃，停止加热（其蒸出稀乙酸 1.6~1.8L）冷至 100℃ 以下将蒸出的稀乙酸加回到反应物中去。安装机械搅拌、温度计、分液漏斗，外部用水浴冷却，搅拌着、控制反应温度 40~45℃，于 2h 左右从分液漏斗加入 1.62kg (10mol) 溴素及 1L 乙酸的溶液，加完后再搅拌几分钟。分三个阶段加入 1.12kg (10.1mol) 30% 双氧水（40~45℃ 加 1/3；60~70℃ 加 1/3；80~90℃ 加 1/3）加完后再搅拌几分钟，将反应物倾入于搪瓷桶中放冷，离心分离^①，得白色对溴乙酰苯胺，干后得 3.5kg (84%) 熔点 164~166℃。

水解^②：上述全部离心分离并水冲洗^③过的对溴乙酰苯胺及 4kg 30% NaOH 在搅拌下回流 8h。稍冷放出，冷后倾去上面水层^④，用水冲洗下面的结晶块的表面，得 2.9kg (83% 按苯胺计)。

粗品减压蒸馏，收集 120~128℃ (1.3kPa) 馏分，得 2.3kg (66%) 外观白色，熔点 60~62℃，含量 99%。

附注

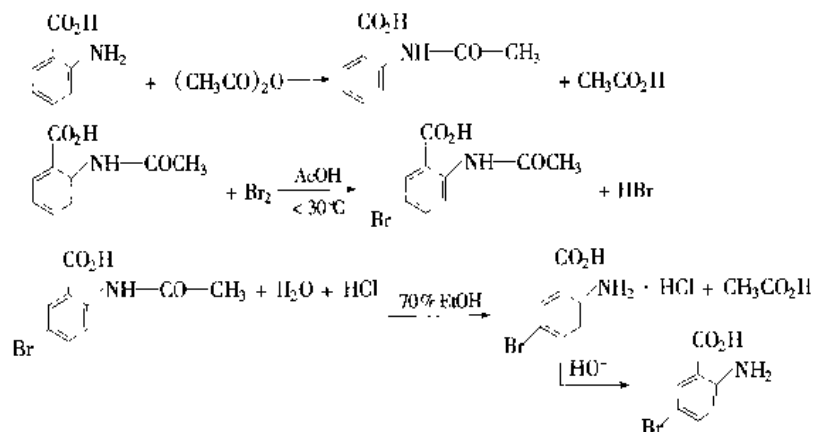
① 甩出结晶的母液 5.2kg，分馏脱水至柱顶 110℃（馏出物 1.7L 用以冲洗对溴乙酰苯胺粗品）剩余物当 2.8L 乙酸用于下次合成。

② 可用 1.6 倍理论量的 12% 盐酸一起回流 8h，用氨水中中和沉出，冷后即固化；用稀硫酸水解并不好。

③ 如用乙酸冲洗，质量会更好。

④ 补充 700g 固碱溶化后可重复使用。

5-溴-2-氨基苯甲酸 分子量 216.04，熔点 219~220℃。



① 邻乙酰氨基苯甲酸熔点 185℃。

10L 烧瓶中加入 4.11kg (30mol) 邻氨基苯甲酸, 分次加入 4.11kg (约 38mol) 工业乙酸酐, 立即反应、放热而溶解。加入沸石, 再回流 1h。冷后加入 2L 盐酸及 20L 水的溶液中, 充分搅拌, 放几小时后滤出, 水洗二次, 风干后得 3.6kg (66%) 熔点 170~180℃。

② 5-溴-2-乙酰氨基苯甲酸熔点 218~219℃, 222~223℃, 227℃。

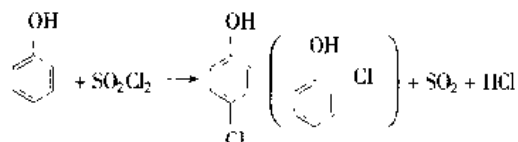
40L 搪瓷桶中加入 4.5kg (25mol) 乙酰氨基苯甲酸及 25L 冰乙酸, 控制反应温度在 30℃ 以下、搅拌着、慢慢加入 4kg (25mol) 溴素溶于 10L 乙酸的溶液, 放热, 充分搅拌, 并把未溶的小块捣碎 (应该调整配比、而不分离出邻乙酰氨基苯甲酸, 直接溴化) 放置过夜。次日, 用 70L 水冲稀 (应该回收乙酸) 放置几小时后滤出, 水洗, 干后得 5.3kg (80%) 熔点 195~200℃。

③ 水解及中和 10L 烧瓶中加入 2.58kg (10mol) 5-溴-2-乙酰氨基苯甲酸及 5.2L 乙醇, 摇匀后加入 2.6L 30% 盐酸, 摇匀, 回流 6h; 然后倾入热水中, 加热煮沸使盐酸盐溶解, 滤清, 以苛性钠中和至 pH~6, 滤出, 水洗, 干后得 1.6~1.7kg (74%) 熔点 207~210℃。

(3) 酚的卤代 酚可以直接与卤素分子反应, 如: 2,4-二氯酚的合成。其他 SO_2Cl_2 、 PCl_5 、 S_2Cl_2 、 NaOCl 等无机氯化剂, 是很好的卤化剂, 它们能使非常活泼的酚反应完全。

苯酚在 20~25℃ 徐徐加入理论量的 SO_2Cl_2 , 得到 35% 2-氯酚及 65% 4-氯酚的混合物, 通过减压分馏和冷冻法进行分离。

4-氯代酚 分子量 128.56, 无色针状结晶, 微溶于水, 与多种有机溶剂互溶, 熔点 42℃, 沸点 217℃ (219.5℃), 相对密度 d^{40}_4 1.2651, 折射率 n^{40}_D 1.5579。



500L 搪瓷反应罐安装 4 支 100cm 长的球形冷凝器 (上口接水吸收) 温度计及一个下口瓶供加料用。

反应罐中加入 188kg (2kmol) 苯酚, 加热熔化 (可以加入些上次合成的无水邻位油以使溶化) 再冷至 40℃ 以下、搅拌着、慢慢加入二氯硫酰, 反应立即开始, 并有 SO_2 及 HCl 放出, HCl 用水吸收。

以后控制反应温度在 20~25℃, 于 100h 左右将 283kg (2.1kmol) 二氯硫酰加入、加完后升温至 40℃ 搅拌 4h, 再在 50℃ 搅拌 4h, 将反应物倾入大量冷水中, 充分搅拌, 分出油层, 再水洗二次, 以无水氯化钙干燥后减压分馏, 收集正沸点^①, 得 120~130kg, 再减压分馏一次, 冰冷使结晶, 离心分离^②, 即为成品, 得 100kg (40%) 凝固点 38~41℃。

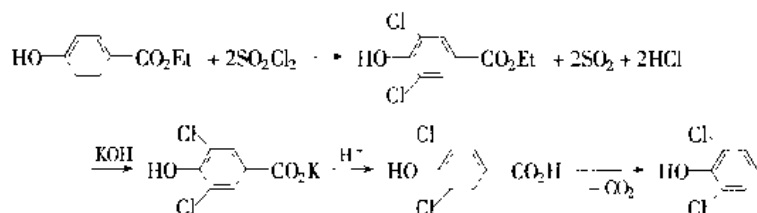
附注

① 邻氯酚的沸点 175℃, 很容易和对氯酚 (沸点 217℃) 分开, 邻氯酚有分子内氢键, 而对氯酚有分子间氢键, 应该用水汽蒸馏将邻位油中的对位产品分离出来。

② 氯化酚对一般化纤维织物的腐蚀溶化性很强, 而纯棉布对它有较强的抗蚀作用。

对羟基苯甲酸乙酯与稍过量的二氯硫酰反应, 得到高产率的 3,5-二氯-4-羟基苯甲酸乙酯: 水解、失羧后得到 2,6-二氯酚。

2,6-二氯酚 分子量 163.0, 熔点 65~67℃, 沸点 220℃。



① 3,5-二氯-4-羟基苯甲酸乙酯熔点 116℃。5L 三口烧瓶配置机械搅拌、分液漏斗、回流冷凝器接水吸收装置，外部用沸水浴加热。

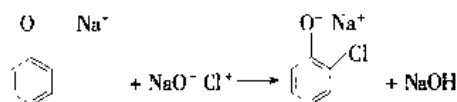
烧瓶中加入 1.66kg (10mol) 对羟基苯甲酸乙酯，水浴加热、从分液漏斗慢慢加入 3kg (22mol) 二氯硫酸，加完后继续加热、搅拌 4h 以使反应完全。稍冷倾入大量碎冰中，充分搅拌、滤出、水洗；用 3L 70% 乙醇重结晶，干后得 2kg (84%) 熔点 109 ~ 117℃。

② 水解 3,5-二氯-4-羟基苯甲酸熔点 269℃。

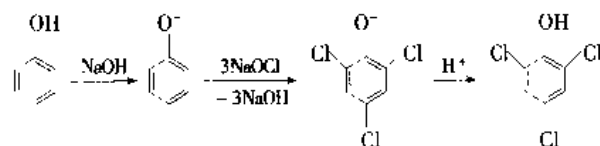
2kg 上述产品与 3L 30% KOH 在沸水浴上加热搅拌 4h 即可水解完全，冷后用稀硫酸酸化，滤出、水洗，干后得 1.5kg (92%) 熔点 265 ~ 268℃。

③ 脱羧 1.5kg (7.2mol) 上述干的粗品与 3L 新蒸的 *N,N*-二甲基苯胺在回流冷凝器下加热，至 130℃ 开始放出 CO₂，当加热至 150℃ 时大量 CO₂ 放出；升温至 200℃ 左右保温至无 CO₂ 放出为止，冷后以浓盐酸酸化，用乙醚提取；提取液以稀盐酸洗二次，回收乙醚后的剩余物用石油醚重结晶，得 1.0kg (85%) 熔点 64 ~ 67℃。

NaOCl、NaOBr 是酚的很好的卤化剂，次卤酸钠加入至酚钠的水溶液中，卤代首先在邻位引入，酸化后得到卤代酚。



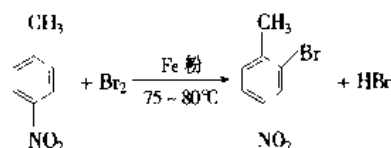
反应几乎定量地进行，过量的次卤酸盐会引起多卤代；在苯酚中可以引入三个卤原子 (2,4,6-位) 再过量则引起酚的氧化，使产品的颜色变深。



2,4,6-三氯酚 90% 熔点 69.5℃

(4) 拉电子基影响芳核的卤代 拉电子基团的存在使芳核的亲电取代钝化，为使反应进行，无水是绝对必要的，卤素要用浓硫酸“洗过”（干燥）。

2-溴-4-硝基甲苯 分子量 216.04，从乙醇中得针状结晶，熔点 78℃，沸点 150 ~ 151℃ (2.7kPa)。



1L 三口烧瓶中加入 548g (4mol) 对硝基甲苯，安装机械搅拌、温度计、分液漏斗及回流冷凝器接水吸收装置，外用电热套加热。

向烧瓶中加入 10g 铁粉，加热保持 75 ~ 80℃，搅拌着、慢慢加入约 30g 溴素^①，待反应引发开始后（有 HBr 放出）再慢慢于 4h 左右加入 640g (4mol) 溴（总量 670g, 4.2mol）^②加完后再保温搅拌 1h；趁热倾入 1L 冰水中，充分搅拌、滤出、水洗、海波水洗、再水洗；风干后用 200ml 乙醇溶解，脱色过滤，冷后滤出，干后得 650g (70%)^③熔点 75 ~ 76℃。

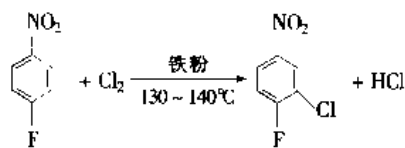
附注

① 反应成功的关键是绝对无水；溴素是用硫酸洗过二次的；如果不用硫酸洗过（干燥）其他物料虽然无水，反应也不能进行；改用无水三氯化铝催化剂也不能进行。

② 文献原方法溴的用量为 4.7mol，显然是太多了，但不会有其他副反应，只是损失。

③ 文献的产率为 86%~90%，本试验的产率为 70%，但未计入母液回收部分，这个方法在处理手续上是简化了

3-氯-4-氟硝基苯 分子量 175.54，淡黄色结晶，熔点 41.5℃，沸点 227~232℃。



仪器及物料均要求无水。

1L 三口烧瓶中加入 1120g (8mol) 对氟硝基苯，20g 60 目铁粉，搅拌着加热维持 130~140℃ 通入氯气^①，使增重 280g (8mol)^②稍冷 80℃ 倾出，水洗，冷却至 5℃ 以下滤出^③，熔化后再放冷，倾去析出的水及未结晶的油^④。得 1120g (80%)。

附注

①② 更高的温度会快些，但仍不是吸收很好，氯应慢慢通入；尤其到后来，实际上已有部分氯跑掉。应该增加接触时间、改进通气口分散和催化剂。

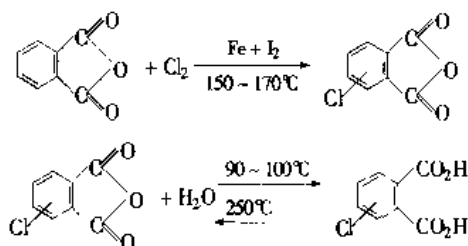
③ 滤出的油状物单独处理。

苯二甲酸酐卤代较为困难，反应要求未吸湿的苯酐；作为催化剂的是铁加碘，它是更有效的催化剂。在苯酐的氯化中，单独使用碘、铁粉、无水三氯化铁（用铁粉和氯反应的工业品，以绝对无水）均不得成功。因为碘不是很好的亲电取代试剂。碘在这样高的温度下（150~170℃）也不是发生取代，而是和铁粉反应生成 FeI_3 ，它更容易使分子极化，因而它是更有效的催化剂，它可以使苯酐一直氯化，直至生成四氯苯二甲酸酐。以后仍能 and 氯继续反应生成六氯代苯。

氯代苯二甲酸酐

苯二甲酸酐在碘加铁粉催化剂存在下氯化，可以依次生成四氯苯二甲酸酐（反应物的熔点 > 265℃）在高温下继续通氯氯化，最后生成六氯代苯；在生成四氯苯二甲酸酐以前并不是按阶段进行的，从氯化过程的反应物的熔点没有最高和最低的变化；产物一直是个混合物，直到生成四氯苯二甲酸酐以及最后生成六氯代苯可以得到单一产物。

从苯酐和欠量的氯作用的产物可以制取分离出 3-氯邻苯二甲酸酐及 4-氯邻苯二甲酸酐。



2L 三口烧瓶配置插底的通气管、导出管、温度计、机械搅拌及电加热。

烧瓶中加入 900g (6mol) 纯邻苯二甲酸酐，加热熔化后加入 10g 铁粉及 1g 碘作催化剂，搅拌着、维持 150~170℃、以 3ml/s 的速度通入氯气直至增重 190g (5.5mol) 约 15h 可以完成^①，此时反应物的熔点 ~ 74℃（可以一直氯化下去直至生成四氯苯二甲酸酐，反应物熔点 > 260℃；以至生成六氯代苯，不过反应温度也应不断提高以使在熔点以上）。

放冷至 90℃ 左右、搅拌下加入 1.6L 热水中（分层）加热至沸即水解并成均一溶液，过滤，次日滤出结晶，用少量水浸洗二次，风干得 140g 熔点 179~188℃，为 3-氯邻苯二甲酸。

母液加热至沸，趁热加入 160ml 浓盐酸^②，搅匀后静置冷却，滤出结晶，以 3% 盐酸浸洗一次，得湿品 380g，干后得 300g 熔点 137~147℃，为 4-氯邻苯二甲酸粗品。

另法：如上仪器。

烧瓶中加入 600g (4mol) 苯酐及 80ml 氯磺酸, 加热熔化后加入 20g 铁粉及 1g 碘作催化剂, 搅拌着、加热维持 150~160℃、以 2ml/s 的速度通入氯气, 约 16h 可以完成^①。

冷却至 80℃ 左右, 搅拌着加入 2.4L 热水中, 加热至沸成均一溶液, 滤清, 次日滤出结晶, 得湿品 500g (熔点 176~189℃) 为 3-氯邻苯二甲酸粗品。

精制: 以上粗品溶于 600ml 热水中, 次日滤出结晶, 干后得 260g (32%) 熔点 180~188℃ (d)^③G.C. > 95%。应该用化学方法测定氯含量。

附注

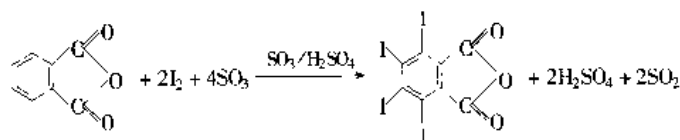
① 按 3ml/s 的速度通入氯气, 在规定时间内已是过量, 达 7.3mol 因吸收不完全, 此时间是必须的。以 2ml/s 的速度通入 16h, 为 4.87mol。

② 可以加入更多的盐酸以析出 4-位取代物。

③ 3-位取代物溶解度小, 4-位取代物溶解度大 (加盐酸才析出) 它的精制可反复用水重结晶。

在发烟硫酸 (SO_3) 存在下的卤素是很强的卤化剂, 卤素分子与三氧化硫生成加成物 $\text{Cl}-\text{SO}_2-\text{OCl}$, 即使很低的浓度也能迅速完成卤代

四碘苯二甲酸酐 分子量 651.7。



2L 三口烧瓶安装机械搅拌、温度计、回流冷凝器。

烧瓶中加入 148g (1mol) 邻苯二甲酸酐^①。600ml (60% SO_3) 发烟硫酸及 324g 碘, 混匀, 加热维持 40~50℃ 搅拌至反应完全, 最后升温至 65℃; 让其冷却, 再加入 162g 碘, 再加热到 65℃ 使反应完全; 再加入 54g 碘 (总共 540g 2.1mol) 反应完全后除去冷凝器中的水, 加热让多余的 SO_3 和碘挥发 (用硫酸吸收) 最后加热至 170~180℃ 保持 2h, 稍冷, 倾入烧杯中放置过夜。

次日滤出, 用硫酸冲洗, 尽可能滤除液体, 最后用冰水洗三次, 用稀亚硫酸氢钠溶液洗, 再冰水洗, 最后用丙酮冲洗 2~3 次, 90℃ 干燥, 得 520~535g (80%~82%) 熔点 327~328℃。

附注

① 研成粉末使用。

(5) 磺酸基、羧基、羟基的氯取代

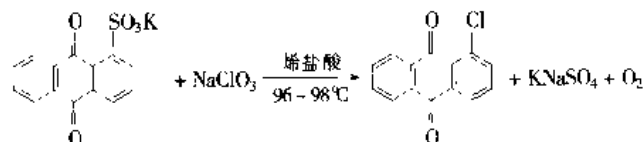
① 蒽醌磺酸基的氯取代 蒽醌有两个拉电子基, 和邻苯二甲酸酐相似, 难以直接氯代; 要在催化剂、高温和发烟硫酸或氯磺酸中进行。

蒽醌的磺酸盐的稀盐酸溶液或悬浮物, 在 96~98℃ 逐渐滴入氯酸钠溶液, 磺酸基能顺利地被氯取代, 反应缓和、能得到很好的质量和产率。反应中有不多的氯逸出。

本反应宜在开口容器中进行, 否则氯的氧化物 ClO_2 聚集在反应器中可能引起爆炸。

蒽醌二磺酸钠 (或钾) 的氯代要更长的反应时间才能氯化完全。一般产率都很高; 个别产率低的原因可能是磺酸盐不纯造成的, 也有氯酸盐不足的原因。

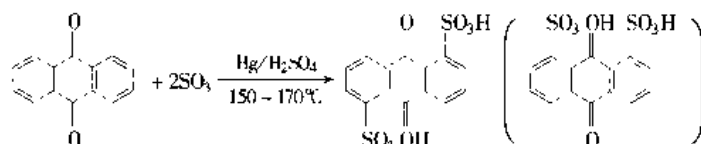
1-氯蒽醌 分子量 242.65, 淡黄色针状结晶, 可溶于热乙醇、热乙酸中, 可升华, 熔点 162℃。



660g (2mol) 蒽醌-1-磺酸钾加入至 5L 热水中, 加入 850g (30% 7mol) 盐酸, 加热至 98~100℃, 维持此温度、搅拌着、于 6h 左右滴入 260g (2.5mol) 氯酸钾溶于 2.5L 水的溶液。加完后再保温搅拌 2h, 趁热滤出, 以热水洗三次, 干后得 473g (94%) 熔点 159~160℃。

1,5-二氯蒽醌 分子量 277.11, 熔点 251℃。

1,8-二氯蒽醌 熔点 202℃。



10L 烧瓶中加入 8.5kg (20% SO_3 , 21mol) 发烟硫酸, 再加入 30g 硫酸汞或 20g 汞, 加热使溶; 再加入 2.1kg (10mol) 蒽醌, 摇匀后用电热套于 120~160℃ 保温, 直至取样能完全溶于水, 约 8h 可以完成 (若 150~170℃ 反应时间可于 4h 完成, 对产率和质量无明显影响。但红色氧化产物会稍有增多) 继续保温 2h, 冷后加入至 1kg 碎冰中, 搅匀并放置过夜。次日滤出析出的、含结晶水的结晶并以 75% H_2SO_4 洗三次, 每次尽可能抽滤尽液体。得蒽醌-1,5-二磺酸粗品。

精制: 将二磺酸溶于 3L 水中脱色过滤, 趁热加入 5L 饱和食盐水以析出钠盐, 冷后滤出, 以 10% 食盐水浸洗二次, 烘干后得 1.34kg (34%)。

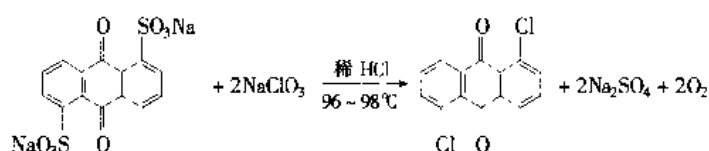
滤除 1,5-二磺酸的母液及硫酸洗液合并, 冷却并搅拌着慢慢加入 2.4L 水配成的饱和氯化钾溶液^①, 放出大量氯化氢并放热可达 90℃, 放冷至 45~50℃ 滤出蒽醌-1,8-二磺酸钾^②, 以 10% KCl 洗二次, 基本上洗去了红色物质; 虽然很难滤, 但要尽量抽干, 干后得 1,8-二磺酸钾 700~750g (16%~17.4%)。

附注

① 应考虑使用硫酸钾以便于操作。

② 母液放冷仍可得部分钾盐。

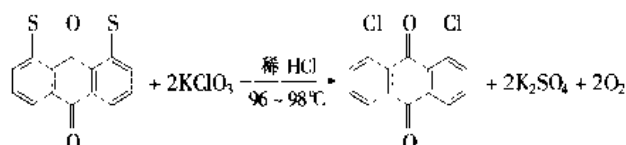
1) 1,5-二氯蒽醌



100L 容积的开口搪瓷反应罐中加入 4.5kg (10mol) 蒽醌-1,5-二磺酸钠及 35L 水, 7L 30% 盐酸, 加热维持 98~100℃, 机械搅拌、于 20h 左右、慢慢加入 1.7kg (16mol) 氯酸钠配成的 10% 溶液 (过程中要补充蒸发掉的水分) 加完后再保温搅拌 3h, 冷后滤出, 水洗, 干后得 1.8kg 熔点 240~241℃ (64%)

精制: 以上粗品溶于吡啶中, 脱色过滤, 回收部分吡啶, 冰冷过夜, 次日滤出, 以少许吡啶冲洗, 熔点 248~251℃。

2) 1,8-二氯蒽醌



270g (0.6mol) 蒽醌-1,8-二磺酸钾、1.5L 水、360ml 盐酸于 5L 烧杯中, 搅拌下加热至 98~100℃ (蒽醌-1,8-二磺酸钾并未溶解) 搅拌着、将 94g (0.77mol)^① 氯酸钾配成的 10% 溶

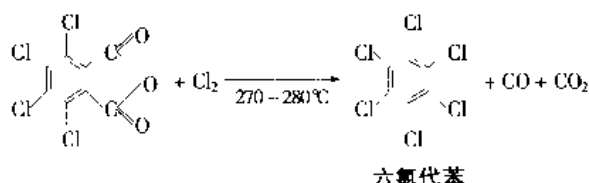
液于 20h 左右滴入, 随着反应进行, 反应物由原来的土红色变为鲜红色; 蒸发的水分要补足。加完后再搅拌 3h, 冷后滤出, 水洗, 干后得 90g (54%) 熔点 $194 \sim 201^{\circ}\text{C}$ 。

精制: 用吡啶重结晶。

附注

(1) 产率低的原因可能是氯酸钾用量不足, 对照上边 (1-氯萘醌) 的氯酸钠用量, 此处氯酸钾也应该使用 $0.96 \sim 1.0\text{mol}$ 。

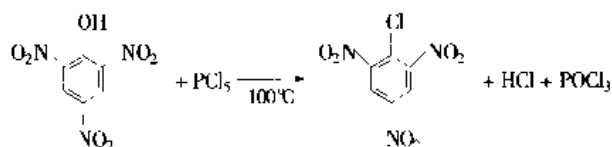
② 羧基的卤代



③ 酚羟基的卤代

受拉电子基影响的酚的羟基有很强的酸性; 其他如吡啶酮烯醇化后的羟基; 与 PCl_5 或 POCl_3 共热, 则羟基被氯原子取代, 取代产物的氯原子也很活泼, 容易被碱水解、甚至被热水水解得到羟基, 或被其他亲核试剂取代。在处理这类卤化物时, 在有水存在的情况下要保持低温、无碱, 必要时用溶剂保护, 以防被其他亲核试剂取代。

2,4,6-三硝基氯苯 (苦味酰氯) 分子量 247.55, 黄色针状结晶, 熔点 83°C , 相对密度 $d^{20}_{40} 1.799$ 。



2L 烧瓶中加入 150g (0.65mol) 苦味酸及 150g (0.73mol) 五氯化磷^①, 充分混匀, 于沸水上、在回流冷凝器下加热, 约半小时后有部分开始熔化, 而后反应开始, 不久即全部熔化成桔黄色液体, 反应放热甚至使反应物沸起来 (POCl_3), 反应缓和后、为了降温、20min 后再向反应物中加入 70g 苦味酸及 70g PCl_5 , 又开始反应, 缓和后 20min 再如上比例加入苦味酸和五氯化磷……。最后在沸水浴上加热 2h。放置过夜可能析出部分片状结晶, 不必分离^②。

将 400g (1.74mol) 苦味酸和 400g (1.9mol) 五氯化磷 (总量) 作用的反应物加入至多量的碎冰中, 充分搅拌, 初析出的油状物很快凝成结晶块, 滤出, 水洗, 风干得 410g (95%)。

精制: 用无水苯重结晶。

附注

① 三氯氧磷在该条件下几乎不反应。

② 应该在沸水浴的温度加热, 减压回收 POCl_3 后再用冰/水处理。

第十一章 脂肪族磺酸、芳香族磺酸及磺酰氯

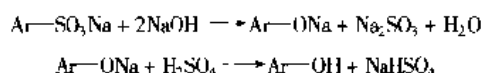
一、概 述

磺化特指用硫酸、发烟硫酸、氯磺酸在有机分子中（多指芳核）直接引入磺酸基的反应。芳核及某些杂环一般可直接引入磺酸基，也可以间接引入；为了在脂肪族化合物的指定位置上引入磺酸基，一般用间接方法，特殊地也有用直接方法。

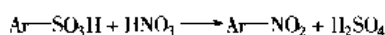
磺酸（或盐）是重要的中间体，它可用于：①被其他原子或基团取代，合成其他化合物；②合成中的阻塞作用；③分离异构物及用于纯化产品。

1. 被其他原子或基团取代

① 芳香族磺酸的钠盐（或钾盐）与苛性钠熔融的被羟基取代。

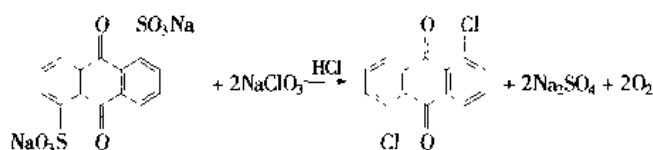


② 被硝基取代。



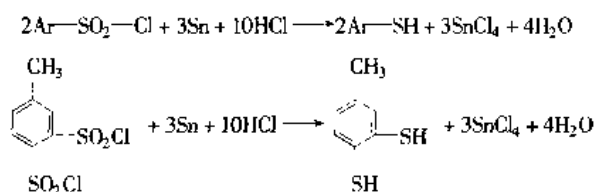
③ 被氯原子取代。

能抵抗氧化的磺酸化合物，与盐酸中的氯酸钠在 98 ~ 102℃ 作用，磺酸基被氯原子取代。



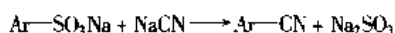
④ 磺酰氯的还原成巯基。

磺酸基先制成磺酰氯，而后还原成巯基（-SH）。



⑤ 磺酸基的被 -CN 基取代。

磺酸钠在氮气保护下用氰化钠熔融，磺酸基被氰基取代，但产率不高。



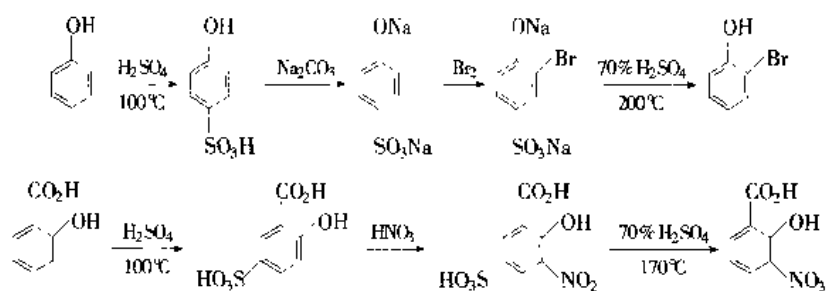
⑥ 磺酰氯被还原成亚磺酸。

⑦ 磺酸基被胺基取代。

2. 合成中的阻塞作用

为了将原子或基团引入指定位置，常在芳核先引入磺酸基，以达阻塞和指定取代位置的目的。由于磺酸多为含结晶水的结晶，这就给精制创造了方便条件，精制后再将磺酸基水解掉。

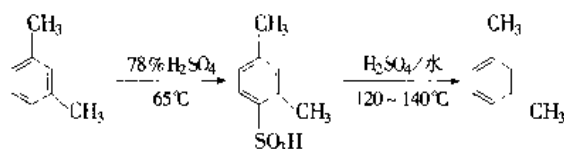
应该注意：作为阻塞目的磺酸基引入后，使亲电取代变得困难。



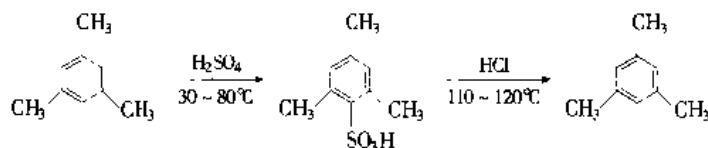
3. 分离异构物

由于磺化反应是可逆的，它可以完全水解掉，在异构物的分离中常使用此法。不同的异构物磺化的难易有很大的区别；又由于磺化条件有很大的选择性，可以只使一个物质磺化而与其他物质分开。磺酸多为含结晶水的结晶，可以很方便地精制它们，然后水解，以达分离的目的。

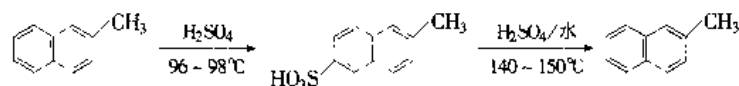
例如：从混合二甲苯中分离出间二甲苯，混合二甲苯在 65°C 、用 75% ~ 78% H_2SO_4 磺化，只间二甲苯被磺化，水解后得到的间二甲苯的纯度 > 95% (G. C.) 从工业间二甲苯如上处理，可以得到纯度 > 99.8% (G. C.) 的纯品。



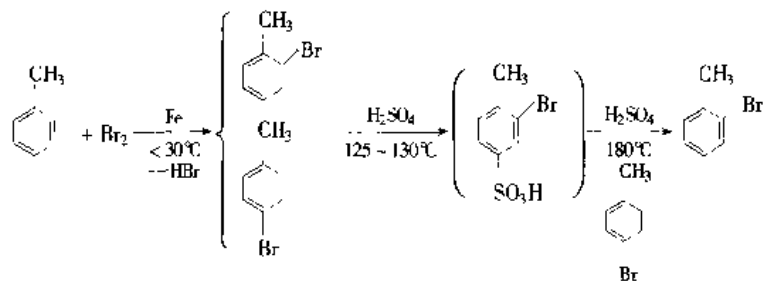
又如：从丙酮缩合制得的 1,3,5-三甲苯的提纯。



工业 2-甲基萘中含有一些 1-甲基萘、喹啉、异喹啉及一些萘，虽然很少量，但不能用一般分馏及重结晶方法除掉；通过磺化、分离磺酸，水解、水气蒸馏，能得到纯度为 > 99.7% (G. C.) 的产品。



甲苯溴化得到 30% ~ 35% 邻溴甲苯及 65% ~ 70% 对溴甲苯的混合物，控制浓硫酸的用量，在 $125 \sim 130^{\circ}\text{C}$ 搅拌 1h，邻溴甲苯被磺化而分离开。



二、脂肪族磺酸

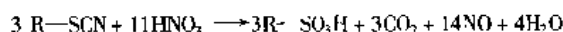
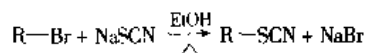
正构烷烃很难用通常的方法直接磺化。有支链的较大分子的烷烃与 15% ~ 18% SO_3 发烟硫酸共热磺化生成磺酸，同时也在发生氧化，生成砜以及硫酸酯，产物比较复杂。

在有机过氧化物存在下, 烷烃在氯仿溶液中与二氯硫酰作用, 依二氯硫酰的用量, 正构烷烃可以生成一磺酰氯或二磺酰氯。

为了得到在指定位置上的磺酸, 一般多采用间接方法, 如: 含硫取代基的氧化; 卤原子的置换等。这些方法同样适用于芳香族的间接制取磺酸。

1. 硫氰酸酯的氧化

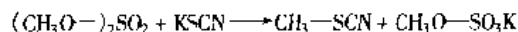
硫氰酸酯很容易从卤代烃、硫酸酯或磺酸酯与硫氰化钠(或硫氰化钾)作用制取, 经氧化后得到烷基磺酸, 用硝酸氧化仅使用稍过量的氧化剂。



是将硫氰酸酯加入到 70% 左右的热硝酸中; 反应放热, 放出大量 NO, 在空气中氧化成红棕色 NO₂。

为了制成磺酸, 在氧化后要蒸出多余的硝酸, 可以直接减压蒸馏, 或使磺酸溶于丁醇(保护), 用水洗去多余的硝酸, 然后蒸除溶剂, 如有必要可用钡盐处理。

甲烷磺酸 分子量 96.11, 熔点 20℃, 沸点 167℃ (1.3kPa), 相对密度 d^{18}_4 1.4812, 折射率 n^{16}_D 1.4317。



① 硫氰酸甲酯, 沸点 130~135℃, d^{16}_4 1.0778, 折射率 n^{25}_D 1.4670。

于 40 L 搪瓷桶中加入 9.7kg (100mol) 硫氰化钾及 10L 水使溶解, 维持 38~42℃ 之间^①, 搅拌着、由分液漏斗从液面下慢慢加入 11kg (87mol) 硫酸二甲酯, 反应放热, 4h 左右可以加完, 加完酸再搅拌 2h; 次日分取上面油层, 水洗二次(此时沉在下层), 得 5.0kg (78% 按硫酸二甲酯计) 产物。不必精制直接用于下面氧化。

② 氧化于 50L 容积的搪瓷反应罐中加入 9L 水, 搅拌下慢慢加入 16.5kg (d 1.5, 260mol) 硝酸, 放热可达 90℃, 维持 85~100℃ (不必冷却), 于 3~4h、搅拌着、慢慢加入 5.0kg (68mol) 上述的硫氰酸甲酯, 反应放热足以维持反应温度, 过程中放出大量氧化氮红烟, 可用碱吸收但要特别防止回吸。次日移入于烧瓶中加热至 120℃, 至不放红烟为止, 约 5~6h 可以完成, 得 7kg^② 产物。

然后在 120℃ 油浴上减压蒸发至不出水为止(最后真空度应达 2.7kPa), 减压蒸馏, 收集 148~151℃ (0.7~0.9kPa) 馏分。

③ 如有必要经过钡盐处理

上述粗品用水冲稀至 14 L, 用 25% Ba(OH)₂ 中和至 pH 约为 9, 此时可能有红色沉降物, 趁热滤清, 水浴减压蒸发, 分次滤出钡盐结晶, 共得 9.5kg, 用甲醇浸洗一次。

9.5kg 钡盐溶于 18 L 沸水中, 趁热于搅拌下慢慢加入理论量的稀硫酸, 然后用 5% H₂SO₄ 及 5% Ba(OH)₂ 调整溶液无 SO₄²⁻ 也没有 Ba²⁺, 滤清, 以沸水洗滤渣三次, 洗液与滤液合并, 滤清, 于 120℃ 油浴上减压蒸发至不出水为止(最后的真空度 2.8kPa), 得产品 4.1kg, 含量 ≥93% (T); SO₄²⁻ <0.5%。

如果再减压蒸馏(油浴加热)^③, 收集 148~151℃ (0.7~0.9kPa) 馏分, 得含量 100%~101% (T) SO₄²⁻ <0.2% (总产率 41%) 3.5kg 产物。

附注

① 如在 60℃ 反应, 硫氰酸甲酯的产率只 20%; 在 50℃ 反应, 产率 40%; 反应温度以 40℃ ± 2℃ 为宜。这样, 可以在

硫酸二甲酯能和 KSCN 反应的条件下而又降低了二甲酯的水解。

② 可以将其加热至更高的温度脱水，为 130℃ (< 2.6kPa)，这样可以更多地除去水及赶尽 NO，然后减压蒸馏，不必通过钡盐处理。

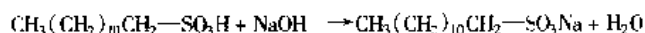
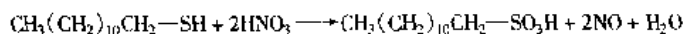
③ 减压蒸馏并不能去掉硫酸，故而成品中仍存在硫酸根；减压蒸馏的剩余物有相当部分无机盐，只宜用油浴加热

2. 硫醇的氧化

硫醇被硝酸氧化得到磺酸。原料中的二硫化物、硫醚的存在是有害的，使后来的分离和精制变得困难；如从邻氨基苯甲酸重氮化的硫取代所得之二硫化物，用 KMnO_4 氧化只氧化到二砷，而不是磺酸。

作为氧化剂的应该首先考虑使用硝酸，此法便于精制。氧化过程是将硫醇逐渐加入到热的稀硝酸中 70%，硝酸被还原成 NO，它在空气中氧化成 NO_2 ；用水溶解试验检查氧化的终点，否则要继续保温或补充硝酸，只要比理论多 10% ~ 15% 的硝酸。硝酸钠的水溶解度大得多，氧化后可以浓缩蒸除水和多余的硝酸、也可以直接中和，冷酸析出磺酸钠片状结晶。但是对于小分子的磺酸钠，它的溶解度要大得多。

正十二烷基磺酸钠 分子量 272.38，难溶于冷水，可溶于热水及乙醇，其 Ca、Mg 盐不溶于水。熔点 > 300℃。



10 L 瓷罐中加入 1.5 L 热水，再加入 1.5 L (d 1.5, 35mol) 硝酸（放热！不要低于 70℃），维持 68 ~ 80℃（氧化温度太低则氧化不完全）搅拌着，于 3h 左右从分液漏斗慢慢加入 2.43kg (12mol) 十二硫醇，立即反应，冒出 NO，进一步氧化成 NO_2 ，反应处有浓厚的红棕色烟，反应物到后来成糊状，加完后于沸水浴上加热 1h，至 NO_2 停止冒出为止。加入 5L 蒸馏水①，十二烷基磺酸则完全溶入（稍浑），再于沸水浴上加热 2h，脱色过滤②。清亮滤液加热至 85℃，以 40% NaOH 中和至 $\text{pH} \approx 9$ ，放置过夜，次日滤出结晶；用 10 倍沸水重结晶。

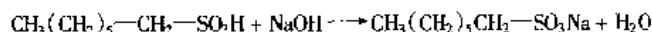
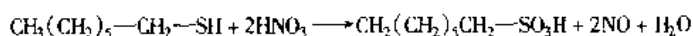
附注

① 十二烷基磺酸钠与钙、镁生成不溶于水的盐，使过滤困难，故本方法用水均为蒸馏水；脱色炭也要用酸处理过。

也可以依下法处理：氧化完后在 120℃ 油浴加热以使反应完全。冷后用丁醇溶解，分去水层，再水洗，脱色滤清，以 30% NaOH 中和，冷后滤出结晶，再用丁醇洗二次，然后风干。

② 十二烷基磺酸尚容易过滤。

庚烷磺酸钠 分子量 202.24，可溶于冷水，易溶于热水，热乙醇，常为 1 水合物。



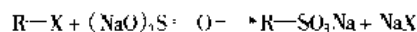
10 L 三口烧瓶安装机械搅拌、温度计、分液漏斗及回流冷凝器，外用水浴。

烧瓶中加入 1.2 L 水，再加入 3.0kg (d 1.5, 47mol) 硝酸，放热可达 80℃，待冷至 75℃，搅拌着、从分液漏斗慢慢滴入 2.64kg (20mol) 正庚硫醇，用水浴加热或冷却控制反应温度 70 ~ 78℃，反应立即开始，前 1/2 硫醇切不可加入太快，温度也应控制在 70 ~ 75℃ 之间，如加入太快并温度较高，猛烈的反应可以使烧瓶内着火，应立即停止加料，加料速度以每小时 400ml 为宜。加完后再补加 1.3kg 75% HNO_3 (15mol)，再慢慢加入 930g (7mol) 庚硫醇。加完后升温至 105℃ 保温 1h。稍冷，以 40% NaOH 中和至 $\text{pH} = 10$ 。中和放热，如析出结晶可稍加热，必要时也可尽少加些水，加热溶解后放置过夜，次日滤出结晶，并以少许蒸馏水冲洗一下，风干后得 4.4kg 1 水合物。

精制：用 8V/W 乙醇重结晶，干后得 3.5kg 产物。

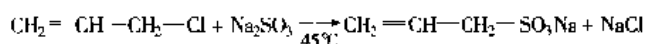
3. 活泼卤原子被磺酸基取代

脂族卤原子受不饱和键的影响、或芳族侧链的 α -卤原子、或是其他拉电子基影响的活泼卤原子，与亚硫酸钠在水溶液中反应，完成亲核取代，卤原子被磺酸基取代。有未共用电子对的硫原子是很强的亲核试剂。卤原子依烷基的结构其活性可有很大变化，反应条件可在很大范围变化。烷基碳正离子的稳定性及其有效正电荷的增大有利于反应，也并不要太多的亲核试剂。



磺酸钠的水溶解度很大，随碳链的延长而溶解度降低，可用水或乙醇重结晶以分离无机盐。

丙烯磺酸钠 分子量 144.13，轻体白色针状结晶，易溶于水及热乙醇。



30 L 热水中加入 11.4 kg (70 mol) 亚硫酸钠 $Na_2SO_3 \cdot 2H_2O$ 加热使溶。加入 50 L 容积的搪瓷反应罐中，在高效回流冷凝器下维持 $42 \sim 46^\circ C$ ，搅拌着、慢慢加入 5.64 kg (72 mol) 氯丙烯(加氯丙烯时有回流现象)，约 2 h 左右加完，加完后再回流 2 h^①，然后将反应液在 100 L 容积的蒸发锅中尽快蒸干^②，取出粉碎后再加入至反应罐中。加入 30 L 95% 乙醇，搅拌加热提取，趁热过滤，冷后滤出结晶，母液回收 1/2 体积^③，又得第二部分结晶。干后得 5 ~ 6 kg (51% ~ 65%)^④ 含量 (I_2) > 92% 产物。

附注

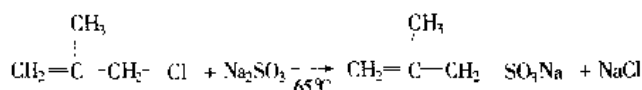
① 不要更长时间加热以减少聚合。

② 要尽快蒸发以减少聚合

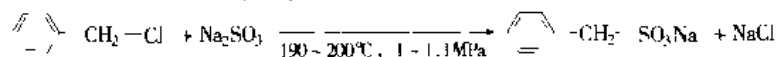
③ 回收乙醇可重复作用，乙醇太稀其收率也低

④ 产率低的原因除本身在蒸发时聚合外，其处理方法也不合理。如果用水提取重结晶，产率可提高些，产品含量达到 92% ~ 93%

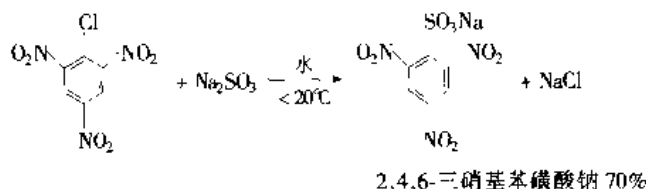
同样方法，从甲基氯丙烯制取 α -甲基内烯磺酸钠，反应温度 $65^\circ C$ ，水重结晶提取，产率 65%。



氯代苯的反应能力较差，和 Na_2SO_3 在 $190 \sim 200^\circ C$ 及压力下进行。



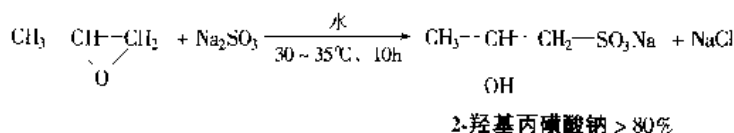
2,4,6-三硝基氯代苯，氯原子受三个硝基拉电子的影响，碳正中心有很大的有效正电荷，与 Na_2SO_3 水溶液或浆液研磨（在 $18 \sim 20^\circ C$ ），即可完成反应。颜色改变。



该磺酸极强，它的钠盐不与 $BaCl_2$ 发生复分解；与苛性钠水溶液、甚至与水共热磺酸基即水解被羟基取代——生成三硝基酚。

4. 环氧烷与亚硫酸钠作用

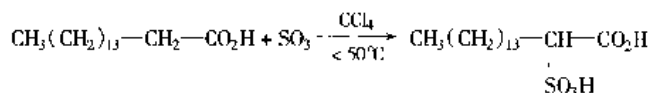
有张力的环氧烷与亚硫酸钠作用生成无张力、开链的羟基烷基磺酸钠，反应很容易进行。是双分子亲核反应，亲核试剂从背面进攻，立体因素对取代方位起主导作用。



5. 烷烃的直接磺化

正构烷烃很难用通常的方法直接磺化；有支链的、较大分子的烷烃的叔碳原子可以直接与浓硫酸作用进行磺化，不过有相当多的过剩的硫酸，必须经钡盐处理以分离和精制；为减少废酸，常使用 15% ~ 18% SO_3 的发烟硫酸，同时也伴有一些氧化以及砜副产物。对于稳定的物质也有直接使用 SO_3 。

2-磺基正十六酸，分子量 336.48，易溶于水、醇，不溶于苯，熔点 $90 \sim 91^\circ\text{C}$ 。



2 L 三口烧瓶安装机械搅拌、温度计、有刻度的分液漏斗及通气的插底管。

烧瓶中加入 200g (0.78mol) 正十六酸（用丙酮重结晶过，熔点 $60.8 \sim 61.4^\circ\text{C}$ ）及 600ml 无水四氯化碳（十六酸溶解吸热），搅拌着于 30min 左右将 53ml (100g 1.25mol) 稳定的液态三氧化硫滴入，十六酸完全溶解，反应物变暗，反应物温度逐渐上升至 45°C ，最后加热至 $50 \sim 65^\circ\text{C}$ ，保温 1h。封闭后在水浴中冷却，最后在 -15°C 放置过夜，次日滤出结晶，用无水四氯化碳冲洗一次（避免湿气），真空干燥至恒重，得暗色粗品 197 ~ 223g (75% ~ 85%)，此粗品合于一般合成。

精制：用 7V/W 无水丙酮重结晶（冷至 -20°C ），得亮灰色结晶 178 ~ 197g (68% ~ 75%)，含量 > 98%^①。

附注

① 如是精制三次，得到几乎无色结晶，收率仅 25% ~ 30%，熔点 $90 \sim 91^\circ\text{C}$ 。

在有机过氧化物存在下，氯仿、四氯化碳中的烷烃与二氯硫酰作用，依二氯硫酰的用量可以在正构烷烃引入一个或两个磺酰氯。

三、芳香族磺酸

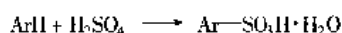
芳烃引入磺酸基使得产物具有酸性和水溶解性。

芳族磺酸主要采取直接磺化的方法；特殊地采用间接方法——硫醇、异硫氰酸酯的氧化以及卤原子的取代。

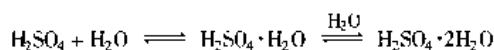
1. 直接磺化

主要的磺化剂有硫酸、发烟硫酸、氯磺酸及无水吡啶与 SO_3 的分子化合物。使用硫酸的磺化反应是可逆的，提高反应温度可以使正、逆的反应速度同时增加而以更大的速度达到平衡；为了使反应进行到底，必须随时移去反应生成的水以破坏平衡，使反应完全。

例如：气态苯通过加热的硫酸，部分苯磺化生成苯磺酸，未磺化的苯与生成的水形成共沸物而排出。又如甲苯、间二甲苯的磺化中，生成的磺酸和水生成水合物而使反应进行到底，不需要过多和过剩的硫酸。



更为普遍的是使用硫酸脱水，它既是磺化剂又是脱水剂。



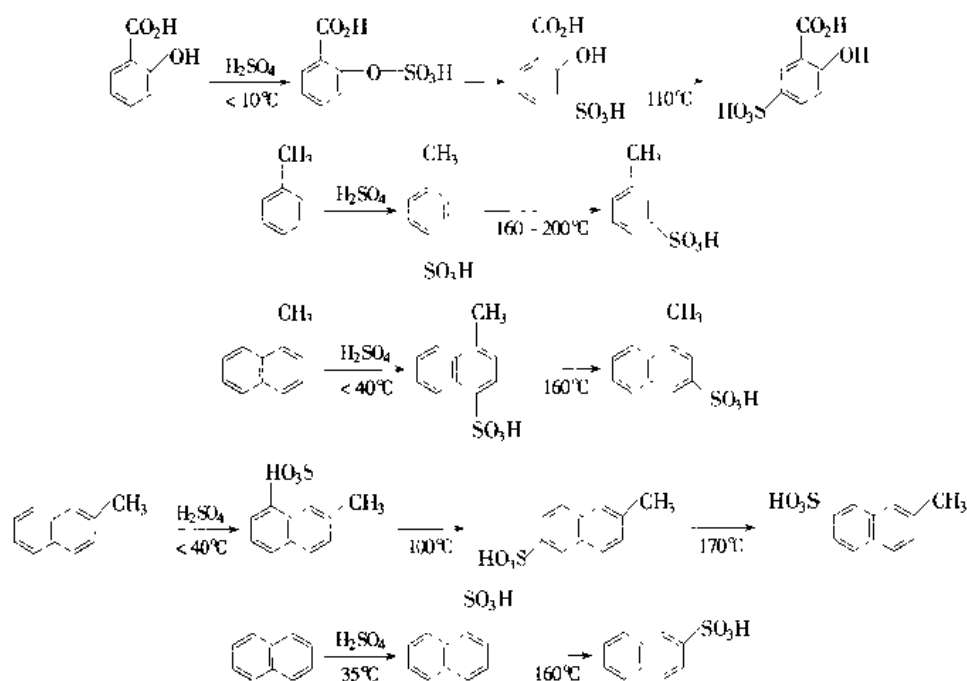
为此，不得不使用较多的硫酸。

使用发烟硫酸中的三氧化硫或氯磺酸磺化, 在反应中没有水生成, 它们是很强的磺化剂, 只使用理论量就能使反应进行到底。但是, 使用不当, 尤其是发烟硫酸能使反应生成许多副产物——多磺酸、砜及氧化反应, 所以, 应该选择恰当的磺化剂及用量。

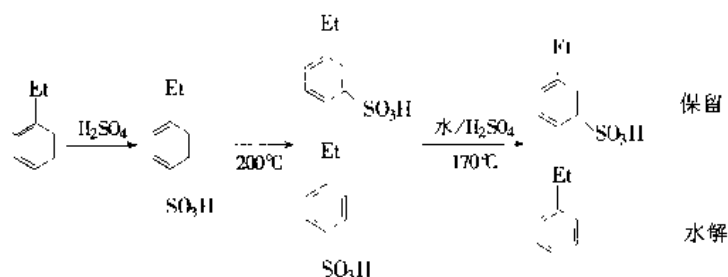
芳核上引入磺酸基后使芳核钝化, 使进一步磺化及其他反应变得困难。因此, 利用磺化剂的选择、磺化剂的用量、反应温度、催化剂的使用和反应时间, 可以将反应控制在某一磺化程度和取代位置。

① 硫酸的浓度 反应速度随磺化剂浓度的降低而减慢, 随着磺化反应的进行, 生成的水稀释了磺化剂硫酸而使反应速度大为降低。为使反应平衡, 则要较长的反应时间。当硫酸稀释到一定程度, 反应几乎停止、达到了平衡。不同的反应物的平衡点有很大不同

② 反应温度及磺酸基的重排 过高的反应温度可能引起反应物炭化、氧化及缩合。在使用发烟硫酸时, 高温能引起多磺化及砜的生成; 其他情况、温度对于取代位置几乎起决定作用。如下实例。



磺酸基的转位主要是平衡过程中使磺酸基进入更稳定的位置, 不一定都有水解过程。在某些情况分子内的转位是主要的。转位也是平衡过程、并不能完全完成; 改变条件后分离或水解得以分开。如:



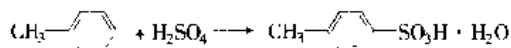
③ 副反应 在较高温度 (150 ~ 200°C 以上) 磺化时有氧化反应发生, Hg、Se、As 对于氧化有催化作用 (工业硫酸中含微量砷)。如果反应物不纯使氧化更为突出。如: 蒽醌用发烟硫酸磺化时, 有茜素类物质生成。又如使用不纯的 1-苯酚、对甲苯胺磺化, 炭化相当严重。又如: 在 50°C 以下将 SO_3 通入至苯中制取苯磺酸, 有 5% 二苯砜生成; 在 80°C 通入, 则

有 10% 二苯砷生成，反应温度和磺化剂的浓度对于砷的生成有直接影响。

④ 第一类取代基芳烃的磺化 大多数的磺酸与水都能析出带有结晶水的结晶，当把磺化反应物作适当冲稀，冷后即析出含结晶水的结晶；也可用 HCl 饱和磺化反应物的水溶液。磺酸可从水、稀盐酸或冰乙酸中重结晶。

如果磺酸以钠盐的形式分离，将磺化反应物用水冲稀后用饱和硫酸钠处理，则钠盐析出。由于芳香磺酸钠盐在酸中有更小的溶解度（被 HSO_4^- 析出）硫酸并不能与磺酸钠交替，因此，硫酸钠、氯化钠的用量可以减少到使磺酸钠盐生成，并使溶液浓度达到 10% ~ 15% 的浓度所需要的数量（当然，在反应物中是成为 NaHSO_4 或 HCl）为了便于分离，应该趁热盐析。

对甲苯磺酸· H_2O 分子量 190.22，易溶于水，溶于乙醇，熔点 106°C (anh)。



2 L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计及 60cm 分馏柱接蒸馏用的冷凝器，接有侧管的分液漏斗，供分离水及回料之用（分馏脱水装置）。

烧瓶中加入 1.1kg ($d 1.84$, 11mol) 浓硫酸，加热维持 $125 \sim 135^\circ\text{C}$ 、搅拌着、以不蒸馏的速度慢慢加入 990g (10.76mol) 甲苯（反应放热。应停止加热，反应温度过高使产品颜色加深），前 3/4 甲苯可以方便地加入而很快磺化，后 1/4 甲苯磺化速度缓慢、并且甲苯有蒸馏并带出水分，继续反应直至很少或停止回流为止，此间共脱出水分 70 ~ 100ml，约 4h 可以完成。再保温 1h，放冷至 80°C （低于 75°C 就会析出大量结晶），趁热倾入于 800ml（精制用过）母液中^①，放置过夜，次日滤出，得粗品 1.9kg (98%) 含量 96%。 $\text{SO}_4^{2-} < 1.0\%$ ，干物质熔点 $102 \sim 104^\circ\text{C}$ ，外观灰色。

精制：以上粗品 1.9kg 加入至 1.9 L 水中^②，加热至 80°C ，搅拌使熔化，脱色过滤，加入 2 ml^③ 双氧水（27%）搅匀，放置过夜，次日离心分离母液，得成品。

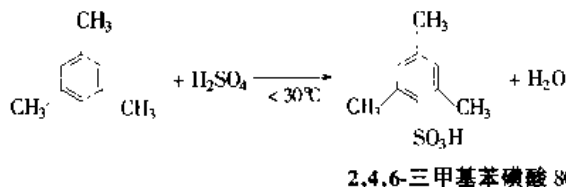
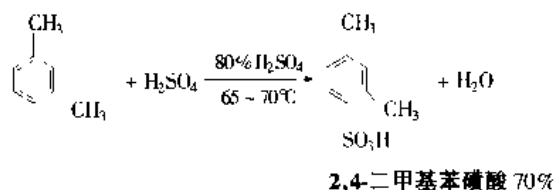
附注

① 这样多的母液是必须的，否则产品会结块，难以分离母液。

② 应该使用更多的水，增加一倍才好分离；应以全部母液处理反应物。

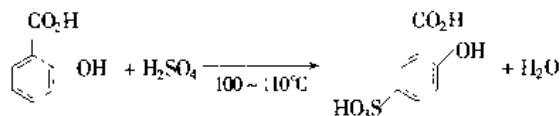
③ 双氧水不能多加，否则会使产品带有黄色。

间二甲苯与四倍重的 80% H_2SO_4 在 $65 \sim 70^\circ\text{C}$ 搅拌 10h 即发生磺化，加一些水后析出结晶，而邻、对位二甲苯在该条件下不磺化。1,3,5-三甲苯在室温可顺利进行磺化。



水杨酸与 2.5 倍重的浓硫酸混匀后加热 ($110 \sim 120^\circ\text{C}$) 得到磺基水杨酸。

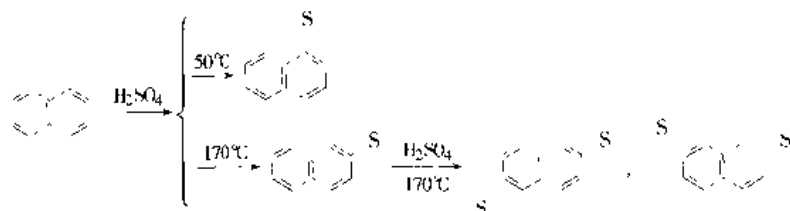
磺基水杨酸· $2\text{H}_2\text{O}$ 分子量 254.22，熔点 110°C



100 L 开口搪瓷反应罐中加入 105kg 蒸过的无色浓硫酸, 加热至 40℃, 不要碰壁、慢慢搅动、尽快地撒开加入 41.5kg (300mol) 工业一级白色的水杨酸, 随加即溶; 然后加热反应物至 70~75℃, 最后仍可能有少许未溶的颗粒, 此时磺基水杨酸开始析出, 停止加热, 放掉加热余汽, 用塑料膜封好反应罐, 防止散热及吸水。反应物放热升温可达 100~110℃, 8h 后温度自动下降至 60℃ (慢冷)。不要再降温! 用涤纶离心机袋甩除废酸至测 $\text{SO}_4^{2-} < 3\%$ 为止 (约甩 8~10h), 得粗品 (白色) 60~65kg (约 85%~90%), 含量 > 95%。

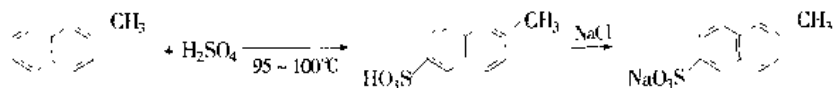
精制: 20 L 蒸馏水中加入 30kg 以上粗品, 用无铁及磺基水杨酸处理过的活性炭脱色过滤, 于 80℃ 水浴加热减压 (26~33kPa) 蒸发至开始析出结晶, 倾出放冷, 次日离心分离, 于 80℃ 以下烘干, 得成品, 注意防止风化及脱水。

萘及其同系物磺化反应的取代方位多取决于反应温度和时间; 萘在 60℃ 以下用浓硫酸进行磺化时, 只得到 α -萘磺酸, 在 100℃ 以上磺化, 能得到 90% 以上的 β -萘磺酸及 < 10% α -萘磺酸。多磺酸一般不会对、对位及迫位 (1,8-位) 发生, 而是在另一个环的疏开位置。



2-甲基萘与同等重的浓硫酸一起在 100℃ 加热可完全磺化, 甲基支配取代位置, 使磺酸基进入 6 位 (相当于甲苯的对位), 在 170℃ 脱水加热则进入 7 位。

2-甲基萘-6-磺酸钠

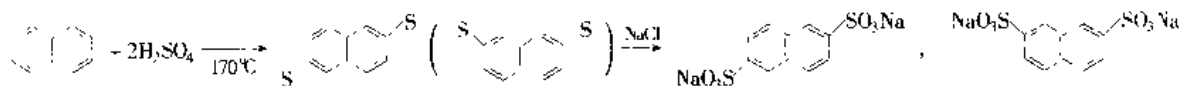


720 g (5mol) 2-甲基萘、维持 95~100℃, 将 720g^① d1.83 浓硫酸在搅拌下慢慢加入, 加完后于 95~100℃ 保温 8h, 稍冷, 倾入 1kg 碎冰中, 脱色过滤除去未反应的 2-甲基萘及其他, 清亮溶液加热, 搅拌下慢慢加入 350g (6mol) 食盐让它溶解, 冷后滤出。以 5% 食盐水冲洗, 乙醇洗, 干后得产品 980g (80%)。

附注:

①: 该硫酸数量磺化后剩余硫酸, 折算成 SO_3 含量为 56%。

2,6-萘二磺酸钠及 2,7-萘二磺酸钠



2 L 烧瓶中加入 200g (1.55mol) 精萘及 1kg 浓硫酸, 搅拌下加热至 130℃, 再于 170℃ 保温 5h; 次日倾入 1.5 L 水中 (放热!), 趁热加入 200g 精盐, 搅拌使溶, 再加入 1 L 饱和食盐水, 70~80℃ 搅拌, 保温 2h, 趁热过滤, 尽量滤除母液 (母液保留) 用热水浸洗一次, 再用热 50% 乙醇浸洗; 得 2,6-萘二磺酸钠。

精制: 用 6 倍热水重结晶。

母液在水浴加热至 60℃ 滤清, 放冷滤出结晶主要是 2,7-萘二磺酸钠; 将粗品溶于 2 倍水中, 冷后滤出; 再结晶一次, 用甲醇冲洗、风干。

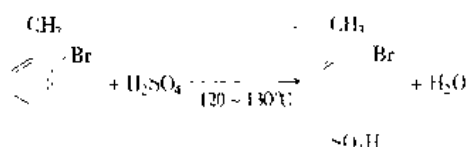
联苯在超过理论量一倍的浓硫酸中磺化, 得到联苯-4-磺酸。



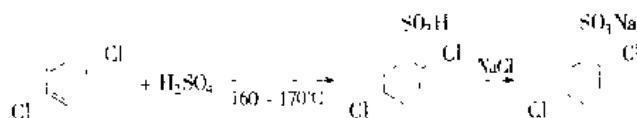
联苯-4-磺酸钠 90%

卤苯不容易磺化，甚至在较低的温度下和浓硫酸作用就能生成多磺酸（非同环）。为了制取一磺酸则使用溶剂以溶解反应物，获得较低的反应温度和稀释磺化剂。常使用的溶剂为冰乙酸、四氯化碳。磺化剂如：浓硫酸或氯磺酸。

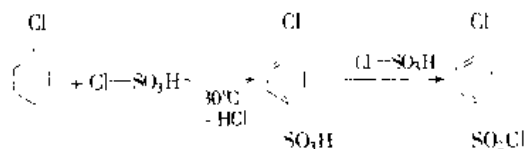
卤苯、卤原子的未共用电子对参与苯环的共轭，磺化主要在对位引入，其次是邻位。卤原子的拉电子性质使磺化比前边提到的其他第一类取代基芳烃的磺化要困难些；使用浓硫酸要在 $>140^\circ\text{C}$ 及搅拌下进行；使用理论量或者稍多的氯磺酸在室温即可反应得到磺酸，与过量的氯磺酸反应得到磺酰氯。如羟基、烷基占主导时，取代位置依占主导的取代基



2,5-二氯苯磺酸及 2,5-二氯苯磺酸钠



50ml 浓硫酸中加入 37g (0.25mol) 对二氯苯，搅拌下加热至 170°C ，约 15min 反应完毕，对二氯苯消失，再搅拌下保温 0.5h（反应生成的水从弯管接冷凝器冷凝），冷至 100°C 以下，加入 8ml 水、混匀，即析出大量磺酸结晶，将反应物加入到 70ml 饱和氯化钠溶液中，即析出大量钠盐结晶，冷后滤出。以 10% 食盐水浸洗二次，干后得 50g (80%) 产物。

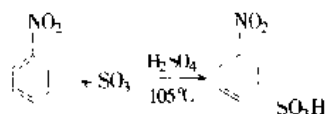
对氯苯磺酰氯 80%，熔点 55°C

(2) 第二类取代基芳烃的磺化 第二类取代基是拉电子基，它使苯环的电子云密度降低，使亲电取代反应变得困难，其影响的次序大致如： $\text{NO}_2 > \text{SO}_3 > \text{CO} > \text{CO}_2\text{H}$ 。为此，经常使用发烟硫酸磺化， SO_3 是更强的磺化剂，由于反应中没有水生成，可以 100% 地利用三氧化硫，还可以制取多磺酸（但不会生成四磺酸）并且彼此只在间位。

常使用的发烟硫酸有两种，一种是冰点最低、含 SO_3 18% ~ 20%；另一种是冰点较高，含 SO_3 40% ~ 50%，冰点 $35 \sim 36^\circ\text{C}$ ；45% 的发烟硫酸是焦硫酸 $\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_7$ ，故有最高熔点。

在使用发烟硫酸作为磺化剂，其用量为理论的 105% SO_3 ，为了减少废酸及后处理方便，应尽可能使用更高浓度的发烟硫酸。还可以把三氧化硫引入到反应物中，或者使用溶剂如：氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷、吡啶等，这样可以减少许多废酸。

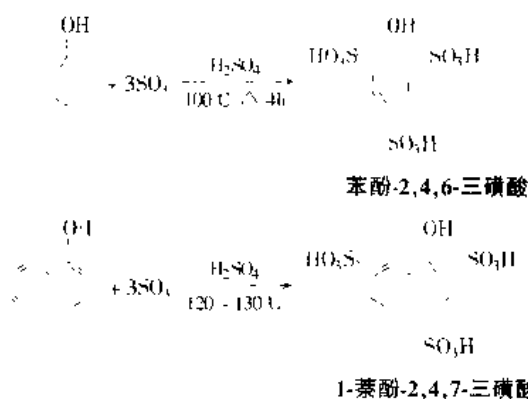
间硝基苯磺酸 分子量 203.17，熔点 48°C 。



6.6m 铸铁釜中加入 1.416 t 98% H_2SO_4 及 3.24kg (260kmol) 硝基苯，搅拌着、维持 $80 \sim 85^\circ\text{C}$ 于 4h 左右加入 3.6 t 65% SO_3 (290kmol) 发烟硫酸，加完后再于 $100 \sim 105^\circ\text{C}$ 保温 9h，收

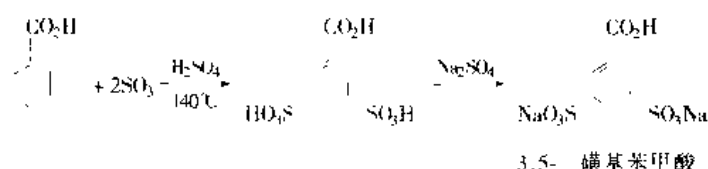
率 98%。

为制取多磺酸，在最容易磺化的酚的三磺酸制取中，也必须使用发烟硫酸。



向 1-萘酚引入一个磺酸基，得到 4-取代和 2-取代的混合物。二磺化在另一环位引入；较少的为 2,4-二磺酸。

苯甲酸尚比较容易磺化，用发烟硫酸在 140℃ 可以引入两个磺酸基。



蒽醌-2,6-二磺酸钠·2H₂O 分子量 448.3。

蒽醌-2,7-二磺酸钠·4H₂O 分子量 484.3。



10 L 烧瓶中加入 8kg (20% SO₃ 20mol) 发烟硫酸及 2.08kg (10mol) 蒽醌，混匀，安空气冷凝管及温度计，于电热套缓缓加热，最后维持 170~180℃ 反应 7h，取样能完全溶于水稍冷，在磺酸未结晶之前倾入 20 L 冷水中，趁热加入 3kg 细盐 (NaCl)，充分搅拌，此时 2,6-二磺酸钠析出。保持 50~60℃ 滤出结晶，为蒽醌-2,6-二磺酸钠。

滤液中再加入 2kg 细盐，加热至 90℃，充分搅拌。搅拌着、慢慢加入适量的溴酸钠（或溴酸钾）溶液^①，以除去溶液的红色，放置过夜次日滤出黄色羽状结晶。以 15% 食盐水洗一次，风干得粗品 1.0kg (20%)。

精制：1kg 粗品溶于 5 L 50% 乙醇中，脱色过滤，桔黄色溶液放冷。放置一周后，初析出的细小结晶由于溶解再结晶的过程而逐渐长大成为黄色柱状透明的结晶。滤出，稀乙醇冲洗，在经常翻动下于 40℃ 以下风干以免风化失水，得产品 700~800g (14%~16.5%)。蒽醌-2,7-二磺酸钠。

蒽醌-2,6-二磺酸钠的处理：

分离出来的粗品用水洗二次（洗去少量 2,7-二磺酸钠），然后用水重结晶，得灰黄色细小片晶。

附注

① 只能用溴酸钾（或钠）氧化，才能去掉红色物质。使用氯酸钠（或钾）则要慢得多。

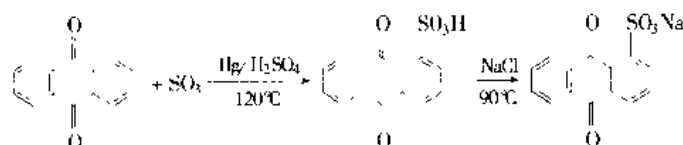
② 汞盐的存在对于磺化取代位置的影响 第二类取代基的芳族化合物在汞盐存在下用

发烟硫酸磺化，磺酸基不按通常的规律进入间位，而是进入它的对位。如：苯磺酸与 20% SO_3 发烟硫酸在 $170 \sim 190^\circ\text{C}$ 磺化时，得到间苯二磺酸；当有汞盐存在，不但催化反应，而且得到的产物是对苯二磺酸和间苯二磺酸的混合物，硝基苯在汞盐存在下磺化，得到对硝基苯磺酸。

蒽醌在没有催化剂存在下磺化时，主要得到 β -磺酸；而有汞盐存在时则完全为 α -磺酸；进一步磺化仍取代 α' -位置，结果得到 1,5-二磺酸和 1,8-二磺酸的混合物，汞盐存在也加速了氧化副反应。

蒽醌的一磺化，使用了相当过量的蒽醌，未反应的蒽醌回收重新使用。按消耗了的蒽醌计算，磺化的产率 70%。

蒽醌-1-磺酸钠· H_2O 分子量 328.27，从水中得淡黄色片状结晶。磺酸的熔点 214°C (218°C)。



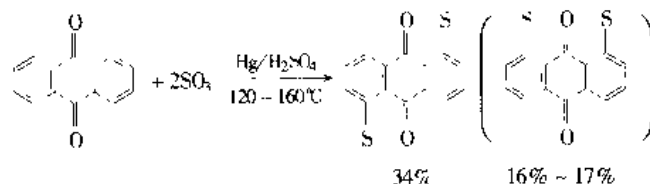
15 L 烧瓶中加入 6.3 kg (20% SO_3 15.6 mol) 发烟硫酸，45 g 硫酸汞，加热至 60°C 使溶解，加入 6.2 kg (30 mol) 蒽醌，摇匀后开始加热，于 120°C 保温 3 h。冷后加入到 18 L 冷水中，滤除未反应的蒽醌，并以热水冲洗二次或浸洗。洗液与滤液合并，加热至 90°C ，搅拌下加入 2.5 kg 精盐，充分搅拌，冷至 40°C 滤出结晶。以 5% NaCl 洗二次，再乙醇冲洗，风干后得 2.7 kg (54%) 产物。

精制：湿品含干物质 2.4 kg (5.5 kg 湿) 溶于 70 L 沸水中，以 Na_2CO_3 中和至 $\text{pH} = 6$ ，脱色过滤，冷至 $40 \sim 45^\circ\text{C}$ 种晶^②放置过夜，次日滤出结晶（母液重复使用），用乙醇冲洗，风干。

附注

① 回收的蒽醌 3.75 kg，干后仍用于反应，蒽醌过量太多，应只用稍过量。

② 经常过冷，为得较大结晶，在适当温度种晶。



① 芳胺的烘焙磺化法 芳伯胺的酸式硫酸盐在真空下加热 ($160 \sim 180^\circ\text{C}$)，能顺利地将磺酸基引入到对位；只当对位被其他基团占据时才在氨基的邻位引入。

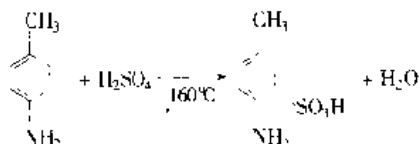
酸式盐是在使用前将伯胺加入到浓硫酸中配制好，或者在溶剂中配制，取得酸式盐结晶，干后再烘焙，烘焙磺化的产率可达 95%。也可以在硫酸溶剂中磺化。

这个反应实际上是酸催化下的重排；第一步是生成酸式盐；第二步是脱水生成芳氨基磺酸；第三步在酸催化下重排到邻位，由于高温、最后重排到对位；也可能直接重排到对位。

反应温度和真空度都很重要，如在常压烘焙，生成的水不能及时除去、又与空气接触，在高温下氨基的氧化会使反应物呈棕色或蓝色。

烘焙操作是在特制的加热器中进行，间歇式或连续式；实验室是在烧瓶中进行。为加热均匀而使用油浴、空气浴。虽然在真空下进行，也有氧化发生。硫酸也是氧化剂，使用纯净的酸式盐能得到较好的效果。氧化和胺的碱性有直接关系。

4-氨基-甲苯-3-磺酸，分子量 187.22。



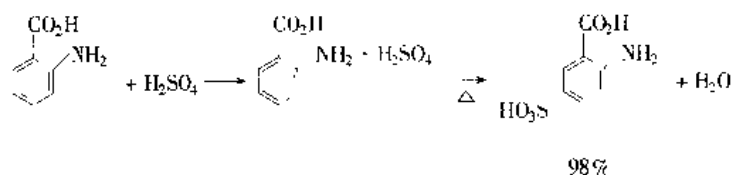
4.3kg (40mol) 对甲苯胺，搅拌下加入至 4.1kg (40mol) 浓硫酸中，搅匀，趁热加入至 10 L 烧瓶中（或倒入盘中冷后结块再加入），安伸入液面下的温度计^①及毛细管，弯管接冷凝器再接支管蒸馏瓶接真空系统。于 160~165℃油浴上加热、直至反应物固化^②，停止加热半小时（稍冷）停止真空。用热的苛性钠溶液将反应物溶解出来，过滤后用盐酸酸化。次日滤出结晶，冷水浸洗，风干后得产品 4.7kg (75%)。

附注

① 可不加温度计，用油浴温度控制即可

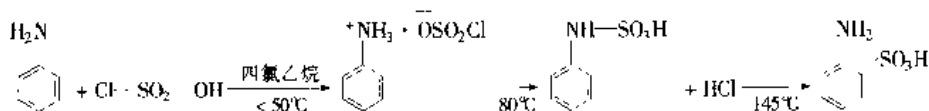
② 如有 SO_2 放出，表示有炭化，应及时停止加热。氧化和原料质量及真空度有关。在固化前应把毛细管拔出液面

邻氨基苯甲酸直接磺化时发生脱羧，但是在熔融邻氨基苯甲酸的硫酸盐时，得到高产率的 2-氨基-5-磺酸苯甲酸。



苯胺硫酸盐的烘焙磺化，磺酸基进入对位；在有机溶剂四氯乙烷（沸点 145℃）中的苯胺作用于氯磺酸，磺酸基进入邻位。

邻氨基苯磺酸 分子量 173.19。



100 ml 三口烧瓶安装机械搅拌、温度计、回流冷凝器和分液漏斗。

烧瓶中加入 40g（沸点 > 145℃）新蒸的无水四氯乙烷及 9.3g (0.1mol) 苯胺，搅拌下慢慢滴入 6.7ml (10g 0.103mol) 氯磺酸溶于 10g 四氯乙烷的溶液（反应放热以不超过 50℃为宜），反应物逐渐变浑而成为糊状，为苯胺氯磺酸盐。

用油浴缓缓加热，于 80℃左右放出大量氯化氢，当放出缓慢以后，再将反应物温度升至 120℃；然后回流 5~6h（沸点 147~148℃），稍冷，移入至 500ml 烧瓶中，水气蒸馏回收四氯乙烷。产品水溶液用 NaOH 中和至 pH ≈ 10，再水气蒸馏以蒸尽未反应的苯氨基磺酸水解出来的苯胺。

蒸发碱性反应液至 25ml，用热盐酸酸化至强酸性，冷后滤出邻氨基苯磺酸结晶，水洗，烘干，得产品 12g (70%)。

精制：用水重结晶。

2. 间接磺化（见磺酰氯）

四、亚 磺 酸

亚磺酸 ($\text{Ar}-\text{SO}_2\text{H}$) 通常是从磺酰氯还原制得，用作还原剂的有亚硫酸钠、锌粉，在

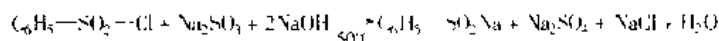
水介质中进行。为减少酰氯水解，是随着反应进行逐渐将酰氯加入的。反应如下式：



反应在 45℃ 左右进行，同时向反应物中添加苛性钠溶液以中和生成的酸，使反应物保持 pH8~9 的条件下进行。反应的结果是包括其他无机盐的亚磺酸钠溶液，为了分离，加入氯化锌溶液使亚磺酸成为难溶的锌盐析出，洗去其他无机盐，在悬浮液中用碳酸钠进行复分解，检查反应液的 pH=9 为终点。分离去碳酸锌，蒸发溶液得到产品。

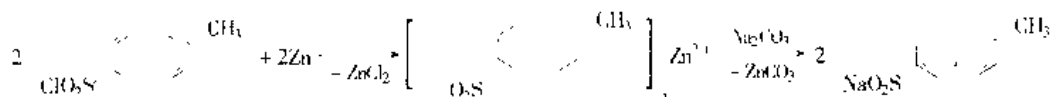
用锌粉还原也是和酰氯交替加入，反应温度 80℃，它直接生成锌盐。由于反应液中其他无机盐比上述方法少得多，可直接用苛性钠及碳酸钠复分解。

苯亚磺酸钠 分子量 164.17，白色棱柱状结晶，熔点 >300℃。



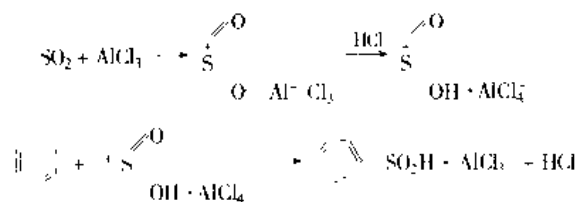
41.6kg (330mol) 亚硫酸钠溶于 250L 水中，加热至 50℃，搅拌并控制在 40~50℃ 3h 左右，慢慢加入 53kg (300mol) 苯磺酰氯，并同时加入苛性钠溶液保持反应物 pH≈8，以中和生成的酸，加完后再搅拌 2h。过滤，滤液用双氧水氧化过剩的亚硫酸钠（用品红作指示剂），搅拌着，向其中加入 ZnCl₂ 溶液以析出苯亚磺酸锌，离心分离，用水充分洗涤，最后用蒸馏水冲洗尽 SO₄²⁻。将锌盐悬浮在蒸馏水中，以 Na₂CO₃ 分解之。趁热分离去析出的碳酸锌，滤液冷后则苯亚磺酸钠盐析出，再水重结晶一次，收率 30%~40%，含量 >97%。

2-甲基萘-6-亚磺酸钠 分子量 229.34。



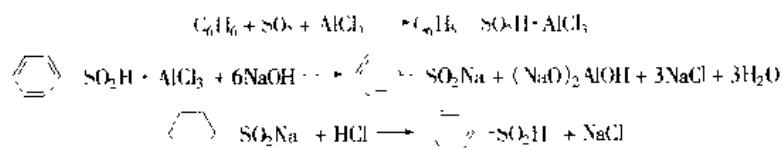
3 L 烧杯中加入 1.35 L 水加热至 80℃，于 10min 左右交替加入 90g (0.37mol) 2-甲基萘-6-磺酰氯及 56.7g (0.82mol) 锌粉；然后加热至 90℃ 搅拌 1h，加入 43ml 40% (0.6mol) 苛性钠溶液及 18g Na₂CO₃ 以除去锌盐，趁热过滤，滤液放冷，次日滤出，干后得产品 60g (62%)。

芳烃在无水三氯化铝存在下与 SO₂ 作用，反应之初通入些 HCl 是必须的，它参与了催化过程。三氯化铝与生成的苯亚磺酸生成络合物不再起催化作用，因此，三氯化铝的用量至少应是等物质的量的，在室温下进行，如下式：



复盐用水分解后再用 Na₂CO₃ 把亚磺酸钠与不溶的碱式碳酸铝分开。亚磺酸在水中的溶解度比其钠盐小得多，故可从亚磺酸钠的水溶液以盐酸酸化，则亚磺酸析出。

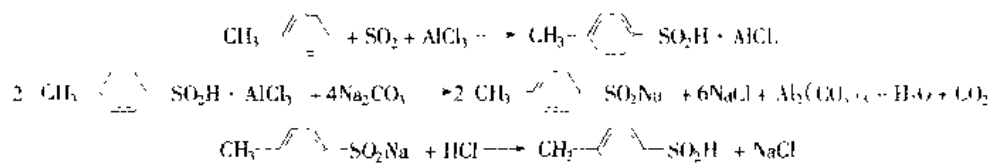
苯亚磺酸 分子量 142.17，微溶于冷水，易溶于热水及苯中，熔点 83~84℃，100℃ (d)。



5 L 无水苯中加入 2.0kg (15mol) 无水氯化铝，通入 50g 氯化氢，搅拌着通入 1.28kg

(约 20mol) 二氧化硫, 室温放置过夜, 次日倾入于大量碎冰中, 加入 2.6kg (65mol) 苛性钠溶于 10 L 水的溶液, 回流至苯亚磺酸-三氯化铝复盐的颗粒消失, 水气蒸馏回收本, 再通入 CO_2 使铝盐沉去。过滤, 蒸发、冷却, 以盐酸酸化, 得产品 1.7kg (80% 按 AlCl_3 计) 熔点 83°C 。

对甲苯亚磺酸 分子量 156.2, 熔点 $86 \sim 87^\circ\text{C}$ 。



10g (0.11mol) 甲苯、40g CS_2 、15g (0.11mol) 无水氯化铝, 冷至 -10°C , 通 HCl 5min, 然后通入 SO_2 约 2h, 放置过夜, 次日倾入于大量碎冰中, 加入碳酸钠直至至碱性, 水蒸气蒸馏回收 CS_2 , 趁热滤去碳酸铝, 沸水洗; 滤液及洗液合并, 蒸发至 150ml, 用盐酸酸化, 析出对甲苯亚磺酸结晶。得产品 16g (94%) 熔点 84°C 。

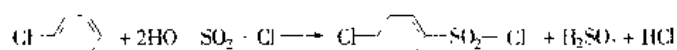
芳重氮盐溶液在少量铜粉催化下, 与亚硫酸 (通入 SO_2) 作用, 得到芳亚磺酸。

五、磺 酰 氯

1. 芳香磺酰氯

芳磺酰氯用氯磺酸直接引入是最方便的方法, 反应分两步进行: 第一步引入磺酸基; 第二步, 与过量的氯磺酸作用而酰氯化; 所以, 制取芳磺酰氯理论上要用 2 分子的氯磺酸, 而实际上至少要用 2.5~3 分子, 并要加热一定时间才能使第二步反应完全。为此, 一般都要在反应以后升高温度保持一定时间, 都能得到较好的产率。萘及其他稠环化合物不能依此法制取一磺酰氯, 因为它们第二步酰氯化之前便在芳环磺化生成了多磺酸。

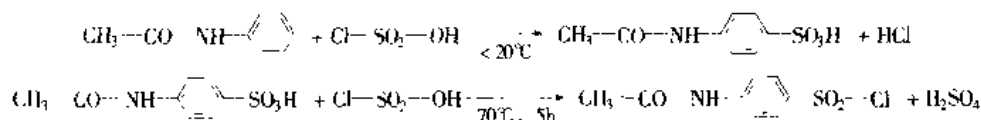
对氯苯磺酰氯, 分子量 211.07, 熔点 55°C , 沸点 141°C (2kPa)。



50 L 搪瓷反应罐中加入 35kg (约 20 L 300mol) 氯磺酸, 水冷却保持 30°C 以下, 慢慢加入 11.2kg (100mol) 氯代苯 (反应放热, HCl 用水吸收), 加完后再搅拌 1h, 再于 2h 左右将反应物加热至 70°C 搅拌 4h, 冷后加入至大量碎冰中, 充分搅拌, 氯苯磺酰氯结晶析出, 离心分离, 冰水洗, 风干, 得粗品 17kg (80%)。

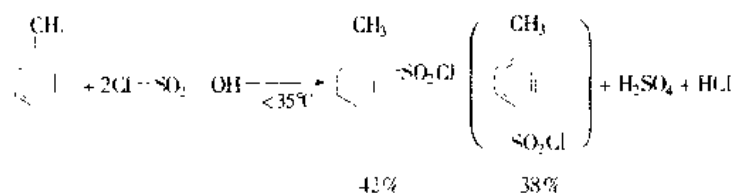
精制: 用苯结晶, 熔点 $52 \sim 54^\circ\text{C}$ 。

使用太少的氯磺酸或是加料次序颠倒 (后加氯磺酸), 则可能产生砒。所以, 一定要把反应底物向氯磺酸中加入。

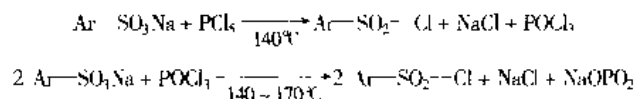


对乙酰氨基苯磺酰氯

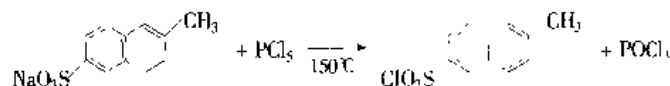
又如: 使用氯磺酸制取酰氯。



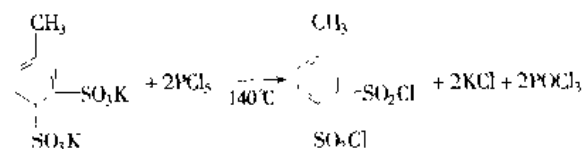
间接方法,从干燥了的芳磺酸钠(或钾)与氯化剂共热,能顺利完成磺酸的酰氯化;如与 PCl_5 共热至 $160 \sim 140^\circ\text{C}$ (由于生成 POCl_3 而沸点下降) 反应 5h; 或与过量的 POCl_3 共热 8~10h, 也能得到较高产率的磺酰氯。为了反应完全, 钠盐的干燥、粉碎及搅拌是必须的, PCl_5 的用量为理论的 1.2 倍。如果使用更多的 PCl_5 , 对于反应并没有明显好处, 只是停留在第一阶段。



2-甲基萘-6-磺酰氯, 分子量 240.69, 熔点 95°C 。

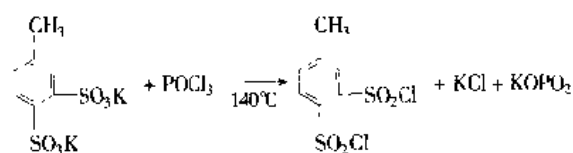


245g (1mol) 2-甲基萘-6-磺酸钠粉末及 100g POCl_3 , 再加入 300g (1.5mol) 五氯化磷, 于 $140 \sim 160^\circ\text{C}$ 油浴上回流 2h, 回收 POCl_3 后加入到大量冰中, 充分搅拌直至结晶, 在冰水中放一会儿, 滤出, 风干后得到几乎理论量的酰氯。熔点 $80 \sim 90^\circ\text{C}$; 用两倍氯仿重结晶, 收率 50% 熔点 $92 \sim 95^\circ\text{C}$ 。



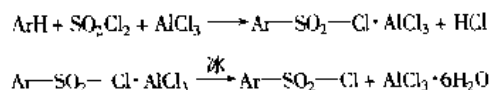
它单独用 POCl_3 也能取得良好的效果, 三氯氧磷要很大过量, 反应完后回收。

甲苯-3,4-二磺酰氯 分子量 289.14, 熔点 110°C 。



5 L 烧瓶中加入 2.6 L 三氯氧磷, 分若干次加入 1.33kg (4mol) 甲苯-3,4-二磺酸钾盐, 摇匀后于 140°C 油浴上回流 8h, 回收三氯氧磷后加入于大量冰水中, 充分搅拌, 用碎冰(水)洗几次, 滤出, 风干后用无水苯溶解, 沉降不溶物, 小心倾出分离, 再用石油醚冲析出来, 滤出结晶, 风干, 收率 70%, 熔点 $107 \sim 109^\circ\text{C}$ 。

二氯硫酸(SO_2Cl_2) 在无水三氯化铝作用下与芳烃作用制取芳磺酰氯并无更大优越性, 它消耗大量(等物质的量的)三氯化铝; 在应用此法的情况完全可用氯磺酸代替。

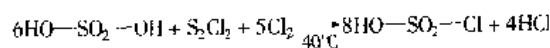


2. 脂肪族磺酰氯

脂肪族磺酰氯多从含硫化合物的氯化方法制取, 如: S-烃基硫脲盐、硫醇及二硫化物等, 可用氯化法的方法制得磺酰氯, 反应在水或乙酸中进行, 水或乙酸提供氧, 也可使用硫酸提供氧。

氯磺酸是最简单的磺酰氯, 可以从硫酸-硫磺的氯化法制取, 硫磺首先与氯生成 $\text{Cl}-\text{S}-\text{S}-\text{Cl}$, 而后氯化(可能有二氯硫酸中间物), 最后生成氯磺酸。

氯磺酸 分子量 116.53, 在湿空气中发烟, 熔点 -80°C , 沸点 158°C , 相对密度 $d_{40}^{20} 1.76 \sim 1.77$ 。



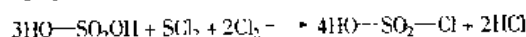
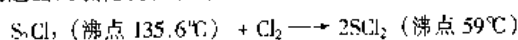
2L 三口烧瓶配置机械搅拌、插底的通气管、空气冷凝管^①接水吸收装置。

烧瓶中加入 1.25kg (12.5 ~ 13mol) 浓硫酸、0.5g 硫酸亚铁及 402g (3mol) 氯化硫 (S_2Cl_2)，反应物分层，保持 38 ~ 42℃，以 15 ~ 20ml/s 的速度通入氯气，反应终点是：分层的反应物完全溶入、反应粘度变小、冷凝器出现明显的草绿色。

分馏，收集 153 ~ 158℃ 馏分，得产品 1.4kg (75% 按硫酸计)^②。

附注

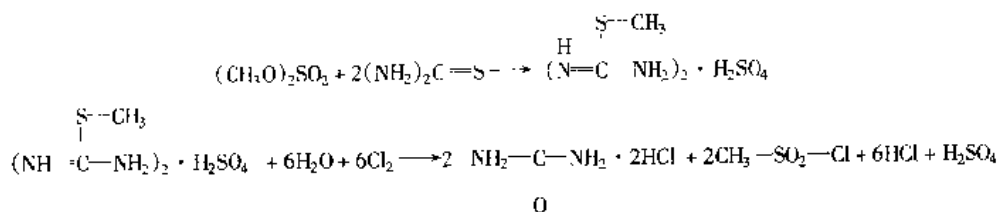
① 从侧面安装水冷凝器以回流逸出的氯化硫，能得到更好些的产率。



② 蒸馏的前馏分和剩余物用于下次合成。

(1) S-烃基硫尿的氯化 卤烃与硫尿作用很容易制得 S-烃基硫尿的盐；低温、在水溶液中，用氯仿或四氯化碳提取保护，生成的酰氯不被水解，在 < 5℃ 通入氯气至放热反应停止，直接得到酰氯。

甲烷磺酰氯 分子量 114.55，不溶于水，沸点 161 ~ 162℃，相对密度 d_4^{18} 1.4805，折射率 n_D^{20} 1.4573。



50L 不锈钢桶中加入 12L 水、24.6kg (320mol) 硫尿，加热至 50℃，维持 50 ~ 90℃ 搅拌着^①，慢慢加入 22.7kg (180mol) 硫酸二甲酯（放热！必要时外用水冷），加完后于 110 ~ 120℃ 保温 2h^②。稍冷，加入 15L 乙醇，充分搅匀，稍冷就析出结晶，乙醇洗一次，风干得 30kg (68%) 熔点 235℃ 产物。

50 L 搪瓷反应罐中加入 13.8kg (50mol) 上述之硫尿盐、38L 水，冷至 15℃ 以下，搅拌着通入氯气，10min 后加入 15L 氯仿，控制 < 5℃ 通入氯气至停止放热反应。维持 0℃ 以下通入空气以赶除多余的氯气，分取氯仿层，水层用氯仿提取一次，氯仿液合并。冰水洗，无水氯化钙干燥后回收氯仿，减压蒸馏，收集 80 ~ 100℃ (16kPa) 馏分，得 7.5kg (65%) 产物。

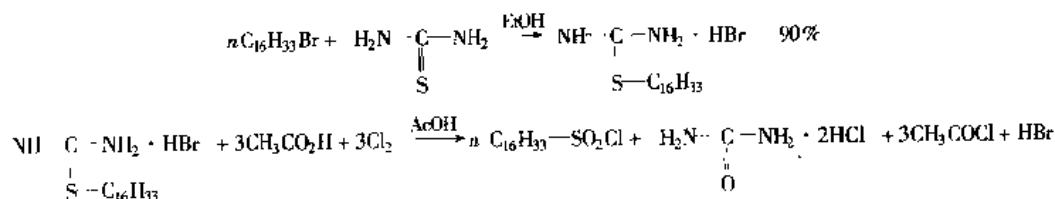
附注

① 以 40 ~ 50℃ 为宜。

② 如果在反应后放冷，可不必保温。

S-烃基硫尿盐在冰乙酸中的氯化，由于无水，反应温度可以稍高。

正十六烷基磺酰氯 分子量 324.93，白色针状结晶，不溶于水，易溶于氯仿及甲苯中，熔点 56 ~ 58℃。



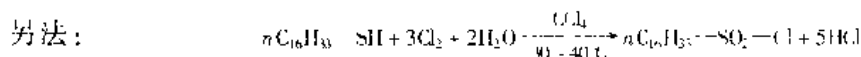
2L 三口烧瓶安装机械搅拌、插底的通气管、出气管及温度计及水浴冷却。

烧瓶中加入 191g (0.5mol) 粉碎的 S-十六烷基硫尿溴氢酸盐及 1L 冰乙酸，搅拌并控制

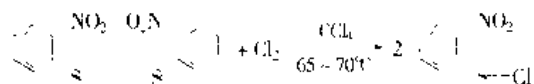
30~50℃通入氯气(吸收很好),随着反应其盐逐渐消失成清亮溶液;继续通氯,有结晶逐渐析出(尿素的盐酸盐),直至烧瓶空间充满黄绿色,表示氯已通够,继续通入10min,再搅拌10min。以2倍冰水冲稀^①,滤出,冰水冲洗2次,风干后得160g(98%)熔点56~58℃产物。

附注:

①在冰水处理前应先回收乙酰氯及乙酸。

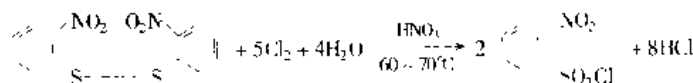


(2) 硫醇及二硫化物的氯化 硫醇先被氧化成二硫化物,二硫化物在非质子溶剂及无水条件, I_2 催化下与氯作用,生成硫的氯化物;在水介质中则发生氯氧化,生成磺酰氯:



氯化邻硝基苯硫 98%, 熔点 75℃。

邻硝基苯磺酰氯 熔点 66℃。

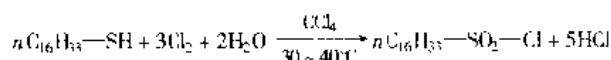


3L 三口烧瓶配机械搅拌、插底的通气管及温度计,回流冷凝器接水吸收装置,外用水浴。

烧瓶中加入 200g (0.65mol) 二硫代-2,2'-双硝基苯, 1L 36% 盐酸及 200ml 硝酸(d 1.42), 搅拌着, 以 2 泡/s 的速度通入氯气, 同时慢慢加热反应物至 70℃。约 30min 后二硫化物熔化, 溶液为橙红色, 保持 70℃继续搅拌、通气 1h, 趁热倾出清液, 用热水洗 2×300ml, 冷后凝固, 尽可能除去水分。用 140ml 冰乙酸热溶解, 过滤, 冷后结晶, 滤出, 用 1L 冷水洗, 加入 10ml 氨水中和任何酸性, 滤出, 水洗, 风干后得浅黄色产品 240g (84%), 熔点 64~65℃。

注: 此合成中氯的来源是硝酸的氧化盐酸产生的

正十六烷基磺酰氯

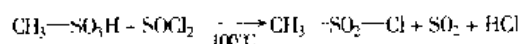


5L 三口烧瓶安装机械搅拌、插底的通气管、温度计及回流冷凝器接导出管, 外部用水浴冷却。

烧瓶中加入 2.5L 四氯化碳及 261g (1mol) 正十六硫醇, 搅拌使溶, 再加入 2L 水, 搅拌并用水冷却控制 30℃左右, 从气体分散头通入氯气至饱和 (3ml/s) 约 6h 可以饱和。再通 1h, 分出下面有机层。以无水氯化钙干燥后回收尽四氯化碳, 得粗品 320~335g (95%~98%)。

(3) 磺酸的酰氯化 磺酸与无机酰氯(氯化剂)共热得到磺酰氯

甲烷磺酰氯 分子量 114.55, 沸点 161~162℃, 相对密度 d_4^{18} 1.4805, 折射率 n_D^{20} 1.4573

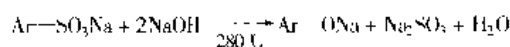


1L 三口烧瓶安装机械搅拌、回流冷凝器及分液漏斗, 外用油浴加热。

烧瓶中加入 152g (1.5mol) 甲烷磺酸, 加热至 95℃, 搅拌着, 于 4h 左右滴入 236g (2mol) 二氯亚砷, 加完后再搅拌下回流 4h, 在油浴 < 110℃减压回收未作用的二氯亚砷, 减压分馏, 收集 64~66℃ (2.7kPa) 馏分, 得产品 122~143g (71%~83%)。

六、磺酸钠盐的碱熔（磺酸基被羟基取代）

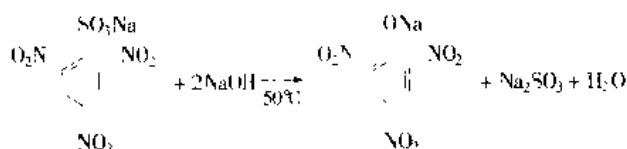
磺酸钠盐的碱熔融是磺酸基被羟基取代的亲核反应，芳核碳原子 C—S 的有效正电荷愈大（受拉电子的影响），就愈容易被羟基取代；推电子基的影响使这种取代困难。



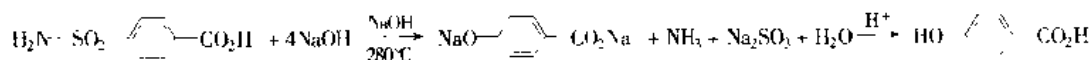
理论上，一摩尔的磺酸钠的碱熔融反应要两个摩尔苛性钠，但由于反应中析出亚硫酸钠结晶，为了搅拌不得不使用更为过量的苛性钠。由于直火加热，如果搅拌不好、由于局部温度过高、酚钠在高温下可能焦化或自燃。

KOH（熔点：360.4℃），因苛性钾原料多含 10% ~ 14% 水，它在不高的温度就能熔化（< 120℃），为了反应也可以向苛性钠中添加一些苛性钾，苛性钾是更强的碱，有利于取代，但是一般不用。

取代的难易和芳磺酸的其他基团的性质有关，它影响到芳核碳原子 C—S 的有效正电荷，如：2,4,6-三硝基苯磺酸钠，芳核碳原子有很大的有效正电荷，当与 NaOH 稀水溶液共热，很容易完成羟基取代得到三硝基酚。



对羟基苯甲酸 分子量 138.12，微溶于冷水，易溶于热水，热乙醇中，熔点 214.5 ~ 215.5℃。



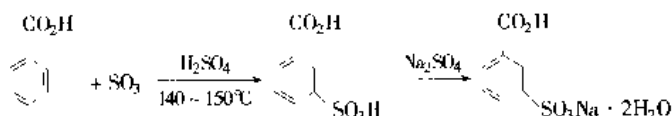
20L 容积的铁锅中加入 3kg 苛性钠及 1kg 40% NaOH（共 85mol）于文火上加热至 280 ~ 285℃^①，分几次撒开加入 2.1kg（10mol）对磺酰胺苯甲酸（生产糖精的副产物），有大量 NH₃ 放出，并形成泡沫，立即搅匀，由于亚硫酸钠生成，反应物呈黄绿色颗粒状。搅拌下加强热使反应物呈棕黄色糊状后立即从火上取下，搅拌使冷结成颗粒。从加磺酰胺至取下停止加热，仅历时 12min。用 6L 水^②加热溶解，以 30% H₂SO₄ 中和至 pH = 9，放置过夜或更长时间，滤除析出的结晶硫酸钠，并以少许冷水浸洗一次。滤液及洗液合并，再用硫酸中和至 pH = 3，中和时放出 SO₂。由于亚硫酸的还原作用，溶液由棕色变为淡黄，放几小时后滤出结晶，以冷水冲洗二次，风干后得粗品 900 ~ 960g（65% ~ 70%）熔点 211℃。

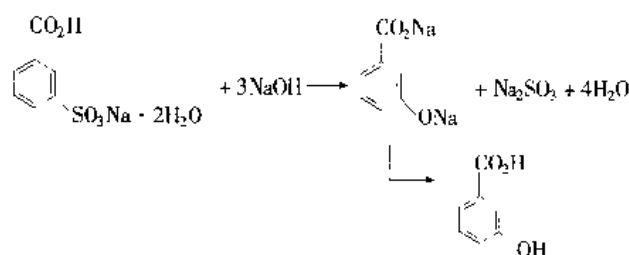
精制：用 8 倍水重结晶，产物熔点 213 ~ 217℃（2℃）。

附注

- ① 投料时熔融碱的温度以 280 ~ 285℃ 为宜，温度过高则使反应物着火分解，温度低则反应不完全
- ② 处理时的操作体积及放置时间都是很重要的

间羟基苯甲酸 分子量 138.12，微溶于冷水，易溶于热水，熔点 202 ~ 203℃，不溶于苯。





2L 烧瓶中加入 245g (2mol) 苯甲酸, 将 350g 50% SO_3 (2.18mol) 发烟硫酸分三次加入, 加第一次由于磺化放热就能把苯甲酸溶化; 稍事冷却, 加入第二次、第三次, 反应温度勿超过 140°C ; 最后于 $140 \sim 150^\circ\text{C}$ 保温 2h (实际上在 1h 就能磺化完全, 取 20 滴于 5ml 冷水中, 清亮, 0.5h 后出现稍浑; 又保温 1h, 以上情况无改善)。稍冷后加入 750ml 冷水中, 放热使反应溶液达 90°C 。搅拌下加入 550g (1.7mol) 结晶硫酸钠, 加热使成溶液; 放冷后滤出钠盐结晶, 用饱和硫酸钠溶液冲洗二次, 风干后得 510g (97%) 产物。

碱熔: 3L 容积铁锅中加入 500g (12.5mol) 苛性钠, 加热使熔化后, 分若干次加入上述全部之磺酸钠盐结晶, 约 0.5h 左右加完。加完后保持熔融保温 $1.5\text{h}^{(1)}$, 水汽泡基本消失, 稍冷倾出, 使溶于 1L 水中⁽²⁾。以 30% H_2SO_4 调至 $\text{pH} \approx 9$, 放置过夜。次日滤除结晶硫酸钠, 并用硫酸钠饱和冷溶液冲洗 2 次, 洗液与滤液合并; 加热至 90°C , 加入 1g 保险粉以还原色泽物质, 用 30% 盐酸酸化。冷后滤出结晶, 少量冷水冲洗一次, 得湿品 280g, 风干后得白色结晶 230g (83%), 熔点 $196 \sim 201.2^\circ\text{C}$ 。

精制: 2L 水加热至近沸, 加入以上全部湿品⁽³⁾, 再加入 10g 脱色炭, 加热至近沸, 过滤后放冷⁽⁴⁾, 次日滤出结晶, 风干后得产品 165g 熔点 $201.2 \sim 202.4^\circ\text{C}$ (含量 100.1% 计算含苯甲酸 0.76%, 成品实际含量 99.24%)。

如果该母液再使用一次精制上述全部湿品、得成品 220g (干, 80%), 熔点 $200.8 \sim 202.2^\circ\text{C}$ (含量 100.2%, 应用纯苯浸洗以除去苯甲酸)。

附注

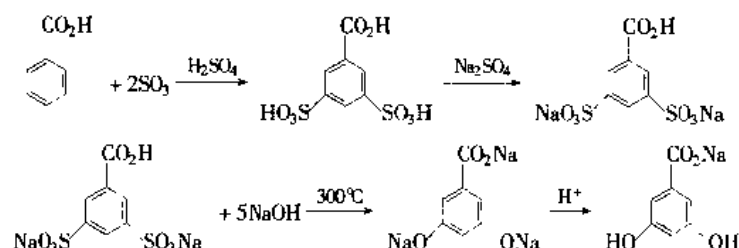
① 保温时间, 亚硫酸钠越来越多, 直至不再增多。

② 熔块崩解以后, 趁着还温热时 ($50 \sim 60^\circ\text{C}$) 过滤除去亚硫酸钠, 并以饱和亚硫酸钠或饱和硫酸钠溶液浸洗二次, 洗液与滤液合并后再以 30% H_2SO_4 中和。

③ 加热至 80°C 即可溶解, 溶液浑浊, 加入脱色炭以后可被吸附清亮。

④ 在放冷过程, 溶液仍出现浑浊 (不呈结晶)。

α -雷索辛酸 (3,5-二羟基苯甲酸) 含 1.5 结晶水, 分子量 181.14, 熔点 237°C (anh.)。



(1) 磺化 10L 烧瓶中加入 8kg (20% SO_3 20mol) 发烟硫酸⁽¹⁾及 1.22kg (10mol) 苯甲酸, 搅匀, 加热至 $140 \sim 150^\circ\text{C}$ 保温 6h。冷后倾入 5kg 碎冰中 (放热可达 90°C)。搅拌着、慢慢加入溶有 4.8kg 结晶硫酸钠的溶液 5L, 加完后搅拌几分钟, 放置待温度下降至 $35 \sim 40^\circ\text{C}$ 时离心分离, 并以冷的饱和硫酸钠溶液冲洗, 干后得 3 ~ 3.3kg (90% ~ 95%)。

(2) 碱熔 10L 容积的铁锅中加入 4.7kg (115mol) $\text{NaOH}^{(2)}$ 及 800ml 水, 直火上加热至 $290 \sim 300^\circ\text{C}$, 搅拌下、控制放热的反应温度 $290 \sim 300^\circ\text{C}$, 分若干次加入上面全部的二磺酸钠

(由于物料含水及反应产生水的原因而形成大量泡沫, 每次加入不要太多, 以防溢出), 加完后再 300~320℃保温 15min, 反应物呈棕色流体^③, 在保温时间 Na_2SO_3 结晶不再增加。将反应物倾于铁板上, 冷后用 6L 水溶化加热、搅拌至熔块崩解开, 放置过夜。滤除未溶的亚硫酸钠, 并以 1L 饱和硫酸钠浸洗, 得湿的 Na_2SO_3 3.2kg。

滤液及洗液合并, 再以滤除粗品的母液并入 2L (连续生产), 这样可以减少在滤除硫酸钠时造成的损失。用上面的废硫酸中和至 pH8~9, 约用废酸 6~7L, 放置过夜或更长时间。滤去析出的结晶硫酸钠, 并以出完粗品的母液冲洗一次, 共滤除结晶硫酸钠 10kg。滤液及洗液合并, 以浓盐酸^④中和至 pH≈3, 次日滤出粗品 (干后得 1.06kg) 熔点 230~233℃。

滤除粗品的母液用乙醚提取^⑤, 然后再用以提取粗品, 蒸除乙醚后得粗品 1.31kg (72%)。

精制: 1.31kg 粗品溶于 1L 热水中, 脱色过滤, 放冷后再冰冷, 滤出结晶。干后得产品 940g (52%) 熔点 234~236℃, 母液尚可回收 60g。

附注

① 发烟硫酸不足应该再增加 10%。

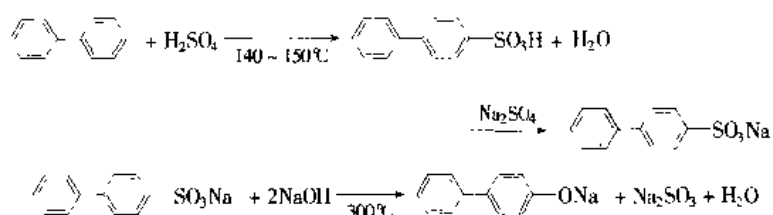
② 原先使用 3.2kg NaOH, 经常出现后来搅拌困难而引起酚钠在锅底自燃; 使用 4.7kg NaOH 在最后也能很好搅拌而不致结块。

③ 反应温度决定反应物的颜色。

④ 要用盐酸! 如用废酸中和, 产品析出不完全。

⑤ 如果用该母液去溶解碱溶反应物, 可以避开乙醚提取。

4-羟基联苯 分子量 170.21, 熔点 164℃。



1L 三口烧瓶中加入 250g (2.5mol) 浓硫酸, 搅拌下加热至 110℃, 维持 110~120℃搅拌着, 分三次加入 250g (1.62mol) 联苯^①, 第一次加入 1/3 反应物有较长时间的分层 (约 0.5h), 待其进入反应成均一溶液, 其后的两次才能比较快地进入反应 (反应放热), 待全进入反应后再于 120~130℃保温 2h。

稍冷, 加入 1.0L 水中, 加热至沸, 搅拌下慢慢加入用 150g 食盐配制的饱和溶液 (或用 185g Na_2SO_4 或 420g $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$)。再加热至沸, 放冷。次日滤出细小的钠盐 (最后很难滤干), 水冲洗二次, 风干后粉碎得 430g。

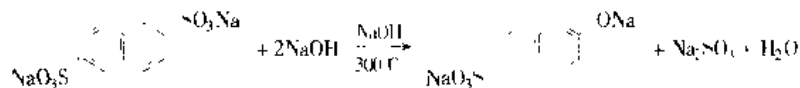
于 1L 容积的铁锅中加入 500g (12.5mol) 苛性钠 (少加些水), 熔融后将上述之磺酸钠分若干次加入, 继续加强热使较为于固的反应物熔成流体、糊状, 颜色也变为黄绿色, 出现亚硫酸钠结晶物在糊状流体中。再保持 10min, 反应物的颜色有些变棕。倾出、冷后打碎, 使溶于 2.5L 水中, 加入上面全部之废酸, 有少许未溶物为未碱熔之磺酸钠。稍冷后过滤 (过滤较慢), 滤渣用少量水冲洗、滤液与洗液合并, 加热至沸, 用盐酸酸化, 再加热 10 分钟, 否则不好过滤。冷后滤出, 水洗, 风干后得 340g (121%) 含无机盐。

精制: 首先用二甲苯提取三次 (粉碎): 1.1L、0.8L、0.6L, 提取液合并。加入 15g 脱色炭, 脱色过滤, 冷后滤出, 二甲苯冲洗, 风干得淡黄色结晶, 熔点 160~161.5℃。

附注

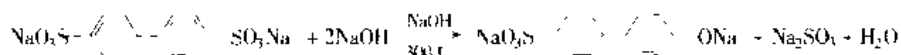
(1) 联苯的杂质首先被硫酸提取掉；硫酸变暗、联苯变得无色。联苯应一次加入，反应温度 125~130℃。更多的硫酸会导致另一苯环磺化。

2,6-萘二磺酸在碱熔时，由于磺酸基的影响，第一个磺酸基很容易被羟基取代；取代后则是羟基影响着第二个磺酸基的取代，它很难进行羟基取代。



2-羟基-6-萘磺酸钠（席夫酸）熔点 125℃

又如：



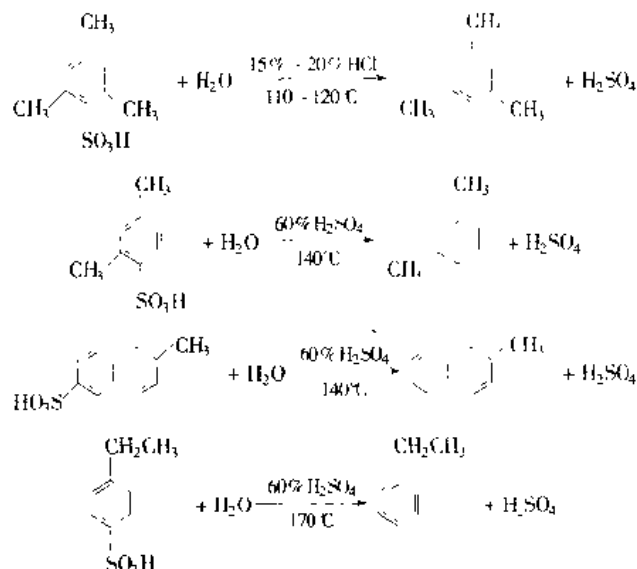
七、磺酸基的水解

芳磺酸基的水解是磺化的逆反应，常在稀硫酸中进行。水解速度和水解液的反应温度有直接关系，不同浓度的硫酸可以得到不同的沸腾温度。个别的，特别容易磺化和水解的也有用其他酸水解，以避免水解过程中的再磺化。

芳族磺酸在低于 40% H_2SO_4 中加热，反应只按水解的方向进行，作为水解的逆反应磺化几乎完全停止，但在此条件下的水解速度是相当缓慢的。当把水解液硫酸的浓度提高，磺化的速度可能比水解的速度增加的还要多，总的说来水解速度是增加了很多。当能随时把水解出来的芳烃及时脱离反应体系（水气蒸馏出并随时补充水），反应则以相当快的速度进行水解、蒸出脱离反应体系使水解进行到底。

磺酸基的氢取代，一般是愈容易磺化的，此磺酸基也愈容易氢取代。磺酸的硫原子与芳核碳原子 C—S 键的极化程度愈高、也愈容易受质子的进攻，水解也容易。

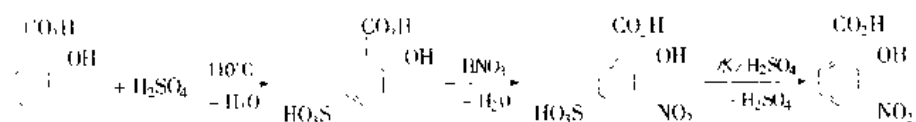
例如：



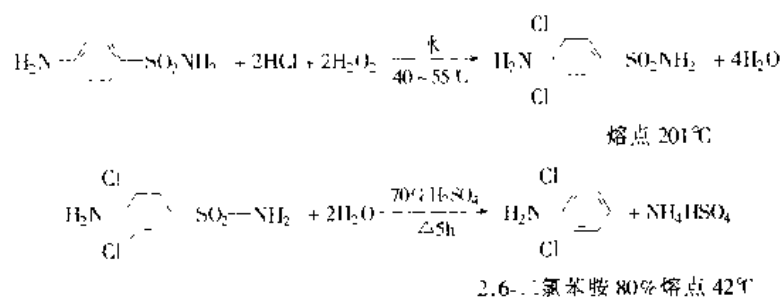
含其他第二类取代基的磺酸，它们的水解要困难得多，要在更高的温度下才能使磺酸基以较快的速度水解，作为水解的逆反应——磺化，由于第二类取代基的存在，即使在 200℃ 的高温及高浓度的硫酸也能在回流中完全水解。

在分离异构物作为阻塞目的的后期处理，都涉及磺酸基的水解。例如，水杨酸在硝化

时，硝基主要进入羟基的对位；当将水杨酸磺化，羟基的对位被磺酸基占据，再引入硝基时，则只进入羟基的邻位，然后将磺酸基水解掉，制取 3-硝基水杨酸。



又如：

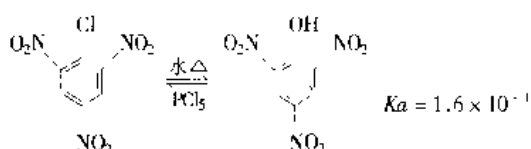


第十二章 硝基化合物——硝化及亚硝化

一、概 述

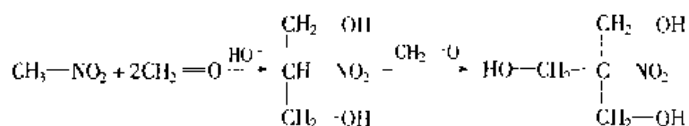
硝基化合物是重要的有机中间体，可用于合成染料、香料和炸药。它很容易用硝酸（或其他硝化剂）在芳核上进行亲电取代，还原后得到氨基化合物。硝基化合物大多数有较大的毒性。

硝基的电负性很强，硝基取代的苯环因诱导和共轭的影响使苯环的电子云密度降低，尤其使硝基的邻、对位更为降低；其表现为：①使亲电取代变得困难；②使邻、对位上的卤原子更为活泼而易于被 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR$ 等基团直接取代，如：2,4-二硝基氯代苯很容易和联氨反应制得2,4-二硝基苯肼；从硝基氯苯在压力下和苛性钠作用制得硝基酚。硝基取代的数目越多，卤原子就更为活泼，2,4,6-三硝基氯苯，氯的活泼性特别大，有某些反应像酰氯，所以也叫它苦味酰氯，它与水共热、氯立即被羟基取代生成苦味酸，



由于硝基的存在使酚的酸性增强；使芳胺的碱性减弱；许多硝基芳胺在水溶液中不生成稳定的盐。

硝基的拉电子效应使与之相邻的（脂肪） α -H 氢有很大的活性，容易以质子离去而具较大的酸性，硝基烷溶于苛性钠水溶液或得到钠盐结晶；在碱的作用下醛与硝基烷完成亲核加成，如：



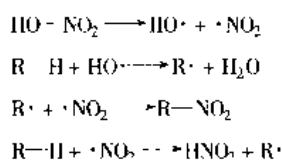
二、脂肪族硝基化合物

烷烃进行直接硝化时，由于同时发生氧化反应，产物甚为复杂；除简单的硝基烷烃外，很难得到纯净的硝基化合物；另外，烷烃的不纯也是造成产物复杂的原因。故多采用间接方法制取。

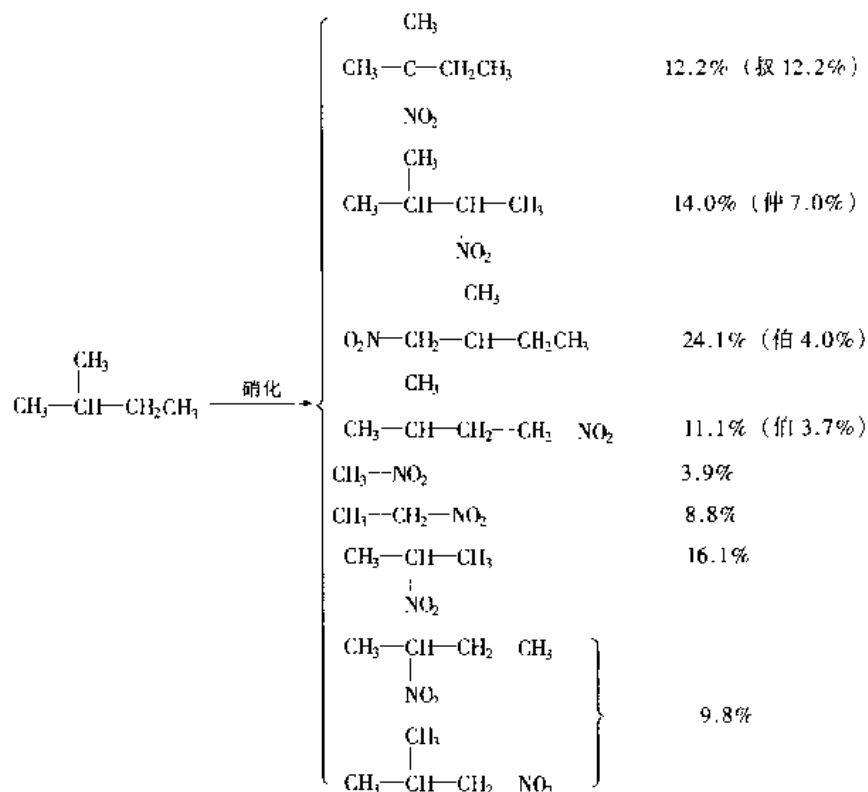
1. 烷烃的直接硝化

硝基烷烃是相当活泼的，在有机合成中占重要地位。烷烃的直接硝化，是将被硝化的低级烷烃（甲、乙烷）和硝酸（ d_{47} ）的混合气体在大气压下迅速通过 $250 \sim 600^\circ\text{C}$ 反应管，同时伴有热分解及氧化反应，除生成一系列的异构体外。尚有碳原子数目较少的硝基烷及氧化物（醇、醛、酮、羧酸、 CO 、 CO_2 ）。

烷烃的气相硝化是自由基反应。

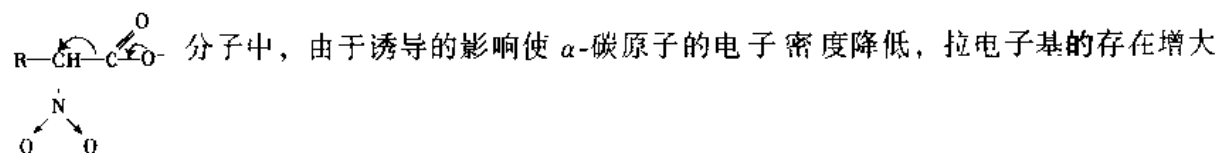
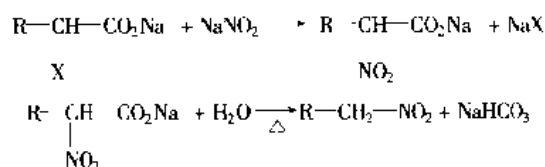


烷烃用稀硝酸硝化时，叔碳原子最容易被硝化，仲碳次之、伯碳最难；从下例异戊烷的气相硝化的反应速度可以明显看出。



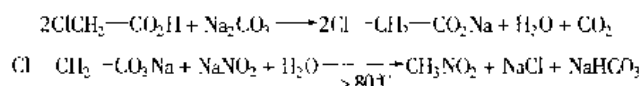
2. α -卤代羧酸的硝基置换及脱羧

α -卤代羧酸钠盐和亚硝酸钠水溶液共热，则卤原子被硝基置换，并同时脱羧，生成硝基烷烃。



此法制备硝基烷的产率不高，一般为 30% ~ 35%；但应用广泛、操作方便，产品纯度高。操作中可以将配制的混合物（ α -卤代羧酸钠及亚硝酸钠）溶液逐渐加入到加热着的反应容器内，以免由于反应太猛而溢出，最后分离或水蒸气蒸馏将产品馏出。

硝基甲烷 分子量 61.04，可溶于水 9% ~ 10%，冰点 -29℃，沸点 101.2℃，相对密度 d^{25}_4 1.1322。



20L 搪瓷桶中加入 2.85kg (30mol) 氯乙酸及 5L 水, 搅拌使溶解, 为了减少冷却操作, 用工业 Na_2CO_3 中和至 pH 约为 8, 约用 1.7kg (16mol) 碳酸钠^① 然后加入 2.07kg (30mol) 亚硝酸钠, 充分搅拌 (无明显热的变化) 将此溶液装入 15L 烧瓶中; 烧瓶配有伸入液面下的温度计及一粗的弯管接 100cm 球形冷凝器 (在生产中可把反应物逐渐加入到热的反应器内, 这样, 猛烈的反应就很容易控制) 在蒸汽浴上加热至 80°C 时, 立即停止加热, 反应逐渐开始猛烈进行, 并有大量 CO_2 夹杂有氨的气味冒出, 用水流冷却烧瓶是必要的, 可使反应缓和一些和避免溢出, 减少产品被气体带走。约 15min 后反应缓和, 再开蒸汽加热至很少有馏出物, 即可认为反应完全 (约半小时) 分出油层约 510ml, 水层以食盐饱和, 仍可回收 40ml, 以无水氯化钙干燥后分馏, 收集 $99 \sim 101^\circ\text{C}$ 馏分^②, 得产品 550g (30%)。

附注

① 在搅拌下撒开加入, 如果结块或搅拌不好就难以计算数量。

② 产品外观淡黄, 主要在 0.5°C 范围内馏出。

工业硝基甲烷来源于甲烷的气相硝化, 含硝基乙烷

依此法制取硝基乙烷、硝基丙烷等, 高沸点的硝基烷不能在反应中立即蒸出, 而是保温反应物, 冷后分出硝基烷烃, 产率都在 30% 左右。

伯碘烷、溴烷 (氯烷不反应) 与亚硝酸银作用亚硝酸银的用量只稍多于理论量。

1-硝基辛烷 分子量 159.23, 沸点 66°C (0.25kPa), 折射率 $n^{20} 1.4321 \sim 1.4322$ 。



500ml 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计、回流冷凝器及分液漏斗, 各出口配干燥管以防湿气。

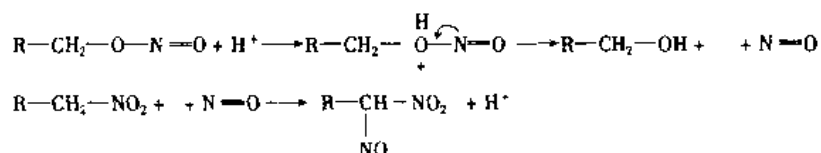
烧瓶中加入 0.75mol 亚硝酸银及 150ml 无水乙醚, 用冰盐浴冷却至 0°C , 开动搅拌, 保持 0°C 左右、于 2h 左右滴入 0.5mol 溴辛烷, 在 0°C 冰浴中搅拌 24h, 然后让其自行升至室温搅拌 24h, 直至清亮的乙醚液不含卤素 (加几滴反应液至醇的硝酸银溶液中不出现浑浊)^①。

反应完后滤除泥浆状银盐, 用 200ml 无水乙醚分两次洗^②, 滤液及洗液合并, 回收乙醚后减压分馏, 收集 $< 37^\circ\text{C}$ (0.4kPa) 以前的馏分 11.3g 占 14%, 是亚硝酸酯; $37 \sim 70^\circ\text{C}$ (0.4kPa) 馏分为中间馏分 6.8g; 最后收集 66°C (0.25kPa) 馏分, 得几乎无色的产品 59.6 ~ 63.6g (75% ~ 80%) $n^{20} 1.4321 \sim 1.4323$ 。

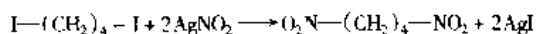
附注:

① 方法提出者指出, 达到试验为负性的反应时间: 伯正溴烷 24h/ 0°C 又 48h/ $26 \sim 28^\circ\text{C}$; 伯正碘烷 24h/ 0°C 又 34h/ $26 \sim 28^\circ\text{C}$

② 无水乙醚有吸湿性, 尤其在酸存在下会使亚硝酸酯水解成醇及亚硝基化合物, 使分离困难。可考虑用无水苯洗银泥, 如 1, 4-二硝基丁烷, 也可以用硫酸处理掉亚硝酸酯。



1,4-二硝基丁烷 分子量 148.13, 不溶于水, 熔点 $33 \sim 34^\circ\text{C}$, 沸点 $176 \sim 178^\circ\text{C}$ (1.7kPa)。



1L 烧瓶安装机械搅拌、回流冷凝器及滴液漏斗, 开口处配干燥管以防湿气, 操作避免直射光照射。

烧瓶中加入 1.1mol 亚硝酸银、300ml 无水乙醚，在冰盐浴中冷却至 0℃ 搅拌使亚硝酸银悬浮起来，然后将 0.5mol 1, 4-二碘丁烷于 3h 左右滴入，加完后再搅拌 2h，让它自升至室温搅拌 24h，检验清亮乙醚溶液卤素试验为负性反应为止。

过滤 AgI、用 200ml 无水苯洗，合并的溶液水浴减压蒸馏除尽溶剂^①，得粗品。

500ml 三口烧瓶中加入 200ml 浓硫酸，冰盐浴保持 0~5℃ 在搅拌下将粗品慢慢滴入^②，加完后再搅拌 10min。小心将反应物倾入于 1kg 碎冰中，充分搅拌，滤出产品并用冰水洗，风干后用甲醇重结晶（用干冰/二氯甲烷冷却，冷至 -70℃）得 30~34g（41%~46%）熔点 33~34℃。

附注

① 在水浴上加热勿让湿气进入。

② 用硫酸处理掉亚硝酸酯。

硝基烷还可以在二甲基亚砷或二甲基甲酰胺溶剂中使卤代烷作用于亚硝酸钠制取，粗品中主要副产物是亚硝酸酯，在酸作用下水解生成醇及亚硝酸；醇的沸点更接近硝基烷不易分开；可将硝基烷粗品在 0~5℃ 加入到浓硫酸中，亚硝酸酯分解为酸式硫酸酯及亚硝基硫酸，用碎冰稀释以分离出硝基烷，借以分离出纯的硝基烷。

更重要的副反应是亚硝酸将硝基烷亚硝化。
$$\text{R}-\text{CH}_2-\text{NO}_2 + \text{HNO}_2 \longrightarrow \text{R}-\underset{\text{NO}}{\text{CH}}-\text{NO}_2 + \text{H}_2\text{O}$$

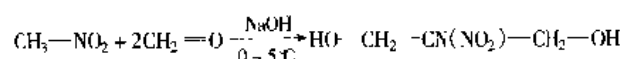
3. C-亚硝基的氧化

脂肪族或芳香族的 C-亚硝基化合物可以进一步氧化成硝基化合物，脂肪族的亚硝基化合物比较少见，亚硝基的氧化依反应物可用稀硝酸或其他氧化剂完成。

下面的例子是用氧化银作氧化剂，氧化银的产生是向碱性反应物中加入硝酸银水溶液，生成的氧化银直接氧化反应物中的亚硝基化合物，氧化银被还原成单质银，几乎定量地完成反应

2,2-二硝基-1,3-丙二醇 分子量 166.09，白色结晶，易吸湿，易溶于苯，熔点 145~148℃。

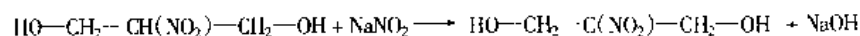
① 2-硝基-1,3-丙二醇。



5L 三口烧瓶安装机械搅拌、温度计及分液漏斗，外部用冰盐浴冷却。

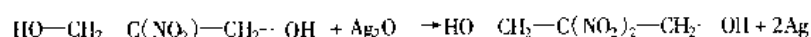
烧瓶中加入 350ml 40%（不能过量，否则生成三羟甲基硝基甲烷 4mol）甲醛，及 122g（2mol）硝基甲烷，冷却至 -5℃，搅拌下慢慢滴入（1 滴/s）80g（2mol）苛性钠溶于 350ml 水的溶液（尤其是开始时，放热很厉害，加几滴就要停下来）自始至终控制反应温度在 -5~-1℃（偶然也上升到 +2℃）约 4~5h 加完，加完后再搅拌 1h。后来的反应温度在 0~-1℃，温度太低反应物可能结块。

② 亚硝化



将 140g（2mol）亚硝酸钠溶于 200ml 水中，控制 0℃，搅拌下加入至上面的反应物中（可以较快地速度加入）加完后再搅拌 1h。

③ 氧化



680g (4mol) 硝酸银溶于 1.5L 蒸馏水中, 冷却至 0℃; 将上面的 0℃ 的反应物倾入此硝酸银溶液中, 加完后再搅拌 2h, 滤出还原出的白色银; 水溶液用乙醚提取 $5 \times 1.5\text{L}$, 提取液合并, 用无水硫酸钠干燥后回收乙醚, 最后减压 (-500kPa) 收尽, 残留物冷后析出结晶, 滤出, 得湿品 300g^① (产率 90%)

④ 精制 600g 粗品溶于 500ml 乙酸乙酯中, 脱色过滤, 减压回收乙酸乙酯至 1/2 体积, 冷后滤出结晶, 用二氯甲烷浸洗两次, 干后得成品 300g 熔点 $138 \sim 145^\circ\text{C}$ (含量 98%)^②。

母液再回收乙酸乙酯, 尚可得 200g 粗品。

附注

①. 所用原料为理论量, 这样的产率很好; 所谓湿品只是吸湿水分。母液再提取回收可提高产率。

②. 如果熔点低, 含量反而可能高, 这是因为氧化的不完全, 产品中含分子量较小的亚硝基化合物 (含量是用定氮的方法)。

三、芳香族硝基化合物

芳香族化合物的硝化可以利用多种不同的硝化剂, 不论反应原料的活性大小, 一般都能发生硝化作用。对于苯及其同系物、衍生物, 最常用的试剂为混酸 (硝酸 + 硫酸) 但对于某些活泼的化合物如: 水杨酸、苯酚等可单独使用稀硝酸硝化; 也有的可以使用乙酸、乙酸酐中的硝酸进行硝化。硝基正离子 + NO_2 是真正的硝化剂。

影响硝化反应的选择性、反应速度的因素是: ①产生硝基正离子的速度及其浓度; ②反应物取代基对于过渡态的稳定性及立体障碍的影响; ③反应温度; ④消去质子的速度, 一般地说, 消去质子是很快。

1. 硝化剂

浓硝酸作为硝化剂 $2\text{HNO}_3 \rightleftharpoons + \text{NO}_2 + \text{NO}_3^- + \text{H}_2\text{O}$ 由于硝化的进行, 硝酸被反应生成的水稀释, 硝基正离子的浓度降低到一定程度反应几乎停止。

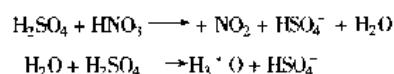
例如: 苯在 80°C 硝化, 当硝酸的浓度降低到 50% 时, 反应几乎停止; 又如: 苯乙酮在 5°C 硝化, 硝酸的浓度低于 70%, 反应几乎停止; 如: 苯酚在 10°C 硝化, 硝酸的浓度 $< 8\%$ 反应尚可进行。硝化不是可逆反应, 无水解发生, 硝化反应的停止是反应物中水的增加使硝化剂中硝基正离子浓度降低造成的; 为此, 在使用硝酸为硝化剂时, 要求有足够的浓度及很大过量, 以保证硝化和避免氧化。一般含第二类取代基的反应物硝化时, 最后的硝酸浓度应 $> 90\%$; 而含第一类取代基的反应底物硝化时, 如: 联苯、萘、酚类, 使用冰乙酸作溶剂, 只用稍多的理论量的浓硝酸; 更有的酚只用 $8\% \sim 45\%$ 的稀硝酸硝化, 分离及调正浓度后硝酸继续使用, 如水杨酸的硝化。

不同浓度的各种硝化剂 (硝酸和脱水剂组成) 最常使用的脱水剂是浓硫酸、乙酸酐, 有时也有使用发烟硫酸; 脱水剂的浓度及用量要适应产生硝基正离子的需要。

对于不活泼的芳族反应物, 其反应速度为: 硝化剂和芳香反应物各为一级, 硝化剂和反应物的结合是控制步骤; 对于活泼的中间产物, 相互结合是较快步骤, 反应速度只取决于硝基正离子的产生速度。不同浓度的混酸表现出不同的活性, 是由于硝基正离子的生成速度和浓度不同。

为了准确计量和充分利用硝酸, 作为脱水剂的硫酸的用量是很重要的, 依废酸中硫酸的含量大致相当于 $\text{H}_2\text{SO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 为 $68\% \sim 72\%$; 在这条件下, 硝酸可以充分利用, 其用量仅为理论的 105%; 也有使用相当大的过量的硫酸、发烟硫酸及硝酸, 这是个别情况。

浓硫酸 (d 1.83) 与硝酸 (d 1.50) 所配成的混酸是最常用的硝化剂, 混酸不是混合物, 而是反应产物, 可以从现象上观察到: ①放热; ②硝酸中的 NO_2 消失, 变为无色; ③混酸的蒸气压很低, 不像硝酸那样发烟。反应式如下:



总式: $\text{HNO}_3 + 2\text{H}_2\text{SO}_4 \longrightarrow +\text{NO}_2 + 2\text{HSO}_4^- + \text{H}_3^+\text{O}$

由于硝化反应生成的水而使 HSO_4^- 离子的浓度增加, 就使反应向左方移动, 而使 $+\text{NO}_2$ 硝基正离子的浓度降低; 在足够的浓硫酸中, 硝酸能 100% 地分解为硝基正离子, 下表是在不同比例的混酸中 HNO_3 离解为 $+\text{NO}_2$ 的比例变化。

$\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4\%$	5	10	15	20	40	60	80	90	100
$+\text{NO}_2/\text{HNO}_3\%$	100	100	80	62.5	48.8	16.7	9.8	5.9	1

硝化的反应速度及选择性与反应物的取代基、浓度、反应温度、硝化剂及反应介质、脱水剂的硫酸的浓度有关。混酸中硫酸的浓度在 90% 时, 硝化的反应速度有最大值。

2. 取代基对于硝化方位选择性的影响

在苯、甲苯、二甲苯的同系物的硝化反应中, 在使用硝酸-硫酸混酸的硝化中, 由于生成硝基正离子有足够的速度和浓度, 容易被硝化的反应物及强的硝化剂使取代反应的选择性较差, 取代基的定位效应不足以约束强亲电试剂的选择性; 这种情况, 经常是立体因素占主导地位。还发现, 在某些取代芳烃的硝化产物中, 有比其他亲电反应有更多的邻位产物; 例如: 甲苯的硝化产物中, 因为硝基正离子的自动定位效应, 邻硝基甲苯在产物中可高达

60%。第二类取代基如: $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\overset{\text{H}}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 取代的苯环, 硝基主要在间位引入, 也有不少邻位产物, 这同样是由于 $+\text{NO}_2$ 正电荷被核上取代基的有负电荷的氧原子吸引, 故邻位取代也占不少比例见表 12-1。

表 12-1 不同取代的苯环的硝化产物中异构体的比例

取代基	<i>o</i> -	<i>m</i> -	<i>p</i> -	取代基	<i>o</i> -	<i>m</i> -	<i>p</i> -
$-\text{CH}_3$	53.9	4	42	$-\text{CH}=\text{O}$		72	
$-\overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3$	0	89	11	$-\text{CO}-\text{CH}_3$	28	68	0~2
$-\text{CH}_2-\overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3$	0	85	15	$-\text{CO}-\text{NH}_2$		70	
$-\overset{+}{\text{S}}(\text{CH}_3)_2$	4	90	6	$-\text{CH}_2-\text{CN}$	24	20	56~74
$-\text{NO}_2$	5~8	91~93	0~2	$-\text{CCl}_3$	7	64	29
$-\text{CO}-\text{Cl}$		90		$-\text{CF}_3$	6	91	3
$-\text{CO}_2\text{H}$	15~20	75~85	~1	$-\text{CH}_2-\text{NO}_2$	22	55	23
$-\text{CN}$	15~17	81~83	~2	$-\text{O}-\text{CH}_3$	30~40	0~2	60~70
$-\text{CO}_2\text{Et}$	24~28	66~73	1~6	$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	8	8.6	83.3
				$-\text{CH}_2-\text{Cl}$			62
				$-\text{CH}_2-\text{ph}$			70
				ph	24~26	1~2	62~64

3. 反应温度

硝化在一定温度范围内对异构物比例的影响虽然不是很大,但是在更低的温度下硝化,有较好的选择性,如:苯甲酸甲酯的硝化温度对于间位及邻位的比例有更大的影响,在 $<15^{\circ}\text{C}$ 硝化,间位产率达78%;在 70°C 硝化,间位产率只40%。氟代苯在低温硝化,对位产率有提高。

硝化是很大的放热反应,为了控制反应温度,是在一定范围内将配制的混酸逐渐加入至反应物中去,放出的热量用外部冷却除去,总之,硝化反应的热量变化是应该仔细注意的。

4. 副反应及注意事项

硝化的副反应最常见的是氧化反应,有机物的被氧化是放出 NO 、 NO_2 和大幅度升温,应及时处理和特别预防,所以在硝化反应完成后(特别是在使用过量的硝化剂时)应及时加入至冷(冰)水中处理;稀硝酸有更大的氧化性,也应及时分离和水洗。

使用混酸的硝化过程,尤其在硝酸不是太过量时,是很安全的。但是,在混酸配比及反应条件不当(硝酸较大过量)也可能发生氧化反应,如苯甲酸的硝化中曾发生过,加完料放置过长时间,结果发生了喷罐;所以,硝酸的用量、合理的硫酸配比以及反应温度是特别重要的,如果注意了这些,氧化反应及多硝化是完全可以避免的。

5. 硝化的实施

取代基可使芳核钝化或活化,根据这些变化选择硝化剂、和制定硝化的反应条件。

(1) 苯及同系物的硝化 苯与欠量的硝酸/硫酸在 $50\sim 60^{\circ}\text{C}$ 硝化(废酸中硫酸含量 $<65\%$)只得到硝基苯,不含二硝基苯。它的同系物——甲苯、乙苯、二甲苯等,使苯环的电子密度增加,更容易完成亲电取代。甲苯的甲基有较大的电效应和较小的位阻,甲苯硝化以邻位为多;乙苯的硝化产物邻位稍减、对位稍增加;叔丁苯有较小的电效应和较大的位阻,则主要得到对位。

使用混酸 $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ 进行的硝化反应在更低的温度下进行,或者使用相当于 $\text{H}_2\text{SO}_4\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (最后)数量的硫酸配制的混酸来硝化甲苯,反应仍是相当猛烈的。只要反应温度适宜,只进行硝化反应,这是由于硝化的反应速度大大超过磺化的反应速度(>10 倍)使用更弱的硝化剂可使选择性增加,如用硝基乙酰的硝化(必须用少量硫酸作催化剂)邻位产物有所增加,对位稍减少,如表12-2(G.C.分析)。

表 12-2 苯同系物硝化反应条件及产物分布

1.0mol 反应物	溶剂数量	混酸数量及比例	反应温度/ $^{\circ}\text{C}$	产物/%		
				<i>o</i> -	<i>m</i> -	<i>p</i> -
甲苯	80ml H_2SO_4	1.0mol d 1.5 HNO_3 40ml H_2SO_4	15	53.9	4	42.2
甲苯	200ml $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}^{①}$	1.0mol d 1.5 HNO_3 150ml AcOH	15	60	4.9	35.8
叔丁苯	200ml $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}^{①}$	1.0mol d 1.5 HNO_3 150ml AcOH	15	8	8.6	83.3
乙苯				46~50	2~4	46~51
苯乙酰				51	7	42

