

曼尼希反应 和 曼尼希碱化学

万道正 编著

科学出版社

曼尼希反应 和曼尼希碱化学

万道正 编著

科学出版社

1986

内 容 简 介

本书详细介绍了在有机合成化学上占有重要位置的曼尼希反应的发展史、应用范围、反应理论、各种类型的曼尼希反应以及曼尼希碱的化学性质和用其合成的一系列具有各种应用价值的新型有机化合物,如医药、生物碱、炸药、固体氧化剂、处理污水的絮凝剂、防腐剂、硫化促进剂、除锈剂、活性染料及合成香料等。

本书可供从事有机合成的工作人员、高等院校教师、高年级学生及研究生参考,也是从事医药及火炸药合成工作者必备的参考书。

曼尼希反应和曼尼希碱化学

万道正 编著

责任编辑 刘培文

科学出版社出版

北京朝阳门内大街 137 号

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1986年6月第一版 开本:787×1092 1/32

1986年6月第一次印刷 印张:14 5/8

印数:0001—2,300 字数:331,000

统一书号:13031·3182

本社书号:4413·13—4

定价: 3.40 元

目 录

绪论	1
一、曼尼希反应发展的历史和现状	2
二、曼尼希碱的应用范围	6
第一章 曼尼希反应的理论	17
§ 1-1 曼尼希反应的一般描述	17
§ 1-2 曼尼希反应的中间体	18
§ 1-3 N-羟甲基胺稳定性研究	25
§ 1-4 曼尼希反应机理的证明	28
1-4-1 动力学研究方法	28
1-4-2 四乙酸铅断裂 N-叔胺基醇法	42
1-4-3 用曼尼希碱的解离反应——曼尼希反应的逆反 应来证明曼尼希反应机理	56
1-4-4 用极谱还原法直接观察曼尼希反应的中间体	62
§ 1-5 多硝基烷曼尼希反应中的酸碱组分的选择	63
§ 1-6 新曼尼希反应试剂	69
1-6-1 三氟醋酸二甲基(亚甲基)铵盐	69
1-6-2 $\text{CH}_2=\text{NMe}_2\text{Cl}^-$ (57)	71
§ 1-7 N-H 酸曼尼希反应机理	75
§ 1-8 曼尼希反应的固体催化剂	76
§ 1-9 曼尼希反应的操作原则	77
1-9-1 反应介质的选择	78
1-9-2 酸对反应过程的影响	82
第二章 含羰基 C-H 酸的曼尼希反应	85
§ 2-1 链酮作酸组分的曼尼希反应	85

2-1-1	与仲胺的反应	85
2-1-2	与伯胺的反应	88
2-1-3	与NH ₃ 的反应	89
2-1-4	不对称烷基酮反应的定向性	90
2-1-5	芳香基取代的酮组分的曼尼希反应	95
§ 2-2	烷基芳基酮的曼尼希反应	97
§ 2-3	环酮的曼尼希反应	114
2-3-1	脂环酮	114
2-3-2	杂环酮	126
§ 2-4	醛作酸组分的曼尼希反应	134
2-4-1	与仲胺的反应	135
2-4-2	与伯胺的反应	138
§ 2-5	羧酸及其衍生物的曼尼希反应	140
2-5-1	单羧酸	140
2-5-2	多羧酸	145
第三章	含 π 键的烃类作酸组分的曼尼希反应	152
§ 3-1	酚的曼尼希反应	153
§ 3-2	芳胺作酸组分的曼尼希反应	179
§ 3-3	芳烃作酸组分的曼尼希反应	181
§ 3-4	氧化吡啶及其他芳环作酸组分的曼尼希 反应	182
§ 3-5	炔烃与烯烃的曼尼希反应	193
3-5-1	脂肪炔烃的曼尼希反应	195
3-5-2	芳香基取代炔烃的曼尼希反应	197
3-5-3	脂环基取代炔烃的曼尼希反应	206
3-5-4	杂环取代炔烃作酸组分的曼尼希反应	212
3-5-5	烯烃的曼尼希反应	214
§ 3-6	腈和氰氢酸作酸组分的曼尼希反应	215
第四章	硝基烷烃及芳烃作酸组分的曼尼希反应	217

§ 4-1 三硝基甲烷的曼尼希反应	217
4-1-1 三硝基甲烷概述	217
4-1-2 硝仿与甲醛及脂肪伯胺的反应	219
4-1-3 硝仿与甲醛及 NH_3 的反应	220
4-1-4 硝仿与酰胺类的曼尼希反应	222
4-1-5 硝仿与胺基乙醇的反应	226
4-1-6 硝仿与杂环胺的曼尼希反应	229
§ 4-2 含酸性氢的偕二硝基化合物作酸组分的 曼尼希反应	232
4-2-1 含酸性氢的偕二硝基化合物的制备方法	232
4-2-2 二硝基乙腈的曼尼希反应	237
4-2-3 2, 2-二硝基-丙二醇-1,3 的曼尼希反应	239
§ 4-3 单硝基烷及芳香烃硝基化合物的曼尼希反 应	244
4-3-1 单硝基烷烃作曼尼希反应的酸组分	244
4-3-2 芳香族硝基化合物作酸组分的曼尼希反应	248
第五章 N-氮甲基化反应及其他酸组分的曼尼希反 应	276
§ 5-1 胺的氮甲基化反应	276
§ 5-2 伯硝胺作酸组分的曼尼希反应	278
5-2-1 亚甲基二硝胺的曼尼希反应	278
5-2-2 乙二硝胺的曼尼希反应	280
5-2-3 四硝氨基乙烷的曼尼希反应	283
§ 5-3 在曼尼希反应中的“两性组分”	284
5-3-1 硝基胍的曼尼希反应	285
5-3-2 尿素及其衍生物的曼尼希反应	287
5-3-3 胍的曼尼希反应	289
§ 5-4 在曼尼希反应中的“多功能组分”	290
5-4-1 多功能酸组分	290

5-4-2	含醛基及胺基的多功能组分	293
5-4-3	含醛基及活性氢的多功能组分	293
§ 5-5	酰胺作酸组分的曼尼希反应	293
5-5-1	概述	293
5-5-2	甲酰胺作酸组分	299
5-5-3	硫酰胺的氮甲基化反应	304
5-5-4	磺酰胺的氮甲基化反应	306
§ 5-6	N-杂环化合物的 N-氮甲基化反应	306
§ 5-7	氧肟酸作酸组分的曼尼希反应	323
§ 5-8	其他类型的曼尼希反应	323
5-8-1	非醛类的醛组分的曼尼希反应	323
5-8-2	砒的曼尼希反应	328
5-8-3	S—H 酸的曼尼希反应	332
5-8-4	亚磺酸的曼尼希反应	338
5-8-5	Se—H 酸的曼尼希反应	339
5-8-6	P—H 酸的曼尼希反应	340
第六章	曼尼希碱化学	343
§ 6-1	曼尼希碱的脱氮甲基反应	343
§ 6-2	曼尼希碱的脱胺反应	347
6-2-1	胺交换反应	347
6-2-2	由曼尼希碱脱胺制烯烃	352
6-2-3	曼尼希碱的脱胺反应机理	360
6-2-4	曼尼希碱的热诱发 Michael 加成反应	361
§ 6-3	曼尼希碱的取代反应	367
6-3-1	取代氨基	367
6-3-2	仲曼尼希碱 $\left[\text{>N-H} \right]$ 中取代 H 的反应	386
§ 6-4	曼尼希碱的还原反应	389
§ 6-5	曼尼希碱与有机金属化合物的反应	397
§ 6-6	曼尼希碱的成环反应	403

6-6-1	A方式关环	403
6-6-2	B方式关环	404
6-6-3	C方式关环	406
6-6-4	D方式关环	412
§ 6-7	曼尼希碱的其他反应	422
§ 6-8	曼尼希碱的立体化学	426
参考文献	430

前 言

本书来源于 1978 年在兰州近代化学研究所学术年会上所作的报告, 后曾编成讲义交流, 现为满足需要, 又在原来的基础上经进一步充实、修改而写成。

本书着重总结了六十年代以后国内外学者对曼尼希反应研究的最新成果, 并较详细地介绍了用曼尼希反应合成多硝基化合物的研究结果, 对曼尼希反应理论的叙述力求深入、详尽。

在本书的写作过程中始终得到周发岐教授和陈博仁副教授的关怀、鼓励和支持, 他们看了初稿, 对其内容提出了很多宝贵的修改意见, 并提供了有价值的参考资料; 钱沁同志协助作者查阅了大量文献; 张明南、于永忠教授, 李文杰、董海山和许怀瑜副教授对本书写作给予了热情的鼓励和支持, 作者在此一并表示衷心的感谢。

虽然作者已作了很大努力, 但因知识和经验有限, 错误之处恐难避免, 恳望读者不吝批评指正。

万道正

1983 年, 兰州

绪 论

在现代化学的五大分支即合成、反应、分析化学、结构与性能的关系和量子化学中，合成化学处于重要的地位。由于合成化学的发展，新物质层出不穷，需要准确而迅速地确定其结构、研究其性能、总结其规律，从而也推动了其他分支学科的迅速发展。

现代合成化学家，特别是有机合成化学家，对科学的进步及生产的发展起着重要的推动作用。

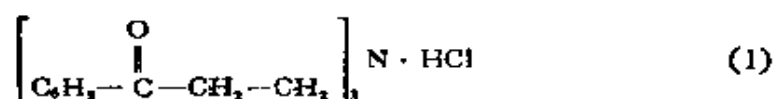
有机合成工作者借助于各种有机反应合成出了当今世界上成千上万种绚丽多彩的有机化合物。有机反应在人类生活中已经占据了极为重要的位置。医药、染料、生物碱、炸药、火药、推进剂、高分子材料等等无一不是与一定类型的有机反应相关联的。本书将专门总结和讨论在有机合成化学中占有重要位置的曼尼希反应。通过深入讨论这个有机反应来帮助读者掌握从事有机合成工作的思想方法和工作方法，了解一类新物质从无到有的全过程。

曼尼希反应 (Die Mannich Reaktion) 亦称胺甲基化反应 (aminomethylation)，是从本世纪初逐步发展起来的一个重要有机反应。它是以德国化学家 Carl Ulrich Franz Mannich (简称 C. Mannich, 1877—1947) 的名字而命名的。由于此反应在医药和生物碱的合成中有着广泛的应用价值，因而引起了合成化学家的极大重视，研究论文竞相发表，新化合物大量涌现，反应机理方面的探讨文章也应需而生。曼尼希反应在美国化学文摘中占据重要位置和相当的篇幅。

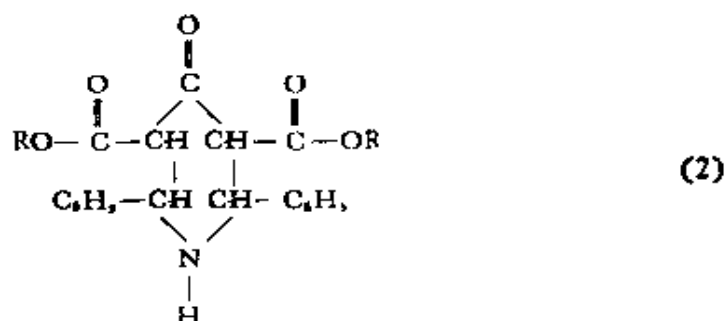
1959年德国化学家 Benno Reicher 总结了1958年以前的工作，出版了一本专著——“Die Mannich Reaktion”。该书偏重于总结在医药与生物碱方面的合成工作，但对于以多硝基烷烃和多硝基伯胺作为酸组分的曼尼希反应则未曾涉及，同时对反应机理的叙述亦尚欠详尽。1958年以后，曼尼希反应又有了新的进展，特别是六十年代以来，该反应在炸药及推进剂的合成中的应用，合成出了数目繁多、性能优良的多硝基化合物，突破了炸药制造中仅用硝化反应的陈规，发展成了炸药合成化学这一分支学科，曼尼希反应则在其中起了重要的作用。迄今为止，我国尚未出版过关于曼尼希反应的专门著作，因此，作者认为有必要对此反应，特别是1958年以后的工作，作一总结，写成此书，以供参考。

一、曼尼希反应发展的历史和现状

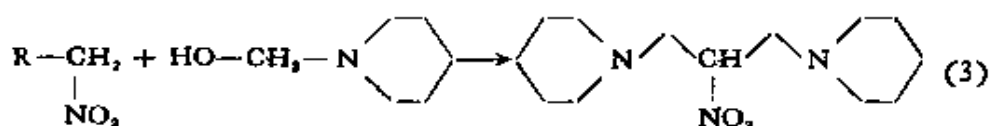
曼尼希是从1917年开始系统研究胺甲基化这一反应的，发现了它的普遍意义。然而早在1895年就有人发现了酚作为酸组分的曼尼希碱，并取得了专利权^[1]。1903年 Van Marle 和 B. Tollens^[2] 发现了乙酰苯、甲醛和氯化铵的反应。Schäper 和 B. Tollens 对反应产物的结构进行了解释。用下列分子式表示之：



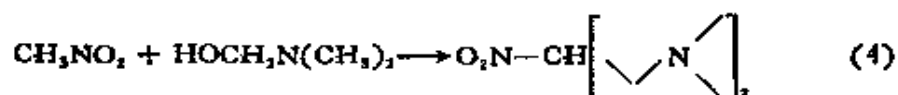
在这以后，Petrenko-Krischenko 及其同事们^[3]发现了哌啶酮衍生物的制备方法。他们用丙酮二羧酸酯和苯甲醛及氯化铵进行缩合，生成了通式为(2)的六元环化合物：



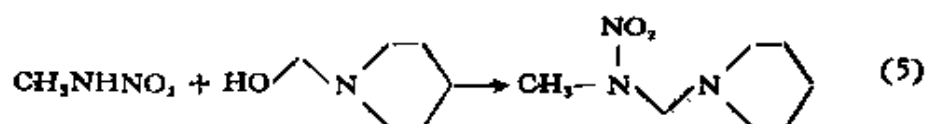
与此同时，还知道了一些酸性脂肪族硝基化合物及 N-H 酸化合物的反应^[4-6]。例如，L. Henry 首先实现了硝基烷与 N-羟甲基哌啶的曼尼希反应：



1905 年 Duden 等人也实现了硝基烷作酸组分的曼尼希反应：



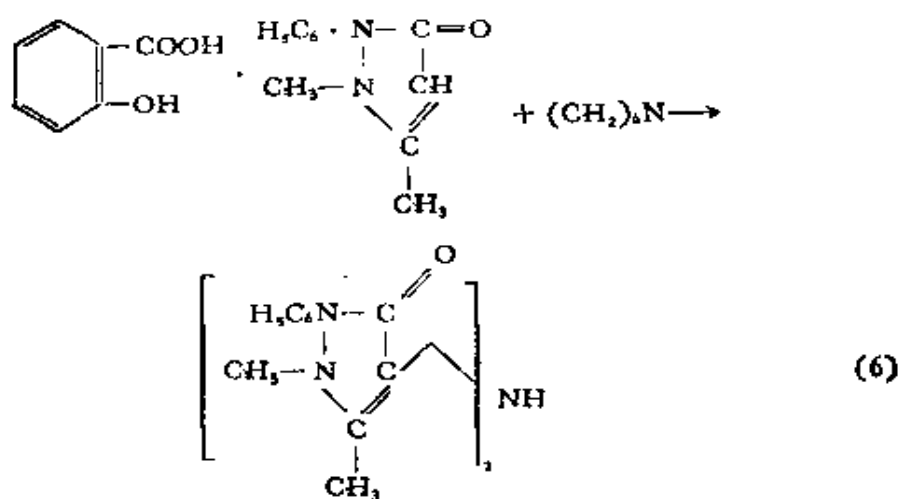
1910 年 Franchimont 首先发表了伯硝胺作酸组分的曼尼希反应^[7]：



在此期间曼尼希也多次制备了二甲胺基丁酮及其衍生物^[8-9]。

虽然有上述材料的发表，但当时还没有一个作者能够了解他自己的工作所具有的普遍意义。

1912 年曼尼希发现^[9]，沙利比啉 (Salipyrin) 与乌洛托品 (Hexamethylen tetramine) 在水溶液中生成了一种难溶于水的沉淀。此产物的结构在同一年得到了解释，这就促使曼尼希对一些 C-H 酸物质、甲醛及胺之间反应进行了详尽的研究。



1917年曼尼希发现胺类盐酸盐、甲醛与C-H酸化合物、特别是与酮的反应,不仅能够制备酮碱,而且,适当选择反应组分,还能制备出类似生物碱特性的物质。

从1917年开始,曼尼希学派发表了大量的研究报告,特别是对脂肪酮类、脂肪芳香酮及脂环酮作为酸组分的反应进行了详细的研究,取得了很大的成就,奠定了曼尼希反应的基础。

五十年代,很多化学工作者对曼尼希反应机理进行了探讨,其中比较有代表性的是 H. Hellmann 等人的工作^[10-14]。

从五十年代开始,到六十年代发展到高潮的以多硝基烷烃(如三硝基甲烷)及多硝基伯胺(如亚甲基二硝胺等)为酸组分的曼尼希反应,合成出了一系列性能优良的新型炸药和高能推进剂。

七十年代,曼尼希反应又有了新的进展,例如,1976年孟斯特大学(Orleanst)有机化学系 Günther Kinact 和 Lutz-Tietze F. 等人发现了曼尼希反应的一种新的中间体,即 N,N-

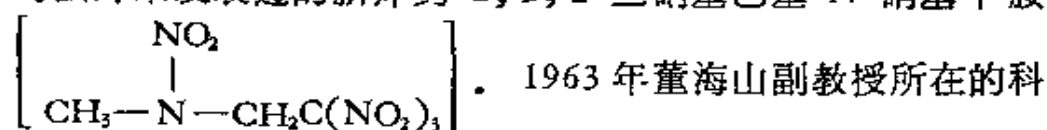
二甲基-亚甲基氯化铵: $\text{CH}_2=\text{N}^{\oplus} \begin{array}{l} \text{---} \text{CH}_3 \\ \text{---} \text{CH}_3 \end{array} \cdot \text{Cl}^-$ 。它具有很

• • •

强的反应能力，使很多在通常条件下难于进行的反应得以顺利进行。与此同时还发现了很多乙炔的胺甲基化反应的固体催化剂。中国科学院药物研究所嵇汝运等人利用这一反应合成了一些新的药物。

1962年，我们开始了以硝仿 $[\text{HC}(\text{NO}_2)_3]$ 为酸组分的曼尼希反应的研究，后来又深入研究了硝基胍、脲素的曼尼希反应。

例如，1962年初周发岐教授和陈博仁副教授所在的科研小组利用甲胺、 CH_2O 与硝仿进行的曼尼希反应，合成出了当时国外未发表过的新炸药-2, 2, 2-三硝基乙基-N-硝基甲胺



1963年董海山副教授所在的科研小组研究了此化合物的生成机理，发现N-羟甲基甲胺可以在60%以上强 HNO_3 介质中稳定地存在，并相应地提高了曼尼希碱的产率。从而建立了在强酸介质中进行曼尼希反应的新方法^[5]。而在此之前国外学者都是用所谓“当量酸”进行催化的。利用强酸而不是一般有机溶剂或水作为曼尼希反应介质，可以通用于氨及伯胺作碱组分、硝仿作酸组分的曼尼希反应之中。若在曼尼希反应过程中，向酸介质中加入亚硝酸钠溶液，则生成的曼尼希碱立即转变为相应的亚硝基化合物，从而提高了不稳定曼尼希碱的产率。这是董海山小组对曼尼希反应的新贡献^[39]。

1970—1978年，于永忠教授领导的科研小组首先研究了以硝基胍及其衍生物作为酸组分的曼尼希反应，并合成了具有三种不同类型活泼氢的中间体2, 2-二硝基乙基硝基胍，以其为基础又合成出了一些新型氮杂环化合物。

六十年代以来，曼尼希反应研究的两个重要特点是：

(1) 用现代分析工具进一步阐明曼尼希反应机理。

(2) 扩大曼尼希反应及曼尼希碱的应用范围及研究范围。

根据不完全统计,本书参考的1962—1980年国外发表的425篇文献,主要来自苏、美、德、日、英、法等科学技术发达国家。其分配比例如表1所示:

表 1

国 别	文献篇数	占文献总数, %
苏 联	116	27
美 国	73	17
西 德	64	15
日 本	30	7
英 国	28	6
法 国	20	4.7
印 度	15	3.5
波 兰	15	3.5

由此可见,曼尼希反应的研究与合成技术的进步是密切相关的。

迄今为止,关于曼尼希反应综述性评论书刊有:

Blicke, F. F., "Organic Reactions", Vol 1, 1942, 303—341.

Karbe, H., *Arch. Pharm.*, **283**, 38 (1950).

Reichert, B., "Die Mannich Reaktion", Springer-Verlag, Berlin, Ger (1959).

Hellmann, H., Opitz, G., " α -Aminoalkylierung", Verlag Chemie, Weinheim, Ger. (1960).

嵇汝运,化学通报 1958 合订本(1—12), 271—280.

Thompson, B. B., *J. Pharm. Sci.*, **57**, 715 (1968).

Maurilio TRAMONTINI, "Advances in the Chemistry of Mannich Bases": *Synthesis*, **1973**, 703—775.

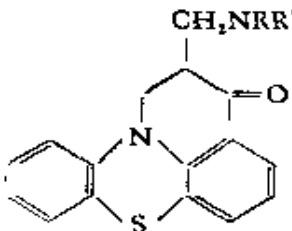
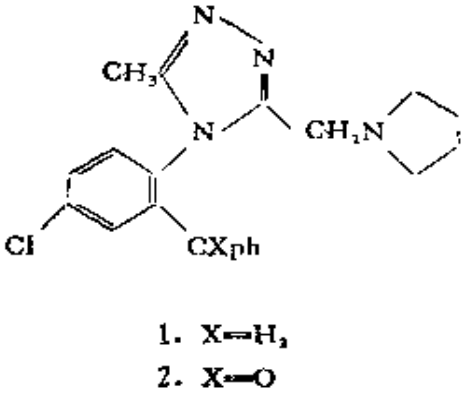
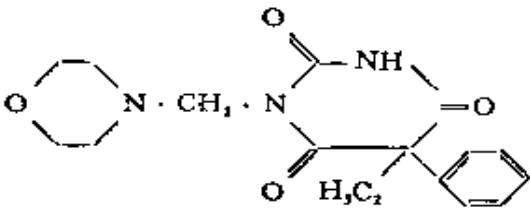
二、曼尼希碱的应用范围

曼尼希碱及其衍生物最初是作为药物而得到应用的。因

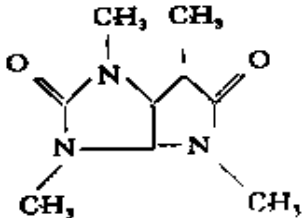
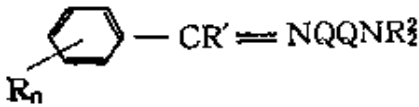
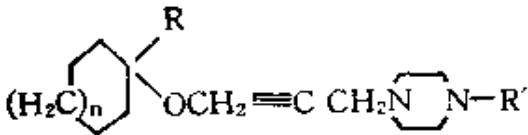
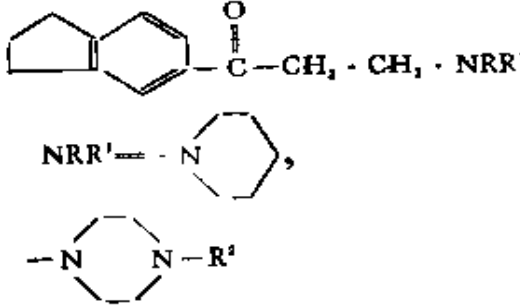
此曼尼希反应是伴随着人工合成药物的发展而发展的，同时又对医药合成以巨大的推动。但随着时间的推移，曼尼希反应的应用已经远远越出了它最初的工作范围。1960年以后，曼尼希反应的应用也引起美国、西德、日本、苏联等国家学者的重视。该反应几乎深入到了人类生活资料生产的各个领域。由于很多作者在发表其论文时往往不泄露其工作的真正目的，因而，下面总结的应用范围还只是部分材料的综合。

(一) 医药方面

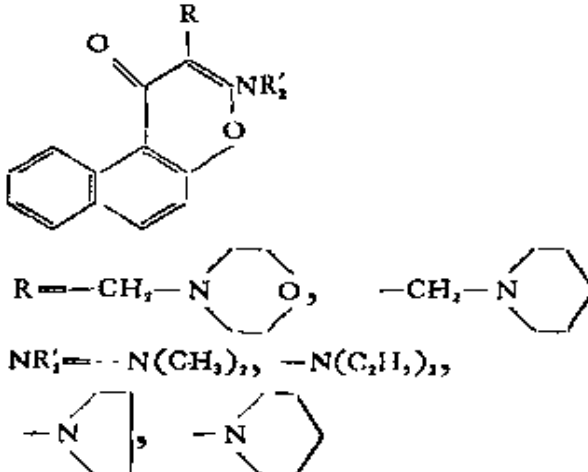
镇静止痛药

分子结构	用途	参考文献
	止痛镇静	16
 <p>1. X=H, 2. X=O</p>	1, 2 具有镇静、安神和抗尼古丁效能	17
	抗惊厥试剂， E.D. ₅₀ = ~ 50 毫克/公斤	18

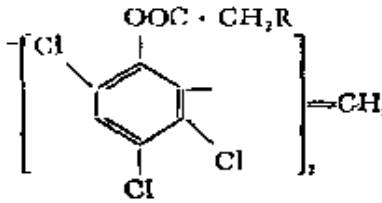
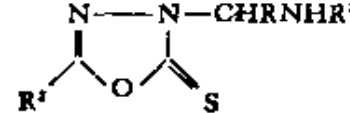

续表

分子结构	用途	参考文献
	临床试验表明, 可治疗忧虑, 神经衰弱和语言错乱等神经失常症	19
 <p> $R_n = H, Cl, CH_3, NO_2,$ $2,4\text{-二硝基}, OH,$ $3,4\text{-}(OH)_2,$ $R' = H, CH_3,$ $R^2 = C_2H_5,$ $NR_2 = \text{O} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \end{array}$ $Q = (CH_2)_3, (CH_2)_4$ </p>	具有止痛作用	20
	具有抗痉挛作用	21
 <p> $NRR' = \text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \end{array},$ $\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \end{array} - R^1$ </p>	镇静剂	22

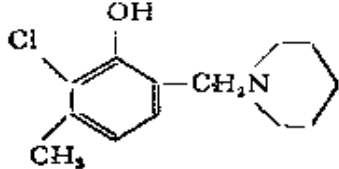

续表

分子结构	用途	参考文献
	止痛及抗惊厥药	23

杀菌剂

 <p>R = HOC₆H₄NH·CH₂-, CH₃OC₆H₄NH·CH₂-, HONHCH₂-, HO(CH₂)₂NHCH₂-, [HO(CH₂)₂]₂·NCH₂-</p>	具有抗菌作用	24
 <p>R = CH₃, R¹ =  R² = 邻-HOC₆H₄-</p>	具有杀菌作用	25

续表

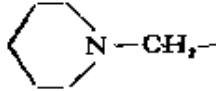
分子结构	用途	参考文献
$R'OOC \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NHCH}(\text{R}) \cdot \text{C}_6\text{H}_3(\text{OH}) \cdot \text{N}$ <p> $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_4 - \text{NO}_2$ (间), $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ (对), $\text{C}_6\text{H}_4(\text{OCH}_3)\text{OH}$ (3, 4), $\text{C}_6\text{H}_2\text{Br}(\text{OCH}_3)\text{OH}$ (3, 4, 5), 2-咪喃基 $\text{R}' = \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7,$ C_4H_9 </p>	可能的杀菌及杀真菌剂	26
	具有抗组织胺和支气管扩张，用于处理气喘症	27
$RCH_2CH_2C(=O) \cdot \text{C}_6\text{H}_3(\text{N}, \text{S}) \cdot \text{C}_6\text{H}_4\text{R}' \cdot \text{HCl}$ <p style="text-align: center;">↓ NaBH₄</p> $RCH_2CH_2CH(OH) \cdot \text{C}_6\text{H}_3(\text{N}, \text{S}) \cdot \text{C}_6\text{H}_4\text{R}'$ <p> $\text{R} = (\text{CH}_3)_2\text{N}-,$  $\text{R}' = 2-\text{Cl}, 4-\text{Cl}, 4-\text{OCH}_3$ </p>	抗疟药	28
水肿抑制药		
$R - \underset{\text{O}}{\underset{ }{\text{C}}} - \text{N}(\text{OH})\text{CH}_2 - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{X}$	对老鼠爪的水肿的延缓效率可达22.2—55%	29

降压药

续表

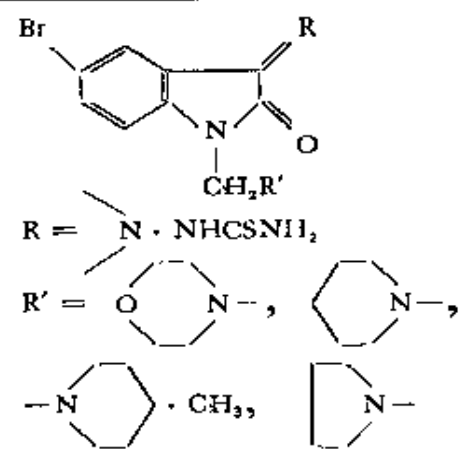

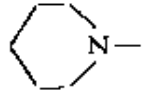
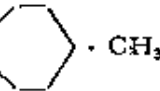
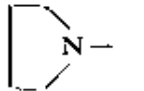
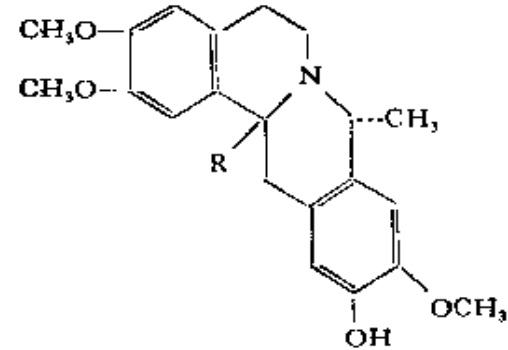
分子结构	用途	参考文献
$R-N \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} N-(CH_2)_n-N \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \text{O} \\ \text{N} \end{array} \begin{array}{c} \text{+} \\ \text{-} \end{array} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} NR'$ <p>R = 2-咪唑基, 2-吡啶基 R' = H n = 0</p>	<p>用过度紧张的狗进行试验, 当口服或静注0.5-5毫克/公斤, 可降低动脉血压20-60毫米汞柱</p>	<p>30</p>

抗肿瘤药

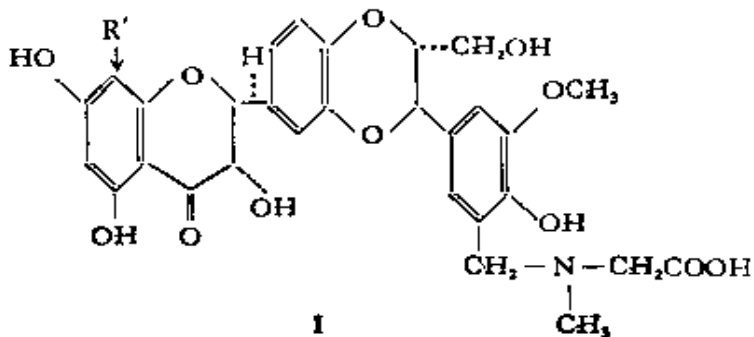
$RC \equiv C \cdot CH_2O \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} R^1 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ CH=CR^2NO_2 \end{array}$ <p>R = $(C_2H_5)_2NCH_2-$</p>  <p>R' = H, Br R² = H, CH₃</p>	<p>抗肿瘤药</p>	<p>31</p>
$Z \cdot \overset{\text{O}}{\parallel}{C} \cdot CHR \cdot CH_2N[(CH_2)_2Cl]_2 \cdot HCl$ <p>Z = 3-$\overset{\text{O}}{\parallel}{C} \cdot NHC_6H_5$, 4-$C_6H_4OC_6H_5 \dots$</p> <p>R = H, CH₃</p>	<p>可能用于防止肿瘤的生长</p>	<p>32</p>

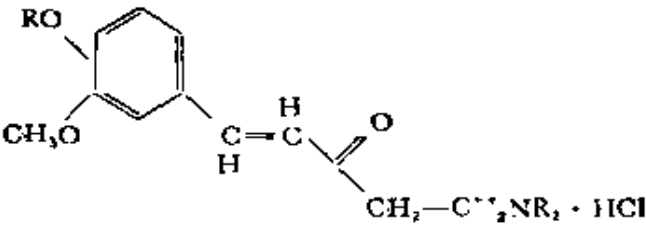
抗病毒药

续表

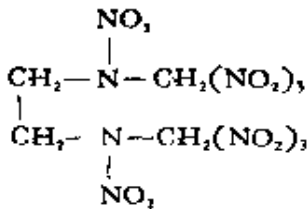
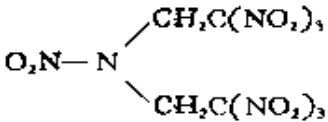
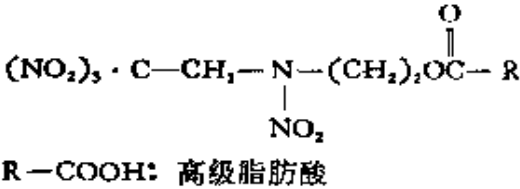
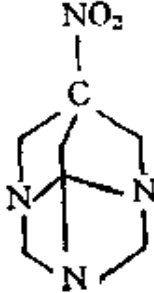
分子结构	用途	参考文献
 <p>Br</p> <p>R</p> <p>N</p> <p>O</p> <p>CH₂R'</p> <p>R = N · NHCSNH₂</p> <p>R' = , ,</p> <p> · CH₃, </p>	<p>在玻璃试管中进行试验,可抑制牛痘病毒生长</p>	<p>33</p>
 <p>CH₃O</p> <p>CH₃O</p> <p>R</p> <p>CH₃</p> <p>OH</p> <p>OCH₃</p>	<p>是紫堇的成分,可用于治疗梅毒及慢性皮肤病</p>	<p>34</p>

保肝药

 <p>HO</p> <p>R'</p> <p>O</p> <p>H</p> <p>CH₂OH</p> <p>OCH₃</p> <p>OH</p> <p>O</p> <p>CH₂-N-CH₂COOH</p> <p>CH₃</p> <p>I</p> <p>R' = CH₂NR₁</p>	<p>CCl₄中毒的动物试验表明,此药可减少因服用戊巴比妥钠而昏迷时间, I · HCl 的保肝作用类似于 I</p>	<p>35</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------	-----------

分子结构	用途	参考文献
		36

(二) 炸药及推进剂

分子结构	用途	文献
	高能炸药，是现今高能单质炸药中爆热最高的。爆热为1748卡/克。比奥克托金高300—350卡/克	37—39
	固体氧化剂，氧平衡+16.6%	40—42
 <p>R—COOH: 高级脂肪酸</p>	含能的高分子粘合剂	43
	固体润滑剂或钝化剂	44

(三) 高分子絮凝剂

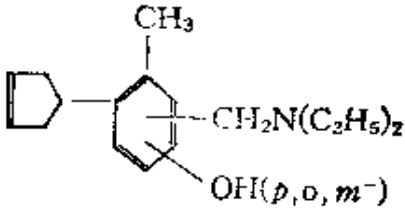
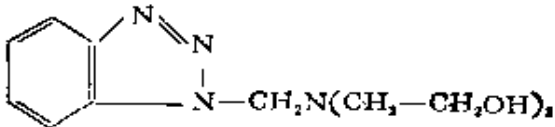
由于现代工业的发展,产生大量工业废水废液,污水处理是环境保护中迫切需要解决的问题。通常使用聚丙烯酰胺絮凝剂,其水溶性差,效能较低。如果用聚丙烯酰胺作酸组分进行曼尼希反应,所得之曼尼希碱可溶于水中,其絮凝效率可大大提高。

例如,含 3.65% 固体的城市活性污水 150 毫升,用 1 毫升 1% 的该高分子悬浮液处理,真空过滤(28 英寸汞柱)1 分钟可得到 119 毫升清水,而城市污水排放要求则为 20 毫升/分钟^[45]。

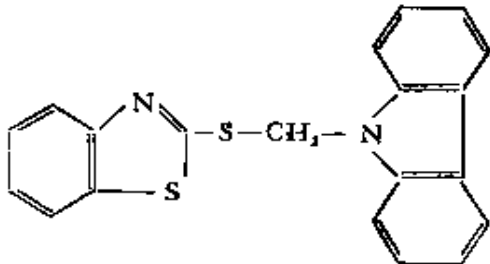
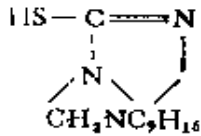
经由曼尼希碱高分子处理的城市污水,含悬浮固体为 45ppm,而不加此高分子物质时,则含 180ppm^[46]。

分子结构	用途	文献
Indulin AT(钝化的牛皮纸木质素) 用曼尼希反应进行改性	用于处理漂白牛皮纸的废液	47
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_2=\text{CH}-\text{C}-\text{NH}_2, \quad \text{CH}_2=\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2=\text{CH}-\text{C}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{CH}_3 \\ \searrow \text{CH}_3 \end{array} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ 三聚物的曼尼希碱	处理城市污水及硫化物纸浆	48
聚丙烯酰胺与苯乙烯共聚物 + CH ₂ O + (CH ₃) ₂ NH 生成的曼尼希碱	处理城市污水	45
聚丙烯酰胺 + CH ₂ O + (CH ₃) ₂ NH 生成的曼尼希碱	用于处理城市污水或纸的加固试剂	49

(四) 防腐剂

分子结构	用途	文献
	可防止 4N · HCl 对 10 号 C 钢和 U ₂ 的腐蚀作用，可保护 C 钢的可加工性。用于处理石油气贮存器内壁	50
	作防冻溶液中的防腐剂，可保护黄铜、钢、铝和铸铁容器	51

(五) 硫化促进剂

分子结构	用途	文献
	硫化促进剂	52
2-巯基咪唑类： 	用于厚板橡皮制品的硫化促进剂	53

其它用途还有：磺酰胺曼尼希碱即 3, 4, 5-(O₂N)₂(Pr₂N)C₆H₂SO₂NRCH₂NR' 类型化合物可用作除莠剂^[54]；CH₃SCH₂NR₂ 的生成可消除 CH₃SH 的臭味^[55]；对位烷基苯酚二聚体与四乙撑戊胺及 CH₂O 的曼尼希碱可用作淤渣的分散剂^[56]，其效果大大优于单体苯酚，还可作润滑脂的分散剂^[57]。此外还可作柴油抗氧化剂^[58]；防止海盐对金属腐蚀的油脂涂料^[59]；活性染料；合成食物香料；带胺基的棉花与丙二酸进行曼尼希反应后，具有防腐、抗湿皱和色泽鲜艳等特点^[60]；以及金属螯合试剂^[61]；氟负离子的测定试剂^[62]等。

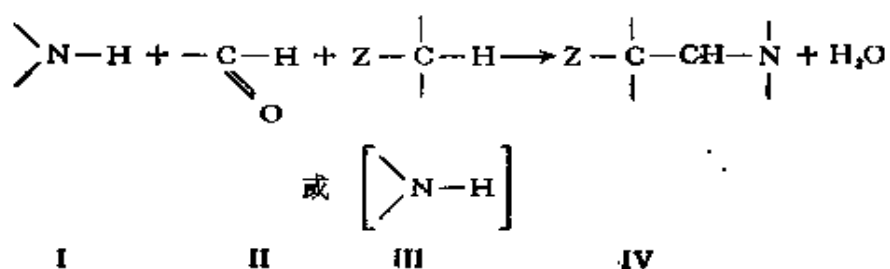
另外，曼尼希碱本身又是一个不稳定体系，可以进行各种有机反应，生成一系列新的有机化合物。本书将在第六章对此作专门的介绍。

可以想见，曼尼希反应的知识的普及和曼尼希反应的研究及技术引进，必将对我国国民经济的发展及科学技术的进步起到促进作用。

第一章 曼尼希反应的理论

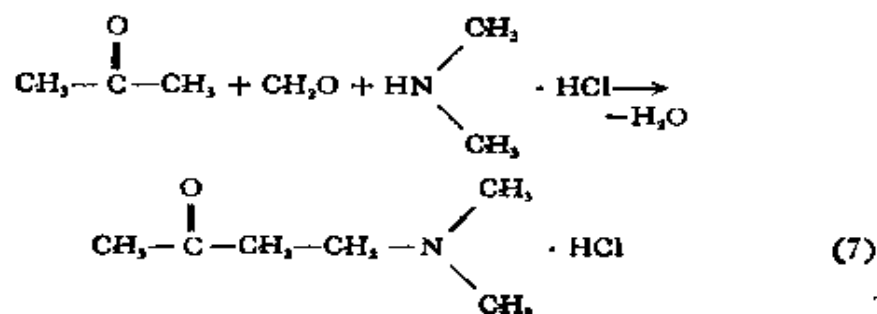
§ 1-1 曼尼希反应的一般描述

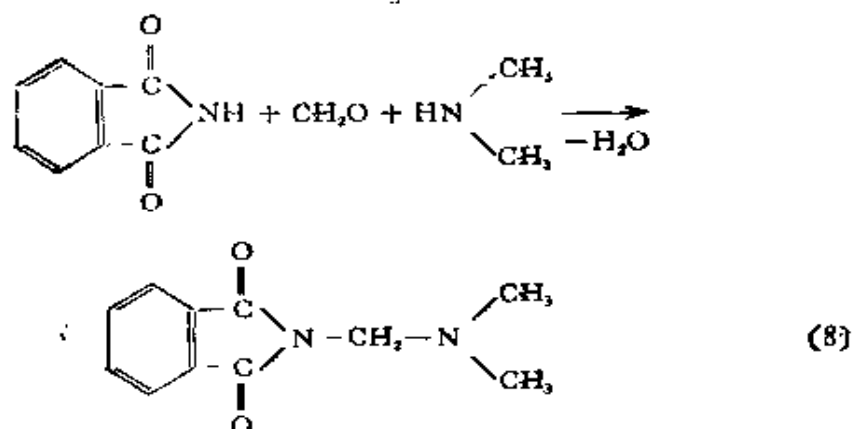
曼尼希反应是三种组分的不对称缩合过程，可以用下列通式表示：



- I: 伯、仲胺或氨
- II: 甲醛或其他醛
- III: 含有一个或多个活泼氢的化合物
- IV: 曼尼希碱
- Z: 吸电子基

例如，丙酮、甲醛和二甲胺盐酸盐三组分缩合生成二甲胺基丁酮-(3)·HCl (7) 是 C-曼尼希碱。而邻苯二酰亚胺与 CH₂O 及二甲胺反应，生成的二甲胺基亚甲基邻苯二酰亚胺 (8) 则是所谓的 N-曼尼希碱。



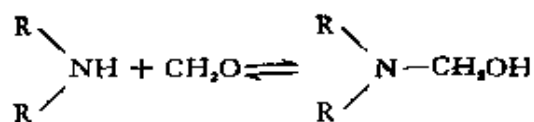


在曼尼希反应中,主要应用的酸组分有酮类、炔类、醛类、酚类、苯醌、单或二及三羧酸及其酯类、酮酸、亚硫酸、杂环化合物、特别是吲哚,还有吡啶啉酮、硝基烷烃、伯硝胺、脲素、硝基胍、胍的盐类、苯酰胺、苯氧胍酸、芳基羟胺、苯磺胺氧胍酸、琥珀酰亚胺、邻苯酰亚胺、靛红、吡啶、哒酮、马来酰肼、邻苯酰肼、苯噁唑酮、苯基三唑、苯基咪唑……等;碱组分有氨、二甲胺、甲胺、乙胺、乙二胺、哌啶、吗啉、脲素、硝基胍、胍、酰胺以及各种类型的氨基酸;醛组分有甲醛、乙醛、糠醛、苯甲醛、二羟基丁二醛、丙二醛、乙二醛、乙醛酸、氯乙醛……等。

§ 1-2 曼尼希反应的中间体

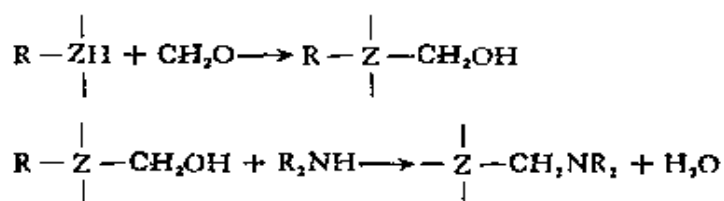
由于曼尼希反应是三组分的缩合反应,因此,它的中间过程是什么,是甲醛先与酸组分缩合,生成甲醇基化合物,还是甲醛先与胺组分缩合,生成 N-羟甲基化合物呢? 弄清楚这一问题,对于合理地选择反应条件,成功地实现曼尼希反应,提高反应速度,增加产物收率都是非常重要的。

最初曼尼希发现,当三组分混合之后,反应介质的 pH 值不断下降,由此,曼尼希得出,反应的第一步是醛-胺缩合。即为:

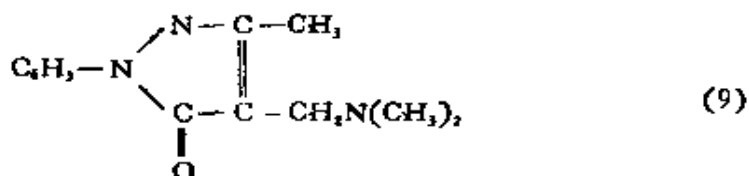


由于甲醛对胺组分的亲电加成,降低了胺的碱性,致使反应体系的 pH 值下降。

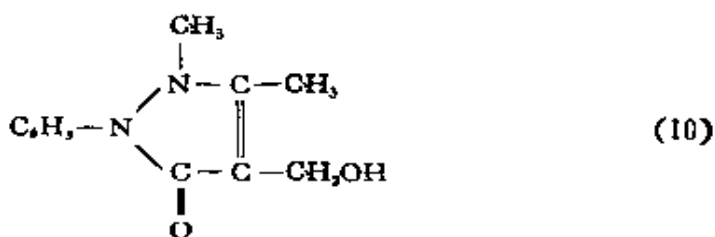
Bodendorf 和 Koralewski^[12] 也研究了这一反应过程,提出反应的第一步是酸组分与 CH_2O 的缩合,即为:



可是,当他用安替比林进行反应时,却出现了另外的情况,安替比林与 CH_2O 及二甲胺很容易进行反应,生成曼尼希碱(9)

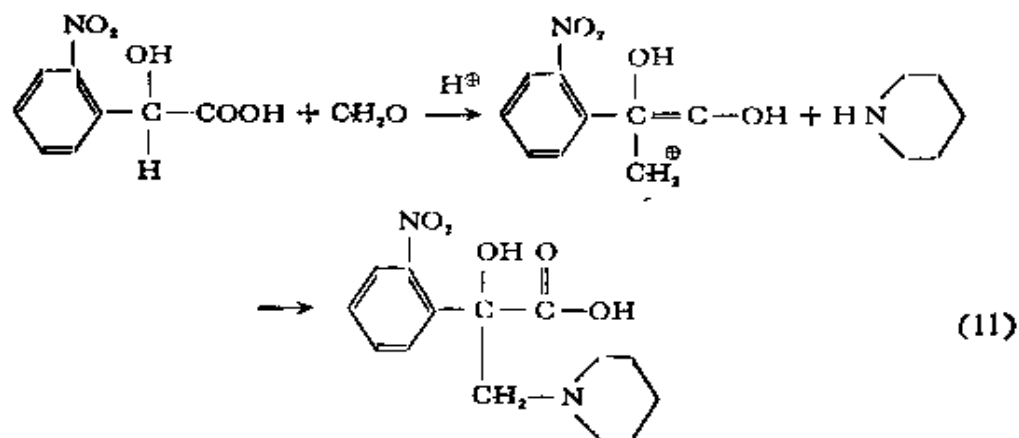


若用安替吡啉的甲醇基衍生物再与二甲胺作用,则根本不发生反应,因此下列甲醇基衍生物不可能是反应的中间体。



后来,Grillot 及 Bachford^[64] 在研究邻硝基杏仁酸的曼尼希反应中发现反应过程并未发生消旋现象,而是右旋的酸生成右旋的曼尼希碱,左旋的酸生成左旋的曼尼希碱,消旋的

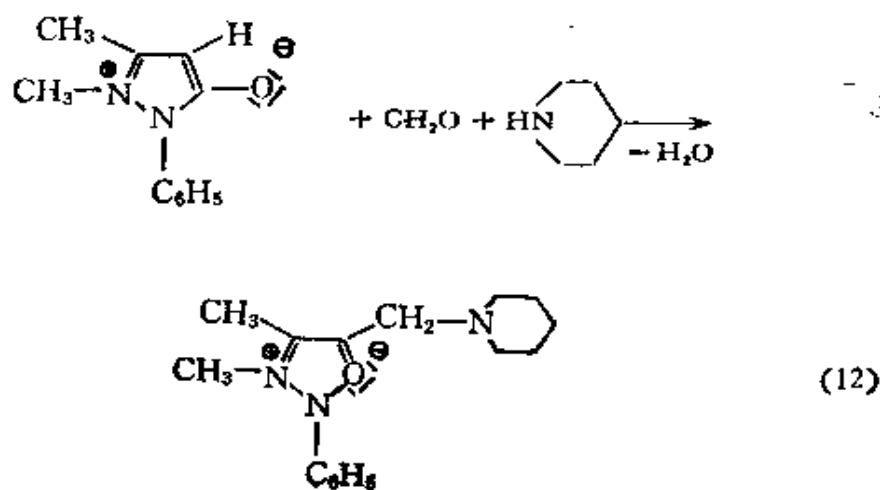
酸形成的产物则与左右旋产物的混合物相同。如果按酸的甲醇基化合物是反应的中间体,则在反应过程中,必然出现羧基的烯醇化,然后再回复至羧基,这就势必引起消旋现象:



因此这就否定了酸的甲醇基化合物作为中间体的可能性。

K. Bodendorf 及 G. Koralewski^[63] 反对 N-羟甲基胺作为曼尼希反应的中间体的论点。其理由是用事先制备的 N-羟甲基-二甲胺及 N-羟甲基-哌啶与安替比林及环己酮反应,所得之曼尼希碱比直接用胺及甲醛作原料的产率要低。

H. Hellmann 和 G. Optiz^[65] 对安替比林的胺甲基化反应进行了详细的研究,否定了 K. Bodendorf 及 G. Koralewski 的结果。



在上述反应中，亲电性甲醛面对两个亲核化物即胺和安替比林。虽然在 NaOH 的催化下，羟甲基安替比林是易于生成的。但由于用了等克分子量的原料，因此，亲电性占优势的哌啶应该首先与 CH_2O 反应。但表 2 所列结果却与这一结论相矛盾，表 2 为 Bodendorf 及 Koralewski 的结果与 Hellman 的结果的比较，反应温度 $25 \pm 0.3^\circ\text{C}$ 。

表 2

加料量	产率, %	
	(B 和 K)	(H 和 O)*
0.10 摩尔 (B 和 K*)		
0.050 摩尔 (Hellman)		
哌啶·HCl + CH_2O + 安替比林	62	61.54
N-羟甲基哌啶 + 安替比林	20	13.89
哌啶 + CH_2O + 安替比林	37	14.51

* B和K为 Bodendorf 和 Koralewski 的缩写，H 和O为 Hellman 和 Optiz 的缩写。

由表 2 可以看出，当用 N-羟甲基哌啶代替哌啶盐酸盐和 CH_2O 时，安替比林的曼尼希碱产率大大下降。如何正确地解释这一实验结果呢？Hellmann 经过详细研究发现，B 和 K 所使用的分离方法是有问题的。他们是将安替比林· CH_2O 和哌啶在水介质中反应 2 小时之后，用酸酸化，然后用氯仿提取，来分离未反应的安替比林。水相用 NaOH 中和，再用氯仿提取，来分离曼尼希碱。由于这种分离方法并不是定量的，它与提取时的 pH 值有很大的关系，在安替比林中仍然混有曼尼希碱，而在第二次提取液中还含有亚甲基-重-哌啶，它的沸点较高，并不能用简单的真空干燥法除去。