① 须加几滴硫酸作催化剂。

取代的甲基一般仍表现为邻、对定位,由于取代的甲基的电效应减弱及空间障碍增加,产物以对位取代占优势,反应仍很迅速,只用理论量的硝酸配制混酸,在较低的温度下

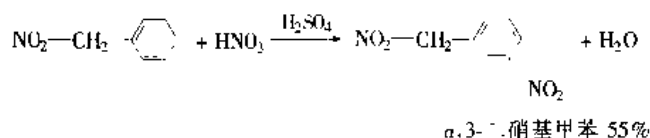
进行。

当苯环有一 CH_3 、 $\text{—CH}_2\text{—Cl}$ 、 —CHCl_2 、 —CCl_3 等取代基时硝化的产物邻、间、对位比率见表 12-3。

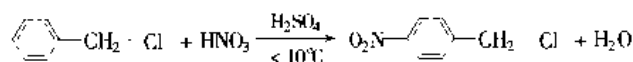
表 12-3 硝化产物的邻、间、对位的比率

反应物	产物/%			反应物	产物/%		
	<i>o</i> -	<i>m</i> -	<i>p</i> -		<i>o</i> -	<i>m</i> -	<i>p</i> -
$\text{C}_6\text{H}_5\text{—CH}_3$	58.5	4.4	37.1	$\text{C}_6\text{H}_5\text{—CHCl}_2$	23.3	33.8	42.4
$\text{C}_6\text{H}_5\text{—CH}_2\text{Cl}$	32.0	15.5	52.5	$\text{C}_6\text{H}_5\text{—CCl}_3$	6.8	64.5	28.7

硝基苄硝化时硝基主要进入间位。



对硝基苄基氯 分子量 171.5；从乙醇中得到针状结晶，熔点 71℃。



3L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计及分液漏斗，用冰盐浴冷却。

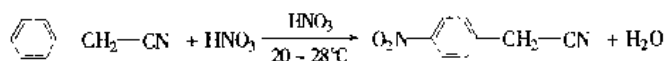
烧瓶中加入 762g (6mol) 氯化苄、搅拌着、控制反应温度 20~30℃^①，从分液漏斗慢慢滴入用 260ml (*d* 1.5 6mol) 硝酸及 500g 浓硫酸配成的混酸，在硝化过程中即有结晶析出，加完后再搅拌 1h，趁冷 20℃用玻璃布滤出^①，用冰水充分洗涤，再用 150ml 甲醇浸洗一次，干后得 600g (58%) 熔点 70~72℃。

附注

① 在 0℃以下硝化和在 25℃、70℃硝化、同样在 20℃分离对位产物，能得到同样的收率。

苄乙腈加入至浓硝酸 (*d* 1.5 98%~99%) 中硝化，制得对硝基苄乙腈；为防止氧化和水解，所用的物料比例是在反应最后剩余硝酸的浓度含量为 90% 以上，控制在低温硝化并及时完成后处理工作，以免冲稀后的氧化作用。

4-硝基苄乙腈 分子量 162.15，片状结晶，熔点 117℃。

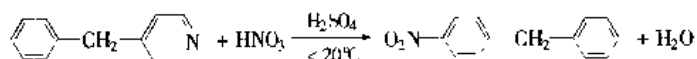


5L 三口烧瓶安装机械搅拌、温度计、分液漏斗及冰水浴。

烧瓶中加入 2.8kg (*d* 1.5) 硝酸，控制放热的反应温度在 20~28℃，搅拌着、于 1h 左右慢慢加入 468g (4mol) 苄乙腈 (1~2 滴/s) 反应放热，外观无变化，加完后再搅拌 3h，倾入于 6kg 碎冰中，温度不得超过 25℃，充分搅拌，滤出，冰水洗，风干后得 477g (74%)。

用 6V/W 乙醇重结晶精制，得产品 300g 熔点 116~117℃。

4-(4-硝基苄基)吡啶 分子量 214.22，淡黄色针状结晶，熔点 73~74℃。



10L 三口烧瓶安装机械搅拌、温度计、分液漏斗及冰水浴。

烧瓶中加入 2L *d* 1.8 浓硫酸、冰水浴中保持 <45℃、搅拌着、慢慢加入 2.55kg (15mol) 苄基吡啶。冰水浴冷却控制 20℃以下慢慢滴入用 960g (*d* 1.5, 15mol) 硝酸^①及 660ml 浓硫酸配成的混酸，加完后再搅拌 0.5h，倾入于 8kg 碎冰中，用氨水中和至强碱性，冷后倾去上

面水层,将下面的结晶块过滤,须长时间抽滤(24h)才能抽“干”,得产品 2.4~2.5kg。

精制:以上粗品用 21.70% 乙醇溶解,脱色过滤,长时冰冷后滤出结晶^①,干后得成品 1.2~1.4kg (37%~43%) 熔点 69~71.5℃。再用 0.3V/W 95% 乙醇重结晶一次,得 1.14~1.33kg 熔点 70.5~71.4℃。

附注

①) 硝酸的用量应增加到 1.025kg (16mol)

②) 母液中尚可回收 700g 粗品。

联苯很容易在冰乙酸中用硝酸硝化,不需任何脱水剂,硝酸也不必过量太多。得到以对位硝化为主的产物;对位 62%~64%,邻位 24%~26%,间位 1%~2%,未硝化的联苯 11%~12%。

2-硝基联苯 分子量 199.21,熔点 37.2℃,沸点 320℃、201℃(4kPa),相对密度 d 1.44。

4-硝基联苯 浅黄色针状结晶,熔点 114.5℃,沸点 340℃、224℃(4kPa)。



500L 搪瓷反应罐中加入 154kg (1.0kmol) 联苯,154kg 冰乙酸,加热至 80℃ 开动搅拌,再加热至 88℃,停止加热;慢慢从高位槽加入 82kg (1.3kmol) d 1.5 硝酸,维持放热的反应在 84~88℃ 于 6h 左右可以加完,加完后再保温搅拌 2h。稍冷至 70℃,倾入大量冷水中^①,充分搅拌,倾去水层,再用冷水洗一次,冷至 20~25℃ 离心分离出邻位油,并用甲醇冲洗(甲醇洗液用水析出邻位油与油合并)风干后得对硝基联苯 110kg (55%)。

邻位油 85kg (其中:联苯 26.6%~30.5%;邻-硝基联苯 57%~61%;对位 11%~15%) 减压分馏,第一次收集 180~184℃ (20kPa)^②;再分馏一次收集 180~183℃ (20kPa) G. C. 90%。分馏第三次收集 180~182℃ (20kPa) 馏分, G. C. 95%^③。

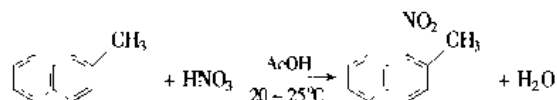
附注

①) 也可不加入到水中,让对位物从反应物中结晶出来,乙酸母液可考虑重复使用一次。

②) 要仔细分馏,蒸馏残液可加入到下次硝化的反应物中再作分离;回收的联苯用于下次的硝化。邻位油在 160~180℃ 水汽蒸馏并不能很好分离。邻位油经水汽蒸馏(160~180℃) 对位含量从 18% 下降至 10%~11%;如再作一次水汽蒸馏,对位含量可能要下降至 6%。

③) 填充柱色谱分不开邻、对位,要用毛细管柱子测试。

1-硝基-2-甲基萘 分子量 197.20,淡黄色针状结晶,熔点 81~82℃,沸点 188℃ (2.6kPa)。



10L 搪瓷桶中加入 6L 冰乙酸及 2.84kg (20mol) 2-甲基萘,加热溶解,搅拌下冷至 20℃,冰水冷却维持 20~25℃ 之间,搅拌着慢慢加入 1.4kg (d 1.5 22mol) 硝酸,加完后再搅拌 10min,放置过夜。次日加热至 80℃,放冷过夜,滤出结晶,水洗,干后得 2.4kg (64%)。粗品用 1.5V/W 乙醇重结晶进行精制。

(2) 卤代苯的硝化 卤原子致钝取代反应,氟的致钝最小,氟苯的活性近似于苯,卤原子使苯环致钝顺序为 $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl} > \text{F}$ 。

F、Cl、Br、I 的原子半径依次增大,似乎由于立体因素应该使邻位产物依次递减,但卤原子的外层电子的可极化性依次增大、以及硝基正离子 NO_2^+ 的自动定位效应,使得在邻位

取代产物依次有所增加, 碘原子的外层电子可极化性相当突出, 而使邻位占相当大的比例。

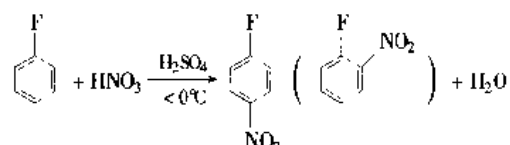
卤苯硝化产物中各异构物的比例如表 12-4 (G. C. 分析)。卤苯在硫酸中溶解很少, 硝化一半以后, 由于硝化物在酸中溶解 (溶剂化) 度大, 而使卤苯与酸在搅拌下乳化。不使用过量的硝酸 (1 比 1.05) 最后搅拌不长时间即可硝化完全。

表 12-4 甲苯及卤苯硝化的反应条件及产物分布

1.0mol 反应物	溶剂数量 d 1.8 H_2SO_4 ml	混酸比例		反应温度 ℃	异构物比例/%			产率/%
		H_2SO_4 ml	HNO_3 d 1.5		o -	m -	p -	
甲 苯	80	40	1.05M	15	53.9	4	42	87
氟代苯	80	40	1.05M	30	13.5	0.2	86.3	87
氯代苯	80	40	1.05M	30	27	—	72.6	98
溴代苯	80	40	1.05M	30	26 ~ 27	—	74	98
碘代苯	80	40	1.05M	30	35 ~ 37	—	63 ~ 65	90

表 12-4 中, 甲苯按相同卤苯的方法在 30℃ 硝化, 甲基推电子效应使硝化非常迅速, 以致混酸一经加入, 立即发生有如爆炸开来的猛烈反应; 把反应控制到 15℃, 反应仍很猛烈; 氟代苯、氯代苯的硝化也是相当猛烈的; 溴苯、碘苯的硝化比较平和。

对硝基氟代苯 分子量 140.10, 熔点 27℃, 沸点 206 ~ 207℃, 相对密度 d_4^{20} 1.3300, 折射率 n_D^{20} 1.5316。



2L 三口烧瓶安装机械搅拌、温度计及分液漏斗, 外用冰盐浴冷却。

烧瓶中加入 961g (10mol) 氟代苯, 保持 0 ~ -5℃、搅拌着、从分液漏斗于约 5h 滴入如下的混酸, 665g (10.5mol, d 1.5) 硝酸中慢慢加入 1.0kg 浓硫酸, 混匀, 冰冷备用。当加入 2/3 时, 为防止析出结晶, 加入 200mL 冰乙酸, 加完混酸后再搅拌半小时, 放置过夜^① (如在冬季的温度会析出结晶) 让它升至室温 (分出上面油层, 得 1.35kg) 搅拌下倾入碎冰中, 对硝基氟苯的结晶析出, 在 5℃ 左右滤出, 尽量抽尽油状物, 将结晶熔化后再放冷至 10℃, 这样生成大结晶, 能方便地倾去水分及油状物^②, 得产品 1.02kg (73%) 这样的产品已经很纯。

附注

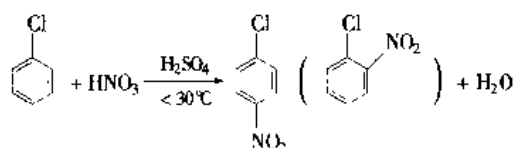
① 硝化反应非常迅速, 混酸一经加入, 立即反应, 不必过夜, 废酸中约含 71% H_2SO_4 、12% 乙酸、2.5% 硝酸、1% 对硝基氟代苯及 14% 水。

② 油状物的处理: 所有的油状物约 300ml、与 300ml 10% NaOH 于搅拌下回流 2h, 向反应物中加入 300ml 热水, 分出油层倾入于碎冰中, 析出结晶, 趁冷滤出 (滤尽油状物, 油状物可连续用此法处理) 结晶熔化后于 10℃ 放置过夜, 倾去不结晶的部分及水, 得到对硝基氟代苯。

可考虑使用 100g 50% NaOH 处理以获得更高的温度水解邻位产物。

邻硝基氟代苯 分子量 157.56, 熔点 33.5 ~ 35℃, 沸点 246℃, 相对密度 $d_4^{24.2}$ 1.368。

对硝基氟代苯 熔点 83.6℃, 沸点 242℃, 相对密度 d_4^{20} 1.2979, 折射率 n_D^{100} 1.5376。



2L 三口烧瓶安装机械搅拌、温度计、分液漏斗及冰水浴。

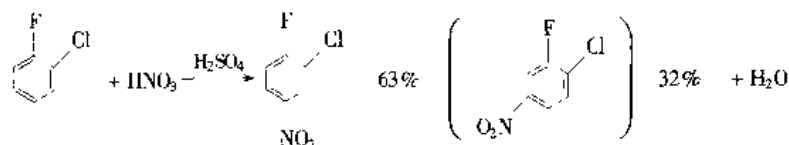
烧瓶中加入 565g (5mol) 氯代苯、搅拌并冷却保持 25~30℃ 慢慢加入 500g (5mol) 浓硫酸^①，然后再慢慢滴入 347g (5.5mol) *d* 1.5 硝酸，约 2h 可以加完，再搅拌半小时，去掉冰水浴，升温至 40℃ 搅拌 2h，冷后再冰冷至 0℃ 左右，滤出对硝基氯代苯结晶，以冰水洗二次，再碱水洗，再水洗，风干后得 450~500g (57%~63%)。

从滤出的废酸及油状物分出邻硝基氯代苯 250g 水汽蒸馏，能绝大部分蒸出，分出，减压蒸馏，前馏分中含氯代苯，收集 100~102℃ (9mPa) 馏分，几乎全部馏出，冰冷后有三分之二结晶。

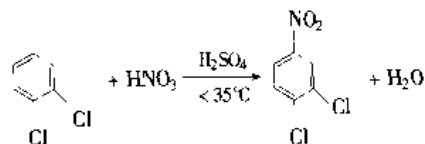
附注

① 参照对硝基氟代苯，把此硫酸配成混酸加入至氯苯中。

邻氯氟苯用混酸硝化，氟对苯环的共轭显然大于氯的影响，亲电取代产物以氟的对位为主；又如：对溴氟苯，它们的对位互被占据，氟的拉电子效应大于溴，在此情况下则是溴原子的定位效应起主导作用，产物以溴的邻位取代为主。



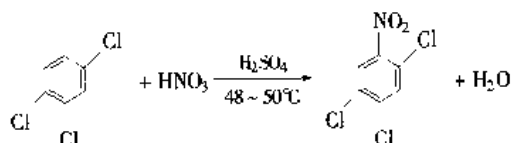
3,4-二氯硝基苯 分子量 192.0，黄色针状结晶，熔点 45℃，沸点 255~256℃。



2L 三口烧瓶安装机械搅拌、温度计、分液漏斗及冰水浴。

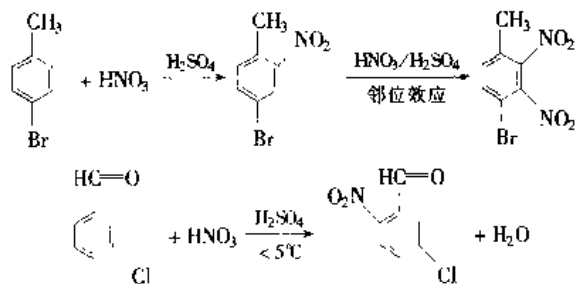
烧瓶中加入 294g (2mol) 邻二氯苯，保持反应温度 10~35℃，搅拌着、慢慢滴入 200ml 浓硫酸与 132g (*d* 1.5, 2.1mol) 硝酸配制的混酸，加完后再搅拌 10min。倾入于 500ml 冰水中，充分搅拌，分去水层，水洗二次，干后得 385g (~100%) 冰点 >20℃。

2,4,5-三氯硝基苯 分子量 226.45，熔点 57~58℃，沸点 288℃，相对密度 d^{22} 1.790。



60L 不锈钢桶中加入 16L 浓硫酸及 12.5kg (70mol) 1, 2, 4-三氯苯，保持 48~50℃ 搅拌着、慢慢加入 2.8L 浓硫酸及 3.7L *d* 1.5 (88mol) 硝酸配成的混酸，加完后保温搅拌 2h，冷后倾入大量碎冰中，离心分离，水洗，风干后得 15kg (95%)。

当间位定位基在邻、对位定位基的间位时，第三个取代基进入间位定位基的邻位，而不是对位。例如：



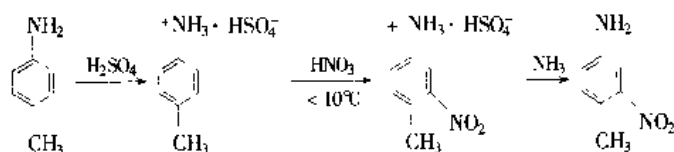
3-氯-6-硝基苯甲醛 (98%，熔点 70℃)

(3) 芳胺的硝化 芳胺的硝化有三种方法：①芳胺在浓硫酸中用混酸硝化；②乙酰化的芳胺用混酸硝化；③乙酰化的芳胺在乙酸及乙酸酐中用硝基乙酰硝化。这三种方法对于芳胺的硝化、防止氧化以及其取代位置都各有特点。

1) 芳胺在浓硫酸中用混酸硝化 芳胺在足够多的浓硫酸中生成 $\text{Ar}-\overset{+}{\text{N}}\text{H}_3$ 铵盐或 $\text{Ar}-\overset{+}{\text{N}}\text{R}_2$ 、 $\text{Ar}-\overset{+}{\text{N}}\text{R}_3$ 季铵盐，它们是很强的间位定位基， $+\text{NO}_2$ 是强的亲电试剂，铵正离子对它的斥力及苯环电子云密度的分布都使它进入间位（没有邻位、只有少量对位产物）。

常将芳胺溶解在相当多过量的浓硫酸中，以保证反应物是铵正离子，在低温下进行硝化，一般都能分离到难溶于水的硫酸盐。

间硝基对甲苯胺 分子量 152.15，金黄色结晶，可溶于乙醇，易溶于氯仿，熔点 81.5°C 。

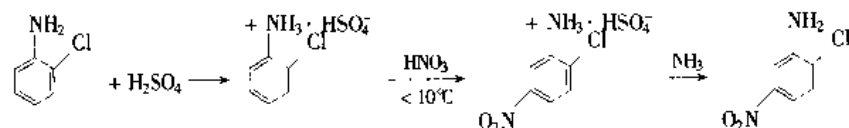


5L 三口烧瓶安装机械搅拌、温度计、分液漏斗及冰盐浴。

烧瓶中加入 5kg ($d 1.82$) 浓硫酸，搅拌下加入 1.08kg (10mol) 对甲苯胺，搅拌使其溶解，冷却到 20°C 以下，从分液漏斗慢慢加入如下配制的混酸：2.0kg ($d > 1.82$) 硫酸中加入 805g (12mol) $d 1.5$ 硝酸，混匀。加完后再搅拌半小时，倾入于冰水中，得硫酸盐结晶，滤出，冰水中冲洗三次。然后悬浮于 8L 热水中，以氨水中和至 $\text{pH} \sim 8$ ，滤出，水洗，干后得 1.5kg (98%)

精制：用 1.5V/W 乙醇重结晶，得 1.0kg (66%) 熔点 $75 \sim 77^\circ\text{C}$ 。

2-氯-5-硝基苯胺 分子量 172.57，金黄色针状结晶，熔点 121°C 。



10L 三口烧瓶安装机械搅拌、温度计、分液漏斗及冰盐浴。

烧瓶中加入 6kg (3.3L $d 1.84$, 60mol) 浓硫酸，冷水冷却下一次加入 1.28kg (10mol) 邻氯苯胺，中和放热可升温至 $80 \sim 90^\circ\text{C}$ ，迅速溶解，水冷至 30°C 以下换冰盐浴冷却，控制反应温度 $-3 \sim 0^\circ\text{C}$ ，搅拌慢慢加入如下配制的混酸^①：4.0kg (2.2L, $d 1.84$, 40mol) 浓硫酸中慢慢加入 650g ($d 1.5$, 10.5mol) 硝酸，冷后备用。加完后再搅拌 2h，放置过夜，次日加入至 10kg 碎冰中，立即析出硫酸盐结晶，半小时后滤出^②，水洗，将滤饼捣碎，使悬浮于 10L 热水中，以浓氨水中和至 pH 为 9，在中和过程中悬浮物变稀，当达到终点时，悬浮物的颜色变深，滤出，水洗，风干后得 1.55kg (90%) 熔点 $115 \sim 118^\circ\text{C}$ 。

附注

① 硝化开始时放热较大，到后来，反应缓慢。

② 硫酸母液以氨水中和，得到 150g 质量很差的粗品。

2) 乙酰化的芳胺用混酸 ($\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$) 硝化 芳胺酰化以后，氮原子的未共用电子对受到羰基的分散，使它的碱性减弱很多，不与稀硫酸成盐，也经得起硝化剂对它的氧化作

用,使反应速度在很大程度上降低,但仍是很迅速的;由于它仍与苯环共轭、亲电取代在邻、对位发生。

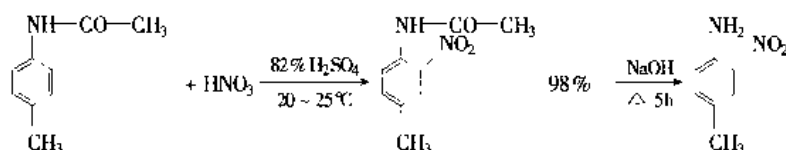
酰化的芳胺在适当浓度的硫酸中、在较低温度不发生酰胺的质子化,从而避免在间位取代;适当的高浓度使硫酸仍可以起到脱水剂的作用。

例如:对甲基乙酰苯胺的硝化,是将对甲基乙酰苯胺与 82% ($d\ 1.72$) H_2SO_4 在室温搅拌成糊状,在 18~22℃ 用理论量的 70% 的硝酸硝化。硫酸不单纯作为溶剂,也作为脱水剂用。

84% $d^{20}\ 1.76$ 硫酸相当于 $\text{H}_2\text{SO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$

73% $d^{20}\ 1.65$ 硫酸相当于 $\text{H}_2\text{SO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

邻硝基对甲苯胺 分子量 152.15,桔红色结晶,可随水蒸气挥发,熔点 117℃。



100L 开口搪瓷反应罐中加入 57kg 82% $d^{20}\ 1.72$ 硫酸,搅拌着、于 25℃ 以下加入粉碎了的 15kg (100mol) 对甲基乙酰苯胺,搅拌成糊状,并把颗粒尽可能弄碎,控制 18~22℃^① 搅拌着、于 7h 左右慢慢加入 6.6kg ($d\ 1.5$, 105mol) 硝酸与 2L 水配成的稀硝酸,加硝酸之初,反应物变为紫色(有少量游离胺之故)随着硝化的进行,对甲基乙酰苯胺结晶也逐渐消失(从对甲基乙酰苯胺的消失及温升来观察反应进行的情况)有不太大的放热,但要冰水冷却,加完后至少再搅拌 2h^② (仍未反应完全)放置过夜。

次日,将上而浮着的未反应的对甲基乙酰苯胺捞出,然后倾入 150L 冰水中,滤出、水洗,干后得 18kg (92%) 熔点 82~85℃。

水解: 5kg (125mol) 苛性钠溶于 100L 水中,加热至沸,搅拌下分多次加入 19.5kg (100mol) 上述邻硝基对甲基乙酰苯胺,搅拌下回流 5h,搅拌下趁热放出,冷后滤出,水洗,干后得 12.5kg (82%) 熔点 112~115℃^③。

精制: 上述粗品用 3V/W 乙醇重结晶,精制的收率 50%;熔点 114~116℃,但乙醇溶解试验不好^④。如果用 10V/W 乙醇溶解,脱色滤清,蒸除 4/5 溶剂(体积)快冷,得桔红色细小结晶,精制的收率 75%。

附注

① 硝化开始时有明显的放热;虽然放热不太严重,硝酸也不能加得太快,一定要在 7h 左右加入或者更长。要注意,没有温升现象就不要冷却,硝化温度以 20~25℃ 为宜,用水流冷却很容易控制,不过反应时间会稍长。

② 继续搅拌时间以控制反应温度 25~27℃ 为宜。

③ 乙醇溶解试验不好表示有未水解的酰胺。可加入 NaOH 使成强碱性以水解之。

3) 乙酰化的芳胺用硝基乙酰硝化 芳族酰胺的硝化反应以对位为主,若使邻位产物占更大比例,常在冰乙酸-乙酸酐中进行,硝基乙酰是较弱的硝化剂,它仅将乙酰苯胺及烷基芳核的乙酰苯胺类硝化,甚至间氯乙酰苯胺不能用此方法硝化,只有加入了少量硫酸的情况才能反应,硫酸起催化作用;甲苯、叔丁苯的硝化也必须加有催化剂见表 12-5。

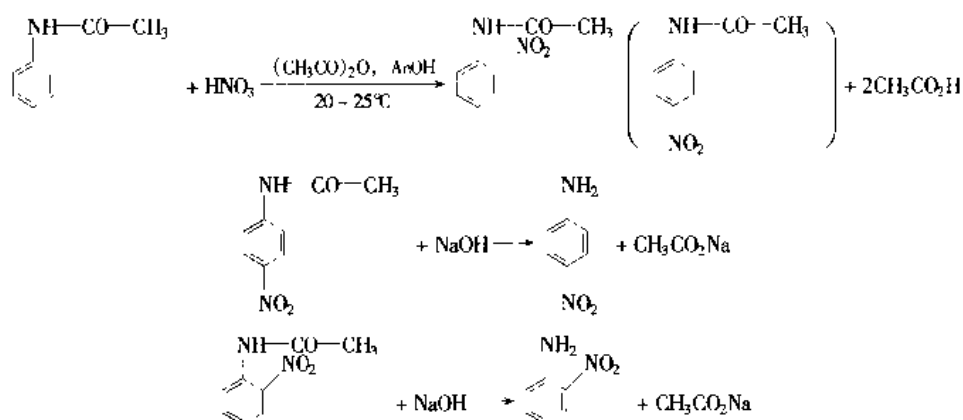
硝基乙酰不稳定,在配制硝基乙酰时,如果操作不当;发生过爆炸样的分解;所以,是把 $d\ 1.5 > 98\%$ 的硝酸加入至冰乙酸中在 <30℃ 混合和保存,再用它硝化乙酸酐中的反应物;如乙酰苯胺在室温条件下,用乙酸作溶剂它不被乙酸中的硝酸硝化,在添加酸酐以后才反应。

表 12-5 各种化合物在不同反应条件下硝化产物

反应物	溶剂及催化剂	硝化剂	反应温度	产 物
2-甲基苯	冰乙酸 无	d1.5 HNO ₃	20 ~ 25℃	1-硝基-2-甲基苯
联苯	冰乙酸 无	d1.5 HNO ₃	85 ~ 90℃	对、邻硝基联苯
乙酰苯胺	冰乙酸 无	CH ₃ CO—NO ₂	20 ~ 27℃	邻、对硝基乙酰苯胺
甲苯	冰乙酸 H ₂ SO ₄	CH ₃ CO—NO ₂	< 15℃	邻、对硝基甲苯
叔丁苯	冰乙酸 H ₂ SO ₄	CH ₃ CO—NO ₂	< 15℃	对硝基叔丁苯
m-氯乙酰苯胺	冰乙酸 H ₂ SO ₄	CH ₃ CO—NO ₂	20 ~ 27℃	3-氯-4-硝基乙酰苯胺 3-氯-6-硝基乙酰苯胺

邻硝基苯胺 分子量 138.12, 桔红色结晶, 易溶于乙醇, 熔点 71 ~ 72℃。

对硝基苯胺 黄色结晶, 可溶于乙醇, 熔点 147.5℃。



于外部套有土缸的 150L 不锈钢桶中加入 27kg (200mol) 乙酰苯胺及 25kg 工业乙酸酐 (约 230mol)^① 冰水冷却, 控制 15 ~ 17℃ 慢慢加入 14kg 冰乙酸中于 30℃ 以下慢慢加入 15.2kg (d1.5, 240mol) 硝酸配制的混酸。

当加入混酸总量的 1/3 时, 乙酰苯胺即可溶入, 反应物变为均一的棕红色液体, 此后可以稍加快些, 控制反应温度 25 ~ 27℃^②; 当加入 1/2 时, 反应物开始变浑, 析出结晶是对硝基乙酰苯胺, 硝化的总时间约 6h, 加完后再搅拌 2h, 在冰浴中放置过夜, 使对位物结晶完全, 否则会给分离带来困难, 次日离心分离出对位产物, 水洗, 得 14.5kg (湿品)。

溶液中主要是邻位产物, 倾入于 2.5 倍冰水中, 充分搅拌, 次日滤出邻硝基乙酰苯胺, 水洗, 得 24kg (水分 33%, 析干重 16kg) 熔点 85 ~ 94℃。

提取及水解: 50L 40% NaOH 中加入 100kg 碎冰, 再加入 70L 乙醇, 将上面的邻硝基乙酰苯胺 (析干 16kg, ~ 88mol) 加入, 充分搅拌 20 分钟, 用离心机过滤出棕红色溶液, 放置 24h, 不加热即可水解完全, 再离心分离出棕红色长针状的邻硝基苯胺结晶^③, 水冲洗, 干后得 10kg (提取及水解的产率 82%; 按投入乙酰苯胺计算产率为 36%) 熔点 69 ~ 72℃。

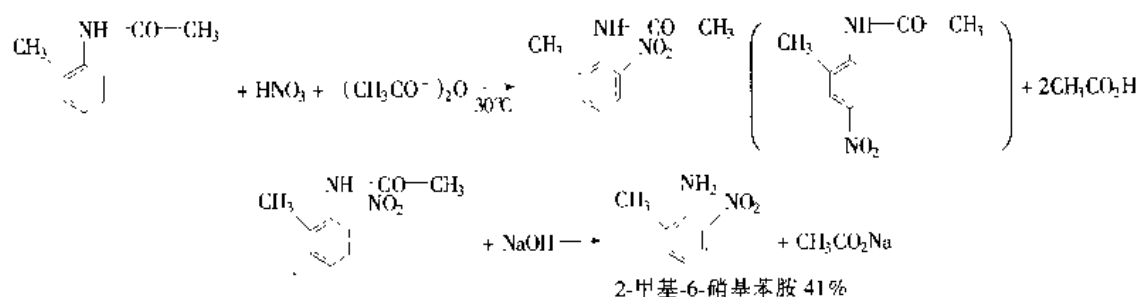
附注

① 用乙酸代替乙酸酐, 结果不反应, 但已加入了 1/5 混酸, 重新补加乙酸酐后才又开始反应, 反应物温度却升高到 50℃。

② 反应温度应提高到 30 ~ 35℃ 这样可以得到更大的对硝基乙酰苯胺结晶, 以便于分离; 然后再冰冷使它结晶完全

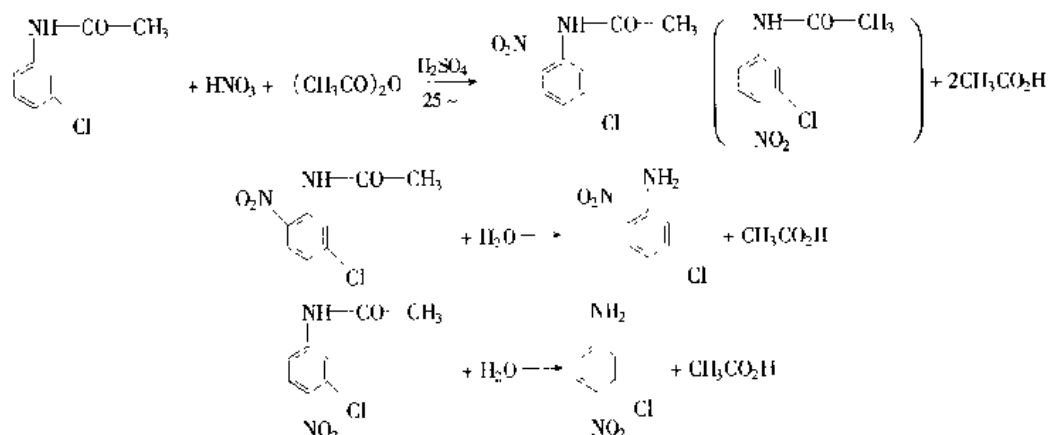
③ 分离出邻硝基乙酰苯胺后的母液补加 10L 乙醇及 6L 40% NaOH 溶液, 仍可用于提取、水解; 不过析出的邻硝基苯胺的颜色稍深一些。

用相同的方法制取 2-甲基-6-硝基苯胺:



3-氯-4-硝基苯胺 分子量 172.57, 可溶于乙醇及醚, 熔点 $156 \sim 157^\circ\text{C}$ 。

3-氯-6-硝基苯胺 可溶于乙醇及醚, 可升华, 熔点 126.5°C 。



10L 三口烧瓶安装机械搅拌、温度计、分液漏斗及水浴。

烧瓶中加入 6L 乙酸酐、搅拌着于 0.5h 左右从分液漏斗加入 2.06kg (15mol) 间氯苯胺, 放热; 再于沸水浴上加热 2h, 冷却后于 50°C 以下慢慢加入 500ml 浓硫酸。冰浴冷却控制 25°C 左右、于 3h 左右慢慢滴入 1.0kg (d 1.5, 15.5mol) 硝酸, 加完后再搅拌半小时, 然后倾入大量碎冰中, 次日滤出结晶, 水洗, 用 12L 20% 盐酸在搅拌下回流 4h 进行水解。在热的情况有一部分溶解, 主要是邻位; 未溶的部分主要是对位, 不必分离, 用苛性钠中和后水蒸气蒸馏^①, 收集黄色片状结晶为 3-氯-6-硝基苯胺, 熔点 $122 \sim 126^\circ\text{C}$ 。

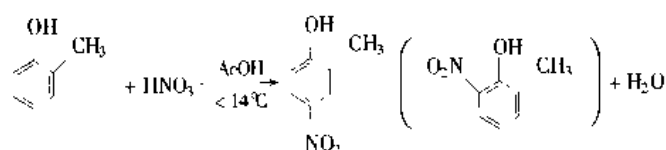
附注

① 应该用过热蒸汽蒸馏, 否则很慢。

(4) 酚类的硝化 在直接使用稀硝酸进行酚类硝化时, 常有严重的氧化反应发生, 如果将反应温度控制在 10°C 或更低, 使用更稀的硝酸来硝化苯酚, 还是可行的 (16% ~ 17% HNO_3) 只得到很少的邻位 (11%) 产物主要是对硝基酚, 可用水蒸气蒸馏加以分离。但在芳核有拉电子基存在的酚类, 使用稀硝酸硝化可顺利进行。在有其他推电子基的酚类的硝化, 为了避免氧化, 常在冰乙酸中用浓硝酸 (d 1.5) 硝化, 控制反应在更低的温度仅使用理论量的硝酸。

4-硝基-2-甲酚 分子量 153.14, 黄色针状结晶, 熔点 96°C (anh), $30 \sim 40^\circ\text{C}$ (hyd), 沸点 $186 \sim 190^\circ\text{C}$ (1.2kPa)。

6-硝基-2-甲酚 黄色针状结晶, 易升华及水蒸气蒸馏, 熔点 70°C , 沸点 $102 \sim 103^\circ\text{C}$ (1.2kPa)。



2L 三口烧瓶安装机械搅拌、温度计、分液漏斗及水浴。

烧瓶中加入 800ml 冰乙酸及 216g (2mol) 邻甲酚, 搅拌使溶, 控制反应温度在 0~14℃ 之间, 边搅拌边于 2h 左右慢慢加入 130g (d 1.5, 2mol) 硝酸与 200ml 乙酸配成的混酸, 加完后再搅拌 10min, 回收乙酸 700~750ml (水浴、减压) 将剩余物水气蒸馏, 至无油珠溜出为止 (虽然后来水气蒸馏很慢, 也要蒸尽至无油珠为止) 共收集到 90g (29.5%) 6-硝基-2-甲酚。

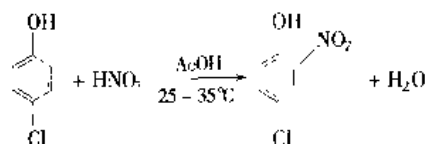
残液放冷, 用 800ml 3%~5% 氨水分四次加热提取, 合并提取液, 脱色滤清, 酸化, 分出析出的黑棕色油状物, 得 130g, 冷后即凝固, 为 4-硝基-2-甲酚, 减压分馏^①, 收集 165℃ (0.7kPa) 馏分, 沸点很稳, 得 90g (29%)。

附注

① 常压下加热易分解。

氨水提取后的残留物可能是 2-甲基-3-硝基酚及 2-甲基-5-硝基酚的混合物, 它们溶于稀 NaOH。

4-氯-2-硝基酚 分子量 173.55, 黄色针状结晶, 易升华及水气蒸馏, 熔点 88~89℃。

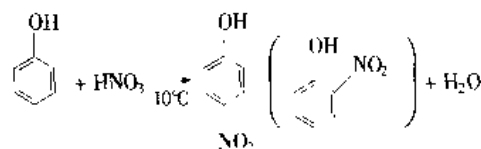


2L 三口烧瓶安装机械搅拌、温度计、分液漏斗及冷水浴。

烧瓶中加入 800ml 冰乙酸及 257g (2mol) 对氯酚, 搅拌使溶解, 控制反应温度在 20~35℃ 之间, 搅拌着。于 2h 左右慢慢加入 130g (d 1.5, 2mol) 硝酸及 200ml 乙酸配成的混酸, 加完后再搅拌 10min, 水浴加热减压蒸馏回收乙酸 700~750ml, 冷后倾入于 2kg 碎冰中, 充分搅拌半小时, 滤出、水洗, 风干后得 278~295g (80%~85%) 熔点 83~85℃。

邻硝基酚 分子量 139.11, 熔点 45.3~45.7℃, 沸点 216℃, 相对密度 d^{14} 1.485; d^{40} 1.2942, 折射率 n^{50} 1.5723。

对硝基酚 熔点 114.9~115.6℃, 沸点 279 (d), 相对密度 D^{20} 1.479。

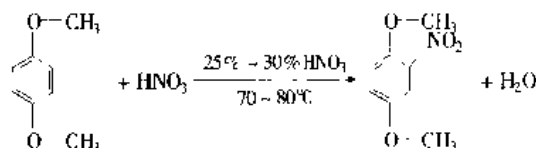


2L 三口烧瓶安装机械搅拌、分液漏斗、温度计及冰水浴。

烧瓶中加入 1.3L 水及 175ml (d 1.5) 硝酸 (4.0~4.2mol) 冰冷控制 <15℃, 搅拌下慢慢加入 280g (3mol) 苯酚 (加些水以降低熔点) 约 3h 可以加完, 加完后再搅拌 2h, 静置, 弃去酸水 (3.5%) 水洗一次, 水气蒸馏至无馏出产品为止, 得邻硝基酚 80g (19%)。

残留物放冷即析出对硝基酚结晶。

酚的羟基可以酰化或烷基化予以保护, 使之对于氧化有一定稳定性, 如: 对苯二甲醚用 25%~30% 的稀硝酸, 在 70~80℃ 硝化 (摩尔比 1 比 2HNO₃) 可以顺利完成硝化。



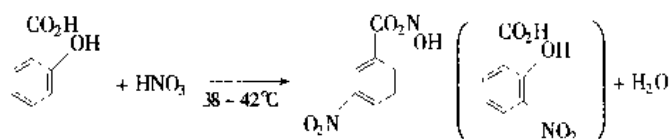
硝基对苯二甲醚

拉电子基的存在, 使羟基氧原子电负性减弱, 能顺利地直接硝化, 水杨酸用 42%

HNO₃、在 38~42℃ 直接硝化，并未引起明显的氧化。

5-硝基水杨酸 分子量 183.12，热水溶解度为 3%，熔点 229~231℃ (hyd) 相对密度 d^{20}_4 1.650。

3-硝基水杨酸 熔点 128~129℃ (hyd) 148~149℃ (anh)。



1L 烧瓶配置机械搅拌、温度计及水浴。

烧瓶中加入 350ml 水，搅拌下加入 170ml (d 1.5, 255g, 4mol) 硝酸，维持反应温度在 38~42℃ 之间^①，于 5h 左右慢慢加入 138g (1mol) 水杨酸，加完后再搅拌 2h，放置过夜（水杨酸未溶入，只是外观晶形稍有变化）。

次日滤出^②，水洗，得湿品 260g（含水 42%）析成干品 151g（82%）熔点 130~190℃

以上 260g 全部湿品加入 260ml 热水，以 40% NaOH 中和至 pH7~7.5（必要时加热溶解）视水杨酸的质量得桔黄至桔红色溶液，放冷后滤出钠盐结晶^③，使溶于 500ml 热水中加热至沸，用盐酸酸化，于 50℃ 滤出。水洗，风干得 108g 熔点 190~214℃^④（或用 60 倍沸水重结晶以去掉异构物）。

精制：粗品用 3V/W 乙酸重结晶（忌铁！不加脱色炭）得 80g（43% 不包括回收）熔点 228~230℃。

附注

① “起始反应温度”约 30℃，在 38~42℃ 反应能以比较快的速度进行，如须冷却，也要使用 30℃ 的冷水。

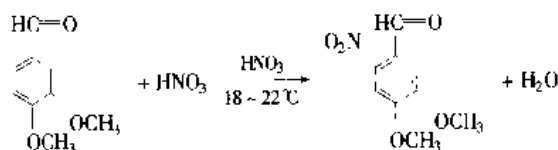
② 剩下的“废酸” d 1.19，调正浓度后重新使用；该稀酸用水冲稀能回收 4g，熔点 130~160℃

③ 滤除钠盐的母液加热至沸，用盐酸酸化，滤出、水洗，风干后得 20g，熔点 135~195℃ 当初制品用。

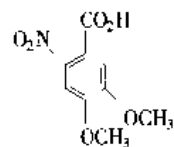
④ 该钠盐用水重结晶一次，然后酸化，水洗，所得粗品熔点 202~209℃。

又如：藜芦醛（3,4-二甲氧基苯甲醛）的硝化制取 6-硝基-3,4-二甲氧基苯甲醛，由于对光和热敏感，使用浓硝酸以减少醛基的氧化、和使用较低的反应温度 12~22℃，硝酸 d 1.4 的用量摩尔比为 13:1。

6-硝基藜芦醛（3,4-二甲氧基-6-硝基苯甲醛）分子量 211.18，熔点 131~133℃。



该产品对光极敏感，纯净的产品在棕色瓶中充氮冷藏。它变质是



氧化生成

羧酸，熔点 185~190℃。

1L 三口烧瓶安装机械搅拌、温度计及冰水浴。

烧瓶中加入 350ml (d 1.4) 硝酸、搅拌着、控制 18~22℃ 于 1h 左右慢慢加入 70g (0.42mol) 粉碎了的 3,4-二甲氧基苯甲醛，开始时如放热厉害，使用冰盐浴冷却，加完后再搅拌 10min，将反应物在强烈搅拌下加入至 4L 冰水中（此步避光极为重要）几分钟后滤出，冰水洗，真空干燥。

精制：90g（含水 10%~20%）溶于 2L 热乙醇中，滤除首先析出的结晶后放置过夜，次

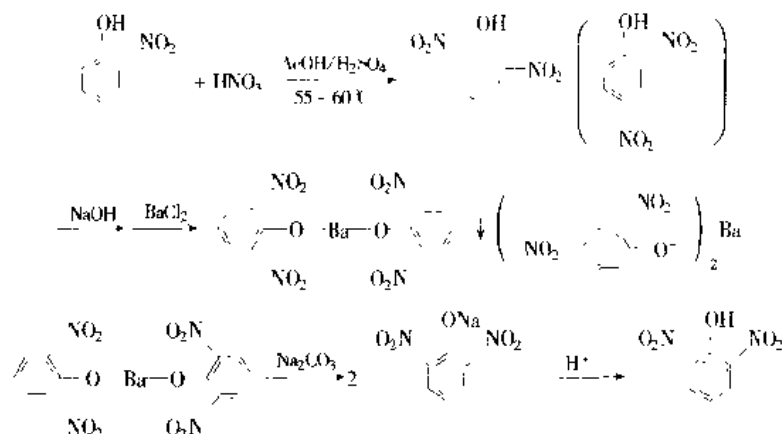
日滤出结晶，母液浓缩至 700ml 放冷，又得第二部分结晶，合并、真空干燥过夜，得 65 ~ 70g 熔点 129 ~ 131℃。

第二次结晶，上述产物溶于 1L 95% 乙醇中重结晶，得 55 ~ 60g 熔点 132 ~ 133℃。

更强的拉电子基，甚至能使酚完全避免氧化，如：邻硝基酚在硫酸及乙酸的混合溶剂中用硝酸和乙酸的混酸在 55 ~ 60℃ 进行硝化，只耗用理论量的硝酸，得到 2,6-二硝基酚及 2,4-二硝基酚，几乎没有氧化反应发生。用钡盐来分离 2,6-二硝基酚。

2,6-二硝基酚 分子量 184.11，黄色片状结晶或针状结晶，熔点 63 ~ 64℃。

2,4-二硝基酚 熔点 115 ~ 116℃ (113)，相对密度 d^{24}_4 1.683。



100L 搪瓷反应罐中加入 16kg 冰乙酸，10kg (71mol) 邻硝基酚，加热使其溶解，溶解后冷却，慢慢加入 15kg 浓硫酸，维持放热的反应温度 55 ~ 60℃ 搅拌下慢慢加入如下的混酸：7.5L 冰乙酸中，40℃ 以下慢慢加入 7.26L (d_{44} 1.4, 113mol)^① 硝酸，混匀。

加完后再保温搅拌 0.5h，冷后加入至 100L 冰水中，滤出结晶，水洗，得湿的粗品 16kg。

将以上 16kg 湿品用少量水解开，再加水 100L 左右，搅拌着加入用 3.0kg (75mol) NaOH 配成的浓溶液，充分搅拌使其溶解，通入蒸汽至 90℃ 左右，搅拌下慢慢加入 5.0kg ($\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 20mol) 氯化钡溶于 25L 热水的溶液，稍冷至 60℃，用布袋滤出 2,6-二硝基酚钡盐结晶，再滤尽母液，水洗，得粗湿品 8kg。

(母液保留，以处理出 2,4-二硝基酚)^②

将 8kg 湿的 2,6-二硝基酚的钡盐悬浮于 50L 热水中，搅拌着加入 3kg 碳酸钠的热饱和溶液至 pH10 (不再析出碳酸钡沉淀) 1h 后趁热滤清，放置过夜，次日滤出桔红色的 2,6-二硝基酚钠盐结晶，尽量滤除母液^③，得湿的钠盐 3.5 ~ 3.7kg，将钠盐溶于水，酸化，得 2,6-二硝基酚 2.0kg 熔点 61.5 ~ 62.5℃。

精制：14L^④ 95% 乙醇加热至近沸，加入 2.0kg 上述干品，溶解后脱色滤，次日滤出结晶，得 1.4kg^⑤ 熔点 62.5 ~ 63.5℃。

附注

① 硝酸过量很多，实际上当加入理论量硝酸以后就不再放热。

② 析出钡盐的母液用盐酸酸化，滤出粗品：8kg 湿的粗品悬浮于 30L 热水中，用 NaOH 溶解，放冷却至 25℃，在这个温度其中少量 2,6-二硝基酚钠盐尚未析出，滤出析出的 2,4-二硝基酚钠盐，用少量水浸洗一次，溶于热水，酸化，得 2,4-二硝基酚。

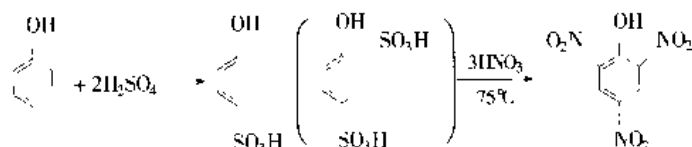
③ 母液酸化得粗的 2,6-二硝基酚 3.1kg，熔点 55.5 ~ 59.5℃；但不要酸化，而要加入 $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 以钡盐析出再作处理。

④ 乙醇的用量不能减少，虽然用 10L 乙醇也能溶解，但在放冷过程中产品最初以油状物析出，影响精制效果。

⑤ 2,6-二硝基酚比 2,4-二硝基酚的酸性更强,它作为指示剂的变色域实测数据为: pH1.8 (无色) ~ pH2.4 (黄色)

间接方法,磺酸基被硝基置换,是在有水存在下进行的交换。由于第二类(磺酸)取代基的存在,虽然在水溶液中与硝酸共热也较少发生氧化;这个交换必须使用足够多的硝酸及浓度,如在制取苦味酸合成中磺酸基的被硝基取代,使用理论量的硝酸,苦味酸的产率只 16.5%;使用理论量的 135% 的硝酸,苦味酸的产率达 56%。调整硝酸的用量和反应物的浓度,产率还可以提高。又例如:1-萘酚用发烟硫酸磺化,得到 1-萘酚-2,4,7-三磺酸,用理论的 230% ~ 240% 硝酸处理,得到 68% 产率的 2,4-二硝基-1-萘酚-7-磺酸。

苦味酸 分子量 229.11, 1g 能溶于 78ml 冷水、15ml 沸水、12ml 乙醇中,熔点 122 ~ 123℃。



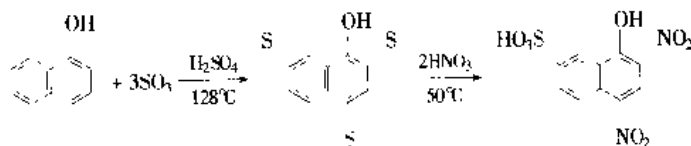
5L 烧瓶中加入 5kg 浓硫酸及 940g (10mol) 苯酚,混匀后于沸水上加热 3h,冷却后倾入于 2L 冷水中,搅拌着,保持反应温度在 70 ~ 75℃ 之间,于 2h 左右慢慢加入 2.82kg (*d* 1.5, 44mol) 硝酸^①及 400ml 水的溶液,在硝化过程中,有氮的氧化物气体发生,当加入三分之二以后,气泡渐少,加完后放置过夜,次日在沸水浴上保温 3h,还有相当多氮的氧化物发生,并析出大量结晶,冷却后倾入于 7L 冷水中,次日滤出,水洗二次,风干后得 1.3kg (56%)^②熔点 120 ~ 121.5℃。

附注

① 硝酸的用量很重要,大约 1/3 成为氮的氧化物跑掉了;同样操作,使用 2.1kg (32mol) 硝酸处理,只得到 380kg (16.5%)。

② 产率低的原因可能是硝酸的用量不足、或是溶解损失

2,4-二硝基-1-萘酚-7-磺酸(3 水合物) 分子量 368.28, 亮黄色针状结晶,熔点 151℃。



2L 烧瓶中加入 144g (1mol) 1-萘酚^①,加入 1.5kg (16% SO₃ 约 3mol) 发烟硫酸(或折合含量的 18% 20% SO₃ 的发烟硫酸)充分混匀,于 120 ~ 128℃ 油浴上加热 90min,这样长的时间已经足够^②,冷却后慢慢加入至 1.5kg 碎冰中,温度不超过 60℃。

控制反应物温度 50℃ 左右、搅拌着、慢慢加入 300g (*d* 1.5, 4.7mol) 硝酸,放置过夜,次日滤出结晶,用浓盐酸洗二次,风干后得 250g (68%)。

精制: 250g 粗品溶于 400ml 5% 盐酸中,趁热过滤,冷后滤出结晶,以少许冰水冲洗,于 80℃ 左右干燥,得 210g (57%)。

附注

① 使用品质较好的 1-萘酚,这里使用的是熔块状的(它可以避免和空气接触氧化)的工业品。

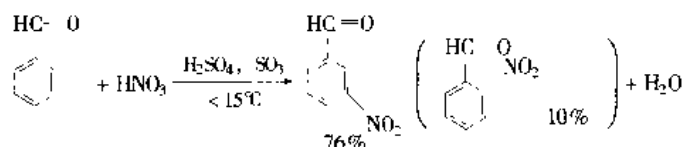
② 磺化的终点按下法控制: 1ml 反应物溶于 10ml 水中,应清亮,加入 10ml *d* 1.4 硝酸,于沸水浴上加热 5min,冷后不应出现结晶式絮状物。这一试验表示另一环上已被磺酸基取代;否则会出现 2,4-二硝基-1-萘酚的浑浊。

(5) 芳醛、芳酮的硝化 芳醛、芳酮的硝化,硝基主要进入间位,也有不太少的邻位及相当少的对位。氧化反应是可以避免的,只要避免了反应中的水或使用相当低的反应温度。

苯甲醛是相当容易氧化的，是将无苯甲酸的苯甲醛（蒸过）慢慢加入至发烟硫酸和理论量的浓硝酸配制的混酸中去， SO_3 立即与 HNO_3 生成硝酰硫酸；也曾使用普通浓硫酸配制的混酸来硝化苯甲醛。其他芳醛也可以使用 $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ 混酸进行硝化。

只要控制了反应物中的水分，甚至可只用大为过量的浓硝酸来硝化。

间硝基苯甲醛 分子量 151.12，极易溶于热苯，熔点 58°C ，沸点 164°C ，相对密度 d^{20}_4 1.2792。



100L 有机械搅拌的搪瓷反应罐，安装温度计及加料用的下口瓶，夹套用盐水冷冻。

反应罐中先加入 55L (20% SO_3 约 250mol) 发烟硫酸，控制 $10 \sim 15^\circ\text{C}$ 、搅拌着慢慢加入 16.3kg (250mol) $d_{1.5}$ 硝酸，继续控制 $10 \sim 15^\circ\text{C}$ ，搅拌着慢慢加入 25.3kg (250mol) 无酸的苯甲醛^①，加完后再搅拌 0.5h，然后将淡黄色粘稠的反应物慢慢加入至大量的碎冰中，滤出结晶及结晶块，用大量水冲洗，再用 5% Na_2CO_3 搅洗，滤出，水洗，风干后得 30kg (79%)

精制：30kg 粗品溶于 12L 热苯中，放置过夜，次日倾去苯液；结晶部分再按以上比例反复精制^②，直至熔点达到要求 ($> 56^\circ\text{C}$ —般情况，这样处理四次熔点即可合格) 再如上精制一次，将结晶风干。

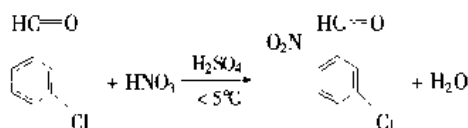
将产品减压蒸馏，收集正沸点馏分，馏出物熔化后，在急速搅拌下慢慢加入至外部用冰水冷却着的蒸馏水中（用搪瓷桶）产品几乎立即结成小球状，为了便于搅拌和造粒整齐，应不时将已经结晶的产品捞出，过滤，风干后即成品，外观为很淡的黄绿色（几乎是白色的）熔点 $57 \sim 58^\circ\text{C}$ 。

附注

① 苯甲醛用纯碱处理掉酸性（最好蒸馏一次）。

② 第一次用苯处理回收苯后的底了可以考虑回收邻硝基苯甲醛；以后各次回收苯得到的间硝基苯甲醛依次用苯处理、或当最初粗品精制。

3-氯-6-硝基苯甲醛 分子量 185.57。



2L 三口烧瓶安装机械搅拌、温度计，外部用冰盐浴冷却。

烧瓶中加入 1L $d_{1.83}$ 浓硫酸，搅拌下加入 105g (1.03mol) 研成细粉的硝酸钾，维持反应温度 $0 \sim 3^\circ\text{C}$ 、搅拌下慢慢加入 140g (1mol) 间氯苯甲醛（不含有机酸）加完后于 5°C 以下搅拌 2h，然后倾入于大量碎冰中，滤出结晶，水洗，以 5% Na_2CO_3 洗^①，水洗，干后得 180g (98%) 熔点 $68 \sim 70^\circ\text{C}$ 。

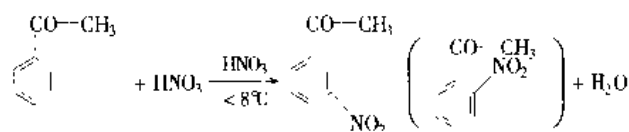
附注

① 倾入碎冰中时，应猛烈搅拌以得细小结晶，便于洗涤。

又例如：苯乙酮用 $d_{1.5}$ (98%) 硝酸硝化，在间位引入硝基。为避免氧化，通常使用过量好几倍的浓硝酸以至摩尔比为 1 比 10；在相当低的温度下反应，最后反应物用大量碎冰冲稀出来而析出结晶，立即分离，间硝基苯乙酮很容易被稀硝酸氧化为间硝基苯甲酸，由于大量的稀硝酸不便于回收，使用浓硝酸硝化的方法不足取。

间硝基苯乙酮 分子量 165.15, 针状结晶, 熔点 81℃, 沸点 202℃。

邻硝基苯乙酮 熔点 28~29℃, 沸点 158℃ (2.1kPa)。



10L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计、分液漏斗、外用冰盐浴冷却。

烧瓶中加入 4.6L (d 1.5, 100mol) 浓硝酸, 控制反应温度 0~8℃, 搅拌着、慢慢滴入 1.2kg (10mol) 苯乙酮及 160ml 冰乙酸的溶液 (为降低冰点) 3h 左右可以加完, 再搅拌半小时, 倾入大量碎冰中, 立即滤出析出的结晶^①, 水洗, 得粗品; 粗品用 0.6V/W 乙醇溶解, 脱色过滤, 次日滤出结晶, 再乙醇浸洗一次^②, 风干后得 500g (33%) 熔点 78~80℃。

附注

① 必须趁冷立即滤出, 或倾去稀硝酸再水洗, 否则会在室温下缓慢氧化成间硝基苯甲酸。

② 所有用醇处理得到的母液及洗液合并, 回收乙醇得到异构物油 600g, 它不能藉水蒸气蒸馏法分开, 完全没有效果, 可考虑使用分馏。

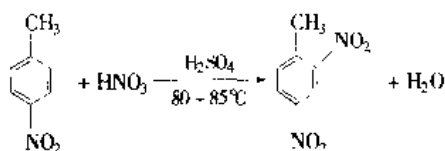
(6) 芳香羧酸及其他第二类取代基团的芳核的硝化 第二类取代基使芳核在亲电取代反应中致钝, 但是硝基正离子 + NO₂ 是很强的亲电试剂, 一般在 HNO₃/H₂SO₄ 混酸中硝化都能顺利完成反应; 硝基的电负性很强, 在没有其他第一类取代基的情况, 它的存在使苯环明显地在硝化反应中致钝; 羧基的影响则比较小。

苯环上有两个不同性质的取代基, 第二类和第一类取代基同在一个芳核上, 这类化合物的硝化还是相当容易的; 如: 水杨酸用 40% HNO₃ 在 40℃ 可顺利完成硝化; 又如: 硝基甲苯用 HNO₃/H₂SO₄ 混酸硝化, 要比硝基苯的硝化容易得多 (反应速度快 100~500 倍) 它只要不多的硫酸及理论量的硝酸见表 12-6。

表 12-6 硝基甲苯硝化的反应速度及异构物的比例

反应物	反应速度	o-/%	m-/%	p-/%	反应物	反应速度	o-/%	m-/%	p-/%
硝基苯	1	7	92	1	对硝基甲苯	217	100	0	0
邻硝基甲苯	545	29	1	70	对硝基氟苯		100	0	0
间硝基甲苯	138	38	1	60					

2,4-二硝基甲苯 分子量 182.13, 熔点 71℃, 沸点 300℃ (δd), 相对密度 d^{20}_4 1.3208。



5L 烧杯中加入 1.5L 浓硫酸, 再加入 1.37kg (10mol) 对硝基甲苯^①, 水浴加热溶解, 并加热至 80℃, 搅拌着, 维持 80~85℃, 从分液漏斗慢慢加入用 500ml 硫酸及 650g d 1.5 (10.2mol) 硝酸配成的混酸, 约半小时可以加完, 冷却后加入 10kg 碎冰中, 充分搅拌, 滤出, 水洗, 风干后得 1.8kg (100%)。

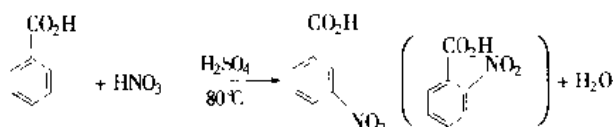
精制: 用 4V/W 乙醇重结晶, 得 1.5kg (82%) 熔点 69.6~70.7℃

附注

① 邻硝基甲苯硝化, 产生较多的 2,6-异构物。

羧基的影响, 苯甲酸硝化时硝基主要进入间位, 由于 +NO₂ 的自动定位效应, 有相当一部分邻硝基苯甲酸生成, 并且随反应温度提高, 邻位所占比率有所增大, 它们不易籍重结晶法完全分开, 但可以处理它们的钠盐-间硝基苯甲酸钠的水溶解度比较小, 分离母液后, 酸化析出, 能得到质量很好的产品

间硝基苯甲酸 分子量 167.2, 水中溶解为 6%, 难溶于苯, 熔点 142℃。



10L 三口烧瓶安装机械搅拌、温度计及分液漏斗, 外用水浴加热及冷却。

烧瓶中加入 2.5L 浓硫酸及 1.22kg (10mol) 苯甲酸, 加热至 80℃, 苯甲酸大部分溶解, 搅拌着、控制反应温度在 70~80℃, 由分液漏斗慢慢加入 530ml d1.5 (12mol) 硝酸, 未溶的苯甲酸在硝化过程中即消溶, 加完后再搅拌 10min, 倾入于 6 倍冰水中, 充分搅拌并滤出结晶, 水洗去酸, 得粗品熔点 136~139℃。

精制: 方法一: 将粗品溶于 7 倍 70℃ 热水中, 大部分溶解, 少量未溶的部分呈油状物沉下, 水溶液脱色过滤, 缓慢冷至 44~45℃^①, 立即滤出产品, 干燥后得 1.0kg (60%) 熔点 140~141℃^②, 母液冷至室温仍可析出 120~125g 熔点 111~115℃。

方法二: 将粗品 1kg 加入至 1L 热水中, 以碱中和至 pH~8, 加热蒸发至出现一些钠盐结晶, 放冷后滤出钠盐, 少量水洗一下, 溶于水再酸化, 得到品质优良的产品。

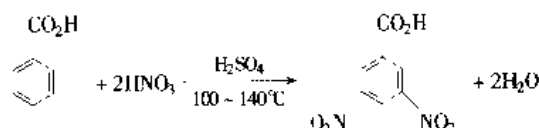
附注

① 滤出成品时的温度宁可再高些, 以保证质量。

② 如果熔点仍不合格, 可重复精制一次, 或按方法二处理。

如向苯甲酸引入两个硝基, 引入一个硝基以后, 使第二个硝基的引入变得困难, 它是使用多量的 >100% H₂SO₄ 及过量 2 倍以上的 d1.5 硝酸在 100℃、120℃、140℃ 分阶段加热进行硝化。

3,5-二硝基苯甲酸 分子量 212.12, 可溶于热水, 熔点 209℃。



150L 不锈钢桶中加入 30L (d 1.82) 浓硫酸, 搅拌下再加入 30L (20% SO₃) 发烟硫酸 (此时硫酸浓度为 100%, 立即使用以防吸水) 由于 SO₃ 与硫酸中的水作用而放热, 趁热进行下面操作, 同时加热。

搅拌下加入 12.2kg (100mol) 苯甲酸, 搅拌使溶, 此时反应温度达 100℃ 左右, 控制反应温度 100~115℃、搅拌下于 5~6h 内、从液面下慢慢加入 20L d1.5 (430mol) 硝酸; 再将反应物温度提高到 120~130℃, 于 3h 左右从液面下再加入 15L (d1.5, 210mol) 硝酸^①, 再于 140℃ 保温 5h (反应当中有大量 NO₂、HNO₃ 冒出) 冷却后加入于 150kg 碎冰中, 几小时后滤出, 洗去无机酸, 干后得 10kg (48%) 熔点 204~208℃。

精制: 粗品质量已经很好, 可用酸碱沉淀法精制, 得成品 9kg 熔点 206~209℃。

附注

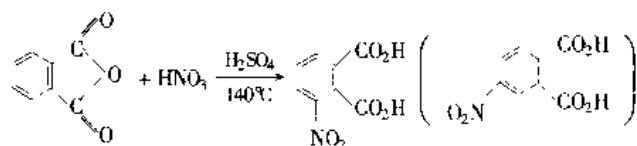
① 物料要均匀地加入, 否则有溢溅的危险、最好用如间硝基苯甲醛的方法用发烟硫酸配制成硝化剂进行硝化

同是两个第二类取代基的邻苯二甲酸酐, 它的影响要比硝基弱得多, 能相当容易地硝化, 混酸的用量也比较少, 在 100℃ 能顺利反应; 提高反应温度 (140℃) 3-位取代的产率

增加。

3-硝基邻苯二甲酸 分子量 221.14, 难溶于水 2.05% (25℃), 熔点 220℃ (218℃),

4-硝基邻苯二甲酸 易溶于水, 熔点 165℃。



2L 三口烧瓶中加入 750g (5mol) 邻苯二甲酸酐及 500ml (*d*1.82) 浓硫酸, 搅拌下用空气浴加热至 80℃ 即溶, 控制反应温度 140℃ 左右、于 3h 内慢慢加入 275ml (*d*1.5, 6.5mol) 硝酸^①, 加完后保温 1h。稍冷, 倾入于 2L 冷水中、加热溶解后再放置过夜, 次日滤出, 得湿品 1.3kg。

以上混合物溶于 1L 热水中, 冷却后滤出^②, 水浸洗二次, 风干后得 309g^③ (28%) 熔点 >204℃ (d) 3-硝基邻苯二甲酸。

附注

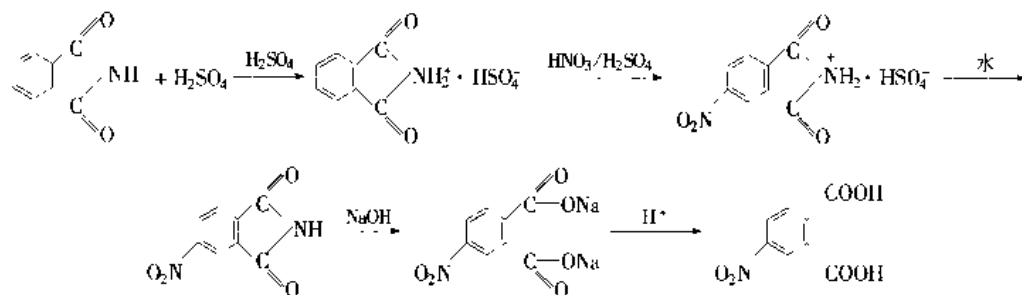
① 从放热的情况可以判断反应进行的情况, 加入理论量的硝酸以后, 放热就很微弱了, 以致以后需要加热维持反应温度。

② 母液加热至沸, 以浓氨水中性和至 pH3, 次日滤出结晶。

③ 方法全同, 将硝化温度控制在 95~100℃, 3-硝基邻苯二甲酸的产率降低至 22.4%。

邻苯二甲酰亚胺在硫酸溶剂中用 HNO₃/H₂SO₄ 混酸在室温即可硝化, 硝基几乎全部进入 4-位; 这里, 使用了大量的浓硫酸, 邻苯二甲酰亚胺在浓硫酸中成为铵盐, 氧原子对于硝基正离子的吸引减弱, 铵盐 N⁺ 加强了间位定位效能, 故在 4-位引入硝基。

4-硝基邻苯二甲酸 分子量 221.14, 熔点 165℃。



500L 陶缸中放入 200L 不锈钢桶, 配制机械搅拌, 夹套作水浴用。

桶中放入 80L 浓硫酸, 搅拌下撒开加入 30kg (200mol) 邻苯二甲酰亚胺粉末, 搅拌使绝大部分溶解, 控制反应温度在 25~35℃ 之间, 于 6h 左右, 从下口瓶慢慢加入如下配制的混酸: 16L 浓硫酸冷却下慢慢加入 11.7L (*d*1.5, 280mol) 硝酸, 混匀。

加完后再搅拌 3h, 封好, 放置过夜。

次日, 将反应物加入至 250kg 碎冰中 (<28℃) 充分搅拌, 离心分离, 水洗, 风干后得 42kg (95%) 熔点 185~192℃, 然后用 20V/W 乙醇重结晶, 得 4-硝基邻苯二甲酰亚胺熔点 197~198℃^①。

水解: 100L 水中加入 14kg NaOH, 溶解后加入上述未精制的粗品硝基苯二甲酰亚胺, 加热溶解至沸腾, 保持 1h (104℃)^② 冷却后加入 40L 30% 盐酸, 蒸发至 50L, 冷后用 160L 乙醚提取, 回收乙醚, 风干后得 32kg 熔点 152~155℃^③。

附注

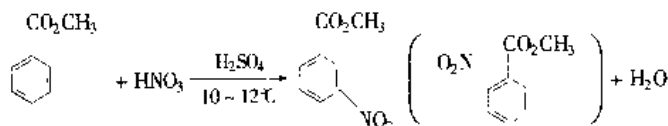
① 使用精制硝基邻苯二甲酰亚胺水解, 得到的产品熔点 162~163℃。

② 钠盐结晶可能有利于精制

③ 使用精制的硝基苯甲二酰亚胺水解得到的产品熔点 162~165℃。

羧酸酯的拉电子效应更弱, 硝基正离子的自动定位效应就更突出, 其邻位产物也更多些, 故在更低的温度下硝化, 以增加反应的选择性。

间硝基苯甲酸甲酯 分子量 181.15, 针状结晶, 熔点 78℃, 沸点 279℃。



2L 三口烧瓶安装机械搅拌、温度计及分液漏斗, 外用冰盐浴冷却。

烧瓶中加入 400ml 浓硫酸, 冷至 0℃, 维持 12℃ 以下, 搅拌着、慢慢加入 204g (1.5mol) 苯甲酸甲酯, 继续保持 12℃ 以下^①慢慢滴入 125ml d1.42 (1.96mol) 硝酸及 125ml 浓硫酸配制的混酸。加完后再搅拌 15min, 将反应物加入至 1.2kg 碎冰中, 充分搅拌、产品析出, 滤出, 水洗; 用 200ml 甲醇浸洗, 再 100ml 甲醇冲洗, 干后得 220~230g (81%~85%) 熔点 74~76℃。

为得优良产品熔点 78℃, 须用甲醇 V/W 重结晶。

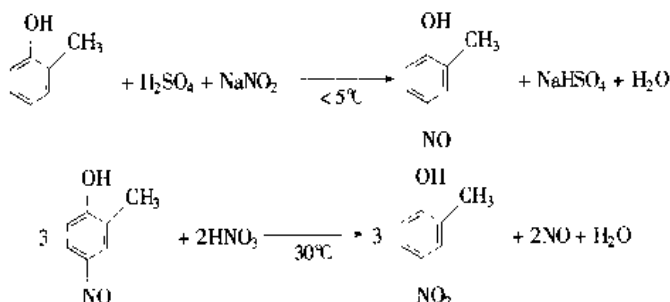
附注

① 硝化反应温度对于产品产率及油状物的数量关系:

反应温度	5~15℃	50℃	70℃
产品产量	200~230g	180~190g	130g
油状物	10~20ml	57ml	100ml

(7) C-亚硝基的氧化 酚类很容易制得芳核亚硝基化合物, 亚硝基正离子是很弱的亲电试剂, 有很好的方位选择性。用稀硝酸在室温即可将亚硝基氧化为硝基。

2-甲基-4-硝基酚 分子量 153.14, 熔点 96℃ (anh), 30~40℃ (hyd), 沸点 186~190℃ (1.2kPa)。



3L 烧杯中加入 27g (0.25mol) 邻甲酚及 2kg 碎冰和水, 加入 35g (0.5mol) 亚硝酸钠, 搅拌着、维持 5℃ 以下于 4h 左右慢慢加入 9.5ml 浓硫酸及 200ml 冰水的溶液。加完后再搅几分钟; 2h 后滤出亚硝基化合物, 水洗 (以苯重结晶获得产物熔点 136℃)。

氧化: 27.5g (0.2mol) 上述粗的亚硝基化合物加入到 200ml 20% 冷硝酸中, 搅拌 3h, 滤出、水洗; 使溶于 5% NaOH 溶液中, 脱色过滤, 冷却, 慢慢滴入 10% HCl 至酸性, 滤出, 风干得产率 82%, 熔点 91℃。

四、杂环化合物的硝化

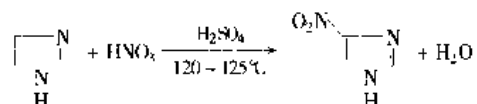
氧杂环化合物直接硝化时, 在酸的作用下 (强酸) 会导致氧杂环破坏; 氮杂环对酸及氧

化较为稳定；硫杂环对酸稳定。

杂环有两种情况：杂环及并有苯环的杂环。杂环的硝化比较困难些；而和杂环相并的苯环类似于取代的苯环，用混酸比较容易硝化，硝基在苯环上引入，只使用理论量或者稍多的硝酸

咪唑和苯并咪唑，当用 $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ 硝化时，首先制成盐，铵正离子使铵的邻、对位电子云密度有较大降低，而使硝化也变得困难一些；尤其是咪唑环，硝化要更剧烈的条件及较大过量的硝酸，硝基在间位（4-位）引入。苯并咪唑的硝化，则相似于苯胺在浓硫酸中用混酸 $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ 硝化——在间位引入。

4-硝基咪唑 分子量 113.08，不溶于水，难溶于乙醇，溶于氨水，熔点 $311 \sim 313^\circ\text{C}$ 。

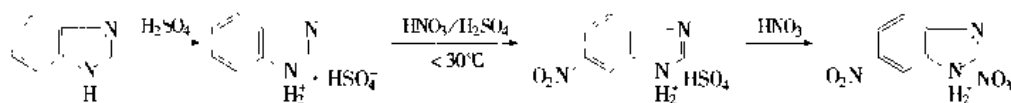


3L 三口烧瓶安装机械搅拌、温度计

烧瓶中加入 1.8L 浓硫酸，搅拌下慢慢加入 240g (3.5mol) 咪唑，由于中和成盐，放热可使温度升至 $60 \sim 70^\circ\text{C}$ ，加热至 120°C ，维持 $120 \sim 125^\circ\text{C}$ 、搅拌着、于 10h 左右慢慢加入如下配制的混酸、300ml 浓硫酸中慢慢加入 480ml ($d 1.5$, 10.4mol) 硝酸，混匀。加完后再搅拌 4h，稍冷，倾入于 5kg 碎冰中，充分搅拌，滤出结晶，水洗，烘干后得几乎白色的产品 300g (89%) 熔点 $309 \sim 311^\circ\text{C}$ 。

精制：溶于稀氨水中，滤清后以盐酸沉淀出来，滤出，水洗。

6-硝基苯并咪唑硝酸盐 分子量 226.27，可溶于 6 倍沸水中，熔点 $217 \sim 218^\circ\text{C}$ 。



10L 三口烧瓶安装机械搅拌、温度计及分液漏斗，外用冰水浴冷却。

烧瓶中加入 4L 浓硫酸、开动搅拌、冰水冷却至 30°C 以下，慢慢加入 1.2kg (10mol) 粉碎的苯并咪唑，搅拌至溶解，控制 $15 \sim 30^\circ\text{C}$ ，于 2h 左右慢慢加入如下配制的混酸：1.2L 浓硫酸中加入 0.8L ($d 1.4$, 12mol) 硝酸，混匀。加完后再搅拌 2h，倾入 8kg 碎冰中，应当全溶，如有少许未溶，可加热至 50°C ，脱色滤清^①，加入 2L $d 1.4$ 硝酸，放冷后再冰冷，滤出，冰水洗，再用 1L 丙酮浸洗，干后得 1.6kg (70%) 熔点 $212 \sim 214^\circ\text{C}$ 。

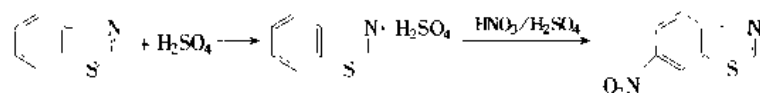
精制：以 6 倍沸水重结晶（加些硝酸）得几乎白色产品 1.4kg (62%)，熔点 $217 \sim 218^\circ\text{C}$ 。

附注

① 用碱中和得 6-硝基苯并咪唑，熔点 203°C 。

同以上相似的方法，苯并噻唑在更低的温度硝化，制得 6-硝基苯并噻唑。

6-硝基苯并噻唑 分子量 180.18，不溶于水，溶于强酸及苯中，熔点 $176 \sim 177^\circ\text{C}$



500ml 三口烧瓶配置机械搅拌，分液漏斗及温度计，外用冰水浴。

烧瓶中加入 200ml 浓硫酸，开动搅拌，冰浴冷却至 15°C 以下，慢慢从分液漏斗滴入 68g (0.5mol) 苯并噻唑，成盐而溶成均一溶液，维持 $15 \sim 20^\circ\text{C}$ 、边搅拌，边慢慢滴入如下混酸：60ml 浓硫酸中加入 35g ($d 1.5$, 0.55mol) 硝酸，硝化放热，加完后再搅拌 1h，升温至 35°C

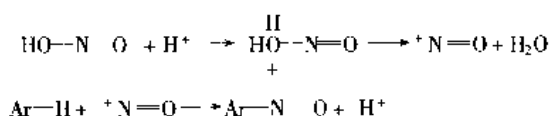
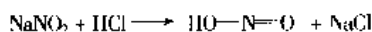
再搅拌 1h, 然后加入至 600ml 水中 (酸被稀释放热可达 70℃) 得澄清溶液, 搅拌着、继续加入冷水至 2L, 粗品立即析出, 次日滤出、水洗、干后得 67~72g 熔点 138~156℃。

粗品用 7V/W 热乙醇浸洗一次 (搅拌下回流 10min) 稍冷滤出, 得 40g (44%) 熔点 162~172℃。

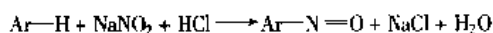
精制: 洗过的产品用乙醇重结晶熔点 172~177℃。

五、亚硝基化合物

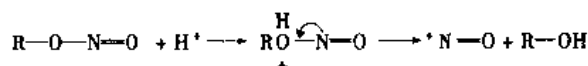
亚硝化是在有机化合物分子的 C、N 原子上引入亚硝基 ($-\text{N}=\text{O}$), 亚硝化试剂是亚硝酸或亚硝酸酯; 作为真正的亚硝化亲电试剂的是亚硝基正离子 $^+\text{N}=\text{O}$ 。亚硝酸是亚硝酸盐在水溶液中与无机酸作用产生的, 亚硝酸在酸催化下脱去水, 生成亚硝基正离子。反应生成一摩尔水, 该反应无须脱水剂, 而经常是在水介质中进行亚硝化, 反应几乎是定量的。



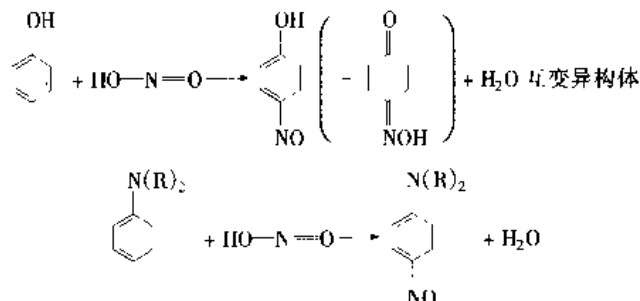
总式:



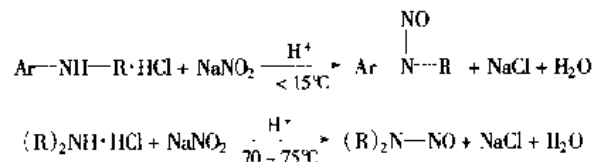
在溶剂中使用亚硝酸酯的亚硝化, 也必须在酸催化下才脱去醇、生成亚硝基正离子。



亚硝化试剂 $^+\text{N}=\text{O}$ 是很弱的亲电试剂。芳族: 仅以酚类、芳叔胺这些高活化的芳核为对象; 亚硝化的方位选择性很好, 亚硝基通常只取代这样基团的对位, 邻位很少。



芳仲胺、脂族仲胺与亚硝酸作用生成 *N*-亚硝基化合物。



另外, *C*-亚硝基的间接方法制取。

亚硝基化合物的化学性质活泼, *C*-亚硝基化合物可被弱的氧化剂氧化为硝基化合物; 或被还原为氨基。不纯的 *N*-亚硝基化合物容易分解, 不宜久存。

亚硝基化合物、尤其是 *N*-亚硝基化合物有很大毒性 (致癌), 切勿触及皮肤和吸入; 沾染皮肤衣物应立即用肥皂水洗净。

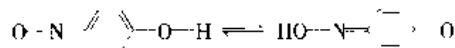
1. 脂肪族亚硝基化合物

硝基、羰基等使相邻的碳原子上的氢原子容易以质子离去或移变而形成碳负离子, 与亚

2. 酚类的亚硝化

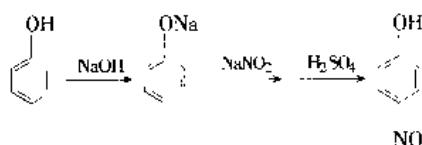
酚的氧原子的未共用电子对与苯环共轭, 亚硝基进入羟基的对位, 当对位被占据时, 也可以进入邻位。

4-亚硝基酚与醌肟是互变异构体, 醌肟形式更为稳定, 而多为醌肟的形式存在; 但也发生亚硝基酚特有的反应。



在酚类的亚硝化中, 通常是将酚用等摩尔的 NaOH 制成钠盐溶液, 加入等摩尔的亚硝酸钠, 然后在搅拌及冷却下 ($< 10^\circ\text{C}$) 向此溶液中慢慢加入稀酸至使反应物为强酸性, 这样, 亚硝基化合物便从溶液中分离出来。也可以向酚、乙醇及盐酸的混合液中用亚硝酸钠亚硝化 (它首先生成亚硝酸酯而后亚硝化)。

对亚硝基酚 分子量 123.11, 黄色针状结晶, 微溶于冷水, 溶于热水及乙醇中, 可以风干并放置数日, 不可久存。熔点 144°C (d), 棕色的熔点 124°C 。

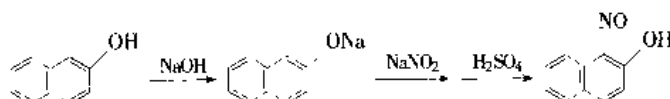


5L 三口烧瓶中加入 94g (1mol) 苯酚溶于 420g (10%, 1.05mol) 苛性钠溶液中, 再加入 72g (1.02mol) 亚硝酸钠溶于 400ml 水的溶液, 加冰控制 $0 \sim 5^\circ\text{C}$ 、搅拌着、于 1h 以上慢慢滴入 115g ($\sim 1.15\text{mol}$) 浓硫酸及 350ml 水的冷溶液, 溶液颜色逐渐变深, 析出浅黄色结晶, 而后颜色变深, 如果加酸太快, 会出现棕红色油状物, 应及时调整, 一直加酸至强酸性, 继续搅拌 2h^①, 滤出, 水洗, 风干后得 81g (66%) 棕黄色。

附注

① 最后仍有一些未反应的酚存留在溶液中, 应该使亚硝酸钠过量 (可能会影响外观) 或多搅拌一些时间。

1-亚硝基-2-萘酚 分子量 173.17, 桔黄色结晶, 不溶于水; 熔点 109.5°C (112°)。



于 10L 搪瓷桶中加入 140g (3.5mol) 苛性钠及 6L 水, 再加入 500g (3.5mol) 2-萘酚, 加热、搅拌使溶解, 冷却后加入 250g (3.6mol) 亚硝酸钠, 充分搅拌, 溶解后脱色过滤。用冰盐浴冷却保持 $0 \sim 5^\circ\text{C}$, 搅拌着、于 2h 左右慢慢从液面下加入如下配制的稀硫酸^①: 460g (4.6mol) 浓硫酸加入至 800g 冰水中, 冰冷备用。一直加酸至反应物 $\text{pH} \approx 3$, 加完后再搅拌 1h, 滤出, 水洗去酸性, 产物最初为淡黄色^②, 在风干过程中变为深棕色, 得 595g (99%) 熔点 106°C 。

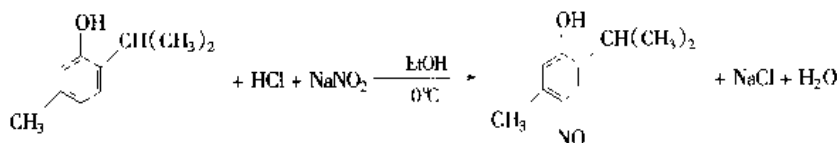
精制: 用 8V/W 石油醚重结晶, 熔点 $106 \sim 109^\circ\text{C}$ 。

附注

① 加酸之初应控制在 0°C 以下, 猛烈搅拌及缓慢加酸是必要的, 否则会出现油状物。

② 水分过多不易干燥而容易变色, 可否先用含 1% HCl 的乙醇洗, 再苯洗、石油醚洗, 然后风干。

4-亚硝基-2-异丙基-5-甲酚 分子量 179.22, 熔点 175°C 。



500ml 乙醇中溶解 100g (0.66mol) 2-异丙基-5-甲酚, 再加入 500ml 浓盐酸, 冰盐浴冷却保持 0℃左右, 搅拌着、慢慢加入 72g (1.02mol) 亚硝酸钠^①, 每次加入以后都要充分搅拌反应物(溶液先变为棕色, 很快就析出绿色结晶)当加入一半以后, 反应物变稠, 可以快速加入^②, 充分搅拌。加完后加入至 8L 水中, 充分搅拌^③, 滤出, 水洗, 风干。

精制: 以上风干的粗品溶于 2L 苯中, 过滤后冷却, 析出黄色结晶(片状)熔点 160~164℃。

母液浓缩, 得第二批结晶, 但含有树脂状杂质, 总产量 103g (87%)。

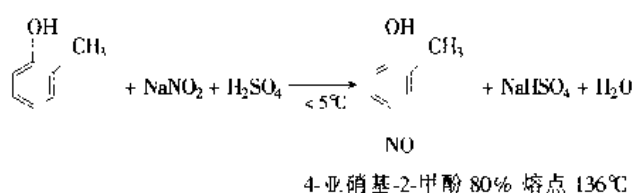
附注

① 亚硝酸钠在反应中首先生成亚硝酸乙酯, 不会有氮的氧化物放出。

② 加入一半亚硝酸钠已接近终点, 因为亚硝酸钠过量 36%。

③ 产物和水一起搅动后, 成为淡黄色绒毛状晶体。

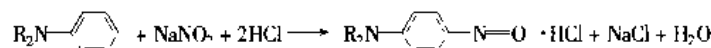
又例如:



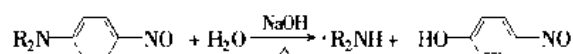
3. 芳香叔胺类的 C-亚硝化及仲胺的 N-亚硝化

伯胺、仲胺、芳叔胺对于亚硝酸的作用是不同的。以芳胺为例: 伯胺与亚硝酸作用发生重氮化; 仲胺氮原子电负性很强, 有可脱去的氢原子, 与亚硝酸作用发生 N-亚硝化; 叔胺的立体障碍较大, 未共用电子对被苯环分散, 在对位发生 C-亚硝化。

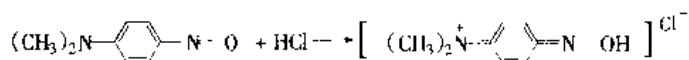
(1) 芳叔胺的 C-亚硝化 芳叔胺氮原子的未共用电子对分散到苯环, 且立体障碍较大, 只在叔胺的对位发生 C-亚硝化。芳叔胺亚硝化使用的酸必须是足够量, 当酸不足时, 亚硝化过程中出现大量沥青状物而失败, 一般使用 2.5 摩尔的盐酸, 即过量 25%。



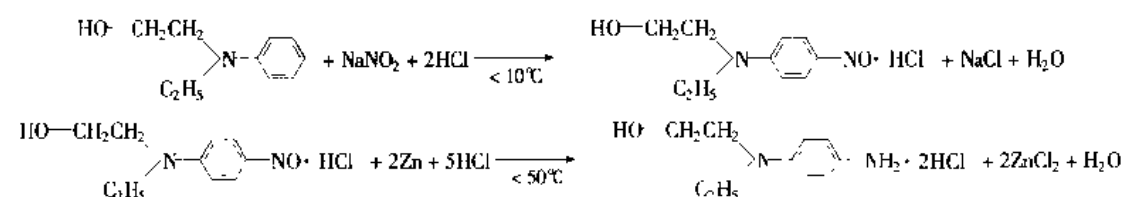
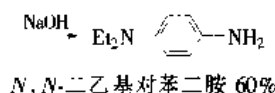
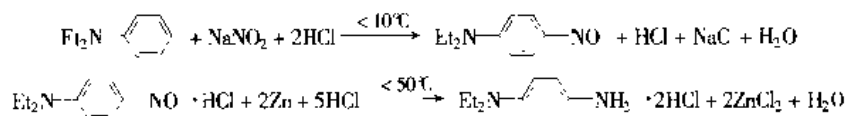
芳叔胺的亚硝基化合物与碱共热时, 水解为对亚硝基酚和仲胺。

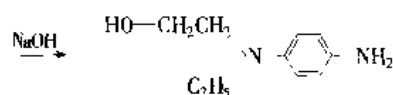


对亚硝基-N,N-二甲基苯胺本身是翠绿色, 它的盐酸盐是桔黄色, 是醌式结构。



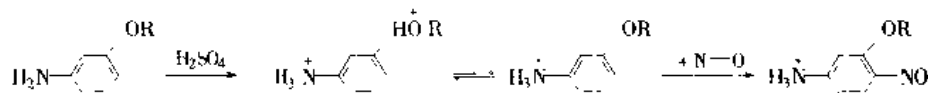
芳叔胺的亚硝基化合物的主要用途是用以还原制取氨基化合物。





N-乙基-N-羟乙基对苯二胺 60%

芳伯胺在盐酸中与亚硝酸钠作用发生重氮化；而那些在氨基的间位、邻位有烷氧基的芳伯胺（尤其在间位有烷氧基的芳胺）在浓硫酸中与亚硝基硫酸作用，则在伯氨基的对位引入亚硝基，是烷氧基起主导作用。

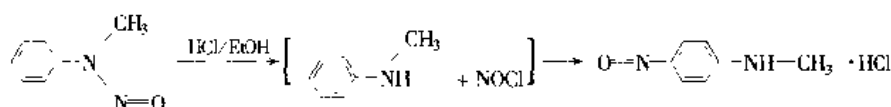


(2) *N*-亚硝基化合物 仲胺与亚硝酸作用生成 *N*-亚硝基化合物。*N*-亚硝基化合物不太稳定，受热及长时间放置缓慢分解，尤其是含有酸的粗品不宜贮存。它们的稳定性和结构有关：推电子基使得到稳定，如：纯的亚硝基二甲胺、*N*-亚硝基-*N*-甲基苯胺在 160℃ 也无明显分解，可以蒸馏或减压蒸馏；拉电子基使稳定性降低，如：*N*-亚硝基-*N*-甲基尿素则要冷藏，高于室温则要分解，又例如：用尿素或氨基磺酸用以分解重氮化的过剩的亚硝酸，尤其是氨基磺酸的亚硝基化合物在 <5℃ 也几乎是立即分解（经过重氮基）。

N-亚硝基化合物在冰乙酸中用锌粉还原（Zn/冰乙酸）得到不对称肼；用更强的还原剂（Zn/HCl, SnCl₂/HCl）还原，得到原来的芳仲胺；因此，在某些情况用 *N*-亚硝基化合物过程提纯仲胺。

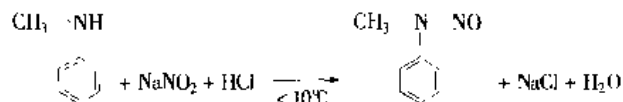
芳香仲胺、脂肪仲胺在酸中与亚硝酸（钠）作用，几乎定量地得到 *N*-亚硝基化合物，虽然反应物中有过量的强酸，也不生成盐。

为了制取（芳）*N*-亚硝基化合物，最好使用稀硫酸，而不用盐酸；因为芳仲胺的 *N*-亚硝基化合物的醇溶液在氯化氢作用下，亚硝基可以从氮原子重排到对位碳上，使用其他酸不发生此重排。*N*-亚硝基化合物与 HCl 生成了亚硝酰氯，再与另一分子芳香仲胺作用而引入对位，如下式：



因为没有太过量的盐酸，许多实例还是使用盐酸。

***N*-亚硝基-*N*-甲基苯胺** 分子量 136.17，黄色油状液体，熔点 14.7℃，沸点 225℃ (d)，121℃ (1.8kPa)。相对密度 d_4^{20} 1.1240，折射率 n_D^{20} 1.57688。



3L 三口烧瓶安装机械搅拌、温度计及分液漏斗。

烧瓶中加入 107g (1mol) *N*-甲基苯胺、400ml 水及 145ml 浓盐酸，搅拌使溶。内加冰控制 10℃ 以下，慢慢加入 70g (1mol) 亚硝酸钠溶于 250ml 水的溶液，加完后再搅拌 1h，分出油层，水层用苯提取二次，回收苯后的剩余物与粗品合并，减压分馏，收集 135 ~ 137℃ (13kPa) 馏分，得到亮黄色油状液体 118 ~ 127g (87% ~ 93%)。

1,1-二甲基肼盐酸盐 分子量 91.56，易溶于水及乙醇；熔点 82℃。

***N*-亚硝基二甲胺** 分子量 74.08，黄色油状液体，尚可溶于水，沸点 154℃，相对密度 d_4^{20} 1.0059，折射率 n_D^{20} 1.4358。

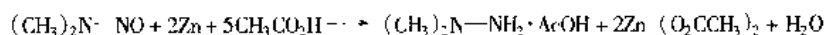


2L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计及分液漏斗，外用热水浴。

烧瓶中加入 245g (3mol) 盐酸二甲胺、120ml 水及 10ml 2mol/L 盐酸，将溶液加热至 70℃，保持 70~75℃，剧烈搅拌下于 1h 左右从分液漏斗加入 235g (3.25mol) 亚硝酸钠溶于 150ml 热水的溶液或悬浮液，在加亚硝酸钠过程中随时检查反应物应为酸性，必要时补加 1ml 2mol/LHCl (约共补加 30~35ml) 加完后继续保温搅拌 2h。

水浴加热、减压 (27kPa) 蒸干反应物，残留物中加入 100ml 水，再减压蒸干，这样，就把亚硝基化合物完全蒸出了，馏出物合并，用 300g 碳酸钾处理，分出上层之 N-亚硝基二甲胺，水层用乙醚提取三次，提取液与粗品合并，以无水 K₂CO₃ 干燥后分馏回收乙醚，然后收集 149~150℃ 馏分，得 195~200g (90%) 黄色油状液体 (光照下变暗)。

1、1-二甲基肼盐酸盐：



5L 三口烧瓶配置机械搅拌，温度计、分液漏斗，外部用水浴以便于加热和冷却。

烧瓶中加入 200g (2.7mol) N-亚硝基二甲胺及 3L 水，开动搅拌，加入 650g (10 摩尔) 100% 锌粉或等当量的品质较差的锌粉，控制反应温度 25~30℃ 从分液漏斗慢慢于 2h 左右加入 1L (85%，14mol) 乙酸，加完后把反应物温度提高至 60℃ 反应 1h，冷后过滤，滤渣用水洗，洗液与滤液合并。冷却着、慢慢加入 2kg 50% NaOH 溶液，水蒸气蒸馏^①，收集 6L 馏出液认为蒸馏完毕；馏出液用 600ml 浓盐酸中和至强酸性，减压蒸发至糖浆状，真空干燥后得黄色固体^② 200~215g (77%~83%)。

精制：用 1.2V/W 沸无水乙醇重结晶，得纯白色针晶 180~190g (69%~73%) 熔点 81~82℃

附注

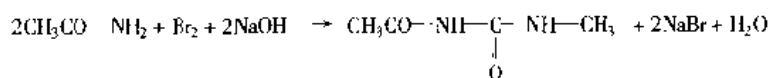
① 水蒸气蒸馏开始时有氨及甲胺蒸出逸掉，应在通风处操作或导远。

② 此浆状物用粉碎的 NaOH 处理 (中和) 在氮保护下蒸出，再用 KOH 干燥后再蒸馏，1,1-二甲基肼吸湿性很强，腐蚀胶塞；沸点 62~65℃ (63℃)；相对密度 d_{20}^{20} 0.7914；折射率 n_D^{20} 1.4075。

二甲基肼为强还原性，在热时，遇空气可能自燃，应在氮气保护下操作。

1-甲基-1-亚硝基尿 分子量 103.08，无色或淡黄色片状结晶，难溶于冷水，易溶于热水及乙醇中，溶于苯和氯仿，熔点 123~124℃ (d)。

1-乙酰基-3-甲基尿素：可溶于冷水，乙醇、乙酸乙酯；熔点 181℃。



4L 烧杯中加入 59g (1mol) 乙酰胺及 88g (0.55mol) 溴素，蒸汽浴上加热使乙酰胺熔化，一边搅拌、一边将 40g (1mol) 苛性钠溶于 100ml 水的溶液滴入，得黄色反应物，在蒸汽浴上缓缓加热到开始起泡，尔后起泡变得很猛 (因此使用大容器) 再继续加热 3~4min，产品从溶液中 (黄色→红色)^① 立即析出，冰冷使结晶完全，滤出，风干后得 49~52g (84%~90%)^② 熔点 169~170℃。

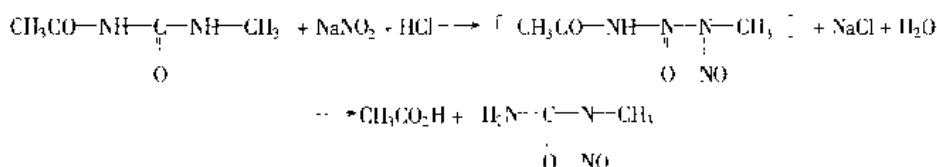
以上粗品中含有一些 NaBr，但不妨碍下面使用。

附注

① 如果溶液完全无色，则产物常较慢地析出，而含 NaBr 也较少，产率也较低；因此，合成时必须使用稍过量的溴素，并且在熔乙酰胺时不要让溴跑掉太多。

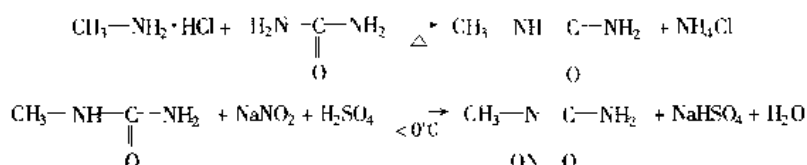
② 滤出结晶的母液继续冰冷仍能收集到少量结晶。

1-亚硝基-1-甲基尿素



11. 烧杯中加入 49g (0.42mol) 1-乙酰-3-甲基尿素 (不必干燥, 要扣除水分) 及 50ml 浓盐酸, 在蒸汽浴上加热让它溶解, 只允许其中杂质溴化钠未溶, 继续加热 3~4min (在蒸汽浴上的总时间为 8~10min) 然后加入等体积的水 (或 80g 冰) 冲稀溶液, 冷至 10℃ 以下, 保持此温度、搅拌着、慢慢加入用 38g (0.55mol) 亚硝酸钠配成的饱和溶液, 加完后再搅几分钟, 滤出结晶, 用冰水浸洗, 干后得 33~36g (76%~82%) 外观浅黄色, 熔点 123~124℃。

另法: 由甲胺盐酸制备



11. 烧瓶中加入 200g (1.5mol) 24% 甲胺水溶液以浓盐酸中和至 $\text{pH} \approx 2$, 约用 155ml (30% 1.52mol) 盐酸, 加水至 500ml, 再加入 300g (5mol) 尿素, 加热使微沸 2.5h, 再剧烈回流 15min, 冷至室温, 加入 110g (1.5mol) 亚硝酸钠, 使溶解并冷至 0℃ 以下。

外部有冰盐浴的 3L 烧杯中加入 600g 碎冰及 100ml 30% 盐酸 (1mol) 搅拌下将上面冷的甲基尿-亚硝酸钠溶液在 <0℃ 加入, 1-甲基-1-亚硝基尿素呈结晶性泡沫状浮在上面, 滤出, 冰水浸洗, 吸滤至干^①, 真空干燥至恒重, 得 105~115g (66%~72%)^②。

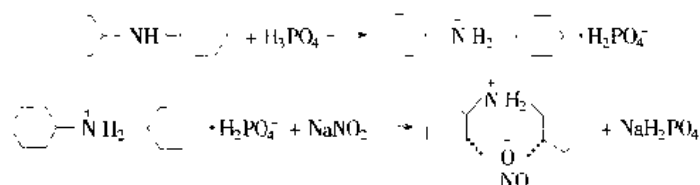
附注

① 潮湿的样品必须能完全溶于沸甲醇中, 否则要重复洗涤。

② 用此法制得的产品在冷藏中保持经久不变, 如在 20℃ 以上放置数小时, 或在 30℃ 下可能发生突然分解, 分解时只是放刺激性烟雾, 不爆炸。有报告, 加几滴乙酸可增加其稳定性。

二环己胺是相当强的碱, 与 CO_2 生成碳酸盐, 与盐酸生成稳定的盐 (络合) 而难溶于水, $\left[\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}^+\text{H}_2 \right] \text{Cl}^-$; 二环己胺与磷酸 (由于磷酸的体积比较大), 它只接受质子, 不生成络合物, 故在水中是解离的, 易溶于水; 与亚硝酸盐作用, 由于立体障碍大而不发生 N-亚硝化, 但能与质子作用, 生成亚硝酸的络合物。

亚硝酸二环己胺 分子量 228.33, 白色结晶性粉末, 可溶于热水、乙醇; 与酸、碱作用能分解; 熔点 175℃ (d), 182℃ (d)。



21. 烧杯中加入 170g (1mol) 二环己胺及 600ml 水, 搅拌下加入 115g (85% 1mol) 磷酸, 成均一溶液, 脱色过滤。

70g (1mol) 亚硝酸钠溶于 200ml 水中, 脱色过滤。控制二环己胺磷酸盐溶液在 23℃ 以下, 搅拌着将亚硝酸钠溶液慢慢加入^①, 立即析出亚硝酸二环己胺结晶, 加完后再搅拌 10min, 滤出, 用水充分洗涤^②, 风干后得 170g (78%)。

附注

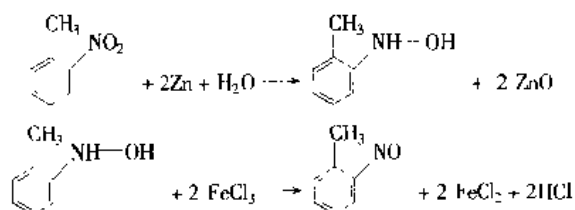
① 亚硝酸钠过量或反应温度高于 25℃，都会使产品外观淡黄。

② 用清水洗三次以后再用蒸馏水洗去 Cl^- 、 SO_4^{2-} 至 pH7.3~7.6 为止。

4. C-亚硝基的间接引入

亚硝化试剂 $\text{N}=\text{O}$ 是很弱的亲电试剂，对于电负性较弱的位置不能直接发生反应，采用间接方法引入亚硝基。亚硝基是硝基还原的中间产物，可从硝基进行还原、再氧化还原的中间物制得。

邻亚硝基甲苯 分子量 121.14，针状结晶，不溶于水，熔点 72.5℃。



15.6g (0.11mol) 邻硝基甲苯、24ml 水、42ml 乙醇及 1.5g 氯化钙，加热至沸，搅拌着，慢慢加入 20g 锌粉，加完后再搅拌 10min，趁热过滤，冷后，慢慢加入到如下溶液中去。

37g (0.2mol) 氯化高铁溶于 600ml 冰水中。

加完后，将沉淀的邻亚硝基甲苯水洗两次，然后水蒸气蒸馏，馏出的水溶液再水蒸气蒸馏，产率 20%，熔点 72.5℃。

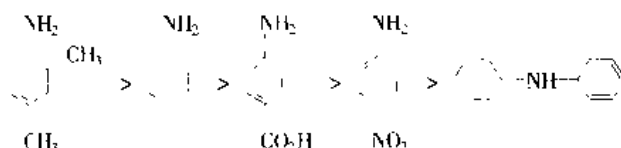
第十三章 胺及 N-烃基化

一、概 述

芳胺是重要的中间体，芳伯胺经重氮化，重氮基可被许多其他基团或原子取代。

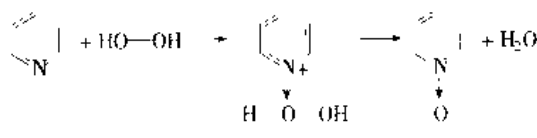
胺的氮原子有未共用电子对，能参与许多亲核反应；芳胺氮原子的未共用电子对与芳环共轭使电子云分散到苯环，亲电试剂能在苯环完成亲电取代反应。由于电子云分散到芳环，芳胺是比脂胺更弱的碱，个别的甚至与强无机酸的稀水溶液也不能生成稳定的盐，只在非水溶液中才能生成稳定的盐。

芳核上的推电子基使碱性增强，如：

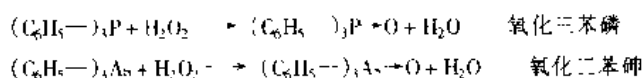


胺的碱性也受空间因素的影响： $\text{R}_2\text{NH} > \text{R}-\text{NH}_2 > \text{R}_3\text{N}$ ；由于烷基推电子的影响，在 NH_3 、 $\text{R}-\text{NH}_2$ 、 R_2NH 间，随着烷基（短碳链、不分支）的增多其碱性也增强；而叔胺 R_3N 由于空间的影响表现出较弱的碱性。碳链较长的仲胺（如：正辛基苯胺）空间的影响反映出来，其碱性也是比较弱的。

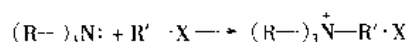
由于胺基氮原子的未共用电子对而容易被氧化，它们被氧化的难易和它们的碱性强弱是相一致的，如： $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2$ 、 R_2-NH 、 $\text{R}-\text{NH}_2$ 、 NH_3 它们易燃，而酰胺就难被氧化。一般的氧化剂与胺作用，生成复杂的混合物或被破坏；而过氧化氢与叔胺作用生成氧代叔胺，先是生成络合物状态，而后分离出水完成反应。



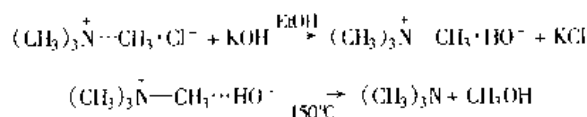
在 VA 族，其他元素的有机化合物也同样发生氧化反应，如：



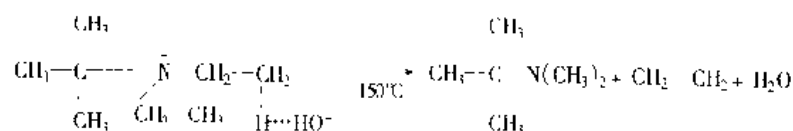
叔胺与碳正离子（卤烃）生成稳定的季铵盐：



用苛性钠或苛性钾处理得到季铵碱，由于受推电子基的影响，铵正离子稳定、它是仅次于苛性钠的强碱。季铵碱加热至 120°C 以上开始分解，分解为叔胺和烯烃，或甲醇。



霍夫曼规律：季铵碱分解时，生成支链最少的烯烃和叔胺。



依其结构也可以发生重排。

二、芳胺的制取

芳胺多从含氮的芳烃（例如，硝基、亚硝基、偶氮化合物）还原制取；少数活泼的芳卤化物的氨基取代也用于工业合成。脂肪胺可以从氰基催化加氢制得。

1. 金属——供质子剂还原

(1) 硝基化合物在水（电解质）中用铁粉还原 用铁粉（铸铁屑粉）在电解质溶液中将硝基还原成氨基，是最常见、最经济的方法（但是产生大量铁泥污染环境），反应在水介质中进行，水是供质子剂、铁是供电子剂；铁粉被氧化成 Fe_3O_4 。

铁粉中的碳成分（石墨）及其他元素 Si、Mn、S、P 存在，铁粉的化学成分的不均匀性构成了原电池偶，在阳极得到氧即促进了铁的氧化，硝基在阴极获得电子，由于硝基化合物的去极化作用而大大加速了反应。

为了加速铁粉的湿腐蚀，还原在电解质溶液中进行，电解质增大了传导速率，从而加强了腐蚀；不同的电解质其活性也不同，以强酸与弱碱的盐最好（如： FeCl_3 、 NH_4Cl ）最好提高电解质的浓度虽然有好处，但是超过一定浓度反应速度反而下降，通常只加入相当于 3%~4% 的氯化亚铁；反应都是以盐酸的形式加入的，盐酸与水中浸泡的铁粉反应生成氯化亚铁，同时洗净了铁粉的表面使它更容易反应，叫做浸酸。

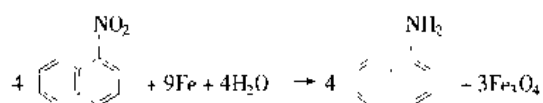
硝基化合物还原为芳胺是较猛烈的放热反应，浸酸后控制反应温度在 95~100℃ 之间，逐渐加入硝基物；如果是分次加入，就必须待每次加入的硝基物还原之后（猛烈反应过后）再加下一次，反应放热足以维持反应所需要的温度。如果在浸酸后再加入少量硫酸铜或硫酸镍（溶液）是有好处的，铜或镍沉淀在铁粉上造成原电池偶，能使反应速度更快，这一手续一般不必要，在 4-硝基联苯的还原中却看到它的帮助。

操作中，铁粉沉积在容器底部，硝基化合物的密度也比较大，而要三者接触得很好，就要用特殊的、强有力的搅拌器，多是采用平底、铸铁的反应器（平底有利于铁粉分散），有手孔及与釜底近于一个平面的出渣孔，以及有弯度的反犁式搅拌叶，这样就能把沉积在釜底的铁粉、硝基物及铁泥翻动起来。

还原的终点是硝基化合物的气味消失、或反应水无黄色渗圈，如果每次加入硝基化合物都有一猛烈反应，那么，最后加入硝基物后再维持不长时间，就认为反应完成。产率都很高，收率不好主要是分离问题。

反应終了用碱 Na_2CO_3 调整反应物为弱碱性，然后水蒸气蒸馏，或过滤（液态）用溶剂洗铁泥，减压蒸馏。如果不作水蒸气蒸馏则不必用碱调整反应物为弱碱性，加碱反而给过滤分离带来不便；在大多数情况加碱都是不必要的。

1-萘胺 分子量 143.19，有不快的气味，见光及空气逐渐变红粉色，为避光和空气接触，常把 1-萘胺作熔融包装，熔点 50℃，沸点 301℃，相对密度 $d_{41.13}$ 。



5L 铸铁还原器中加入 1L 水，加热至 90℃，搅拌下加入 1.4kg 铁粉、再加入 100ml 盐

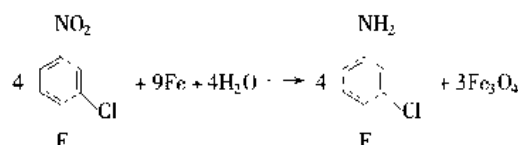
酸^①，控制反应温度 97~100℃ 之间，逐渐加入 1.4kg (8mol) 1-硝基萘（约 3h 可以加完，在冷凝器下用放热维持反应温度）加完后再搅拌 2h。用 Na_2CO_3 中和至碱性，水汽蒸馏或提取，产率 > 80%。

附注

① 盐酸应该慢加，因为反应放出气体 (H_2 及 H_2S)

同样方法制取：邻氯苯胺、对甲苯胺。

3-氯-4-氟苯胺 分子量 145.61，熔点 44℃，沸点 97~99℃ (0.7kPa)。



2L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计、回流冷凝器；外用电热套加热。

烧瓶中加入 600ml 水、700g 铁粉 (60 目)，搅拌下加入 50ml 盐酸，加热至沸，维持 95~100℃ 于 3h 左右慢慢加入 700g (4mol) 3-氯-4-氟硝基苯。加完后继续保温搅拌 2h，直至无硝基物为止。再搅拌 10min，稍冷至 70℃ 过滤，用热水冲洗铁泥，最后用乙醇浸洗（热）分出下面有机层，冷后结晶，冷至 5℃ 则几乎全部结晶或绝大部分结晶，倾去水，得 550g (95%)^① 产品。

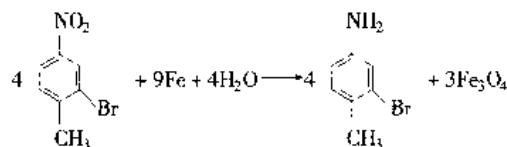
以上粗品溶于 1.2L 10% 盐酸中，脱色过滤，趁热用 40% NaOH 中和至碱性，如能维持 pH8，1min，pH 再降低也不调回^②，冷至 5℃ 以下滤出结晶，尽量滤干，熔化后再放冷，倾去上面水。

精制：用 0.2 V/W 乙醇重结晶。

附注

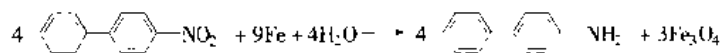
① 减压蒸馏的产品，稀盐酸溶解试验不好，经分析此不溶物质是氯化物带入的，五氯氟苯，约 2% 脱硝基的产生。

② 酸的出现是少量未被还原的 3-氯-4-氟硝基的氟水解之故。



3-溴-4-甲基苯胺 90%，熔点 26℃

4-氨基联苯 分子量 169.23，白色结晶，在黑暗处破碎时在界面有蓝色荧光，有如苯胺的气味，受热及光照变黄棕色，可升华，有毒性，熔点 53~54℃，沸点 302℃、191℃ (2.0kPa)。



2L 三口烧瓶配置机械搅拌、回流冷凝器及电热。

烧瓶中加入 600ml 水，加热至近沸，加入 400g 铁粉 (60 目) 搅拌下慢慢加入 40ml 50% 溴氢酸，此时搅拌变得容易。再慢慢加入 15g 结晶硫酸铜溶于 50ml 热水的溶液。加热至近沸，加入 20g 4-氨基联苯（或对甲苯胺）加热维持微弱的回流，一次加入 80g 4-硝基联苯，保持微沸还原半小时^①，以后每半小时加入 80g 4-硝基联苯进行还原，直至 400g (2mol) 4-硝基联苯加完，加完后继续保温搅拌 3h，稍冷后加入 600ml 甲苯，加热搅拌 30min 作提取，稍冷至 70℃，趁热滤出除去铁泥，再用 200ml 热甲苯冲洗铁泥，将滤液及洗液加热至 40℃ 分出甲苯层，以无水硫酸钠干燥后过滤，回收甲苯后的剩余物减压蒸馏，收集 180~185℃

(1.3kPa)^③馏分,得 275g (80%) 又蒸馏一次得 240g 外观淡黄产品。

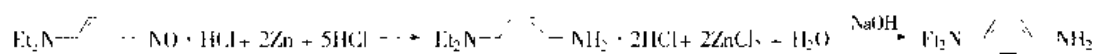
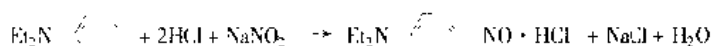
附注

- ① 由于反应缓慢,不是太猛,看不到猛烈放热
- ② 沸点很稳,低沸物中有高沸点物质杂质,小心堵管。最后有少量在分馏柱内结晶的物质,可能是 4,4'-二苯基二苯胺。

(2) 在酸中用锌粉或氯化亚锡还原。在酸中用锌粉、铝粉或氯化亚锡还原硝基化合物、亚硝基化合物及偶氮化合物得到芳伯胺;可以使用盐酸、稀硫酸或乙酸。还原必须使用足够的酸,低于 50℃、在搅拌下进行,反应的终点是反应物变为无色或只允许微黄,大多数都能还原到无色。最后用苛性钠中和至强碱性,使锌盐成为锌酸钠而基本溶入。常采用提取法分离。

还原所用的酸量不足,经常会发生偶联,析出沥青状物,并且一经发生就很快生成大量的沥青状物,再补酸也无可挽救,酸的用量至少应过量 25%。锌粉的质量对还原的结果是至关重要的,优质的锌粉在还原过程中有明显的定量关系,近于理论量的 100%~105%。锌粉的颗粒度有二种情况,这里使用的是粗粒(40~50 目)有光泽、无结块、含量>95%;如果保存不当、潮湿及空气氧化会使它变质,如果不是变化太大,应该在测定含量以后重新计算锌粉及酸的用量。

对氨基-N,N-二乙基苯胺(N,N-二乙基对苯二胺) 分子量 164.25,无色或淡黄色液体,沸点 262℃,174℃(4.7kPa)。



500L 反应釜中加入 18kg (120mol) N,N-二乙基苯胺及 40L 30% 盐酸^① (380mol) 内加冰冷却控制 10~15℃ 之间,于 1.5h 左右、搅拌着、从液面下加入用 8.4kg (124mol) 亚硝酸钠溶于 28L 水的溶液,反应物为橙红色,加完 20min 后开始出现桔黄色结晶,为亚硝基化合物的盐酸盐;再加入 56L 30% (540mol) 盐酸^②。

在冬季,自然冷却及搅拌下,控制 50℃ 以下,于 4~5h 左右、慢慢加入约 20kg (305mol) 锌粉^③,最后的 3kg 锌粉要升高温度 50~55℃ 加入,以保证反应完全,反应物为无色溶液。冷至 35℃、搅拌着^④、加入 160kg (40%) 液碱,至初生成的 $\text{Zn}(\text{OH})_2$ 成锌酸钠而基本溶解,以 45L 苯分二次提取^⑤,用倾泻法把提取时带、跟过来的碱水层去掉。清亮的苯提取液在水浴上回收苯,最后用减压收尽。减压分馏,收集 170~174℃ (4.0~4.7kPa) 馏分,得 10~13kg (50%~65%) 产品。

重新减压蒸馏,外观淡黄色、避光保存。

附注

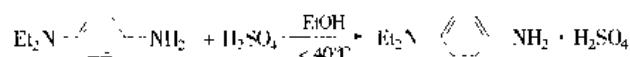
盐酸的用量必须大于理论量,如果反应在亚硝化时的 pH 升到 3,则反应物变黑,有相当多的沥青状物析出。酸的用量和锌粉的用量关系很大,如果锌粉的含量<95%,则必须重新计算盐酸的用量,也必须事前补足。

① 所用锌粉含量>95%,有金属光泽。

② 用木棒按一个方向搅动,切不可来回搅,以免乳化。这样,氨基物能自动向上浮,便于提取。中和时温度高些,可以升到 65℃。

③ 加苯提取前放置 0.5~1h,让氨基物浮上来。加苯后的搅动很重要,要按一个方向、搅得慢、搅得周到。由于中和放热使反应物达 60℃,在提取前及每次提取的放置时间须用盖子盖好,以减少氧化及苯挥发。

对氨基-N,N-二乙基苯胺硫酸盐 分子量 262.33。



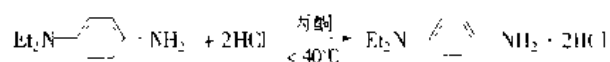
35L 蒸过的乙醇中慢慢加入 10.1kg (100mol) 化学纯级硫酸^①, 控制 40℃ 以下、搅拌着、慢慢加入 16.4kg (100mol) 新蒸的 *N,N*-二乙基对苯二胺, 加完后继续搅拌 10min, 即析出大量结晶, 在经常搅动下放置至全冷, 以防结块。滤出, 用乙醇浸洗三次, 风干后得 20kg 外观微黄色结晶性粉末^②, 含量 > 99%, 产率 93%

附注

(1) 硫酸的用量不能减少。

(2) 如果将产品碱化、重新蒸过, 再制成硫酸盐, 可得纯白色的产品, 而且对光和空气要稳定得多

对氨基-*N,N*-二乙基苯胺盐酸盐 分子量 237.17

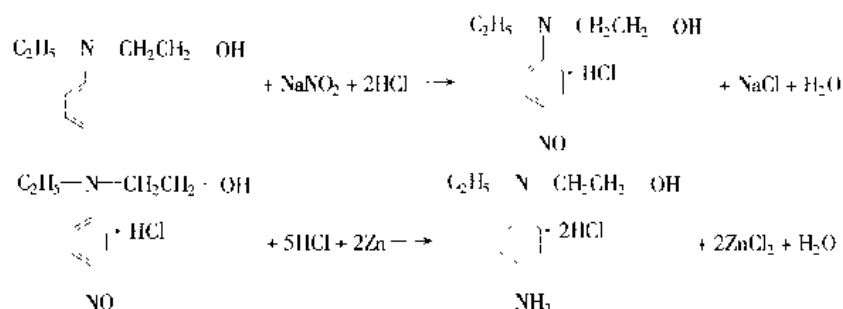


30L 无水丙酮中、控制 40℃ 以下, 搅拌着通入 HCl, 同时由分液漏斗滴入 5.0kg (30mol) *N,N*-二乙基对苯二胺, 滴入速度以控制反应物的 pH < 3, 加完最后通入 HCl 至 pH 约 2, 再搅拌 2h, 滤出, 以无水丙酮冲洗二次, 于 50~60℃ 干燥至很少有 HCl 气味为止, 产率 95%。

附注

(1) 工业丙酮在冰冷的情况能吸收 30% HCl, 经放置后变红, 但仍可用于合成, 不过, 析出产物为过冷的流体, 充分搅拌才变为固体结晶, 故改为如 1 具体方法

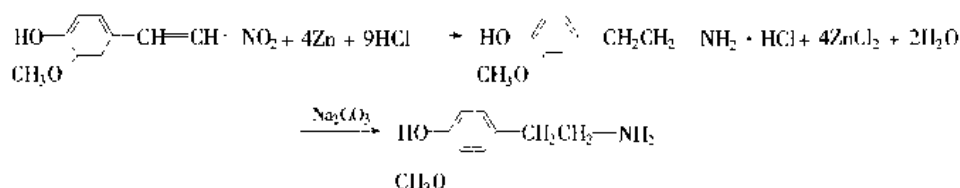
对氨基-*N*-乙醇基-*N*-乙基苯胺 无色或淡黄色液体; 沸点 212℃ (21kPa)



制备方法全同对氨基-*N,N*-二乙基苯胺; 其硫酸盐对氨基-*N*-乙醇基-*N*-乙基苯胺硫酸盐全同 *N,N*-二乙基对苯二胺硫酸盐的方法。

用以上方法合成对氨基-*N,N*-二甲基苯胺及硫酸盐, 盐酸盐的方法及产率均同。

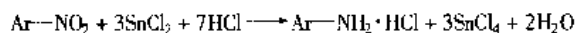
4-羟基-3-甲氧基苯乙胺 分子量 167.21。



2L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计及水浴。

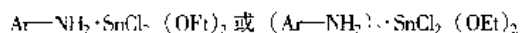
烧瓶中加入 500ml 水、130g (2mol) 锌粉, 搅拌下加入 25g (0.128mol) 硝基物溶于 135ml 乙醇的溶液, 加入 150ml 工业盐酸 (反应物温度升至 40℃), 再慢慢加入 275ml 盐酸, 温度升至 50℃; 再加入 275ml 盐酸, 最后反应物温度也不超过 70℃, 室温下搅拌 6h, 反应物变为无色, 过滤, 用 Na₂CO₃ 中和至 pH 约为 9, 用正丁醇提取 4 × 200ml, 水浴加热减压, 回收正丁醇至析出结晶, 冷后滤出, 甲醇洗, 50℃ 干燥, 得 15.5g (72%) 熔点 154~157℃ 产品。

锡是比较强的还原剂，常使用结晶氯化亚锡 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 的盐酸溶液或乙醇溶液。在室温即可将硝基或其他可被还原的含氮基团还原成氨基，几乎定量地进行，反应放热：

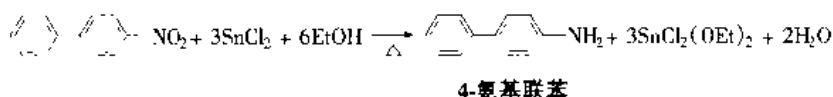
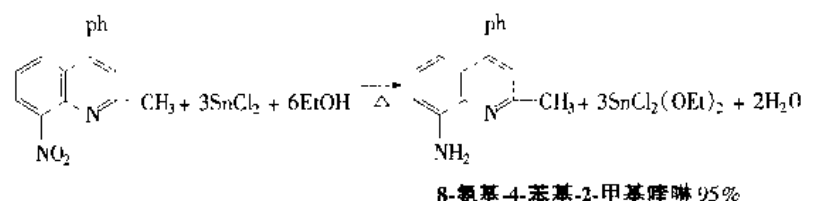
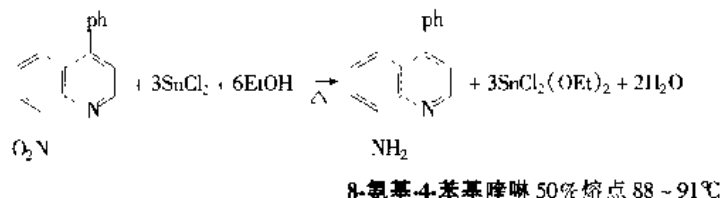
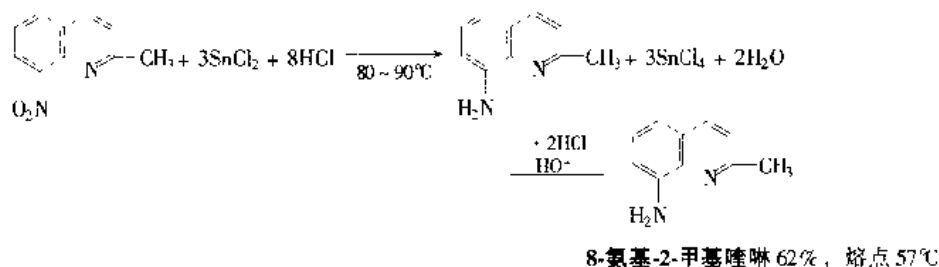


产物是芳胺的盐酸盐和氯化高锡的复盐；如果在乙醇溶液中、或盐酸很浓，可析出复盐结晶。反应虽是定量的，但由于分离不净，实际收率一般为 60% ~ 70%。

在醇溶液中反应，醇是供质子剂（不用盐酸），生成的复盐如下式：

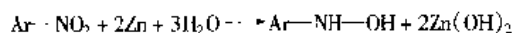


由于锡及氯化亚锡价昂贵，要尽量避免使用它。

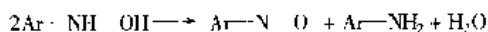


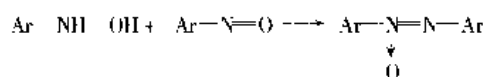
(3) 芳胺——在中性或弱碱性水溶液中用锌粉还原 锌粉在 10% NH_4Cl 水溶液中，在 50 ~ 55℃ 将硝基还原为胺，由于反应不久生成氧化锌及产物生成，介质变为弱碱性，质子浓度变低，反应是相当缓和的；又由于用作还原剂的锌粉是欠量的、以及芳胺的进一步还原的反应速度要比还原硝基慢得多；以上原因使反应停留在中间过程——得到芳胺，所以，锌粉在使用前要测定含量、并按理论量逐渐加入。操作过程中、搅拌能使锌粉完全作用而不致沉积在底部。

随着反应的进行，反应物的 pH 有升高，很快就维持在 pH7 ~ 7.6，更多的碱被氯化铵缓冲。还原过程中不可能停留在亚硝基化合物，而是停留在芳胺的阶段。氧化锌和氯化铵以复盐析出 $2\text{NH}_4\text{Cl}_2 \cdot 5\text{Zn}(\text{OH})_2$



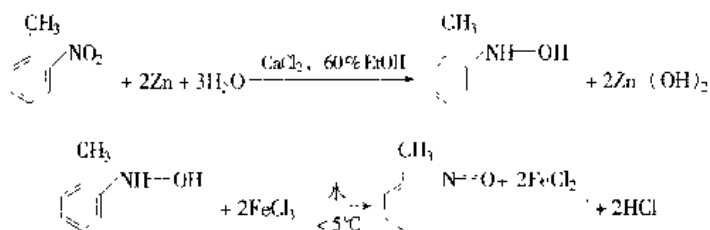
苯基羟基易溶于热水，借以和锌铵复盐分离。芳胺的化学性质活泼，易被空气氧化，它不能长期保存，只能在使用前临时制取。在铁、铜存在下它很容易自氧化还原。





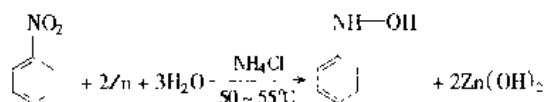
芳胺在硫酸（40%）存在下发生亲核重排，得到对氨基酚；反应中有其他亲核试剂也产生相应的其他亲核取代产物（依亲核性强弱分配）如：在盐酸中重排时，有相应的邻、对氯苯胺生成；在乙醇溶液中重排、 EtO^- 是强的亲核试剂，主要生成对氨基苯乙醚。

通过芳胺可以在指定位置上氧化成亚硝基。



邻亚硝基甲苯 20% 熔点 72.5℃

苯基羟胺（苯胺） 分子量 109.12，无色针状结晶，可溶于冷水（2g/100ml），溶于热水（10g/100ml）熔点 82℃，其草酸盐相当稳定。



1L 烧杯中加入 700ml 水、60g（1.13mol）氯化铵，加热至 60℃，再加入 123g（1mol）硝基苯，开动搅拌、控制 50~55℃ 于 90min 左右、慢慢分散加入 145g（2.2mol）锌粉（每次加入 4g 左右）反应物的 pH 自始至终为 7.2~7.6，加完后再搅拌半小时，加热至 60℃，立即用大的多孔漏斗过滤，滤渣立即用 600ml 热水分二次浸洗；滤液与洗液合并，加入 400g 细盐^①，充分搅拌，最后只剩下少许未溶的氯化钠，小心倾入于另一烧杯中，放冷至 20℃ 以下，滤出析出的针状结晶，得湿品 93g，干后得 75g（68%）产品。

精制：用水重结晶。

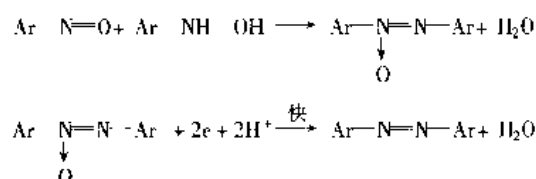
附注

① 本方法曾用 300L 陶缸中扩大生产，用离心机分离及洗脱，可以减少洗涤用水，产率稍有降低可能是洗脱不净造成的。

本品剧毒，随水汽挥发，从皮肤沾染及呼吸中毒 症状为头晕及缺氧症状；在避光及通风处操作。

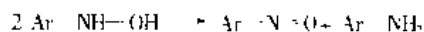
同样方法从 1-硝基苯还原制得 1-苯基羟胺。

（4）偶氮苯——在碱的醇溶液中用锌粉还原硝基 在强碱条件下，醇不是强的质子供给者，反应缓和；依锌粉的用量、反应条件不同而得到不同程度的还原产物氧化偶氮苯、偶氮苯或氢化偶氮苯。在还原的第一步，硝基被还原成不稳定的亚硝基化合物、它进一步还原成比较稳定的芳胺，它进一步还原要比还原硝基慢得多，因此，有可能停留在芳胺的步骤，它与亚硝基化合物反应（酸、碱是必要条件）生成氧化偶氮苯；进一步还原为偶氮苯。



以上反应，如果亚硝基化合物与芳胺生成氧化偶氮苯的速度小，积聚的芳胺有机会在碱性条

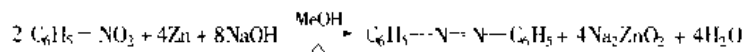
件下发生分子间的自氧化还原,生成亚硝基苯及苯胺。



提高反应温度对几种反应速度的增加是不同的,亚硝基化合物与芳胺反应生成氧化偶氮苯的反应速度大于它们继续还原的反应速度;氧化偶氮苯很容易进一步还原得到比较稳定的偶氮苯。

在甲醇溶液中,用理论量的苛性钠及锌粉还原硝基化合物,得到偶氮苯。

偶氮苯 分子量 182.23,桔红色片状结晶,熔点 68℃,沸点 293℃,相对密度 d^{20}_4 1.203



200L搪瓷反应罐中加入 10kg (80mol) 硝基苯,100L 甲醇、再加入 44kg (30% 约 330mol) 苛性钠溶液,开动搅拌^①,开始加热,控制不大的回流,以每小时 0.5kg 的速度加入锌粉,总共加入 10.5kg (160mol) 锌粉,约 22h 左右可以加完,继续搅拌 16h 至无硝基气味为止。冷至 55℃趁热用滤棒将甲醇溶液滤出,再加入前次的甲醇溶液加热提取一次;合并的溶液冷后滤出结晶,再离心分离尽母液及油状物,再用甲醇浸洗一次,得 5.5kg 产品。

精制:粗品用 4.5 V/W 乙醇重结晶,干后得 4.0kg (55%)^② 熔点 65~67℃产品。

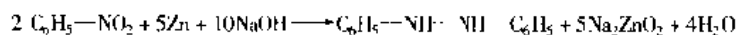
附注

① 搅拌尽可能靠近罐底,锌粉要撒开加入,很慢。本次操作搅拌距罐底 10~12cm;由于搅拌叶离罐底距离较大,最后仍有相当部分锌粉未反应,是产率低的原因。这次操作是三天间断进行,如不间断可能会好些。

② 回收甲醇为黄色,可反复使用,残留物仅回收到很少的偶氮苯结晶,大部分是油状物质。

偶氮苯进一步还原得到氢化偶氮苯,氢化偶氮苯在该条件下的进一步还原则是困难的;因为锌粉在苛性钠的稀乙醇溶液(25%)中还原硝基苯,甚至在沸腾的情况也只还原到氢化偶氮苯。它在碱性条件极易氧化成偶氮苯。

氢化偶氮苯(1,2-二苯胂) 分子量 184.24,熔点 131℃,相对密度 d^{16}_4 1.158,微溶于苯,易溶于乙醇。



1L 三口烧瓶安装机械搅拌、回流冷凝器,另一口供加料用。

烧瓶中加入 50g (1.25mol) NaOH^① 及 150ml 水,搅拌使溶,再加入 50ml 乙醇及 41g (0.3mol) 硝基苯,搅拌下加热维持微沸,慢慢加入 100g (75% 1.15mol) 锌粉,每次加入 6~8g (不要让反应太猛、也不要让它中断),直至放热反应停止就不要再加锌粉了。让反应物猛烈回流一会儿^②,趁热滤去滤渣,用 50ml 热乙醇冲洗烧瓶及滤渣,滤液及洗液合并,冰浴中冷却 1 小时,滤出结晶,用充有 SO₂ 的 50% 乙醇冲洗几次,至洗液不含碱性,真空干燥。

附注

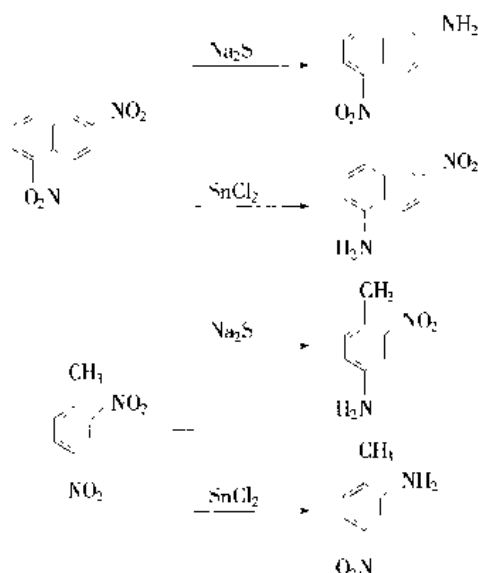
① 它足以保证反应液的强碱性。

② 反应物变为无色或浅灰黄色,加入 500ml 乙醇,再回流一会儿,以提取氢化偶氮苯;用滤除结晶的母液作第二次提取。

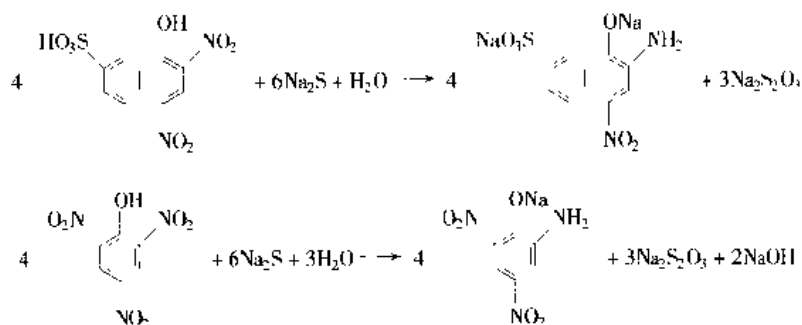
2. 硫化钠作还原剂

硫化钠、硫化氢、多硫化钠和硫化铵是缓和的还原剂,它们能将硝基、亚硝基还原成氨基;能选择地将多硝基化合物部分还原而保留一个硝基,有良好的选择性。

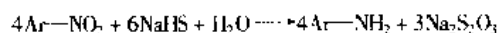
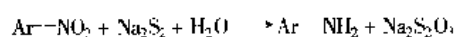
使用硫化钠或多硫化钠、与使用氯化亚锡对于多硝基化合物的部分还原有不同的选择性。硫化钠、多硫化钠只能将烷基的对位硝基还原成氨基;对于邻位硝基则完全不起作用;而氯化亚锡(只用理论量)却是首先在邻位还原。



邻硝基乙苯、2,4,6-三甲基硝基苯与硫化钠不起作用，可被铁粉、氯化亚锡顺利还原成氨基，磺酸基及羟基的存在对于硝基的用硫化钠还原有某些方便，它使反应物均一；多硝基化合物的部分还原是使用比理论量稍多一些的硫化钠在不高的温度下，反应选择地进行



介质的强碱性会抑制还原反应的进行，或使中间过程的芳胺与亚硝基化合物作用生成氧化偶氮苯。为了减少碱的产生，也常使用多硫化钠、硫氢化钠或硫氢化铵。



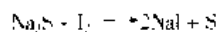
这样也便于硫代硫酸钠的回收。

几种硫化物 0.05mol/L 水溶液的 pH 如下：

化合物	NH_4HS	NaHS	$(\text{NH}_4)_2\text{S}$	Na_2S_3	Na_2S_2	Na_2S
pH	8.2	10.2	11.2	12.2	12.5	12.6

工业硫化钠（硫化碱、臭碱） Na_2S 的含量为 67%，大约相当于含两个分子水。为棕红色熔块，暴露于空气很容易氧化变质。一般使用块状物溶化后使用。

硫化钠含量的测定。准确称取 0.5g 样品于有磨口塞的锥形瓶中，加入 30ml 煮沸过（无溶解氧）的蒸馏水中，溶解后加入 50.00ml 0.05mol/L 标准碘液，混匀后应仍有过剩的碘，加入 2ml 浓盐酸，以 0.05mol/L 海波标准液滴定过剩的碘，以淀粉为指示剂。

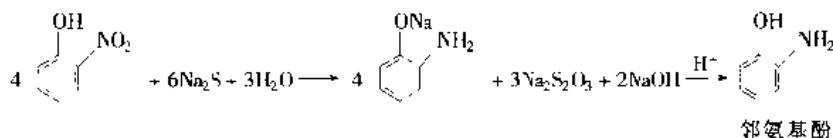


1.00ml (0.05mol/L) I_2 液相当于 0.003903g $Na_2S_2O_3$ 。

还原的实施如下。理论上、还原一个硝基为氨基，应使用 1.5 分子硫化钠，实际要求过量 5% ~ 10%。是把硫化钠配成 20% ~ 25% 溶液或添加部分乙醇，在沸腾及搅拌进行，慢慢加入硝基物，反应放热；最后加热、搅拌 1h 使反应完全。如果需要，可使用多硫化钠作还原剂，要临时配制：40% 工业硫化钠与等分子的硫磺粉共煮，很容易反应消溶，制得 Na_2S_2 溶液。为防止冷后结晶凝固，稍冷即加入水调整到使用浓度。

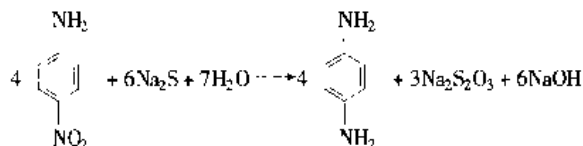
用硫化钠还原的反应物中除芳胺外，还有苛性钠、硫代硫酸钠及少量未作用的硫化钠用以下方法从还原混合物中分离芳胺。如果芳胺不溶于水、不溶于碱，可将反应物冷却，直接分开，水洗，得到粗品；粗品应尽快精制或在水中保存，因为有硫化钠存在下在放置过程中有分解，冒烟；这在用硫化钠还原对硝基苯胺制取对苯二胺的生产中曾几次遇到过这种现象；在用硫化钠还原其他硝基物中，也遇到过。

如果该芳胺因含其他酸性基团而成钠盐溶在反应物中，如：邻氨基酚、间氨基苯甲酸等，分离时，酸化首先中和反应物中的苛性钠、未作用的硫化钠，继而分解掉硫代硫酸钠，放出二氧化硫并析出硫磺，很细的硫磺过滤困难，应继续酸化使胺成盐，加热煮沸使硫凝聚，便于过滤分离；溶液用碱中和调整等电点、析出产品。



水杨酸的硝化产物 5-硝基水杨酸不能用硫化钠还原。

对苯二胺 分子量 108.14，熔点 145℃，沸点 267℃。



10L 烧瓶中加入 3.6L 水及 2.6kg (20mol) 工业硫化钠 (62% ~ 68%) 加热使溶，加入沸石，加入 300g 对硝基苯胺，加热回流 15min；反应缓和后再加入 300g 对硝基苯胺，回流 15min；缓和后再加入 300g；直至总重 1.38kg (10mol) 对硝基苯胺加完，再加热回流 2.5h。每次加料之初，反应很猛，反应缓和后再加下一次。反应完后立即倾出，上层对苯二胺稍冷即凝固，用水冲洗，得暗褐色粗品 1.5 ~ 1.6kg (含水及部分无机盐)。

盐酸盐：以上粗品溶于 3L 水及 1.2L 盐酸中，加热，加入 20g NaHSO_3 ，搅匀，再加入 100g 脱色炭脱色过滤，趁热加入 1.2L 盐酸，冷后滤出，得 1.2kg 产物。

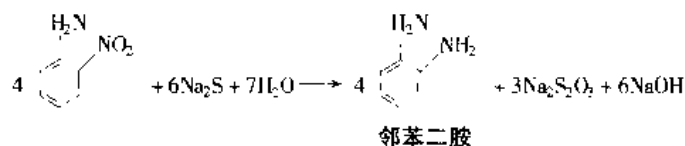
母液蒸发至 2/5 体积，冷后析出棕红色结晶 0.5kg，单独处理。

精制：1.2kg 第一次得到的盐酸盐溶于 3L 沸水中，脱色过滤，趁热加入 1L 乙醇及 0.3LC.P. 盐酸，冷至 10℃ 滤出结晶^①，乙醇冲洗二次，70℃ 以下干燥，得白色结晶 760g (无邻位异构物)。

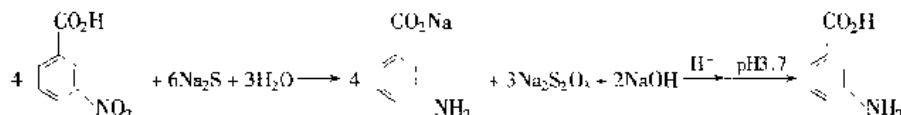
附注

① 母液蒸发至 1.5L，冷后可回收盐酸盐粗品 270g。

同样方法从邻硝基苯胺还原制得邻苯二胺 (产率 > 80%) 虽然反应不及对硝基苯胺的还原猛烈，同样的物料配比及反应时间已是足够了。



间氨基苯甲酸 分子量 137.14, 白色结晶, 难溶于水, 可溶于乙醇, 熔点 178℃。



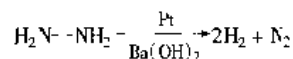
300L 反应罐中加入 120L 水及 78kg (62% 约 600mol) 工业硫化钠, 加热溶化加热至 95 ~ 100℃, 搅拌着、于 6h 左右慢慢加入 60kg (320mol) 间硝基苯甲酸钠 (加料间控制很小的回流) 加完后再保温 3h (在开口罐中生产, 蒸发的水随时补足), 冷后放入 500L 陶缸中, 用盐酸中和至 pH3.7, 即析出夹杂有硫黄的间氨基苯甲酸, 继续酸化至强酸性, 加热至 70℃ 使硫黄凝聚。用 NaOH 中和至 pH10^①, 滤去硫黄, 滤液用盐酸调整 pH3.7 (加热后再调整 pH 以得较大的结晶) 放置过夜, 次日离心分离, 用水冲洗, 烘干后得 31kg (70%) 产物。

附注

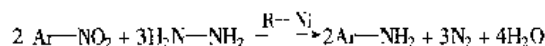
① 应在先 pH3.7 分离以后再处理, 从母液回收海波。或在用 NaOH 中和前, 热过滤除去硫黄, 再加热调整 pH3.7

3. 催化下使用联氨还原

联氨在铂、钨、镍催化作用下可分解为氢和氮, 也有少量氨; 在不同催化剂及不同条件下的分解方式不同, 即: 氢、氮和氨的比例不同。放出的氢用于还原, 反应物的碱性越强, 分解出氢越多。实际上, 纯净的水合肼绝大部分都能按下式分解; 任何酸性都会导致分解出氨, 酸性对于分解出氨有利。



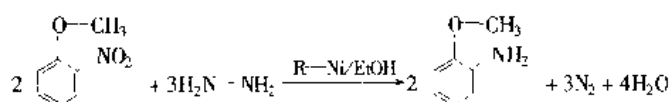
硝基物也应是纯净的, 1mol 硝基, 计算上需要 1.5mol 水合肼, 如下式:



使用联氨在催化剂作用下的还原, 可以在甲醇、乙醇、二氧六环、乙二醇中进行。高沸点醇能获得较高的反应温度, 从而减少催化剂的用量。有可能得到还原的中间产物, 当反应溶液浓度太高时, 能发生偶联。

由于催化剂能分解联氨, 放出气体不能说明反应仍在进行, 只说明反应物中尚有联氨、催化剂尚有活性; 反应的终点是靠用盐酸检验反应物能否完全溶解。为了保持反应物中有活泼的催化剂, 雷尼镍是分次加入的, 用量为 10 ~ 20g/mol NO₂。

邻氨基苯甲醚 分子量 123.16, 熔点 6.2℃, 沸点 224℃, 相对密度 d^{20} 1.0923, 折射率 n^{20} 1.5713。

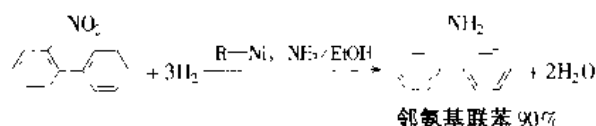


2L 三口烧瓶中加入 153g (1mol) 邻硝基苯甲醚、1.6L 乙醇及 126g 80% (2mol) 水合肼, 搅拌着、控制 50 ~ 60℃ 于 2h 左右、分 10 次加入约 20g 雷尼镍, 加完后再搅拌半小时, 回流 5h, 取样应溶于稀盐酸中, 如不能全部, 应继续于 60℃ 左右加入一些雷尼镍, 如不再有气

泡,说明水合肼不足,则补加 50g,继续保温搅拌 5h。冷后过滤,回收乙醇,剩余物用盐酸溶解、过滤、碱化、分出、水洗,干燥后减压分馏,收集正沸点馏分 (60%)。

4. 硝基的催化加氢还原

硝基化合物 (无对催化剂有害物质) 用雷尼镍催化在压力釜中进行加氢还原制氨基化合物。增加雷尼镍的用量可以防压力釜中毒 (应使用 $10 \sim 14\text{g/mol NO}_2$)。如果反应温度太高,虽然向反应溶液中充氮,也有脱氮的产物,生成部分仲胺,如:从邻硝基联苯的催化加氢制取邻氨基联苯,约有 5% ~ 7% 的副产物是 *O,O'*-二苯基二苯胺 $\left(\begin{array}{c} \text{Ph} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \text{NH} \text{---} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{Ph} \end{array} \right)$, 它不溶于稀酸,很容易分离。



该方法还原,产物纯净,分离方便,无损害环境的废弃物,应该作为首选的方法。如果是连续生产,雷尼镍的用量还可以减少,并可以至少使用 5 次。

三、胺的 *N*-烃基化

胺是强的亲核试剂,胺的 *N*-烃基化是亲核取代反应,常用如下方法合成。

1. 卤代烷和胺反应是 *N*-烃基化常用的方法

卤代烷和胺、氨作用来制取伯胺或仲胺,通常产率不高,经常有相当多的进一步烷基化的胺,这是因为烷基化以后胺的碱性更强, $\text{NH}_3 < \text{R-NH}_2 < \text{R}_2\text{NH} > \text{R}_3\text{N}$ 。季铵盐是烷基化的最后步骤,从叔胺制季铵盐却是很方便的。如果使用大量的过剩胺与卤代烷作用制取更高级的仲胺也是可能的。

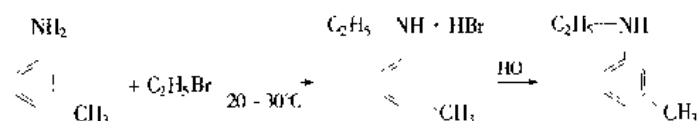
溶剂对反应速度的影响:一般在非质子溶剂中进行 (如芳胺本身、乙腈、吡啶) 卤代烷的离解决定反应速度,它在极性溶剂中溶剂化,溶剂的极性越大、溶剂化作用也越大。如苯胺与溴代正辛烷作用,在苯胺中只半小时就能完成反应;如果在甲苯中与苯胺作用,要 10h 以上才能完成。由于辛基碳链较长,空间效应使它只生成仲胺。

对于卤原子的对反应速度有以下规律: $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl}$ 。

烃基:离子化的速度随碳正离子的稳定性而增加,空间因素不利于从背面进攻中心碳原子。

反应的结果都是质子化的胺 (铵盐) 在反应中迅速达到平衡,质子传递给更强的碱是反应的主方向。 $\text{R-X} + \text{R-NH}_2 \rightleftharpoons \text{R-NH}_2^+-\text{R} \cdot \text{X}^- \xleftarrow{\text{R-NH}_2} \text{R-NH-R} + \text{R-NH}_2 \cdot \text{HX}$ 如果在低温、缓和条件制取仲胺,它是比其他胺更强的碱,生成比较稳定的铵盐从反应物中分离出来、碱化使仲胺游离,得到相当纯的仲胺

***N*-乙基间甲苯胺** 分子量 135.21, 无色或淡黄色液体,沸点 221°C , $111 \sim 112^\circ\text{C}$ (27kPa), 折射率 $n_D^{20} 1.5451$ 。



21. 三口烧瓶中加入 500g (4.67mol) 间甲苯胺,再加入 523g (4.8mol) 溴乙烷¹⁾控制

20~25℃搅拌 5h (水浴保温, 经常搅动即可; 反应放热), 停止搅拌、30℃保温 5h; 倾于 2L 烧杯中、35℃保温 5h; 在经常搅动下放置过夜, 以防结晶结为一体。滤出结晶^②, 用甲醇冲洗一次, 得 560g *N*-乙基间甲苯胺溴氢酸盐, 用 NaOH 分解, 得 350g (55%), 折射率 n_D^{20} 1.5455, 纯度 99% (G.C.)。

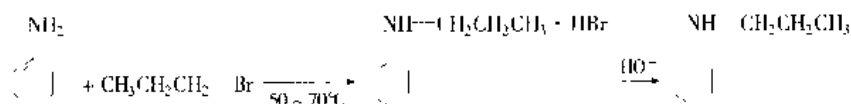
附注

① 投入溴乙烷似乎过量, 因为考虑到操作中挥发损失。从最后的结果尚有 20%~25% 间甲苯胺未反应, 实际上溴乙烷挥发了 (在 2L 烧杯中反应) 20%~25%。如果保证溴乙烷不损失, 则应使它欠量 20%。

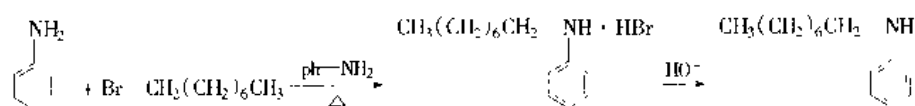
② 未结晶的部分碱分解得油状物 250g, 其中间甲苯胺 60%; *N*-乙基间甲苯胺 40%。不必碱分解, 可当 120g 间甲苯胺用于下次合成。

使用过量的苯胺与卤代烷作用, 在比较猛烈的条件下有条件使生成的仲胺游离出来, 它更容易和卤烷进一步反应生成叔胺。随着卤烷碳链的增长, 空间障碍使反应停留在仲胺阶段, 仲胺的产率也随之增加, 碳链从 $C_3 \sim C_8$, 产率也从 50% 提高到 90%, 显然是空间因素的结果。

***N*-丙基苯胺** 分子量 135.21, 沸点 222℃, 相对密度 d_4^{18} 0.949



2L 烧瓶中加入 930g (10mol) 苯胺及 615g (5mol) 溴丙烷, 在回流冷凝器下于 50℃ 水浴上加热, 反应立即开始, 放热升温至 70℃, 并析出大量溴氢酸盐 (应该分离、单独处理溴氢酸盐), 维持 60~70℃ 保温 1h。稍冷, 加入至 5L 水中, 中和后分取上面油层, 用 60cm 分馏柱分馏, 收集 217~223℃ 馏分, 得 230g, 217℃ 以前的馏分重新分馏, 又收集到 70g 产品, 共得 300g (44% 按溴丙烷计) 产物。

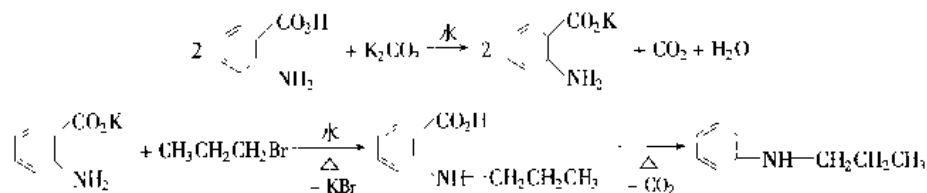


***N*-辛基苯胺 90%**, 沸点 120~122℃ (0.7kPa)

如下实例的方法也能得到较好的产率: 邻氨基苯甲酸, 氨基受邻位羧基的影响及有分子内氢键、空间因素及电效应使 (其钠盐溶液) 只与一个卤烷反应, 与溴丙烷一起回流, 得到 *N*-丙基邻氨基苯甲酸; 然后加热失羧, 得到按溴丙烷计算 66% 产率的 *N*-(*n*)-丙基苯胺

另一种情况: 乙酰苯胺的氨基碱性很弱, 需要在高温下才能与卤烃作用, 得到有更大空间障碍的 *N*-乙酰苯胺及约 30% 进一步取代的产物; 如果是脂胺, 它的亲核性很强, 几乎不被碱水解, 只能用强酸水解, 中和后得到脂胺; 如对溴苯胺的合成及 *N*-乙酰对溴苯胺的水解。

***N*-丙基苯胺**

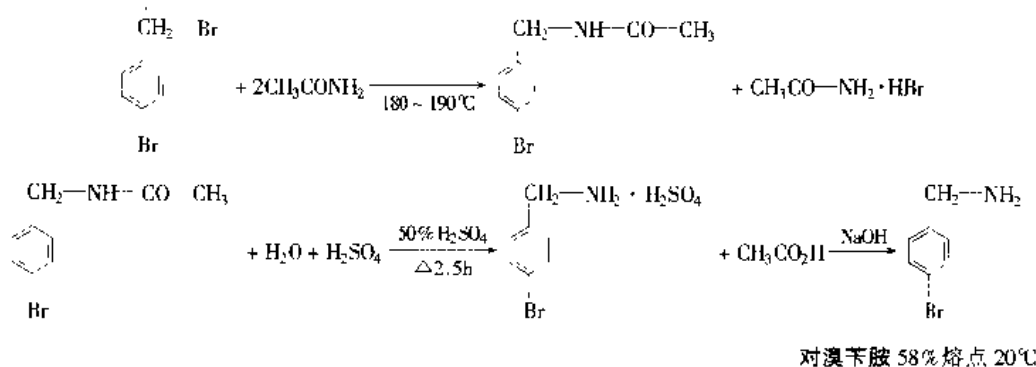


1.2L 水中加入 340g (2.5mol) 邻氨基苯甲酸, 慢慢加入 176g (1.25mol) 无水碳酸钾, 调整 pH 约为 8, 过滤后加入 246g (2mol) 溴丙烷, 在电热上加热回流 12h, 原来下层的溴丙

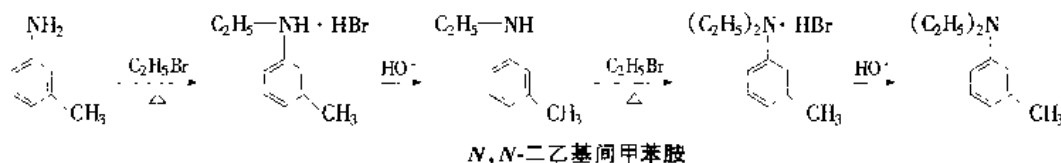
烷消失, 进入反应, 在上层形成了 *N*-丙基邻氨基苯甲酸。稍冷倾出, 放冷后取上层结了块的 *N*-丙基邻氨基苯甲酸^①, 风干后装入烧瓶中, 油浴加热作蒸馏装置, 至 120℃ 开始有分解, CO₂ 冒出, 使油浴的温度逐渐升高, 冒出的 CO₂ 也越来越快, 至 190℃ 左右 CO₂ 就很少了, 维持此温度半小时, 冷后以 10% NaOH 洗二次, 分取上层, 分馏收集 218 ~ 224℃ 馏分, 得 180g (66%) 产物。

附注

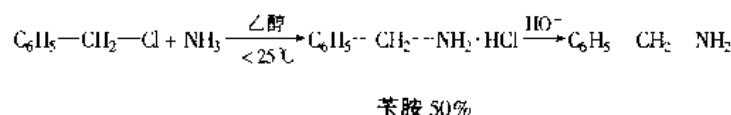
① 未烷基化的邻氨基苯甲酸的酸性更强, 以钾盐存留在溶液中; *N*-丙基邻氨基苯甲酸在水中有一定溶解度, 并未完全析出, 所以最后的产率较低。



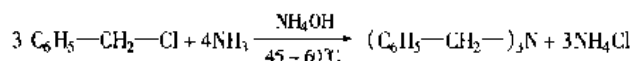
叔胺容易分离和处理, 为了防止生成季铵盐, 卤烷是按理论量分次加入分步进行。



为了消去质子而释放出胺, 常加入另一种碱, 该碱常是叔胺或无机碱。溶剂的性质对反应的结果起决定作用, 氯代苯与氨反应, 首先生成苯胺, 它与氯苯一起为有机相和氨水分开, 依次反应, 最后得到 100% 产率的三苯胺。如果氯苯和氨的醇溶液 (过量 6 倍) 能得到 50% 收率的苯胺; 副产物是仲胺。



三苯胺 分子量 287.41, 熔点 91 ~ 92℃ (93), 沸点 380 ~ 390℃, 相对密度 d_{25}^{20} 0.9912。



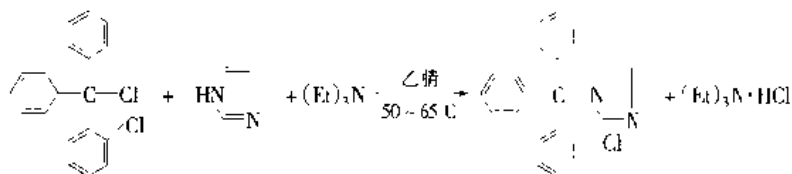
1L 三口烧瓶安装机械搅拌、温度计, 用电热套加热。

烧瓶中加入 200ml (d_{20}^{20} 0.90) 浓氨水及 127g (1mol) 氯苯, 搅拌下加入 10ml 0.1mol/L 甲基三辛基碘化铵表面活性剂, 加热升温至 40 ~ 45℃ 搅拌 3h, 再 50 ~ 55℃ 搅拌 5h, 出现结晶后再搅拌 2h, 次日滤出, 得 96g (100%) 产物。

精制: 以上粗品用少许乙醇冲洗一次, 然后用 5 V/W 乙醇重结晶 (脱色) 稍冷, 趁未出结晶前种晶 (放冷结晶和种晶的晶形有区别) 立即析出大量片状结晶, 滤出, 风干得 63g 熔点 92 ~ 93℃ 产物。

三苯氯甲烷的氯原子是很活泼的, 在单分子反应中, 苯基分散正电荷使碳正离子稳定; 在强极性溶剂乙腈中于 50 ~ 60℃ 和咪唑能很好地反应。三乙胺作质子捕获剂。

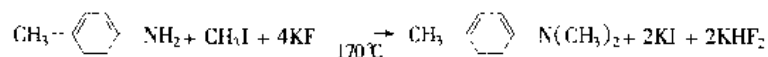
1-O-氯-三苯甲基咪唑 分子量 344.83, 白色结晶, 熔点 142 ~ 143.5℃, 用作抗真菌药物。



10L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计、分液漏斗及热水浴。

烧瓶中加入 1.57kg (5mol) O-氯三苯基氯甲烷及 5L 用五氧化二磷干燥并蒸过的乙腈, 开动搅拌, 加入 345g (5mol) 咪唑, 加热至 50 ~ 55℃, 搅拌着、于 1h 左右从分液漏斗慢慢加入 505g (5mol) 用苛性钠干燥过的三乙胺; 加完后保温搅拌 3h, 最后升温至 65 ~ 70℃, 趁热过滤, 滤除的三乙胺盐酸盐结晶, 用热乙腈 300ml 冲洗, 滤液与洗液合并放置过夜, 次日滤出结晶、用水充分洗涤, 风干后得 1.35 ~ 1.4kg (80% ~ 82%) 熔点 139 ~ 141℃ 产物。

N,N-二甲基对甲苯胺 分子量 135.2, 沸点 210 ~ 211℃, 相对密度 d^{20}_4 0.9366, 折射率 n^{20}_D 1.5366。



12L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计、冰水的回流冷凝器、分液漏斗及加热用的电热套。

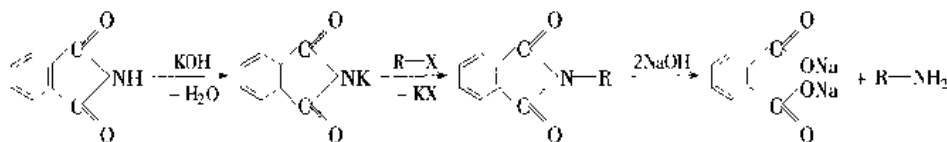
烧瓶中加入 1.61kg (15mol) 对甲苯胺、2.9kg (约 50mol) 无水氟化钾粉末, 5kg 乙二醇, 开动搅拌并加热至 170 ~ 180℃ (搅拌下为均匀的悬浮反应物) 维持 170 ~ 180℃, 于 2h 左右从分液漏斗滴入 4.26kg (30mol)^①碘甲烷; 反应当中, 烧瓶壁有结晶析出, 而且越来越多, 加完后再搅拌 1h, 冷至 100℃ 左右将反应物倾入于 10kg 碎冰中, 充分搅拌、分出油层, 水洗二次, 以无水碳酸钾干燥后分馏, 收集 209 ~ 212℃ 馏分, 得 1.47kg (72%) d^{20}_4 0.9385^② 产物。

附注

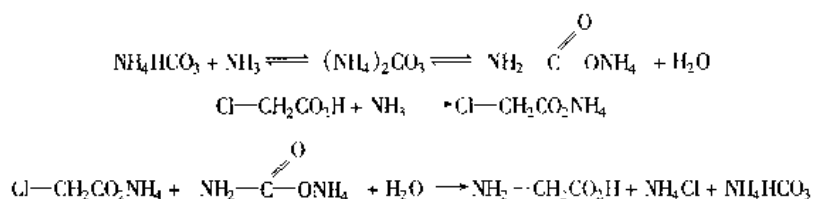
① 相对密度高出, 为碘甲烷不足之故; 如果用量太多蒸馏时有较多的剩余高沸物, 故用量只宜增至 31mol。

本方法无生产实际意义, 应使用硫酸二甲酯烷基化

纯粹的伯胺可按下法制取, 卤烃与在无乙醇中的酰亚胺钾反应, 然后水解; 此方法成本高, 慎用。具体做法: 邻苯二甲酰亚胺溶于 20 倍重的无水乙醇中, 再用 KOH 的无水醇溶液制成钾盐, 与卤烃作用后用 KOH 水解。



甘氨酸 (氨基乙酸) 分子量 75.07, 白色柱晶, 味微甜, 难溶乙醇 0.06g/100ml 可溶于水, 在 100ml 水中的溶解度: 25g/25℃, 39.1g/50℃, 54.4g/75℃, 62.2g/100℃, 熔点 233℃, 相对密度 d_4 1.1607。



100L搪瓷反应罐（开口）中加入 66L（ d^{20}_4 0.913，23%，800mol）氨水，再加入 33kg（420mol）碳酸氢铵，于 50℃加热使其溶解。冷至室温，搅拌着向其中加入 9.5kg（100mol）氯乙酸溶于 10L 水的溶液，中和放热使反应物温度上升了 10℃，加热反应物于 50~55℃保温 5h，放置过夜。

次日蒸发至 16L 左右，慢慢冷却至 40℃左右，搅拌下加入 7L 甲醇^①，混匀后放置过夜，滤出结晶，得 11.5kg（含很多氯化铵）用 3L 冷水浸洗一次，剩下 8kg；再用 3L 冷水分三次浸洗，滤出并干燥，得 4.2kg 味微甜，没有了氯化铵的辣味产物（母液用于洗下次的粗品）

精制：4.2kg 粗品溶于 7L 沸水中，脱色过滤，冷后滤出成品，干后得 2.5kg；母液蒸发至 1/2 体积脱色过滤，冷后加入 2L 甲醇，次日滤出结晶，干后得 1.4kg（母液用于下次合成）共得成品 3.9kg（52%）^②含量 > 99% 产物。

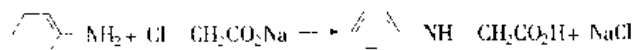
附注

① 用甲醇使产品析出，而氯化铵有更大的溶解度。

② 产品应及时干燥，以防发酵。

苄胺与氯乙酸钠在稀乙醇溶液中于室温放置 10 天，在放置期间及时用 NaOH 调整反应物为中性，由于 HO^- 的浓度较低，水解并不太严重。

苯氨基乙酸 分子量 151.56，无色结晶，可溶于水、醇中，熔点 127~128℃。



1L 烧瓶中加入 95g（1mol）氯乙酸及 100ml 水使溶解，于 30℃以下以 100g（40% 1mol）苛性钠中和至 pH8，再加入 300ml 乙醇，混匀后加入 93g（1mol）苄胺，混匀，于室温放置 12 天；在第 4 天向反应物中加入 50g（40%）苛性钠溶液；又第 4 天再加入 50g（40%）苛性钠溶液；再放置 4 天。

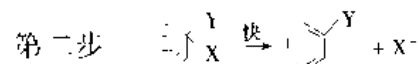
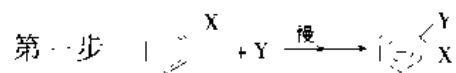
反应物用不大的减压回收乙醇后，用水冲稀至 500ml，脱色过滤，以浓盐酸中和至刚好显酸性，则有结晶析出，次日滤出，干燥后得 120g 熔点 90~120℃。

精制：以上粗品用 6 倍沸水重结晶，得几乎是白色的产品 60g（40%），熔点 122~127℃。

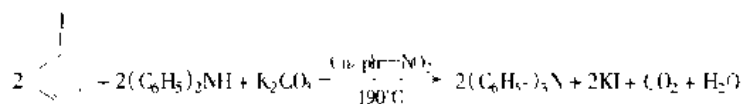
α -卤代酸，如：氯乙酸的铵盐水溶液，在室温下 20℃水解是相当慢的，放置 24h 只 5% 发生了水解；如果温度较高（50℃），或在碱性条件下的水解是很快的

2. 芳卤烃的亲核取代

芳香族的亲核取代反应不同于脂族的双分子亲核取代，亲核试剂的进攻和离去基的离去同时进行；而是分两步进行的反应，包括亲核试剂进攻生成中间体络合物、然后离去基带着成键电子对离去，这个历程也叫芳香族双分子亲核取代。



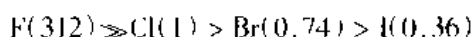
芳香族化合物的亲核取代比较困难，第一步常是决定反应速度的、是慢步骤；进攻实体和反应底物成键，产生中间体；然后才是离去基的离去，完成反应。例如：由氯苯直接转变成苯酚仅在剧烈的条件下才能实现，如氯苯和氢氧化钠水溶液在 340℃加热、或把氯苯和水通过 550~600℃的含铜催化剂。又如碘苯（碘是铜催化最好的离去基，也为获得高温）和苄胺在硝基苯溶剂中铜粉催化下，190℃完成亲核取代，得到三苯胺



三苯胺 80%，熔点 126.5℃

反应底物结构的影响：在多数情况，分子中只有一个潜离去基，如同时存在其他基团，其他基团对它可以致活或致钝。离去基团的邻、对位有拉电子基使其活化；如：邻硝基氯苯硝基的拉电子效应使邻（对）位离去基芳核碳原子有效正电荷增加，容易形成邻位中间体络合物；如果离去基处于拉电子基的间位，拉电子基不能参与过渡态络合物负电荷的分散而能量较高。静态因素和动态因素都只利于邻、对位的亲核取代。

离去基以卤素为最常见，氟在芳环亲核取代反应中比其他卤素更容易离去的卤负离子，它们在对硝基卤苯和甲醇钠在 50℃ 反应中其相对活性为：

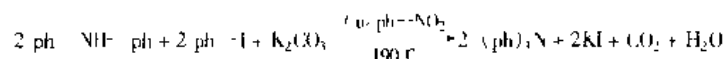


对于氟的离去能力之强有一种解释为：如果亲核试剂含氢，它与亲核试剂形成氢键

亲核试剂的影响：因为反应底物和反应条件不同，不可能建立一个固定不变的亲核性强弱的顺序，但可提出一个大致的顺序： $\text{NH}_2^- > \text{Ph}_3\text{C}^- > \text{Ph-NH}^-$ （苯炔机理） $> \text{ArS}^- > \text{RO}^- > \text{R}_2\text{NH} > \text{ArO}^- > \text{HO}^- > \text{Ar-NH}_2 > \text{NH}_3 > (\text{I}^- > \text{Br}^- > \text{Cl}^- > \text{H}_2\text{O} > \text{ROH})$

使用铜催化反应，最好的离去基是碘，故常使用芳基碘；但溴化物、氯化物也有使用。吡啶、叔胺、硝基苯可以（溶解部分铜盐）提高反应速度

三苯胺 分子量 245.32，白色结晶，熔点 126.5℃，沸点 365℃，相对密度 d_4^{20} 0.774



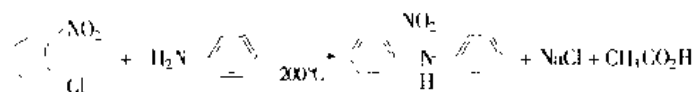
10L 三口烧瓶安装机械搅拌、分液漏斗、弯管接蒸馏用的冷凝器，用电热套加热

烧瓶中加入 1.02kg (5mol) 碘苯、5L 硝基苯 880g (5mol) 苯胺及 690g 粉状无水碳酸钾及 25g 沉淀铜粉，开动搅拌、加热至沸，反应中生成的水随硝基苯一同蒸出，并及时分去水将硝基苯重新加回至反应物中。约 8~10h 水分可以脱完，共脱去水 50ml（理论脱水 45ml，因物料中含少许水，故超过理论量），稍冷，滤除碘化钾及未作用的碳酸钾以及铜粉，用少量热的硝基苯浸洗一次，滤液及洗液合并，水蒸气蒸馏蒸尽硝基苯，残留物冷后滤出结晶，水洗三次，乙醇洗一次，得粗品。

精制：以上粗品溶于热乙醇中，冷后滤出，这就除去了未反应的二苯胺，减压蒸馏，收集 195~205℃ (1.5kPa) 馏分，得 1.0kg (78%)，熔点 120~124℃ 产物。

再用 3 V/W 乙酸乙酯重结晶一次，得几乎白色产品 700g (57%)，熔点 125~127℃，从母液可回收 200g。

2-硝基二苯胺 分子量 214.2，橙色片状结晶，熔点 75.5℃。



5L 三口烧瓶安装机械搅拌、温度计、弯管接蒸馏冷凝器，用电热套加热：

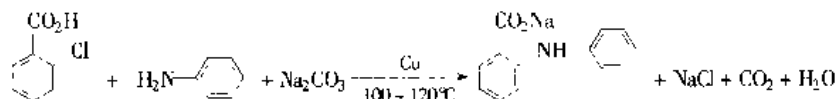
烧瓶中加入 1.3kg 苯胺 (14mol)、632g (4mol) 邻硝基氯代苯，加热使溶，再加入 410g (5mol) 粉碎、无铁^①的无水乙酸钠，安一支高约 20cm 弯管接冷凝器。搅拌下加热至 160℃ 开始反应，约 6h 反应物停止翻动，维持 190~200℃ 反应 16~20h，约有 600ml 苯胺及 100ml 稀乙酸被蒸出，稍冷、倾于 1.4L 15% 盐酸中，加热使氯化钠溶解及溶去未作用的苯胺、碳

酸钾分解。冷后滤出棕色粗品。以上粗品溶于 1.5L 乙醇中，脱色过滤，放冷后滤出结晶，风干后得 460g (53%) 外观桔色片状结晶。

附注

① 铁对二苯胺有反应；乙酸钠须在不锈钢的锅中炒干，少量铁也会使反应失败。

***N*-苯基-2-氨基苯甲酸** 分子量 213.24，白色或淡暗黄色片晶，微溶于热水，熔点 185 ~ 188℃。



20L 不锈钢桶中加入 2.35kg (15mol) 邻氯苯甲酸及 2.2kg (23mol) 苯胺^①、7g 铜粉，混匀后加热至 110℃，停止加热，搅拌下于 20min 左右加入 2.1kg (20mol) 工业碳酸钠，大量 CO₂ 放出，反应放热^②，但不得高于 125℃，于 110 ~ 125℃ 保温 4h，反应物呈灰色，冷后用 12L 水溶解反应物，脱色过滤，用盐酸中和至只有少量 CO₂，而苯基邻氨基苯甲酸又未能沉出 (pH8 ~ 9)，加热至 85 ~ 90℃、搅拌下加入保险粉至溶液褪至黄色 (约用 150 ~ 200g)，脱色过滤，趁热用盐酸沉出至 pH4.5 ~ 5.0，滤出灰黄色的粗品，用 0.5% 保险粉水洗二次^③，干后得 1.72kg (54%)^④ 熔点 175 ~ 180℃ 产物。

附注

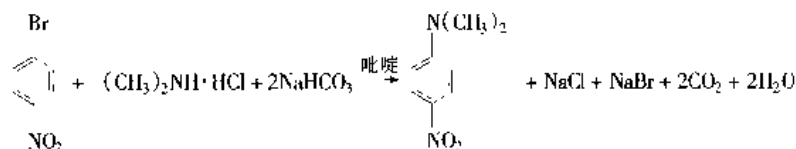
① 加苯胺后即大部分溶化，继而又成盐结块，加热即溶。

② 反应物到后来变得很稠。

③ 也可以用稀的亚硫酸洗。

④ 产率低的原因可能是保温不充分，反应物不均匀。

***N,N*-二甲基-4-硝基苯胺** 分子量 166.18，黄色针状结晶，熔点 164.5℃。

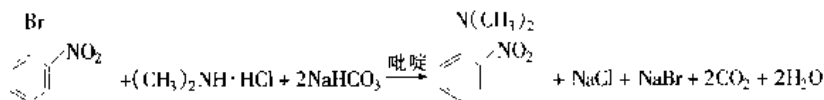


150g (1.85mol) 二甲胺盐酸盐溶于 50ml 水中备用。

5L 三口烧瓶中加入 202g (1mol) 对硝基溴代苯、1.5L 吡啶及 250g (3mol) 碳酸氢钠；搅拌下加入上述二甲胺盐酸盐溶液。反应物在搅拌下回流 10h，趁热过滤，固体滤渣用 1L 丙酮浸洗二次，洗液与滤液合并，加热至沸，慢慢加入冷水至浑浊，冷后再冰冷，次日滤出黄色针晶，熔点 163.5 ~ 164.1℃。

母液浓缩至 1/3 体积，冷后析出结晶，用最少量的甲醇重结晶一次，总产量 160 ~ 165g (94% ~ 97%)，熔点 163.5 ~ 164.0℃。

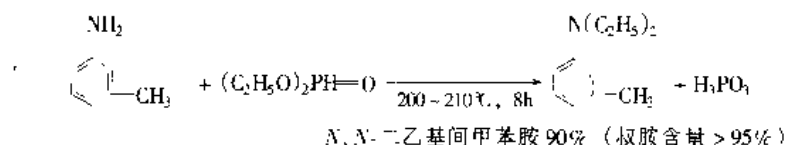
同法制取 *N,N*-二甲基-2-硝基苯胺，产率 85%，熔点 149℃ (2.6kPa)。



3. 磷酸酯、硫酸酯作 *N*-烃基化试剂

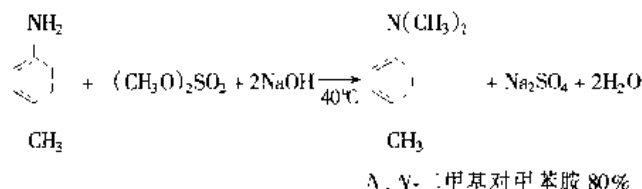
用磷酸酯、亚磷酸酯、磺酸酯及硫酸酯的 *N*-烃基化是酸催化下用醇烷基化的变法。这些酯可以加热到所要求的温度而无须使用压力，而且容易完成反应。

磺酸、甲苯磺酸酯、亚磷酸酯是常用的烷基化试剂，与胺在较高温度下作用，依用量配比，得到不同烷基化的胺。

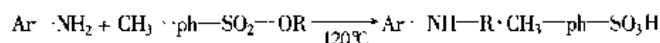


由于硫酸二甲酯、硫酸二乙酯太容易水解,只有亲核能力更强的胺才在水介质中反应,为了制取叔胺,不得不使用过量 20%~25% 的硫酸酯,向反应中添加浓苛性钠以中和释放出的硫酸。

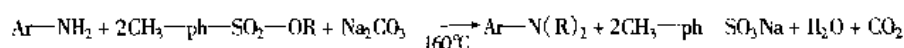
下例中,硫酸二甲酯的用量为理论的 150%,是逐渐加入到温热的、添加有碱的反应物中去。由于碱是过量的,胺被游离出来,反应物一直为两相。



对甲苯磺酸酯作为烷基化试剂,当伯胺与对甲苯磺酸酯分子比为 2 比 1 的混合物加热至 120℃,则主要得到仲胺。



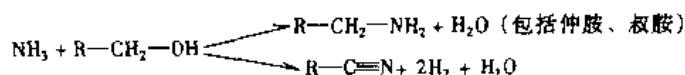
当伯胺与对甲苯磺酸酯的分子比 1 比 2 的混合物加热至 160℃,并添加相当量的碱以中和释出的对甲苯磺酸,就生成了叔胺;当磺酸酯配比更大时,就生成季铵盐或季铵碱。



伯、仲、叔胺、季铵一起共热,有烃基化的平衡。

4. 醇作为 N-烃基化剂

醇与氨气相反应,依催化剂和反应条件不同,可以生成胺或腈为主的产物。



醇的立体障碍对反应的影响很大,伯醇与氨生成胺的产率最高;第二级醇(仲醇)生成胺的产率要下降 40%。伯胺进一步与醇的反应生成仲胺及叔胺。

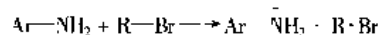
副反应:在气相胺化过程中,醇与氨较适当的比例为 1 比 3,反应温度 250~425℃ 之间;较低的温度生成腈副产物的比率显著增加。如:用 Ni/Al₂O₃ 作催化剂, Ni 含量 3%~30%,以 3% 为好;丁醇和氨通过 300~330℃,丁腈的产率可达 87%~91%。反应中也同时发生醇分子内脱水生成烯,生成烯的速度依催化剂酸性而加速;在气相反应中为避免烯生成,在胺的烃基化中不使用仲醇和叔醇。

此外,副反应尚有醇的脱氢产物:醛、酮。

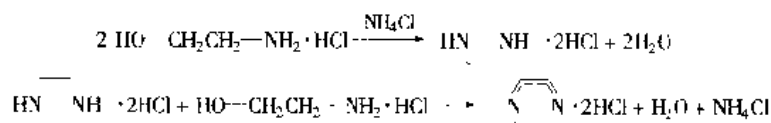
液相反应,可使用酸催化或镍催化。

(1) 酸催化 醇(酚)作为芳胺的 N-烃基化试剂,例如:在工业生产中, N-甲基苯胺、N-乙基苯胺、N,N-二甲基苯胺; N,N-二乙基苯胺以及二苯胺、对羟基二苯胺等,反应是在酸催化剂或 1% 碘存在下、加热及压力下进行,压力是由于加热反应物产生的,反应温度 180~215℃,压力 3~3.5MPa 或者更高些。

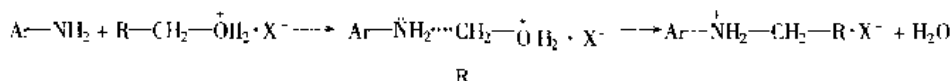
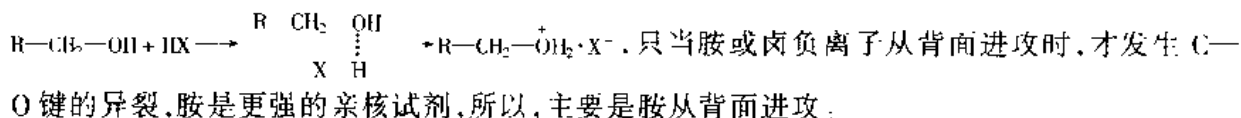
所用的酸常是硫酸、盐酸、溴氢酸、磷酸或对甲苯磺酸。试验室方法常使用氢溴酸、氢碘酸。在使用氢溴酸时,为避免有水,是以相当数量的溴烃代替,在反应之初就产生了氢溴酸。



在使用盐酸时,酸的用量,即直接使用胺的盐酸盐。

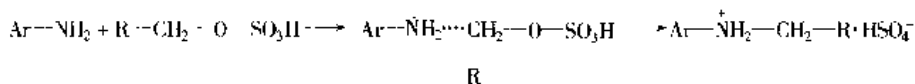
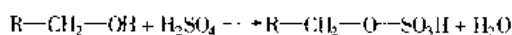


酸催化可以解释为:对于卤氢酸和醇作用,首先生成络合物,主要倾向是失去卤负离子;



使用 HBr 比使用 HCl 的反应速度大得多,从而可以使反应温度下降约 50℃,尤其在制叔胺时可以得到较高的产率。

在使用硫酸时,醇与硫酸首先生成酸式酯,然后胺与之进行双分子亲核取代。



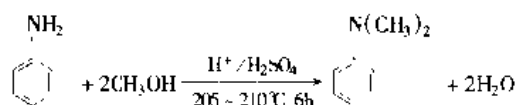
通常仅在用甲醇的 *N*-甲基化时才用硫酸,因为其他醇在反应的高温下能生成烯,烯在硫酸催化下聚合,或其他副反应使压力异常。

醇的用量要高于理论量,特别是制取叔胺时,伯胺与醇分子比为 1mol 比 3mol。虽然使用了过量的醇,产物中仍含有少许仲胺及一些原来未反应的伯胺。反应是醇与各种烃化程度不同的胺基化合物之间的平衡,如 *N,N*-二甲基苯胺与正十二醇在 300℃、压力 4.5MPa 加热,发生交换,生成 *N*-甲基-*N*-十二烷基苯胺。

在硫酸存在下用醇作为芳胺的 *N*-烷基化过程中,有明显的醚生成。

苯胺与甲醇物质的量的比 1 比 3 相混,在硫酸作用下(10%)于 210℃ 加热 6h,压力:3.2 ~ 3.5MPa 制取 *N,N*-二甲基苯胺。

N,N-二甲基苯胺 分子量 121.18,冰点 1.96℃,熔点 2.45℃,沸点 194.15℃,相对密度 d^{20}_0 0.9557,折射率 n^{20}_D 1.5582。



于压力釜中加入 100kg(1.07kmol)苯胺、110kg(3.4kmol)甲醇^①,混合好,再加入 10kg 浓硫酸,再混匀,于 2h 左右将反应物加热至 205℃,维持 205 ~ 210℃(约 3.2MPa)反应 6h,冷后中和,蒸除甲醇后减压分馏,收率(95%)^②。

附注

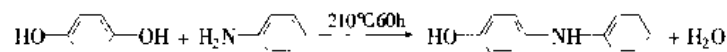
① 如甲醇中含乙醇,丙酮,会使压力异常。

② 其中含少许 *N*-甲基苯胺,熔点 -5.7℃,沸点 196.25℃,相对密度 d^{20}_0 0.98912,折射率 n^{20}_D 1.5684。

对苯二酚和苯胺以 1 比 1.2 摩尔比相混,在对氨基苯磺酸催化下,可视为氨基取代质子化的羟基。常压加热就能达到反应要求的温度 210℃,并在过程中蒸除生成的水。

4-羟基二苯胺 分子量 185.23,白色结晶,熔点 73℃,沸点 330℃,215 ~ 216℃

(1.6kPa)。

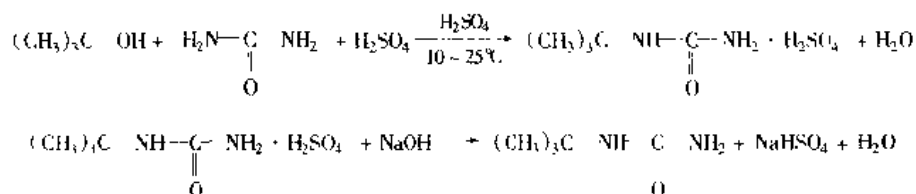


10L 烧瓶中加入 3.3kg (30mol) 对苯二酚、3.36kg (36mol) 苯胺及 30g 对氨基苯磺酸，混匀，于砂浴上保持微沸（反应温度 180~210℃），分馏脱水 60h，或计算所分出水的数量。稍冷，倾入于 2 倍热水中，充分搅拌，再用 70℃ 热水洗三次，洗去未作用的对苯二酚。干后减压分馏二次，最后将熔化的产品倾入于适量苯中，冷后滤出，用冷苯冲洗一次，干后得 3.6~3.75kg (64%~68%) 熔点 68~70℃ 产物。

叔基胺，当叔丁醇加入到溶解在浓硫酸中的尿素中去，首先生成硫酸叔丁酯（单酯）而后完成亲核取代，得到 *N*-叔丁基尿素。虽然在 10~25℃ 反应，不可避免地部分生成了异丁烯（它聚合为三聚异丁烯），*N*-叔丁基尿素在乙二醇中用苛性钠水解，得到叔丁胺。

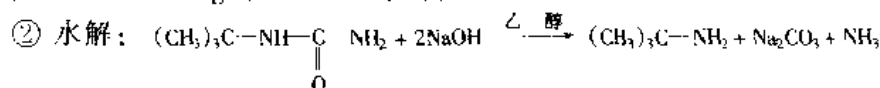
叔丁胺 分子量 74.14，无色液体（常为淡蓝绿色），与水及多种有机溶剂互溶，是强碱，与空气中的 CO₂ 成碳酸盐，沸点 44.4℃，相对密度 d^{20}_4 0.6958，折射率 n^{20}_D 1.3784。

① 叔丁基尿，分子量 116.16，针状结晶，可溶于水，熔点 191℃ (d)。



200L 有冷却夹套的开口搪瓷反应罐安装机械搅拌、温度计；罐中加入 45L (0.83kmol) 浓硫酸，开动搅拌和冷却，待温度下降至 10℃，控制 10~25℃ 之间，于 5h 左右、慢慢加入 24.5kg (0.405kmol) 尿素，加完后再搅拌半小时，仍控制 10~25℃ 之间，于 5h 左右慢慢加入 61.5kg (0.9kmol) 无水叔丁醇，加完后再搅拌 1h，放置过夜^①。

次日，将反应物在搅拌下加入到 400kg 碎冰中，维持 30℃ 以下用 40% NaOH 中和至 pH 3~4，在中和过程中，叔丁基尿素渐渐析出，放几小时后离心脱水，水洗，得 36kg (含水 40%) 干后得 22.5kg (47% 按尿素计)^② 产物。



50L 搪瓷反应罐中加入 18L 乙二醇及 13.5L 40% NaOH，搅匀后加入 7kg (60mol) 叔丁基尿素，搅拌下加热至 95℃，停止搅拌，继续加热，则叔丁胺蒸出，用冰水冷凝器收集，共蒸出 5~6L^③。用固体 NaOH 干燥三次，至粒状 NaOH 不再结块，分馏，收集 43.5~45.5℃ 馏分^④，得 3.5~4.5L (2.43~3.13kg 54%~71%) 产物。

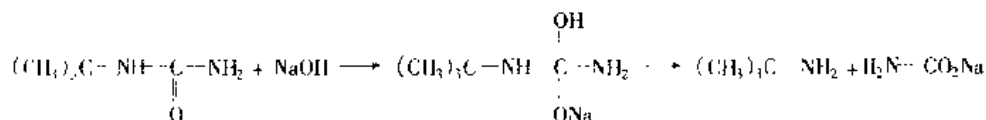
头分再分馏，又可得 500ml。以上全部叔丁基尿水解，共得叔丁胺 8.67~10kg。

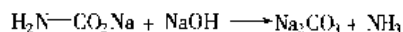
附注

① 有时上面浮有一层油状物，分出，得 15~16kg 主要是三聚异丁烯及少量二聚物，如果把反应温度降低至 10℃ 左右反应，可以减少叔丁醇的用量。

② 产率低的原因可能是水溶解损失。

③ 如果冷却得好，过程中并没有多少氨味放出；只是最后反应物温度达 110℃，氨的气味才变得浓厚起来；可能是氨基甲酸钠水解 反应如下式：





④ 已经干燥好、分馏前产品为无色或淡黄色，分馏时首先放出溶解的氨，分馏后的成品颜色逐渐变为淡蓝色，重新蒸馏也不能除颜色。

反应完后的乙二醇母液，冷后滤除碳酸钠等固体物，经换算补充苛性钠也可重复使用。

(2) 雷尼镍催化 醇在骨架镍催化下与胺共热脱去水，可顺利地完 成 *N*-烷基化，可能是醇与胺分子在催化剂表面互相碰撞，分子间直接脱去水，并无中间物生成。由于反应产物的仲胺能与过量的醇继续反应，除仲胺外还有叔胺生成；依反应条件，如果叔胺是最后产物，通常能得到较高的产率。

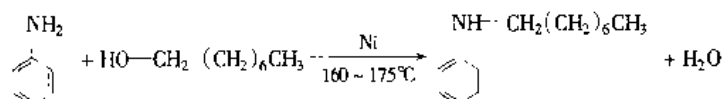
低级醇反应时（兼作溶剂）反应的温度在常压不会太高，骨架镍的用量要多些。芳胺的 *N*-烷基化的产率依醇的空间障碍而有较大的差别；使用伯醇可达 80%；使用仲醇的 *N*-烷基化产率降为 40% ~ 50%。反应速度主要决定于：空间障碍、催化剂的用量及反应温度。反应温度过高（> 170℃）则有脱氨反应发生；高级醇、如正辛醇和苯胺的反应中，由于能得到较高的反应温度（160℃），催化剂的用量仅为苯胺的 3%，12 ~ 14h 可以完成反应，产率 47%（苯胺与辛醇的摩尔比为 2 比 1）；而在 105℃ 反应，50h 后也只有很低的产率。增加苯胺的比率可以减少叔胺，能得到较高产率的仲胺，见下表：

苯胺与辛醇的分子比	1	2	3
<i>N</i> -辛基苯胺的产率/%	23	47	65

简单的芳仲胺、叔胺要在压力釜中或特制的设备中进行，以获得较高的反应温度。

雷尼镍可以连续使用，操作也可以在中间停下来、间断操作。

***N*-辛基苯胺** 分子量 205.33，无色液体，沸点 120 ~ 122℃（0.7kPa）。



5L 三口烧瓶配置搅拌、温度计、分液漏斗及垂直 20cm 弯管接冷凝器，外用电热套加热。

烧瓶中加入 940g（10mol）苯胺及 650g（5mol）正辛醇，再加入 30g 雷尼镍，电热套加热，搅拌着进行脱水（反应温度 162 ~ 165℃）随时将馏出物分去水后的正辛醇通过分液漏斗加回到反应物中去。当大部分脱完，反应物的温度很快就上升到 175℃，共脱出水 80ml（大约 12 ~ 14h 可以完成；间断操作对反应无影响）。

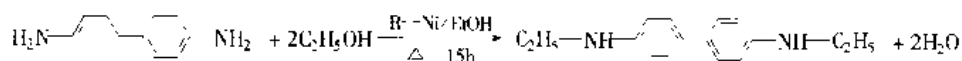
小心倾出反应物（留下雷尼镍可重复使用）过滤后减压分馏^①，收集 118 ~ 128℃（0.7kPa）馏分，得 500g 产物；再分馏一次，收集 120 ~ 122℃（0.7 kPa）馏分，得 470g（47%）产物。

附注

① 回收的苯胺中含有辛醇，如连续使用可以少加 1/4 辛醇 反应过程中有不严重的脱氨现象。

用简单醇的 *N*-烷基化，可以用简单的加热回流的方法，不过要使用大量的雷尼镍及强力搅拌以增加醇与胺在催化剂表面互相碰撞接触，反应时间也比较长（15 ~ 20h）反应可以间断进行。只要能达到高温，反应时间就可以缩短；催化剂的用量也可以减少。改良方法可以将小分子醇通过加热到适当高温度的胺与雷尼镍的混合反应物。

***N,N'*-二乙基联苯胺** 分子量 240.33。



5L 三口烧瓶安装搅拌^①、回流冷凝器及电热套。

烧瓶中加入 184g (1mol) 联苯胺、500ml 无水乙醇及 125g 雷尼镍，再加入 500ml 乙醇，搅拌下回流 15h^②。加入 2L 乙醇加热至沸，趁热迅速过滤，雷尼镍用热乙醇冲洗一次^③，合并。浓缩至 1.5L，放冷后再冰浴中放置过夜，滤出结晶，得 185~202g (77%~84%)，熔点 105~115℃，外观淡紫灰色片状结晶。

精制：以上粗品溶于 1.5L 热乙醇中，脱色过滤，放冷后再冰冷，滤出，干后得 143~161g (60~67℃) 熔点 115~116℃ 白色片状结晶。

附注

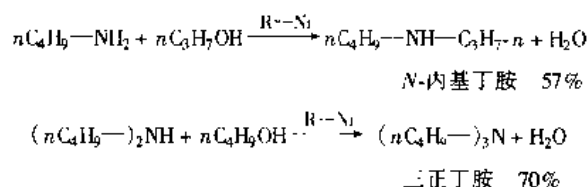
① 搅拌必须有力，把雷尼镍搅起来，使呈悬散状态。

② 回流可间断，累计计时。

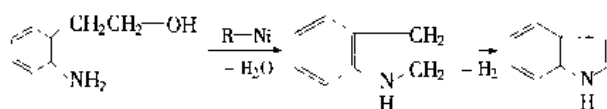
③ 不要滤干，以免雷尼镍遇空气着火。

应用此方法合成 *N,N'*-二丁基联苯胺的产率 61%；其他芳胺、如苯胺的烷基化产率一般为 80%；*N*-异丙基、*N*-异戊基苯胺的产率，由于空间障碍的关系，产率较低，为 41%；49%。

N-丙基丁胺可以从丁胺和丙醇作用制取。



侧链 β -醇的芳胺在雷尼镍催化下，在分子内脱去水、依成环规律生成脂杂环继而是催化脱氢生成杂环化合物。

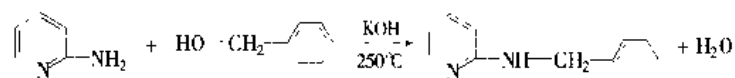


(3) 其他方法 无水醇与铝在碘或汞催化下生成醇铝作用于伯胺，能得到高产率的、不含叔胺的仲胺。

乙醇铝在 140℃ 熔化，可减压蒸馏；*N*-乙基化的温度 270~350℃，在压力下进行。

α -氨基吡啶与稍过量的苯醇在少量 KOH 存在下加热脱水，得到高产率的 *N*-苄基- α -氨基吡啶。相似的方法，从苯胺制得 90% 收率的 *N*-苄基苯胺；从对苯二胺制得 92% 收率的 *N,N'*-二苄基对苯二胺，但要使最后的反应温度达 260℃ 保持 1h。

2-苄基氨基吡啶 分子量 184.24，白色结晶，难溶于水，易溶于醇，熔点 97℃。



500ml 改良减压蒸馏瓶安水冷凝接收器，另一口安一支插底的温度计，用电热套加热。

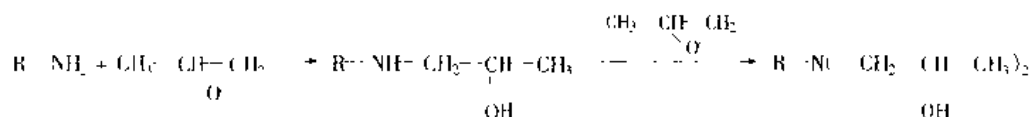
烧瓶中加入 94g (1mol) 2-氨基吡啶、150g (1.4mol) 苯醇及 9g KOH，加热反应物使沸腾足以保持水（夹杂少量苯醇）能够慢慢蒸出，半小时左右沸腾的反应物温度从 182℃ 升至 250℃，馏出物大约 19~20ml 水层及 2~4ml 有机层。停止加热，放冷至 100℃，在迅速搅拌下倾入于 250ml 冰水中，打碎固体，滤出，水洗，得白色结晶（干）180~183g (98%~

99%) 熔点 95~96℃ 产物。

精制：用 3 V/W 异丙醇重结晶，回收率 90%，熔点 96~96.7℃。

5. 胺与环氧乙烷作用

环氧乙烷、环氧丙烷（甲基环氧乙烷）由于环张力很大，容易开环；作用于氨或胺，依投入环氧乙烷的数量依次得到 *N*-羟乙基化的伯胺、二-*N*-羟乙基化的仲胺、叔胺。反应放热，多在 100℃ 以下进行。反应是双分子反应，从背面进攻。



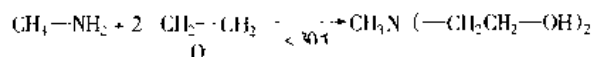
反应在有水存在下进行是有好处的，水参与了过程。水的用量也是要考虑的条件，水介入环氧乙烷的 C—O 键，参与反应物诱导的过渡态。分子发生电荷的分离是决定反应速度的关键步骤。芳胺、脂胺是比水强得多的亲核试剂；只当水介入到离子对时才容易产生乙二醇，因为水的亲核性很弱，在 *N*-羟乙基化反应中，副产物乙二醇是很少的。只当水的比例不足时，*N*-羟乙基化产物（溶于水的）也参与环氧乙烷的过渡态，可继续与环氧乙烷反应。

反应速度与胺在水中的浓度及胺的碱性强度成正比。

从下面实例比较：脂胺在 20℃ 以下就能和环氧乙烷迅速反应；而芳胺与环氧乙烷则要在 60℃ 以上才能以正常的速度进行，甚至在 60℃ 通入环氧乙烷反应也并不太快，如果在反应中有过多的环氧乙烷积聚（溶解），则可能在反应过程中突然反应剧烈，放热使反应物溢、甚至喷料。所以，在压力下反应，环氧乙烷是分次或逐渐压入的，以免造成压力异常。

关于水的用量，在甲胺的 *N*-羟乙基化中，15% 甲胺溶液反应时，能得到稳定的质量及较好的产率；如果使用 30% 的甲胺溶液，只得到低质量的甲基二乙醇胺以及较多的进一步反应的产物，难以分馏清楚。在 *N*-乙基苯胺的羟乙基化则是另一种情况，这种只加入不多的水，水中的 *N*-乙基苯胺及产物 *N*-乙基-*N*-羟乙基苯胺只是少量的，所以，水在局部是很大过量，水只参与了诱导的过渡态，环氧乙烷和水反应的条件并不充分。

***N*-甲基二乙醇胺** 分子量 119.16，沸点 248℃，123~125℃ (0.5kPa) 相对密度 d^{20}_4 1.0377，折射率 n^{20}_D 1.4678。



10L 烧瓶中加入 7L 15%^① (33mol) 甲胺溶液，在冰水浴中保持 10~25℃ 通入 3.1kg (70mol) 环氧乙烷（增重）放置过夜。

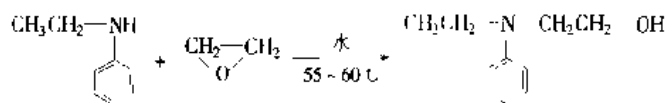
次日蒸馏，收集 244~248℃ 馏分，得 2.0kg (50%)^② 含量 > 95% 产物。再减压分馏一次。头分再分馏，仍可得部分品质优良的产品。

附注

① 曾使用 30% 甲胺溶液通入理论量的环氧乙烷，分馏多次也难到要求；使用 20% 的甲胺也遇到麻烦。以 15% 甲胺为宜。

② 产率低的原因可能是蒸馏损失，应使用分馏。

***N*-乙基-*N*-羟乙基苯胺** 分子量 165.23，熔点约 35℃，沸点 267~268.5℃，相对密度 d^{20}_4 1.0506，折射率 n^{20}_D 1.5620。

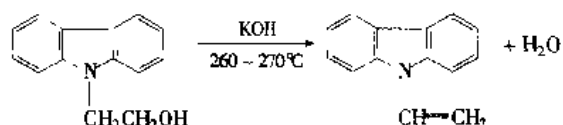


10L 三口烧瓶配置搅拌、温度计及伸入到近底部的通气管，用水浴控制反应温度。

盐浴冷却。

烧瓶中再加入 1.5L 无水丁酮及 280g (5mol) 粉碎了的苛性钾, 搅拌下冷却至 0℃ 以下。保持 ±1℃ 搅拌下慢慢于 2h 左右将 750ml 无水丁酮溶有 240g (5.5mol) 环氧乙烷的溶液滴入; 加完后维持 0℃ 左右搅拌 2h, 再将反应物温度提高至 50~60℃ 搅拌 2h。冷后过滤, 滤液用少许丁酮冲洗一次; 滤液及洗液合并, 在沸水浴上减压回收丁酮至不出为止 (约回收 1.5~1.8L)。剩余物倾入于 2.5L 水中, 充分搅拌, 分出、水洗二次, 再用乙醚提取, 回收乙醚后减压蒸馏, 收集 240~260℃ (2.7kPa) 馏分, 得 820~850g (77%~80%) 为过冷状态, 冷后为不透明的半流体。

(2) 乙烯基咪唑



10L 不锈钢桶中加入 1.06kg (5mol) *N*-乙醇基咪唑及 280g (5mol) 苛性钾颗粒, 混匀后于文火上加热至 240℃ 开始脱水, 继续加热至 260~270℃ 并维持反应温度 20min, 待水汽跑尽即可。稍冷 (70℃), 用热水洗去 KOH, 松散后滤出、水洗, 风干。加入 1g 二苯胺一起减压蒸馏, 收集 215~230℃/2.7kPa 馏分, 得 480~580g (50%~60%)^①。

精制: 用甲醇重结晶后, 产品的熔点 60~61.5℃^②。

附注

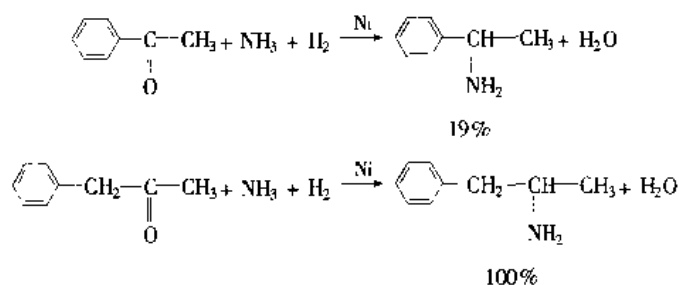
① 此产品中有微少的二苯胺, 可以保存不变质。

② 重结晶除掉了其中的二苯胺, 久存容易聚合。

本方法比工业生产 (用乙炔和咪唑加成) 的方法成本高, 经过改进, 还是比较好的方法; 本品的合成中, 曾引起过皮肤过敏, 应在通风处操作, 减少挥发避免接触。

6. 醛、酮与胺反应——亚胺的还原

氨、伯胺、羟胺、肼及胺基尿, 容易和醛、酮的羰基进行加成, 首先生成 α-氨基醇, 一般不稳定, 在室温下就能脱去水, 生成亚胺、肟或腙; 反应既可被酸催化也可以被碱催化。醛、酮与胺或氨生成的亚胺无须分离, 直接还原得到 *N*-烃基化的胺。醛的加成活性一般都很高; 一般是酮的加成活性影响加成及还原的反应速度, 空间因素及电性对于酮的氨加成以及还原的影响是相当大的。用骨架镍催化剂。从加成活性很低的苯乙酮制 α-苯乙胺的产率为 19%; 而 β-苯丙酮与氨的加成及加氢, 几乎是定量地生成 1-苯基异丙胺。

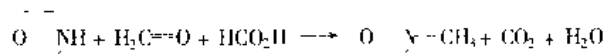


醛、酮与胺或氨作用生成亚胺, 它们可以用催化加氢、异丙醇铝或其他有机还原剂还原, 得到 *N*-烃基化的胺。

(1) 催化加氢 丙酮、氨、氢的混合气体通过铜-镍-Al₂O₃ 催化剂、反应温度 150~180℃, 产品经精馏, 得到异丙胺和二异丙胺; 加大氨的配比以减少二异丙胺。丙酮的转化率 > 95%。

5L 烧瓶中加入 512g (90% 10mol) 甲酸, 冷却下慢慢加入 242g (2mol) 苯乙胺, 得清亮溶液, 再加入 450ml (6mol) 37% 甲醛溶液, 加入沸石, 在大冷凝器下加热, 至 90~100℃ 猛烈反应开始 (反应太猛, 可以将混合好的冷溶液逐渐加入); 冒出大量 CO_2 及一部分甲醛被带出, 必要时用水流冷却烧瓶, 20min 后反应缓和, 再于沸水浴上保温 8h。冷后加入 11.4mol/L 盐酸, 水浴加热减压蒸干, 以除去多余的甲醛及甲酸。以 750ml 水溶解, 以浓 NaOH 中和, 分出油层, 水层用苯提取二次, 与油层合并, 回收苯后减压蒸馏, 收集 97~98℃ (2.9kPa) 馏分, 得 220~247g (74%~83%) 产物。

N-甲基吗啡啉 分子量 101.15, 易溶于水, 易吸收空气中的 CO_2 成碳酸盐, 沸点 116~117℃, 相对密度 d^{15}_4 0.9214, d^{20}_4 0.9051, 折射率 n^{20}_D 1.4332。



10L 三口瓶配置搅拌、回流冷凝器及分液漏斗, 外用电热套。

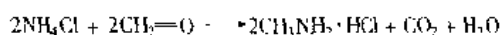
烧瓶中加入 1.31kg (15mol) 吗啡啉, 开动搅拌, 从分液漏斗慢慢加入 4L 37% (50mol)^① 甲醛溶液, 反应放热而回流; 再慢慢加入 900g (16.5mol) 甲酸, 于电热加热回流 4h。冷后在冷却下慢慢加入 400g (10mol) 苛性钠配成的浓溶液。接弯管及蒸馏用冷凝器, 进行蒸馏。以粒状苛性钠干燥使饱和 (冷却、以免损失), 分出上层, 再以 KOH 干燥过夜, 分馏, 收集 114~116.5℃ 馏分, 得 1.4kg (92%) 产物。

附注

① 此甲醛数量是太多了, 实际上加入 1/2 就不再放热, 已是足够了。

氯化铵与甲醛水溶液按理论配比共热制取一甲胺, 仍会有部分氯化铵未反应 (有部分甲醛损失), 尚有少量二甲胺盐酸盐。

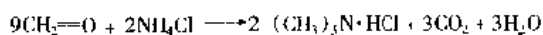
甲胺盐酸盐 分子量 67.52, 白色片晶, 吸湿, 易溶于热乙醇, 熔点 227~228℃ (231~234℃)。



2L 烧瓶中加入 480g (8.8mol) 氯化铵及 900g (40% 12mol) 甲醛水, 在回流冷凝器下于沸水浴上加热 8h (CO_2 几乎停止冒出) 放置过夜, 次日滤出析出的氯化铵及部分一甲胺盐酸盐; 滤液蒸发至 160℃ 微沸温度, 冷后可滤出 200g 粗品, 母液再蒸发至 160℃ 微沸温度, 冷后仍可得 50g。最后的母液为混合物。

精制: 230g 粗品溶于 345ml 90% 热乙醇中 (氯化铵难溶) 脱色过滤, 冷后滤出无色透明的大片结晶, 得 120g 产品。

三甲胺盐酸盐 分子量 95.57, 白色单斜结晶, 吸湿, 可溶于乙醇, 熔点 277~278℃。

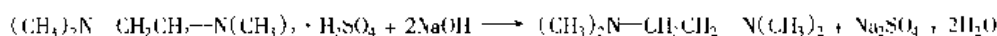
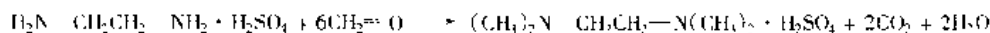
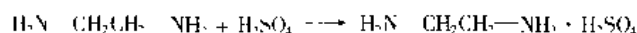


15L 烧瓶中加入 1.08kg (20mol) 氯化铵及 3.0kg (折算 100mol 甲醛) 多聚甲醛, 混匀, 于回流冷凝器不在水浴上加热, 至 85~95℃ 开始液化, 并开始有 CO_2 冒出 (因反应太猛, 可将混合好的物料分次加入), 冷凝上口有少量甲醛逸出; 约 2h 后反应缓和, 然后再 140~160℃ 保温 4h, 至无 CO_2 冒出, 冷后用 6kg (50% 75mol) 苛性钠溶液慢慢加入, 三甲胺即时发生通入至化学纯级的盐酸中, 将溶液浓缩, 随时滤出结晶, 共得 1.42kg^① (89%) 化学纯级产物。

附注

① 产品 (干) 能完全溶于氯仿表示无氯化铵及盐酸三甲胺; 用苯磺酰氯及 NaOH 处理其水溶液不生成结晶或沉淀 (苯磺酰三甲胺), 表示无盐酸三甲胺。

***N,N,N',N'*-四甲基乙二胺** 分子量 116.21, 易溶于水及醇, 沸点 121~122.5℃, 相对密度 d^{20}_4 0.777。



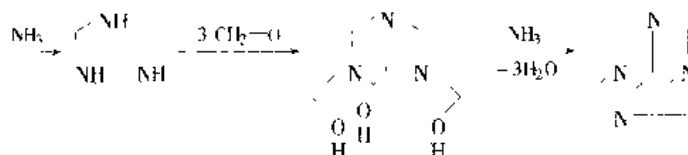
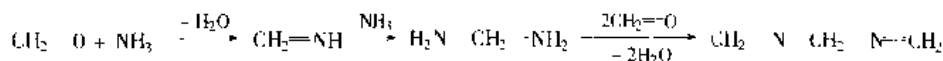
15L 烧瓶中加入 1.96kg (66mol $\text{CH}_2=\text{O}$) 多聚甲醛^①及 1.6kg (10mol) 乙二胺硫酸盐的混合物, 按 100cm 球形冷凝器, 上口导出室外, 于 130℃ 油浴上加热^②, 反应物在 100℃ 左右开始熔化, 并开始反应冒出 CO_2 , 伴有小部分甲醛。反应缓和后再加入 1.96kg (66mol $\text{CH}_2=\text{O}$) 多聚甲醛及 1.6kg 乙二胺硫酸盐的混合物, 维持 100℃ 反应 2h, 再 140~150℃ 油浴保温 3h, 待 CO_2 冒出基本停止, 稍冷后, 以 4kg (40% 40mol) 苛性钠在冷却下中和至碱性。将烧瓶改作蒸馏装置于 140~150℃ 油浴上加热蒸馏, 约蒸出 3.5L。馏出物中加入 350g KOH, 溶化后即分出两层, 分取上层, 以 600g KOH 分三次干燥, 最后一次应无水层分出。分馏, 收集 121~122.5℃ 馏分, 得 1.16kg (50%) 含量 (T) 98.4% d^{20}_4 0.7776

附注

① 如只使用理论量的多聚甲醛, 由于反应太猛造成损失部分甲醛, 而使产品含量 > 100% (T); 足烷基化不够所致。为此, 本方法使用过量 10% 的甲醛, 也应使反应平和地进行, 最好让反应温度逐渐升高, 反应中有聚甲醛可能堵塞冷凝器, 要随时用铁丝把它插下去。

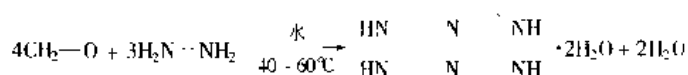
过量胺或氨与生成的亚胺 $\text{C}=\text{N}$ 亲核加成。例如: 在腈 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 的催化加氢过程中, 为了减少中间物亚胺和已经完成反应的伯胺进行加成及脱氨——生成仲胺, 向反应物中添加氨以抑制副反应。

又例如: 甲醛和过量的氨作用生成桥环化合物六亚甲基四胺——乌洛托品



甲醛与稍过量的联氨作用, 生成四甲醛三嗪。反应是向联氨的水溶液中 (< 60℃) 加入甲醛或多聚甲醛; 如果配比是计算的, 则顺利制成四甲醛三嗪。无论如何, 联氨必须是稍过量的, 否则会生成不溶于水的、大分子的醛嗪, 任何一点过量的醛都会引起进一步的联合。所以, 甚至用乙醇冲洗结晶也要先向乙醇中加入少量联氨, 以保证无可进一步反应的醛。

四甲醛三嗪 分子量 180.21, 无色针状结晶, 溶于水 28%, 几乎不溶于乙醇。熔点 245℃, 为强还原剂, 遇强氧化剂燃烧, 遇酸 (产生醛) 能聚合。



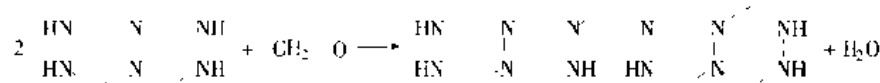
10L 三口烧瓶安装搅拌、温度计及水浴。

烧瓶中加入 6.4L (43% 6.5kg, 56mol) 水合肼^①, 搅拌着、从室温开始, 慢慢加入粉碎了的多聚甲醛, 每次加入不宜太多, 维持 60℃ 以下, 于 2h 左右共加入 2.1kg (70mol) 多聚甲醛, 反应放热, 随着反应而消失。加完后再搅拌 15min, 趁热过滤 (不必脱色, 因脱色炭中铁使溶液变红), 放置过夜, 次日滤出, 以添加有少量水合肼的乙醇 (碱性) 冲洗一、二次, 风干后得 1.0kg, 母液减压浓缩至 3/5 体积, 放冷结晶; 母液再浓缩至 3/5 体积……^②

共得 2~2.1kg (65%~67%) 水溶解试验很好。

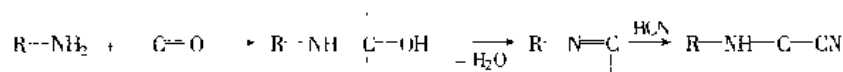
附注

(1) 计量准确, 以保证反应过程中始终有过量的联氨, 否则发生联合。

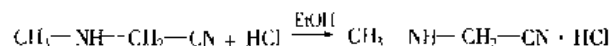
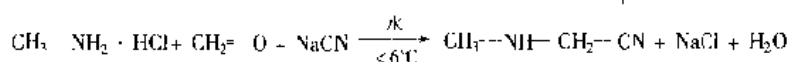
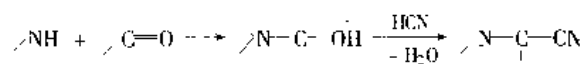


(2) 母液浓缩到后来有分解 (有氨及甲醛气味), 但所得产品尚好。过滤结晶将干时, 新鲜空气通过结晶而发生氧化, 放热, 应立即用含肼乙醇浸洗。

氰负离子与亚胺的加成: $-\text{CN}$ 与亚胺的亲核加成, 亚胺是醛、酮与氨或伯胺的反应产物, 有异原子双键; 与 $-\text{CN}$ 的加成在弱碱性条件下进行, 弱碱性 $-\text{CN}$ 离子的浓度增加。

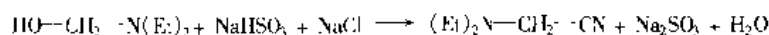
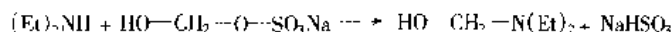
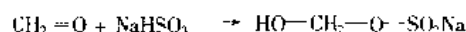


或



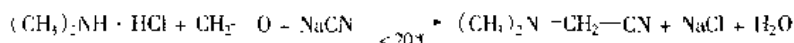
甲氨基乙腈盐酸盐 60% 熔点 106℃

二乙氨基乙腈 分子量 112.18, 无色液体, 可溶于水, 沸点 170℃, 折射率 n_D^{20} 1.4260。



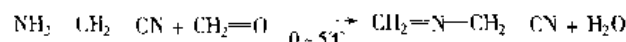
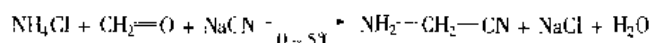
3L 烧杯中加入 750ml 水及 312g (折算 3mol NaHSO_3) 焦亚硫酸钠 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$, 搅拌下加入 225ml (37%~40% 约 3mol) 甲醛水溶液, 反应放热, 再加热至 60℃, 再放冷至 35℃, 搅拌下加入 219g (3mol) 二乙胺。放置 2h。

在通风橱内进行, 急速搅拌, 不要让以后的反应产物分层, 慢慢加入 147g (3mol) 氰化钠溶于 400ml 水的溶液。加完后再搅拌半小时, 放置 2h 后分出腈层, 并干燥之, 得 299~309g (90%~92%) 减压分馏, 收集 61~63℃ (1.9kPa) 馏分, 得 298g 折射率 n_D^{25} 1.4320。



二甲氨基乙腈 70%, 沸点 137~138℃

亚甲氨基乙腈 分子量 68.08, 熔点 128~129℃。



5L 三口烧瓶配置搅拌、温度计、分液漏斗及冰盐浴。

烧瓶中加入 1.62kg (1.5L, 37% 约 19mol) 甲醛水溶液及 540g (10mol) 氯化铵, 搅拌下冷却至 0℃, 控制 0~5℃^① 慢慢从分液漏斗滴入 490g (9.8mol) 氰化钠溶于 850ml 水的溶液 (约 6h 可以加完) 当加入 1/2 后, 剩下的一半氰化钠溶液与 380ml 冰乙酸同步加入, 产物的结晶在冰乙酸开始加入不久就以白色晶体析出, 加完后再搅拌 2h, 滤出, 水浸洗三次, 风干后得产品 415~475g (61%~71%) 熔点 129℃。

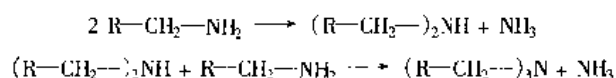
附注

① 如搅拌得不好, 反应高于 5℃, 会出现油状物且产率降低, 可内加沉。

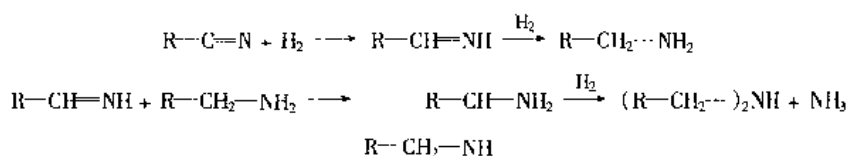
7. 硝基及氰基的催化加氢

腈的加氢制取伯胺广泛用于生产, 使用骨架钴为催化剂能得到很好产率的伯胺, 几乎不

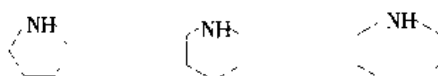
含仲胺、叔胺。虽然如此,采用某些补救办法,还是使用价廉的雷尼镍。脱氨产生仲胺、叔胺、环胺(某些二腈的加氢)的过程按如下并存的两种方式进行:一种是生成的伯胺分子间互相作用脱去氨,这在剧烈的条件下、较高温度 $>130^{\circ}\text{C}$ 、较高的压力 15MPa 是主要方式,主要副产物是仲胺;由于立体因素、极少产生叔胺。



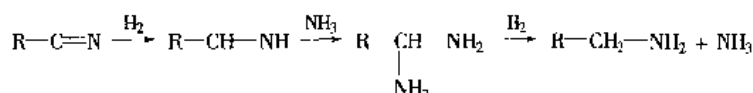
另一种方式是在加氢还原过程中,已经生成的胺与亚胺加成后再脱去氨,在较缓和的条件主要是以这种方式脱氨产生仲胺:



符合成环规律的二腈,在加氢过程中容易发生脱氨生成环胺。



为了减少脱氨反应,向反应系统中充以足够量的 NH_3 ,可以把仲、叔胺等副产物限制在 $<5\%$;氨与亚胺的加成及脱去并不影响反应的结果。



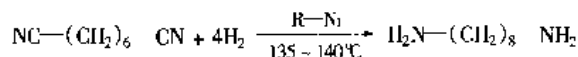
在较高的温度 $>130^{\circ}\text{C}$,较高的压力 $>15\text{MPa}$,反应是以很大的速度和氢加成生成了伯胺。伯胺的相互碰撞发生脱氨;向反应物中充氨只按质量作用定律在起作用。

压力釜中加氢,生成的伯胺不能及时脱离反应体系,伯胺的浓度越来越大,在高温、高压的情况下,反应时间又比较长,分子间脱氨生成仲胺的数量也增多;为弥补这个缺陷,除充氨外,同时加大催化剂的用量以缩短反应时间。

二腈的加氢是分阶段进行的,第一阶段生成氰基胺;第二阶段才生成二胺;依成环规律可能生成环胺。二腈在 $75\sim 80^{\circ}\text{C}$ 及不高的压力下使用较多的雷尼镍($10\text{g}/\text{mol}\cdot\text{CN}$)首先饱和一个氰基,得到氰基胺;氨基推电子的影响使第二个氰基加氢变得困难,要在更高的温度(130°C)及更高的压力、充入更多的氨的存在下加氢才能得到满意的结果。如果充氨太少、或加氢产物减压蒸馏时的真空度不高而要较高的蒸馏温度,都会引起脱氨,生成环胺或大分子产物——分子内或分子间脱氨。二胺是较强的碱,尤其是两个氨基相近,如乙二胺、丙二胺能吸收空气中 CO_2 而发白烟,生成碳酸盐。

二腈的加氢制取二胺,反应温度 $120\sim 140^{\circ}\text{C}$,压力 5MPa 雷尼镍用量 $7\text{g}/(\text{mol}\cdot\text{CN})$ 氨用量至少要多于氰基的摩尔数,使用液氨(压入)或 $12\%\sim 15\%\text{NH}_3$ 的乙醇溶液。

1,8-辛二胺 分子量 144.27 ,无色液体,溶于水及乙醇,有恶臭,熔点 52°C ,沸点 $240\sim 241^{\circ}\text{C}$ 。



1L摇动加氢压力釜中加入 150ml (150g 1.1mol)辛二腈及 150ml 溶有 $12\%\sim 15\%$ 氨的乙醇溶液,再加入约 15g 雷尼镍,密闭后排空三次,最后充氢 5.0MPa 开始摇动并加热;初,有一不大的压降(约 300kPa 为溶解氢)然后随温度升高而压力上升,当加热至 70°C 时,压力开始下降,约下降了 $600\sim 700\text{kPa}$,可能是辛二腈中的杂质 ω -氰基辛酸在吸收氢;保持

138~145℃之间反应^①，每当压力降至 2.0MPa 时，就要补充氨至 5.0MPa；至总共吸收氨为 14.0MPa 压降为止，停止吸收氨后再保温 1h，停止加热和摇动。从开始到反应结束要 12h^②，放冷至室温后放空、出料^③，滤出^④、回收溶剂后减压蒸馏^⑤，收率 60%。

附注

① 当加热至 130℃，吸收氨加快，开始正常反应。

② 使用高速搅拌，反应速度大为增加。

③ 三乙胺是强碱能吸收空气中的 CO₂。

④ 骨架镍仍有活性，应及时处理掉。

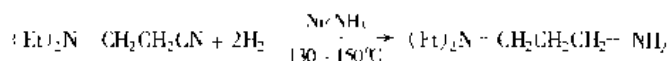
⑤ 如减压蒸馏的真空度不高，会有脱氨现象，而有较多的剩余物；反应中由于加入氨不足也有脱氨，故底子总是不少；也证明脱氨是分子间进行的，底子不是外胺。

另法：霍夫曼降解， $4\text{NaOH} + 2\text{Cl}_2 \rightarrow 2\text{NaOCl} + 2\text{NaCl} + 2\text{H}_2\text{O}$



辛二胺 40%

N,N-二乙基-1,3-丙二胺 分子量 130.24，无色液体，与空气中 CO₂ 发烟（优级品）易溶于水，沸点 169.4℃，相对密度 d_4^{20} 0.8289，折射率 n_D^{20} 1.442~1.443

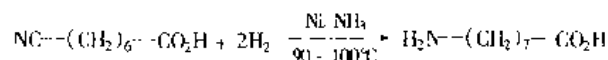


50L 容积的加氢釜，检查各接口不得漏气；接通 H₂、N₂ 及氨。向压力釜中压入 28L (26kg, 200mol) 二乙氨基丙腈及 0.8kg 雷尼镍，抽负压后再向釜内压入 6L 液氨并开动搅拌以帮助溶解，充氮 0.3MPa，排空至 0.05MPa；然后充氢排氮 1MPa，放空至 0.05MPa 最后充氢 3MPa，开动搅拌，开始加热，至 135℃ 停止加热（反应放热）放去所余蒸汽，换以冷水在必要时以缓缓水流冷却。

反应迅速得来不及一次一次充氢，它几乎一直用阀门控制釜内压力；用釜内冷却控制反应温度。吸收氢的数量可以从氢气瓶的容积、压力计算出来，约 2h 可以完成，压力釜压力不再下降，停止搅拌 15min 让雷尼镍沉下而不致在出料时排出，温度下降至 80℃ 开始出料（不要再降温；这样趁热出料、进料，以保持雷尼镍活性，可连续使用至少 5 次）。

分馏：将沉好、清亮的粗品经过滤器吸入到分馏罐中，减压分馏，首先放出大量氨（排出），收集 44~46℃ (1.0~1.1kPa) 馏分，得 23kg (90%)，含量：>98% (G.C.)，滴一滴在玻璃皿上，如果在 10min 内出现碳酸盐（白色），则其含量 >99% (G.C.)。

氨基酸的加氢比较容易，在 100℃ 以下就能顺利加氢，得到氨基酸。

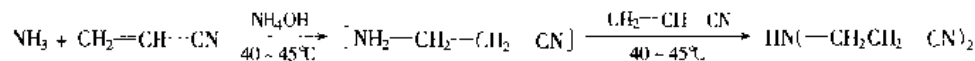


8-氨基辛酸 80%

8. 胺、氨与 C=C 双键加成

碳碳双键 C=C 受取代基团极化，发生缺电子现象，能与有未共用电子对的氨、胺进行亲核加成。

丙烯腈与胺的加成，依氨基碱性增强而反应加速；受空间障碍的影响而使反应困难。反应放热，一般不使用溶剂，可以在较大温度范围内变化，在更高的温度下反应的丙烯腈中要添加阻聚剂。

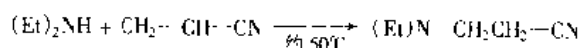


β,β' -亚氨基二丙腈 57%

理论的二乙胺于 50℃ 以下加入到丙烯腈中，得到 β -二乙氨基丙腈，常压蒸馏的头分同

流 15h, 仍得到产品, 总产率可达 98%。

3-二乙氨基丙腈 分子量 126.20, 尚可溶于水, 沸点 187℃, 82~84℃/27mm。



100L 搪瓷反应罐中加入 39.5kg (0.74kmol) 丙烯腈 (此时反应物温度 24~27℃) 搅拌着, 从下口瓶放入约 20kg 二乙胺, 再于 3h 左右慢慢加入 36kg 二乙胺 (共 56kg 0.765kmol), 反应物从 27℃ 上升到 40~45℃, 加完再搅拌 1h, 停止搅拌后反应仍在进行, 上升到 60℃ 时, 可向夹套内通半套冷水, 再搅拌 10min, 放置过夜, 放置过程中最高可升到 69~70℃^[1]

次日⁽²⁾, 常压分馏 (短柱) 收集 184~187℃ 馏分, 收率 70%。

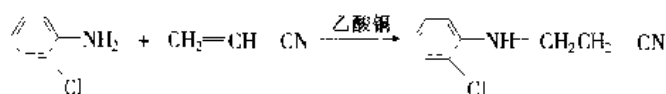
头分⁽³⁾, 仍是按 1 比 1 比例的物料为主的成分, 回流 8h 液温从 68℃ 上升到 140~160℃, 将产物分馏, 又 90% 转化为产品, 总产率可达 98%

附注

- ① 如加料不久就升到 69~70℃, 会有二乙胺挥发损失; 正常情况下是加料完以后 7~10h 才达到的。
- ② 更长时间放置 (五天), 一次蒸馏的收率达 85%
- ③ 头分在夏季放置一周以上, 也能反应得很好。

邻氯苯胺与丙烯腈在少量乙酸铜阻聚剂存在下回流 3h, 只得到 50% 收率的 β-邻氯苯氨基丙腈; 而邻正丁基苯胺的氰丙基化, 在阻聚剂存在下加热, 产率为 68%。显然, 电性的影响是很大的。

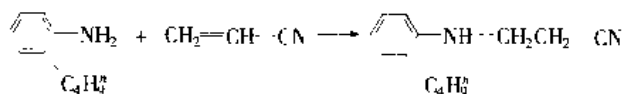
3-邻氯苯氨基丙腈 分子量 180.64, 无色液体, 沸点 139~141℃ (0.04kPa), 相对密度 d_4^{25} 1.2103, 折射率 n_D^{20} 1.5734。



500ml 三口烧瓶中 255g (2mol) 邻氯苯胺及 106g (2mol) 丙烯腈及 10g 结晶乙酸铜, 搅拌下加热回流 3h, 从开始回流的 95℃ 缓缓上升到 130℃⁽¹⁾, 将产物逐渐提高真空度的方法真空蒸馏, 前馏分收集到 17~20g 未反应的丙烯腈, 其后收集 57~60℃ (0.07kPa) 馏分得 110~120g 邻氯苯胺, 产品收集 139~141℃ (0.04kPa) 馏分, 得 182~192g (50%~53%) 无色液体, 折射率 n_D^{25} 1.5728~1.5735, 残留物约 30~35g。

附注

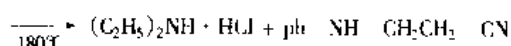
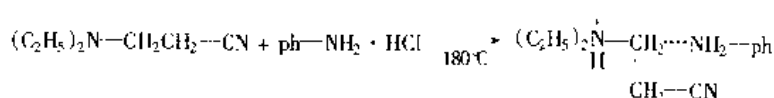
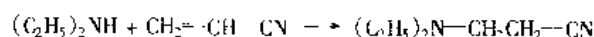
- ① 如在 100~110℃ 反应同样时间, 其后的结果是一样的, 延长回流时间产率稍有提高。



β-(正丁基)氨基丙腈 68%

使用芳胺盐酸盐与丙烯腈在添加二乙胺一起加热反应的方法制取芳氨基丙腈, 实际上是芳胺盐酸盐与 β-二乙氨基丙腈在酸催化下的交换。本方法除能获得较高的反应温度外, 没有更大的优点。

3-苯氨基丙腈 分子量 146.19, 无色结晶, 熔点 51.5℃, 沸点 178~186℃ (2.1kPa)



100ml 烧瓶中加入 12.95g (0.1mol) 盐酸苯胺, 6.6g (0.12mol) 丙烯腈及 9.1g

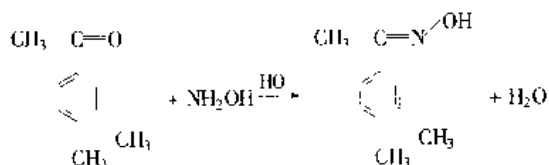
(0.12mol) 二乙胺；小心混匀，在回流冷凝器下缓缓加热至 180℃ 回流 2.5h。冰冷至 0℃，以冰冷的 10% NaOH 50ml 中和反应物。用氯仿提 4 × 50ml，提取液合并，水洗二次，水洗液再用 10ml 氯仿提取一次，合并的氯仿液回收氯仿后在 125℃ 油浴上加热，减压蒸馏；约 4g 头分，是 1.6g 苯胺及 2.8g 二乙氨基丙腈。产品收集 115 ~ 120℃ 1.33Pa 馏分，得产品 10.5 ~ 11.4g (72% ~ 78%) 凝固点 48 ~ 51℃。

9. 重排

(1) 贝克曼重排 酮肟在氯化氢存在下的冰乙酸中、或氯化乙酰、五氯化磷、浓硫酸、100%磷酸作用下重排为取代的酰胺，叫贝克曼重排。

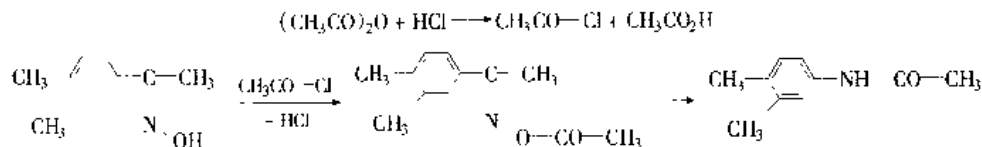
3,4-二甲基乙酰苯胺 分子量 163.22，从稀乙醇中得针晶，易溶于乙醇，熔点 99℃。

① 3,4-二甲基苯乙酮肟



2.7kg (约 33mol) 盐酸羟胺溶于 2.7L 热水中，加入 4.5L 乙醇，搅拌下慢慢加入 1.9kg (18mol) 碳酸钠，大量 CO₂ 冒出，加完后再搅拌 10min，滤除 NaCl，并以 2L 乙醇浸洗一次，洗液与滤液合并。加入 4.5kg (30mol) 3,4-二甲基苯乙酮，搅匀后放置 3h 或更长，温度有所升高，并有气泡，同时有肟的结晶析出，原来均一的溶液开始分为两层，再于沸水浴上回流 2h，冷却后倾入冰水中，滤出结晶，以石油醚浸洗二次，冲洗一次，干后得 2.6kg (53%) 熔点 81 ~ 85℃。

② 重排

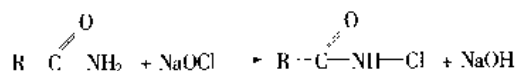


900g (5.5mol) 3,4-二甲基苯乙酮肟加入 1.8L 冰乙酸中，再加入 900g 乙酸酐，使其溶解，过滤后，维持 8℃ 以下通下氯化氢使饱和（约增重 250g）于室温放置三天（第二天就有结晶析出）滤出，以少许乙酸洗，干后得 700g (77%) 熔点 95 ~ 97℃。

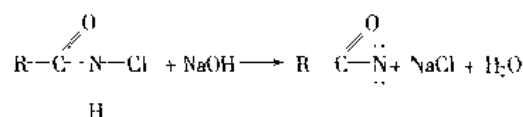
另法：100g 多磷酸中加入 30g 3,4-二甲基苯乙酮肟，充分混匀（很粘，混合物为黄色油膏状）加热至 80℃，放热反应开始立即停止加热！反应物自行升温可达 170 ~ 180℃（如扩大，放热可达 200℃ 以上；曾把反应物加热至 200℃，用水处理后只得沥青状物）冷后加入至 300ml 冰水中，充分搅拌，开始的类似油状物以结晶析出，滤出，干后得 28 ~ 29g 85 ~ 90℃。

用稀甲醇重结晶，得 20g 熔点 94 ~ 96℃。

(2) 霍夫曼重排 酰胺 $\text{R}-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 与次氯酸或次氯酸钠作用，生成 *N*-氯代酰胺。



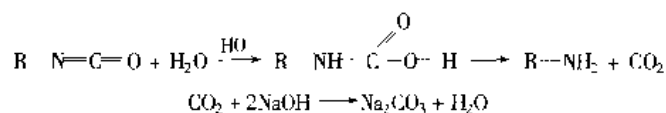
N-氯代酰胺在碱作用下发生 α-消除反应，氮原子成为一个外层只有六个电子的氮（氮烯）。



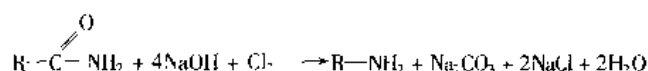
氯烯的氮原子的价电子层不完整、是缺电子氮中心，吸引相邻碳上的烷基作 1,2-迁移，重排

为异氰酸酯，是分子内重排。 $\text{R}-\overset{\text{O}}{\underset{\cdot\cdot}{\text{C}}}=\overset{\cdot\cdot}{\text{N}} \longrightarrow \text{O}=\text{C}-\text{N}-\text{R}$

异氰酸酯很少离析，因为它在该条件下，碱使它水解为伯胺和放出二氧化碳或生成碳酸盐。



其总式为：

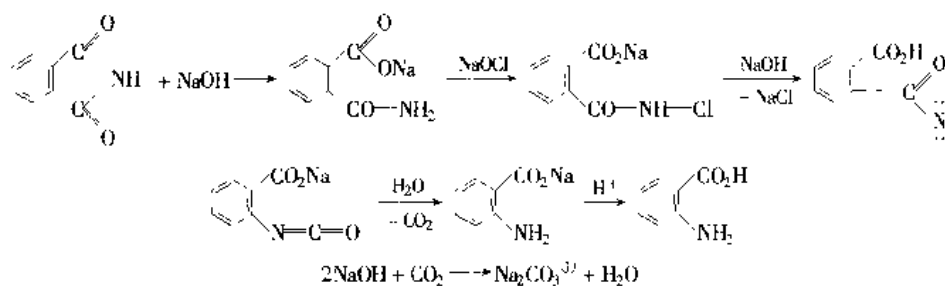
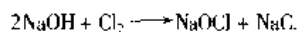


反应在水溶液中进行，通常是向计算量的苛性钠溶液中通入比理论量稍少的氯气（冷却）然后加入酰胺；重排为放热反应。

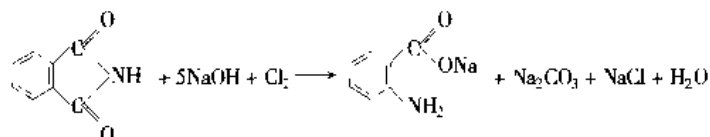
迁移基团的性质影响重排的反应速度，推电子基使反应速度增加；拉电子基使反应速度降低。反应速度和酰胺在介质中的状态有很大关系；如：邻苯二甲酰亚胺在次氯酸钠及碱溶液中能很快水解成酰胺、另一个羧基成为钠盐而溶在溶液中，在 0℃ 以下即可反应，得到邻氨基苯甲酸；而癸二酰胺的霍夫曼降解则反应相当慢，要一起搅拌到放热反应开始一直到结束，因有水解而产率较低。

在制取芳胺时，必须使用稍欠量的次氯酸钠（0.95mol）以防止芳胺氧化；其他则按理论量，反应放热，内加冰冷却。

邻氨基苯甲酸 分子量 137.12，无色结晶，微有甜味，难溶于冷水，可溶于热水，溶于热乙醇及甘油中，溶液有蓝紫色荧光。熔点 144 ~ 146℃，盐酸盐熔点 194℃。



总式：



500g（40% 5mol）苛性钠溶液，加冰冷却保持 0 ~ 5℃、通入 67g（0.95mol）氯气（增重）再加入 400g 冰，此时反应物温度下降至 -7℃，立即加入 133g（1mol）粉碎了的邻苯二甲酰亚胺，充分搅拌使溶解，此后放置半小时，放热反应自行开始，温度可升至 65℃ 左右。2h 后以浓盐酸酸化至很少 CO₂ 放出为止（约用 190 ~ 200ml，31% 工业盐酸）脱色过滤，滤液以盐酸中和至刚果红试纸刚好变蓝（pH3.5）约用 100ml，次日滤出，冷水浸洗，粗品为米黄色。

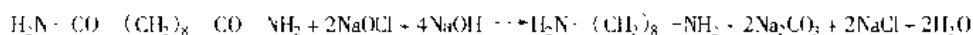
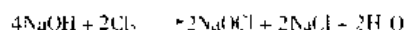
以上粗品溶于 10% 盐酸中, 脱色过滤, 以氨水调正 $\text{pH} \approx 3.5$, 滤出结晶, 洗去氯化物, 干后得微黄色产品 100 ~ 105g (73% ~ 76%) 熔点 143 ~ 146℃

附注

① 次氯酸钠为欠量, 否则产品的颜色会被氧化得很深成褐色。为计量方便可使用 195g 40% NaOH, 通氯至 $\text{pH} \sim 9$; 然后补充其余的 305g 40% NaOH, 然后用于合成。中和 CO_2 用的碱量, 可考虑在连续的合成中省去。

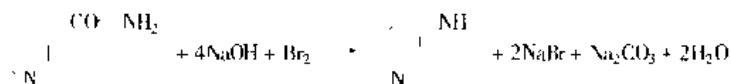
工业方法: 从苯二甲酸酐和浓氨水 (氨) 控制反应 $\text{pH} 8 \sim 9$, 温度 30 ~ 35℃ 交替加到一起, 制得 $\begin{matrix} \text{CO}_2\text{NH}_2 \\ | \\ \text{CO}-\text{NH}_2 \end{matrix}$ 溶液或析出结晶, 然后再去和次氯酸钠反应

1,8-辛二胺 分子量 144.27, 无色液体, 与多种溶剂互溶, 有恶臭, 熔点 52℃, 沸点 241℃。



3L 烧杯中加入 360g (9mol) 苛性钠及 400ml 水使溶解, 冷后加入 (总) 1.5kg 碎冰, 通入氯气使增重 154g (2.2mol) 氯, 立即加入 200g (1mol) 癸二酰胺, 搅拌成糊状; 搅拌下让其升至室温, 放热反应开始, 最后升到了 84 ~ 85℃, 稍冷, 移入于 5L 烧瓶中进行水蒸气蒸馏, 将馏出液收集到盛有 100ml 盐酸的受器中, 共收集了 14L, 浓缩至干, 用 40% NaOH 分解, 分出上层, 以固体 KOH 干燥二次, 得 60g (40%) 凝固点 > 40℃。

3-氨基吡啶 分子量 94.12, 白色结晶, 溶于水及醇, 熔点 64 ~ 65℃, 沸点 252℃。



2L 烧杯中加入 75g (1.87mol) 苛性钠溶于 800ml 水中, 冰浴冷却保持 10℃ 以下, 搅拌着滴入 95.8g (0.6mol) 溴素, 加完后一次加入 60g (0.49mol) 粉末的烟酰胺, 迅速搅拌, 反应物变清亮, 放热可达 75℃; 放冷, 反应物用食盐饱和, 用乙醚连续提取 20h, 用苛性钠干燥后回收乙醚, 剩余物冷却得结晶 39 ~ 41g (88% ~ 89%) 熔点 61 ~ 63℃。

以上粗品溶于 300ml 苯及 80ml 石油醚的混合液中, 加入 5g 活性炭及 2g 亚硫酸氢钠共热 20min, 趁热过滤, 放冷后再冰冷过夜, 用三角漏斗滤出^① (如果用吸滤它可能吸水熔化) 用 25ml 石油醚浸洗, 真空干燥, 得 28 ~ 30g (60% ~ 65%) 熔点 63 ~ 64℃, 白色结晶。

附注

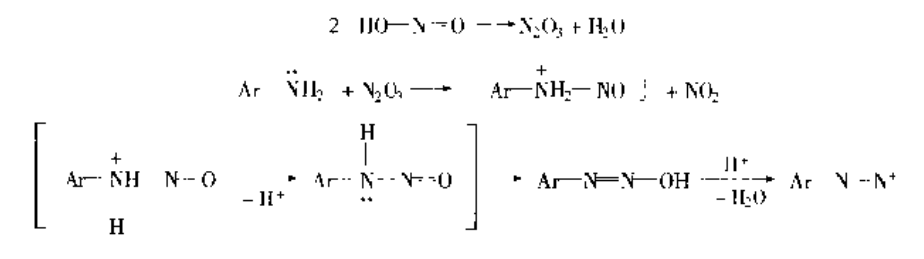
① 回收溶剂至剩 150ml, 可回收 2 ~ 3g 产品。

第十四章 重氮化及重氮基的变化

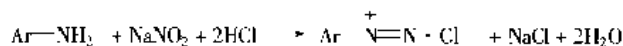
一、概 述

脂族胺一般是很强的碱，在过量的无机酸中不能顺利解离成游离胺、不能进行重氮化；但在乙酸溶液中（ $\text{pH} > 4$ ）用亚硝酸钠处理，立即重氮化并立即分解成相应的醇、同时放出氮气。

芳族伯胺在无机酸中用亚硝酸钠处理，得到比较稳定的重氮盐，反应是定量地进行的，芳伯胺重氮化的进攻试剂是 N_2O_3 。

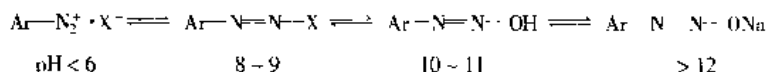


总式：



高酸度的情况，如浓硫酸中的亚硝酰硫酸 $\text{HO}-\text{SO}_2-\text{O}-\text{N}=\text{O}$ ，进攻试剂是 $^+\text{N}=\text{O}$ 。

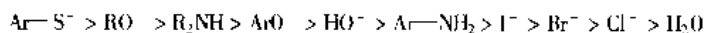
重氮盐 $\text{Ar}-\text{N}_2^+ \cdot \text{Cl}^-$ 具有盐的一般性质：易溶于水，在水溶液中电离；重氮盐的结构因溶液的 pH 不同而互相转换。



在碱性不够强的溶液中，是活泼的顺式重氮盐；在碱性很强的溶液中转变为稳定的、不活泼的反式。

重氮盐一般不够稳定，是在使用前临时制备。重氮化是有机合成的重要反应，它的重要性在于通过它来完成许多难以直接进行的亲核取代；经过重氮基的分解成碳正离子或自由基，很容易完成其他原子或基团的亲核取代；以及还原成芳肼、偶合得到偶氮化合物（染料）广泛用于合成。

亲核试剂的亲核性决定了“碱”的强度，大致有以下次序：



重氮基被还原剂还原（ SnCl_2 、 Na_2SO_3 ）得到芳肼，如：苯肼、对硝基苯肼、 α -萘肼、对羟基苯肼等的合成。

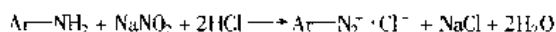
重氮盐在碱性条件作为亲电试剂对芳核进行亲电取代，得到偶氮化合物

二、影响重氮化反应的因素

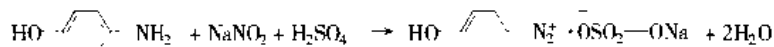
在酸的水溶液中芳伯胺用亚硝酸钠进行重氮化，影响反应的因素从两个方面来考虑，即：芳伯胺、重氮化试剂及介质。不同的芳胺重氮化的条件和方法可以有很大区别。

1. 酸的影响

芳伯胺在无机酸中重氮化，酸用量为两个摩尔，如下式。

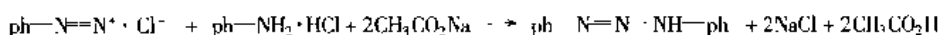
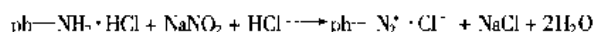


在使用硫酸时，也有按硫酸为二元酸计算使用的，并非特殊。无论如何，使用过量的酸总是



必要的，它使重氮盐较为稳定，尚能使重氮化反应加速，在实际操作中，通常的用酸量为 2.2~2.5mol。如果酸量不足，生成的重氮盐能与未重氮化的芳胺作用，生成黄色不溶于水的重氮氨基化合物 $\text{Ar-N=N}^+ \cdot \text{X}^- + \text{H}_2\text{N-Ar} \longrightarrow \text{Ar-N=N-NH-Ar} + \text{HX}$ 。

如：从苯胺制取氨基偶氮苯，偶氮氨基苯是中间体，然后在芳胺中重排。



用溴氢酸重氮化要比用盐酸快得多；而用硫酸又比用盐酸的反应速度慢一些，芳胺的硫酸盐的水溶解度也小得多；实际上，重氮化的反应速度都是很迅速的。最常用的无机酸是盐酸或稀硫酸；氢溴酸只在重氮基被溴原子取代的反应中才用，硫酸是最差的亲核试剂，也可以用稀硫酸重氮化，再最后溴取代或其他取代。

2. 反应温度

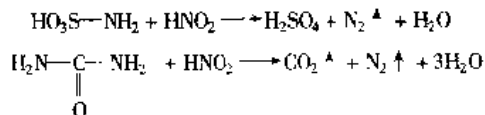
重氮盐的稳定性可以允许重氮化的反应温度有某些变化，一般控制在 5~10℃ 之间进行。可采取内外加冰的办法维持放热的反应温度；提高反应温度可大大加速反应，由于多数重氮盐的不稳定性，所以采用比较低的反应温度。

芳伯胺的碱性越强也越容易重氮化，其重氮盐也比较不稳定。

在连续操作的过程中（重氮盐立即使用），可以在 20~30℃ 进行，这样简化了冷却，缩小了反应物的体积。总之，在比较高的温度下重氮化所得之重氮盐必须立即使用。

3. 亚硝酸钠

重氮化反应可以定量地进行，应该使用准确计量的亚硝酸钠。亚硝酸钠不足就有过剩的芳胺，在后处理时可能生成偶氮氨基化合物。亚硝酸钠过量，在重氮化以后，过剩的 NaNO_2 对反应物起氧化作用，重氮化的终点就是利用亚硝酸的氧化作用使 KI 氧化成碘而使淀粉呈现蓝色（淀粉-KI 试纸）。虽此，一般还是使用稍过量的亚硝酸钠，在重氮化以后，过剩的亚硝酸可用尿素或氨基磺酸分解；尤其是氨基磺酸和亚硝酸反应很快，一经加入，立即与亚硝酸反应、分解放出氮气。过量的尿素或氨基磺酸对以后的反应并无影响。



亚硝酸钠的用量一般为理论的 102%~105%。

4. 芳胺的结构对重氮化反应的影响

各种取代的芳伯胺，依其结构（碱性强弱）、成盐难易，重氮盐在水中的溶解度及重氮化以后的反应条件而采取不同的方法、不同条件重氮化。

(1) 强碱性的芳胺 如：甲氧基苯胺、二甲基苯胺、萘胺、苯胺、联苯胺等，它们除联苯胺外均易生成易溶于水而稳定的盐，重氮化的速度也比较快、重氮盐也比较不稳定。无论如何，反应温度应控制 5℃ 以下，反应时间也不允许太长，否则分解。

1-萘胺这样活泼的芳胺的重氮盐，在光照、热或碱性条件下均能使重氮盐分解，易进行

自由基式分解，在分子间作用生成复杂的联芳基化合物及其他沥青状物质。所以，在重氮基的置换反应中就受到限制，如在加热时 1-萘胺的重氮盐大量分解，尤其在碱性条件、从 1-萘胺的重氮盐和 $K_2Cu(CN)_3$ 复盐作用完成 $-CN$ 基取代， α -萘腈的收率只 26% ~ 30%；而 2-萘胺的重氮盐则能较为顺利地完 成 $-CN$ 基取代，产率达 60%。

1-萘胺的重氮盐在强酸条件下完成 Cl 或 Br 的取代，产率也只 35% ~ 40%。同样方法制备 2-位取代物则有较好的产率。

又如，二甲基苯胺超共轭的影响使重氮盐很活泼，很容易分解形成碳正离子完成亲核取代。

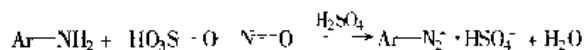
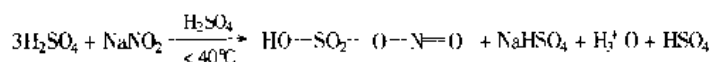
(2) 较弱碱性的芳胺 芳伯胺核上有羧基、两个卤原子、甚至硝基，则伯胺与酸成盐不稳定。其盐的水溶性也较差，容易水解成游离胺；在重氮化时与重氮盐反应生成黄色不溶水的偶氮氨基化合物。如：2,4-二氯苯胺与一摩尔的盐酸，即使冲稀也不能完全成盐溶解，总有相当一部分油状物或结晶；与两个摩尔的盐酸才能在室温下完全溶解，但在重氮化过程中生成大量黄色偶氮氨基化合物结晶。在与 4mol 盐酸一起研磨成糊状，加入 600g 碎冰（这些冰足以吸收 1mol 胺重氮化放出的热量），一次加入 1.1mol 亚硝酸钠的溶液，搅拌 3 ~ 5min 即可重氮化完毕，基本清亮、只有很少偶氮氨基化合物。这种方法在许多合成中应用。

又如：邻、对硝基苯胺重氮化过程中出现的情况，是将硝基苯胺溶解在 40% ~ 60% H_2SO_4 中，再加冰稀释，得到盐的细小结晶，以过量的亚硝酸钠重氮化。

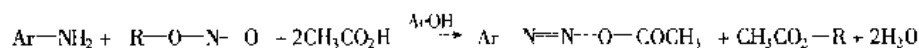
(3) 弱碱性的氨基化合物 这类芳伯胺是含有两个以上的拉电子基的氨基化合物。如：2,4-二硝基苯胺、氨基蒽醌，2,4,5-三氯苯胺等。氨基的碱性很弱，在酸溶液中不能生成稳定的盐、不溶解，必须要用浓硫酸才能溶解成盐。由于所成的胺极易水解，也不能使用亚硝酸钠的水溶液，而是将干燥的亚硝酸钠在搅拌及冷却下加入至浓硫酸中制成亚硝酰硫酸，只使用理论或者稍多（1.03mol）的亚硝酸钠。在与芳伯胺的硫酸溶液反应时，热量变化不大，几乎不用在过程中冷却，生成相当稳定的硫酸重氮盐溶液。

亚硝酰硫酸是很强的重氮化试剂，按如下方法配制。

将 1mol 干燥粉碎的亚硝酸钠控制 $< 40^\circ C$ 加入至 400 ~ 200ml 浓硫酸中。在 400ml 浓硫酸中会溶解很好，用 200ml 硫酸会析出大量硫酸氢钠，以 300ml 为宜。溶解反应中不放出二氧化氮，如下式。

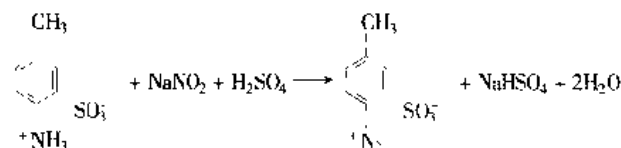


有时也用冰乙酸溶解芳伯胺，然后用亚硝酰硫酸重氮化；或用亚硝酸酯。

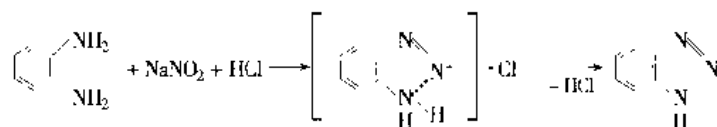


$Ar-N=N-O-COCH_3$ 的电离度很小， $N-O$ 是共价，有利于自由基取代。

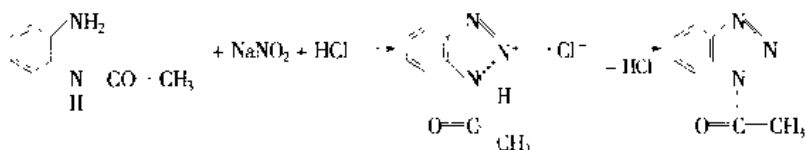
(4) 氨基苯磺酸的重氮化 它是两性化合物，磺酸基与氨基是内盐，重氮化时，先将它溶于苛性钠或碳酸钠溶液中，然后加入至冷的无机酸中以析出细小结晶，使便于重氮化；也可以将氨基苯磺酸钠溶液与亚硝酸钠溶液混合后加入至无机酸中，反应在 10 ~ 15 $^\circ C$ 进行。因为氨基苯磺酸重氮化以后生成的重氮盐也是结晶（内盐），反应不易完全，为此，须用稍多一些的亚硝酸钠以确保反应完全。这类重氮盐相当稳定。



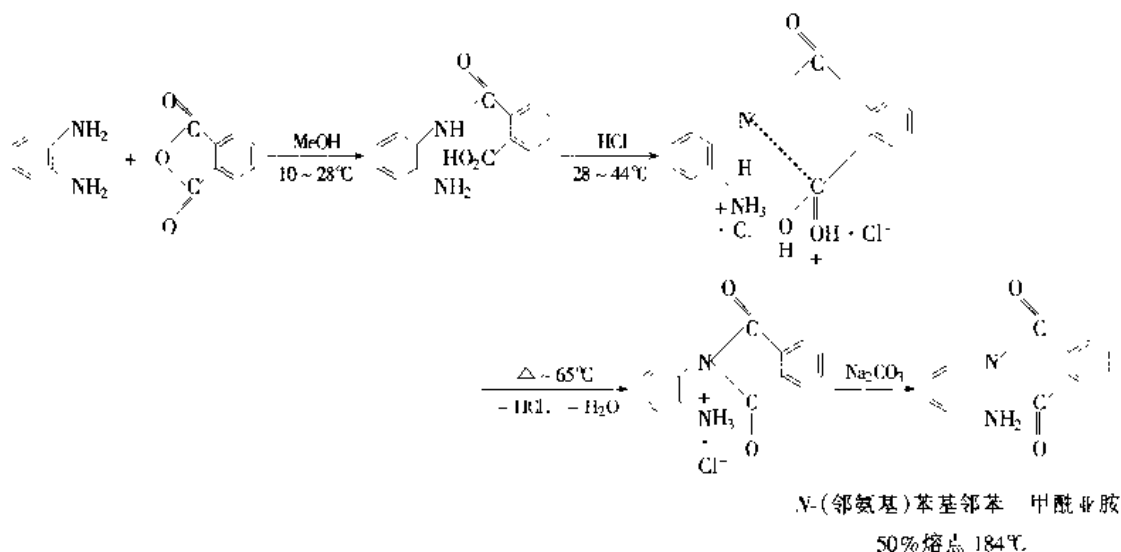
(5) 二胺类的重氮化 邻苯二胺及其衍生物和亚硝酸作用，首先一个氨基被重氮化，而另一个氨基受重氮正离子的影响，碱性很弱，不是被重氮化，而是立即在分子内生成偶氮氨基化合物的环——苯并三氮唑。



如果只简单地将一个氨基乙酰化保护，这个氨基仍保留一个氢原子；另一个氨基被重氮化以后，则乙酰化的氨基脱去氢与重氮基氮正离子成键，生成乙酰苯并三氮唑。



只有将一个氨基完全保护，即氢原子完全被酰基代替，才能顺利地将另一个氨基重氮化。完全保护是用邻苯二甲酸酐完成的。苯酐与甲醇溶液中的邻苯二胺在低于室温立即完成第一步的酰化（第一个氨基是最强的碱），第二步环合就慢得多，需要在酸催化及加热才能完成。如下式：



将另一个氨基重氮化以后，可以进行取代，偶合等反应，再后是酰胺的水解，无论在酸或碱中水解都是很慢的，而是采用更强的碱（联氨）交换，它的亲核性很强，在醇溶液中与50%联氨水合物也要回流5~7h。

对苯二胺和亚硝酸作用，首先一个氨基被重氮化，重氮基使第二个氨基（对位）表现为相当弱的碱性 $\text{H}_2\text{N} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{N}_2^+$ ，但尚容易生成分子间的偶氮氨基化合物，使反应失败，事先应予以保护。或在浓硫酸中用亚硝酸硫酸重氮化。

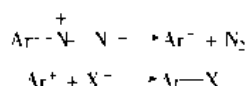
间苯二胺，是很强的二胺，第一个氨基重氮化以后，拉电子效应对于间位的另一个氨基的影响较小，第二个氨基仍容易重氮化，如从2,4-二氨基甲苯制取2,4-二氯甲苯。

三、重氮基的取代

重氮化是重要的有机合成反应，它可以完成许多亲核取代，是离子的反应；也可以按自由基式分解——被硝基、芳基、氢以及金属原子等取代，也有同时进行离子反应和自由基反应（不是副反应）只是不同程度的倾向而已。

1. 离子取代反应

芳基重氮盐、 N_2 作为离去基离去后，芳基为苄正离子与亲核试剂（负离子或有未共用电子对的中性分子）结合，是离子反应，是一级反应。



反应中，重氮盐的分解（第一步）是慢步骤，溶剂效应、芳环其他取代基对于重氮基的电效应决定着单分子分解的反应速度，与重氮基的负离子部分的性质无关；第二步是离子反应的快步骤，与亲核试剂的浓度无关。

在重氮基的邻、对位有羟基、甲氧基、甲基等推电子基团，该重氮盐的稳定性要差一些，重氮基与芳核间的 C—N 键容易异裂为阳离子型碳原子——芳基正离子。推电子基使正电荷分散而能量较低，容易完成 N_2 的离去；然后完成诸如羟基、卤负离子、硫负离子的亲核取代；而不利于氢、硝基的取代。

由于反应在水溶液中进行，在亲核取代中，为了避免同其他负离子相竞争，重氮化所用的酸是有选择的，或者重氮盐的负离子本身作为亲核试剂；如：在溴的亲核取代中，使用溴氢酸作为重氮化的酸；或者作为重氮盐的负离子相比是很弱的亲核试剂，如在 I^- 取代反应中，可以使用盐酸或硫酸作为重氮化的酸。水溶液中，硫酸的负离子部分不表现亲核性质，经常采用硫酸作为重氮化的酸，亲核性决定于碱的强度。

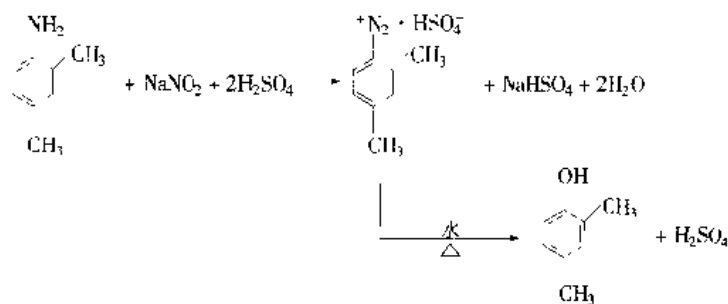
(1) 重氮基的被羟基取代 重氮盐的亲核取代中，分解的一步是一慢步骤，分解速度和其稳定性有关，故有在 $70 \sim 80^\circ\text{C}$ 分解（如 2,4-二甲酚的合成）；有的要在 160°C 左右回流才分解、取代（2,4,5-三氯酚）。第二步是快步骤，和亲核试剂的浓度无关（离子反应）。但是在反应中是和其他亲核试剂相竞争的。竞争的结果由碳正离子的稳定性（选择性）和亲核试剂的碱性强弱两方面因素决定的。水是很弱的亲核性，在水溶液中反应，如果碳正离子选择性很差时，羟基取代常是主要产物。如间氨基苯乙酮使用盐酸重氮化，加热分解后得到 60% 的间羟基苯乙酮及 10% 的间氯苯乙酮。

以上 2,4-二甲基苯胺在溴氢酸中重氮化、分解，芳正离子由于两个甲基的影响要稳定得多，因而有很好的选择性（又亲核试剂的亲核能力 $\text{Br}^- \gg \text{H}_2\text{O}$ ），故绝大部分发生溴代，得到 70% 2,4-二甲基溴苯，只有很少的 2,4-二甲酚。而有拉电子基间氨基苯乙酮使用盐酸重氮化，芳正离子有较大的电正性，因而有较差的选择性（又 Cl^- 的亲核性较差），所以羟基取代是主要产物。

又如：邻、对甲基苯胺在溴氢酸中重氮化及加热分解，因为只有一个甲基的影响，芳正离子的电正性仍是比较强的，选择性较差，溴取代只 40% ~ 44%，而羟基取代却增加到 50%。

为了羟基取代，使用硫酸作为重氮化的酸。

2,4-二甲酚 分子量 122.17，熔点 $27 \sim 28^\circ\text{C}$ ，沸点 210°C ，相对密度 d^{20}_4 0.9650，折射率 n^{14}_D 1.5420。

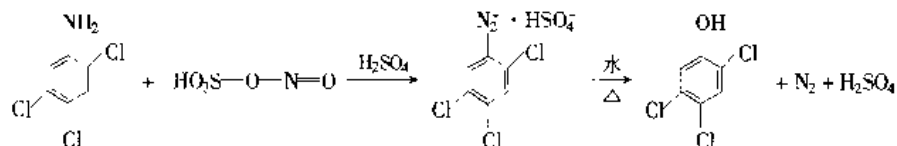


300ml 水中加入 250ml 浓硫酸，混匀，趁热加入 121g (1mol) 2,4-二甲基苯胺，溶后迅速冷却使析出细小结晶。外部冷却控制 5℃ 左右，必要时向反应物中加入少许冰块，搅拌着，从液面下慢慢加入用 73g (1.05mol) 亚硝酸钠溶于 100ml 水的溶液，重氮盐应清亮，分几部分加热至 70 ~ 80℃ 以分解之。放置过夜，或直接将反应物水汽蒸馏，得粗品 96 ~ 100g (78% ~ 82%)。

同样方法可以制取 2,5-二甲酚及 2,6-二甲酚。

2,4,5-三氯苯胺受三个氯原子拉电子的影响，氨基的碱性很弱，不能按一般在水溶液中重氮化，而是在浓硫酸中用亚硝酰硫酸重氮化。由于拉电子效应，重氮盐也相当稳定，水解也较为困难，要在稀硫酸 70% 煮沸才能水解完全。

2,4,5-三氯酚 分子量 197.45，熔点 68 ~ 70.5℃，沸点 244 ~ 248℃。



配制两个溶液：

a 10L 烧瓶中加入 2L 浓 H_2SO_4 ，再加入 590g (3mol) 2,4,5-三氯苯胺，反应放热。加热使其溶解，冷至 15℃ 备用。

b 亚硝酰硫酸：3L 烧杯中加入 1.8L 浓硫酸，维持 30℃ 以下慢慢加入 240g (3.4mol) 干燥并粉碎了的亚硝酸钠，勿使冒 NO_2 ；冷至 20℃ 以下备用。

控制 25℃ 以下、搅拌着、将亚硝酰硫酸加入至三氯苯胺的硫酸溶液中去，（热变化微小）加完后再搅拌 10min，放置 2h。

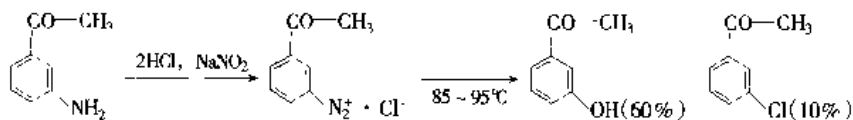
水解：15L 烧瓶中加入 2L 水，搅拌或摇动下将上述重氮盐溶液慢慢加入（放热可达 110℃），于直接火上回流 3h。放冷后滤出粗品、水洗，得棕色熔块 500g（内含其他分解产物）。用 2L 5% NaOH 溶解（加热），充分搅拌未溶的块状物，脱色过滤，以盐酸中和至 pH2。次日（必要！）倾去水层，水洗，得棕色熔块粗品 400g (67%)，适于一般合成。

如果必要，可以减压蒸馏，再用石油醚处理。

间氨基苯乙酮按常法在盐酸中重氮化后，水汽蒸馏出间氯苯乙酮，残留物用苛性钠处理分出间羟基苯乙酮。

间羟基苯乙酮 分子量 136.15；针晶，可溶于热水，熔点 96℃，沸点 296℃，153℃ (4kPa)，相对密度 d_4^{109} 1.0992，折射率 n_D^{109} 1.5348。

间氯苯乙酮 分子量 154.6，沸点 241 ~ 245℃ (227 ~ 229°)，相对密度 d_4^{20} 1.2130，折射率 n_D^{20} 1.5494。



300ml $d_{1.15}$ (3mol) 盐酸及 300ml 水中加入 135g (1mol) 间氨基苯乙酮、搅拌溶解后, 内加冰控制 7℃ 以下 (或更高) 从液面下慢慢加入 73g (1.03mol) 亚硝酸钠溶于 100ml 水的溶液, 加完后于沸水浴上 (回流冷凝器下) 保温 4h。水蒸气蒸馏至不出油为止, 得 15g 间氯苯乙酮 (C.C. > 93%)。

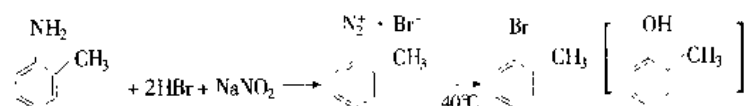
剩余物冷后滤出, 用 10% NaOH 溶解、脱色过滤, 酸化, 滤出, 风干后得 80g 产品 (60%)。用 30 倍沸水重结晶 (脱色), 放至 50℃ 过滤, 滤液放冷后滤出结晶, 为纯白色。

(2) 被卤负离子取代 重氮基的被卤负离子取代; 主要是碘代及某些溴代; Cl^- 的亲核性小, 和羟基取代相竞争的选择性差, 应用较少 (氯代及某些溴代必须借助氯化亚铜或溴化亚铜, 是属自由基反应)。

芳重氮盐核上推电子基使碳正离子得到稳定, 反应变得容易, 选择性好, 得到较高的产率; 拉电子基的存在使反应选择性差, 羟基取代增多或成为主要反应。

芳重氮基的 Br、I 取代不排除有自由基取代的可能性。

邻溴甲苯 分子量 171.04, 熔点 -26℃, 沸点 181.7℃, 相对密度 d_{20}^{20} 1.4232, 折射率 n_D^{20} 1.5565。



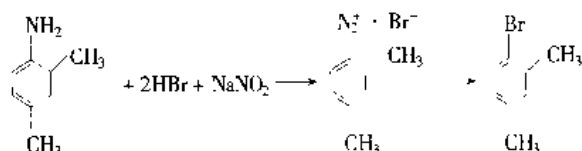
540g (5mol) 邻甲苯胺与 2kg 45% (11.5mol) 氢溴酸成盐, 冷后, 外冷, 控制 < 22℃ 拌着、从液面下加入 350g (5mol) 亚硝酸钠溶于 0.5L 水的溶液 (最后已经开始分解), 将此重氮盐溶液逐渐加入至 50℃ 的 2kg 45% 氢溴酸中 (有些放热), 冷后分出油层, 得 625 ~ 630g; 酸水层 3.7L。

如上再重氮化三批量次, 每次重氮化都要补充 1L 前次的酸水, 重氮化以后加入至其余的酸水层中。每次分出的油层 610 ~ 630g。以上共投入 2.16kg (20mol) 邻甲苯胺, 10kg (45% 56mol) 氢溴酸, 1.4kg (20mol) 亚硝酸钠; 共分出油状物 2.5kg。

分离: 以上 2.5kg 粗油与 1.43kg 40% (1L 14mol) 苛性钠溶液及 1L 水混匀后水汽蒸馏, 至无油状物为止; 分出, 以浓硫酸洗二次, 水洗, 干燥后分馏, 再减压蒸馏, 得无色产品 1.4kg (41%)。

将废酸水浓缩掉 4 ~ 4.5L (在最初阶段回收部分邻甲酚和邻溴甲苯) 冷后, 用以上酸液中和水汽蒸馏剩余物——邻甲酚钠——至酸性。加热蒸馏回收邻甲酚及浓缩溴化钠溶液。蒸尽邻甲酚 (从水溶液回收溴化钠), 常压蒸馏可回收到化学纯级的邻甲酚 1.2kg (文献熔点 30.94℃, 沸点 190.95℃, 相对密度 d_4^{20} 1.02734, 折射率 n_D^{20} 1.5361)。

2,4-二甲基溴代苯 分子量 185.07, 熔点 0℃, 沸点 205℃, 84℃ (1.9kPa), 相对密度 d_4^{20} 1.5501。



5L 烧杯中加入 610g (5mol) 2,4-二甲基苯胺及 3.75L ($d_{1.45}$) 氢溴酸, 迅速搅拌下冷却, 使成细小结晶, 外用冰盐浴冷却。

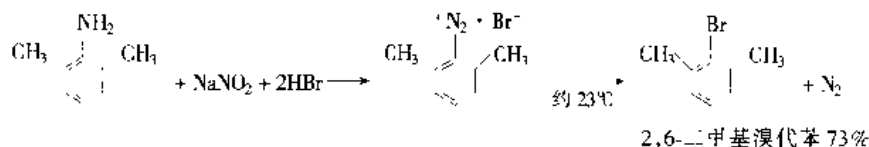
控制反应温度在 < 15℃、搅拌着、从液面下慢慢加入^① 385g (5.5mol) 亚硝酸钠溶于 400ml 水的溶液。将此重氮盐溶液逐渐加入至加热的、有回流冷凝器的反应器内; 放氮反应

缓和后于 80℃ 水浴上保温 3h。水蒸气蒸馏或加热蒸出粗品，以 10% NaOH 洗三次，水洗，干燥后减压分馏，收集 80 ~ 84℃ (1.7 ~ 2.0kPa) 馏分得 680g (73%) 产物。

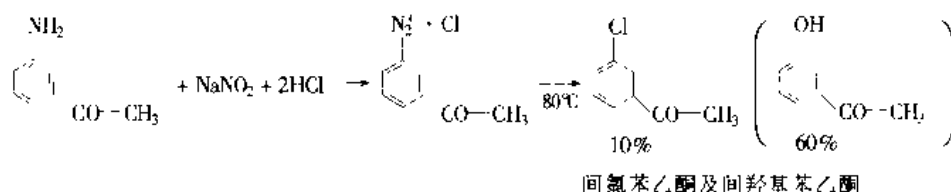
附注

① 初加亚硝酸钠溶液时，由于反应物太浓，反应并不是很好，有一部分 NO_2 放出，加入一些以后就好些了。

完全相同的方法制备 2,6-二甲基溴代苯，23℃ 就有重氮盐分解；而 2,4-二甲基苯胺的重氮盐稍稳定些，分解点稍高，为 26℃；分解取代的起始温度是在实际工作中观察到的，仅供参考。



氯负离子的亲核性只比水稍高，尤其当核有吸电子基存在，碳正离子有较高能量，选择性差，主要是羟基取代产物。

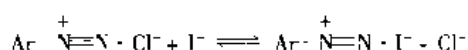


碘原子的原子序数较大，外层电子受原子核正电荷的约束力比较小；在溶剂中的氢键结合也比较松弛，可极化度也较大；在与有正电荷的碳正中心接近时，其外层电子易变形而伸向碳正中心，容易形成稳定的过渡态。过渡态的活化能较低；所以，不管重氮盐的负离子是氯化物或硫酸盐，在与 I^- 作用时，总是发生碘取代。

从重氮盐分解的碘负离子亲核取代是在芳核上引入碘原子的较好方法，能得到较高的产率。

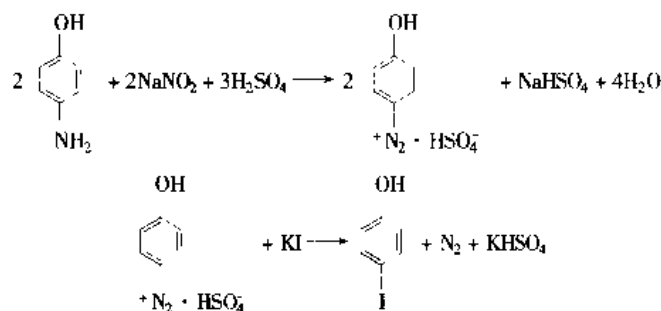
虽然是重氮盐和碘化钾（或 NaI）反应，亲核试剂不只是 I^- ，碘负离子通过重氮盐的氧化作用有碘生成，碘负离子与碘在溶液中生成 I_3^- ，是实际的进攻实体；反应中有碘升华。

由于溶剂对于 I^- 的氢键结合比与氯的结合要松弛得多，反应中有如下交替。



也有自由基反应： $\text{Ar} - \text{N} \equiv \text{N} - \text{I} \longrightarrow \text{Ar} \cdot (\text{N}_2) \cdot \text{I} \longrightarrow \text{Ar} - \text{I} + \text{N}_2$

对碘苯酚 分子量 220.01，熔点 93 ~ 94℃，沸点 138 ~ 140℃ (0.7kPa)，相对密度 d^{112}_{40} 1.8573

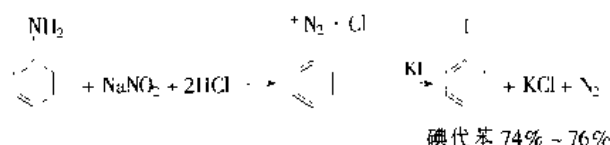


2L 烧杯中加入 500ml 水、65ml 浓硫酸 (120g 1.2mol) 再加入 109g (1mol) 对氨基酚 (熔点 182 ~ 183℃ δd)，搅拌使溶并冷却，再加入 20ml (37g 0.37mol) 浓硫酸混匀。内加冰控制反应温度 7℃ 以下，从液面下慢慢加入用 72g (1.03mol) 亚硝酸钠溶于 150ml 水的溶液，加

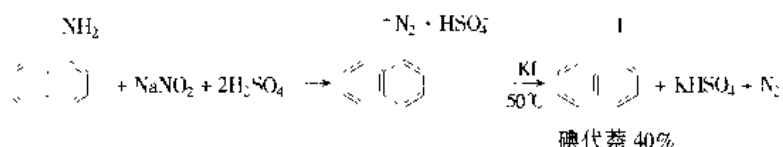
完后再搅拌 10min。

将反应物加入 5L 烧杯中，加入 200g (1.2mol) 碘化钾溶于 200ml 水的溶液，数分钟后加入 1g 铜粉以加速重氮盐分解；并于 70~80℃ 水浴上加热，至停止放氮，冷后分出下面重油，为粗品。

水层用氯仿提取 3×165ml，提取液与粗品合并，用 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 洗，回收溶剂后减压蒸馏，收集 138~140℃ (0.7kPa) 馏分（油浴加热！）用 2L (90~120℃) 石油醚重结晶，得无色结晶 158~159g (69%~72%) 熔点 94℃ 产物。

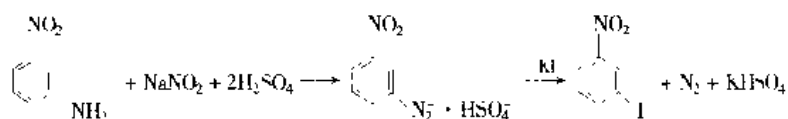


1-萘胺重氮化的重氮盐非常活泼，反应中容易生成联起来的产物及复杂的沥青状物质，为了让它减到最少，是把 KI 溶液加热维持 50℃ 左右将重氮盐溶液加入，让它一接触就反应掉，然后水汽蒸馏和沥青状物分开。



拉电子基存在使碳正离子稳定性差而选择性也差，虽然是碘代、也往往给出较低的产率。

间碘硝基苯 分子量 249.01，黄色或桔黄色结晶，熔点 38.5℃（稳定）。



用此法已扩大 15 倍生产。

4L 烧杯中加入 420g 浓硫酸，搅拌下慢慢加入 270g (2mol) 间硝基苯胺，搅拌使溶解，成硫酸盐。再慢慢加入 2kg 碎冰，维持反应在 5℃ 左右，将 140g (2mol) 亚硝酸钠溶于 500ml 水的溶液从液面下慢慢加入；应基本清亮，过滤。

10L 陶缸中加入 560g (3.4mol) 碘化钾溶于 1.8L 水中。维持 40℃ 以下将上述之重氮盐溶液慢慢加入，同时放出氮气。几小时后分取下面结晶或油状沉降物，热水洗，再用 400ml 5% 热的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液洗，水洗，冰冷后滤出结晶，风干。

粗品以 600ml 石油醚 (60~90℃) 反复回流提取，最后得干燥品 220g (44%) 熔点 35~36℃ 产物。

另法精制：溶于 5 倍乙醇中，滤清后回收乙醇，得成品，精制收率 75%。

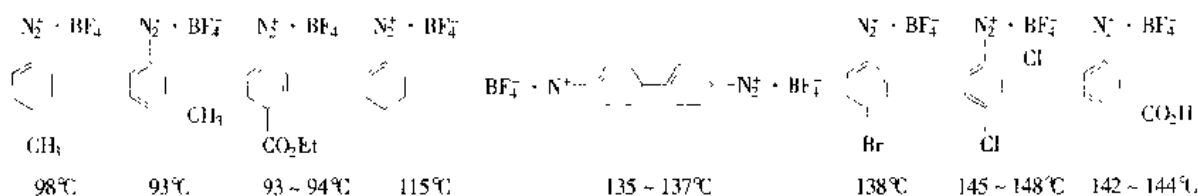
(3) 重氮基的氟取代 F^- 是很弱的碱并且在水溶液中有很强的氢键，不可能在水溶液中完成重氮基的亲核取代。

氟取代是通过干燥的氟硼酸重氮盐加热分解得到氟取代物，作为亲核试剂的不是 F^- ，而是 BF_4^- ，（这样可以完全避开水），是把氟引入芳核的好方法。即：将氟硼酸加入到无过剩亚硝酸的重氮盐溶液中去，则溶解度较小的氟硼酸重氮盐成羽状结晶析出；它是相当稳定的，滤出，风干后在回流或蒸馏冷凝器配置的仪器中加热分解，得到氟取代物，同时放出氮气和三氟化硼气体。如果氟硼酸重氮盐不纯，风干过程有缓慢分解，在加热分解时也不大容

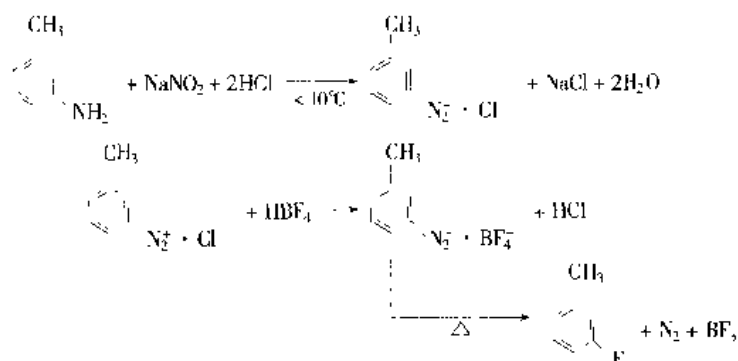
易控制，且产率降低。

氟硼酸重氮盐的分解是单分子反应，中间体是苯基正离子；作为亲核试剂的不是 F^- ，而是 BF_4^- 。苯基正离子从 BF_4^- 夺取 F^- ，放出 BF_3 气体。除生成氟取代物外主要副产物是少量联芳基化合物。关于反应历程已经用氟硼酸重氮盐作用于取代的芳核，其反应结果正如芳正离子的亲电取代一样，主要进入邻、对位。由此证明，反应是带正荷的中间体。自由基反应不大受取代基支配。

氟硼酸重氮盐的稳定性随苯环上拉电子基的存在而增强，如：氟硼酸2,4-二氯重氮盐（湿品）放置数日也不分解。其他取代芳重氮氟硼酸盐的热稳定性（分解点）有以下次序：



3-氟甲苯 分子量 110.13，熔点 -87.7°C ，沸点 116°C ，相对密度 $d^{20}_4 0.9986$ ，折射率 $n^{20}_D 1.4691$ 。



2L 烧杯中加入 500ml (d1.15, 5mol) 盐酸。搅拌着加入 535g (5mol) 间甲苯胺，冷后滤出盐酸盐，母液保留。

2L 烧杯安装机械搅拌、温度计、伸入液面下的分液漏斗，外用冰水浴。

烧杯中加入 600ml (d1.15, 6mol) 盐酸，搅拌下加入 1/2 上述母液，立即又析出间甲苯胺盐酸盐结晶。搅拌着，控制 10°C 以下，慢慢加入 350g (5mol) 亚硝酸钠溶于 400ml 水的溶液，当结晶部分消溶后，立即加入另一半盐酸盐母液。继续加入亚硝酸钠溶液，并以快于加亚硝酸钠溶液的速度分几次加入间甲苯胺盐酸盐结晶，直至重氮化完毕。继续冷至 5°C ，改用手工搅拌，一次加入冷至 10°C 以下事前配制的氟硼酸溶液，搅匀，氟硼酸重氮盐结晶立即析出。15min 后滤出桔色结晶，尽量抽干。用 100ml 冷乙醇冲洗一次，风干得 680g (68%) 熔点 93°C (d) 产品。

310g 硼酸溶于 1.0kg (40% 20mol) 氟酸中，反应放热。冰冷备用。

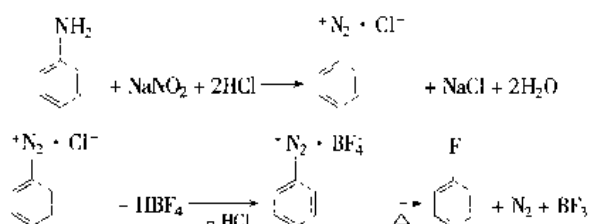
上述干燥的桔黄色的氟硼酸重氮盐加入至 3L 烧瓶中，用蒸馏装置的冷凝器及冷却的空瓶收集间氟甲苯；小心用酒精灯加热分解。BF₃ 用热水吸收，氮气放空。所得粗品水洗一次，得 290g (81%，按间甲苯胺计 52.7%)^①。

附注

① 产率低的原因是重氮盐的水解损失，提高产率的关键是氟硼酸重氮盐母液重复使用；其方法是补充 200ml 浓盐酸，只使结晶间甲苯胺盐酸盐；包括分解的总产率可达 64%~65%。

完全相同的方法制取 4-氟甲苯，并且产率稍高。

氟代苯 分子量 96.11, 熔点 -41.2°C , 沸点 85.1°C , 相对密度 $d_{4}^{20} 1.0225$, 折射率 $n_{\text{D}}^{40} 1.4684$ 。



5L 烧杯配置机械搅拌、温度计、伸入液面下的分液漏斗。外部用冰盐浴冷却。

烧杯中加入 650ml (d_{4}^{15} , 6.5mol) 盐酸, 搅拌下加入 94g (1mol) 苯胺。控制 15°C 以下^①, 搅拌着、从分液漏斗于液面下、开始加入 360g (5.14mol) 亚硝酸钠溶于 450ml 水的溶液; 当加入将近 1/5 时, 或者在容易搅拌后即开始加入 520g (4mol) 盐酸苯胺, 在剩约 1/5 亚硝酸钠溶液之前把盐酸苯胺加完, 约 3h 重氮化完毕。继续冷却至 5°C 以下, 改用手工搅拌, 一次加入事前配好的、冰冷的氟硼酸溶液迅速搅拌均匀, 立即析出大量絮状结晶。尽量滤干 (母液留作下次合成使用)^② 用冰水冲洗一次, 再用甲醇或乙醇冲洗一次^③、风干后得 660g (68%)^④ 产物。

氟硼酸: 310g (5mol) 硼酸加入至 1.0kg (40% 20mol) 氟酸中, 反应放热。

上面干的淡紫黄色氟硼酸重氮盐 740g 加入至 3L 烧瓶中, 小心用酒精灯加热分解, 用蒸馏装置冷凝器及冷却的空瓶收集氟代苯, BF_3 用热水吸收, 氮气放空。