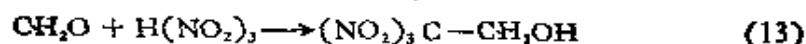
除分离方法存在很大问题外，主要是安替比林本身的酸性太小，不足以使反应得到催化，因此仅用 N-羟甲基哌啶与安替比林反应得不到满意的结果。如果一开始在安替比林中

加入足够量的催化酸，则情况大不一样。曼尼希碱的产率可达 70%，这样就得到与表 2 完全不同的结果(见表 3)。

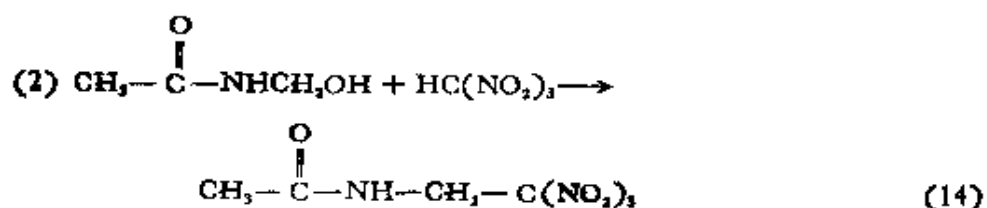
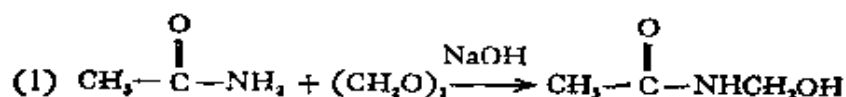
表 3 安替比林在酸催化下的胺甲基化反应

反应方式	产率, %	
	不加酸	加酸
N-羟甲基哌啶+安替比林	13.89	70
N-甲氧基哌啶+安替比林	20.0	80.77(pH = 1)
亚甲基-胍-哌啶+安替比林	56.2 (pH = 6.2)	81.2 (pH = 2)

后来的研究工作表明，对于一类亲核性较小的胺，如酰胺、硝基胍以及一些杂环胺是不能直接与亲核性较强的组份如硝仿进行曼尼希反应的，因为当三组份混合后，甲醛首先与硝仿反应生成三硝基乙醇：

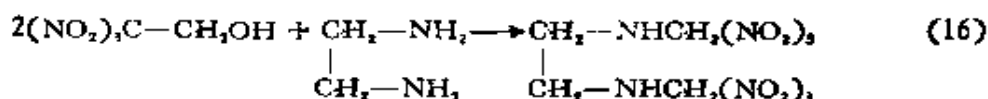


而硝基醇是不能作为曼尼希反应的中间体的，在这种情况下必须使反应分步进行，即第一步在碱催化下生成 N-羟甲基胺，然后将此 N-羟甲基胺再与硝仿反应即可得到较好的结果，例如：

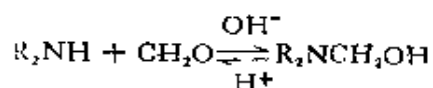
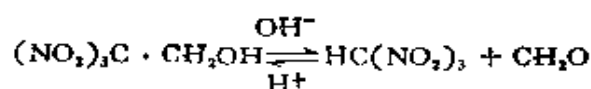


曼尼希碱 (14) 的产率可高到 60%，而用三硝基乙醇与乙酰胺反应，或三组分直接反应，皆得不到预期的曼尼希碱。类似的例子是很多的。

在近期的文献中，我们常常看到很多人用三硝基乙醇与一些伯胺或 NH_3 直接反应，也得到了预期的曼尼希碱。如：



往往人们误认为三硝基乙醇是反应的必经途径，实际上，凡是能与三硝基乙醇直接进行反应的胺，其亲核性大都很强，它可使三硝基乙醇逆向分解，然后夺取平衡态的甲醛，生成 N-羟甲基胺。

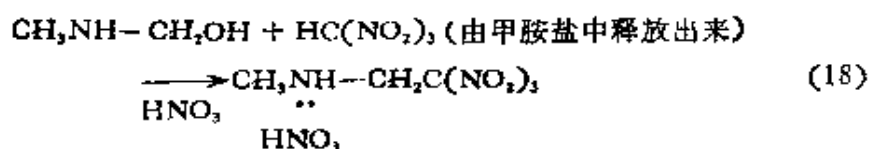


另一个必要条件就是所生成的曼尼希碱比较稳定，可以从反应体系中分离出来，使反应向着不可逆方向进行。

我们曾经研究过另一类型的曼尼希反应，即所生成的曼尼希碱不能直接分离出来，或其本身不能游离存在。例如当甲胺 $\cdot \text{CH}_2\text{O} \cdot \text{HC}(\text{NO}_2)_3$ 以等摩尔比混合时，主要产物是硝仿甲胺盐 (17)，将此混合物用稀硝酸酸化，只能得到 20% 曼尼希碱的硝酸盐：

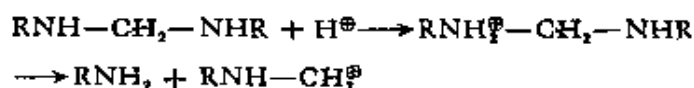


如果将甲胺的摩尔数增加一倍，则产率可提高到 65%，因为多余的甲胺与 CH_2O 缩合生成 N-羟甲基甲胺，在用稀硝酸酸化过程即与硝仿发生了曼尼希反应，生成曼尼希碱硝酸盐 (18)：



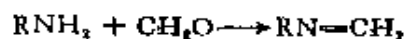
这一解释从下列实验中得到进一步证实：如果我们将硝仿事先溶解在酸中，然后加入事先缩合的 N-羟甲基甲胺 ($\text{CH}_3\text{NH}_2:\text{CH}_2\text{O} = 1:1$ 摩尔) 其结果与用二倍甲胺的情况完全相同。

曼尼希反应的第二种可能的中间体是亚甲基二胺。这一观点首先是由 S. V. Liberman 和 E. C. Wagner 提出的^[13]。例如用酚与亚甲基二胺反应，同样得到曼尼希碱。这是因为，亚甲基二胺在酸催化下，可以接受一个质子，形成一个盐，当失去一份子胺之后，留下碳正离子：

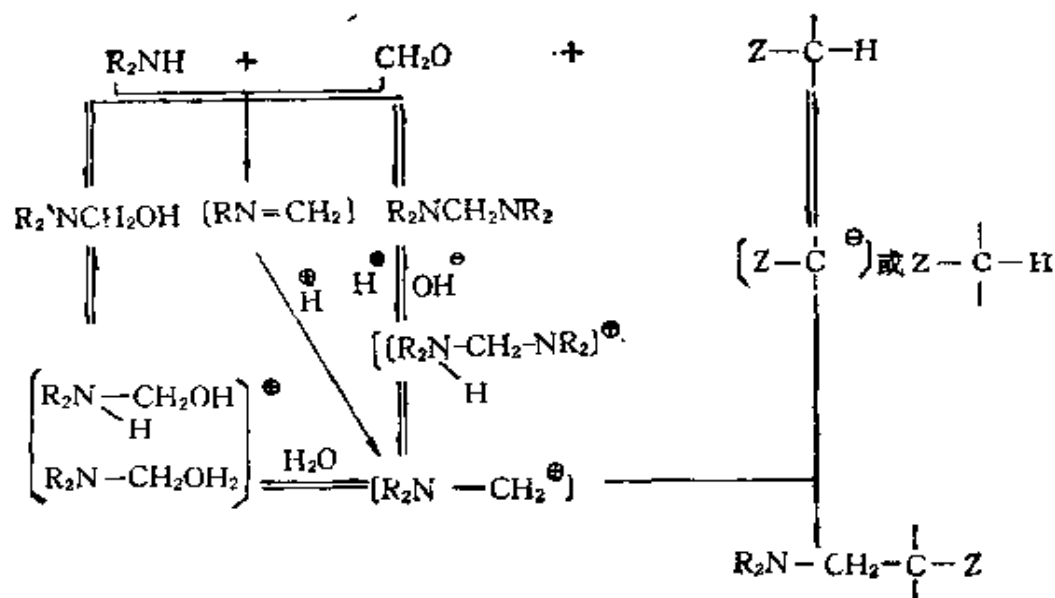


为了证明上述论点，他们用哌啶、吗啉和二苯胺的亚甲基化物与乙酰苯、安替比林、 β -萘酚、二苯酰基甲烷等进行反应，其结果与直接用胺、 CH_2O 的反应结果是完全一致的。

亚甲基二胺还可以在高温下实现曼尼希反应。例如，安替比林与亚甲基-重-二苯酰胺于 $150-160^{\circ}\text{C}$ 生成 4-(二苯酰胺甲基)安替比林。且该产物的产率很高。这是用热诱发的曼尼希反应的实例。亚甲基二胺在蒸馏过程中，可部分的裂解，生成一些胺和 Schiff 碱。当存在活泼氢化物时，可以进行曼尼希反应，其效果与酸诱发效应是完全一致的。因此，曼尼希反应的第三种中间体就是 Schiff 碱。特别是某些大分子的伯胺与甲醛缩合时极易生成 Schiff 碱：



综上所述，可将曼尼希反应表示成下图：



但实际情况比上述图式所表示的反应过程还要复杂得多。

§ 1-3 N-羟甲基胺稳定性研究

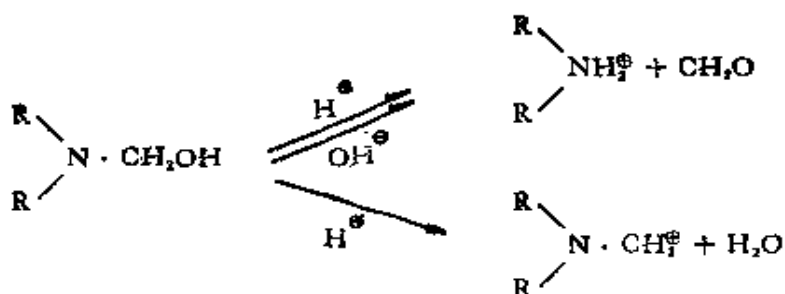
上面我们重点讨论了 N-羟甲基胺是曼尼希反应的必经的中间过程,是最重要的中间产物。因此,对于它的性质的研究非常重要。

通常我们知道, N-羟甲基胺在碱性介质中是稳定的,当我们所选用的胺组分碱性较弱,以致在正常情况下不能与甲醛进行亲核加成时,必须外加碱使反应得以发生。如甲酰胺与 CH_2O 在中性介质中常温下不发生任何反应,但适当加入少许碱,即可发生剧烈反应,温度随之上升,生成 N-羟甲基甲酰胺,可经久保存而不起变化。

又如 N-羟甲基甲胺水溶液,当加入 K_2CO_3 后, $\text{CH}_3\text{NH}-\text{CH}_2\text{OH}$ 可呈油状物而从水溶液下分离出来,且在室温下可

保存数月不变。

可是,在酸介质中,N-羟甲基胺可发生下列反应^[66]:



H. Hellmann 也曾经提到,若向 N-羟甲基哌啶中慢慢加酸,会引起该中间体的分解。相反,如果将 N-羟甲基胺加到酸中则要有利得多。因为在后一种情况下会产生更多的碳正离子。因此,他建议用下列方式进行曼尼希反应,可获得满意的结果:

向 0.1 摩尔酸组分和 1.1—1.2 摩尔酸的混合物中加入 1.0 摩尔 N-羟甲基胺。

究竟 N-羟甲基胺在何种酸度范围内稳定(即不发生分解副反应),特别是强酸介质如 60% 以上的硝酸或 45% 以上的硫酸对 N-羟甲基胺的反应过程将发生何种影响,文献中很少记载,而这一点对我们正确地制定反应条件是极为重要的。

作者于 1963 年曾经研究了 N-羟甲基胺在强酸介质中的稳定性^[45],出人意料地发现,当将 N-羟甲基甲胺预先加至 60% HNO₃ 中,然后再用此酸化液与硝仿之硝酸溶液反应,曼尼希碱的产率不仅没有下降,反而有较大幅度的提高。可是若将 N-羟甲基甲胺加到硝仿、醋酸等弱酸介质中,则导致 N-羟甲基甲胺的分解,生成了甲胺盐。结果见表 4。

从上述结果我们可以看出,N-羟甲基甲胺在强酸中是按曼尼希反应方向即生成碳正离子方向进行的,而在弱酸中则

是按着分解而生成胺盐的方向进行的。这样我们就突破了以前文献中关于所谓当量酸进行催化的概念，而建立了在强酸介质中进行曼尼希反应的新方法。经过选择最佳的反应条件，我们将原来产率低，曼尼希碱不能直接分离，操作又很烦杂的甲胺、 CH_2O 与硝仿的曼尼希反应之曼尼希碱的硝化物产率提高到90%以上(以硝仿计)^[39]。

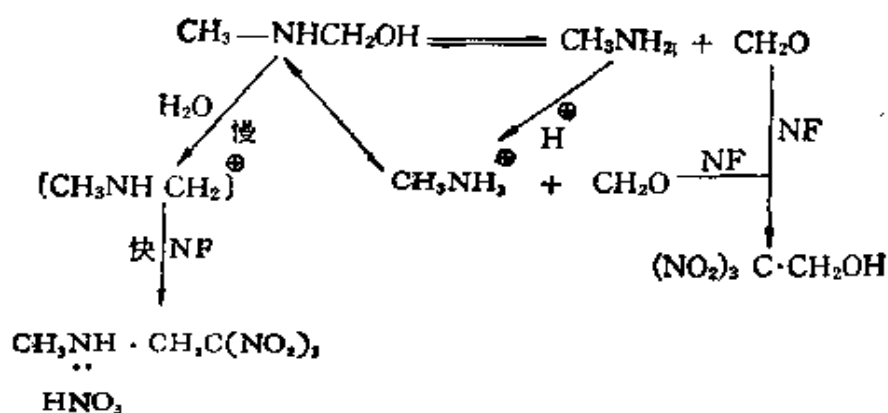
表4 N-羟甲基甲胺在酸中稳定性

酸的类别	在介质中停留时间, 分	与硝仿之曼尼希碱产率, % (硝化产物)
60% HNO_3	0—5	75.1
	60—65	72.8
	240—245	71.2
60% 醋酸		56.6
硝仿水溶液		20

为什么N-羟甲基甲胺经预先酸化反而能提高产率呢? 这可以从曼尼希反应机理来解释。因为N-羟甲基甲胺在与硝仿进行反应之前，必须先由酸诱发而生成碳正离子，这一过程较之碳正离子对硝仿的进攻来说要慢得多，因而是整个反应速度的控制阶段。而N-羟甲基甲胺本身又存在着下列平衡：



因此，我们加入到硝仿硝酸溶液中的并不是一个单纯物质，而是一个平衡体系。对硝仿而言就存在着两个竞争体，其一为N-羟甲基甲胺本身，其二为亲电性的甲醛。在硝酸硝仿溶液中实际上发生着一系列复杂反应：

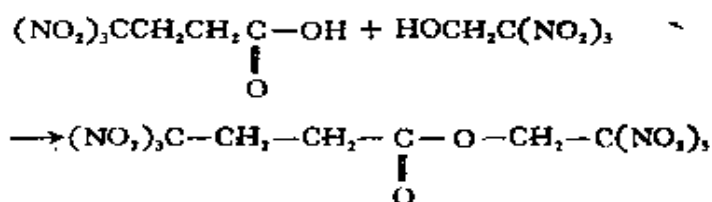


这可以从下列实验中得到证明:

(1) 当提高 N-羟甲基甲胺的用量时,并不能提高曼尼希碱的产率。

(2) 将 CH_2O 加到硝酸硝仿溶液中,立即生成三硝基乙醇而使硝仿颜色消失。若无硝仿存在则 CH_2O 将被强烈氧化。

(3) 用反应废液与三硝基丁酸进行酯化反应(加 H_2SO_4 催化)得到三硝基丁酸之三硝基乙酯,说明反应液中存在 $(\text{NO}_2)_3\text{CCH}_2\text{OH}$ 。



预先进行酸化,就使慢过程提前进行,在硝仿硝酸溶液中反应就更单纯了:

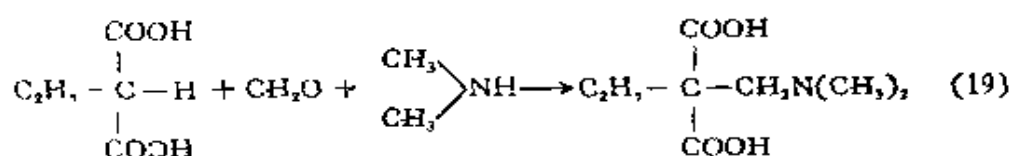


§ 1-4 曼尼希反应机理的证明

1-4-1 动力学研究方法

R. Alexander 及 J. Underhill 曾经研究了乙基丙二酸、

CH₂O 和二甲胺的反应动力学^[14]:



为了测定反应级数,反应需要在 $\text{pH} = 4.20 \pm 0.08$ 的缓冲溶液中进行,先将缓冲溶液、甲醛和二甲胺在一个容量瓶中混合,然后稀释到大约 40 毫升,在室温下放置 12 小时,冷至 0°C ,加入乙基丙二酸,再将溶液稀释到刻度,将容量瓶放入 $0.09 \pm 0.27^\circ\text{C}$ 的恒温水浴中,每隔一段时间取出含 0.0002—0.0006 当量甲醛的反应液,立刻进行甲醛含量的测定,由此来确定反应进行的程度,然后将各瞬间之反应物浓度值代入三级动力学积分公式中,求出平均速度常数 $K = 0.360 \pm 0.033$,如用下列函数即:

$$y = \frac{2.303}{(a-b)(b-c)(c-a)} \left[(b-c) \log \frac{a-x}{a} + (c-a) \log \frac{b-x}{b} + (a-b) \log \frac{c-x}{c} \right]$$

对时间作图,可得到一条很好的直线,这就表明,当 pH 值不变时,反应遵守下列方程:

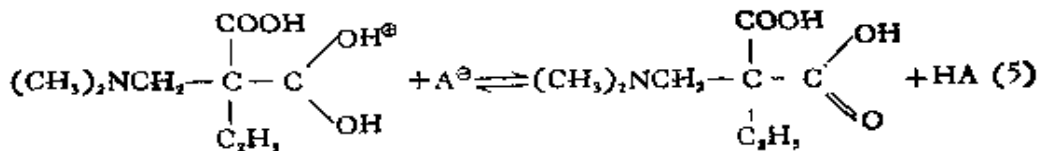
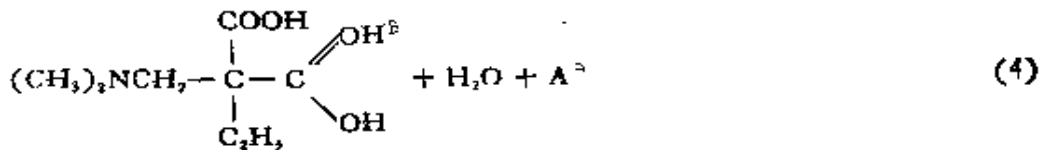
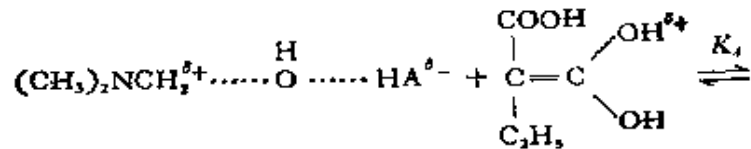
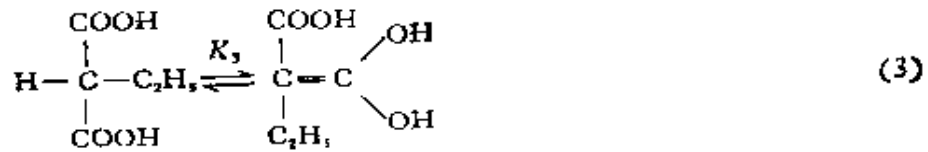
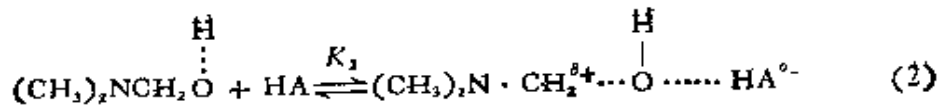
$$dx/dT = k(a-x)(b-x)(c-x)$$

- a: 甲醛的初始浓度
- b: 二甲胺的初始浓度
- c: 乙基丙二酸的初始浓度
- x: 三组分中任何一种浓度的变化(由溶液中甲醛浓度计算之)

故应该是三级反应。

由以上数据可以构成以下反应机理:





因此:

$$\frac{dx}{dt} = K_4 [(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2^{\delta+} \cdots \text{O} \cdots \text{H} \cdots \text{HA}] \left[\begin{array}{c} \text{COOH} \\ | \\ \text{C}=\text{C} \\ | \quad \diagup \\ \text{C}_2\text{H}_5 \quad \text{OH} \\ \quad \quad \quad \diagdown \\ \quad \quad \quad \text{OH} \end{array} \right] \quad (6)$$

所以:

$$\frac{dx}{dt} = K_1 \cdot K_2 K_3 K_4 [\text{CH}_2\text{O}] [(\text{CH}_3)_2\text{NH}] [\text{C}_2\text{H}_5\text{CH}(\text{COOH})_2] \quad (7)$$

当 [HA] 为常数时则为:

$$\frac{dx}{dt} = k [\text{CH}_2\text{O}] [(\text{CH}_3)_2\text{NH}] [\text{C}_2\text{H}_5\text{CH}(\text{COOH})_2] \quad (8)$$

后来, Thomas, F 和 J. Reid Shelton^[67] 制定了一种测定甲醛的新方法。可以在醛(不是甲醛)及酮存在下进行甲醛含量的测定。研究了环己酮、二甲胺和甲醛反应动力学,发现该

反应在酸性与碱性条件下，遵循着不同的反应机理。而在中性介质中似乎是两种机理的复杂结合。

该项研究是用等当量的二甲胺、 CH_2O 及环己酮进行的，在不同的 pH 值和不同的温度下反应，然后进行甲醛浓度测定，如果是三级反应，则 $\frac{1}{c^2}$ 对时间作图应该是直线。（ c 为三种试剂任何一种的浓度）结果见图 1。

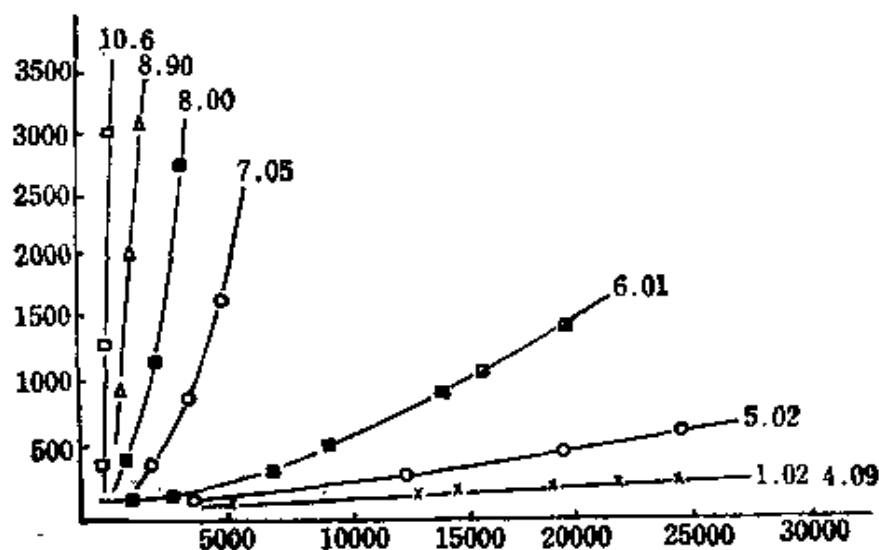
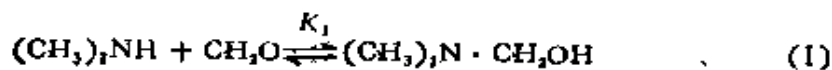


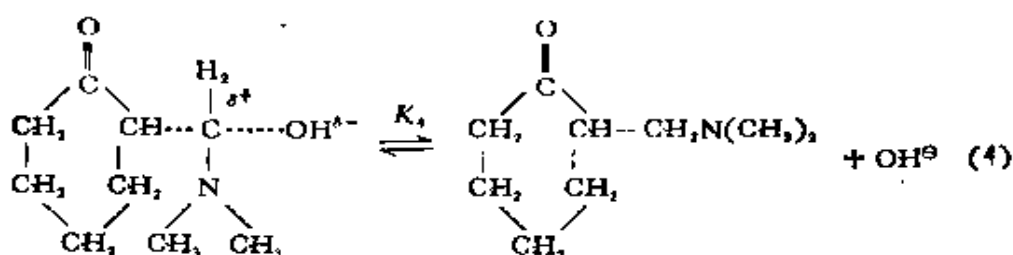
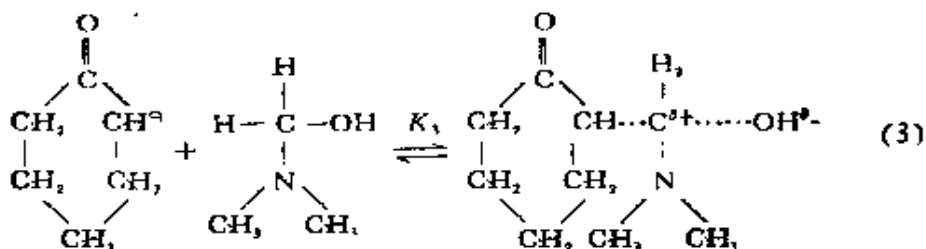
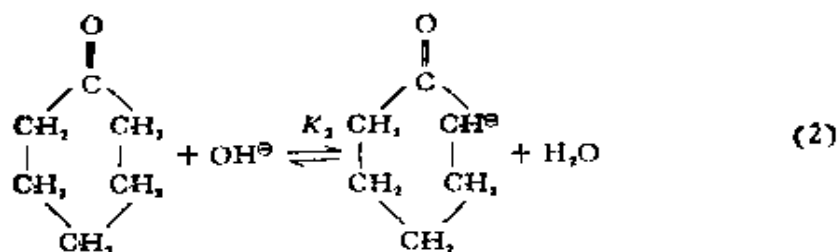
图 1 在曼尼希反应中甲醛耗用的三级动力学曲线

$\frac{1}{c^2} - t$ 为不同 pH 值对应曲线

由上图可以明确看出，当 $\text{pH} = 1 - 5$ 时，为一理想的直线。当 $\text{pH} = 6$ 时，就不再是直线了。当 $\text{pH} \geq 9$ 时，又成为一条直线。显然，当反应介质由酸性过渡到碱性时，反应机理亦发生了变化。

根据上述结果可以构成下列反应机理，在碱性条件下：





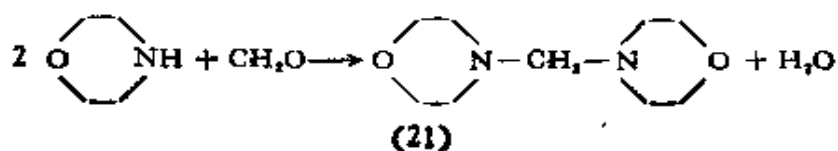
(20)

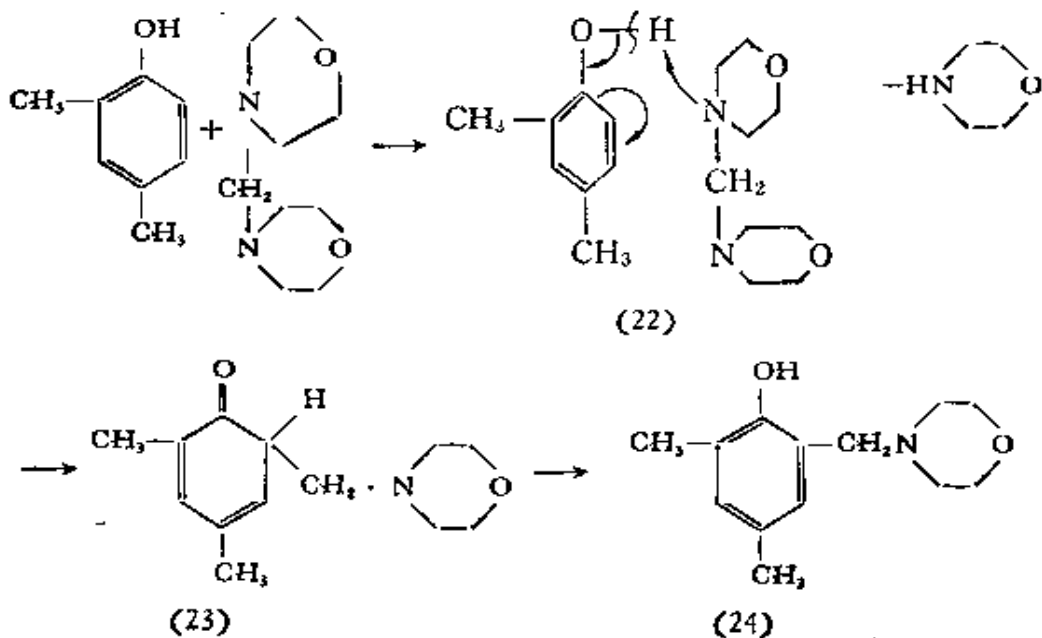
在酸性条件下则遵循 R. Alexander 的反应机理。

由上述两个例子可以得出,对于每个曼尼希反应,其反应机理不尽相同,既与参加反应物的性质有关,亦与拟定的反应条件有关。最近已有文献指出,六羟甲基三聚氰胺与间苯二酚之间反应是遵循一级动力学规律的,其活化能为 13.0 千卡/摩尔^[68]。

2,4-二甲基苯酚与吗啉的反应动力学:

1964 年, J. H. Burckhatal 等^[69]研究了 2,4-二甲基苯酚与吗啉的反应,所设计的反应过程如下:





该文作者选择 2,4-二甲基苯酚作为酸组分是因为它仅提供一个可反应的位置,因而只能得到一种产物(24)。

由下列实验可确定反应机理:

当 2,4-二甲基苯酚、 CH_2O 和吗啉进行反应时,用改变每一种试剂的浓度来研究其反应速度。根据速度方程:

$$V = K[P]^x[M]^y[F]^z$$

P: 酚

M: 吗啉

F: CH_2O

保持所有变化因数,如温度 t 、 pH 为常数,改变 P 的浓度,考察其对 V 的影响。

用 V 对 $[P]$ 作图,若 $x = 1$, 则 V 与 $[P]$ 成正比,若 $x = 0$, 则直线斜率亦等于 0, 若 x 为其他值, 则给出一条曲线。由此方程得出, 此反应对 2,4-二甲基苯酚而言, 为一级反应, 即 $V = 1 (\text{pH} = 10)$, 见图 2。

当改变 CH_2O 和吗啉浓度时, 得到很有趣的结果, 即生成

的中间体的浓度既受甲醛浓度影响,亦受吗啉浓度的影响,
当甲醛的浓度低于吗啉浓度的一半时,中间体的浓度受

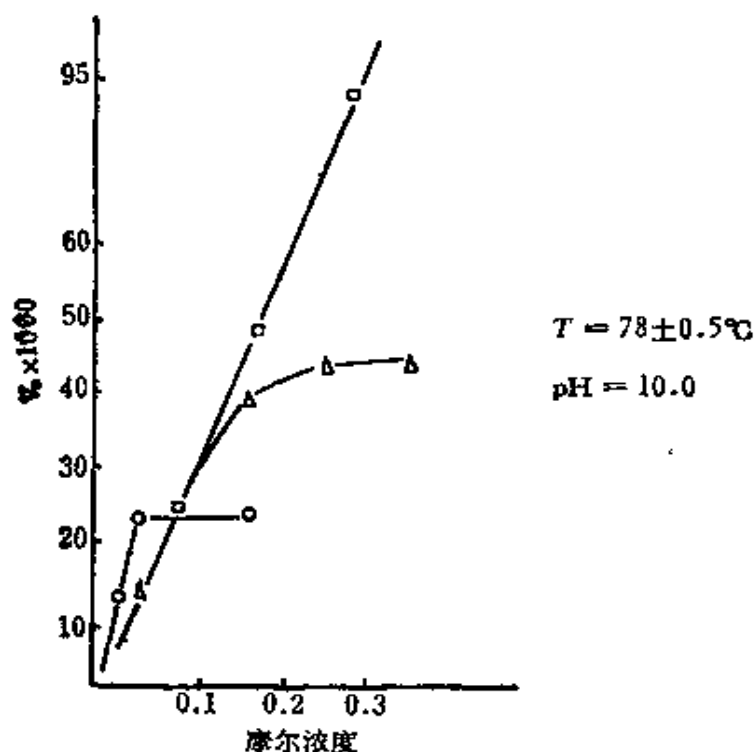


图2 V_0 对摩尔浓度曲线
图中 \square ——2,4-二甲基苯酚 (CH_2O 和吗啉为 0.1 摩尔)
 \triangle ——吗啉 (CH_2O 和 2,4-二甲基苯酚为 0.1 摩尔)
 \circ —— CH_2O (吗啉和 2,4-二甲基苯酚为 0.1 摩尔)

甲醛浓度控制;反之,若吗啉的浓度为 CH_2O 浓度的三分之一时,则中间体的浓度受吗啉的浓度所控制。由这些研究结果可推出在反应过程中存在着 N, N' -亚甲基重吗啉类型的中间体,如果用人工制备的纯 N, N' -亚甲基重吗啉进行上述实验,得到完全一致的动力学曲线,这就证明亚甲基二胺 $\text{R}_2\text{NCH}_2\text{NR}_2$ 可作为曼尼希反应的中间过程。

在确定了该反应的中间体之后,进一步研究的问题是 N, N' -亚甲基重吗啉又是以什么样的方式与 2,4-二甲基苯酚反应的呢? 这里有四种可能的反应方式:

- (A) 游离的酚与亚甲基二胺反应。
- (B) 游离的酚与单质子化的亚甲基二胺反应。
- (C) 酚负离子与亚甲基二胺反应。
- (D) 酚负离子与单质子化亚甲基二胺反应。

实验表明,当反应的 pH 值高于和低于 10.49 时,反应形态完全相同,若按 (C) 的反应方式进行,则反应速度应随 pH 的增加而增加,直至二甲基苯酚阴离子浓度为最大时,反应速度趋于最大,而 (B) 方式则需要酸催化,这都与实验结果不符,可以不予考虑。

(A) 与 (D) 的结合方式在动力学上是无法加以区别的。他们的反应速度曲线很类似,皆随 pH 增加而增加,当达到一定值后,或在酚不足的情况下 (A) 或在质子化胺不足的情况下 (D) 反应速度即随 pH 的增加而下降(见图 3)。

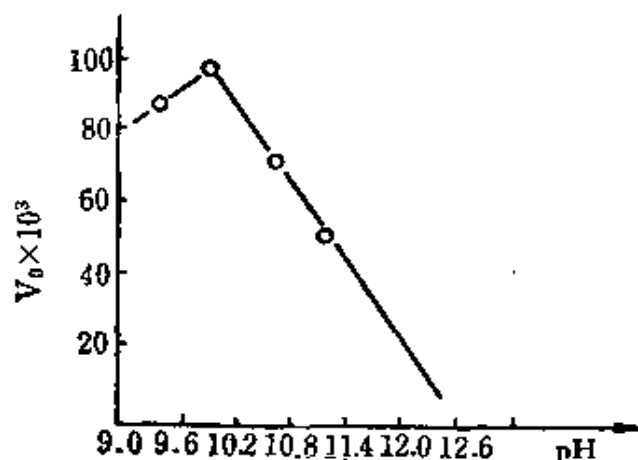


图 3 N, N'-亚甲基吗啉和 2,4-二甲基苯酚反应曲线, V_0 与 pH 函数图

由图 3 反应曲线可以排斥 (B) 和 (C) 的假设。尽管在酸介质中,亚甲基二胺是很不稳定的,但是,质子化的形式仍然可暂时存在。因此, (D) 假设不能完全排除。

上述研究结果指出,此反应按 (A) 方式进行,经由过渡态 22 而得到最终曼尼希碱是最为合理的。

硝基烷与亚甲基二胺的反应动力学^[70-72]。

J. E. Fernandez 及同事们详细研究了硝基烷与亚甲基二胺的反应动力学。解决的主要问题是：

- (1) 胺的碱性的影响。
- (2) 溶剂介电常数的影响。
- (3) 结构与反应性能之间的关系。

其研究方法是在无水溶剂中，用亚甲基二胺与硝基烷反应，使用的碱组分为哌啶和吗啉。因为两者的碱性差别很大，其解离常数分别为 $Pk_b = 2.78$ ， $Pk_b = 5.64$ ，而其位阻效应则是相同的。

用分光光度法测定生成的仲胺的 N—H 谐波^[73]，来确定反应速度。反应在一个恒温油浴中进行， $t = 78.60 \pm 0.03^\circ\text{C}$ ； $82.76 \pm 0.003^\circ\text{C}$ ； $87.94 \pm 0.04^\circ\text{C}$ 。反应试剂先在 50 毫升容量瓶中混合，将其迅速升至所需要的温度（加热时间通常少于 1 分钟），然后在恒温油浴中保温，在一定的时间内，从容量

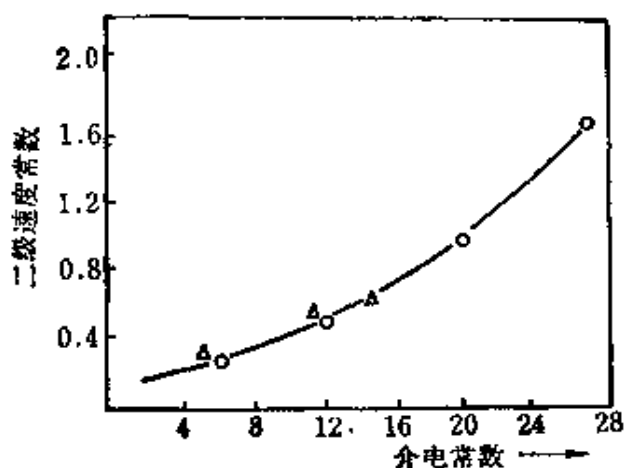


图4 反应介质的介电常数对反应速度的影响

图中 ○——DMF-二氧六环混合物 □——硝基苯-二氧六环
▽——三乙胺-二氧六环 △——过量的2-硝基丙烷
×——二氧六环

瓶中取样,移至一冷却的玻璃管中,使反应停止。用分光光度法测定生成的仲胺浓度来确定反应进行的程度。然后用作图法,求出反应速度与各变化因素之间关系。实验结果见图 4, 5, 6。

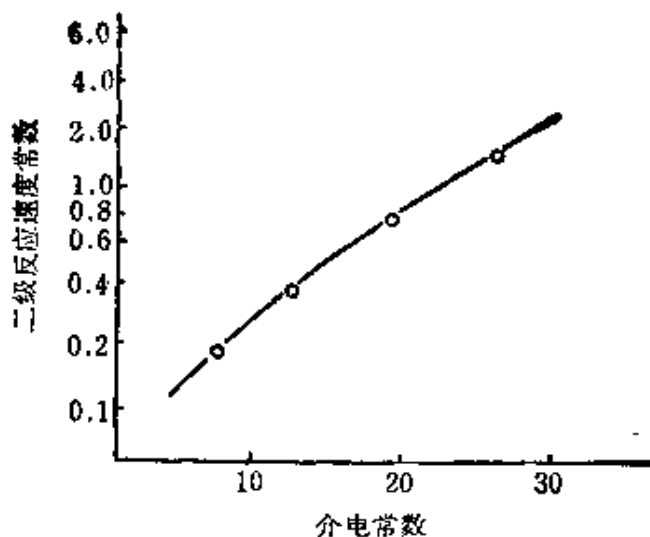


图 5 介电常数对 $\log K_2$ 的影响图中各点代表的意义见图 4

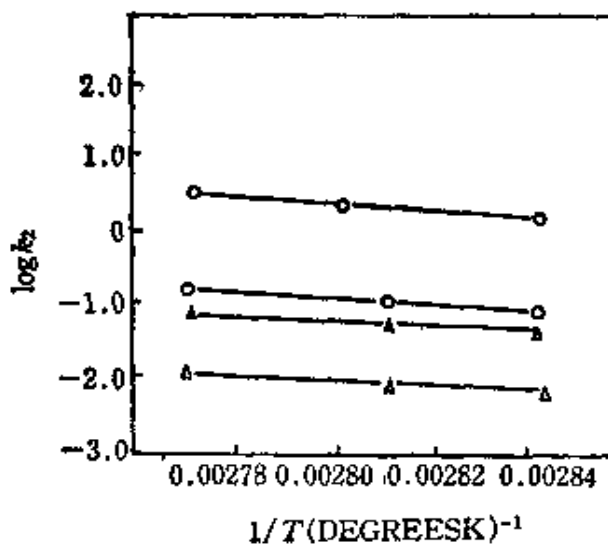


图 6 2-硝基丙烷与亚甲基二胺(O)及与亚甲二咪唑(Δ)反应的 Arrhenius 曲线

由实验数据可以得出下列结论:

(1) 当使用过量的 2-硝基丙烷或亚甲基二胺作反应介质时,该反应是一级反应.

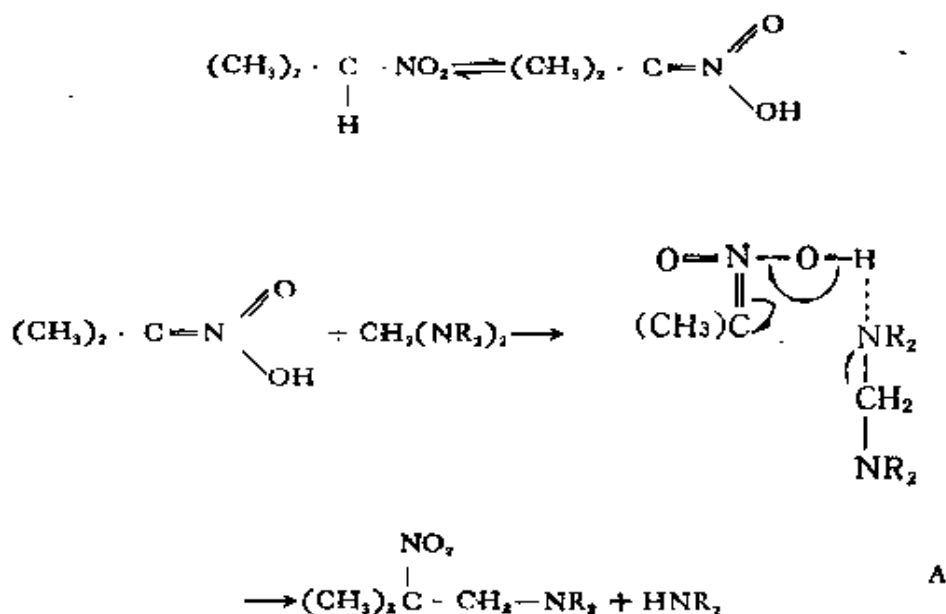
(2) 当使用过量的亚甲基二胺和加入三乙胺时,反应速度下降.

(3) 亚甲基二哌啶的反应速度比亚甲基二吗啉的反应速度要快得多.

(4) 反应速度随介质介电常数的增加而增加.

(5) 用过量的 2-硝基丙烷时,反应速度有更大幅度的增加.

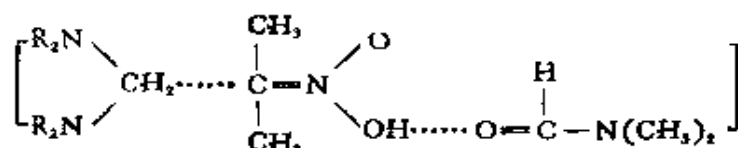
由上述数据可以提出一个合理的反应机理,在低介电常数溶剂中,一个摩尔酸式二硝基丙烷与一摩尔亚甲基二胺结合,形成一个氢键络合物 A,然后,再重排成一摩尔曼尼希碱和一摩尔仲胺:



在每种情况下上曲线是在 DMF 中的反应,下曲线是在二氧六环中的反应.

采用各种介电常数的混合溶剂作反应介质，由图 4 可以看出，除过量的 2-硝基丙烷和过量胺之外，在其他所有反应介质中，反应速度与介电常数之间几乎呈线性关系如(图 5)。这就意味着 ΔF^* 与介电常数为线性关系。这可作如下解释：

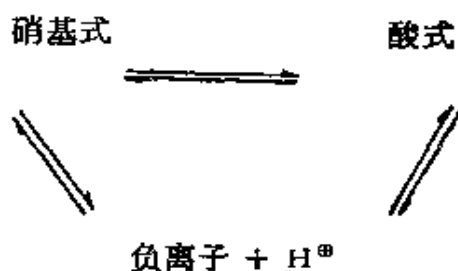
在大极性溶剂中，硝基烷被溶剂缔合形成一个“溶剂层”(Solvent Shell)，亚甲基二胺要与硝基烷反应，首先必须取代一个溶剂分子，其过渡态可用 A (见 35 页)来表示。过渡态[B]



不需要过渡态 A 那样大的 ΔS^* 。因为在大极性溶剂中， R_2N^- 的能量下降，因而，趋向于稳定化，故更易于生成。

哌啉衍生物比吗啉衍生物具有更大的反应活性，归因于它的更大的碱性。由过渡态 A 可以说明，胺的碱性越大，由于对 α -C 原子产生更大的电子位移，因而过渡态越易形成。由于 N 上具有更高的电子云密度，所以夺取酸式 2-硝基丙烷中的氢生成 R_2NH 。

当用过量的 2-硝基丙烷作反应介质时，可使反应加速，是由于具有更多的酸式而致。



为了研究结构与反应性能之间相互依存的关系，该文作者又进一步研究了其他硝基烷与亚甲基二胺的反应动力学。与 2-硝基丙烷不同的是：硝基甲烷、硝基乙烷和硝基丙烷皆

可能发生二烷基化反应，因此在此操作中，硝基烷皆过量 10 倍，反应进行 30% 以下，用近红外光谱法测定反应速度。

长期以来，人们对亚甲基二胺和 N-羟甲基胺的相对反应速度一直存在着疑问，因此该文作者亦研究了存在水条件下 2-硝基烷与亚甲基二脒的反应。例如，在 78.6°C 的二氧六环溶液中，2-硝基丙烷的浓度为 2.5M，亚甲基二脒浓度为 0.25M，并加入少量水，测定少量水对脒 Beer's 规律曲线的影响，用 $\log c/c_0$ 对 t 作图，得到的并不是一条直线，当水的量加大时，与线性关系相差越远。这与无水介质中的近似直线关系有很大差异。因此不可能在平衡条件下对所得数据进行动力学分析。只能用初始反应速度对水浓度作图，以此来研究水对反应速度的影响。由介电常数与反应速度的关系曲线可见，在用硝基乙烷和 2-硝基丙烷的情况下， K 值随介电常数递增而递增，可是在用硝基甲烷的条件下，当介电常数 $D = 20$ 时，其斜率发生突然的变化，出现了一个拐点。这就说明其反应机理也发生了变化(见图 8)。

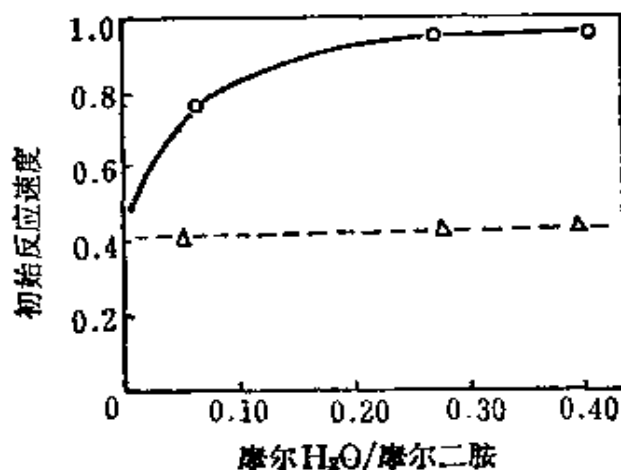


图 7 2-硝基丙烷与次甲基二脒反应中，水对初始反应速度的影响

因此在硝基甲烷的反应中，可能存在两种离子型反应机理。其一为硝基甲烷负离子与质子化的亚甲基二胺的反应；

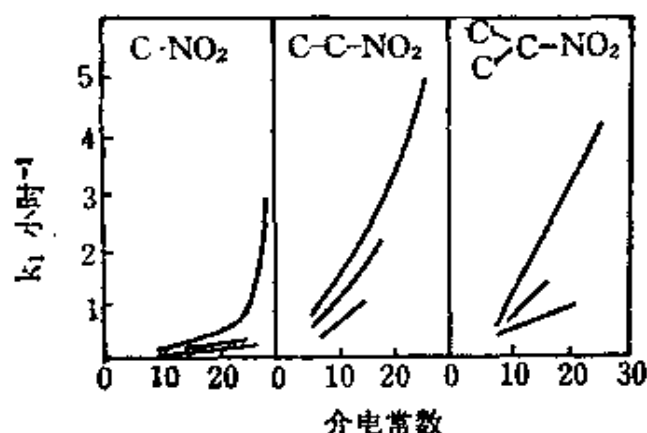
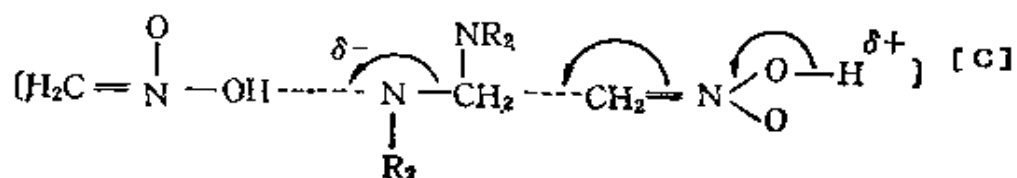


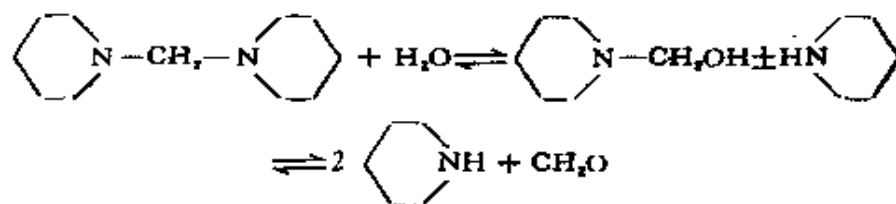
图 8 硝基烷与次甲基二哌啶反应，介电常数对反应速度的影响
 上曲线 $t = 28.6^{\circ}\text{C}$ 中曲线 $t = 73.3^{\circ}\text{C}$ 下曲线 $t = 65.2^{\circ}\text{C}$

其二为中性分子与过渡态[C]中电荷反应：



由于过渡态 C 具有很大的负 ΔS^* 值，因而后一个机理更为合适。

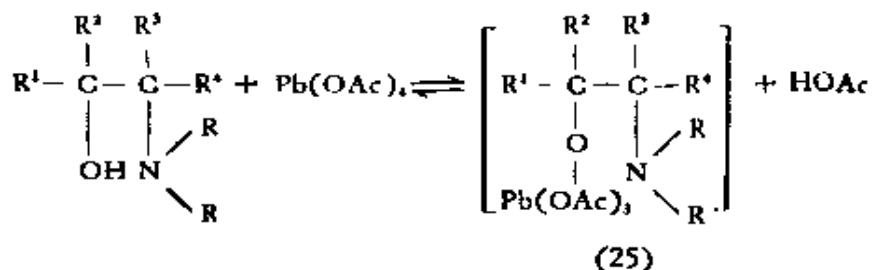
在用硝基甲烷和硝基乙烷进行的反应中，出现了一个有趣的结果，在有水介质中主要得到二取代产物，而在无水介质中则主要为一取代产物。因此可以得出，硝基烷的第二次烷基化是通过 N-羟甲基哌啶来实现的。