粗品水洗一次, 得 296g (80%) 用氯化钙干燥后分馏, 收集 $84 \sim 86^{\circ}\text{C}$ 馏分, 得 270g^⑤。

附注

① 大量生产使用冷冻机制冷可以把重氮化温度降至 5°C 左右, 这样可以提高重氮盐的质量以增加在风干过程中的稳定性; 也提高母液的质量便于重复使用, 母液必须在 7°C 以下应立即重复使用。

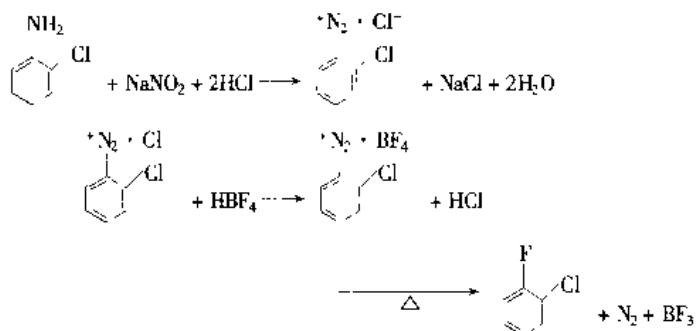
② 母液补加 200ml 盐酸, 全部使用盐酸苯胺 (5mol), 氟硼酸重氮盐的产量 (干) 740 ~ 760g (77% ~ 79%)。

③ 用醇可以洗去沾染的重氮化中的分解物质, 并便于干燥。

④ 产率低的原因是氟硼酸重氮盐在水中有不小的溶解度, 重复使用母液产率可提高至 77%。

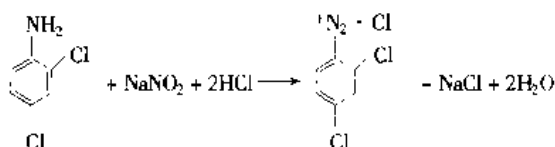
⑤ 缓慢分解、冷却得好, 可收集到 83% 分解物氟代苯。

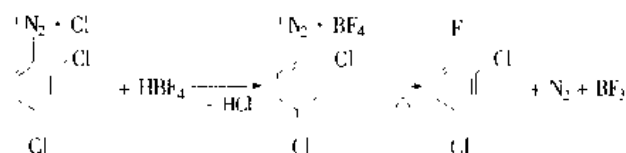
粗氟苯的质量很好, 头分子底子很少, 底子水汽蒸馏收集到 7g 4-氟联苯。



邻氟氯苯 沸点 137.6°C , $d_{4}^{20} 1.2233$

2,4-二氯氟苯 分子量 164.98, 沸点 174°C , 相对密度 $d_{4}^{20} 1.4060$, 折射率 $n_{\text{D}}^{20} 1.5265$ 。





5L 烧杯中加入 396g (2mol) 2,4-二氯苯胺盐酸盐与 500ml *d*1.15 盐酸磨成的泥浆状物^①同时配制亚硝酸钠及氟硼酸溶液。

亚硝酸钠溶液: 155g (2.2mol) 亚硝酸钠溶于 200ml 温水中, 冰冷备用。

氟硼酸溶液: 124g (2mol) 硼酸加入至 400g (40% 8mol) 氟酸中, 放冷冰冷。向 2,4-二氯苯胺盐酸盐的盐酸浆状物中加入 1.1kg 碎冰, 搅拌着, 于半分钟内将上述之亚硝酸钠溶液加入^②, 充分搅拌 3min。反应物变为基本清亮, 只有很少的偶氮氨基化合物在上面漂浮着, 还有不多的未被重氮化的盐酸盐在下面沉着; 用滤布过滤后仍在冰浴中冷却, 一次加入上面配制的氟硼酸, 立即析出大量白色的氟硼酸重氮盐结晶, 继续搅拌及冷却至 10℃ 以下, 滤尽母液, 风干后得 334g^③ (64%)。

分解: 将上述彻底干燥了的氟硼酸重氮盐^④ (334g, 1.27mol) 加入至 1L 烧瓶中, 安装蒸馏用的冷凝器接瓶及 BF₃ 吸收装置^⑤, 用酒精灯加热烧瓶底部, 先有一熔化过程而后缓慢分解, 直至发泡的反应平稳沸腾半小时。然后用电热将产物蒸干^⑥, 收集橙黄色馏出物, 水洗一次, 得 189g (90%) 产物。用无水氯化钙干燥后分馏, 收集 172 ~ 175℃ 馏分^⑦, 得 165g。

收集头底, 水蒸气蒸馏以去掉颜色, 再分馏, 仍可得部分产品。

附注

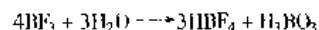
① 2,4-二氯苯胺盐酸盐一定要磨得很细 (约 60 目), 否则, 颗粒大的盐酸盐不会被重氮化, 最好和部分盐酸一起磨成浆使用。

② 亚硝酸钠溶液是在强力搅拌下几乎是注入的。如果按一般常规方法加入亚硝酸钠溶液, 则大部分生成偶氮氨基化合物。

③ 产率低的原因是体积太大 (虽然在这个浓度, 搅拌已经很困难), 但是, 冰的用量已不能再减少。

④ 当加入氟硼酸总量的 1/3 时就析出多量的氟硼酸重氮盐结晶, 产率应该 > 80%。

⑤ BF₃ 与水反应, 在稍高温度 45 ~ 55℃ 有利, 如下式:

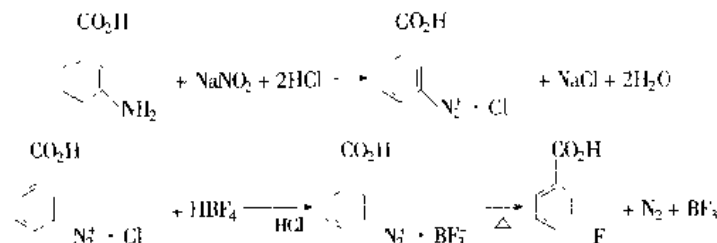


用 K⁺ 测定 HBF₄ 的含量

⑥ 如重氮盐没有上好, 会有较多的黑棕色粘稠状物而产率降低

⑦ 沸程稳定在 174℃

间氟苯甲酸 分子量 140.12, 熔点 123 ~ 124℃。



150g (1.1mol) 间氨基苯甲酸与 110ml (*d* 1.15, 1.1mol) 盐酸一起研磨得细小结晶悬浮液, 再加入 150ml 盐酸。内加冰控制 7℃ 以下, 从分液漏斗在液面下慢慢加入 77g (1.1mol) 亚硝酸钠溶于 90ml 水的溶液, 悬浊的间氨基苯甲酸盐酸盐随着重氮化的进行而逐渐消失, 用倾泻法分出清液 (1.5L) 立即加入氟硼酸溶液。

1.1mol 硼酸加入至 220g (40% 4.4mol) 氟酸中, 反应放热, 冷后备用。加入氟硼酸后

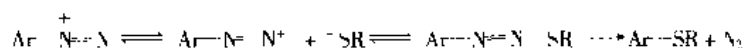
1min 内出现结晶, 半小时后滤出, 冰水冲洗, 乙醇冲洗, 风干后得 100g (37%)^[1] 熔点 140 ~ 142℃。

分解: 干燥的氟硼酸重氮盐在调压器控制的电炉上加热分解。

附注

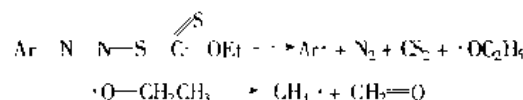
① 产率低的原因是体积太大了

(4) 重氮基被含硫基团取代 含硫基团 $-\text{SNa}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{SAr}$ 、 $-\text{S}-\text{CSOEt}$ 它们的亲核性很强, 首先进攻带正荷的氮原子, 生成芳基重氮硫化物; 这些中间物很容易分解制备苯硫酚、苯磺酸。



芳基重氮硫化物的分解可以是离子的、也可以是自由基的; 在重氮基的被含硫基团取代的反应中要特别注意, 有时是很危险的。

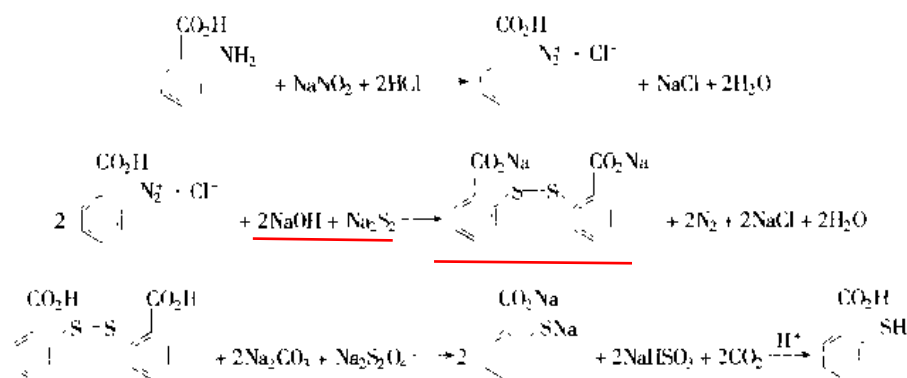
含硫基团在中性或弱碱性溶液中取代重氮基, 硫负离子的共轭酸经常是钠或钾盐。芳核上有推电子基存在, 生成的芳基重氮硫化物经常发生自由基碎裂反应 (链或分解) 推电子基有利于自由基的产生和存在, 碎裂得很快, 如爆炸性的。



例如: 邻甲苯胺重氮化后在 10℃ 和加入的乙黄原酸钾反应, 首先生成不溶于水的黄色乙黄原酸重氮邻甲苯酯, 它没有立即分解, 后来积聚的酯突然分解发生爆炸; 如在较高的温度 (65 ~ 70℃) 将重氮盐加入, 爆溅得很厉害。如果该重氮盐和硫化钠反应, 芳基重氮硫化物也发生碎裂分解。

吸电子基对于重氮基的硫取代有利。如: 邻氨基苯甲酸、4-氨基甲苯-3-磺酸的重氮盐, 无论是和 乙黄原酸钾 或 二硫化钠 都能平和地安全进行, 得到相应的硫取代物。

硫代水杨酸 分子量 154.18, 淡黄色针晶, 熔点 168 ~ 169℃ (165)。



① 双硫代水杨酸 200L 开口搪瓷反应罐中加入 40kg (>65%, >330mol) 工业硫化钠, 使溶于 75L 水中, 加入 10kg (330mol) 硫黄粉, 加热使溶成二硫化钠, 稍冷后再加入 20kg (500mol) 苛性钠, 搅拌使溶, 得桔红色溶液, 稍冷, 将其移入 750L 土缸中, 封好备用。

500L 容积土缸中加入 68.5kg (500mol) 邻氨基苯甲酸、250L 水及 50L (30% 500mol) 工业盐酸, 加热使溶, 脱色过滤; 滤液中再加入 50L (500mol) 工业盐酸, 速冷使成细小结晶析出 (此步之脱色处理对产品的颜色影响甚大)。内加冰控制 6℃ 左右、搅拌着, 从液面下慢慢加入用 35kg (500mol) 亚硝酸钠溶于 50L 水的溶液, 5min 后, 加入 1.5kg 尿素的溶液以

分解过剩的亚硝酸。

此时，如果二硫化钠结晶了，可少加些冰水使基本溶化。内加冰控制 10℃ 左右，将上述之重氮盐于 1h 左右在搅拌下加入。反应物由桔红色变为黄绿色（初，加入之重氮盐先反应成桔红色结晶，而后又立即溶入，放出大量氮气），最后仍有少许未溶的东西，不去管它，放几小时后通蒸汽至沸，趁热用盐酸中和至强酸性。为了除去硫黄，再用 Na_2CO_3 中和至碱性，滤除硫磺，滤液再加热至沸，趁热酸化，沉出双硫代水杨酸，脱水并充分洗涤，干后得 77kg（94%）产物。

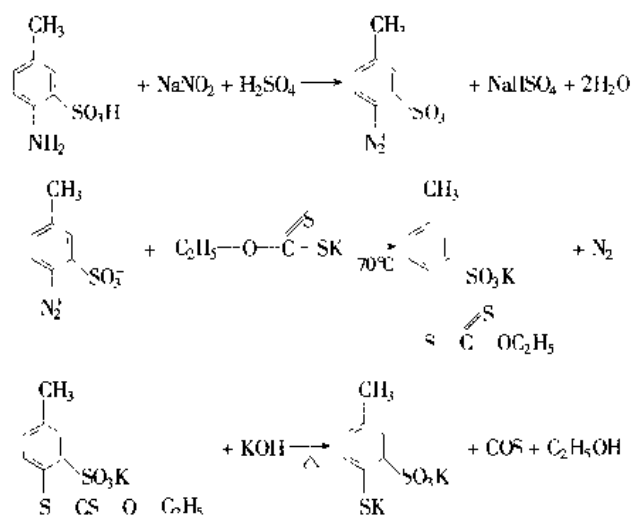
另法：1mol 邻氨基苯甲酸与 1.5mol 盐酸及 1L 水、于 6℃ 重氮化，再以 0.25mol Na_2CO_3 在低温调整至中性，然后将 1.1mol 乙黄原酸钾的 25% 溶液保持 65℃ 左右将重氮盐溶液慢慢加入。加热至沸，脱色过滤，趁热酸化，滤出，水洗，产率 95% 熔点 273~278℃。

② 还原 于 200L 容积开口搪瓷反应罐中加入 130L 水，18kg 工业碳酸钠，溶解后加入 9.2kg（30mol）双硫代水杨酸，加热使溶。于 50℃ 时开始于搅拌下慢慢加入 13kg（含量 > 80%）保险粉，加热至 60℃ 开始反应，至 70℃ 以上开始猛烈反应，冒出大量 CO_2 ；继续加热至 102~107℃ 保温 20min。稍冷、趁着还热以盐酸中和至刚有结晶析出，过滤。以盐酸酸化，半小时后滤出淡黄色结晶，用水冲洗三次，60℃ 以下干燥，得 8.5~9kg（92%~97%）熔点 151~160℃ 产物。

精制：可用乙酸重结晶。

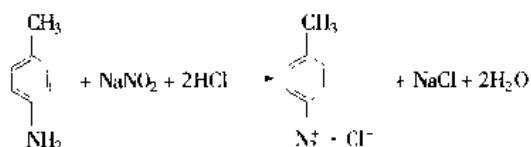
以上硫负离子首先进攻氮正离子是清楚的，在双硫代水杨酸的合成中，重氮盐溶液一经加入就生成桔红色结晶，是偶氮化合物特有的颜色，而后立即消溶并放出氮气。

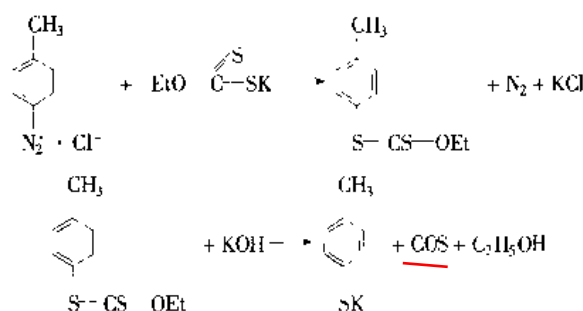
4-氨基甲苯-3-磺酸重氮化后与乙黄原酸钾反应，立即分解放出氮气，并进一步水解放出硫代碳酸气。



有推电子对甲苯胺经重氮化能依上法制得对甲苯磺酚；但总不及从对甲苯磺酰氯用 Sn/HCl 还原的方法安全可靠。

对甲苯磺酚 分子量 124.22，淡黄色液体，熔点 44℃，沸点 195℃，67.6℃（13kPa）。

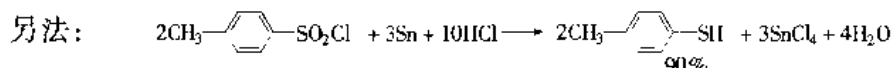




720g (4.5mol) 乙黄原酸钾溶于 1L 水中，控制反应温度 40 ~ 45℃ 搅拌着将下述之重氮盐溶液慢慢加入，反应放出大量氮气，加完后再搅拌 10min，冷后分出油层，水层用乙醚提取二次，回收乙醚后与分出的油层合并。

430g (4mol) 对甲苯胺及 400ml 水，加入 450ml 工业盐酸，加热溶解后在搅拌下迅速冷却。再加入 450ml 盐酸（共 9mol）内加冰控制反应温度 0 ~ 5℃；搅拌下用分液漏斗从液面下慢慢加入 280g (4mol) 亚硝酸钠溶于 500ml 水的溶液，加完后再搅拌 10min。

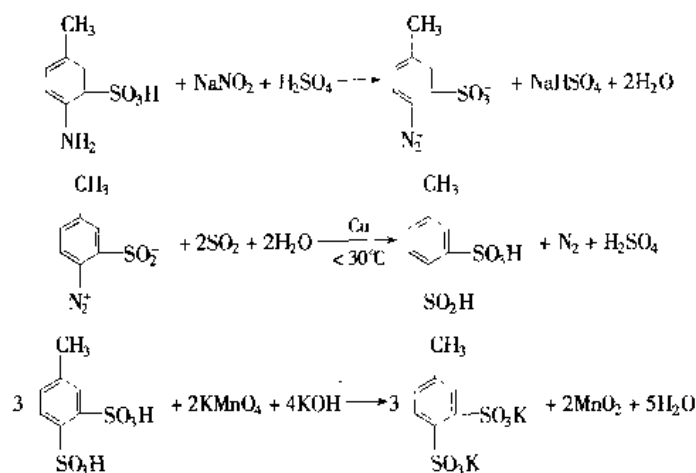
将上面所得的酯溶于 2.5L 乙醇中，水浴加热、回流着，慢慢分许多次加入 880g (~15mol) 苛性钾，每加一次待猛烈反应过后再加下一次。加完后再回流 8h。如果水浴回流不起来可常去摇动一下烧瓶，使水解完全。回收部分乙醇（约 2L），将反应物加入至 3L 冰水中，用乙醚提去未水解的酯。水溶液用 50% H_2SO_4 酸化至 pH 约为 2，加入 15g 锌粉一起水汽蒸馏，馏出的油状物冷后即结晶，滤出，真空干燥后加入少许锌粉，在氮气保护下减压蒸馏，收集 65 ~ 67℃ (1.3kPa) 馏分，得 200 ~ 210g (40% ~ 41%) 产物。



重氮盐（或水溶液）在新鲜铜粉存在下发生自由基分解，与 SO_2 （亚硫酸）作用得到苯亚磺酸。反应的实施是向饱和的二氧化硫水溶液（ SO_2 水溶解度为 7%）中加入重氮盐，继续通入 SO_2 ，同时分若干次加入铜粉（只要有 N_2 放出就不要补加，直到加铜粉也不再气体放出）至停止放出氮气。

在氯化铜存在下，重氮盐用 SO_2 处理，得到磺酰氯。

甲苯-3,4-二磺酸钾



10L 搪瓷桶中加入 935g (5mol) 2-氨基-5-甲基苯磺酸、4L 水，搅匀，以 40% 苛性钠中和至 pH 约为 8，磺酸成钠盐而溶解；猛烈搅拌及冷却下以稀硫酸酸化至强酸性，使磺酸成细小结晶析出。

反应物中加入 1.6kg 50% H_2SO_4 ($> 8\text{mol}$), 内加冰控制反应物温度 $5 \sim 10^\circ\text{C}$, 从液面下慢慢加入 390g (5.5mol) 亚硝酸钠溶于 800ml 水的溶液, 1h 左右可以加完, 不要太快, 加完后再搅拌 15min, 将重氮盐结晶滤出备用。

上述重氮盐加入至 40L 容积的搪瓷桶中, 加入 10L 冰、水, 内加冰控制 5°C 以下通入 SO_2 至饱和。继续通入 SO_2 。分若干次加入新鲜沉淀铜粉, 边加边搅, 同时通入 SO_2 , 有明显的氮气分解出来的现象, 大约 4h 可以完成; 共加铜粉约 60g, 至最后无氮气放出, 反应物变清表示反应完成。半小时后通入空气赶除多余的 SO_2 至无气味。放置至室温后以 KOH 中和至 pH 约为 7。

维持 15°C 以下用 KMnO_4 浓溶液氧化至不再褪色为止。加入少许乙醇以分解过剩的 KMnO_4 ; 以稀硫酸调整至 pH 约为 9。过滤, 滤液减压蒸发至烧瓶中微有结晶出现时放冷, 滤去其他无机盐。滤液再浓缩至干, 共得钾盐 1.33kg (81%)。

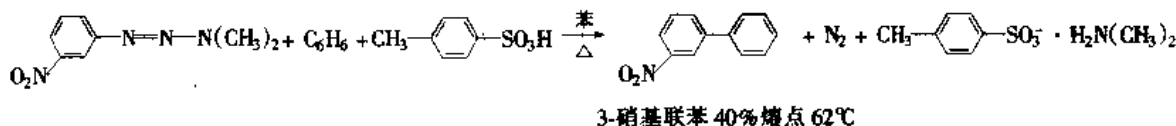
2. 重氮基的自由基取代

芳重氮盐受热、光照或引发剂作用下重氮盐分解, 产生自由基, 有较大的能量。重氮盐分解的一般倾向是: 在强酸条件下、分解产生芳基正离子; 在中性或碱性条件、或在非极性溶液中, 重氮盐是共价, 分解产生自由基。

联环己基-1,1'-二腈



200ml 烧瓶中加入 50ml 甲苯及 20g (0.082mol) 偶氮-1,1'-二环己腈一起回流 8h, 冰冷过夜, 次日滤出, 风干, 得 11.5 ~ 12.2g (65% ~ 69%) 熔点 $224.5 \sim 225.5^\circ\text{C}$ 产物。

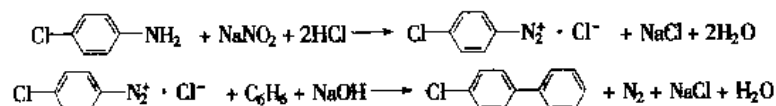


(1) 重氮基被烃基取代

① 芳基取代 芳核的自由基取代不同于亲电或亲核取代, 原有取代基对自由基取代位置的影响有它自己的规律性: 一般地说, 无论取代基是推电子或拉电的都使反应活化。邻位产物总是占主要部分 (除非大位阻的基团减小了邻位的反应性)。这是由于自由基进攻芳核产生加成中间基是反应关键的一步, 如果生成加成中间基需要的能量低, 反应速度就快。而这取决于中间基孤电子的分散程度, 越能很好地分散、越得到稳定、反应就快, 在该位置上取代的机会就多——主要产物。

例如: 在 4-氯联苯的合成中, 为了产物的单一, 使用对氯苯重氮盐和苯反应。向重氮盐和苯的 (水) 反应液中滴加稀的苛性钠溶液。无论如何, 低温和搅拌是必须的。

4-氯联苯 分子量 188.66, 白色片晶, 熔点 77°C , 沸点 175°C (1.9kPa)。

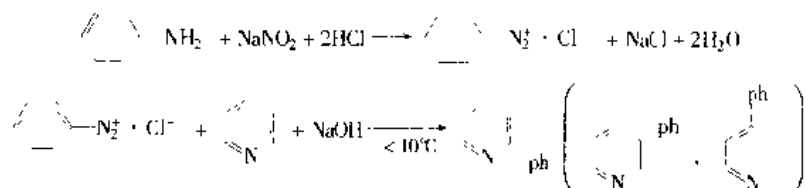


256g (2mol) 对氯苯胺溶于 640ml ($d_{1.15}$, 6mol) 盐酸及 360ml 水的溶液, 维持 10°C 以下、从液面下慢慢加入 140g (2mol) 亚硝酸钠溶于 200ml 水的溶液。加入 4L 苯, 搅拌着、控制 10°C 以下慢慢滴入 240g (6mol) 苛性钠溶于 500ml 水的溶液, 约 8h 加完; 加完后再搅拌 48h。分出苯层, 水洗至中性, 回收苯后的产物减压蒸馏, 收集 $180 \sim 195^\circ\text{C}$ (3.3kPa) 馏

分, 得 76g (20%) 产物。

精制: 以石油醚重结晶, 得 50g (12%) 熔点 74 ~ 78℃ 产物

α -苯基吡啶 分子量 155.20, 沸点 270 ~ 272℃, 146℃ (2.0kPa), 相对密度 d_4^{25} 1.0833, 折射率 n_D^{20} 1.6210。



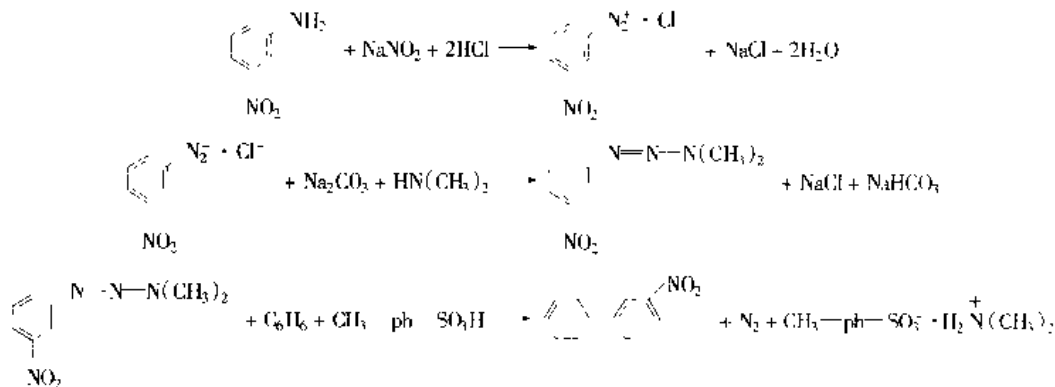
按常法以最小体积制取苯胺重氮盐, 加入同等量的吡啶, 用盐酸调整至强酸性, 用乙醚提取一次, 乙醚液弃去。水层在冰浴中控制 10℃ 以下, 以很慢的速度、搅拌下滴入苛性钠溶液至强碱性。次日用乙醚提取三次, 提取液合并。回收乙醚后进行蒸馏, 首先蒸出的是吡啶, 而后是微黄色的油状物, 在冰浴中放置过夜, 滤出结晶部分, 用热水重结晶是 γ -苯基吡啶。

未结晶部分溶于乙醇中, 与冷的饱和苦味酸乙醇溶液混合, 滤出析出的苦味酸盐, 再用沸乙醇重结晶, α -苯基吡啶苦味酸盐熔点 169 ~ 171℃。

用 NaOH 分解苦味酸盐, 分馏, 收集 265 ~ 267℃ 馏分

重氮盐用弱碱中和后与仲胺反应, 生成共价的、不溶于水的三氮烯。纯的三氮烯在大量苯中热分解发生自由基取代。

间硝基联苯 分子量 199.21, 从乙醇中得针晶, 熔点 62℃, 沸点 225 ~ 230℃ (3.3kPa)。



a. *m*-硝基苯-3,3-二甲基三氮烯, 熔点 101℃。

3L 三口烧瓶中加入 276g (2mol) 间硝基苯胺、250ml 浓盐酸及 500ml 热水, 加热至 85℃, 搅拌使盐酸盐溶解, 搅拌下再加入 500ml 浓盐酸并迅速冷却以得细小结晶。用冰盐浴冷却至 -3 ~ -5℃, 控制 0℃ 以下, 从分液漏斗于液面下将 144g (2.1mol) 亚硝酸钠溶于 350ml 水的溶液, 以很慢的速度加入, 加完后再搅拌 10min, 加入 10g 尿素溶于 25ml 水的溶液以分解过剩的亚硝酸。

10L 搪瓷桶中加入 2.5L 水, 搅拌下慢慢加入 750g (~7mol) 工业纯碱, 溶化后^[1], 内加冰冷至 10℃ 以下, 加入 423g 25% (2.35mol) 二甲胺溶液。随时加冰保持 10℃ 以下、搅拌着将上面的重氮盐溶液用分液漏斗从液面下于半小时左右加入, 加完后再搅拌 20min; 滤出三氮烯粗品, 水洗二次, 使溶于 2L 热乙醇中, 过滤, 放冷后再冰冷, 滤出, 乙醇冲洗二次, 风干后得 348 ~ 365g (89% ~ 94%) 熔点 100.8 ~ 101.5℃ 产物

b. 偶联——间硝基甲苯

5L 三口烧瓶配置机械搅拌、回流冷凝器、分液漏斗、温度计及沸水浴。

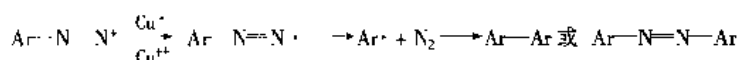
烧瓶中加入 116.4g (0.6mol) 上述之三氮烯及 2.5L 苯，加热保护回流并搅拌着、于 5h 左右滴入 148g (0.8mol) >94% (基本上是无水物) 对甲苯磺酸溶于 750ml 苯的溶液，加完后回流 1~1.5h。稍冷后搅拌着、小心滴入 800ml 水；分去水层。苯层用水洗三次，再 5% NaOH 洗三次，再水洗，以无水氯化钙干燥后回收苯，残留物减压分馏，在油浴温度 135~140℃，2.7~4kPa 蒸去低沸物；再油浴温度 150~160℃，蒸去少许头分，收集 115~118℃ (0.013kPa) 馏分，得 50~60g (40%~50%) 产物。

精制：用等量的甲醇重结晶，干后得 40~50g (34%~42%) 熔点 58.5~59.5℃ 产物。

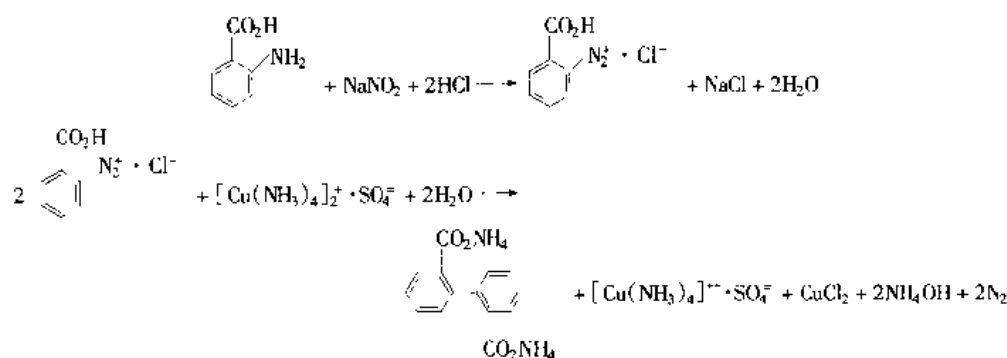
附注

① 这样多的水可能会析出结晶碳酸钠，随着中和它会消失。

芳重氮盐在亚铜作用下分解产生自由基(芳基)如果没有其他反应物与之反应，也不发生取代，氢不是这个反应中的离去基。反应的结果可以是两种完全不同的产物；如果重氮盐芳核上有拉电子基团，则主要发生芳基二聚，生成联芳基化合物；如是推电子基的重氮盐、主要得到偶氮化合物——芳基和重氮基偶联。



联苯-2,2'-二甲酸 分子量 242.23，微溶于热水，溶于热乙醇，熔点 229℃。



140g (1mol) 邻氨基苯甲酸、450ml 热水及 100ml 浓盐酸，加热溶解；稍冷，搅拌下加入 180ml 浓盐酸，使析出细小结晶。用冰盐浴冷却(可内加冰冷却)控制在 6℃ 左右、搅拌着、慢慢从液面下加入 76g (1.08mol) 亚硝酸钠溶于 750ml 水的溶液，得清亮溶液。

将如下配制的硫酸铵络亚铜溶液①冷却保持 10℃ 以下，搅拌着、将上面的重氮盐溶液从液面下(有向上弯的细管)以很慢的速度滴入，加完后加热至沸、小心用盐酸酸化，次日滤出结晶，水洗，得 110g (熔点 222~227℃) 产物。

以上粗品用碳酸氢钠溶解，脱色过滤，趁热用盐酸酸化，滤出、水洗，干后得 90g (72%) 熔点 225~228℃ 产物。

附注

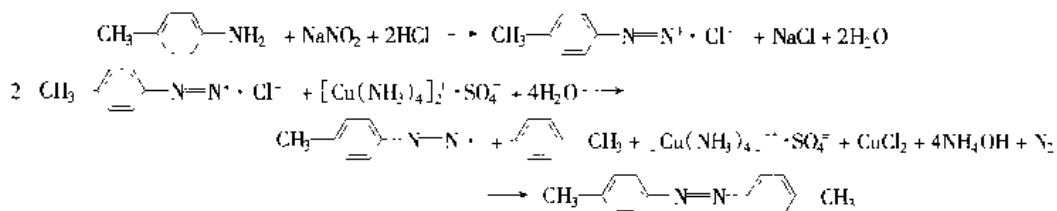
① 硫酸铵络亚铜溶液的配制：



375g (1.5mol) 硫酸铜 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 溶于 1.5L 热水中，冷至 40℃ 后加入 630ml (d0.9, 10mol) 浓氨水，冷至 10℃ 以下，搅拌着加入如下的羟胺溶液：126g (0.76mol) 硫酸羟胺(或盐酸羟胺)，溶于 360ml 水中、冰冷维持 10℃ 以下慢慢加入 72g (1.8mol) NaOH 配成 20% 的溶液。放出氮气，反应液的蓝色褪去，变至灰蓝色。

与以上联苯-2,2'-二甲酸相同的方法,从对甲苯胺重氮化(盐)加入到 30℃ 的硫酸氨络亚铜溶液中,发生了重氮基和芳基的联合,生成 4,4'-二甲基偶氮苯。

4,4'-二甲基偶氮苯(反) 分子量 210.28,桔黄色针状结晶,不溶于水,易溶于苯;熔点 144℃,沸点约 320℃。

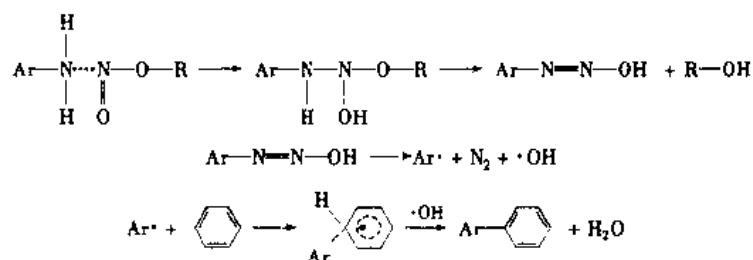


108g (1mol) 对甲苯胺加入到 200ml 水及 105ml *d*1.15 30% (1mol) 盐酸中,加热使溶,冷后于搅拌下再加入 105ml *d*1.15 30% (1mol) 盐酸,使成细小结晶析出。内加冰控制 10℃ 以下用分液漏斗,从液面下搅拌着慢慢加入 70g (1mol) 亚硝酸钠溶于 120ml 水的溶液,重氮化完毕,将此重氮盐溶液用分液漏斗慢慢加入到控制 < 30℃ 的,如下配制的硫酸氨络亚铜溶液中去。

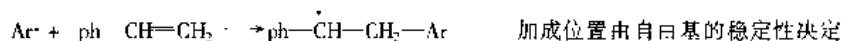
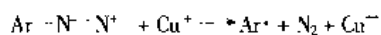
300g (1.2mol) 结晶硫酸铜溶于 1.2L 热水中,稍冷后加入 500ml *d*0.9 (8mol) 浓氨水;冷至 15℃ 以下搅拌加入 83g (1.2mol) 盐酸羟胺溶于 300ml 水、并以 55g (1.37mol) NaOH 溶液中和了的溶液;反应放出氮气,反应液从蓝色变为灰蓝色,冰冷备用。

加完后再搅拌半小时,滤出深棕色的结晶(有少量氯取代产物)水洗,风干得 90~95g,减压蒸馏,得桔红色(结晶)80g,用 60ml 苯溶析一次,得 60g (57%) 熔点 142.1~143.3℃ 产物。

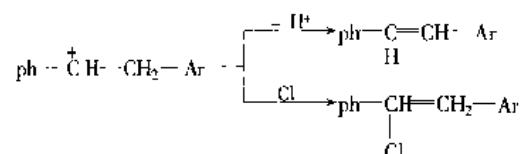
芳胺在有机溶剂中用亚硝酸酯重氮化,继而在该溶剂中分解获得自由基;与溶剂分子偶联。亚硝酸酯常用乙酯或亚硝酸丁酯。



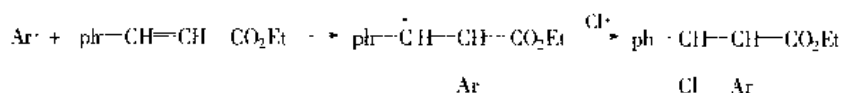
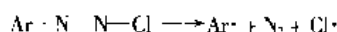
② 芳基与不饱和键的加成 芳基可与 $-\text{C}=\text{C}-$ 不饱和键加成引入芳基;与甲醛肟加成得到芳醛。亚铜参加氧化还原过程。又如,和苯乙烯的加成。



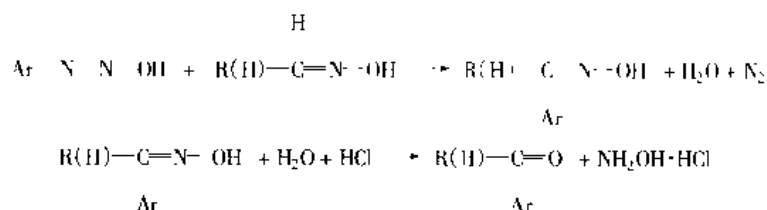
最后的产物是取代的烯烃及卤代物。



氯化重氮苯加入少量氯化亚铜在丙酮中与桂皮酸乙酯一起加热分解,生成了稳定的加成中间基,而后是 $\text{Cl}\cdot$ 完成加成。

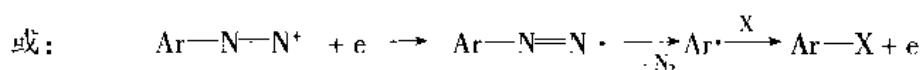
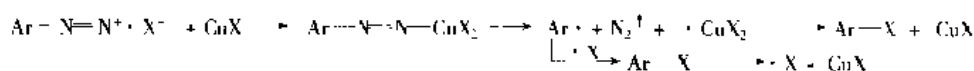


重氮盐和醛肼反应，经水解得到芳醛或芳酮。中性的重氮盐溶液在硫酸铜及亚硫酸钠（即亚硫酸亚铜）存在下和甲醛肼反应，得到芳醛肼；和两个碳以上的醛肼反应得到芳酮肼；水解后得到相应的醛、酮，是自由基反应。



(2) 重氮基的被卤原子置换 重氮盐分解为芳自由基，大多数情况被氯化亚铜、溴化亚铜或铜粉催化。

芳伯胺在硫酸或相应的卤氢酸中重氮化，然后加入到亚铜盐（CuCl、CuBr）的相应的氢卤酸溶液（络合物）中去，某些在室温下即可反应完全，虽此，仍需热一下以便于分离。产率一般与重氮盐芳核上其他取代基的性质有关。芳核重氮基的邻、对位拉电基的存在，往往得到较高的卤代的产率。这是由于拉电子基使重氮盐稳定，它从亚铜获得一个电子然后均裂为芳基，芳基孤电子受到拉电子基的分散而得到稳定，与卤负离子反应后又释出一个电子，铜被还原为亚铜；也可能芳基提取卤化铜基中的卤原子完成卤代，同时又产生卤化亚铜，是真正的催化剂。

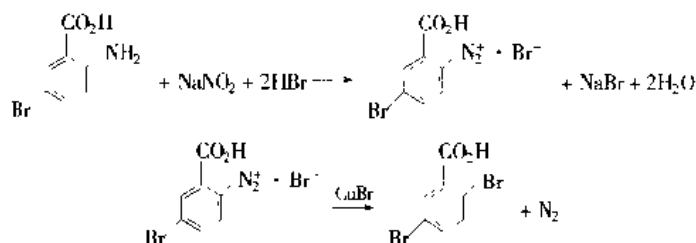


推电子基团使碳正离子得到稳定，利于芳重氮离子的分解（如：O-甲苯胺、1-萘胺的重氮化及其分解）利于 HO⁻ 取代，使副产物—酚—多了起来。

出于经济原因，应尽可能避免使用卤化亚铜。虽然某些情况卤负离子的直接取代重氮基的产率较低，考虑到副产物酚的价值，总的经济效果还是好的。

亚铜盐的氢卤酸溶液是络合物状态，按如下方法配制：1（W）CuCl 溶于 2.3（W）浓盐酸中；或 1（W）溴化亚铜溶于 4.2（W）45% 的溴氢酸中；或者使用 NaCuBr₂ 溶液。

2,5-二溴苯甲酸 分子量 279.72，从稀乙醇中得针晶，熔点 157℃。



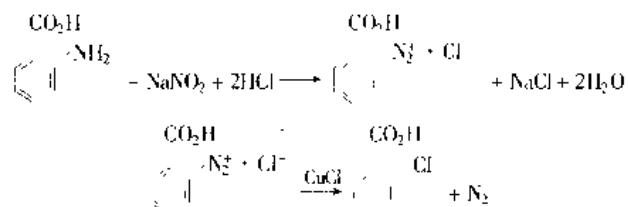
2.16kg（10mol）5-溴-2-氨基苯甲酸与 14L 水相混，加入含 400g（10mol）苛性钠的液碱使成钠盐溶解；再加入 725g（10.5mol）亚硝酸钠搅拌使溶。将此溶液慢慢加入到保持 5℃ 以下的（内加冰）7L（d1.35~1.36）溴氢酸中，一经加入即完成了重氮化；将此重氮盐溶液加入至如下配制的溴化亚铜溶液中去。

1.6kg(11mol)溴化亚铜溶于 4.5L $d1.36$ 溴氢酸中。

反应立刻发生,放出氮气,随即析出结晶。2h 后通蒸汽至沸,冷后滤出,水洗至洗液为无色,得粗品。用苛性钠中和溶解,溶液为黄色,脱色过滤,趁热酸化,滤出,水洗,干后得 2.5kg (89%)熔点 $152 \sim 153.3^{\circ}\text{C}$ 产物。

精制:用 50% 的乙醇重结晶,收率 70%,熔点 $155 \sim 157^{\circ}\text{C}$ 。

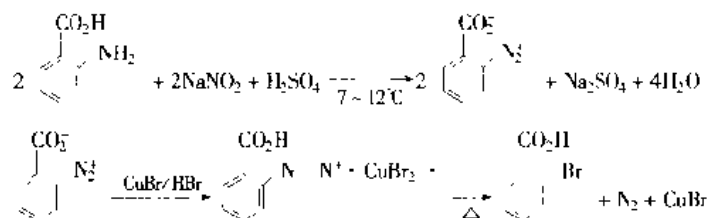
邻氯苯甲酸 分子量 156.57,白色针状结晶,尚可溶于热水,熔点 142°C



于 60L 瓷缸中加入 5.48kg (40mol) 邻氨基苯甲酸、20L 水及 10L ($d1.15$ 、100mol) 盐酸。内加冰控制 $<15^{\circ}\text{C}$ 、搅拌着、从液面下慢慢加入 2.8kg (40mol) 亚硝酸钠溶于 4L 水的溶液,加完后再搅拌 10min、加入 80g 尿素的溶液以分解过剩的亚硝酸。将此重氮盐溶液慢慢加入至 4.2kg (42mol) 氯化亚铜溶于 8L 盐酸中的溶液。反应立即发生,放出大量氮气,随即邻氯苯甲酸析出,0.5h 后通蒸汽加热至沸,放冷至 60°C 时滤出结晶(更低温度过滤,最后析出的杂质会污染产品)。以大量温水洗至洗液为无色,风干后得 5.3kg (84%) 熔点 $138 \sim 141^{\circ}\text{C}$ 产物。

精制:粗品用沸水重结晶(脱色)得白色结晶,如产品为粉红色,可将产品用 NaOH 溶解,以 KMnO_4 (热)氧化处理。然后酸化,再用水重结晶,即可以去掉颜色,得熔点 $139 \sim 142^{\circ}\text{C}$ 产物。

邻溴苯甲酸 分子量 201.03,无色针晶,极易溶于热乙酸,易溶于热甲苯 (3V),熔点 150°C 。



2L 烧杯中加入 0.8L 水及 210g (1.5mol) 粉末状的邻氨基苯甲酸,搅拌成糊状。搅拌着慢慢加入 90ml (160g 1.6mol) 浓硫酸与 100ml 水配成的冷的稀硫酸(这样可以避免结块),外部冷却,充分搅拌 10min。控制 $5 \sim 12^{\circ}\text{C}$ 慢慢加入 105g (1.5mol) NaNO_2 溶于 150ml 水的冷溶液,加完后的体积约 1.4L 基本清亮;加入 5g 尿素搅拌 10min 以分解过剩的亚硝酸(必要时加入 1ml 辛醇以消除泡沫),放置 10min 让少许未重氮化的邻氨基苯甲酸沉下(更长时间的放置和冷却,会析出结晶硫酸钠)。将此重氮盐溶液分次加入至 80°C 左右^①的溴化亚铜溶液中去。5L 烧杯中加入 240g (1.65mol) 溴化亚铜溶于 600ml 42% 氢溴酸中 (4.4mol),搅拌下将反应物加热至 80°C ^①。放冷至 60°C 时滤出(母液保留)^②,用 150ml 热水洗脱亚铜母液合并保留;用热水充分洗涤至几乎无铜盐的蓝色为止。将湿品与 1.2L 热水搅成糊状,以 40% NaOH 中和溶解(反应物灰绿色变为黄棕色为终点 $\text{pH}9 \sim 10$),加热至 80°C ,过滤,滤液为暗灰色;再加热至 80°C ,搅拌下慢慢加入 20g KMnO_4 溶成的热的浓溶液,滤除 MnO_2 并用温水冲洗三次,棕黄色的滤液及洗液合并,加热至 90°C 搅拌下用盐酸酸化,维持 90°C 搅拌

10min, 冷至 60℃ 滤出, 用 60℃ 左右的热水充分洗涤至洗液仅有很浅的黄色, 得暗黄色湿品 400g。干后得 245g (81%) 熔点 146.5 ~ 147.6℃ 产物。

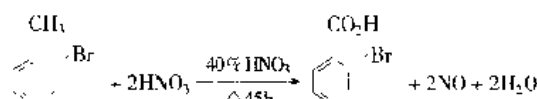
精制: 以上 245g 粗品溶于 270ml 热乙酸中 (1 比 1.1) 脱色过滤, 放冷至 20℃ (开始出结晶后搅动几次以免结块), 滤出, 以少许乙酸浸洗一次, 得 220g (湿) 外观棕黄产物; 再如上溶、析、洗一次, 风干得 175g (58%) 含量 99.7% 产物, 熔点 148 ~ 149.5℃。

附注

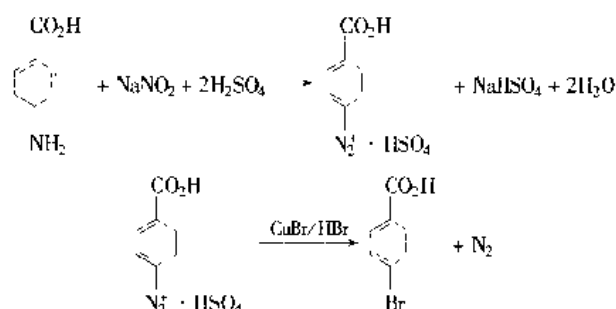
① 该重氮盐稳定、与冷的溴化亚铜反应缓慢, 故在加料时加热保温

② 处理以后氢溴酸可重复使用。

另法:



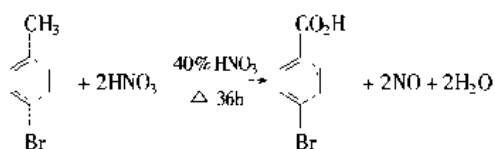
对溴苯甲酸 分子量 201.03, 可溶于 12 倍的热乙酸中, 熔点 254.5℃。



1L 水中加入 110ml 浓硫酸, 加热至近沸, 加入 137g (1mol) 对氨基苯甲酸, 加热至绝大部分溶解, 放冷硫酸盐结晶析出。内加冰控制 7℃ 以下、搅拌着用分液漏斗从液面下慢慢加入 77g (1.1mol) 亚硝酸钠溶于 100ml 水的溶液, 绝大部分被重氮化而消溶, 但仍有少许未溶的硫酸盐颗粒 (要剩下)。此时总体积为 2L。将此重氮盐溶液慢慢加入到 60℃ 左右的溴化亚铜溶液 (160g (1.1mol) 溴化亚铜溶于 400ml 42% 溴氢酸中) 中去。反应立即发生, 放出大量氮气, 同时生成黄色细小结晶而形成大量泡沫。为了消除泡沫, 向其中加入大约 50ml 辛醇。加完后再搅拌 10min, 煮沸、稍冷, 离心过滤 (可能由于含辛醇的原因, 抽滤很慢), 将其悬浮于 2L 沸水中, 用 NaOH 调整 pH 约为 10 (氧化铜不溶), 滤清 (有相当多的棕色不溶的铜化物)。溶液为棕色。加热至沸, 用盐酸酸化, 充分搅拌。稍冷滤出, 热水冲洗, 烘干后得 155g。(含部分钠盐的原因是酸化搅拌不充分) 熔点 244 ~ 248℃ 产物。

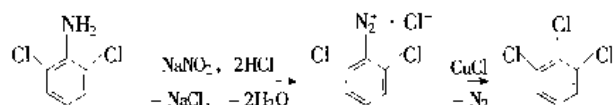
精制: 用 15 倍热乙醇重结晶, 得熔点 249 ~ 250℃ 产物。

另法:



对溴苯甲酸 80%, 熔点 253.5 ~ 255℃

1,2,3-三氯苯 分子量 181.45, 熔点 53 ~ 54℃, 沸点 218 ~ 219℃。

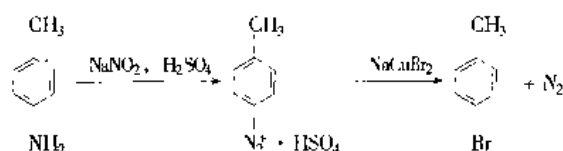


4.9kg (30mol) 2,6-二氯苯胺溶于 10L 乙醇中, 搅拌下加入 20L 浓盐酸, 析出细小结晶。内加冰控制 0℃ 左右, 搅拌着, 以比较快的速度加入 2.2kg (32mol) 亚硝酸钠溶于 4L 水的溶

液（此间加冰约40kg）。半小时后将此重氮盐溶液加入至事先配好的氯化亚铜溶液（3.0kg（30mol）氯化亚铜溶于7L盐酸中）中去。反应立即发生，放出大量氮气。

将反应物水汽蒸馏，粗品用5%NaOH洗三次，最后用浓硫酸洗一次，热水洗，干燥后常压分馏，收集215~220℃馏分。

对溴甲苯 分子量171.04，熔点28.5℃，沸点184.5℃，相对密度 d_4^{20} 1.3995，相对密度 d_{35}^{35} 1.3959，折射率 n_D^{20} 1.5490。

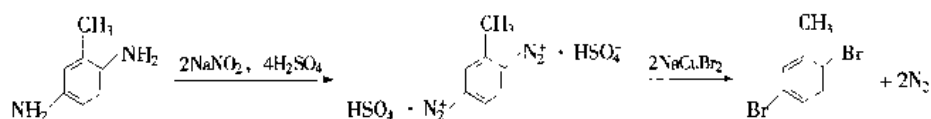


溴化亚铜-溴化钠溶液：15L水中加入1.0kg（4mol）结晶硫酸铜，加热使溶，加入200g（3.1mol）铜屑及160ml浓硫酸，再加入1.54kg（11mol）结晶溴化钠 $\text{NaBr} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ，摇匀后加热回流至蓝色消失成黄色溶液（约4h），如仍为淡蓝色可少加些亚硫酸钠使蓝色消失。

重氮化及溴代：20L小缸中加入6L水及1.1L浓硫酸，趁热加入1.07kg（10mol）对甲苯胺，必要时加热溶解。稍冷，在即将析出结晶时迅速搅拌以析出细小结晶。可加入些冰帮助冷却。冷至室温后内加冰控制6℃左右，慢慢加入700g（10mol）亚硝酸钠溶于1.2L水的溶液；几分钟后用10g尿素分解过剩 HNO_2 。将此重氮盐溶液慢慢加入至上述之亚铜溶液中去，摇匀（应使用冷凝器下的亚铜热溶液以便控制反应）加热，水蒸气蒸馏至无油分出。以10%NaOH洗三次，水洗，干燥后得1.0kg产物。分馏收集182~185℃馏分，得700g（41%）产物。

另法：不加溴化亚铜，但用大量溴氢酸，参照邻溴甲苯。最好的方法是甲苯直接溴化，而后分离异构物。

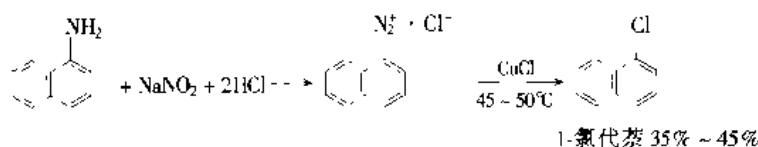
2,5-二溴甲苯 分子量249.94，凝固点5.62℃，沸点236℃，135~136℃（3.3kPa），相对密度 d_4^{19} 1.8127，折射率 n_D^{18} 1.5982。



154g（2.2mol）亚硝酸钠粉末于40℃以下加入至1.5L浓硫酸中，应全溶清亮。

122g（1mol）2,5-二氨基甲苯溶于750ml冰乙酸中。维持反应在30℃以下加入至上述之亚硝酰硫酸中去，以保证两个氨基完全重氮化；加完后再搅拌10min，然后慢慢加入至<40℃的如下溴化亚铜溶液〔144g（0.57mol）结晶硫酸铜，48g（0.75mol）铜屑、2.4L水、384g（2.7mol）结晶溴化钠，搅动下加入72g（0.73mol）浓硫酸，一起回流4~5h，得淡黄色溶液；如仍为蓝色，可加些亚硫酸钠使蓝色基本消失。〕中去。水蒸气蒸馏，得2,5-二溴甲苯108g（44%）， d 1.8127。

1-萘胺重氮化，其重氮盐特别容易分解，与氯化亚铜的盐酸溶液的反应比较复杂，有较多的1-萘酚以及偶联、沥青状物、萘产生。为把副反应减少，让它一经与氯化亚铜接触就反应掉，是把亚铜盐酸溶液加热并保持50℃左右（温度再高则沥青状物反而更多），将重氮盐溶液慢慢加入。最后将半流体的棕黑色产物水蒸气蒸馏，萘在水蒸气蒸馏时首先蒸出和1-氯代萘分开。



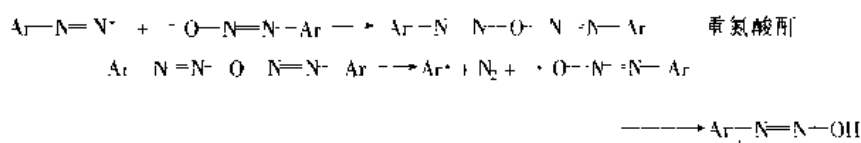
同样方法制取 1-溴代萘，它不含 β -异构物。2-萘胺重氮化用氯化亚铜或溴化亚铜处理，相当容易，得到较高产率的 2-氯代萘或 2-溴代萘。

(3) 重氮基被硝基取代 为了避免其他取代副反应，重氮化时只用硫酸作为重氮盐的阴离子。

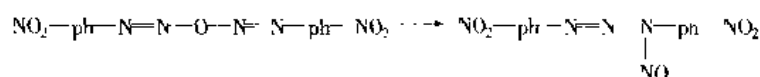
芳核上拉电子基对反应有利，甚至不用亚铜离子催化和紫外光照；推电子基团存在则要用亚铜离子催化或紫外光照。

通过亚硝酸钠的重氮基的硝基取代只发生在中性或碱性溶液中。

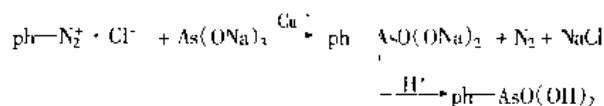
反应的实施是：用过量的硫酸按常规将芳胺重氮化，然后用轻体碳酸钠中和过剩的硫酸，在 pH7~8 重氮盐有重氮酸的形式存在 $\text{Ar}-\text{N}=\text{N}-\text{X} \rightleftharpoons \text{Ar}-\text{N}=\text{N}-\text{OH}$ ；在 pH \approx 10 重氮酸 $\text{Ar}-\text{N}=\text{N}-\text{OH}$ 不太稳定，其分解具有自由基反应的特征，与大为过剩的 NaNO_2 作用生成硝基化合物。随着反应的进行，反应物的碱性增强，反应过程中还有重氮酸酐生成，均裂的实体可能是重氮酸酐。



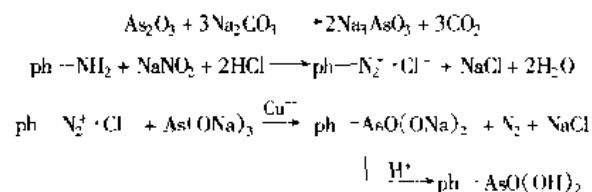
反应中还有在水中不溶的 N-亚硝基三氮烯化合物生成，是重氮酸酐重排的结果。



(4) 重氮基被砷酸基取代 芳重氮基在碱性条件下与亚砷酸钠作用，则重氮基被砷酸基取代，得到芳基砷酸。重氮盐在中性或碱性溶液中（热），按自由基式分解，铜盐催化了整个过程；不用铜盐催化也同样完成重氮基的被砷酸基的取代。



苯基砷酸 分子量 202.04，可溶于水，易溶于乙醇，熔点 162~164℃(d)，脱水生成酸酐。



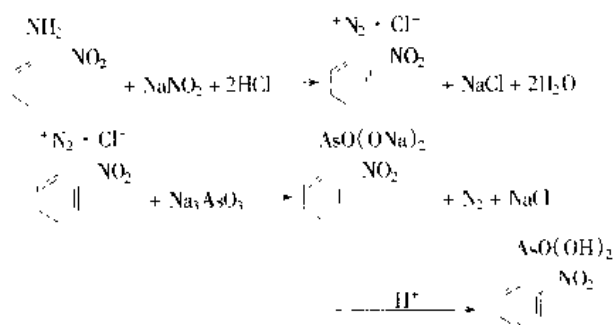
1L 沸水中加入 500g (4.7mol) 碳酸钠（工业纯碱）加热使溶，搅拌着加入 250g (1.26mol) 三氧化二砷，加热溶解即成为亚砷酸钠水溶液，再加入 11g 结晶硫酸铜溶于 100ml 水的溶液，搅匀，冷却备用。

186g 苯胺 (2mol)、1L 水及 450ml d1.15 (4.5mol) 工业盐酸制成苯胺盐酸盐。冷后内加冰保持 6℃左右，搅拌着、从液面下慢慢加入 145g (2.1mol) 亚硝酸钠溶于 200ml 水的溶液。10min 后将此重氮盐溶液慢慢加入至上述 10℃左右的亚砷酸钠溶液中去。加完后再搅拌 1h，加热至 60℃，过滤，用热水冲洗滤渣；滤液及洗液合并。浓缩至 1.5L，趁热、搅拌下慢慢加入浓盐酸至不再出现沥青状物为止（取清液于小烧杯中，滴入 2 滴盐酸不再出现沥青状物），约用 100~150ml（此时酸碱相当，为苯基砷酸一钠的 pH）滤清后，加入 280ml d1.15 盐酸，搅匀，放置过夜。次日滤出，水浸洗二次，得淡黄色粗品。

精制：以上粗品溶于 500ml 沸水中，脱色过滤，放冷后滤出结晶，用冷水浸洗一次，干

后得 162~182g (39%~45%) 熔点 154~158℃ (d) 产物。

邻硝基苯基砷酸 分子量 247.03, 淡黄色粉末, 尚可溶于热水, 熔点 235℃ (d)。



138g (1mol) 邻硝基苯胺与 600ml 18% (3.4mol)^①盐酸一起研磨, 也可以用等摩尔的盐酸溶解, 然后补充所需要的盐酸以析出细小结晶。在 10℃ 以下用 76g (1.1mol) 亚硝酸钠的溶液重氮化, 加完后过滤, 滤液慢慢加入到保持 0℃ 的 770ml 25% NaOH^②中去; 再将此碱性溶液加入到 190g (1mol) 亚砷酸钠溶于 1.8L 水的溶液中去。缓缓加热至 60~70℃ (不要高出) 反应 2h。用乙酸酸化, 脱色过滤, 滤液用盐酸中和至 pH≈3, 充分冷却, 滤出黄色结晶, 得 150g (61%) 产物。

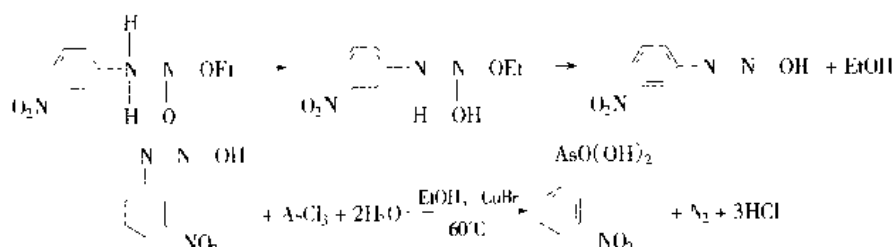
附注

① 盐酸多用了 70%, 可能是为了重氮盐的稳定; 为中和过剩的酸用了大为过量的碱 (5mol)。

无水醇中的胺用亚硝酸酯重氮化; 或在醇中的芳胺加入等摩尔的浓硫酸用亚硝酸钠的浓水溶液重氮化 (变为含水的醇溶液), 与先加入的二氯化砷作用, 完成反应后再水解。

在有机溶剂中用亚硝酸酯重氮化, 热均裂分解出芳自由基, 溴化亚铜是必须的。

间硝基苯基砷酸 分子量 247.03, 可溶于 50 倍热水中, 微溶于苯, 熔点 200℃ (182℃)。

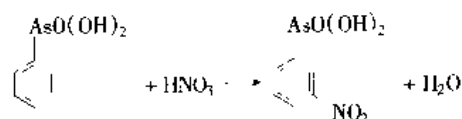


250ml 无水乙醇中溶解 13.8g (0.1mol) 间硝基苯胺, 加入 10g (0.1mol) 浓硫酸, 搅拌下加入 28g (0.15mol) 二氯化砷^①。冰盐浴冷却 < 0℃, 用 7g (0.1mol) 亚硝酸钠溶于 10ml 水的溶液重氮化, 用淀粉碘化钾试纸检查终点。加入 1g 溴化亚铜, 充分搅拌, 并温热至 60℃ 至不再有氮气放出为止。蒸除乙醇后产品从残液中析出

附注

① 本方法不能得到满意的结果, 且使用剧毒、危险的二氯化砷。

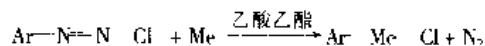
可以采用下面苯基砷酸硝化的方法,



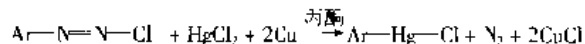
10g 苯基砷酸于 100ml 容积的烧杯中, 使溶于 80g (d1.42) 硝酸中, 在石棉板上加热使微沸, 并蒸除 2/3 体积, 残留物倾入于冷水中, 滤出结晶, 水洗, 风干。

(5) 重氮基被金属取代 重氮盐、及重氮氯化物 (Ar—N=N—Cl) 在有机溶剂 (例

如, 丙酮或乙酸乙酯) 中与金属粉末作用时, 产生低产率的有机金属化合物



重氮盐与金属卤化物的复盐在丙酮或乙酸乙酯中用金属粉末(铜粉)还原, 能得到中等产率的有机金属化合物, 金属粉末(铜粉)作为还原剂是相当足够量。



依下面又可以解释为有离子反应的过程, 如重氮基的其他复盐 $\text{Ar}-\text{N}=\text{N}-\text{FeCl}_4$ 在有机溶剂中, 当加入 HgCl_2 , 生成更难溶的金属氯化物的复盐(HgCl_2 易溶于丙酮), 相当于无机盐的置换反应。



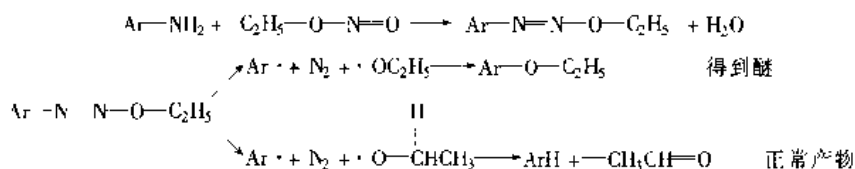
它说明复盐在有机溶剂中无论如何也有部分解离成重氮正离子, 由此逐渐被金属还原, 它从金属表面获得一个电子生成自由基, 这种情况, 自由基可以和金属氯化物反应, 也可以和溶剂反应。

例如: 2-萘胺重氮化与氯化汞作用生成复盐, 其无水物在丙酮中与铜粉作用, 得到 2-萘基氯化汞; 该复盐受光及热能使之发生自由基碎裂分解, 有可能发生爆炸, 应及时用掉, 不得烘干。

(6) 重氮基被氢置换 脱重氮化是除去环上氨基的间接方法, 完成这个反应最普通的还原剂是乙醇, 常得到满意的产率, 也常伴有副产物醚生成。其他还原剂如碱性甲醛、氯化亚锡、亚锡酸钠也有使用, 氯化亚锡是更强的还原剂。

芳伯胺在乙醇溶液中重氮化(为避免其他取代与之竞争, 只用硫酸作为重氮盐的阴离子), 加热重氮酸酯溶液则重氮基被氢原子取代, 同时乙醇酯被氧化成乙醛并放出氮气。

在乙醇溶液中重氮化有如用亚硝酸乙酯重氮化芳胺, 它按自由基分解可以得到两种产物。



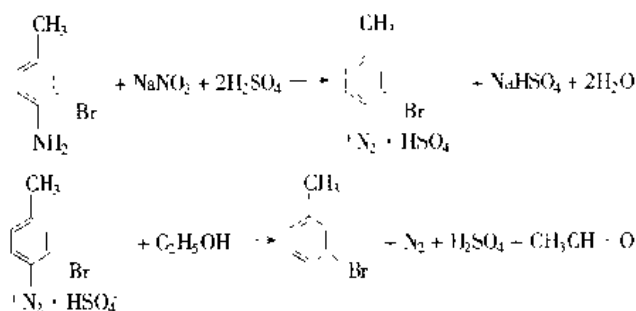
还可以按离子方式分解, 主要得到羟基取代的产物酚。

在甲醇溶液中的重氮化——分解, 特别有利于醚的生成; 用乙醇作还原剂, 在酸介质中有利于醚的生成, 在碱性介质中有利于氢取代。

芳核上取代基对于重氮基的还原(氢取代)的影响是很大的, 如果芳核上取代基是硝基、羧基、卤原子等拉电子基, 尤其处在重氮基的邻位, 对于芳自由基的稳定性有利, 比较容易进行自由基的反应被氢取代, 常得到满意的产率。当芳核上的取代基以推电子基占主导时, 如 2,3-二甲基苯胺按通法在乙醇中重氮化及分解, 其重氮基的分解因取代基使正离子得到稳定, 主要得到羟基取代的产物, 得到 50% 的 2,3-二甲酚及 25% 的 2,3-二甲基苯乙醚, 几乎没有还原产物; 必须使用更强的还原剂 SnCl_2/HCl 。

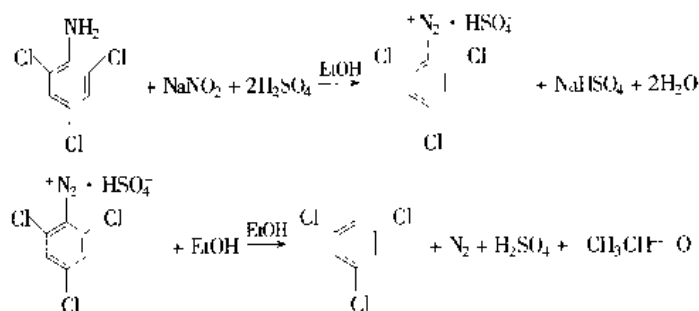
以下实例用乙醇作还原剂, 可以比较它们产率的关系:

间溴甲苯 分子量 171.04, 熔点 -39.8°C , 沸点 183.7°C , 相对密度 $d^{20}_{40} 1.4099$, 折射率 $n^{20}_D 1.5510$ 。



2L 烧杯中加入 650ml 乙醇及 205g (1.1mol) 3-溴-4-氨基甲苯, 加热溶解, 稍冷后, 冷却并搅拌着加入 250g (2.5mol) 浓硫酸。冷至 10℃ 以下, 搅拌着、从液面下慢慢加入 84g (1.2mol) 亚硝酸钠配成的浓溶液。加完后移入至 5L 烧瓶中, 加入 20g 铜粉, 在回流冷凝器下小心加热, 猛烈的分解反应放出氮气及乙醛, 反应物也由红棕色变黄表示反应结束。水汽蒸馏, 分出油层, 碱水洗二次, 水洗一次, 90% 硫酸洗, 水洗, 碳酸钠干燥后分馏, 收集 180~183℃ 馏分, 得 110g (59%) $d^{20}_{40} 1.408 \sim 1.412$ 。

1,3,5-三氯苯 分子量 181.45, 白色针状结晶, 易随水蒸气挥发, 熔点 63~64℃, 沸点 208℃。



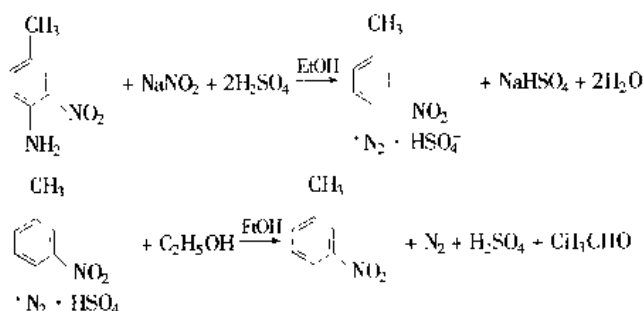
350g (1.78mol) 2,4,6-三氯苯胺、600ml 乙醇、300g 浓硫酸的混合热溶液用 2mol 亚硝酸钠与 1kg 浓硫酸配成的亚硝酸酐硫酸进行重氮化, 分解^①。保温半小时, 用 1.5L 水冲稀, 冷后分出油状或棕色凝结物 230g, 分别水汽蒸馏^②凝结物和母液, 得粗品共 230g (72%)。常压分馏, 收集 207~210℃ 馏分, 得 190g 产物。

附注

① 此步宜在回流冷凝器下操作, 亚硝酸酐硫酸一经加入, 立即反应, 放热而沸腾; 重氮化及分解不间断进行。

② 不必分离, 可直接水汽蒸馏。

间硝基甲苯 分子量 137.14, 熔点 16℃, 沸点 232.6℃, 相对密度 $d^{20}_4 1.157$, 折射率 $n^{20}_D 1.5466$ 。

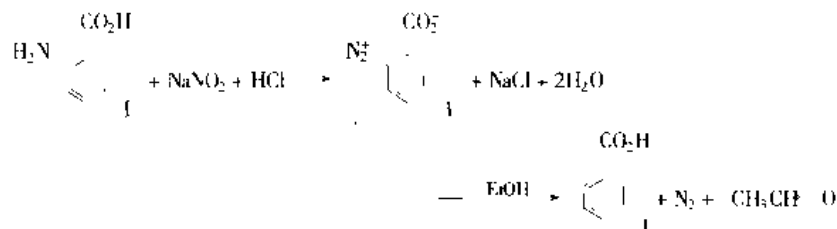


2L 烧杯中加入 650ml 乙醇及 167g (1.1mol) 4-氨基-3-硝基甲苯, 加热使溶, 放冷后、冷却并搅拌着加入 250g (2.5mol) 浓硫酸。冷至 10℃ 以下, 搅拌着、从液面下慢慢加入用 84g (1.2mol) 亚硝酸钠配成的浓溶液, 加完后移入于 5L 烧瓶中, 加入沸石, 在回流冷凝器下小

心加热分解；然后用分馏法蒸出乙醛及乙醇。水蒸气蒸馏，分出油层，水层用苯提取，与油层合并。回收苯后减压分馏，收集 113 ~ 114℃ (2kPa) 馏分，收率 62% ~ 72%，相对密度 d^{20}_4 1.154 ~ 1.158

5-碘-2-氨基苯甲酸钠盐与过量的亚硝酸钠一起，加入到足够量的盐酸和冰的混合物中，得到重氮盐沉淀，再分次加入到热乙醇中分解，完成还原。

间碘苯甲酸 分子量 248.08，淡黄色针晶，可溶于热水，能升华，熔点 187 ~ 188℃。



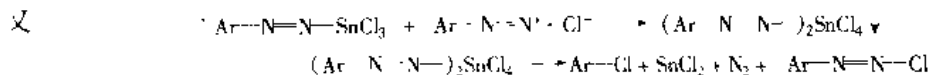
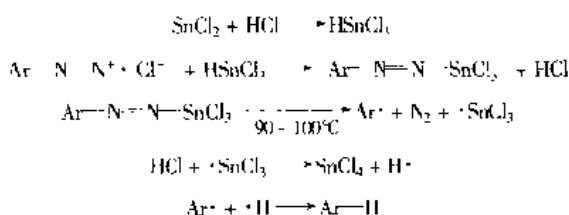
1L 水中加入 160g (30% 1.2mol) 苛性钠溶液及 84g (1.2mol) 亚硝酸钠；再加入 263g (1mol) 2-氨基-5-碘苯甲酸，加热使溶，放冷并冷至 20℃ 以下。搅拌着，将此溶液从液面下加入至 600ml ($d_{4,15}$, 6mol) 盐酸及适量冰中，加完后再搅拌 10min，黄色固体沉淀物即为该重氮盐，沉降后倾出清液，得糊状物重氮盐。

5L 烧杯中加入 1.5L 乙醇及 3g 硫酸铜，加热至 70℃、并维持 70℃ 左右，搅拌着、将上述重氮盐分若干次加入，加完后保温半小时。冷后滤出，风干后得 210g 产物。

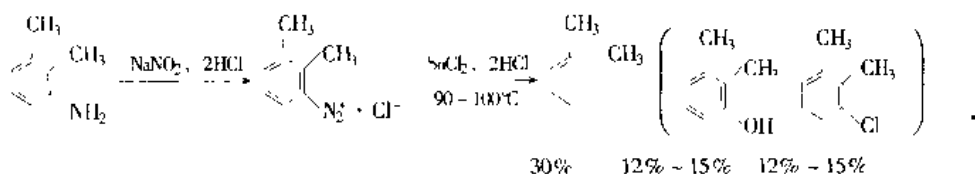
精制：将其制成铵盐，间碘苯甲酸铵可溶于等量 80℃ 热水中，脱色过滤，冷至 5℃，滤出铵盐结晶（收率 80%），铵盐再如是精制一次。将精制二次的铵盐溶于热水中，滤清后酸化，滤出、水洗，干后即为成品，熔点 187 ~ 188℃。

在酸介质中用氯化亚锡完成重氮基的氢取代。氯化亚锡的盐酸溶液在低温还原重氮盐时得到高产率的芳胺；而在较高温度（100℃）则主要是重氮基均裂完成氢取代；也还有离子反应，生成一些酚及氯代的产物。主要用这个方法完成推电基占主导的芳重氮基的氢取代（用乙醇还原不能完成氢取代，只是离子反应生成酚和一些芳醚）

反应的实施是：将重氮盐溶液慢慢加入到沸腾着的氯化亚锡盐酸溶液中去，反应首先生成重氮盐与氯化亚锡的复盐，它难溶于水，在反应物中是熔态，然后分解。

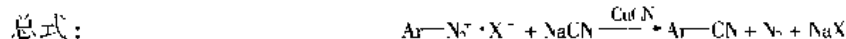
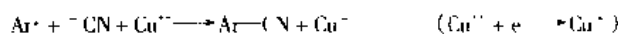
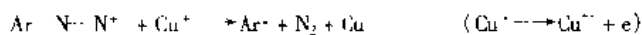


如下实例：

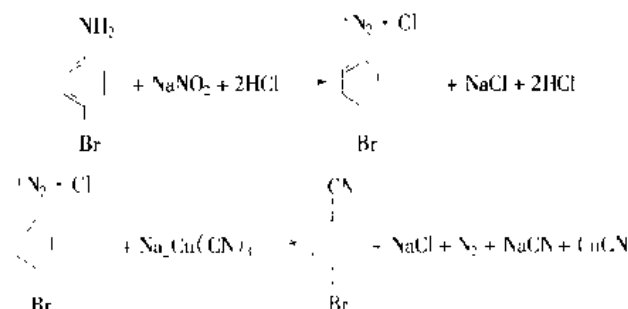


(7) 重氮基被氰基取代 芳重氮盐在氰化亚铜催化下被氰基取代得到芳腈，同时放出氮气。反应中有电子转移过程，铜催化了整个过程中；碱性条件的芳重氮酸分解具有自由基反应

的特征。



对溴苯腈 分子量 182.03, 从水中得针晶, 易溶于乙醇, 极易溶于苯, 易升华 熔点 114~114.5℃, 沸点 235~237℃ (8.0kPa)。



氰化亚铜复盐溶液: 208g (2.1mol) 氯化亚铜悬浮于 1L 水中, 然后将 355g (98%, 7.1mol) 氰化钠溶于 1L 水的溶液在搅拌下加入, 氯化亚铜变为氰化亚铜, 继而与过量的氰化钠作用生成复盐络合物而溶解 (无色), 反应放热, 但无须冷却。

重氮化: 800ml 水中加入 200ml ($d_{1.15}$, 31% 2mol) 盐酸, 加热至 70℃, 搅拌下加入 345g (2mol) 对溴苯胺, 充分搅拌即成盐酸盐而溶解, 再加入 200ml 工业盐酸, 冷后即析出细小结晶, 内加冰控制 6℃ 左右, 用分液漏斗从液面下搅拌着、慢慢加入 142g (2mol) 亚硝酸钠溶于 200ml 水的溶液^① 加完后继续搅拌 10min, 此时反应物体积为 3L (有少量悬浮的未溶, 看起来很多, 过滤却是很少的悬浮物, 为重氮氨基化合物)。

搅拌着、将此重氮盐溶液慢慢加入至温热 50~60℃ 的氰化亚铜溶液中去, 立即反应, 放出氮气。最初加入 1/3 的重氮盐溶液生成物为棕红色油状物^② (流体), 继续加入不久即形成棕红色固体物质, 加完后再搅拌半小时。放置 3h 后滤出, 水洗, 风干后得 360g (不必干燥) 产物。

将棕红色产物在 2L 二口烧瓶中, 加入 20g 亚硫酸氢钠进行水蒸气蒸馏, 至无结晶蒸出为止 (约 6h) 收集到 6~8L 馏出液, 滤出结晶, 风干后得 210g (57%) 熔点 102~110℃ 产物。

精制: 用 1.5V/W 苯重结晶, 熔点 111.3~112.7℃。

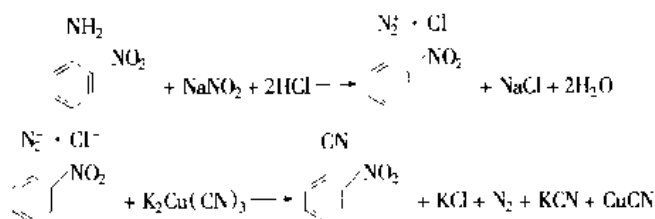
附注

① 因为结满很细的结晶, 可以把结晶局部搅开再开始重氮化。

② 用加热保持反应温度, 如在室温反应, 产率会降低。

③ 如开始就析出棕红色固体, 有时产率会好些。

邻硝基苯腈 分子量 148.12, 黄色针晶, 熔点 111℃。

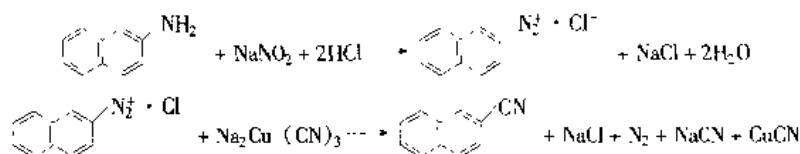


13.8g (0.1mol) 邻硝基苯胺与 17.5ml $d_{1.19}$ (0.2mol) 浓盐酸一起磨研成盐酸盐细小结晶泥, 迅速加入 500ml 冷水, 搅拌使成细小结晶的悬浮液。于 1h 左右从液面下慢慢加入 7g (0.1mol) 亚硝酸钠溶于 40ml 水的溶液, 再搅拌 1h, 静置后倾出清液, 以很慢的速度加入至

90~100℃的热溶液(25g(0.1mol)结晶硫酸铜溶于150ml水中,加入20g(0.4mol)氰化钠溶解后,保持90~100℃将上面重氮盐溶液慢慢加入)中去。加完后加热至沸,趁热过滤,冷后滤出结晶;滤渣用沸水提取至提取液冷后不再析出结晶为止。滤出的结晶水洗,风干后用四氯化碳提取以除去无机盐。从四氯化碳中得到的粗品再用稀乙酸重结晶,得9.7g(65%)熔点109.5℃产物。

1-萘胺重氮化之重氮盐,中性或碱性条件下非常容易分解生成萘基;在酸性条件这种分解也很严重,以致在正常反应之前、一系列的副反应发生了(萘基夺取氢生成萘、复杂的偶联),而正常产物的产率一般只27%~40%。2-萘胺的重氮盐,无论亲核的碘代,自由基的氯代、溴代、以及氰基取代,一般都能得到比较好的产率。

2-萘腈 分子量153.19,片晶,熔点66℃,沸点306.5℃,156~158℃(1.6kPa),相对密度 d_{40}^{60} 1.0939。



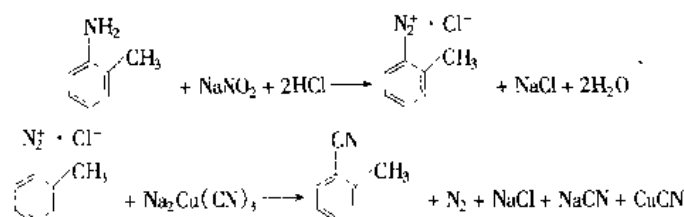
1.1kg(4.4mol)结晶硫酸铜溶于4L热水中,搅拌下加入用567g(4.5mol)亚硫酸钠溶于3L热水的溶液,趁热加入240g(4.8mol)氰化钠溶于1L热水的溶液,将析出的白色氰化亚铜不损失地溶于500g(10mol)氰化钠及1.5L水的热溶液中制成氰化亚铜复盐溶液。

672g(4mol)2-萘胺溶于2L15%盐酸中,搅拌下迅速冷却使成细小结晶。内加冰控制反应温度6℃左右,搅拌着、从液面下慢慢加入288g(4.1mol)亚硝酸钠溶于600ml水的溶液,加完后再搅拌1~2min。以工业纯碱或小苏打中和至中性,将此溶液慢慢加入至事前配好的60℃^①左右的、氰化亚铜复盐溶液中去。反应立即开始,并放出大量氮气。将反应物水蒸气蒸馏,大约蒸出160L(应该使用过热蒸汽),滤出结晶,得360g(57%)产物。

附注

①用加热维持此反应温度很重要。

邻甲苯腈 分子量117.14,熔点-13~-14℃,沸点205℃,相对密度 d_{25}^{25} 0.9941。



将416g(4.2mol)氰化亚铜悬浸在2L水中,再将650g(12.5mol)氰化钠溶于1L水的溶液搅拌下加入,氰化亚铜生成,继而与过量的氰化钠作用生成复盐而溶解,反应放热,须冷却。

428g(4mol)邻甲苯胺及1L28% $d_{1.14}$ (9mol)盐酸,加热溶解后迅速冷却使析出细小结晶。冷后、内加冰控制反应温度6℃以下、搅拌着、从液面下慢慢加入用280g(4mol)亚硝酸钠溶于600ml水的溶液。半小时可以加完;然后用碳酸钠中和至pH5~6,约用200g。

将前述之氰化亚铜复盐溶液移入于20L小缸中,内加冰冷却至10℃左右,加入1L苯,搅拌下将重氮盐溶液于半小时左右加入;一经加入立即放氮,并有暗黄色油状物生成,随即溶于苯中,加完后再搅半小时,加热至50℃。冷后吸去下面水层,苯层与未分尽的水层一起水蒸气蒸馏,至无油纹为止,约收集馏出液10L,分去水层,回收苯后的剩余物为粗品,

减压蒸馏, 收集 94~96℃ (2.6kPa) 馏分, 得 330g (70%)。

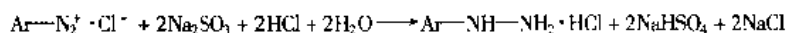
四、芳 肼

还原重氮盐得到芳肼 ($\text{Ar}-\text{NH}-\text{NH}_2$), 它有相邻有未共用电子对的氮原子, 具有很强的亲核性; 在空气中缓慢氧化, 使不纯的芳肼氧化成沥青状物; 铁等金属杂质对它的氧化起催化作用。芳肼核上的拉电子基使它的稳定性增加; 推电子基使它更容易氧化。如: 苯肼与脱色炭一起过滤时, 滤干以后吸附在炭上的苯肼由于空气通过它会燃起来; 又如: 对羟基苯肼是更强的还原剂, 对空气特别敏感, 甚至它的盐酸盐在 80℃ 烘干, 在 (热) 新鲜的空气中会立即燃烧分解; 即使在室温也不能存放时间过长 (在存放约 20 天), 瓶子爆炸了 (可能是分解的气体集聚所致, 也可能是突发的)。即使认为比较稳定的 2,4-二硝基苯肼, 由于不够纯, 在放置 2~3 年后也变成沥青状物。为了能够保存, 必须把它精制得很纯, 甚至要氮气保护。

常用亚硫酸钠或氯化亚锡还原重氮盐制取芳肼。

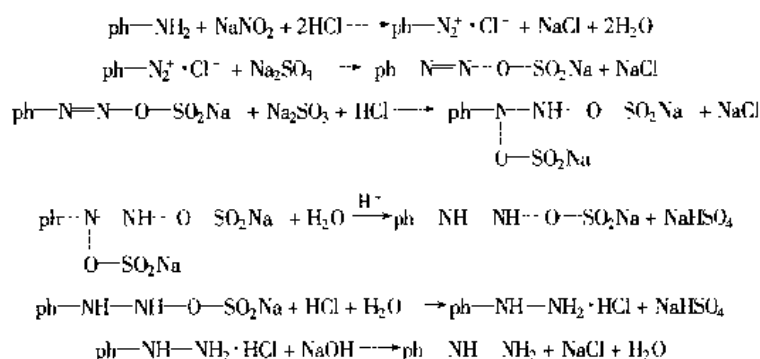
1. 用亚硫酸钠还原

亚硫酸钠还原重氮盐能得到很好的产率, 如下式:



当重氮盐溶液 (还有过量酸) 加入至亚硫酸钠浆状物以后, 对于重氮盐来说, pH 升高, 成 $\text{Ar}-\text{N}=\text{N}-\text{Cl}$ 结构, 与亚硫酸钠作用生成了偶氮亚硫酸钠 $\text{Ar}-\text{N}=\text{N}-\text{O}-\text{SO}_2\text{Na}$, 反映出它们特有的桔红色结晶; 它又立即与亚硫酸氢钠加成, 生成“二亚硫酸钠”, 所以桔红色又立即消失; 然后在加热下酸性水解, 芳肼以盐酸盐的形式析出结晶。

苯肼 分子量 108.14, 棱柱状结晶, 见光及空气变暗, 熔点 24℃, 无水物 19.5℃。沸点 243.5℃, 115~116℃ (1.3kPa), 相对密度 d^{20}_{400} 1.0987, 折射率 $n^{20}_{\text{D}} 1.6084$ 。



于 100L 土缸中加入 15L d1.15 (145mol) 工业盐酸, 搅拌下加入 5.6kg (60mol) 苯胺, 放冷后, 内加冰控制 6℃ 左右、搅拌着、从液面下加入 4.2kg (62mol) 亚硝酸钠溶于 12L 水的溶液, 加完后再搅拌 5min, 加入 100g 尿素配成的水溶液以分解过剩的亚硝酸, 10min 后, 控制如下亚硫酸钠浆状物 40℃ 以下将此重氮盐在搅拌下加入。

500L 土缸中放一个 200L 土缸以便加热和保温^②, 于内缸中放入 16.5kg (150mol) 亚硫酸氢钠 (或相当数量的焦亚硫酸钠 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) 及 8L 水。搅动着 (很稠) 加入 14kg (约 10L, 140mol) 40%NaOH, 控制最后的 pH≈6^③。

重氮盐刚一加入时出现桔红色, 随即消失 (放热不大), 约 10min 左右加完^④。夹套加热^①, 至 70℃ 时开始用高位瓶从液面下、搅拌加入 40L 30% 盐酸; 到后来, 大量米黄色盐酸苯肼片晶析出, 60~70℃ 保温 4h, 放冷至 30℃ 以下。次日离心分离, 得湿品 9kg (含水

17%，产率 82%）。

中和，于 20L 搪瓷桶中放入 9L 40% NaOH，于 40℃ 左右、搅拌着将上述之盐酸盐加入，充分搅拌，分解出苯肼来^①，分出，以固体 NaOH 干燥。过滤后减压蒸馏，收集 128 ~ 132℃ (2.7kPa) 馏分，得 3.8kg (58% 按投入苯胺计)，冰点 > 16℃ 产物。

附注

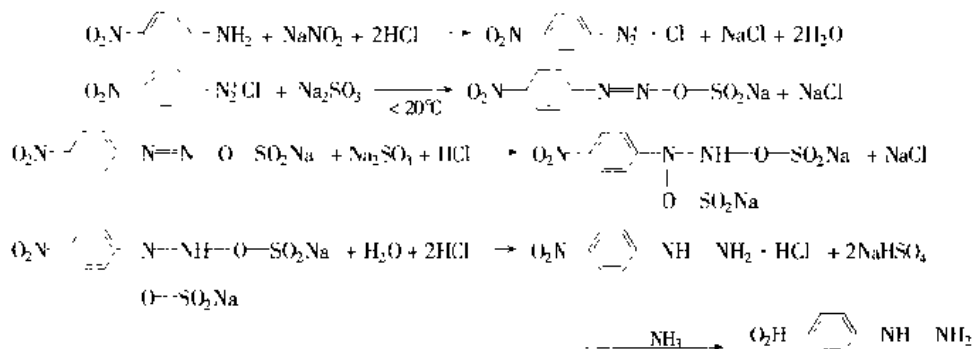
① 可以不用夹套，在搅动下直接通入蒸汽。

② 此 pH 很重要，如 pH ≥ 7 则在合成时出现沥青状物，产率大为下降。

③ 最后 pH 仍为 6，反应物为清亮的桔黄色，如合成的温度高则为桔红色。

④ 分解盐酸苯肼要充分搅动才能反应完全，有必要加热至 40 ~ 50℃ 搅动。

对硝基苯肼 分子量 153.14，桔黄至桔红色结晶，尚可溶于热苯 (1%)，溶于热乙醇及乙醚中，溶于乙酸乙酯及氯仿，避光保存，熔点 158℃ (sl. d)。



100L 土缸中加入 8.28kg (60mol) 粉碎了的对硝基苯胺，用 2L 水湿润之，再加入 15L 30% (约 145mol) 工业盐酸，充分搅拌并捣碎 15min。内加冰控制反应在 6℃ 左右、于半小时左右、从液面下慢慢加入 4.2kg (62mol) 亚硝酸钠溶于 12L 水的溶液，加完后再搅拌 5min；加入 100g 尿素配成的饱和溶液，搅匀。控制如下亚硫酸钠浆状物在 20℃ 以下^①，将冰冷清亮的重氮盐溶液加入。

500L 土缸中放一个 200L 土缸以便于加热和冷却，内缸中放入 16.5kg (约 150mol) 焦亚硫酸钠 (该物质的量为折成亚硫酸氢钠 NaHSO₃ 的数量)，及 8L 水、搅匀、搅动着加入 14kg (10L) 40% (140mol) 苛性钠溶液，控制最后 pH6^②。此 pH 很重要，如 pH ≥ 7，则在还原时出现大量沥青状物，产率会大为下降。

重氮盐溶液刚一加入出现桔黄色，随之消失 (放热不大，也须冷却保持在 20℃ 以下)，约半小时加完^③，加完后再搅拌 10min。继而控制 40℃ 以下、从液面下慢慢加入 40L 30% 盐酸，有不太多的 SO₂ 放出；用夹套水浴加热并搅拌反应物，热至 50℃ 时，反应物开始析出黄色结晶，以致后来的搅拌变得困难；继续加热至 75 ~ 78℃ 时，结晶变少而消溶^④，调整水浴温度为 78℃ 保温 2h。放去热水、换以冷水冷却过夜。次日用布架滤清、弃去滤渣^⑤。保持 30℃ 以下用滤清的氨水中和至 pH9，2h 后用布架滤出粗品，然后在离心机上脱水，水洗，蒸馏水洗 (金属盐杂质有害) 二次，得桔黄色结晶，风干^⑥后得 4.2kg (46%)，熔点 148 ~ 150℃ 产物。

精制：用甲苯^⑦ (提取) 重结晶，可以得到很好的质量的产物，其熔点为 155 ~ 158℃ (2°)。

附注

① 加重氮盐的温度必须在 20℃ 以下，如果在 28℃，会出现较多的气体泡沫，最后出现许多沥青状物。

② 如果直接使用亚硫酸钠，须让它成为分散的含水结晶，不许结块，最后加些盐酸调整 pH 约 6。

③ 加重氮盐时，必须很好地把亚硫酸钠搅起来。

(3) 要很好搅拌, 让沥青状物包住的亚硫酸盐加成产物水解完全

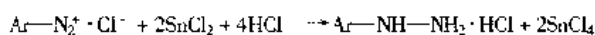
(4) 滤渣主要是沥青状物、重新析出的磺酸盐以及少量对硝基苯胂盐酸盐:

(5) 粗品不能长久存放, 不纯的产品很快开始分解, 给后来的精制带来困难, 在夏季最多放置不超过 3 天。最好把它制成盐酸盐精制

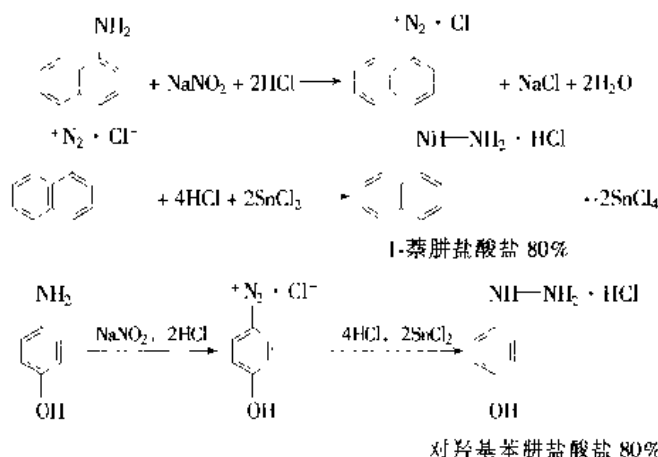
(6) 用苯重结晶可以避免加热温度太高, 但溶解度小些。

2. 用氯化亚锡还原

重氮盐在过量的盐酸中用氯化亚锡还原, 几乎定量地进行, 如下式:

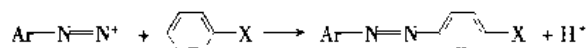


反应的实施是: 将稍多于理论量的氯化亚锡溶于浓盐酸中的饱和溶液在低温加入至重氮盐溶液中去, 依重氮盐的浓度, 还原至接近终点时, 大量芳胂盐酸盐析出。



五、偶 合

偶合是亲电取代反应, 重氮基的两个相连的氮原子都有未共用电子对, 电负性很强, 从而重氮正离子是相当弱的亲电试剂, 有很高的方位选择性。由于重氮正离子的亲电性很弱, 只能在高活化的芳核取代; 一般只与芳叔胺、酚类这些活泼基质的对位发生偶合, 当对位被占据时才在邻位发生。

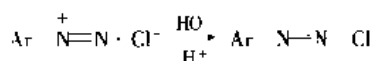


在重氮盐组分的芳核上取代基为拉电子基时, 使氮原子上正电荷增大, 即提高了重氮组分的活泼性, 使偶合反应容易进行; 反之, 推电子基则使重氮基氮原子正电荷减小, 使偶合反应困难。见表 14-1。

表 14-1 重氮盐组分苯环上取代基对于偶合的相对反应速度

被芳重氮正离子进攻的酚或胺类分子中芳核上电子云密度愈大, 也愈容易偶合。

反应物的 pH 值对于反应速度及取代位置是很重要的, 当 pH 改变时, 重氮盐和重氮物之间可以转换。



重氮盐组分	偶合的相对反应速度
C_6H_5-	1
$p-\text{NO}_2-\text{C}_6\text{H}_5-$	1300
$p-\text{Br}-\text{C}_6\text{H}_5-$	13
$p-\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_5-$	0.4
$p-\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5-$	0.01

在酸性条件是重氮盐的形式 $\text{Ar}-\text{N}=\text{N}^+$, 偶合的反应速度是相当缓慢的; 在弱酸性、弱碱性溶液中 $\text{Ar}-\text{N}=\text{N}^+ \cdot \text{Cl}^-$ 的浓度增加, 使反应加速。在与酚类的偶合中, 当碱性不是很强 (pH10~11) 生成活泼的 (顺式) 重氮酸; 碱性很强时 pH>12 转变为稳定的、不活泼

的(反式)重氮酸钠。

pH 值在与氨基酚类的偶合中影响到偶合位置: 在碱性溶液中, 酚的氧负离子与苯环共轭占主导因素。偶联在酚羟基的对位或邻位发生; 在弱酸性溶液中 ($\text{pH} \sim 5$) 酚的羟基的影响不及胺基, 未共用电子对对芳核的影响更大, 游离芳(叔)胺的影响是主导因素。

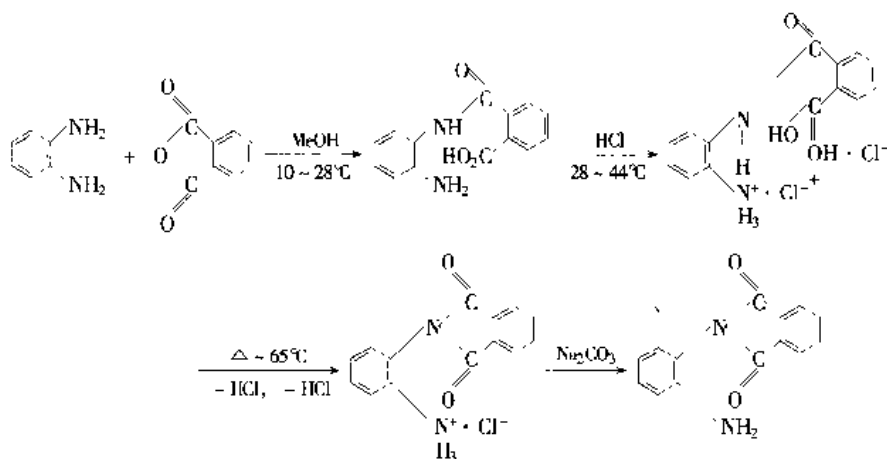
酰化的芳胺和酚(酰胺和酯)酰化使它们的邻、对位的电负性减弱, 一般只与更强的重氮正离子(重氮基的邻、对位有吸电子基)发生偶合。

1-萘胺、1-萘酚以及它们的磺酸和重氮基偶合时, 在 2-位或 4-位发生; 2-萘胺、2-萘酚以及它们的磺酸和重氮基偶合时, 都是在 1-位发生, 如果 1-位被占据, 便不能发生偶合, 因为它不与环共轭。

2-(3'-甲基-6'-羟基苯基氧化偶氮)苯基偶氮- β -萘酚

偶氮氧化偶氮 B.N. 分子量 398.4, 暗红色结晶性粉末, 不溶于水, 可溶于氯仿, 二硫化碳及苯中, 但溶解度都相当小, 约 1% 左右。熔点 $228 \sim 229^\circ\text{C}$ (231°)。

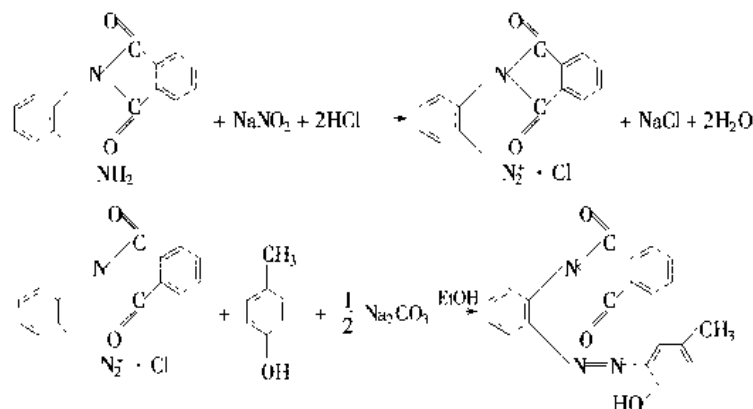
(1) *N*-邻氨基苯基-苯二甲酰亚胺, 熔点 184°C 。



15L 烧瓶中加入 1.08kg (10mol) 邻苯二胺及 8L 甲醇, 溶解过滤; 冰冷至 10°C , 摇动下加入 1.48kg (10mol) 粉碎了的邻苯二甲酸酐, 反应物温度自行升至 $27 \sim 28^\circ\text{C}$ 很快就成糊状。加入 1.8L 36% (20mol) C. P. 盐酸、搅匀, 反应物温度从 27°C 上升至 43°C 。渐成红色溶液; 于水浴上加热至 65°C , 则有白色结晶开始析出, 立即取下放冷。次日滤出结晶, 以含盐酸的甲醇冲洗 (2L 甲醇中加入 300ml 盐酸) 则得到盐酸盐。

将上面盐酸盐悬浮于 15L 5% Na_2CO_3 溶液中浸洗中和 (保持持久的碱性) 滤出, 水洗一次, 再用 1L 甲醇冲洗, 得黄色结晶。干得 1.2kg (50%) 熔点 $182 \sim 184^\circ\text{C}$ 产物。

(2) *N*-*o*-(2'-羟基-5'-甲基苯偶氮)苯基-苯二甲酰亚胺, 熔点 164°C 。



20L 瓷缸中加入 7.5L c. p. 盐酸, 搅拌下加入 1.19kg (5mol) 上述亚胺粉末, 使成盐酸盐悬浮在盐酸中 (不溶), 充分搅拌使反应完全。外部用冰浴冷却, 必要时可少量在反应物中加冰, 维持 3℃ 左右、搅拌着、于 2h 左右从液面下将 440g (6.75mol) 亚硝酸钠溶于 1.25L 水的溶液慢慢加入 (在此间内加冰的总量不超过 7kg), 得淡棕色溶液 (因为下步偶合是在碱液中, 此处不必用尿素分解过剩的亚硝酸)。

重氮化的同时制备两个溶液:

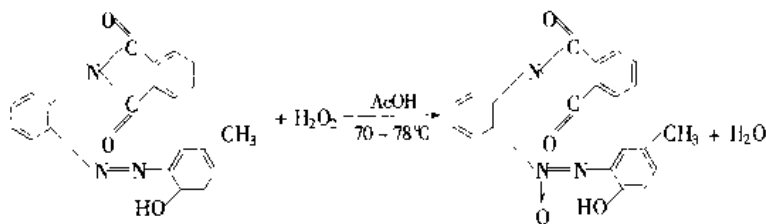
a 550g (5mol) c. p. 对甲酚溶于 45L 乙醇及 0.4kg (10mol) 苛性钠的溶液中 (在 80L 瓷缸中配制, 冰冷备用)。

b 6.5kg (61mol) 碳酸钠溶于 25L 水中备用。

偶合: 控制对甲酚溶液 a 在 20℃ 以下; 将碳酸钠溶液 b 及上面的重氮盐溶液按比例加入 (保持反应液为弱碱性), 即得到桔红色溶液, 随即析出结晶。充分搅拌 2h。次日滤出 (其中包含相当多析出的碳酸钠), 以 60% 乙醇洗一至二次。将桔红色结晶产物悬浮在水中, 以盐酸中和至 $\text{pH} \approx 2$, 滤出, 水洗, 乙醇洗, 干后得 1.3 ~ 1.4kg (73% ~ 78%) 熔点 152 ~ 155℃ 产物。这个质量可以向下面进行。

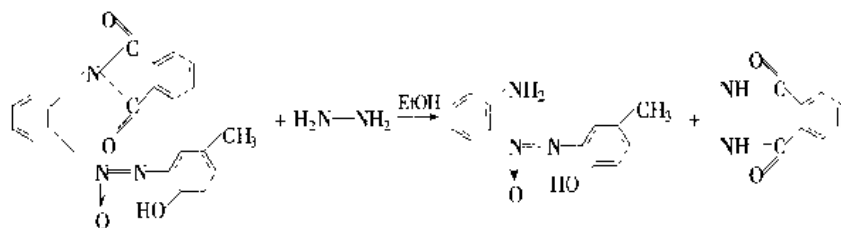
精制: 用 5 倍乙酸重结晶, 熔点 162 ~ 164℃。

(3) *N*-*o*-(2'-羟基-5'-甲基苯氧化偶氮)苯-苯二甲酰亚胺



20L 烧瓶中加入 11L 冰乙酸, 再加入 358g (1mol) 上述粗品 (熔点 152 ~ 155℃) 于水浴上加热至 68℃ 溶解成红色溶液。搅拌下慢慢加入 650ml (27% ~ 30% 约 5mol) 双氧水, 反应放热可升至 78℃; 以后控制 70 ~ 78℃ 之间, 搅拌着于 12h 左右再慢慢加入 3L 27% ~ 30% 双氧水, 加完后再保温、搅拌至红色反应液变为黄色 (中间控制: 取 10ml 反应液, 其颜色不深于 10ml 蒸馏水中加一滴 0.1% 甲基橙的颜色), 约 5 ~ 6h 可以完成。放冷后加入于 70L 蒸馏水中, 次日滤出黄色结晶, 水洗, 得湿品 360g, 于冷暗处风干后得 180g (47%), 产物。

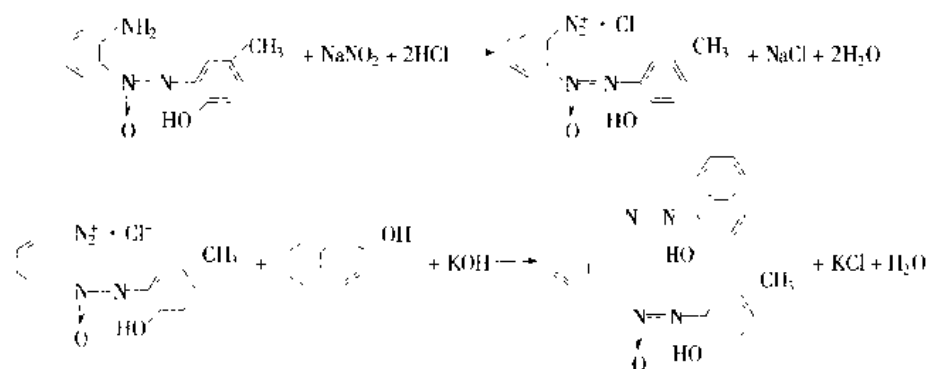
(4) 水解



3L 烧瓶中加入 187g (0.5mol) *N*-*o*-(2'-羟基-5'-甲基苯氧化偶氮)苯-苯二甲酰亚胺及 1.2L 乙醇加热使溶。回流下慢慢加入 120ml 50% 水合肼, 加完后回流 7h, 放冷过夜。次日滤出苯二甲酰肼及部分产物, 用 360ml 乙醇洗二次, 洗液与滤液合并。回收乙醇至剩 350ml 放冷后滤出结晶, 得 18 ~ 19g, 熔点 120℃。

前边结晶部分悬浮在 1.2L 水中, 酰肼绝大部分溶解, 剩下桔黄色的产物以氨水处理后滤出, 水洗, 干后得 25g 熔点 114 ~ 116℃, 共得 44g (37%) 产物。

(5) 重氮化及偶合



因为产品不考虑精制，所以在合成的每一步骤都应特别注意不要混入任何杂质，所用的冰也是用蒸馏水冻结的。

先配制两个溶液：

a 151g (1.05mol) 2-萘酚溶于 59g (1.05mol) KOH 溶于 600ml 水及 10ml 乙醇的溶液中，滤清，冰冷至 10℃ 以下备用。

b 400g (7mol) 苛性钾溶于 400ml 水中，加入 3L 乙醇，必要时过滤，冰冷备用。

重氮化：243g (1mol) 2-羟基-5-甲基氧化偶氮邻氨基苯溶于 4.5L 热乙醇中，滤清；加入 800g 36% 盐酸，用冰盐浴冷却，内加冰（总重 < 3.5kg 蒸馏水冻的冰块），维持 0℃ 左右，从液面下慢慢加入 76g (1.1mol) 亚硝酸钠溶于 200ml 水的溶液（亚硝酸钠过量），其重氮盐溶液为桔红色（少量未溶的重氮盐也是桔红色）。

偶合：将 2-萘酚钾溶液 a 维持 15℃ 以下、搅拌着、慢慢将上述苛性钾溶液 b 及重氮盐溶液同步加入，反应当中一直控制反应液的 pH 约为 9^①，重氮盐加完后，反应物的 pH 约为 9（开始为冻样的红色沉淀、随即变为结晶性粉末），加完后再搅拌 10min，放置 2h 后滤出。以 3L 乙醇浸洗后，冲洗；再以 50% 乙醇洗，蒸馏水充分浸洗；再 50% 乙醇洗，干后得 230g (56%) 产物。

附注

① 偶合时，pH 不允许 < 6，否则，过剩的 NaNO₂ 会把 2-萘酚亚硝化。苛性钾乙醇溶液是过量的，最后可能剩下 400ml 左右。偶合时的 pH 可以从反应物的颜色判定，pH < 8 为深红，> 8 为红色。

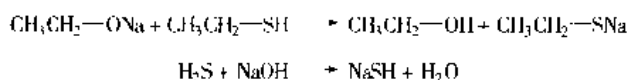
第十五章 硫 化 合 物

一、概 述

硫原子与氧原子在周期表同属Ⅵ族，它们有相似的性质；有机化合物中许多氧原子的位置都可以代以硫原子：如，硫醇 $R-SH$ ，硫酚 $Ar-SH$ ，硫醚 $R-S-R$ ，硫代羧酸 $R-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-SH$ ，硫代酰胺 $R-\overset{\overset{S}{\parallel}}{C}-NH_2$ ， $H_2N-\overset{\overset{S}{\parallel}}{C}-NH_2$ 硫尿及硫酮 $R-\overset{\overset{S}{\parallel}}{C}-R$ 等。

有机硫化物又有它自己的性质，低价硫化物可以氧化为高价硫化物，硫醇可以缓和氧化成二硫化物，氧化成磺酸；硫醚可以氧化成亚砷、砷。

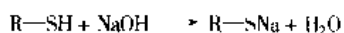
硫原子半径大于氧原子，氧原子周围有更大的电子云密度，故电负性 $O > S$ ，氧原子吸引质子的能力就大；硫醇中 $S-H$ 键长 $1.33 \times 10^{-10}m$ ，它大于醇的键长 $O-H$ $0.956 \times 10^{-10}m$ ，因此， $S-H$ 质子容易离去，故硫化氢、硫醇等所表现的酸性比相应的水、醇更大；硫代乙酸的酸性大于乙酸。



在水溶液中或甲醇、乙醇溶剂中，和 $S-H$ 互相夺取质子的结果，它表现出较强的酸性及 S^- 的较强的亲核性质，其亲核性可被碱催化。

二、硫醇和硫醚

硫原子的电负性比氧小， $S-H$ 的质子容易离去，有较强的酸性；分子间氢键缔合也较弱，因而沸点也较相应的醇更低；在水中的溶解度也更小；硫醇钠在水中较小电离，故而硫醇与苛性钠水溶液能生成稳定的盐。

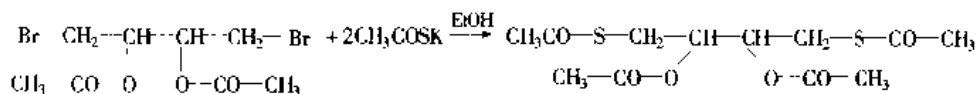


硫醇有恶臭，它容易被空气氧化成二硫化物，激烈条件可氧化成磺酸。

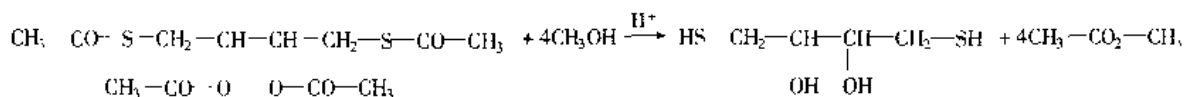
1. 硫代乙酸盐与卤代烃作用

硫代乙酸钾与卤代烃在无水乙醇中作用，和制备羧酸酯的方法相似，得到硫醇的酰化物——硫醇酯，然后在酸催化下与甲醇共热进行酯交换，能把全部酰基交换下来。

1,4-二巯基-2,3-丁二醇 分子量 170.25，白色轻体细小针晶，易溶于水、吸湿，易溶于醇及乙醚中，熔点 (*dl*) $42 \sim 43^\circ C$ ，(*meso* 内消旋) $82 \sim 83^\circ C$ 。



40g (0.12mol) *dl*-1,4-二溴-2,3-丁二醇二乙酸钠与 30g 干燥的硫代乙酸钾，在 300ml 沸乙醇中共热，回收乙醇后用乙醚提取，回收乙醚后得 32g 油状物，减压蒸馏的沸点 $164^\circ C$ (0.26kPa)；用甲醇重结晶，得 24g (62%) 熔点 $73^\circ C$ 。



21g (0.065mol) *dl*-四乙酰物与 100ml 含 3.6g HCl 的甲醇一起回流 5h, 在 N_2 氮保护下减压浓缩, 最后减压蒸馏, 收集 125~130℃ (0.23kPa) 馏分, 得 9.2g (92%) 产物。

精制: 用新蒸过的无水乙醚重结晶, 得羽状结晶, 真空干燥, 熔点 42~43℃ 产物。

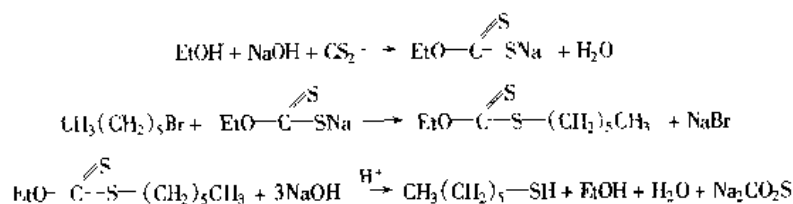
如上同法, 从内消旋-1,4-二溴-2,3-丁二醇二乙酸酯制得内消旋-四乙酰物, 熔点 126℃。从四乙酰物醇解制得内消旋-1,4-二巯基-2,3-丁二醇 (用石油醚重结晶), 收率 63%~80%, 熔点 80~82℃ 产物。

2. 乙黄原酸钾 (钠) 与卤代烃作用及水解

乙黄原酸盐 $\text{C}_2\text{H}_5-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{S}^-\text{K}(\text{Na})$ 是强的亲核试剂, 它首先与卤代烃作用生成黄酸酯; 而后在碱中水解、酸化得到硫醇。由于它操作简便, 条件也不是很严格, 从碱中分离出的硫醇能基本上除去了二硫化物、硫醚, 能得到相当好的质量。

如下实例, 在乙醇中, 理论量的苛性钠和二硫化碳作用, 生成的乙黄原酸钠不必分离, 和稍欠量的卤代烃反应生成黄酸酯。以稍过量的苛性钠水解, 酸化后分出硫醇。反应中应使用无醇的卤代烃, 醇混入产品使分离困难。

正己硫醇 分子量 118.24, 沸点 151℃, 相对密度 d^{20}_4 0.8424, 折射率 n^{20}_D 1.4496。



2L 三口烧瓶中加入 100g (2.5mol) 苛性钠及 100ml 水, 溶化后加入 500ml 乙醇, 搅拌使成均一溶液 (乙醇与 NaOH 在搅拌下, 不加热也很容易溶解)。冰水浴控制 25℃ 以下, 搅拌着、慢慢滴入 195g (2.5mol) 二硫化碳。加完后移去冰水浴, 从分液漏斗于半小时左右、搅拌下加入 420g (2.5mol) 溴代正己烷^①。反应放热 (有 NaBr 结晶析出), 乙黄原酸己酯在下面, 回流 2h 后放置过夜。次日滤除 NaBr, 并以少量乙醇冲洗, 洗液与滤液合并。

320g (8mol) 苛性钠溶于 400ml 水中 (44%), 维持 60℃ 左右将上面的反应物液体从分液漏斗慢慢加入, 反应放热而有回流, 再于沸水浴加热保温 2h^②, 次日用盐酸酸化, 分出油层, 得粗品 300g。

分馏: 分馏收集 150~152℃ 馏分, 得 180g (58%), 纯度 96%^③ (G. C.) 产物。

附注

① 溴代正己烷为粗品, 含少量正己醇, 使沸点不稳定。

② 此处用水冲稀、滤清 (或加碱提取), 可以去除硫醚, 然后再酸化。

③ 由于粗溴代正己烷带入正己醇而遗留在产品中, 占 3%~4%。

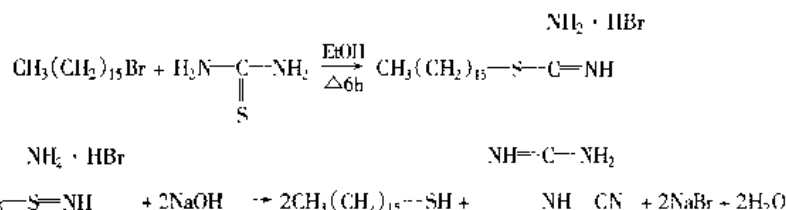
3. 卤代烃与硫尿作用——S-烷基硫尿及水解

这是常用的方法, 可以制取大多数硫醇。卤代烃和乙醇中的硫尿作用得到 S-烷基硫尿的盐, 回收溶剂后用苛性钠水解, 可直接或酸化后分出硫醇。

实际工作中经常发现卤代烃和硫尿反应不完全, 剩下虽然是不多的卤代烃, 在 S-烷基硫尿水解以后, 便与硫醇钠生成了硫醚, 它使产率大为降低, 一般产率为 70%。如果把 S-烷基硫尿的盐分离出来再水解, 母液中未反应的物料与下一批物料一起继续反应, 可以得到

>90%的产率,并且质量已经很好。如不考虑利用母液,可加大硫尿的用量(1比1.2)以提高产率。

正十六硫醇 分子量 258.52, 熔点 18~20℃, 沸点 204℃/2.7kPa。



1) 硫尿盐 5L 烧瓶中加入 418g (5.5mol) 硫尿及 2.5L 乙醇, 搅拌下加热回流使其溶解; 于半小时左右加入 1.55kg (5mol) 溴代正十六烷, 回流 6h。稍冷, 倾出封好放冷。次日滤出结晶, 并以 600ml 乙醇分三次冲洗, 得 1.5kg (含乙醇 20%)。

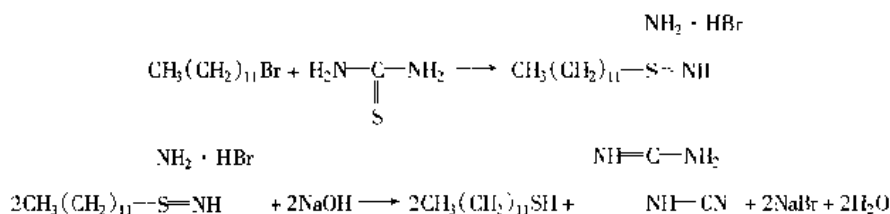
母液及洗液合并, 仍按以上数量投料, 得湿品 2.16~2.3kg, 折干品重 1.73~1.84kg (90%~91%)。

母液可反复使用, 溴代十六烷为含量 96%~101% 的粗品。

2) 水解 5L 三口烧瓶中加入 3L 水及 762g (2mol) 上述之硫尿盐 (折算成干品, 不必干燥), 搅拌下加热至 80℃; 加入 500g 30% (3.7mol) 苛性钠溶液, 不久即出现硫醇油层。搅拌下回流 6h。冷后酸化, 分出油层, 以无水硫酸钠干燥后得粗品 508g, (98%) 含量 94% (G. C.)。

减压分馏, 收集 200~205℃ (2.7kPa) 馏分, 得 470g 产品 (91%), 含量 >98% (G. C.)。

正十二硫醇 分子量 202.41, 沸点 142~145℃ (2.0kPa), 115℃ (0.7~0.8kPa), 相对密度 d_{20}^{20} 0.8450, 折射率 n_D^{20} 1.4589。

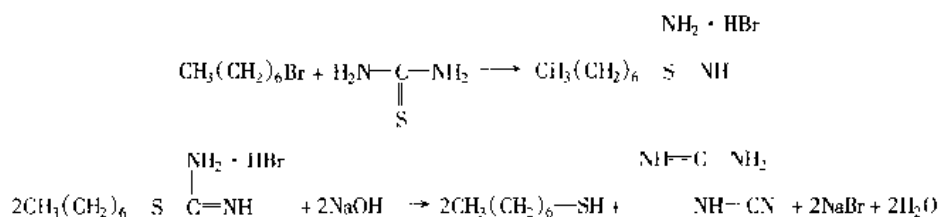


250g (1mol) 溴代十二烷、84g (1.1mol) 硫尿及 500ml 乙醇, 搅拌下加热溶解, 再回流 6h。然后再加入 60g (1.5mol) 苛性钠溶于 100ml 水的溶液, 再回流 6h。回收 300ml 乙醇, 再以稀硫酸酸化, 冷后分出油层得 190ml。无水硫酸钠干燥后减压分馏, 收集 114~115℃ (0.8kPa) 馏分^①, 得产品 160g (79%)。

附注

① 头分很少, 大约有 10%~15% 残液——硫醚。

正庚硫醇 分子量 132.27, 熔点 -43℃, 沸点 177℃, 相对密度 d_4^{20} 0.8427, 折射率 n_D^{20} 1.4521。



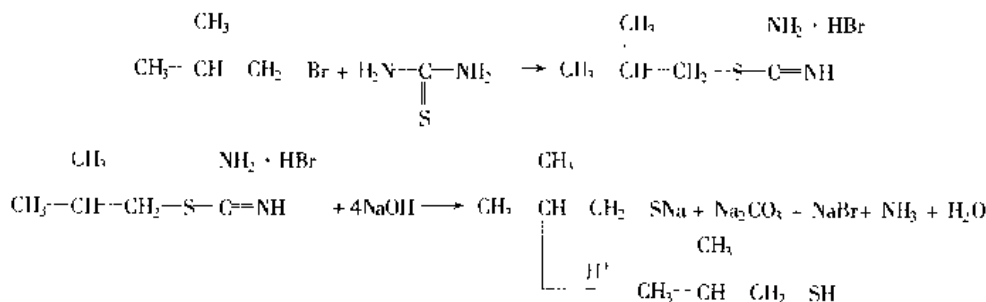
10L 三口烧瓶中加入 5L 乙醇、1.34kg (18mol) 硫尿, 搅拌下加热使其基本溶解, 保持

微沸、慢慢从分液漏斗加入 2.8kg (16mol) 溴代正庚烷, 加完后回流 6h, 回收乙醇约 2L。再于回流及搅拌下加入 2.5kg 40% (25mol) 苛性钠溶液, 继续搅拌, 回流 6h (有结晶析出) 放冷过夜。将氰基胍滤出并用乙醇冲洗 $3 \times 250\text{ml}$, 滤液及洗液合并; 用盐酸酸化, 分出粗品。分馏收集 $80 \sim 84^\circ\text{C}$ (4.0kPa) 馏分^①, 得产品 1.5kg (70%)。

附注

① 蒸馏的底子 300g 为 庚基硫醚。

异丁硫醇 分子量 90.20, 沸点 88.72°C , 相对密度 d^{20}_4 0.8339, 折射率 n^{20}_D 1.4387。

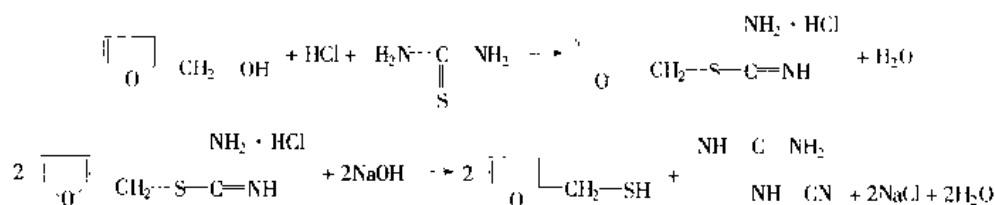


800g (10.5mol) 硫脲溶于 2L 甲醇中, 搅拌下加入 1.4kg (10mol) 溴代异丁烷, 立即析出硫脲盐, 加热回流使其溶解。回收甲醇后加入 2.5kg 40% (25mol) 苛性钠溶液, 回流 6h, 稍冷。将回流作蒸馏装置, 以稀硫酸酸化, 随即有产品馏出, 加热至无油珠馏出为止。分出, 以无水硫酸钠干燥后分馏。收集 $85 \sim 88^\circ\text{C}$ 馏分, 得 360 ~ 500g (40% ~ 55%)^①。

附注

① 产率低的原因可能是溴代异丁烷没有反应完全, 在回收甲醇时被蒸掉了。在回收甲醇前应该回流 8h 以使反应完全。

呋喃-2-甲硫醇 分子量 114.17, 沸点 155°C , 47°C (1.6kPa), 相对密度 d^{20}_4 1.1319, 折射率 n^{20}_D 1.5329。



3L 三口烧瓶中加入 380g (5mol) 硫脲、500ml 水及 400ml 37.5% (d 1.19, 5mol) 浓盐酸, 微热使其溶解, 并冷至 30°C ^①。搅拌下慢慢加入 490g (434ml 5mol) α -呋喃甲醇 (先加入一小部分, 使自发的放热反应开始, 再加其余的部分; 如不反应, 可微微加热使反应开始, 用水流冷却在 60°C 左右加入其余的部分), 反应缓和后, 清亮、暗绿色溶液放置过夜。

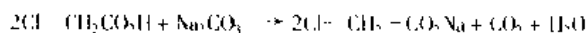
次日, 向反应物中加入 225g (5.5mol) 苛性钠溶于 250ml 水的溶液, 有少量油状物分离出来 (为硫醇及硫脲盐的混合物), 水蒸气蒸馏至无油状物分出为止。分出油层, 以无水氯化钙干燥, 得几乎是纯品 310 ~ 340g (50% ~ 60%)。

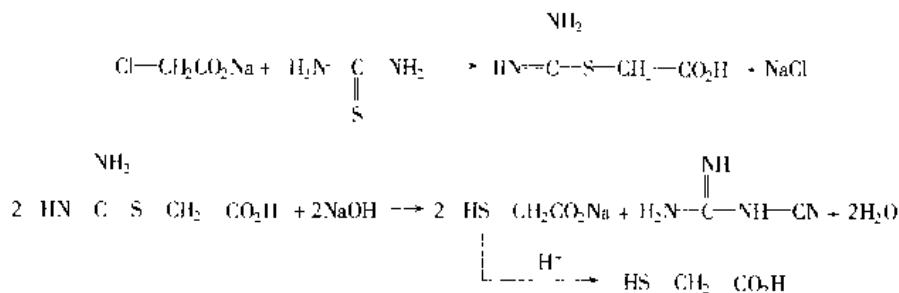
粗品在氮气保护下减压蒸馏, 收集 84°C (8.7kPa) 馏分, 也可在氮气保护下常压分馏。

附注

① 由于引发缓慢, 而后又在 60°C 左右反应, 故此处之冷却似无必要。

硫代乙醇酸 分子量 92.12, 熔点 -16.5°C , 沸点 123°C (3.8kPa), 相对密度 d 1.325, 易氧化。





940g (10mol) 氯乙酸溶于 2L 水中, 以 530g (5mol) 碳酸钠中和至 pH 8~9。

760g (10mol) 硫尿溶于 2.5L 水中, 保持 80~85℃, 搅拌着将上述之氯乙酸钠溶液加入, 即有大量结晶析出, 冷后滤出。

1.34kg (10mol) 折算成十的硫尿盐加入于 4.0kg 40% (40mol) 苛性钠溶液中去; 由于成钠盐而迅速溶解, 于沸水上加热 3~4h 至很少有氨放出为止。加入 40g 保险粉, 全冷后以无 Fe^{3+} 盐酸中和至强酸性; 用新蒸过的乙醚提取三次, 提取液合并。加入 10g 锌粉, 水浴回收乙醚, 最后减压收尽, 得黄色粗品 750~850g (含量 65%~70%)。

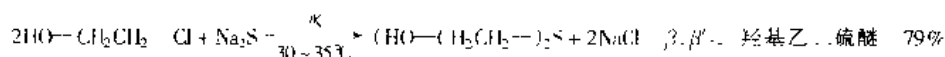
精制: 粗品中加入 10g 锌粉, 于 60℃ 搅拌 2h 以除去无机酸及还原二硫化物, 加入 10~15g 脱色炭, 滤清后减压蒸馏 96℃ (0.7kPa), 即得成品, 含量 > 90%。

4. 硫醚——卤代烃和硫化钠作用

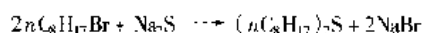
卤代烃与无水乙醇中的 NaHS 一起回流能完成取代, 得到硫醇。如果有水, 由于下列平衡: $\text{NaHS} + \text{R}-\text{SH} \rightleftharpoons \text{R}-\text{SNa} + \text{H}_2\text{S}$

$\text{R}-\text{SNa}$ 与 $\text{R}-\text{X}$ 反应生成硫醚是主要反应。为制硫醇, 无论如何不能有水。为保证反应物中无水, 使用金属钠和无水乙醇作用而后通入 H_2S 使饱和。

为制硫醚, 反应物中有水则无影响; 但对于不溶于水的卤代烃, 过多的水会妨碍反应物接触, 不得不使用部分溶剂。



正辛硫醚 分子量 258.52, 沸点 180℃ (1.3kPa), 相对密度 d 0.842, 折射率 n^{20} 1.4624



5L 三口烧瓶配置机械搅拌、回流冷凝器及电热。

烧瓶中加入 700g (68% 6.1mol) 工业硫化钠^①溶于 1L 的溶液, 再加入 1.2L 乙醇, 搅拌下加热至沸, 于 1h 左右加入 1.74kg (9mol) 溴代正辛烷 (无明显热的变化) 搅拌下回流至少 5h^②。冷后分出上层, 水洗, 氯化钙干燥后得 1.24kg。减压分馏, 收集 180~186℃ (2.7kPa) 馏分, 得 475g (41%)^③产物。

附注

① 工业硫化钠相当于 $\text{Na}_2\text{S} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 为计算准确, 洗去表面氧化物

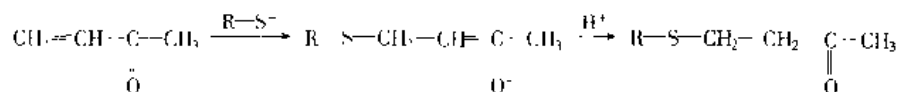
② 产率低的原因, 是没有反应完全; 减压分馏时, 头分的沸点稳定在 85℃ (2.7kPa), 相对密度大于 1, 是未作用的溴代正辛烷。因为接触不好, 回流的时间应 > 10h, 还应缩小水的用量至 500ml。

5. 硫化氢、硫醇与烯烃的加成

硫化氢、硫醇等, 与碳碳双键的加成, 碳碳双键受羰基或其他拉电子基的极化, 又由于反应在碱催化下进行使 HS^- 、 $\text{R}-\text{S}^-$ 的浓度增加, 在双键的缺电子的碳上首先加成, 是亲核加成。

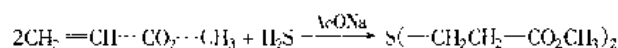
例如: 丁烯酮在碱催化下, 双键发生移位成烯醇式, 过程中使 β -位置成缺电子状态,

S 首先与 β -碳正中心反应。



丙烯酸甲酯在乙醇溶液中及弱碱催化剂（乙酸钠）存在下，回流着、缓慢通入 H_2S 至饱和，完全加成得到硫醚。

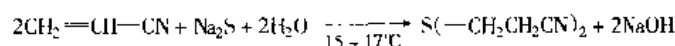
3,3'-硫代二丙酸甲酯 分子量 206.26、沸点 148°C (2.4kPa)，相对密度 d 1.198，折射率 n^{20} 1.4740。



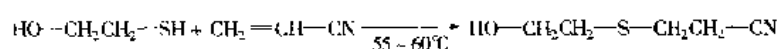
2L 三口烧瓶配置回流冷凝器及伸入的烧结玻璃的气体分散器。

烧瓶中加入 150g(0.74mol) 丙烯酸甲酯、100g(0.73mol) 三水乙酸钠及 800ml 乙醇(应该使用甲醇)水浴加热使溶解并缓缓回流；以每秒 3~4 个泡的速度通入 H_2S 共 25h。蒸去溶剂及未反应的丙烯酸甲酯。冷后加入 200ml 乙醚提取，以无水硫酸钠干燥后蒸出溶剂。减压蒸馏，收集 $162 \sim 164^\circ\text{C}$ (2.4kPa) 馏分，得 128~145g (71%~81%) 产物。

丙烯腈双键受腈基的影响而极化，也很活泼，是将丙烯腈逐渐加入到硫醇或硫化钠的水溶液中去，能得到较高的产率。如：3,3'-硫代二丙腈的合成中，虽然反应产生大量的苛性钠，参加加成的是亲核性更强的 HS^- ，而不是 HO^- 。苛性钠在最后使腈基有小量水解。

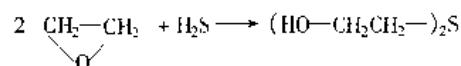


β -硫代二丙腈 70%，沸点 $213 \sim 214^\circ\text{C}$ (2.0~2.7kPa)



β' -羟基- β -腈基二乙硫醚 92%，沸点 180°C (1.9kPa)

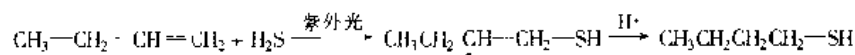
氯乙醇或环氧乙烷（有较大的环张力），在碱催化下能迅速完成 S^- 的亲核反应，生成 β, β' -二羟基二乙硫醚。



自由基加成，硫化氢、硫醇、硫代羧酸、亚硫酸酯以及其盐，在引发剂作用下，可以以自由基型加成；加成的方法选择性决定于：双键极化的方向，空间障碍与机遇，生成中间基的稳定性（叔 > 仲 > 伯）。中间基的稳定性对于加成的方位起主要作用。

为了避免离子加成，使用非极性溶剂。

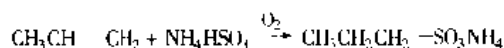
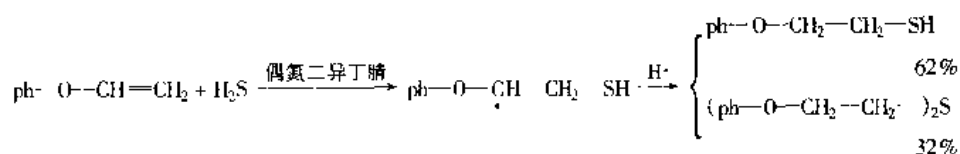
与 H_2S 加成，硫化氢必须很大过量及缓和条件，但也生成相当多的硫醚

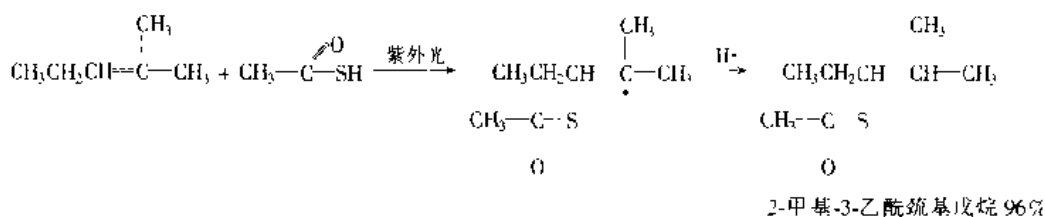


68%

$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-)_2\text{S}$

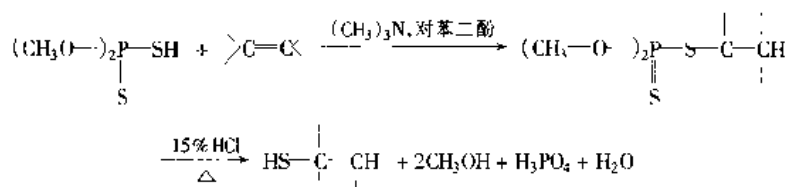
12%





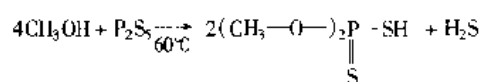
6. 硫代磷酸酯及其水解

硫代巯基磷酸（二甲）酯是相当强的硫代酸，与不饱和键有很强的加成能力，加成产物经水解后，得到在不饱和键引入巯基的产物。

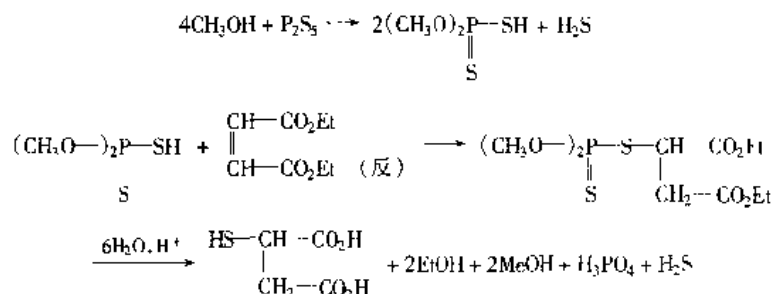


硫代巯基磷酸酯比硫化氢容易计算量，并且能在较高的温度与不饱和键在常压下反应，生成高产率的硫代磷酸巯基酯；酸性水解后得到在不饱和键引入巯基的产物。叔胺的存在增加了 S^- 的浓度，使反应更容易。

硫代巯基磷酸二甲酯很容易从甲醇（无水）与五硫化二磷制得，反应几乎是定量的，无须分离与精制。将粉碎的新鲜的五硫化二磷慢慢加入至回流下的、理论量的甲醇中。



2-巯基琥珀酸 分子量 150.15，白色结晶，易溶于水、乙醇中，不溶于苯，熔点 151°C ， $154 \sim 155^\circ\text{C}$ ， $157 \sim 158^\circ\text{C}$ 。



1) 二硫代磷酸二甲酯 1L 烧瓶中加入 85g (2.65mol) 无水甲醇，安装回流冷凝器，分若干次将 145g (0.66mol) 粉碎了的五硫化二磷在 60°C 左右加入（不可加热），然后于 60°C 水浴保温并经常摇动使反应完全（ P_2S_5 消失或基本消失）冷后，小心倾入于另一烧瓶中，剩下未反应的五硫化二磷。

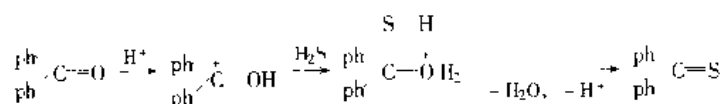
2) 马拉磷酯（剧毒农药）上述反应物中加入 5ml 三甲胺的浓溶液及 1g 对苯二酚，加入 172g (1mol) 反丁烯二酸二乙酯，混匀后于 $60 \sim 80^\circ\text{C}$ 水浴上保温 14h。冷后倾入于 5 倍冷水中，充分搅拌，分出下层，水洗二次，得 320g (97%) 产物。

3) 水解 330g (1mol) 马拉磷酯、200ml 水及 330ml d 1.15 盐酸，回流至油层消失（约 6~7h）再回流 8h。水浴加热、减压蒸除 2/3 体积，烧瓶中有结晶出现，冷后滤出，得湿品 160g。

4) 精制 用等量的水重结晶，得 130g。

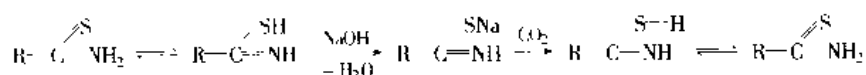
三、硫代羧酸、硫代酰胺和硫酮

异原子双键或多重键，如：羰基、腈基，它们与硫化氢的加成是离子加成；其加成活性依碳正中心的强弱及 S^- 负离子的浓度；碳正中心越强、 S^- 负离子的浓度越大、反应越容易进行，首先生成碳四面体中间物，然后是电负性大的氧以水的形式退减下来。反应可被酸、碱催化，在芳酮的硫取代中，常使用酸催化剂，多使用氯化氢，它使羰基生成碳正离子，利于 H_2S 的加成；也有使用 $POCl_3$ ，它与退减下来的水反应生成氯化氢



使用碱催化反应，常是叔胺、三乙胺，它增加了 S^- 的浓度，使反应容易进行。如：氰 $(CN)_2$ 及乙腈的 H_2S 加成制取硫代酰胺。

硫代酰胺 $R-C(=S)NH_2$ 具有酸性，它是比碳酸更弱的酸，能与稀苛性钠（1%~2%）反应而溶于水；通入 CO_2 能从水溶液中沉析出硫代酰胺，这个反应有时用作提取和精制。

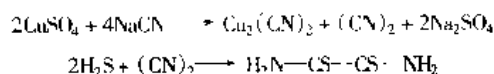


从羧酸的 H_2S 加成及消除制取硫代羧酸是困难的；为增加其加成活性，也有使用酰氯或酸催化下的酸酐。酸酐在酸作用下分解开，生成羧酸和酰基正离子，与 H_2S 加成，生成硫代羧酸

氰、腈在碱催化下与 H_2S 加成，生成硫代酰胺，多具有分子间氢键、有较高的熔点。如：氰 $(CN)_2$ 的加成活性很强，不须加催化剂（也可以加入些三甲胺或三乙胺催化，以增加 S^- 负离子的浓度，使反应更容易进行），与 H_2S 按理论量比例、同时通入至保温着的、温热的乙醇中（45~50℃）即进行加成，生成二硫代乙二酰胺；搅拌可以使吸收率 > 80%。

乙腈的加成活性就差一些，在没有催化剂的情况下，须要相当高的温度及压力下才能进行加成。如在三乙胺中（1比1）在 60℃ 通入 H_2S ，常压下即可反应，三乙胺是个碱，它的存在使 HS^- 的浓度增加，加成活性增加。

二硫代草酰胺（鲁必安酸） 分子量 120.19，桔红色细小结晶，难溶于水，溶于乙醇及丙酮中，熔点 > 300℃（d）。



于 15L 烧瓶中加入 3kg（12mol）结晶硫酸铜溶于 8L 水的冷溶液，这个浓度（在夏季）放置过夜也不会析出结晶；高位下口瓶中加入 1.08kg（20mol）氰化钠溶于 3L 水的溶液

与上面物料匹配，于酸坛或硬塑料桶中加入 1.8kg（18mol）工业硫化钠块（大小如核桃），从高位瓶滴入稀硫酸或盐酸，以发生硫化氢之用。

10L 三口烧瓶中加入 7L 滤清的乙醇；安装机械搅拌、两支可随时插通的通气管^①，温度计及导出放空管^②，检查各部位不得漏气。

首先滴入稀硫酸发生硫化氢^③；10min 后，开始以 2 滴/s 的速度向硫酸铜溶液中滴入氰化钠溶液，氰气立即发生，加料速度以控制如下配比， $H_2S:(CN)_2 = > 2:1$ ，这可以从水洗瓶估计出来^④；两种气体分别导入 10L 三口烧瓶的乙醇（搅拌可以帮助吸收）并控制反应温

度 45℃左右^⑤。待氰气停止放出后，立即打开最后洗瓶的节门或瓶塞，以免回吸。整个操作约 3h 可以完成^⑥；每天操作两次，两天共四次，滤出桔红色结晶，用乙醚洗二次，干后得成品 1.4kg^⑦（60%）。

精制：用 7V/W 乙醇重结晶。

附注

① 最好多接一支带节门的通气管，因为通 H₂S 的管子会被结晶堵塞，可以立即换用另一支通气管。这些通气管每天用后必须把堵塞的结晶或黑色物洗净再用。

② 放空管再接一个乙醇洗瓶作最后吸收，然后导通放空。

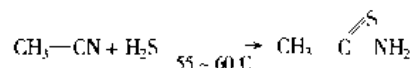
③④ 硫化氢不足会使最后的产品变暗或者在通氰气的管子出现黑色物质；尽管 H₂S 是过量的，通气管仍要每天清洗。

⑤ 反应温度以 40~45℃为宜，如果搅拌得好，吸收能 > 80%，反应瓶中的结晶能帮助吸收。反应温度似乎以 50~55℃更好。

⑥ 每天操作完后必须打开瓶口放空半小时，让毒气逸散，最后滤出析出的 Cu₂(CN)₂，由于后来硫酸铜的浓度降低，虽然搅动也难免生成部分 Na₂Cu(CN)₄，把黄色（白）氯化亚铜沾染成灰紫色，可用稀酸浸洗以恢复它为黄色。

⑦ 产品的质量已经很好，如果产品的色调发暗或溶解试验有机械杂质，才用乙醇重结晶。

硫代乙酰胺 分子量 75.13，从乙醇或甲醇中得无色棱柱状结晶，易溶于水，可溶于乙醚，熔点 107.5~108.5℃（115°）。



乙腈与三乙胺按 1 比 1 混合好，控制 55~60℃ 通入足够的 H₂S，冷后析出结晶，滤出，产率 70%，熔点 110~113℃。母液可继续使用。

另法：五硫化二磷和酰胺作用，生成硫代酰胺。



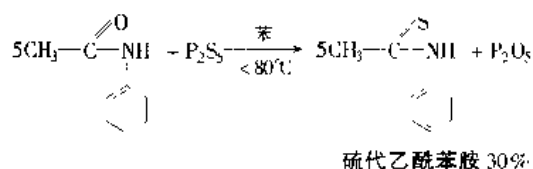
于 100L 不锈钢蒸发锅中加入 12kg（200mol）乙酰胺及 12kg（约 50mol）粉碎了的、含量 > 85% 的五硫化二磷，充分混匀。在不停地搅拌约 0.5h 左右再徐徐加热至 50℃，立即停止加热，开始反应，温度自行升至 70℃，反应物变为流体，约 40min 后温度停止上升；再徐徐加热至 80℃（但不得超过 90℃，否则有分解），于 80℃ 搅拌保温半小时，在反应物结块以前（如反应物结块，可以稍加热，使和蒸发锅的接触面熔化就取下来了），加入于外部用冰水冷却着的 12kg 碳酸氢钠及 12L 水配成的浆状物中，由于中和，放出大量 CO₂；由于加入的是热物料，会使反应液温度上升，但不得超过 35℃，充分搅拌使块状物崩解开，冷却下放置过夜。次日离心分离，得粗品 7~9kg，外观棕绿色（不锈钢有腐蚀）。

提取：15L 烧瓶中加入 5kg 上述粗品及 5L 甲醇，于 60℃ 水浴上加热溶解；加入 0.5kg 脱色炭，脱色过滤，滤液冰冷，得黄色粗品 1.2~1.5kg。母液在水浴加热、（50~55kPa）减压下回收甲醇，仍可得 1.8kg 粗品，这样提取就去掉了无机盐，每合成一批得粗产品 4.2~5.4kg（27%~30%）。

水重结晶：8L 水加热至 80℃，加入 7kg 提取过的粗品，脱色过滤，冰浴中过夜，次日滤出，得 6kg。

甲醇重结晶：8L 甲醇中加入 6kg 用水重结晶过的产品，加热溶解，脱色过滤，冰浴中过夜，次日滤出，得 3.5kg 产物。在烧瓶中、室温下真空干燥 30h，产品熔点 114~115℃。

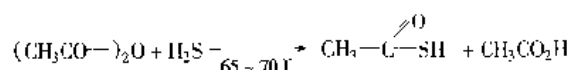
从起始原料到最后成品，每批得成品 2.0~3.0kg（14%~20%），熔点 114~115℃，质量达到分析纯级。



酸酐在碱催化下通入硫化氢也是通过碳四面体中间加成物，然后电负性大的基团退减下来，生成硫代羧酸和羧酸。乙酸酐是它的同系物中最容易反应的。

乙酸酐在少量苛性钠（或碳酸钠）存在下（很快生成乙酸钠），在 65 ~ 70℃ 通入 H_2S 能接近理论量，经过分馏得到硫代乙酸。

硫代乙酸 分子量 76.12，无色或淡黄色液体，具硫化物之特殊臭味，易溶于水，与醇、醚互溶。熔点 -17°C ，沸点 91.5°C ，相对密度 d^{20}_4 1.065，折射率 n^{20}_D 1.4630。



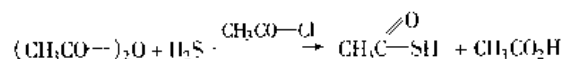
2L 三口烧瓶安装温度计、通气管及回流冷凝器，水浴。

烧瓶中加入 10g NaOH 及 1.02kg (10mol) 乙酸酐，维持 70 ~ 75℃ 向其中通入干燥的硫化氢（硫化氢经过两个硅胶干燥管），通气过程中，NaOH 成为乙酸钠而消失，反应逐渐变为粉红色，而后又变为桔红色，直至增重 300g（理论的 90%）。

次日，沸水加热，减压（13kPa）下蒸馏（除去乙酸、乙酸钠及未作用的乙酸酐），馏出物再 100cm 分馏柱分馏，收集 85 ~ 95℃ 馏分及 95 ~ 103℃ 馏分；后馏分再分馏，收集 85 ~ 95℃ 馏分，共得 85 ~ 95℃ 馏分 450g（含量 > 85%，产率 50%）。

重新分馏，收集 85 ~ 93℃ 馏分，含量为 90%。

另法：

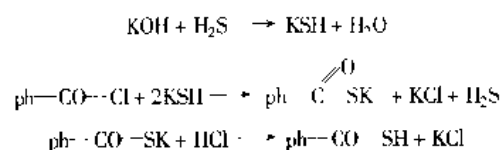


2.05kg (20mol) 乙酸酐及 40g 乙酰氯，从室温开始通入 H_2S ，如吸收得好，可尽快通入，反应物温度很快升至 45℃，继续通入 H_2S 使增重 538g（理论的 90%）。

加入 45g 乙酸钠以除去生成的氯化氢，分馏，收集 88 ~ 91.5℃ 馏分，得产品 960g（按 H_2S ，80%）。

苯甲酰氯与 NaHS 反应生成硫代苯甲酸，也是羰基加成。苯甲酰氯与乙醇中的 KHS 反应，因为硫在质子溶剂中 HS^- 解除溶剂化所需的能量较小，而 EtO^- 由于氧原子的电负性大，溶剂化的程度也大；故 HS^- 的亲核能力远远大于 EtO^- 和 HO^- ，况且 NaHS 的电离度较小（ $\text{EtONa} + \text{H}_2\text{S} \rightarrow \text{EtOH} + \text{NaHS}$ ）氧负离子的浓度很低，所以，在低温的反应产物主要是硫代，副反应也是硫加成产生的。

硫代苯甲酸 分子量 138.19，无色或淡黄色液体，熔点 24°C ，沸点 85 ~ 87℃（1.3kPa），折射率 n^{20}_D 1.6040。



2L 三口烧瓶配置分液漏斗、搅拌及近于瓶底的气体导入管。

烧瓶中加入 200g (3mol) 粒状 KOH 及 800ml 90% 乙醇，搅拌使溶，冷却及搅拌下通入 H_2S 至饱和，pH < 10。

反应物在冰浴中冷却, 保持 10 ~ 15℃ 搅拌着, 慢慢滴入 200g (1.4mol) 新蒸的苯甲酰氯^①, 加完后再搅拌 1h, 滤去 KCl 结晶, 并以 200ml 90% 乙醇冲洗, 滤液及洗涤液合并。氮气保护下、水浴加热, 减压蒸干。将硫代苯甲酸钾溶于 700ml 冰水中, 滤除不溶于水的苯甲醛缩硫代苯甲酸^②; 用 500ml 乙醚提取水溶液。水溶液用 18% 盐酸酸化, 用新蒸的乙醚提取二次, 每次用 500ml; 提取液合并, 水洗。无水硫酸钠干燥后回收乙醚, 剩余物在 N₂ 保护下减压分馏, 收集 85 ~ 87℃ (1.3kPa) 馏分, 得产品 120 ~ 150g (61% ~ 76%) n_D^{20} 1.6027。

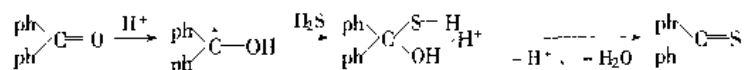
再蒸馏一次, 碘滴定含量 99.5%, n_D^{20} 1.6030。

附注

①② 如果用等物质的量的苯甲酰氯, 会生成相当多的苯甲醛缩二硫代苯甲酸。

硫化氢与羰基 C=O 加成, 经过碳四面体中间物, 然后电负性大的氧 (羟基) 带着- 对电子离去。如: 二苯甲酮在质子溶剂 (95% EtOH) 中, 用氯化氢为催化剂, 在冰冷的情况通入 H₂S, 得蓝色的二苯甲硫酮。

硫代二苯甲酮 分子量 189.29, 蓝色针晶, 微溶于乙醇, 易溶于苯和氯仿中。熔点 53 ~ 54℃, 沸点 174℃ (1.9kPa)。



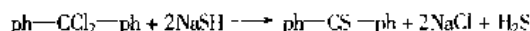
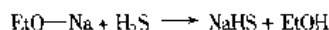
250ml 烧瓶中配置搅拌、两个插底的通气管及一出气口排空。

烧瓶中加入 25g (0.14mol) 二苯甲酮使溶于 125ml 95% 乙醇中。在冰盐浴中冷却、搅拌下通入氯化氢和硫化氢, 在 1h 内反应物变蓝 (已有产物生成) 继续通入 2h 后停止通 HCl; 继续在冰盐浴中保持低温、通入 H₂S 20h, 反应物变为紫色, 趁冷在干冰保护下滤出结晶, 得 23 ~ 25g 产物, 立即^①在真空干燥器中干燥。用 20ml 石油醚重结晶, 得长针晶 18 ~ 21g (66% ~ 77%), 熔点 53 ~ 54℃。

附注

① 如不立即干燥, 几小时内变为油状物。

另法:



150ml 无水乙醇中加入 4.6g (0.2mol) 金属钠, 向醇钠中通入干燥的硫化氢使饱和。

500ml 三口烧瓶安装搅拌、回流冷凝器及分液漏斗。

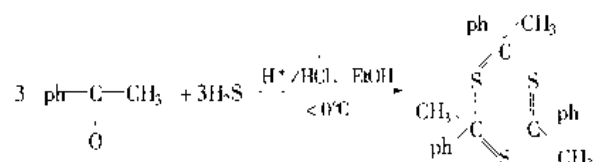
烧瓶中加入 25g (0.11mol) 二苯二氯甲烷, 通入干燥的 CO₂ 以清除空气, 搅拌下, 慢慢滴入上面配制的硫化钠溶液^①; 反应猛烈, 可用冷水冷却, 反应物变为深蓝色。冷后加入水, 用乙醚提取。氯化钙干燥后回收乙醚, 要尽可能避光和空气接触, 在 N₂ 保护下减压蒸馏, 收集 174℃/2kPa 馏分, 馏出物为蓝色油状物。如果够纯, 冷后即结晶。得粗品 10 ~ 12g。

精制: 用石油醚重结晶, 得产品 8.4 ~ 9.9g (42% ~ 50%) 熔点 53 ~ 54℃。

附注

① 由于 NaHS 能把硫酮还原, 生成二硫化物, 所以反应中必须保持 NaHS 为欠量, 如果把加料次序倒过来, 得到 70% 收率的二硫化物。

三聚硫代苯乙酮 分子量 408.65, 熔点 122℃。

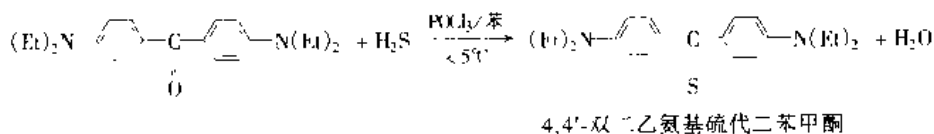


20g (0.167mol) 苯乙酮溶于 150ml 乙醇中，冰盐浴冷却至 0℃ 以下，保持 0℃ 以下、同时通入 HCl 和 H₂S (放热)，当氯化氢饱和后停止通入；而 H₂S 继续通入，总共 12~15h 次日滤出，用乙醇冲洗。

精制：粗品用混合溶剂丙酮-乙醇 (1 比 1) 重结晶，得产品 21g (87%)，熔点 121~122℃。

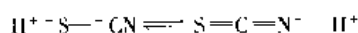
附注

当加热至熔点以上时，分解为单体。

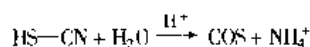


四、硫氰酸酯、异硫氰酸酯和硫代碳酰胺

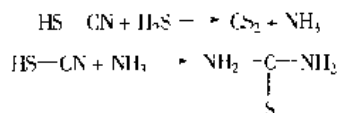
硫氰酸 HS—CN；当氰化钾（钠）与硫磺粉共煮则得到硫氰化钾（钠）。硫氰基负离子的硫和氮原子都可以提供电子对，是双负离子。由硫氰酸转变为异硫氰酸是可逆的，硫氰酸 HS—CN 比氰酸 HO—CN 的酸性更强。



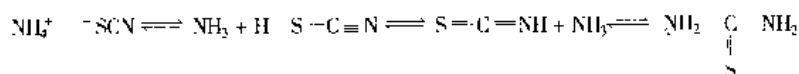
硫氰酸在稀无机酸中水解，生成硫代碳酸气和铵盐。



被 H₂S 分解生成二硫化碳和氨；与氨作用生成硫尿。亲核加成总是在碳原子上发生。



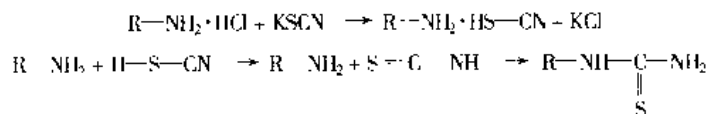
将硫氰酸铵加热至 170~180℃ 制得硫尿。



硫尿的 N-烃基衍生物

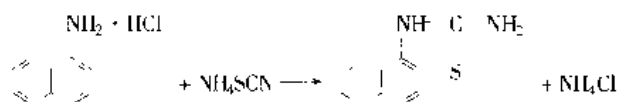
硫尿的 N-烃基衍生物可以从以下方法制取：①胺盐与硫氰化钾（钠）作用；②胺与二硫化碳作用；③黄酸酯的氨解。

1) 胺盐与硫氰酸盐作用 胺盐与硫氰酸盐在水溶液中反应，首先生成硫氰酸和胺，胺总是加成在异硫氰酸的碳原子上，得到硫尿的 N-烃基衍生物。反应中能生成微少二缩硫尿衍生物影响熔点。



硫氰酸不够稳定，在酸性条件下易水解，应该很慢地将 KSCN 加入到 1-萘胺盐酸盐溶液中去，KSCN 也应使用过量，为理论量的 1.2~1.5 倍。为了减少二缩硫尿衍生物应该将 1-萘胺盐酸盐加入到 NaSCN 溶液中去。

1-萘基硫脲 分子量 202, 白色结晶, 可溶于热乙醇, 剧毒、味苦, 熔点 198℃ (d)



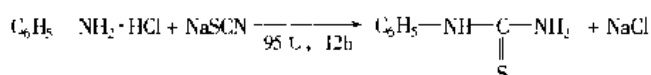
10L 三口烧瓶中加入 540g (3mol) 1-萘胺盐酸盐及 7L 水, 沸水浴加热至 95℃, 搅拌着、从分液漏斗逐渐加入 470g (6mol) 硫氰化铵 (或 NaSCN、KSCN) 溶于 700ml 水的溶液, 于 12h 可以加完。冷后滤出, 水洗, 干后得粗品 450g (74%), 熔点 185℃ (d)^①。用 20 倍乙醇重结晶, 得产品 250g, 熔点 188~191℃ (d); 母液回收 3/4 乙醇, 得粗品 170g, 熔点 189~191℃ (d), 共得 420g (69%)。

以上产品再用乙醇精制一次, 得 285g, 熔点 194~196℃ (d)。

附注

① 测熔点温度有部分分解为异硫氰酸 1-萘酯。

N-苯基硫脲 分子量 152.22, 白色针晶, 可溶于 17 倍沸水或 3 倍沸乙醇, 熔点 153~154℃ (d)。



1L 三口烧瓶中加入 160g (2mol) 硫氰化钠溶于 160ml 水的溶液, 搅拌着、慢慢加入如下配制的热溶液, 93g (1mol) 苯胺及 100ml d 1.19 盐酸的浆状物及溶液。一经加入就立即析出苯基硫脲结晶, 于沸水浴保温搅拌 16h^①。冷后滤出结晶, 水洗, 乙醇浸洗, 风干后得 130~140g (86%~93%)。

精制: 用 25 倍沸水重结晶, 精制的收率 70%, 得 91~98g, 熔点 148~150℃, 针状结晶 (去掉相当一部分水不溶物质——二苯硫脲)。

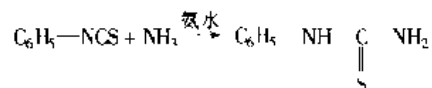
再精制一次熔点 149~151℃, 又精制第三次熔点 151~151.5℃^②。

附注

① 在回流冷凝器下加热以防水分挥发, 反应 3h 左右开始在结晶析出, 12h 以后结晶不再增多。开始出现的油状物 (苯胺) 也已消失, 再延长 3h。

② 连续精制三次也未能达到分析纯级熔点 153~155℃; 此熔点之测定方法为按分析纯级——143℃放入测定器中, 每分钟升温 1℃, 实测为 151.4~152℃ (合格化学纯级熔点 151~153℃)。但是, 如果按化学纯级标准测定熔点, 在 141℃放入, 每分钟升温 1℃, 由于加热时间比按分析纯级测定多加热 2min, 其熔点就是 150.7~152℃就不合格了。熔化后重新测定熔点为 140℃, 由此可见由于变热的分解速度; 故应按分解点测试 (每分钟升温 3℃)。

另法为: 异硫氰酸酯和胺 (或氨) 的加成几乎是定量的, 异硫氰酸酯与过量的浓氨水一起搅拌至异硫氰酸酯基本消失或析出烃基硫脲结晶。



10L 烧瓶中加入 2.7kg (20mol) 异硫氰酸苯酯及 5L 20% (工业) 氨水, 水浴保持 60~70℃通入氨气至饱和, 油状异硫氰酸苯酯逐渐变成结晶。冷后滤出, 母液中尚有未反应的异硫氰酸苯酯, 约回收 500g (使用搅拌和延长反应时间以充分反应, 可提高一次的转化率)。粗品用冷乙醇冲洗一次, 滤干得 2.1kg (按投入苯酯计 69%; 减去回收的苯酯计算产率为 85%) 产物。熔点 145~147℃。

精制: 用 4V/W 乙醇重结晶 (收率 70%), 熔点 150~152℃^③。

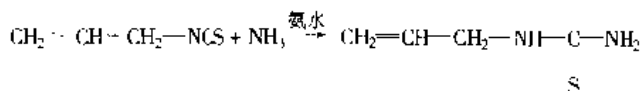
再如上精制一次, 得产品熔点 153~154℃。

附注

① 产品的3%的沸水溶解试验是全溶的，但是有荧光和不溶物；可能是进一步加成的产物，必须进一步精制；必要时用沸水重结晶。

异硫氰酸丙烯酯和 NH_3 作用（通入氨）得到内烯基硫脲，用许多种溶剂精制的产品熔点均为 $71 \sim 72^\circ\text{C}$ ；只有用苯重结晶的熔点才达到 78°C ，但在苯中的溶解度甚小。

丙烯基硫脲 分子量 116.19，可溶于冷水及乙醇，熔点 78.4°C ($71 \sim 72^\circ$)。



10L 三口烧瓶配置回流冷凝器（上口用皮管导远或用酸水吸收）、分液漏斗、氨气导入管及温度计。

烧瓶中加入 3L 20% 氨水，通着氨气并同时从分液漏斗加入 1kg 粗品异硫氰酸丙烯酯，反应放热^①，用热水浴控制反应温度为 $75 \sim 85^\circ\text{C}$ 之间，于 2h 左右再加入 3.5kg（总共 4.5kg，约 45mol）异硫氰酸丙烯酯，继续通氨至饱和，成均匀溶液。冷后在冰浴中放置过夜；次日滤出，用冰冷的乙醇冲洗一次，风干后得淡黄色结晶 2.5 ~ 3.0kg（48% ~ 57%），熔点 $68 \sim 70^\circ\text{C}$ 。

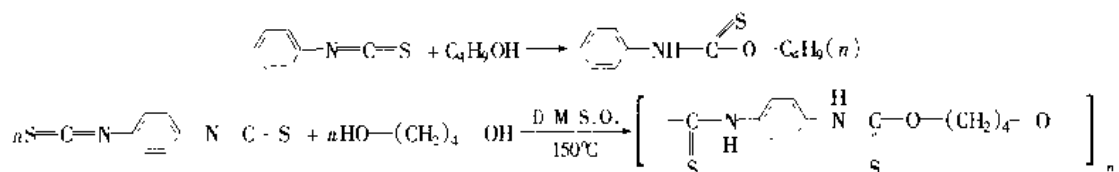
精制：用等质量的乙醇重结晶（搅动下冷却，再冰冷），次日滤出，以冷乙醇冲洗一次，干后得产品 1.7 ~ 2.1kg，熔点 $70 \sim 72^\circ\text{C}$ ^②。

附注

① 放热相当大，一下子加入 1L 异硫氰酸丙烯酯，可以使反应物温度上升 10°C 以上。通氨的速度以能吸收为准。

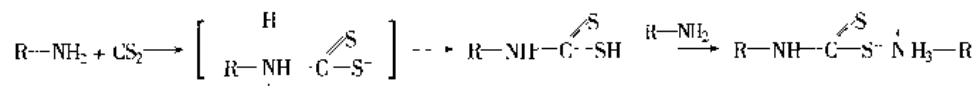
② 国外化学试剂的规格，熔点都是 $70 \sim 72^\circ\text{C}$ 。只有用苯重结晶（溶解度 1.5%），熔点可达 $77.8 \sim 78.2^\circ\text{C}$ ；其他溶剂无效果。如果把反应温度降至 $55 \sim 65^\circ\text{C}$ ，产率会高些。应考虑母液重复使用。

作为异硫氰酸酯的加成反应，和醇在较高温度制得氨基硫代甲酸酯；二异硫氰酸酯和二元醇加成可制得聚酯。如：



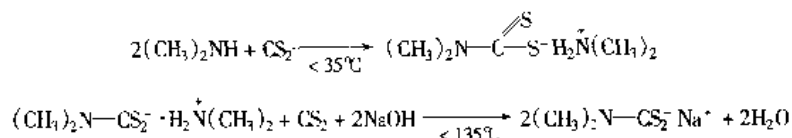
2) 二硫化碳和胺作用 二硫化碳为无色重质液体，有毒；分子间有缔合，沸点： 46.3°C ；气体 $\geq 100^\circ\text{C}$ 可自燃，在空气中被氧化。

二硫化碳的碳原子带有部分正电荷，胺的氮原子有未共用电子对，在 0°C 以下就能反应，生成氨基二硫代甲酸铵盐。



可转换成其他盐，如：钠盐、锌盐、铜盐等。

二甲氨基二硫代甲酸钠 分子量 179.23，白色片晶，含 2 分子水，遇酸分解出 CS_2 。



300L 容积的开口搪瓷反应罐，安装机搅拌，硬塑料罐盖，两个 20L 高位瓶供加料用^①。

用 1# 高位下口瓶将 120kg 含 40kg（888mol）二甲胺的乙醇溶液加入至反应罐中。先输入

冷水冷却、开动搅拌,控制 35℃以下^①,从 2# 高位瓶慢慢加入 67.5kg (888mol) 二硫化碳(先加入约 10kg≈8L);同步从 1# 高位瓶慢慢加入 71.5kg 50% (889mol) 苛性钠溶液,随时检查反应物 pH 应 < 8;并随时用硬塑料铲铲除壁上的结晶,必要时要停下来铲动罐底下的结晶块^②,约 5h 可以加完。加完后,停止搅拌,必须把结晶块弄碎、搅拌,控制最后的 pH≈9,停止搅拌,放置过夜。次日,在 φ800mm 离心机上脱除母液^③,用 2×10L 丙酮冲洗,脱尽溶剂,得湿品 99~106kg,于 50℃以下干燥,得产品 98~105kg (61%~66%) 含量 > 99%。

附注

① 两个下口瓶标上 1# 和 2#,二甲胺乙醇溶液和苛性钠溶液共用 1# 瓶;2# 瓶单独供加二硫化碳使用。

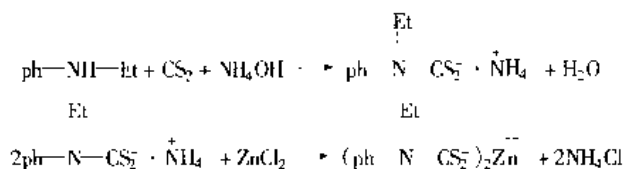
② 开始时为了减少二甲胺挥发,应控制在 25℃左右

③ 如果使用部分母液可减少或避免结晶结块

④ 母液的处理。每批母液的组分大致如下:水 38kg,苛性钠 0.2~0.5kg;乙醇 75~76kg;二甲氨基二硫代甲酸钠 55~58kg。

常压蒸发至 1/2 体积或者更小,冷后分离母液,再水重结晶,得到同样质量的产品,含量 > 99%。

N,N'-二乙基二苯基二硫代氨基甲酸锌(二-苯乙氨基二硫代甲酸锌,促进剂 PX) 分子量 457.97。



于 1m³ 搪瓷反应罐中加入 630L 蒸馏水,开动搅拌,从高位瓶加入 150L (折 140kg, 1.98kmol)^① 24% 的氨水,这样就配制出了 4.0%~4.2% 的稀氨水。开启冷冻,搅拌下加入 1kg 优质洗衣粉,再搅拌 15min 后从高位瓶加入 45kg (47L 0.37kmol)^② N-乙基苯胺。搅拌 15min 后,控制 11~18℃、于 15min 左右从高位瓶慢慢加入 28.5L (36kg 0.474kmol) 二硫化碳^③;维持反应温度 15℃左右继续搅拌 18h^④,静置 4h,让未反应的二硫化碳沉下,小心将油层(二硫化碳)放出分净。这样就制得了苯乙氨基二硫代甲酸铵溶液。

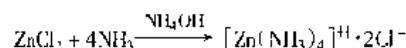
附注

① 氨水的用量超过理论量的 4 倍,以保证复分解时不析出无机锌沉淀,同时也促进了第一步的反应。

②、③ 二硫化碳超过理论量的 27%,过量的 CS₂ 可以从水反应液中携提取出颜色、未反应的 N-乙基苯胺也随 CS₂ 沉下,便于分离

④ 反应时间和反应温度相关,反应温度高,反应的完全,剩下的“油”就少(提不尽颜色和 N-乙基苯胺),反应液的颜色深,当复分解为锌盐时,所有的颜色随同产品一起沉出,使产品外观带有颜色。

配制锌氨络离子(溶液)。



200L 容积土缸中加入 32L 蒸馏水,再加入 75kg (80L 1.06kmol) 24% 的氨水,搅匀后,慢慢加入 29kg (0.212kmol) 无水氯化锌(反应放热,控制 50℃以下加入)。溶解后加入 0.5kg 脱色炭,用滤棒过滤,放置于 150L 容积的塑料桶中备用(锌氨溶液过量 12%,总体积约 116L)。

有时放置过夜出现白色絮状物,可能是氨丢失之故,因为氨过量并不太多。

复分解——双-苯乙氨基二硫代甲酸锌盐。

用固定尺寸(离罐底 30cm)的插底管将 N-乙基苯胺二硫代甲酸铵溶液移入到另一个 1m³ 的搪瓷反应罐中(用固定尺寸的插底管可以避免将机械杂质混入)。搅拌着、撒开加入 1kg 保险粉,搅拌半小时以后将锌氨溶液从高位罐于 2h 以上^① 的时间慢慢加入,产品立即析出;当加

入全部锌氨溶液的 80% (90L) 开始做中间控制^②, 直至取样滤清后加入锌氨溶液, 只允许出现微弱的浑浊为止。再搅拌 10min 即可出料、脱水。每一批共用 4~5 车, 在脱水不太干、未出裂纹以前用蒸馏水淋洗, 每车脱水要用 50L 蒸馏水淋洗, 最后甩干, 于 70℃ 以下烘干 (约 20h) 得 80~90kg (82%~92%)^③。

附注

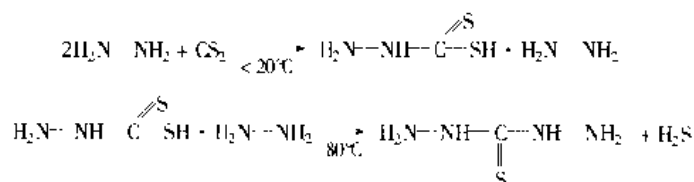
① 锌氨溶液加得越慢, 4 不容易结块、颗粒和质量才均匀; 如果加得太快就可能使析出的产品结块, 不利于干燥和洗涤。

② 中间控制: 取约 50ml 反应液滤清后, 取 10ml, 加入 2ml 锌氨溶液, 只允许出现微弱的浑浊; 另取 10ml 清液, 加 2ml N-乙基苯胺基二硫代甲酸铵, 不应产生浑浊, 两种对照试验合格后方可出料。

③ 理论产量 97.3kg。

氨基二硫代甲酸铵盐加热至 95~110℃ 即可脱去 H_2S 生成硫尿衍生物, 加成的反应速度和胺的亲核性有直接关系。

硫代卡巴肼 (1,3-二氨基硫尿) 分子量 106.06, 白色结晶, 易溶于热水, 熔点 170℃ (d)。



10L 三口烧瓶中加入 3.0kg (50%, 30mol) 水合肼及 3L 水, 冰冷至 10℃ 左右, 搅拌着、慢慢加入 1.06kg (14mol) 二硫化碳; 不久即析出大量白色结晶, 约 3h 可以加完, 继续搅拌 2h。开始加热, 至 50℃ 结晶全溶; 至 80℃ 有大量的 H_2S 放出 (有时反应很猛), 继续搅拌下于沸水浴保温 4~5h^①, 待 H_2S 放出很少以后放冷。滤出结晶^②, 冷水浸洗一次, 再冲洗一次, 干后得粗品 650g (49%), 熔点 166~170℃ (d)^③。

精制: 4.5L 沸水中加入上述粗品 650g, 加入 50g 脱色炭, 煮沸 10min 滤清后冷却, 冷后滤出, 干后得产品 580g, 熔点 170℃ (d)。

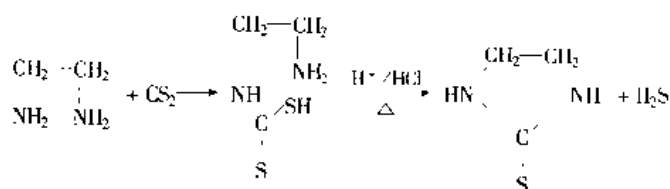
附注

① 反应初为淡绿色, 后来变为桔黄色溶液。

② 母液浓缩至 1/2 体积, 冷后滤出黄色结晶, 得 300g 硫磺, 熔点 116~120℃。

③ 分解点, 分解很快, 并未见到熔化物。

2-咪唑啉硫酮 (乙烯基硫尿) 分子量 102.16, 可溶于冷水 (2%, 30℃) 及热乙醇, 熔点 202~203℃。



10L 三口烧瓶安装搅拌、温度计、分液漏斗及回流冷凝器。

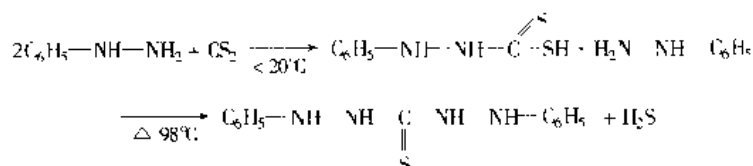
烧瓶中加入 1.72kg (70% 约 20mol) 乙二胺、2.6L 乙醇及 2.6L 水, 搅拌着、慢慢加入 1.67kg (22mol) 二硫化碳 (先加入约 1/4, 反应物温度上升至 40℃, 维持 45℃ 以下慢慢加入其余的二硫化碳), 加料不久即有铵盐结晶析出; 加完后再搅拌 0.5h。开始于沸水浴上加热 1~2h 后有 H_2S 放出, 加入 160ml 浓盐酸, 继续加热至很少 H_2S 放出为止 (约 6h), 冷后滤出结晶, 得粗品 1.7kg (80%)^{①②}。

精制：以上粗品溶于三倍沸水中，脱色过滤，冷后滤出，干后得产品 1.3kg (61%)，熔点 198~202℃。

附注

1) 加热时间不够，反应不完全，粗品中含有相当多的未反应的铵盐，粗品的熔点也比较高些，在精制时加热点沸可以得到部分补充。

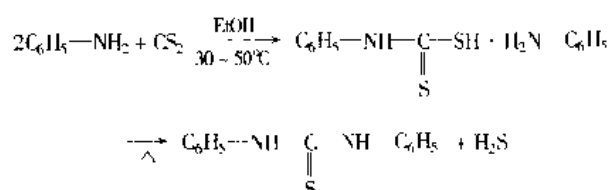
二苯硫代卡贝松(二苯硫代碳酰二胍) 分子量 258.34，不溶于水、溶于乙醇，熔点 150℃ (d)。



10L 三口烧瓶安装搅拌、温度计、分液漏斗、回流冷凝器及水浴

烧瓶中加入 2.2kg (20mol) 新蒸的苯胍、8L 甲苯，搅拌下冷却至 10℃ 左右。搅拌着，以比较快的速度加入 1.0kg (13mol) 二硫化碳，10min 后即有大量结晶析出，反应物变得很稠。继续搅拌 1h，然后开始加热(反应物为浅绿色)约 1~2h 即溶，放出 H₂S，继续加热、搅拌又开始析出结晶，加热不得超过 98℃；2h 后硫化氢放出减少，反应物变为黄色，再加热搅拌 1h。冷后滤出，以甲苯浸洗一次，再用乙醇洗一次，风干后得产品 1.4kg (54%) 熔点 137℃ (d)。

1,3-二苯硫尿 分子量 228.31，白色片晶，溶于乙醇，熔点 154℃。



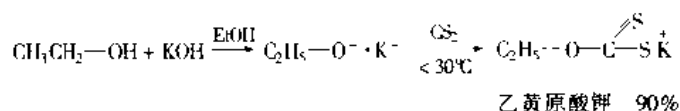
10L 三口烧瓶安装搅拌、回流冷凝器、温度计及分液漏斗，水浴供冷却及加热用。

烧瓶中加入 2.8kg (30mol) 苯胺、3L 乙醇及 2L 水，搅拌着、慢慢加入 1.15kg (15mol) 二硫化碳(先加入 1/4，待反应物温度上升至 40℃ 以后，保持 45℃ 以下再慢慢加入其余的二硫化碳)，加完后再搅拌 1h。

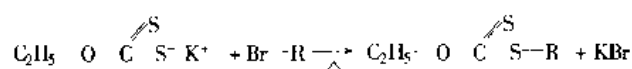
于沸水浴上加热至很少 H₂S 放出为止，冷后滤出，水浸洗，稀盐酸洗，水洗，再乙醇洗。熔点 146~150℃。

精制：用乙醇重结晶，熔点：151~152℃。

3) 黄原酸盐、黄原酸酯及其胺解 黄原酸盐的制法是烷氧基负离子与二硫化碳加成，如下式：

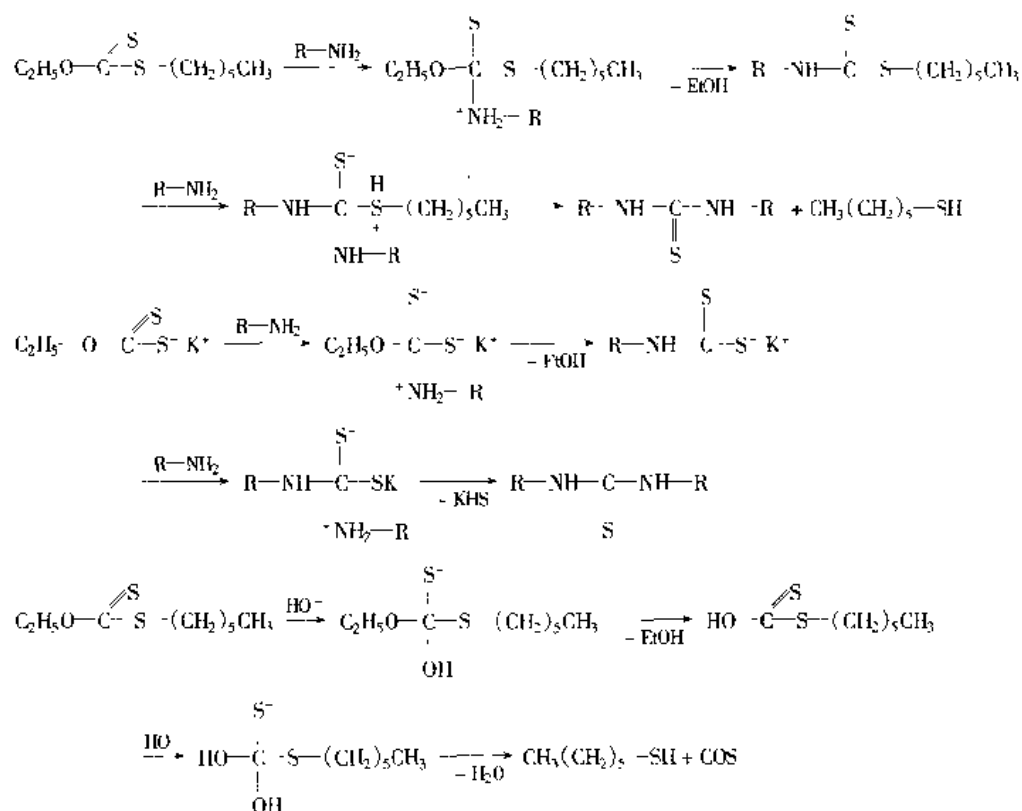


黄原酸盐的硫负离子具有很强的亲核性，它与卤烃(如溴乙烷)在室温就开始反应，得到黄原酸酯；通常使用乙黄原酸钾(或钠盐)。

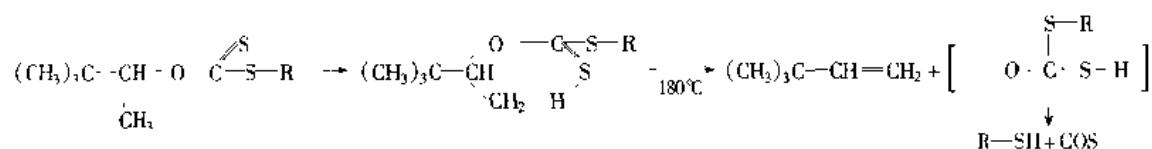


黄原酸酯的胺解和羧酸酯的氨解有某些相似。和碳酸酯比较，黄原酸酯是硫代碳酸酯；当进行胺解时，首先脱去一氧醇，进而再脱去硫醇，得到硫尿的衍生物。如为制取硫尿衍生

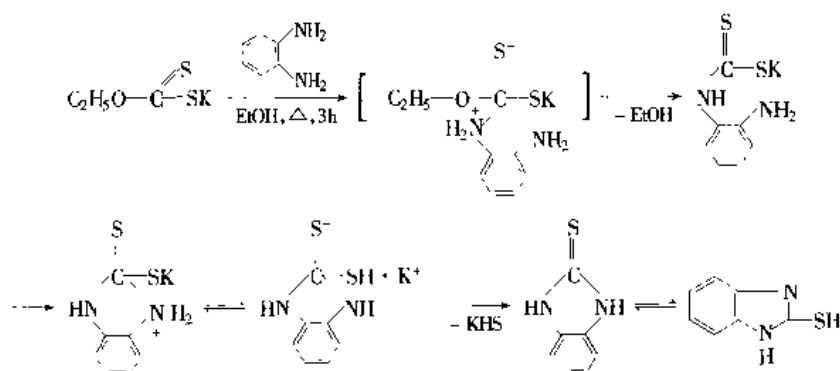
物，可不必制成黄原酸酯，直接使用黄原酸盐即可，如：2-巯基苯并咪唑。如为了制取硫醇，用苛性钠水解黄原酸酯，如：正己硫醇。



黄原酸酯仅仅由于加热即可发生热消除反应——热分解，是分子内进行的顺式消除，产物是硫醇和支链较多的烯烃及硫代碳酸气（COS）。



2-巯基苯并咪唑 分子量 150.20，溶于乙醇，熔点 304℃，与 NaOH 成盐。



32.4g (0.3mol) 邻苯二胺、52.8g (0.33mol) 乙黄原酸钾，300ml 乙醇及 45ml 水一起回流 3h，稍冷，加入 12g 脱色炭，再回流 10min，脱色过滤。滤液加热至 70℃，加入 300ml 热水，用稀乙酸酸化。冷后滤出，水洗，40℃干燥过夜，得产品 37.8~39g (84%~86.5%)，熔点 303~304℃。

五、硫 酚

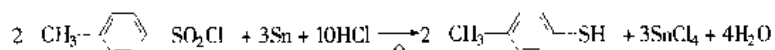
硫酚有特殊的气味，易被空气或其他氧化物氧化成二硫化物及进一步氧化，所以保存时应该密封和充氮。

硫酚可以通过下列方法制取：①磺酰氯的还原；②芳重氮基的硫取代；③芳卤原子的取代；④二硫化物的还原。

1. 磺酰氯用金属还原

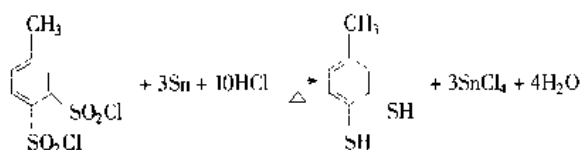
磺酰氯用金属还原，反应过程和硝基的在质子溶液中用金属还原的方法相似。反应是相当猛烈的，能得到相当好的产率。纯锡并不一定好，含有1%~2%锌杂质的锡也很好。为了便于反应，把锡制成苔状和酰氯混合好，通常锡要过量5~6倍，然后加入或一次加入比投入锡用量计算稍多一些的浓盐酸，加热过程中通常有一瞬时的猛烈反应，猛烈反应过后，反应已经完全，再回流保温若干时间而后，水蒸气蒸馏或作其他分离。反应中没有瞬时反应的，产率则相当低。

对甲苯硫酚 分子量 124.22，无色或淡黄色低熔点结晶，不溶于水，与醇、醚、苯互溶；熔点 44℃，沸点 195℃，67.6℃ (1.3kPa)。



15L 烧瓶中加入 500g (约 2.5mol) 对甲苯磺酰氯及 2kg (17mol) 苔状锡相混，先加入 4L 浓盐酸于文火上加热，保持微沸 5h 左右，再加入 3L 浓盐酸，再回流 6h，水蒸气蒸馏，馏出的油状物几乎能立即结晶，滤出，风干后得 280g (90%) 产物。

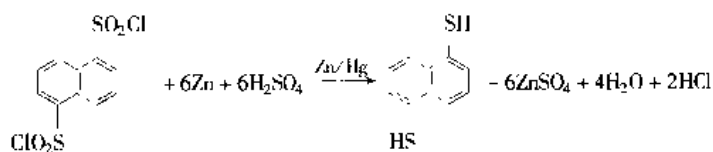
甲苯-3,4-二硫酚 分子量 156.28，不溶于水，易溶于乙醇，熔点 > 31℃，沸点 268℃。



10L 烧瓶中加入 1.4kg 苔状锡及 180g (0.6mol) 甲苯-3,4-二磺酰氯，混合好，加入 4L 浓盐酸，沸水浴上在回流冷凝器下加热，有瞬时反应，立即浮出油状产物。分出油层得 70g (75%) 产物或直接水蒸气蒸馏，馏出物几乎能立即结晶 (在冬季)。滤出，真空干燥后，在氮气保护下减压蒸馏，得到几乎无色的产品，含量 > 99%，凝固点 > 30℃，稀 NaOH 溶解试验合格。氮气保护下封存。

粗粒度的锌粉是很好的还原剂，由于锌粉与酸作用迅速，所以要求在相当低的温度 (0~5℃) 逐渐加入锌粉，在低温反应若干时间，然后升至室温，最后加热回流使锌粉作用完。锌粉比理论量多用 60%，稀硫酸也只近于与锌粉作用的理论量。反应中有瞬时反应才能得到良好的产率，但给操作带来不便。为使反应平和地进行，最好的方法是在冰乙酸中使酰氯和锌粉、氯化氢反应，即使使用浓盐酸 *d* 1.18~1.19，反应带入部分水，酰氯的水解也不大严重，如从甲苯-3,4-二磺酰氯还原制取甲苯二硫酚。

1,5-萘二硫酚 分子量 192.81，熔点 119℃ (120~121℃)，



2L 三口烧瓶配置机械搅拌及回流冷凝器。

烧瓶中加入 600g 33% (2mol) H_2SO_4 , 搅拌着、慢慢加入 20g (0.06mol) 1,5-萘二酰氯及 100g (1.5mol) 15% Hg-Zn 粉, 搅拌下加热使微沸 6h, 放置过夜, 次日滤出, 先用乙醚提取水溶液再提出滤渣, 共提取 3 次, 提取液合并 (二硫化物不溶) 回收乙醚至剩 50ml, 冷后过滤, 进一步蒸发至 10ml, 冷后滤出结晶, 得产品 7.1~9.1g (60%~77%) 熔点 119~121℃。

精制: 高真空升华, 然后用稀 NaOH 溶解, 盐酸沉出, 熔点可达 120~121℃。

2. 芳香族重氮基的硫取代

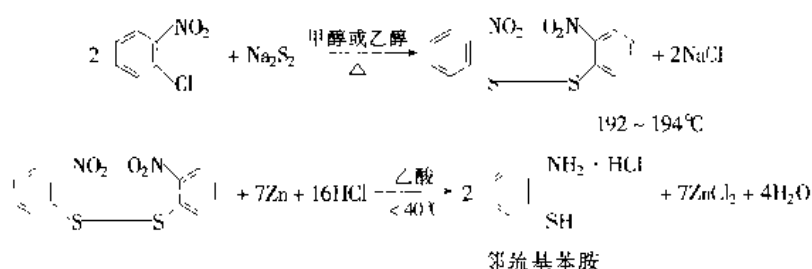
用乙黄原酸钾或硫化钠处理不同的芳香族重氮盐, 然后用碱水解乙黄原酸酯。虽然有不少是成功的; 但也有的发生猛烈爆炸的危险

3. 二硫化物的还原

二硫化物可以在冰乙酸中用锌粉还原; 或者通入氯化氢、或者加入浓盐酸作用于锌粉; 回收乙酸后再作处理, 如邻巯基苯胺。如果是可溶于水的, 如: 二硫化-2,2'-双苯甲酸, 其钠盐水溶液用保险粉 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (低亚硫酸钠) 还原, 得到硫代水杨酸 (2-巯基苯甲酸)

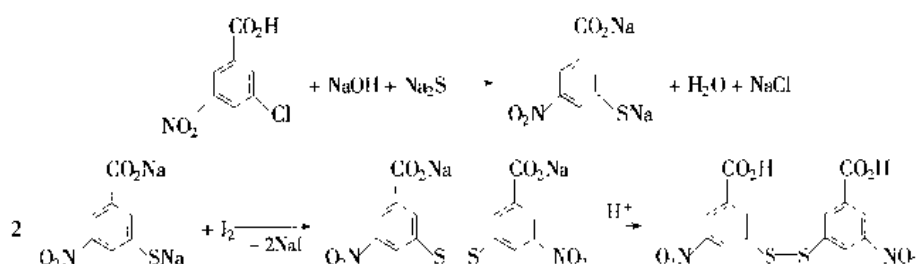
4. 芳卤原子的硫取代

芳族卤化物受硝基拉电子的影响卤原子是很活泼的, Na_2S_2 两个相近的有自由电子对的硫负离子有更大的亲核性, 它可以在比较低的温度 (100~120℃) 完成取代。首先是取代氯; 其后才是还原硝基。在这里, 硝基的还原比氯的 S 取代更慢, 因为硫化钠是强亲核试剂。作为还原剂则是相当弱的。



受两个拉电子基的影响, 即使在间位的氯原子相应碳原子有相当大的有效正电荷, 如: 3-氯-5-硝基苯甲酸钠的水溶液和理论量的硫化钠在 50℃ 左右就能顺利完成取代, 得到相应的硫酚钠。取代以后, 芳核上的 S^- , 因为受两个拉电子的影响, 它的亲核性比起硫化钠来是弱多了, 况且由于立体的原因, 不能形成过渡态, 所以反应只停留在硫酚的阶段。

3,3'-双硫代-5,5-二硝基双苯甲酸 分子量 396.36



201g (1mol) 3-氯-5-硝基苯甲酸溶于含有 40g (1mol) 苛性钠的 1.5L 水中, 滤清、保持 45~50℃ 搅拌下滴入 240g (1mol) 结晶硫化钠 $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ 溶于 500ml 水的溶液, 加完后再保温搅拌 3h。

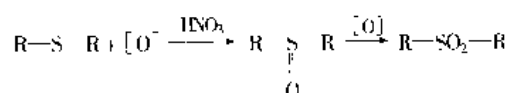
向上面反应物中慢慢滴入碘液 ($\text{I}_2\text{-KI}$), 氧化至出现对淀粉试纸出现持久的蓝色, 或溶液中出现碘的颜色。半小时后用盐酸酸化, 析出夹杂有硫磺的粗品。再酸碱沉淀一次以去掉硫磺; 风干后用 7V/W 冰乙酸重结晶, 干后得产品 100g (51%) 熔点 237℃。

六、砜和亚砜

砜和亚砜一般为无色结晶，除二甲基亚砜、二乙基亚砜能溶于水外，其他则随分子量增大而变得难溶于水或不溶于水。

芳族的砜是磺化的副产物，如二苯砜。将 SO_3 气体导入至无水苯中；在 80°C 反应，得到苯磺酸外，有按 SO_3 计算 8% 生成了二苯砜。如在 $30 \sim 40^\circ\text{C}$ 反应，二苯砜只占 4%。在生成砜的同时有水生成，水与 SO_3 生成 H_2SO_4 ，它磺化又有水生成；无论如何，生成砜放出的水不会消失（同时作蒸馏可移去水）。所以，只能生成一定比例的砜，大量的主要则发生磺化。亚砜和砜的主要制法是从硫醚氧化；芳族的砜很容易从磺酰氯（ AlCl_3 参与下）制取。

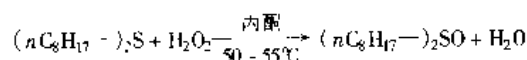
硫醚用缓和的氧化剂（如稀硝酸）氧化得到亚砜，进一步氧化得到砜。



在丙酮或冰乙酸中用双氧水氧化有很大优越性，可以几乎定量地将硫醚氧化成亚砜或砜，反应缓和，容易控制。此方法主要用于制备亚砜。

硫醇用双氧水氧化最后得到磺酸。

二正辛基亚砜 分子量 274.5，不溶于水，易溶于乙醇，熔点 74°C



5L 三口烧瓶安装机械搅拌、温度计、分液漏斗及回流冷凝器，外部用水浴。烧瓶中加入 1.2L 丙酮及 475g (1.84mol) 二辛基硫醚。搅拌下加热至沸，于 1h 左右从分液漏斗滴入 210ml (30% 1.84mol) 双氧水（双氧水加入后反应物变浑），加完后在搅拌下回流 2h。反应物变清表示反应基本完成（1h 即变清），趁热倾入于 2L 烧杯中，冷后析出大量结晶，冰冷过夜，次日滤出^①，风干后得 420g (85%) 产物。

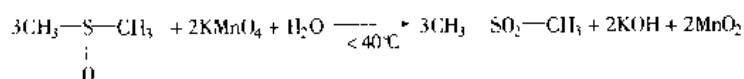
精制：为了除去未反应的硫醚，可能氧化过头的砜及不溶物质，用 1.5V/W 的丙酮或苯重结晶^①，产品用冷苯冲洗一次，精制的收率 80%。熔点 $72 \sim 74^\circ\text{C}$ 。

附注

① 有硫醚滤下来（粗品中也包含少量硫醚）可重新用于氧化（约 10%）精制的丙酮母液与回收的母液及硫醚重新用于合成，产率可达 >95%。

用 KMnO_4 氧化硫醚的最终产物是砜；氧化温度一般为 $40 \sim 70^\circ\text{C}$ ，在水悬浮液中进行，氧化的终点是反应物出现持久的紫色。用乙醇还原掉微过量的 KMnO_4 ；然后用乙醇或苯提取以分离出 MnO_2 得到产品；也可以从业砜氧化得到砜。

二甲砜 分子量 94.13，无色柱晶，易溶于水及乙醇中，熔点 110°C ，沸点 238°C ，相对密度 d_4^{110} 1.1702。



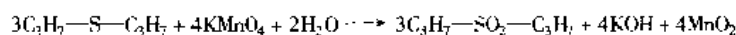
20L 搪瓷桶中加入 10L 水，用水冷却控制 $<40^\circ\text{C}$ 、搅拌着（注意，要搅桶底，不要让高锰酸钾沉下，以防局部放热过大）交替加入 1.61kg (21mol) 二甲基亚砜及 2.82kg (18mol) 高锰酸钾，加完后再搅拌 40min，最后应保持反应为淡紫色，放置过夜。

次日，加入 40ml 乙醇，水浴加热，搅拌使紫色褪去，趁热过滤，滤渣用热水浸洗二次。

洗液与滤液合并。调整 $\text{pH} \approx 7$ ，减压蒸发至干，用苯提取 5 次，每次用 5L，回收苯后得粗品，常压蒸馏，得 1.2kg (60%) 产物。

精制：1.2kg 产品溶于 1L 热水中，脱色过滤，冷后滤出，风干得 840g 产物，母液可回收 300g 粗品。

二丙砜 分子量 150.24，微溶于水、易溶于乙醇，熔点 $29.5 \sim 30.5^\circ\text{C}$ ，相对密度 d_4^{20} 1.0278，折射率 n_D^{30} 1.4456。



10L 三口烧瓶配置机械搅拌，温度计及水浴。

烧瓶中加入 1.2kg (10mol) 二丙硫醚及 5L 水，水浴加热至 $60 \sim 70^\circ\text{C}$ ，维持此温度（放热！）3h 左右，搅拌着、慢慢加入 2.24kg (14.1mol) KMnO_4 ；加完后再搅拌 2h，反应物仍有紫色。加乙醇将紫色褪去，趁热过滤，滤渣用热乙醇冲洗^①，滤液冰冷过夜。次日滤出，干后得粗品 1.0kg (70%) 母液蒸发回收。

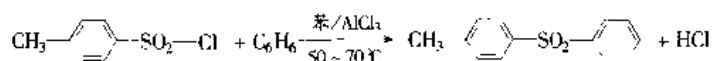
以上粗品溶于 4.5L 20% 乙醇中，加入 150g 脱色炭充分搅拌，放冷至 40°C 过滤，冰冷过夜，次日滤出，干后得产品 400g，凝固点 $> 25^\circ\text{C}$ ；母液蒸发至 1/2 体积，冷后仍可得产品 200g，凝固点 26°C 。

附注

① 乙醇洗液蒸掉乙醇与滤液合并。

从芳磺酰氯、脂磺酰氯使用理论量的无水三氯化铝和芳烃作用，以制取芳基的砜。能得到很好的产率。

4-甲基二苯砜 分子量 232.30，易溶于苯，熔点 $127 \sim 128^\circ\text{C}$ (124.5)。



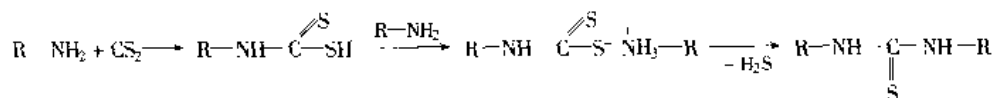
400ml 容积的锥形瓶中加入 100ml 无水苯及 27g (0.2mol) 三氯化铝，加热至 50°C 。摇动下慢慢加入 38g (0.2mol) 对甲苯磺酰氯，放出大量 HCl，反应温度不要超过 60°C 。加完后，待 HCl 停止放出后，加热使回流片刻，稍冷，倾入于 200ml 冷水中，充分搅拌使络合物完全分解，苯层变为很浅的黄色。水浴回收苯，冷后滤出，得产品 43g (93%)。

七、其他硫化物

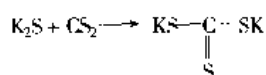
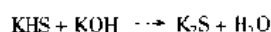
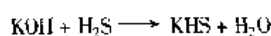
1. 与二硫化碳加成

二硫化碳的碳原子有部分正电荷，可以与许多负离子或有未共用电子对的如：有机胺、有机磷等化合物作用，或加成、或生成络合物。

有机伯、仲胺和二硫化碳的加成以制取氨基二硫代甲酸铵（及其他盐）或硫尿衍生物。



三硫代碳二甘醇酸 分子量 226.26，黄色结晶，可溶于水。

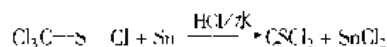


① 分馏过程中未出现 氯化硫 $\text{Cl}-\text{S}-\text{S}-\text{Cl}$ 的稳定沸程, 少量 S_2Cl_2 是在分馏过程中生成的。

② 按 CS_2 计为理论产率的 66%; 按通入 Cl_2 计算, 产率为 90%; 如果通入 2.8kg 氯气, 其产率为 88%。

从蒸馏中各馏分的外观看, 也符合; 开始馏出物为 氯化硫 (橘红色); 中间馏分为黄红色; 产物中含少量 一氯化硫, 故为橙色。如果用水洗涤处理, 洗掉 S_2Cl_2 后为黄色液体, 产量为 1.66kg。

2) 硫代光气



80L 容积的四口陶瓷计算罐

安装两支 1000mm 球形冷凝器作蒸馏用; 另安两支插近底的加料管供加盐酸及三氯甲基硫基氯之用; 再接一支温度计; 下口供通蒸汽加热及最后卸出氯化亚锡溶液; 液位计的下口安装节门以随时放出氯化亚锡溶液。

陶瓷罐中放入 43kg 厚 1.5~2.0mm 的苔状锡 (或带状), 再加入 10L 20% 盐酸, 从下口通蒸汽加热至 85℃。开始从下口瓶慢慢于 5h 左右加入 43kg (约 26L) 三氯甲烷硫基氯^①, 与之同步、于 5h 左右从下口瓶加入 2×26L d 1.1 盐酸, 即加料速度控制 1 (V) 比 2 (V) 盐酸。加料反应控制 90~97℃^②, 反应过程中、间断地从罐中间的节门放出氯化亚锡溶液。

从馏出物中分出红色重质油粗品, 用无水氯化钙干燥后分馏, 收集 68~75℃馏分^③, 得 9.3kg (35%)^④ 适合一般合成之用 (含 CCl_4)。

再精馏一次, 收集 72~75℃馏分, 得 7kg 产物, 避光、密封保存。

附注:

① 加料之初反应较猛, 氯气夹带产品挥发、冒烟、有刺激性, 应导远用热碱水分解。

② 反应始终以微小蒸汽加热。

③ 分馏至液温 130℃ 停止加热, 此时已停止馏出。分馏时, 从 68℃ 很快上升到 70℃, 主要在 72~75℃ 馏出。分馏的残液可重新还原, 但收率更低。

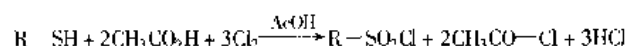
④ 还原一次产率为 35%, 如把未还原的部分计入回收, 产率为 43%, 产率低的原因主要是还原时水解:



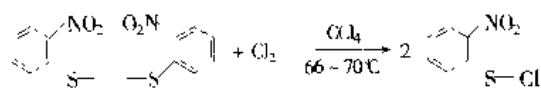
本方法出自“有机合成”, 产品的沸程间距很小 73~74℃, 其 G. C. 含量 80% 左右, 相对密度也高出, 为 1.52; 其中杂质为 CCl_4 , 用分馏方法不能分开, 可能分馏有最高恒沸点。

2. 有机硫化物的氧氯化

有机硫化物 (硫醇、S、烃基硫尿及二硫化物) 在水或含氧酸介质中进行氧氯化, 在低温反应生成磺酰氯。

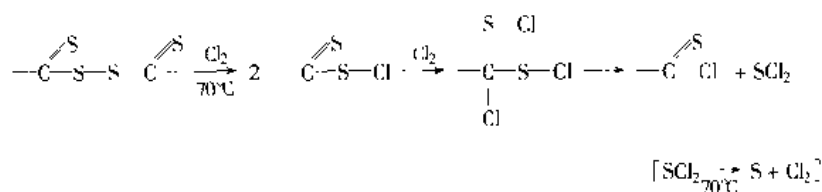


在四氯化碳溶剂中无可供给氧, 只完成硫的氯化。

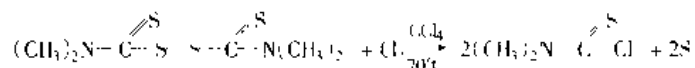


邻硝基苯硫基氯 98% 熔点 75℃

双二乙氨基硫代碳酰二硫化物, 在无水溶剂 CCl_4 中与氯作用, 它首先发生氯解; 使用过量的氯会发生进一步的反应——加成, 分解出二氯化硫; 二氯化硫也参加了氯化而析出单质硫。为只进行氯解而防止进一步的反应, 氯气要准确计量。反应如下式:



二甲氨基硫代甲酰氯 分子量 123.61, 熔点 42 ~ 44℃

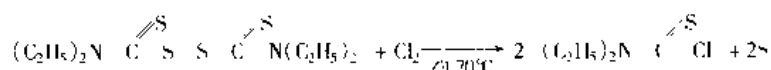


3L 四氯化碳在冷却下通入氯气至饱和, 吸收了 740g (10.4mol) 氯。

10L 三口烧瓶安装机械搅拌、回流冷凝器及分液漏斗及电热。

烧瓶中加入 2.4kg (10mol) 很好粉碎的二硫化物及 5L 四氯化碳, 将悬浮物搅拌下至回流; 将上面的氯溶液迅速加入, 再搅拌 10min, 蒸出 4L 四氯化碳, 冷后滤除析出的硫磺; 再进一步蒸除溶剂, 剩余物减压蒸馏, 收集 65 ~ 68℃ (0.26kPa) 馏分, 得 1.98kg (80%) 产物。

二乙氨基硫代甲酰氯 分子量 151.65,



200ml 三口烧瓶安装机械搅拌、温度计及大口径的通气管以及导出管, 可供加热及冷却的水浴。

烧瓶中加入 74g (0.25mol) 干燥和熔化的双二乙氨基硫代碳酰二硫化物, 加热至 70℃, 猛烈搅拌着、氯气通过安全瓶导入到反应物的液面以下, 保持放热反应在 70 ~ 75℃ 之间氯化。大约 6g 氯通入以后 (总量的 1/3), 再控制 50 ~ 55℃ 之间氯化, 当大约 90% 理论量的氯通入以后, 硫开始析出; 反应物从清亮的桔红色液体变为糊状的黄色混合物; 吸收了 18g (0.25mol) 氯以后就认为反应完全了 (大约 40min 可以完成)。

粗品在 50℃ 可以分为上下两部分, 上部为浸透硫的产品; 下部为浸透产品的硫磺。

在油浴上加热, 减压蒸馏, 收集 80 ~ 85℃ (0.26kPa) 或 117 ~ 120℃ (1.7 ~ 1.8kPa) 馏分, 得 71 ~ 72g (94% ~ 95%) 熔点 48 ~ 51℃ 产物。

第十六章 元素有机化合物

一、概 述

元素有机化合物包括金属有机化合物及含磷、砷、硼、硅等元素的化合物,金属有机化合物指含有碳-金属键的化合物,常见的有钾、钠、镁、铝、锌、铁、镍、锡、铅、汞等化合物。

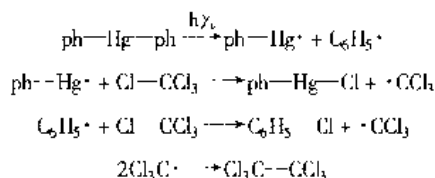
多价金属原子的金属有机化合物可以有两种形式:金属原子仅与烃基成键,为单式有机金属化合物;金属原子除与烃基成键外,尚有与其他非碳原子成键为混式金属有机化合物,例如,格化试剂 $R-Mg-X$ 。

单式金属有机化合物多具有一定的挥发性,在不太高的温度加热不分解,有些还可以蒸馏或真空蒸馏。对于活性很强的金属有机化合物的处理和保存要用氮气保护,如:锌、镁、铝的金属有机化合物是很活泼的,遇空气中氧、 CO_2 能立即反应,甚至自燃;亚铁、镍、钨的金属有机化合物也相当活泼,在空气中缓慢氧化;汞、锡、铅的金属有机化合物则相当稳定。

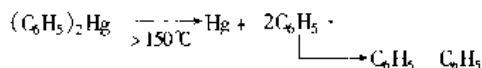
加热至更高的温度金属有机化合物分解,分解的温度与化合物 $C-Me$ 键能有关,一般,键能在 $167.2 \sim 209 kJ/mol$, 需要 $200 \sim 400^\circ C$ 发生分解;键能在 $125.4 \sim 167.2 kJ/mol$ 分解温度在 $50 \sim 200^\circ C$ 之间。

金属有机化合物的分解可被光或过氧化物催化,如:有机汞对热一般是稳定的,但对光敏感,最常见的现象是光照后有汞析出(变暗、褐色)。光解和过氧化物催化分解,不像热解那样要相当高的反应温度。

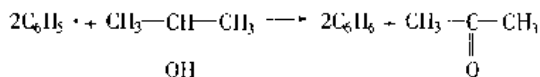
在溶剂中的光解依溶剂的不同其最终产物也不同,如:二苯汞在四氯化碳中光分解,生成氯化苯汞、六氯乙烷和氯代苯。



二苯汞在无溶剂的情况加热至 $150^\circ C$, 分解出汞及游离苯基,进一步生成联苯。



如果与容易给出氢的溶剂(丙醇、二苯甲醇)一起加热煮沸,总是从溶剂夺取氢,生成了苯(及金属汞)及溶剂的脱氢产物—醛、酮。



例如:在乌兹反应里、溴代苯和溴代正戊烷与在甲苯中的钠反应,首先生成烷基钠;而后和难于和钠反应的溴代苯生成络合物,自由基在络合物内部转移完成芳烃的烷基化,烷基取代卤原子的位置;与此同时,也和溶剂甲苯通过复杂的络合物的形式反应,生成邻正戊基甲苯。在使用苯作溶剂时,因为苯的孤电子不能被分散,和苯反应生成苯基需要很大的能量,故使用苯作溶剂时,能得到正常产物,1-溴戊烷和3-溴甲苯反应生成3-戊基甲苯,而没

有正戊基苯。

在脂肪族 溴烷和金属钠在无溶剂的情况下作用制取正构烷烃时,金属钠向加热了的 140℃左右溴代烷加入,尤其是反应温度太高时(200℃以上)猛烈的裂解、歧化,正常产物的产率可由 80%降到很低。

二、金属有机化合物的合成

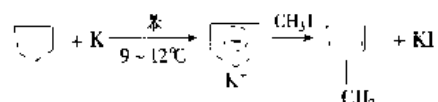
金属有机化合物可用下述方法合成。

1. 金属与烃的反应

烃的氢原子与金属或其他金属有机化合物进行交换反应,其反应难易依 C—H 的酸性强弱有关,酸性愈强愈容易反应;又依其金属性愈强愈容易反应。经常使用的金属是 Li、Na、K。

例如:甲基环戊二烯的合成(不作制备方法)在用金属钠干燥过的苯中,颗粒状的金属钾可以直接与环戊二烯作用得到环戊二烯钾,再与碘甲烷或氯甲烷完成烷基化。

甲基环戊二烯 分子量 80.12,二聚物沸点 200℃,相对密度 d_{40}^{20} 0.941。



5L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计及电热。

烧瓶中加入 2.4L 用金属钠干燥并蒸过的无水苯^①,再加入 120g (3mol) 新鲜的金钾、慢慢加热并开动搅拌,当加热至 60℃时,钾熔化,移去电热、继续搅拌下冷却,则金属钾形成颗粒。

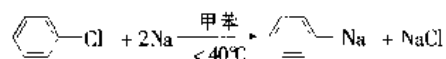
用冰浴冷却控制 9~12℃,从分液漏斗慢慢滴入 200g (~3mol) 新解聚的环戊二烯,搅拌、直至反应物呈糊状(约 2h) 环戊二烯钾生成。

烧瓶安装回流冷凝器,用电热加热、搅拌下加热至微沸,慢慢滴入 426g (3mol) 碘甲烷,加完后再搅拌下加热回流 1h,冷后滤除碘化钾结晶,回收苯后的剩余物减压蒸馏,得二聚甲基环戊二烯,用它解聚分馏,得单体 100g (41%)。

附注

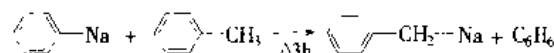
① 无水苯必须是用金属钠干燥并蒸过,以保证绝对无水,用其他干燥剂是不可取的(用 P_2O_5 干燥须进一步确认)因为微量水与钾反应的放热是使钾熔化,发生过引起自燃爆炸;反应系统中最好充氮保护。

苯基钠



150ml 无水甲苯,11.5g (0.5mol) 钠粉及 22.5g (0.2mol) 氯代苯相混合,在氮气保护下,于室温搅拌 45min,反应放热,用水冷却控制 40℃以下,反应物变为糊状,约 2h 可以完成,该苯基钠应立即使用,其产率 97%。

苄基钠



将苯基钠的上述反应物继续加热回流 3h,苯基钠即转变为苄基钠,产率为氯苯计算的 77%。

2. 卤代烃和金属作用

卤代烃和金属的反应是制备金属有机化合物常用方法,常使用的卤代烃为溴烃、氯烃,

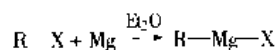
个别的情况才使用价格昂贵的碘烃，碘烃最活泼，溴烃次之；和烃基的结构也有密切的关系。反应能力强弱与 C—X 键的键能有关。如表 16-1。

表 16-1 卤烃 C—X 键的键能/(kJ/mol)

烃基 \ 键能	卤原子			烃基 \ 键能	卤原子		
	I	Br	Cl		I	Br	Cl
CH ₃ —	225.7	280.1	334.4	CH ₂ =CH—CH ₂ —	150.5	192.3	250.8
C ₆ H ₅ —	255	296.8		I—	150.5	175.6	209
C ₂ H ₅ —CH ₂ —	163	213.2					

3. 格氏试剂及其与卤化金属的作用

格氏试剂的通式 $\text{Ar(R)}-\text{Mg}-\text{Br}$ ，它可以用于许多方面的合成，是最常见、最常用的混式金属有机化合物；它的制法主要是卤代烃在无水乙醚中与镁屑作用，不经分离直接使用。



乙醚的作用不仅仅是溶剂，而且参与形成了络合物。格林尼亚将 $\text{CH}_3-\text{Mg}-\text{I}$ 及 $\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{Mg}-\text{I}$ 等的乙醚溶液小心蒸发，残留物在减压处理后进行分析，发现它的组分中含有一分子乙醚，当加热到 150°C 数小时才能除去，这种络合物的醚溶液用于合成后（水解前）仍以络合物形式存在。如：由于在格氏试剂的合成中使用较少的乙醚，反应后常有结晶出现或分为两层（下层为络合物）当倾去上层之乙醚，下层的结晶块用冰水水解后仍出现相当的乙醚，此乙醚为络合物分解所出，证明格氏试剂是以与乙醚的络合物状态存在。

(1) 格氏试剂的制法（通法） 1.05 ~ 1.1mol 新创的镁屑用最少量的无水乙醚盖没，将 1.0mol 卤代烃与相同体积或者稍多（相对分子质量）的无水乙醚相混匀，先加入少许，加入引发剂，放置 15min 或微微加热促其反应，反应放热，开始变得稍浑（是生成的格氏试剂与乙醚中少量水反应的结果）当反应起来以后（如果开始加入的卤烃太多，反应会很猛）将其余的卤代烃乙醚溶液保持反应物沸腾的情况逐渐加入，加完后再加热回流 1 ~ 2h，此时，镁屑应基本消失，只剩下多加的那部分镁屑。此方法在小量生产中仍沿用。工业生产是把仪器稍加改进或是采用填充了镁屑的管道中合成，随时添加镁屑。

各种因素对反应的影响

(1) 镁的纯度和用量 虽然镁中少量金属杂质可以使镁更活化，一般还是使用纯镁，这少量的金属杂质已经足够（主要是铁，反应物水解的镁盐溶液呈淡蓝色）只是低劣的镁（镁屑受潮及氧化）才影响产率。镁的一般用量为理论量的 1.05 ~ 1.1 倍。为了便于反应，把镁锭刨成厚 0.2 ~ 0.3mm，宽 8 ~ 12mm 的卷屑，干燥保存。如果在雨季，使用前还要烘干（ $< 100^\circ\text{C}$ ）揉碎才好反应，同时也为了减少开始时乙醚的用量以增大开始时卤烃的浓度，容易引发。

(2) 活化及引发剂 镁表面的氧化物会抑制反应，镁表面的水分也影响反应引发。所以，在雨季镁屑要进行烘干处理；虽此，在开始反应时也必须引发，常使用的引发剂是碘、碘甲烷或格氏试剂本身。

活化手续：向乙醚盖没的镁屑中加入一小部分卤代烃，再向原来的部位加入几小粒碘或几毫升碘甲烷，不用摇动和加热以保证在加料的部位有最大的浓度。如果乙醚等其他因素是

按规定的，在约 10~20min 内即开始反应，变得浑浊、放热、沸腾；然后开始逐渐加入其余的卤代烃乙醚溶液，浑浊也消失。

格氏试剂是很好的活化剂，在重复操作中可不加其他活化剂，能立即引发。

③ 卤代烃 一般使用工业品卤代烃 (>98%)，不含水分、酸、醇及卤素等杂质，各杂质含量都应 <0.1%。

卤代烃制取格氏试剂，其反应速度、卤原子依 $I > Br > Cl$ ；碘烃最容易反应，放热大，成本高、副产物也多；所以，一般多使用溴烃，它反应速度适中，来源方便。最好使用氯化物。

在溴苯的同系物中，2,4-二甲基溴苯能方便地制成格氏试剂；2,6-二甲基溴苯就相当困难；2,4,6-三甲基溴苯制格氏试剂就更为困难，为此，加入两倍摩尔的溴乙烷以间接反应。

④ 乙醚 制格氏试剂的乙醚要求无水、无醇，水和醇不仅消耗格氏试剂，而且使引发困难、还会使副反应严重。

工业乙醚通常含有 0.5% 的水及 2%~3% 乙醇，用无水氯化钙干燥，它不仅脱去了水而且也脱去了醇。用无水氯化钙处理后，水分可降至 <0.04%，这样质量的乙醚一般即可使用。

乙醚的处理方法：

200L 铁桶中加入 170L 工业乙醚，分 4 天加入 15~20kg 无水氯化钙，每天滚动 3~4 次，5 天以后测水分 (K.F 方法) <0.04%；如上处理并滤清的乙醚按重量加入 2% 于 400℃ 烘焙并冷下来的 50nm 分子筛处理，水分可降至 0.015%。

也可用蒸馏法除去其中过氧化物，不要蒸干，以防过氧化物分解爆炸。

因为乙醚是作为溶剂，往往用量比较大，且挥发损失严重，回收率较低，某些情况也有使用正丁醚、四氢呋喃。

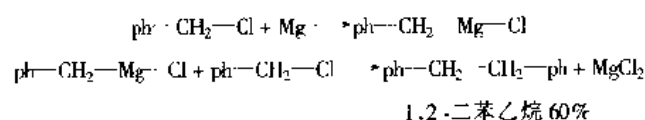
⑤ 反应温度及搅拌 提高反应温度可使反应速度增加，一般情况，反应温度受到乙醚沸点的限制，虽然增大反应物的浓度会使反应温度有一定提高，无论如何，开始时由于浓度稀薄，反应温度只比乙醚的沸点稍高，随着反应的进行，格氏试剂的浓度增高，反应物沸腾温度也相应地升高了一些，最后可能达到 60℃。减少乙醚用量反应温度可以提高一些，但会析出络合物结晶或分层，有时会给操作带来不便。

活泼的卤代烃甚至在乙醚的沸点以下就能顺利反应，而且提高反应温度会使副反应增多。

合成格氏试剂时，通常无须搅拌，沸腾的反应物足以把镁屑翻动起来，只有为了把副反应降低须要在低温反应时才使用搅拌；工业上用管道合成格氏试剂在镁屑间的流动代替了搅拌。

⑥ 副反应 合成格氏试剂的主要副反应是卤代烃在分子间脱去卤原子的反应，这对活泼的卤烃尤为重要，有时成为主要反应，尤其是乙醚的质量不好 (含水较多) 或镁的表面不新鲜。

例如：用溴苯制格氏试剂时仅有很少联苯生成；氯代苧按常法、沸腾的情况下与“无水”乙醚中的镁作用，得到 60% 收率的二苯乙烷。



未经烘干的镁屑表面水分使反应变得困难，副产物可达 40%。例如，在正十八烷基溴化镁、2-乙基-己基溴化镁的合成中，使用了没有干燥处理的镁，反应产物水解后，得到产物为正十六烷、5,8-二乙基正十二烷。

正常情况下,格氏试剂的产率仅 80%~85% (水和副反应消耗为 15%~20%) 为了减少类似乌兹反应的产物和提高格氏试剂的产率,可以采取下列措施:1) 使用反应能力较弱的卤代烃;2) 降低反应温度和加强搅拌;3) 使用纯净的镁屑和无水乙醚。

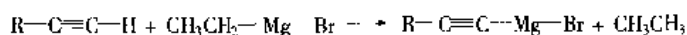
其他副反应:叔卤烷,在制格氏试剂时,和生成的格氏试剂反应,容易脱去 HX 生成叔烯;如从氯代叔丁烷在比较低的温度制取格氏试剂时,有 50% 以上生成了异丁烯(有相当一部分生成了二聚、三聚)只生成相当少 2,2,3,3-四甲基丁烷,它们可借分馏法分开。

格氏试剂在空气中暴露,和空气中 CO_2 作用生成羧酸,和氧作用生成醇;所以,格氏试剂应密封存放。

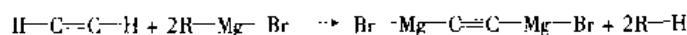
(2) 无溶剂制取格氏试剂 卤代烃和乙醚盖没的镁作用生成烷基卤化镁(格氏试剂)是与乙醚成络合物的形式存在的;在无醚的情况制取格氏试剂则相当困难,须要在 120~180℃ 才能进行。

(3) 间接法制取格氏试剂——活泼氢置换 许多化合物的卤化物不易取得,而不能按一般常规方法制取格氏试剂,可采用如下的活泼氢与格氏试剂交换。交换的难易和 C—H 的酸性有关。

乙炔或其他端位炔烃 $\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ 可从其他格氏试剂交换以制取炔烃的格氏试剂。



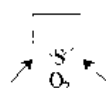
如果把乙炔引入到格氏试剂中去,可以得到双置换的产物及烃。



其他活泼氢,在含氮杂环上的引入位置如下:



环丁酮与格氏试剂反应,如果是把环丁酮加入到格氏试剂中去,在 2,5-两个位置上发生氢的置换。如果需要保留一个位置,则要把加料的次序颠倒过来,并且使用欠量的格氏试剂。



(4) 格氏试剂的含量 通常合成的格氏试剂,由于副反应,在正常情况下,含量可按投料量的 80%~85% 计算使用。在大量管道合成中,每批格氏试剂须经测定含量后使用,一般采用酸滴定法,当格氏试剂的有效成分 $\text{R}-\text{Mg}-\text{Br}$ 水解后生成碱性物质,然后用标准酸滴定,这样测得的含量包括了水、醇、 CO_2 、空气中氧,都消耗了格氏试剂而保留了碱性(但不包括消除和联起来的反应所消耗的镁)用它乘以 0.8~0.85 当做格氏试剂的含量使用。

(5) 格氏试剂在有机合成中的应用 格氏试剂与卤化金属作用,在金属有机化合物的合成中很重要,金属原子可被置换、得到更为稳定的金属有机化合物。主要是与: PCl_3 、 POCl_3 、 AsCl_3 、 BF_3 、 AlCl_3 、 ZnCl_2 、 SnCl_4 、 SbCl_3 、 PbCl_2 、 HgCl_2 、 SiCl_4 等的反应。

反应是通过络合物的中间过程进行的,溶液中没有独立的烃基存在。

高价金属卤化物的卤原子可以部分被烃基置换,使反应在中间停止;如从正丁基溴化镁与无水 SnCl_4 作用制取四丁基锡,当格氏试剂不足、或是反应时间不够充分,都会使反应不完全。

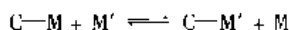
格氏试剂中未作用的镁屑一定要分离出去才能有效地交换。液体的金属卤化物可用无水

乙醚稀释后逐渐加入到过量的、沸腾着的格氏试剂乙醚溶液中去，在反应中如果有固体物析出，须搅匀、并长时间的回流以使反应完全。不溶于乙醚的、固体的金属卤化物可分次加入；这种情况搅拌是必须的例如，四苯基铅的合成；可溶的固体物料如 HgCl_2 ，可用萃取法用回流的乙醚将其提取到反应物中去。

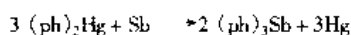
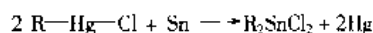
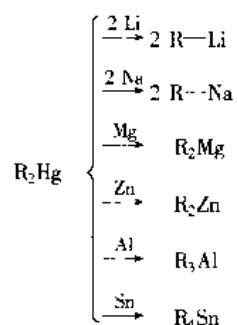
由于金属有机化合物对酸的不稳定性质。和格氏试剂反应后不是按通常的用盐酸处理，而是用氯化铵（缓冲）溶解 $\text{Mg}(\text{OH})_2$ 以便于分离；甚至只用水。如果用盐酸处理，有机汞可被盐酸分解为烃基氯化汞。

4. 金属有机化合物与金属交换

金属有机化合物与金属共热， $\text{C}-\text{M}$ 键发生均裂，生成新的金属有机化合物。



作为反应物的金属有机化合物通常是稳定的 例如，有机汞；与活泼金属如：Li、Na、K、Mg、Al、Zn 等反应的结果是析出汞和得到新的金属有机化合物。



5. 金属卤化物在络合溶剂中与烃反应

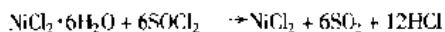
金属卤化物呈缔合状态，它与烃交换或其他反应是非常慢的，须要解除缔合才能反应；如在络合性很强的溶剂中，二乙胺、 N, N, N', N' -四甲基乙二胺，与无机镍盐或铁盐作用，金属原子与络合试剂络合，把金属卤化物解聚成单分子状态，这样，它的活性要大得多（裸露）它能相当容易地与环戊二烯生成 π -配键化合物。

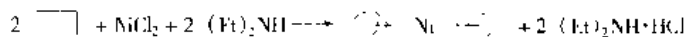
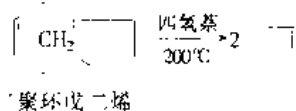
环戊二烯具有较强的酸性（比乙炔的酸性还强一些，在环己胺中 $\text{pK}_a = 16.6$ ）这是由于环戊二烯失去质子后形成的环戊二烯负离子为含六个电子的五元环 π 体系，具芳香性；分子中电子密度较高，可将部分电子给予可以接受电子的“酸”，而形成所谓 π -配位键；这种可以形成 π -配位键的碱称为 π 碱。具有共轭双键的环状化合物可以形成比较广泛的 π -配键络合物，许多夹心化合物、如：二环戊二烯铁、二环戊二烯镍就是其例。

在二环戊二烯镍的合成中，第一步是 NiCl_2 解除缔合，与二乙胺生成络合物；这可以从反应现象上观察到深兰色；而后与环戊二烯反应生成二茂镍。二茂铁比较稳定，湿的二茂铁在空气中缓慢氧化，干燥的样品要稳定得多，为了保存应该在瓶中充入氮气。有介绍说，二茂铁能耐热到 400°C ；在沸水、盐酸或苛性钠溶液中皆稳定，都说明这种配键的牢固程度。

反应要求无水，环戊二烯在使用前临时解聚立即使用—即使在冰浴中收集保存几小时也有部分聚合。

二环戊二烯镍（二茂镍） 分子量 188.90，深亮绿色结晶，在空气中缓慢氧化，纯的样品在空气中放 2~3 天不变质，不纯者很快变为褐色，熔点 174°C (d)。





无水氯化镍：2L 烧瓶中加入 238g (1mol) 粉碎了的结晶氯化镍，慢慢加入 1L 二氯亚砷^①，浅绿色的氯化镍变深一些，而后大量 SO₂ 及 HCl 冒出，随后变为黄色，半小时后反应缓和，水浴加热又有大量 SO₂ 及 HCl 放出^②，回流 1h，反应物变为桔黄色，最后变为桔红色，回收二氯亚砷，减压收尽^③，趁热取下，开开瓶口，向下倾斜使二氯亚砷气体流出，摇动后再倾斜，倾出无水氯化镍于蒸发皿中，在 KOH 干燥器中干燥 36h^④ 得 130~140g^⑤，全干、无二氯亚砷气味。

二茂镍：5L 三口烧瓶配置机械搅拌、回流冷凝器、分液漏斗及氮气通入管，外部用冰盐浴。

烧瓶中加入 140g (1mol) 无水氯化镍及 140ml 石油醚（沸点 30~60℃ 或 60~90℃）在冰盐浴中冷却半小时，搅拌着，从分液漏斗从冷凝器顶端以 2 滴/s 的速度加入 800ml 二乙胺^⑥，约 2h 可以加完，反应物逐渐变为灰蓝色，加完后再搅拌半小时，再加热回流 1h，此时有较多深蓝色悬浮物质及一定数量的白色结晶粉末相混杂，停止加热，继续搅拌 2h，停止通氮、封闭各开口，放置过夜。

次日，反应物变得更蓝。开始通氮，搅拌着，于 2~3min 内由分液漏斗加入 240g (~3.6mol) 新解聚的环戊二烯^⑦，在冰浴中冷却下搅拌 1h，反应物的颜色开始变绿一些，再回流 1h^⑧，反应物变为深绿色，加入 1.4 L 石油醚，搅拌回流几分钟，趁热过滤，滤渣用热石油醚冲洗一二次，提取液在氮气保护下回收石油醚至剩 200ml 左右；在充氮的情况下迅速冷却，滤出，用二乙胺冲洗二次，石油醚浸洗二次，真空干燥，得 36~100g (18%~48%) 熔点（充氮）173~174℃ (d)。

附注

① SOCl₂ 须是化学纯的，否则得到灰黄色的 NiCl₂ 难络合（和二乙胺）使以后的产率低。

② 工业品级的 SOCl₂ 反应不像这样猛烈。

③ 无水氯化镍应为桔红色，工业 SOCl₂ 制得的 NiCl₂ 为（砖红）棕红色。

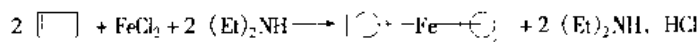
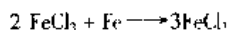
④ 干燥时，KOH 要翻动几次。

⑤ 如 NiCl₂ 仍有二氯亚砷气味，加二乙胺时有白烟雾。

⑥ 环戊二烯在使用前临时解聚，在冰浴中用 CaCl₂ 干燥 15min。

⑦ NiCl₂ 的质量、细度、影响产率，常为 18%；以上反应应该以更长的时间。

二环戊二烯铁（二茂铁） 分子量 186.04，淡黄色针状结晶，溶于醇、醚、苯及丙酮中，溶于浓硫酸为深红色、有蓝色荧光，熔点 174℃，有樟脑气味。



无水氯化亚铁：5L 三口烧瓶配置机械搅拌及回流冷凝器。

烧瓶中加入 2L 用 KOH 干燥并蒸过的四氢呋喃，冰浴冷却、搅拌着、慢慢加入 547g (3.37mol) 无水 FeCl₃（是铁粉通氯制得的工业品）放热可达 50℃；然后再慢慢加入 100g (93%，1.64mol) 100 目的还原用铁粉，立即有 FeCl₂ 析出，放热不大；将水浴换沙浴，搅拌下回流 8h，FeCl₃ 消失，FeCl₂ 生成。水浴加热、减压回收四氢呋喃至不出为止^①，得无水 FeCl₂ 浆状物。

二茂铁：

上述反应物作回流装置，外用冰盐浴冷却，搅拌着，于 5℃ 以下慢慢加入如下配制的溶液^①：

2L 用 KOH 干燥并蒸过的二乙胺及 660g (10mol) 新解聚的并用无水氯化钙干燥的环戊二烯。

反应放热，当加入 2/3 以后可以加得快些。加完后比较猛烈地搅拌 6h，反应物变为棕黄色浆状，放置过夜。次日，水浴加热，减压回收二乙胺至不出为止。冷后用冷水洗去并捣碎，滤出，水洗二次，室温下风干（最好真空干燥）得粗品 900g。

精制：上述粗品用 6L 苯分两次提取，过滤后回收苯，得 600g；再用 4V/W 苯重结晶，真空干燥，得 300g^② 熔点 173~175℃。

母液回收苯，得粗品 200g。

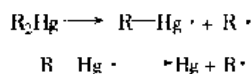
附注

① 四氢呋喃回收并不是太净，初加二乙胺及环戊二烯时，搅不动，要用手帮助，当加入一部数量以后即可搅动，反应温度控制不是很严格。

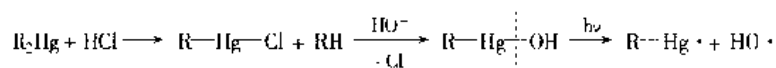
② 产品必须隔绝空气干燥，否则容易氧化就不全熔了；真空干燥的产品熔点 173~175℃。

三、有机汞化合物

有机汞化合物一般对热比较稳定，但对光敏感，热均裂和光解得到同样的产物。单式有机汞的均裂分解，首先是脱掉一个烷基；烷基汞（基）又可进一步分解为汞及烷基，烷基可从溶剂中夺取氢，分解速度和夺取氢的难易有关。



无机酸能帮助单式有机汞的分解，游离烷基很容易从质子酸夺取氢，同时生成混式有机汞化物，它是很稳定的，长时间加热也不分解，当与苛性碱作用生成 $\text{R}-\text{Hg}-\text{OH}$ ，光照很容易分解，而后和溶剂反应，

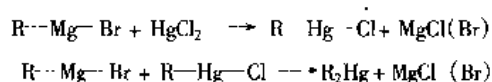


光解比加热更容易引发均裂，二苯汞与溴仿一起加热至 130℃ 并不反应，只和碘仿起反应；但在紫外光照下（在甲苯、丙酮中）就相当容易地分解。

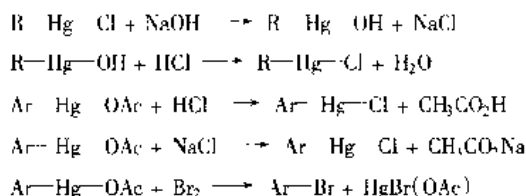
在制备有机汞时，要特别注意避免光、高温以及酸、碱对它们的影响。

1. 格氏试剂法

烷基汞最方便的制法是格氏试剂作用于氯化汞，反应分两步进行；当格氏试剂为欠量时（格氏试剂加入至氯化汞的乙醚溶液中）生成烷基氯化汞；当格氏试剂为足够量时——氯化汞的醚溶液加入至格氏试剂中去——则生成二烷基汞。对称的二烷基汞常用萃取器将氯化汞萃取下来回流至格氏试剂中去。依物料配比按上述方法制得混式有机汞或单式有机汞。反应如下式：



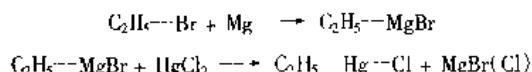
混式有机汞的阴离子部分仍具有汞盐的性质，与碱作用可水解生成 $\text{R}-\text{Hg}-\text{OH}$ ；与过量的碱作用而溶于水，再与盐酸作用又生成了烷基氯化汞而析出；与强酸作用发生置换；有机汞与卤素作用可被分解。如下式：



所以，在处理过程中必须注意这些问题。

如下实例：乙基溴化镁格氏试剂加入到稍过量的氯化汞乙醚溶液或悬浮液中，立即生成氯代乙基汞，回流及回收乙醚后的剩余物用 10% NaOH 提取，再用盐酸酸化。

氯代乙基汞 分子量 265.13，白色鳞片状结晶，难溶于水 0.01% ~ 0.02%，难溶于乙醇 0.75% (18℃)，3.5% (78℃)，易升华，对皮肤有刺激性，剧毒。熔点 192℃。



氯化汞乙醚溶液：15L 烧瓶中加入 11L 无水乙醚及 1.0kg (3.7mol) 氯化汞在回流下加热溶解（约 4h 可以溶解，中间要搅动 1~2 次，把沉积的氯化汞搅开）。共做 16 瓶（59mol 氯化汞）供合成使用。

格氏试剂：15L 烧瓶中加入 524g (22mol) 镁屑，3L 无水乙醚盖没，引发反应后慢慢加入 2.2kg (20mol) 溴乙烷及 2.2L 无水乙醚的溶液，制成格氏试剂。共做 4 瓶（约 80mol）供合成使用^①。

合成：把 16 瓶氯化汞乙醚溶液加入至安装回流冷凝器的、容积 200L 搪瓷反应罐中^②，加热使微有回流，稍事搅动着，从下口瓶慢慢将以上合成的 4 瓶格氏试剂加入至微沸着的氯化汞乙醚溶液中去，氯化乙基汞立即生成并放热，加完后再回流 1h，然后回收乙醚至另一铁桶中封好再用，回收至干后冷却反应物。反应罐仍被水冷却，打开盖，取出全部结晶物，如未进水，反应罐不必清洗，上好罐盖，准备另一次合成。

产物之处理：以上合成 5 批，集中处理一次。

将含氯化镁、溴化镁以及氯化汞的氯化乙基汞加入于耐酸缸中（5 批量）加入 100L 水及 30L 浓盐酸，搅拌下通蒸汽至 80℃，继续搅拌至少 3h。冷后滤出粗的氯化乙基汞，离心脱水，水冲洗，得湿品 58~62kg。

200L 蒸馏水中及上述全部湿品，搅拌下加入 40kg 40% NaOH 溶液，通蒸汽加热至 60℃，继续搅拌直至基本溶解，封、盖好，静置放冷过夜。次日用布架滤清再用漏斗过滤一次。以浓盐酸酸化至 pH 约为 3，放 3h 后离心脱水，水冲洗，60℃ 以下避光干燥，得 52~54kg (65%~68% 按溴乙烷计；71%~74% 按 HgCl₂ 计) 熔点 189~194℃。

附注

① 制格氏试剂的产率一般为 80%~85%。

② 把未溶入的少量 HgCl₂ 剩下，当做部分下一批投料的数量。

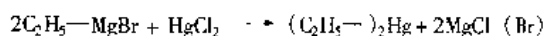
二烷基汞对于弱碱是稳定的，不溶于水，较低温度蒸馏时并不分解，但对高温及光照则容易分解。

回流着的格氏试剂乙醚溶液，在提取器中乙醚把 HgCl₂ 溶解下来，回流到过剩的格氏试剂中去，虽然按理论量的 1.5 倍投入镁屑制成格氏试剂（分去未作用的少量镁）提取完后又回流 20h，仍有 10% 的混式有机汞，可能是反应中析出的镁盐将产物及反应物包住，反应不容易完全。

反应的后处理，如果用稀盐酸分解，则混式有机汞析出，使分离困难，且给产物带入了

酸, 导致产品在蒸馏时损失, 用水水解能保持反应物的弱碱性、混式有机汞在水层而容易分离醚层; 最后用盐酸酸化水层以回收烷基氯化汞。

二乙基汞 分子量 258.73, 无色液体, 不溶于水, 剧毒, 沸点 159°C , 相对密度 $d_4^{20} 2.4460$ 。



1.64kg (15mol) 溴乙烷, 388g (16mol) 镁屑, 7L 无水乙醚制成格氏试剂。倾入另一个 15L 烧瓶中 (留下未反应的镁) 装回流提取器及回流冷凝器, 烧瓶中再补充 2L 无水乙醚, 提取器中放入用滤纸包好、粉碎的 964g (4.8mol) 氯化汞, 蒸汽加热使回流, 提取氯化汞的乙醚自动流回烧瓶中, 慢慢即有镁盐析出, 大约 30h 可以提取完, 再回流 20h, 冷后慢慢加入 4L 水^①, 分出乙醚层, 以无水硫酸钠干燥^②, 过滤, 回收乙醚后减压分馏, 沸点很稳, 收集 $65 \sim 66^{\circ}\text{C}$ (2.4kPa) 馏分, 得 620g (50% 按 HgCl_2 计) $d_4^{20} 2.4435$ 。

附注

① 如果用稀盐酸水解, 则有氯代乙基汞析出, 可能是反应不均匀造成的, 也有少部分是被盐酸分解二乙基汞产生的; 只有用水水解才保持了反应物的弱碱性, 才能方便地分馏和蒸馏。最后用盐酸酸化水层, 回收氯代乙基汞。

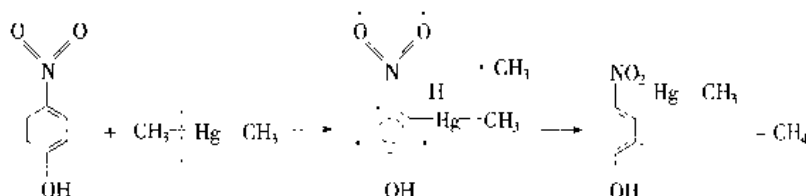
② 干燥剂滤液要用乙醚冲洗回收吸附的二乙基汞。

2. 芳核的直接汞化

芳核的直接汞化其总式为: $\text{Ar—H} + \text{HgX}_2 \rightarrow \text{Ar—Hg—X} + \text{HX}$

依反应条件、溶剂性质、反应温度及汞盐的性质不同, 汞化的反应历程也不同。

在自由基历程的汞化中, 对于单取代的芳核, 汞化时主要发生在原取代基的邻位, 其次是对位, 原有取代基总是对于孤电子的分散有利; 对于有两个取代基的芳核, 则汞化主要发生在对于孤电子分散更为有利的那个取代基的邻位, 如: 对硝基酚与二甲基汞共热, 汞取代主要发生在硝基的邻位。



由是也证明了是自由基反应, 如果是亲电的, 则应该发生在羟基的邻位。

苯甲酸及酯, 羧基也很利于孤电子的分散, 汞化只在邻位发生。

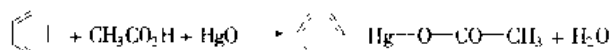
自由基汞化的反应速度、异构物的比例、和中间络合物孤电子被分散的程度有关, 孤电子越能很好地分散, 所需的能量就低, 在该相应位置取代的比率就大。

反应可使用溶剂, 常用的溶剂是乙酸。

苯核的直接汞化, 其缺点是生成不多的多元汞化合物, 多汞的溶解度常是比较小的, 除掉它们并不困难, 虽此, 也还是使用过量芳烃。

乙酸苯汞可以方便地从苯和乙酸中的黄色氧化汞作用制得; 苯和乙酸都是很大过量, 生成的多汞并不多, 用丙酮提取以分离之, 由于没有异构物, 产率很高。

乙酸苯汞 分子量 336.74, 从苯或乙酸中得棱柱状结晶, 溶于乙醇、丙酮及苯中, 易溶于乙酸, 熔点 149°C , 与盐酸共热则分解成苯、氯化汞及乙酸。



5L 三口烧瓶配置机械搅拌、回流冷凝器, 外部用电热套加热。

烧瓶中加入 1.2kg 冰乙酸及 50ml 乙酸酐, 搅拌着加入 603g (3mol) 黄色氧化汞, 再加入

10g 无水硝酸铜及 2.4L 纯苯^①，在回流下搅拌 16h，氧化汞几乎全部消失，回收苯^②，搅拌下将反应物倾入于 4L 水中，滤出，60℃ 以下干燥，得 800g (85%) 熔点 > 145℃，熔化后不透明 (含多汞及亚汞)。

精制：以上粗品溶于 10V/W 丙酮中，自然过滤清亮以除去其他汞^③。回收丙酮至开始有结晶析出时倾入于烧杯中放冷，冷后滤出，用丙酮冲洗一次，干后得 700g 熔点 147 ~ 149℃。

尚可用冰乙酸重结晶：700g 上述产品溶于 770ml 冰乙酸中，过滤后用蒸馏水析出，干后得 650g 熔点 149 ~ 151℃，也可以在 < 85℃ 水浴加热，减压回收部分乙酸^④，放冷结晶。

附注

① 先加入其他物料 (不加乙酸、乙酸酐) 进行共沸脱水后再加乙酸及乙酸酐，或在整个过程中采用共沸脱水以使反应完全，这样可使后处理方便。

② 回收苯后宜以如下方法处理：趁热滤清 (乙酸苯汞的乙酸溶液) 减压回收乙酸，冷后滤出结晶。

③ 这样的粗品用丙酮溶解、过滤并不顺利：自然过滤却容易滤清，也无堵塞之虞。

④ 应在 < 85℃ 水浴加热，减压回收乙酸，如果常压回收，因为温度高而有分解现象，有汞珠随乙酸蒸出。

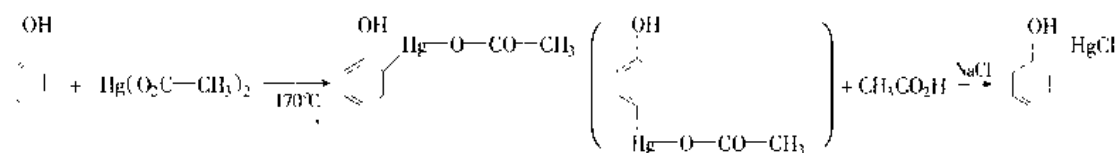
本方法扩大 40 倍在搪瓷反应罐中生产，因为搅拌即罐底较远，氧化汞在罐底沉积太厚，而使反应不容易完全，产率有所降低：应该考虑使用更长的搅拌、延长反应时间，以使反应完全。

在邻羟基苯基氯化汞的制取中，是将欠量的乙酸汞加入预热 170℃ 的苯酚中，由于反应温度高，自由基反应不用催化也可立即发生，得到邻羟基苯基乙酸汞；然后在沸水中进行负离子交换。

邻羟基苯基氯化汞 分子量 329.13，白色羽状结晶，溶于热水及苛性钠，熔点 152.5℃。

对羟基苯基氯化汞 熔点 224℃。

苯酚和乙酸汞作用，因反应温度不同而得到以邻位为主的产物，或以对位为主的产物，根据水溶解及不同而分离。



在 170℃ 反应得到以邻位为主的产物。

50g (0.5mol) 苯酚加热至 170℃，于 5 ~ 10min 内加入 100g (0.31mol) 乙酸汞，加热、搅拌使溶解即进行反应，加入到 2L 沸水中，并用热水冲洗烧瓶，一起加热煮沸 5min (不要加热时间太长) 趁热过滤，滤液加热至沸，搅拌下加入 20g 氯化钠 (0.34mol) 溶于 200ml 水的热溶液，首先析出沉淀的，为对位产物、多汞及有颜色物质。再加热至沸，趁热过滤，冷却后白色羽状结晶的邻位产物析出，次日滤出，风干后得 45g (44% 按乙酸汞计) 熔点 > 147℃。

在 95 ~ 100℃ 反应，得到以对位为主的产物。

50g (0.5mol) 苯酚在蒸汽浴上加热，搅拌下逐渐加入 100g (0.31mol) 乙酸汞，加热，搅拌，直至乙酸汞消失 (进入反应) 后，加入至 2L 沸水中，并以热水冲洗烧瓶，过滤后再加热至沸，搅拌下加入 20g (0.34mol) 氯化钠溶于 200ml 水的热溶液，首先对位粗品析出，立即趁热滤出结晶^①，得 72g (68%) 熔点 224 ~ 225℃。

母液冷后滤出邻位产物，得 28g 熔点 152.5℃。

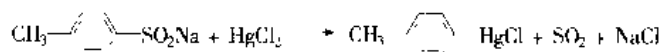
附注

① 加热至沸再过滤，以免邻位物混入。

3. 芳亚磺酸的汞取代

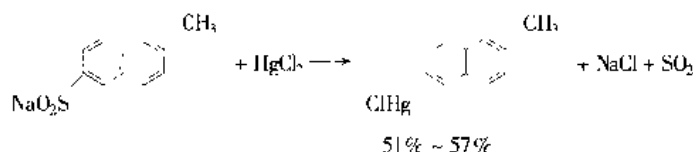
芳亚磺酸基在水溶液中, 可以方便地与氯化汞水溶液^①作用, 在指定位置上完成汞取代, 并放出 SO_2 , 鉴别二氧化硫发生的情况可判断反应的发生和终止。

对甲基氯化苯汞 分子量 327.19, 丝状结晶, 微溶于热苯, 熔点 233°C 。



3L 烧杯中加入 1L 水, 加热至沸, 加入 150g (0.55mol) 氯化汞, 充分搅拌下加入 116g (0.54mol) 对甲苯亚磺酸钠 (含 2 结晶水) 立即析出白色凝乳状沉淀, 并放出大量 SO_2 , 加热、搅拌, 至很少 SO_2 放出为止 (约 2h) 滤出, 水洗, 80°C 干燥后用 800ml 二甲苯反复热提取三次, 得 90~100g (51%~57%) 熔点 233°C 。

完全相同的方法制取 2-甲基萘-6-氯化汞

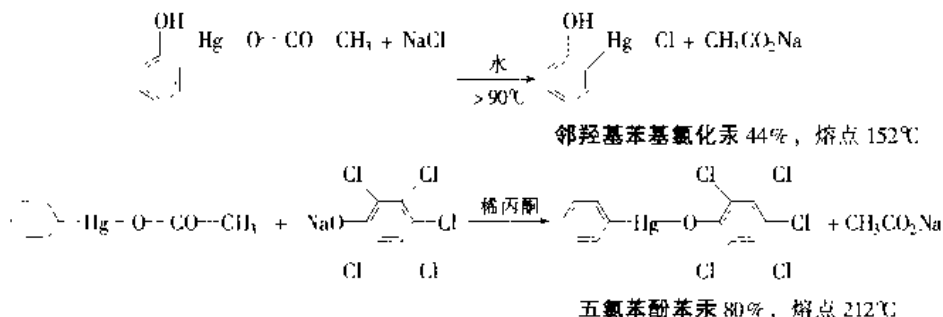


4. 混式有机汞的负离子交换

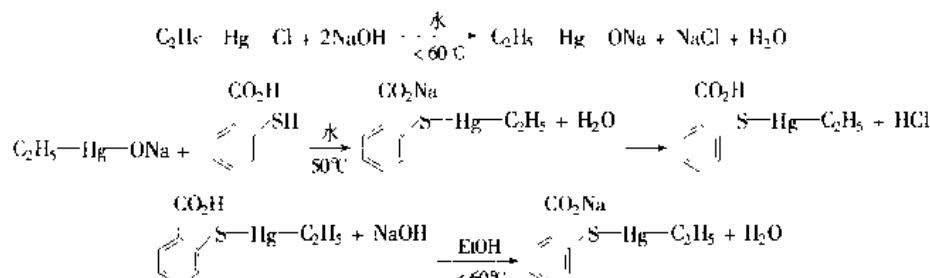
混式有机汞化合物常制成乙酸的混式有机汞, 它可以与其他强酸或盐进行负离子交换, 以制取其他形式的混式有机汞。

应该注意, 在使用盐类进行交换时, 盐必须有较大过量, 如果不足, 有可能由于水解生成盐基性的混式有机汞。

反应是在热水溶液中进行, 虽然乙酸苯汞在水中的溶解度很小, 比起其他混式汞, 还算大得多; 如果必要可使用稀丙酮作溶剂。



乙基汞硫代水杨酸钠 (硫柳汞) 分子量 404.74, 乳白色结晶状粉末, 极易溶于水, 溶于甲醇, 难溶于无水乙醇, 不溶于苯; 熔点 $232\sim 234^\circ\text{C}$ (d)



1) 乙基汞硫代水杨酸 熔点 $111\sim 113^\circ\text{C}$ 。

300L 容积的开口搪瓷反应罐中加入 240L 蒸馏水^①, 搅拌下加入 16.0kg (400mol) 化学纯

① HgCl_2 在水中溶解度: 6.9% (20°C), 48% (100°C)

级苛性钠，溶解后加入 53kg (200mol) 氯代乙基汞，稍稍加热并搅拌使基本溶解（不超过 60℃）慢慢加入 32.5kg (210mol) 硫代水杨酸^②，搅拌使其溶解，放置 1h

搅拌着，从下口瓶慢慢加入 15% 盐酸^③，小心调整反应物的 pH 为 6.0~6.1，搅拌 10min 后 pH 仍为 6.0。调整 pH 值时，大约有 3kg 左右的产物随同杂质及颜色物质一并沉出单独处理；溶液部分加入 3kg 活性炭，搅拌下加热至 80℃，用滤棒过滤清亮，最后用多孔漏斗将沉积的炭和溶液分开。

清亮的溶液，从下口瓶慢慢（开始时要滴加）^④以 15% 盐酸酸化至 pH5.0，搅拌 10min 后 pH 仍为 5.0 为酸化的终点，放置过夜（约用 15% 盐酸总共 40L）次日离心分离母液，并用蒸馏水冲洗三次（母液及最初的洗液另行处理）^⑤甩干，于 <60℃ 干燥，得 60~62kg (78%~80%) 熔点 >108℃ (d)。

精制：100L 搪瓷反应罐中加入 75L 无水苯，加热至 70℃ 左右，加入 22kg 粗品乙基汞硫代水杨酸，搅拌下加热使溶解，再加入约 0.5kg 活性炭，搅拌下加热 5min（不使其沸腾）用硬塑料板盖好，保温让不溶物沉降，小心过滤（不要使不溶物糊住滤棒，否则很难过滤）冷后离心分离出结晶并用无水苯冲洗一次。母液补充苯，另加入 15kg 粗品，如此反复提取。最后再提取不溶的物质。

苯重结晶：以上用苯提取过的产物折算干重，用 4 倍苯 (4V/W)，溶解，脱色过滤（很容易过滤）放冷后离心分离出结晶，用少量苯冲洗，于 50℃ 以下干燥。

如果外观颜色不好，可按下法用乙醇重结晶一次：

30kg 干燥的乙基汞硫代水杨酸溶于 35L 乙醇中，脱色过滤，滤液加热使最初析出的结晶溶化，让它缓缓结晶，放置三天以长成大结晶，分离出结晶，干燥后得 27kg，熔点 110~112℃ 清亮^⑥。

2) 钠盐 先配制 NaOH 乙醇溶液：

10L 三口烧瓶安装机械搅拌。烧瓶中加入 7.0L 滤清的无水乙醇开动搅拌，加入 1.10kg (27mol) 细小颗粒的（如谷粒状）、化学纯级的苛性钠，调整搅拌速度不要让苛性钠沉底，溶解放热可使溶液升温至 50℃（必要时用水流冷却）^⑦约搅拌 2h 即可溶完。

15L 95% 乙醇（蒸过）中溶解 9.58kg (25mol) 乙基汞硫代水杨酸，搅拌着、于 50~60℃，用上面配制的 NaOH 乙醇溶液中和，调整 pH 为 7.2~7.5^⑧，如出现浑浊，可以脱色过滤，滤清后检查汞离子及 pH 值；向清亮的乙基汞硫代水杨酸钠溶液中加入 16L 99% 工业内酮搅拌均匀，再检查 pH 值，封好，最后在冰浴中放置过夜，滤出钠盐结晶^⑨，以少许无水乙醇冲洗一次^⑩，风干后得 6.8~7.4kg (67%~73%)^⑪。

附注

① 所用仪器、设备必须用蒸馏水洗净

② 因硫代水杨酸不够纯含少量双硫代水杨酸，因此多用一些。

③ 必须使用机械搅拌及下口瓶加酸，否则挥发的、很毒的蒸气会熏蒸皮肤、疼痛，发生水泡。

④ 开始加酸要特别注意慢加，否则会析出粘着物，而不足以结晶析出，酸化时间要延长在 5h 以上

⑤ 母液及最初的洗液小心酸化至 pH≈3，沉出黄色沉降物（粘稠）不久即结，得沉降物 10~14kg，母液可弃去

⑥ 乙基汞硫代水杨酸汞离子按如下方法检验合格后才可向下制备钠盐

0.2g 样品于试管中，加入 10ml 0.1mol/L NaOH，溶解后加入 3ml 硫化铵溶液，立即析出白色至黄色沉降物（依硫化铵浓度）混匀，于冷暗处放置 10h，白色或黄色沉淀物不发生变暗即认为合格。

乙基汞硫代水杨酸钠游离汞离子的检验方法同上，可用 10ml 水溶解样品。

⑦ 如配制时的温度太高或放置时间太长，溶液会变红而不能使用；如果配制时的温度未超过 50℃，放置两天也未变红

- ⑤ 该 pH 很重要；应该使用无水苯沉析。
 ⑥ 母液回收溶剂后用酸中和回收粗乙基汞硫代水杨酸
 ⑦ 该乙醇须调整 pH7.2。
 ⑧ 产品的游离汞离子按乙基汞硫代水杨酸之方法检验

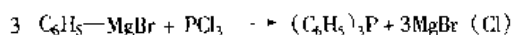
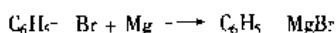
四、磷、砷、锑、铋的有机物

V A 族 P、As、Sb、Bi 的有机化合物，在一定程度上也相似于有机胺化合物，如：都有未共用电子对及氧化反应；可以形成偶肼、季锗等；其合成方法也有某些相似。

1. 格氏试剂与磷、砷、锑的氯化物反应

P、As、Sb 的氯化物加入到过量的格氏试剂中去，得到相应的元素有机化合物。

三苯膦 分子量 262.30，无色结晶，不溶于水，易溶于热乙醇及苯中，熔点 80℃，沸点 >360℃，188℃ (0.14kPa) 相对密度 d_4^{20} 1.0749，折射率 n_D^{20} 1.6355。



15L 烧瓶中加入 500g (20.5mol) 镁屑用最少量的无水乙醚盖没，先加入约 300ml 由 3.14kg (20mol) 溴代苯及 4L 无水乙醚配制的混合液，用碘引发反应后，再于 4h 左右加入其余的溶液。用放热维持反应物回流；加完后再加热回流 1h，应该只剩下相当少的镁屑，稍冷，将格氏试剂倾入于另一烧瓶中（留下未作用的镁屑和残存的格氏试剂保存好，作为下次合成的引发剂）加热维持反应物回流，于 3h 左右加入由 680g (5mol) 三氯化磷及 1.5L 无水乙醚（或用 1L 无水苯代替）的混合液。为了便于反应，隔几分钟摇动一次，加完后摇匀或搅匀，加热保温 3h。

次日，从分液漏斗慢慢滴入水进行水解。最初应加得很慢，反应缓和后可以加得快些，或直接加入碎冰，加水过程要经常摇动，直至反应块崩解，总共加水 6~8L。

又次日，分出乙醚层，过滤后在水浴上回收乙醚至不出为止，再减压蒸尽可蒸出的部分，倾出残留物，2~3 天后结晶完全，滤出结晶^①，乙醇浸洗一次^②，干后得 760g 粗品。

精制：760g 粗品溶于 3.5L 热乙醇中，脱色过滤，冷后滤出结晶，以冷乙醇冲洗一次，干燥后得 660g (50%) 熔点 81~82℃，外观微显黄色，仍有膦化物气味。

附注

① 滤出粗品的母液约 700g 其中含溴苯 30%；三苯膦 18%；联苯 16%；母液的处理方法如下：

3kg 油状物，水蒸气蒸馏蒸出溴苯及联苯以后，用 41.92% 的乙醇溶解，过滤后放冷至 50℃，倾出淡黄色溶液（1 层）放冷，收集到 300~350g 粗三苯膦；反复提取三次，共得三苯膦 560g。

② 用乙醇浸洗下来的溶液，回收乙醇后的残留物按上法处理。

三苯锑 分子量 363.08，白色结晶，微溶于乙醇，易溶于苯及石油醚，熔点 53℃，相对密度 d_4^{25} 1.4343。



用 1.9mol 镁、1.8mol 溴苯及总量 1.2L 无水乙醚制成的格氏试剂，移入于另一个烧瓶中以除去多余的镁屑。

加热至回流，逐渐加入 0.5mol 新蒸的三氯化锑及 300ml 无水乙醚的溶液。加完后再回流 5h，小心加水以水解，分出乙醚层，水层用乙醚提取三次^①，乙醚液合并，回收乙醚后得粗品 145g (82%) 熔点 49℃。

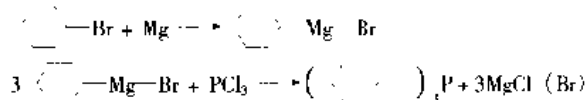
精制：以上粗品用 2 倍石油醚溶解，回收石油醚，冷后滤出，得 110g 熔点 50℃（规格

51~54℃)。

附注

(1) 水层过滤析出的二苯锡及镁渣，先用乙醚提取水溶液再提取滤渣，然后加入乙醚溶液

三环己膦 分子量 280.44，无色结晶，不溶于水，溶于有机溶剂，熔点 78℃ (81~83℃)，湿的样品易被氧化，与 CS₂ 生成络合物的熔点 118℃。



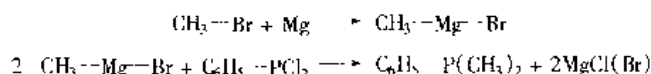
5L 三口烧瓶配置机械搅拌、回流冷凝器及氮气导入管。

烧瓶中加入 150g (6.04mol) 镁屑，用最少量的无水乙醚盖没，引发后，加入 978g (6mol) 溴代环己烷及 2L 无水乙醚的溶液制成格氏试剂。移入另一烧瓶中。

上面制得的格氏试剂，开动搅拌并通入氮气流，用冰盐浴控制反应温度在 -5℃，从分液漏斗慢慢滴入 206g (1.5mol) 三氯化磷及 500ml 乙醚的混合液。加完后于室温搅拌 1h，再回流 2h。冷后从分液漏斗、搅拌下滴入 250g 氯化铵溶于 1.2L 水的溶液以水解，分出乙醚层，以无水硫酸钠干燥，在氮气保护下回收乙醚后，加入 300ml 二硫化碳，立即析出络合物结晶，滤出，以石油醚冲洗三次，干后得 264g (52%)。

分解络合物：264g 络合物及 1.6L 乙醇一起缓缓蒸馏，二硫化碳随之蒸出（在蒸出乙醇当中，在开始后不久，出现的红色应退去，如果仍为红色，可再加些乙醇、再蒸馏即退去）残留物放冷即结晶，用丙酮重结晶，得 200g (50%) 熔点 76~78℃

二甲基苯基膦 分子量 138.15，无色，有恶臭液体（杂质所致），不溶于水，易被空气氧化，沸点 210℃，68~70℃ (0.7kPa)；相对密度 d_4^{20} 0.9669。



10L 三口烧瓶安装回流冷凝器，插底的气体导入管。溴甲烷发生器通过洗涤 (Na₂SO₃)、氯化钙干燥后通过气体导入管进入格氏试剂制备的瓶中。

10L 三口烧瓶中加入 360g (15mol) 镁屑，用最少量无水乙醚盖没，加入几毫升碘甲烷引发反应。向溴甲烷发生器中加入 4L 溴氢酸及 2L 甲醇，摇匀，加入沸石，并开始滴加浓 H₂SO₄，溴甲烷立即发生（通过洗气瓶及干燥瓶）导入到制备格氏试剂的瓶中去，于 4h 左右共加入约 2L 浓硫酸；如果溴甲烷发生太慢，可加热烧瓶。通入溴甲烷直至镁屑基本反应完毕，拆除发生器及烧瓶。

800g (4.5mol) 苯基二氯化磷及 1L 无水乙醚的混合液于 2h 左右滴入至格氏试剂中去，加料过程要摇动烧瓶，最后加热回流 3h。

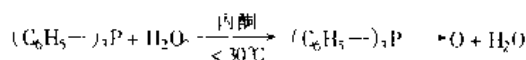
次日，水解复盐，分出乙醚层，在氮气保护下回收乙醚，水层用乙醚提取，再回收乙醚，剩余物在氮气保护下减压蒸馏，收集 68~70℃ (0.7kPa) 馏分，得 310~320g (50%) d_4^{20} 0.9669。

2. 有机磷、砷的氧化

三价有机磷、砷化合物与氧化剂，如：KMnO₄、H₂O₂，甚至与空气中的氧作用，得到它们的氧化物，反应几乎能定量地进行；反应的难易依 P>As>Sb。在很大程度上也受烃基的影响，如：三甲膦的沸点 37.8℃，在空气中即自燃，二甲基苯基膦就稳定得多，在空气中只缓慢氧化；而三苯膦、三苯砷是相当稳定的。

氧化三苯磷 分子量 278.29，白色结晶，不溶于水，易溶于乙醇；熔点 157℃，相对密

度 d^{20}_4 1.2124



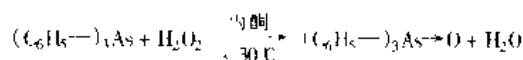
11. 烧杯中加入 200g (0.77mol) 三苯磷, 使溶于 480ml 丙酮中, 冰浴冷却控制 $25 \sim 35^\circ\text{C}$, 搅拌下滴入 92g (0.82mol) 30% 双氧水, 加完后回收丙酮至 1/2 体积, 冷后搅拌下加入 150ml 蒸馏水, 结晶析出, 滤出, 以 50% 丙酮浸洗一次, 干后得粗品 195 ~ 200g (86% ~ 89%)

精制: 200g 粗品溶于 400ml 丙酮中 (如果须要过滤, 则加更多的丙酮) 冷后析出, 滤出, 以少许丙酮冲洗一次, 干后得成品 135 熔点 $156.2 \sim 157.5^\circ\text{C}$ 。

附注

1. 氧化温度不严格, 操作曾有达到 45°C

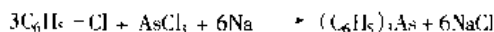
氧化三苯砷 分子量 322.24, 白色结晶, 可溶于水, 生成水合物 $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{As}(\text{OH})_2$ 熔点 $115 \sim 116^\circ\text{C}$ 无水物易溶于苯及丙酮中, 熔点 189°C



11. 烧杯中加入 200g (0.66mol) 三苯砷, 溶于 400ml 丙酮中, 冰浴冷却控制 $25 \sim 30^\circ\text{C}$, 搅拌下滴入 92g (0.72mol) 27% 双氧水, 加完回收丙酮, 加入 240ml 苯, 用恒沸脱水法将水脱尽 (如果不脱水, 从反应物中析出结晶为水合物) 冰冷后产品析出, 滤出、冷苯浸洗, 得 190 ~ 195g (91% ~ 93%) 熔点 $186 \sim 188^\circ\text{C}$

3. 卤代烃在金属钠存在下与金属卤化物反应

三苯砷 分子量 306.24, 白色片晶, 微溶于冷乙醇, 易溶于苯, 熔点 61°C , 相对密度 d^{48}_4 1.2225



21. 三口烧瓶中加入 130g (5.65mol) 钠粉, 用 900ml 无水苯盖没, 烧瓶配置机械搅拌, 回流冷凝器及分液漏斗。

分液漏斗中加入 170g (0.94mol) 三氯化砷及 300g (2.7mol) 氯苯的混合液, 先向烧瓶中加入约 10ml 混合液, 搅拌并开始加热, 至放热反应开始 (钠表面变暗紫色并开始有回流) 停止加热, 用加料维持放热反应微沸^①, 约 90min 左右可以加完, 继续加热、搅拌 12h

趁热过滤, 滤渣^②包含少量未作用的钠, 小心用 400ml 热无水苯分两次浸洗, 再用 300ml 沸苯浸洗及洗烧瓶, 苯液合并, 回收苯, 最后减压蒸尽未作用的物料, 剩余物冷后固化, 得粗品 230 ~ 240g 熔点 $57 \sim 59^\circ\text{C}$ 。

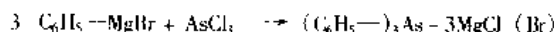
精制: 以上粗品用 3V/W 乙醇重结晶, 脱色过滤, 放冷后于冰浴中过夜, 次日滤出, 以少许乙醇浸洗, 风干得 218 ~ 225g (88% ~ 91%) 熔点 61°C 。

附注

① 可用油浴保持反应物微沸, 用更慢的速度加入混合液以保证安全。

② 此步骤可用稀乙醇及水处理掉钠及氯化钠。

另法: 格氏试剂方法同三苯磷, 三苯锑, 制取三苯砷。



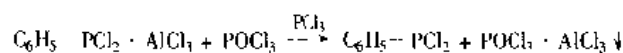
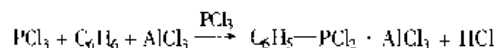
4. 烃基卤化磷及烃基磷酸酯

三氯化磷不与三氯化铝生成络合物; 当与苯加热反应后生成苯基二氯化磷才与三氯化铝生成络合物而溶入三氯化磷中。

为了解开苯基二氯化磷与三氯化铝生成的络合物, 使用适当的“碱”, POCl_3 的氧原

子和磷原子之间是相当强的配键，当与以上的氯化铝络合物作用时，三氯化铝与三氯氧磷生成更为稳定的络合物，并从三氯化磷溶液中析出结晶，同时释出烷基卤化磷，该反应几乎是定量的。从蒸除三氯化磷后的剩余物真空蒸馏，得到苯基二氯化磷。

苯基二氯化磷 分子量 178.97，无色液体，遇水分解，溶于苯等有机溶剂，沸点 224.6°C ， $140 \sim 142^{\circ}\text{C}$ (7.6kPa)；相对密度 $d_4^{20} 1.319$ ，折射率 $n_D^{24} 1.5919$ 。



10L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计及回流冷凝器。

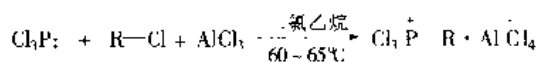
烧瓶中加入 5.52kg (40mol) 三氯化磷、0.78kg (10mol) 无水苯，开动搅拌，再加入 1.69kg (12.8mol) 无水三氯化铝（慢慢加入）开始加热，至 $60 \sim 70^{\circ}\text{C}$ ，大量氯化氢放出并开始回流，继续加热至很少氯化氢放出为止（约 6~7h）冷至 60°C ，搅拌着，从分液漏斗滴加 2.0kg (12.8mol) 三氯氧磷，随着反应进行，三氯化铝与 POCl_3 的络合物结晶析出（放热！）加完后再搅拌 2h，冷后（以理论量析出）滤出 $\text{POCl}_3 \cdot \text{AlCl}_3$ 结晶^①，用石油醚浸洗二次。滤液和洗液分别回收三氯化磷和石油醚，剩余物合并，减压分馏，收集 $100 \sim 110^{\circ}\text{C}$ (4.0kPa) 馏分，得 1.2kg (70%)。

附注

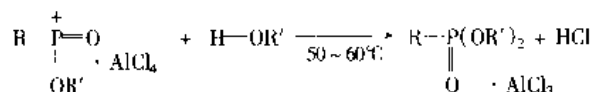
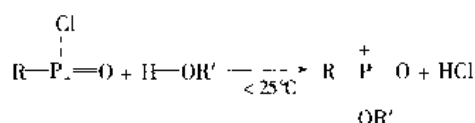
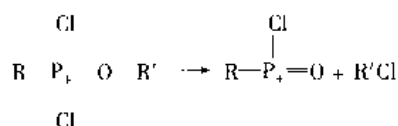
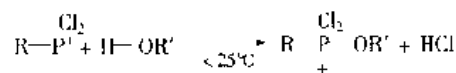
① $\text{POCl}_3 \cdot \text{AlCl}_3$ 具刺激性、发烟，应在通风橱内过滤。

烷基磷酸酯

在惰性溶剂中（如：1,2-二氯乙烷）脂肪族卤代烃被 AlCl_3 极化 ($\text{R} \rightarrow \text{X}$)，与三氯化磷生成烷基卤化磷与三氯化铝的复盐。如下式：

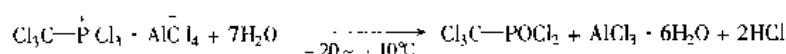


烷基卤化磷与三氯化铝的复盐与醇的反应依次如下式—生成烷基磷酸酯：



最后用水分解复盐，分离出烷基磷酸酯，用作稀土元素的萃取剂。

三氯甲基磷酰二氯 分子量 236.24。



2L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计、回流冷凝器及分液漏斗。

烧瓶中加入 133g (1mol) 无水三氯化铝、137g (1mol) 三氯化磷及 184g (1.2mol) 四氯

化碳，慢慢搅动使均匀，小心加热使猛烈反应开始，反应物变稠而后结起来使搅拌停止，稍冷后加入 1L 二氯甲烷，搅拌使固体悬散开^①，回流冷凝器换以酒精温度计，冷却至 $-10 \sim -20^{\circ}\text{C}$ ，保持 -10°C 以下^②，猛烈搅拌下慢慢滴入 180ml 水 (10mol)^③ 去掉冰盐浴，再搅拌 15min，立即过滤去结晶三氯化铝，用二氯甲烷冲洗三次；滤液及洗液合并，蒸除溶剂，最后减压蒸尽 ($<60^{\circ}\text{C}$) 得 192 ~ 199g (81% ~ 84%) 熔点 $155 \sim 156^{\circ}\text{C}$ 。

附注

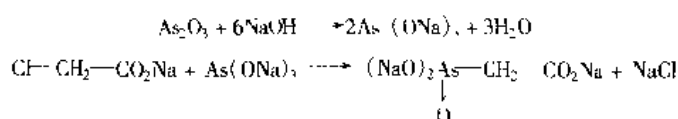
① 可微加热帮助散开。

② 低于 -10°C ，可以避免产品分解，猛烈搅拌防止结块及局部水解。如果只加理论量的水，产率能稍好些，但给后处理造成困难。

5. 卤代烃与亚砷酸钠作用

氯乙酸钠与过量的亚砷酸钠在水溶液中能迅速完成反应，过剩的亚砷酸钠用当量的乙酸使氧化亚砷沉淀。砷乙酸钠通过钡盐从溶液中析出。

砷酸基乙酸钠盐



160g (4mol) NaOH 溶于 300ml 水中，趁热加入 100g (0.51mol) 三氧化二砷，搅拌使溶。冷至 20°C 以下，加入 48g (0.51mol) 氯乙酸，充分搅拌至放热反应停止 (升温可达 75°C) 几小时后加入 160ml 冰乙酸以中和过剩的苛性钠及使未作用的亚砷酸钠成亚砷酸或三氧化二砷沉淀出，冷至 40°C 过滤，以水浸洗，洗液与滤液合并，加热后，搅拌下加入 185g (0.76mol) $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 溶于 600ml 水的热溶液，钡盐析出，次日过滤，水浸洗 5 ~ 6 次以洗去三价砷，风干得 200g (96%) 含结晶水 13%。

上述钡盐悬浮于 500ml 热水中，搅拌下加入 0.76mol 硫酸钠溶于 200ml 热水的溶液，充分搅拌 1h，滤清后浓缩至钠盐结晶，共得 100 ~ 120g (80% ~ 88%)。

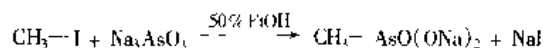
精制：用水重结晶。

附注

砷酸基乙酸，从水或乙酸中得片状结晶，易溶于水，不溶于醇及醚；熔点 152°C (d)； d^{20}_{425}

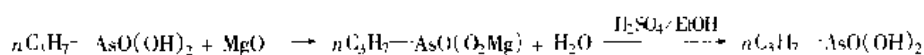
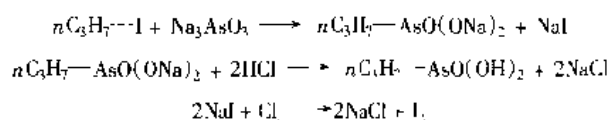
碘烷与亚砷酸钠在 50% 乙醇中以增大溶解度，于室温下放置 3 ~ 5 天即可完成取代，酸化后得到烷基砷酸。

甲基砷酸 分子量 139.96，白色结晶，易溶于水及乙醇，熔点 $160 \sim 161^{\circ}\text{C}$ 。



2.4L 水中加入 260g (6.5mol) NaOH，溶解后趁热加入 200g (1mol) 三氧化二砷，搅拌使溶解，冷却后加入 2L 乙醇及 284g (2mol) 碘甲烷，混匀后封好，室温放置 3 ~ 4 天后滤出钠盐结晶，用 50% 乙醇浸洗至无 I^- 为止。

丙基砷酸 分子量 168.01，白色针晶，易溶于水及乙醇，熔点 125°C 。



1.5L 水中加入 345g (~6mol) 苛性钾，溶解后趁热加入 200g (1mol) As_2O_3 搅拌使溶解，

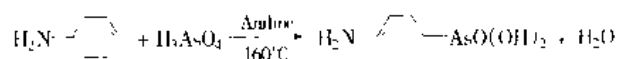
冷后, 搅拌下加入乙醇至刚要析出结晶为止 (约用 1.5L), 加入 240g (2mol) 碘丙烷, 充分混匀, 此时又可能析出亚砷酸钠结晶, 可向其中少加一些水, 防止析出结晶, 封好, 于室温放置几天, 然后蒸去溶剂, 加入 4mol 盐酸酸化使亚砷酸沉淀发生, 缓缓通入氯气至白色沉淀溶解 (亚砷酸氧化成正砷酸 H_3AsO_4) 同时, 碘也完全析出。滤除碘后的溶液加入氧化镁使镁盐析出, 过滤, 滤液再与氧化镁加热至沸以最后沉净灰白色的丙基胂酸镁, 滤出, 用乙醇浸洗, 将镁盐悬浮在乙醇中, 在冰冷的情况下加入理论量的硫酸 (控制 pH) 次日滤去硫酸镁 (包括砷酸镁), 蒸除乙醇后得到丙基胂酸

6. 芳核上直接引入砷酸基

正砷酸的砷原子呈现电正性, 能在芳核的电负性较大的位置上完成亲电取代, 引入胂酸基或磷酸基, 并不须要催化剂, 只加热反应物即可, 产率一般不高 (<40%) 主要副产物是在高温下的氧化作用 (产物中有相当多的沥青状物)

正砷酸与过量的苯胺 (兼作溶剂) 在油浴上作蒸馏装置, 保持 155~160℃ 反应 6h, 反应物变为很深的紫色。用 20% NaOH 提取分离。

对氨基苯基胂酸 分子量 217.16, 白色针状结晶, 微溶于水及醇, 熔点 232℃。

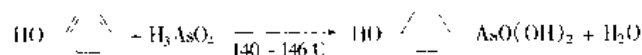


蒸发皿中加入 1.0kg (d_{20}^{20} , 85%~90%, ~6mol) 砷酸, 搅拌下加入 837g (9mol) 苯胺, 稍冷, 结起, 加入于 3L 烧瓶中, 再加入 1kg (10.5mol) 苯胺。按有温度计及弯管的胶塞, 弯管接冷凝器, 于油浴加热保持 155~160℃ 反应 6h, 反应物变为很深的紫色, 最后可能结起来, 为了方便, 在结起之前趁热倾出反应物¹⁾, 反应物用 20% NaOH 1.2L 搅拌、提取, 分取下面水层 (有明显的紫色) 油层再用 500ml 20% NaOH 提取一次, 提取液合并, 脱色过滤, 以浓盐酸中和至刚果红试纸显好显酸性, 种晶, 放置过夜, 次日滤出淡黄色结晶 150~180g (11%~14%)

附注

结晶的出现并不说明已经完成, 而是生成了正盐, 反而使反应困难, 宜在减压下继续反应几小时为好

对羟基苯基胂酸 分子量 218.04, 白色针状结晶, 易溶于水及乙醇中, 熔点 170~174℃



2L 三口烧瓶配置机械搅拌, 温度计, 弯管接冷凝器。

烧瓶中加入 720g (80% 3.8~4.0mol) 砷酸, 于油浴上加热至 150℃; 约 120ml 水蒸出, 此时砷酸含量达 95%。冷却后加入 300g (3.2mol) 苯酚, 搅拌着, 再于油浴上加热 (油温 155~160℃) 又有水蒸出, 反应物温度达 146℃ 时, 改作回流装置, 由于反应又有水生成, 反应物温度又缓慢下降至 141℃, 变得很浓厚, 停止加热, 稍冷, 倾入于 4L 水中, 充分搅拌, 使对羟基苯基胂酸尽可能地完全溶在水中。

搅拌下分多次加入粉碎了的 $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ 使对石蕊成弱碱性, 最后的一部分要以饱和水溶液加入 (约用 750g 左右) 使未作用的砷酸成钡盐沉淀, 过滤, 用水浸洗三次, 滤液及洗液合并, 用稀 H_2SO_4 调整无 Ba^{2+} 及 SO_4^{2-} , 滤去硫酸钡, 用热水洗, 滤液及洗液合并, 此溶液为对羟基苯基胂酸溶液。

减压蒸发至 3L, 以苛性钠调整对石蕊呈中性, 滤清后减压浓缩至有相当多的结晶析出, 加入 2.5 倍乙醇, 混匀后放置过夜, 次日滤出, 以乙醇冲洗, 干后得 240g; 从母液回收乙醇

后再如上处理，仍可得 12g，共得钠盐 252g (33%)

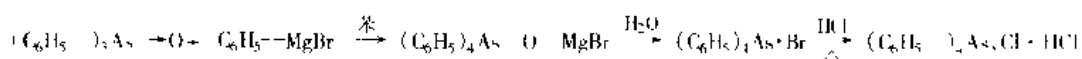
鉴定：水溶液对 FeCl_3 不产生紫色，表示无邻位产物。

邻甲酚的正硅酸酯的亲电取代指向邻位，与矢量的五硫化二磷共热，反应物水解后得到在羟基邻位取代的芳基磷酸。用于水解的酸不应是很强，否则磷酸被水解掉。

氧化三苯砷与格氏试剂反应。水解后首先得到溴化四苯砷，当用过浓盐酸处理时才转化成氯化四苯砷；与浓盐酸共热时，得到络合物 $(\text{ph})_4\text{As} \begin{smallmatrix} \text{Cl} & \text{H} \\ | & | \\ \text{---} & \text{---} \end{smallmatrix} \text{Cl}$ 可从盐酸中重结晶。

四苯砷氯 分子量 418.8，白色结晶，易溶于水及乙醇，熔点 $264 \sim 265^\circ\text{C}$ (100°C 失水)

四苯砷氯盐酸盐 分子量 454.83，白色结晶，易溶于水及乙醇，微溶于丙酮，熔点 $204 \sim 208^\circ\text{C}$

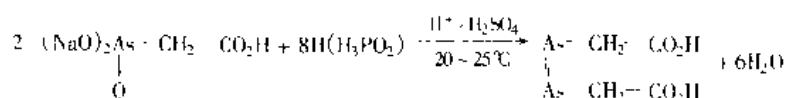


2L 三口烧瓶配置机械搅拌、回流冷凝器及分液漏斗。

烧瓶中加入 40g (0.124mol) 氧化三苯砷及 1L 无水苯，加热使溶解，搅拌下慢慢加入用 34.6g (0.22mol) 溴代苯制得的格氏试剂，棕色粘稠的固体络合物析出，加完后再搅拌回流 1h，冷却后倾出溶剂，用 100ml 水及 5ml 浓盐酸水解反应产物；再加入 500ml 盐酸，水浴加热 2h，冰浴冷却，滤出结晶，浓盐酸洗，乙醚洗，得 50 ~ 56g 粗品。

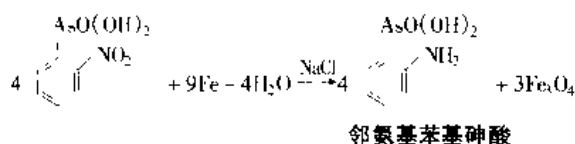
精制：50g 粗的四苯砷氯盐酸盐溶于 200ml 25% 盐酸中，加热溶解，脱色，冷却后滤出白色针状结晶，浓盐酸洗、乙醚洗，干燥后得 42 ~ 45g (74% ~ 80%)，熔点 $204 \sim 208^\circ\text{C}$ (d)。

偶砷乙酸 分子量 267.93，黄色细小结晶，不溶于乙醇，熔点 $> 260^\circ\text{C}$ (205°C 分解)。



12.5g (0.05mol) 砷酸基乙酸钠盐，30g 次磷酸二氢钠 ($\text{NaH}_2\text{PO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) 与 150ml 冷的 15% H_2SO_4 组成的溶液在室温放置三天，滤出黄色沉淀，母液又放置三天又有一些结晶析出，水洗后在五氧化二磷干燥器中真空干燥，得 5g (74%)。

在硝基苯基砷酸的还原中，为了保护砷酸基不被还原，只能用弱的还原剂将硝基还原，如：在中性用铁粉还原。邻硝基苯基砷酸在碱性溶液中用氢氧化亚铁还原，滤液浓缩后酸化，得到邻氨基苯基砷酸；此法操作体积大，过滤困难，应该使用在饱和氯化钠介质、用铁粉还原硝基



五、有机锡、铅化合物

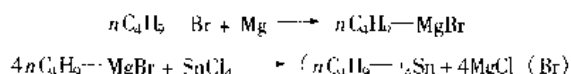
有机锡化合物比较稳定，在不太高的温度下蒸馏时不分解。单式有机锡可从格氏试剂制取；混式有机锡则从卤烃和锡作用、或卤化锡和单式锡交换的方法制取。

1. 格氏试剂法

少量制备单式有机锡的方法是将无水氯化高锡的苯溶液作用于过量的格氏试剂，反应是一个个依次取代的，如格氏试剂不足，可能部分停止在中间阶段，得到复杂的混合物；不易

用简单分馏法分开它们。由于反应生成络合物沉淀以及析出卤化镁，反应物包裹而不均匀，不容易反应完全，须要长时间回流，最好使用搅拌才能使反应完全。

四丁基锡 分子量 347.15，无色液体，沸点 145℃ (1.3kPa)，相对密度 d_4^{20} 1.0572，折射率 n_D^{20} 1.4730。

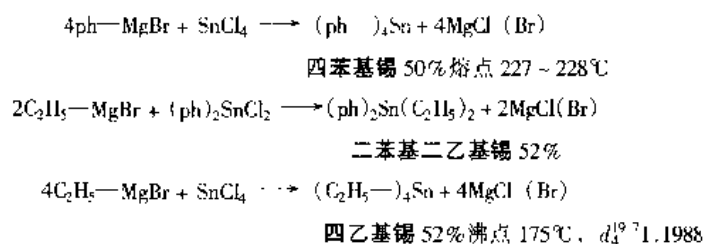


10L 三口烧瓶中加入 360g (15mol) 镁屑，用 1.5L 无水乙醚盖没，配置机械搅拌、回流冷凝器及分液漏斗。先加入 100ml 由 2.1kg (15mol) 溴丁烷及 3L 无水乙醚配制的溶液。再加入 1 小粒碘，引发反应后，于 3h 左右将其余的混合液加入，加完后再加热回流 1h。稍冷，再加入 1L 无水乙醚，于 3h 左右加入用 675g (2.6mol) 无水氯化锡与 1L 苯的溶液，在加入局部反应很猛，它立即反应并有白色沉淀析出，加完后摇匀，再加热回流 6h。将反应物倾入于搪瓷桶中^①，外部用冰浴冷却，搅拌着，慢慢加入 1.5kg 氯化铵溶于 7.5L 水的溶液，如不易分离可补加些乙醚（最好先从反应物中倾出乙醚及苯的溶液，水解后再用它提取）分出上层，以无水氯化钙干燥后回收溶剂，剩余物减压分馏，收集 141~143℃ (1.1kPa) 馏分（沸程很短）得无色产品 675g (52%) d_4^{20} 1.0595； n_D^{20} 1.4746。