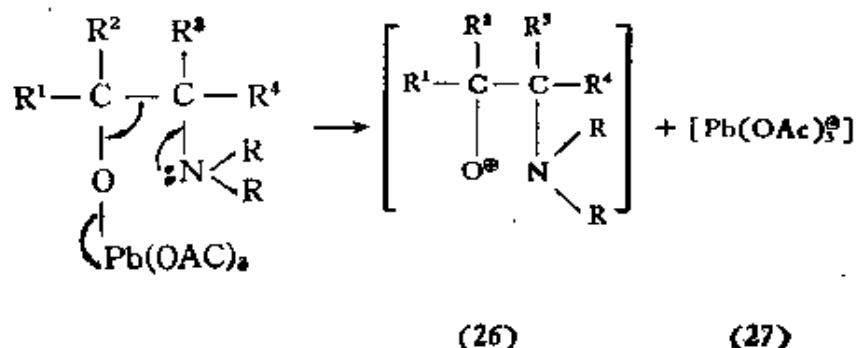
N-羟甲基哌啶也可作第一次烷基化的中间体，如图 7 所示。加水时其初始反应速度高于非水介质的反应速度。

1-4-2 四乙酸铅断裂 N-叔胺基醇法^[74,75]

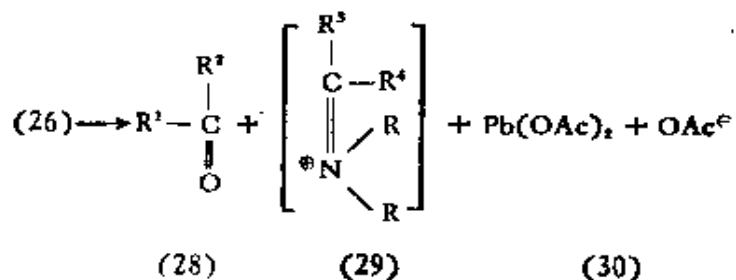
四乙酸铅具有一个重要性质，它能使叔氨基醇发生 C—C 键断裂，断键反应如下图所示：



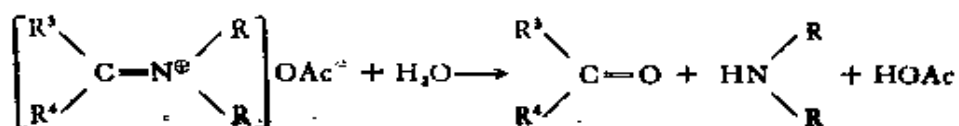
四价铅由 Pb—O 键上接受电子对，生成正离子 (26) 和负离子 (27)：



(26) 进一步断裂：

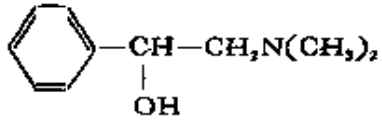
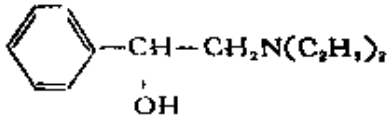
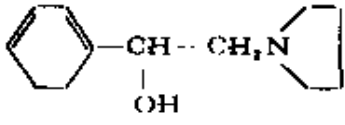
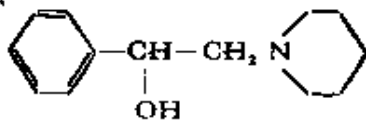
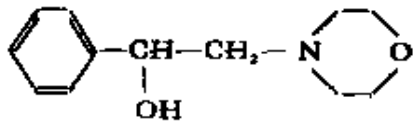


在 H₂O 作用下：



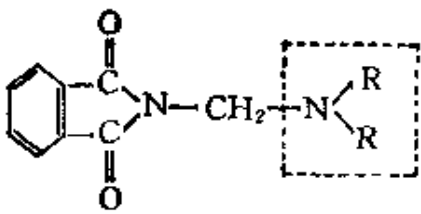
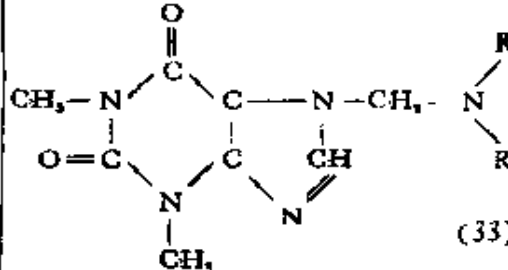
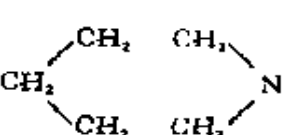
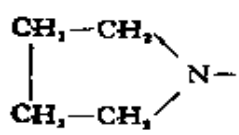
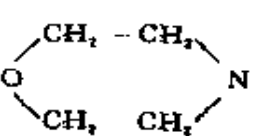
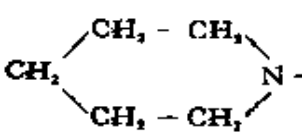
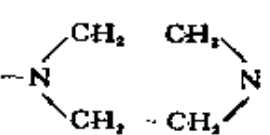
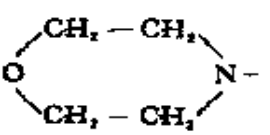
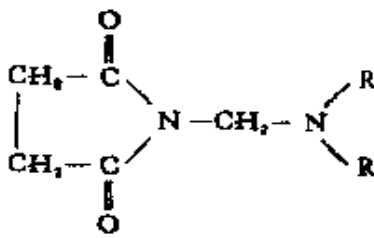
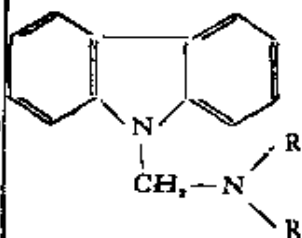
四乙酸铅可使一系列叔氨基醇断裂,产生碳正离子(见表 5)。

表 5

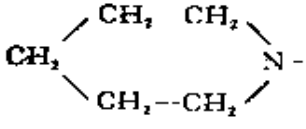
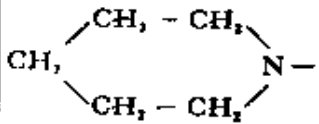
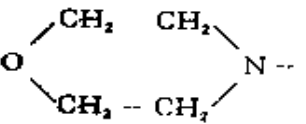
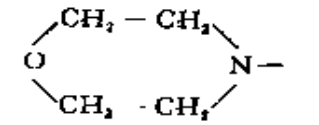
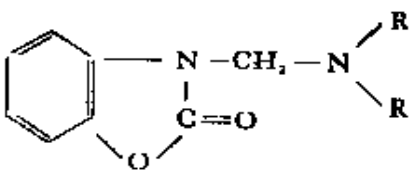
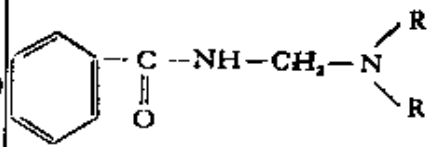
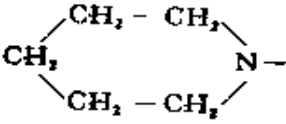
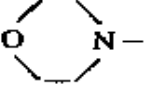
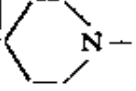
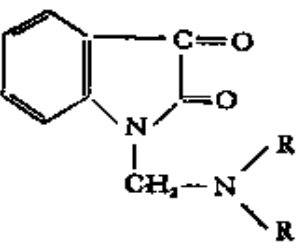
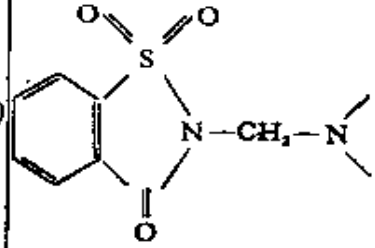
序号	叔胺醇结构	碳铵离子
1		a) $\text{CH}_2=\overset{\oplus}{\text{N}}(\text{CH}_3)_2$
2		b) $\text{CH}_2=\overset{\oplus}{\text{N}}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$
3		c) $\text{CH}_2=\overset{\oplus}{\text{N}}(\text{pyrrolidine ring})$
4		d) $\text{CH}_2=\overset{\oplus}{\text{N}}(\text{piperidine ring})$
5		e) $\text{CH}_2=\overset{\oplus}{\text{N}}(\text{piperazine ring})$
6	$\text{N}_2\text{N}'\text{-重-(2-苯基-2-羟乙基)-氮化哌啶}$	f) $\text{CH}_2=\overset{\oplus}{\text{N}}(\text{piperazine ring})\overset{\oplus}{\text{N}}\text{-CH}_2$

然后将生成的碳铵正离子在无水介质中与 C—H 酸或 N—H 酸作用, 得出相应的曼尼希碱。其结果总结在表 6 中。


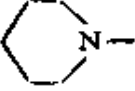

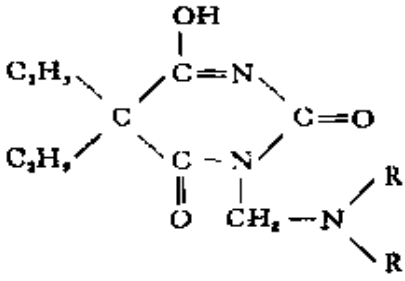
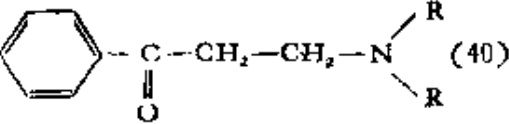
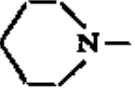
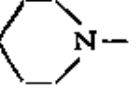
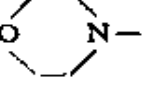
表 6

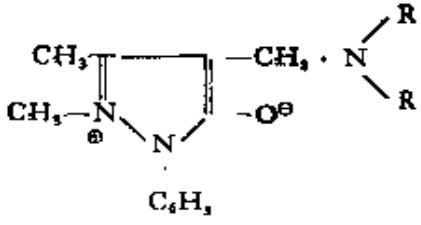
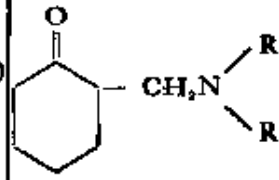
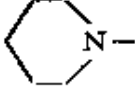


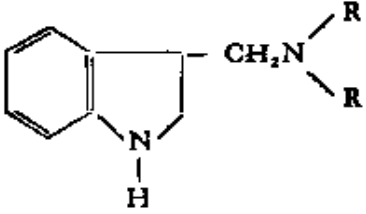
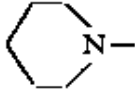
酸组分: 邻苯二甲酰胺 碱通式			酸组分: 茶碱 碱通式		
	(31)			(33)	
R_2N-	熔点 °C	产率 %	R_2N-	熔点 °C	产率 %
$(CH_3)_2N$	77-78	87		116	98
	123-124	85		180-181	96
	117-118	99		242-243	93
	118	96			
酸组分: 丁二酰亚胺 碱通式			酸组分: 咪唑 碱通式		
	(32)			(34)	

续表 6

R_2N-	熔点, 产率, °C %	R_2N-	熔点, 产率, °C %
	106-107 53		99 31
	111 98		148 27
酸组分: 苯并咪唑酮		酸组分: 苯甲酰胺	
碱通式		碱通式	
	(35)		(37)
R_2N-	熔点 产率 °C %	R_2N-	熔点 产率 °C %
	118 分解 78 (沸点)	$(CH_3)_2N-$	57-58 67
	148 74		128-129 85
酸组分: 靛红 (Isatin)		酸组分: 糖精 (Saccharin)	
碱通式		碱通式	
	(36)		(38)

续表 6

R_2N-	熔点, 产率, °C %		R_2N-	熔点, 产率, °C %	
$(C_2H_5)_2N-$	71	93		141—146	68
	146	88			
	187	84			
酸组分: 佛罗那 碱通式			酸组分: 乙酰苯 碱通式		
			(39)		
R_2N-	熔点 °C	产率 %	R_2N-	熔点 °C	产率 %
	121—122	46	$(CH_3)_2N-$	(盐酸盐) 156	85
				(40) · HCl 192—193	65
				(40) · HCl 175—177	75
			$(C_2H_5)_2N-$	(40) · 盐酸盐 108—110	67

酸组分: 安替比林			酸组分: 环己酮		
碱通式			碱通式		
 C_4H_7	(12)		 (20)		
R_2N-	熔点 °C	产率 %	R_2N-	熔点 °C	产率 %
$(CH_3)_2N-$	93—94	88	$(CH_3)_2N-$	(20) · HCl 152	90
$(C_2H_5)_2N-$	68	60	$(C_2H_5)_2N-$	(20) · HCl 105—107	88
	99	69		(20) · HCl 161	62
	248	34			
酸组分: 吲哚					
碱通式					
 R_2N					
R_2N	熔点 °C	产率 %			
$(CH_3)_2N-$	134	77			
$(C_2H_5)_2N-$	165	77			
	161	70			

若反应介质中有 H₂O 存在，就不能得到预期的曼尼希碱。因为水使碳铵正离子在反应之前就水解了，生成醛和胺，结果如表 7, 8, 9 所示。

表 7 N-叔乙醇胺的断裂结果

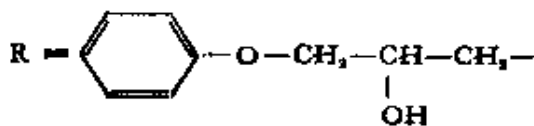
氨基醇	无氮部分	含氮部分	Pb(OAc) ₄ 摩尔消耗	
			计算	实测
$\text{HO} \cdot \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	CH ₂ O	二甲胺	1.0	1.05
$\text{HO} \cdot \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array}$	HCHO	吡咯烷	1.0	1.07
$\text{HO} \cdot \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N} \begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	HCHO	二乙胺	1.0	1.12
$\text{HO} \cdot \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array}$	HCHO	吡啶烷	1.0	1.00
$\text{HO} \cdot \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{O}$	HCHO	吗啉	1.0	1.19
$\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{OH} \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{OH} \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{OH} \end{array}$	HCHO	NH ₃ , HCN	3.0	3.90

表 8 N-叔丙醇胺的断裂结果

醇 胺	断裂残留物		Pb(OAc), 摩尔消耗	
	无氮部分	含氮部分	计 算	实 测
$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{HC}-\text{CH}_2-\text{N} \\ \qquad \qquad \qquad / \quad \backslash \\ \text{OH} \qquad \qquad \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	CH_3CHO HCHO	二甲胺	1.0	1.02
$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N} \\ \qquad \qquad \qquad \text{C}_6\text{H}_{11} \\ \text{OH} \end{array}$	CH_3CHO HCHO	哌啶烷	1.0	1.01
$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N} \\ \qquad \qquad \qquad / \quad \backslash \\ \text{OH} \qquad \qquad \text{C}_2\text{H}_5 \quad \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	CH_3CHO HCHO	二乙胺	1.0	1.01
$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N} \\ \qquad \qquad \qquad \text{C}_4\text{H}_7\text{O} \\ \text{OH} \end{array}$	CH_3CHO HCHO	吗啉	1.0	1.11
$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_{11}-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \qquad \qquad \\ \text{OH} \quad \text{N}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$	$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{CHO}$ CH_3CHO	二甲胺	1.0	1.07

表 9 苯氧代丙基叔胺醇的断裂结果

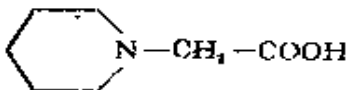
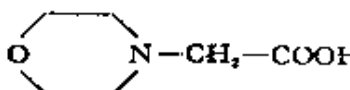
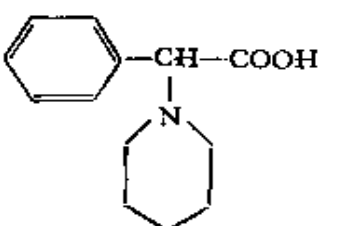
胺 醇	含氮部分	Pb(OAc), 摩尔消耗	
		计 算	实 测
$\text{R}-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{C}_6\text{H}_{11}$	哌啶烷	1.0	3.23
$\text{R}-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{C}_4\text{H}_7$	吡咯烷	1.0	3.23
$\text{R}-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{C}_4\text{H}_7\text{O}$	吗 啉	1.0	3.60
$\text{R}-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{C}_6\text{H}_{10} \text{---} \text{N}-\text{R}$	哌 嗪	2.0	4.71



在所有情况下都是很顺利的定量的分解过程，因此，用 $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ 分解 N -叔苯氧代氨基醇的情况可以处理为此类化合物的通用反应。

带有叔胺基的 α -氨基酸亦能用 $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ 使之分解，放出 CO_2 ，得到一个仲胺和一个羰基化合物。结果见表 10。

表 10 N -叔胺酸的分裂结果

氨基酸	分解产物		$\text{Pb}(\text{OAc})_4$ 摩尔消耗	
	无氮部分	含氮部分	计 算	实 测
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	CO_2 HCHO	二甲胺	1.0	1.03
$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH} \\ \diagup \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	CO_2 HCHO	二乙胺	1.0	1.05
	CO_2 HCHO	哌啶	1.0	1.01
	CO_2 HCHO	吗啉	1.0	1.09
	CO_2 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$	哌啶	1.0	1.10

相反，表 11 中 N -(β -羟乙基)-邻苯二甲酰胺和丁二酰亚胺，以及在表 12 中和表 13 中的柯柯碱 (theobromine) 及茶碱皆不被 $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ 分解，表 14 列出的胆碱 (Choline) 同系物和甜菜碱 (Betaine)，可以预期亦不被 $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ 分解。

表 11

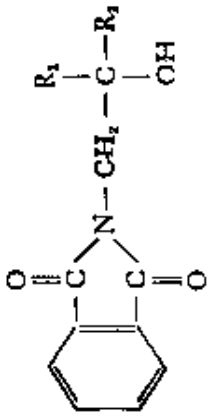
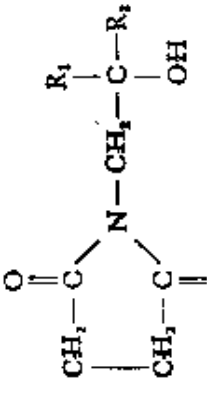
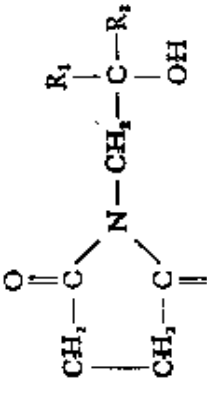
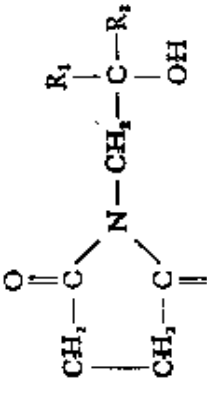
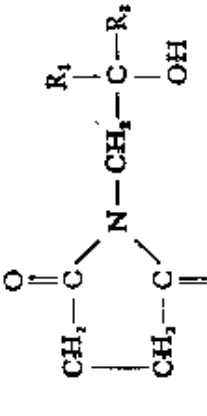
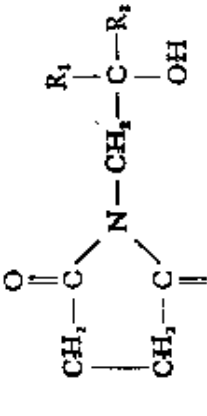
	$R_1=H, R_2=H$	<p>N-(β-羟乙基)-邻苯二甲酰亚胺</p>
	$R_1=H, R_2=CH_3$	<p>N-(β-羟丙基)-邻苯二甲酰亚胺</p>
	$R_1=H, R_2=C_6H_5$	<p>N-(β-羟基-β-苯乙基)邻苯二甲酰亚胺</p>
	$R_1 + R_2 = C(=O)$	<p>N-邻苯二甲酰亚胺基醋酸</p>
	$R_1=H, R_2=C_6H_5$	<p>N-(β-OH-β-苯基乙基)-丁二酰亚胺</p>
	$R_1 + R_2 = C(=O)$	<p>N-丁二酰亚胺基醋酸</p>

表 12

$R_1=H, R_2=H$	1-(β -羟基乙基)-柯柯碱
$R_1=H, R_2=CH_3$	1-(β -羟基丙基)-柯柯碱
$R_1=H, R_2=C_6H_5$	1-(β -羟- β -苯基乙基)-柯柯碱
$R_1=H,$ $R_2=CH_2OC_6H_5$	1-(β -OH- γ -苯氧基丙基)-柯柯碱
$R_1 + R_2 = C \begin{array}{l} \parallel \\ O \end{array}$	1-柯柯碱-醋酸

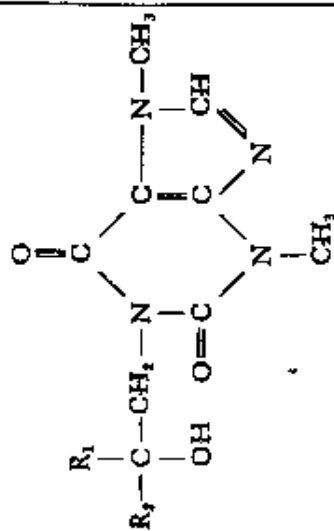


表 13

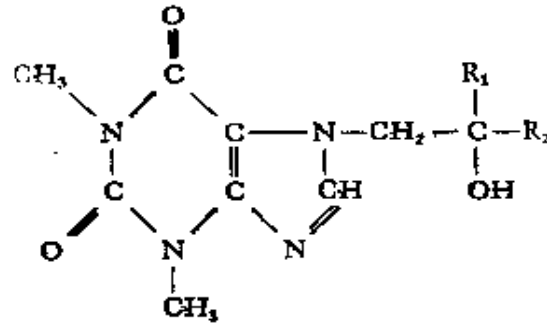
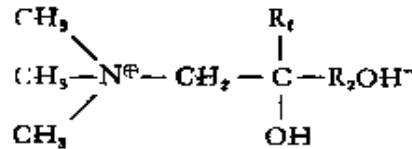
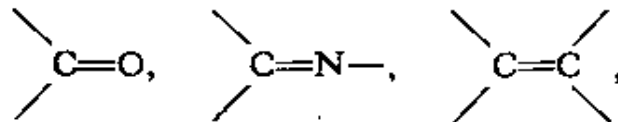


表 14



比较表 15 中化合物 I—V 氨基 N 上的电子分布指出，在 I 类型化合物中存在未共享电子对。而由化合物 II III IV 的通式可以看出，虽然形式上也占有自由电子对，但其侧面的基团为吸电子基团。可分散部分负电荷。



而化合物 V 中的 N 上就不再占有未共享的电子对了。

只有通式为 I 的化合物，才能被四乙酸铅分解。因此可以认为 N-叔氨基醇能够被分解是与氮上存在自由电子对有关。

当用四乙酸铅断裂 1-苯基-1-哌啶基-乙醇-(2) 时，得到的苯基-亚甲基-哌啶正离子在溶液与空气中是属亚稳态的。由紫外光谱的变化而得到证明：(如图 9)

表 15

序号	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 - \text{R} \\ \diagup \\ \text{R} - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{N} \\ \quad \quad \quad \diagdown \\ \text{OH} \quad \quad \quad \text{CH}_2 - \text{R} \end{array} $	N-叔氨基醇
II	$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R} - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{N} \\ \quad \quad \quad \diagdown \quad \diagup \\ \quad \quad \quad \text{C} \quad \text{C} \\ \quad \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{O} \quad \text{O} \end{array} $	β -OH-丁二酰亚胺 β -OH-邻苯二酰亚胺衍生物
III	$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R} - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{N} \\ \quad \quad \quad \diagdown \quad \diagup \\ \text{OH} \quad \quad \quad \text{C} \quad \text{C} \\ \quad \quad \quad \diagup \quad \diagdown \\ \quad \quad \quad \text{O} \quad \text{CH}_3 \\ \quad \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{C} \quad \text{C} \\ \quad \quad \quad \diagdown \quad \diagup \\ \quad \quad \quad \text{N} \quad \text{N} \end{array} $	1-(β -OH)-柯柯碱(theobromin)-衍生物
IV	$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R} - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{N} \\ \quad \quad \quad \diagdown \quad \diagup \\ \text{OH} \quad \quad \quad \text{C} \quad \text{C} \\ \quad \quad \quad \diagup \quad \diagdown \\ \quad \quad \quad \text{CH} \quad \text{N} \\ \quad \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{N} \quad \text{C} \end{array} $	7-(β -OH)-茶碱 (theophyllin)
V	$ \begin{array}{c} \text{R} \\ \diagup \\ \text{R} - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{N}^{\oplus} \\ \quad \quad \quad \diagdown \quad \diagup \\ \quad \quad \quad \text{R} \quad \text{RX}^{\ominus} \\ \quad \quad \quad \diagdown \\ \quad \quad \quad \text{R} \end{array} $	胆碱 (cholin)

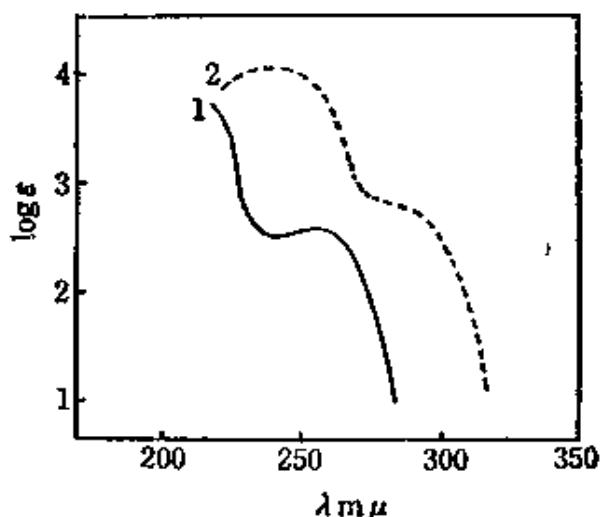
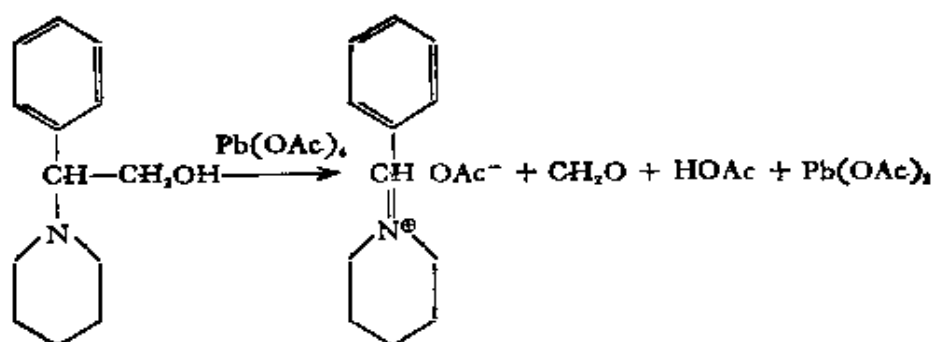


图9 1-1-苯基-哌啶基-乙醇-(2) 溶液;
2-反应溶液(在 CHCl_3) (苯亚甲基铵离子)

氨基醇使取代苯的紫外光谱在 $261\text{m}\mu$ 处 ($\log \epsilon = 2.65$) 出现最大值。当加入等当量的四乙酸铅后, 大约 3 分钟, 紫外光谱的最大值移至 $245\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 4.12$) 处, 在 $285\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 2.92$) 处出现宽肩。这是由于消旋作用而引起的, 可以用出现一个与苯核共轭的双键来解释。

综上所述, 通式为 $\text{R}-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{N}-\text{R}_2$ 的叔氨基醇在

无水介质中与四乙酸铅作用, 能顺利地提供曼尼希反应必须的中间体。这种中间体只能是碳铵正离子。它可成共振状态存在:



由此就证明了 Hellmann 和 Opitz 以及 Liebermann 及 Wagner 在五十年代所提出的关于曼尼希反应机理的假说。

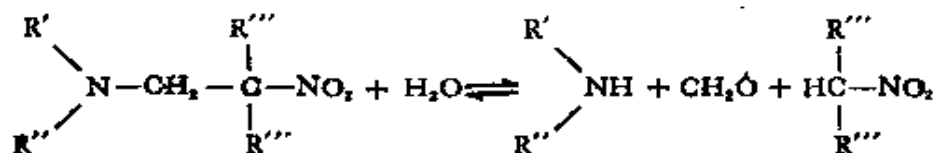
1-4-3 用曼尼希碱的解离反应——曼尼希反应的逆反应来证明曼尼希反应机理

由于曼尼希反应的复杂性，因此定量地确定涉及各种因素的反应机理是很困难的，有时甚至是不可能的。

根据微观可逆性原理，曼尼希反应的正反应与逆反应是经历同一个过渡态的，因此研究曼尼希碱的分解反应可以帮助我们弄清曼尼希反应的机理问题。

Беликов, В. М. 等人^[76,77]利用胺、 CH_2O 和硝基化合物生成的曼尼希碱的可逆分解作为典型反应。因为在此类化合物中既可改变离去基团的性质，亦可改变胺组分的性质。

曼尼希碱的解离反应如下图所示：



研究了下列化合物的解离动力学。（见表 16）上述化合物在水介质中当浓度为 10^{-3} — $10^{-4}M$ 之间时，都定量地分解为胺、硝基化合物和 CH_2O 。在磷酸盐和醋酸盐的缓冲溶液中，用分光光度法和极谱法进行动力学研究。

化合物 41—45 分解后，给出 2-硝基丙基碳负离子，在 $223m\mu$ 处有吸收 ($\epsilon_{max} = 11,700$)。此负离子溶液遵守 Lambert-Ber 规律，负离子的吸收强度比其它组分大得多（在此波长的消光系数不超过 100）。化合物 (47) 和 (48) 分解后产生 3-硝基戊基碳负离子，在 $231.5m\mu$ ($\epsilon_{max} = 10,400$) 处有吸收。在所研究的 pH 值范围内 ($pH = 4.80$ — 12.80)，2-硝

表 16

序号	化合物名称	结构式
41	1-甲胺基-2-甲基-2-硝基丙烷	$\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{C} \cdot (\text{CH}_3)_2 \\ \quad \quad \\ \text{H} \quad \quad \text{NO}_2 \end{array}$
42	1-二甲胺基-2-甲基-2-硝基丙烷	$\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2 \\ \\ \text{NO}_2 \end{array}$
43	1-二乙基胺-2-甲基-2-硝基丙烷	$\begin{array}{c} (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2 \\ \\ \text{NO}_2 \end{array}$
44	1-二正丙基胺-2-甲基-2-硝基丙烷	$\begin{array}{c} (\text{C}_3\text{H}_7)_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2 \\ \\ \text{NO}_2 \end{array}$
45	1-二异丙基胺-2-甲基-2-硝基丙烷	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ (i\text{-C}_3\text{H}_7)_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{NO}_2 \end{array}$
46	1-二乙基胺-2,2-二硝基丙烷	$\begin{array}{c} \text{NO}_2 \\ \\ (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{NO}_2 \end{array}$
47	1-二甲基胺-2-乙基-2-硝基丙烷	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ (\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{NO}_2 \end{array}$
48	1-二乙基胺-2-乙基-2-硝基丙烷	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{NO}_2 \end{array}$
49	1-哌啶基-2-甲基-2-硝基丙烷	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{N} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{C} \text{---} \text{CH}_3 \\ \\ \text{NO}_2 \end{array}$

基丙基及 3-硝基戊基碳负离子随质子供给体的增加比其自身分解速度要慢得多。因此,用测定溶液在 223m μ 和 231.5m μ 处光密度的变化方法可以很方便地研究反应动力学。

化合物(46)在研究其他化合物的 pH 范围内,分解是很迅速的。在 H_0 为 0.3—0.8 范围内极谱技术跟踪起始物浓度的递降速度来描述其解离速度的变化。

亦可根据恒电压下极限电流的变化来研究反应动力学。当两种技术平行应用时,其结果的误差都在允许的范围内。

所研究的化合物分解动力学曲线都是直线。分解速度与硝烷胺浓度表现为一次方关系, $\log k_{\text{实测}}$ 值与 pH 的关系曲线(41—45, 47, 48)见图 10。化合物(41), (42), (43), (47)在某一 pH 值情况下的曲线渐近一常数值, (45)、(44)、(48)的曲线斜率相同。实验结果还指出,增加离子强度则降低反应速度,而缓冲剂的组成及介质中缓冲剂的量对反应速度无影响。

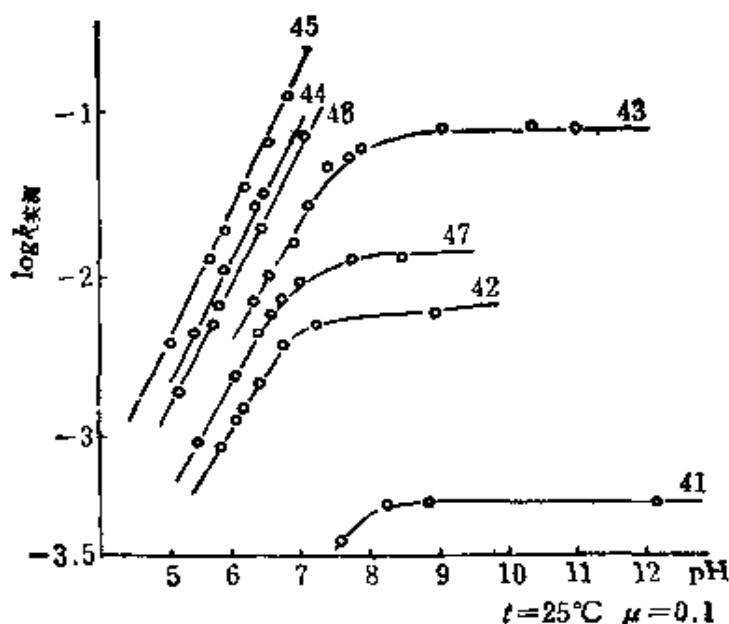
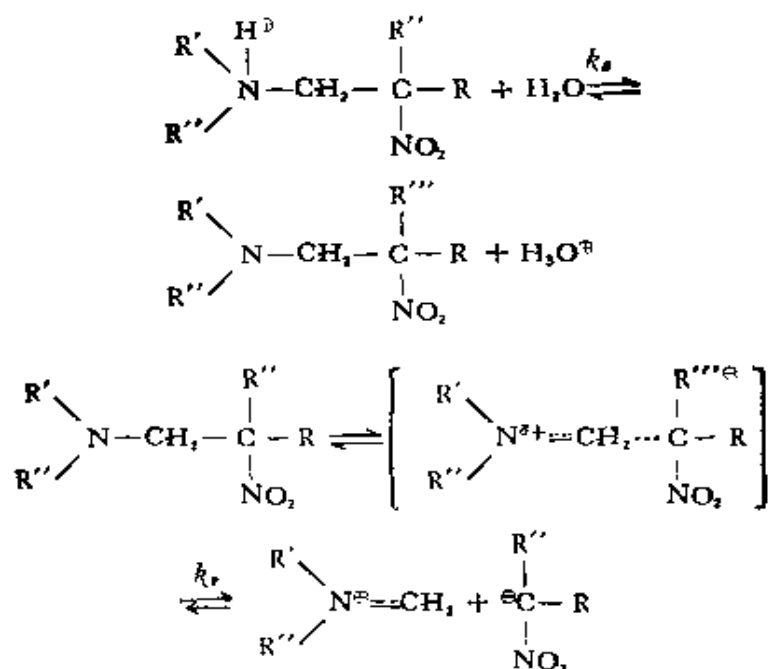


图 10 曼尼希碱分解速度 $\log k_{\text{实测}}$ 与 pH 的关系

由曼尼希碱分解的动力学数据;可以推导下列分解机理:



在反应的第一阶段,曼尼希碱与其共轭酸处于酸-碱平衡态中,反应的第二阶段是反应速度的决定阶段,包含 C—C 键的断裂和碳负离子及碳铵正离子的生成。

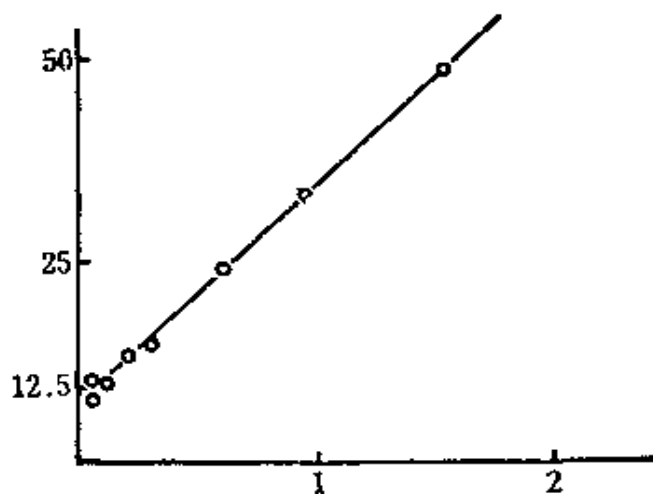


图 11 $1/k_{\text{obs}}(42)$ 与 $\text{H}_3\text{O}^\oplus$ 活性关系

表 17 曼尼希碱共轭酸的解离常数, 碱的分解速度及分解焓和熵

化合物结构	代号	k_a 摩尔/升	k_r 秒 ⁻¹	ΔH^\ddagger 千卡/摩尔	ΔS^\ddagger
$\begin{array}{c} \text{Me} \\ \\ \text{MeNH}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{NO}_2 \\ \\ \text{Me} \end{array}$	41		$(3.55 \pm 0.2) \times 10^{-4}$	24.0 ± 1.0	1.34
$\begin{array}{c} \text{Me} \\ \\ \text{Me}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{NO}_2 \\ \\ \text{Me} \end{array}$	42	$(3.3 \pm 0.2) \times 10^{-4}$	$(6.1 \pm 0.2) \times 10^{-3}$	19.5 ± 0.8	-4.0
$\begin{array}{c} \text{Me} \\ \\ \text{Et}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{NO}_2 \\ \\ \text{Me} \end{array}$	43	$(5.0 \pm 0.6) \times 10^{-4}$	$(8.5 \pm 0.15) \times 10^{-2}$	14.4 ± 1.9	-15.8
$\begin{array}{c} \text{Me} \\ \\ \text{n-Pr}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{NO}_2 \\ \\ \text{Me} \end{array}$	44	4.47×10^{-4}	0.39	/	/

45	$\begin{array}{c} \text{Me} \\ \\ \text{i-Pr}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{NO}_2 \\ \\ \text{Me} \end{array}$	1.5×10^{-4}	16.4	/	/
46	$\begin{array}{c} \text{Me} \\ \\ \text{Et}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{NO}_2 \\ \\ \text{Me} \end{array}$	1.0×10^{-3}	6.0×10^{-2}	/	/
47	$\begin{array}{c} \text{Et} \\ \\ \text{Me}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{NO}_2 \\ \\ \text{Et} \end{array}$	$(2.91 \pm 0.07) \times 10^{-2}$	$(1.34 \pm 0.13) \times 10^{-2}$	19.4 ± 1.0	-2.7
48	$\begin{array}{c} \text{Et} \\ \\ \text{Et}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{NO}_2 \\ \\ \text{Et} \end{array}$	5.0×10^{-4}	0.27	/	/
49	$\begin{array}{c} \text{Me} \\ \\ \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{11})-\text{CH}_2-\text{C}-\text{NO}_2 \\ \\ \text{Me} \end{array}$	/	$(2.47 \pm 0.12) \times 10^{-2}$	20 ± 0.5	0

上表中 k_r 是 C—C 键断裂的速度常数, k_a 是曼尼希碱的共轭酸的速度常数。曼尼希反应机理又可用下列方程式来表示:

$$\frac{1}{k_{\text{实测}}} = \frac{1}{k_r} + \frac{A_{\text{H}_3\text{O}^{\oplus}}}{k_a \cdot k_r}$$

$1/k_{\text{实测}}$ 与 $A_{\text{H}_3\text{O}^{\oplus}}$ 的典型函数曲线见图 11。曲线的斜率和截距分别为化合物 (42), (43), (47) 在 25°C 时的 k_a 和 k_r 值。

对于表 17 中所列数据需要进行一些区别, 当 $A_{\text{H}_3\text{O}^{\oplus}}^0 \geq k_a$ 时, 所测得的速度常数等于 $k_r \cdot k_a$, 在该实验条件下, 测定的活化焓是 $\Delta H^{++} + \Delta H_0$ 的总和 (ΔH_0 是 β -硝烷胺的共轭酸的解离焓)。只有当 $A_{\text{H}_3\text{O}^{\oplus}}^0 < k_a$ 时, 实测活化能才能真正等于曼尼希碱分解的活化能。

由表 17 数据的比较可以看出, 曼尼希碱的分解速度受很多因素影响, 其中包括离去基团的稳定性、胺的碱性、氨基氮上取代基的性质以及取代基的立体效应等, 但所有这些因素与反应速度之间尚未找出一个合适的关系式。

1-4-4 用极谱还原法直接观察曼尼希反应的中间体^[76]

当甲醛水溶液中存在仲胺时, 此溶液在滴汞电极上还原, 在接近 1.2V (对饱和甘汞电极而言) 处观察到一个新的极谱还原波。该还原波的高度不随时间而变化, 与甲醛及胺的浓度相比是很小的, 且与溶液的 pH 有直接关系, 当 pH 在 10—11 之间时, 波高达到最大值, 在低 pH 值情况下, 该还原波消失。进一步研究表明, 该还原波有下列特点:

(1) 当摩尔比 $(\text{CH}_3)_2\text{NH}:\text{CH}_2\text{O} = 2:1$ 时, 得到最大半波高度。

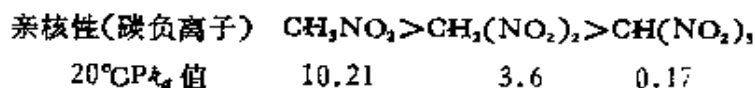
(2) 波高与汞柱高度无关, 但在 15—35°C 范围内, 随着

适当的亲核性差值^[79]。

亲核性是指亲核试剂进攻饱和碳原子的能力或与之形成共价键的能力。

在曼尼希反应中，要求胺组分的亲核性要大于酸组分，但胺组分的亲核性只能适度的大于酸组分，如果胺组分的亲核性过大，曼尼希反应仍然不能进行。在多硝基烷的曼尼希反应中，常以酸组分和胺组分的酸碱性 P_{k_a} 值近似地来度量亲核性的强弱。

亲核性和酸碱性之间一般不存在严格的平行关系。两者并不等同，但是当亲核试剂含有相同的亲核原子，并且在亲核原子一边含有近似的结构形式时，那么亲核性和酸碱之间，确实存在着平行关系。例如：



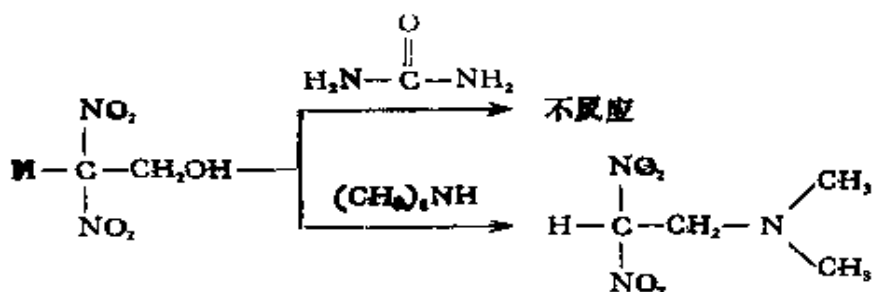
某些胺类碳原子的亲核性与 P_{k_a} 值之关系：

亲核性	Et_2NH	Me_2NH	MeNH_2	NH_3
η 值*	7.0			5.5
P_{k_a} 值	11.0	10.72	10.64	9.25

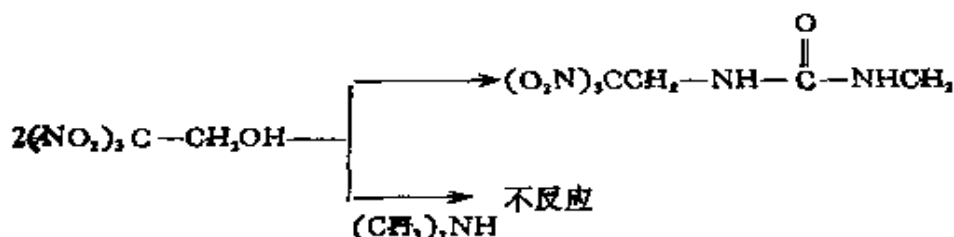
除了用 P_{k_a} 值来估量亲核性的大小以外，用电负性的大小也可以近似的判别亲核性的大小。

在胺类的情况下，N的电负性大于C，因此，胺的烷基对氮是供电性。烷基的供电性越强，给体氮原子的电负性就越弱，其软度就增大。反之，胺分子有拉电子基团时，给体氮原子的电负性就增大，其软度就降低。据此，上述几种胺的软度次序为： $\text{Et}_2\text{NH} > \text{Me}_2\text{NH} > \text{MeNH}_2 > \text{NH}_3$ 。

在多硝基烷的曼尼希反应中，我们都知道脲和偕二硝基乙醇不能进行反应，但把脲换成碱性强的二甲胺，反应便能进行。

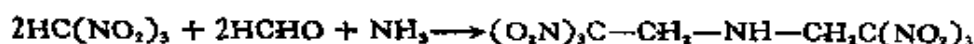


上面的反应,如果把偕二硝基乙醇换成三硝基乙醇,情况就相反。脲可以和三硝基乙醇反应,而碱性比脲强的二甲胺则不能进行曼尼希反应。



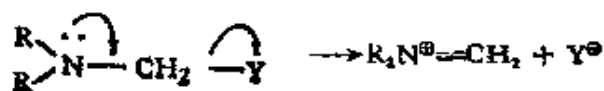
由上可知,在多硝基烷的曼尼希反应中,两种亲核组分的相对强弱,对反应能否进行关系很大。

在上面的反应中,把二甲胺换成碱性稍小的 CH_3NH_2 ,仍无法通过正常的方法析出曼尼希缩合产物。但如果换成碱性比甲胺小的 NH_3 ,反应就能顺利的进行:

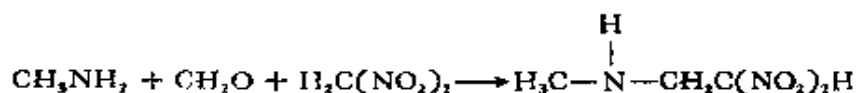


由此可知,在曼尼希反应中,虽然要求胺组分的亲核性要大于酸组分的亲核性。但胺组分的亲核性不能过大,而只能适度的大于酸组分的亲核性。

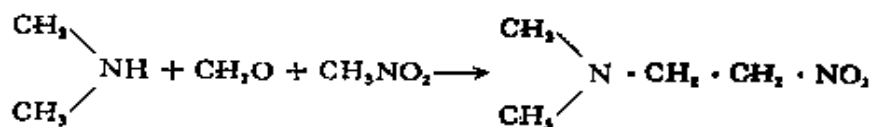
当胺组分的亲核性过大时,由于胺组分氮原子未共享电子对的推力,使酸组分与醛组分之间的 $\text{C}-\text{Y}$ 键断裂:



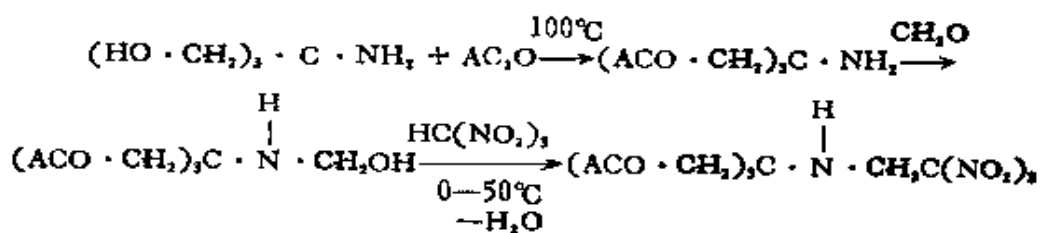
在胺组分不变的情况下,提高酸组分的亲核性,也就相当于降低了胺组分的亲核性。经过这一调整,就可以使曼尼希反应顺利进行。例如,上面例子中,如果甲胺不和硝仿而是和二硝基甲烷、甲醛反应,就能获得曼尼希反应的缩合产物^[80]。



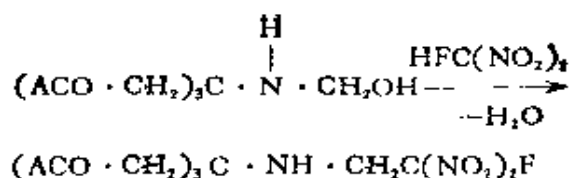
如果用亲核性更大的硝基甲烷代替二硝基甲烷,不仅可得到甲胺的曼尼希碱,而且还可得到稳定的二甲胺的曼尼希碱:



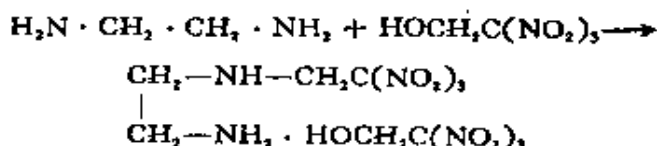
在多硝基烷的曼尼希反应中,往往不希望改变胺组分和酸组分,而仍然能使反应进行。此时可以在胺组分或酸组分的分子中引入某些基团以调节两种亲核组分的酸碱性,由此而达到适度的亲核性差值使反应能够进行。例如,三甲醇基氨基甲烷,其碱性很强,不能和甲醛、硝仿直接反应生成曼尼希碱。为了使曼尼希反应进行,可通过酯化反应,将三甲醇基变为三乙酸酯,然后再进行曼尼希反应。



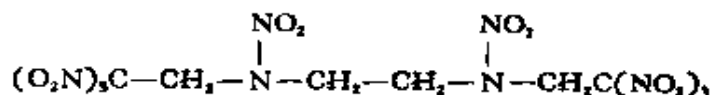
用亲核性和 $\text{HC}(\text{NO}_2)_2$ 相当的 $\text{HFC}(\text{NO}_2)_2$ 也能进行上述类似反应:



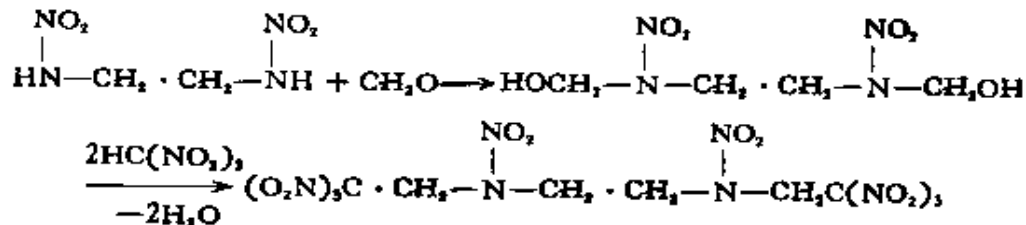
对乙二胺和甲醛、硝仿的曼尼希反应产物的说法不一。早期的报道^[81]认为曼尼希碱是制出来了，熔点为 97°C。近来有人认为乙二胺和三硝基乙醇的反应生成下列化合物：



如此化合物在 5°C 用硝酸处理后得熔点为 107°C 的化合物，将此物再硝化才能得最终所需产物



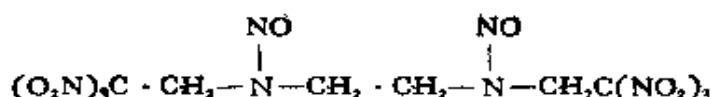
乙二胺的碱性对和硝仿的曼尼希反应来说是太强。如果用乙二硝胺代替乙二胺，反应就可顺利进行^[81]。



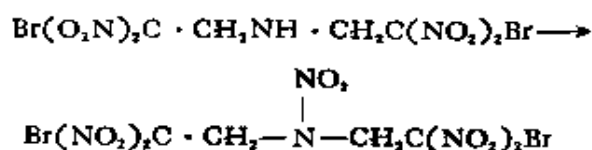
乙二硝胺本身虽然也是酸性化合物，但与硝仿相比对 CH₂O 的亲核性稍强，因此能进行曼尼希反应。

上面所举例子，是在反应前向参加反应物质分子中引入某些基团来改变亲核组分的酸碱性。实际上对某些反应可以在反应时加入某种试剂使曼尼希碱稳定化，然后再将缩合产物分出。例如，乙二胺的曼尼希碱可以以盐的形式析出。如果继续往反应液中加入亚硝化剂，则该盐又进一步以亚硝基

胺的形式析出:



有的曼尼希碱在反应液中勉强析出,极不稳定,如果这类曼尼希碱是仲胺的话,即可将仲胺的 N—H 进行硝化。经过这一处理,有的化合物稳定性大大提高。例如重-(2-溴-2,2-二硝基乙基)胺是很不稳定的,但硝化产物却是稳定的:



因此,由于所用胺组分和酸组分的不同,两种亲核组分的亲核性差值总不会是个定值。这些差异必然要反应到曼尼希碱的稳定性上。而多硝基烷曼尼希碱的稳定性一般与 C—Y 键的强弱有关。

表 18 曼尼希碱稳定性与胺组分 pK_a 的关系

胺组分	pK_a 值	曼尼希碱	熔点, °C	稳定性
$(CH_3)_2NH$	10.72	无		
$\begin{array}{l} H \\ \diagdown \\ N - CH_2 - CH_2OH \\ \diagup \\ H \end{array}$	9.44	$\begin{array}{l} CH_2C(NO_2)_3 \\ / \\ HN \\ \backslash \\ CH_2CH_2OH \end{array}$	41—44	不稳定,要在低温下存放
NH_3	9.25	$HN[CH_2C(NO_2)_3]_2$	107	常温下数日即分解
$\begin{array}{c} O \\ \\ H_2N \cdot CNH_2 \end{array}$	0.18	$(O_2N)_3C \cdot CH_2NH -$ $\begin{array}{c} O \\ \\ C - NH \cdot CH_2C(NO_2)_3 \end{array}$	191	80°C, 700小时失重 1%

* 碱性增强。

当Y不变时，C—Y键的强度与胺组分R，R'基有关。当R，R'为推电子基时，由于增加了N原子未共享电子对的推力，因而使C—Y键削弱，反之亦然(见表18)。

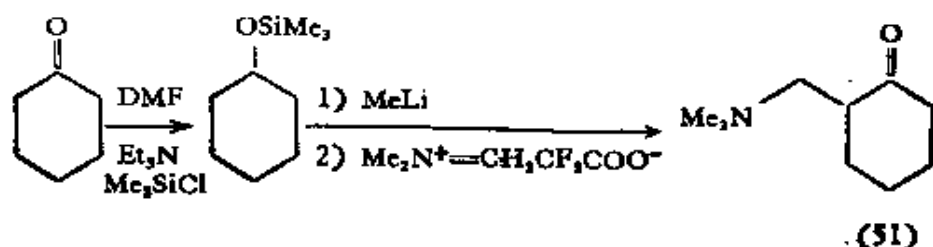
§1-6 新曼尼希反应试剂^[82]

七十年代，曼尼希反应的一个重要进展是发现了一种新的曼尼希反应试剂。用这种试剂可以在特殊位置进行烷基化反应。能方便地得到用通常的曼尼希反应得不到的或产率很低的曼尼希碱。

1-6-1 三氟醋酸二甲基(亚甲基)铵盐

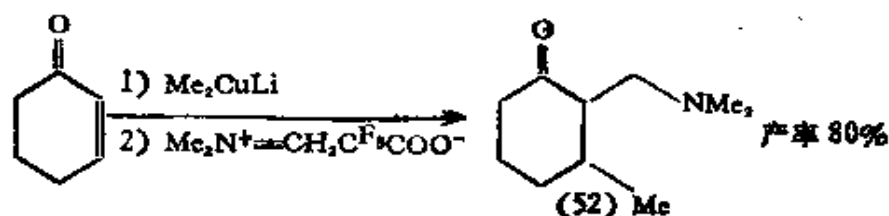


(50)是近年来通用的曼尼希试剂之一^[83-88]，可用(50)捕集预先产生的碳负离子，这一反应完全类似于用 CH_2O 捕集碳负离子的情况，不需要酸催化。此方法的优点是较少的重曼尼希碱和聚合物^[92]。例如，硅烯醇醚用甲基锂断裂，然后与(50)加成，可得到定向的曼尼希碱(51)：

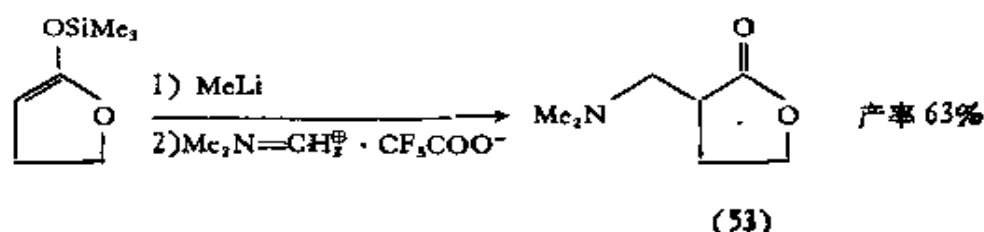


由所得产物的分析表明，此反应是定向的，未发现二取代物。

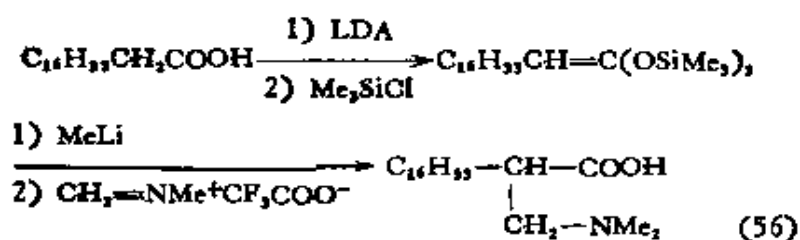
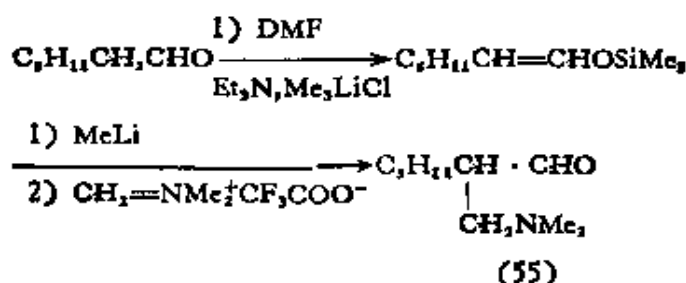
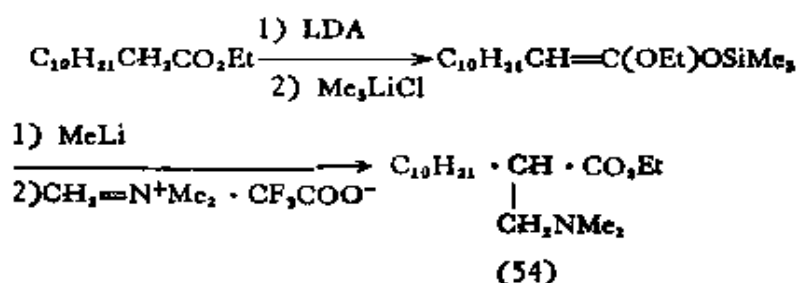
又如：



此合成技术已扩大到应用到 2-亚甲基- γ -丁内酯的合成中。此类化合物的合成近来受到很大注意^[90,91]，因为已经合成出具有明显的细胞毒活性化合物。但用通常的曼尼希反应条件，不活泼的 γ -丁内酯难于反应，只能得到中等产率。当改用酮及酯的硅烯醇醚后可获得高产率：

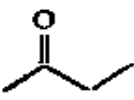
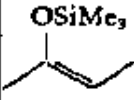
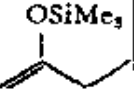

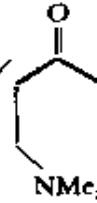
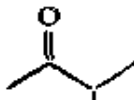
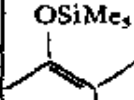
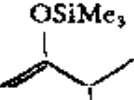
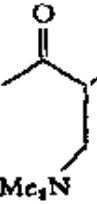
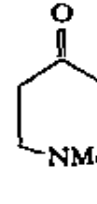


又如：



用此方法进行反应，反应平稳，操作简单，产率高。因而受到很大重视。

表 19 用 (50) 进行酮的曼尼希反应产物

酮的结构	硅 醚		反应产物		产率, %
					
产物比例:					
A ^c	81	19	80	20	50
B ^d	48	52	48	52	53
					
产物比例:					
A ^a	61	39	61	39	61
B ^d	20	80	20	80	65

a. 由 GLC 测定的异构体分布。

b. 用 ¹H NMR 测定的异构体分布, 精确性为 5%。

c. A 法(参考文献 92)。

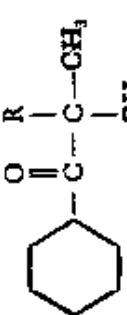
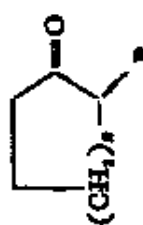
d. B 法(参考文献 92)。

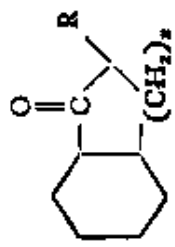
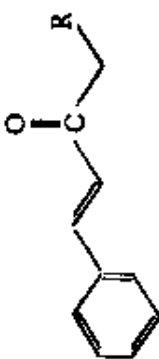
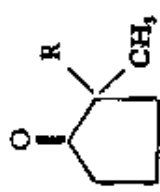
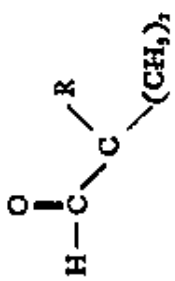
1-6-2 CH₂=NMe₂Cl⁻ (57)

1976年, 德国孟斯特大学 Günther Kinast 及 Lutz F. Tietze⁽⁸²⁾ 发表了用 N, N-二甲基-亚甲基氯化铵与一些醛类及酮类进行曼尼希反应的实验结果指出, 此试剂是一种价廉而性能优良的试剂。很多用正常条件很难进行的曼尼希反应, 采用该试剂后, 产率都有很大的提高。特别是对于一些空间位阻很大的酮和不对称酮类几乎都能在高取代基原子上进行反应。

反应在无水乙腈中进行, 醛或酮通常过量 10%, 反应温

表 20 $\text{CH}_2=\text{N}^{\oplus}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{Cl}^-$ 与不同的酸组分反应结果

序 号	反应产物结构	反应温度/时间(°C/分)	熔点, °C	产率, % 本工作(a) 对比*
58	$\text{R}-\text{CH}_2-\overset{\oplus}{\text{N}}(\text{CH}_3)_2 \text{Cl}^-$ 	82/45	128	53(78) 6(b)
59	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}(\text{R})-\text{CH}_3$	82/45	144	58(86)
60				

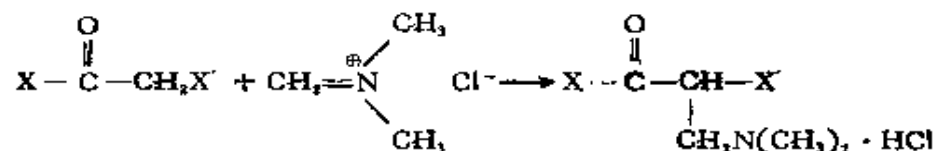
61	$n = 1$ $n = 3$  $n = 1$ $n = 2$ $n = 3$	82/2 20/120 82/2 20/120	148--149 131--133	79(82) 55,72(85)	60(b) 37(b)
62		20/120	157	84	25
63		82/2 20/120	152	79,87	
64		82/2 20/120	151--153	81,82	

* 以前按通常方式进行曼尼希反应的收率。

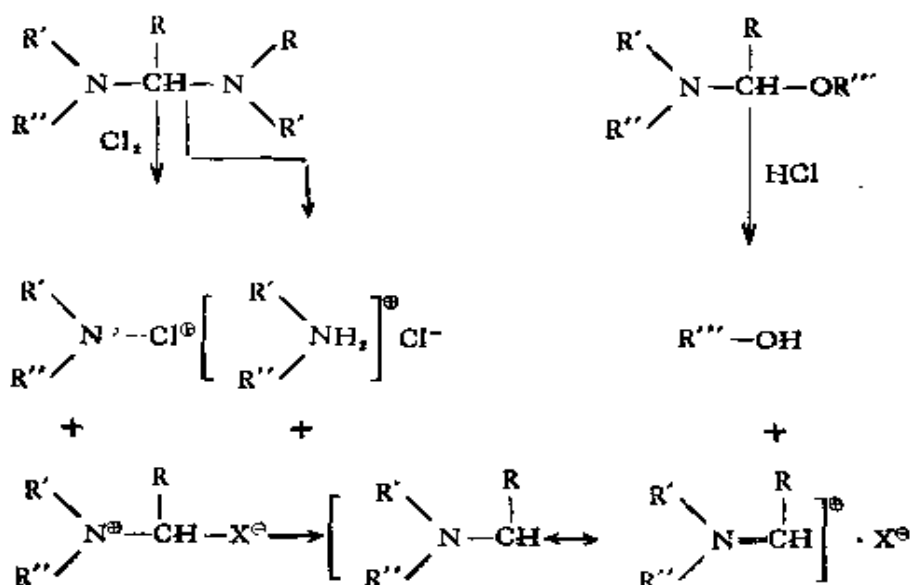
a. 结晶盐酸盐产率; b. 胺基酮产率。

度为 20—82℃, 反应时间 2—120 分钟, 反应过程随着 α-卤化铵的溶解, 产物随即以盐酸盐的形式结晶出来。不仅产率高, 而且产品纯。

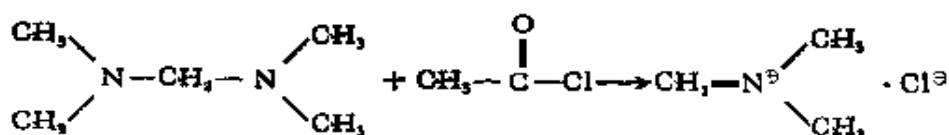
反应遵循下列通式, 结果见表 20。



α-卤化胺类, 是于 1960 年由 Horst 等人制备的^[93], 并将其定义为“碳-铵-盐”。它是通过用 Cl₂ 或 HCl 与二胺缩醛或 α-二烷胺基醚作用而得到的:



Günther Kinast 利用类似的方法制备了 N, N-二甲基-亚甲基-氯化铵:

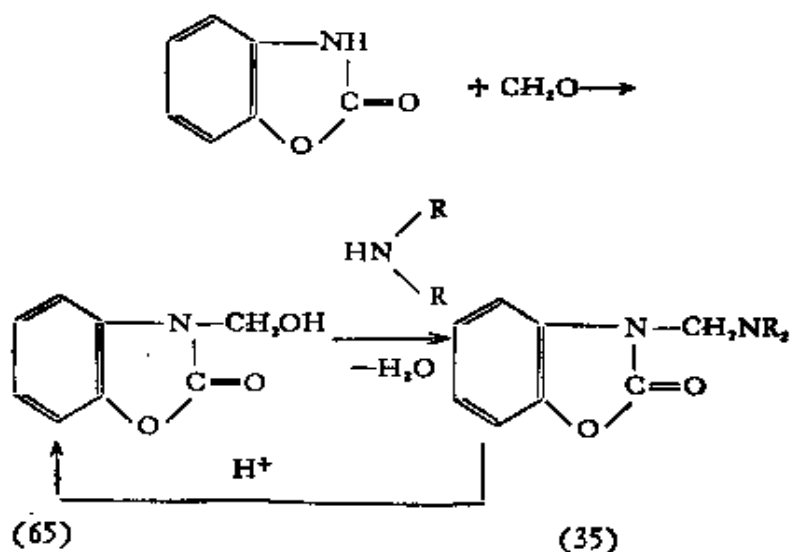


此中间体由亚甲基二胺与乙酰氯在乙醚中反应, 本身即从乙

醚溶液中结晶出来，不需要进一步纯化即可使用。在无水条件下，可长期保存。我们认为 α -卤化铵是属于季铵盐类。由于它本身具有较强的电荷中心，可能特别有利于对活泼氢化物进行亲电进攻。 Cl^- 对活泼氢又具有一定的吸引力，因而使反应特别容易进行。此试剂在曼尼希反应中的进一步研究和广泛使用，可能会带来很多的益处。对曼尼希反应范围的扩展，对反应机理的更深一步阐明都将具有重大的意义。

§ 1-7 N—H 酸曼尼希反应机理

根据 Zinner 和 Herbig^[94] 的发现，N-曼尼希碱的生成并不遵循 Heilmann 所阐明的机理，例如在下列反应中：



第一步反应是 N—H 酸化合物与 CH_2O 缩合，生成 N-羟甲基化合物 (65)，然后与胺脱水而得到 N-曼尼希碱 (35)。这一假说是由下列事实证实的：当酸组分与 CH_2O 混合，得到很好产率的 (65)，(65) 与胺作用自动地生成 (35)。(35) 甚至在醇钠存在的强碱条件下生成，而在此条件下是不可能存在 (碳-铵) 正离子的。但在另外的条件下也可以与 N-羟甲基哌

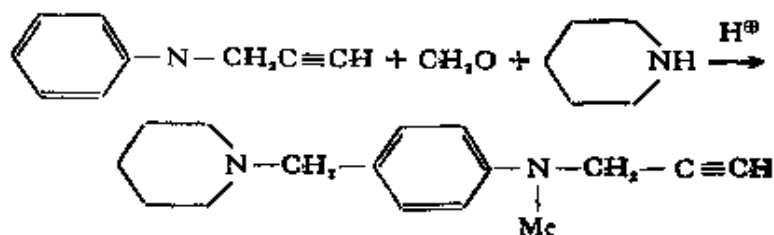
啉进行曼尼希缩合，又符合 Hellmann H. 的机理。

如前所述，对每一具体反应都要进行具体分析，既要考虑到反应组分的亲核势，亦要考虑到介质的性质，只有通过对其一类型反应进行动力学研究，方可作出比较正确的结论。但在实际工作中，能够进行动力学研究的反应是不多的，大多数反应都比较复杂，影响反应的因素比较多，要经过反复实践的摸索，才能对反应历程有所领悟。从我们自己的体会来看，Hellmann, Liberman 等人所阐明的反应历程对大多数曼尼希反应，特别是 H^+ 催化的曼尼希反应是颇能适用的。

§ 1-8 曼尼希反应的固体催化剂

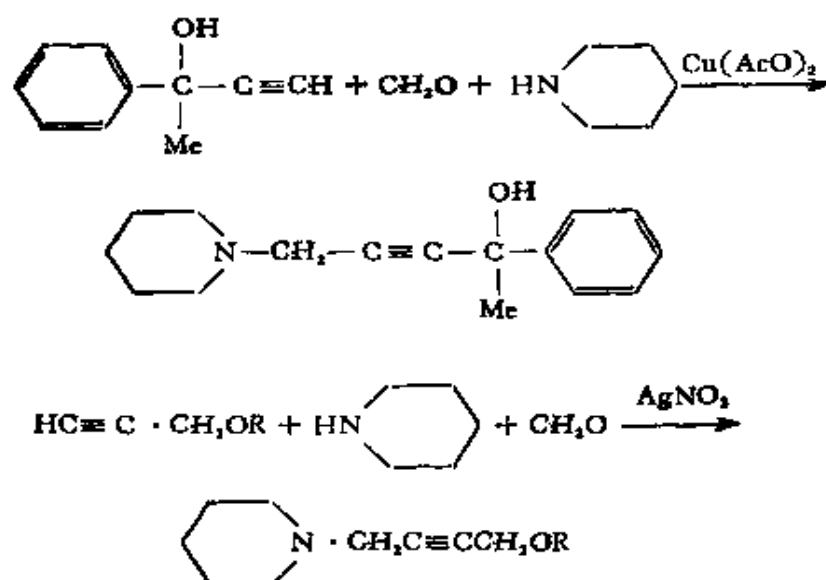
通常我们知道，曼尼希反应是酸-碱双催化反应。近年来，一些固体催化剂也为人们所采用，进行选择性的胺甲基化反

应。如： $Ph-\overset{\overset{R}{|}}{N}-CH_2-C\equiv CH$ ，当用醋酸铜催化时，得到正常的炔烃曼尼希碱 $Ph-\overset{\overset{R}{|}}{N}-CH_2-C\equiv C-CH_2-NMe_2$ ，而在酸催化下则发生下列反应：



使用不同的催化剂得到截然不同的两种结果^[95]。

在另一个例子中，同样叙述了炔烃的曼尼希反应需要用醋酸铜催化^[96]和硝酸银催化^[97]：



关于这方面的资料尚不多见，其催化作用的机理也未见探讨。

§ 1-9 曼尼希反应的操作原则

上面我们详细讨论了曼尼希反应机理，使我们明确了曼尼希反应经历着怎样一种途径。为了实现一类化合物的合成应当选择什么样的组分。本章将介绍曼尼希反应的一般操作方法，使我们进一步了解，为了实现某一类型的曼尼希反应应当选择什么样的条件。“内因是变化的根据，外因是变化的条件”，要成功地实现某类曼尼希反应，首要的是组分的选择，但适当条件的配合也是十分重要的。在实际工作中，由于采用了不合理的反应条件，使本来可以作成的反应却遭致失败的例子是很多的。

由于曼尼希反应也和其他有机反应一样是实验性很强的科学，目前仍在不断发展之中，其反应条件千变万化，目前尚不能总结出一个通用规律，来解决全部曼尼希反应的问题。

读者必须通过对大量反应的具体条件的考察和经验的积累，从类似反应中寻找共同的规律，以指导新途径的探索。但是对于几类常用的酸组分而言，最常用和最成功的反应条件可归纳如下。

1-9-1 反应介质的选择

在曼尼希反应中，所采用的介质大致可分为三大类，水、酸、有机溶剂。

用水作溶剂时，反应组分(主要是酸组分)必须能溶于水，或部分地溶于水。例如多硝基烷烃、伯硝胺类。通常在反应过程析出不溶性的沉淀或油状物，有时油状物经一段时间的存放可慢慢变成结晶。如果不能形成结晶，也可将其加入酸中，使其生成曼尼希碱的盐。一般以硝酸盐或硫酸盐较好分离，而盐酸盐则易水解和风化。

例如： $(\text{NO}_2)_3\text{C}-\text{CH}_2-\overset{\text{H}}{\underset{|}{\text{N}}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$ 就是用硝仿， $\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{OH}$ 在 85°C 水中生成的。开始为红色油，然后慢慢生成无色结晶。

酮类：当采用脂肪酮作酸组分时，该酮本身即可当作溶剂，其用量为一般理论量的 5—10 倍。也可用乙醇作溶剂回流几小时。

当采用脂肪-芳香酮作酸组分时，通常用乙醇或无水乙醇作溶剂。对其他酸组分只要在乙醇中能溶解的，一般也可以采用乙醇作溶剂。由于乙醇来源丰富，无毒无臭，沸点适宜，因而受到广泛的欢迎。

酚：一般将酚、胺和甲醛水溶液(有时也用聚甲醛)，在乙

醇溶剂中短时间加热(或直至几小时)或在室温下放置较长时间。

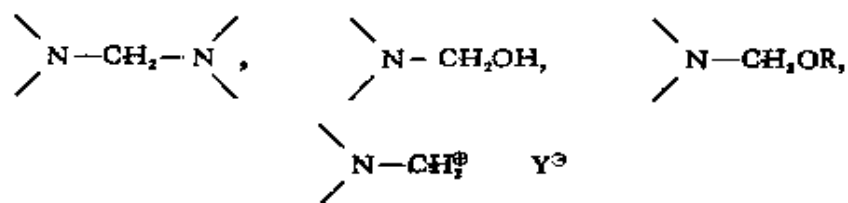
羧酸衍生物: 羧酸、胺和甲醛水溶液在水介质中(有时在乙醇中)室温下反应。

杂环化合物: 酸组分、胺和甲醛水溶液在水或乙醇中于室温下反应,有时短时间加热。

炔烃: 使用过上述多种条件,并需要铜盐催化。

反应的操作方法通常是将酸组分、胺和醛以等摩尔比混合。有时也将胺与醛先进行缩合,生成羟甲基胺(分离或不分离),然后在酸催化下与酸组分反应。

对于一些中性胺(如酰胺、硝基胍),则必须首先在碱催化下进行醛胺缩合,否则反应将遭致失败。醛胺缩合物的类型有:

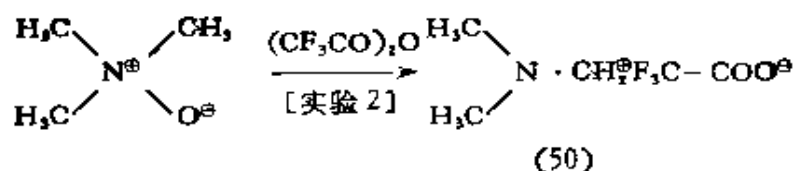


在另一些情况下,如用吡啶等酸组分时,则先将醛与酸组分混合,再加入胺。

所得的曼尼希碱通常是从反应混合物中结晶出来,有时需要将反应混合物浓缩或加入对产物溶解度低的溶剂,将产物析出,或用盐酸水溶液提取。

某些反应性能很弱的酸组分,如甾族化合物和4-乙酰氨基乙酰苯用1,2-二甲氧基乙烷作溶剂,可得到近于理论量的产物。

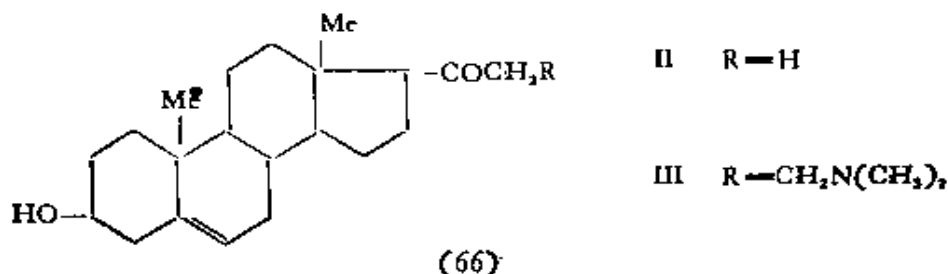
某些容易降解的化合物(如某些甾族化合物)可与碳-铵盐进行缩合。操作方法如下:



[实验 1]: 试剂的制备: 三氟醋酐(1 毫摩尔)加至三甲胺氧化物(1 毫摩尔)的二氯甲烷(5 毫升)溶液中, 0℃, 所得的盐于 100℃ 减压下干燥, 冷却结晶。

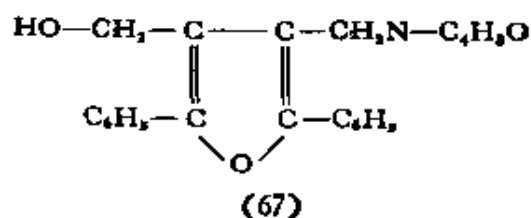
曼尼希反应: 上述试剂(1 毫摩尔)和酸组分(1 毫摩尔), 溶于二氯甲烷中(10 毫升), 混合物于 40℃ 放置 2—8 天, 产率接近理论值。

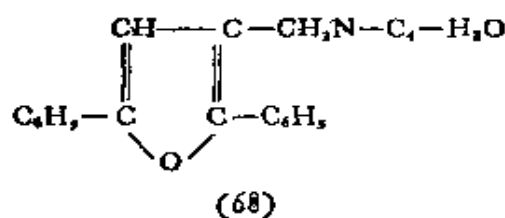
又如甾族化合物(66), 用经典的曼尼希反应, 只能得 50% 产率的(III), 若改用(50)进行反应, 则产率可达 92%。



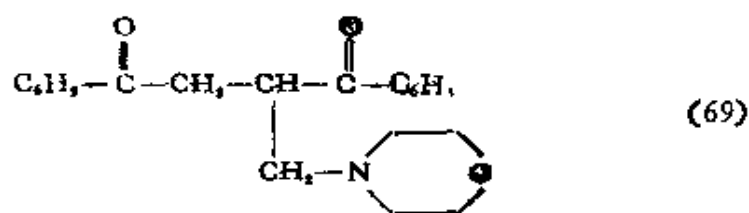
Bailey, P. S. 和 Lutz, R. E.^[98,99] 曾经指出, 反应溶剂有时可以对反应过程产生决定性的影响。例如用 1, 2-二苯甲

酰乙烷 ($\text{C}_6\text{H}_5-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_6\text{H}_5$) 在苯类溶剂中, 与吗啉·HCl、甲醛反应, 在少量酸催化下, 得到化合物(67), 而在乙醇或异戊醇介质中则主要得到化合物(68)。





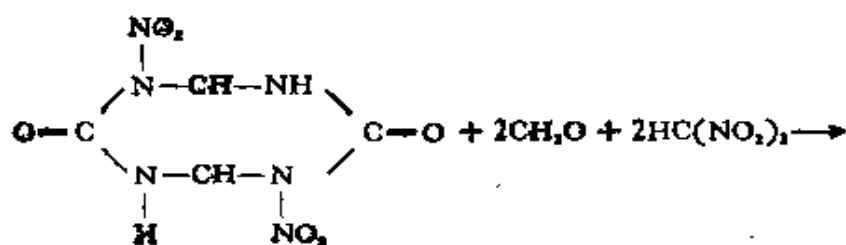
如在反应介质中加入弱酸催化，用乙醇作溶剂则得到化合物 (69)。

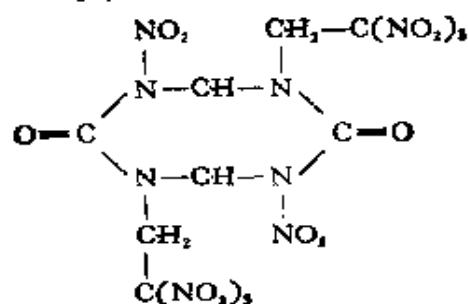


后来人们又采用二氧六环作溶剂，二氧六环具有比较高的沸点，可以缩短反应周期。例如烷氧基炔属烃类的缩合反应即可在二氧六环中进行，反应温度 80—90℃，用醋酸铜催化。

苯和硝基苯也被人们用作反应介质，如 α -乙酰萘和乙酰蒽的反应。曾用 1:1 的苯和硝基苯的混合溶剂。反应在 145℃ 下进行。如果用高级仲胺来代替二丁胺，也可直接用苯作溶剂。

二甲基甲酰胺及二甲基亚砷可称为溶剂之王。很多难溶性的酸组分的曼尼希反应，可以采用该溶剂，如用二硝基甘脲作为酸组分的曼尼希反应等：





1-9-2 酸对反应过程的影响

在曼尼希反应过程中,酸的作用是:

- (1) 作为反应介质,
- (2) 提供 H^{\oplus} 离子,对反应起催化作用.

(3) 对于不能以游离态存在的曼尼希碱,可以直接生成其盐类,而使产物得到分离和纯化.

若用醋酸作反应介质,不仅可作为溶剂,而且与胺组分生成醋酸铵,对反应有一定的催化作用.其操作方法如下:

0.2 摩尔胺(或醋酸铵)溶在 20 毫升醋酸中,与 0.4 摩尔醛(除甲醛以外,也用芳香醛)及 0.2 摩尔的酮加热至沸.当反应混合物冷却之后,反应产物以沉淀析出.若产物是油可直接转化为盐酸盐.

Hellmann, H. 曾经指出,如果当所使用的胺及酸组分的亲核性变得不利于反应时,即酸组分的亲核性大于胺,因而不利于 N-羟甲基胺的生成时,必须向反应介质中加入酸,而且 N-羟甲基胺须预先制备.除 N-羟甲基胺之外亦可用下列中间体: $\text{R} \cdot \text{OCH}_2\text{NR}_2$, $\text{R}_2\text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NR}_2$.

Hellmann, H. 的操作方法如下:在搅拌下向 1.0 摩尔酸组分和 1.1—1.2 摩尔外加酸的混合物中加入 1.0 摩尔 N-羟甲基胺或 N-烷氧甲基胺.

Dornow, A. 及其同事们^[10]用 ω -硝基乙酰基酚进行胺甲

基化反应,得到同样的结果。他指出,如果用预先制备的 N-羟甲基胺或亚甲基二胺代替各单一组分,曼尼希碱的产率有所提高。但加酸量过多,则产率下降。若用胺的盐酸盐,反应几乎停止,若用醋酸钠进行缓冲,反应又重新开始。若用 1 当量醋酸代替 HCl,效果也很好。结果见表 21。

表 21 酸对 ω -硝基- β -哌啶基-丙基酚产率的影响

序 号	对 1 摩尔的酸组分外加酸量	用 HOCH ₂ NR ₂ 的产率, %	用次甲基二胺的产率, %
1	0.2	19	/
2	0.1	19	54
3	0.05 当量 HCl	19	54
4	0.01	22	71
5	0	19	56
6	0.05	14	46
7	0.1 当量 NaOH	8	35
8	1 当量 CH ₃ COOH	61	77

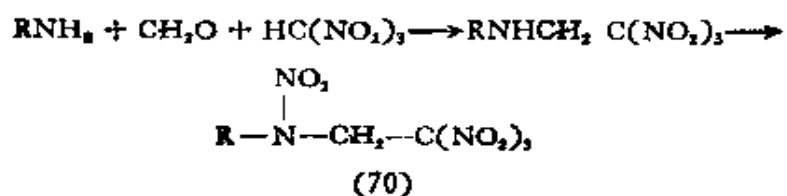
表 22 不同的酸对化合物 (70) 产率的影响

序 号	酸的类别	酸的浓度, %	产率, %
1	H ₂ SO ₄	45	92.2
2	HNO ₃	50	91.0
3	HCl	38	82.8
4	醋酸	60	56.6
5	硝仿	水溶液	20

对于以硝仿为酸组分,伯胺为胺组分的曼尼希反应常常

需要强酸催化，因此可以采用足够浓的酸作为反应介质。如 N-羟甲基甲胺与硝仿需在 50% 以上的硝酸或硫酸中进行反应，用弱酸则产率下降。

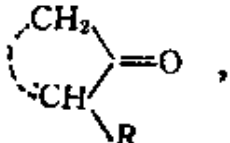
如：



第二章 含羰基 C—H 酸的曼尼希反应

在含 >C=O 的 C—H 酸组分中主要有酮、醛、羧酸及其酯类,其中又以酮作为酸组分的曼尼希反应研究得最早,也是研究得最充分的。因而涉及的文献特别繁多。为便于讨论,我们将其分为两大类:

第一类为链酮,即酮的羰基在链上,通式 $\text{R}^1-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}^2$, 其中 R^1, R^2 可为烷基、芳基、碳环基或杂环基。

第二类为环酮,即酮的羰基在环上,通式: 

其中 R 可为各种取代基。

在链酮或环酮上的羰基的两个 α -位置上的氢皆可进行曼尼希反应。因而可产生多个曼尼希碱,即 α -单取代; $\alpha\alpha'$ -二取代; $\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -四取代产物。在不对称酮的情况下,就产生了反应的定向问题,即最佳进攻位置的选择问题。

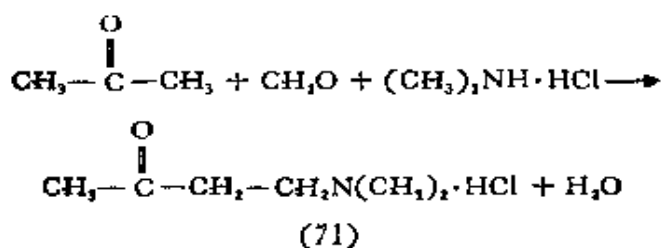
§ 2-1 链酮作酸组分的曼尼希反应

二烷酮: $\text{R}^1 = \text{R}^2$, 在此情况下没有定向问题。由于反应条件不同,可得到单取代或多取代产物。

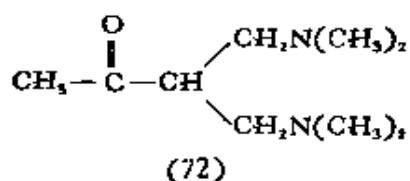
2-1-1 与仲胺的反应

盐酸二甲胺,甲醛水溶液与过量的丙酮混合物,在长时间

加热下,很平稳地生成二甲胺基-(1)-丁酮-(3)(71):



若用二甲胺的乙酰乙酸盐代替其盐酸盐,同样也可得到化合物(71),但同时亦生成相同量的二胺缩合物(72).



若用丙酮在碱性条件下进行缩合很容易得到化合物(72).

[实验 1]: 甲胺基丁酮的制备:

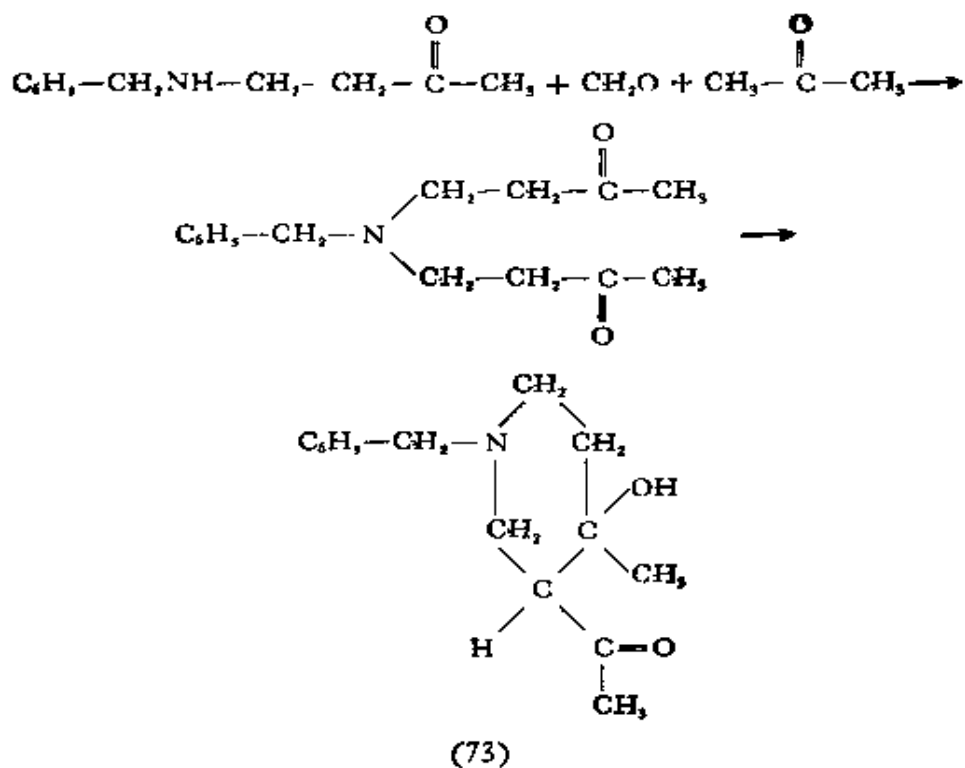
将 8.15 克 (0.1 摩尔) 盐酸二甲胺与 8.5 克 35% CH_2O 水溶液 (0.1 摩尔) 和 29 克丙酮 (0.5 摩尔) 的混合物加热回流 12 小时,将反应物浓缩,所得之浆状物用水溶解,然后加入浓碳酸钾水溶液,生成的氯化钾沉淀下来,而所得之酮碱碳酸盐则溶解在水中. 经加热后放出二氧化碳,酮碱呈油状物沉淀下来. 经碳酸钾干燥,于 13 毫米汞柱压力, 50—52°C 蒸出. 剩下少许高沸点残渣.

产物为一无色的油状物,能溶于热水,具有一种特殊的气味,其盐酸盐结晶极易吸潮. 金酸盐适宜于作鉴定,熔点 124—126°C.

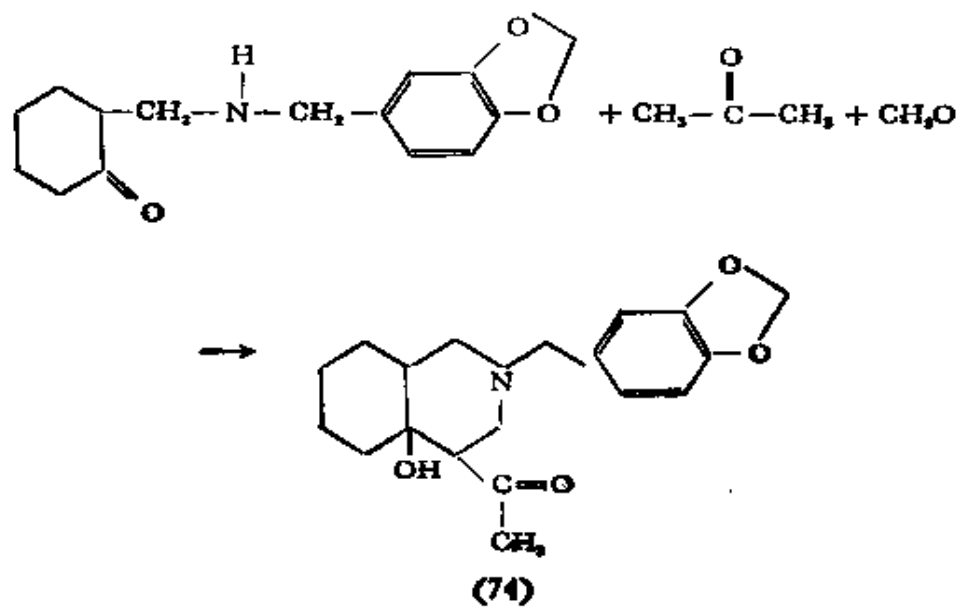
曾经用过二乙胺、哌啶、吗啉盐酸盐与丙酮、甲醛反应也是成功的.

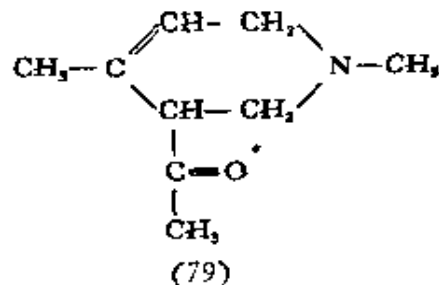
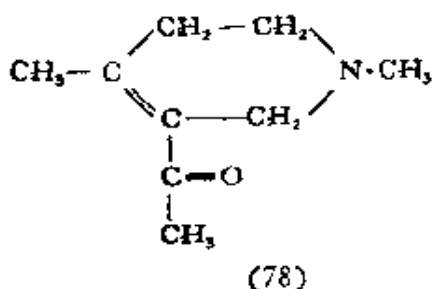
若用 β -乙酰基乙基苄胺作为胺组分,则得到一种哌啶型

衍生物 (73):



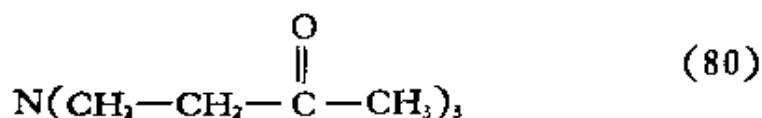
同样，[3, 4-次甲基二氧苄基]-[环己酮甲基]胺与丙酮及甲醛成环生成十氢化异喹啉衍生物 (74):





2-1-3 与 NH_3 的反应

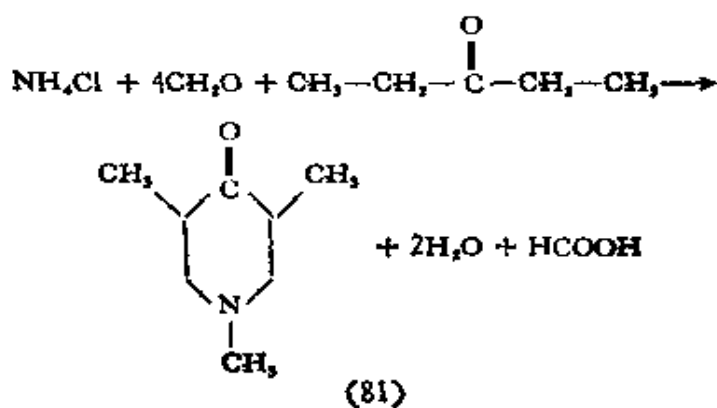
当 NH_4Cl 与 CH_2O 及丙酮反应时, NH_3 上三个氢原子都被取代, 生成相应的烷基化产物 (80):



除生成 (80) 以外, 还生成部分哌啉衍生物 (78)。后者的生成是因为 NH_4Cl 与 CH_2O 首先进行甲基化反应, 生成甲胺· HCl , 甲胺盐酸盐再与丙酮和甲醛环化。由于反应过程特别容易树脂化, 而使产物的纯化十分困难。

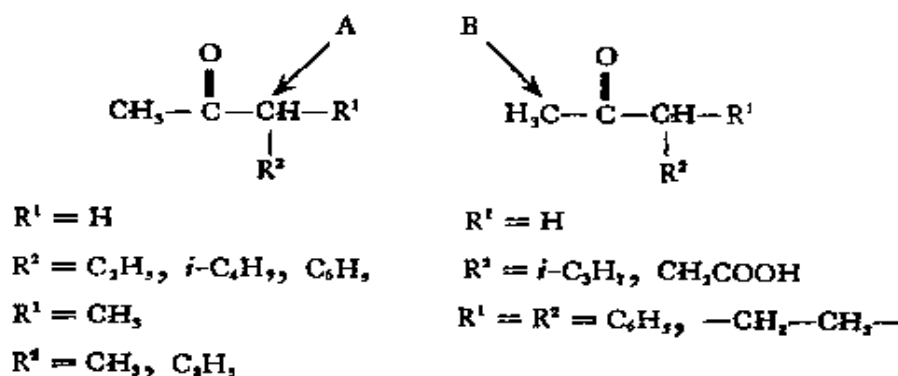
这种氯化铵与 CH_2O 预先进行甲基化反应也在下述实验中得到进一步证明。

二乙酮与氯化铵和甲醛的缩合, 可能得到环状化合物 (81), 其生成原理可用下列方程式表示:

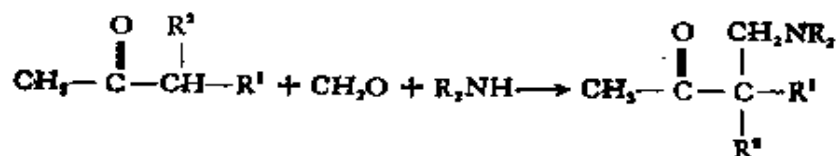


2-1-4 不对称烷基酮反应的定向性

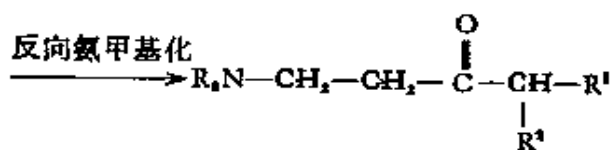
在烷基酮分子中， $R^1-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-R^2$ ，当 $R^1 \neq R^2$ 时，已经证明，反应优先发生在含氢较少的碳原子上^[101-105]。例如在下列不对称酮中，可能有两种进攻方式 A, B。



曼尼希试剂按 A 方式进攻占绝对优势，即曼尼希碱 A:B = 3.5:1^[103,105]。同时亦发现生成的化合物 A 可进一步发生反向氮甲基化反应，得到在含氢较多的碳原子上被进攻的产物 B^[102]：



(82) (按 A 方式进攻)



(83) (按 B 方式进攻)

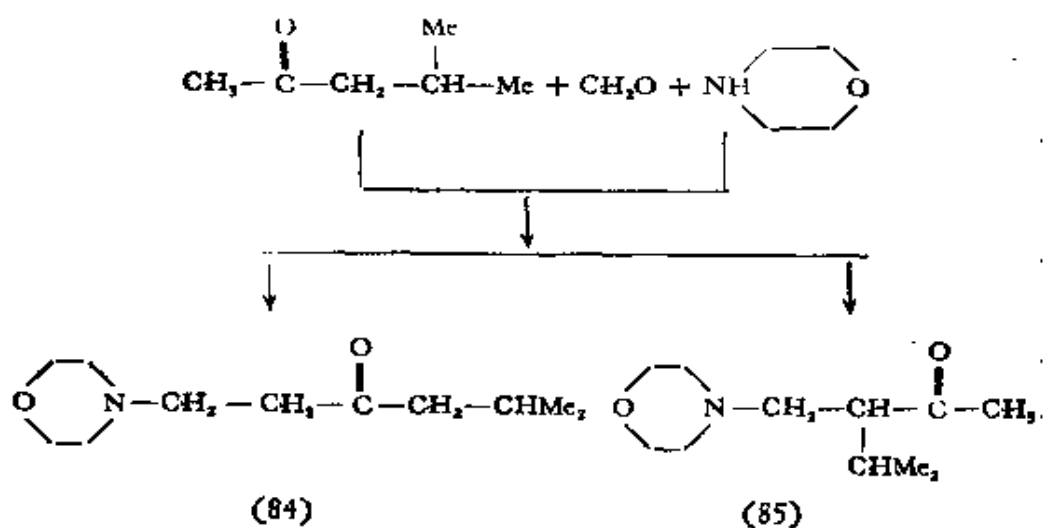
这主要是因为部分烯醇化作用所致。后来已经证明，按 A 方式生成烯醇式占绝对优势，因而曼尼希试剂按 A 的方式进攻亦占绝对优势。

另一方面,空间效应的影响也是不可忽略的,如在化合物

$$\text{Me}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}$$
 中, $\text{R} = \text{Me}, \text{Et}, \text{Me}_2\text{CH}, \text{Bu}, \text{Me}_2-\text{CH}-\text{CH}_2, \text{Me}_3\text{C}$, 乙基等, 发现随着 R 基团的增大, 在 CH_3 上进行反应的趋势亦增加^[106].

反应介质的酸碱性, 有时对不对称酮的受击位置起着决

定性的影响. 如: $\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\underset{\text{Me}}{\overset{\text{Me}}{\text{C}}}$ 的反应^[107].



若在酸介质中反应, (84) 与 (85) 的总产率为 81%,
(84):(85)=69:31.

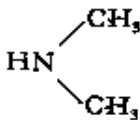
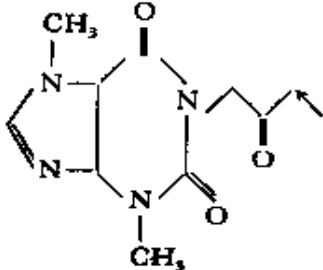
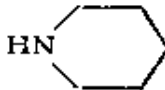
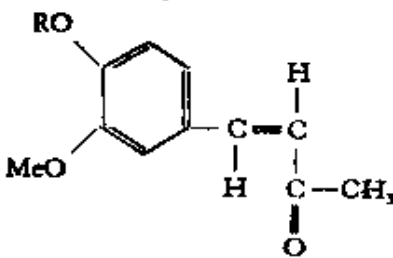
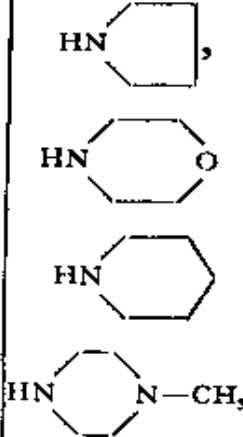
若在碱介质中反应, (84) 与 (85) 的总产率为 43%,
(84):(85)=8:92.

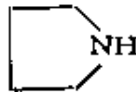
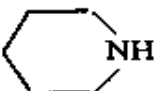
这一现象符合前述生成部分烯醇式的论点. 显然, 在酸介质中是不利于烯醇式的生成的. 因而有利于在 CH_3 位置的进攻.