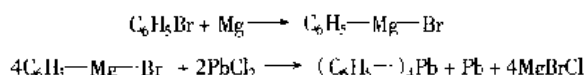
附注

① 应在原烧瓶中进行水解；可减少水量和氯化铵，也容易分离。

用此方法合成四苯基锡、二苯基二乙基锡的质量很好。



四苯基铅 分子量 515.6，从苯中得棱柱状或针状结晶，熔点 229℃，相对密度 d_4^{20} 1.5298。



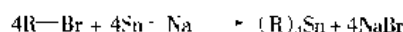
10L 三口烧瓶配置机械搅拌、回流冷凝器及电热套加热。

烧瓶中加入用 1.56g (6.42mol) 镁屑、942g (6mol) 溴代苯及 2.4L 无水乙醚制成的格氏试剂（不要混入镁残渣）再加入 4.8L 无水苯。开动搅拌、加热至微有回流，保持微沸，慢慢分多次加入 778g (2.8mol) 干燥的氯化铅粉末，一经加入，反应开始，反应物变黑证明有铅生成。加完后继续搅拌并加热回流 8h，冷却后倾入碎冰及少量盐酸的混合物中，充分搅拌，滤出四苯铅粗品（其中含有铅，所以粗品为深灰色）风干后用 4L 苯反复提取四次，滤出，共提取到 200~240g。提取的苯母液连同滤出粗品的含乙醚的苯液合并，回收苯至剩 1.5L 体积，冷后滤出，干燥后得 60~100g。共得 300g (41.5% 按 PbCl_2 计) 熔点 225℃。

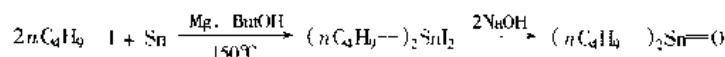
精制：用苯重结晶一次，熔点达 227~229℃。

2. 卤代烃和金属反应

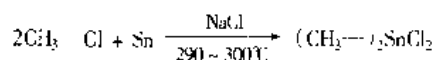
烃基锡工业上是采用锡钠合金或锡镁合金与卤代烷在常压或压力下（反应温度的需要）进行；当钠、镁是足够量，产物是单氏有机锡；当钠、镁是很少量，产物是二烷基二卤化锡为主的混合物。



又如：碘丁烷和锡粉在回流（125℃）及搅拌下反应后再回流（150℃）2~3h，得到二丁基二碘化锡，用苛性钠水解后得到二丁基氧化锡



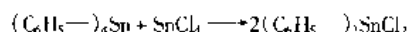
氯甲烷的活泼性差得多，在更高的温度才能反应，锡用大量氯化钠分散，生成的二甲基二氯化锡被蒸馏出来，产率 95%。



甲基二氯化锡

有机锡化合物与无水卤化锡反应的平衡，反应速度主要依卤原子 $I > Br > Cl$ 。

二苯基二氯化锡 分子量 343.82，无色结晶，熔点 42℃；沸点 333~337℃（d）。

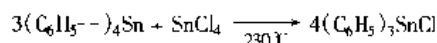


2L 烧瓶中加入 1.28kg（3mol）四苯基锡及 780g（3mol）无水 $SnCl_4$ ，按空气冷凝器及温度计，于电热上加热，熔化、混匀，于 200~230℃ 保温 2h，然后减压分馏，收集 202~215℃（1.3~1.7kPa）馏分，得 1.7kg（82%）凝固点 $> 20^\circ C$ 。

同样方法制取二丁基二氯化锡、三苯基氯化锡。



二丁基二氯化锡 85%



三苯基氯化锡

四苯基锡 分子量 427.12，白色结晶，熔点 228℃。



10L 三口烧瓶配置机械搅拌、高效回流冷凝器及分液漏斗及电热套。

烧瓶中加入用 260g（11mol）金属钠制成的小颗粒^①及 2L 无水苯，开动搅拌，加热使回流，于 2h 左右慢慢滴入如下配制的混合液：

500ml 无水苯、628g（4mol）溴代苯、261g（1mol）无水 $SnCl_4$ ，混匀。初，反应不易进行，应慢加或先加入一小部分，待引发反应开始后再逐渐加入其余的物料（以免突然反应而着火）加完后，继续搅拌，加热回流 8h，冷却后将反应物过滤，滤出的固体物小心加入乙醇中以分解过剩的金属钠，最后加水处理，加水冲稀，滤出结晶，水洗，干后得粗品。

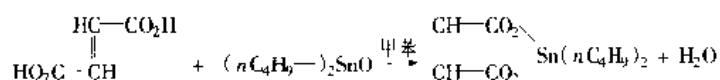
提取：以 3L 苯反复提取 5 次，得 170g，熔点 224~226℃，提取的苯母液及合成用的苯母液合并，回收苯至剩 300ml，冷后滤出，得 40g 熔点 $> 170^\circ C$ 共得粗品 210g（49%）。

精制：用 10V/W 无水苯溶解，脱色过滤，冷后滤出，用苯冲洗一次，干后得 200g 熔点 228~231℃。

附注

① 钠粒，应在小搪瓷桶中制取。制钠粉的热载体是煤油，加热至钠熔化后移去热源，开动搅拌直至冷却，钠形成小球样，倾去煤油，用苯冲洗后，可立即使用。

顺丁烯二酸二丁基锡 分子量 368.98，白色结晶性粉末，易溶于醇及甲苯。



15L 烧瓶中加入 928g（8mol）反丁烯二酸及 1.98kg（8mol）二丁基氧化锡^①及 8L 甲苯，安装 70cm 分馏柱，在电热上加热分馏脱水，开始，分馏柱顶温度 84~85℃，按理论量蒸出

全部水以后分馏柱顶温度很快上升至 111℃，再蒸出 3L 甲苯，放冷后过滤、减压回收甲苯至液温 80℃ (2.7kPa)，反应变稠并有泡沫^①，稍冷后倾入于 2.5 倍的 60~90℃ 石油醚中，搅拌使分层的混合物乳化，再搅拌 1~2h 至结晶析出，此后也要随时搅动以免结块，待结晶完全变得松散，放置过夜，次日滤出产品，以石油醚浸洗二次，风干后得产品 2.2~2.4kg (79%~86%) 含量 > 98%。

附注

① 如二丁氧锡质量不好，可用温热的甲醇浸洗二次，再 < 80℃ 干燥。

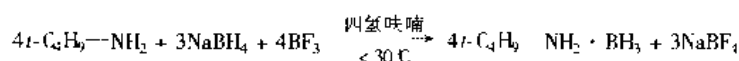
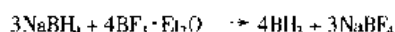
② 产品沾在器物上可用甲苯清洗。

六、硼、铝的有机物

硼化合物可用以下方法合成：① 硼烷与不饱和键加成；② 格氏试剂作用于氟化硼或硼酸酯

甲硼烷 BH_3 在催化剂作用下与烯烃发生加成；与活泼烯烃不用催化剂即可加成，加成方位是反马氏定则的。应该注意，硼烷是易燃、剧毒的气体。乙硼烷，它经常是 NaBH_4 与“酸” BF_3 作用产生甲硼烷，它很快二聚成乙硼烷。如果需要甲硼烷，它是在反应物中发生而直接用于反应。如：在四氢呋喃溶剂中的叔丁胺与（硼氢化钠和三氟化硼乙醚作用）生成的甲硼烷作用，生成叔丁胺甲硼烷络合物。

叔丁胺·甲硼烷 分子量 86.93，无色结晶，微溶于水 1%，不溶于石油醚，易溶于极性有机溶剂，熔点 96℃，被酸分解放出氢，为强还原剂，有毒。



3L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计、回流冷凝器及分液漏斗，外用冰水浴冷却。

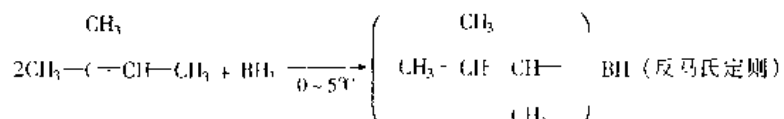
烧瓶中加入 760ml 无水四氢呋喃^①，110g (1.5mol) 叔丁胺、38g (1mol) 粉碎了的硼氢化钠（使用 KBH_4 产率会很低）冷却至 20℃ 以下，搅拌着，从分液漏斗慢慢滴入 190g (1.33mol) 三氟化硼-乙醚，反应放热！可能有可燃气体 BH_3 放出（ NaBH_4 是欠量的，如果其他物料干燥处理好，不会放出 BH_3 ）加完后再搅拌 3h，再加热回流 4h，放置过夜。

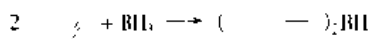
次日，在 70℃ 水浴上减压（~400mm）回收溶剂约 500ml，冷后加入 200ml 蒸馏水（分解未反应的 NaBH_3 而放出 H_2 ）此时，原来的浆状物（含 NaBF_4 ）变为有结晶存在的稍浑的溶液，用 500ml 苯提取二次，提取液合并后用蒸馏水洗一次，在 60℃ 水浴上减压回收苯，冷后滤出结晶，水浸洗，石油醚冲洗，< 70℃ 干燥，得 40g 熔点 94~96℃；苯母液石油醚洗液合并，于 60℃ 水浴上减压回收溶剂，又可得 20g，熔点 93~96℃，共得产品 60g (70% 按 NaBH_4 计)

附注

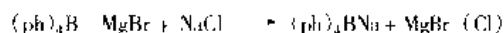
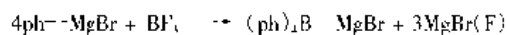
① 四氢呋喃不能用 KOH 干燥，易产生过氧化物。此四氢呋喃是干燥并蒸过的。

BH_3 和烯烃加成时，常用的溶剂是二乙二醇二甲醚、乙醚，在 0℃ 反应。使用了过量的烯烃，只是双加成产物；B—H 键的共价性质越高，其加成活性越低；随烃基的引入，B—H 的加成活性降低，一般只得到二烃基化硼烷，烯烃的立体因素也很重要





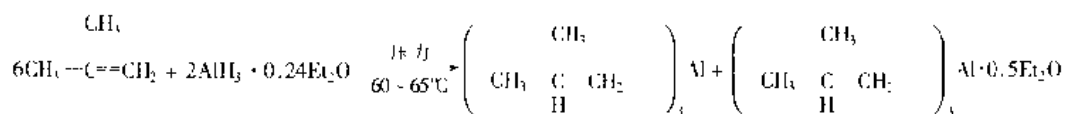
格氏试剂与 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 作用, 得到四苯硼化合物, 反应物用氯化钠水溶液分解, 得到四苯硼酸钠。也可以使用硼酸三乙酯作用于格氏试剂



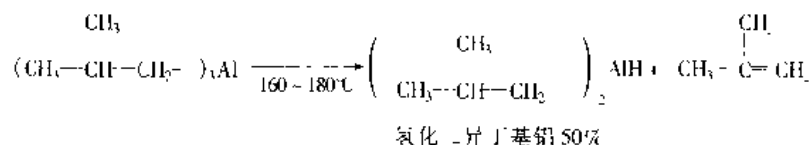
四苯硼化钠 50%

氯化铝比硼烷有更强的加成活性, 加热能完成全部加成。较低分子的烷基铝和烷基锌相似, 遇空气能自燃, 遇水发生猛烈分解, 所有操作都必须在氮气保护下进行。

氯化铝是用“酸”作用于无水乙醚中的氯化铝锂 LiAlH_4 产生的; 从乙醚溶液蒸除乙醚后得到氯化铝—乙醚络合物 $\text{AlH}_3 \cdot 0.24\text{Et}_2\text{O}$ 白色固体, 与不饱和烃加成后, 仍有部分烷基铝与乙醚的络合物。

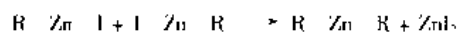
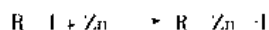


产率低的原因是加成的可逆性, 烷基硼和烷基铝仅仅由于受热即发生 β -消除; 所以, 在处理这类有机化合物时, 尽可能在更低的温度进行蒸馏; 虽然高真空对分解有利, 但得到了更低的蒸馏温度。如: 三异丁基铝在 $160 \sim 180^\circ\text{C}$ 能顺利脱去异丁烯得到二异丁基铝; 如在真空下 $> 130^\circ\text{C}$ 就明显分解



七、有机锌化合物

有机锌是以碘烃、溴烃作用于锌铜偶 (5% ~ 10% Cu) 制得, 反应过程中, 先生成混式有机锌, 继而转为单式:



小分子有机锌化合物易挥发, 在空气中能自燃, 涉及有机锌的操作都在氮气保护下进行。

二乙基锌 分子量 123.49, 无色液体, 易挥发, 在空气中可自燃, 沸点 118°C , 相对密度 $d_{40}^{18} 1.182$ 。



11. 三口烧瓶配置机械搅拌、回流冷凝器, 按一氮气导入管 (操作自始至终都要在氮气保护下进行), 冷凝器顶端按一分液漏斗。

烧瓶中加入 260g (2mol) 含铜 5% 的锌铜偶粉末¹⁾, 缓缓通入氮气, 再加入 1/2 由 156g (1mol) 碘乙烷及 109g (1mol) 溴乙烷配置的溶液, 并开动搅拌。

加热至回流, 直至放热反应开始, 如反应太猛可暂时移去热源, 但不要让猛烈反应停息, 向反应物中逐渐加入其余的溶液。反应完成后, 放置冷却, 进行减压蒸馏出产物, 收得 106 ~ 110g

如有必要可在氮气保护下常压分馏, 收集 $115 \sim 120^\circ\text{C}$ 馏分, 得 100 ~ 104g (81% ~

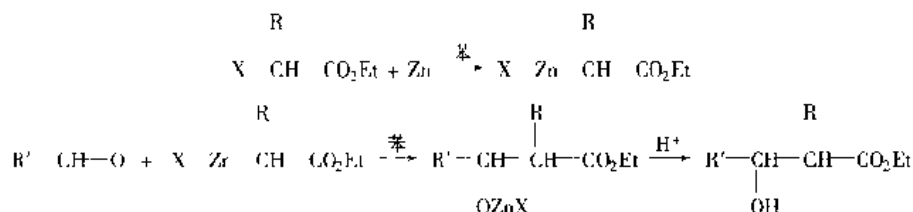
84%)。

附注

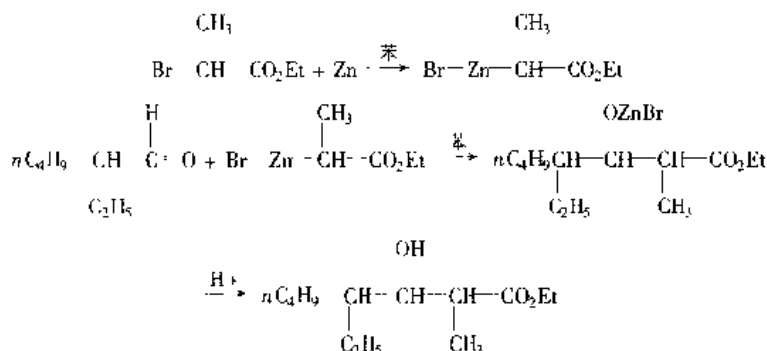
(1) 将锌和洁净的黄铜屑一起熔化，并铸成条状，将此合金刨成细屑使用。

因为制取单式有机锌在操作上有些不便，所以，在使用有机锌的合成反应时，最好把它当做反应的中间过程，如： α -卤代羧酸酯与锌在无水及氮气保护下作用，生成的有机锌与醛、酮的羰基加成，反应速度依羰基的加成活性。

醛的加成活性很强，与醛的加成物经水解，得到 β -羟基羧酸酯。



4-乙基-2-甲基-3-羟基辛酸乙酯



3L 三口烧瓶配置机械搅拌、蒸馏用的冷凝器及分液漏斗，氮气导入管及蒸汽浴加热。

烧瓶中加入 98.1g (1.5mol) 新鲜的锌粉⁽¹⁾，750ml 用金属钠干燥过的无噻吩的苯。为了干燥仪器和物料，在搅拌下加热，缓缓蒸出 175 ~ 200ml 苯。停止加热，立即把冷凝器作回流装置，用 U 型管（内充水银以封闭冷凝器上口）调节氮气，让它一个泡、一个泡地通过水银封。

将烧瓶中的苯在搅拌下加热至回流，于 2h 左右从分液漏斗滴入如下的混合液：64.1g (0.5mol) 2-乙基己醛⁽²⁾、271 (1.5mol) α -溴丙酸乙酯⁽³⁾及 500ml 无水苯混匀。

先加入 50ml 溶液，通常，反应立即开始，锌粉的表现变暗，溶液出现浑浊（也有稍晚些时间反应才开始）然后慢慢加入其余的溶液物料。加完后继续搅拌下回流 2h，放冷至室温。

移去氮气导入管，慢慢加入 750ml 6mol/L H_2SO_4 ，猛烈搅拌 1h，分出有机层，烧瓶用 1L 苯冲洗，并用此苯提取水层 2 × 350ml。苯溶液合并，依次用 500ml 水、饱和 NaHCO_3 、再水洗，以无水硫酸钠干燥后回收溶剂，最后减压收尽，剩余物 150 ~ 165g。

粗品减压分馏，收集 122 ~ 124℃ (0.7kPa) 馏分，得 100g (87% 按 2-乙基己醛计) $n_D^{25} 1.4415$ 。

附注

(1) 配料比对于产率（按 2-乙基己醛计）有以下关系：

锌粉：溴丙酸乙酯：2-乙基己醛 = 3:3:1 产率 87%

锌粉：溴丙酸乙酯：2-乙基己醛 = 2:3:1 68%

(2) 用 Eastman 产品重新蒸馏，沸点 163 ~ 163.2℃； $n_D^{25} 1.4133$ ；如醛自动氧化，可向混合物中加入 0.5g 对苯二酚。

① α -溴丙酸乙酯为强催泪性，应在通风橱内操作

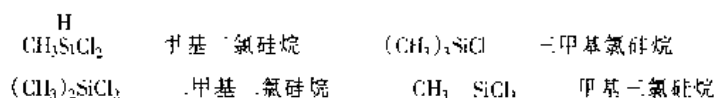
八、有机硅化合物

1. 硅烷

将纯的 SiO_2 与镁粉共热所得之硅化镁和氯化氢作用，得到硅烷的混合物，可借分馏法将它们分开；甲硅烷、乙硅烷都是气体；沸点分别为 -112°C 和 -15°C ；丙硅烷 53°C ，丁硅烷 85°C 。硅原子间所形成的长键不牢固，硅氢键也非常活泼，能在空气中燃烧、被水分解、与双键加成，和卤素作用发生剧烈反应，生成卤代硅烷及卤化氢。由于硅氢键的活泼性质，可引入许多种基团。

2. 烷基氯代硅烷

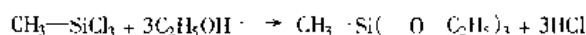
氯代硅烷非常活泼，在湿空气中发烟，遇水分解。最常见的烷基氯硅烷是：



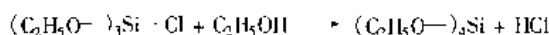
它们是由硅粉用银或铜 (Cu_2Cl_2) 为催化剂在 300°C 和氯甲烷直接合成；主要产物是二甲基二氯硅烷，是制造高分子硅氧烷的原料。由于它们的沸点相近，须高效分馏才能分开它们。

3. 烷氧基硅烷

氯代硅烷非常活泼，与无水醇反应能顺利生成烷氧基硅烷，同时放出氯化氢。



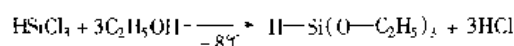
含氢的氯硅烷、如：三氯硅烷（硅氯仿 HSiCl_3 ）与醇反应时，除了氯原子的醇解之外， Si—H 很活泼，最终也被烷氧基取代。



为了抑制这个副反应，是把无水醇加入到含氢的氯硅烷中去；这样，自始至终都保持醇是欠量的，生成的 HCl 随时排出，同时采用更低的反应温度。

如：硅氯仿醇解时，要使用欠量的无水乙醇，考虑到硅氯仿 HSiCl_3 随 HCl 挥发损失，乙醇的用量还要减少，为理论的 70%；同时采用低温 ($< -8^\circ\text{C}$) 在搅拌下慢慢滴入无水乙醇。如果把加料次序颠倒过来，自始至终醇是过量的，即使使用更少的醇，其主要产物也是正硅酸乙酯。

三乙氧基硅烷 分子量 168.24，沸点 135°C ，相对密度 d_4^{20} 0.896，折射率 n_D^{20} 1.379



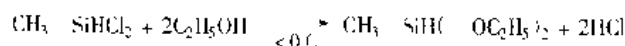
5L 四口瓶配置机械搅拌、温度计、分液漏斗、冰水冷的回流冷凝器，上口接水吸收装置，用冰盐浴冷却。

烧瓶中加入 2.72kg (20mol) 三氯硅烷（硅氯仿）控制反应在 -8°C 以下、搅拌着，慢慢滴入 2.0kg (43mol)①无水乙醇，加完后，分液漏斗换通气管，通入氮气赶除 HCl ，再升至室温赶除。常压分馏，收集 $124 \sim 133^\circ\text{C}$ 馏分，得 1.0kg (50% 按无水乙醇计)。

附注

① 三氯硅烷当滴入乙醇时，反应放热，并放出氯化氢，有一部分硅氯仿要损失掉，同时发生相当严重的生成正硅酸乙酯的副反应。为此，要求无水乙醇为欠量；如果颠倒加料次序，则主要生成正硅酸乙酯，反应要求低温并及时赶除 HCl 。

二乙氧基甲基硅烷 分子量 134.25。



10L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计、分液漏斗及回流冷凝器有导气管接水吸收装置。外用冰盐浴冷却。

烧瓶中加入 5.75kg (50mol) 甲基二氯氢硅，控制在 0°C 以下^①，搅拌着，于 6h 左右滴入 3.75kg (8mol) 无水乙醇，加完后通入氮气赶除 HCl，移去冰盐浴，继续通入氮气，并加热至 60°C ，一直通氮至较少有 HCl 冒出为止^②，粗品精馏，收集 $92\sim 102^\circ\text{C}$ 馏分

附注

① 反应温度越低越好，它对产率和质量有直接关系，冷凝器用冰水冷却。

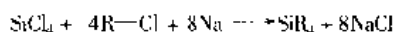
② 有一些低沸物出来，可能是甲基二氯氢硅。

4. 烷基硅烷和其他基团的引入

烷基硅烷可看作是硅烷分子中氢原子被烷基取代的产物，它们可由氯硅烷和格氏试剂作用制得



也可以从卤烃在金属钠参与下与氯硅烷作用。



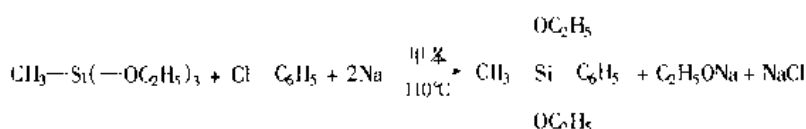
Si—H 很活泼，可以与许多不饱和键加成以引入特性基团。

烷基及其他基团的引入主要有以下方法。

(1) 烷氧基的置换 烷氧基硅烷与卤烃在金属钠作用下得到烷基取代的产物，反应在溶剂（如甲苯）中进行，金属钠受热熔化，搅拌使之粉碎，当卤烃加入时，反应顺利进行，依加料配比可依次取代。

由于硅氧烷容易水解，以后的处理也需要无水，即：从反应物中蒸出产物或用无水溶剂提取；用无水乙醇分解多余的金属钠。

甲基苯基二乙氧基硅烷 分子量 210.35，不溶于水，易水解生成不溶于水的硅酸，沸点 216°C ， $104\sim 105^\circ\text{C}$ (1.3kPa)，相对密度 $d_4^{20} 0.9627$ ，折射率 $n_D^{20} 1.4701$ 。



30L 不锈钢三口反应罐安装机械搅拌，回流冷凝器、分液漏斗及温度计，用电热加热。

罐中加入 15L 无水甲苯及 2.76kg (120mol) 去掉油污的金属钠，加入 10.7kg (60mol) 甲基三乙氧基硅烷开始加热，至 110°C ，金属钠熔化，开动搅拌，控制在回流的情况下，于 6h 左右从分液漏斗慢慢加入 6.8kg (60mol) 氯代苯，反应放热，应从冷凝器的回流情况小心掌握（反应之初，反应物变为蓝色）。加完后、保温搅拌 2h，然后慢慢滴加 1L 无水乙醇以分解未作用的金属钠。于减压下 (26.66kPa) 蒸除甲苯^①，然后用 $< 2.67\text{kPa}$ 真空下将反应物中可蒸出的部分尽量蒸出^②，封闭反应罐让它冷却过夜。

产品部分用 100cm 有填充的分馏柱常压分馏二次，得甲基苯基二乙氧基硅烷 6.3kg (50%) G.C. $> 99\%$ 。

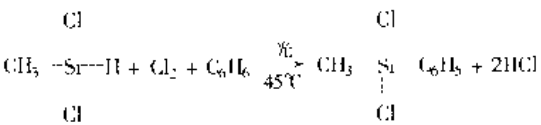
附注

① 甲苯部分可重复使用。

② 蒸馏冷凝器下口带有真空节门，蒸完停止加热至少 1h 以后再关闭真空节门，让反应罐在真空下放冷（搅拌在蒸甲苯之前拆除）次日，掏出罐内残渣（不必清除太净，只要不进水可连续使用）渣子立即装入铁桶中加水分解，以防产物未处理好，少量金属钠及渣子的混合物遇空气可能引起冒烟着火。

甲基苯基二氯硅烷

光照法：甲基苯基二氯硅烷的产率可达 25% 以上，能顺利分馏出高纯度的产品



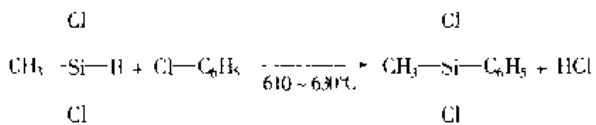
5L 三口烧瓶配置回流冷凝器、温度计及插底的导气管。

烧瓶中加入 1150g (10mol) 甲基二氯硅烷及 780g (10mol) 无水苯，用氮气排除空气。用水冷却控制 44~47℃，在光照下，以 6ml/s 的速度通入氯气，反应 8h (共通入 7.7mol) 得到的反应物的组分如下表：

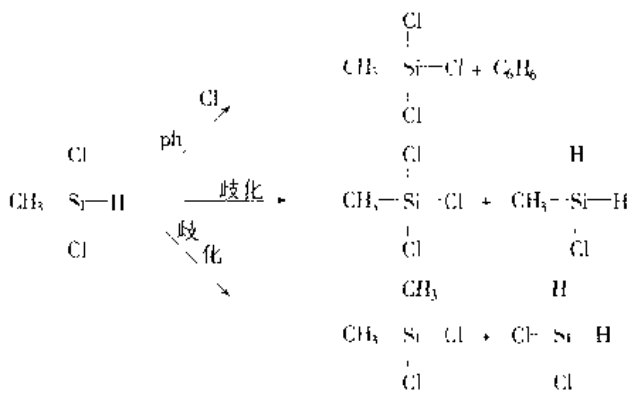
组 分	含量/%		组 分	含量/%	
	试验结果	文 献		试验结果	文 献
甲基苯基二氯硅烷	26	23.3	甲苯	痕迹	
甲基二氯硅烷	13	28.6	甲基二氯硅烷	23.7	14.3
苯	37.4	27.9	高沸物		6
氯代苯	痕迹				

提高反应温度，延长反应时间 (通入更多的氯) 加强光照的功率，可提高反应液中产物的含量；但副产物 (甲基三氯硅烷) 也随之增加；如加大苯的用量比，则此副产物相应减少

高温气相热缩合法：产率 30% ~ 37%

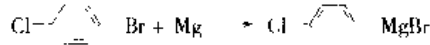


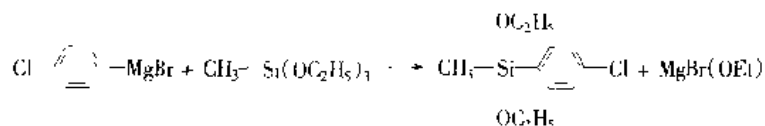
实际上有相当多的副反应：



格氏试剂法，格氏试剂与过量的甲基三乙氧基硅烷在较低的温度下能顺利地完 成置换，用无水乙醇处理反应物以分解未反应的格氏试剂及乙醚络合物。

甲基氯苯基二乙氧基硅烷 分子量 244.78，无色液体，易溶于苯，与水共热则分解，沸点 120℃ (1.3kPa)，相对密度 d_4^{20} 1.0640，折射率 n_D^{20} 1.4832，





10L 烧瓶中加入 390g (16mol) 镁屑, 用无水乙醚盖没, 加入 300ml 由 2.7kg (15mol) 对氯溴苯与 2L 无水乙醚配制的混合液, 引发反应。

加入几小粒碘, 15min 后开始反应, 保持回流 (放热) 于 6h 左右将其余的溶液加入, 加完后再加热回流 4h。

10L 三口烧瓶配置机械搅拌、分液漏斗、温度计, 外部用冰水浴。

烧瓶中加入 2.6kg (15mol) 甲基二乙氧基硅烷及 1L 无水乙醚, 搅拌着, 控制反应在 12℃ 以下将上面的格氏试剂加入, 加完后再搅拌 4h, 放置过夜。

次日, 用木棒搅开底部, 分数次加入 1L 无水乙醇、混匀后放置过夜。

又次日, 回收乙醚后用油浴加热蒸除溶剂, 然后在真空下 (<152.0kPa) 蒸出可蒸出的部分 (油浴温度 180~190℃)。

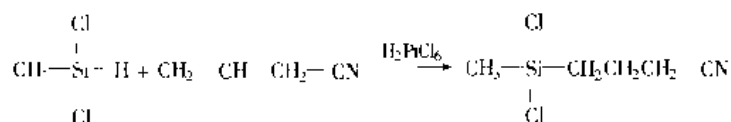
将馏出物分馏, 收集 115~122℃ (1.3kPa) 馏分; 再分馏一次, 收集 118~120℃ (1.3kPa) 馏分, 得 1.84kg (50%) G.C. 含量 >98%。

(2) Si—H 与不饱和键加成 含氢硅烷如: 三氯硅烷 (H—SiCl₃ 硅氯仿)、甲基二氯硅烷 CH₃—SiCl₂, 以及乙氧基硅烷, 硅氢键是相当弱的键尤其硅氯仿的 Si—H 键更弱, 非常

活泼, 在催化剂存在下能进行许多 C=C 双键的加成。

最主要的催化剂是氯铂酸 H₂PtCl₆·6H₂O (丙醇溶液) 及叔胺; 以氯铂酸活性好。氢氯硅烷要比相应的氢乙氧基硅烷活泼得多, 很容易和双键加成, 使用氯铂酸为催化剂时常出现瞬时反应 (一般在 60~90℃ 之间) 反应放热, 以致使反应不易控制。

甲基-γ-腈丙基二氯硅烷 分子量 182.12, 沸点 126~127℃ (2.1kPa)。



2L 三口烧瓶中加入 230g (2mol) 甲基二氯硅烷及 140g (2mol) β-丁烯腈, 再加入 5ml (0.1mol/L) H₂PtCl₆·6H₂O 丙醇溶液, 丁文火上加热使回流, 反应物于 56℃ 沸腾, 加热半小时左右有瞬时反应, 反应物温度可上升至 160℃^①, 待反应缓和后再加入 5ml 催化剂, 控制 150~125℃ 于 8h 左右, 从分液漏斗滴入 8mol, 甲基二氯硅烷及 8mol 丁烯腈的混合物, 加完后再回流 4h, 反应物的回流温度停止在 125℃^②。

回收未反应的物料后减压分馏, 收集 126~127℃ (2.1kPa) 馏分, 得 730g (40%)。

附注

① 反应太猛, 应该使用大的冷凝器及烧瓶。

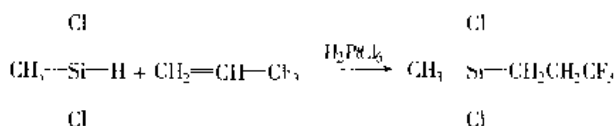
② 5L 三口烧瓶配置 800mm 球形回流冷凝器及温度计。

烧瓶中加入 3mol 甲基二氯硅烷及 3mol 丁烯腈, 再加入 2ml (0.10mol/L) 氯铂酸丙醇溶液, 微微加热, 反应物于 56℃ 沸腾, 注意观察反应的开始, 待反应开始, 立即移去热源, 让其自行反应, 太猛时, 要用热水冷却烧瓶 (因为温度太高, 冷水可能使烧瓶炸裂) 自行放热的反应可维持 10min, 此后再加热回流 3h, 反应物温度可上升至 150℃ 左右。

如此操作 5 次, 常压蒸除低沸物至液温达 210℃, 然后减压分馏 (100cm 分馏柱) 收集 126~127℃ (2.1kPa) 馏分, 得 2.05kg (73%) 外观淡黄, 再精馏一次。

③ 只使用在反应中有瞬时反应的产物, 而不再补加物料, 产率可达 73%。

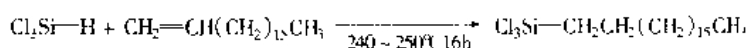
三氯丙基甲基二氯硅烷 分子量 211.08,



5L高压釜于干冰浴中冷至 -20°C ，抽真空后吸入由752g (6.6mol) 甲基二氯硅烷，2.5ml 0.10mol/L $\text{H}_2\text{PtCl}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 丙醇溶液配制的混合液。再冷至 -50°C ，减压吸入430g (6mol) 三氟丙烯，减压下关闭阀门后取出釜身，放置(2~3h)让其升至室温。

以每分钟升温 0.5°C 的速度加热，逐渐可升至 90°C ，此期间应出现瞬时反应，温度及压力急剧上升（否则产率将很低）压力又很快下降。再加热升温至 160°C 保温2h，冷后压出反应物，分馏，收集 $120 \sim 122^\circ\text{C}$ 馏分，得1.0kg (80%)。

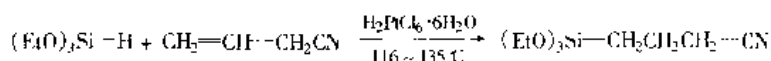
三氯氢硅（硅氯仿）和不太活泼的烯烃，在更高的温度（ $240 \sim 250^\circ\text{C}$ ）不用催化剂，在压力釜中加热至压力不再下降为止，约16h可以完成，是反马氏加成。



正十八烷基三氯硅烷 80%

烷氧基硅（氢）烷的活泼性就差得多，反应过程温和，无瞬时突发的现象，但反应进行的不完全，也只选用强催化剂 $\text{H}_2\text{PtCl}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 才能进行。如：三乙氧基硅（氢）烷在催化剂存在下与丁烯腈加成，从开始到反应完成（反应物的沸腾温度不再升高）至少要10h。

三乙氧基腈丙基硅烷 分子量 231.36。



3L三口烧瓶配置回流冷凝器及温度计，用电热加热。

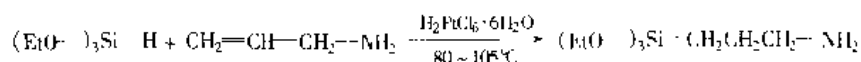
烧瓶中加入670g (10mol) 丁烯腈、1.64kg (10mol) 三乙氧基硅烷，加入素瓷块沸石，再加入6ml (0.10mol/L) $\text{H}_2\text{PtCl}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 丙醇溶液，加热回流从开始的 116°C 逐渐上升至 132°C 或更高，继续回流3h也无明显升温为止。

次日，回收未反应的物料，减压分馏，收集 $110 \sim 120^\circ\text{C}$ (2.7kPa) 馏分，得580~1160g (25%~50%)^①。

附注

① 三乙氧基硅烷的 Si-H 键比较弱，未见瞬时反应，故产率较低

三乙氧基 γ -胺丙基硅烷 分子量 221.37，折射率 $n_D^{25} 1.4196$ 。

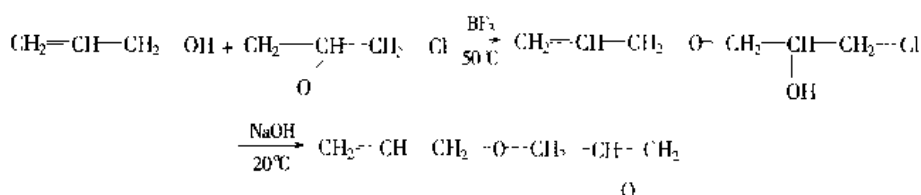


3L三口烧瓶配置机械搅拌、温度计、回流冷凝器及分液漏斗。

烧瓶中加入494g (3mol) 三乙氧基硅烷及1ml 1% $\text{H}_2\text{PtCl}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 丙醇溶液，控制 $80 \sim 90^\circ\text{C}$ ，搅拌下滴入171g (3mol) 丙烯胺，加完后于 $100 \sim 105^\circ\text{C}$ 反应6h，分馏，收集 $120 \sim 124^\circ\text{C}$ (4kPa) 馏分。

环氧丙基丙醚 γ -三乙氧基硅烷 分子量 278.41，沸点 $122 \sim 125^\circ\text{C}$ (0.4kPa) 相对密度 $d_4^{25} 1.003$ ；折射率 $n_D^{25} 1.4256$ 。

1) 环氧丙基丙基醚 沸点 155°C ， $n_D^{20} 1.4360$ 。

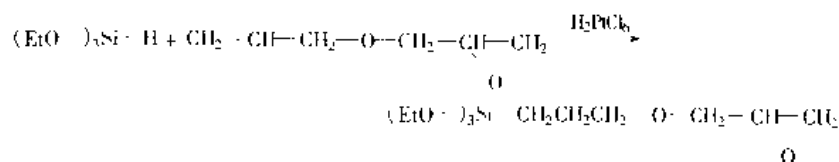


3L 三口烧瓶配置机械搅拌、回流冷凝器、分液漏斗及温度计

烧瓶中加入 464g (8mol) 丙烯醇, 2ml 1.5% BF_3 /乙醚, 搅拌下于 50℃ 左右滴入 755g (8.2mol) 环氧氯丙烷, 约 4h 左右可以加完, 放置过夜

次日, 维持 20℃ 左右, 搅拌下滴入 900g (50% 11mol) 苛性钠溶液, 加完后滤除氯化钠, 分去水层, 水洗三次, 干燥后分馏, 收集 154~158℃ 馏分。

2)

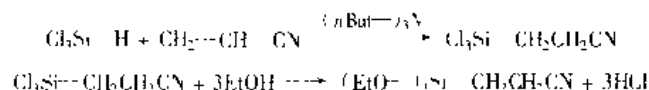


1L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计、回流冷凝器及分液漏斗, 电加热。

烧瓶中加入 114g (1mol) 环氧丙基丙烯醚, 80ml 甲苯, 加热至 90℃, 加入 1ml 0.1mol/L H_2PtCl_6 丙醇溶液 (2.6g $\text{H}_2\text{PtCl}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 溶成 50ml 溶液) 维持反应温度缓慢上升, 由分液漏斗滴入 164g (1mol) 三乙氧基硅烷, 加完后升温至 130℃ 搅拌下回流 2h, 减压分馏, 收集 121~126℃ (0.65kPa) 馏分。

叔胺是较弱的催化剂, $\text{Si}-\text{H}$ 键很弱的硅氯仿与丙烯腈加成也要相当长的反应时间, 为减少硅氯仿损失, 是分阶段将反应物升温至沸腾, 反应时间回流长达 50h。

三乙氧基腈乙基硅烷 沸点 122~125℃ (2.0kPa), 折射率 n_D^{25} 1.4153。

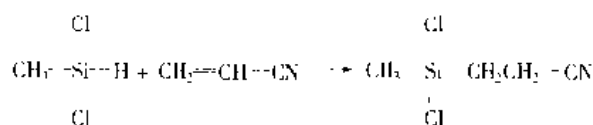


3L 三口烧瓶配置机械搅拌、回流冷凝器及分液漏斗, 外用冰水浴。

烧瓶中加入 1.36kg (10mol) 硅氯仿、冰浴冷却及搅拌下滴入 60g 三丁胺, 再慢慢滴入 550g (10mol) 丙烯腈, 加完后移去冰水浴, 将反应升温至 30℃, 保持回流 40h, 在减压 (40kPa) 回收未反应的丙烯腈及硅氯仿。

残留物中加入 2 倍的无水乙醚, 搅拌下慢慢滴入同体积的无水乙醇, 回流 3h, 蒸除乙醚及乙醇, 最后减压分馏, 收集 122~125℃ (2.0kPa) 馏分。

甲基腈乙基二氯硅烷 无色液体, 遇水分解, 沸点 127.5~128.5℃。



10L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计及回流冷凝器, 用调压电热

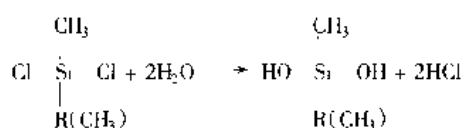
烧瓶中加入 4.7kg (40mol) 甲基二氯硅烷及 2.12kg (40mol) 新蒸的丙烯腈, 再加入 200g 氯化亚铜、260g 三乙胺及 220g 四甲基乙二胺; 搅拌着, 于 6h 左右将反应物升温至 50℃, 并开始回流, 回流 6h 后, 于 16h 将反应物升至 70℃; 再于 20h 将反应物升温至 130℃, 再保温 4h (共 52h) 通入干燥的 HCl 至不再吸收以中和叔胺催化剂成盐, 过滤, 得 4.7kg。

常压分馏二次, 第二次分馏收集 127.5~128.5℃ 馏分。

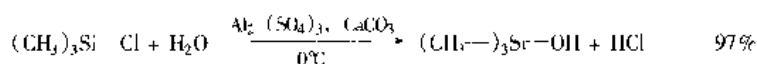
5. 硅醇与多缩硅醇

羟基氯代硅烷的氯原子很活泼, 遇水极易水解, 得到硅醇; 硅原子上可同时存在两个羟基, 该羟基很容易在分子间脱去水, 这个反应常自动发生, 如: 硅二醇在分子间脱水得到线型或环型的缩聚体, 硅三醇缩聚成网状的硅树脂; 尤其在酸、碱及加热下迅速进行。所以,

在制取硅醇时要避免缩聚、反应应在中性或弱碱性以及低温下进行,同时,反应生成的 HCl 必须立即除去,烃基氯代硅烷水解的通式如下:

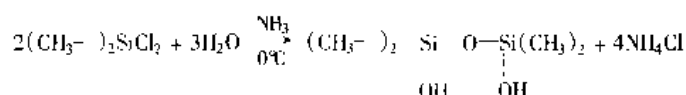
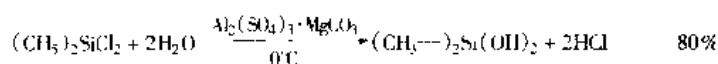


三甲基氯硅烷用 $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ 或 CaCO_3 保持反应物对于溴代麝香草酚蓝 pH(黄)6.0~7.6 (蓝)呈中性(绿色 6.8~7.2)在 0°C 水解得到硅醇。

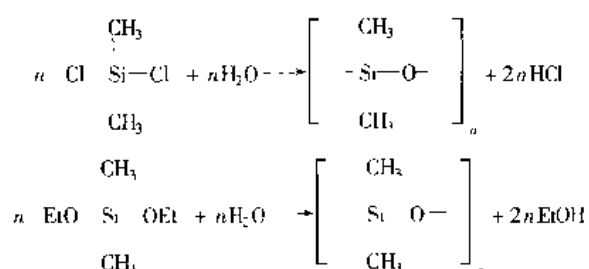


如果用沸水煮,则主要生成六甲基二硅氧烷 $(\text{CH}_3)_3\text{Si}-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 86% 沸点 $101 \sim 102^\circ\text{C}$ 。

二甲基二氯硅烷用 $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ 或 $\text{CaCO}_3, \text{MgCO}_3$ 在 0°C 处理,得到产率 80% 的二甲基硅二醇;如果是随时用 NH_3 来调整反应物的中性,则主要得到三聚物。

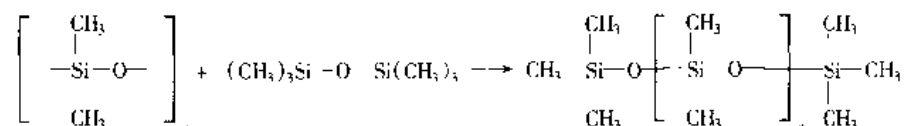


多缩硅醇是烃基一氯硅烷或烃基二乙氧基硅烷的水解及缩聚而得;它们都具有硅原子和氧原子相间的主链的高分子化合物,与二氧化硅的结构有某些相似,相当稳定,具有不易氧化、耐热、绝缘的性质。



依其分子量、用途、性状,分为硅油、硅橡胶及硅树脂。

(1) 硅油 由二甲基二氯硅烷水解所得之硅二醇缩聚成环状或线型的高分子物质与三甲基硅醇的二聚物在长链的端位反应,使缩聚的分子不能继续延长,这个反应是在催化剂作用下进行的不断打开链,又不断结合的平衡,使相对分子质量限定在较小的范围内,其式如下:



催化剂是四甲基氢氧化铵或其他季铵碱,采用它们为催化剂首先因为它们是强碱(起催化作用)把硅氧键打开又重新缩聚;又因为它在稍高的温度就分解为叔胺和水,不留残迹,在加热及真空下很容易除去。



这个催化反应是动态平衡,所以,在不同含量的特殊基团的各种硅油,在平衡过程中,分子量大小及结构特点是比较均匀的,但也有时分子量分布范围较宽。

使用甲基硅油与含特殊基团的单体按一定比例缩聚酸，蒸除低分子（合成低粘度硅油则有相当多的小分子物被蒸出）其组分比例基本不变。

四甲基氢氧化铵是以强碱起催化作用，就要求四甲基氢氧化铵很纯，不允许有其他任何碱性物质在分解催化剂后仍残留在产品中，即使很微量 0.1×10^{-6} 它对于硅油、硅橡胶在高温时仍起破坏作用。为此，不得不向硅油中充以适当量的氯化氢以中和任何多余的碱物质，然后再处理低分子物。

合成操作的实施：

在生产中是采用分步骤进行的：二羟基二氯硅烷或二羟基二乙氧基硅烷用稀盐酸水解得线体或环体，水洗至中性，脱水后，由于线体的存在，羟基的含量比较高；可加入总重的约 0.01% 四甲基氢氧化铵催化剂，在 $80 \sim 90^\circ\text{C}$ (20kPa) 鼓以氮气 2h，水分移去，羟基含量可由原又的 3% ~ 4% 下降至 0.15%（如必须制成环体，则应经裂解手段）加入一官能团的硅烷（六甲基二硅氧烷或低粘度硅油）在少量 0.01% 四甲基氢氧化铵存在下，于 $80 \sim 90^\circ\text{C}$ (20kPa) 鼓氮缩聚 3h，然后升温至 180°C 破坏催化剂，再降至室温以稀氯化氢处理，然后蒸除 $\geq 250^\circ\text{C}$ ($< 1.4\text{kPa}$) 低分子，得到产品。

在用两种不互溶单体水解物制取硅油时，须经重排或经重排裂解手段，裂解是环体的制法：

将两种水解得到的线体及环体混合物按计算比例混合，加入总重 2.5% KOH 粉末，在 60°C (2.7kPa) 鼓氮脱水 1h，实际上此时已开始重排，再于 $80 \sim 90^\circ\text{C}$ (2.7kPa) 进行缩聚，呈胶状后升温裂解，在甲基硅油为一方面，首先蒸出的馏分是八甲基四硅氧烷环体，简称 D_4 ；而后为含一个特殊基团的环体，含两个特殊基团的环体……；当然也有少量三环体、五环体；总之，组分相当复杂，但没必要把它们完全分开，可通过元素定量分析确定特殊基的含量，以调整投料配比。此蒸馏为了除去不挥发的其他杂质及水分。在裂解过程中，最主要的问题是脱掉基团并发生交链（自由基反应）如在制含苯基的环体，前馏分中有苯；制含氯苯基的环体时，前馏分中有氯苯。

具体操作实例：

500g 氯苯基单体混合物（脱水后）及 1.0kg 甲基硅油或 D_4 于 5L 烧瓶中，充分混合（不互溶）加入 10g KOH 粉末，于 80°C (2.7kPa) 通入氮气 1h；然后升温至 120°C (2.7kPa) 开始有馏出物。控制以 1 ~ 2 滴/s 的速度进行裂解蒸馏，于 6h 左右升至 320°C ，裂解结束，共馏出 1.2kg。

将裂解物分馏，收集以下各馏分：① $< 70^\circ\text{C}$ (2.7kPa) 绝大部分是 D_4 ；② $70 \sim 136^\circ\text{C}$ (2.7kPa) 主要是 D_4 及相当部分七甲基一氯苯基四硅氧烷（Cl 含量 1.25%）得 200g；③ $136 \sim 138^\circ\text{C}$ (0.3 ~ 0.7kPa) 主要是七甲基一氯苯基的硅氧烷，元素 Cl 含量实测为 8.8%（理论为 9.1%）主体含量为 96.7%，得 360g；④ $138 \sim 178^\circ\text{C}$ (0.3 ~ 0.7kPa) 主要为六甲基二氯苯基的硅氧烷，得 50g。

二官能团硅烷的水解（如：甲基苯基二乙氧基硅烷、二羟基二氯硅烷……等）。

二羟基二氯硅烷，二羟基二乙氧基硅烷用酸或碱水解得线体及环体，水洗至中性，应该注意：二羟基二氯硅烷虽然很容易水解，但水解得十分彻底也不容易。所以，用酸在 40°C 水解后，分去酸水，再用 0.5% NaOH 洗至中性，为此目的，宜在 38°C 左右搅洗 6h，洗至原来的不透明、有乳化现象（不易分层）的水解物变为半透明，容易分层，中性偏碱的水解物，然后用蒸馏水热洗去任何酸碱，约洗八次。

二烷基二乙氧基硅烷的水解则要在比较高些的温度 (90 ~ 100℃) 水解时间也较长, 所以, 含氨基的单体常是使用氯代硅烷, 以免乙氧基硅烷在水解时温度较高氨基也被水解
硅油的命名及标志:

甲基硅油的命名用粘度表示, 分子量越大其粘度也大; 甲基以外的其他基团则要标明名称及该基团在基团总数的百分比, 另外还要标明其粘度及平均分子量。

其他基团的数目按以下方法计算百分数: 由于分子量较大, 封头基略去不计。

$$\frac{n}{\text{Me} - x} \times 100\% = n$$

式中 n —— 特殊基团的数量, %;

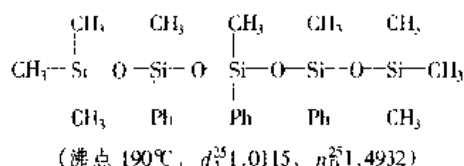
Me —— 甲基的个数比例;

x —— 特殊基团的个数比例。

硅油、硅橡胶为高分子化合物, 其结构为组合结构式, 在制备含特殊基团的硅油中, 如使用低馏分作封头基, 应以含量调正。

苯基硅油

制作各种苯基含量的硅油, 为综合利用, 宜采取如下程序, 如制作 DC703; OV—17 等。苯基 (25%) 甲基硅油—DC703, 有固定结构, 分子量小, 封头部分是计算在内的。它具有如下结构, 共有 12 个基团—9 个甲基和 3 个苯基。



为了得到相当数量的 DC703, 封头基的用量宜为理论的 2.5 倍, 加催化剂调聚, 分解催化剂, 在 0.13kPa 压力下真空蒸馏, 收集以下三个馏分: ① < 100℃ 主要是含封头基, 用于下次合成; ② 100 ~ 250℃ (0.13kPa) 馏分, 为低粘度苯基硅油; ③ 250 ~ 290℃ 馏分为粗 DC703, 再分馏一次, 拔除低分子后即为成品; ④ 残留部分在 330℃ 拔除低分子后即为苯基 (50%) 甲基硅油, 即 OV17; 实测苯基含量为 41% (因为封头部分未计入, 又有脱苯基现象, 故苯基含量偏低) 国外商品实测为 38%。

其他苯基硅油则要按上述中间馏分及拔头馏分, 测定苯基含量后计算配比。

高苯基硅油指苯基含量 65%、75% 两种, 更高苯基的 85% 苯基硅油则较少用。苯基含量越高、脱苯基现象也越严重, 脱苯后发生交链, 使得硅油的物理性质有所改变; 温度对粘度的变化增大; 在室温 65% 苯基硅油高可流动; 75% 苯基硅油难以流动; 85% 苯基硅油则不流动, 甚至比硅橡胶硬。当加热 100℃ 以上, 它们的流动性就很好, 实际上, 脱苯基已使苯基含量下降了 20 ~ 30%。

物理性质的改变和脱苯基后发生交链有关, 一个硅原子上有两个苯基使脱苯基更容易发生 (由于该自由基比较稳定)。

苯基硅油

1) 苯基 (45%) 甲基硅油 OV17

2L 三口烧瓶的中间口按一插底的毛细管供通氮气鼓泡之用; 一侧口按一支 350℃ 温度计; 另一侧口下方烧制一个支管接冷凝器, 冷凝器下端接支管蒸馏瓶以收集馏出物。2L 三口烧瓶放在有良好保温的空气浴内。空气浴中按一支 350℃ 接点温度计, 用继电器控制炉温。



烧瓶中加入 400g $-\text{Si}-\text{O}-$ 甲基苯基硅烷单体（环体及线体混合物）再加入 60g 甲基封



头剂（六甲基二硅氧烷）及 1g 5% 四甲基氢氧化铵的甲基苯基碱胶或 0.1g 结晶的四甲基氢氧化铵，于 80℃ 保温下通氮鼓泡使催化剂溶入，此时宜在减压下操作，如此调聚操作 6h，放冷后停止通氮。

次日，将空气浴炉温升至 180℃ 破坏催化剂 1h，放冷。导入很稀薄的氯化氢鼓泡（2 泡/秒）1h，以中和掉其中无机碱。在真空下加热，于 2h 左右将炉温升至 330~340℃ 蒸去任何低沸物，易挥发的低分子物，控制最后的馏出速度 < 2 滴/分，约 6h 可以完成，真空下放冷^①，停止鼓氮，得 200g。

规格：苯基含量 41%~42%^②；最高使用温度 200℃；极性+。

2) 苯基（5%）甲基硅油 SE52

2L 三口烧瓶中加入 140g 甲基~苯基硅氧烷（1mol 环体及线体混合物）再加入 670g

(2.25mol) $\left(\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{Si}-\text{O}- \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array} \right)_4$ (D₄) 甲基环体，充分混匀，再加 45g 封头剂（六甲基二硅氧烷，混

匀后应清亮，加入 6g 1% 四甲基氢氧化铵碱胶或 0.12g 结晶四甲基氢氧化铵，于 80℃ 保温下鼓氮使催化剂溶化，此时应在减压下操作，如此调聚 6h，放冷。或直接将空气浴炉温升至 180℃ 破坏催化剂 1h，放冷。鼓泡通入很稀薄的氯化氢（2 泡/s）1h，以中和掉其中碱性物质。在真空下加热，于 2h 左右将炉温升至 330~340℃（1.33kPa）拔除低沸物 6h，控制最后的馏出速度 < 2 滴/min，停止通氮，真空下冷却^①，得成品 500g。

规格：苯基含量 5%^②，最高使用温度 200℃；极性+。

3) 苯基（20%）甲基硅油 OV7



2L 三口瓶中 272g (2mol) $-\text{Si}-\text{O}-$ 甲基苯基硅氧烷单体（线体及环体）再加入



222g (3mol) $-\text{Si}-\text{O}-$ (D₄) 甲基环体，混匀后加入 45g 封头剂（六甲基二硅氧烷）混匀后



应清亮，加入 3~4g 1% 四甲基氢氧化铵碱胶或 0.06~0.08g 四甲基氢氧化铵结晶，于 80℃ 保温下通氮鼓泡 6h，升温至 180℃（2.7kPa）破坏催化剂。

次日，于室温下鼓泡导入很稀的氯化氢（2 泡/秒）1h，以中和其他碱；在真空下加热，于 2h 左右将炉温升至 330~340℃（1.33kPa）拔除低沸物 6h，控制最后的馏出速度 < 2 滴/分，停止通氮，真空下放冷^①，得成品 270~280g。

规格：苯基含量 20%^②；最高使用温度 200℃；极性+。

4) 苯基（25%）甲基硅油 DC550



2L 三口瓶中 272g (2mol) $-\text{Si}-\text{O}-$ 甲基苯基硅氧烷单体（环体及线体）再加入



272g OV17 的拔头物（2mol），混匀后再加入 296g (4mol) $-\text{Si}-\text{O}-$ (D₄) 甲基环体，混匀后



应清亮，加入 5g 1% 四甲基氢氧化铵碱胶或 0.1g 结晶四甲基氢氧化铵，于 80℃ 保温下以鼓泡通入氮，使催化剂溶化均匀，在 40kPa 减压下操作为宜，如此调聚 6h，放冷

次日，减压下加热至 180℃ 破坏催化剂 1h，放冷至室温，鼓泡通入很稀薄的氯化氢（2 泡/s）1h，以中和其他无机碱。真空下加热，于 2h 左右将炉温升至 330 ~ 340℃（1.33kPa）拔除低沸物 6h，控制最后的馏出速度 < 2 滴/min，真空下冷却^①，停止通氮，得 460g

规格：苯基含量 24% ~ 26%^②，最高使用温度 200℃；极性 -。

5) 苯基（35%）甲基硅油 OV11

2L 三口烧瓶中加入 544g（4mol） $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{Si} - \text{O} \\ | \\ \text{Ph} \end{array}$ 甲基苯基硅氧烷单体（环体及线体）再加入 140g（1.8mol）甲基环体（D₄）充分混匀，再加入 90g 封头剂，混匀应清亮，加入 1g 5% 四甲基氢氧化铵碱胶或 0.1g 结晶四甲基氢氧化铵，于 80℃ 保温下鼓泡通入氮气使催化剂溶化均匀，此时宜在 40kPa 减压下操作为宜，如此调聚 6h，放冷。

次日，将炉温升至 180℃ 在减压低于 2.7kPa 下破坏催化剂 1h，真空下放冷至室温，导入（减压）很稀的氯化氢（2 泡/秒）1h，以中和任何无机碱。真空下加热，于 2h 左右将炉温升至 330 ~ 340℃（1.33kPa）拔除低沸物 6h，控制最后的馏出速度 < 2 滴/min，真空下冷却^①，停止通氮，得成品 400g。

规格：苯基含量 34% ~ 36%^②；最高使用温度 250℃；极性 +。

附注

① 真空下冷却可以避免氧化影响产品外观。

② 苯基含量，由于脱苯基问题，规格规定苯基含量可以在标牌数值 10% 变化，苯基含量越高，脱苯基现象也越严重，产物交链也越严重。

（2）硅橡胶 硅橡胶是分子量 40 ~ 400 万的硅氧烷，一般为全甲基。原料 D₄（八甲基四硅氧烷）中任何杂质、甚至微量水分都限制分子量的增长。合成时都不使用封头剂。D₄ 的纯度越高，缩聚的分子量也就越大。

为了制取分子量在 100 万以上的硅橡胶、D₄ 的 G. C. 含量须 > 99.9%，分馏后再结晶以精制之。D₄ 熔点 17.5℃，沸点 175.8℃，相对密度 d_{40}^{20} 0.9561，折射率 n_D^{20} 1.3968。

（3）市售商品硅油、硅橡胶的牌号及规格

甲基硅油	粘度	分子量
OV 101	$12 \times 10^{-4} \text{ m}^2/\text{s}$	30000
DC 200	$5 - 10 \times 10^{-2}$	
DC 220	44×10^{-6}	
DC 330	50×10^{-6}	

甲基硅橡胶

OV1		$(3 \sim 4) \times 10^6$
SE30	G. C.	$(1 \sim 2.5) \times 10^6$
F301		
SE31	Vinyl 1%	
F302	Vinyl 1%	

苯基硅油

OV3	10% ph—			
OV7	20% ph—			
OV11	35% ph—			
OV17	50% ph—	1500cs	30000	
OV22	60% ph—			
OV25	75% ph—		30000 似树脂	
SE54	5% ph—	1% Vinyl		
SE52	5% ph—	200cs		
DC510	5% ph—	50 ~ 1000cs		
DC550	25% ph—	100 ~ 150cs		
DC703	25% ph—		分子量 570	
DC704	50% ph—		分子量 484	
DC705	62.5% ph—			

氯苯基硅油

DC560	11% Cl—ph—	75×10^{-6}		
F61	11% Cl—ph—	5×10^{-4}		

氰乙基硅油

XE 60	25%	—CH ₂ CH ₂ CN		
OV 225	25%	—CH ₂ CH ₂ CH ₂ CN, 25% ph—		
XF 1165	65%	—CH ₂ CH ₂ CN		
Silar 5 c. p.	50%	—CH ₂ CH ₂ CH ₂ CN, 50% , ph—		
Silar 10 c. p.	100%	—CH ₂ CH ₂ CH ₂ — CN		

三氟丙基硅油

QFI	50%	—CH ₂ CH ₂ CF ₃	3×10^{-4}	1×10^{-3}	1×10^{-2}
FS1265	50%	—CH ₂ CH ₂ CF ₃	3×10^{-4}	1×10^{-3}	1×10^{-2}
OV210	50%	—CH ₂ CH ₂ CF ₃			
Sp2401	50%	—CH ₂ CH ₂ CF ₃	7×10^{-4}		

第十七章 杂环化合物

一、概 述

杂环化合物可分为 O、N、S 杂环；又依成环的原子数目分为五元环、六元环；以及含两个杂原子的杂环。其命名现仍多用原文名的译音汉字在左边加一口字，读汉字的原音，例如：



呋喃



吡咯



噻吩

现将重要的杂环及其名称分列如下：

五元环

氧杂环：



呋喃



噻唑



异噻唑



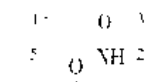
1,2,3-噁二唑



1,3,4-噁二唑



呋喃



1,3,2-噁唑

氮杂环：



吡咯



咪唑



吡啶



连三唑



1,2,5-连三唑

硫杂环：



噻吩



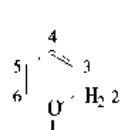
噻唑



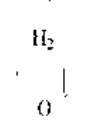
异噻唑

六元环

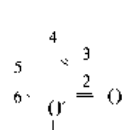
氧杂环：



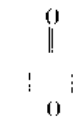
α -吡喃



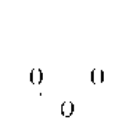
γ -吡喃



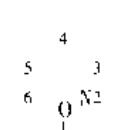
α -吡喃酮



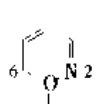
γ -吡喃酮



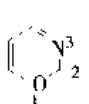
1,3,5-三噁烷



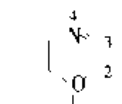
1,2,4-噁嗪



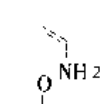
1,2,6-噁嗪



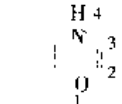
1,3,2-噁嗪



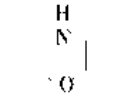
1,4,2-噁嗪



1,2-异噁嗪

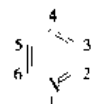


1,4-异噁嗪

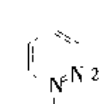


吗啡啉

氮杂环：



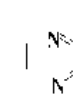
吡啶



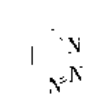
哒嗪



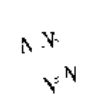
嘧啶



吡嗪

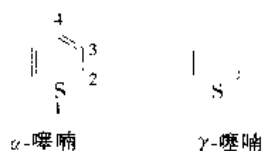


连三嗪

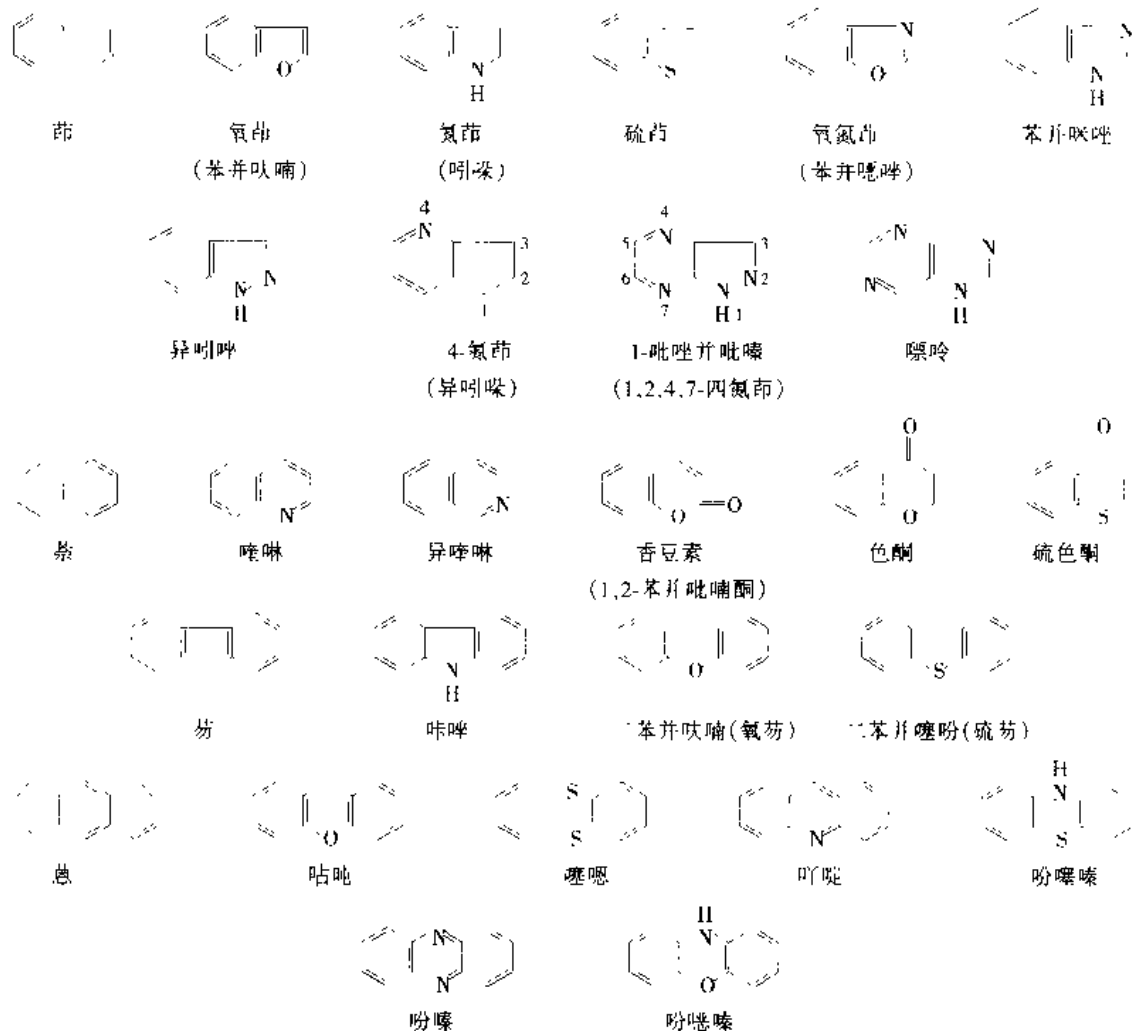


1,2,4,5-四嗪

硫杂环:



许多情况,以碳环母体加上杂原子的方法命名,如:茛、萘、芴、蒽等,更有并有苯环的杂环化合物,不沿用杂环母核命名,而有另外的译音名称,没有规律性,如:



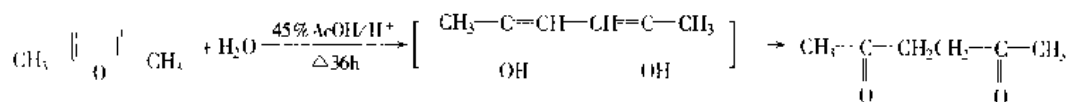
二、氧杂环化合物

含氧杂环最重要的是呋喃、吡喃酮及其衍生物。

1. 呋喃及其取代物

呋喃是无色液体,长时间放置被空气氧化变黄、褐、棕及树脂化;沸点 31.36°C ;对酸不稳定,与稀酸共热则环打开,然后树脂化;与浓酸作用剧烈分解。利用环打开合成某些醛、酮。

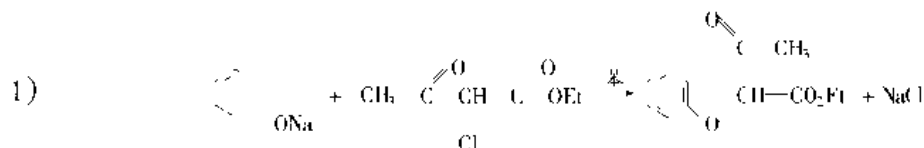
例如:2,5-二甲基呋喃在稀乙酸中加有少量硫酸共热水解,得到 86% 收率的 2,5-己二酮。



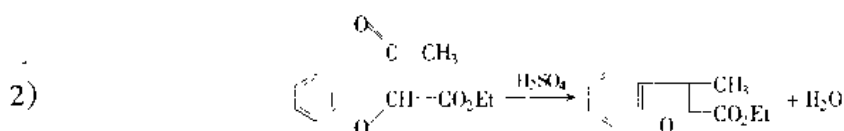
由于氧杂环的对酸不稳定，它的一切反应都是避免使用强无机酸；在不得已的情况也只是在相当低的温度下进行，也只得到相当低的产率。

如：3-甲基苯并呋喃-2-甲酸乙酯的合成（环合）由于羧基拉电子效应，3-甲基苯并呋喃-2-甲酸乙酯对酸有一定稳定性，虽此，环合的产率仍较低。

3-甲基苯并呋喃 分子量 132.16，无色液体，不溶于水，沸点 $196 \sim 197^\circ\text{C}$ ，相对密度 $d_4^{25} 1.0540$ ，折射率 $n_D^{16} 1.5536$ 。

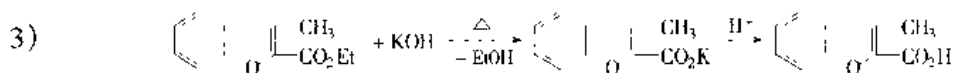


116g (1mol) 酚钠的干燥粉末及 1L 无水苯的混合物在水浴上，搅拌下加热至沸，从分液漏斗慢慢滴加 165g (1mol) 乙酰- α -氯乙酸乙酯。加完后继续搅拌下加热回流 4h，冷却后用水 ($2 \times 500\text{ml}$) 洗去氯化钠，水浴、减压蒸除溶剂，得粗酯 188 ~ 200g (85% ~ 90%)。

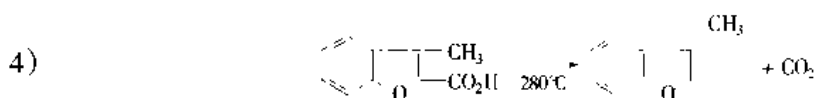


2L 三口烧瓶配置机械搅拌、分液漏斗及温度计；外用冰盐浴冷却

烧瓶中加入 195ml 浓硫酸，维持 5°C 以下从分液漏斗慢慢滴入 195g 上述的粗酯，加完后反应物即固化，放置 1h。然后搅拌着向烧瓶中慢慢加入 500g 冰及 500ml 水；反应物用 500ml 苯分两次提取。苯提取液用水洗，再以饱和碳酸氢钠溶液洗，以无水硫酸钠干燥。回收苯后减压蒸馏，收集 $162 \sim 167^\circ\text{C}/(2\text{kPa})$ 馏分，得淡黄色产物凝固后用石油醚研洗，风干得 60 ~ 75g (34% ~ 42%) 片状结晶，熔点 $49 \sim 51^\circ\text{C}$ 。



70g 上述 3-甲基苯并呋喃-2-甲酸乙酯与 500ml 10% KOH 一起回流 1h，趁热用盐酸酸化，冷却后滤出，水洗，干后得 54 ~ 57g (90% ~ 95%) 熔点 $192 \sim 193^\circ\text{C}$ 。

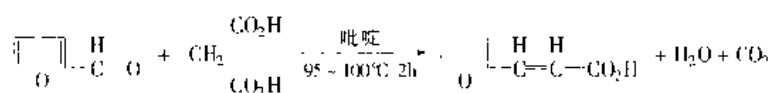


50g 干燥的苯并 3-甲基呋喃-2-甲酸，在金属浴上加热，当温度上升至 280°C 时，则 CO_2 放出及浑浊的粗品蒸馏出来。分馏、收集 $195 \sim 197^\circ\text{C}$ 馏分，得 31.5 ~ 33g (84% ~ 85%) $n_D^{25} 1.5520$ 。

(1) 取代反应及缩合 呋喃对酸不稳定，它们的磺酸及硝基化合物的制法一用吡啶· SO_3 为磺化剂，在 α -位引入磺酸基；在乙酸酐中用硝基乙酰引入硝基。

最常见的糠醛（呋喃甲醛）它是由戊醛糖（木糖）与 4% H_2SO_4 共热制得；木糖广泛存在于玉蜀黍芯、米糠、稻草、花生皮中，呈多糖存在，在无机酸作用下水解成单糖（木糖）进一步反应脱水得到呋喃甲醛被蒸出。从玉蜀黍芯水解能得到 7% ~ 8% 木糖；不经分离直接脱水（反应更完全）能得到 10% ~ 12% 的糖醛，生成的糠醛随时被水汽蒸馏出来。

反-呋喃丙烯酸 分子量 138.12，从水中得到针状结晶，熔点 141°C ，沸点 286°C (112°C 真空升华)。

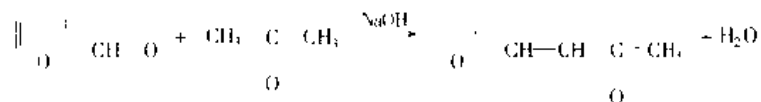


192g (2mol) 的糠醛、208g (2mol) 丙二酸及 96g 吡啶在回流冷凝器下于沸水浴上加热 2h, 冷后加入 200ml 水, 用浓氨水中性至碱性, 脱色过滤, 并以 80ml 水冲洗烧瓶及漏斗, 溶液合并, 以浓盐酸酸化, 冷后再冰冷, 滤出结晶, 冰水洗二次, 干后得 252 ~ 254g (91% ~ 92%)。

如有必要可用稀乙醇重结晶

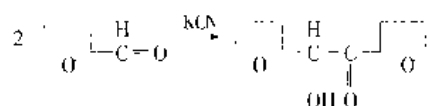
糠醛与过量的稀丙酮 (20%) 在碱作用下缩合, 得到 α -呋喃丁烯-3-酮。

α -呋喃-2-丁烯-3-酮 分子量 136.16, 无色或淡黄色结晶, 不溶于水, 易氧化变质, 避光保存。熔点 39 ~ 40°C, 沸点 229°C (d), 112 ~ 115°C (0.13kPa), 相对密度 d_4^{25} 1.0496, 折射率 n_D^{25} 1.5788

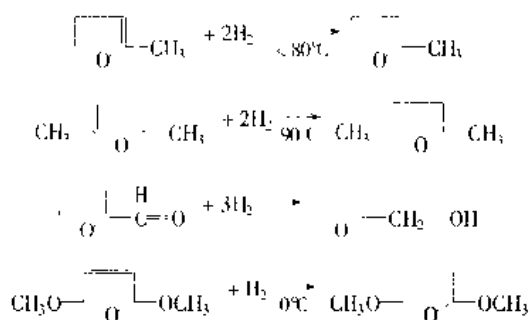


5L 三口烧瓶安装机械搅拌、温度计、分液漏斗及冰浴冷却。

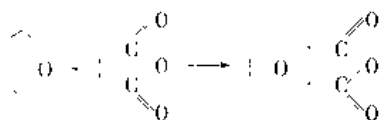
烧瓶中加入 385g (335ml, 3.8mol) 纯糠醛、3L 水; 搅拌下加入 500g (8.6mol) 丙酮冷至 10°C 以下, 然后慢慢滴入 75ml 33% NaOH; 缩合反应放热被水吸收、容易控制。加完后再搅拌 4h; 然后让其自行升至室温。以 10% 硫酸中和至 pH 约为 3, 分取下面有机层。用油浴加热减压蒸馏, 收集 114 ~ 118°C (0.13kPa) 或 135 ~ 145°C (6.6kPa) 馏分 (相当多残渣是进一步缩合的产物 1,5-二呋喃-1,4-戊二烯-3-酮) 得成品 310 ~ 340g (60% ~ 66%) 凝固点 37°C。



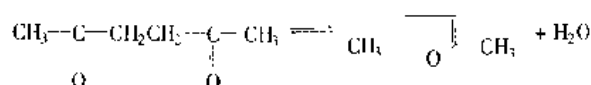
(2) 加成反应 呋喃环很容易在雷尼镍催化下加氢得到饱和、四氢呋喃的结构为环醚, 并有如乙醚气味。



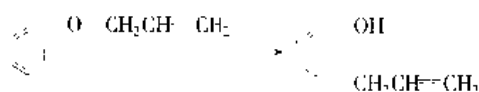
呋喃环是共轭二烯类, 与顺丁烯二酸酐能发生双烯加成反应



(3) 呋喃环的合成 呋喃及其衍生物可由 1,4-二羰基化合物脱水制取, 如: 2,5-己二酮在浓酸作用下脱水生成 2,5-二甲基呋喃; 在稀乙酸中又可水解。

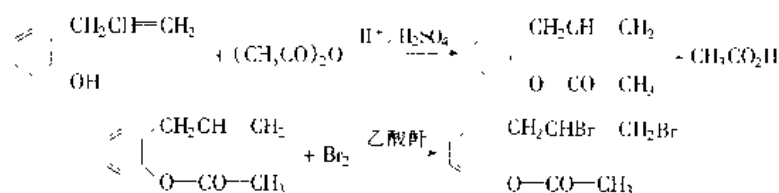


醛、酮和氯乙酸乙酯在无水乙醚溶液中用乙醇钠为缩合剂, 得到环氧基甲酸酯。在环氧乙基化以后, 如 β 位置是羰基, 则仅由于加热即环合得到呋喃衍生物。



上述粗醚常压分馏，收集 218~220℃ 馏分，产率 70%。

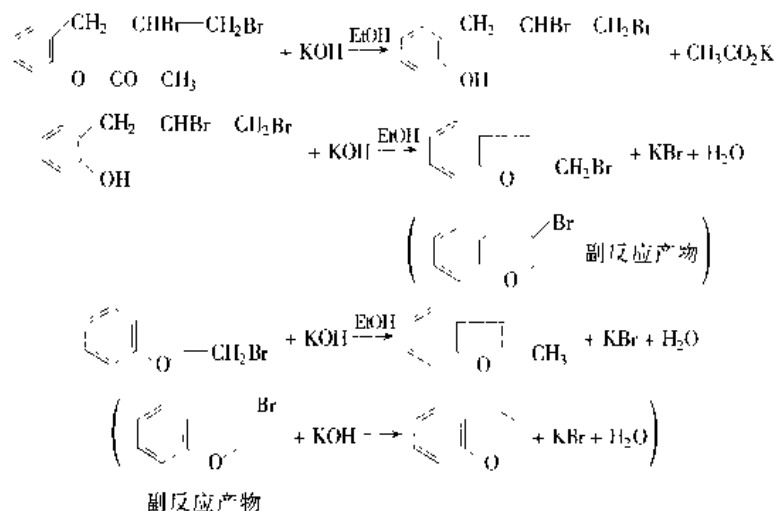
3) 乙酰化及溴加成



5L 三口烧瓶中加入 1.35kg (10mol) 2-丙烯基苯酚，再加入 2kg 工业乙酸酐，混匀后加入沸石，摇动下加入 0.5ml 浓硫酸，10min 后再加入 0.5ml 浓硫酸，反应放热，使反应物温度升高了 40℃，0.5h 后加热至回流即完成了乙酰化。

放冷后再冰盐浴冷却保持 5℃ 以下，搅拌着，于 6h 左右滴入 1.6kg (10mol) 溴素及 600ml 冰乙酸的溶液，反应放热，加完后再搅拌 1h，用大量水洗出产物，水洗二次，分出重油层，得 3.4kg (约 100%)。

4) 环合——2-甲基苯并呋喃

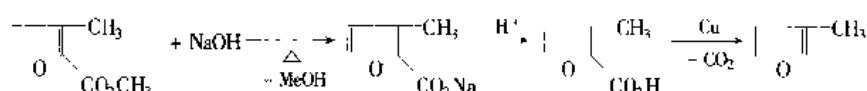


15L 三口烧瓶中加入 3.4kg (~10mol) 上述加成产物，用冰盐浴冷却保持 5℃ 以下，搅拌着从分液漏斗慢慢加入 2.3kg (40mol) 苛性钾溶于 7L 乙醇的溶液，开始时放热较大，而后缓和，加完后于 5℃ 以下搅拌 2h，放置过夜。次日，升温至 40℃ 搅拌 2h，再 60℃ 搅拌 2h，最后加热回流 12h，回收乙醇后分出棕色油层，水蒸气蒸馏，开始蒸出很快，最后很慢，分出油层^①，分馏，收集 195~198℃ 馏分，得 700g (50%) 含量 > 95% (G.C.) 含高沸物 4%~5%。

附注

① 有必要再一次水汽蒸馏

3-甲基呋喃 分子量 82.10，沸点 65.5℃/(99.86kPa)，相对密度 d_4^{18} 0.923，折射率 n_D^{19} 1.4330。



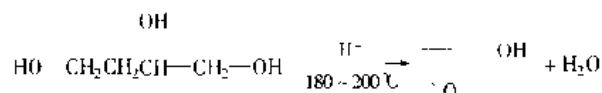
0.25mol 3-甲基呋喃甲酸甲酯与 80ml 20% (0.5mol) NaOH 一起回流 2h，冷后用盐酸酸化，析出结晶，水浸洗，干燥后得 27.5~28.5g (87%~90%)

0.2mol 3-甲基咪喃甲酸、50g 无水喹啉及 4.5g 铜粉，使仪器作分馏装置，受器浸在冰浴中，当温度升至 250℃，反应物开始回流，CO₂ 平缓地放出，大约 2~3h 反应完毕，当接近完成时，把浴温升至 265℃使反应完全。

收集到的粗品在有塞的瓶中用无水硫酸镁干燥，分馏收集 64~66℃馏分，得 13.5~14.5g (83%~87%) $n_D^{25} 1.429 \sim 1.4315$

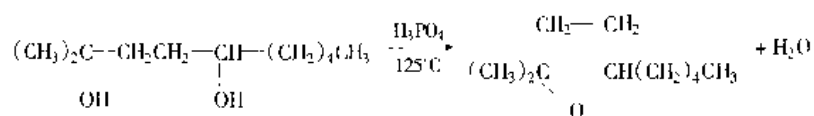
(4) 四氢咪喃(环醚) 饱和氧五元环是环醚，具有醚的一般性质，能生成过氧化物，在作为溶剂时一般要蒸馏以除去过氧化物(加还原剂)其合成方法也与醚相似①1,4-二元醇的分子内脱水；②1,4-卤醇的分子内脱去卤化氢。

3-羟基四氢咪喃 分子量 88.11



500ml 烧瓶中加入 318g (3mol) 1,2,4-丁三醇及 3g 对甲苯磺酸，再加入一点金刚砂作沸石用。按减压蒸馏的顺序安装 30cm 分馏柱、冷凝器及接受器，加热并摇动烧瓶使对甲苯磺酸溶解，在减压下加热维持反应温度 180~200℃反应 2~3h，收集到 85~87℃(3.2kPa) 300~306g 馏出物，重新分馏，收集 93~95℃(3.5kPa) 馏分，得 215~231g (81%~88%) $d_4^{20} 1.095$, $n_D^{25} 1.4497$ 。

5,5-二甲基-2-正戊基四氢咪喃 分子量 170.3

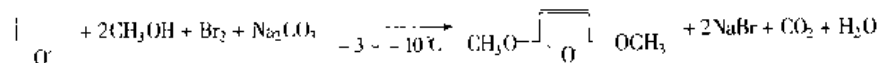


100ml 三口烧瓶配置机械搅拌，回流冷凝器及伸入液面下的温度计。

烧瓶中加入 37.6g (0.2mol) 2-甲基-2,5-癸二醇及 17g 85% H₃PO₄，搅拌下加热控制 125℃左右反应 40min。冷后分去下面酸层。油层用热水洗 4 次，减压分馏，收集 31~33℃(0.2kPa) 馏分，得 32~33g (94%~97%) $n_D^{25} 1.4257$

2,5-二甲氧基四氢咪喃 分子量 132.16，无色液体，溶于水及多种有机溶剂，对酸及热不稳定，水解生成丁二醛有低级脂肪醛的气味。沸点 52~54℃(2.7kPa)，相对密度 $d_4^{20} 1.022 \sim 1.025$ ，折射率 $n_D^{20} 1.4182$ 。

1) 2,5-二甲氧基二氢咪喃



制备无水甲醇：10L 甲醇及 70g 镁屑，加一粒碘，反应后，次日蒸馏。

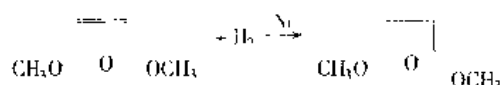
溴溶液：5L 烧瓶中加入 2.5L 无水甲醇，在冰盐浴中冷却维持 0℃以下搅拌着、慢慢滴入 430ml (8mol) 用浓硫酸干燥过的无水溴，冷却备用。

10L 三口烧瓶安装机械搅拌、温度计及分液漏斗 用冷冻(液)冷却。

烧瓶中加入 2L 无水苯，1L 无水甲醇，640ml (9mol) 咪喃，0.8kg 无水碳酸钠(炒过的工业纯碱)冷却至 -10℃。保持 -3~-10℃将上述甲醇—溴溶液于搅拌下慢慢滴入，约 3~4h 可以加完；当加入 1L 时再补加 0.8kg 无水碳酸钠，加完后再搅拌 2h。过滤，用甲醇冲洗滤渣，合并的甲醇溶液用无水硫酸镁干燥后，在 40℃水浴上用水泵(4~6kPa)减压蒸除溶剂(接受器要冰冷)至剩 1.2~1.5L。再滤去析出的溴化钠，用少量无水苯冲洗，合并的溶

液继续在自动控制的 40℃ 油浴上减压蒸除溶剂，蒸馏温度由 20℃ (2.7kPa) 升至 30℃，然后减压分馏，收集 61~66℃ (2.7kPa) 馏分，得 750g；再减压分馏一次，收集 64~66℃ (2.7kPa) 馏分，得 700g (70%) d_4^{20} 1.072

2) 加氢——2,5-二甲氧基四氢呋喃



20L 加氢釜中加入 3.9kg (30mol) 2,5-二甲氧基二氢呋喃，300g 用甲醇洗的雷尼镍，再吸入 1L 甲醇^①冲洗管路，依次用氮气排空、用氢气排氮二次；充氢 3.0MPa 压力，开动搅拌，约 8min 压力下降至 1.0MPa，再充氢 2.0MPa，再搅拌半小时，至压力无明显下降。反应温度从 0℃ (冬季) 上升至 50℃，如果在夏季生产要考虑冷却以保持 50℃ 以下，滤去镍^②，于 40℃ 水浴上减压蒸去溶剂，减压分馏，收集 50~54℃ (2.7kPa) 馏分，再分馏一次，收集 52~54℃ (2.7kPa) 馏分，得 2.42kg (61%)。

附注

① 应该使用无水甲醇以减少产品水解

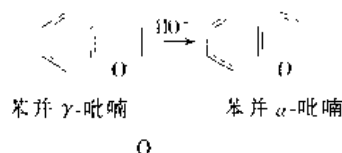
② 雷尼镍不必抽出，可反复使用数次。

2. 吡喃及其衍生物

吡喃可能还没制备出来，但其衍生物——吡喃酮是相当重要的。吡喃及衍生物的命名依亚甲基的位置有两种异构体。



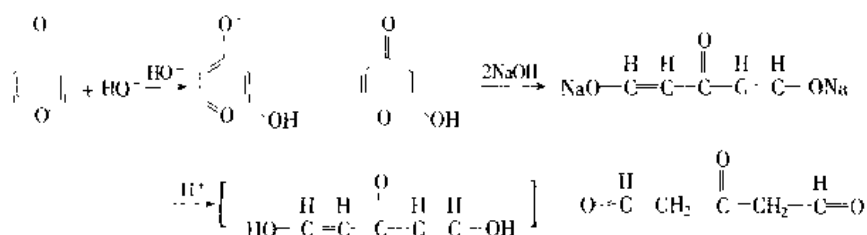
苯并- γ -吡喃在碱中异构化成为比较稳定的苯并- α -吡喃。



吡喃酮依羰基位置 $\begin{array}{c} \text{---} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ α -吡喃酮 $\begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ \text{O} \end{array}$ γ -吡喃酮； α -吡喃酮具有不饱和 δ 内酯的结构和性质，能催化加氢得到饱和的 δ -内酯，能水解。

γ -吡喃酮熔点 32℃，易溶于水；结构中有醚键、双键及羰基；它表现出酯的性质或环醚的性质（用碱处理时在 C—O 键断裂）羰基由于两个不饱和键及空间障碍的影响，却没有酮的性质。

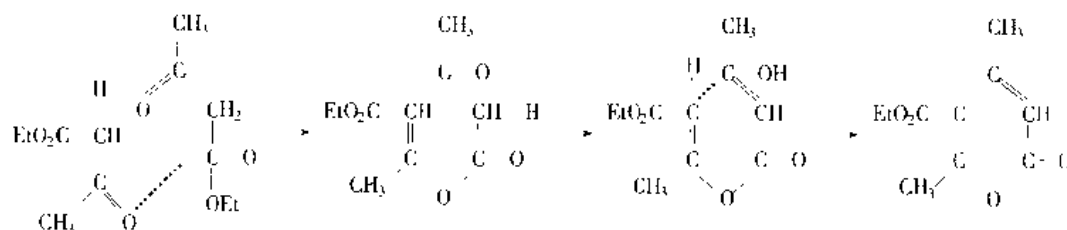
吡喃、吡喃酮它们都没有环共轭体系，不具有芳香性；它们对于碱、稀酸不稳定，尤其是 α -吡喃酮。非共轭体系使它们对浓酸稳定，经得起与浓硫酸或发烟硫酸的共热。对于碱的不稳定表现为酯的性质，室温即反应，在 C—O 键断裂，常用此法合成某些醛、酮。如下式：



又如 3,4-二氢-2-乙氧基吡喃与水 (<50℃) 即迅速水解得到戊二醛，少量酸只起催化

基- α -吡喃酮-5-甲酸乙酯；由于产物质子化中间体的平衡，也有水解反应发生，得到部分 4,6-二甲基- α -吡喃酮-5-甲酸。

4,6-二甲基- α -吡喃酮-5-甲酸及 4,6-二甲基- α -吡喃酮-5-甲酸乙酯



2L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计及分液漏斗，外用冰水浴。

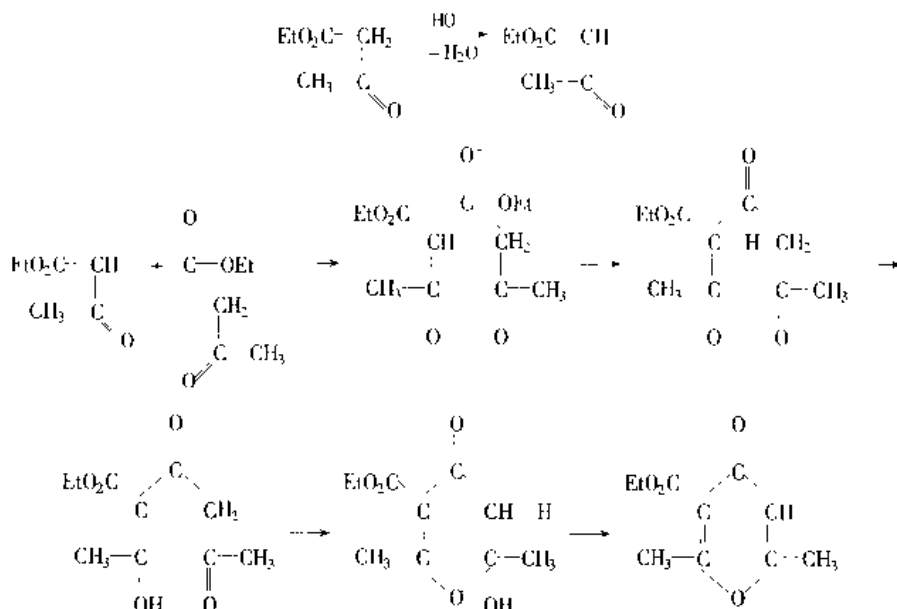
烧瓶中加入 900ml 浓硫酸，保持 10~15℃，搅拌着，慢慢滴入 650g (5mol) 乙酰乙酸乙酯，加完后用干燥管保护，放置 5~6 天以后将反应物加至 2kg 碎冰中（如只放置 24h，产率要低 10%）滤出结晶并以冰水浸洗几次，抽尽母液及洗液，得到酯和酸的混合物。

酸水用 6L 乙醚分四次提取，将以上的结晶溶于醚提取液中，用 500ml 水洗一次。然后用饱和碳酸钠提取醚溶液中的酸（10×100ml）提取液用浓盐酸酸化，再加热使析出的结晶溶解，冷却后滤出结晶。溶于 400ml 热水中，脱色冷却后滤出，得 91~115g (22%~27%) 熔点 154~155℃，4,6-二甲基- α -吡喃酮-5-甲酸。

酯在醚溶液中，以无水硫酸钠干燥后回收乙醚，剩余物减压蒸馏，收集 185~192℃ (4.6kPa) 馏分，得 130~175g (27%~36%) 熔点 18~20℃。

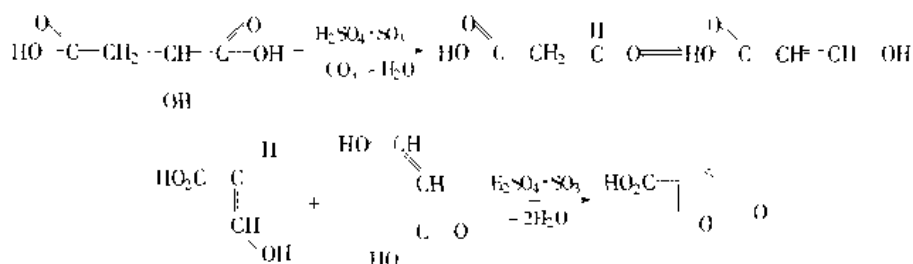
酯的水解：酯与 5 倍重的浓硫酸相混合，于沸水浴加热 5~8h，冷后倾入碎冰中，再如上提取和分离，大约 40%~50% 发生了水解，仍有 30% 未水解。

乙酰乙酸乙酯在碱作用下，一个分子失去质子而成为亲核试剂，与另一个分子的羰基发生脱醇缩合，经过加成-消除，生成 2,6-二甲基- γ -吡喃酮-5-甲酸乙酯。



α -吡喃酮-5-甲酸可从苹果酸在浓硫酸中脱水缩合制得。

α -吡喃酮-5-甲酸（阔马酸） 分子量 140.1，白色结晶，微溶于冷水，在热水中缓慢水解，溶于醇及丙酮，不溶于苯，熔点 207~209℃ (d)。

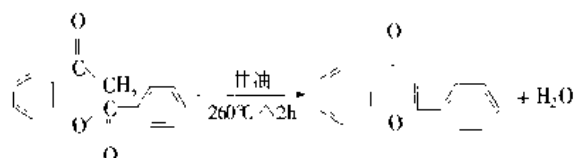


2L 烧瓶中加入 170ml 浓硫酸, 摇动着、慢慢加入 200g (1.49mol) 干燥粉碎的 *dl* 苹果酸, 向悬浮的反应物中每隔 45min 加入 50ml 含 20% ~ 30% SO_3 的发烟硫酸, 共加三次, 缓缓放出 CO 气体, 将反应物在经常摇动下于水浴上加热 2h, 冷后慢慢加入 800g 碎冰中, 冰浴中放置 48h 后滤出结晶, 冰水浸洗三次, 干后得 75 ~ 80g, 熔点 195 ~ 200°C (70% ~ 76%)。

精制: 用 5 倍甲醇重结晶, 冰冷后滤出, 冷甲醇冲洗, 得 68 ~ 73g (65% ~ 70%) 熔点 206 ~ 209°C。

苯并- γ -吡喃酮可以从邻羟基苯乙酮合成; 先将羟基制成羧酸酯, 然后高温脱水。

黄酮(2-苯基-5,6-苯并- γ -吡喃酮) 分子量 222.24, 针状结晶, 溶于醇及苯中, 熔点 100°C。

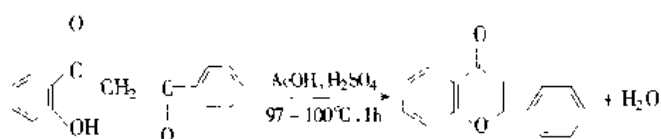


500ml 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计及空气冷凝器, 上口用氯化钙干燥管保护, 氮气通入管。

烧瓶中加入 20g (0.083mol) 2-乙酰苯甲酸苯酯, 200ml 新减压蒸过的无水甘油, 一个缓慢的氮气流通过硫酸洗瓶导入到反应瓶中, 搅拌下加热反应物并保持 260°C 2h 放冷至 100°C 以下, 倾入 2L 冰水中, 用 NaOH 调整至 pH 约为 8, 搅拌片刻, 冷后于冰浴中放置 48h, 滤出褐色结晶, 水浸洗, 50°C 干燥, 得 10g 熔点 90 ~ 93°C。

精制: 用 40 倍 60 ~ 70°C 石油醚重结晶或提取, 得 8 ~ 9g (43% ~ 48%) 熔点 96 ~ 97°C。

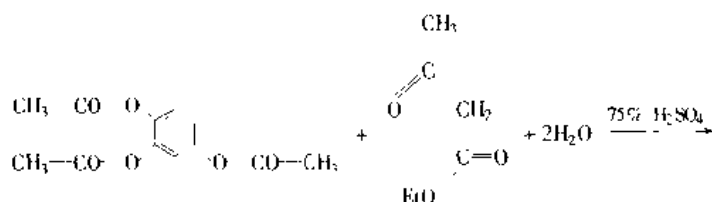
另法:

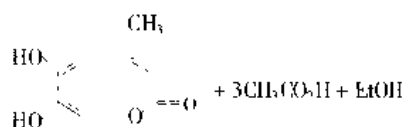


250ml 锥形瓶中加入 16.6g (0.069mol) 邻羟基二苯甲酰甲烷, 90ml 冰乙酸, 溶解后, 慢慢加入 3.5ml 浓硫酸, 反应物在回流冷凝器下于蒸汽浴上加热 1h, 并不时摇动; 冷后倾入于 500g 碎冰中, 待冰溶化后滤出结晶, 冰水洗, 50°C 干燥, 得 14.5 ~ 15g (94% ~ 97%) 熔点 95 ~ 97°C。

精制: 用 40 倍石油醚重结晶。

6,7-二羟基-4-甲基苯并- α -吡喃酮 分子量 192.18, 溶于热水、热乙醇中, 熔点 276°C。

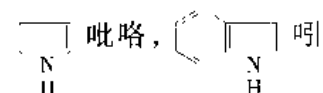
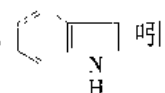
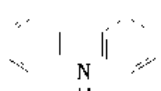
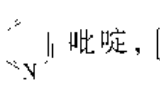
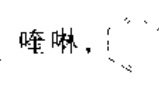
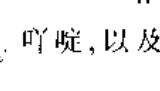
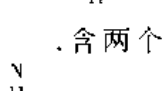
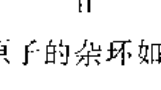
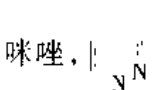
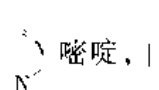
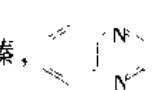





0.45mol 乙酰乙酸乙酯及 0.45mol 1,2,4-苯三酚乙酸酯充分混匀, 搅拌下加入 450ml 75% H_2SO_4 (过浓的硫酸会使产物分解, 较稀又不反应) 反应物溶解成深红色溶液 (放热) 在水浴上加热至 80°C 并保持半小时, 冷却后倾入 2kg 碎冰中, 滤出结晶, 水洗, 干后得 80g (92%)。

精制: 上述粗品溶于 2 倍硼砂及 700ml 水的热溶液中, 冷后析出结晶——硼酸/6,7-二羟基-4-甲苯-苯并- α -吡喃酮, 滤出, 再溶于 1.5L 水中, 过滤, 加入到含 20ml ($\sim 0.4\text{mol}$) 浓硫酸的稀酸中, 则产品析出, 冷后滤出, 水洗, 干后得 67g (77%) 熔点 $272 \sim 274^\circ\text{C}$ 。

三、氮杂环

氮杂环化合物比氧杂环、硫杂环化合物更多、更常见。例如:  吡咯,  吡咯,  咪唑,  吡啶,  喹啉,  吲唑, 以及吖啶  , 含两个氮原子的杂环如:  咪唑,  吡唑,  嘧啶,  吡嗪,  吩嗪。

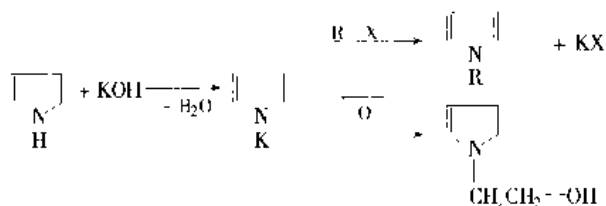
氮原子使环上亲电取代钝化, 在酸中对氧化剂很稳定, 是由于在酸中生成氮正离子吸引电子的结果, 使亲电的氧化难以发生; 如: 8-羟基喹啉用浓硝酸氧化, 剧烈氧化的结果是苯环破坏而氮杂环保留, 生成吡啶-2,3-二甲酸; 一般情况下, 在碱性介质中对于 KMnO_4 的稳定性比苯环要差得多。

六元氮杂环及苯并的五元环, 亲电取代在氮原子的间位发生, 亲核反应则在 α (邻) 位或 γ (对) 位发生。

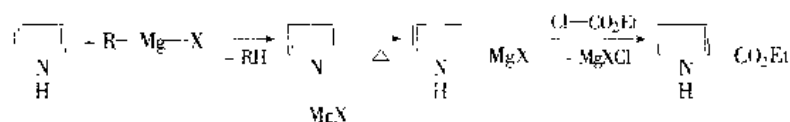
五元氮杂环的亲电取代在 α -位发生

1. 吡咯、苯并吡咯 (吲哚) 及咪唑

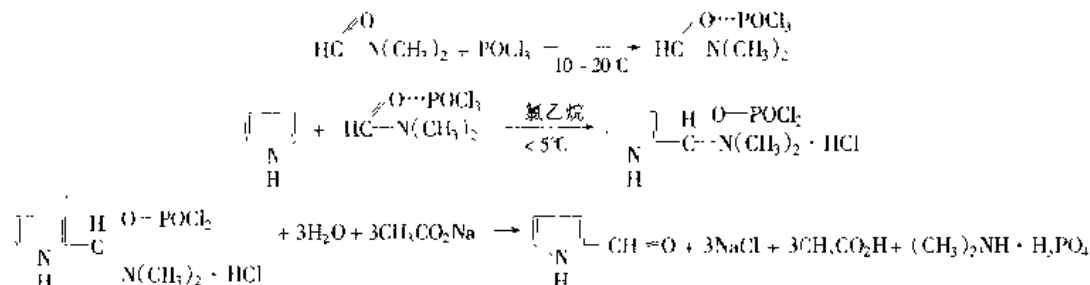
由于共轭的影响, 吡咯给出电子的能力很弱, 是很弱的碱; 同时, 这个共轭体系的电子云密度不均——是由氮原子而偏移的, 氮原子之氢原子可以离去, 又表现出相当弱的酸性, 能和金属钾或苛性钾作用生成亚胺钾。吡咯氮原子作为碱性物质能与亲电试剂结合, 与卤烃作用而 N -烷基化; 与环氧乙烷作用得到 N -乙醇基吡咯。



吡咯和格氏试剂作用得到 N -格氏试剂及烃 (显示出弱酸性), 在乙醚溶液中加热回流片刻即转位得到 α -格氏试剂——亲电取代。



吡咯-2-甲醛 分子量 95.10, 从石油醚中得棱柱状结晶, 熔点 46 ~ 47℃, 沸点 217 ~ 219℃, 折射率 n_D^{20} 1.5939



3L 三口烧瓶配置机械搅拌、分液漏斗、温度计、回流冷凝器及冰盐浴。

烧瓶中加入 80g (1.1mol) 新蒸的 *N,N*-二甲基甲酰胺, 控制 10 ~ 20℃, 搅拌着, 从分液漏斗慢慢加入 169g (1.1mol) 新蒸的三氯氧磷 (约 15min 可以加完) 生成络合物, 反应放热 移去冰水浴再搅拌 15min (如果继续冷却, 反应物可能固化, 可以加热及溶剂才能溶化它) 向反应物中立即加入 250ml 二氯乙烷, 再用冰盐浴冷却, 当反应物温度下降至 5℃ 以下, 搅拌着、用清洁、干的滴液漏斗于 1h 左右滴加 67g (1mol) 新蒸的吡咯及 250ml 二氯乙烷的溶液, 加完后移去冰浴、改为加热, 搅拌下回流 15min, 其间有少量 HCl 放出。

冷却至 25 ~ 30℃、搅拌下滴入 750g (5.5mol) 结晶乙酸钠溶于 1L 水的溶液^①, 开始时慢慢加, 以后可以快些, 加完后加热回流 15min, 搅拌要使水相和有机相充分混合接触以水解完全

冷后分出二氯乙烷层, 水层用 500ml 乙醚提取 (分三次) 乙醚提取液与二氯乙烷溶液合并, 用饱和 Na_2CO_3 洗去乙酸 3 × 100ml, 用无水碳酸钠干燥后蒸除溶剂, 用油浴加热减压蒸馏, 得 85 ~ 90g, (89% ~ 95%) 冷后即结晶

精制: 每 1g 用 25ml 40 ~ 60℃ 石油醚重结晶, 放冷后再冰冷, 精制的收率 85%, 熔点 44 ~ 45℃。

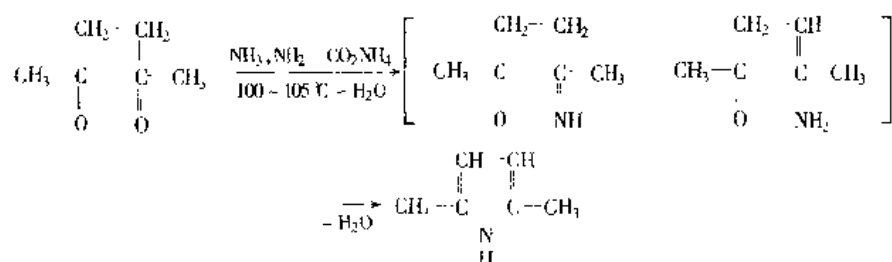
附注

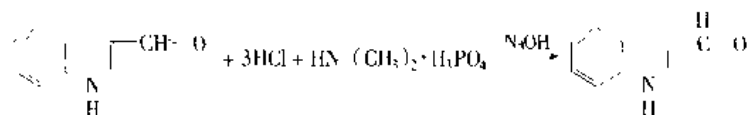
① 必须使用足够的乙酸钠以使反应物为中性, 如果仍是酸性, 产率要低 15% ~ 20%, 也不容易精制。

吡咯环的合成

胺 (氨) 与羰基加成结环是合成氮杂环的基本方法; 1,4-二羰基化合物与氨加成并进一步脱去水, 能得到高产率的吡咯或其衍生物。如: 2,5-己二酮与过量的碳酸铵 ($\text{NH}_2\text{CO}_2\text{NH}_4$) 一起加热, 得到 2,5-二甲基吡咯。

2,5-二甲基吡咯 分子量 95.15, 无色液体, 几乎不溶于水, 沸点 170 ~ 172℃。相对密度 d_4^{20} 0.9353, 折射率 n_D^{20} 1.5036。





1L三口烧瓶配置机械搅拌、干燥管、分液漏斗、温度计及冰盐浴。

烧瓶中加入 274g (3.74mol) 新蒸过的二甲基甲酰胺，在冰盐浴中充分冷却，在搅拌下于 0.5h 左右滴入 144g (0.94mol) 新蒸过的三氯氧磷，生成桃红色的复杂化合物，保持 10℃ 以下，搅拌下于 1h 左右滴加以下溶液。

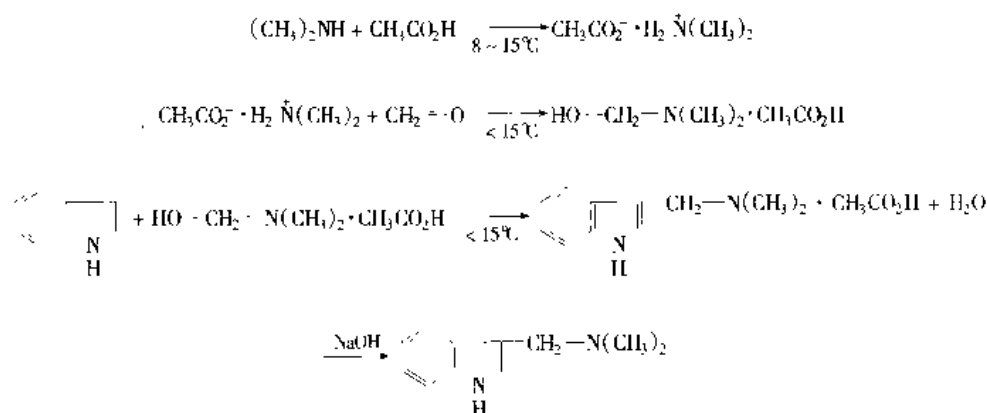
100g (0.85mol) 吡啶溶于 100ml (95g) 二甲基甲酰胺，混匀。加完后，将粘稠的反应物温度升至 35℃ 搅拌 1h 或更长，至反应物变得不透明的糊状物（如不形成结晶，对产率和质量也无明显的影响）再用冰浴冷却着，向其中慢慢加入 300g 碎冰，得到桃红色溶液。

3L三口烧瓶中加入 200g 碎冰，将上述水溶液加入，搅拌着，将 375g (9.4mol) 苛性钠溶于 1L 水的冷溶液漏入，当加入 1/2 时，反应物的颜色由红变为蓝绿或黄绿色；迅速搅拌下加入另一半的苛性钠溶液；将近终了时析出无机盐及粗品，反应物可能结起来，就要补加 100ml 水使搅拌顺利，加完后将反应物加热至沸，放冷后再冰冷过夜，次日滤出结晶，悬浮于 1L 水中以洗去无机盐，滤出，再水浸洗 3 次，风干后得 120g (97%) 熔点 196~197℃。

精制：1g 用 8.5ml 乙醇重结晶

吡啶-3-乙酸 分子量 175.2，白色结晶，可溶于二氯乙烷，溶于乙酸及苯中，极易溶于乙醇，熔点 168~170℃。

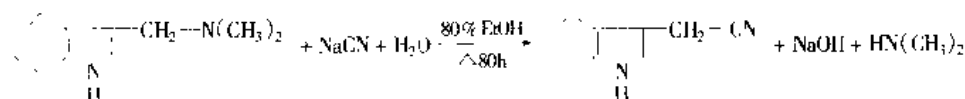
1) 3-二甲氨基甲基吡啶 熔点 129℃。

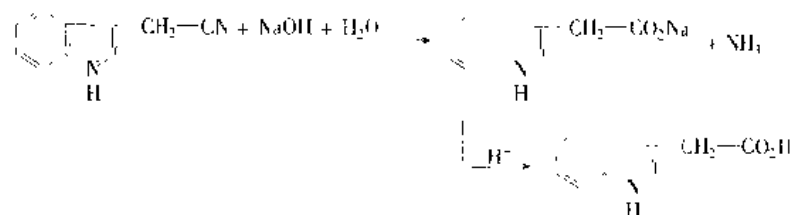


于 60L 不锈钢桶中加入 9.0kg (60mol) 30% 二甲胺^①，用冰浴冷却，维持反应温度在 8~15℃ 之间，搅拌下加入 7.2kg (120mol) 冰乙酸，中和放热。然后再慢慢加入 4.7kg (35% 55mol) 过滤了的甲醛溶液^①，热的变化不明显。0.5h 后加入 5.15kg (50mol) 吡啶，加完后搅拌 0.5h，放置过夜。

次日，将上述反应物慢慢于 30℃ 以下加入至 50kg (125mol) 10% 苛性钠溶液中，产物随即析出，放置 3~4h 后滤出，水洗，干后得 7.8kg (89%)，熔点 126~129℃。

2) 吡啶-3-乙酸





在装有机械搅拌的 200L 搪瓷反应罐中加入 20L 水及 10.6kg (93% 200mol) 氰化钠, 加热溶解, 再加入 80L 乙醇及 7.8kg (45mol) 3-二甲氨基甲基吡啶, 搅拌下加热至回流, 几小时后停止搅拌, 回流 80h。稍冷, 加入 1.88kg (47mol) 苛性钠溶于 20L 水的溶液, 再搅拌下回流 4h。回收乙醇 55L, 冷后滤清, 得棕色溶液。

控制 15℃以下，搅拌着，用无铁的盐酸（蒸过）酸化；次日滤出结晶，冷水浸洗，干燥后得 6.4kg（81%~82%）熔点 160~162℃。

精制: 6.4kg 粗品溶于 82L 二氯乙烷及 2.7L 乙醇的溶液中^②; 加入无铁的脱色炭约 300g, 回流 1h。脱色过滤, 放冷后再冰冷至 10℃, 滤出产品; 用二氯乙烷浸洗二次, 于 < 70℃ 烘干, 得 4.3kg 淡橙^③至近于白色结晶, 含量 > 97%, 熔点 167 ~ 168℃ (d)。

母液回收二氯乙烷至剩 12L, 又可回收 0.9kg 粗品, 按如上方法精制。

附注

①. 原料必須準確計算用量。

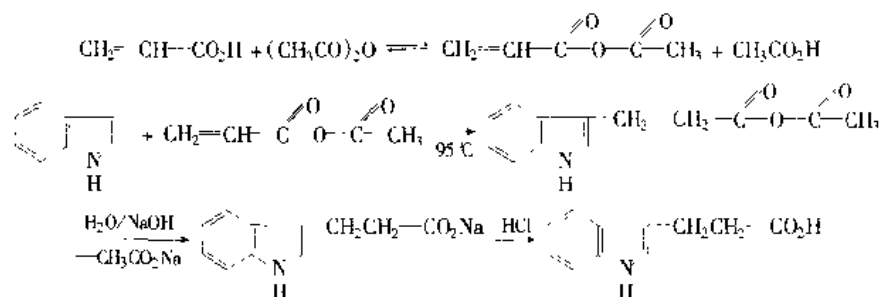
② 曾試用其他溶劑精製，只二氯乙烷能把紅色雜質溶掉，但溶解度較小，故加入一部分乙醇以增大溶解度。

③ 这样的产品再用回收二氯乙烷（已含乙醇）不加活性炭脱色重结晶一次，可以得到纯白色产品。

所用水均为蒸馏水或离子交换水, 否则严重影响产品质量和外观

吡啶在冰乙酸中与丙烯酸作用（在乙酸酐参与下）得到吡啶-3-丙酸。反应能力差的丙烯酸首先与乙酸酐生成混合酸酐，使丙烯酸的 $C=C$ 双键大为极化，与吡啶加成，水解、乙酸退减下来。

吡啶-3-丙酸 分子量 189.22, 白色结晶, 可溶于热水, 易溶于苯, 熔点 134℃。



15L 烧瓶中依次加入 6.34kg 冰乙酸, 1.64kg (14mol) 吡啶, 2.16kg (30mol) 丙烯酸³ 及 2.6kg (25mol) 乙酸酐, 溶解并充分混匀, 于 90~95℃ 水浴保温 4h, 放置过夜。

次日，用沸水浴加热，在 4.0kPa 减压下蒸尽乙酸，趁温热时，将反应物在搅拌下加入用 2kg NaOH 配成的 10% NaOH 溶液中，并维持 70~80℃ 充分搅拌，水溶液应仍为强碱性，使成钠盐，脱色过滤（剩下有未溶的沥青状物 300~400g）滤液以盐酸中和至 pH≈2，次日滤出结晶，以水浸洗三次，风干后得 1.86kg（70%）熔点 122~126℃。

精制：粗品用 30 倍沸水重结晶，熔点 $131 \sim 133^{\circ}\text{C}$ ；再用 14 倍苯及 0.5 倍乙醇的混合溶剂重结晶一次，自然冷至室温再冰冷至 10°C ，滤出结晶，用冷苯浸洗一次，得近于白色结晶产物，熔点 $133 \sim 134^{\circ}\text{C}$ ，含量 $> 99\%$ 。

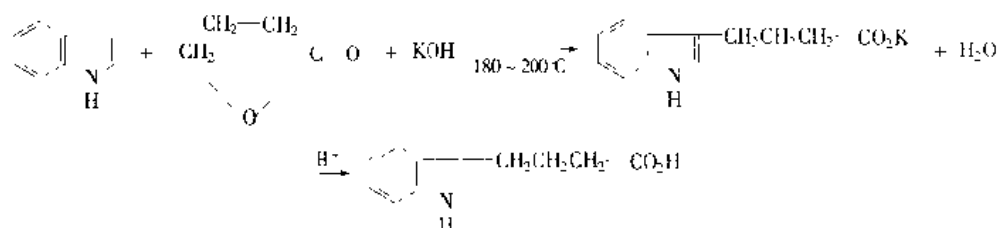
附注

① 丙烯酸必须是新蒸过的

② 加入乙醇为了增大溶解度，但不应更多

吡啶在高温溶剂——四氢萘中，在苛性钾参与下与 γ -丁内酯开环取代，得到吡啶-3-丁酸。

吡啶-3-丁酸 分子量 203.24，白色结晶，不溶于水，溶于乙醇，熔点 135℃。



5L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计、高 15cm 的弯管接蒸馏用的冷凝器，用电热套加热（调压变压器控制）。

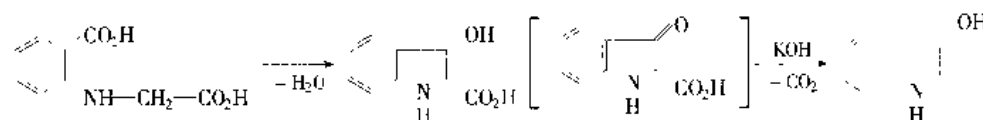
烧瓶中加入 250g（约 4mol）粉碎了的苛性钾，2L 新蒸馏过的四氢萘，344g（4mol）新蒸馏的 γ -丁内酯及 468g（4mol）吡啶。开动搅拌，开始加热，从 180℃ 开始出水，维持以每 2s 一滴的速度蒸馏，蒸出的四氢萘和水分离及干燥后从分液漏斗慢慢滴加回反应物中，共脱出水分 72g（理论量）至 80g^①，约 24h 可以完成，操作不宜间断，以免苛性钾沉下，结固，不便于再起反应。

减压回收四氢萘，剩余物中加入 1L 水溶解，分去有机层，水层用无铁的活性炭脱色至清亮无色；冰冷着用盐酸酸化，吡啶-3-丁酸析出结晶，50% ~ 70%。

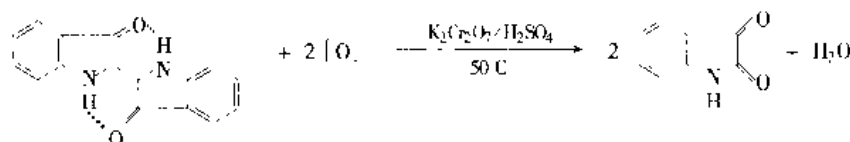
附注

① KOH 中含水 10% ~ 15%；此水量并非说明反应完成的情况

3-羟基吡啶经氧化得到靛蓝，它是从邻氨基苯甲酸和氯乙酸先制成邻氨基乙酸基苯甲酸，脱水环合，然后脱羧制得。靛蓝的进一步氧化得到吡啶酮，可溶于苛性碱。



靛红（2,3-吡啶酮） 分子量 147.13，桔红色结晶，微溶于热水，可溶于乙醇，溶于苛性钠；熔点 203.5℃。



于 300L 缸中加入 20kg（76mol）靛蓝（外部用水冷却）加入 13kg（44mol）重铬酸钾溶于 26L 水的热溶液，搅拌使成浆状物。

再配制酸性氧化液：27kg（91mol） $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 溶于 54L 热水中，搅拌着、慢慢加入 22L 浓硫酸，趁温热使用，或把析出的铬酸酐 CrO_3 搅匀使用。

搅拌着，维持 50℃ 左右将酸性氧化液慢慢加入，加完后保温搅拌 4h，冲水至 300L，次日离心分离，水洗去酸性，得湿品 26kg。

精制：以上粗品溶于 60L 10% NaOH（150mol）溶液中，脱色过滤，滤液用水冲稀一倍，用 15% 盐酸酸化（开始要很慢加入，可能出现油状物，继续搅拌即结晶，不影响质量）滤

出,水洗,得湿品 16kg。再用 60 倍沸水重结晶^②(脱色)干后得 10kg 熔点 201~204℃(2℃),含量>98%。

附注

①) 氧化剂用量超过一倍理论量。

②) 可用 10 倍乙醇重结晶,但外形颜色较深,为还原之故

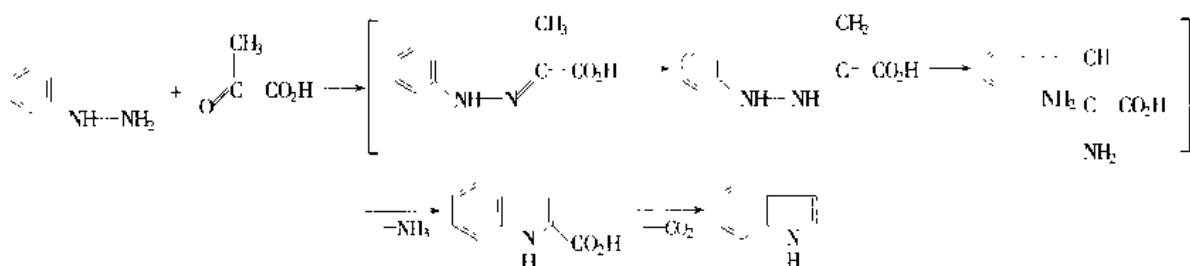
另法:用硝酸氧化

100g (0.427mol) 很好粉碎了的靛蓝与 300ml 沸水搅成浆状并加热至沸,搅拌着,从分液漏斗慢慢加入 (1~2 滴/s) 50ml 浓硝酸及 10ml 水的稀酸,加完后再煮沸 2min,倾入于 5L 烧杯中,加入 2L 水煮沸 5min,分出清液;沥青状物再用 2L 水煮沸 5min;合并的水提取液煮沸后过滤。蒸发至 1.5L 再过滤一次,如果有较多的沥青状物出现,放冷后滤出。再用最少量沸水提取,为了分离沥青状物,稍冷后再滤,滤液蒸发至吲哚醌结晶近于盖满液面,冷却后滤出结晶。

精制:将粗品溶于 5% NaOH 溶液中,适当加入浓盐酸至黑色沉淀形成,过滤除去,溶液以盐酸酸化,沉出,水洗,再水重结晶。

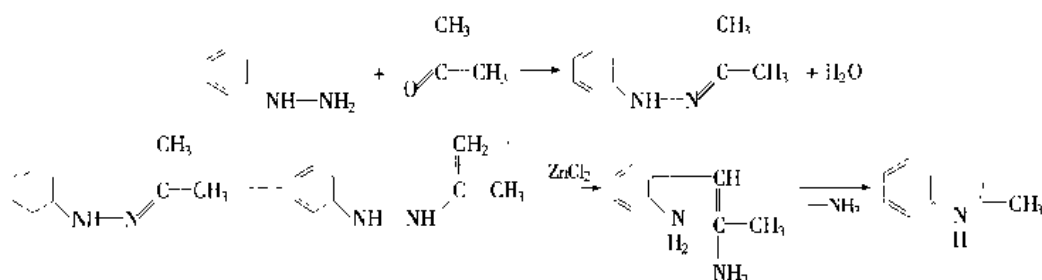
吲哚环的合成

弗歇尔的方法是将苯肼和丙酮酸制成腙,与无水氯化锌一起加热,经过复杂的重排、取代、脱氨以及最后脱羧得到吲哚。



这个反应也适用于其他衍生物的合成,如 2-甲基吲哚的合成:丙酮苯腙与稍多于等重的无水氯化锌相混合,加热至 110℃放热反应开始,自行升温至 180℃,又开始猛烈反应,反应温度升达 250℃,水汽蒸馏得到产品。

2-甲基吲哚 分子量 131.17,白色结晶,不溶于水,易溶于乙醇、乙醚及苯中,有异嗅,熔点 59~61℃ (62℃),沸点 272.3℃,相对密度 d_4^{20} 1.07。



1) 苯腙 5L 烧瓶中加入 1.32kg (22mol) 丙酮及 2.2kg (20mol) 蒸过的苯肼,反应放热、要慢慢加入。加完后于沸水浴上加热 1h,放置过夜。次日分去水层(应趁热才好分开)于 180℃减压 (<5.33kPa) 尽可能除去水分,得黄色油状物 2.4kg (80%)^①。

2) 环合 15L 烧瓶(不能用小容积的)中加入 600g (4mol) 丙酮苯腙,再加入 720g 粗碎的无水氯化锌(不很严格)于沙浴上加热至 100~120℃,立即取下,反应自行放热、慢慢上升至 180℃,猛烈反应开始,此时有少量产品被气体带出而损失,反应物呈沸腾状,温度可升达

230~250℃, 5min 后反应缓和, 得黑色油状物, 冷后即结为固体。加入 1.2L 水及 400ml 浓盐酸, 水浴加热溶解其他碱性杂质, 水蒸气蒸馏至无油状物馏出为止(约蒸出水 20L)。

冷后滤出结晶, 干后减压蒸馏, 收集 140~160℃ (4~5kPa) 馏分, 得 310~360g (60%~69%)^② 熔点 54~56℃。

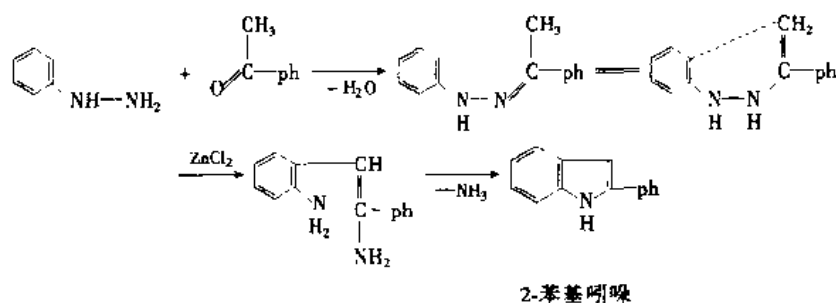
精制: 100g 粗品溶于 70ml 甲醇中, 脱色过滤, 加水 20ml 摇匀, 冰冷后滤出, 干后得 70g, 熔点 59~60℃。

附注

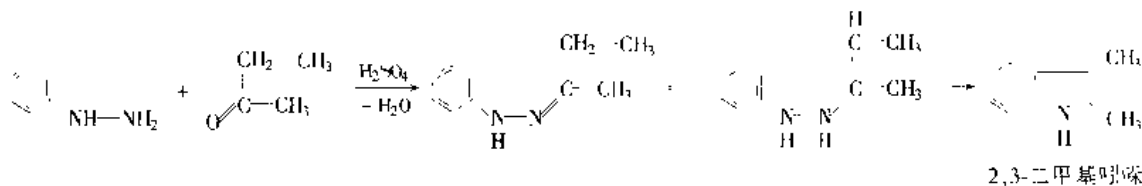
① 产率低的原因可能是反应中丙酮挥发损失之故

② 实际只得到了 35% 收率, 可能是反应太猛而损失

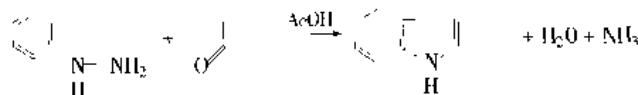
又如: 苯乙酮与苯肼生成的腙, 在二甲苯溶液中, 加入冰乙酸及无水氯化锌, 逐渐升温至 195~200℃ 反应, 酸处理后得到 2-苯基吡唑。



又如: 2,3-二甲基吡唑的合成, 苯肼与 80% H_2SO_4 的溶液, 控制 80~90℃ 之间加入丁酮, 再 100℃ 保温 2h, 冷却后用二甲苯提取。



1,2,3,4-四氢吡唑 分子量 171.24, 熔点 118~120℃, 沸点 325~330℃。



1L 三口烧瓶配置机械搅拌, 回流冷凝器及滴液漏斗, 用电热套加热。

烧瓶中加入 98g (1mol) 环己酮^①、360g 冰乙酸, 搅拌着加热至回流, 于 1h 左右从分液漏斗慢慢加入 108g (1mol) 苯肼, 加完后继续搅拌, 回流 1h。稍冷后倾入于烧杯中, 充分搅拌以免结块, 至结晶完全, 冰冷至 5℃, 保持冷却过滤, 滤液中如出现结晶要重新过滤, 用冰水浸洗, 再用 75% 乙醇 (100ml) 浸洗, 风干后得 145~155g ((85%~91%)。

精制: 以上粗品用 700ml (4.7ml/g) 甲醇重结晶^② (脱色) 干后得 120~135g 熔点 115~116℃^③。母液浓缩至 1/4 体积可回收 10g。总产率 76%~85%。

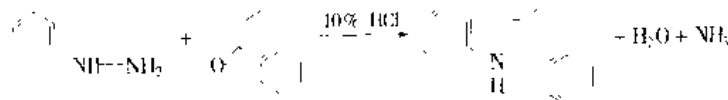
附注

① 工业品含量低 (90%) 可分析含量后调整用量。

② 这些甲醇可能不够, 过滤溶液时可采用保温漏斗或多用一些甲醇

③ 如果从一开始就把试样放入加热, 其熔点 116~118℃。

1,2-苯并-3,4-二氢吡唑



2L 三口烧瓶配置机械搅拌、回流冷凝器、分液漏斗及电热套加热。

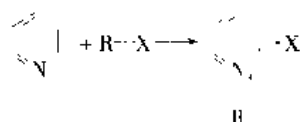
烧瓶中加入 172ml (36% 2mol) 盐酸及 500ml 水, 加热及搅拌着加入 108g (1mol) 苯胍。回流着, 于 1h 左右慢慢加入 146g 苯并环己酮, 加完后继续搅拌, 回流 1h。搅拌下冷却至室温, 滤出结晶, 用水浸洗, 75% 乙醇浸洗, 风干后用 2.3L 甲醇重结晶 (脱色) 冷后滤出结晶, 得 105 ~ 110g; 母液浓缩后又可回收 75 ~ 80g。总产率 82% ~ 87% 熔点 163 ~ 164℃。

2. 吡啶及其衍生物

吡啶 $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \end{array} \right]$ 为无色、有特殊臭味的液体, 沸点 115.5℃, 相对密度 d^{20}_4 0.8919; 光照下变黄, 能与水及多种溶剂互溶; 能溶解多种无机盐, 如: CuCl_2 、 Cu_2Cl_2 、 ZnCl_2 、 HgCl_2 、 AgNO_3 等 是常用的溶剂

吡啶环上的氮原子具叔胺结构, 是个碱; 由于氮的未共用电子对参与环的共轭, 所以它是个很弱的碱 ($\text{p}K_b$ 8.8) 与弱酸的盐不稳定; 只与强酸 (无机酸、苦味酸) 生成稳定的盐, 盐酸吡啶可以蒸馏。

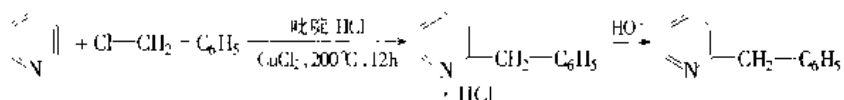
吡啶作为叔胺、与卤烃作用生成季铵盐。



强极性非质子溶剂对反应有利, 故而在无水丙酮 (水 < 0.5%) 中与卤烃在室温放置几天或共热回流几小时即生成了极易吸湿的季铵盐, 冷后析出结晶; 生成结晶的难易有以下规律: 大分子的正构烷基的吡啶季铵盐容易析出结晶; 氯化物相对难以析出完美的结晶。如: 溴代正辛烷、氯代十二烷以上, 与吡啶反应尚易析出完美的结晶。

季铵盐在少量氯化铜 CuCl_2 存在下加热, 则烃基重排主要进入 α -位同时也得到相当部分 γ -苄基吡啶。为了得到反应的高温, 是在盐酸吡啶中进行。

α -苄基吡啶 分子量 169.23, 无色油状液体, 有特殊气味, 不溶于水, 与多种有机溶剂互溶, 沸点 276℃ (98.9kPa), 148 ~ 149 (2kPa)。



5L 烧瓶中加入 1.8L 浓盐酸搅拌下加入 1.44kg 吡啶, 按 50cm 分馏柱, 蒸馏浓缩至柱顶温度达 200 ~ 215℃, 馏出物开始结成固体 (为盐酸吡啶蒸馏) 并蒸出一小部分再停止加热, 将分馏改为回流装置。

烧瓶中加入 24g 无水氯化铜 (褐色) 及 320g (4mol) 无水吡啶, 再加入 506g (460ml 4mol) 氯化苄, 于沙浴上回流 12h^①, 稍冷至 < 100℃, 加入 1.2L 水及 80ml 盐酸, 冷后过滤^②, 滤液用氨水中和至碱性, 分出油层^③, 水洗三次, 以无水 K_2CO_3 干燥后得 550g, 将粗品分馏, 收集 270 ~ 280℃ 及 280 ~ 290℃ 两个馏分^④, 共得 310g (46%)^⑤ 分别再减压分馏一次可分升, 蒸馏残液是 γ -苄基吡啶。

附注

① 反应物的颜色由开始变为淡蓝, 渐渐变深, 外观有时如类似炭化, 有结块, 为温度下降之故, 并非炭化, 有泡沫。

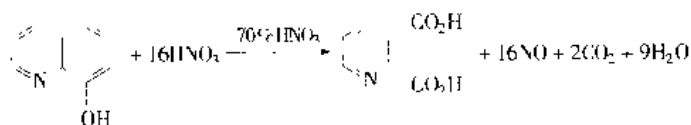
② 过滤困难, 宜用玻璃布过滤

③ 最好加一些苯, 以减少水洗及干燥的损失

④ 蒸馏开始稳定在 96℃, 是吡啶和水的共沸物, 以后就很快上升到 270℃。

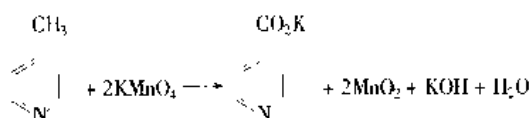
⑤ 此产品是 2-位及 4-位的混合物, (γ -苄基吡啶的沸点 287℃) 如果使它硝化 (按 4-硝基苄基吡啶) 得到 37% 的收率

氮杂环在酸性条件下对氧化剂稳定,是由于在酸中生成铵正离子吸引电子的结果,使亲电的氧化反应难以发生。如:8-羟基喹啉用浓硝酸氧化,苯环破坏而氮杂环保存,生成2,3-吡啶二甲酸。

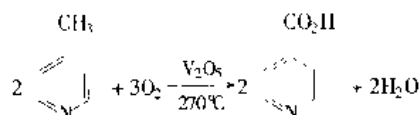


2,3-吡啶二甲酸

在碱性条件下用 KMnO_4 氧化,氮杂环的稳定性反而不及苯环,如:4-甲基吡啶用理论量的 KMnO_4 氧化制取异烟酸的产率不及使用稍欠量的更好,表示有氮杂环破坏。

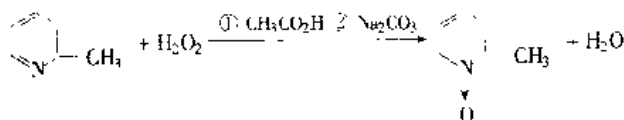


工业生成是用空气催化氧化。



用几乎相同的方法制取 *N*-氧代甲基吡啶的三个异构物。*N*-氧代-4-甲基吡啶和 *N*-氧代-2-甲基吡啶的熔点有很大区别,因 *N*-氧代-4-甲基吡啶有分子间氢键,故熔点较高熔点 186°C ; 而 *N*-氧代-2-甲基吡啶是分子内氢键,为液体,它们是相当强的氢键。

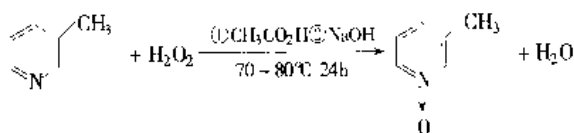
***N*-氧代-2-甲基吡啶** 分子量 109.13。



5L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计及分液漏斗,用水浴加热。

烧瓶中加入 3L 冰乙酸,搅拌下加入 466g (5mol) 2-甲基吡啶,再慢慢加入 500ml 30% 双氧水,混合物于 $70 \sim 80^\circ\text{C}$ 水浴上加热 4 ~ 5h,再加入 350ml 30% 双氧水(总共 7.5mol)继续加热 10h。减压蒸除乙酸;加入 1L 水继续减压浓缩至剩 1L。加入 2.5L 氯仿,搅拌下以 Na_2CO_3 中和至碱性反应后分出氯仿层。以无水碳酸钠干燥后回收氯仿,剩余物减压蒸馏,收集 $124 \sim 126^\circ\text{C}$ (2kPa) 馏分,得 450 ~ 470g (82% ~ 87%)。

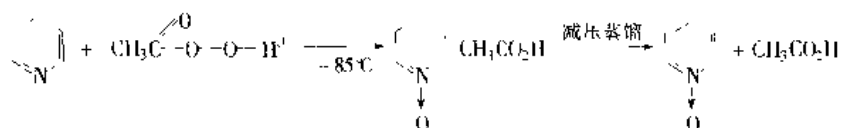
***N*-氧代-3-甲基吡啶** 分子量 109.13。



5L 三口烧瓶配置机械搅拌,温度计及分液漏斗,用水浴加热。

烧瓶中加入 600ml 冰乙酸,搅拌着慢慢加入 200g (2.15mol) 新蒸的 3-甲基吡啶,再慢慢加入 318ml (2.76mol) 30% 双氧水,于 $70 \sim 80^\circ\text{C}$ 水浴加热,搅拌 24h,减压蒸除乙酸;加入 200ml 水继续减压蒸除乙酸和水,剩余物在冰浴中冷却,用 2L 氯仿溶解,冷却着,用 40% NaOH 中和至强碱性,分出氯仿层,用无水碳酸钠干燥后回收氯仿,剩余物减压蒸馏,收集 $84 \sim 85^\circ\text{C}$ (0.4kPa) 馏分,得 175 ~ 180g (73% ~ 77%) 几小时后固化。

***N*-氧代吡啶** 分子量 95.10。



1L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计及分液漏斗。

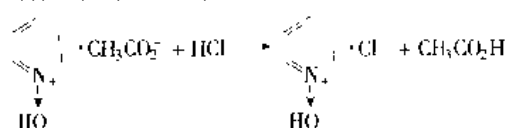
烧瓶中加入 110g (1.39mol) 吡啶，控制反应温度在 85℃ 以下、搅拌着，于 1h 左右加入 285g (40% 1.5mol) 过氧乙酸^①，反应放热、温度上升到 85℃，加完后继续搅拌 1h，反应物温度下降至 40℃ 以下时，改用油浴加热减压回收乙酸 (<130℃ 油浴) 剩余物为氧化吡啶乙酸盐，得 180~190g。真空蒸馏，收集 100~105℃ (0.13kPa) 馏分^②，得 103~110g (78%~83%) 吸湿性强，密封保存。

附注

① 可用冰乙酸及双氧水代替过氧乙酸

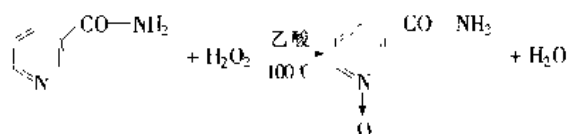
② 乙酸·N-氧化吡啶在真空蒸馏时分解，用冷阱捕集乙酸

盐酸·N-氧化吡啶，



反应完后的乙酸溶液，通入比理论量稍多 (使增重 51g) 的氯化氢，水浴加热减压蒸除乙酸，剩余物与 300ml 异丙醇一起回流半小时，过滤，冷后滤出结晶，用 50ml 异丙醇洗，再乙醚洗，风干后得 139~152g (76%~83%) 熔点 179.5~181℃。

N-氧化烟酰胺 分子量 138.13。



2L 烧瓶中加入 100g (0.82mol) 粉末状的烟酰胺 (熔点 129~131℃) 及 1L 冰乙酸，在水浴上加热溶解，向反应中加入 160ml (1.39mol) 30% 双氧水，加完后混匀。在蒸汽浴上，在回流冷凝下加热 3.5h。反应物在减压下 (14kPa) 蒸出 600~700ml 乙酸；剩余物用 200ml 水冲稀，再减压蒸除水和乙酸，最后产品析出并有暴沸，当暴沸几乎停止，在 <2.8kPa 减压下尽可能蒸出溶剂，得粗品。

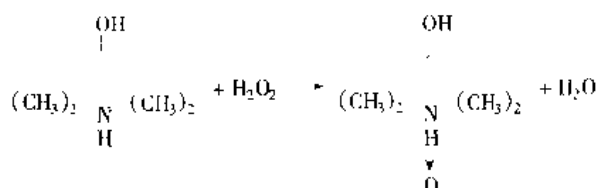
精制：粗品溶于最少量的沸水中。加入 50ml 乙醇以分解过剩的双氧水，脱色过滤，冷后大部分产品析出；冰浴中放置过夜，次日滤出，用冰冷的乙醇洗、丙酮洗，最后用乙醚洗，得白色结晶 82~93g (73%~82%) 熔点 291~293℃ (d)^①。

附注

① 大约在 280~285℃ 开始变棕。

下面的例子是不通过用过氧乙酸的哌啶醇的 N-氧化。

N-氧化-2,2,6,6-四甲基-γ-哌啶醇 分子量 173.25，橘红色结晶，易溶于水及醇，熔点 72℃。

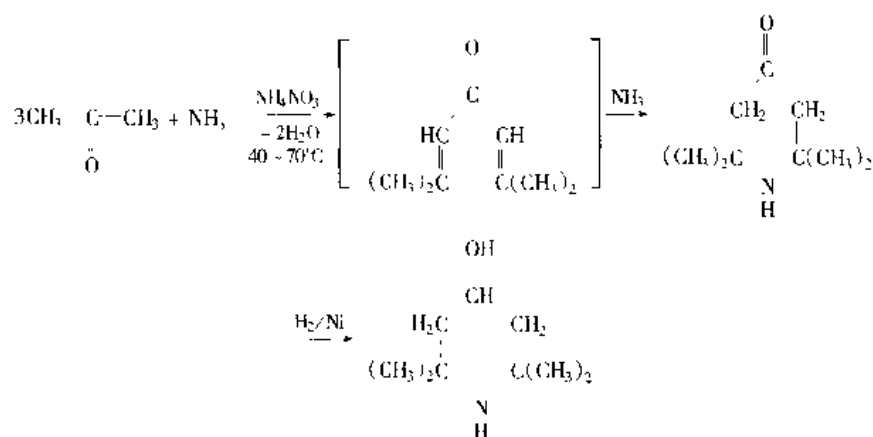


1L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计及分液漏斗，用水浴冷却或加热。

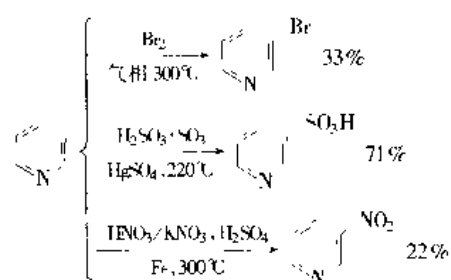
烧瓶中加入 500ml 水，搅拌下加入 4.8g 钙酸钠，再加入 4.8g EDTA 二钠，溶解后加入

314g (2mol) 2,2,6,6-四甲基哌啶醇, 充分搅拌 4h。控制 30~35℃ 慢慢滴入 260g (2.3mol) 30% 双氧水 (约 2h 加完)。加完后再搅拌 0.5h。于水浴 80℃ 减压浓缩至 3/5 体积, 加入 200ml 甲苯提取, 再 100ml 甲苯提取一次, 提取液合并, 减压回收甲苯, 冷后滤出结晶。