表 23 链酮的曼尼希反应

化合物 序号	酮	胺	醛	产率 %	文献
(86)	$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{NH} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	CH_2O		109
(87)		$\text{HN} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{C}_6\text{H}_{10}$ $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$ $\text{NH}_3, \text{CH}_3\text{NH}_2$ $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2\text{NH}_2$	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CHO}$		
(88)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^1 \quad \text{R}^2 \end{array}$ $\text{R}^1 = \text{H}$ $\text{R}^2 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$ $\text{R}^1 = \text{H}$ $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$	$\text{HN} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{C}_{10}\text{H}_{16}$ $\text{HN} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{C}_4\text{H}_8$	CH_2O	50—91	108
	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^1 \quad \text{R}^2 \end{array}$ $\text{R}^1 = \text{H}$ $\text{R}^2 = \text{H}, \text{CH}_3$ $\text{R}^1 = \text{CH}_3, i\text{-C}_3\text{H}_7$ $\text{R}^2 = \text{H}$	$\text{HN}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	CH_2O	45	110, 111
					112

续表 23

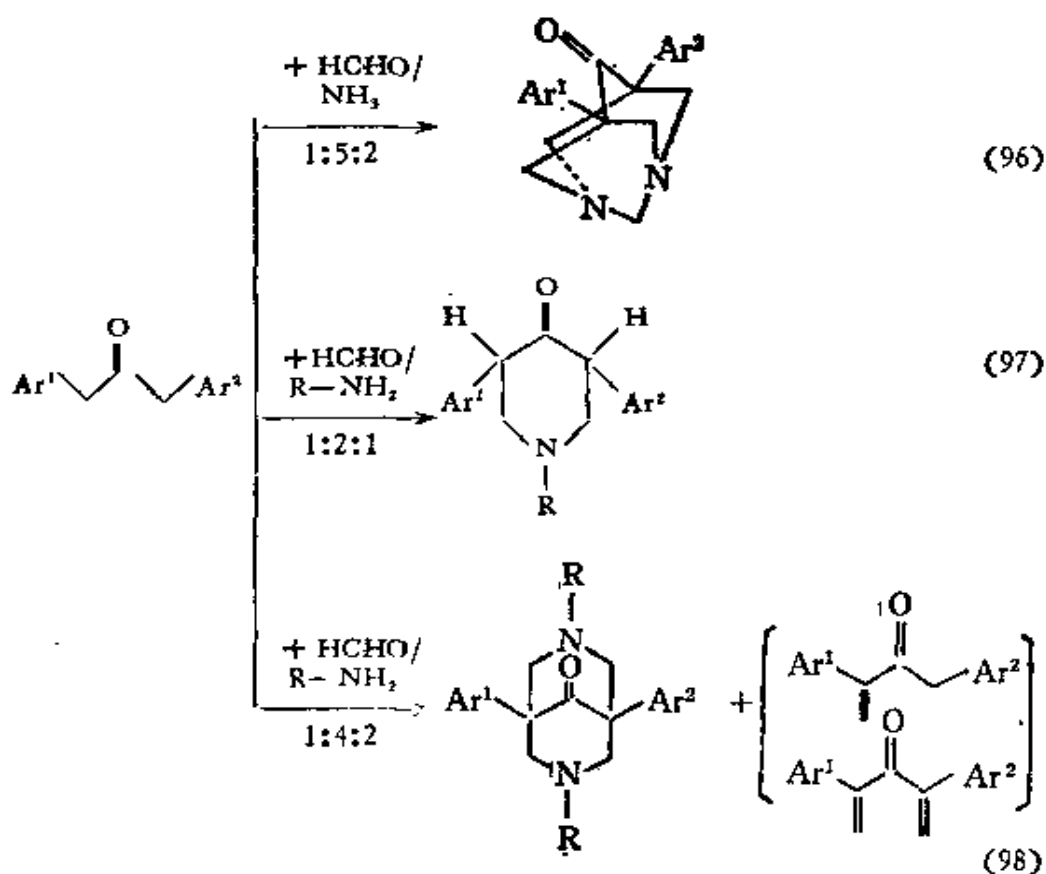
化合物 序号	酮	胺	醛	产率, %	文献
(89)	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{C}(\text{R}^1)\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{R}^2$ <p> $\text{R}^1 = \text{OH}, \text{OCH}_3$ $\text{R}^2 = \text{H}$ $\text{R}^1 = \text{H}$ $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ </p>		CH_2O	10—57	113
(90)				31	115
(91)			CH_2O		114

化合物 序号	酮	胺	醛	产率, %	文献
(92)	$ \begin{array}{l} \text{CHR}(\text{CH}_2)_n\text{M} \\ \diagup \\ \text{O}=\text{C} \\ \diagdown \\ \text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}^1 \end{array} $ <p>R = H R¹ = Cl 或二氯</p>	MeNH ₂	CH ₂ O		116
(93)	$ \begin{array}{l} \text{CH}=\text{N}\cdot\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{O}=\text{C} \\ \diagdown \\ \text{CH}=\text{N}\cdot\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array} $	MeNH ₂	CH ₂ O		117
(94)	$ \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{O}=\text{C} \\ \diagdown \\ \text{CH}-\text{C}-\text{OC}_2\text{H}_5 \\ \quad \\ \text{C}_6\text{H}_5 \quad \text{O} \end{array} $	MeNH ₂	CH ₂ O		118
(95)	$ \begin{array}{l} \text{CH}_2\cdot\text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{O}=\text{C} \\ \diagdown \\ \text{C}:\text{NOH} \\ \\ \text{Me} \end{array} $	Me ₂ NH·  	CH ₂ O		119

2-1-5 芳香基取代的酮组分的曼尼希反应

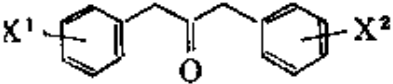
丙酮的 α -H 被一个或两个芳香基取代, 所得之酮组分可顺利进行曼尼希反应, 合成一类具有止痛和局部麻醉作用的药物。

例如, 由 1, 1'-二芳酮与 NH_3 和 CH_2O 反应, 已经合成了很高产率的 1,3-二氮金刚烷-6-酮^{[120][121]}。若与伯胺醋酸盐反应则可得哌啶 4-酮或 1,5-二芳基-9-氧-3,7-二氮杂双环 [3.3.1]-壬酮:



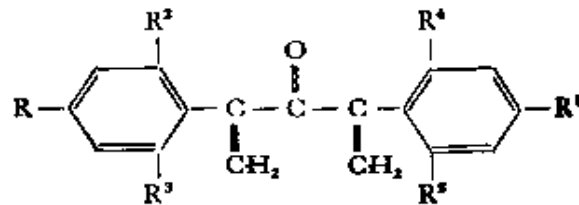
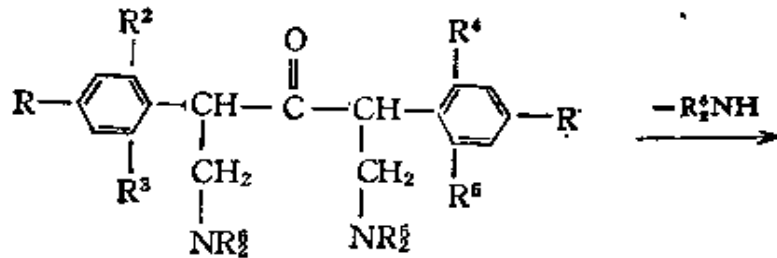
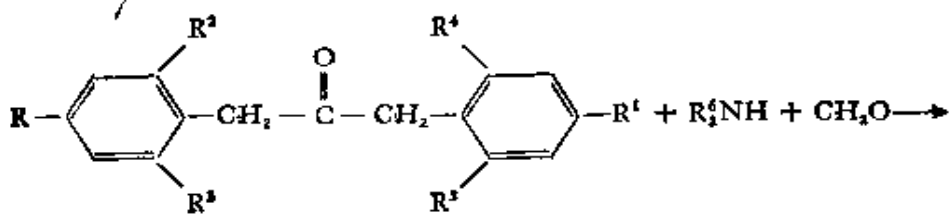
在 α, α' -二芳基酮中, 当 Ar^1 和 Ar^2 代表含大的邻位取代基的芳烃时, 反应产物为 (96), (97), (98) 的复杂混合物。在大的位阻情况下, 如 $\text{Ar}^1 = \text{Ar}^2 = 2, 6$ -二甲基苯, 则反应完全

表 24 α, α' -二芳基酮与伯胺的反应

酮	胺	产物, %		文献
		代号	产率	
				
$X^1 = X^2 = 2\text{-CH}_3$	$\text{H}_2\text{N-CH}_3$	(97)	60	121
$X^1 = 2\text{-NO}_2, 4\text{-NO}_2,$ $X^2 = \text{H}, 4\text{-NO}_2$	$\text{CH}_3\text{NH}_2, \text{C}_2\text{H}_5\text{NH}_2$	(97)	24-79	122
$X^1 = X^2 = \text{H}$	RNH_2	(98)	35-71	123, 124
	$\text{R} = \text{CH}_3, (\text{CH}_2)_{6,7,9,10};$ $p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH-}$ $\quad\quad\quad $ $\quad\quad\quad \text{CH}_3;$ $\text{H}_3\text{CO}(\text{CH}_2)_{2,3};$ $\text{HO}(\text{CH}_2)_{2,3}$ $(\text{H}_3\text{CO})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2$			
$X^1 = \text{H}$ $X^2 = 2\text{-CH}_3$	CH_3NH_2	(98)	70	121
$X^1 = 2\text{-NO}_2, 4\text{-NO}_2$ $X^2 = \text{H}, \text{NO}_2$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}_2$ $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}_2$	(98)	51-92	122

停止进行^[123]。

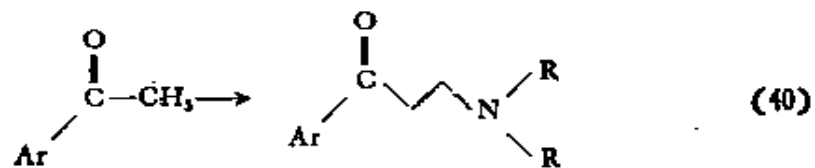
苯环上的取代基，特别是邻位取代基对反应的成败起着重大作用，例如在 1,3-二苯基-2-丙酮中，用 R 基逐渐占据两个芳基四个邻位，就逐步地阻止了曼尼希碱的生成，当四个邻位都被取代，则反应结果只能生成烯。



§ 2-2 烷基芳基酮的曼尼希反应

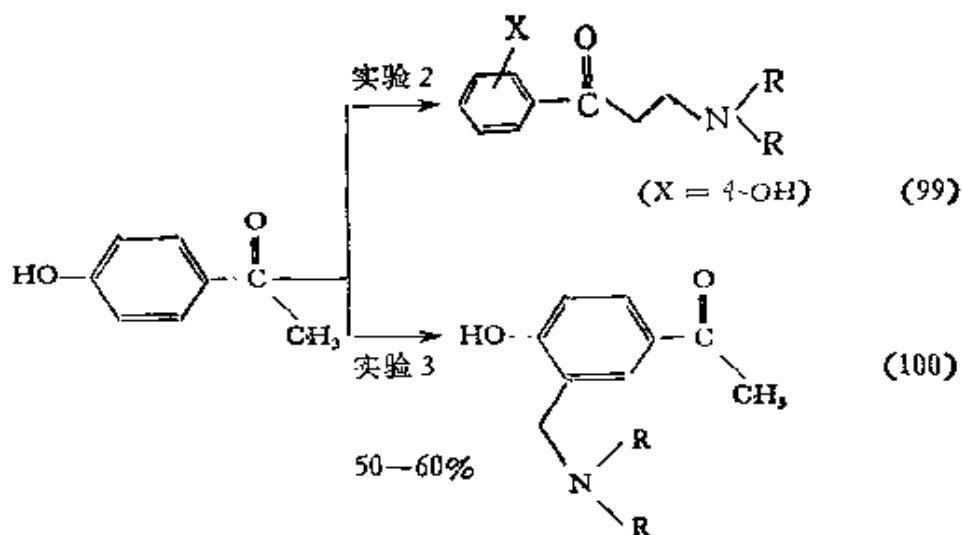
乙酰苯、乙酰萘、高级烷基芳基酮、烷基杂环芳基酮、甲基苯乙烯酮不仅与通常的胺进行曼尼希反应，同时为了合成具有特种性能的药物，也与“特种”胺组分进行反应。

乙酰苯和乙酰萘进行胺甲基化反应，很少例外地给出 α -胺烷基芳酮 (40)：



在 4-羟基乙酰苯^[125]和 2-OH-4-OMe-乙酰苯^[126]的曼尼希反应中，由于反应条件不同，可得到不同的产物。在低 pH 值

时，乙酰基进行反应；而高 pH 值时，羟基邻位发生反应得到化合物 (100)。

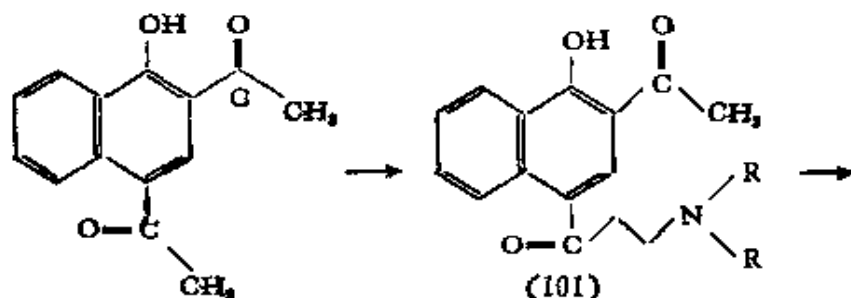


[实验 2]: 羟基乙酰苯, CH_2O 和胺 $\cdot \text{HCl}$ 在乙醇中回流 (HCl 催化) 12 小时。

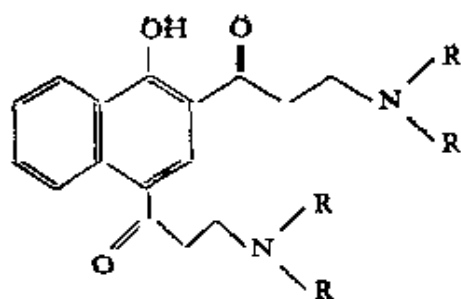
[实验 3]: 甲醛水溶液 (1 摩尔) 加至 75% 乙醇中, 然后将此溶液加到酮 (1.5 摩尔) 和胺 (1 摩尔) 乙醇水溶液中, 混合物搅拌 24 小时。

这一规律不适于乙酰基-1-羟基萘, 它只能生成 2-胺甲基萘酮。

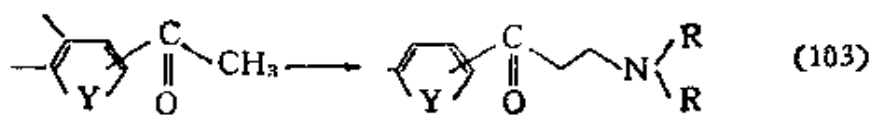
2, 4-二乙酰基萘酚的反应是另一个定向反应的有趣例子, 4-乙酰基首先进行反应, 生成碱 (101),



然后在 2-位乙酰基上进行胺甲基化^[427] 得到化合物 (102):



几种乙酰咪喃、乙酰噻吩和乙酰吡咯，也得到类似的 α -氨基乙基酮(103)：



3-丙酰基吲哚，含有两个反应中心，因此可生成两种胺甲基化产物(104)，(105)：

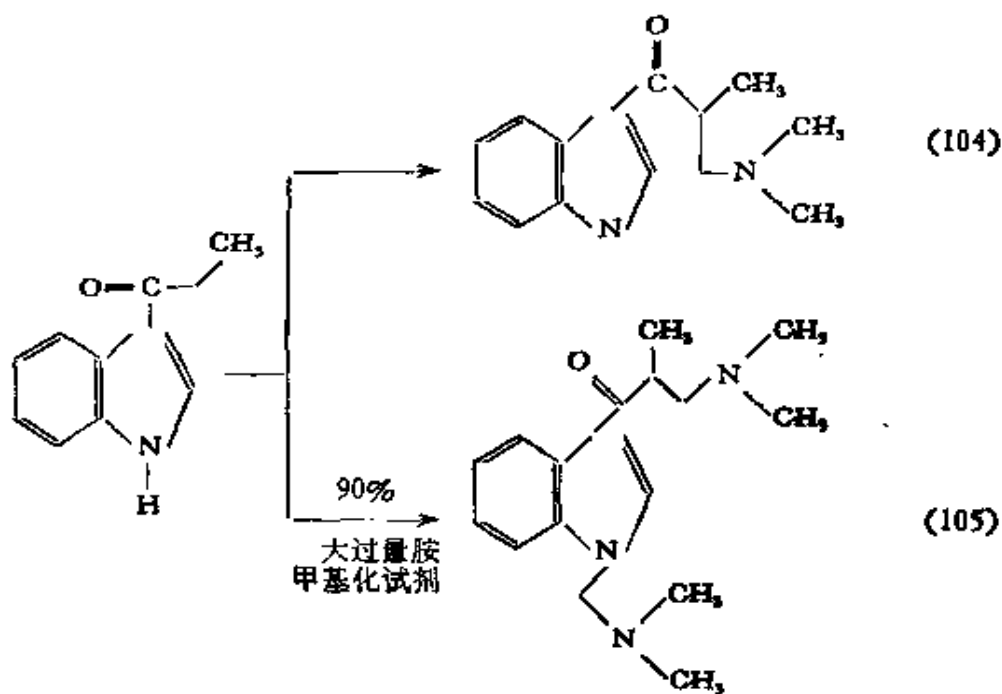
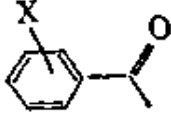
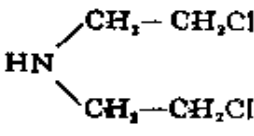
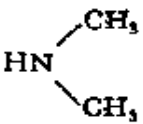
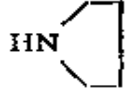
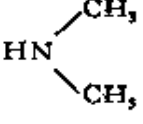
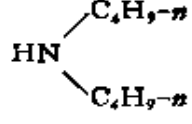
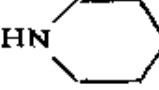
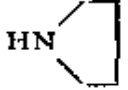
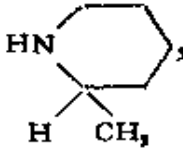
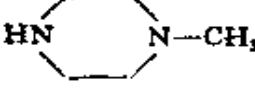
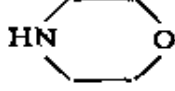
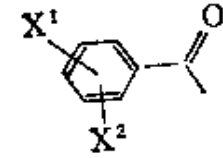
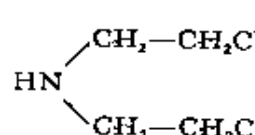
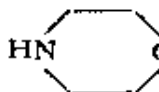
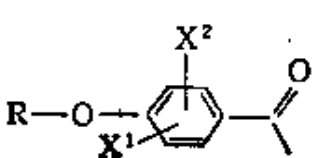
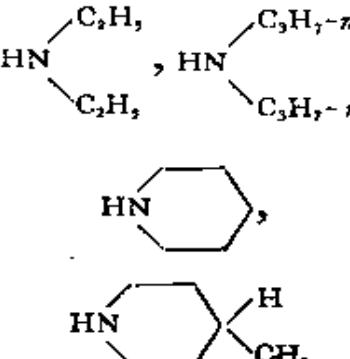
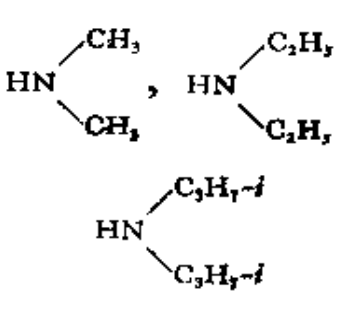


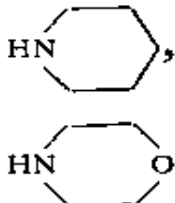
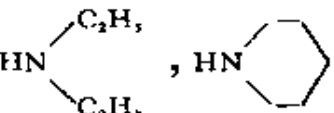
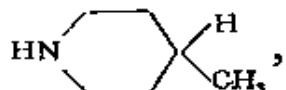
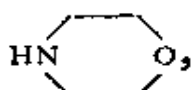
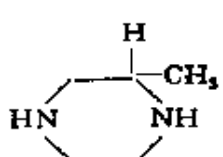
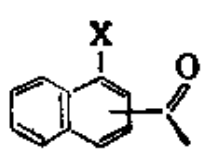
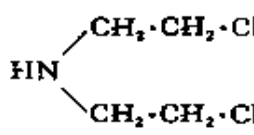
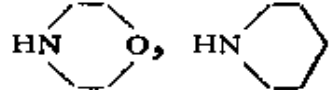
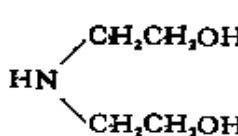
表 25 芳基烷基酮的曼尼希反应

酮	胺	醛	产率, %	文献
	$H_2NC_2H_5, H_2NC_3H_7, -n$ $H_2NC_4H_9, -n, H_2NCH_2C_6H_5$	CH_2O	89-95	128
		CH_2O	23-74	129-130 32
<p>X = H; 3 和 4-NHAc 2,3 和 4-NO₂ 4-OCH₃ 4-OC₂H₅, -n 4-Cl</p>	 , 		~100	131
<p>X = H 3 和 4-NO₂ 2 和 4-OH</p>	 , 		28-81	125
<p>X = 4-alkyl; 4-卤素</p>	 ,    			

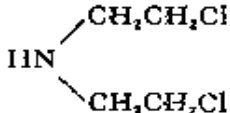
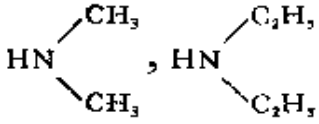
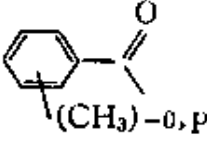
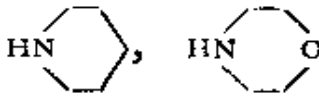
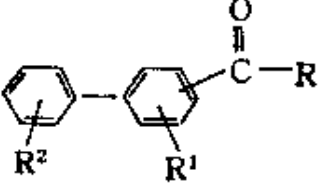
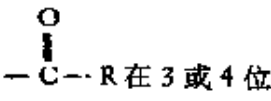
续表 25

酮	胺	醛	产率, %	文献
 <p>$X^1X^2 = 2,4\text{-二-CH}_3,$ $3,4\text{-二-CH}_3,$ $2,5\text{-二-OCH}_3,$</p>			73—91	129,32
<p>$X^1X^2 = 2\text{-OH}$ $4\text{-OCH}_3,$</p>				126
<p>$X^1X^2 = 2,4\text{-二-OCH}_3,$</p> 			56—72	132
<p>$R = H$ $X^1X^2 = 3,5\text{-二-叔丁基}$ $3,5\text{-二-特戊基}$ $3,5\text{-二-环-C}_6\text{H}_{11}$ $3\text{-CH}_3,$</p>			30—70	133

续表 25

酮	胺	醛	产率, %	文献
5-叔丁基 $R = CH_3$ $X^1X^2 = 2,6\text{-二-OCH}_3$	    		52-64	132
$R = CH_3$ $X^1X^2 = 3\text{-H}, 5\text{-H}$ $3,5\text{-二-OCH}_3$ 	  		14-74	134

续表 25

酮	胺	醛	产率, %	文献
<p>X = H 3 或 4-Ac</p>			51-91	32
<p>X = OH 3 或 4-Ac</p>			40-80	127
 <p>(CH₃)-0, P</p>	 <p>(CH₃)₂NH, CH₃NH₂</p>			135
 <p>R² R¹</p> <p> -C(=O)-R 在 3 或 4 位</p> <p>R = CH₃ R¹ = R² = H R = CH₃·CH₃ R¹ = 2-NO₂ R² = 3-MeO</p>			9-81	

续表 25

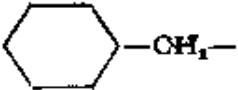
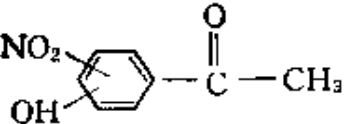
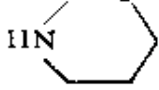



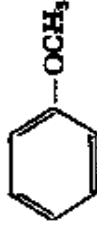
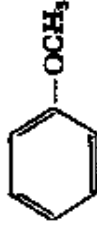
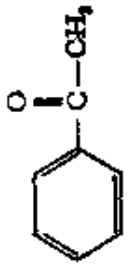
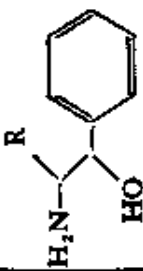
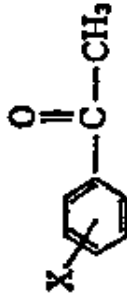
酮	胺	醛	产率, %	文献																														
<p> $R = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ $R^1 = 3\text{-MeO}$ $R^2 = 4\text{-MeO}$ $R =$  $R^2 = 4\text{-Cl}, 4\text{-NO}_2$ </p> <p>  </p> <table border="1" data-bbox="271 1030 558 1657"> <thead> <tr> <th>NO₂ 位置</th> <th>OH 位置</th> <th>熔点 °C</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>3</td><td>4</td><td>196</td></tr> <tr><td>6</td><td>3</td><td>136</td></tr> <tr><td>2</td><td>5</td><td>139</td></tr> <tr><td>2</td><td>3</td><td>202</td></tr> <tr><td>4</td><td>3</td><td>187</td></tr> <tr><td>4</td><td>—</td><td>202</td></tr> <tr><td>3</td><td>—</td><td>171</td></tr> <tr><td>2</td><td>—</td><td>192</td></tr> <tr><td>—</td><td>4</td><td>199</td></tr> </tbody> </table>	NO ₂ 位置	OH 位置	熔点 °C	3	4	196	6	3	136	2	5	139	2	3	202	4	3	187	4	—	202	3	—	171	2	—	192	—	4	199		<p>CH₂O</p>		<p>136</p> <p>137</p>
NO ₂ 位置	OH 位置	熔点 °C																																
3	4	196																																
6	3	136																																
2	5	139																																
2	3	202																																
4	3	187																																
4	—	202																																
3	—	171																																
2	—	192																																
—	4	199																																

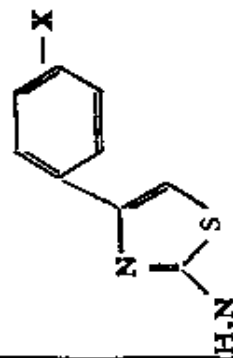
表 26

(106) $R' = N(CH_2 \cdot CH_2Cl)_2$	R	产率, %	熔点, °C
$3-CH_3 \cdot \overset{\overset{O}{\parallel}}{C} \cdot NH \cdot C_6H_4 \cdot \overset{\overset{O}{\parallel}}{C} \cdot CH_2CH_2R' \cdot HCl$	H	74	158 (甲醇)
$4-C_6H_4 \cdot O \cdot C_6H_4 \cdot \overset{\overset{O}{\parallel}}{C} \cdot CH_2CH_2R' \cdot HCl$	H	57	113—114 (乙醇-乙醚)
$2,4-(CH_3)_2 \cdot C_6H_3 \cdot \overset{\overset{O}{\parallel}}{C} \cdot CH_2CH_2R' \cdot HCl$	H	91	133—133.5 (乙醇)
$3,4-(CH_3)_2 \cdot C_6H_3 \cdot \overset{\overset{O}{\parallel}}{C} \cdot COCH_2CH_2R' \cdot HCl$	H	73	137 (乙醇)
$2-NO_2 \cdot C_6H_4 \cdot \overset{\overset{O}{\parallel}}{C} \cdot COCH_2CH_2R' \cdot HCl$	H	23	107—108 (乙醇-丙酮)
$4-HOC_6H_4 \cdot \overset{\overset{O}{\parallel}}{C} - \underset{\underset{CH_3}{ }}{CH} - CH_2R' \cdot HCl$	—CH ₃	50	142—144 (乙醇)
$1-C_{10}H_7 \cdot \overset{\overset{O}{\parallel}}{C} \cdot CO \cdot CH_2CH_2R' \cdot HCl$	H	51	118 (乙醇-丙酮)
$2-C_{10}H_7 \cdot \overset{\overset{O}{\parallel}}{C} \cdot COCH_2CH_2R' \cdot HCl$	H	91	134—135 (乙醇)
$6\text{-乙酰基-}1, 2, 3, 4\text{-四氢化萘基-}3-CH_3\text{-}2\text{-乙酰基噻吩之曼尼希碱} \cdot HCl$	H	66	135 (乙醇)
$3-CH_3\text{-}2\text{-乙酰基噻吩曼尼希碱} \cdot HCl$	H	91	130 (乙醇)
$5-CH_3\text{-}2\text{-乙酰基噻吩曼尼希碱} \cdot HCl$	H	64	98—100 (丙酮)

表 27 “特种伯胺”的曼尼希反应

化合物序号	特种伯胺	酮	产率, %	文献
(107)	$\begin{array}{c} R^1 \\ \\ H_2N-C-R^2 \\ \\ R^3 \end{array}$ <p> $R^1 = R^2 = R^3 = CH_3$,  $R^1 = H$,  $R^2 = R^3 =$  $R^1 R^2 = H, CH_3$,  $R^3 =$  </p>		好	138, 139
(108)				140, 141

R = H, CH₃



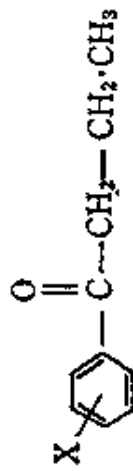
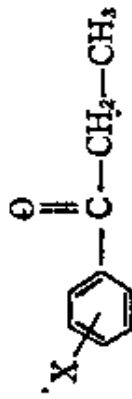
X = CH₃, OCH₃, Br

H₂N--OR

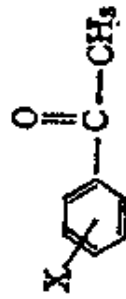
R = *m*-C₆H₄, *n*-C₄H₉



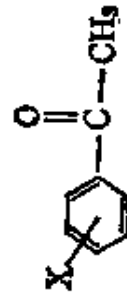
X = H, 2-OH, 2-CH₃, 3-NO₂, 3-OCH₃,
4-Cl, 4-OCH₃



Δ = H, 4-OH, 2, 或 3-卤素



X = H, 4-CH₃



X = H, 4-OCH₃, 4-Cl, 4-Br

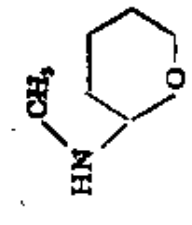
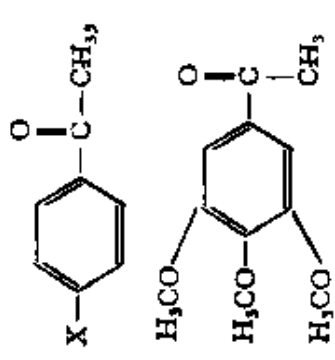

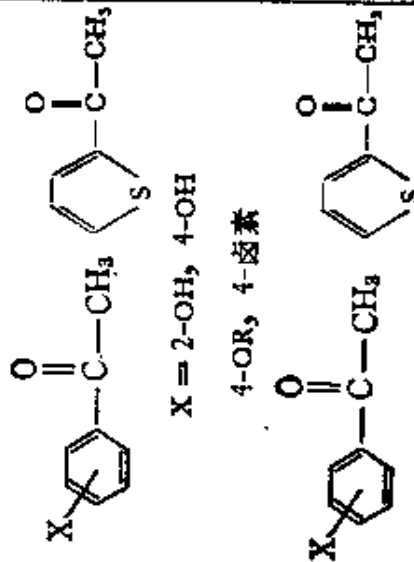
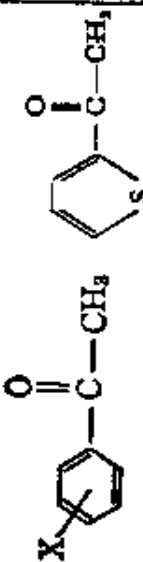
45-60

142


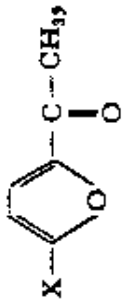
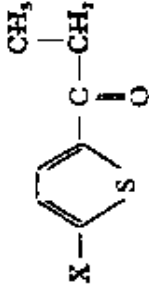

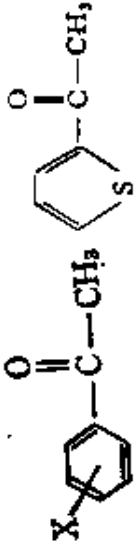
40-60

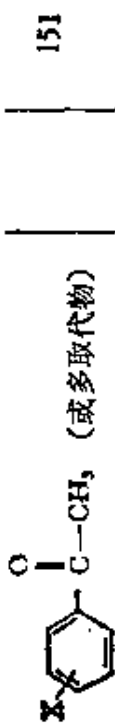
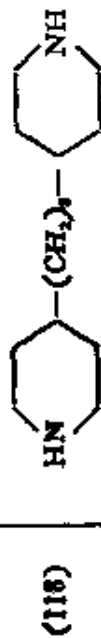
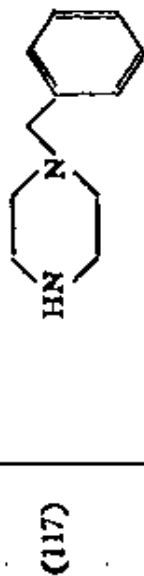
143

表 28 “特种仲胺”的曼尼希反应

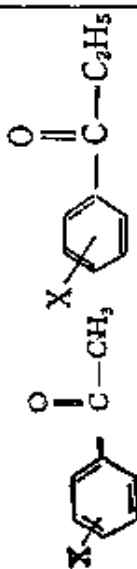
化合物序号	特种仲胺	酮	产率, %	文献
(111)	 <chem>CN1CCCCC1</chem>	 <chem>CC(=O)c1ccc(X)cc1</chem> <chem>CC(=O)c1cc(OC)c(OC)c(OC)c1</chem> $X = C_6H_5, -NO_2, Br.$	144	144
(112)	 <chem>CN1CCCC1</chem> $n = 1$ $n = 2$	 <chem>CC(=O)c1ccc(X)cc1</chem> <chem>CC(=O)c1ccsc1</chem> $X = 2-OH, 4-OH$ $4-OR, 4-卤素$	145	145
		 <chem>CC(=O)c1ccc(X)cc1</chem> <chem>CC(=O)c1ccsc1</chem>	146	146

(113)		<p>X = 4-CF₃, 4-NO₂, 4-OH, 4-OC₂H₅, 4-F</p>	40-77	147
(114)		<p>X = H, 2-CF₃, 2-NO₂, 2-OH, 3-CH₃, 3-CF₃, 3-NO₂, 3-OH, 3-OCH₃, 3-Br, 4-CH₃, 4-CF₃, 4-NO₂, 4-OCH₃, 4-卤</p>	21-68	148
			<p>X = 4-OH, 4-OCH₃, 4-F, 4-Cl</p>	149
			<p>X = 2-OH, 3-NO₂, 3-OH, 3-Br, 4-CH₃, 4-C₂H₅, 4-C₆H₅, 4-NH₂, 4-NO₂, 4-OR, 4-卤</p>	

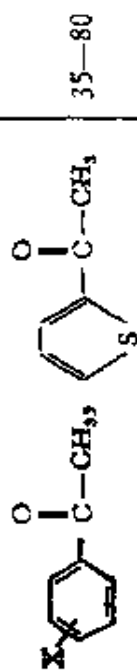
化合物 序号	特 种 仲 胺	酮	产率, %	文 献
110		 <p style="text-align: center;">$X = \text{OEt}, \text{Cl}$</p>   <p style="text-align: center;">$X = \text{H}, \text{NO}_2; X = \text{H}, \text{Br}$</p>		
(115)		 <p style="text-align: center;">$X = 3\text{-NO}_2, 4\text{-NO}_2, 4\text{-F}$</p>	40—97	150



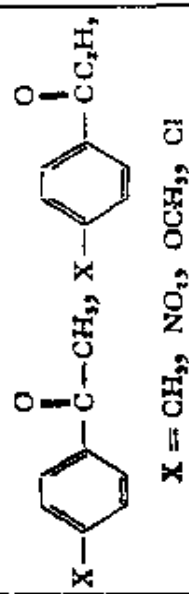
X = 2-OH, 2-OCH₃, 3-CH₃, 3-NO₂, 3-OH, 3-OCH₃, 4-CH₃, 4-C₆H₅, 4-CF₃, 4-NO₂, 4-OH, 4-鹵, 4-OR (R-烷基)

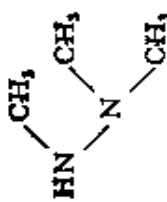
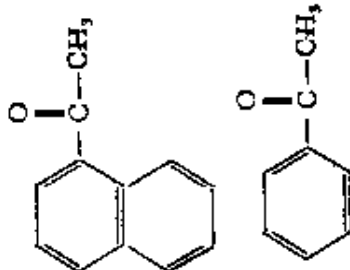
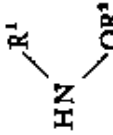
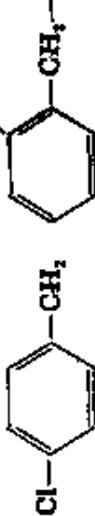
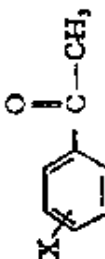
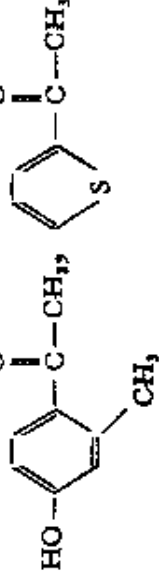


X = 4-OCH₃, 4-Cl



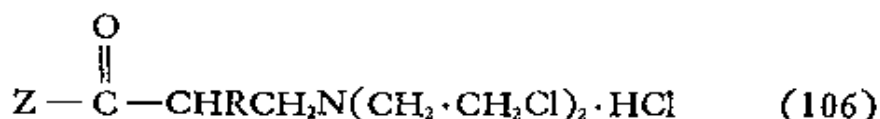
X = 2-OH, 3-NO₂, 4-CH₃, 4-NO₂, 4-OH, 4-OR, 4-鹵



化合物序号	特种仲胺	酮	产率, %	文献
(120)			155	
(121)	 <p data-bbox="997 1131 1045 1545">R¹ = R² = C₂H₅, C₆H₅, CH₃—,</p>  <p data-bbox="1244 1198 1284 1489">R¹ = R² = —(CH₂)₃—</p>	 <p data-bbox="1005 548 1093 940">X = 2-NO₂, 2-OH, 4-NO₂, 4-OCH₃, 4-OH, 4-Br,</p> 	40—60	143

芳基烷基酮与“特种”胺的曼尼希反应:

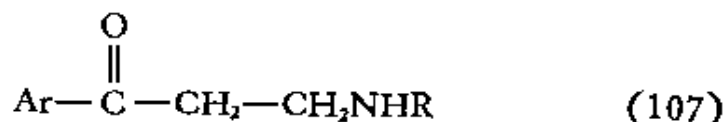
芳基烷基酮与二氯乙基胺进行胺甲基化反应,生成氮芥末 (nitrogen mustard) 曼尼希碱盐酸盐 (106)



是抗肿瘤药物,已合成的 (106) 见表 26.

[实验 4]: 将 0.1 摩尔酮, 0.11 摩尔 CH_2O (35%) 和 0.1 摩尔的二氯代乙基胺 $\cdot\text{HCl}$ 和 1 毫升浓 HCl , 在搅拌或振动下加热至 105°C , 保持 5 分钟, 冷却, 生成的水用氯仿进行共沸蒸馏除去.

“特种伯胺”(表 27) 和仲胺(表 28) 已用来合成一系列曼尼希碱,伯胺的反应产物为仲胺,通式:

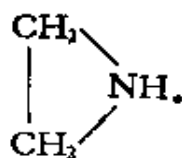


在 (107) 的情况下,由于其包括一个很大的烷基,第二个 N-氢原子完全不参与反应.

相反,羟胺衍生物 (110) 的反应却导致叔酮碱的生成.

表 28 中列出了一些双环胺和大环胺(大于哌啶环),它们的反应性能很大程度上决定于反应条件. 例如, 4-硝基乙酰苯和八亚甲基亚胺在酸性介质中,生成单曼尼希碱^[146],而在碱性介质中则生成重-胺甲基化产物^[156].

在“特种胺”中,还应用了小环胺,如乙胺



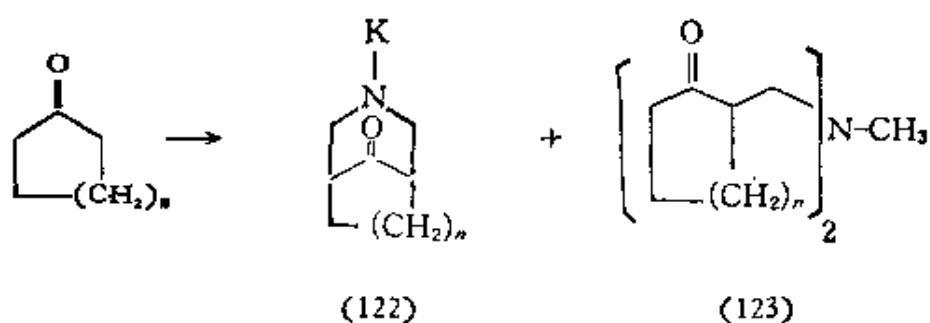
已经研究了它与雌酮的曼尼希反应^[157].

§ 2-3 环酮的曼尼希反应

2-3-1 脂环酮

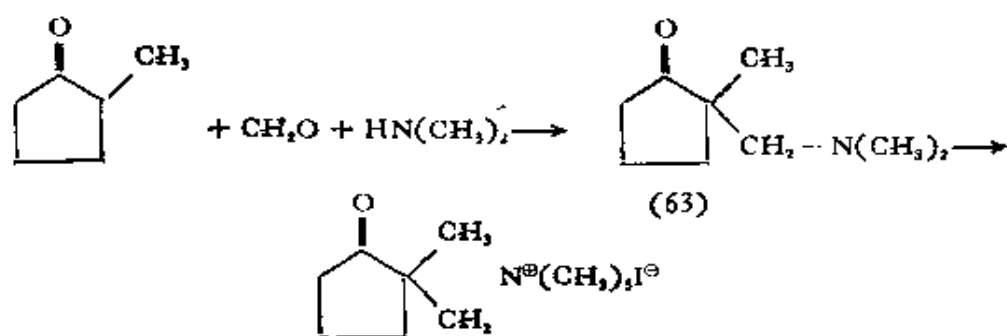
脂环酮的曼尼希反应，七十年代以来受到很大重视。合成了一系列具有药用价值的新型化合物，并研究了反应的定向性及空间位阻对取代位置的影响。

非取代的环酮与伯胺进行曼尼希反应，得到氮双环化合物，虽然产率很低，但仍是合成此类化合物的最简便的方法：

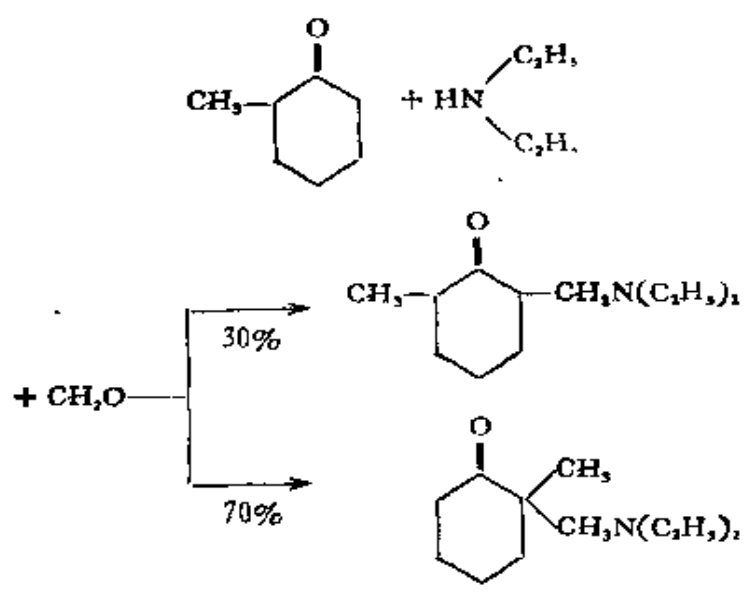


由2,6-重-[二甲胺甲基]-环己酮已经制得类似的双环酮^[158]。

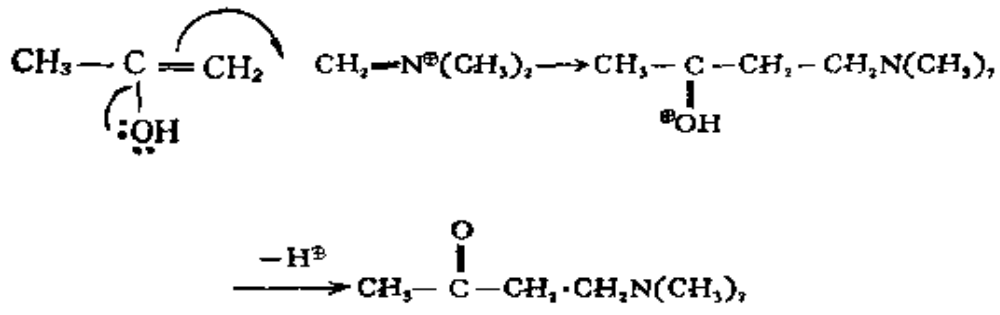
2-甲基环己酮的氮甲基化产物的核磁分析表明，反应主要发生在高取代位置^[159]：



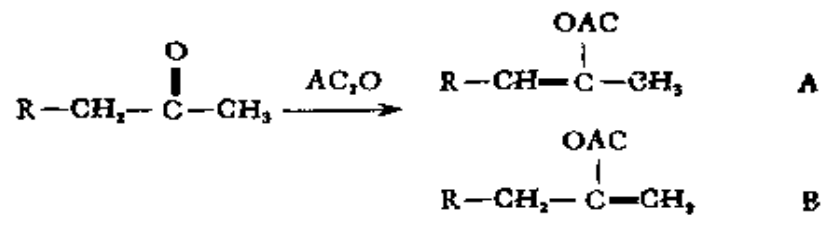
同样，2-甲基环己酮与二乙胺及甲醛反应，得到58%的曼尼希碱，两种同分异构体的产物的比例为7:3：



通常认为,酮的曼尼希反应是碳-铵正离子对酮的烯醇式的亲电进攻^[67]:



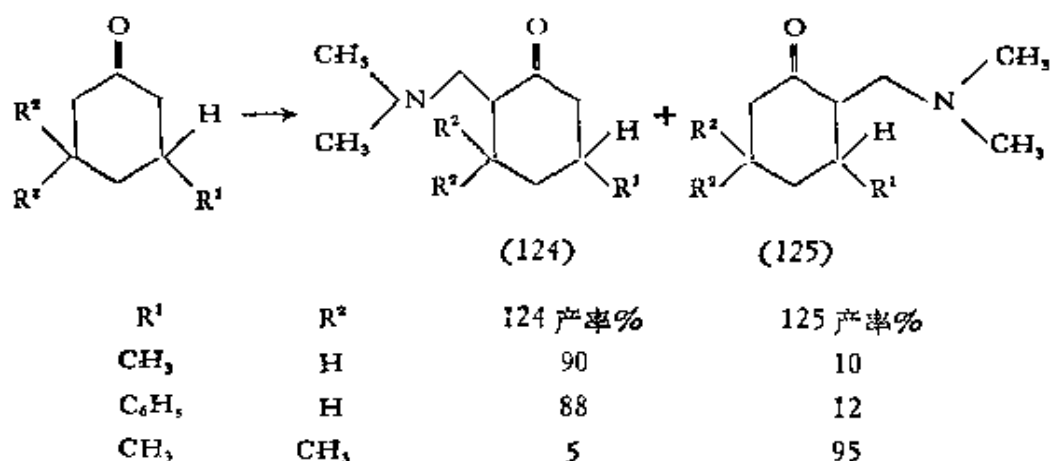
因此曼尼希试剂对酮进攻的有利位置就是酮生成其烯醇式的有利位置。已经证明酮的烯醇式很容易生成其衍生物醋酸酯:



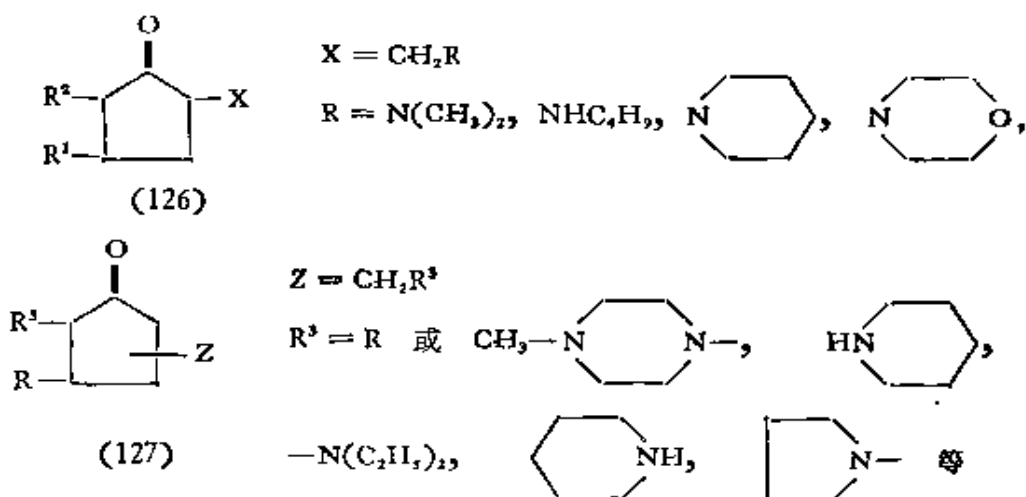
式中, A 占绝对优势,也就是说按 A 方式生成烯醇式是有利

的。环酮的情况亦完全相同^[160]。

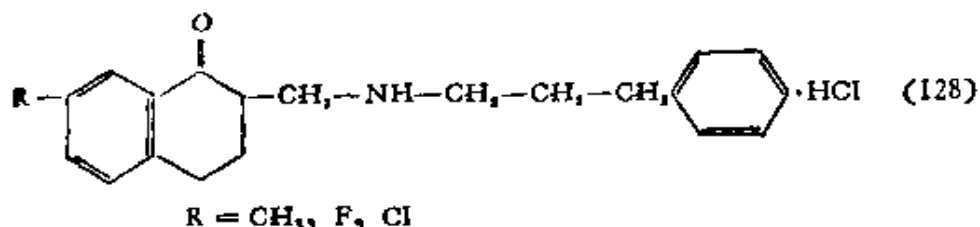
虽然 α -烷基环戊酮和环己酮可以得到两种氮甲基化产物,但当延长反应时间后就引起分子内重排,曼尼希试剂会由多取代碳原子上转移到少取代碳原子上^[161]。这种基团的转移亦受到反应条件和空间因素的影响^[161,162]。位阻越小越有利于胺甲基化试剂的进攻,例如 3-取代环己酮,反应主要发生在位阻较小的位置^[163]。例如:



很多环戊酮的曼尼希碱具有药用价值,例如,取代环戊酮曼尼希碱可用作止痛药,利尿药和消炎药:

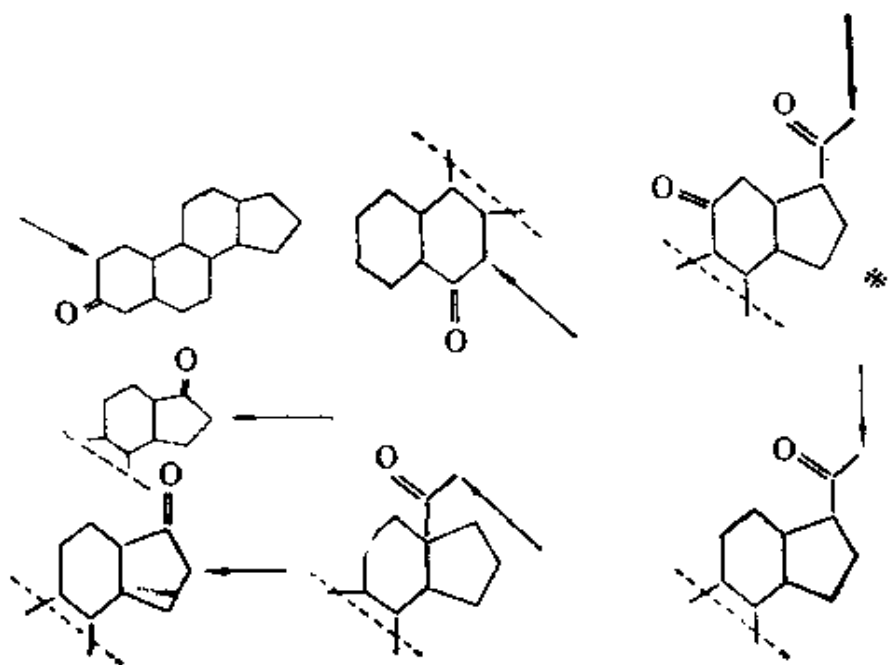


如,化合物(126)可作中枢神经系统抑制药。



化合物(128)具有止痛,镇静,抗抑制、抗惊厥作用(用量为0.02—50毫克/公斤)。

值得注意的是,几种甾酮已经进行了曼尼希反应,得到一系列甾酮曼尼希碱^[63,164-167]。

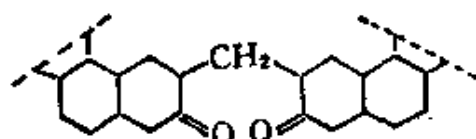


*此化合物不发生曼尼希反应。
 →: 表示曼尼希试剂进攻位置。

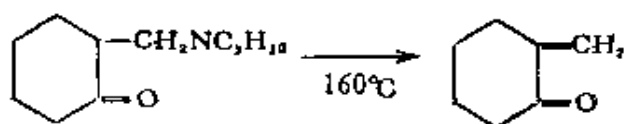
上述化合物最满意的胺甲基化条件是用胺的盐酸盐 [应用的最多的是 $(\text{CH}_3)_2\text{NH} \cdot \text{HCl}$ 和 $\text{NH} \cdot \text{HCl}$ 与 $(\text{CH}_2\text{O})_2$ 在乙醇中回流^[165], 此外也用了甲醛水溶液在室温下反应 7

天^[166]或在醋酸介质中 80℃ 反应 1—2 小时^[164,167]。对反应性较弱的酮，用 1,2-二甲氧基乙烷代替乙醇作溶剂。当用不稳定的酮进行反应时，碳-铵正离子三氟醋酸盐给出最佳结果^[83]。

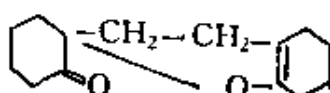
在特别强烈的反应条件下，有时可得到亚甲基重-甾族化合物：



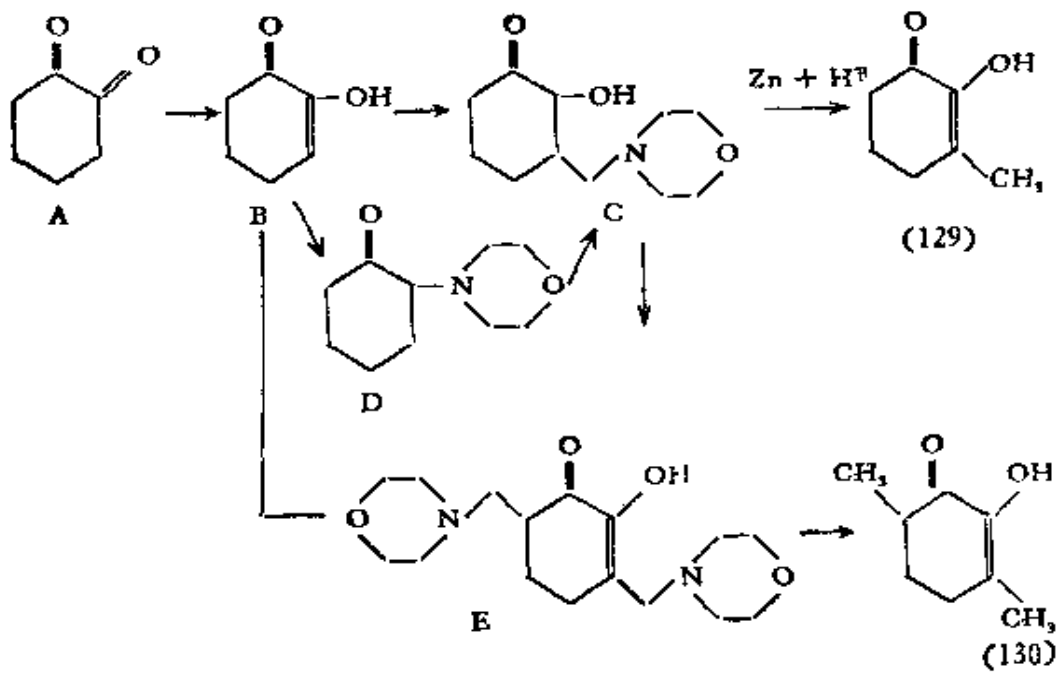
已经对环己酮的曼尼希反应进行了详细研究，当环己酮、甲醛与仲胺盐酸盐反应时，强烈地放热，生成的胺甲基化产物是不稳定的。当加热至熔点时，就脱去胺基，生成亚甲基环己酮 (128)



亚甲基环己酮只能在低温下保存很短时间，在室温下就聚合，生成二聚体：

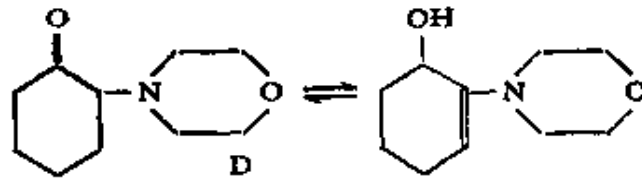


在脂环酮中，特别值得提出的是环己二酮的曼尼希反应^[168]，环己烷-1,2-二酮几乎完全以烯醇形式存在着，它与当量的吗啉及甲醛反应，得到单曼尼希碱。而与两摩尔吗啉和甲醛反应则得到重氮甲基化产物：



化合物 (129) 是咖啡香味的成分。

化合物 D 只能与吗啉盐酸盐、甲醛进行曼尼希反应,但由于 D 可烯醇化:



就很难确定曼尼希反应究竟是发生在烯醇位置还是发生在烯胺位置,为此又研究了不能进行烯醇化的酮的曼尼希反应:

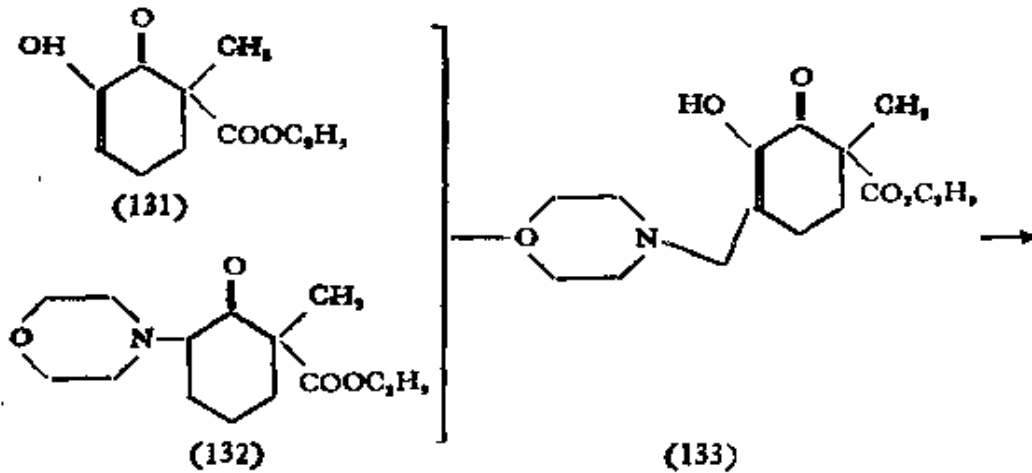
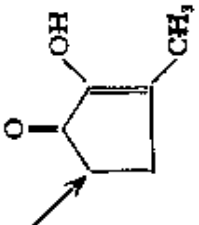

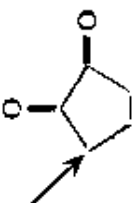

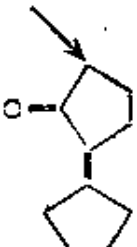
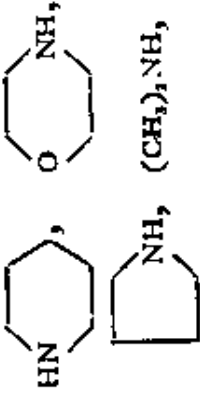
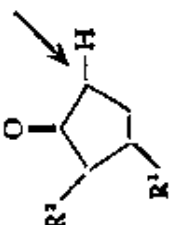
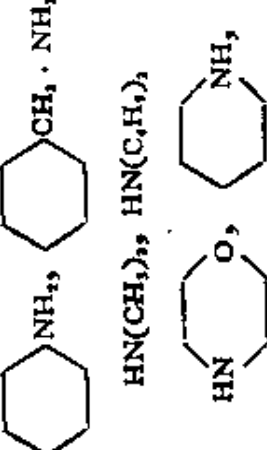
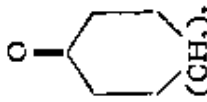

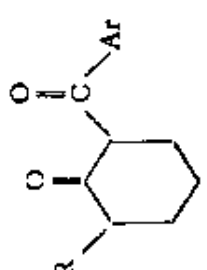
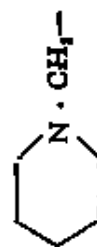
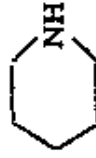


表 29 脂环酮的曼尼希反应

化合物序号	酮	胺	醛	产率, %	文献
(136)			CH ₃ O	30	169
(137)					170, 171
(138)					
(139)			CH ₃ O		172
			CH ₃ O		173

(140)			171
(141)	<p> $R^1 = R^2 = H, R^3 = CH_3$ $R^1 = R^3 = H,$ $R^2 = n - C_4H_9, -CH_2 \cdot CH_3,$ $\quad \cdot C_3H_7, -n$ $-CH_2 \cdot CH \cdot C_3H_7, -n$ $\quad \quad \quad$ $\quad \quad \quad C_3H_7,$ $R^1 = R^2 = -(CH_2)_n,$ $R^3 = H$ </p>		<p>42-70</p> <p>174</p>
			175

续表 29

化合物序号	酮	胺	醛	产率, %	文献
(142)	 $(\text{CH}_3)_2$		CH_3O	好	176
(143)	 $\text{Ar}-$ $\text{P}-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4-$ $3,4,5-(\text{CH}_3\text{O})_3\text{C}_6\text{H}_2-$ $\text{R}=(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{N} \cdot \text{CH}_2-$ 	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ 	CH_3O		177

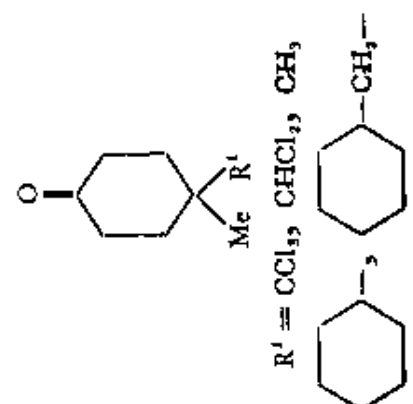
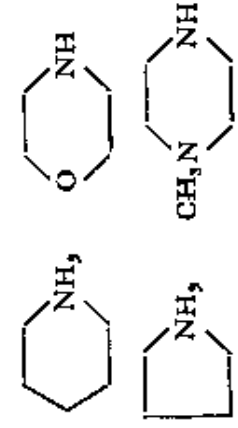
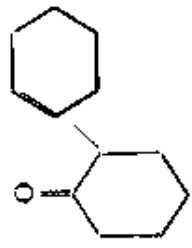
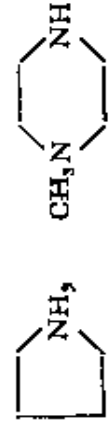
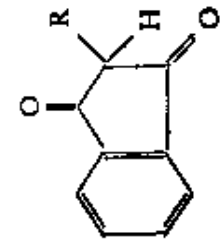
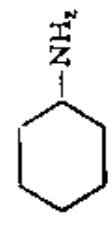
(144)		178
(145)		179
(146)		180

$R^1 = R^2 = R^3 = CH_3$
 $n = 1$
 $R^3 = H$

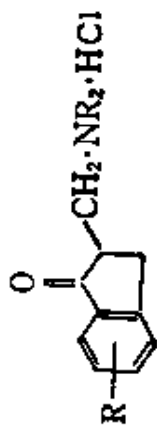


R^2NH
 CH_2O

续表 29

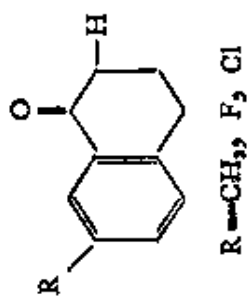
化合物序号	酮	胺	醛	产率, %	文献
(147)	 <p> $R^1 = \text{CCl}_3, \text{CHCl}_2, \text{CH}_3$ </p>		CH_3O		181
(148)			CH_3O		182
(149)			CH_3O		183

(150)



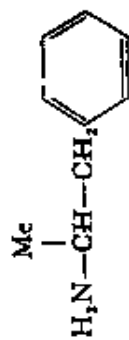
184

(151)

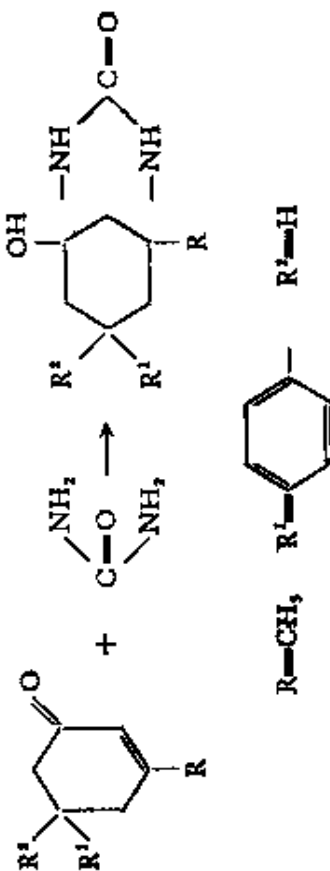


185

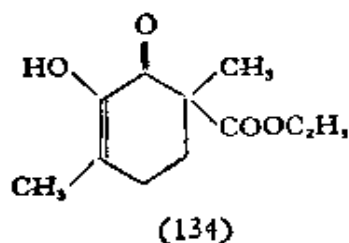
CH₃O



(152)

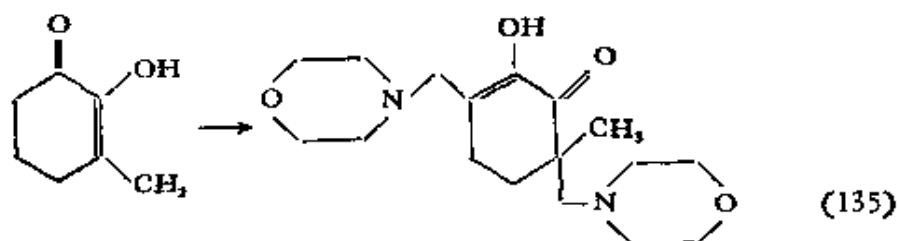


186



化合物(131)在室温下就能顺利地吗啉、甲醛进行曼尼希反应,得到(133),再经还原得到(134)。但在同样条件下(132)甚至在550℃亦不发生反应,它只能与吗啉盐酸盐、甲醛在室温下发生反应。这说明 α -二酮的曼尼希反应比烯胺酮要容易得多。由此可以得出,可烯醇化的烯胺酮的曼尼希反应是通过烯醇与氨基N之间氢键络合物的中间过程,进行亲电取代而进行的。

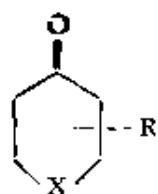
有趣的是,用2-OH-3-CH₃-2-环己烯-1-酮进行曼尼希反应时,只能得到二取代产物(135),无论怎样改变试剂料比,其结果不变:



这说明在该酸组分的情况下,第二次曼尼希反应比第一次反应要快得多。各种脂环酮的曼尼希反应见表29。

2-3-2 杂环酮

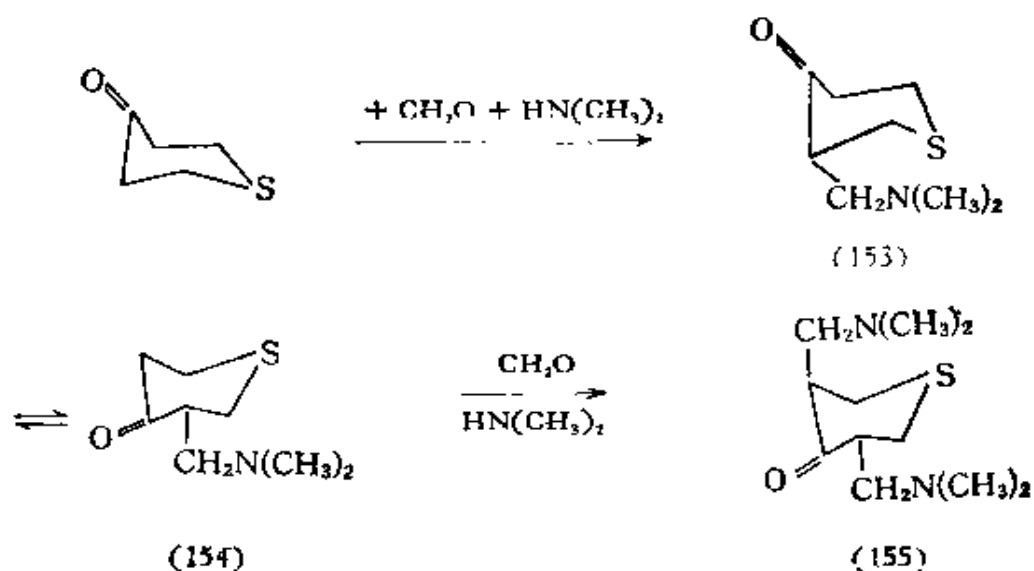
主要详细研究了六元杂环酮,也出现了少数七元杂环酮和五元杂环酮的例子。六元杂环酮通式:



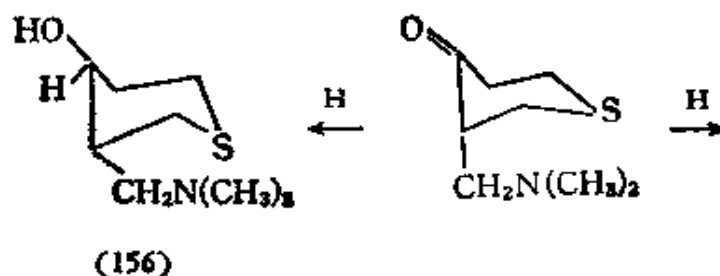
X = S, O, N

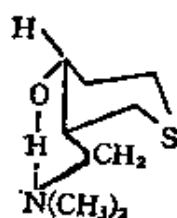
R = 各种取代基

未取代的四氢化-1-噻喃-4-酮的氨甲基化的研究表明，主要是单氨甲基化产物。即 3-二甲胺基甲基代-四氢化-1-噻喃-4-酮 (153) (56%)，只有当胺过量 4 倍，甲醛过量 10 倍的情况下才能得到重氨甲基化产物 (155) (14%)。



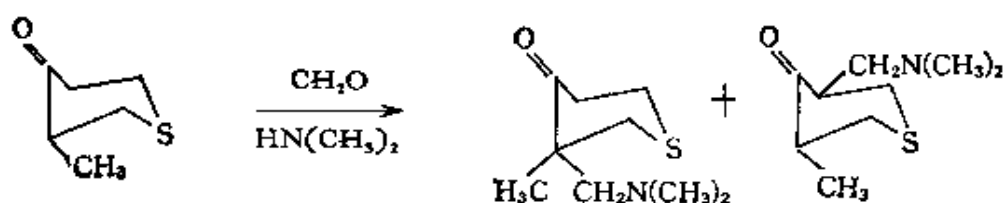
所得的胺基酮，用氢化锂铝或异丙醇铝还原得到 3-二甲胺甲基-4-羟基-四氢化-1-噻喃的顺反异构体 (156) 和 (157)。经核磁和气体色谱分析证明反式异构体占 78%，顺式异构体占 22%，总产率为 75%^[187]。





(157)

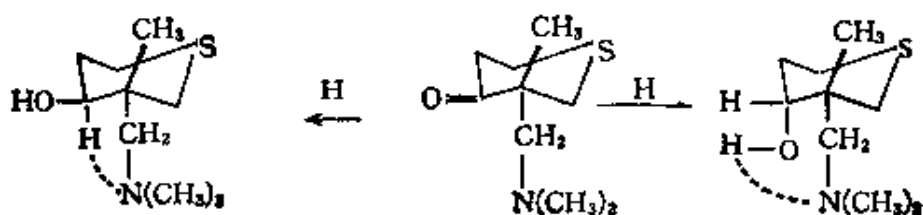
还研究了 3-位取代的即 3-甲基-四氢化-1-噻喃-4-酮的氨甲基化反应, 以便说明羰基邻位甲基对氨甲基化方向的影响. 实验结果表明, 其氨甲基化反应既发生在 3-位, 亦可发生在 5-位^[188]:



(158)

(159)

(158):(159) = 8:2. 用氢化锂铝将其还原, 得到相应的醇, 并用核磁共振和红外光谱确定了立体结构.

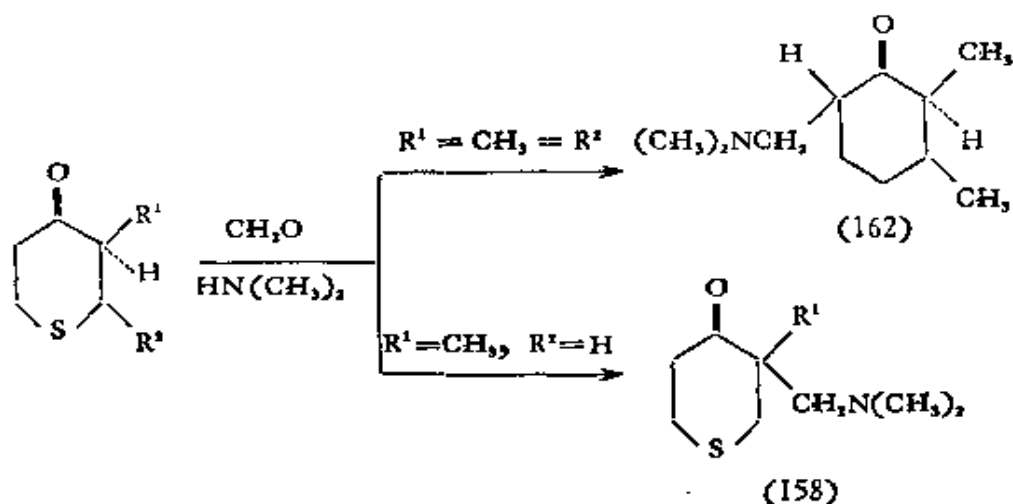


(160)

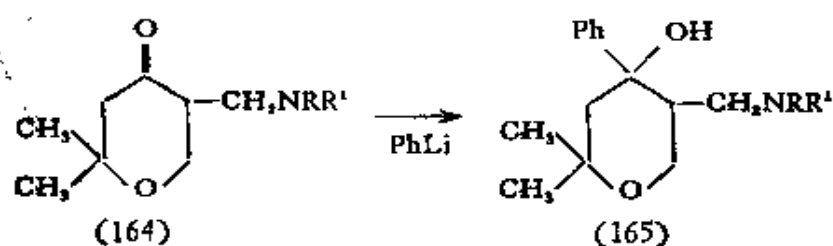
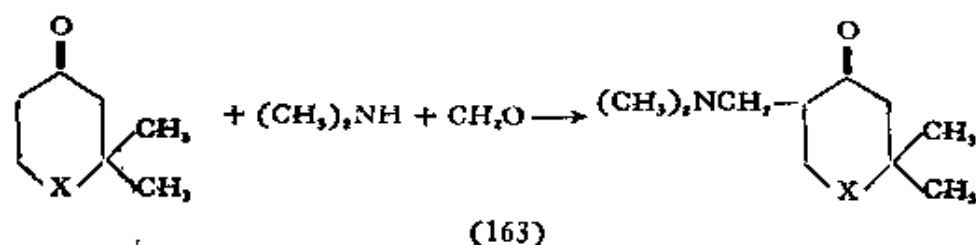
(161)

这就说明, C-3 位置是容易受击位置, 这符合一般酮类的反应规律. 若 2, 3-位皆被 CH_3 取代, 则定向作用主要受羰基的 β -位的 CH_3 所决定. 也即是当 2-位被取代的情况下, 主

要生成 (158), 而若 2,3-位皆被取代的情况下, 则主要生成 (162)^[189]:



因此可以得出结论, 取代的噻喃酮, 其受击位置主要由羰基的 β -位上的甲基所决定。这一结论在下列反应中得到进一步证明^[190]:

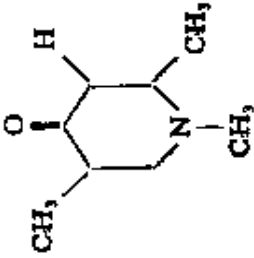
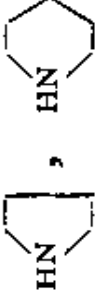
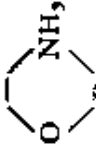
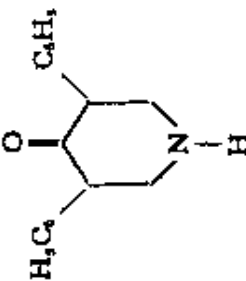



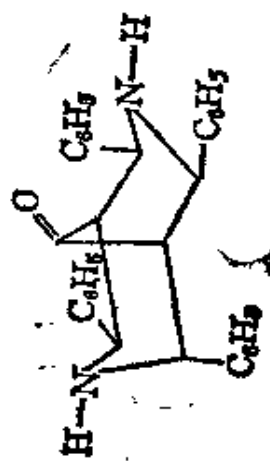
$\text{R} = \text{CH}_3, \text{R}^1 = \text{C}_2\text{H}_5-, \text{C}_3\text{H}_7-, \text{C}_4\text{H}_9-$


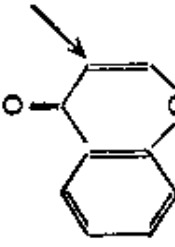
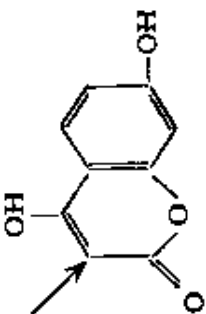
$\text{RR}^1 = -(\text{CH}_2)_3-, -(\text{CH}_2)_6-, -\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2-, \text{O}-\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2-$

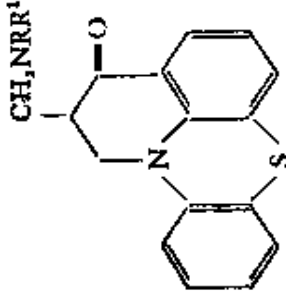
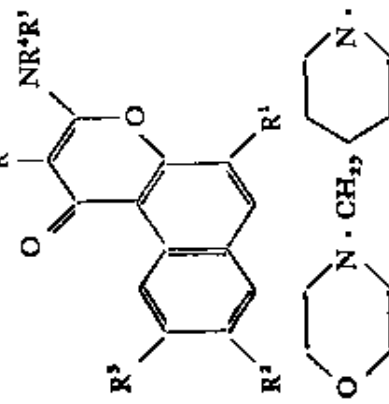

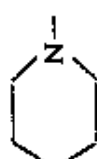
立体专一性化合物 (165) 的生成主要由于 (164) 的有利的扭-船构型 (twist-boat conformation) 的空间位阻所造成的^[191]。

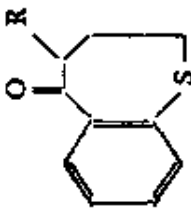
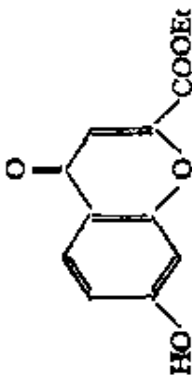
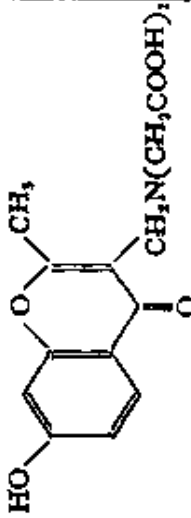
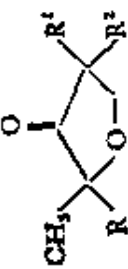
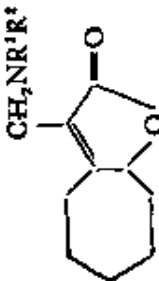
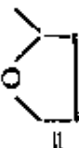
表 30 杂环酮的曼尼希碱

化合物序号	酮	胺	醛	文献
(166)		$\text{HN}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $\text{HN}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$, $\text{HN}(\text{C}_6\text{H}_5)$,  	CH_2O	192
(167)		NH_3		193

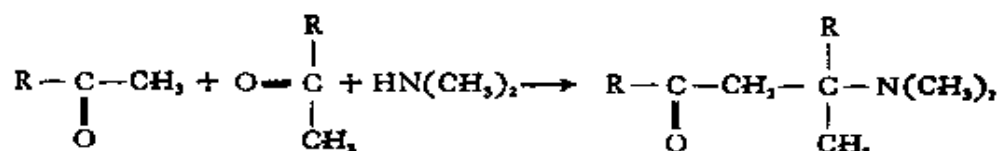


		$C_6H_5-CH_2-NH_2$	CH_2O
(168)	 $R-N$ $R-ON-CH_2-C_6H_5$ $R=CH_3$		194
(169)	 $R=CH_3$	$R'R''NH \cdot HCl$	195
(170)		$CH_3NH_2, C_2H_5NH_2, C_3H_7NH_2$	196

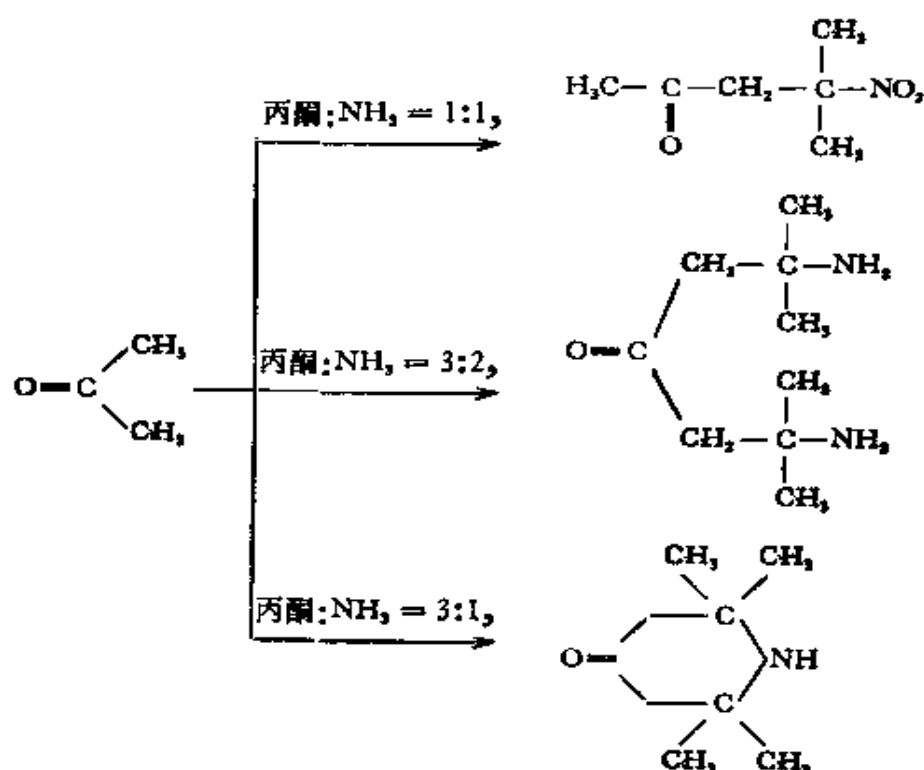
化合物序号	酮	胺	醛	文献
(171)		$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH} \\ \quad \\ \text{NH}_2 \quad \text{NH}_2 \end{array}$ <p style="text-align: center;">$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NH}_2$</p>		197
(172)	 <p style="text-align: center;">$\text{R} = \text{O} \quad \text{N} \cdot \text{CH}_2 \quad \text{N} \cdot \text{CH}_2$</p> <p style="text-align: center;">$\text{R}^1 = \text{H}, \text{OMe}$</p> <p style="text-align: center;">$\text{R}^2 = \text{H}, \text{Br}, \text{Me}, \text{CO}_2\text{Me}, \text{CO}_2\text{Et}$</p> <p style="text-align: center;">$\text{R}^3 = \text{H}, \text{OMe}, \text{OH}, \text{OAc}, \text{Me}$</p>	$\text{NR}^4\text{R}^5 = \text{N}(\text{CH}_3)_2, \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;">   </div>	CH_3O	198

(173)		$R = -CH_2N(CH_3)_2$	199
(174)		$RR'NH$	200
(175)		$R = R^1 = H, R^2 = -CH_2N(CH_3)_2$ $R = -CH_2N(CH_3)_2, R^1 = R^2 = H$ $R = H, R^1 = R^2 = -CH_2N(CH_3)_2$	201
(176)		$R^1 = H, CH_3, C_6H_5$	202
(177)		$R^1 =$ 	203

在曼尼希反应中的酮除去作为 C—H 酸组分外,有时也起醛组分(即羰基组分)的作用。如甲基烷基酮可按下列模式进行与曼尼希反应类似的反应:



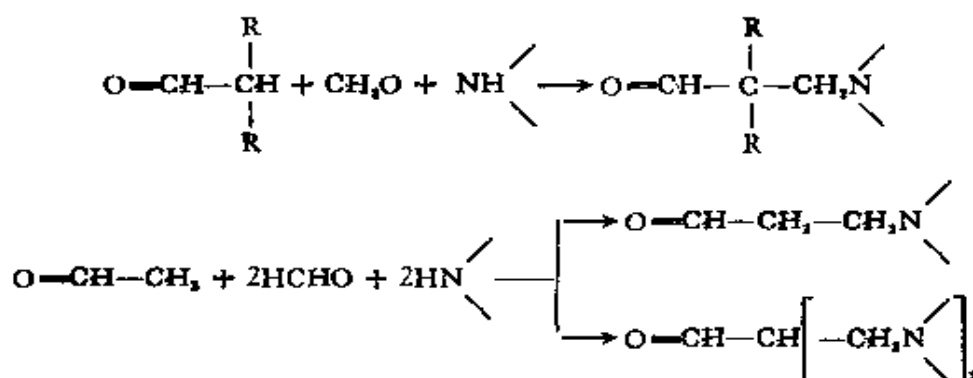
某些酮还能进行多次缩合反应,除生成单曼尼希碱外,还能生成多个重曼尼希碱:



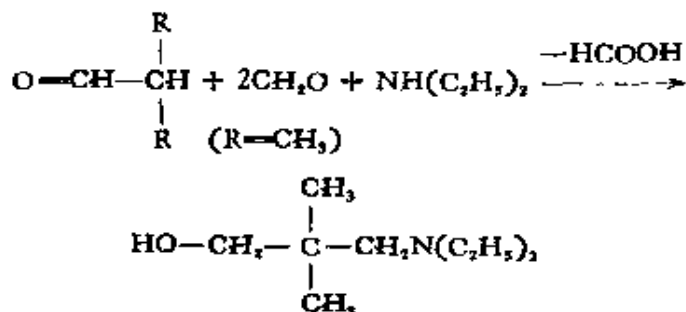
§ 2-4 醛作酸组分的曼尼希反应

醛类亦象酮类一样进行曼尼希反应,但其副反应较酮更为显著。利用醛基邻位的甲基或甲川基上氢原子的活性很容

易进行下列模式的氨甲基化反应:



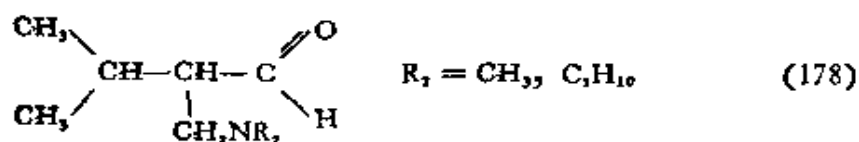
在适当的条件下,在进行曼尼希反应的同时,还伴随着康尼查罗 (Cannizzaro) 反应:



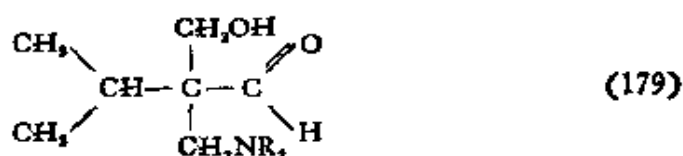
2-4-1 与仲胺的反应

脂肪醛与甲醛及仲胺盐酸盐反应,得到 N-取代-β-胺基醛。

在脂肪醛中,与醛基相邻的碳原子上含有一个或多个活泼氢,皆能作为曼尼希反应的酸组分。例如,异戊醛与仲胺盐酸盐、甲醛反应,当摩尔比为 1:1:1 时,得到化合物 (178)。

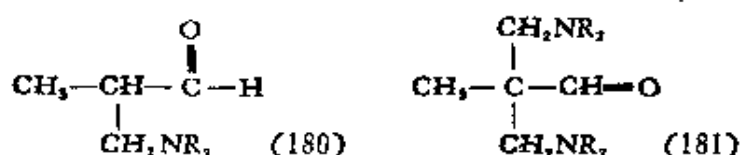


如果用 2 摩尔甲醛,则得到化合物 (179)。

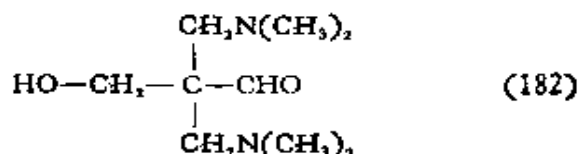


在化合物 (179) 中, $-\text{CH}_2\text{OH}$ 是结合得很不牢固的, 甚至可以用亚硫酸钠溶液将其分解, 生成亚硫酸氢盐化合物。使 (179) 复原为 (178)。

由于反应物摩尔比的不同, 丙醛可以得到两种衍生物:



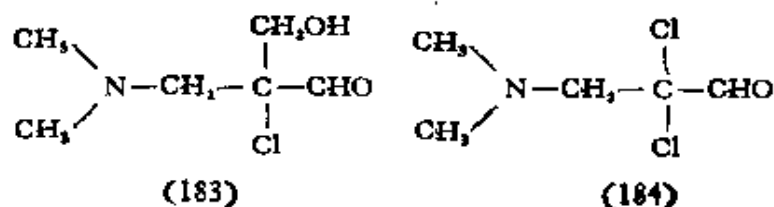
而由乙醛则可得到化合物 (182)



[实验 5]: α, α -二甲基- β -二甲胺基-丙醛的制备:

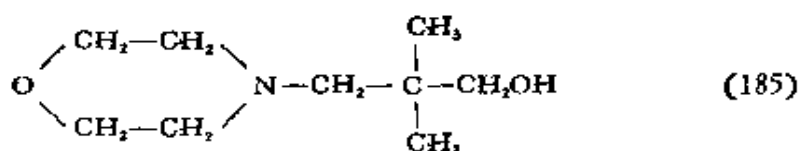
17克异丁醛, 16克二甲胺盐酸盐, 10毫升无水乙醇和9克多聚甲醛, 回流1小时后, 再加入9克 $(\text{CH}_2\text{O})_x$ 。继续加热1小时。冷却, 结晶过滤, 用丙酮重结晶, 产物熔点152—153°C, 游离碱的沸点142—144°C。

Logan 和 Schaeffer^[204]曾用一氯代和二氯代乙醛进行反应, 考察 α -C 上 H 原子被取代后其醇醛缩合反应是否优先于曼尼希反应, 当用氯代醛与 2 摩尔甲醛及一摩尔二甲胺·HCl 反应时, 得到化合物 (183) 和 (184):



所得之曼尼希碱产率大于80%，证明曼尼希反应更易进行。

通常由曼尼希反应所得到的醛能够在强碱作用下变为相应的醇(康尼查罗反应)，但异丁醛、 $(\text{CH}_2\text{O})_x$ 和盐酸吗啉一步就得到2,2-二甲基-3-(4-吗啉基)-1-丙醇(185)：



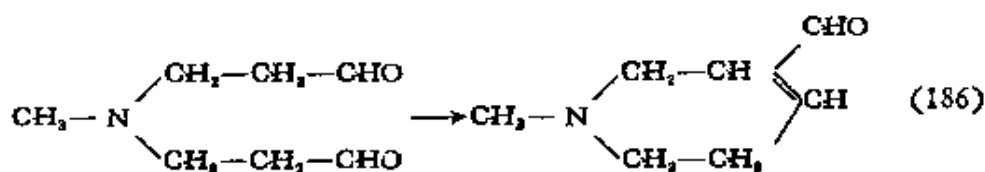
此类化合物的合成具有很大的意义，因为它们的乙酯是毒性较小的抗疟剂。

[实验6]：2,2-二甲基-3-(4-吗啉基)-1-丙醇的制备(曼尼希-康尼查罗双重反应)：

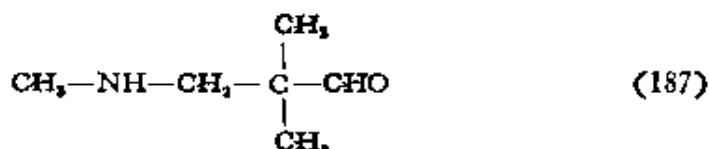
在一个装有迴流冷凝器、搅拌器、滴液漏斗及温度计的2立升烧瓶中，加入123.6克(1摩尔)盐酸吗啉，86.5克(1.1摩尔)异丁醛，30克 $(\text{CH}_2\text{O})_x$ 和90毫升无水乙醇，迴流2小时后，再加入30克 $(\text{CH}_2\text{O})_x$ ，继续搅拌迴流4小时。油状反应混合物用冰盐浴冷却，加入66克85% KOH的85毫升的水溶液，此时温度上升8—10℃。再加入100毫升35%甲醛水溶液，最后小心地加入300克85% KOH之530毫升甲醛溶液，温度不能超过60℃，然后逐渐升温至65—70℃，继续搅拌4小时，最后升温至80—85℃，加热1小时，用油浴蒸去溶剂，冰浴冷却，用200毫升和400毫升水进行搅拌提取两次，有机层分出。水层再用乙醚提取三次(每次200毫升)，提取的乙醚溶液合并，用亚硫酸钠一起振荡(用100克新制备的亚硫酸钠)，然后用无水 K_2CO_3 干燥，蒸去乙醚，产物减压蒸馏收集101—102.5℃/2.5毫米汞柱的产物。产量为110.6克(63.7%)。

2-4-2 与伯胺的反应

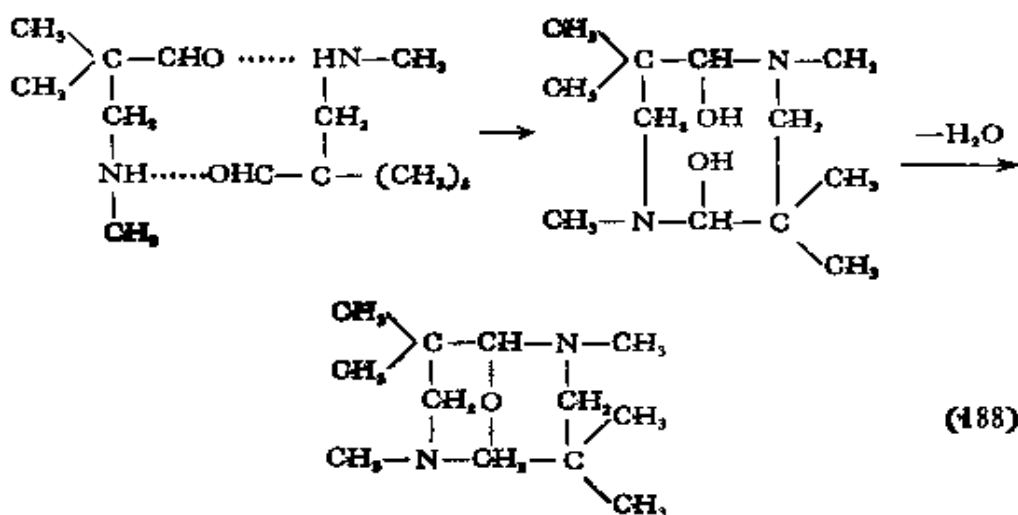
甲胺盐酸盐水溶液、甲醛和乙醛在放置过程大约有五分之一的胺组分变为槟榔醛 (186):



当异丁醛、 $(\text{CH}_2\text{O})_x$ 和甲胺盐酸盐反应时,生成 β -甲胺基- α, α -二甲基-丙醛 (187):

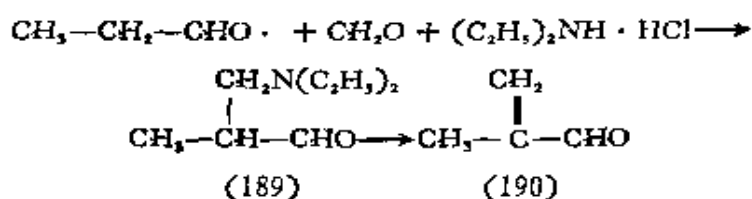


(187) 又可通过自身进一步缩合生成稠环化合物: 1,3,3,5,7,7-六甲基-4,8-二羟基-1,5-二氮杂环辛烷, 进一步脱水得内醚 (188)。



正丙醛与 $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH} \cdot \text{HCl}$ 及 CH_2O 反应可得到 100%

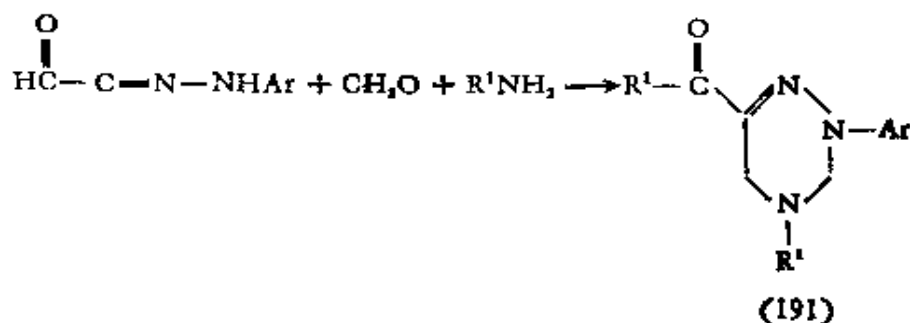
产率的甲基丙烯醛^[205,206]。



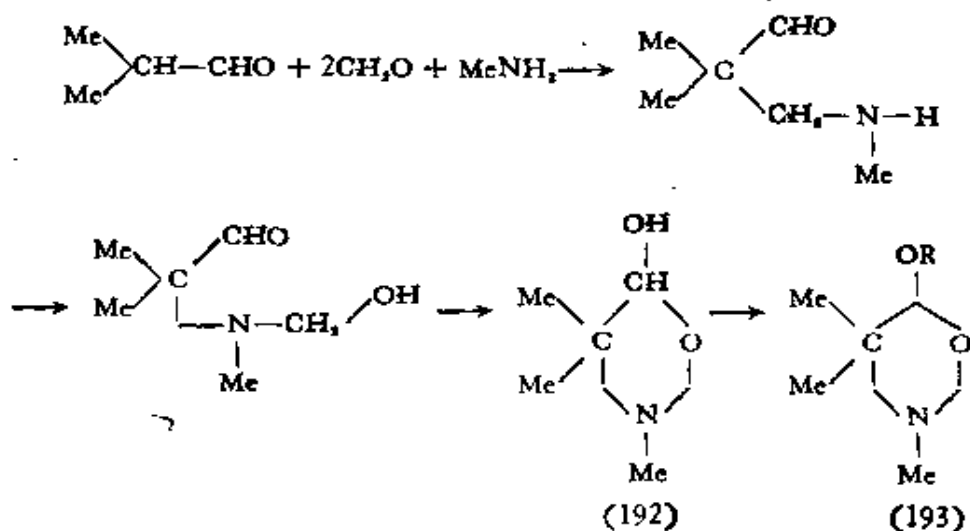
反应温度 40—50℃，pH=6—7 是最佳的。使用的胺对反应速度亦有影响，当反应 pH=3.05 时，其反应速度的递增次序是：



利用醛胺的曼尼希反应可合成一些杂环化合物^[207]：

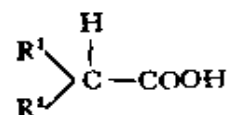


异丁醛与伯胺的曼尼希反应，生成氧氮杂环化合物^[208,209]：



§ 2-5 羧酸及其衍生物的曼尼希反应

羧酸及其衍生物,如下式所示:

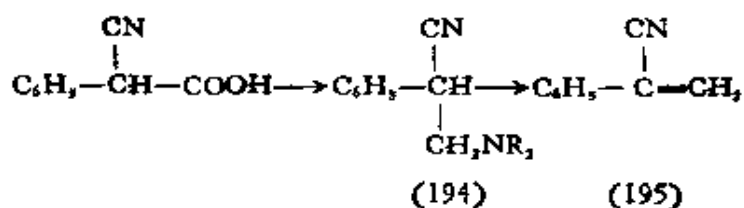


当分子中一取代基 (R^1, R^2) 为拉电子基,如羰基、硝基苯基、砒基、CN 基,或另一个羧基时,可使 α -碳原子上的氢变得活泼。因而,可进行曼尼希反应。但苯基代醋酸和邻硝基苯基醋酸不能进行曼尼希反应。4-硝基苯基醋酸和 2,4-二硝基苯基醋酸却能够进行曼尼希反应。

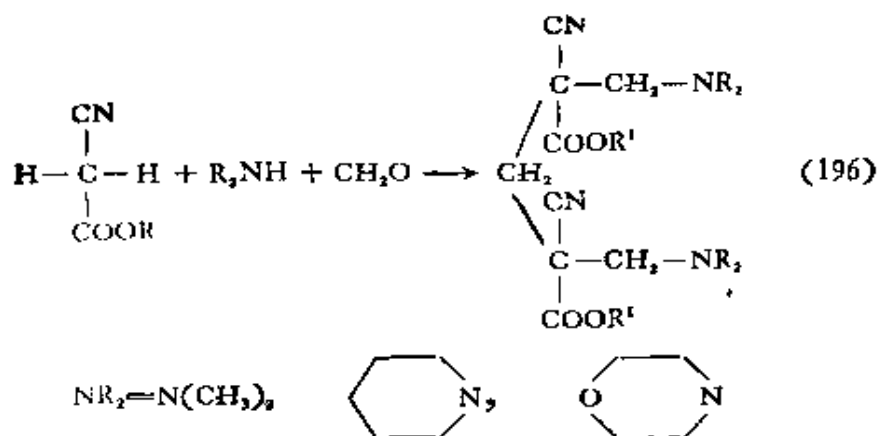
利用二羧酸的曼尼希反应,可以合成一系列哌啶环化合物,而且在一定的条件下羧基可以脱去,因此又可以利用此反应合成不含羧基的其他化合物。

2-5-1 单羧酸

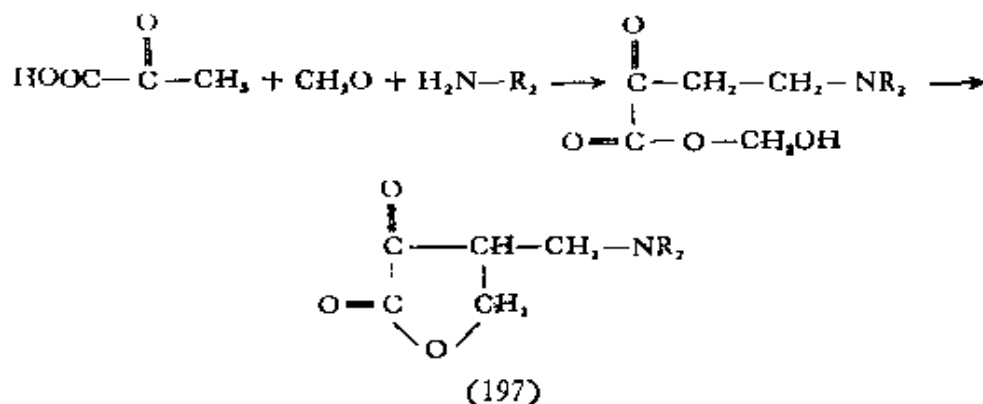
苯基氰基乙酸的曼尼希反应产物经脱羧脱胺可制得不饱和腈:



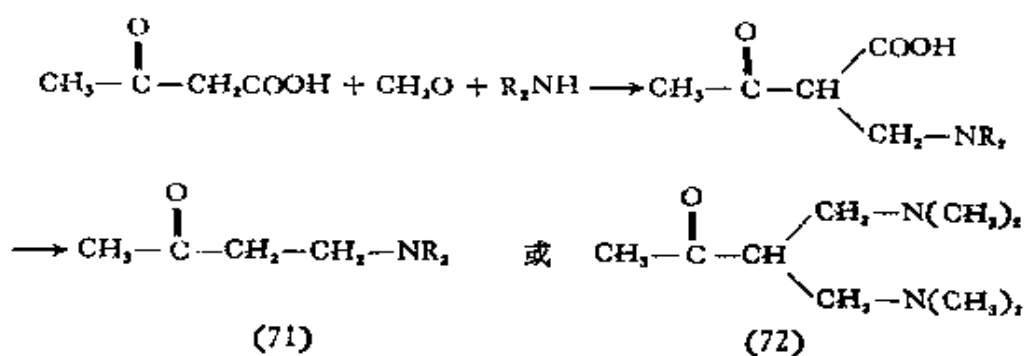
腈基乙酸酯与甲醛及仲胺反应,产物可进一步亚甲基化,得到亚甲基-重-腈基乙酸酯的曼尼希碱(196):



丙酮酸的曼尼希反应产物可进一步脱水而生成 γ -内酯 (197):

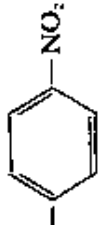
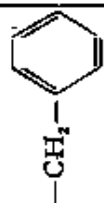


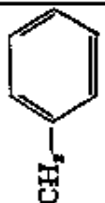
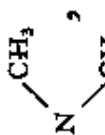
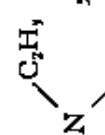
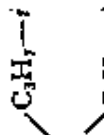



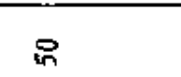
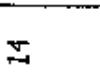
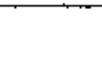
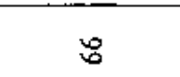
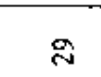
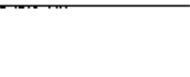



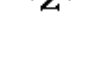

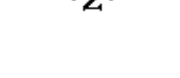
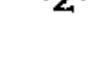





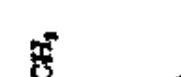

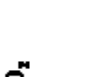


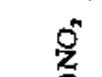
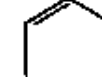
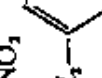
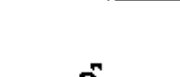
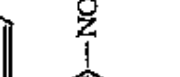


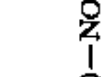
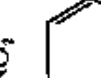



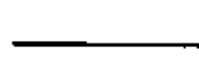


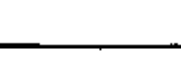


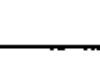


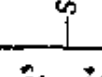
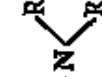

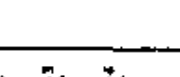

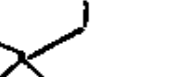
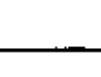

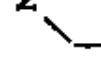
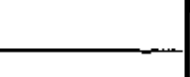
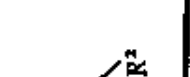
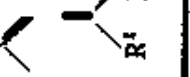


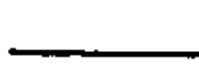


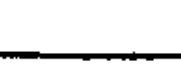


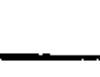
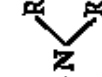

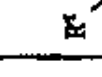

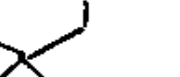
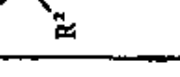

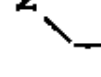
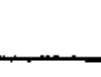
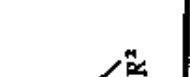
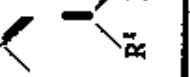


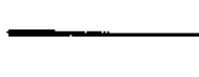


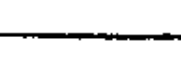


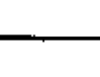


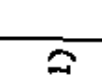


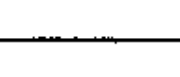


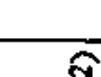


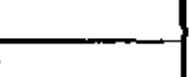
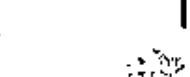


















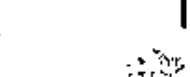
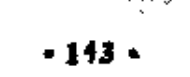



















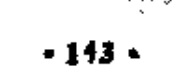


乙酰基醋酸在进行曼尼希反应时,失去一个羧基,得到单氨甲基化和重氨甲基化产物。取代醋酸的曼尼希反应(见表31)。



酮羧酸酯的反应性比相应的酸要弱得多,如乙酰乙酸酯

表 31 取代醋酸的曼尼希反应

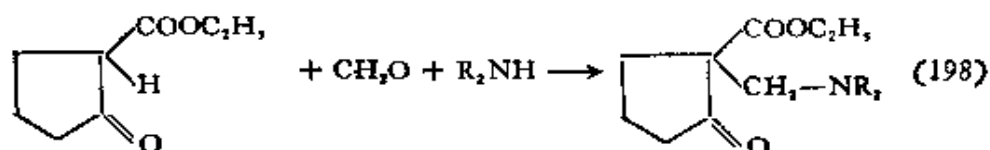
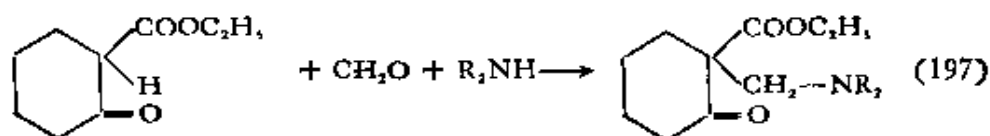
化合物 序号	取代醋酸	产 物	R ¹	R ²	R ³	产率, %	文献
(199)	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{R}^1 - \text{C} - \text{COOH} \\ \\ \text{R}^2 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{R}^1 \quad \text{R}^2 \\ \\ \text{COOH} \end{array}$	 -NO ₂ -CN-	H  -CH ₂ -	 	60—90	210
(200)	$\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{R}^1 \quad \text{R}^2 \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{R}^4 \end{array}$	-COCH ₃	CH ₃ , C ₂ H ₅ , i-C ₃ H ₇ , 	NHCH ₃ , NHC ₃ H ₇ -i,  ,  , 	93	211	
							212

		50	108
		14	210
		66	210
		29	210
		H	H
		H	H
		H	H
		$C_4H_8N_2O$	$C_4H_{10}N_2$
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			

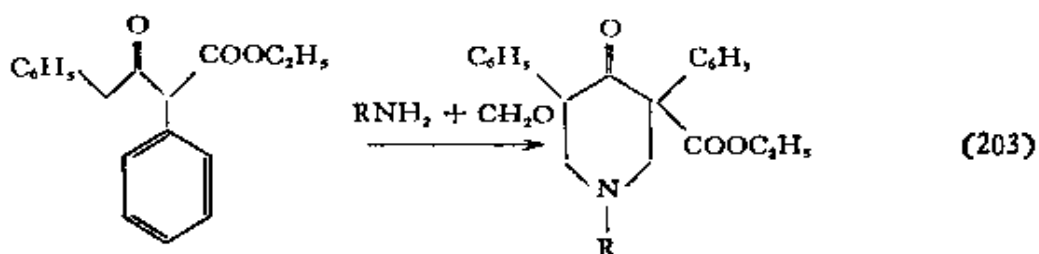
(201)

(202)

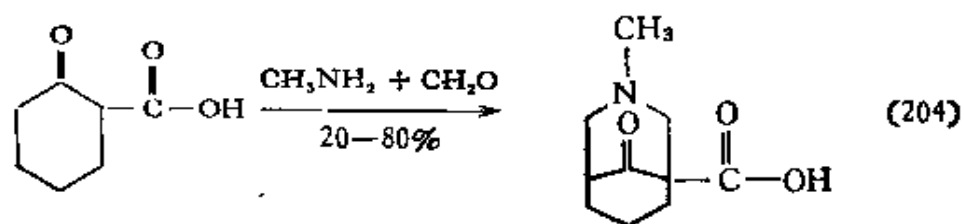
及苯甲酰乙酸酯不能与甲醛及甲胺进行曼尼希反应。乙酰乙酸酯只能与 CH_2O 生成相应的亚甲基重(乙酰乙酸酯)。单烷基代乙酰乙酸酯和仲胺反应生成一不稳定的曼尼希碱。2-羧酯基环酮可进行正常的曼尼希反应:



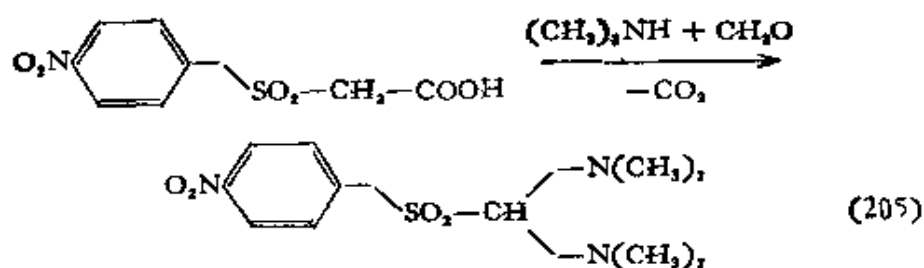
2,4-二苯基-3-氧代-丁酸乙酯进行曼尼希反应, 生成哌啉型衍生物^[213-216]。



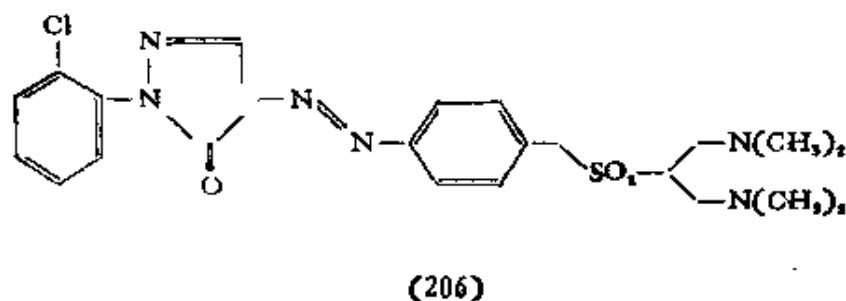
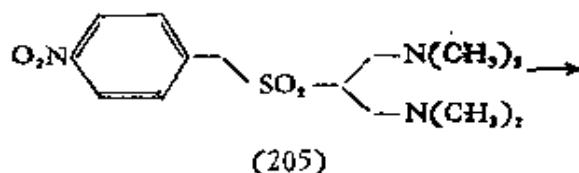
类似的, 由2-羧基环己酮可得到 9-氧代-3-氮杂-双环 [3.3.1] 壬烷^[158, 217, 218]。



二硝基苯基醋酸和砒基醋酸衍生物主要得到脱羧基重碱:



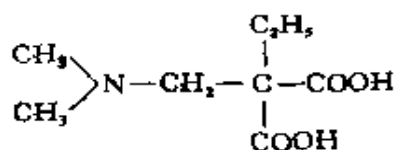
化合物 (205) 是合成阳离子型偶氮染料的中间体^[219]：



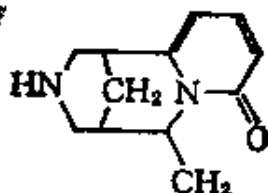
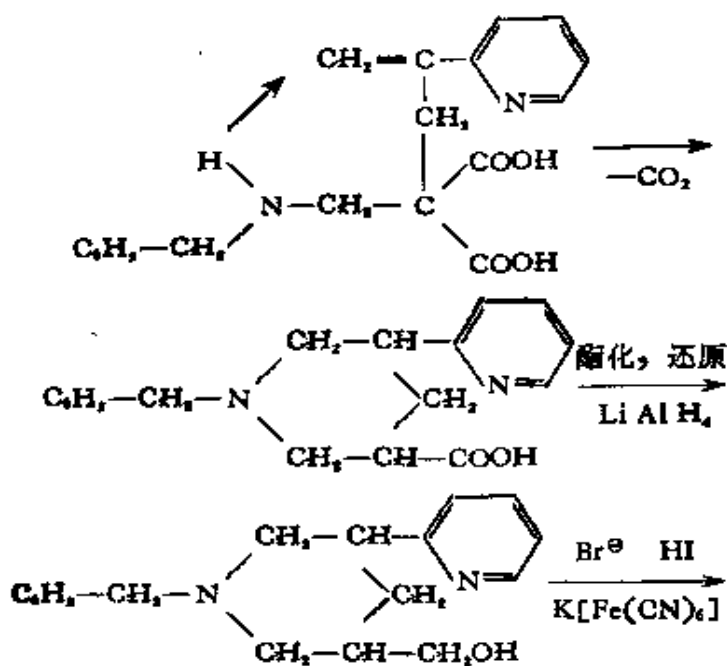
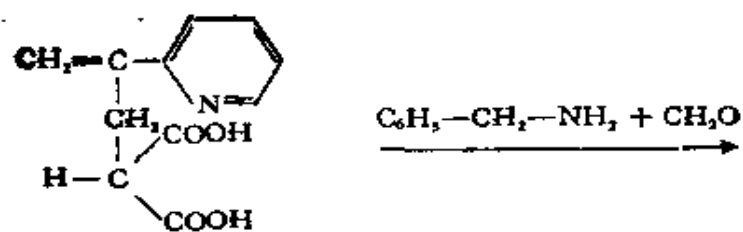
2-5-2 多羧酸

Mannich, C. 和 Kather, B. 于 1922 年首先发现, 在丙二羧酸中, 亚甲基上两个氢原子皆能进行氨甲基化反应, 同时脱去一个羧基。

烷基代丙二羧酸可提供一个通常的曼尼希碱:

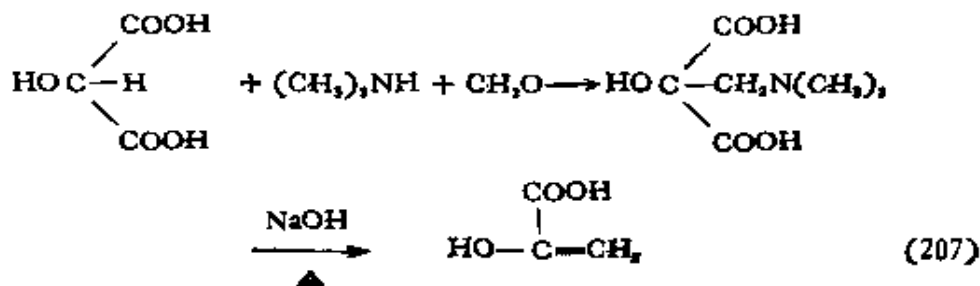


由含碱基的链取代的丙二羧酸, 如[2-(2-吡啶基)丙烯基丙二酸]可合成植物碱^[220]: (206)

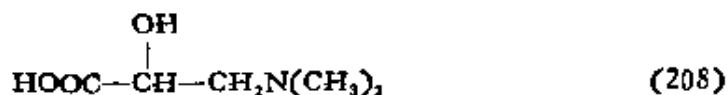


(206)

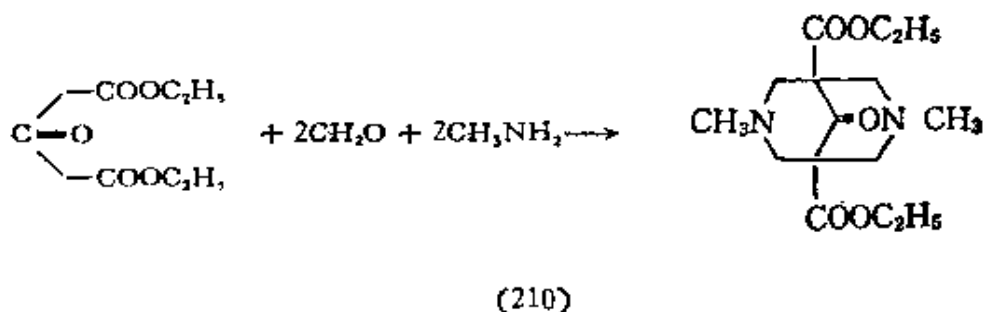
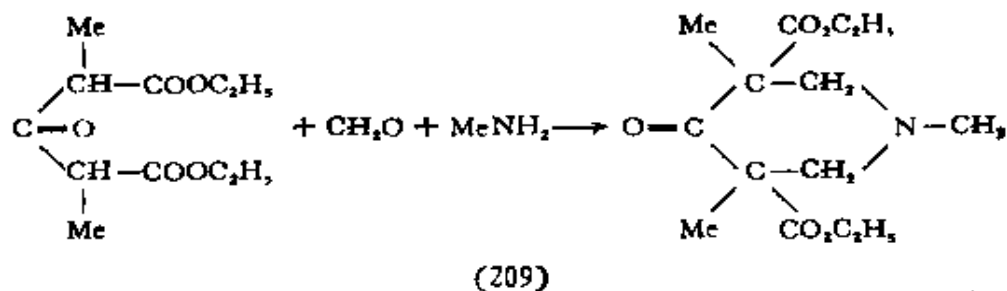
2-羟基丙二酸之曼尼希碱是很不稳定的在碱性介质中加热时，50%的产物可脱去氨基生成羟基烯酸：(207)



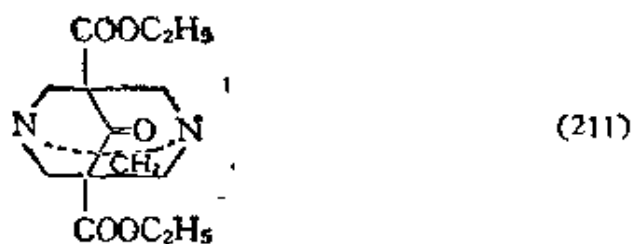
另一半则脱去 CO_2 ，生成 β -二甲氨基- α -羟基-丙酸 (208):



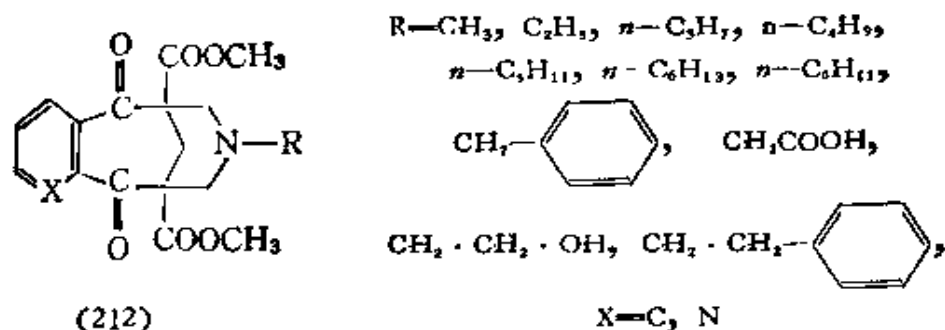
用丙酮二羧酸及其酯与伯胺进行曼尼希反应，可制备一系列杂环化合物^[221]：



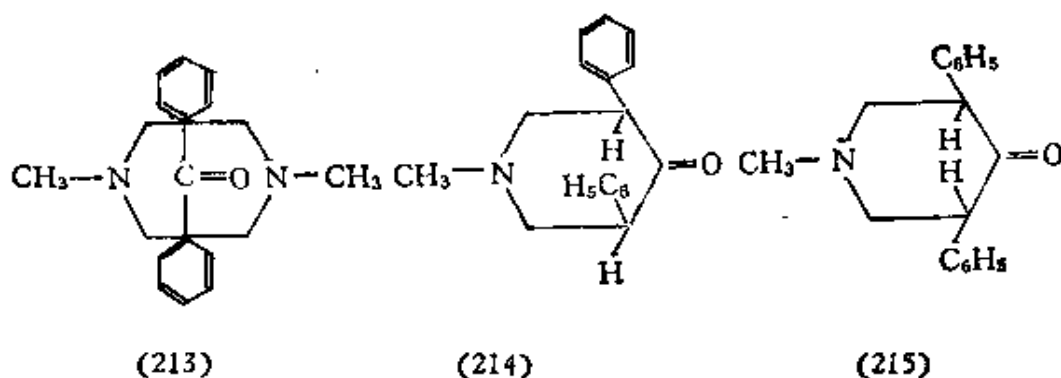
当用过量的 ACONH_2 代替甲胺进行反应，得到含氮金刚烷。



同样，由环二酮二羧酸酯类化合物可制备稠杂环化合物^[222]：

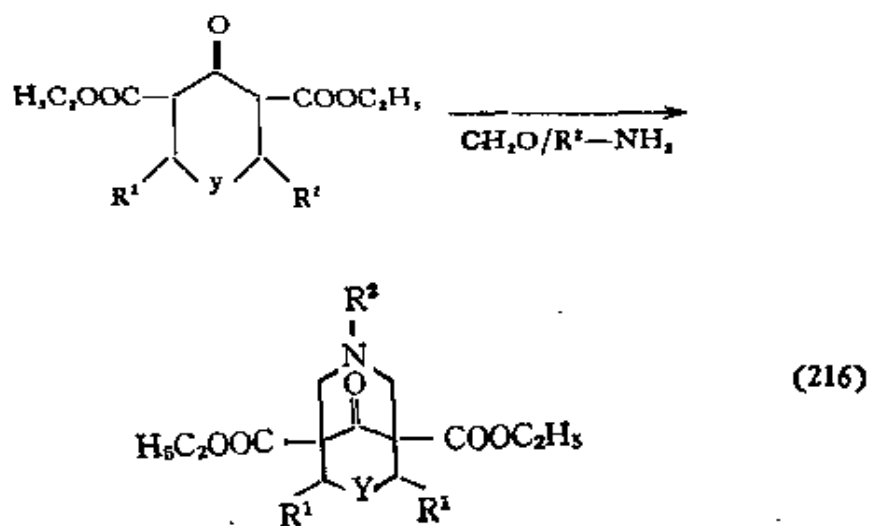


2,4-二苯基丙酮二羧酸酯与伯胺反应可得到三种不同的产物(213), (214), (215):

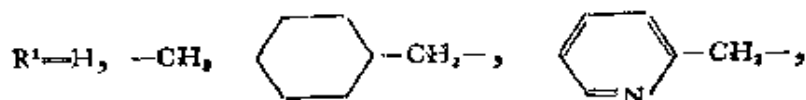
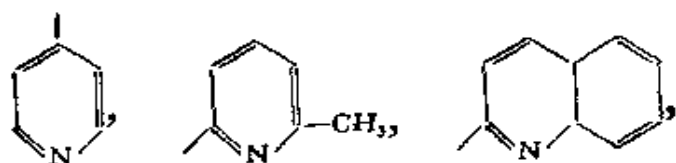
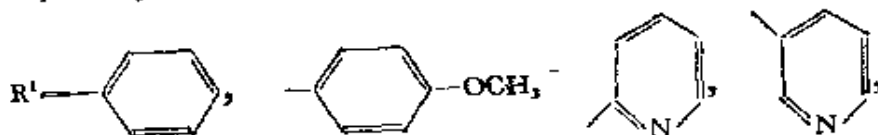


其中, (214) 与 (215) 是光学异构体^[225]。

几种杂环酮酯已经转变为相应的曼尼希碱^[216]:

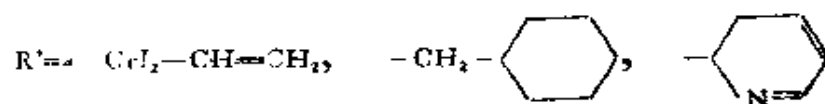


y = NH, N-烷基

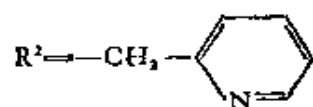
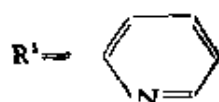


y = S

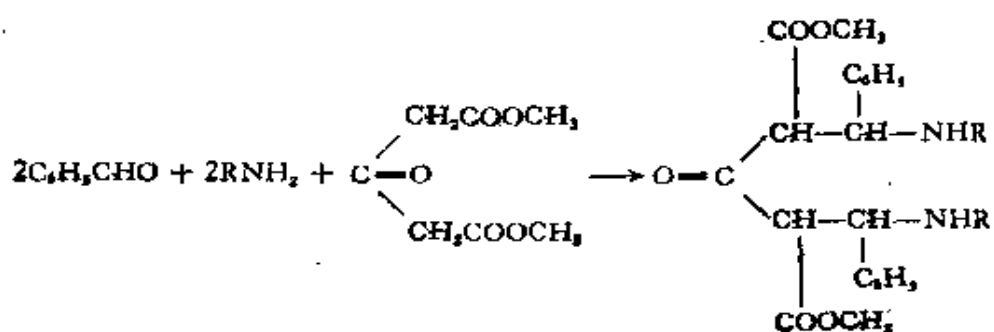
$R^1 \rightarrow$ C₆H₅

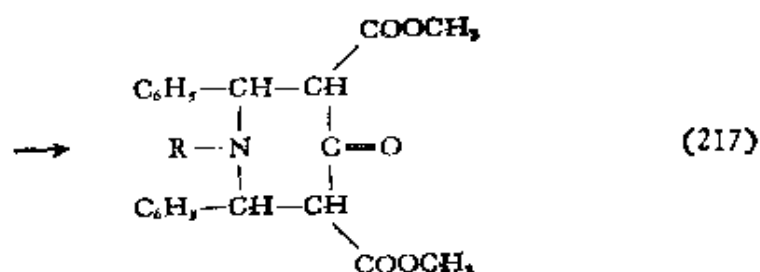


y = O

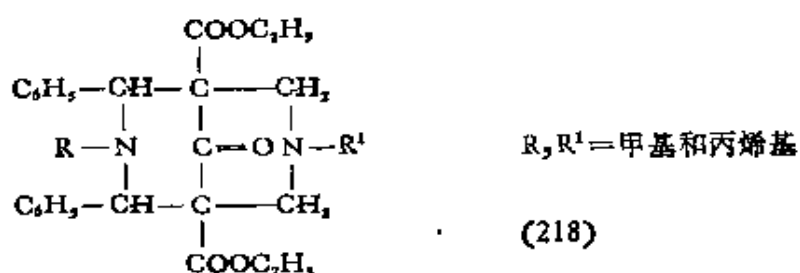


羧酸及其衍生物与其他醛类,如苯甲醛、丁二醛、乙醛的曼尼希反应也是成功的。并生成一些稠环化合物,例如:

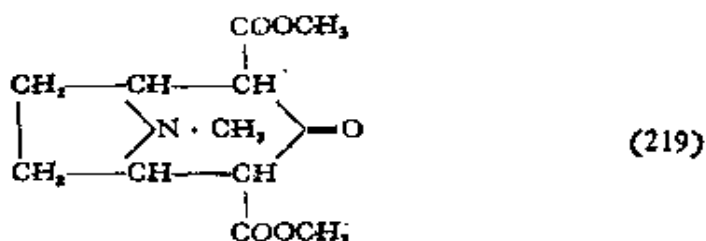




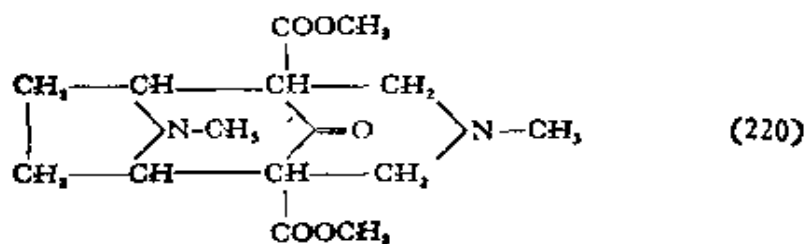
哌啶酮二羧酸酯 (217), 可进行第二次氮甲基化反应, 生成第二环 (218).



若用丁二醛作醛组分, 则可得到托品酮类化合物:



当再一次进行氮甲基化时, 则生成三环化合物:



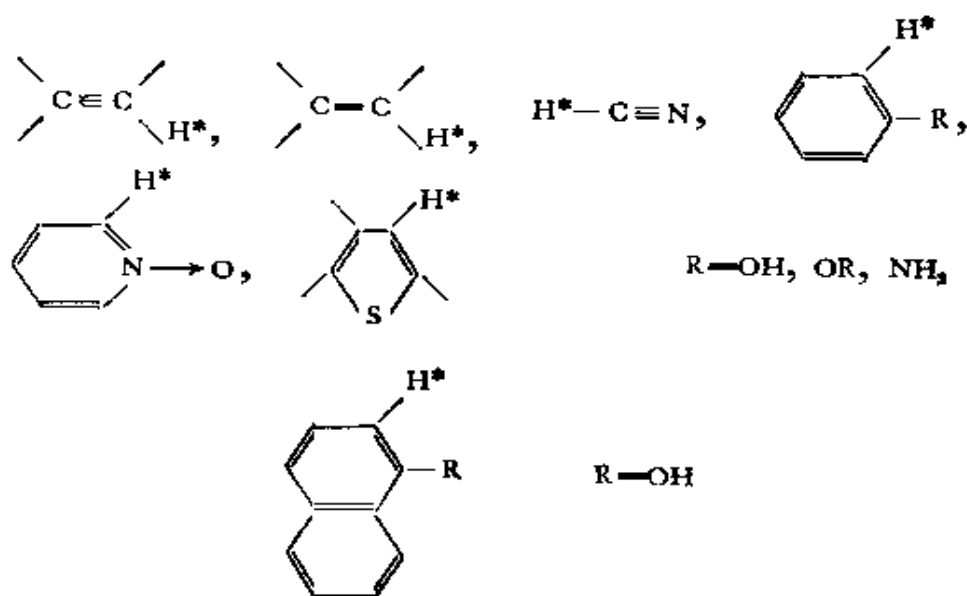
由二丙烯基-丙酮二羧酸二乙酯、甲醛及甲胺可得到 70% 产率的 1-甲基-3,5-(顺)-二丙烯基-3,5-二乙酯基-4-氧-哌啶。当用盐酸处理后, 则给出环醚型化合物 (221)。

第三章 含 π 键的烃类作酸组分的 曼尼希反应

π 键的 α 位置所含的氢原子通常都能作酸组分，实现曼尼希缩合反应。这是因为 π 电子的相互交盖作用，增加了 π 键的电子云密度，使之具有较弱的亲核性，容易受到曼尼希试剂的进攻。同时， π 电子容易受到邻近吸电子基的影响，发生电子的转移，形成电荷中心，即为反应中心。

一般来说 π 键越多，反应越容易进行。如炔烃的反应性大于烯烃。电负性不同的原子形成的不饱和键的反应性大于相同原子形成的不饱和键的反应性。共轭双键的反应性小于单个不饱和键的反应性。

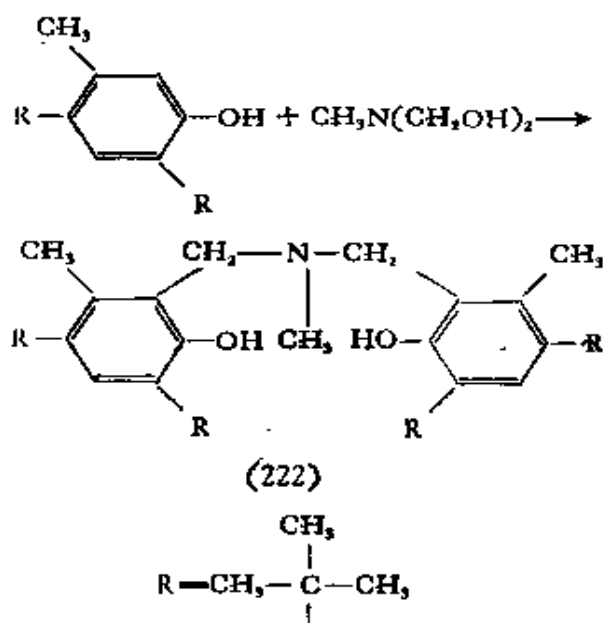
已经成功地进行了曼尼希反应的不饱和烃类有以下类型：



§ 3-1 酚的曼尼希反应

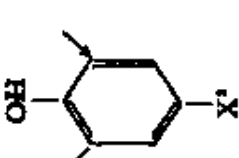
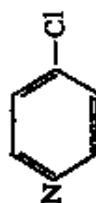
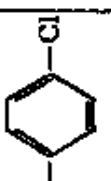
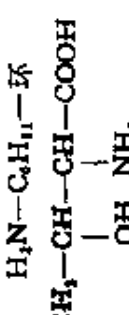
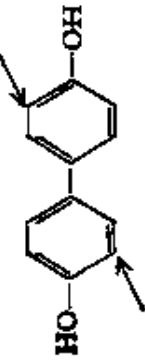
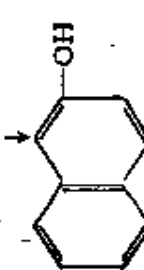

由环烯或杂环合成的苯酚以及不同取代苯酚、萘酚是曼尼希反应常用的酸组分。酚类的氨甲基化反应遵守某些规律,通常 OH 基的 2,5 位无取代基的酚类,羟基的邻位氢易于被取代,即使对位未被取代的情况下,氨甲基化反应亦主要发生在邻位。当用过量的醛和胺,并强化反应条件时,在苯环上可出现 2—3 个氨甲基。苯环上存在的甲基可减缓或阻止反应的进行。相反,在 2-或 5-位上具有取代基的苯酚,其氨甲基反应不发生在邻位,而发生在羟基的对位。

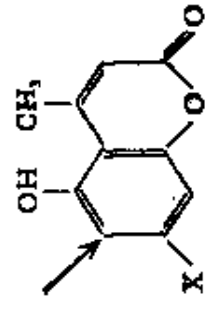

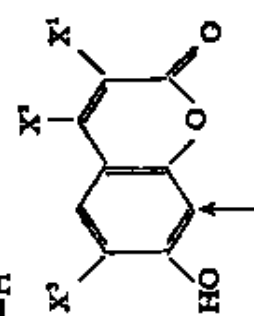
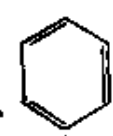
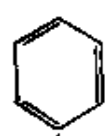
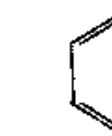


一般来说,苯羟基的邻位取代基的类型对反应起着决定性的影响。例如当 2,4-二叔丁基-5-甲基-苯酚与 N,N-二羟甲基甲胺反应时,总是得到 N,N'-重-(3,5-二叔丁基-2-羟基-6-甲基-苯)甲胺:



叔丁基有利于氨甲基化反应,而异丙基和甲基则不利于此反

表 32 酚与伯胺的曼尼希反应

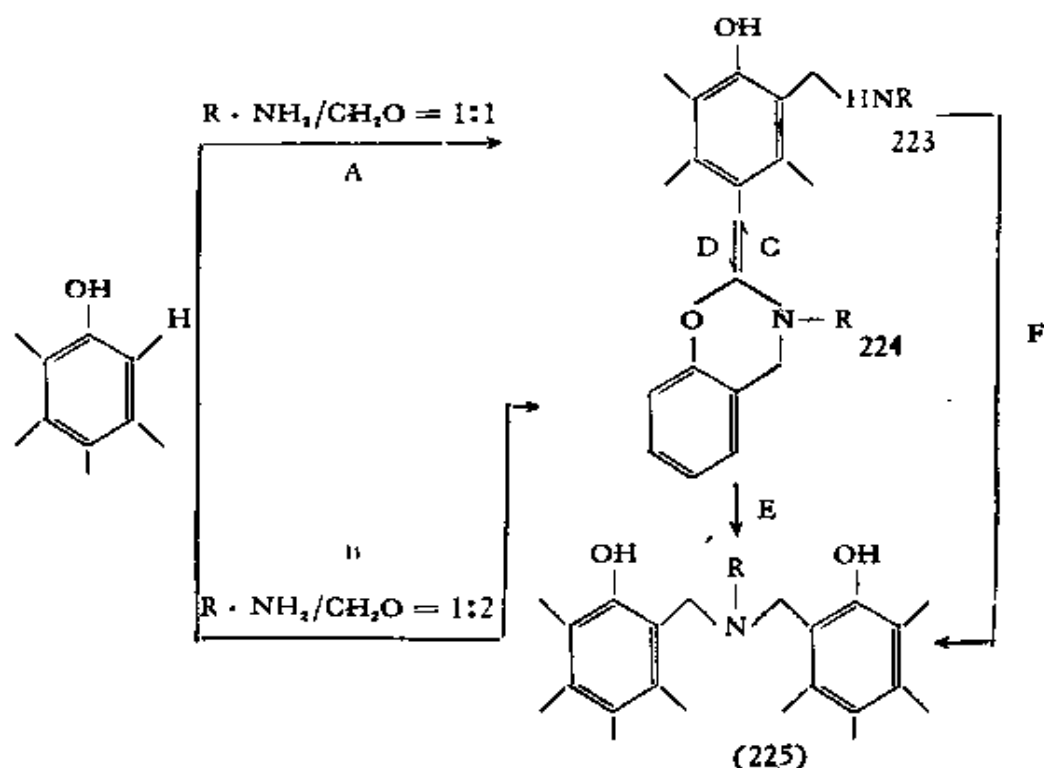
酚	胺	反应途径及条件	产物类型	产率, %	文献
 <p>OH X¹ X² X³</p>	 <p>H₂N—C₆H₄—Cl</p>	A [7] ^a	(223)	65	224
<p>X¹→H</p>  <p>X²→—NH—C(=O)—</p>	<p>H₂N—C₆H₁₁—环</p>  <p>CH₃—CH—CH—COOH OH NH₂</p>	B [8] C [9]	(224) (224)	45 75	223 223
<p>X¹→X²→CH₃</p>  <p>HO—</p> 	 <p>H₂NCH₂—</p>	A ↑ D [10]	(223)	67	225
	<p>H₂N—C₃H₇—† H₂N—C₄H₉—† H₂N—C₈H₁₇—†</p>	D B	(223) (224)	94—100 64—90	226 227

 $X-H$	$H_2N-CH(CH_3)-$ 	F [11]	(225)	60—83	227
 $X'-H$	H_2N-CH_2- 	B	(224)	95—98	228
$X'-H$	H_2N-CH_2- 	D [10]	(223)		229
$X'-CH_3$	H_2N-CH_2- 	B [12]	(224)	70	230
$X'-H, C_2H_5$ 或 $X'-X'-CH_3$	H_2N-CH_2- 	(A) D	(223)	45—70	230
$X'-Br$	H_2N- 	B [12] ⁽⁶⁾	(224)	60—90	

* 为实验序号

应。特别是当甲基处于羟基的对位时，则阻碍反应的发生。当苯羟基成醚后，其反应性能减弱。

苯酚与伯胺反应可给出各种不同的反应产物：



在适宜的条件下，胺的一个氢原子被取代或两个氢原子同时被取代。经历途径 A, B, C, D, E, F, 得到不同的反应产物。

途径 A 主要得到化合物 (223)，同时由化合物 (224) 亦很容易进行酸性水解而制得 (223)。途径 B 通常给出化合物 (224)，而不是重- $[\alpha$ -羟基苯基]-胺 (225)，因此化合物 (225) 主要是通过途径 F 制得的。表 32 列出了各种酚与伯胺生成的碱。

假定在生态体系中进行着曼尼希反应，为了研究此反应，以及甲醛所起的作用，人们已经由 2, 4-二甲基苯酚和苏胺酸合成了 (223) 的衍生物。同时也进行了酪胺酸的氨甲基化反

应^[225],这类化合物在醋酸介质中是稳定的,其稳定性随 pH 值减小而增加。

在化合物 (223) 中,只有当 R 为一线性或简单侧链时,才能沿 F 途径生成 (225),若 R 基为叔丁基、叔辛基或其他的大的基团,则反应沿着 C 途径生成嘧啶衍生物: (224)

[实验 7]: 酚、胺和甲醛水溶液在乙醇中迴流 24 小时,混合物在室温下放置 24 小时^[224];另一方法,混合物在室温下放置 7 天^[225]。

[实验 8]: 胺和 $(\text{CH}_2\text{O})_x$ 在二氧六环中迴流 2 小时,然后加入酚,再迴流 12 小时^[224]。

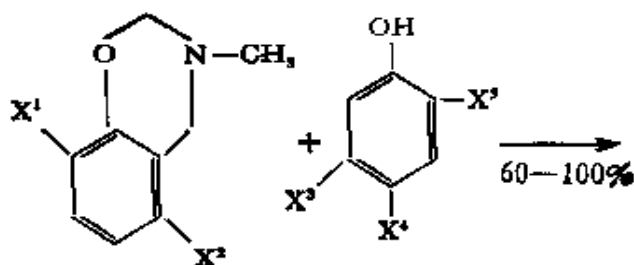
[实验 9]: 胺、甲基苯酚和甲醛水溶液在异丙醇中迴流 1 小时^[224]。

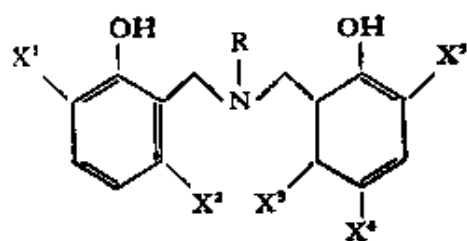
[实验 10]: 化合物 (224) 在乙醇/浓 HCl(2:1)^[226] 或半浓 HCl 中加热。

[实验 11]: 化合物 (223) 的盐酸盐悬浮在水中,搅拌下加入乙醇胺的醚溶液,分离出游离态的碱,并在 95% 乙醇中 60°C 加热 5 分钟,产物在冷却下析出结晶。

[实验 12]: $(\text{CH}_2\text{O})_x$ 、氢氧化钾和绝对乙醇加热至全溶,然后在冷却下加入胺和酚,在蒸气浴上加热 2 小时^[230]。

不对称的重-(2-羟苯基)-胺 225 已经由途径 E 而制得,即为:





(225)

$R = \text{CH}_3, -\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_{11}, -\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5,$

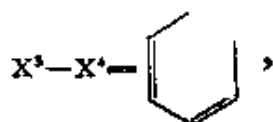
$X^1 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{Cl}, \text{Br}$

$X^2 = \text{H}, \text{CH}_3, t\text{-C}_4\text{H}_9, \text{Cl}, \text{Br}$

$X^3 = \text{H},$

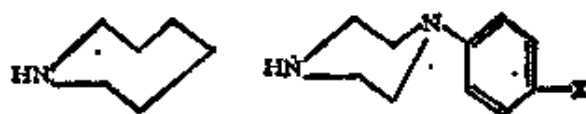
$X^4 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{Cl},$

$X^5 = \text{CH}_3, t\text{-C}_4\text{H}_9,$

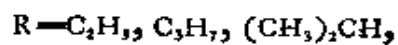
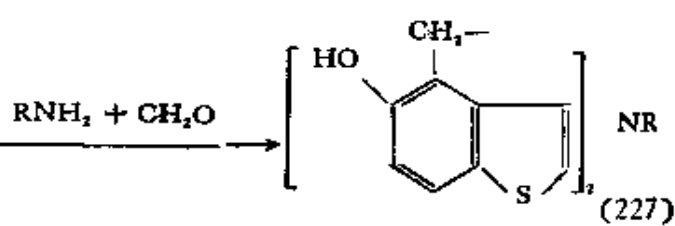
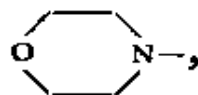
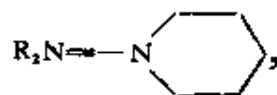
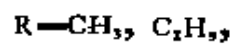
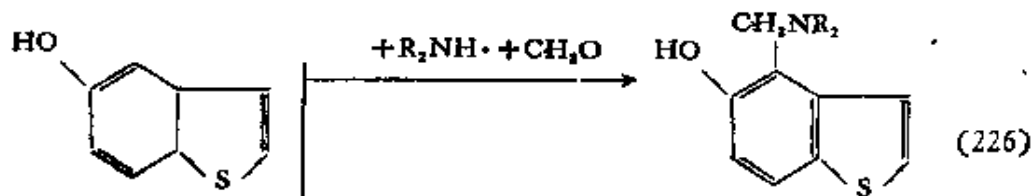


反应的最佳位置也是在羟基的邻位。R 基团表现出相当的位阻效应。如 N-甲基化合物 (224) ($R = \text{CH}_3$) 比 N-苯甲基化合物和 N-环乙基化合物具有更大的反应性^[23]。

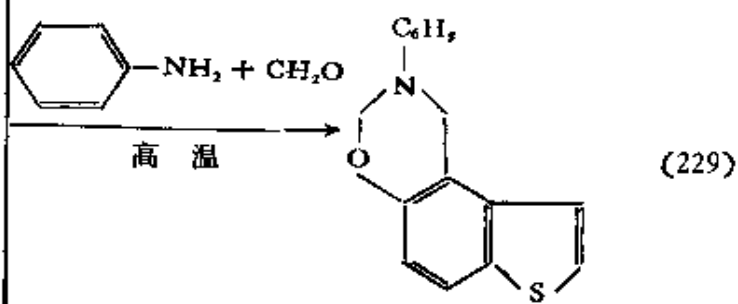
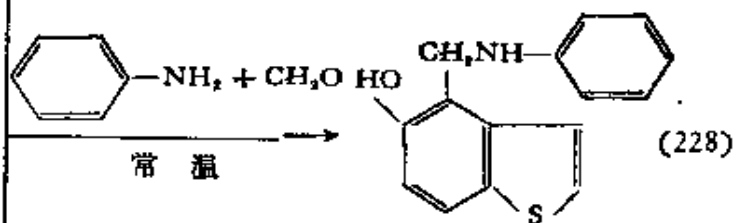
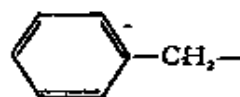
为了制备一些具有药用意义的苯酚的氮甲基化产物，也用了“特种胺组分”，如：

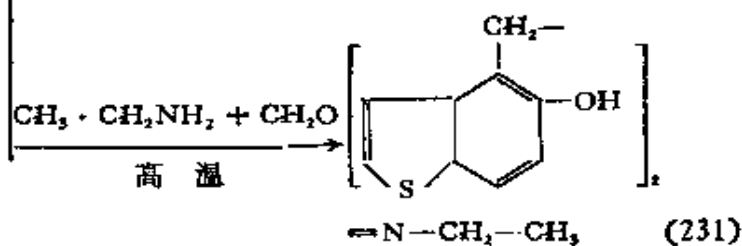
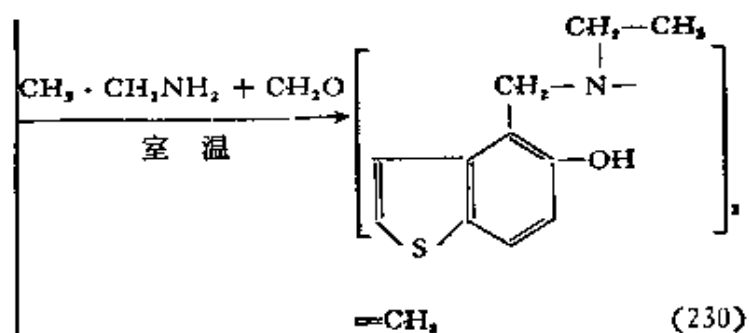


反应条件对取代苯酚氮甲基化位置也起着重要作用。如，5-羟基苯并噻吩的氮甲基化反应，在不同的条件下可以得到不同的反应产物：

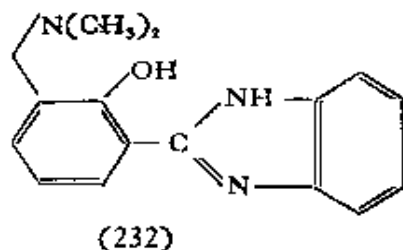


丁基, 环己基,

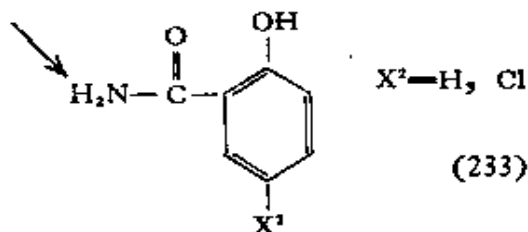




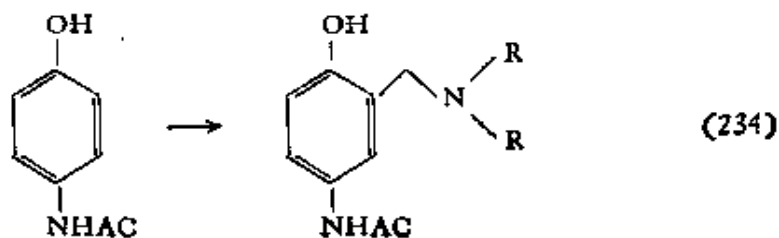
2-(2-羟苯基) 苯并咪唑^[231]的曼尼希反应是发生在苯核



上,而不是发生在杂环 NH 上,而水杨酰胺的反应却首先发生在氨基上,然后才在羟基邻位进行反应^[232]。

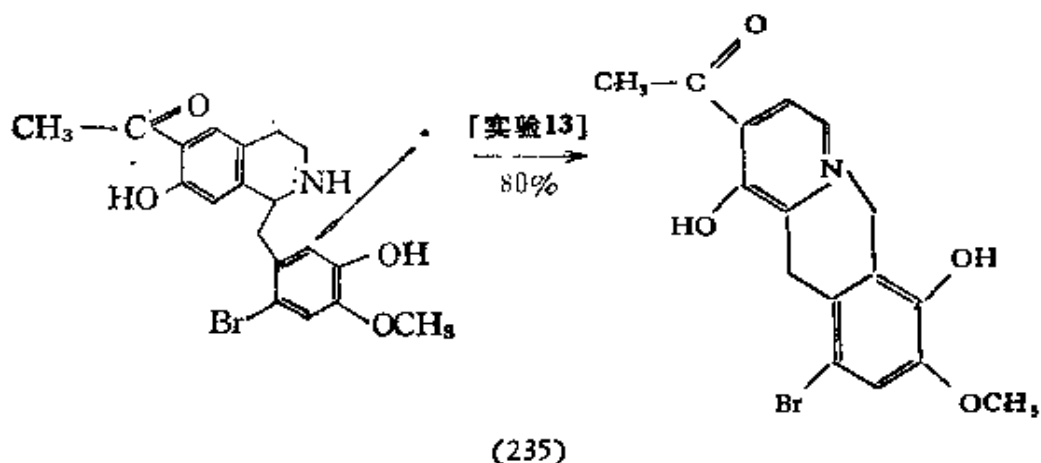


4-乙酰胺基苯酚,则只在邻位进行反应。



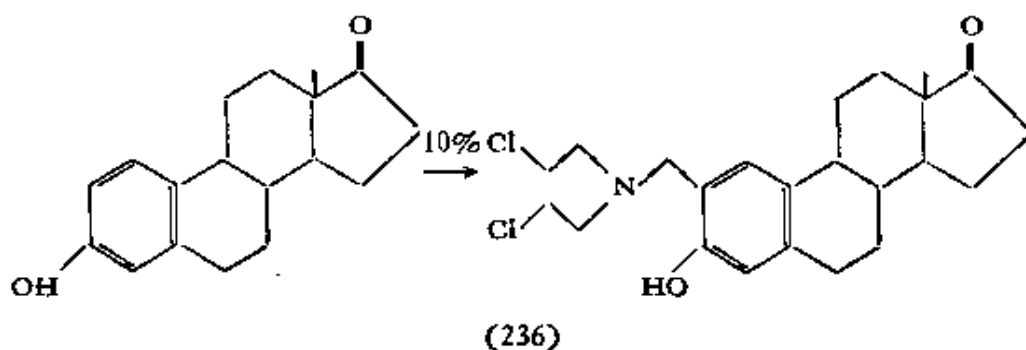
4-羟基乙酰苯的氨甲基化反应既发生在苯核上(碱性介质)也发生在甲基位置上(酸性条件)^[125]。