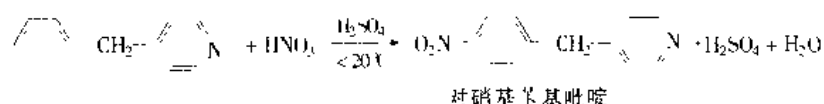
2,2,6,6-四甲基哌啶醇按下法制取: 向加有硝酸铵 (1%) 的丙酮中通入氨, 首先丙酮在碱作用下缩合, 生成二亚异丙基丙酮, 而后是氨加成, 生成三丙酮胺——2,2,6,6-四甲基哌啶酮, 然后催化加氢。



吡啶环在酸条件亲电反应钝化, 相当第二类取代基的作用, 亲电取代进入间位; 亲核取代进入邻、对位, 主要在邻位。

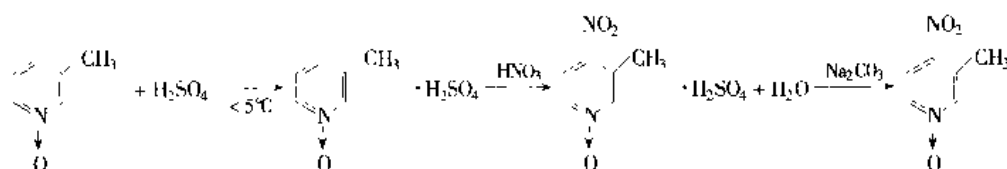


苄基吡啶使用混酸硝化, 硝基只进入苯环。



N-氧化-3-甲基的硝化, 甲基推电子的影响占主导地位

N-氧化-3-甲基-4-硝基吡啶 分子量 154.13。



3L 三口烧瓶配置机械搅拌, 高效回流冷凝器及温度计, 用冰盐浴冷却

烧瓶中加入 630ml 浓硫酸, 冷却至 0℃ 以下, 搅拌着, 维护 5℃ 以下慢慢滴入 180g (1.65mol) 熔化了的 N-氧化-3-甲基吡啶 (放热!) 加完后移去冰水浴。控制 60℃ 以下, 分多次 (每次 < 50ml) 加入 495ml 硝酸 (d1.5 11mol), 加完后移去水浴, 改换成油浴, 于半小时左右升至 95~100℃, 此时有气体放出, 立即改换成冰水浴, 气体放出越来越大^① (约 5min) 用冰水浴控制猛烈反应, 几分钟后变缓和。再用油浴加热 100~105℃ 反应 2h。

冷后倾入于 2kg 碎冰中, 在通风处搅拌下加入约 1.36kg 水碳酸钠, 滤出黄色产物及析出

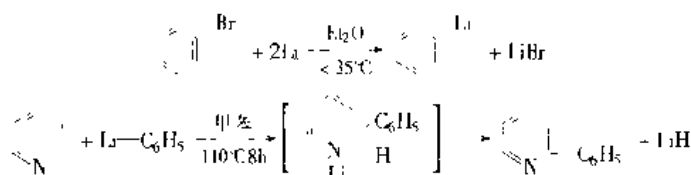
的硫酸钠,用水浸洗;滤液用氯仿提取三次,并于回流下提取固体部分三次,以无水硫酸钠干燥。回收氯仿,剩余物溶于1.5L沸丙酮中,过滤,回收丙酮全剩1L,开始有结晶析出,再蒸出200ml,冰浴中冷却。滤出,乙醚洗,干后得162~173g(64%~68%)熔点137~138℃。

母液再浓缩至150ml,可回收部分粗品,重结晶得15g。

附注

① 硝化过程可能有危险性,应注意

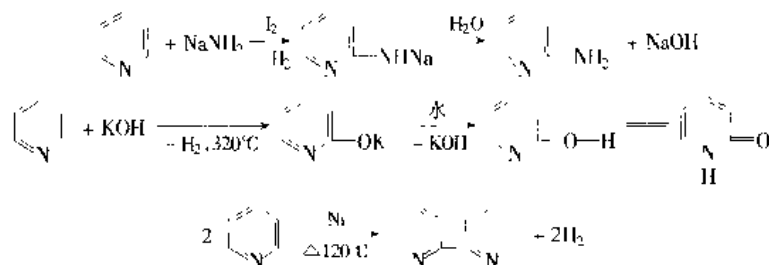
α -苯基吡啶 分子量155.20,无色液体,微溶于水,沸点270~272℃,相对密度 d_4^{25} 1.0833,折射率 n_D^{20} 1.6210。



1L三口烧瓶配置机械搅拌、分液漏斗、温度计及防潮的回流冷凝器,用氮气清除瓶内的空气。

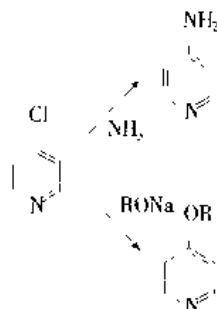
烧瓶中加入3.5g(0.5mol)小颗粒状锂及100ml无水乙醚,开动搅拌,先加入约10ml由40g(0.25mol)溴代苯及50ml无水乙醚配制的溶液。温热之,引发后移去热源,再加入其他溶液。加完后金属锂基本消失。慢慢加入40g(0.5mol)无水吡啶及100ml无水甲苯的溶液;于油浴115~120℃蒸除乙醚,至反应物温度达110℃,搅拌下回流8h,冷后用水分解反应物,分出甲苯层,用KOH干燥后回收甲苯,剩余物减压蒸馏,收集140℃(1.6kPa)馏分,得15.5~19g(40%~49%)。

吡啶在二甲苯溶液中与氨基钠 NaNH_2 共热,得到 α -氨基吡啶。与KOH一起在高温共热得到 α -吡啶酮。与雷尼镍一起回流长时间,得到 α, α' -联吡啶。



吡啶环对于取代基的影响。

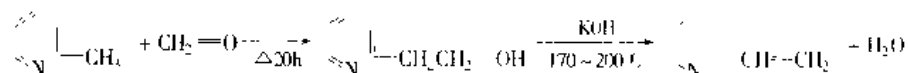
吡啶环氮原子除了在环上的亲电取代钝化外,同时使 α, β 位的某些取代基活化(2-位内原子比4-位更活泼)及烷基的 α -氢容易离去。



2-甲基吡啶、4-甲基吡啶与甲醛缩合,得到2-乙醇基吡啶或4-乙醇基吡啶,反应在不高的压力下可以使反应时间大为缩短。2-位比4-位有更大的活泼性,2,4-二甲基吡啶与甲醛一起

回流,仅得到 4-甲基-2-乙醇基吡啶。反应后蒸除多余的甲醛及未反应的甲基吡啶;如有聚甲醛,最后可以水汽蒸馏以使除尽。蒸除水后得到几乎没有甲醛的乙醇基吡啶。真空蒸馏后与 KOH 或 50% KOH 溶液共热脱去水,得到相应的乙烯基吡啶。

α -乙烯基吡啶 分子量 105.14, 无色液体,可溶于水(2.5%),可溶解 15% 的水,与多种溶剂互溶,随水汽挥发,沸点 $159 \sim 160^\circ\text{C}$ (同时树脂化), $79 \sim 82^\circ\text{C}$ (4.0kPa), 相对密度 $d_4^{20} 0.9985$



10L 烧瓶中加入 2L α -甲基吡啶, 4L 水及 1L 37% 甲醛水, 在直接火¹上加热回流 20h, 然后减压在油浴上 (110°C) 加热回收未反应的物料至不出为止, 得剩余物 600g 左右

回收的未反应的物料中再补加 1L 甲醛水, 回流 20h, 回收, 仍可得 600g 左右。如此反复共 4 次, 共得粗 α -乙醇基吡啶 1.7 ~ 1.8kg。

α -乙醇基吡啶, 无色糖浆状液体, 沸点 $118 \sim 121^\circ\text{C}$ / (2.0kPa), $d_4^{20} 1.1111$, $n_D^{20} 1.5368$, 易溶于水。减压蒸馏时, 它使真空泵损害严重 (聚甲醛在泵中集结) 可先水汽蒸馏以除去多余的甲醛, 然后再减压蒸馏。

α -乙烯基吡啶:

于 5L 烧瓶中加入 1.0kg (8mol) 新蒸的乙醇基吡啶, 再加入 330g 片状 KOH (或 50% 溶液)², 在真空下用直火加热蒸馏³, 当反应物温度达 160°C 脱水反应开始 (当有泡沫溢出时, 立即移开热源) 使反应物温度缓慢上升, 达 200°C 反应基本終了, 直至很少有产物馏出为止。

趁热倾出残留物, 烧瓶冷后用热水及丙酮交替洗净。

分去馏出物中的水层, 有机层用苛性钠干燥三次, 减压分馏, 收集 $79 \sim 82^\circ\text{C}$ (4kPa) 馏分, 得 430 ~ 440g (57%), 蒸过的乙醇基吡啶全部处理脱水后得 650 ~ 800g

附注

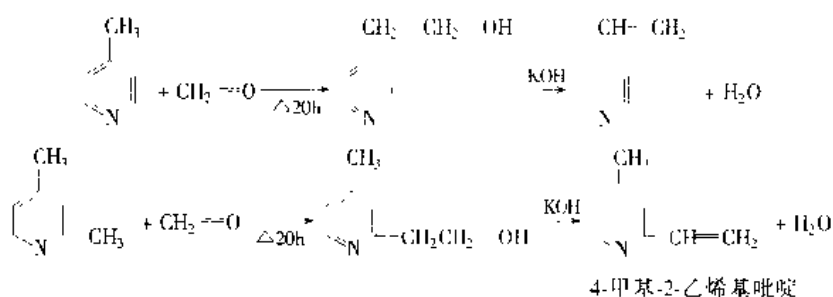
1. 直接火加热比油浴加热的产率要好。

2. 使用 KOH 溶液可以不用减压, 作回流水汽蒸馏装置。反应平稳、容易处理。

3. 为减少树脂化, 可添加阻聚剂。

曾试图乙醇基吡啶脱去溶解水后直接用 KOH 反应脱水, 所得之产品产率、沸程很好; 相对密度不好, 分馏几次仍未见功效, 可能是原料中含异构物。

同样方法, 从 4-甲基吡啶制取 4-乙醇基吡啶, 4-乙烯基吡啶沸点 $57 \sim 58^\circ\text{C}$ (1.7kPa), 从 2,4-二甲基吡啶制取 4-甲基-2-乙醇基吡啶及 4-甲基-2-乙烯基吡啶, 得到相近的产率。

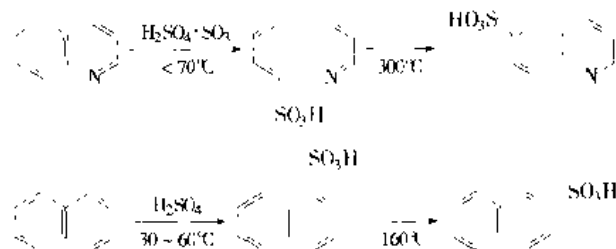


3. 喹啉及其衍生物

喹啉、异喹啉可以看作是苯并吡啶 $\left(\begin{array}{c} 5 \\ 6 \quad 4 \\ 7 \quad \text{N} \quad 3 \\ 8 \quad 1 \end{array} \right)$ 氮原子吸引电子使吡啶环钝

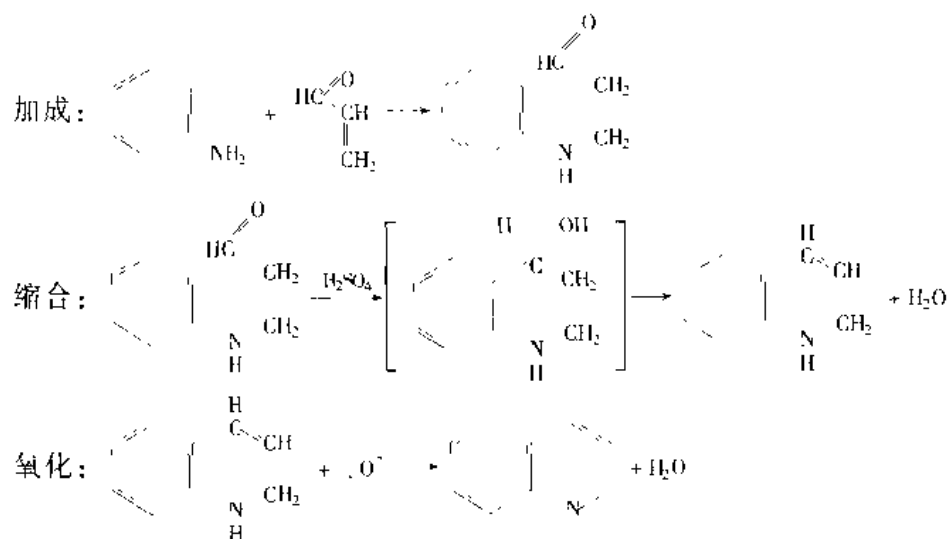
化, 亲电取代进入苯环。吡啶环也相应地使苯环钝化, 尤其在酸性条件下的反应, 它相当于苯环上有一个第二类取代基。更重要的、它和萘环有某些相似; 氮杂原子未共用电子对也参与另一环的共轭, 使亲电取代进入 8-位和 5-位, 如磺化、硝化。

喹啉与发烟硫酸作用, 在较低的温度它首先在 8-位磺化; 加热至 300℃磺酸基重排到 6-位, 这和萘的磺化有某些相似, 不过比萘的磺化及重排更困难些。

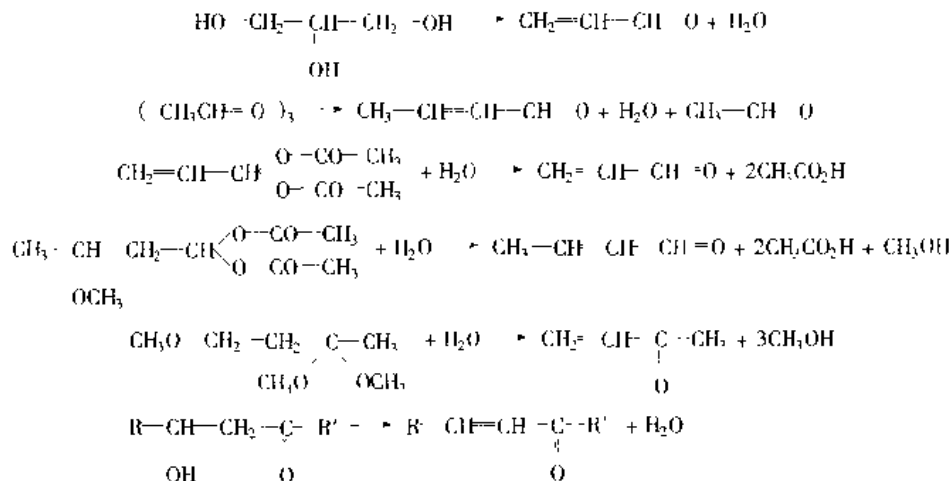


喹啉环的合成

喹啉环的合成主要是 Skraup 合成方法, 芳伯胺或取代的芳伯胺与 α, β -不饱和醛或酮进行的加成、缩合及脱氢的反应。氨基在不饱和键加成, 而后脱水缩合及在缓和氧化剂作用下的脱氢三个步骤完成的。常使用的缩合剂是硫酸或磷酸; 作为氧化剂的是相应的硝基化合物或砷酸, 如下三个步骤:



由于 α, β -不饱和醛(酮)容易聚合且沸点比较低, 反应中经常不是直接使用不饱和醛(酮)而是多使用在反应中能生成不饱和醛(酮)的化合物, 如: 甘油、三聚乙醛等。



也有直接用于反应的, 如: β -氯代酮 $\text{Cl}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3(\text{R})$ 及 β -苯丙烯酮 $\text{Ph}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}=\text{CH}_2$ 等, 沸点较高

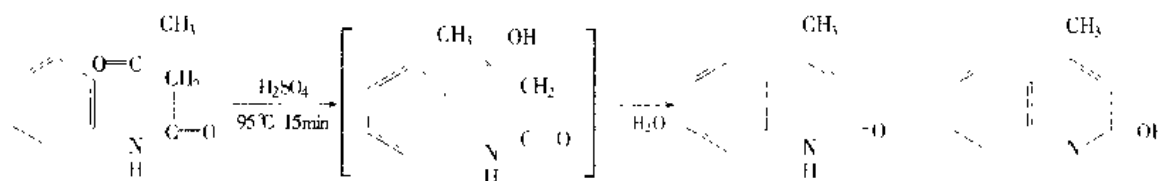
喹啉环的合成过程, 虽然有时使用在反应中能生成 α, β -不饱和醛(酮)的其他化合物, 合成喹啉的几个过程是在反应中依次完成的; 缩合是在 85% H_2SO_4 中进行, 由于反应中加入了缓和氧化剂, 所以最终产物是喹啉。

反应物的配比大致是: 1.0mol 芳胺、2.5~5mol 硫酸; 如果是使用甘油的反应, 则要用浓硫酸, 因为甘油生成丙烯醛时生成的水稀释了硫酸, 可使它大致成为 85% 的硫酸, 如果直接使用 α, β -不饱和醛(酮)则只用 1.5~2.5mol 硫酸。

常使用的氧化剂是正砷酸 H_3AsO_4 (>85%, d 2.0~2.2) 硝基苯磺酸或者与使用的芳胺相适应的硝基化合物。

喹啉环的合成是放热反应, 维持反应温度 130~150℃ 反应 3~4h, 按以上物料配比在微沸状态即可维持此温度, 或用蒸发或补加水以调整此温度。完成反应后通常为棕黑色液体, 用水稀释后再作处理, 合成的产率一般是 20%~50%。在 2-羟基-4-甲基喹啉的合成中, 从乙酰乙酰苯胺开始, 没有第一个步骤, 只有第二步的缩合, 并且羰基受另一个羰基的影响, 其有效正电荷较大, 缩合的产率竟达 95%。

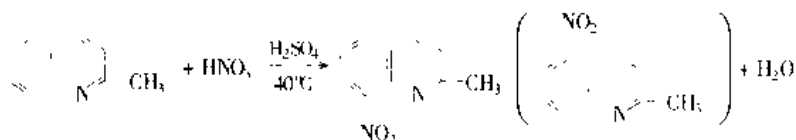
2-羟基-4-甲基喹啉 分子量 159.19, 从水中得针状结晶, 易溶于乙醇, 微溶于苯和乙醚; 熔点 245℃ (223°), 沸点 >360℃, 270℃ (2.3kPa)。



177.2g (1mol) 乙酰乙酰苯胺与 158ml 浓硫酸相混合, 在局部加热, 利用反应放热控制在 90~95℃, 待放热停止后在 95℃ 左右加热 10min, 稍冷后倾入于冷水中, 以苛性钠溶液中和至中性, 滤出产品, 水洗, 干后得 150g (95%), 熔点 222~223℃。

喹啉的衍生物多是从相应的取代物合成喹啉环时带入, 少数的, 如磺化、硝化可直接引入。2-甲基喹啉在 5 倍重的 100% 硫酸中, 用比理论量稍多的干燥的硝酸钾在 50℃ 以下进行硝化, 得到 32%~37% 的 8-硝基-2-甲基喹啉和 10% 左右的 5-硝基-2-甲基喹啉。也可以使用 >98% HNO_3 在 20℃ 以下硝化, 其后的处理方法相同。硝化比环合成要方便得多。

8-硝基喹啉 分子量 188.18, 茶黄色针状结晶, 微溶于水, 溶于醇、醚及苯中, 熔点 137℃。5-硝基喹啉, 苍白色针状结晶, 不溶于水, 易溶于醇、醚及丙酮中, 熔点 85℃。



200L 陶缸中放一个 60L 陶缸, 夹套作水浴用。

内缸中放入 36kg (d 1.84) 浓硫酸, 控制 80℃ 以下慢慢加入 14.3kg (100mol) 2-甲基喹啉(放热!) 当冷至 30℃ 以下时加入 18kg 40% SO_3 的发烟硫酸(此时酸的浓度 98%~99%; 也可以用 20% SO_3 的发烟硫酸调整比例配成 99% H_2SO_4)。控制反应温度在 40℃ 以下搅拌着慢慢加入 11kg (110mol) 很好粉碎了的硝酸钾, 要散开加入, 搅拌好, 约 4~5h 可以加完, 加完后再搅拌 3h, 放置过夜。次日加入于 5~6 倍的碎冰中, 加冰冷却着通入氨至 $\text{pH} \approx 9$ 。

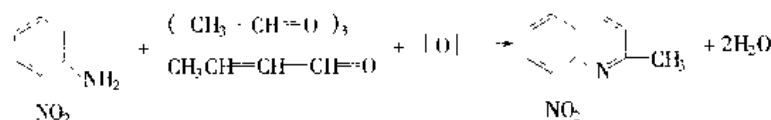
(或加氨水)用布架滤出,水冲洗二次,离心分离水及油状物^①。用50%的稀丙酮搅成糊状,再分离水分及油状物,如上共洗三次,每次都要在离心机上用45%丙酮冲洗,风干后得6~7kg(32%~37%)熔点128~135℃。

附注

①一定要在冰冷情况通 NH_3 中和,否则会出现很多沥青状物而不易分离。可考虑使用 NH_4HCO_3 中和,以减少放热的冷却用冰量。

②油状物及丙酮洗下来的部分合并,按如下方法分离出5-硝基-2-甲基喹啉:丙酮及油状物放置几天丙酮挥发后即有结晶析出,离心分离出结晶部分,以50%稀丙酮搅成糊状,离心分离;再搅成糊状离心分离,以50%丙酮冲洗一次,干后得2kg。使溶于10L 12% H_2SO_4 中,以浓 NaOH 小心中和至pH 8~4,在中和当中有红绿色物质析出,溶液由开始的红棕色变为桔黄色;将溶液移到另一容器中脱色过滤后以 NaOH 中和至中性,淡黄色的5-硝基-2-甲基喹啉析出,滤出,水洗,干后得600g,熔点>80℃。

另法:8-硝基-2-甲基喹啉



10L三口烧瓶中加入5kg 80% H_2SO_4 (d 1.72), 1.6kg (d 2.2) 砷酸,再加入1.15kg (8mol) 邻硝基苯胺,摇匀,加热至70~80℃再搅匀,搅拌着、维持反应温度在70~100℃慢慢加入1.6kg (12.1mol) 三聚乙醛;反应放热。加完后将反应物移入20L烧瓶中,置于搪瓷反应罐中盖好反应罐,用空气浴加热至120℃,放热反应开始时停止加热,仍能继续放热升温达140~150℃^①,在反应当中黑棕色反应物有潜溢现象,收起,不影响产率。次日,将反应物用16L水洗出,过滤^②,残渣用温水冲洗二次,与滤液合并,通 NH_3 中和至pH约5^③,产品析出,滤出,水洗,干后得棕黄色的8-硝基-2-甲基喹啉450g^④ (30%) 熔点120~138℃。

附注

①反应温度可以控制130~150℃左右,即使在130℃反应,也能得到同样的结果。

②过滤比较困难,可先在离心机上粗滤,然后再用多孔滤斗滤清。

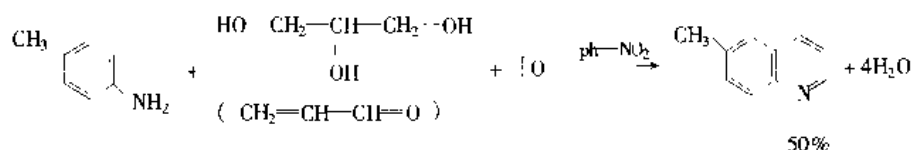
③通 NH_3 的pH值很重要,否则黑色物质一同沉出;如果低于pH 5,则相应地损失一些产品。如果质量不好,可用酸碱沉淀法精制。

④产率和质量都比较稳定

以下实例制取取代的喹啉或非咯啉,可以比较得到一些印象:醛有较大的加成活性,有利于第二步的环合;而加成活性较低的酮、如:1-苯-丁-3-烯-1-酮合成喹啉环只有相当低的产率;1-苯-丁-3-烯-1-酮 $\text{Ph}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ 与芳胺反应的第一步因双键的极化程度较低及空

间障碍是产率低的原因。不饱和键的极化程度越大、立体障碍越小,有利于第一步的反应,所以,丙烯醛(用甘油产生)合成喹啉环都有较高的产率。芳胺的碱性对反应有直接影响。

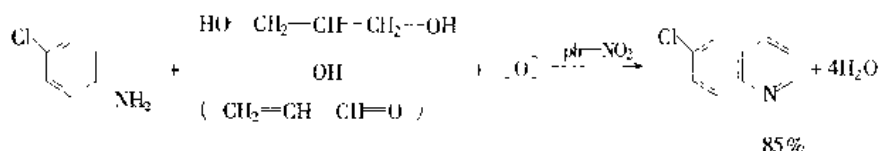
6-甲基喹啉 分子量143.18,无色液体,微溶于水,冰点-22℃,沸点258.6℃,相对密度 d_4^{20} 1.0654。



将600g浓硫酸加入至100g (0.728mol) 对硝基甲苯、200g (1.862mol) 对甲苯胺及400g甘油的混合液中。在高效冷凝器下加热至放热反应开始(145℃)待反应缓和后再加热回流

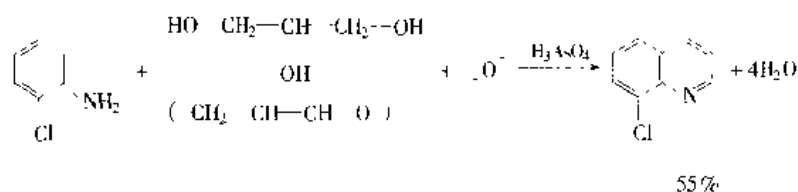
4h。水蒸气蒸馏除去未反应的对硝基甲苯。剩余物以 NaOH 中和至碱性后再水蒸气蒸馏，得到 6-甲基喹啉的蒸馏液。用乙醚提取，回收乙醚后进行蒸馏，收集 258~260℃ 馏分，得 135g (50%) 外观淡黄。

6-氯代喹啉 分子量 163.6，熔点 44~45℃，沸点 262~264℃，折射率 n_D^{20} 1.6110。



于 300g 甘油中加入 55g 硝基苯及 128g (1mol) 对氯苯胺，充分混匀，再慢慢加入 170ml 浓硫酸，混匀。小心于油浴上加热至回流(加热后很快发生片刻猛烈反应，放热！必要时冷却)反应缓和后加热回流 6h。冷后加入至 3L 水中，水蒸气蒸馏以除去多余的硝基苯。再以 NaOH 中和至碱性，再水蒸气蒸馏出产品(85%~88%)熔点 41~42℃，沸点 159℃ (5.6kPa)。

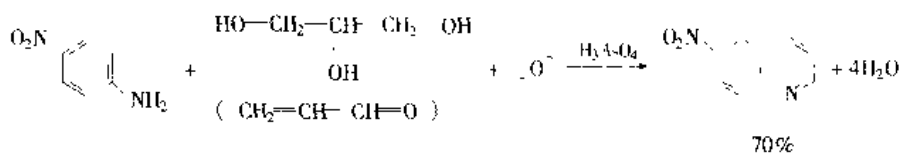
8-氯代喹啉 分子量 163.6，可溶于水，冰点 -20℃，沸点 288℃，相对密度 d_4^{14} 1.2834，折射率 $n_D^{14.5}$ 1.6408。



如上 6-氯代喹啉的方法制取 8-氯代喹啉，仅氧化剂不同而已。

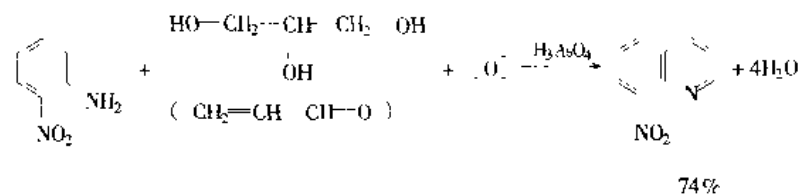
300g 甘油、128g (1mol) 邻氯苯胺、145g 砷酸及 170ml 浓硫酸，产率 55%。

6-硝基喹啉 分子量 174.16，黄色针晶，尚可溶于热水，溶于乙醇，熔点 153~154℃。



2L 烧瓶中加入 140g 砷酸、290g 甘油、138g (1mol) 对硝基苯胺，混匀后再慢慢加入 150ml 浓硫酸，混匀。在回流冷凝器下小心加热至放热反应开始，缓和后再加热回流 3h。冷后用水冲稀，放置过夜。次日过滤，滤液用 NaOH 中和至强碱性，滤出沉淀物。用稀盐酸提取沉淀物，脱色过滤后用氨水沉出，再用稀乙醇重结晶，得 119g (70%) 熔点 148~149℃。

8-硝基喹啉 分子量 174.16，可溶于醇、苯，熔点 91~92℃。

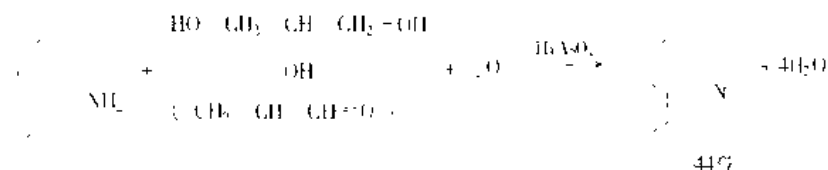


同 6-硝基喹啉的方法制取 8-硝基喹啉，其配比如下：

邻硝基苯胺 (1mol) 138g、甘油 290g、硫酸 150ml、砷酸 50g，产率 74%，熔点 88~89℃。

7,8-苯并喹啉 (α -萘喹啉) 分子量 179.22，白色或淡黄色结晶，不溶于水，溶于乙

醇、乙醚及苯中，熔点 52℃，沸点 338℃ (95.86kPa)，233℃ (6.2kPa)。



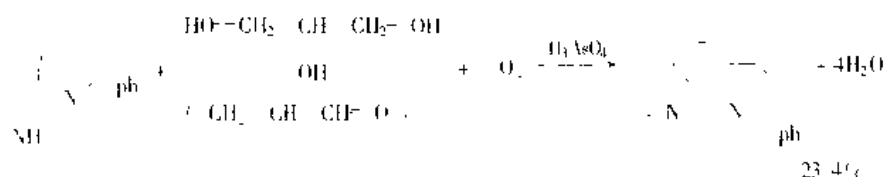
15L 烧瓶中加入 1.45kg (10mol) 1-萘胺、3kg 甘油及 1.4kg 砷酸，混合后再加入 3.5kg 浓硫酸，混匀。于油浴小心加热，反应一经开始就立即从油浴中取下，以减弱沸腾状的猛烈反应，反应缓和后于 140~150℃ 油浴上保温 4h。冷至 100℃ 以下倾入于 15kg 碎冰中。过滤，将清亮的滤液中以 40% NaOH 中和至 pH9，油状物冷后即固化，滤出。用乙醇溶解，脱色过滤，用 2 倍体积的水稀释之，产品析出，得 800g (44%)。

改良方法：用硝基苯代替砷酸

15L 烧瓶中加入 1.72kg (12mol) 1-萘胺、3kg 甘油及 0.8kg 硝基苯，混合后再加入 3kg 浓硫酸及 1kg 冰乙酸，混匀。于油浴小心加热，反应如太猛就从油浴中取下用湿毛巾冷却烧瓶，反应缓和后再于油浴上回流 24h。冷后倾入于大量碎冰中，用 NaOH 中和至碱性，分出水层及沥青状物；用 10L 苯分几次，先提取水层再提取沥青状物，提取液合并。回收苯后的剩余物进行分馏，收集 300~342℃ 馏分，使溶于稀盐酸中脱色过滤，加浓盐酸或浓缩，析出黄色的盐酸盐结晶，用盐酸浸洗，使悬浮在水中以 NaOH 分解之。分出油状物或结晶，用乙醚提取以除去无机盐，回收乙醚后蒸馏，收集 336~342℃ 馏分。

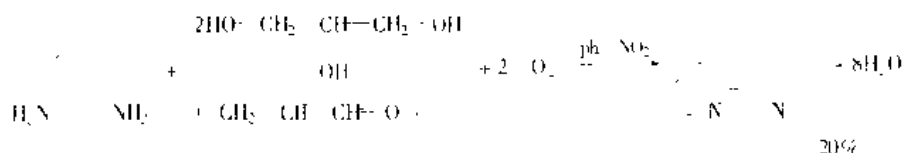
用以上方法从 2-萘胺制取 5,6-苯并喹啉，熔点 93~94℃。

2-苯基邻菲咯啉 分子量 256.31。



3L 烧瓶中加入 220g (1mol) 2-苯基-8-氨基喹啉、220g 砷酸 ($d=2.2$) 及 1kg 80% H_2SO_4 ，混匀后加热至 100℃；搅拌着加入 368g (约 3.8mol) 甘油，小心加热至 140℃ 并保持 2h。冷后用水稀释，以氨水中性至碱性，滤出并用水冲洗，干后用沸苯提取，回收苯后的剩余物用 90~120℃ 石油醚重结晶，得 60g (23.4%)，熔点 104℃。

邻菲咯啉 分子量 198.22，白色针状结晶，微溶于水 1/300，从水中结晶为含 1 摩尔水的结晶，可溶于苯 (1/70)，溶于乙醇及丙酮，熔点 97℃ (含结晶水)，117~119℃ (无水物)。



740g (6mol) 硝基苯加入 2kg (24% SO_3 6mol) 发烟硫酸中，于 110℃ 搅拌下反应 3h 使磺化完全，冷后加入于 300g 冷水中备用。

10L 三口烧瓶中加入 325g (3mol) 邻苯二胺、1.5kg (16mol) 甘油及 825g 结晶硫酸铜，再加入 3.6kg 70% H_2SO_4 ，加热至微沸，维持反应温度 120~135℃，搅拌着慢慢加入上述的间硝基苯磺酸溶液 (反应较猛烈!) 加完后于 130~135℃ 保温搅拌 3h。冷后倾入于 15kg 碎冰中，用 40% NaOH 中和至 pH~3，放置 24h 滤出黑色邻菲咯啉铜络合物，用稀硫酸洗一次，

乙醇洗，干后得 1kg。

分解铜盐：1kg 铜盐与 5L 水搅匀，加入 800g (3.3mol) 结晶硫化钠，搅动下通蒸汽 2h，铜盐变成黑色的硫化铜及黑色油状物（熔化的邻菲咯啉）以稀硫酸调整反应物至 pH 约为 3，整个体积 20L 左右，加入脱色炭煮沸后过滤，冷后析出结晶，母液再用以提取滤渣几次，总共得产品 120g（干 20%）熔点 97℃

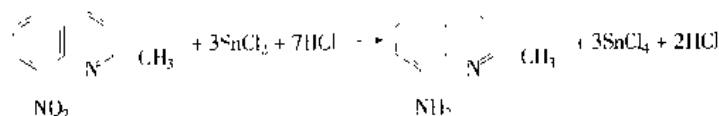
精制：用 100 倍沸水重结晶。

附注

1 可以在 300L 搪瓷反应釜中放大 25 倍生产

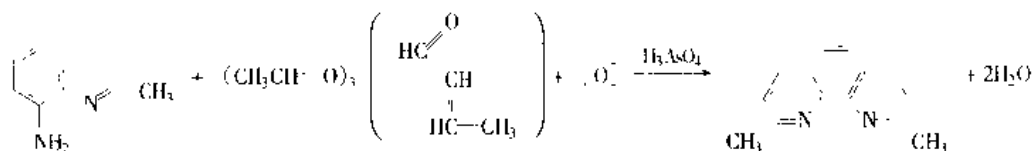
2,9-二甲基邻菲咯啉 分子量 217.27，白色针状结晶，微溶于水，含 0.5mol 结晶水，>80℃失水；易溶于乙醇、乙醚、丙酮、苯及稀无机酸中，熔点 163℃（无水物）。

1) 8-氨基-2-甲基喹啉 熔点 57℃。



5L 烧瓶中加入 1.35kg (6mol) 结晶氯化亚锡，加入 1.5L 工业盐酸，加热使溶解，搅拌着、慢慢加入 380g (2mol) 8-硝基-2-甲基喹啉溶于 1.5L 盐酸的溶液，不要超过 80℃，加完后于 90℃ 水浴上加热 3h^[1]。冷后用 40% NaOH 在 70℃ 以下处理至初生成氧化锡成锡酸钠溶解（约用 5~6kg）^[2]，分装入两个 10L 烧瓶中在加热下水汽蒸馏，总共收集到馏出液 36L，分出油层或结晶，得 80g；水层用盐酸酸化后蒸发至 1.5L；用 NaOH 中和至强碱性，冷后倾去上面清液，沉降物用 500ml 丙酮提取，再 300ml、200ml 提取，提取液合并。回收尽丙酮，剩余物分为两层，分取下面粗品 110~120g，总共得 190~200g（60%~62%）冰点 40~50℃

2) 2,9-二甲基邻菲咯啉



10L 搪瓷桶中加入 4kg 85% 工业磷酸及 800g 砷酸，再加入 315g (2mol) 8-氨基-2-甲基喹啉，搅拌使溶。维持 100℃ 左右、搅拌着、慢慢加入 530g (4mol) 三聚乙醛，加完后于文火上搅拌下保持 140~145℃ 反应 4h。冷后用 20L 水洗出，通氨中和至碱性，冷后滤出或离心分离溶液，再用温水浸洗，洗去无机盐，如此操作四份

以上合并的四份黑色产物，用乙醇提取 5×15L（虽然过滤困难，但仍要滤尽，也可以在离心机上粗滤，然后再滤清）合并的提取液回收乙醇。剩余物用 6L 苯分三次提取，向苯溶液中加入 450~500g 苦味酸溶于 1L 苯的溶液，立即析出棕黄色片晶，次日滤出，以少许丙酮冲洗二次，干后得苦味酸盐 600~620g，熔点 228~230℃（d）（应为黄色结晶，熔点 236℃）。

分解苦味酸盐：10L 烧瓶中加入 3.2L 12% NaOH，搅拌下加入 240g 上述的苦味酸盐，再加入 3.2L 苯，于水浴上回流 7~8h。冷后分出苯层，水洗二次，回收苯至剩 200ml，倾出放冷，次日滤出结晶^[3]，得 85g 熔点 140~150℃。

以上全部苦味酸盐分解后共得粗品 212g

精制：上述粗品溶于 12 倍 30% 丙酮中，脱色过滤，冷后滤出^[3]，水洗一次，干后得 160~170g 熔点 160.5~161.9℃^[4]，外观淡黄

附注

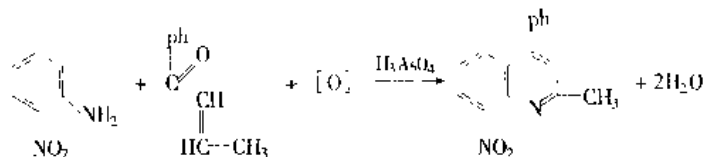
① 还原的保温过程，有段时间成为均匀溶液，随即析出复盐结晶。

② 用碱中和的温度可达 70℃，但不要再煮，中和过程中有少量沥青状物析出，可一起去水汽蒸馏。

③ 苯的母液及精制的稀丙酮母液，用苦味酸处理，可回收 160g 苦味酸盐。苦味酸钠的溶液包含部分产品，应该用回收苯再提取一次。

④ 如果熔点低，可用二倍苯重结晶，冰冷后滤出，可保证质量熔点，回收率 60%。

2-甲基-4-苯基-8-硝基喹啉 分子量 264.29，熔点 136~137℃。

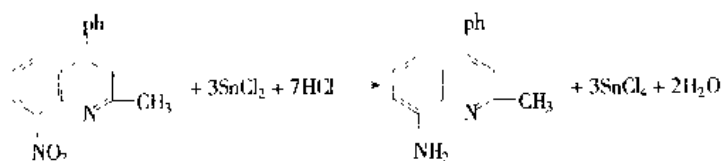


10L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计、分液漏斗及回流冷凝器。

烧瓶中加入 2L 浓盐酸、140g (1mol) 邻硝基苯胺、120g 砷酸、100g 氯化锌 搅拌着、于电热上加热至 120~130℃，维持 120~130℃ 从分液漏斗慢慢加入 180g (1.3mol) 1-苯基-2-丁烯-1-酮，加完后搅拌下回流 5h。冷后分出酸层；油层再用 1L 盐酸提取一次，酸液合并以 40% NaOH 中和至碱性，用苯提取三次，回收苯后的剩余物加入一倍体积的甲醇，冷后滤出结晶，以少许乙醇浸洗三次，得 40g。再用乙醇重结晶一次，得 30~34g (11%~12%) 熔点 128~134℃。

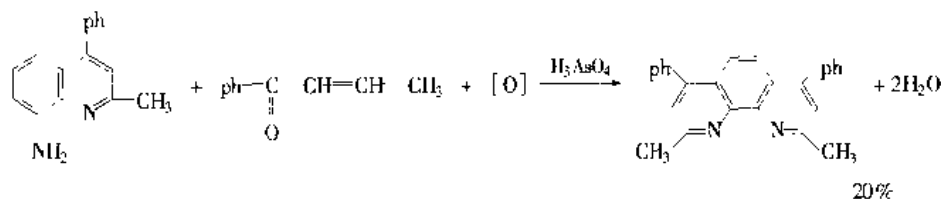
2,9-二甲基-4,7-二苯基邻菲咯啉 分子量 360.46，白色结晶，不溶于水，可溶于热水、乙醇、氯仿及苯中；熔点 282~283℃ (277℃收缩，284℃熔完)。

① 2-甲基-4-苯基-8-氨基喹啉



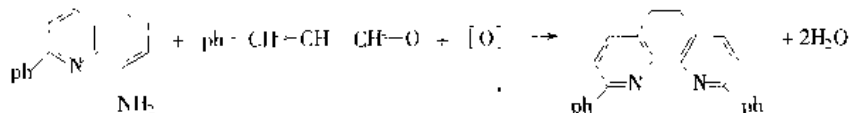
2L 烧瓶中加入 30g (0.11mol) 2-甲基-4-苯基-8-硝基喹啉及 600ml 乙醇，50℃ 以下、摇动着、慢慢加入 135g (0.6mol) 结晶氯化亚锡，硝基物溶解后在水浴上回流 5h，然后收尽乙醇。剩余物用最少量水溶解，以 40% NaOH 处理并使生成锡酸钠溶解，以热苯提取数次，水洗，回收苯，得 27g (95%)。

② 2,9-二甲基-4,7-二苯基邻菲咯啉



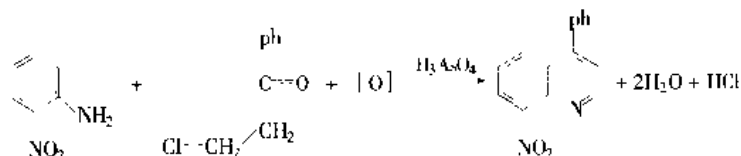
27g (0.11mol) 2-甲基-4-苯基-8-氨基喹啉、80ml 磷酸、18g 1-苯-3-丁烯-1-酮充分混匀，搅拌下加热至 120℃，保持 0.5h 后慢慢加入 30g 砷酸，继续保温搅拌 4h。冷后用 40% NaOH 中和至强碱性，用热苯提取数次，回收苯后得结晶，用苯重结晶一次得 6g，从苯母液中处理、回收 1~1.5g，共得 7~7.5g (20%)，熔点 277~284℃ (277℃收缩，284℃熔完)。

2,9-二苯基邻菲咯啉 分子量 332.39。



220g (1mol) 2-苯基-8-氨基喹啉、288g 砷酸及 600ml 85% (d 1.72) 磷酸, 混匀后加热至 100℃, 搅拌着加入 265g (2mol) 苯丙烯醛; 于 120~135℃ 搅拌下保温 2h。冷后加入于碎冰中, 以 KOH 或氨水中至碱性, 滤出, 用水冲洗。干后用苯提取, 回收苯酸的剩余物用热的稀盐酸溶解, 脱色过滤, 用 NaOH 沉出, 干后用苯重结晶, 熔点 185~186℃。

4-苯基-8-硝基喹啉 分子量 250.2, 可溶于丙酮, 易溶于苯, 熔点 127~130℃。

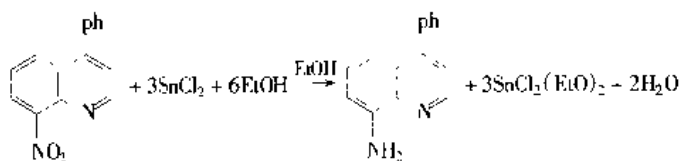


10L 三口烧瓶配置机械搅拌、冷凝器及温度计, 外用油浴加热。

烧瓶中依次加入 560ml 水、3.2kg 浓硫酸、混匀后加入 1.12kg (8mol) 邻硝基苯胺, 搅拌着, 再加入 1.6kg 砷酸, 加热至 100℃, 控制 130℃ 以下, 搅拌着加入 2.02kg (12mol) β -氯代苯丙酮 (有 HCl 放出) 于 135~140℃ 保温搅拌 3h, 放置过夜。次日倾入于 8L 冷水中, 搅匀, 以 40% NaOH 中和至强碱性; 有棕色结晶析出 (球形) 滤出, 水洗, 风干; 母液用 16L 苯提取, 再用它提取结晶部分, 反复提取三次, 滤清后回收苯, 得近于黑色的油状物, 放置过夜, 次日形成结晶粘块, 用少许丙酮搅成糊状, 滤出, 以丙酮洗二次, 乙醚冲洗一次, 干后得 700g, 母液回收丙酮后仍可得 250~300g (总产率 50%) 熔点 123~127℃。

4,7-二苯基邻菲咯啉 分子量 332.39, 白色结晶, 可溶于热水 1/100, 溶于苯 (3%)、氯仿 (10%), 熔点 218~221℃。

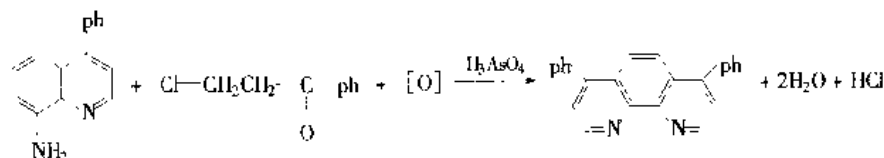
1) 4-苯基-8-氨基喹啉 桔黄色结晶, 熔点 90~91℃



10L 烧瓶中加入 6L 乙醇、500g (2mol) 4-苯基-8-硝基喹啉, 溶解后慢慢加入 1.6kg (7mol) 氯化亚锡 (40℃ 以下加入) 溶解后于水浴上回流 5h。次日滤出析出的复盐, 乙醇洗, 干后得浅棕色的复盐结晶 900g (母液回收乙醇后再处理)。

分解: 900g 复盐与 900ml 热水打成浆状, 以 40% NaOH 处理至锡酸钠溶解, 静置 48h 以上, 弃去上面清液, 滤出沉降物, 以 6L 苯反复热提取 5 次, 至最后的提取液为浅黄色, 提取液合并。水洗, 回收苯, 剩余物放置过夜, 次日滤出结晶, 以甲醇洗, 干后得 220g (50%) 熔点 88~91℃。

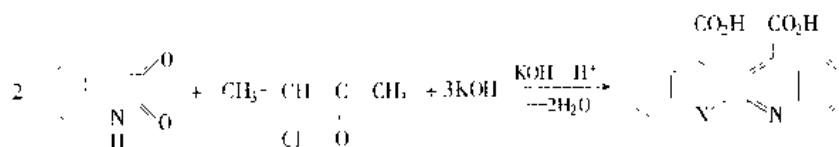
2) 4,7-二苯基邻菲咯啉



5L 烧瓶中依次加入 250ml 水、1.5kg 浓硫酸、180g (0.82mol) 4-苯基-8-氨基喹啉, 搅匀溶解, 再加入 530g 砷酸。搅拌着, 维持 100℃ 左右慢慢加入 450g (2.8mol) β -氯代苯丙酮, 加完后于 135~140℃ 保温 3h。次日倾入于 5L 冷水中, 搅匀, 放几小时后滤出结晶, 以 10% H_2SO_4 洗, 洗好的结晶用 1.6kg 氨水分解, 滤出结晶。水洗, 干后得结晶 800g (棕色) 用 20L 苯分 4 次热提取, 滤清, 回收苯得结晶, 丙酮洗、再乙醚洗, 干后得 300g 浅棕色的产品

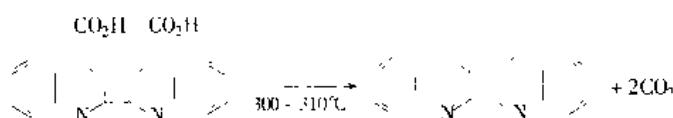
水中，滤清，用乙酸酸化，滤出、水洗、干后得 1.0~1.05kg (58%)。

又：



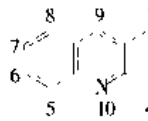
20g (0.135mol) 吡啶酮溶于 150ml 40% KOH 溶液中，搅拌及回流下加热至沸，慢慢滴入 9ml 3-氯-2-丁酮，当加入 1/2 时即开始析出钾盐结晶，加完后再加热搅拌 2h。冷后滤出，以 20% KOH 洗至洗液为无色为止。将钾盐溶于 250ml 沸水中，滤清，以乙酸酸化，冷后滤出、水洗、干后得 11g (47%)。

2,2'-联喹啉 分子量 256.31，白色至浅棕黄色结晶，可溶于热乙醇及苯中，熔点 196℃。



500ml 烧瓶中加入 150g (0.43mol) 2,2'-联喹啉-4,4'-二甲酸，加热至 300~310℃ 进行脱羧，约 1~1.5h 可以完成，倾出，冷后凝固、粉碎后用 5% KOH 热煮洗去未脱羧的酸，滤出、水洗。干后用 15 倍苯溶解，滤清后回收苯至剩 1/4，冷后滤出结晶，以纯苯浸洗三次，干后得 75~85g (68%~77%) 熔点 194℃ ± 0.5℃。

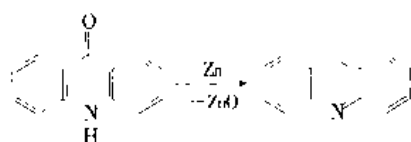
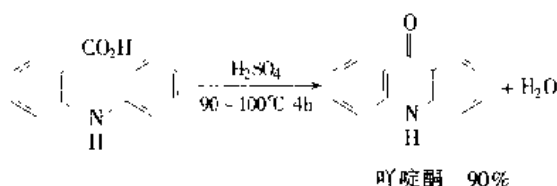
4. 吡啶

吡啶是无色结晶  具叔胺结构，它是更弱的碱，只与强无机酸生成稳定的

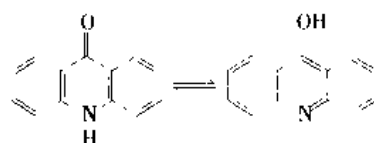
盐 对皮肤有较强的刺激性，有灼烧的感觉。

吡啶酮与锌粉共热蒸馏得到吡啶。

N-苯基-*O*-氨基苯甲酸 (1mol) 与浓硫酸 (0.5L) 于沸水浴加热 4h 进行脱水缩合，反应物用水冲稀后得到吡啶酮粗品，用 Na₂CO₃ 洗去未反应的物料，吡啶酮的产率为 90%。



吡啶酮按下式烯醇化：

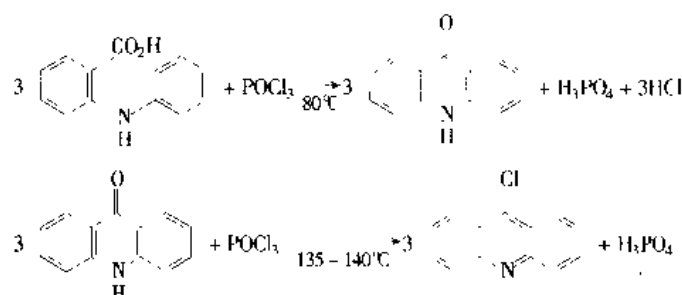


N-苯基-*O*-氨基苯甲酸也可以使用其他脱水剂缩合，与过量 10 倍的 POCl₃ 共热至 80℃ 时，发生猛烈地脱水反应，得到吡啶酮、继而（经过烯醇化）回流则氯化，得到 9-氯吡啶；与对甲苯磺酰肼在氯仿溶液中得到“酰肼”，它在稀 NaOH 乙醇溶液中分解还原，得到

吡啶。

吡啶 分子量 179.22, 无色或淡黄色针状结晶, 易溶于乙醇、丙酮、乙醚及苯中, 稀溶液有蓝色荧光, 有刺激性, 熔点 110.5℃, 沸点 >360℃, 相对密度 d^{20}_4 1.005。

1) 9-氯吡啶 浅黄色针晶, 有刺激性, 熔点 122℃。



10L 烧瓶中加入 1.8L (20mol) 三氯氧磷, 置于浅的水浴上加热, 按一支高效的回流冷凝器。加入 140g 苯基-*O*-氨基苯甲酸, 加热至 80℃ 左右开始反应, 放热能使之回流, 并用冷水流冷却烧瓶, 几分钟后反应缓和; 再加入 100g *N*-苯基-*O*-氨基苯甲酸, 再加热使猛烈反应开始; 如此反复加料, 共加入 640g (3mol) *N*-苯基-*O*-氨基苯甲酸, 再加入 1.8L 三氯氧磷, 再分次加入 640g *N*-苯基-*O*-氨基苯甲酸, 反应当中放出大量 HCl, 经安全瓶用水吸收。全部加完后用电热套加热回流 2h, 然后回收 POCl₃ 至反应物温度达 155℃^①。

稍冷^②, 搅拌着、控制 20℃ 以下^③将反应物慢慢加入至 20kg 碎冰及 6L 氯仿及 4L 氨水的混合物中, 最后的水溶液应仍为碱性。分出下面氯仿层, 以无水氯化钙干燥之水浴加热回收氯仿^④至开始有结晶析出; 趁热在通风处倾入于结晶皿中, 在经常搅动下冷至室温, 要压碎, 勿使结块。以等体积的内酮分二次浸洗, 风干后得灰绿色的产品 1.04kg (80%) 熔点 113~118℃。

附注

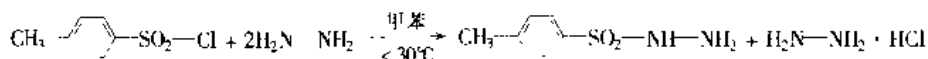
① 回收的三氯氧磷为浅绿色, 可重复使用。

② 冷至将出结晶时再作处理, 为了方便可先加入 2L 氯仿溶解。

③ 必须有足够的冰以保证温度在 20℃ 以下, 如果温度高, 会导致 9-氯吡啶分解。

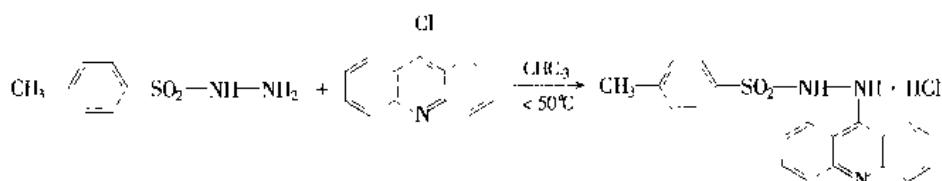
④ 可不必分离出 9-氯吡啶, 直接用于以下磺酰联氨基吡啶的合成。

2) 对甲苯磺酰肼 白色结晶, 可溶于水及苯, 易溶于氯仿, 熔点 112℃。



3.5kg (18mol) 用水洗过的对甲苯磺酰氯溶于 9L 甲苯或二甲苯中, 过滤后分去水层。冰水浴冷却控制 30℃ 以下, 搅拌着、于 4h 左右从分液漏斗慢慢加入 3.6kg (50% 36mol) 水合肼, 大量片状结晶析出, 加完后再搅拌 0.5h。滤出, 用冰水浸洗二次, 风干后得 2.5kg (74%) 熔点 107.5~109.5℃。

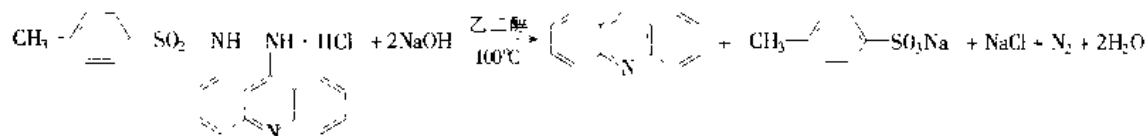
3) 甲苯磺酰联氨基吡啶 黄色结晶性粉末。



3L 烧杯中加入 1.5L 氯仿, 加入 186g (1mol) 对甲苯磺酰肼, 加热至 50℃ 即溶解, 稍冷后再慢慢加入 216g (1mol) 9-氯吡啶, 充分搅拌, 立即成为均匀溶液, 反应放热, 冷却, 勿

使反应液沸腾；反应物变为红色并开始析出结晶。次日滤出，以 1.5L 氯仿分二次浸洗，风干后得 360g (90%)

4) 吡啶



于 60L 容积的搪瓷反应罐中（开口）^①加入 21kg 乙二醇、20L 水及 10kg 40% 的苛性钠溶液，搅匀后再加入 1kg (2.5mol) 上述酰肼盐酸盐粉末，在经常搅动下加热，至 98~102℃ 有细小气泡放出，用夹套蒸汽加热保温 4~6h（在 2h 内即大部分溶解，上面有少量棕色物质是吡啶）封盖好放置过夜。次日，上面有一层棕色固体结晶，是粗吡啶，小心捞起，母液用于下次还原^②。

将捞起的粗吡啶经水洗，滤出水分，干后得 300~350g^③。

盐酸吡啶：

1.65kg 粗吡啶溶于 7.5L 1.5mol/L 盐酸中，加热溶解，脱色过滤，每次加入 400g 活性炭^④共脱色 4~5 次，直至溶液在滤纸上的渗圈无红棕色为止，应该是纯黄色。次日，盐酸吡啶成黄色透明片状结晶析出，滤出风干后得 1.1kg，含一摩尔水。

母液用氨水中和，可回收吡啶 80g。

中和及精制：1.1kg 盐酸吡啶溶于 3L 热水中，趁热用氨水中和至碱性，得黄色吡啶，滤出，干后得 838g (96%)。

838g 吡啶溶于 838g 乙醇中，脱色过滤，冷后种晶，即有絮状或细针状结晶析出，放置三天，细小结晶长大成淡黄、粗大透明的柱状结晶，滤出，以 50% 的乙醇冲洗二次，风干后得 467g 熔点 110~110.5℃。

附注

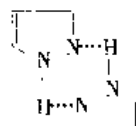
① 开口罐应该配备可以随时开启的盖子，以便随时搅拌和捞取结晶。

②③ 母液连续用了四次，投料量共 10mol，得到粗吡啶 1.3kg，其中可能有较多的杂质，但熔点至 115℃ 基本全溶。使用四次后的母液过滤，得到质量较好的粗品（干）350g，粗品共得 1.65kg（产率 92%）它的质量和在反应当中的搅拌关系密切。母液仍可使用，须补加 1kg 苛性钠及 2kg 乙二醇。

④ 活性炭集中用热水洗脱，用氨水沉出，得吡啶 80g。

5. 吡唑

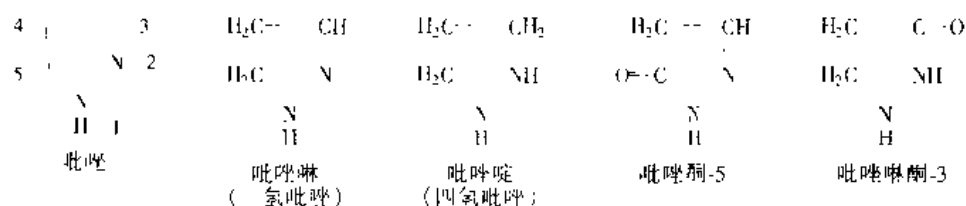
吡唑是两个氮杂原子相邻的五元环，由于吡唑具有分子间氢键，降低了氮原子的电子云密度，它是相当弱的碱。熔点 70℃，沸点 188℃，无色结晶。



吡唑有互变异构， $\begin{matrix} 4 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ 5 \end{matrix} \begin{matrix} \text{H} \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{H} \end{matrix} \rightleftharpoons \begin{matrix} 4 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ 5 \end{matrix} \begin{matrix} \text{H} \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{H} \end{matrix}$ 在 5-位和 3-位的取代是一样的，但是 N-取

代物不能互变异构。

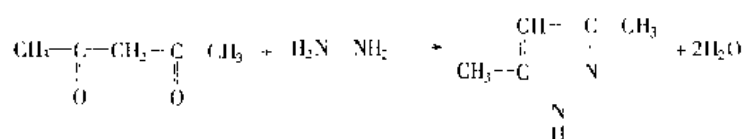
吡唑在酸性条件对于氧化剂稳定；它可以加氢、但比较困难，氢化产物是从合成制得。它们具有以下结构及命名：



吡唑类的分子内部都有一N—N—结构，合成所用的原料一般从—N—N—结构开始，如：肼（联氨）、芳肼、重氮甲烷；另一面的反应底物是： α, β -不饱和酸酯或1,3-二羰基化合物——醛、酮及 β -酮酸酯。

1,3-二羰基（醛、酮及 β -酮酸酯）和肼进行加成、脱水，反应迅速完成，得到吡唑衍生物；如果使用芳肼则要在醇溶液中进行。

3,5-二甲基吡唑 分子量 96.13，白色结晶，溶于水及丙酮，易溶于乙醚及苯中，熔点 $107.5 \sim 108.5^\circ\text{C}$ ，沸点 218°C ，相对密度 $d^{26}_4 0.8839$ 。



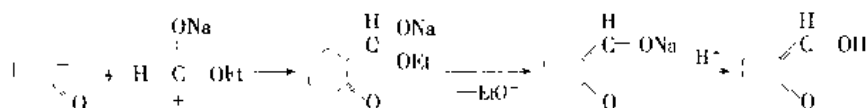
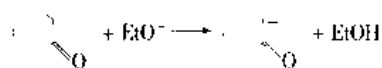
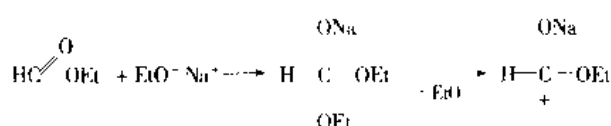
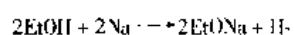
11. 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计、分液漏斗及冰水浴。

烧瓶中加入 65g (0.5mol) 硫酸肼，使溶于 400ml 10% NaOH 溶液中，冰浴冷却控制 15°C 左右，搅拌着从分液漏斗滴入 50g (0.5mol) 乙酰丙酮，加完后再搅拌 1h；向反应物中加入 200ml 水以溶解析出的无机盐，用 125ml 乙醚提取，水层再提取 4 次，合并的乙醚液用饱和食盐水洗，无水碳酸钾干燥。尽可能蒸尽溶剂，得 37~39g (77%~81%) 熔点 $107 \sim 108^\circ\text{C}$ 。

精制：用 250ml ($90 \sim 100^\circ\text{C}$) 石油醚重结晶，得 35~37g (73%~79%)。

咪唑啉（4,5-苯并吡唑） 分子量 118.14，从水中得针状结晶，可溶于热水、热苯、醇及乙醚中，不溶于石油醚，熔点 $147 \sim 149^\circ\text{C}$ ，沸点 $267 \sim 270^\circ\text{C}$ 。

1) 2-羟甲基环己酮（产品不稳定，只能存放几天）



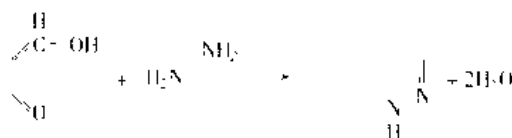
51. 三口烧瓶配置机械搅拌、气体导入管。

烧瓶中加入 23g (1mol) 金属钠切成 1cm^3 小块，2l 无水乙醚，98g (103ml 1mol) 新蒸过的环己酮，外用冰水浴冷却，再加入 110g (120ml 1.5mol) 甲酸乙酯，搅拌下加入 5ml 无水乙醇引发反应开始，继续搅拌 6h。慢慢加入 200ml 冰水搅拌 0.5h，分出乙醚层，用 50ml 水提取醚层，水溶液合并，再用乙醚提取水溶液（二次）得碱性水溶液。

碱性水溶液用 15% 盐酸酸化后用乙醚提取二次，乙醚液用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥后回收乙醚，油浴加热减压分馏收集 $70 \sim 72^\circ\text{C}$ (0.7kPa) 馏分，得 88~94g (70%~

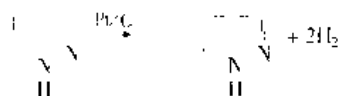
74%) n_D^{25} 1.5110; 只能存放几天

2) 4,5,6,7-四氢吡嗪 熔点 84°C , 沸点 $135 \sim 140^{\circ}\text{C}$ (0.6~0.7kPa)。

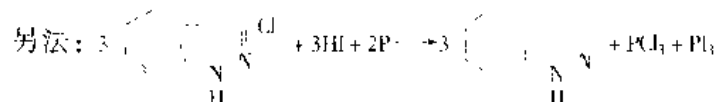


2L 烧杯中加入 63g (0.5mol) 2-羟甲基环己酮及 500ml 甲醇, 再慢慢加入 25ml (100% $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 0.5mol) 水合肼, 0.5h 后水浴加热减压蒸发至近干; 加入 100ml 乙醇再减压浓缩至干。剩余物溶于 100ml 热石油醚中, 过滤, 放冷后再冰冷, 滤出结晶, 石油醚浸洗一次, 得 58~60g (95%~98%) 熔点 $79 \sim 80^{\circ}\text{C}$ 。

3) 吡嗪



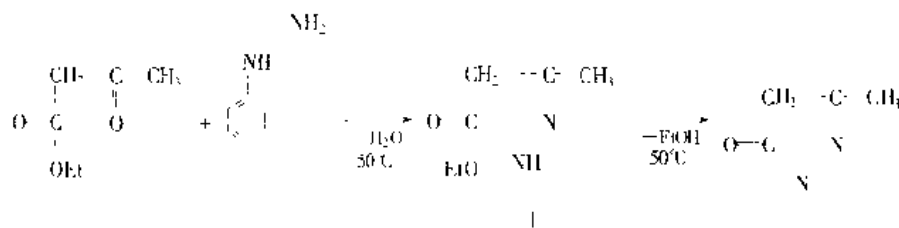
50g (0.41mol) 4,5,6,7-四氢吡嗪、35g 5% Pt/C 及 1L 无水十氢萘一起回流 24h, 趁热过滤, 放冷过夜, 滤出结晶, 石油醚浸洗, 再用 750ml 热苯重结晶 (溶解后用 2L 石油醚析出, 冰浴中放置几小时, 滤出, 风干后得 24~25g (50%~52%) 熔点 $146 \sim 147^{\circ}\text{C}$ 。



3L 烧瓶中加入 15.3g (0.1mol) 3-氯吡嗪、18.6g (0.15mol) 红磷、100ml 恒沸碘氢酸一起回流 24h, 冷后过滤, 用 40ml 水分两次清洗烧瓶及赤磷, 洗液及滤液合并, 减压蒸发至 40ml, 再用 80ml 冷水冲稀, 滤清后冰冷着以浓氨水中和至强碱性, 次日滤出, 干后得 12~13g 熔点 $143 \sim 145^{\circ}\text{C}$, 再用 400ml 苯溶解, 滤清后用 1L 石油醚析出, 滤出、风干后得 9.1~10.2g (82%~86%)。

β -酮酸酯, 如乙酰乙酸乙酯, 酯的 C=O 羰基的加成活性比酮弱, 和肼在稀乙醇中作用得到 5-吡嗪酮; 对硝基苯肼的碱性较弱, 在较高的温度下才能反应。

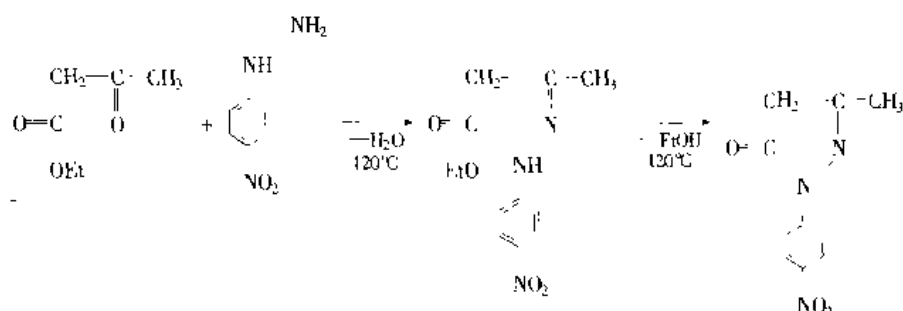
1-苯基-3-甲基-5-吡嗪酮 分子量 174.22, 白色结晶, 不溶于水, 熔点 $128 \sim 130^{\circ}\text{C}$ 。



5L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计及分液漏斗。

烧瓶中加入 1.3kg (10mol) 乙酰乙酸乙酯、380ml 80% 乙醇, 搅拌着、保持反应温度 $40 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 之间, 于 1h 左右从分液漏斗慢慢加入 1.08kg (10mol) 新蒸过的苯肼, 加完后再保温 50°C 搅拌 3h, 冷后滤出结晶, 以乙醇洗, 风干后得 1.36kg (80%) 熔点 $124 \sim 127^{\circ}\text{C}$ 。

1-对硝苯基-3-甲基-5-吡嗪酮 分子量 219.22, 黄色絮状结晶, 不溶于水, 可溶于多种有机溶剂, 溶于稀碱, 熔点 218°C (分解)。



5L 三口烧瓶配置温度计、回流冷凝器及分液漏斗。

烧瓶中加入 1.3kg (10mol) 乙酰乙酸乙酯、1.53kg (10mol) 对硝基苯肼⁽¹⁾，于油浴上加热回流（油浴保持 120~130℃，反应温度 110~125℃）反应 3~3.5h⁽²⁾，如果反应物尚未结起，应趁热倾出。冷后打碎结晶块，滤出，用乙醚充分浸泡洗二次，干后得粗品 1.3kg⁽³⁾，熔点 142℃⁽³⁾。

精制：粗品用 8 倍冰乙酸重结晶，得 0.9kg，熔点 218℃ ± 1℃ (d)，如果以比较快地升温熔点 220~222℃。

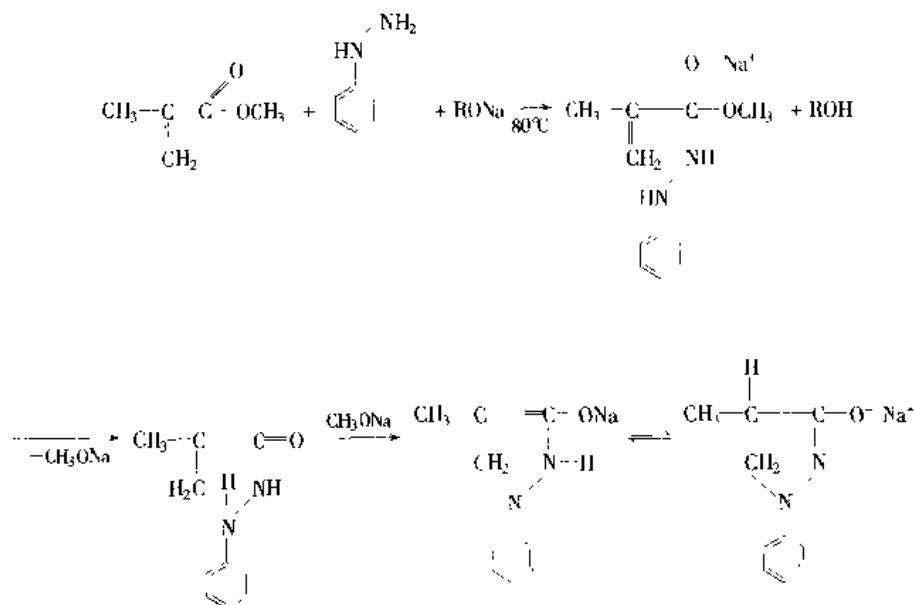
附注

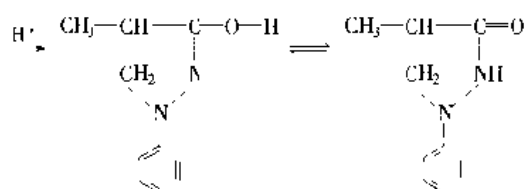
(1) 如果使用质量更好的对硝基苯肼，在反应中产物就结起来了、粗品的熔点可达到 204~214℃

α, β -不饱和酸酯、如丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯在醇钠作用下与联氨或苯肼进行氢解、加成生成吡唑啉酮的钠盐；酸化后得到 3-吡唑啉酮。内烯酸酯分子中羰基的碳原子的正电荷由于与 C=C 双键共轭，并且有烷氧基氧原子上的未共用电子对的转移，而有更大降低，其加成活性很弱；碱（醇钠）使羰基的加成催化，中间物上的负离子促进了酯 RO—基的离去。

反应物中任何水分都是有害的，水在反应中生成 NaOH，使内烯酸酯在开始就定量地水解掉，反应中控制醇的含水量 < 0.15%，如下实例：

4-甲基-1-苯基-3-吡唑啉酮（菲尼酮 B） 分子量 176.22，白色结晶，不溶于水，易溶于乙醇，溶于苛性钠溶液，难溶于石油醚，熔点 131~132℃。





于 100L 搪瓷反应罐中加入 60L 异丁醇（水分 < 0.3%）加热至 40 ~ 50℃ 停止加热，在回流冷凝器下于 2h 左右加入 2.3kg（100mol）金属钠薄片，加完后加热至回流使反应完全。

稍冷至 60℃，搅拌着加入 7.6kg（70mol）新蒸的苯肼。半小时后，再于半小时左右加入 9.5kg（95mol）新蒸的、并加有对苯二酚的甲基丙烯酸甲酯，放热不大，加完后再搅拌 0.5h，停止搅拌，加热使回流 8h，在回流过程中即有大量钠盐结晶析出，以致使反应结起来，放置过夜。

次日，加入 20L 水、并微微加热，使能搅拌就停止加热，搅拌 0.5h 使溶解。全溶后加入 12.5L 50% 乙酸（104mol）再搅拌 0.5h，反应物为弱酸性。

分取上层，水洗二次，回收异丁醇约 60L（含甲醇及水）至剩 15 ~ 20L 时倾入于搪瓷桶中。冷后滤出，母液再回收异丁醇仍得部分产品，粗品合并，以石油醚或精制产品的母液洗二次，滤出，干后得粗品 9.5 ~ 10kg（77% ~ 81%）。

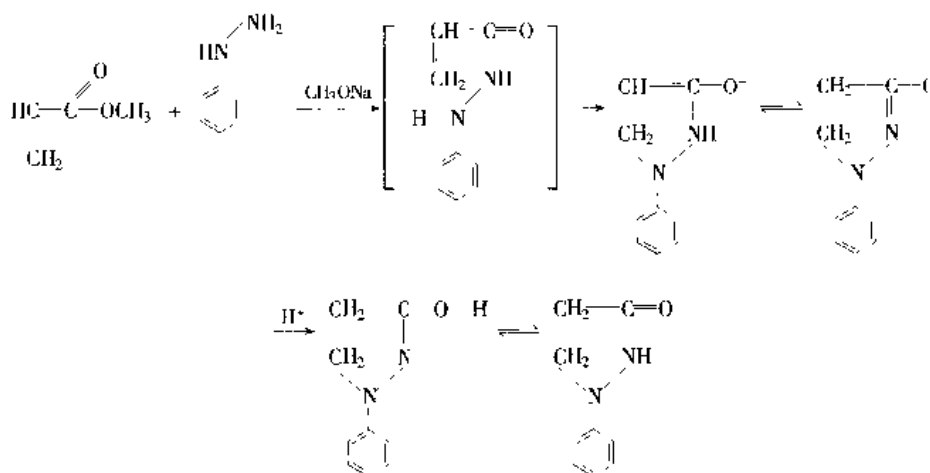
精制：用 2 倍热乙醇或回收的异丁醇重结晶，脱色过滤，快冷，滤出结晶，以石油醚洗二次，得干燥白色产品 6kg，熔点 130 ~ 132℃^[1]。

附注

① 用二倍乙醇重结晶，熔点可达 131 ~ 132℃。

回流以后直接蒸出溶剂不含水，可用于下次合成，避免了溶剂的再脱水。

使用金属钠有一定危险性，有市售的甲醇钠甲醇溶液，质量很好，苛性钠含量不高，用它（不用异丁醇）合成能得到同样的效果。



1-苯基-吡唑啉-3-酮（非尼酮）

6. 咪唑

咪唑是间二氮原子的五元环，亚胺的氢原子可以移到另一个氮原子上，有互变异构，如：4-位取代和 5-位取代是同一物质。N-取代咪唑不能互变异构。

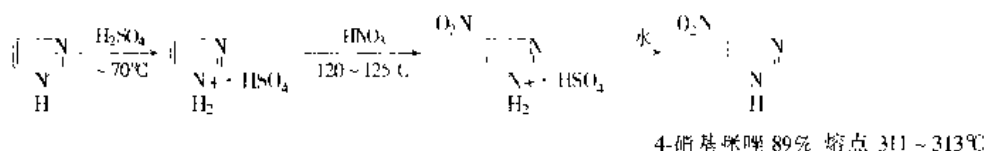


咪唑在水中与无机酸生成稳定的盐：其亚氨基 —NH— 参与环的共轭，使氢原子可以质子离去

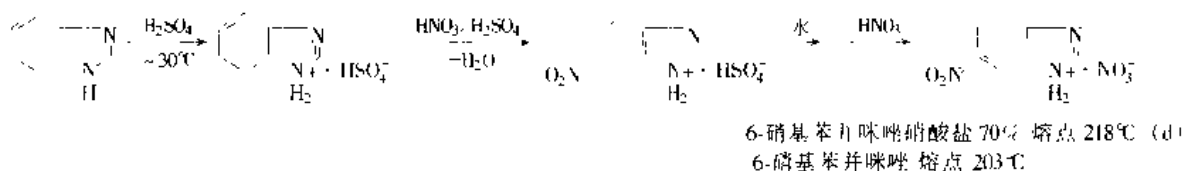
而呈酸性反应，可被活泼金属取代；咪唑环上的拉电子基团使其酸性更强，如：4-硝基咪唑可溶于稀氨水。

咪唑环上的氮原子在酸中生成铵正离子，使亲电取代更为困难，亲电取代进入间位（4位）如：硝化、磺化。亚氨基在质子捕获剂存在下发生亲核取代，生成 *N*-取代咪唑。咪唑环在酸中对于氧化剂是稳定的；而在碱中被 KMnO_4 分解。

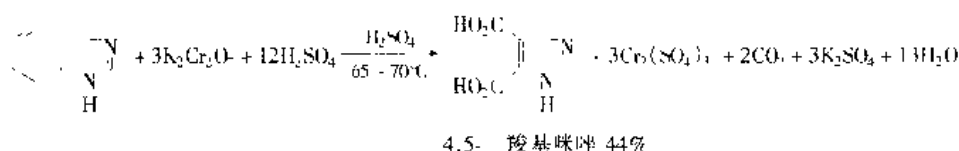
(1) 取代及氧化反应 咪唑的硝化，当与浓硫酸混合时，由于中和成盐而放热；硝化也要较高的温度，得到 89% 收率的 4-硝基咪唑。引入硝基后，使其碱性更弱，在水中不与无机酸成盐，反应物用冰水稀释后则产品析出（不是硫酸盐）相应地，硝基使其酸性增强而溶于稀氨水，借以精制产品。



苯并咪唑在浓硫酸中用几乎理论量的硝酸的混酸在室温硝化，亲电取代在 6-位引入；苯环上的硝基对咪唑的影响较弱，它仍具较强的碱性而与稀无机酸生成稳定的盐，用水冲稀酸用硝酸处理，析出难溶于水的硝酸盐结晶。



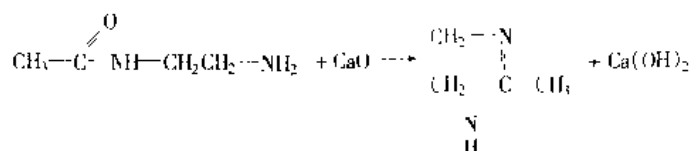
咪唑环和其他氮杂环一样，在酸中对氧化剂是稳定的，如：苯并咪唑在稀硫酸中于 $65 \sim 70^\circ\text{C}$ 用 $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 氧化，结果咪唑环保留而苯环被破坏，得到 44% 收率的 4,5-二羧基咪唑；用碱性 KMnO_4 氧化，则咪唑环破坏。



(2) 咪唑环的合成 咪唑环具有 $-\text{N}-\text{C}-\text{C}-\text{N}-$ 结构，合成多从该结构的反应底物开始，与羧酸脱水缩合成环，得到咪唑啉，脱氢得到咪唑，雷尼镍作为脱氢催化剂。

咪唑啉的合成，1,2-二胺类的酰化物进行脱水、环合；脱水的难易依羰基的加成活性及胺基的碱性决定的。

2-甲基咪唑啉 分子量 84.12，白色结晶，熔点 107°C ，沸点 $196 \sim 198^\circ\text{C}$ (222°C)



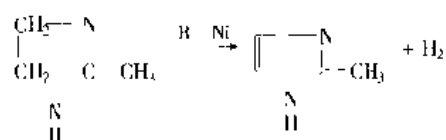
1) 乙酰乙二胺 880g (10mol) 乙酸乙酯加入至 1.5kg (25mol) 无水乙二胺中，于压力釜中 120°C 及压力下氨解 36h，冷后取出；分馏出乙醇及乙二胺；剩余物减压分馏，收集 $140 \sim 150^\circ\text{C}$ 馏分，得 900~1000g (88%~98%) 熔点 51°C 。

2) 2-甲基咪唑啉 5L 三口烧瓶配置机械搅拌、回流冷凝器、温度计及氮气导入管。

烧瓶中加入 900g (8.8mol) 乙酰乙二胺及 1.7kg 新粉碎的、品质优良的氧化钙，充分混

合, 在氮气保护下于 200~225℃加热 14h, 冷至 70~80℃用 4×750ml 乙醇提取; 合并的提取液回收乙醇后进行分馏, 收集 194~198℃馏分; 再分馏一次, 收集 196~198℃馏分, 得 400g (54%) 熔点 100~104℃。

2-甲基咪唑 分子量 82.11, 无色结晶, 易溶于水、醇, 熔点 146℃, 沸点 280~285℃ (分解)。



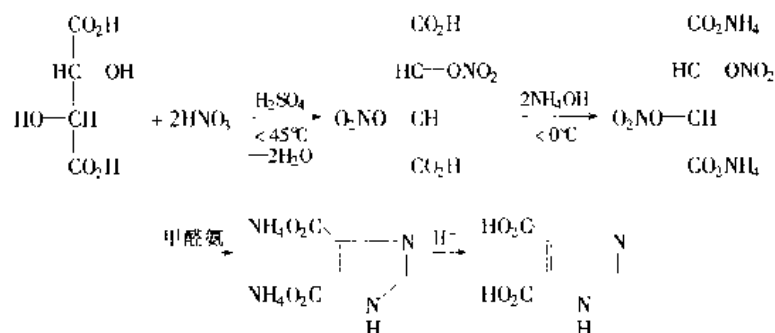
11. 支管蒸馏瓶中加入 290g (3.45mol) 2-甲基咪唑啉, 加热熔化后加入 24g 雷尼镍, 即有氢放出 (导出室外) 搅拌下慢慢将反应物加热至 195℃左右并保持 3h (不要有蒸馏)。冷后用 600ml 水提取, 过滤后浓缩至得出粗品 (90%)

其他方法: 酒石酸法, 具体方法同咪唑, 只乙醛要比甲醛多用一倍。2-甲基-4,5-二羧基咪唑的收率 67%; 熔点 260~262℃。

咪唑可从 D-酒石酸 (即普通酒石酸熔点 168~171℃) 合成; 得到 4,5-二羧基咪唑; 加热至 240℃以上即失羧得到咪唑, 失羧的收率达 82%。

咪唑 (甘噁咪) 分子量 68.08, 无色棱柱晶, 易溶于水及醇, 溶液呈碱性, 对 KMnO_4 不稳定 (碱性), 熔点 89~91℃, 沸点 256℃ (260℃), 相对密度 d_4^{101} 1.0303。

1) 4,5-二羧基咪唑 白色细小结晶, 难溶于水 0.03% (20℃), 熔点 288℃ (d)。

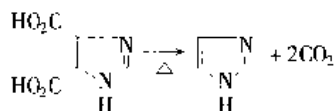


40cm 直径搪瓷桶中加入 20L $d_{1.5}$ HNO_3 、加热至 45℃, 加入于容积为 100L 陶缸中, 再加入前一次合成用过的混酸约 40L^①, 再加入 20L 热至 45℃的浓硫酸, 混匀、搅拌下加入 10kg (67mol) d -酒石酸加完再搅拌 5min, 反应物温度由开始的 35℃上升至 40℃, 用塑料膜包封好, 放置过夜。次日用玻璃布在离心机上分离出结晶^②, 将分离出来的硝酸酯加入到 750L 土缸中的足够的碎冰中; 由于硝酸酯的溶解及吸附酸的存在, 自成冰盐混合物、反应物温度下降至 -5~-10℃; 随时补加冰以保持 0℃以下、用浓氨水中和至碱性^③。搅动着、加入前一天配好的醛氨溶液, 搅匀后即可捞出碎冰 (整个从加硝酸酯到加醛氨溶液历时 40~60min) 放置过夜。

醛氨溶液的配制:

25L (d_{20} 0.90, 370mol) 氨水, 内加冰控制 15~20℃搅拌下加入 25L (d_{20} 1.08, 330mol) 甲醛溶液, 备用。次日, 用冲稀了的、制备硝酸酯的废酸中和至 pH 约为 3^④, 放几小时后用布架滤出, 水洗几次, 干后得 4.5~5.5kg (43%~52%) 熔点 288~291℃ (d)。

2) 失羧



5L 烧瓶中加入 1.57kg (10mol) 二羧基粉末, 再加入 15g 铜铬催化剂^⑤, 充分混匀, 配置温度计及弯管接直径 2.5cm、长 45cm 的空气冷凝管, 接瓶为 5L 烧瓶并用水流冷却。

将烧瓶用两层石棉布垫好, 用直火加热^⑥, 收集 160℃ 以上的馏出物^⑦, 得淡棕色粗品 570~590g (82%~87%) 熔点 87~89℃。

精制: 用等重的乙腈重结晶, 收率 80%, 熔点 88~91℃ (2°), 外观白色。

附注

① 首次制备是用 40L d1.5 硝酸、40L 浓硫酸配制的混酸; 以后则是将部分废酸重新用于合成中以减少酸的消耗。

② 如不易分离废酸, 可不必甩得太净, 应立即在冰浴中存放。

③ 中和所需氨水数量、依硝酸酯中的含酸量而定, 约用 d²⁰ 0.90 的氨水 40~60L。

④ 沉析产物时有大量气泡并有一些 NO₂, 中和至 pH 为 5 左右, 有如絮状产物沉出, 随着加酸就变得稀薄的 4,5-二羧基咪唑沉出, 如豆汁状。

⑤ 如不加催化剂, 产率要低 20%

催化剂的制法:

溶液 I: 26g (0.1mol) 硝酸钡溶于 800ml 热水中, 再加入 218g (0.9mol) 结晶硝酸铜, 加热使溶。

溶液 II: 126g (0.5mol) 重铬酸铵溶于 600ml 热水中, 再加入 150ml 28% d²⁰ 0.90 氨水。

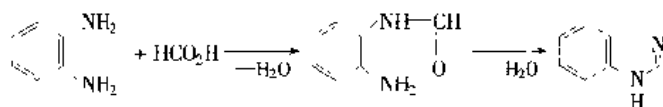
将溶液 II 慢慢加入至溶液 I 中, 立即有大量棕色沉淀析出, 滤出, 以大量水洗至蓝色很淡为止, 干后于 350~450℃ 加热 1h, 粉碎后以 2.4L 10% 乙酸分三次洗; 再蒸馏水洗, 干后得黑色粉末。

⑥ 在加热失羧之初, 有白色烟雾, 为其他铵盐升华。

⑦ 蒸馏的最后温度可达 265℃, 烧瓶中只剩下少许焦油状物。

邻苯二胺与过量的甲酸一起加热至一定温度进行猛烈的放热反应, 得到高产率的苯并咪唑, 产率达 95%, 它溶于酸也溶于碱。同样方法制备 5,6-二甲基苯并咪唑。

苯并咪唑 分子量 118.14, 白色结晶, 不溶于水, 可溶于热水, 熔点 170~173℃。

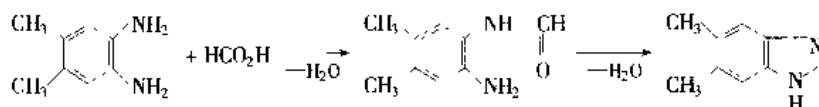


于 15L 烧瓶中 (反应很猛, 不宜用小容器) 加入 3.24kg (30mol) 粉碎了的邻苯二胺, 加入 2kg (85% 46mol) 甲酸, 充分混匀。在回流冷凝器下于沸水浴上加热使之反应, 当反应一开始, 就立即移去沸水浴, 用水流冷却烧瓶; 反应缓和后于沸水浴上保温 6h, 趁热倾入于搪瓷桶中, 加入 2L 水; 冷后以 40% NaOH 中和至 pH 约为 9^①。次日滤出, 用水浸洗二次, 干后得 3.4kg (95%) 外观紫灰色, 熔点 167~170℃。

附注

① 在用碱中和以前应该脱色处理。

5,6-二甲基苯并咪唑 分子量 146.19, 白色结晶, 难溶于水, 易溶于乙醇, 熔点 205~206℃。



1L 三口烧瓶中加入 136g (1mol) 3,4-二甲基-O-苯二胺及 163g (85% 3mol) 甲酸, 再加入 10ml 盐酸, 搅匀, 反应放热, 有三分之二的胺已经溶入。于沸水浴上搅拌保温 4h。加入 270ml 水及 12g 活性炭, 保温后过滤, 冷至 20℃ 以下, 以氨水中和至 pH 约为 8, 立即析出白色结晶滤出, 以冷水浸洗二次, 风干后得 140g (96%) 熔点 200~205℃。

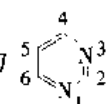
精制：以 50% 稀乙醇重结晶^①，熔点 204.5 ~ 206℃。

附注

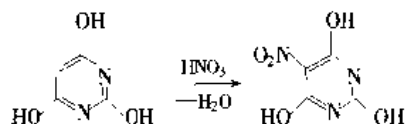
① 可用 95% 乙醇溶解，脱色过滤后以蒸馏水冲稀至 50%，精制的收率 70%。

7. 嘧啶

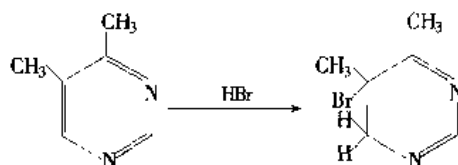
嘧啶是有相间的两个氮原子的六元环，其结构为



氮原子使在酸性条件下的亲电取代钝化，只在强供电基，如：羟基、甲基等存在下才发生亲电取代——如硝化，亲电取代进入到 5-位；亲核取代进入到 2-位，4-位（6-位）。

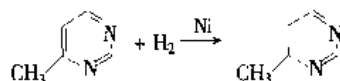


加成反应在 5,6-位发生。

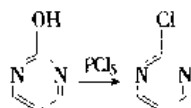


在酸性条件、嘧啶对于氧化剂稳定；如有支链，在侧链发生氧化；在并有苯环时，剧烈条件下苯环被氧化破坏；但对于在碱性的 KMnO_4 ，则杂环破坏。

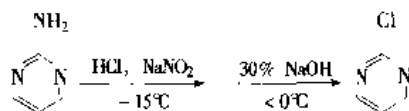
嘧啶在无水乙醇中用金属钠作用加氢时，首先在 5,6-位加氢，由于碱性、而后是环破坏；如果是在催化剂条件下加氢时，只得到加氢产物。



嘧啶环上的羟基具有较强的酸性，2-位羟基的酸性更强（它的盐酸盐）与 POCl_3 、 PCl_5 作用得到 2-氯嘧啶。该氯很活泼，如酰氯而容易水解。它还可从 2-氨基嘧啶重氮化制取。



2-氯嘧啶 分子量 114.54，熔点 66 ~ 68℃，沸点 75 ~ 76℃ (1.3kPa)。



3L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计，外用冰盐浴冷却。

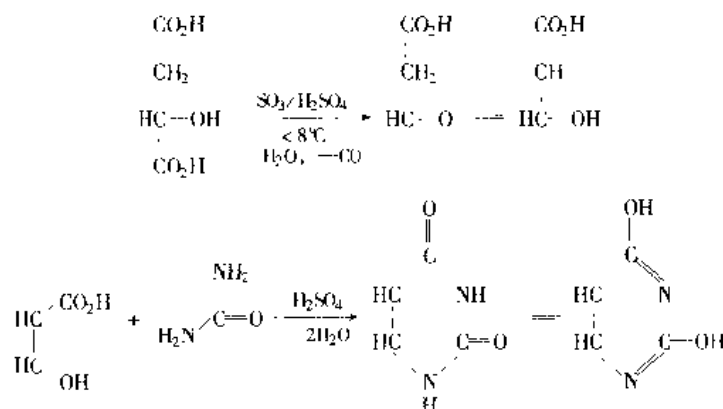
烧瓶中加入 500ml (d 1.19, 6mol) 浓盐酸，冷至 0℃，搅拌着、慢慢加入 142g (1.5mol) 2-氨基嘧啶。冷至 -15℃ (更低的温度可能固化) 维持 -10 ~ -15℃，搅拌着于 1h 左右从分液漏斗慢慢滴入 207g (3mol) 亚硝酸钠溶于 375ml 水的溶液 (开始有引发过程，升) 加完后继续搅拌 1h，可使上升到 -5℃。维持 < 0℃ 以 30% NaOH 中和至 pH 约为 7 (3mol NaOH) 中和时温度很重要，如果高于 0℃ 产率将更低。立即滤出包有氯化钠的结晶，先用乙醚提取水溶液 4 × 75ml，后提取结晶部分，提取液合并，用无水硫酸钠干燥后回收乙

醚，剩余物用异戊烷重结晶，得白色结晶 44~46g (26%~27%) 熔点 64~65.5℃。

嘧啶环的合成。

苹果酸在较低浓度发烟硫酸中脱去水和 CO，生成丙醛酸，按下式异构化为羟丙烯酸，是互变异构体；它与硫酸中的尿素脱水环合，得到 2,4-二羟基嘧啶（吡嗪），它是一个酸。

吡嗪（2,4-二羟基嘧啶） 分子量 112.09，白色针晶，难溶于冷水、乙醚，不溶于苯，熔点 335℃。



10L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计，外用冰盐浴冷却。

烧瓶中加入 5.5L (18% SO₃) 发烟硫酸，开动搅拌，控制 0~8℃ 慢慢加入 1.32kg (22mol) 尿素^①，放热，约 5h 可以加完；10min 后，再于 2h 左右慢慢加入 1.35kg (10mol) 苹果酸，加完后再搅拌 0.5h，放置过夜。

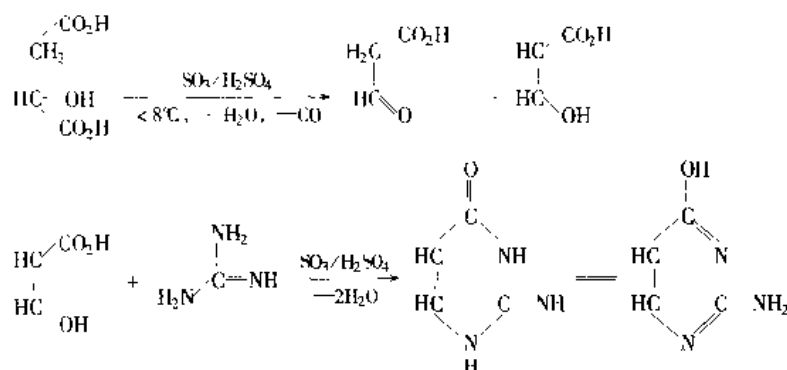
次日用水浴小心加热，因放出 CO，注意不要溢出（反应一般比较缓和）最后于沸水浴上加热 90min。稍冷，搅拌下将反应物加入至 15kg 冰水中^②，冷后滤出结晶，水洗；再用 15L 沸水重结晶，脱色过滤，冷后滤出，得 560~590g (50%~55% 按苹果酸计)。

附注

① 尿素要干燥过，否则分解严重，冒出白烟，宜在冬季生产。

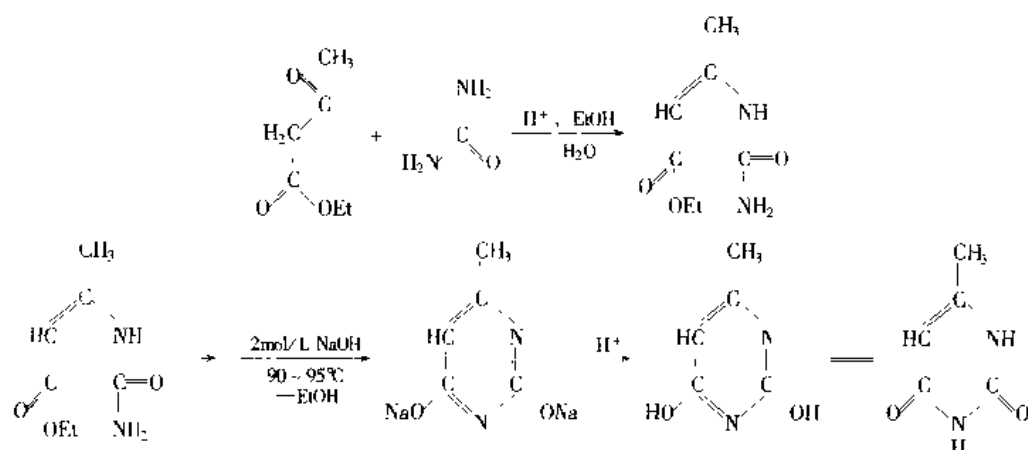
② 冰用量不能少，产品溶于浓度大的强酸

苹果酸在发烟硫酸中和胍作用，得到 2-氨基-4-羟基嘧啶。



β -酮酸酯（乙酰乙酸乙酯）在少量醇及酸催化下与尿素一起，在室温（真空）即完成酮羰基的脱水缩合，得到 β -脲-丁烯酸乙酯；在碱性条件下酯基发生氨解环合，得到 4-甲基吡嗪钠盐，酸化后得出产品 4-甲基-2,6-二羟基嘧啶（4-甲基吡嗪）。

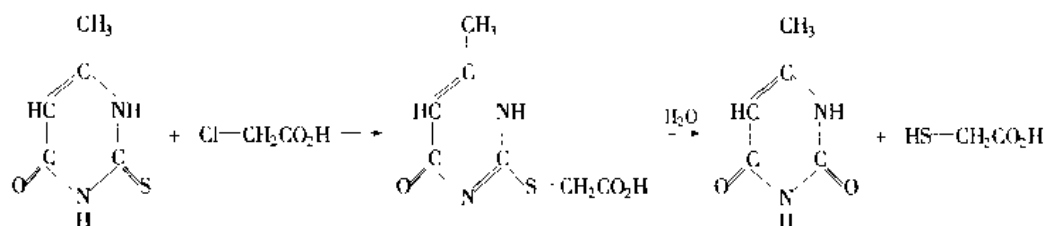
4-甲基吡嗪（4-甲基-2,6-二羟基嘧啶） 分子量 126.12，白色结晶，难溶于冷水，可溶于 10 倍沸水中，溶于碱；不溶于醚及苯，熔点 >290℃、318℃（分解）。



于蒸发皿中加入 88g (1.33mol) 粉碎了的尿素、160g (1.23mol) 乙酰乙酸乙酯、25ml 乙醇及 10 滴浓盐酸充分混匀。在真空干燥器中 (H_2SO_4) 干燥 (约 7 天) 得粗酯 200~205g

将粗酯研细, 搅拌下加入至 95℃ 的 1.2L 7% NaOH (2.2mol) 溶液中, 搅拌至基本清亮为止, 冷至 65℃ 左右, 以盐酸酸化至 pH~5, 结晶析出, 水洗、乙醇洗、乙醚洗, 干后得 110~120g (76%~77%) 熔点 > 300℃ (d)。

另法: 从甲基硫氧嘧啶 (6-甲基-2-硫代嘧啶) 和氯乙酸制取 4-甲基嘧啶; 本方法基于从硫尿和氯乙酸制取硫代乙醇酸的方法。

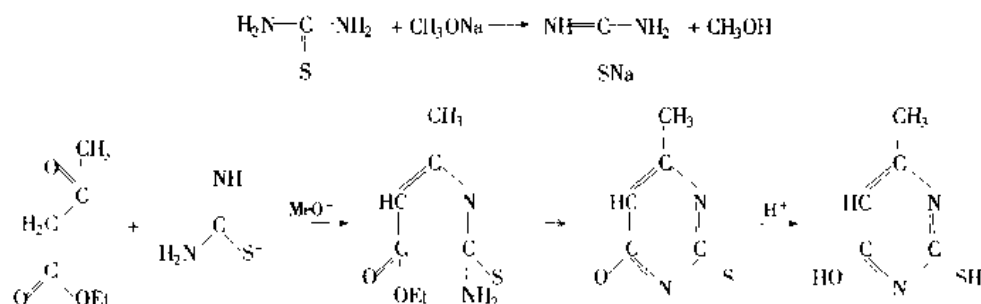


15L 烧瓶中加入 570g (4mol) 4-甲基硫氧嘧啶及 8L 水, 搅拌均匀, 再加入 570g (6mol) 氯乙酸, 搅拌下加热回流, 不溶的甲基硫氧嘧啶随着反应进行而消溶, 约 4h 可以清亮, 再回流 4h。趁热滤清, 冷后滤出结晶, 蒸馏水洗三次, 再乙醇洗, 干后得 400g (79%) 含量 > 98%。

精制: 用 15 倍沸水重结晶。

β -酮酸酯 (如: 乙酰乙酸乙酯、丁酰乙酸乙酯) 在甲醇溶液中与过量的硫尿在碱作用下 (甲醇钠) 脱水、脱醇环合, 得到 4-甲基硫氧嘧啶钠盐。反应中碱起催化作用, 由于最终的产物是二元酸, 它消耗了碱, 故碱必须使用过量; 最后酸化沉析出产品。同样方法, 从丁酰乙酸乙酯制取丙基硫氧嘧啶。

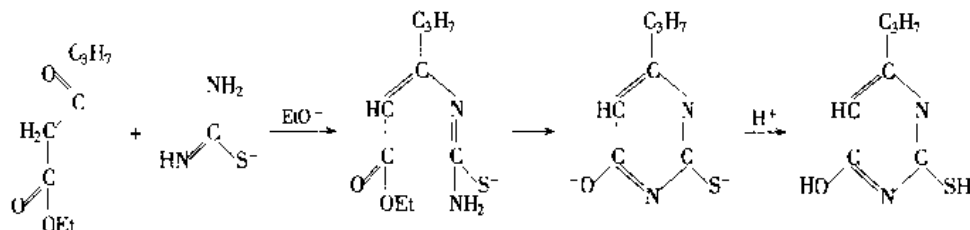
6-甲基-2-硫代嘧啶 (甲基硫氧嘧啶 4-羟基-2-巯基-6-甲基嘧啶) 分子量 142.18, 白色细小结晶, 不溶于冷水, 可溶于热水, 熔点 299~303℃。



15L 烧瓶中加入 10L 甲醇, 慢慢加入 805g (35mol) 金属钠, 反应完后再加入 1.88kg (24mol) 硫尿, 加热溶解; 再加入 2.26kg (17mol) 乙酰乙酸乙酯, 混匀后于水浴上回流 18h; 回收甲醇至不出为止。向剩余物中加入 10L 水, 脱色过滤, 用盐酸中和至 pH 约为 7, 再用乙酸调整 pH 约为 5。冷后滤出结晶, 水洗、乙醇洗, 干后得 2~2.2kg (83%~91%)。

精制: 用冰乙酸重结晶。

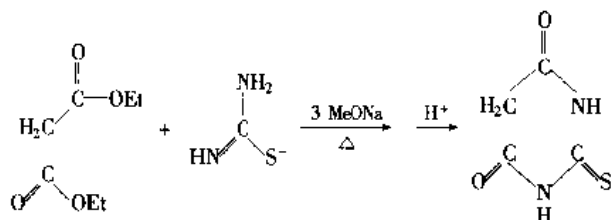
6-丙基-2-硫代吡嗪 (6-丙基硫氧嘧啶) 分子量 170.24, 白色细小结晶, 不溶于冷水, 可溶于沸水, 微溶于乙醇, 熔点 219~220℃。



10L 烧瓶中加入 5L 乙醇, 慢慢加入 230g (10mol) 金属钠, 作用完后再加入 532g (7mol) 硫尿, 加热溶解; 再加入 880g (5mol) 正丁酰乙酸乙酯, 混匀后于水浴上回流 8h。回收乙醇至不出为止, 向剩余物中加入 10L 水溶解, 脱色过滤, 用盐酸中和至 pH 约为 7, 再用乙酸调整 pH 约为 5, 冷后滤出结晶, 水洗、乙醇洗, 干后得 625~650g (73%~76%) 熔点 204℃。

精制: 用 60 倍沸水重结晶二次, 熔点 218~220℃。

同样, 丙二酸二乙酯在甲醇溶液中与过量的硫尿在碱作用下脱醇环合, 得到硫代巴比托酸; 回收甲醇后用水溶解, 酸化, 得到产品。

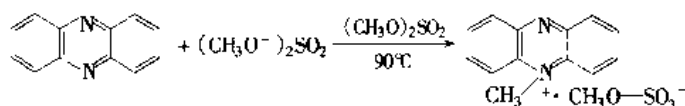


硫代巴比托酸 (丙二酰硫尿)

8. 吩噻

吩噻具有叔胺的性质, 它与硫酸二甲酯生成季铵盐, 当一个氮原子生成季铵盐以后, 使另一个氮的碱性减弱, 虽然使用大量的硫酸二甲酯也只有一个“叔胺”生成季铵盐。

甲硫吩噻 (N-甲基吩噻甲基硫酸盐) 分子量 306.34, 黄色结晶, 易溶于水, 溶于乙醇, 不溶于乙醚, 熔点 155~157℃, 158~160℃ (d)。



5L 烧瓶中加入 500g (2.77mol) 精制吩噻及 2.5L 洗好并减压蒸过的硫酸二甲酯^①, 混匀, 在搅拌下于 100℃ 油浴上加热, 很快溶解; 当反应物温度达 90℃, 立即取下用冰水冷却^②。滤出粗品, 用乙醚浸洗两次, 干后得 650g (76%)。

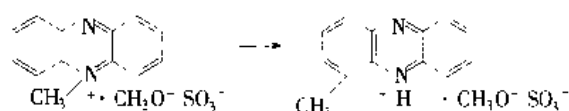
精制: 不宜扩大! 用 2 倍热乙醇重结晶, 快溶、快滤、快冷; 因为加热时间太长, 甲基会重排到核上^②, 产物用乙醚浸洗一次, 熔点 152~157℃ (2)。

附注

① 硫酸二甲酯, 熔点 -31℃, 沸点 188.5℃ (d), 76℃ (2kPa), d^{20}_4 1.3283。

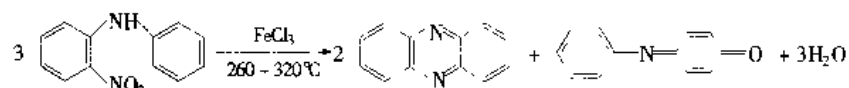
合成工艺应改为先把硫酸二甲酯加热至 95℃, 将吩噻一次加入, 再加热至 90℃, 搅拌, 溶解后立即冰冷析出结晶

② 溶液受热稍高的温度甲基以碳正离子的形式重排到苯环上，故产物的熔点常稍低；酸在重排中起催化作用



邻硝基二苯胺在少许无水三氯化铁催化下，完成分子间的氧化、还原及复杂的缩合、重排，得到吩嗪，它溶于稀盐酸借以分离。

吩嗪 分子量 180.21，从乙醇中得黄色针晶，不溶于水，可溶于醇及醚中；溶于稀无机酸中，熔点 171℃，174~177℃，360℃升华。



在一直径 25cm、高 20cm 的铁罐（法兰口）上配置温度计（插近底）及两个直径 2.5cm、长 200cm 的空气冷凝管。

将 1.0kg (5mol) 邻硝基二苯胺及 40g 无水氯化铁充分混匀，平铺在缸底，安装好。用调压控制的电炉加热至 260~265℃，使放热反应开始（温度不能高出，否则产率大为下降）立即移去热源，自发的放热反应使反应物温度可升到 320~330℃，冷凝管上口有一些吩嗪升华的桔红色烟雾，下口可能有几个水滴滴下^①。开始时，滴下的水滴降温有可能使反应停止，则要再加热使它再反应，引发后移去热源，待反应自行停止。

冷后取出罐内熔块，为深棕色；如果反应温度高出规定的范围，最终的反应放热升温也就高出，如果达 340℃（只高出 10℃）则熔块为黑色蜂窝状，产率比较低。将熔块很好粉碎，每次用 6L 15% 盐酸煮提取^②，共提取 4~6 次，提取液合并、以氨中和，沉出粗品，水洗，干后得 500~550g。



精制：用乙醇重结晶，得黄色针晶。

附注

① 邻硝基二苯胺用前要干燥。最好把空气冷凝管换以粗大的弯管，用收集柜收集升华的吩嗪，也避免了水的回滴。

② 应该使用 5%~10% 的盐酸煮提。

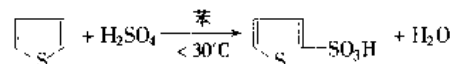
四、硫杂环化合物

主要的含硫杂环是：噻吩 , 噻唑 .

1. 噻吩

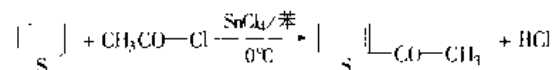
噻吩存在于煤焦油的前馏分中，它的沸点 84.16℃，和苯相近；是焦油苯的杂质。

噻吩具芳香性，硫原子未共用电子对参与环的共轭，是闭环共轭，和苯相近； α -位有更大的电子云密度，亲电取代在 α -位发生，比苯更容易取代，如：为了除去焦油苯中的噻吩，可用浓硫酸在室温下洗去，噻吩更容易磺化。

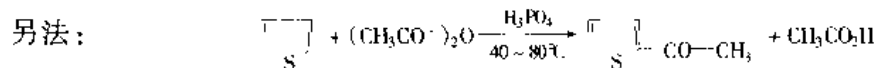


在苯溶剂中将酰基引入噻吩。

2-乙酰噻吩 分子量 126.18，无色液体，微溶于水，与乙醇、乙醚互溶，熔点 10~11℃，沸点 213.5℃，相对密度 d^{22}_4 1.1679， d^{20}_4 1.168，折射率 n^{20}_D 1.5667。

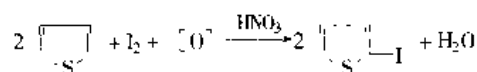


0.2mol 噻吩、0.2mol 乙酰氯及 200ml 无水苯，搅拌着、保持 0℃ 以下、于 40min 左右滴入 0.2mol 新蒸的无水氯化锡，加入几滴后反应物呈紫色，并立即生成紫色沉淀，加完后再搅拌 1h。然后慢慢滴入 100ml 5% 盐酸，以水解反应产物。分出苯层，水洗，以无水氯化钙干燥后回收苯；剩余物减压蒸馏，收集 89 ~ 91℃ (1.2kPa) 馏分，得 20 ~ 21g (79% ~ 83%)。



和直接碘代制取碘苯的方法相似制取 2-碘噻吩；为防止多取代而使用过量的噻吩；使用稀硝酸将生成的 HI 氧化成碘又用于反应，为减少硝化反应，使用 45% 的稀硝酸；虽此，也还有不多的硝化反应发生，在水汽蒸馏粗品的最后会收集到不多的 2-碘-5-硝基噻吩。

2-碘噻吩 分子量 210.04，不溶于水，熔点 -40℃，沸点 180 ~ 182℃，折射率 n_D^{25} 1.6465。



200ml 三口烧瓶配置机械搅拌、回流冷凝器及分液漏斗。

烧瓶中加入 38g (0.15mol) 碘片及 42g (39ml, 0.5mol) 噻吩，强烈搅拌着、从分液漏斗慢慢加入 1/4 由 28ml d 1.42 (0.44mol) HNO_3 及 28ml 水配制的稀硝酸。

温热一下反应物以引发反应，一经开始就猛烈进行^①，同时放出氧化氮，必要时用冰水冷却，待反应缓和后继续滴加其余的硝酸，使反应在室温下平和地进行，加完后再水浴上加热 0.5h。

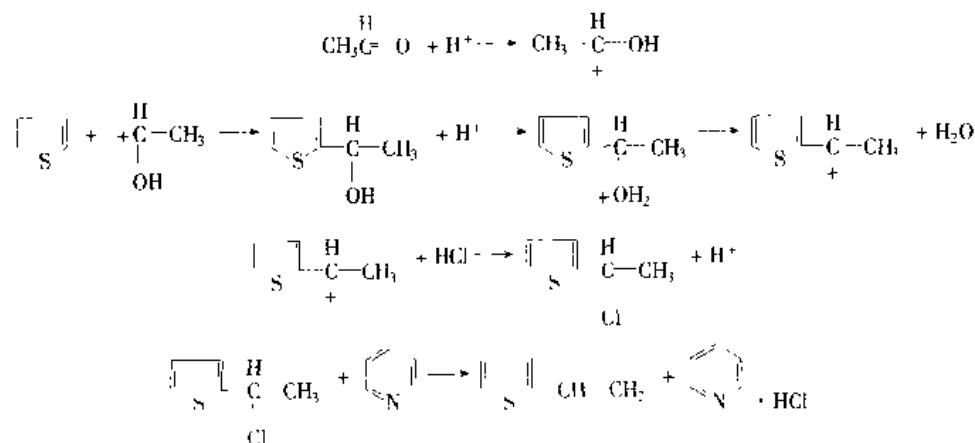
冷却后分出红色油层，与 40ml 10% NaOH 溶液进行水汽蒸馏（在末了，有少量黄色 2-碘-5-硝基噻吩在冷凝器中凝结）分出黄色油层，以无水氯化钙干燥后减压蒸馏，收集 89 ~ 93℃ (4.8kPa) 馏分，得 43 ~ 45g (68% ~ 72%) n_D^{25} 1.6465。

附注

① 按投入碘的数量 0.15mol，反应后生成 0.15mol HI，把它氧化成碘以及以后的再氧化，先投入的 1/4 硝酸 (0.11mol) 已经足够；以后加入的硝酸，尤其在以后的水浴加热过程，无疑是生成硝基产物的条件，应该首先加入 1/10 所用稀硝酸的总量也应减少到以上酸量的 1/4

噻吩具有很强的亲核性质，在足够的氯化氢存在下与乙醛缩合，在 α -位引入了 α -氯乙基，生成 2-(1-氯乙基)噻吩，而后在叔胺作用下脱去氯化氢，生成 2-乙烯基噻吩。噻吩环上有拉电子基则不能发生类似的反应。

2-乙烯基噻吩 分子量 110.08。



2L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计及伸入液面下的通气管、出气管；外用冰盐浴冷却。烧瓶中加入 336g (4mol) 噻吩及 176g (1.33mol) 三聚甲醛，搅拌着、控制反应在 10 ~ 15℃ 慢慢滴入 300ml 浓盐酸（温度非常重要）再通入 HCl 使饱和。然后将反应物加入至 300g 碎冰中，分出有机层^①，尽快用冰水洗三次，趁着还冷，加入到 1L 蒸馏瓶中的 316g (4mol) 吡啶及 2g 1-亚硝基-2-萘酚的混合物中^②。在氮气保护下减压蒸馏（接瓶中加入 1g 1-亚硝基-2-萘酚）收集 125℃ (7kPa) 以前的馏分；最后有一些盐酸吡啶一道蒸出。

将馏出液倾入到 400g 碎冰及 400ml 盐酸中，搅拌后分出油层^③；用 1% 盐酸洗、水洗、2% 氨水洗，无水硫酸镁干燥后减压分馏，收集 65 ~ 67℃ (7kPa) 馏分，得 191 ~ 224g (50% ~ 55%)。

附注

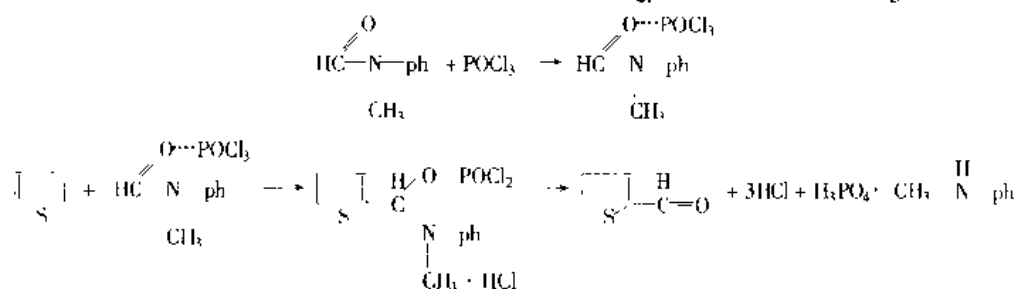
① 水层用乙醚提取，氮气保护下回收乙醚，剩余物也加入到吡啶中去。

② 水层用乙醚提取一次，合并后用饱和食盐水洗，再用它洗脱硫酸镁干燥剂吸附的产品，在氮气保护下蒸去乙醚，与粗品合并减压分馏。

同样方法制取 5-氯-2-乙烯基噻吩的产率为 47%；5-溴-2-乙烯基噻吩的产率为 35%。

硫杂原子使 α -位有更大的负电性，三氯氧磷使甲酰-N-甲基苯胺的羰基碳原子有更大的电正性，亲电取代的中间产物经水解、在 α -位引入了醛基。

噻吩-2-甲醛 分子量 112.15，无色或淡黄色液体，不溶于水，与乙醇、苯互溶，于冷暗处保存，沸点 198℃，85 ~ 86℃ (2kPa)，相对密度 d_{21}^{21} 1.215，折射率 n_D^{20} 1.5920。



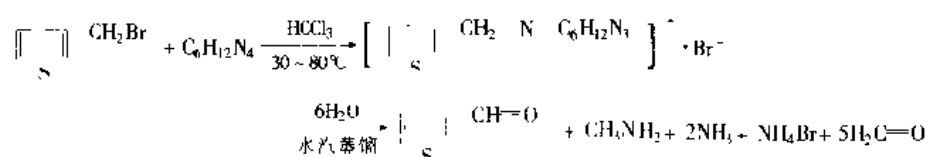
500ml 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计、分液漏斗及氯化钙的干燥管。

烧瓶中加入 135g (1mol) N-甲基甲酰苯胺，搅拌下加入 153g (91ml, 1mol) POCl₃，反应放热升到 45℃，颜色由黄变红，放置 0.5h 后用冷水冷却。再于搅拌下维持 20 ~ 35℃ 之间（温度高出则产率降低）将 92.4g (1.1mol) 噻吩慢慢滴入，加完后保温、搅拌 2h，放置过夜。

水解：将粘稠的暗色反应物在搅拌下倾入于 650g 碎冰中，充分搅拌，分出油层，水层用乙醚提取三次，与油层合并。用 5% HCl 洗二次，以除尽 N-甲基苯胺；水液用乙醚提取一次加入至上面的醚液中。合并的醚溶液用饱和 NaHCO₃ 洗一次，以无水硫酸钠干燥后回收乙醚，剩余物减压分馏，收集 97 ~ 100℃ (3.6kPa) 馏分，得 80 ~ 83g (71% ~ 75%) n_D^{23} 1.5849。

3-溴亚甲基噻吩的溴原子很容易离去，在氯仿溶液中与乌洛托品（六亚甲基四胺）几乎立即反应成盐（西弗盐）水解得到噻吩-3-甲醛。

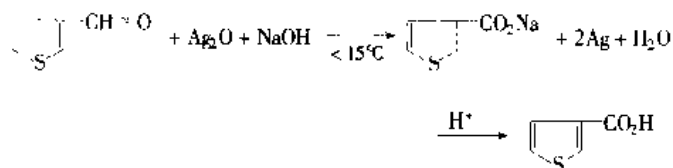
噻吩-3-甲醛 分子量 112.15，无色或淡黄色液体，不溶于水，与醇、醚互溶，沸点 197 ~ 199℃，80 ~ 81℃ (1.8kPa)。



77g (0.55mol) 六亚甲基四胺溶于 200ml 氯仿中, 搅拌下尽快加入 88g (0.5mol) 3-溴亚甲基噻吩, 立即反应放热而回流; 于水浴上加热回流 0.5h。冷后将结晶产物及氯仿搅拌下加入于 250ml 水中, 搅拌至结晶完全溶解; 分出氯仿层用水提取二次, 洗液与水层合并; 水汽蒸馏, 至馏出液变清为止 (约收集 1L) 馏出液用盐酸酸化后用乙醚提取 3 × 100ml, 干燥后回收乙醚; 剩余物减压分馏, 收集 72 ~ 78℃ (1.6kPa) 馏分, 得 30 ~ 40g (54% ~ 72%) n_D^{20} 1.5860。

噻吩-3-甲醛被缓和氧化剂 (理论量的湿氧化银) 在碱性条件下、< 10℃ 可定量地氧化成噻吩-3-甲酸, 氧化银被还原为单质银。它还可以用稀硝酸氧化。

噻吩-3-甲酸 分子量 128.15, 白色结晶, 难溶于冷水, 可溶于热水; 熔点 138℃。



150g (0.88mol) 硝酸银溶于 300ml 水中, 搅拌下加入 70g (1.75mol) 苛性钠溶于 300ml 水的溶液中, 立即生在棕色氧化银。冰浴维持 15℃ 以下、搅拌着、慢慢滴入 47.5g (0.425mol) 噻吩-3-甲醛, 加完几分钟即反应完全。滤除黑色银并用热水冲洗几次, 滤液及洗液合并, 用浓盐酸酸化, 得 49g, 熔点 136 ~ 137℃。

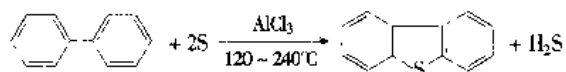
母液浓缩, 又可回收 3 ~ 4g, 总共得 52 ~ 53g (94% ~ 95%)。

精制: 用水重结晶, 熔点 137 ~ 138℃。

2. 其他苯并的硫杂环

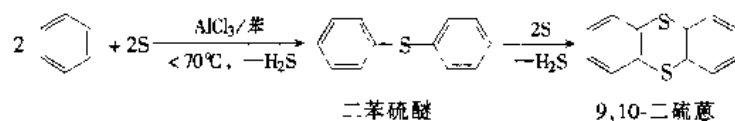
这类化合物如: 二苯并噻吩, 9,10-二硫蒽。

联苯与理论量的硫磺在少量无水氯化铝催化下共热, 得到二苯并噻吩, 精制的收率 65%。



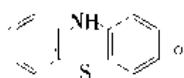
二苯并噻吩 65%, 熔点 98℃

硫磺与过量的苯在无水氯化铝催化下反应, 并不停留在第一步的二苯硫醚, 共轭及成环规律使二苯硫醚更容易与硫进一步反应生成 9,10-二硫蒽; 只当苯是极大过量时才能得到较好产率的二苯硫醚。



五、两个不同杂原子的杂环化合物

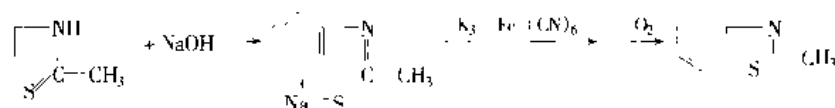
常见的、具有两个不同杂原子的杂环化合物如: 噻唑 $\begin{smallmatrix} 4 \\ \text{N}^3 \\ 5 \end{smallmatrix}$ 、咪唑 $\begin{smallmatrix} 4 \\ \text{N}^3 \\ 5 \\ \text{O}^1 \end{smallmatrix}$ 及吩噻嗪



1. 噻唑

噻唑具碱性, 与强酸生成稳定的盐, 其硝酸盐难溶于水。在酸性条件对于氧化剂稳定; 不易发生亲电取代, 其取代物多是从合成原料引入的。

2-甲基苯并噻唑 分子量 149.22, 无色或淡黄色液体, 熔点 14℃, 沸点 238℃, 相对密度 d^{19}_4 1.1763, 折射率 n^{19}_D 1.6092

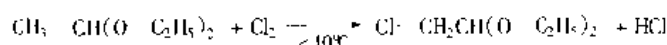
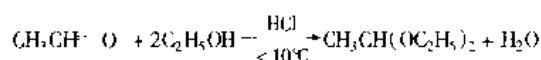
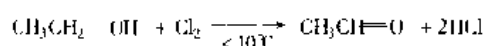


2L 烧杯中加入 250ml 6% (0.37mol) 苛性钠溶液, 再加入 30g (0.2mol) 硫代乙酰苯胺, 搅拌使溶解, 在冰浴中冷却, 搅拌下加入 600ml 20% (0.37mol) 高铁氰化钾 $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ 冰冷的溶液, 再吹入压缩空气 2h, 放置 24h。析出的油状物用乙醚提取, 无水氯化钙干燥后回收乙醚, 剩余物减压分馏, 收集 128℃ (3.3kPa) 馏分, 得 9g (30%)。

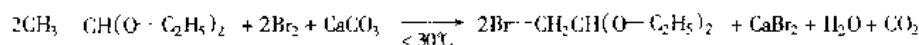
(2) 2-氨基噻唑及 2-氨基苯并噻唑 2-氨基噻唑及 2-氨基苯并噻唑都是以硫尿或硫尿的衍生物为起始原料。

2-氨基噻唑用硫尿 (硫和氨基氮都是很强的亲核基团) 与 α -卤代羰基化合物发生硫尿硫原子的亲核取代, 而后是氨基在羰基亲核加成。反应在水或醇溶液中进行。

α -卤代羰基化合物, 如: α -卤代醛 (或酮)、 α -卤代- β -酮酸酯 (如: 乙酰- α -溴乙酸乙酯)、氯乙醛、溴乙醛不稳定, 一般多用氯乙醛缩乙醇, 即: 通氯气于无水乙醇中, 把乙醇氧化成乙醛 (同时生成氯化氢) 乙醛在酸催化下与醇生成乙醛缩乙醇; 再与理论量的溴或氯生成卤代乙醛缩乙醇, 卤代生成的 HX 用加入的轻体碳酸钙中和掉, 反应在冰浴中进行:



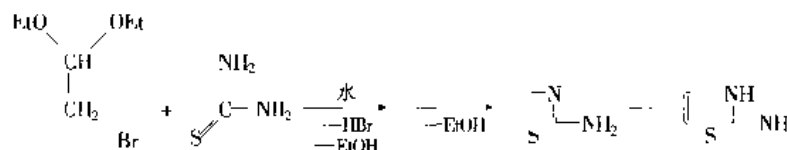
氯乙醛缩乙醇



溴乙醛缩乙醇 75%, 沸点 66℃ (2.4kPa)

α -溴乙醛缩乙醇与硫尿在水溶液中反应, 得到 2-氨基噻唑的溴氢酸盐, 用苛性钠中和至碱性, 产物析出。

2-氨基噻唑 分子量 100.14, 白色结晶, 微溶于水, 溶于热乙醇及乙醚, 溶于酸成盐, 熔点 93℃, 沸点 140℃ (1.47kPa)。

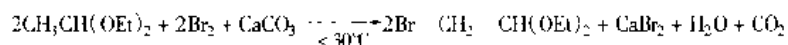


5L 三口烧瓶配置机械搅拌、分液漏斗及回流冷凝器。

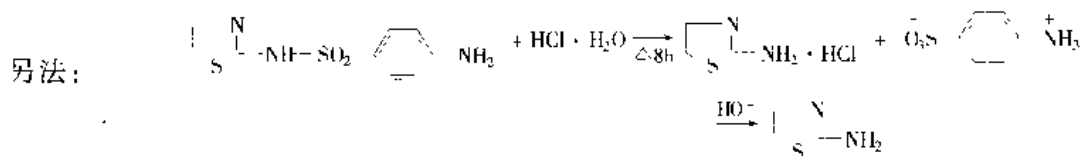
烧瓶中加入 760g (10mol) 硫尿及 2L 水、15ml 盐酸, 搅拌着、于 0.5h 左右滴入 2.0kg (10mol) 溴乙醛缩乙醇 (反应放热、逐渐成为均相) 加完后再搅拌半小时。然后加热回流 2h, 回收乙醇及部分水 (约蒸出 1L) 冷后、于 40℃ 以下以 40% NaOH 中和 (约用 2kg) 则产品析出。滤出, 水洗, 干后得 850g (85%)。

粗品溶于 10% 盐酸中, 脱色过滤, 以 NaOH 沉出, 水洗二次, 干后得 700g (70%) 如有必要可用乙醇重结晶。

溴乙醛缩乙醇, 无色液体, 沸点 180℃ (170℃, d) 66℃ (2.4kPa), 相对密度 d^{20}_4 1.280, 折射率 n^{20}_D 1.4376。



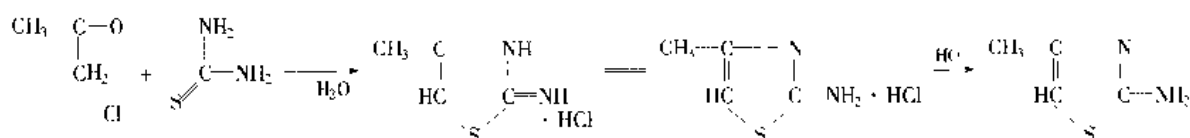
2.36kg (20mol) 乙醛缩二乙醇中加入 1.1kg (11mol) 轻体碳酸钙, 控制 20℃ 以下, 搅拌着, 滴入 3.2kg (20mol) 溴素, 加完后再搅拌 0.5h, 放置过夜。次日倾入于 3kg 冰中, 充分搅拌, 分出油层, 以冷的碳酸钠洗去酸性, 以无水硫酸钠干燥后减压分馏, 得 3~3.2kg (75%~80%)。



2.5kg (10mol) *N*-对氨基苯磺酰-2-氨基噻唑、10L 25% HCl 一起回流 8h, 有相当多的对氨基苯磺酸结晶析出; 冷后滤除, 用水冲洗, 洗液与滤液合并, 浓缩至 3L, 以浓苛性钠中和, 冷后滤出, 水洗, 风干后得 700~750g (70%~75%)。

氯丙酮与硫尿水溶液一起回流 2h, 得到 2-氨基-4-甲基噻唑盐酸盐溶液, 用苛性钠处理, 析出产物。

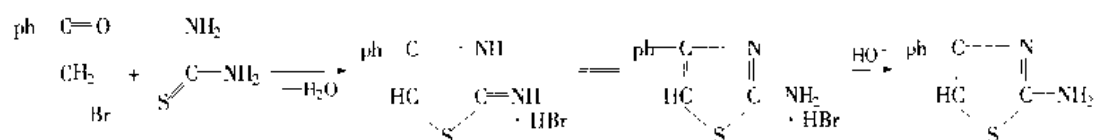
2-氨基-4-甲基噻唑 分子量 114.17, 无色低熔点结晶, 溶于水、乙醇及乙醚中, 溶于酸成盐, 熔点 45~46℃, 沸点 281~282℃ (d), 136℃ (4~5kPa)。



2L 三口烧瓶配置机械搅拌、分液漏斗及回流冷凝器。

烧瓶中加入 760g (10mol) 硫尿及 2L 水, 搅拌着于 0.5h 左右滴入 925g (10mol) 氯丙酮 (反应放热, 逐渐变成均相) 加完后加热回流 2h; 稍冷、搅拌及冷却下慢慢加入 2kg (40%) 苛性钠溶液, 趁热分出上面油层。水层冷后用乙醚提取三次, 乙醚液与油层合并, 以苛性钠干燥, 回收乙醚后减压分馏, 收集 117~120℃ (1kPa) 馏分, 得 800~850g (70%~75%) 熔点 44~45℃。

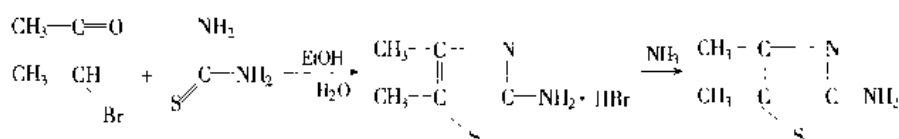
2-氨基-4-苯基噻唑 分子量 177.13。



500ml 烧瓶中加入 19.9g (0.1mol) α -溴代苯乙酮, 于沸水浴上加热熔化后再加入 7.6g (0.1mol) 硫尿, 一起熔融一会儿; 用水或醇溶解该溴氢酸盐, 用碱中和, 冷后滤出, 水洗, 干后得 15g (85%) 熔点 143~145℃。

精制: 用乙醇重结晶, 熔点 147~148℃, 与溴氢酸盐含 1H₂O, 熔点 183℃。

2-氨基-4,5-二甲基噻唑 分子量 128.25。



1L 三口烧瓶安装机械搅拌、温度计及回流冷凝器。

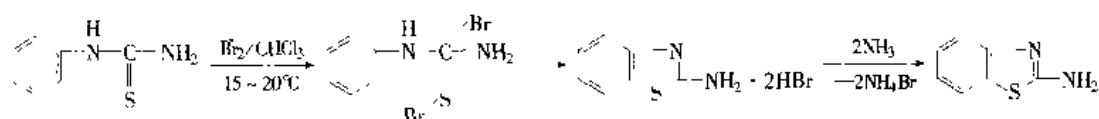
烧瓶中加入 76g (1mol) 硫尿及 200ml 乙醇, 加热使溶; 冷后、搅拌着、慢慢滴入 151g

(1mol) 3-溴-2-丁酮, 加完后回流 1h。冷后滤出溴氢酸盐, 以 50ml 乙醇浸洗, 干后得 160g (70%) 熔点 224~225℃。

中和: 将溴氢酸盐溶于热水中, 氨水中和至碱性, 冷后滤出, 水洗。

2-氨基苯并噻唑, 熔点 132℃, 工业上是从苯基硫脲在乙酸乙酯悬浮液中通入理论量的氯(或溴)进行加成、环合。如氯气超量、反应温度较高、或通入速度太快, 都会导致环上卤代; 苯环上的吸电子基、或使用溴素(不用氯)会减少芳环上卤代。反应的结果是从反应物中析出 2-氨基苯并噻唑的盐酸盐或溴氢酸盐, 用碱处理及分离出 2-氨基苯并噻唑。如果在反应物中继续加入溴素则在环上溴代, 生成 2-氨基-5-溴苯并噻唑; 这是 2-氨基苯并噻唑溴氢酸盐溴化的结果, 用氨水中和得到产品。

2-氨基苯并噻唑 分子量 150.20, 白色结晶, 难溶于水, 溶于醇、醚、氯仿, 熔点 132℃。



2L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计、分液漏斗, 外用冰水浴冷却。

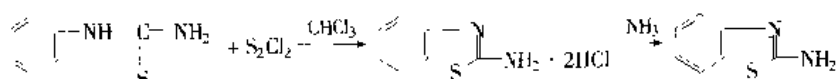
烧瓶中加入 75g (0.5mol) 苯基硫脲及 750ml 氯仿, 搅拌着、控制反应温度 15~20℃, 反应 3h 左右, 向此悬浮液中慢慢加入 90g (0.56mol)^①溴素溶于 250ml 氯仿的溶液, 加完后再搅拌 1h, 微微加热, 不久即析出橙^①色结晶。冷后滤出 2-氨基苯并噻唑溴氢酸盐。

将溴氢酸盐溶于热水中, 脱色过滤, 以氨水中和至 pH 为 10, 冷后滤出, 水洗, 用热水重结晶, 熔点 127~128℃

附注

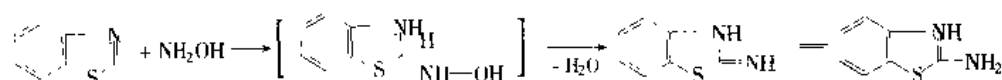
① 溴用量显然是多了, 以致使粗品沾染了溴的颜色, 以及产品熔点偏低。

也可以使用其他供氯试剂制取 2-氨基苯并噻唑, 用氯化硫 (S₂Cl₂, 沸点 135.6℃) 或二氯硫酰 SO₂Cl₂ 作用于在氯仿或氯苯溶液中的苯基硫脲; 它们是缓和的氯化剂。

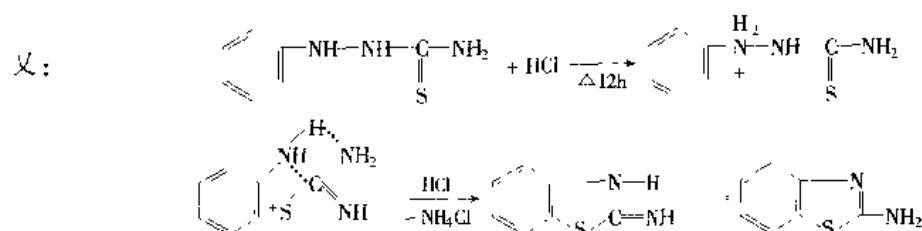


将苯基硫脲加入至氯仿中, 蒸出部分氯仿以除去其中的水分, 维持 50℃ 以下, 搅拌着慢慢加入氯化硫, 放置几小时后再回流 10h, 冷后加入水, 水蒸气蒸馏回收氯仿, 调整反应物的 pH3, 脱色过滤, 用碱中和至碱性, 冷后滤出结晶, 水洗, 干燥。

其他方法: 苯并噻唑与羟胺的乙醇溶液一起回流, 进行羟胺的加成及脱水。

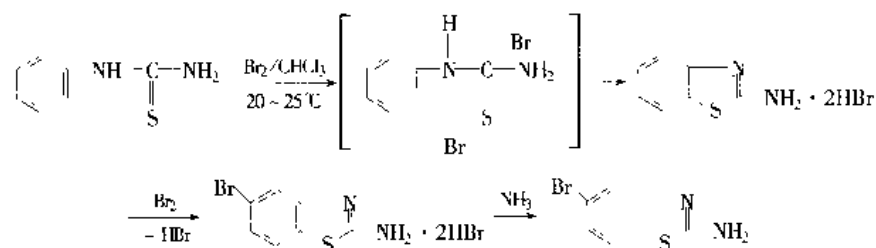


10ml (0.09mol) 苯并噻唑及 7g (0.1mol) 盐酸羟胺, 再加入 100ml 2mol/L 苛性钠溶液, 回流 2h, 冷后滤出结晶, 再用苯或水重结晶。



苯氨基硫脲与 20% HCl 在 125 ~ 130℃ 加热 12h。

2-氨基-5-溴苯并噻唑 分子量 229.1。

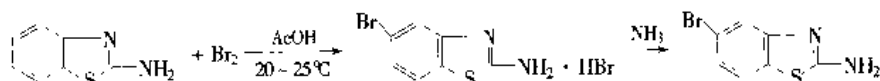


2L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计及分液漏斗；用冰水浴冷却。

烧瓶中加入 75g (0.5mol) 苯基硫脲及 750ml 氯仿，搅拌着、控制反应温度在 15 ~ 20℃ 于 5h 左右滴入 192g (1.2mol) 溴溶于 350ml 氯仿的溶液，加完后再搅拌 1h。滤出浅橙色（溴过量沾染）的 2-氨基-5-溴苯并噻唑溴氢酸盐。

将上述溴氢酸盐溶于 1.5L 热水中，脱色过滤，加热至 90℃ 以浓氨水中中和至 pH ~ 9，趁热滤出结晶，以热水浸洗二次，这样就除去了未溴化的 2-氨基苯并噻唑。熔点 208℃。

另法：



500ml 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计及分液漏斗，用冰水浴冷却。

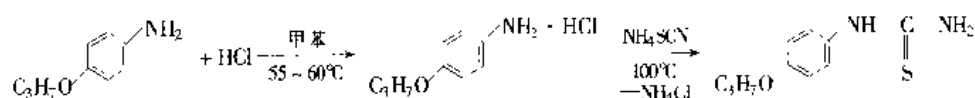
烧瓶中加入 75g (0.5mol) 2-氨基苯并噻唑、75ml 冰乙酸，搅拌着、控制反应温度在 20 ~ 25℃、慢慢滴入 80g (0.5mol) 溴素溶于 50ml 冰乙酸的溶液，加完后再搅拌 1h，将反应物移入至 10L 小缸中，加入 3L 水，搅拌下用氨水中中和至 pH 约为 9、滤出，水洗，风干后得 110g (96%)。

精制：用 50% 的稀乙醇重结晶，熔点 210 ~ 211℃。

4-丙氧基苯基硫脲在乙酸乙酯悬浮液中，加入部分溴素引发反应后再慢慢通入氯气，即按理论量（溴 5%，氯 95%）进行环合，生成 6-*n*-丙氧基-2-氨基苯并噻唑盐酸盐；碱化后分离出 6-丙氧基-2-氨基苯并噻吩。

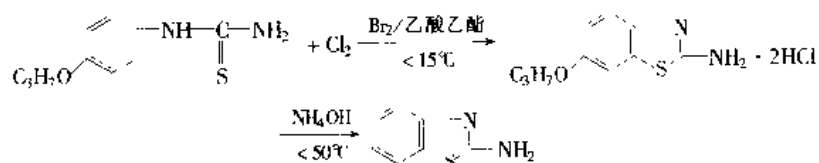
2-氨基-6-丙氧基苯并噻唑 分子量 208.08。

① 4-丙氧基苯基硫脲



600L 搪瓷反应罐中加入 350L 甲苯、50kg (330mol) 丙氧基苯胺，搅拌下通入 12.05kg (335mol) 干燥的氯化氢，反应物温度也渐渐升至 50 ~ 60℃，同时析出盐酸盐结晶；再加入 27.1kg (336mol) 粉碎的硫氰化铵，加热至 100℃，维持 100℃ 反应 3h，直至反应完全。冷至 20℃ 以下，离心分离，用 2 × 20L 甲苯冲洗，得含氯化铵的结晶产物。置于 500L 土缸中用 300L 水搅洗 0.5h，离心分离，水冲洗，风干后得 62.5kg (90%) 熔点 144 ~ 148℃。

② 2-氨基-6-丙氧基苯并噻唑



600L 搪瓷反应罐中加入 23.7kg (113mol) 4-丙氧基苯基硫脲及 450L 乙酸乙酯, 将无水的悬浮液冷至 15℃, 搅拌下于 2min 左右加入 0.762kg (4.75mol) 溴溶于 5L 乙酸乙酯的溶液。冷却保持 10~15℃, 于 3h 左右通入 8.079kg (114mol) 氯气 (很好搅拌是必须的, 以防止环上氯化)^①继续搅拌 1h, 使反应物温度上升至 20℃。

减压回收溶剂 (<50℃ (7~9kPa)) 如果回收已足够多, 使搅拌变得困难, 此时补加 500L 水, 继续蒸除乙酸乙酯, 得到 2-氨基-6-丙氧基苯并噻唑盐酸盐溶液; 水溶液脱色过滤, 在 50℃ 用浓氨水中和至 pH 约为 10^② (约用 25L)。冷至 <20℃ 离心分离, 水洗, 蒸馏水洗去氯根, 风干后得 23.53kg (93%) 熔点 135~137℃^③。

附注

① 氯气通入速度以 60~70g/min 为宜, 为防止环上氯化, 氯的数量须准确至 ±10g, 氯总量的 95% 通入以后, 仍有 10% 的 4-丙氧基硫脲未反应, 此后, 应降低通入速度以监察氯的数量, 如通入超过 5%, 结果发生许多环上氯化。

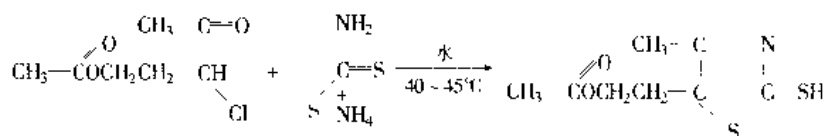
此规定氯的数量加上误差, 实际上已超过 5%

② 当中和至 pH 约为 8, 产品开始析出。

③ 如果熔点低于 132℃, 表示产品不干或过量氯在环上氯化, 如果发生了环上氯化产物, 用甲苯或乙酸乙酯重结晶并不能提高熔点。

(3) 2-巯基噻唑及 2-巯基苯并噻唑 2-巯基噻唑杂环的合成都是从二硫化碳为起始原料, 先制成氨基二硫代甲酸铵, 在碱性水溶液或醇溶液中与 α-卤代羰基化合物进行亲核取代及亲核加成完成环合, 得到 2-巯基噻唑或取代物, 反应放热, 如下实例:

2-巯基-4-甲基-5-β-乙酰氧乙基噻唑 分子量 185.35。



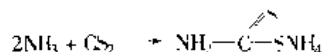
2L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计及分液漏斗。

烧瓶中加入 110g (1.4mol) 氨基二硫代甲酰胺及 1L 水, 搅拌使溶, 控制反应温度 40~45℃ 搅拌下慢慢加入 178g (1mol) γ-乙酰基-γ-氯代丙基乙酸酯, 加完后再搅拌 0.5h, 乳浊液变为白色结晶析出, 冰浴冷却后滤出结晶, 风干后得 116g (63%)。

精制: 用丙酮重结晶, 熔点 100~102℃。

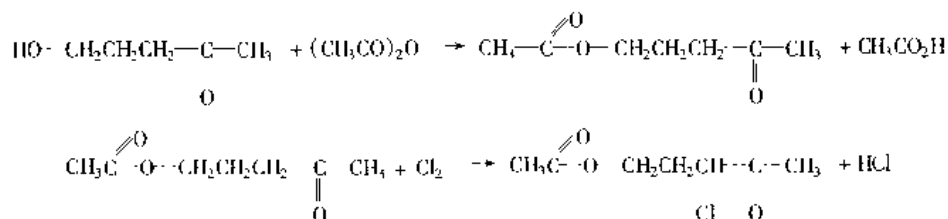
原料的制法如下:

1) 氨基二硫代甲酸铵



170g (10% 1mol) 氨的无水乙醇溶液 (饱和) 中加入 150g 无水乙醇及 38g (0.86mol) 二硫化碳溶液, 封闭 10h, 滤出析出的金黄色的氨基二硫代甲酸铵, 用乙醇洗, 真空干燥, 得 39g (71%) 封闭保存。

2) γ-乙酰基-γ-氯代丙基乙酸酯



1L 三口烧瓶安装机械搅拌、温度计及回流冷凝器。

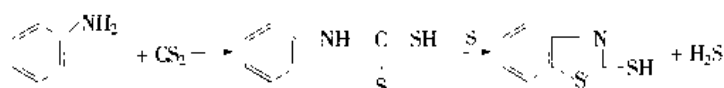
烧瓶中加入 480g (80% 4mol) 乙酸酐及 3ml 吡啶, 加热至 110℃, 搅拌着、慢慢加入 307g (3mol) 5-羟基 2-戊酮, 加完后回流 2h, 减压分馏, 收集 106~108℃ (3kPa) 馏分, 得 285g (66%)。

3) 氯化:

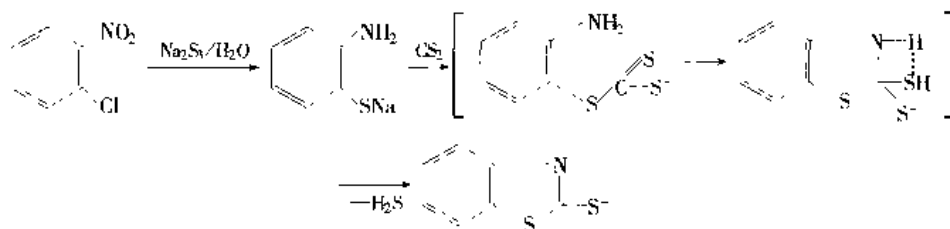
1L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计、气体导入管(插底)及导出管, 外用冰盐浴冷却。

烧瓶中加入 285g (2mol) 上述之 γ -乙酰基内基乙酸酯及 285g 氯仿。在冰盐浴冷却至 -5℃; 维持 <0℃, 激烈搅拌下慢慢通入 140g (2mol) 氯气。赶除 HCl 后回收氯仿, 剩余物减压分馏, 收集 110~130℃ (2.8kPa) 或 90~93℃ (0.26kPa) 馏分, 得 220g (62%)。

2-巯基苯并噻唑 熔点 179℃, 是橡胶工业常用的促进剂 M, 苯胺与溶有硫磺的二硫化碳在压力釜中于 260℃ 反应 3h, 压力 8MPa。



从邻硝基氯苯为起始原料, 把物料加在一起, 在较低温度 (130℃) 和较低的压力 3.5MPa 就能完成反应。



2. 噻唑

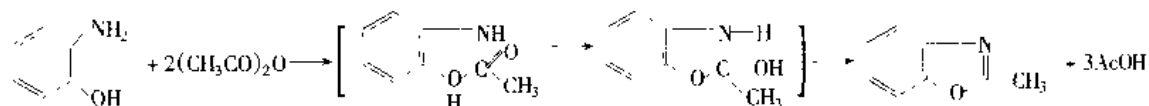
噻唑既有胺的性质也有酯的性质。

邻氨基酚与乙酸酐作用, 首先 *N*-乙酰化, 而后在较高温度下与相邻的羟基脱水环合, 生成 2-甲基苯并噻唑 (2-甲基氧氮茚)。

2-甲基苯并噻唑的叔胺性质, 当与过量的碘乙烷一起回流长时间, 生成季铵盐结晶; 该铵正离子使得甲基呈现酸的反应, 与原甲酸乙酯缩合, 在吡啶溶剂中脱去 HI, 完成反应。

3,3'-二乙基碳菁苯噻唑碘化物 分子量 460.3, 有金属光泽的玫瑰红色片晶, 可溶于乙醇及吡啶。熔点 267℃, 其结构为 。

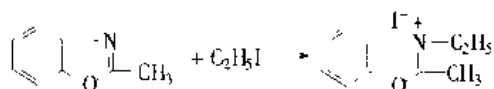
1) 2-甲基苯并噻唑 (2-甲基氧氮茚) 熔点 8.5~10℃, 沸点 200~201℃, 相对密度 d_4^{20} 1.1211, 折射率 n_D^{20} 1.5497。



10L 三口烧瓶中加入 2.75kg (25mol) 邻氨基酚, 从冷凝器上口慢慢加入 7.5L (85% 约 62mol) 工业乙酸酐, 混匀后回流 20h, 分馏回收乙酸; 继续分馏, 收集 190~205℃ 馏分。

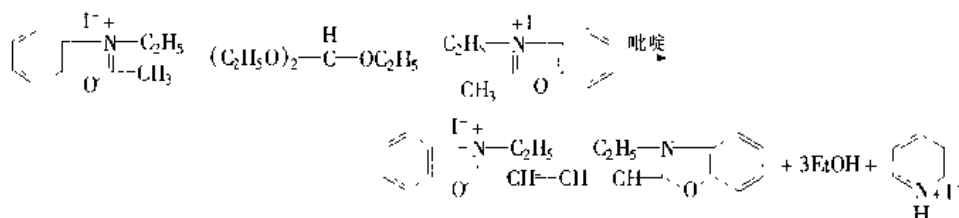
粗品中含乙酸酐, 在冷却下用无水碳酸钾处理至不再显酸性, 约用 500g。滤出、滤渣用 1.5L 乙醚浸洗, 滤液及洗液合并, 滤清; 回收乙醚酸重新分馏, 收集 200~205℃ 馏分, 得 2.3kg (69%)。

2) 碘化-*N*-乙基-2-甲基苯并噻唑



10L 烧瓶中加入 4.4kg (33mol) 2-甲基苯并噻唑、6.25kg (40mol) 碘乙烷, 用高效回流冷凝器在水浴上回流 8h, 再加入 2.5kg (16mol) 碘乙烷, 再回流 40h。冷后滤出淡黄色针状结晶, 母液再回流 40h, 可得部分产品。合并后用少量乙醚冲洗一次, 共得 6.3kg (67%)。

3) 3,3'-二乙基碳菁苯并噻唑碘盐



5L 烧瓶中加入 864g (3mol) 碘化-N-乙基-2-甲基苯并噻唑及 1.6L 吡啶, 加热溶解, 再加入 960g (6.5mol) 原甲酸乙酯^①, 此时反应物为黄色稠状, 在经常搅动下 (油浴!) 回流半小时, 反应物变为红色液体并开始析出结晶, 继续回流 2h, 冷后滤出结晶, 用 400ml 乙醇分三次洗, 风干后得 400g (58%) 外观为有金属光泽的玫瑰红色片状结晶, 熔点 262~267℃。

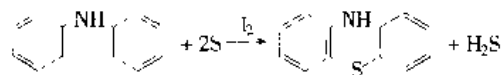
附注

① 原料纯净, 器皿干净; 所得产品洗好, 可不必重结晶。

3. 吩噻嗪

二苯胺与理论量的硫磺华在碘催化下共热, 得到近于理论量的吩噻嗪。

吩噻嗪 分子量 199.3, 白色片状结晶, 易升华, 易溶于乙醇、丙酮及苯中, 不溶于水。熔点 182~183℃, 沸点 371℃



1L 烧瓶中加入 169g (1mol) 二苯胺及 64g (2mol) 硫磺华, 再加入 1g 碘, 充分混匀。安装一支插底的温度计及一支空气冷凝管 (导出硫化氢), 在油浴上加热, 首先物料熔化, 当油温达 170℃ 时, 有大量硫化氢放出, 最后有少量黄色物质升华, 是二苯胺, 硫磺及产品, 最后在 220℃ 保温 1h^①。趁其未凝固前倾出 (升华厉害) 稍冷结成灰绿色粗品熔块 (片) 200g。

将粗品捣碎, 使溶于 1.5L 丙酮及 500ml 水配成的稀丙酮中加入 30g 活性炭, 脱色过滤, 如颜色不好可再脱色一次, 搅动下慢慢加入 1.5L 蒸馏水, 以析出产品, 滤出, 风干后得 120g, 外观淡黄, 熔点 178~181℃。

再用热乙醇重结晶一次 (1.2V/W) 得 84g, 熔点 181~183℃。

附注

① 保温后改成升华处理: 将最初含有较多硫磺的吩噻嗪分别收集, 然后收集白色粗品, 但仍有少量淡黄色污染物, 须用乙醇重结晶去掉它。

第十八章 缩 合

一、概 述

缩合反应是有机合成中重要、复杂烦多的一类化学反应,归纳缩合反应大致有以下特点:

① 反应的结果生成新的 C—C 键,以区别其他反应。

② 反应过程中有简单的无机或有机分子脱去,如: H_2O 、 CO_2 、 CO 、 HX 、 H_2 、 N_2 、 O_2 、甲醇或乙醇等。

③ 反应产物比原来的有机分子更复杂。

④ 反应过程使用缩合剂,也有仅在加热下即可进行的缩合。

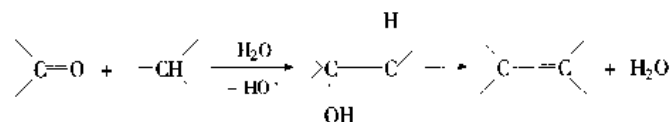
这些特点虽然缩小了缩合反应的范围,仍不能给数目相当广泛的缩合反应以明确的定义以区别其他反应。但按反应过程中分出简单分子产物分类似乎有更多的共性,如:脱水缩合、脱醇缩合、脱 HX 缩合等等;这样的分类也不能直截了当地表示出具体的反应特点。也常以发明者的名字命名,如: F. C. 反应,栢琴反应、格氏反应等。

缩合剂及缩合催化剂在反应中,有的只参与化学反应的中间过程(催化剂)有些则是与一产物反应而使反应向右进行;也有的是两种作用都有。

二、脱水缩合

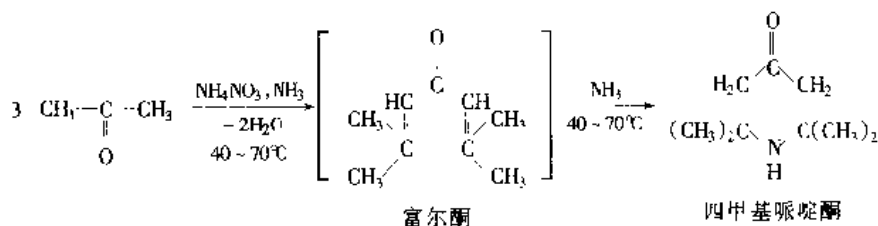
1. 醛、酮和活泼甲基、亚甲基的脱水缩合

具有活泼甲基、亚甲基的化合物,例如: α -氰基羧酸(及酯)丙二腈、丙二酸二乙酯、硝基烷、酸酐,以及醛、酮的 α -甲基、亚甲基等,受其相邻近的拉电子基的影响在碱作用下很容易失去质子而形成碳负离子。醛、酮羰基异原子双键有很大的极性,容易受亲核试剂的进攻,进行亲核加成,然后脱去水,生成不饱和化合物。如:



缩合的反应速度依反应试剂——碳负离子生成的速度、羰基的加成活性(有效正电荷的强度)及催化剂的强弱而异。随反应温度升高而迅速增加,为了使反应平和地进行及减少副反应,还是把反应温度控制在比较低的范围内。由于反应试剂和缩合剂的强弱有很大差别,反应温度也应有很大差别。下面依催化剂的特点分述如下:

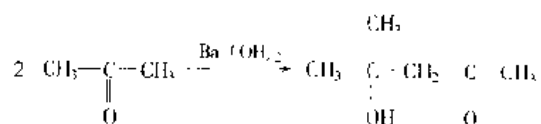
(1) 醇钠、苛性钠为缩合剂 常用乙醇钠、甲醇钠及苛性钠水溶液,也有使用其他碱, $\text{Ba}(\text{OH})_2$ 、 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 、乙酸钠,也有使用氨,它作为碱催化也参加反应,如:在较高的反应温度($40 \sim 70^\circ\text{C}$)向加有硝酸铵的丙酮中通入氨,则连续加成、缩合、脱水,生成2,6-二



甲基-2,5-庚二烯-4-酮(三个丙酮缩合在一起)继而与氨加成,生成2,2,6,6-四甲基哌啶酮。

如使用强催化剂 $\text{Ba}(\text{OH})_2$, 将丙酮蒸馏(回流)到催化剂上,进行反应后又回流到蒸馏瓶内,这样,在第一步反应以后生成的二丙酮醇就脱离了催化剂,得到较高产率的二丙酮醇。

二丙酮醇(4-羟基-4-甲基戊酮-2) 分子量 116.16, 无色液体, 与水、醇互溶, 沸点 164°C , $67\sim 69^\circ\text{C}$ (2.6kPa) 相对密度 d^{20}_4 0.9387, 折射率 n^{20}_D 1.4213。



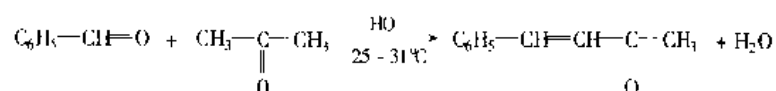
2L 烧瓶配置油脂提取器及回流冷凝器, 外用蒸汽浴加热。

烧瓶中加入 1.19kg (1.5L 20.5mol) 丙酮及沸石, 提取器中放入用滤纸包住, 尽量多些的苛性钡, 注意封堵好, 既不让苛性钡冲洗下来, 又要让丙酮流动通畅。随着反应进行, 混合物的沸点逐渐升高, 最后尽可加热也不沸腾回流, 反应即告结束。约用 95~120h (中间可以停下来) 反应物 d^{20}_4 0.91, 含量 80%, 减压回收丙酮 (53kPa) 产物 d^{20}_4 0.928, 含量 95%。

减压分馏, 收集 $71\sim 74^\circ\text{C}$ (3kPa) 馏分, 得产品 850g (71%) d^{20}_4 0.936~0.938。

下面实例中, 把碱加入到反应物中, 因为醛有更大的加成活性; 在低温反应, 丙酮分子间的缩合是微不足道的。

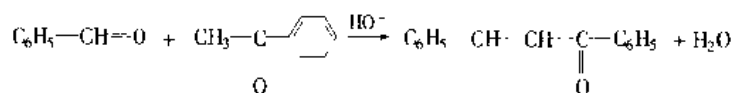
4-苯基-3-丁烯-2-酮 分子量 146.18, 熔点 42°C , 沸点 $260\sim 262^\circ\text{C}$, 相对密度 d^{15}_{15} 1.0377, d^{45}_4 1.0097, 折射率 n^{45}_D 1.5836。



2L 三口烧瓶配置机械搅拌, 温度计, 分液漏斗及冰水浴。

烧瓶中加入 635g (11mol) 丙酮及 420g (4mol) 苯甲醛, 再加入 400ml 水; 搅拌着, 慢慢从分液漏斗滴入 100ml 10% NaOH, 控制 $25\sim 31^\circ\text{C}$, 约 2h 可以加完, 加完后再搅拌 3h。以 10% 盐酸酸化, 分出油层, 水层用苯提取一次, 油层与提取液合并; 以 100ml 水洗一次, 回收苯后减压蒸馏, 收集 $148\sim 160^\circ\text{C}$ (3.3kPa) 馏分, 得 430~470g (73%~80%) 产物, 再蒸馏一次, 收集 $137\sim 143^\circ\text{C}$ (2kPa) 馏分, 熔点 $40\sim 42^\circ\text{C}$ 。

1,3-二苯基-2-丙烯-1-酮(查尔酮) 分子量 288.25, 无色结晶, 不溶于水、溶于乙醇、易溶于苯, 熔点 62°C ($55\sim 57^\circ\text{C}$), 沸点 348°C (δd), 相对密度 d^{62}_4 1.0712。



5L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计及分液漏斗, 冰水浴。

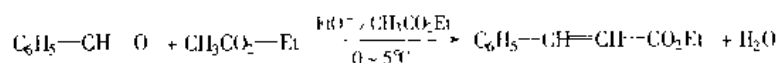
烧瓶加入 2L 10% NaOH 及 1.5L 乙醇, 冷至 10°C 以下搅拌着加入 497g (4mol) 苯乙酮, 搅拌使乳化, 慢慢加入 440g (4mol) 苯甲醛; 反应放热, 温度上升至 $15\sim 32^\circ\text{C}$, 但不要超过 32°C 以避免苯乙酮之间的缩合。继续搅拌直至反应物结起搅不动为止, 冰浴中放置过夜。次日滤出, 以冰冷的 200ml 乙醇洗一次, 得粗品 800g (95%), 熔点 $50\sim 54^\circ\text{C}$ 。

精制: 以 5V/W 乙醇重结晶, 得 630g (78%) 熔点 $55\sim 57^\circ\text{C}$ 产物。

乙酸乙酯的 $\alpha\text{-C-H}$ 的“酸性”比较弱, 要用更强的碱作缩合催化剂, 金属钠粉在反应中和脱出的水反应掉。在反应物乙酸乙酯中添加少量的乙醇以引发反应, EtO^- 是真正的缩合催化剂。因为在低温反应及反应物中没有多余的水, 生成的氢氧化钠在反应物中为两相,

况且桂皮酸乙酯羰基的加成活性比乙酸乙酯更低, 产物的水解也不会发生。

桂皮酸乙酯 分子量 176.22, 无色液体, 不溶于水, 熔点 12°C , 沸点 271.5°C , 相对密度 $d^{20}_{40} 1.0491$, 折射率 $n^{20}_{D} 1.5598$ 。

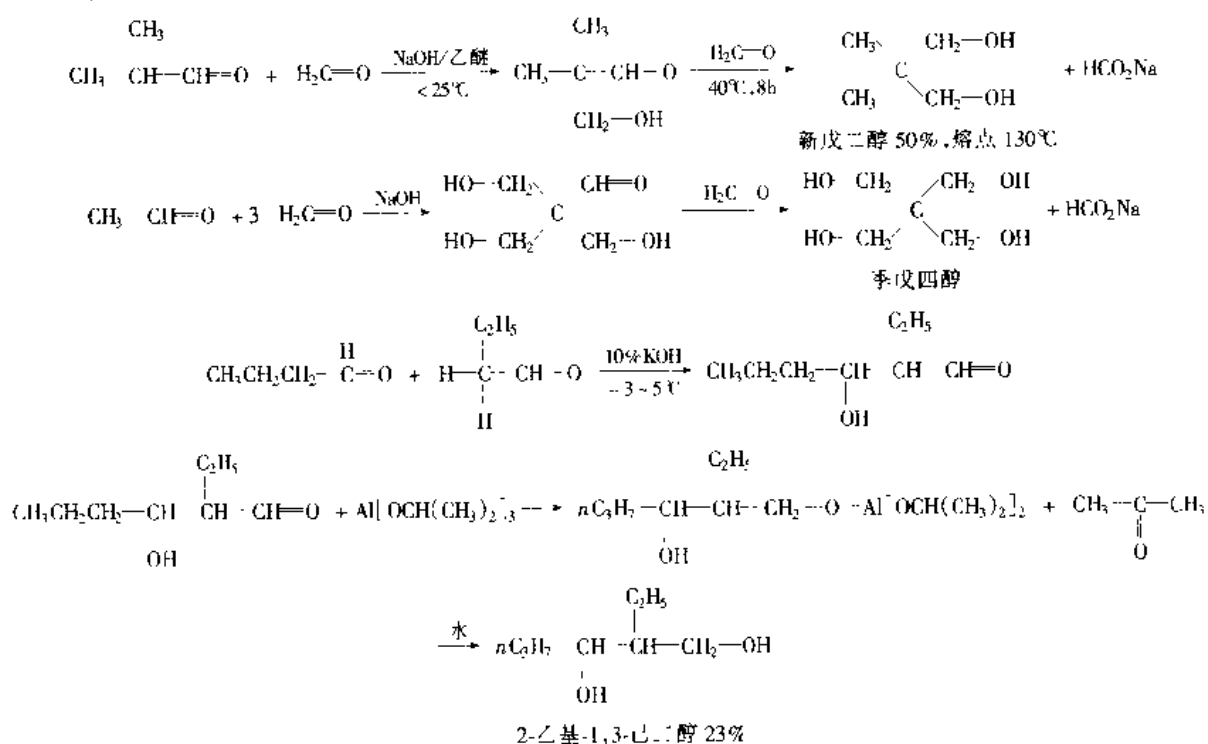


2L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计及回流冷凝器, 外用电加热。

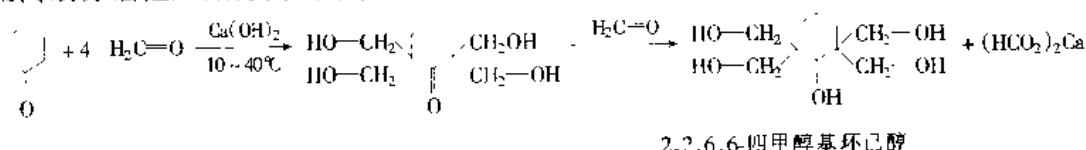
烧瓶中加入 400ml 无水甲苯及 29g (1.26mol) 金属钠, 电加热使钠熔化, 移去热源, 开动搅拌直至降至室温以制成钠粒, 小心倾去甲苯; 代以 460ml 乙酸乙酯, 在冰盐浴中冷却至 0°C , 加入 4ml 乙醇, 保持 $0 \sim 5^{\circ}\text{C}$ 、搅拌着, 于 2h 左右滴入 106g (1mol) 苯甲醛, 钠粒逐渐作用完毕, 加完后再搅拌 1h。再于 1h 左右滴入约 95ml 冰乙酸, 再搅拌 1h。加入 200ml 水, 充分搅拌, 分去水层。酯层用稀盐酸洗一次, 以无水硫酸钠干燥, 回收乙酸乙酯后减压分馏, 收集 $167 \sim 173^{\circ}\text{C}$ (6kPa) 馏分, 得 $120 \sim 130\text{g}$ (68% ~ 74%) $d^{20}_{40} 1.048 \sim 1.050$ 产物。凝固点 $5 \sim 12^{\circ}\text{C}$ 。

缩合的中间产物 (醇醛或醇酮) 可以分离出来, 分离的条件是: ① $\alpha\text{-C-H}$ 只有一个活

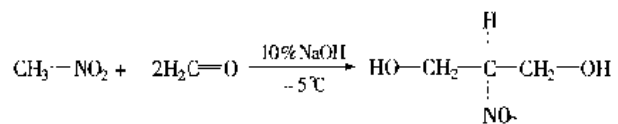
泼氢原子可以离去, 如: 异丁醛 $\text{CH}_3-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CHO}$ 和甲醛的缩合及还原生成新戊二醇; ② 缩合反应后使得 α -碳上的第二个氢原子变得不活泼, 与醇基的脱水变得困难。如: 2-乙基-1,3-己二醇; ③ 控制用料比例及低温, 如: 二羟甲基硝基甲烷, 见如下实例。



产率低的原因: 第一步的缩合产率比较高, 进一步缩合的产物不足 10% (分馏的高沸物不足 10%), 但是有较多的前馏分及中间馏分, 可能是未还原的醇醛及进一步脱水的产物。应该使用高效分馏把产品分离出来; 也宜采用其他方法还原。



硝基烷、硝基使 α -C—H 有相当强的酸性，在碱作用下与醛、酮能逐一缩合，甲醛的加成活性很强，且有最小的空间障碍；在下面的实例中，使用理论量的甲醛溶液，控制在 -5°C 进行，选择地制得二羟甲基硝基甲烷；如果甲醛过量、放宽反应条件，则生成三羟甲基硝基甲烷。

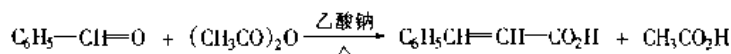


>95% 二羟甲基硝基甲烷

(2) 无水羧酸钠盐为缩合剂——柏琴反应 芳醛和具有两个 α -氢原子的羧酸酐在相应的无水羧酸钠盐或钾盐存在下加热起加成缩合；应该注意，在剧烈的条件（如 240°C ）下乙酸钾也能和加成活性更强的芳醛加成缩合。在反应中，它立即发生脱水作用而不能分离出 β -羟基羧酸；“脱水”是在缩合产物分子内进行的脱去羧酸，生成 α 、 β -不饱和酸。虽然无水羧酸钠的催化能力较弱，但反应物可以加热到高温，使反应速度大为增加。其他叔胺类催化剂也可使用。

酸酐的用量仅为理论的 108%，无水乙酸钠的用量为 0.55 分子比，这样可以把反应物加热到 148°C ，使反应得以在 20h 完成。

桂皮酸（反-苯丙烯酸） 分子量 148.17，白色结晶，不溶于冷水，微溶于热水，易溶于乙醇、醚及苯中，熔点 $135 \sim 136^{\circ}\text{C}$ ，沸点 300°C 。



2L 三口烧瓶安装机械搅拌、回流冷凝器及温度计；用电热套加热。

烧瓶中加入 280g (3.4mol) 粉碎了的无水乙酸钠，660g (约 6.47mol) 工业乙酸酐及 636g (6.0mol) 苯甲醛，搅拌下加热回流 20h^①。稍冷，在其析出结晶之前，搅动着倾入于 4L 水中，充分搅拌；水蒸气蒸馏可回收得到 100g 苯甲醛^②。

冷后滤出粗品，溶于 3L 水及氨水调整 pH 约 8.5，脱色过滤；用前边回收的稀乙酸酸化，冷至 20°C 以下滤出。水洗，干后得 585g 熔点 $132 \sim 133^{\circ}\text{C}$ 产物，按消耗苯甲醛计算产率为 78%。

精制：用 70% 乙醇重结晶，得（干）500g 熔点 $133.2 \sim 134^{\circ}\text{C}$ 产物^③。

附注

① 初回流温度为 146°C ，6h 以后反应温度从 146°C 上升至 152°C ，大部分乙酸钠溶化。又回流 1h 后反应物变得浑浊，又搅拌回流 10h，反应物变得基本清亮，反应物温度又有回落。

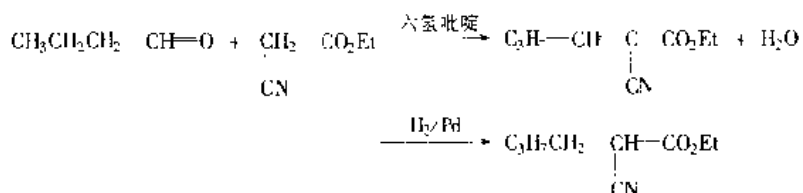
② 工业乙酸酐的含量常为 85% 或者更低些，实际上反应不完全是乙酸酐用量不足，这样又给水蒸气蒸馏带来麻烦。

③ 用乙醇精制不是好办法，所以熔点偏低

从丙酸酐在丙酸钠参与下和苯甲醛缩合制得 α -甲基- β -苯丙烯酸。

(3) 胺类及吡啶为缩合催化剂 胺类及吡啶的氮原子具有未共用电子对，是亲核试剂，能从受较强的拉电子基影响的 α -C—H 夺取质子生成碳负离子，这些化合物如：丙二酸、丙二酸二乙酯，丙二腈、腈乙酸乙酯、腈基乙酸等。胺类缩合催化剂如：二乙胺、六氢吡啶及其他仲胺；吡啶、喹啉及其他叔胺。

丁基腈乙酸乙酯（ α -腈基己酸乙酯） 分子量 169.23，无色液体，不溶于水、溶于乙醇及苯中，沸点 $230 \sim 233^{\circ}\text{C}$ ， $128 \sim 129^{\circ}\text{C}$ (3.3kPa)，相对密度 $d_{25}^{20} 0.9537$ ，折射率 $n_{20}^{20} 1.4262$

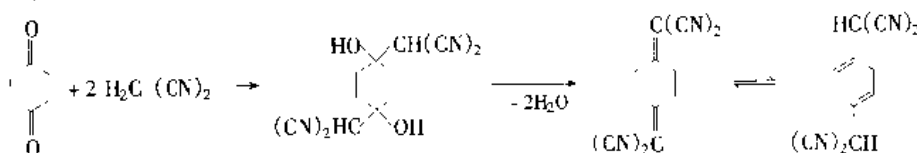


0.5mol 新蒸过的腈乙酸乙酯、0.6mol 新蒸过的正丁醛及 1g 10% Pd/C 催化剂、80ml 冰乙酸相混，加入于 500ml 容积的压力釜中。加入 2ml 六氢吡啶溶于 20ml 冰乙酸的溶液，排空后充氢 100~200kPa，摇动压力釜，反应迅速进行，并放热；1~2h 即吸收了理论量的氢后停止吸收。

将反应物过滤，瓶子用 50ml 苯冲洗入漏斗上，滤出的反应液用饱和食盐水洗二次，再水洗二次；洗下的水溶液用苯提取三次，与粗品合并；回收苯后减压蒸馏，收集 108~109℃ (1.2kPa) 馏分，得 79~81g (94%~96%) 产物。

7,7,8,8-四氰二甲醌 分子量 184.20，桔红色片晶，不溶于水，可溶于乙腈，熔点 295℃ (分解)。

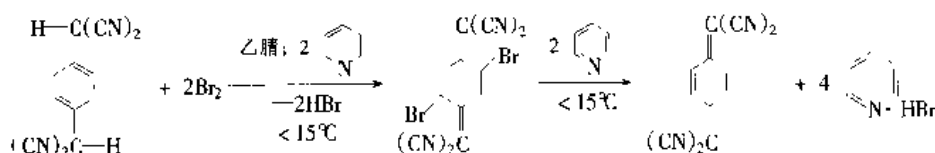
① 1,1,4,4-四氰二甲烯环己烷，分子量 188.22。



10L 搪瓷桶中加入 1.12kg (10mol) 1,4-环己二酮及 1.32kg (20mol) 丙二腈，加热使溶；搅拌下一次加入 10g *dl*-丙氨酸溶于 1L 蒸馏水的溶液，充分搅拌并微微加热，当有结晶开始析出则停止加热。反应放热。当升至 60℃ 时，随时间反应物中补加蒸馏水（为了降温，也为了搅拌方便，否则很稠，共加水 3.4L），继续搅拌至反应物温度下降为止。放冷后滤出结晶，水洗，乙醇洗，风干后得 2.0kg (95%) 熔点 212℃。

注：从反应底物和中间过程都是相当容易进行的

② 7,7,8,8-四氰二甲醌



10L 三口烧瓶配置冰水浴、机械搅拌、温度计、分液漏斗及氮气导入管。

烧瓶中加入 416g (2mol) 1,1,4,4-四氰二甲烯环己烷及 6L 乙腈。通入氮气（也可以不用氮气），控制 10℃ 以下，从分液漏斗于半小时左右加入 640g (218ml 4mol) 溴素（无明显热的变化），加完后再搅拌半小时。再于 6℃ 以下滴入 632g 8mol 无水吡啶及 900ml 乙腈的混合液。混合液大约 1.5L，前 800ml 可以比较快地加入以中和反应物中的 HBr^①；后 700ml 则应以比较慢的速度加入。加完后移去冰水浴，再搅拌 3~4h。加入 3L 蒸馏水^②，搅拌 1h，滤出结晶、蒸馏水洗、乙醇洗^③、风干后得 350g (81%) 外观桔黄至棕黄色产物。

精制：可用乙腈重结晶，在乙腈中的溶解虽小，但是冷热差别较大，精制的损失不大

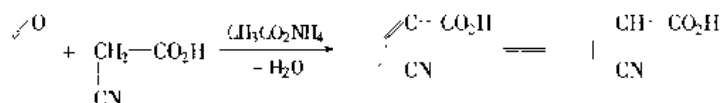
附注

① 在加前半部时，有不小的放热，加完前半部后结晶物料溶化清亮，可能是过量的吡啶造成的使反应物发生变化，此时有较大的放热，以致控制不住反应温度，结果上升至 21~25℃。所以，在加完前 800ml 以后就停止加料，直至放热以后又降下来再继续加料。

②加水以后,反应物的颜色立即变绿;如果不加水,滤出的结晶要稍少一些,夹杂在产物中的溴化物要用多量热蒸馏水洗掉。这可以方便地回收乙腈。

③无论是中间体、反应物或成品,铁及碱性都会使它们的外观变绿

α -环己烯基腈基乙酸 分子量 165.19。



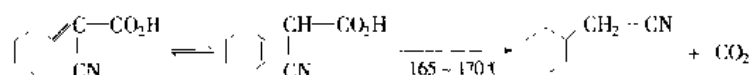
500ml 三口烧瓶配置机械搅拌、回流冷凝器及分水装置,用电热加热。

烧瓶中加入 100g (1.1mol) 环己酮、85g (1mol) 氰基乙酸, 3g 乙酸铵及 75ml 苯, 于 160~165℃ 油浴加热回流脱水; 约 2h 可脱去理论量的水 18ml, 再回流 1h。以后的处理方法有二。

反应物移入于 1L 分液漏斗中, 用 100ml 苯冲洗烧瓶后合并, 加入 100ml 乙醚, 用 100ml 水分两次洗; 回收乙醚及苯至剩 300ml 左右, 放冷后再水冷至 10℃ 以下, 棱柱结晶析出, 滤出, 用苯浸洗二次, 干后得 88~92g 产物。

母液及洗液再浓缩至 150ml, 如上述方法结晶, 冷苯洗, 干后又得 20~25g, 总共得 100~117g (65%~70%) 熔点 110~110.5℃。

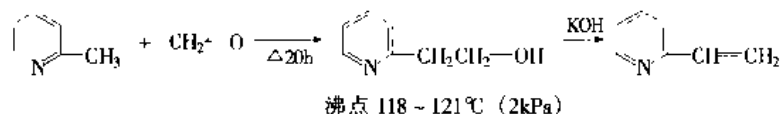
为了制取环己烯乙腈按如下处理:



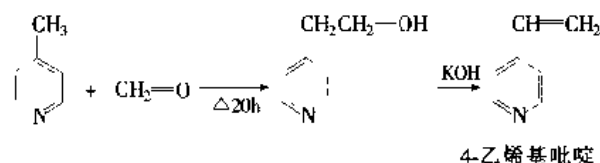
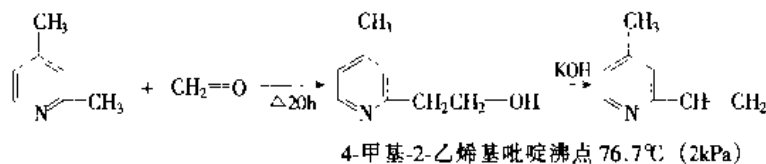
环己烯基氰基乙酸: 上面的缩合反应液减压收尽苯后 (冷后即凝固), 减压 (<5kPa) 下于 165~170℃ 油浴上加热, 固体熔化后迅速分解出 CO_2 , 同时粗腈馏出 (粗腈在 100~120℃ (4.7~5.3kPa) 馏出)。

将粗品溶于 50ml 乙醚中, 用 10ml 5% Na_2CO_3 洗, 水洗, 以无水硫酸钠干燥后回收乙醚, 减压分馏, 收集 74~75℃ (0.5kPa) 馏分, 得 92~110g (76%~91%) 折射率 $n_D^{25} 1.4769$ 产物。

2-甲基吡啶、4-甲基吡啶的甲基氢原子也比较活泼, 在自身碱催化下与加成活性很强的甲醛缩合, 生成稳定的 2-乙醇基吡啶、4-乙醇基吡啶。又如: 从 2,4-二甲基吡啶制得 4-甲基-2-乙醇基吡啶, 有很好的选择性。反应温度对于反应速度及转化率有很大的影响, 常压下回流、每次的转化率不高, 要重复 5 次, 每次收尽甲基吡啶用于下次合成。



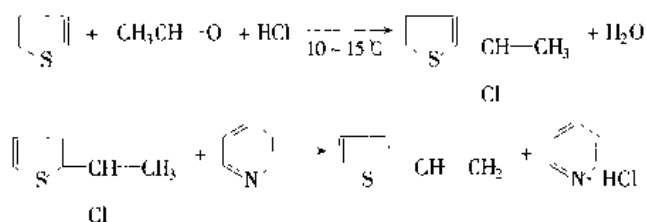
2-乙烯基吡啶 39% 沸点 80℃ (4kPa)



2. 芳烃的氯甲基化

氯甲基化反应是 α -氯烷基化中最常见、最重要的氯烷基化, 芳烃引入氯甲基的重要性

在于由它可以转变为 $-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}=\text{O}$ 。用其他醛，如：三聚乙醛与之反应，则发生 α -氯乙基化。苯甲醚与丙醛和氯化氢作用，在对位可发生 α -氯内基化；其他氯烷基化产物容易在分子内脱去氯化氢，产物是与芳环共轭的 α -烯。低级醛容易进行 α -氯烷基化；高级醛则较为困难。

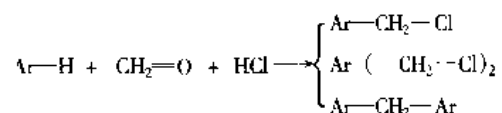


2-乙烯基噻吩 50%~55%、沸点 65~67°C (6.7kPa)

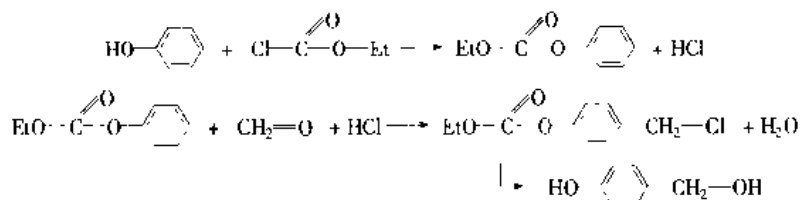
氯甲基化反应是将氯化氢通入到芳烃、甲醛水溶液（或聚合甲醛）及缩合剂的反应物中，作为缩合剂可以使用无水氯化锌、无水三氯化铝、浓硫酸，个别使用 SnCl_4 ，反应如下式：



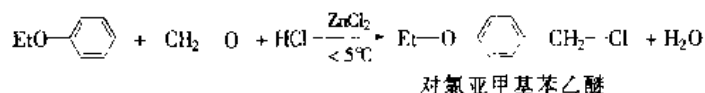
依反应条件、可以向环上引入第二个氯甲基；其他副产物是在中间过程或氯甲基化产物与芳烃缩合——二芳基甲烷。



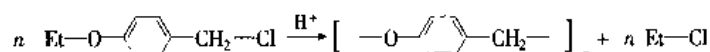
氯甲基化反应是亲电取代，当芳核上有其他第一类取代基 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{R}$ 、及萘环的 α -位，就比较容易氯甲基化。酚类的氯甲基化作用激烈，结果发生酚醛聚合物。为了氯甲基化，先将酚与氯甲酸乙酯作用生成乙基碳酸芳基酯，用它氯甲基化，反应完成后再将碳酸酯水解；或者同时存在第二类取代基（如硝基）的酚，也能容易完成正常的氯甲基化。



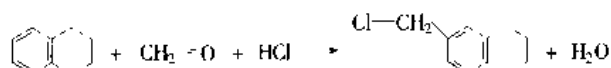
Ar-OR 芳醚的氯亚甲基化可在水介质中进行。为防止水解，在较低的温度下（ $<5^\circ\text{C}$ ）进行；如苯乙醚的氯亚甲基化，是向添加氯化锌的苯乙醚-甲醛水溶液（40%）混合物中通入氯化氢至饱和完成的。



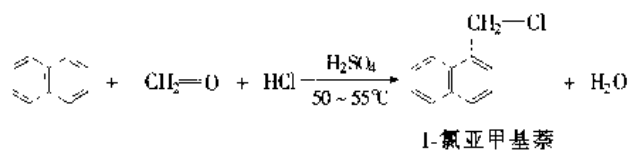
它的进一步精制：减压蒸馏，必须完全无水、并去掉任何酸性才能成功，否则会脱去氯烷生成聚醚、或相当复杂的混合物。



Ar-R 、 n -烷基苯的氯甲基化主要进入对位、少量进入邻位；如四氢萘的氯甲基化主要进入脂环的对位，即进入四氢萘的 β -位。



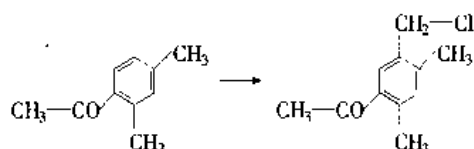
萘及其他稠环的氯亚甲基化,可以在稍高温下(约 50℃)进行,为了避免进一步氯亚甲基化,仅使用稍过量的甲醛水溶液及盐酸,在硫酸作为缩合剂下进行,第一个氯亚甲基主要进入 1-位,第二个则进入 5-位。



氯亚甲基使芳环钝化,甚至联苯及萘按常法也只引入一个氯亚甲基,它影响到另一个环。

卤苯、卤原子为拉电子性质,对于亲电的氯亚甲基化有钝化、抑制作用,氯亚甲基化的难易按 $\text{F} > \text{Cl} > \text{Br}$ 次序,多个卤原子的芳环一般不发生反应。

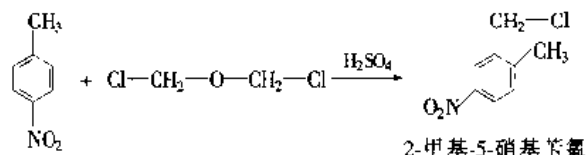
第二类取代基的存在不能按一般方法氯亚甲基化,如果同时存在第一类取代基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{R}$ 能使芳核活化,尚可按常法氯亚甲基化。



第二类取代基使芳核钝化,有必要在无水条件下进行氯亚甲基化,无水介质可以是冰乙酸、浓硫酸,同时添加二氯亚砷或酰氯以消除反应生成的水,这样,可以在较高的温度下使芳烃和聚甲醛粉末、氯化氢反应。

氯亚甲基醚 $\text{CH}_3-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Cl}$ 及双氯亚甲基醚 $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Cl}$ 是更强的氯亚甲基化试剂,在酸作用下生成氯甲基正离子完成氯亚甲基化反应。

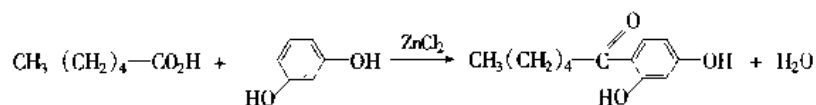
在低浓度的发烟硫酸中用双氯次甲基醚作用于对硝基甲苯,得到几乎理论量的 2-甲基-5-硝基苄氯。



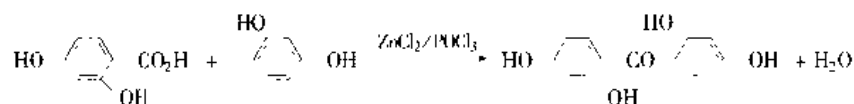
3. 羧酸和芳烃的脱水缩合

羧酸和芳烃的脱水缩合是酰基正离子的亲电取代,缩合剂一般是“酸”,常用的脱水缩合剂是浓硫酸、 H_3PO_4 、 PCl_5 、 POCl_3 、乙酸酐、无水 AlCl_3 及无水 ZnCl_2 等;它们除起脱水作用,更重要的是导致生成亲电的酰基正离子。缩合的产率一般都相当高。

缩合反应的难易和羧酸的性质(羰基碳原子有效正电荷)及芳烃碳原子的电负性的大小有关。第二类取代基使芳核钝化,亲电取代困难,可以使用浓硫酸为缩合剂;而第一类取代基则使亲电变得容易,为避免磺化及氯代,一般不使用浓硫酸和五氯化磷,因为 PCl_5 受热能分解出 Cl_2 。



2,2',4,4'-四羟基二苯甲酮 分子量 273.23,从水中得黄色针晶,含 1.5 个结晶水。溶于乙醇、乙酸及丙酮中,与 FeCl_3 作用变暗红色,熔点 $200 \sim 202^\circ\text{C}$ 。



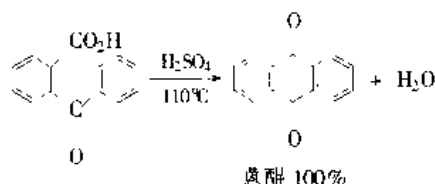
100g (0.65mol) 品质优良的 2, 4-二羟基苯甲酸与 100g (0.9mol) 间苯二酚相混合, 加入 400g 新烧的无水氯化锌粉末^①及 500ml POCl₃ 充分混匀, 于水浴上加热至 70℃, 并保持 45min。反应变为红棕色^②, 变稠。放冷后倾入于大量碎冰中, 充分搅动, 滤出红棕色细小结晶, 以冷水洗二次, 再用 3% NaHCO₃ 洗一次, 再水洗一次, 得粗品。

精制: 用 20 倍沸水重结晶二次 (脱色) 干后得产品 60~100g (34%~56%) 熔点 196~198℃。可能是铁的原因, 产品的水溶解试验仍不太好。精制第三次的熔点达 199℃。

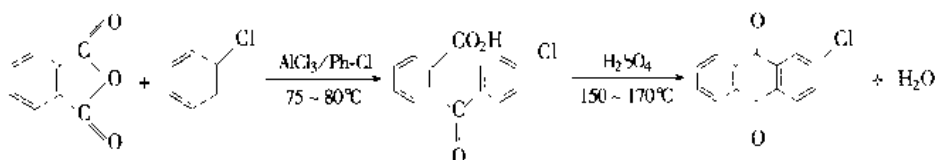
附注

①② 氯化锌中铁杂质造成的; 宜考虑其他缩合剂以避免铁, 也应该用盐酸洗去活性炭的铁杂质, 总之, 所用物料都应该纯净。

在发生结环的羧酸脱水缩合是很容易完成的, 邻苯甲酰苯甲酸在浓硫酸中加热至 110℃, 得到几乎 100% 产率的缩合产物蒽醌; 依此可以制得一系列的蒽醌衍生物, 成环规律占主导, 其他取代基存在对反应影响不大。



2-氯蒽醌 分子量 242.65, 浅黄色针晶, 尚可溶于乙醇、乙酸及苯, 可升华, 熔点 211℃。



10L 三口烧瓶安装机械搅拌、冷凝器及水浴。

烧瓶中加入 6kg 氧代苯、2.0kg (15mol) 三氯化铝, 搅拌着, 控制 75~80℃ 之间, 于 4h 左右加入 1.05kg (7mol) 苯二甲酸酐、加完后保温搅拌 2h。稍冷, 倾入于含部分盐酸的碎冰中, 得含有结晶的下层, 用水洗二次, 离心过滤甩除氯代苯^①, 得产品用水冲洗, 干后得 4'-氯-2-苯甲酰苯甲酸 1.5kg (81%) 熔点 147~150℃。

2-氯蒽醌——环合。

10L 三口烧瓶配置机械搅拌、温度计及直火加热。

烧瓶中加入 6kg 浓硫酸及 3kg (11.5mol) 4'-氯-2-苯甲酰苯甲酸, 搅拌下加热至 145℃ 保温 1h, 再 170℃ 保温 4h^②。稍冷后搅拌下倾入大量碎冰中, 滤出, 水洗, 以碱水洗, 再水洗, 干后得粗品 2.8kg (95%) 熔点 209~211℃。

精制: 用 20~22 倍冰乙酸回流, 脱色过滤, 冷后滤出, 得浅黄色结晶 2kg (干) 熔点 209~211℃。

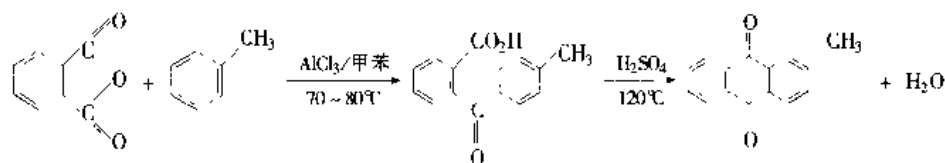
附注

① 甩出的氯代苯水汽蒸馏, 残渣子中只有很少的产品。

② 原文献用 16%~20% SO₃ 的发烟硫酸在 145℃ 缩合, 修改后的效果也很好, 反应温度可能再降低些。

2-甲基蒽醌 分子量 222.25, 浅黄色针晶, 可溶于乙醇及苯中; 溶于乙酸及乙酸乙酯

12.5% (80℃), 熔点 177 ~ 179℃。



50L 反应罐中加入 25L 甲苯及 4.9kg (33mol) 苯二甲酸酐, 搅动着加入 10kg (74mol) 无水三氯化铝, 反应放热。并有大量氯化氢放出, 反应物的颜色变深, 待 HCl 基本放完, 再于 70 ~ 80℃ 保温 3h。冷后加入有 7L 盐酸的大量冰水中, 充分搅拌后分出甲苯层。回收甲苯, 用 Na₂CO₃ 溶液变钠盐溶解, 加热煮沸, 脱色过滤, 趁热酸化, 初析出油状物随即结晶, 水洗, 100℃ 烘干, 得 4'-甲基-2-羧基二苯甲酮 8kg (96%) 熔点 134 ~ 137.8℃^①。

2-甲基蒽醌——环合。

80L 不锈钢桶中加入 55L 浓硫酸^②, 于直火上加至 100℃, 搅拌下加入 9.6kg (40mol) 4'-甲基-2-羧基二苯甲酮, 放热。逐渐加热升温至 120℃, 于 120℃ 保温半小时, 反应变为棕红色。冷后倾入于大量碎冰中, 粗品析出, 通入蒸汽煮沸以便于过滤^③。稍冷后滤出, 热水洗, 氨水洗去任何酸性物质, 再水洗, 得干品 8.6kg (98%) 熔点 166 ~ 174℃。

精制: 先用冰乙酸精制一次^④, 再如下法用乙酸乙酯重结晶一次。

10L 烧瓶中加入 800g 以上产品及 8kg 乙酸乙酯^⑤, 水浴加热回流使溶解, 脱色过滤, 冷后滤出, 干后得成品 600 熔点 175.9 ~ 176.5℃。

附注

① 这个中间体熔点低, 可能是甲苯不够纯。

② 这样多的硫酸可能是太多了, 按 2-氯蒽醌的用酸比较似乎应减少三分之二为宜。

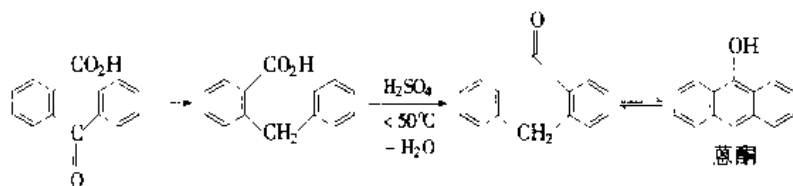
③ 可将稍冷的反应物加入至冷水中, 由于稀释放热, 从热溶液中析出可获得较大结晶, 以便过滤。

④ 冰乙酸精制的母液回收乙酸后, 得到的粗品很难处理好, 再用乙酸乙酯精制两次, 其熔点只达到 173.2℃。

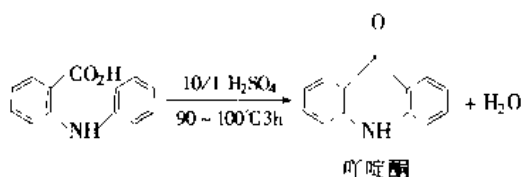
⑤ 如只用乙酸重结晶, 检验乙酸乙酯溶解试验不合格, 有一些灰白色物质不溶, 故加乙酸乙酯重结晶工序; 该灰白色物质可能是未环合的“酸”。

2-甲基蒽醌在乙酸乙酯中的溶解度为 2.5g/100ml (20℃), 12.5g/100ml (80℃) 作为溶剂精制已多用 25%, 在吸滤时容易过滤, 不堵漏斗。

邻苯甲酰苯甲酸还原得到邻苄基苯甲酸, 在浓硫酸中脱水缩合比原来 (羰基) 取代更容易得多, 它可在室温条件下进行, 得到蒽醌; 它还可以方便地从蒽醌在盐酸中用锡还原制得。



N-苄基邻氨基苯甲酸在浓硫酸中缩合, 由于反应首先生成—NH₂⁺—, 使缩合反应变得困难, 反应条件如第二类取代基的情况, 在较高的温度 90 ~ 100℃ 进行脱水缩合。得到吡啶酮。



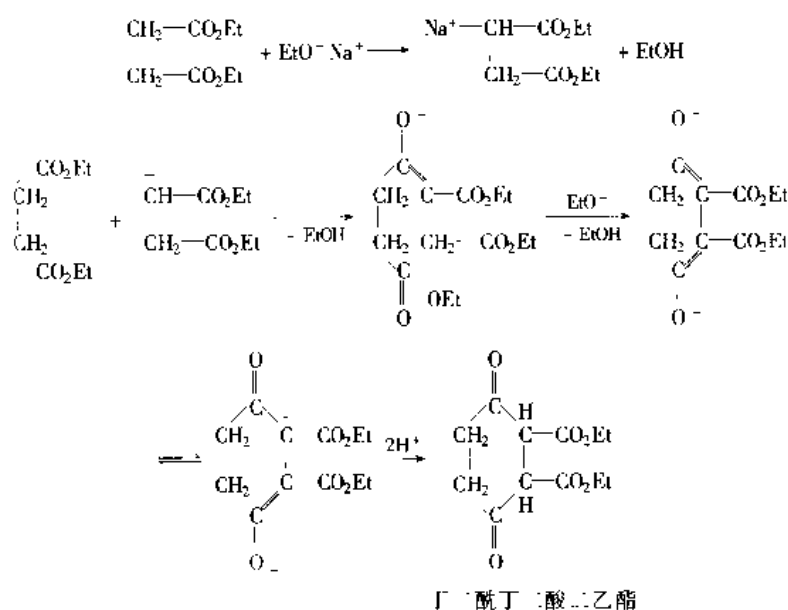
三、脱醇缩合

脱醇缩合的反应很多, 尽管有较大的差别, 它们大都是在碱作用下生成碳负离子, 碳负离子和酯的羰基亲核加成, 生成碳四面体中间物, 然后脱去醇, 完成缩合。

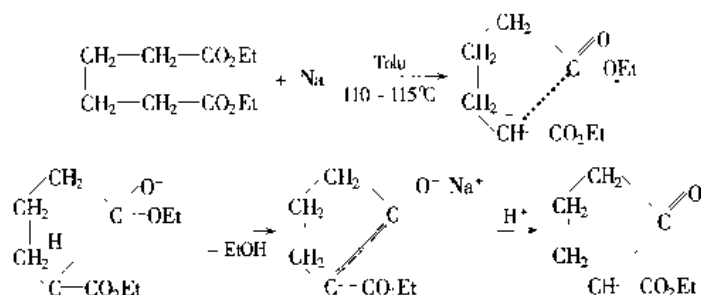
常用这类缩合从酯制取 β -酮酸酯; 它不同于前节所述的碳负离子和醛、酮的羰基加成, 生成醇以及脱去水形成 $C=C$ 双键; 酯的羰基加成活性较弱, 对于 α -C—H 的影响也比较弱, 一般只使醇钠作缩合剂、或用金属钠夺取质子, 生成碳负离子。

1. 克兰孙缩合—— β -酮酸酯

二元酸酯类的缩合有两种形式, 依成环规律缩合, 如: 己二酸二乙酯、庚二酸二乙酯缩合得到环- β -酮酸酯、是分子内缩合; 丁二酸二乙酯在乙醇钠作用下的缩合在分子间发生, 得到丁二酰丁二酸二乙酯; 反应的结果都是具有环酮结构的羧酸酯。反应后不能成环的二元酸酯的缩合, 产物复杂、一般不用于合成。



环戊酮-2-甲酸乙酯 分子量 156.19, 无色液体, 沸点 220°C , 相对密度 d^{20}_4 1.078, 折射率 n^{20}_D 1.4519。



5L 三口烧瓶配置机械搅拌、回流冷凝器及分液漏斗。

烧瓶中加入 23g (1mol) 金属钠及 250ml 用金属钠干燥过的甲苯, 加热使金属钠熔化至甲苯回流。搅拌着, 于 2h 左右慢慢滴入 202g (1mol) 己二酸二乙酯, 反应几乎立刻开始。加完后继续搅拌、回流 5min。为了让反应物有适当的流动性, 不时向反应物中补加无水甲苯, 此间共加入约 1L 甲苯^①。

冷后将反应物倾入于 100ml 乙酸及 900g 碎冰中, 充分搅拌, 分出甲苯层, 水洗, 7%

Na_2CO_3 水洗二次, 水洗^①, 常压回收甲苯, 剩余物减压蒸馏, 收集 83 ~ 88℃ (0.66kPa) 馏分, 得产品 115 ~ 127g^② (74% ~ 81%)。

附注

① 如反应物太稠以致不能很好地搅拌, 或温度高于 115℃ 以上, 固体钠盐沾在瓶壁上, 甲苯蒸发而钠盐结块, 就很难从烧瓶中倾出。

② 产品中可能仍含有 1% ~ 2% 己二酸二乙酯, 可用下述方法处理掉。

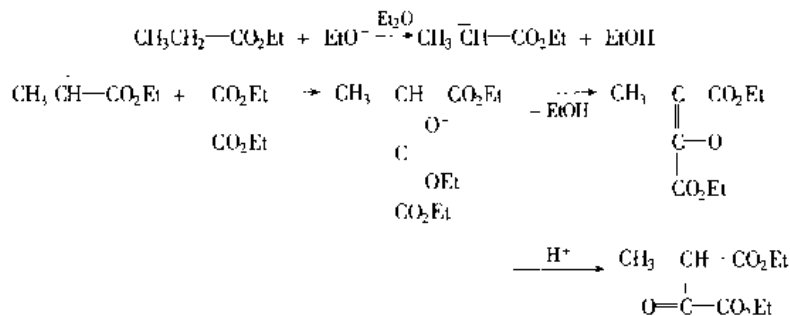
将环戊酮-2-甲酸乙酯的甲苯溶液冷至 0℃, 把它慢慢加入到 < 0℃ 的 300ml 10% KOH 溶液中去, 充分搅拌, 必要时再加入一些水以使微溶于水的环戊酮-2-甲酸乙酯钾盐溶解, 分出甲苯层, 再用冰冷的 10% KOH 提取二次, 每次用 150ml, 每次提取都可以加些冷水以溶解析出的任何固体物 (提净以后的甲苯为很淡的黄色) 再水洗二次。碱提取液及水洗液合并, 用 250ml 乙醚提任何不溶于水的物质, 水溶液在 0℃ 左右用乙酸酸化, 分出油层, 水洗, 干燥后减压蒸馏, 得 100 ~ 115g (67% ~ 74%) 产物。

2. 碳负离子和草酸二乙酯的缩合

羧酸酯或其他有 $\alpha\text{-C-H}$ 的化合物, 碱夺去质子生成碳负离子, 与加成活性很强的草酸二乙酯的一个羰基加成后, 在草酸二乙酯的酯基脱去醇完成缩合, 反应几乎是立即发生, 常析出钠盐结晶, 酸化后得到 α -乙草酰基酯, 草酸二乙酯没有活泼氢, 不能形成碳负离子发生草酸二乙酯分子间的缩合。

α -乙草酰基酯在 130℃ 以下尚属稳定, 当加热到 150℃ 则发生碳键断裂, 分解出 CO, 生成烷基丙二酸酯。

乙(酯)草酰丙酸乙酯(3-甲基-2-酮-丁二酸二乙酯) 分子量 202.20, 无色液体, 不溶于水。与醇、醚互溶, 沸点 137 ~ 138℃ (3.1kPa), 相对密度 d^{20}_4 1.0970, 折射率 n^{20}_D 1.4313。



3L 三口烧瓶配置机械搅拌, 高效的回流冷凝器。

烧瓶中加入 69g (3mol) 金属钠及约 400ml 无水甲苯, 制成钠粉, 倾去甲苯后用无水乙醚洗钠粉两次, 然后用 1L 无水乙醚盖没。

搅拌着, 慢慢加入 138g (175ml 3mol) 无水乙醇 (3 ~ 4h 可以加完), 钠粉作用完后, 在冰浴中冷却着, 慢慢从分液漏斗滴入 (不要让乙醚回流, 低温以增加反应的选择性) 306g (3mol) 丙酸乙酯及 438g (3mol) 草酸二乙酯的混合液; 3h 左右可以加完。

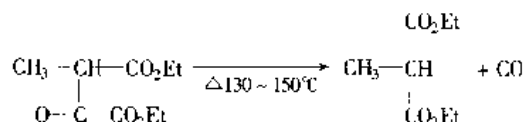
水浴加热回收乙醚^①, 剩余物冷后常凝固 (钠盐) 搅拌及冷却下用 600ml 33% 乙酸处理, 继续搅拌几小时, 使钠盐分解完全。然后用乙醚提取 4 × 500ml 提取液合并。水洗, 10% Na_2CO_3 洗, 再水洗。回收乙醚后减压分馏 (高效), 收集 114 ~ 116℃ (1.3kPa)^② 馏分, 得 363 ~ 425g (60% ~ 70%) 产物。

附注

① 回收完后, 红色粘稠液体表面常有黄色浮膜生成, 这时停止蒸馏, 冷后钠盐结晶出来, 体积有很大膨胀。

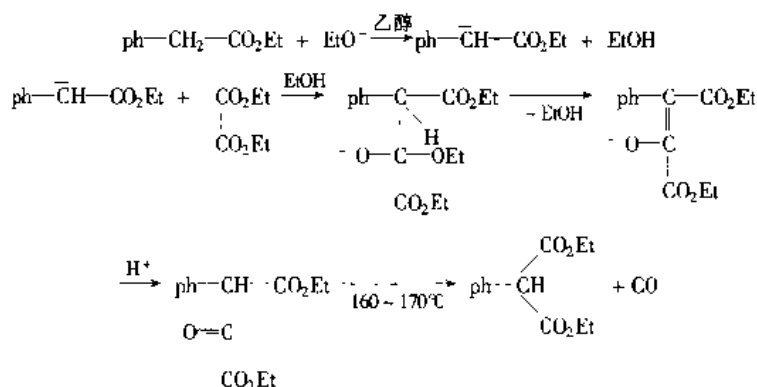
② 在 1.3kPa 真空, 使用油浴加热以避免局部过热分解。

甲基丙二酸二乙酯



1L 烧瓶中加入 100g 甲基-2-酮丁二酸二乙酯，在回流冷凝器下加热，至 130 ~ 150℃，激烈分解放出 CO；再慢慢从分液漏斗加入 245g（共 1.7mol）甲基-2-酮丁二酸二乙酯，加热至放出气体减少，最后让它回流，直至不再有气体放出。常压蒸馏，收集 194 ~ 196℃ 馏分，得 288g'（97%）产物。

苯基丙二酸二乙酯 分子量 236.27，无色液体，不溶于水，溶于乙醇，熔点 16 ~ 17℃，沸点 205℃（δd），168℃（1.6kPa），相对密度 d^{20}_{40} 1.0950，折射率 n^{20}_D 1.4977。



2L 三口烧瓶配置机械搅拌、回流冷凝器。

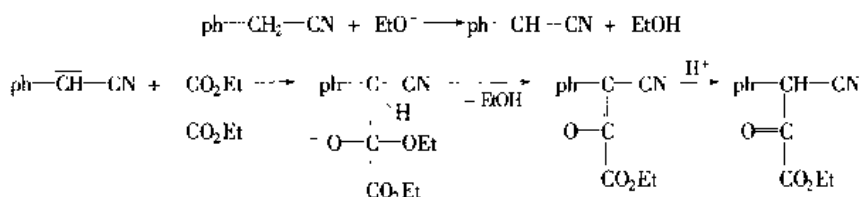
烧瓶中加入 500ml 无水乙醇（加少量金属钠蒸过的），再慢慢加入 23g（1mol）金属钠，作用完后冷至 60℃。急速搅拌下加入 146g（1mol）无水草酸二乙酯，并以无水乙醇冲洗漏斗，随后加入 175g（1.05mol）无水苯乙酸乙酯，立即停止搅拌，4 ~ 6min 内有晶体开始析出，发现有结晶时立即将反应物倾入于 2L 烧杯中，结晶几乎立即析出。

上述产物中加入 800ml 无水乙醚，充分搅拌，滤出钠盐结晶，用乙醚冲洗。

2L 烧杯中加入 500ml 水及 29ml（53g 0.54mol）浓 H_2SO_4 ，冰冷及搅拌下加入上述钠盐，充分搅拌，则苯基-2-丁酮二酸二乙酯几乎无色的油状物分出；水层用乙醚提取三次 $3 \times 100\text{ml}$ ，提取液与油状物合并。用无水硫酸钠干燥后回收乙醚。剩余物苯基-2-丁酮二酸二乙酯，在冷凝器下用减压在油浴加热分解，油浴温度逐渐升至 175℃ 至无 CO 冒出为止，约 5 ~ 6h 可以完成。把蒸出的油状物返回去再分解一次，得粗品。

粗品减压分馏，收集 158 ~ 162℃（1.3kPa）馏分，得产品 189 ~ 201g（80% ~ 85%）。

β, β-苯基腈基丙酮酸乙酯 分子量 217.23，可溶于乙醚、易溶于乙醇，熔点 130℃，沸点 206℃（2.7kPa）。



5L 三口烧瓶配置机械搅拌、回流冷凝器及分液漏斗。

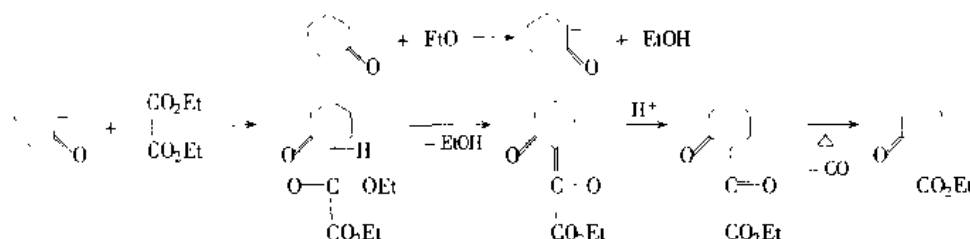
烧瓶中加入 650ml 无水乙醇，慢慢加入 46g（2mol）金属钠，作用完后冷至 60℃，搅拌下，可以很快加入 312g（2.1mol）草酸二乙酯，又立即加入 234g（2mol）苯乙腈；将反应物

移入 3L 烧杯中放置过夜。

次日，加入 300ml 水搅开，用浓盐酸酸化，冷后滤出，水洗，风干后得粗品 360 ~ 358g (82% ~ 88%) 外观柠檬黄色，熔点 126 ~ 128℃。

精制：用 60% 的乙醇重结晶，得 300 ~ 325g (65% ~ 75%) 熔点 130℃。

环己酮-2-甲酸乙酯 分子量 170.21，无色液体，沸点 106 ~ 108℃ (1.6kPa)，相对密度 d_4^{20} 1.067，折射率 n_D^{20} 1.478。

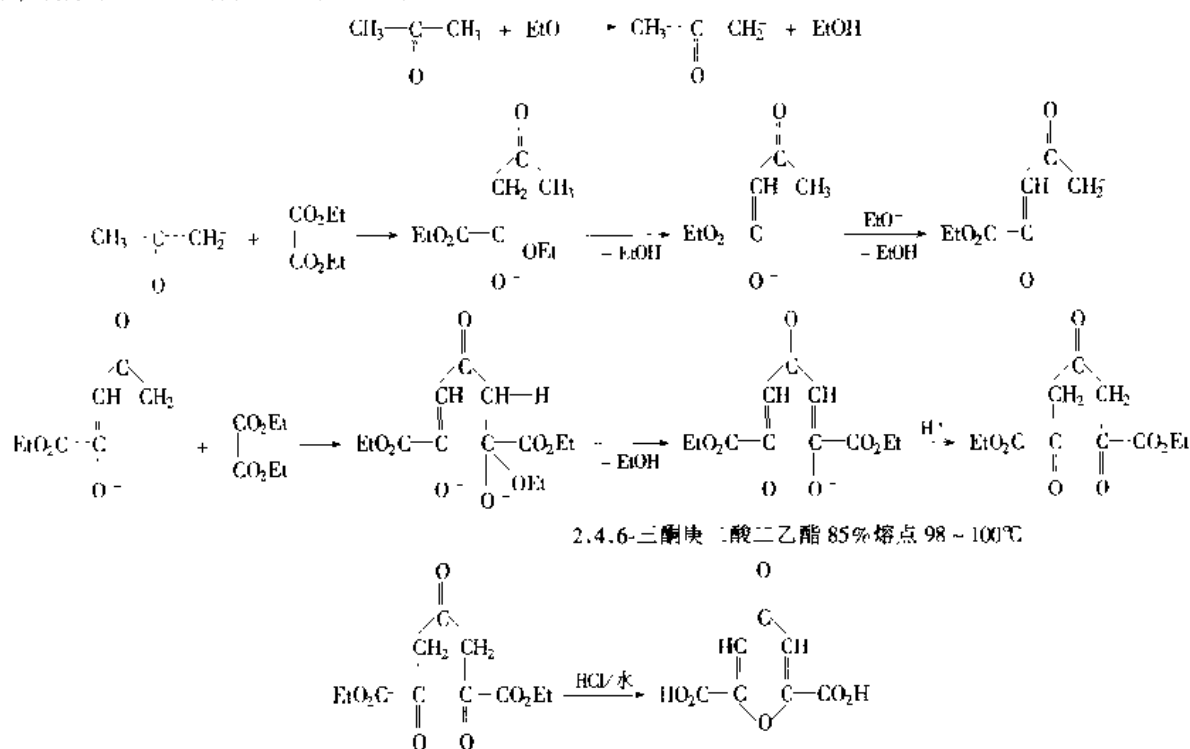


2L 三口烧瓶安装机械搅拌、分液漏斗及回流冷凝器。

烧瓶中加入 600ml 无水乙醇，分若干次加入 46g (2mol) 金属钠，作用完后在冰浴中冷却至 10℃，将品质优良的 196g (2mol) 环己酮及 292g (2mol) 草酸二乙酯的混合液，在搅拌下，于 15min 左右从分液漏斗加入，加完后继续搅拌 1h，再于室温搅拌 6h (凝固或未凝固)。将反应物慢慢加入至 56ml (103g 1.05mol) 浓硫酸及大量的碎冰混合物中，充分搅拌分出油层。水层用苯提取 4 × 500ml，提取液与粗油合并，水洗，水浴加热回收苯至不出为止。剩余物为粗环己酮-2-乙酮酸乙酯。

分解：以上粗品在减压 (1.6kPa) 下用 90℃ 油浴加热，蒸除未反应的环己酮及草酸二乙酯。然后升温作分解，减压蒸馏，收集 105 ~ 165℃ (1.3 ~ 2.0Pa) 馏分，得粗品 250 ~ 265g 将馏出物再放回烧瓶中去，加入极少量铁粉及石英粉，在 8 ~ 10kPa 减压下分解和蒸出产物，得产品 200 ~ 210g (59% ~ 62%) n_D^{25} 1.4676 ~ 1.4679 (折射率高，表示有未分解的酯)。

4-吡喃酮-2,6-二甲酸 (白屈菜酸) 分子量 184.10，白色针晶，可溶于热水，微溶于乙醇，熔点 262℃ (分解) (270℃)。



① 2,4,6-三酮庚二酸二乙酯 1L 烧瓶中加入 600ml 用金属钠处理并蒸过的无水乙醇, 分若干次加入 46g (2mol) 金属钠, 作用完后封好放冷备用。

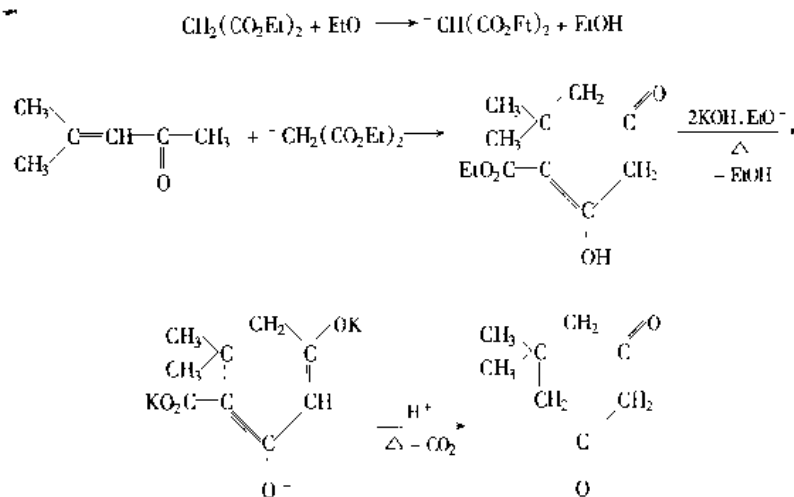
3L 三口烧瓶配置机械搅拌、回流冷凝器及分液漏斗。

烧瓶中先加入约 1/2 上述的乙醇钠, 当冷至开始出现结晶时, 搅拌着立即加入 58g (1mol) 无水丙酮及 150g (1.03mol) 草酸二乙酯的混合液; 反应放热、变为棕色透明, 当将要出现浑浊时, 立即加入另一半的乙醇钠溶液。再倾入 160g (1.1mol) 草酸二乙酯。最初, 仍是澄清的深棕色溶液, 继续搅拌, 反应物钠盐结起。在 110℃ 油浴上加热回收乙醇 (约 150ml), 冷后将反应物移入 3L 烧杯中, 加入 800g 碎冰, 用 300ml 1.19 盐酸酸化, 搅拌使所有的块状物崩解开。滤出, 冷水洗, 真空干燥, 得 2, 4, 6-三酮庚二酸二乙酯 220g (85%) 熔点 98~100℃。

② 水解及环合 以上不经干燥的酯加入于 5L 烧瓶中 (因为水解时起泡沫厉害, 故使用大容器), 加入 300ml 浓盐酸, 在蒸汽浴上加热 20h, 使其水解。冷后滤出, 冰水洗二次, 先在 100℃ 干燥 2h, 最后在 160℃ 油浴上干燥以脱去结晶水, 得产品 140~145g (76%~79%) 熔点 257℃ (d)。

达米酮(5,5-二甲基-1,3-环己二酮)的合成是醇钠与丙二酸二乙酯生成碳负离子, 再与异丙叉丙酮的碳碳双键进行亲核加成缩合。第二步的缩合存在两种碳负离子间的平衡, 成环规律及空间因素决定是由甲基酮质子移变以及酯的羰基加成完成脱醇缩合, 而不是丙二酸酯的质子移变。

5,5-二甲基-1,3-环己二酮(达米酮) 分子量 140.19, 白色结晶, 微溶于热水及醚, 溶于丙酮, 熔点 150℃。



2L 三口烧瓶配置机械搅拌、分液漏斗及回流冷凝器。

烧瓶加入 400ml 无水乙醇, 分若干次加入 23g (1mol) 金属钠, 作用完毕, 搅拌下加入 170g (1.06mol) 丙二酸二乙酯; 然后慢慢加入 100g (1.02mol) 异亚丙基丙酮, 再回流 2h。慢慢加入 125g (2.2mol) 苛性钾溶于 575ml 水的溶液, 搅拌下于沸水浴上加热 6h, 趁热用 10% HCl 中和至中性 (约用 550ml), 尽可能回收乙醇 (常压、沸水浴), 脱色二次, 最后用盐酸酸化, 煮沸后放冷。滤出结晶, 冷水浸洗, 风干后得 96~122g (67%~85%) 熔点 145~147℃。

精制: 以上粗品用 10V/W 丙酮重结晶, 得浅黄绿色结晶, 熔点 147℃; 又精制一次的熔

点为 $147 \sim 148^\circ\text{C}$ ^①，不易再提高。文献为 $148 \sim 150^\circ\text{C}$ 。

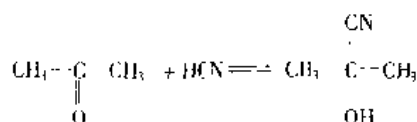
附注

① 并未做到白色，分析纯级（II级）外观为浅黄绿色针晶，含量 $>99.5\%$ 灰分 $<0.05\%$ ；熔点 $146 \sim 149^\circ\text{C}$ （ 2° ）；对醇的灵敏度、水溶解试验、乙醇溶解试验合格。

四、加成缩合

加成缩合是极化双键或异原子双键的亲核加成及其链二烯类的分子间加成。

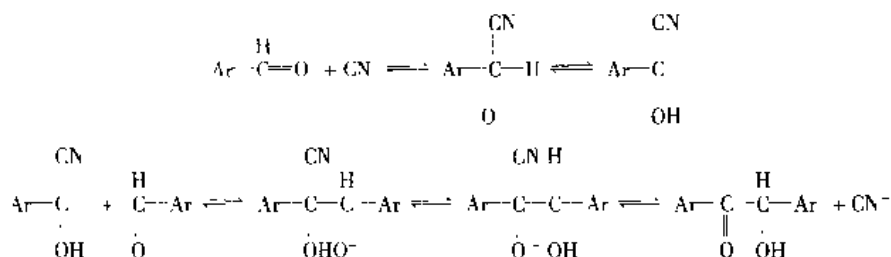
1. 醛、酮与 HCN 加成



2. 安息香缩合—— α -羟基酮

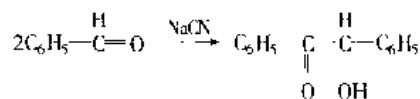
芳醛、杂环醛及某些不含 $\alpha\text{-C-H}$ 的脂族醛在稀乙醇中及少量 KCN 或 NaCN 催化剂存在下发生双分子缩合，生成 α -羟基酮的反应称为安息香缩合。KCN 或 NaCN 的催化作用是专一的，其他碱催化剂如： HO^- 不起催化作用。

所使用的醛必须除去酸，否则它中和掉了催化剂。



芳香醛的邻、对位存在强的推电子或吸电子基都于反应不利，推电子基使醛的羰基碳原子电正性降低而不利于氰负离子的进攻；吸电子基使 CN^- 与醛加成后形成的碳负离子的电子云密度降低以致于不能和另一个醛分子加成。如：对硝基苯甲醛不能生成任何安息香；但对二甲氨基苯甲醛或对甲氧基苯甲醛能和苯甲醛发生缩合作用，生成混合安息香。

安息香（1,2-二苯基乙醇酮）分子量 212.25，白色或淡黄色结晶，微溶于热水及乙醚，溶于热乙醇，熔点 137°C ，沸点 344°C ， 194°C （1.6kPa），相对密度 $d^{20}_{40} 1.310$ 。



5L 烧瓶中加入 500ml 水，溶解 50g 氯化钠，再加入 625ml 95% 乙醇^①，配置高效回流冷凝器^②，再加入 500g（476ml 4.7mol）纯净的苯甲醛；将混合物在沸水浴上加热，保持微沸 0.5h（20min 内开始析出结晶），冷后滤出。水洗，干后得粗品 450~460g（90%~92%）。

精制：450g 粗品用 3.6L 乙醇^③重结晶，得产品 308g 熔点 129°C ^③外观白色。

附注

① 可以全部使用乙醇，即用 1125ml 乙醇，只用少量水溶解 NaCN；这样，产率稍低，质量会好些。

② 因为反应放热，析出结晶也放热，高效冷凝器是必须的。

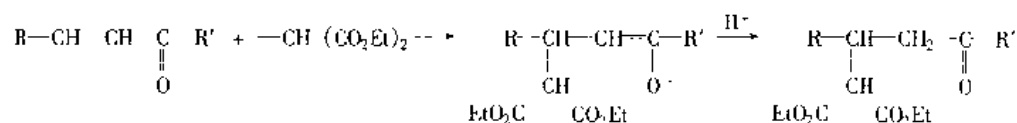
③ 规格要求：熔点 $133 \sim 137^\circ\text{C}$ （ 2° ），该产品呈酸性，宜考虑用其他溶剂精制。

3. 碳负离子和 α, β -不饱和羰基化合物加成

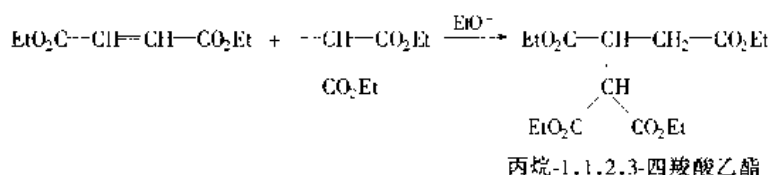
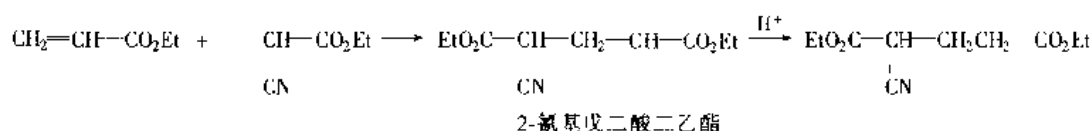
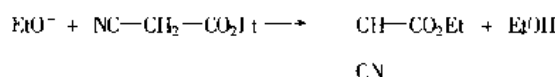
有活泼氢的化合物，如：丙二酸二乙酯、 β -酮酸酯（乙酰乙酸乙酯）腈乙酸乙酯，在醇钠作用下失去质子，该碳负离子与 α, β -双键亲核加成的缩合，反应的难易依双键的极化

程度。

由于作为催化剂的碱一直保持到最后，酸化才退减下来；所以，碱必须多于理论量，水的存在能使酯发生水解，为此而使用无水乙醇，如达米酮合成的第一步是加成缩合。



又如：



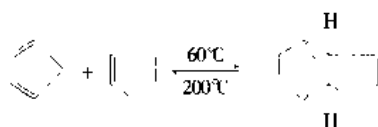
其他与异原子双键或其他多重键共轭的 α, β -双键的加成缩合，如：丙烯腈与 HCN 加成，得到丁二腈，以少量 Na_2CO_3 （或 NaCN）为催化剂以增加 $-CN$ 的浓度，添加无水硫酸铜阻聚。



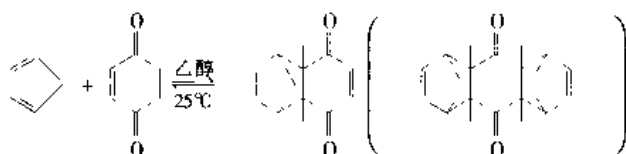
丁二腈 70%，熔点 54.5℃

4. 二烯类的缩合

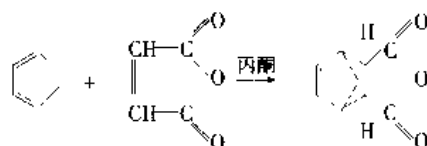
纯的环戊二烯在室温条件下即在分子间加成得到二聚物（二聚物不进一步聚合），高温约 200℃ 裂解为两个环戊二烯。



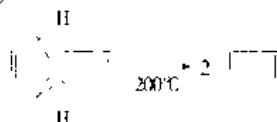
羰基使碳碳双键极化，苯醌的两则都可以和环戊二烯加成；顺丁烯二酸酐与环戊二烯能定量地发生 1,4-加成，得到桥环化合物。



3,6-内次甲基-1,2,3,6-四氢苯二甲酸酐 分子量 164.15，白色针晶，可升华，难溶于水，微溶于乙醇，易溶于丙酮及苯中，熔点 165℃。



① 环戊二烯，非常容易聚合成二聚物（也是桥环化合物）在使用前将二聚物临时解聚；环戊二烯在 0℃ 放置也不得超过 10h。



5L 三口烧瓶配置温度计, 高效分馏柱及分液漏斗, 用电热套加热。

烧瓶中加入 2L 四氢萘及沸石, 加热至 200℃, 开始从分液漏斗慢慢滴入二聚环戊二烯, 控制解聚温度在 180~200℃之间, 环戊二烯单体随之蒸出, 控制分馏柱顶温度在 50℃以下。无论如何, 加料速度是很慢的 (2 滴/s) 馏出物在冰冷的情况下用无水氯化钙干燥后立即使用 (如物料无水则无须干燥), 连续生产是直接蒸馏到反应物中去。

② 缩合 10L 三口烧瓶中加入 4.0kg (40.8mol) 顺丁烯二酸酐及 2L 丙酮, 水浴加热使溶。烧瓶配置机械搅拌、温度计及分液漏斗。在冰水浴冷却控制 10~25℃搅拌下慢慢加入 2.64kg (40mol) 刚解聚的环戊二烯 (边解聚随之流入)^① 约 8h 左右加完, 即有大量结晶析出; 加完后再搅拌 1h。将结晶滤出, 用冰冷的丙酮冲洗二次, 干后得 4.8kg 熔点 159~161℃ (73%), 产物。

精制: 用 1V/W 丙酮溶解、脱色过滤, 冷后滤出, 用冷丙酮冲洗, 干后得 3.2kg 熔点 162~164℃ 产物。

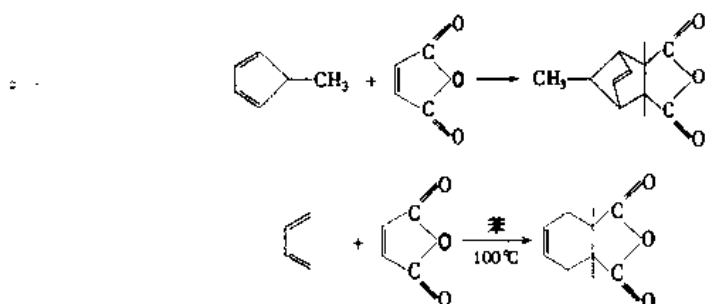
母液回收丙酮至 1/2 体积, 得粗品, 再如上法精制, 得 1.0~1.2kg 产品。

附注

① 曾用 40cm 搪瓷桶生产。计算二聚环戊二烯的数量, 解聚物直接进入反应物, 合成的母液连续用过三次, 产量及质量均很好

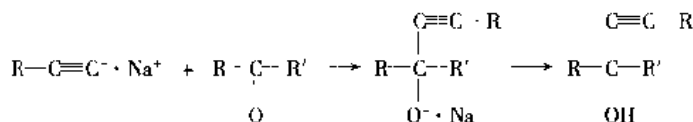
产品用途: 硬化玻璃、塑料、搪瓷、树脂、钢丝等的表面处理; 杀虫剂、润滑剂合成及纺织整理渗透剂。

丁二烯、甲基环戊二烯与顺丁烯二酸酐都非常容易缩聚; 其他共轭五元杂环 (如呋喃) 也发生类似的缩合, 生成氧桥化合物。

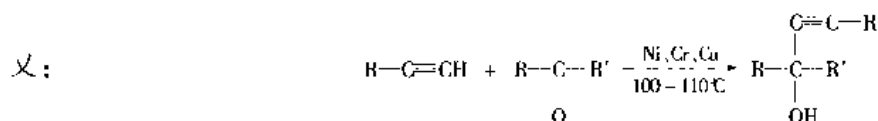
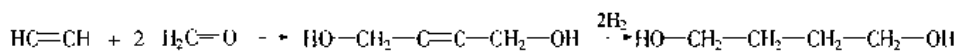


5. 乙炔的加成缩合

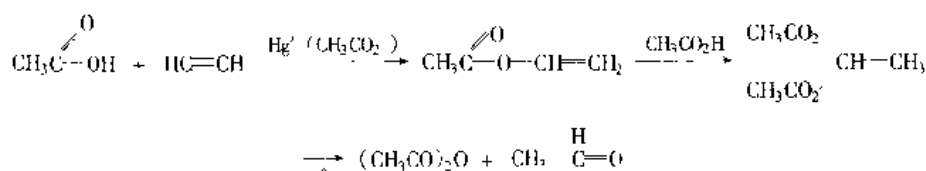
乙炔钠作为亲核试剂与酮类发生加成缩合, 得到炔醇。但是醛、酮在碱作用下发生分子间的脱水缩合, 使反应复杂化, 应尽量避免碱性条件。



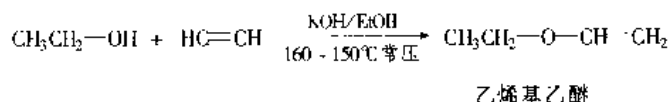
乙炔和过量的甲醛加成反应、是在气相、中性条件及催化剂存在下进行的, 得到 1,4-丁炔二醇, 氢化得到 1,4-丁二醇。



其他加成:



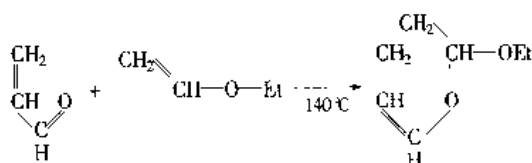
乙炔与乙醇加成：用氮稀释的乙炔通过 160 ~ 150℃ 饱和 KOH 的乙醇溶液，产物分次冷凝回收乙醇及深冷收集乙烯基乙醚；同时向反应物中补充 1% ~ 2% KOH 的乙醇溶液（KOH 有消耗）。



乙烯基乙醚与丙烯醛在 140℃（压力）加成缩合，有瞬时反应，制得 2-乙氧基-3,4-二氢-1,2-吡喃；它在室温下水解制得戊二醛。

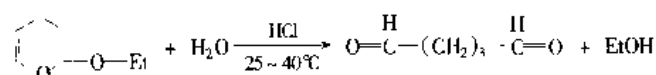
戊二醛 分子量 100.13，无色液体、与水、醇互溶，溶于苯，沸点 187 ~ 189℃，71 ~ 72℃（1.3kPa）。

(1) 2-乙氧基-3,4-二氢-1,2-吡喃



将 280g（5mol）丙烯醛及 400g（5.5mol）乙烯基乙醚分别冷却至 0℃ 以下，然后慢慢在 0℃ 混合，加入 4g 对苯二酚，将此混合物加入至预先冷却的 2L 容积的压力釜中。将反应物加热至 140℃ 反应 12h（有瞬时反应，压力可升至 4.0MPa），冷后放压，得黑色产物。减压分馏，收集 62 ~ 65℃（6.6kPa）或 42℃（2kPa）馏分，产率 84%， $d_{25}^{25} 0.966$ ， $n_D^{25} 1.4376$ 。

(2) 戊二醛



300ml 水中加入 25ml $d 1.19$ 盐酸，再加入 128g（1mol）2-乙基-3,4-二氢-1,2-吡喃；搅拌 0.5h，反应物变清，温度也上升到 38℃，放置 1 ~ 1.5h 使反应完全。用 NaHCO_3 中和，用氯化钠饱和后用乙醚提取 2 次，回收乙醚后减压分馏，收集 75 ~ 81℃（2kPa）馏分，得 57g（57%） $n_D^{25} 1.4330$ 。

五、脱氢缩合

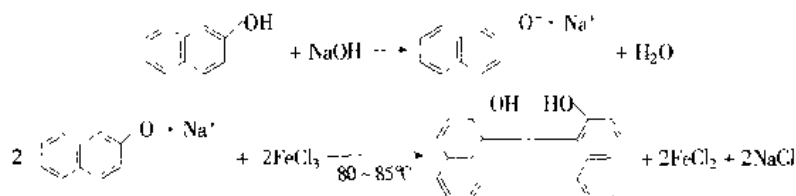
常用氧化剂脱氢或催化剂脱氢形成新的碳碳键。

1. 氧化剂作用下的脱氢缩合

氧化剂作用下的脱氢缩合是常用的方法，尤其在某些取代基使分子中碳原子有较大的负电荷的位置更容易发生。常用的氧化剂是：重铬酸盐、高锰酸钾、硝酸、三氯化铁、砷酸、空气及硝基苯等。多硫化钠也有用作脱氢——生成硫化氢。

2-萘酚钠在水溶液中用三氯化铁溶液在不太高的温度下氧化，得到几乎理论量的 2,2'-联萘酚。

2,2'-联萘酚 分子量 286.33，从苯中或乙醇中得针晶，不溶于水，熔点 218℃。



145g (1mol) 2-萘酚加入于溶有 40g (1mol) 苛性钠的 1L 水中, 加热, 2-萘酚成钠盐而溶解; 如有少许未溶, 可倾出清液, 未溶的 2-萘酚再少加一点苛性钠和水, 使之溶解; 溶液合并。脱色过滤, 加入 7ml 乙酸搅匀备用。

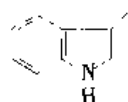
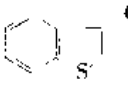
1.1mol 三氯化铁溶于 400ml 水中, 过滤备用。

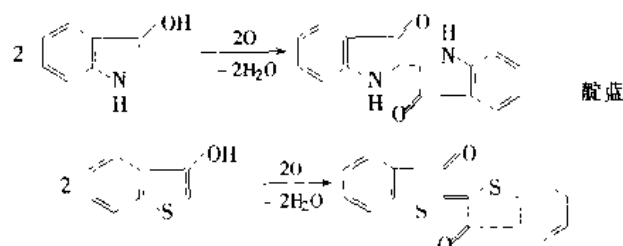
将 2-萘酚钠盐溶液保持 80~85℃, 搅拌着慢慢加入三氯化铁溶液; 2,2'-联萘酚随之析出, 加三氯化铁至控制最后在滤纸试验有明显的黄色或黄绿色渗圈为止。再搅一会儿, 滤出, 充分水洗, 得湿粗品 (含水 30%) 200g。

粗品悬浮于 1L 水中, 加入 105g 40% (1.04mol) 苛性钠溶液, 加热溶解, 加入 1g 保险粉, 再加入 20g 活性炭, 过滤后加热至 > 80℃ 用盐酸酸化。滤出, 水洗, 干后得 130g (90%) 外观米黄色, 熔点 185~200℃。

用热乙醇浸洗三次 (加热保温), 每次用 100ml, 洗后的熔点: 202~210℃。

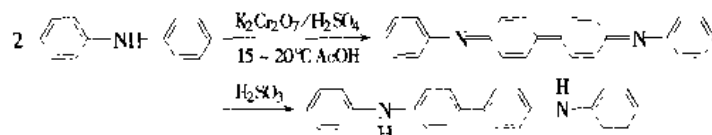
以上产品再用苯重结晶, 得白色片状结晶, 熔点 216~218℃。

又如: 3-羟基吲哚 、3-羟基苯并噻吩  在碱介质中用 Fe^{+++} 或 CrO_4^{2-} 的氧化特别容易进行。



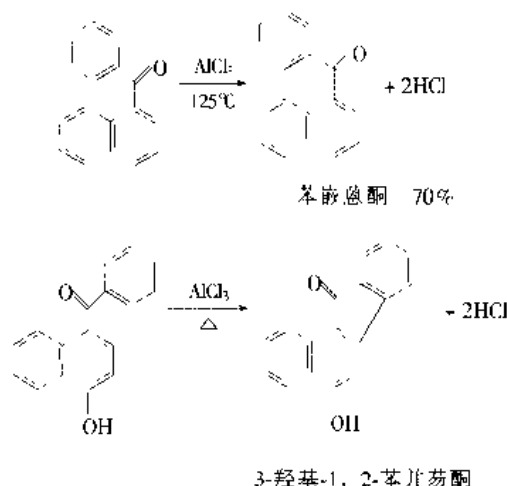
二苯胺在稀乙酸-硫酸水溶液中用重铬酸钾氧化脱氢缩合, 得到亚胺醌, 用亚硫酸还原后才得到二苯联苯胺。

N,N'-二苯联苯胺 分子量 366.42; 从甲苯中得银白色片状结晶, 不溶于水, 几乎不溶于乙醇、乙醚及冷苯; 溶于甲苯 (约 0.5%) 及二甲苯。溶于浓硫酸微显蓝色, 这可能是微有氧化; 受热则为蓝紫色; 对 NO_3^- 呈深蓝色, 为 NO_3^- 比色指示剂。熔点 251~252℃。



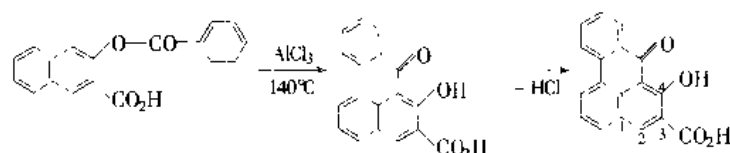
150L 容积陶缸中加入 96L 水及 8L 浓硫酸, 再加入 16L 冰乙酸, 混匀。冷至 30℃, 搅拌着, 慢慢加入 370g (2mol) 二苯胺溶于 4L 乙酸的溶液 (如果有二苯胺的盐析出, 可加热使溶, 再冷至 15℃)。搅拌着, 于 0.5h 左右将 160g (0.54mol) $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 溶于 4L 水的溶液慢慢滴入^①, 反应物最后可升至 30℃, 开始不久为绿色, 最后反应物变为蓝绿色^②, 加完后再搅拌 10min。

次日用布架滤出^③, 绿色膏状物用水洗一次, 然后用水调成浆状。搅拌着, 分若干次加入 160g NaHSO_3 , 充分搅拌 10min; 加热至 40℃ 再搅拌 10min^④, 反应物由蓝绿色变为灰绿色 (醌式



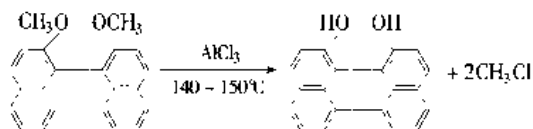
α -萘基苯甲酮和 4-羟基萘基苯甲酮不同, α -萘基苯甲酮由于羰基的影响使脱氢缩合成环在另一个环的 α -位发生, 生成苯嵌蒽酮; 而 4-羟基-1-萘基苯甲酮, 羟基的影响使反应在该环上发生, 生成 3-羟基-1,2-苯并茚酮。

2-羟基-3-萘甲酸的苯甲酸酯与 AlCl_3 共热, 首先是苯甲酰基重排到 1 位, 得到 1-苯甲酰基-2-羟基-3-萘甲酸, 它的缩合在另一个环上发生, 生成 4-羟基苯绕蒽酮-3-甲酸。



烷氧基化合物在“酸”的催化反应中, 由于反应中产生氯化氢, 在三氯化铝催化下同时发生了脱烷基反应, 脱烷基(烷氧键断裂)是“酸”作用的结果。

1,12-二羟基萘 分子量 284.3, 淡黄色结晶性粉末, 在空气中易氧化成醌。



3L 烧瓶中^①加入 310g(1mol) 2,2'-二甲氧基联萘, 再加入 1240g 无水三氯化铝, 充分混匀。于 140 ~ 150°C 油浴上加热 1h; 加热之初有气体放出, 随即熔化为黑色流体, 并有三氯化铝升华。保温完毕立即小心地、加入至 6L 10% 盐酸中, 煮沸 2h。倾去稀酸三氯化铝溶液, 取出黑色沥青状物。冷后打碎, 用水冲洗, 用 1% 苛性钠溶液溶解, 脱色过滤, 以稀乙酸沉出浅黄绿色^②的产品, 滤出, 水洗, 用苛性钠真空干燥器干燥二天, 得产品 250g(80%)。

附注:

① 实际在烧杯中做的。应改用烧瓶。

② 产品的颜色也可能和空气氧化有关。脱色过滤前宜加保险粉还原。

在硝基苯溶剂中的脱氢缩合, 烷氧基可以保留。硝基与活泼位置上的氢生成分子间氢键络合物, 使该氢原子容易离去, 硝基则被还原, 个别的反应甚至可以在常温下进行。

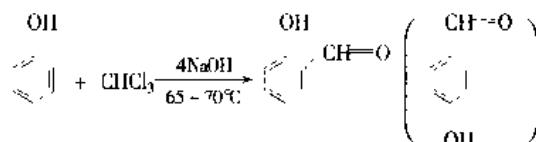
六、脱卤化氢缩合

脱卤化氢缩合的许多情况是亲电的。

1. 苛性钠或醇钠为缩合剂

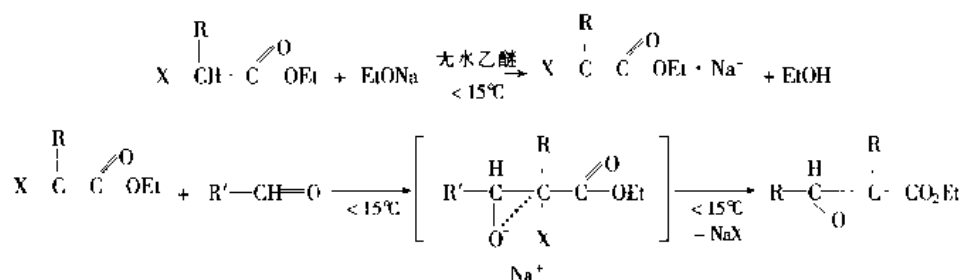
瑞门-蒂曼反应——酚醛的合成。酚类在过量的苛性钠溶液中和氯仿反应(卡宾反应), 得

到 42% 收率的水杨醛及 10% 的对羟基苯甲醛, 可借水蒸气蒸馏分开。

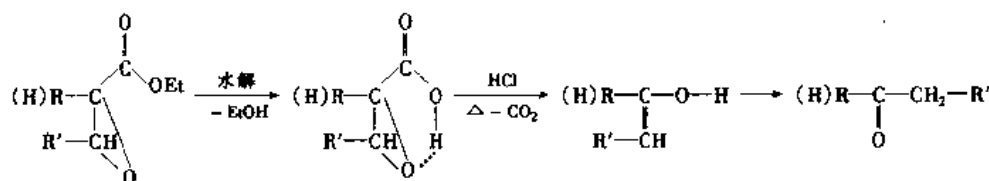


α, β -环氧羧酸酯: α -卤代羧酸酯与醛、酮在无水乙醚溶液中和醇钠粉末作用, 得到 α, β -环氧羧酸酯, 水解后失羧得到醛或酮; α, β -环氧羧酸酯用作合成某些醛、酮的中间体。

α -卤代羧酸酯由于酯基和卤原子拉电子的影响, α -C—H 呈现较强的酸性, 在无水溶剂中与无水醇钠作用生成碳负离子 (卤原子不致被水解或醇解), 碳负离子与醛的羰基加成。



水解及失羧得到酮; 如果 R—基团是 H 氢 (即使用卤代乙酸酯反应的产物), 水解得到醛。

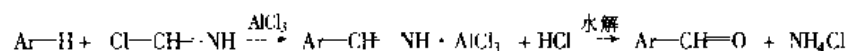


2. 氯化铝、氯化锌为缩合剂

卤烷、酰卤、酸酐在无水三氯化铝作用下与芳烃的缩合在有关章节中已有叙述。

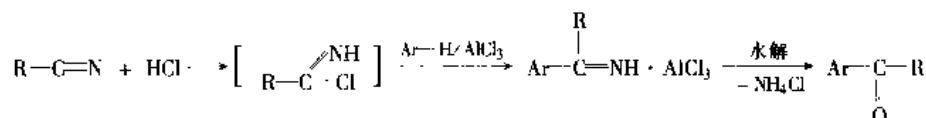
使用无水 HCN 与酚或芳基烷基醚在过量的无水 AlCl_3 作用下与 HCl 作用, 在酚的芳核上引入醛基; 如果使用芳烷醚则在反应的同时发生脱烷基。

氯化氢和 HCN 加成、生成亚胺酰氯, $\text{HC}\equiv\text{N} + \text{HCl} \rightarrow \text{HC}(\text{NH})\text{Cl}$, 它还可以进一步与 HCN 加成。 $\text{Cl}-\text{CH}(\text{NH})-\text{N} + \text{HC}\equiv\text{N} \rightarrow \text{Cl}-\text{CH}(\text{NH})-\text{N}-\text{CH}=\text{NH}$ 或更进一步络合; 亚胺酰氯及络合物, 它们的酰氯部分都可以在无水三氯化铝作用下与酚缩合。

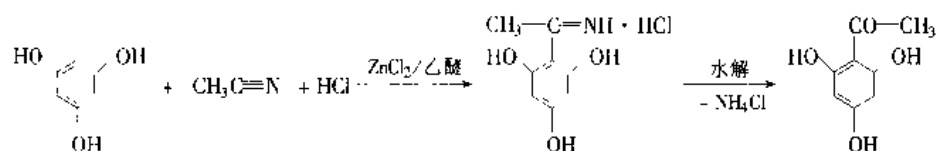


操作无水 HCN 有许多不便。亦可直接使用 NaCN 粉末, 在反应当中生成 HCN, 这样, 反应温度也可以提高些 100°C 。

HCN 的同系物、乙腈等作用于芳烃, 得到 α -芳酮。



2,4,6-三羟基苯乙酮 分子量 168.15, 针晶, 微溶于冷水, 溶于热水, 易溶于乙醇、乙醚及丙酮中, 熔点 $222 \sim 224^\circ\text{C}$ (anh)。



250ml 烧瓶安装可以捅通的通气管^①、温度计、冷凝器上口接干燥管。

烧瓶中加入 20g (0.16mol) 间苯三酚、13g (0.32mol) 无水乙腈、80ml 无水乙醚^②及 4g 新熔过并粉碎的无水氯化锌；在冰盐浴中冷却通入干燥的氯化氢 2h；在冰浴中放置 24h（反应物为淡橙色）。再通入氯化氢 2h，冰浴中放置三天。

倾去醚液（或过滤）用无水乙醚洗结晶三次。

水解：上面的 2,4,6-三羟基苯乙亚胺盐酸盐于 2L 烧瓶中，加入约 1L 热水，回流 2h。脱色过滤，活性炭用热水冲洗，合并的水溶液放置这夜。次日滤出无色或淡黄色针晶，120℃ 烘干^③，得产品 20~23.5g (74%~87%) 熔点 217~219℃。

精制：如有必要可用 35 倍沸水重结晶，损失 5%，熔点 218~219℃。

附注

① 为了避免生成的亚胺盐酸盐堵塞通气管。

② 均苯三酚含 2 分子结晶水，在 120℃ 烘过夜可以脱水；乙腈和乙醚用五氧化二磷或金属钠处理并蒸过。

③ 从水重结晶为含 1 分子结晶水，无水物在空气中也容易吸湿。

2,4,6-三羟基苯乙酮也曾由乙酰氯在 AlCl_3 作用下与均苯三酚反应制取。

化合物名称索引

一 画

聚乙二酸乙二醇酯	136, 139
乙二醇单乙醚	200
乙二醇单丁醚	200
乙二醇单甲醚	200
乙二醇单苄基醚	196
乙黄原酸钾	366
2-乙氧基-3,4-二氢-1,2-吡喃	505
对乙氧基苯基尿	171
2-乙基-1,3-己二醇	52
2-乙基-1-己烯	35
2-乙基己酰氯	122
2-乙基己酸	112
<i>N</i> -乙基间甲苯胺	304
4-乙基-2-甲基-3-羟基辛酸甲酯	414
3-乙基戊烷	5
3-乙基-2-戊烯	34
3-乙基-3-戊醇	49
乙基汞硫代水杨酸及钠盐	401
<i>N</i> -乙基- <i>N</i> -羟乙基苯胺	316
2-乙基-1-溴己烷	208
乙烯基乙醚	505
2-乙烯基吡啶	451
4-乙烯基吡啶	451
<i>N</i> -乙烯基吡啶	317
乙烯基硫尿(2-巯基咪唑啉)	380
2-乙烯基噻吩	476
乙腈	183
乙酰乙二胺	468
<i>N</i> -乙酰对甲苯胺	163, 107
1-乙酰-3-甲基尿素	290
乙酰- α -亚硝基乙酸乙酯	440, 286
乙酰苯肼	165
乙酰胺	164

乙酰- α -氨基乙酸乙酯	440
邻乙酰氨基苯甲酸	230, 166
对乙酰氨基苯甲酸	108
对乙酰氨基苯磺酰氯	251
4-乙酰基联苯	81
乙酰- α -氯乙酸乙酯	220
γ -乙酰- γ -氯丙基乙酸酯	484
<i>N</i> -乙酰对溴苄胺	177
2-乙酰基噻吩	475
乙酸-2-丙烯基苯酯	133
乙酸苄酯	132
乙酸苯汞	399
乙酸-1-苯酯	133
乙酸对硝基苄酯	43
2-乙醇基吡啶	451
4-乙醇基吡啶	451
<i>N</i> -乙醇基吡啶	317
<i>N</i> -乙醇基苯胺	317
乙醛缩乙二醇	64
乙醚	193

二 画

二乙氧基甲基硅烷	416
二乙氨基乙腈	322
3-二乙氨基丙腈	325, 191
二乙氨基硫代甲酰氯	389
<i>N,N'</i> -二乙基二苯基二硫代氨基甲酸 锌(促进剂 PX)	379
<i>N,N'</i> -二乙基间甲苯胺	306
<i>N,N'</i> -二乙基-1,3-丙二胺	324
二乙基汞	399
二乙基苯	19
<i>N,N'</i> -二乙基对苯二胺	296, 288
<i>N,N'</i> -二乙基联苯胺	314
二乙基锌	413

3,3'-二乙基碳青双苯并噻唑碘盐	485	2,4-二甲基吡咯-3,5-二甲酸二乙酯	440
二乙酰氢醌	133	3,5-二甲基吡唑	464
二乙酸乙二酯	132	4,6-二甲基- α -吡喃酮	435
<i>N,N</i> -二乙醇基苯胺	317	4,6-二甲基- α -吡喃酮-5-甲酸	436
二十烷	2	4,6-二甲基- α -吡喃酮-5-甲酸乙酯	436
<i>n</i> -1-二十醇	50	1,3-二甲基尿	170
二丁基二氯化锡	411	5,5-二甲基-1,3-环己二酮(达米酮)	501
二丁醛	194	3,3-二甲基庚烷	14
二甲砷	385	1,1-二甲基胂盐酸盐	290
2,5-二甲氧基二氢呋喃	433	<i>N,N</i> -二甲基苯乙胺	319
2,5-二甲氧基四氢呋喃	433	2,4-二甲基苯乙酮	83
5,5-二甲氧基-3-甲基-2,3-环氧戊酸甲酯	431	3,4-二甲基苯乙酮肟	326
3,4-二甲氧基苯腈	187	5,6-二甲基苯并咪唑	470
2,5-二甲氧基苯乙酸	120	<i>N,N</i> -二甲基苯胺	312
3,4-二甲氧基苯甲醛肟	62	2,3-二甲基苯胺	176
2,2'-二甲氧基-1,1'-联萘	196	2,4-二甲基苯胺	176
2,5-二甲氧基硝基苯	276	3,4-二甲基苯胺	176
3,4-二甲氧基-6-硝基苯甲醛	276	2,6-二甲基苯胺	176
3-二甲氨基亚甲基吡啶	441	二甲苯苯基磷	404
二甲氨基乙腈	322	2,4-二甲基苯磺酸	244
二甲氨基二硫代甲酸钠	378	4,4'-二甲基偶氮苯	347
对二甲氨基苯甲醛	76	2,9-二甲基邻菲咯啉	457
二甲氨基硫代甲酰氯	388	<i>N,N</i> -二甲基-4-硝基苯胺	310
2,4-二甲酚	333	2,6-二甲基喹啉	460
2,5-二甲酚	334	2,4-二甲基-6-氯苯胺	175
2,6-二甲酚	334	2,4-二甲基溴代苯	335
二甲基乙二醛肟	286	2,6-二甲基溴代苯	336
3,4-二甲基乙酰苯胺	326, 169	<i>N,N</i> -二甲基-4-溴苯胺	229
2,9-二甲基-4,7-二苯基邻菲咯啉	458	二丙砷	386
二甲基二氯化锡	411	二异丙基甲醚	79
2,2-二甲基丁烷	14	二异丙基甲醇	44
3,3-二甲基-1-丁烯	38	1,4-二异硫氰酸苯酯	150
2,5-二甲基己烷	14	二丙酮醇	488
<i>N,N</i> -二甲基对甲苯胺	307	2,4-二叔戊基苯酚	21
2,2-二甲基-1,3-丙二醇(新戊二醇)	54	二辛基亚砷	385
2,4-二甲基-2-戊醇	46	二茂铁	396
5,5-二甲基-2-戊基四氢呋喃	433	二茂铕	396
2,5-二甲基吡咯	439	1,2-二苯乙烷	18
2,4-二甲基吡咯	440	二苯甲烷	18
		二苯甲酮	72, 69

二苯甲酮肟	62	1,8-二氟基辛烷	183
二苯并噻吩	478	1,4-二巯基-2,3-丁二醇	365
1,3-二苯氧基丙酮	90	9,10-二硫蒽	478
二苯偶氮碳酸酐	170	1,4-二硝基丁烷	262
1,2-二苯基乙醇酮(安息香)	502	2,4-二硝基甲苯	280
二苯基二乙基锡	410	2,3-二硝基甲苯	267
1,2-二苯基二亚甲基联氨(二苯甲醛缩肟)	63	2,2-二硝基-1,3-丙二醇	263
二苯基二氯化锡	411	3,5-二硝基苯甲酸	281
<i>N,N</i> -二苯基甲酰胺	164	2,4-二硝基酚	277
1,1-二苯基丙烷	7	2,6-二硝基酚	277
1,1-二苯基-1-丙烯	34	2,4-二硝基-1-萘酚-7-磺酸	278
1,3-二苯基-2-丙烯-1-酮	488	2,4-二氯乙酰苯胺	229
1,3-二苯基-1-丙酮	8	2,5-二氯乙酰苯胺	228
1,1-二苯基-1-丙醇	47	β,β' -二氯乙基甲胺盐酸盐(盐酸氮芥)	211
1,3-二苯尿	171	β,β' -二氯乙醚	211
2,9-二苯基邻菲咯啉	458	1,3-二氯丙酮	69
4,7-二苯基邻菲咯啉	459	1,3-二氯-2-丙醇	69,205
α,α -二苯基邻氯苄基氯	210	2,4-二氯苯甲醛	70
α,α -二苯基邻氯苄醇	49	2,4-二氯苯胺	229,174
<i>N,N'</i> -二苯联苯胺	506	2,6-二氯苯胺	229
<i>N,N'</i> -二苯硫尿	381	2,5-二氯苯磺酸	246
二苯硫代碳酸酐	381	2,4-二氯氟苯	339
二苯硫醚	478	3,5-二氯-4-氨基苯磺酰胺	229
1,5-二苯硫酐	170	3,5-二氯-4-羟基苯甲酸	232
二氧五环	64	3,5-二氯-4-羟基苯甲酸乙酯	232
1,3-二氨基硫尿	380	2,6-二氯酚	231
<i>N,N</i> -二羟乙基苯胺	317	3,4-二氯硝基苯	270
2,2'-二羟基二萘嵌苯(1,12-二羟基花)	508	1,5-二氯蒽醌	235
6,7-二羟基-4-甲基苯并- α -吡喃酮	437	1,8-二氯蒽醌	235
2,4-二羟基苯甲酸	118	二氯化磷酸苯酯	143
3,5-二羟基苯甲酸	256	二氯化磷酸-1-萘酯	143
5,8-二羟基喹啉	110	2,3-二溴丁二酸	212
2,4-二羟基嘧啶(啉嘧)	472	1,4-二溴-2,3-丁二醇	59
二硫代乙二酰胺	372	<i>dl</i> -1,4-二溴-2,3-丁二醇	59
杂二硫代环己烷	90	<i>dl</i> -1,4-二溴-2,3-丁二醇二乙酸酯	59
二硫代氨基甲酸铵	484	1,4-二溴-2-丁烯	213
二硫代磷酸二甲酯	371	2,5-二溴甲苯	351
1,2-二氟乙氧基丙烷	190	1,3-二溴丙烷	207
		邻(α,β -二溴丙基)乙酸苯酯	432

α, α -二溴苯乙酮	219
2,5-二溴苯甲酸	348, 106
4,5-二羧基咪唑	469, 468
3,5-二磺酸基苯甲酸	256
<i>n</i> -十二烷基苯	4
<i>n</i> -十二烷基磺酸钠	240
十二硫醇	367
<i>n</i> -2-十七酮	79
<i>n</i> -十七烷	29
<i>n</i> -十八烷	13
<i>n</i> -十六烷	28
<i>n</i> -十六烷基磺酰氯	254, 253
<i>n</i> -十六硫醇	367
丁二酮一肟(2-亚硝基丁酮)	286
丁二腈	190
丁二酰丁二酸二乙酯	75
丁二酸二乙酯	128
丁二酸酐	121
丁二酰氯	95
叔丁胺	313
叔丁胺甲硼烷	412
叔丁基乙醚	195
叔丁基尿	313
正丁基苯	24, 26
仲丁基苯	19
叔丁基苯	19
对叔丁基苯乙酮	80
叔丁基邻苯二酚	20
叔丁基对苯二酚	21
反丁烯二腈	186
顺丁烯二酸二丁基锡	411
α -丁烯腈	186
β -丁烯腈	181
丁烯酰胺	162
丁烯酸乙酯	127
2-丁烯酰氯	122
异丁硫醇	368
丁酰乙酰乙酸乙酯	74
丁酰乙酸乙酯	74

三 画

三乙氧基硅氢烷	415
三乙氧基胺丙基硅烷	419
三乙氧基腈乙基硅烷	420
三乙氧基腈丙基硅烷	419
1,2,4-三乙基苯	19
三十六烷	2
三丁胺	315
1,2,3-三甲苯	15
三甲胺盐酸盐	320
三甲基乙酸	119
2,2,3-三甲基-2-己醇	46
2,4,6-三甲基苯磺酸	244
三苯胺	306
三苯胺	309
三苯基氯甲烷	17
三苯基氯化锡	411
三苯砷	405
三苯锑	403
三苯磷	403
三环己磷	404
三氟丙基甲基二氯硅烷	419
三羟甲基硝基甲烷	55
2,4,6-三羟基苯乙酮	509
1,2,3-三腈乙氧基丙烷	190
2,4,6-三硝基苯磺酸钠	241
2,4,6-三硝基氯代苯(苦味酰氯)	236
2,4,6-三酮庚二酸二乙酯	501
三硫代甲酸二甘醇酸	386
三氯乙酰胺	162
三氯乙酸	113
三氯乙酸乙酯	129
2,2,2-三氯乙醇	53
3,5,6-三氯水杨酸正戊酯	127, 126
α, α, α -三氯甲苯	221
三氯甲基氯化硫	387
三氯甲基磷酰二氯	406
1,2,3-三氯苯	350
1,3,5-三氯苯	355

2,4,5-三氯苯胺	228,174
2,4,6-三氯苯胺	227
2,4,5-三氯酚	334
2,4,6-三氯酚	232
2,4,5-三氯硝基苯	270
己二腈	187
己二酸乙二醇聚酯	139
己二酸双十八酯	131
1-己烯	39
己硫醇	366
己酸	112,119
己酸酐	121
马尿酸	163

四 画

五氯酚苯汞	401
六亚甲基-1,6-二异氰酸酯	151
壬二酸	111
5-壬醇	48
4,4'-双二乙氨基硫代二苯甲酮	374
1,4-双二氯甲基苯	70,221
双环己酮草酰二胺	63
3,3'-双硫代-5,5'-二硝基二苯甲酸	384
水杨酰苯胺	165
水杨醛缩肟	63
3,6-内次甲基四氢邻苯二甲酸酐 (<i>N</i> , <i>A</i> -酸酐)	503
甘氨酸	307
甘氨酸乙酯盐酸盐	131

五 画

3,4-甲苯二硫酚	383
甲苯-3,4-二磺酰氯	252
甲苯-3,4-二磺酸钾	343
对甲苯亚磺酸	251
4-甲苯胺-2-磺酸	248
对甲苯硫酚	383,342
邻甲苯腈	358,184
对甲苯腈	184
对甲苯磺酰肼	462

对甲苯磺酰联氨基吡啶	462
对甲苯磺酰胺	162
对甲苯磺酸	244
对甲苯磺酸十四酯	141
对甲苯磺酸甲酯	141
邻甲氧基对甲酚	25
3-甲氧基丙酸甲酯	190
对甲氧基苄基氯	181,205
对甲氧基苄醇	54
对甲氧基苯乙腈	180
对甲氧基苯乙酮	86
对甲氧基苯乙酸	96
甲氨基乙腈盐酸盐	138
甲胺盐酸盐	320
甲烷磺酰氯	254,253
甲烷磺酸	239
邻甲酚	335
4-甲基-2-乙烯基吡啶	451
<i>N</i> -甲基二乙醇胺	319,316
4-甲基二苯砷	386
4-甲基-2,6-二羟基嘧啶(4-甲基嘞嘧)	472
2-甲基-2-己醇	46
5-甲基-5-壬醇	49
<i>N</i> -甲基甘氨酸乙酯盐酸盐	138
甲基丙二酸二乙酯	499
2-甲基丙烯磺酸钠	241
甲基异丙基甲醇	47
3-甲基-1,5-戊二醇	51
甲基尿素	170
<i>N</i> -甲基吗啡啉	320
对甲基苯醇	54
3-甲基呋喃	432
3-甲基呋喃-2-甲酸	432
3-甲基呋喃-2-甲酸甲酯	431
2-甲基吡啶	444
3-甲基庚烷	13
甲基环戊二烯	391
邻甲基苯甲酰胺	169
对甲基苯甲酰胺	168

邻甲基苯甲酸	105,97	6-甲基硫代嘧啶(甲基硫氧嘧啶)	473
对甲基苯甲酸	104	4-甲基氯代苯汞	401
邻甲基苯甲醛	78	甲基氯苯基二乙氧基硅烷	418
对甲基苯甲醛	82,78,88	4-甲基-2'-羧基二苯甲酮	496
α -甲基苯丙烯酸	490	3-甲基-2-酮-丁二酸二乙酯	498
α -甲基苯丙酸	8,25	2-甲基蒽醌	495
α -甲基苯丙酸酐	82,123	甲基磷酸二异丙酯	146
2-甲基苯并呋喃	431,36	甲硫吩嗪	474
3-甲基苯并呋喃	429	甲酰二丁胺	164
3-甲基苯并呋喃-2-甲酸	429	2-甲酰苯甲酸(2-甲醛苯甲酸、酞醛酸)	110
3-甲基苯并呋喃-2-甲酸乙酯	429	甲酰苯胺	164
2-甲基苯并氧氮唑(2-甲基苯并噁唑) ..	485	甲酰胺	163
2-甲基苯并噻唑	480	丙二腈	186
甲基苯基二乙氧基硅烷	416	丙二酰胺	162
1-甲基-1-苯基-1-丙醇	46	4-丙氧苯基硫脲	483
4-甲基-1-苯基吡唑啉酮-3-(菲尼酮 B)	466	N-丙基苯胺	305
2-甲基-4-苯基-8-硝基喹啉	458	邻丙基苯酚	7
2-甲基-4-苯基-8-氨基喹啉	458	4-丙基-4-庚醇	49
2-甲基氢茛	23	丙基砷酸	407
2-甲基氢茛-1-酮	82	N-丙基邻氨基苯甲酸	305
4-甲基吡啶	472	6-丙基硫氧嘧啶(丙基硫氧嘧啶)	474
2-甲基咪唑	469	丙烷-1,1,2,3-四乙酸四乙酯	503
2-甲基咪唑啉	468	β -丙烯基丁醚	199
甲基砷酸	407	丙烯基尿素	172,153
2-甲基萘-6-亚磺酸钠	250	2-丙烯基苯酚	431
2-甲基萘-6-磺酰氯	252	丙烯腈	181
2-甲基萘-6-磺酸钠	245	α -丙烯基萘	40
2-甲基萘-6-氯化汞	401	丙烯基硫脲	378
α -甲基- α -羟基丁腈	100	丙烯酸丁酯	193
α -甲基- α -羟基丁酸	100	丙烯磺酸钠	241
2-(3'-甲基-6'-羟基苯基氧化偶氮)苯基		丙烯醛缩二乙醇	65
偶氮- β -萘酚	362	丙酮酸	120
甲基腈乙基二氯硅烷	420	戊二腈	180
甲基腈丙基二氯硅烷	418	戊二酸	98
甲基氯苯基二乙氧基硅烷	418	戊二醛	505
6-甲基喹啉	454	季戊四醇	55
2-甲基-5-硝基苄氯	494	仲戊基乙醚	197
4-甲基-2-硝基苯胺	175	2-正戊基甲苯	3
2-甲基-4-硝基苯酚	283	3-正戊基甲苯	4

正戊基苯	4
正戊酸乙酯	137
四乙基锡	410
四丁基锡	410
<i>N,N,N',N'</i> -四甲基乙二胺	321
四甲基乙二醇(喇哪醇)	56
2,2,6,6-四甲醇基环己醇	55,489
四甲醛三嗪	321
四苯肿氯及盐酸盐	409
四苯基铅	410
四苯基锡	411,410
4,5,6,7-四氢吲哚唑	465
1,2,3,4-四氢吡唑	445
1,1,4,4-四氟二甲烯环己烷	491
7,7',8,8'-四氟二甲醌	491
2,2',4,4'-四羟基二苯甲醌	494,87
四磺邻苯二甲酸酐	234,227

六 画

三亚甲氨基乙腈	322
β,β' -亚氨基二丙腈	325
对亚硝基- <i>N</i> -乙基- <i>N</i> -羟乙基苯胺	297
对亚硝基- <i>N,N</i> -二乙基苯胺	296
<i>N</i> -亚硝基二甲胺	290
3-亚硝基丁酮(丁二酮一肟)	286
邻亚硝基甲苯	292
<i>N</i> -亚硝基- <i>N</i> -甲基苯胺	289
1-亚硝基-1-甲基尿素	290
对亚硝基邻甲酚	283
4-亚硝基-2-异丙基-5-甲酚	287
对亚硝基酚	287
1-亚硝基-2-萘酚	287
2-亚硝基-2-硝基-1,3-丙二醇	263,286
亚硝酸戊酯	147
亚硝酸二环己胺	291
亚硫酸二丁酯	142
亚磷酸二乙酯	146
亚磷酸三乙酯	146
安息香	502
过辛酸叔丁酯	157

过苯甲酸	158
过苯甲酸叔丁酯	157
过氧化二异丙苯	157
过氧化二苯甲酰	158
过氧化甲乙酮	159
过氧化环己酮	159
过氧化氢异丙苯	155,101
吡啶	462,28
吡啶酮	496
1,2-杂二硫环己烷	90
达米酮	501

七 画

2-苄氨基吡啶	315
2-苄基吡啶	446
4-苄基吡啶	23,26
苄基钠	391
苄基磺酸钠	241
α -呋喃-2-丁烯-3-酮	430
α -呋喃甲硫醇	368
呋喃-2-甲酸	53
呋喃-2-甲醇	53
反呋喃-2-丙烯酸	429
吡咯-2-甲醛	439
吡啶-2,3-二甲酸	106,110
吡啶-2,6-二甲酸	108
吡啶-4-甲酸(异烟酸)	100
4-吡喃酮-2,6-二甲酸(白屈菜酸)	500
2-吡喃酮-5-甲酸	436
2-吡喃酮-5-甲酸甲酯	435
吲哚-3-乙酸	441
吲哚-3-丁酸	443
吲哚-3-丙酸	442
吲哚-3-甲醛	440
吲哚唑	464
吲哚醌	443
吩嗪	475
吩噻嗪	486
1,8-辛二胺	328,323,324
1-辛烯	40

<i>N</i> -辛基苯胺	314
辛硫醚	369

八 画

1,4-环己二酮	75
1,2-环己二醇	58
1-环己烯基乙腈	492
2-环己烯基氰基乙酸	492
环己酮-2-甲酸乙酯	500
环戊二烯钾	391
环戊酮	78
环戊酮-2-甲酸乙酯	497
环癸酮	29
环氧丙基丙基醚	419
α,β -环氧丙基丙醚三乙氧基硅烷	419
苦杏仁酸	99
苦味酸	278
苯乙腈	180
苯乙酮醛	88,90
苯乙酸	96,120
苯乙酸乙酯	137
邻苯二甲酰亚胺	167
邻苯二甲酰亚胺钾	167
邻苯二甲酰亚氨基苯基邻偶氮对甲酚	362
邻苯二甲酰亚氨基苯基邻氧化偶氮对 甲酚	363
邻苯二甲酰胺	168
邻苯二甲酰胺酸铵	166
邻苯二甲酰氯	124
间苯二甲酰氯	124
对苯二甲醛	70
邻苯二胺	302
对苯二胺	302
邻苯二腈(酞腈)	187
4-苯甲酰吡啶	81
苯甲酰苯胺	164
2-苯甲酰氧基苯乙酮	134
<i>N</i> -苯甲酰氨基乙酸(马尿酸)	163
苯甲酰氯	123

苯甲酸-3,5-二磺酸钠	256,247
苯甲酸酐	121
苯甲醚	196
α -苯丙酮	85
3-苯丙酸	7,25
<i>dl</i> -1-苯丙醇	56
苯亚磺酸	250
苯亚磺酸钠	250
1,2-苯并-3,4-二氢吡唑	445
异苯并呋喃-2-酮(苯酐)	137
4,5-苯并吡唑(吡唑啉)	464
苯并咪唑	470
7,8-苯并喹啉	455
苯并噻唑	479
苯肼	359
苯氨基乙酸	308
3-苯氨基丙腈	325
苯酚-2,4,6-三磺酸	247
苯基二氯化磷	406
4-苯基-3-丁烯-2-酮	488
1-苯基-2-丁烯-1-酮	82
4-苯基丁酸	24
1-苯基-3-甲基-5-吡唑酮	465
苯基丙二酸二乙酯	499
苯基丙基醚	431
3-苯基戊烷	6
3-苯基-2-戊烯	34
3-苯基-3-戊醇	47
1-苯基-3-吡唑啉酮	467
α -苯基吡啶	450,345
γ -苯基吡啶	345
2-苯基吡啶	445
苯基尿素	171,173,153
4-苯基苯甲酸	115
2-苯基苯并- γ -吡喃酮(黄酮)	437
苯基钠	391
苯基砷酸	352
4-苯基氨基尿	171
<i>N</i> -苯基邻氨基苯甲酸	310
4-苯基-8-氨基喹啉	459

苯基羟胺(苯胨)	299
苯基羟基乙腈(扁桃腈)	99
苯基羟基乙酸(苦杏仁酸)	99
苯基硅油	423
2-苯基邻菲咯啉	456
N-苯基硫尿	377
γ -苯基- γ -氨基丙酮酸乙酯	499
4-苯基-8-硝基喹啉	459
苯酐	137
吡啶	472
金刚酸	119
庚烷磺酸钠	240
正庚硫醇	367
2-n-庚基苯酚	24
2-庚酮	73

九 画

柠檬酸三丁酯	128
氟己烷	215
3-氟甲苯	338
4-氟甲苯	338
4-氟苄基溴	77
氟代苯	339
间氟苯甲酰氯	123
3-氟苯甲酸	340, 107
对氟苯甲醛	77
邻氟氯苯	339
4-氟-3-氯苯胺	295
氯化偶氮苯	300
癸二腈	183
癸二酰氯	123
癸二酸单乙酯	141
咪唑	469
咪唑-4,5-二甲酸	469
草酰二胼	63
草酸双(2,4,5-三氯-6-戊氧甲酰)苯酯	134
香草酸	113

十 画

桂皮酸	490
桂皮酸乙酯	489
3,3'-氧二丙腈	189
氧化三苯砷	405
氧化三苯磷	405
N-氧代-2-甲基吡啶	447
N-氧代-3-甲基吡啶	447
N-氧代-2,2,6,6-四甲基吡啶醇	448
N-氧代吡啶	448
N-氧代邻苯二甲酰亚氨基苯-邻偶氮对 甲酚	363
N-氧代烟酰胺	448
N-氧代-4-硝基-3-甲基吡啶	449
3-胺丙基三乙氧基硅烷	419
对氨基-N-乙醇基-N-乙基苯胺	297
对氨基-N,N-二乙基苯胺	296
对氨基-N,N-二乙基苯胺硫酸盐 (T.S.S.)	296
2-氨基-4,5-二甲基噻唑	481
氨基二硫代甲酸铵	484
4-氨基甲苯-3-磺酸	248
8-氨基-2-甲基-4-苯基喹啉	298
8-氨基-2-甲基喹啉	457, 298
2-氨基-4-甲基噻唑	481
氨基甲酸丁酯	152
2-氨基-6-丙氧基苯并噻唑	483
3-氨基吡啶	328
邻氨基苯甲醚	303
邻氨基苯甲酸	327
间氨基苯甲酸	303
对氨基苯甲酸	107, 175
邻氨基苯甲酸乙酯	131
2-氨基苯并噻唑	482
2-氨基苯氧化偶氮对甲酚	363, 178
N-氨基苯基-邻苯二甲酰亚胺	362, 332
邻氨基苯基砷酸	409
对氨基苯基砷酸	408
8-氨基-4-苯基喹啉	298

2-氨基-4-苯基噻唑	481
邻氨基苯磺酰	249
邻氨基酚	302
2-氨基联苯	302
4-氨基联苯	295, 298
2-氨基-5-溴苯并噻唑	483
2-氨基噻唑	480
2-氨基-5-磺基苯甲酸	249
砷乙酸钠	407
异烟酰氯盐酸盐	81, 123
异烟酸(吡啶-4-甲酸)	100
烟酸(吡啶-3-甲酸)	106

十 一 画

1-萘乙腈	97, 181
α -萘乙酮	85
β -萘乙酮	85
1-萘乙酸	97
2-萘乙酸	115, 120
1,5-萘二硫酚	383
2,6-萘二磺酸钠	245
2,7-萘二磺酸钠	245
1-萘腈	182
2-萘腈	358
2-萘甲酸	115
α -萘甲醛	77
β -萘甲醛	87
1-萘胍盐酸盐	361
1-萘胺	294
1-萘酚-2,4,7-三磺酸	278, 247
1-萘基羟胺	299
1-萘基硫脲	377
1,4-萘醌	109, 507
菲尼酮	467
1,10-菲咯啉	456
菲醌	109
偶砷乙酸	409
偶氮苯	300
偶氮氧化偶氮 B.N.	362
N-羟乙基苯胺	317

羟基乙腈	186
羟基乙酸丁酯	129
羟基乙酸甲酯	129
4-羟基二苯胺	313
2-羟基-4-甲基喹啉	453
3-羟基四氢呋喃	433
2-羟甲基基环己酮	464
4-羟基-3-甲氧基苯乙胺	297
4-羟基-3-甲氧基苯甲酸(香草酸)	113
4-羟基-4-甲基戊-2-酮	488
2-羟基丙烷磺酸钠	201, 242
2-羟基丙腈	66
羟基丙酮	42
5-羟基-4-辛酮	57
邻羟基苯乙酮	83
间羟基苯乙酮	334
对羟基苯乙酮	83
间羟基苯甲酸	255
对羟基苯甲酸	116, 255
对羟基苯甲酸乙酯	128
邻羟基苯丙酮	84
对羟基苯丙酮	84
对羟基苯胍盐酸盐	361
对羟基苯基砷酸	408
6-羟基烟酸	435
2-羟基-3-萘甲酰苯胺	166
β -羟基- β' -氰基二乙硫醚	370
4-羟基联苯	257
邻羟基氯化苯汞	400
对羟基氯化苯汞	400
酞腈(邻苯二腈)	187
酞醛酸	110
黄酮	437
盐酸氮芥	211

十 二 画

联环己烷-1,1'-二腈	344
2,2'-联苯二甲酸	346
联苯-4-甲酸	115
联苯-4-磺酸钠	257, 245

1,1'-联萘-2,2'-二甲醚	196	对硝基苯肼	360
2,2'-联萘酚	505	邻硝基苯胺	273,174
2,2'-联喹啉	461,507	对硝基苯胺	273,174
2,2'-联喹啉-4,4'-二甲酸	460	1-硝基苯基-3-甲基吡唑-5-酮	465
2-硝基- <i>N,N</i> -二甲基苯胺	310	邻硝基苯基砷酸	353
2-硝基二苯胺	309	间硝基苯基砷酸	353
5-硝基水杨酸	276	邻硝基苯硫基氯	254
间硝基甲苯	355	邻硝基苯磺酰氯	254
邻硝基对甲基苯胺	272	间硝基苯磺酸	246
间硝基对甲基苯胺	271	4-硝基咪唑	284
1-硝基-2-甲基萘	268	对硝基氟代苯	269
4-硝基-2-甲酚	274	1-硝基-2(对羟基间甲氧基)苯乙烯	55
6-硝基-2-甲酚	274	邻硝基苯腈	357
1-硝基-2-甲基萘	268	6-硝基喹啉	455
5-硝基-2-甲基喹啉	453	8-硝基喹啉	455
8-硝基-2-甲基喹啉	453	5-硝基喹哪啶	453
硝基甲烷	261	8-硝基喹哪啶	453
2-硝基-1,3-丙二醇	263,55	2-硝基联苯	268
1-硝基丙烷	262	3-硝基联苯	345
1-硝基辛烷	262	4-硝基联苯	268
4-硝基苄基- γ -吡啶	267	邻硝基酚	275
对硝基苄氯	267	对硝基酚	275
4-硝基苄溴	224	邻硝基氯苯	269
4-硝基苄醇	43	对硝基氯苯	269
4-硝基苯乙腈	267	6-硝基蔡芦醛	276
邻硝基苯乙酮	76,280	硫代乙酰胺	373
间硝基苯乙酮	280	硫代乙酰苯胺	374
对硝基苯乙酮	66	硫代乙酸	374
1-硝基苯-3,3-二甲基三氮烯	345	硫代乙醇酸	368
3-硝基邻苯二甲酸	282	3,3'-硫代二丙腈	188,370
4-硝基邻苯二甲酸	282	3,3'-硫代二丙酸二甲酯	370
邻硝基苯甲酰丙二酸二乙酯	76	硫代二苯甲酮	375
间硝基苯甲酸	281,116	硫代水杨酸	341
间硝基苯甲酸甲酯	283	双硫代水杨酸	341
邻硝基苯甲醛	68	硫代卡巴肼	380
间硝基苯甲醛	279	硫代光气	387
对硝基苯甲醛	67	硫代苹果酸	371
6-硝基苯并咪唑	284	(三)硫代苯乙酮	375
6-硝基苯并咪唑硝酸盐	284,468	硫代苯甲酸	374
6-硝基苯并噻唑	284	硫氰酸甲酯	239

硫氰酸异丙酯	148	3-氯丙醇	204
异硫氰酸丙烯酸	148	3-氯-2-丙醇	204
异硫氰酸苯酯	149	β -氯丙醛缩二乙醇	64
异硫氰酸-1-萘酯	149	1-氯亚甲基萘	97,181
异硫氰酸-4-氯苯酯	150	9-氯吡啶	462
硫氰酸-4-溴苄酯	148	对氯苄基二氯	70
2-巯基-4-甲基-5- β -乙酰氧乙基噻唑	484	氯代环己烷	204
2-巯基苯并咪唑	382	间氯苯乙酮	334
2-巯基苯并噻唑	485	氯代苯二甲酸酐	233
2-巯基苯胺	384	邻氯苯甲酸	349
琥珀酰亚胺	167	对氯苯甲醛	70
琥珀酰氯	95	β -氯代苯丙酮(β -氯丙酰苯)	81
琥珀酸酐	121	3-氯苯氨基丙腈	325
氯乙酰胺	162	邻氯苯腈	184
γ -氰基丁酸	182	对氯苯磺酰氯	251,246
ω -氰基壬酸	183	3-氯-4-氟苯胺	295
2-氰基戊二酸二乙酯	503	3-氯-4-氟硝基苯	233
2-氰基吡啶	182	β -氯- β' -羟基乙醚	200
邻氟基苄氯	223	4-氯酚	231
对氟基苄氯	223	1-氯代萘	227,351
邻氟基苄溴	223	4-氯联苯	344
对氟基苄溴	224	6-氯喹啉	455
氰酸钾	172	8-氯喹啉	455
氯代乙基汞	398	3-氯-6-硝基苯甲醛	279,270
氯乙酰胺	162	2-氯-5-硝基苯胺	271
氯乙酸	217	3-氯-4-硝基苯胺	274
氯乙醛缩二乙醇	480	3-氯-6-硝基苯胺	274
2-氯丁烷	203	4-氯-2-硝基酚	275
氯代异丁烯	214	1-氯蒽醌	235
氯代叔丁烷	204	2-氯蒽醌	496
4-氯-1-丁醇	205	4-氯-2'-羧基二苯甲酮	496
1-氯代十二烷	210	2-氯噻啶	471
1-氯代十八烷	204	氯磺酸	252
1-氯-3-苯甲基咪唑	307	富马腈(反-2-丁烯-1,2-二腈)	186
2-氯甲基庚烷	211	鲁必安酸	372
氯甲酸丙酯	135		
2-氯丙烷	203		
3-氯丙腈	188		
氯丙酮	60		
β -氯丙酰氯	82,123		

十 三 画

蒽酮	496
蒽醌-2,6-二磺酸钠	247
蒽醌-2,7-二磺酸钠	247

葱醌-1,5-二磺酸钠	235
葱醌-1,8-二磺酸钾	235
葱醌-1-磺酸钾	248
溴乙腈	186
溴乙酰胺	161
溴乙酸乙酯	130
溴乙醛缩二乙醇	480
溴代丁二酸	95
溴代丁二酸酰氯	95
溴丁烷	206
溴并丁烷	208
3-溴丁腈	213
3-溴丁酮	220, 61
3-溴丁酸	218
1-溴十六烷	209
2-溴己酸	217
2-溴甲苯	335, 225
3-溴甲苯	354
4-溴甲苯	351, 225
溴丙烷	206
溴丙烯	207
3-溴丙腈	188
溴丙酮	219
溴苄	221
对溴苄胺及盐酸盐	177
4-溴苄基二溴	71
4-溴苄基溴	222
对溴苄腈(对溴苯腈)	357
溴苯	225
α -溴代苯乙酮	219, 60
对溴苯乙酮	85
邻溴苯甲酸	349, 106
对溴苯甲酸	350, 105, 106
对溴苯甲醛	71, 90
4-溴苯胺	230
4-溴-2-庚烯	216
2-溴-4-氟-苄溴	222
4-溴氟苯	226
5-溴-2-氨基苯甲酸	230, 175
5-溴-2-氨基苯并噻唑	483

2-溴-4-硝基甲苯	232
4-溴氟苯	226
碘化-N-乙基-2-甲基苯并噻唑	485
碘乙醇	215
碘甲烷	209
碘苯	225, 227
间碘苯甲酸	356
对碘苯酚	336
间碘硝基苯	337
2-碘塞吩	476
2-酮-环己基乙酮酸乙酯	500
2-酮-环己基甲酸乙酯	500

十 四 画

碳酸乙二酯	135
碳酸二丙酯	135
碳酸丙烯酯(碳酸-1,2-丙二醇酯)	135
聚乙二醇	201
聚乙二酸乙二醇酯	139
聚己二酸乙二醇酯	139

十 六 画

2-磺基十六酸	242
5-磺酸水杨酸	244
2-磺基-4-甲基苯亚磺酸	343
噻吩-3-甲酸	478, 114
噻吩-2-甲醛	477
噻吩-3-甲醛	477
靛红(吡啶酮)	443
阔马酸甲酯	435

十 七 画

磷酸二乙酯	144
磷酸二丁酯	145
磷酸单丁酯	145
磷酸单苯酯	144
磷酸单苯酯二钠	143
磷酸单-1-萘酯	143
磷酸单-1-萘酯二钠	143