分子内胺甲基化反应用来制备一系列原小檗碱(Protobberine)^[233-235]：



[实验 13]: 反应物的盐酸盐 1.1 克, 甲醛水溶液 25 毫升和水 25 毫升在蒸汽浴上加热 3 小时^[136]。

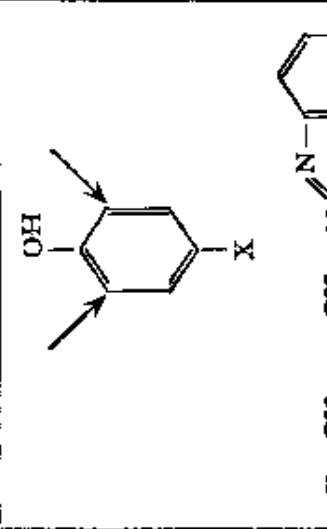
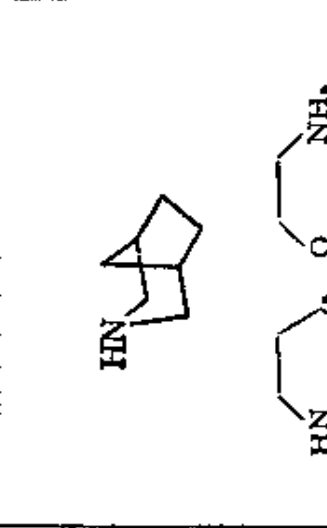
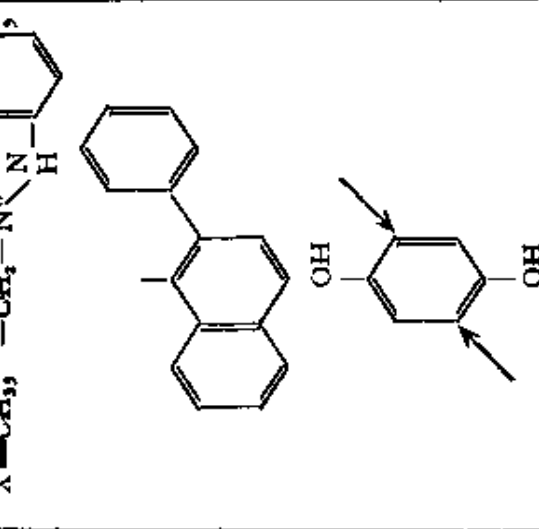
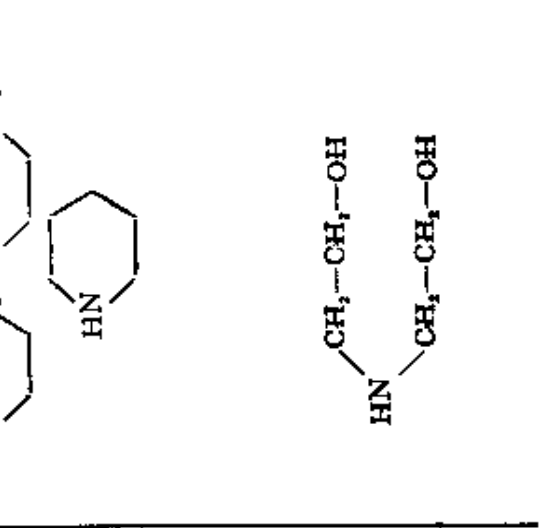
在多核酚中, 已经实现了雌酮的曼尼希反应:



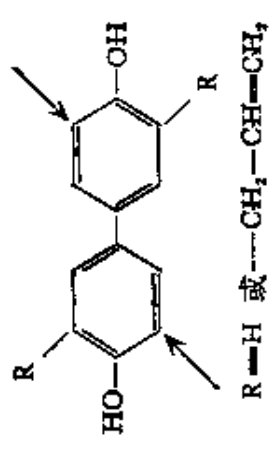
总之, 多核酚类化合物的氨甲基化反应遵守下列规律:

双核酚: 当环接点 (ringfusion) 的 α -位置上有 OH 基, 反应总是发生在 OH 基的邻位。即使对位未被取代的情况下, 亦是如此。当环接点的 β -位被占据, 则得到对位取代产物, 且产率很高^{[15], [29]}。当环接点的 β 位, OH 基的邻位取代

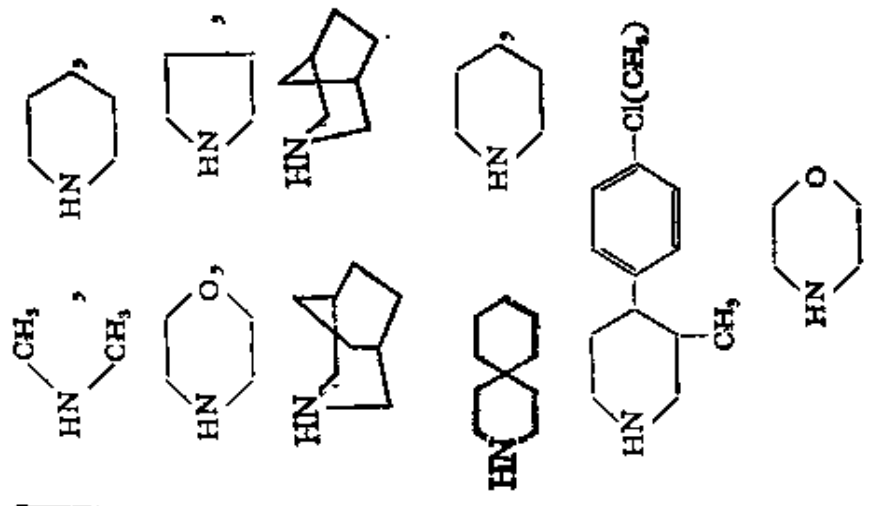
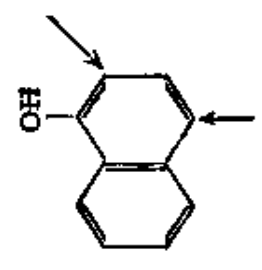
表 33 酚与仲胺的重(氮甲基化反应)

化合物序号	酚	胺	产率, %	文献
(238)			90	148
(239)			好	242 243
				244

(240)



(241)



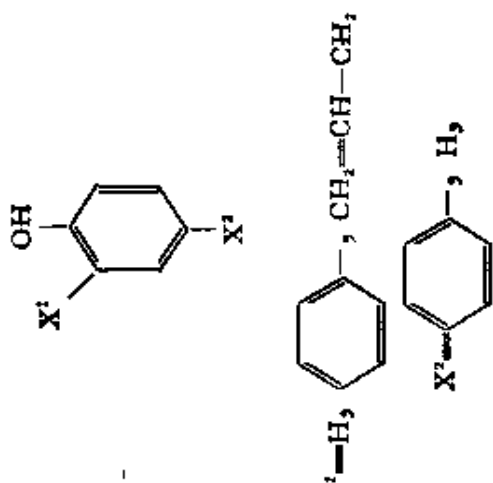
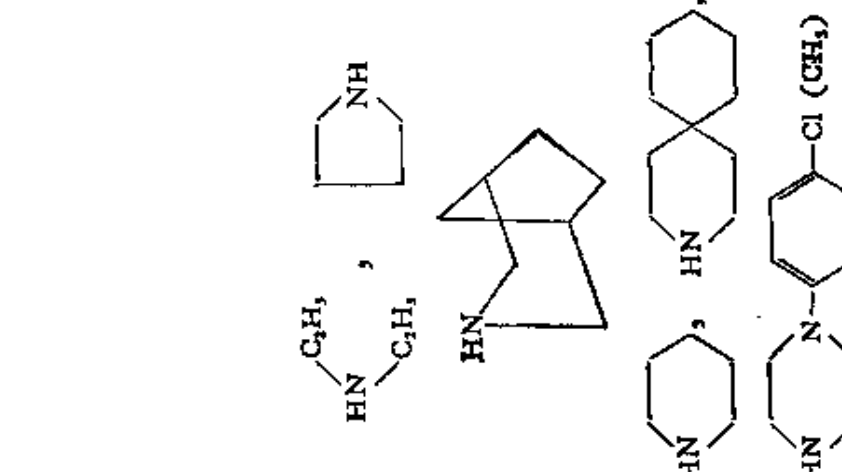
38

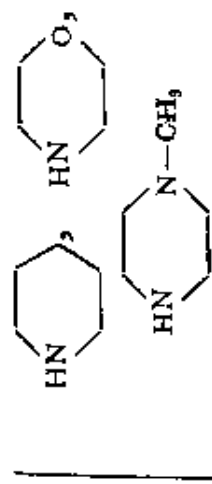
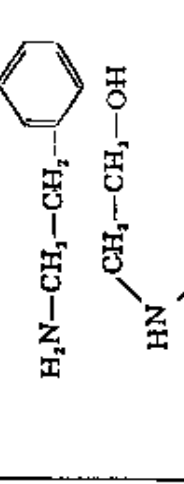
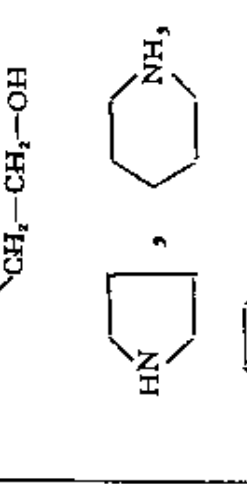
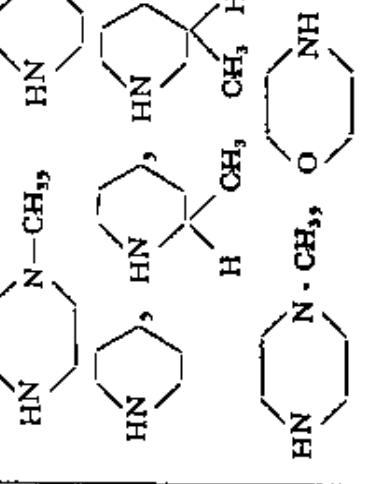
150

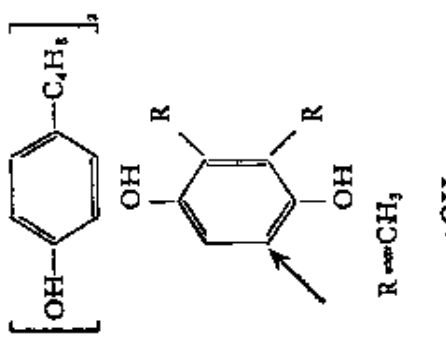

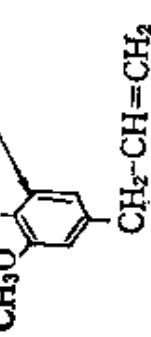
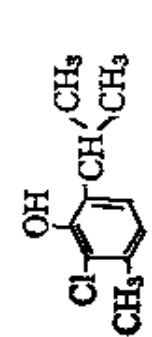
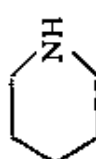
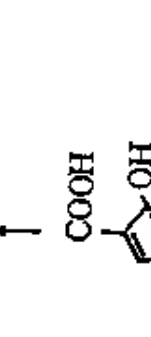
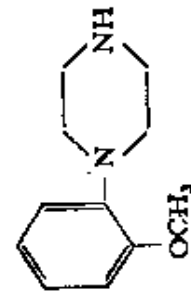
226

127

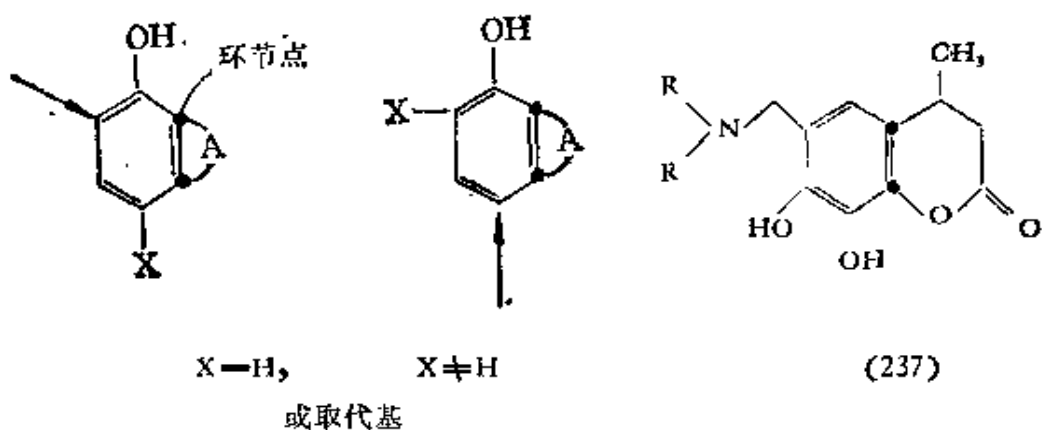
续表 33

化合物序号	酚	胺	产率, %	文献
(242)			34--69	150

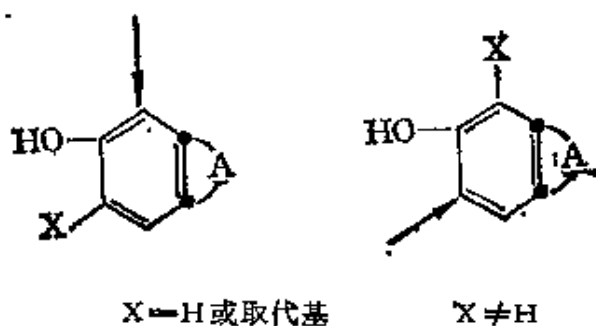
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{X}^1 \text{---} \text{C} \quad \text{C} \quad \text{N} \\ \backslash \quad / \\ \text{N} \\ \\ \text{H} \end{array}$ <p style="text-align: center;">$\text{X}^2 = \text{H}$</p>		好	242
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{O} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{Br} \\ \\ \text{X}^1 \text{---} \text{H}_2 \end{array}$ <p style="text-align: center;">$\text{X}^1 = \text{H},$ $\text{X}^2 = \text{特-C}_6\text{H}_5, \text{新-C}_3\text{H}_7$</p>	$\text{H}_2\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 	60-82	244
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{X}^2 \text{---} \text{NH} \text{---} \text{C} \text{---} \text{CH}_3 \end{array}$		好	245
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{X}^1 \text{---} \text{NH} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{X} \end{array}$ <p style="text-align: center;">$(\text{X} = \text{Cl}, \text{NO}_2)$</p>		好	246

化合物序号	酚	胺	产率, %	文献
(243)		$(\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2)_n \cdot \text{CHCH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$ 	90	57 247 248
(244)		OCH_3 $\text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{CH}_2$		249
(245)				27
(246)				250

基为另一个 OH 基时,反应发生在后一个 OH 基的邻位,而不是第一个 OH 基的对位(见下图)。



当环接点的 β 位上有 OH 基,反应总是发生在环接点的 α 位。若 α 位已占据,则反应发生在空出的 β 位(箭头所示)。



5 或 6-羟基吲哚的 O, β -位是不活泼的,反应通常发生在 O, α 位;若 O, α 位已被占据,则反应发生在(3)位。若(3)位已被占据,则反应发生在 NH 上(1 位)^[237-239]。

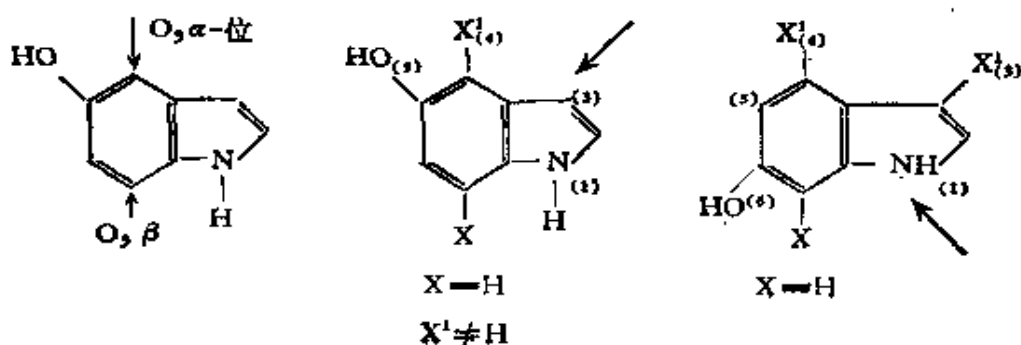
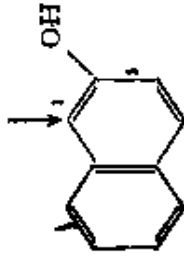
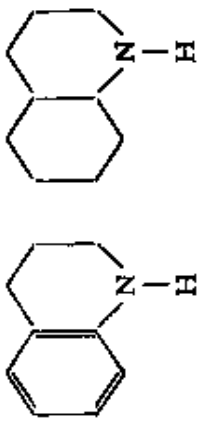
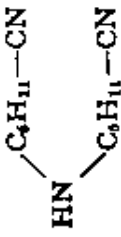
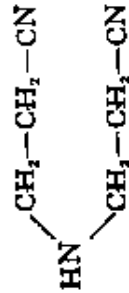
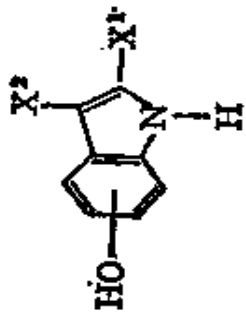
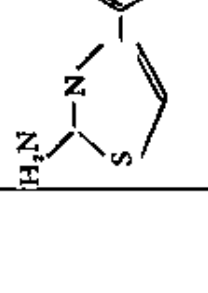
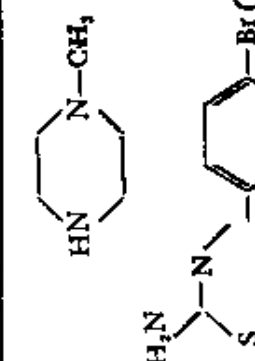
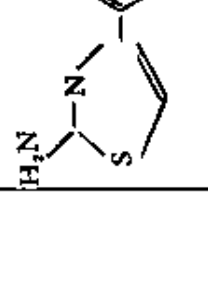



表 34 双核或多核酚的曼尼希反应

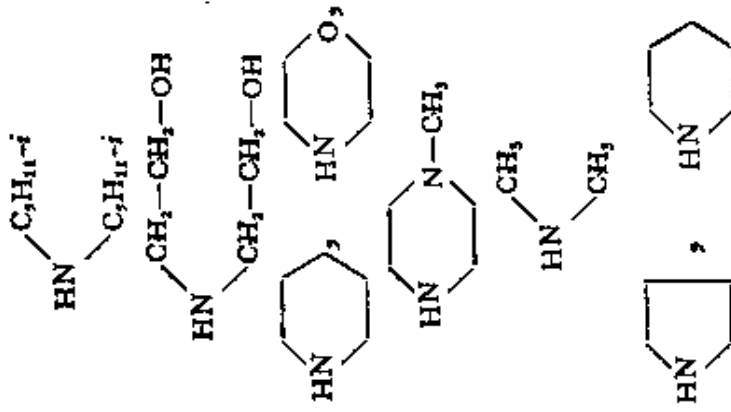
编号	酚	反应位置	胺	产率, %	文献
(247)		1			240
		3			
		1		98	251
(248)			H_2N-OH		252

H	H	4	5		80	237
H	H, CH ₃	5	4		好	237
OH, CH ₃	H, C ₂ H ₅ , -COOC ₂ H ₅ , -(CH ₂) ₄ -	5	4			239
OH,	COOC ₂ H ₅ ,	5	4			253
						254
						255
H	H	7	7			237
-(CH ₂) ₄ -		7	6			239
						237

续表 34

编号	酚	反应位置	胺	产率, %	文献
(249)	 <p>X = H, Cl, Br, -CH₃, OR R = 烷基</p>	7		50-99	239
(250)		7			241

256

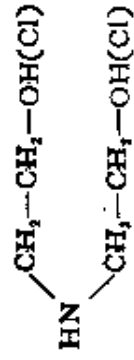


257

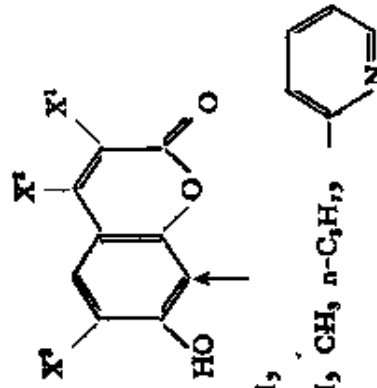
50-60

258

30-60



(251)



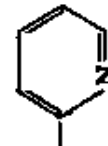
$\text{X}^1 \rightarrow \text{H}$,

$\text{X}^2 \rightarrow \text{H}$, CH_3 , $n\text{-C}_3\text{H}_7$,

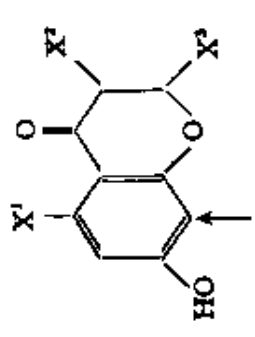
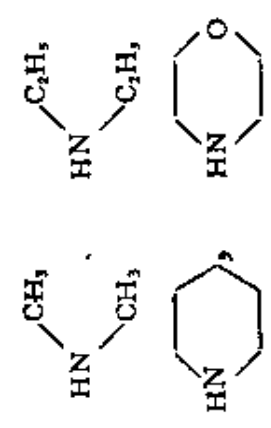
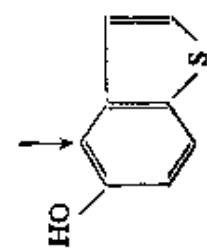
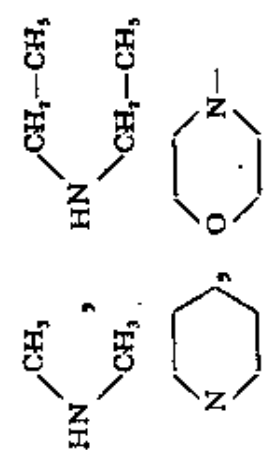
$\text{X}^3 \rightarrow \text{H}$, Cl , $\text{Et-C}_6\text{H}_4$,

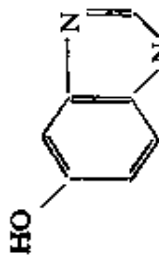
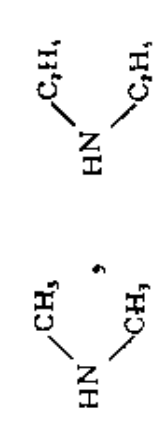
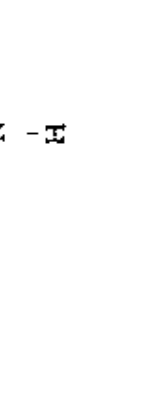
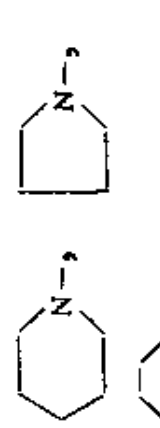
$\text{X}^4 \rightarrow \text{X}^3 \rightarrow \text{H}$,

$\text{X}^4 \rightarrow \text{H}$, CH_3 , C_6H_5 ,

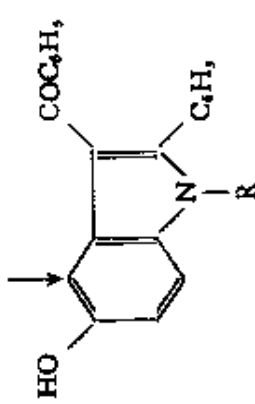
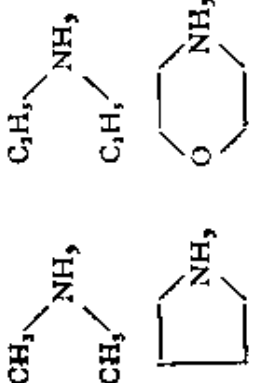
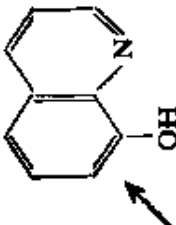
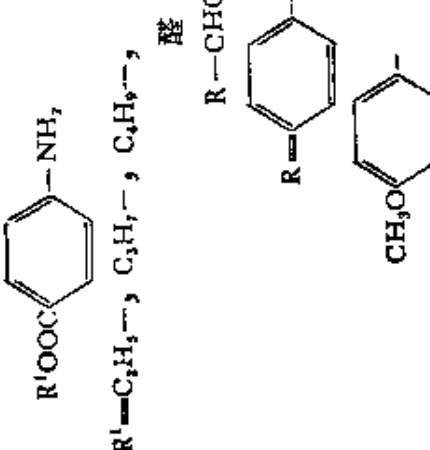


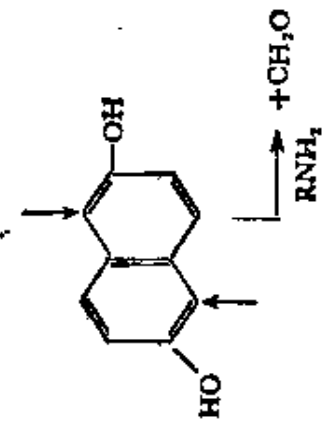
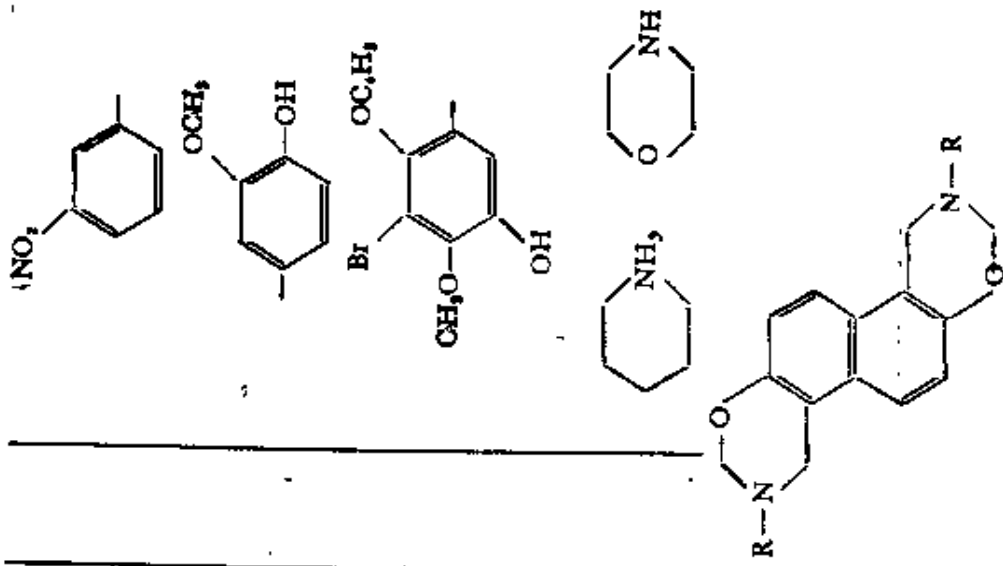
续表 34

编号	酚	反应位置	胺	产率, %	文献
(252)	 <p> $X^1=H, OCH_3,$ $X^2=H, CH_3, C_2H_5,$ $X^3=CH_3, C_2H_5, C_6H_5$ </p>	8		35-88	259 260
(226)		4			261

(253)		5		262
(254)		2		256

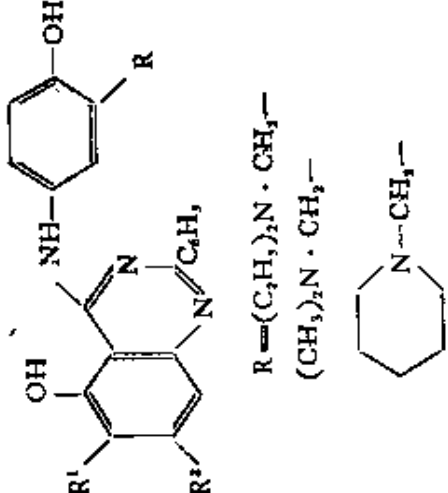
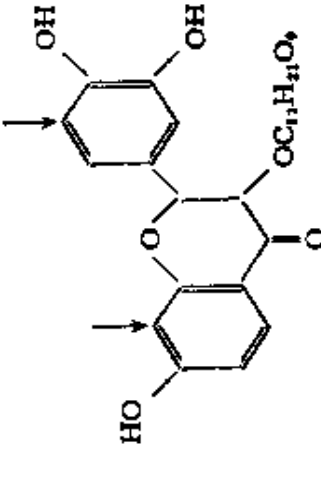
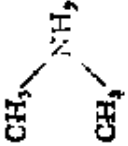
续表 34

编号	酚	反应位置	胺	产率, %	文献
(255)	 <p> $R = C_2H_5, C_4H_9,$ $(CH_3)_2CH \cdot CH_2 \cdot, C_6H_5 \cdot,$ </p>	4			263
(256)					26

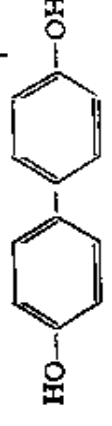

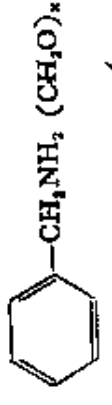
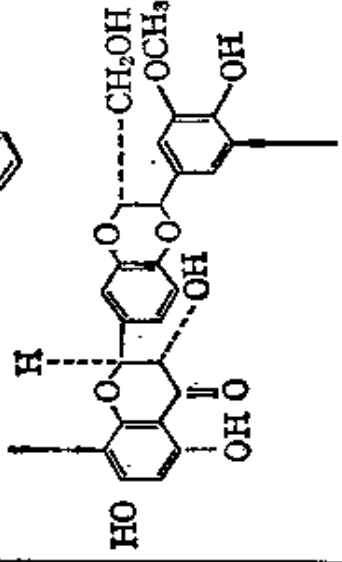
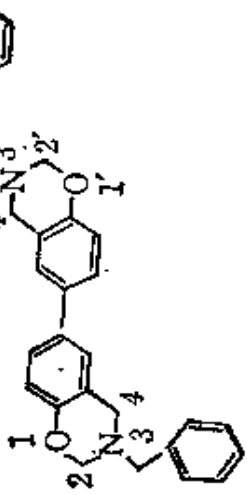
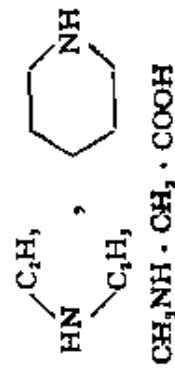


(257)

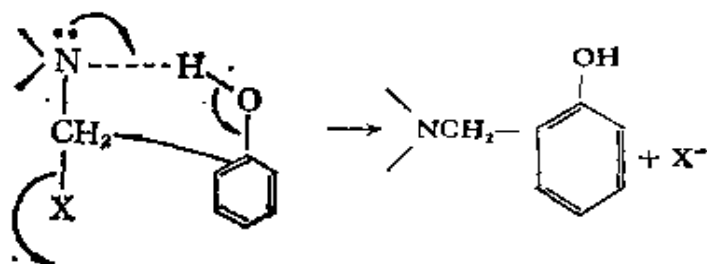
续表 34

编号	酚	反应位置	胺	产率, %	文献
(258)					265
(259)					266

(260)	<p> $R^1 = -CH_2N(CH_3)_2$ $-CH_2N(CH_3 \cdot CH_2OH)_2$ </p>	267
(261)		268 62
(262)	<p> $X = OH$ $R^1 = C_4H_9-t$ $R^2 = R^3 = H$ </p>	58
	$HN(CH_2COOH)_2$	45

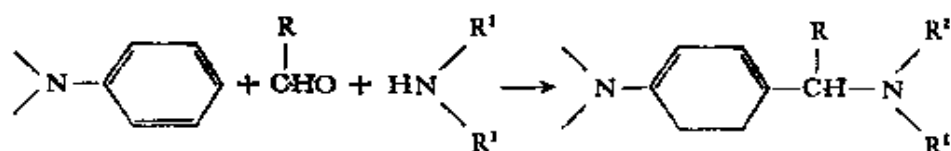
编号	酚	反应位置	胺	产率, %	文献
(263)				226	226
(264)				226	226

基于所有酚化合物的 OH 基邻位都是容易被进攻的位置，由此很多工作者假设了一种反应机理，即曼尼希试剂先与酚生成氢键，然后对邻位进攻^[240,238,241]：

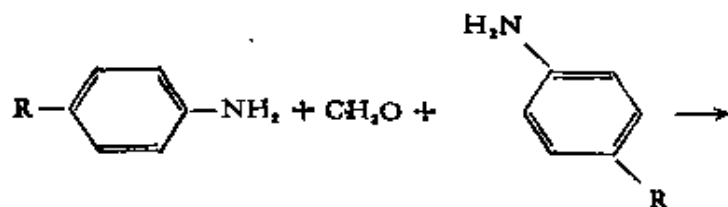


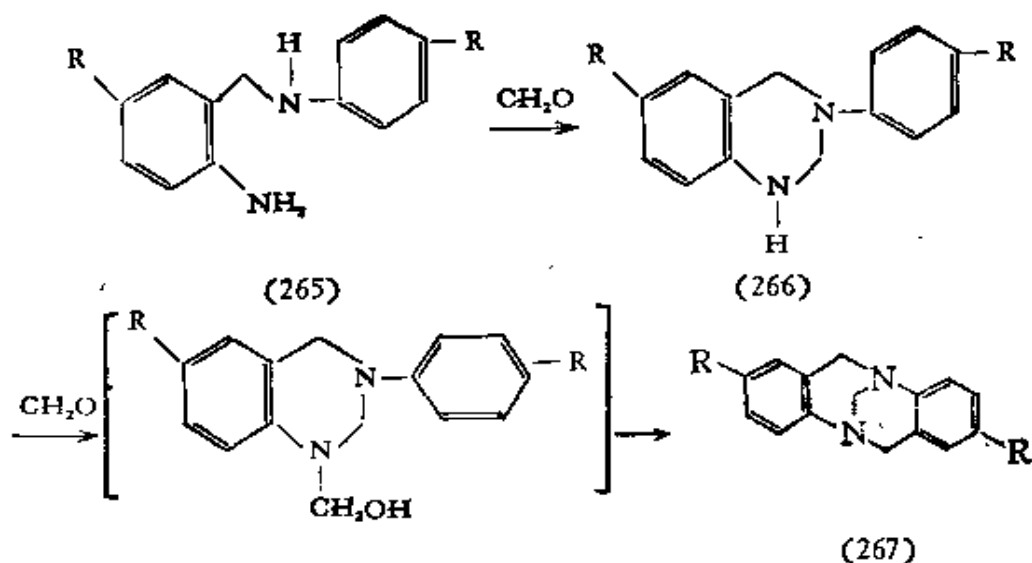
§ 3-2 芳胺作酸组分的曼尼希反应

由于反应条件的不同，芳胺既可作胺组分亦可作酸组分使用。当芳胺作酸组分时，必须存在一定量的外加酸，以中和氨基氮上的电子。通常芳胺作酸组分的氨甲基化反应发生在氨基的对位：

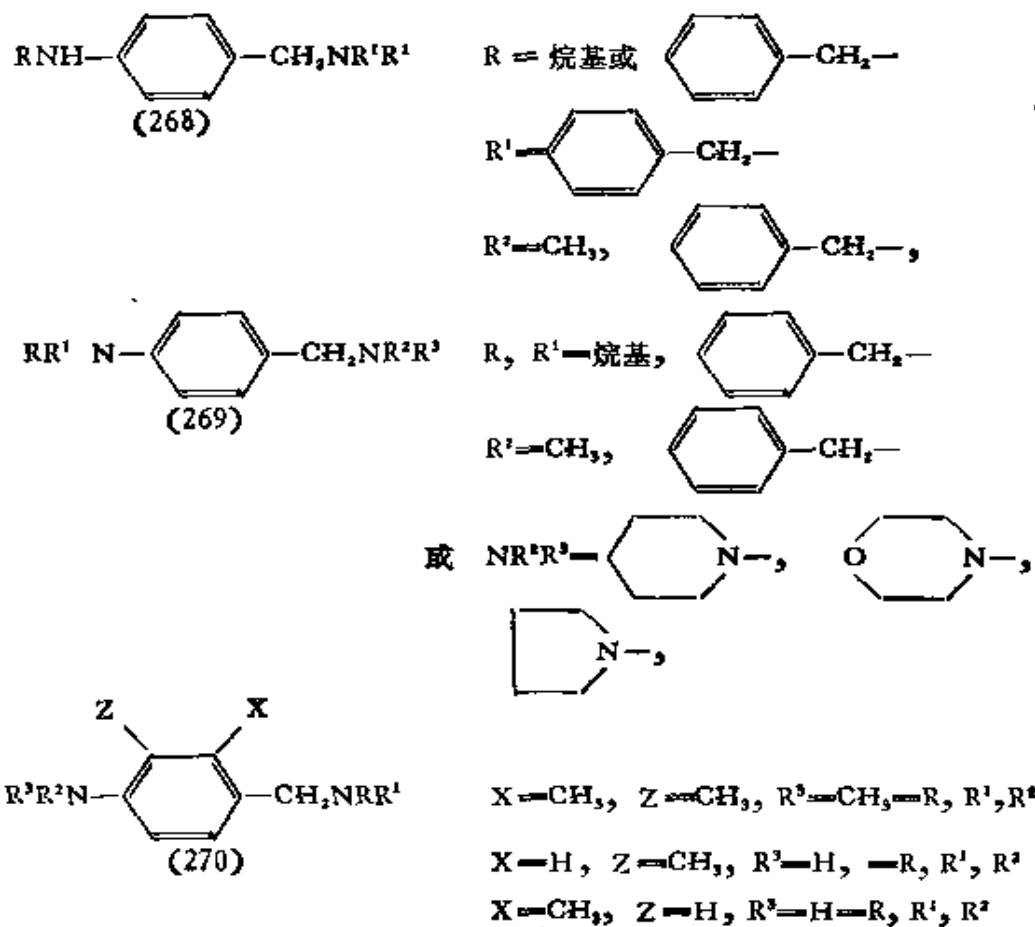


对位取代苯胺可发生各种缩合反应，除得到亚甲基二胺衍生物外，由二摩尔取代苯胺和一摩尔甲醛可制得一摩尔曼尼希碱(265)。(265)又能进一步实现曼尼希缩合，生成四氢化喹啉(266)和稠环碱(267)：



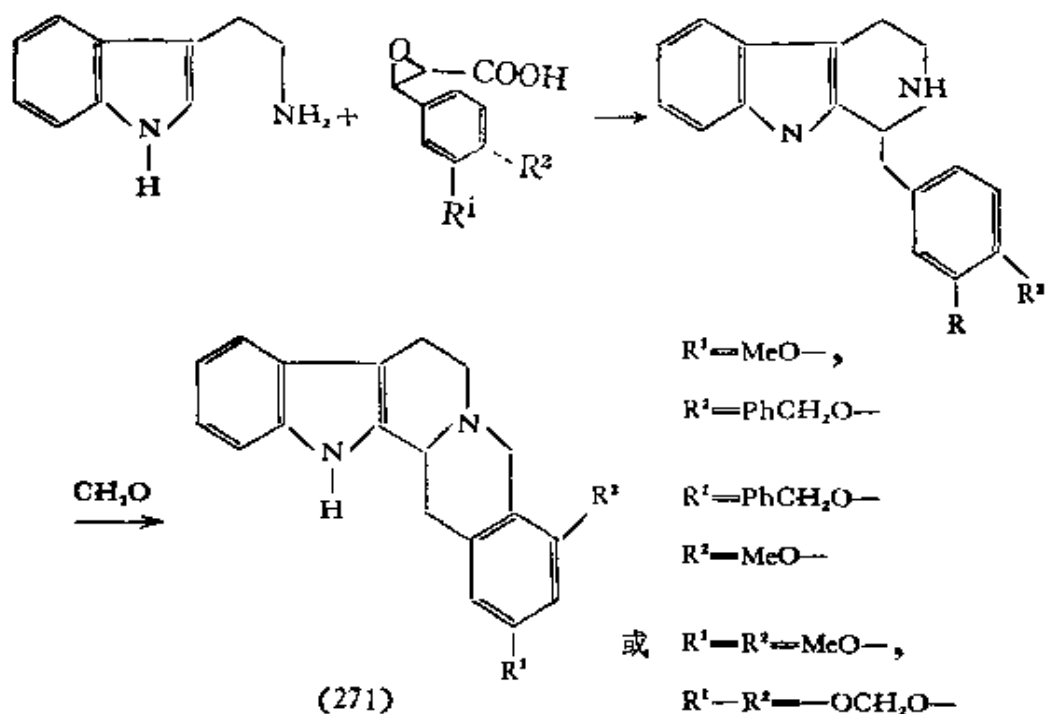


N-烷基苯胺在酸催化下亦可与仲胺进行胺甲基化反应^[269,270], 生成(268),(269)和(270)类型化合物。

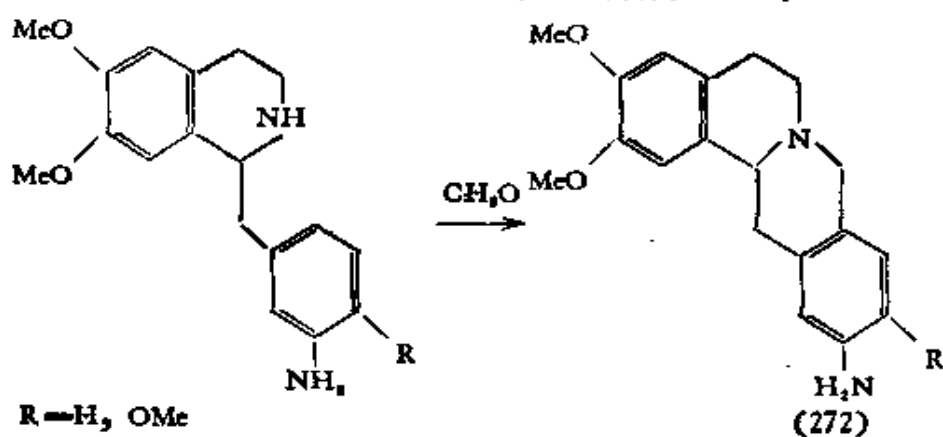


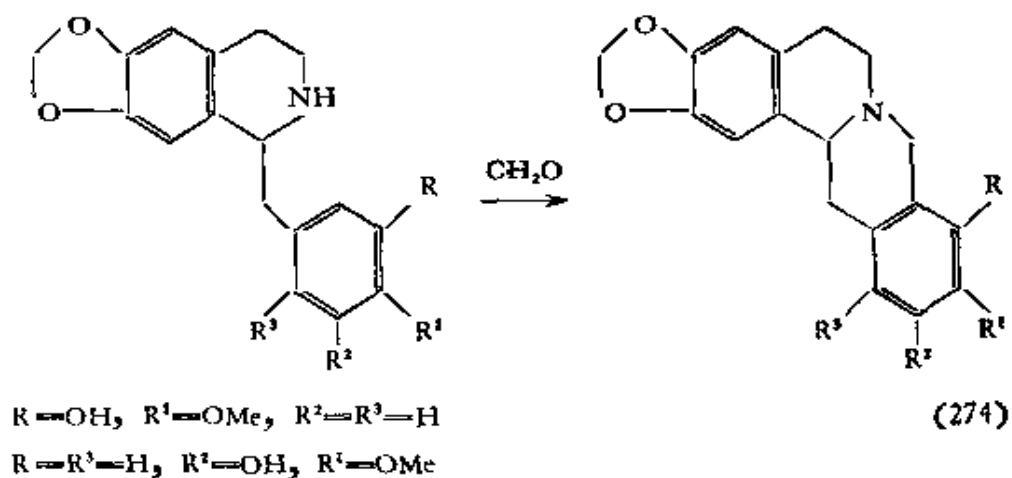
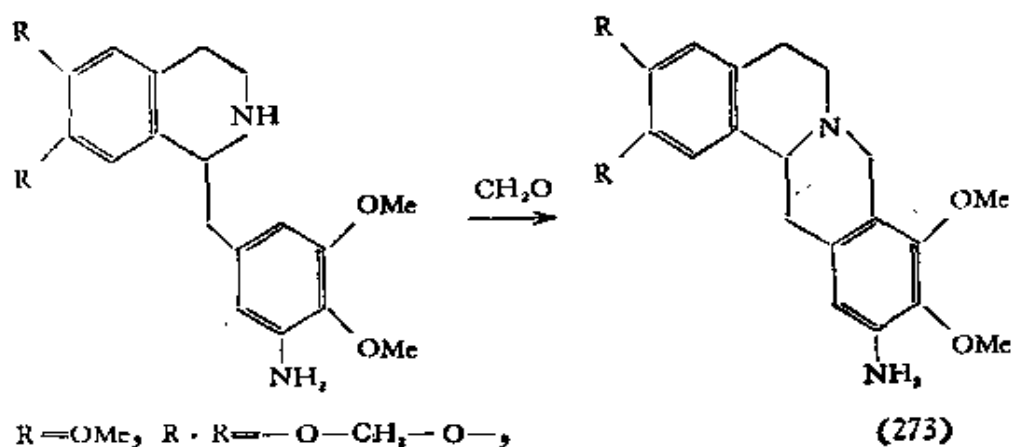
§ 3-3 芳烃作酸组分的曼尼希反应

在芳烃化合物中，除酚及硝基苯类已经进行过较多的研究，并且已经进行了专题讨论外，近来人们还研究了一些新型芳烃酸组分的曼尼希反应。例如由色胺和缩合甘油酸衍生物合成育享烷类，就是通过分子内曼尼希反应来实现的^[271]：



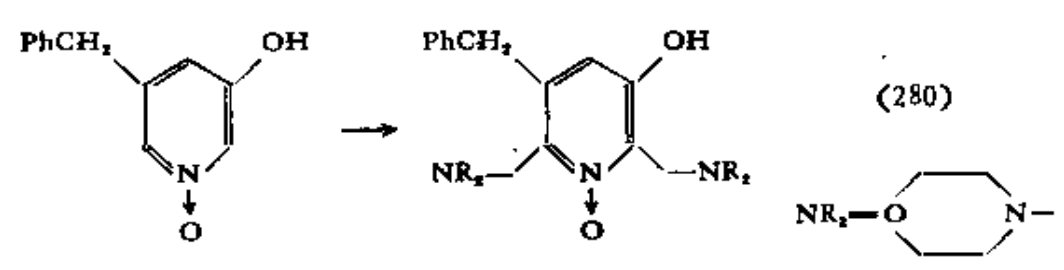
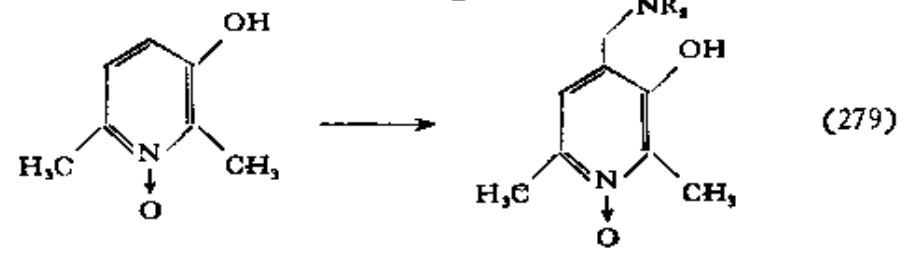
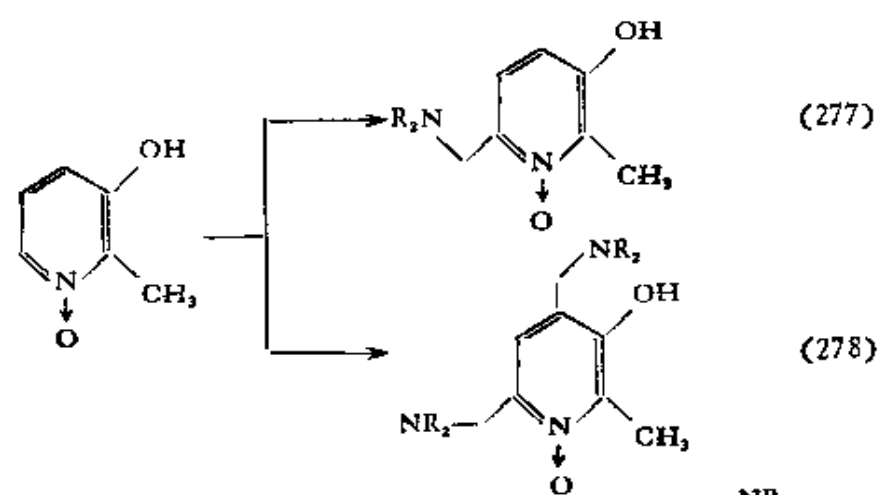
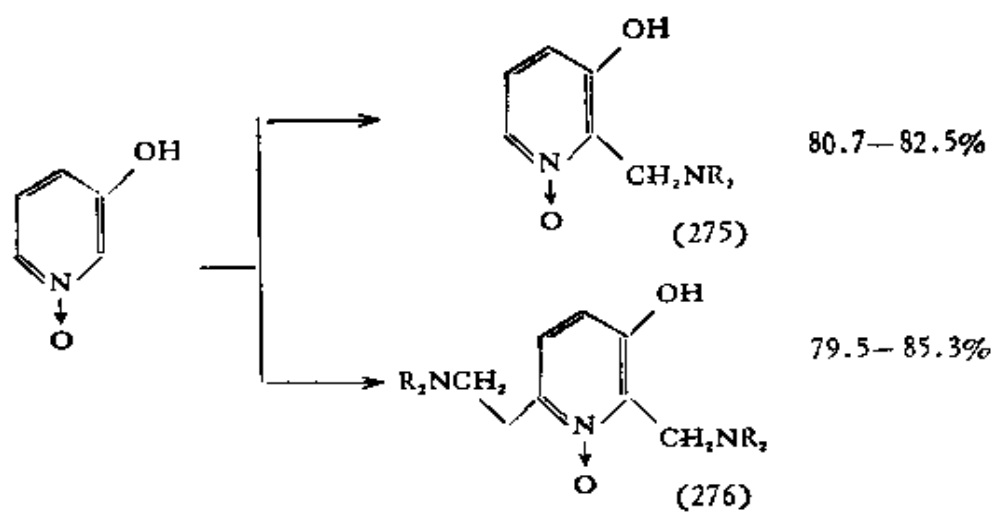
又如，小檗碱及氨基原小檗碱的人工合成^[273-274]：





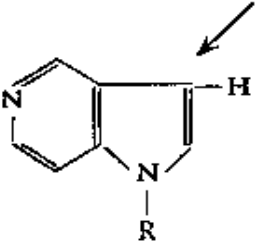
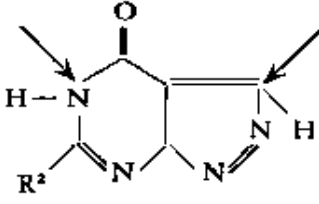
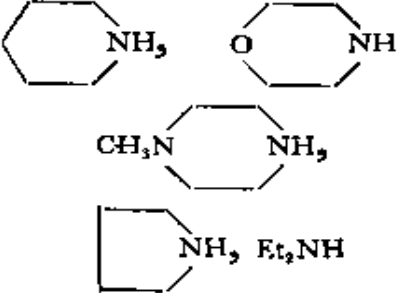
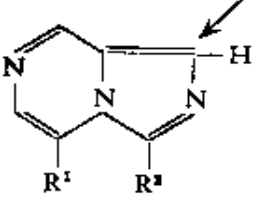
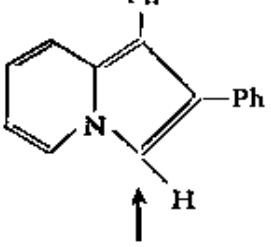

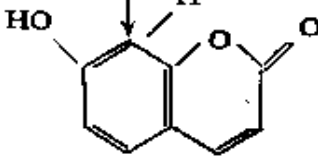
§ 3-4 氧化吡啶及其他芳环作酸组分的 曼尼希反应^[275,276]

在吡啶环中引入N—O基团，可增加其作为曼尼希反应酸组分的反应性能，因而可顺利地实现曼尼希反应，向吡啶环中引入胺甲基，所得的曼尼希碱可用Pd/c催化加氢方法又可还原成吡啶环的氮甲基化产物。例如：

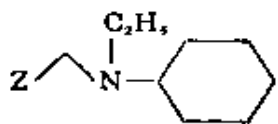
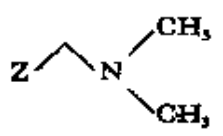


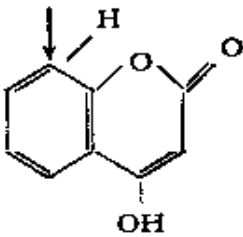

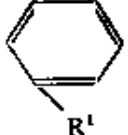
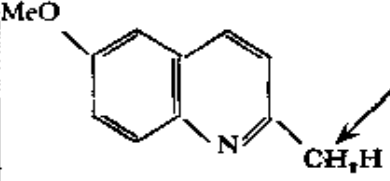
氧化吡嗪也能进行类似反应^[277]：

表 35 其他芳香环化

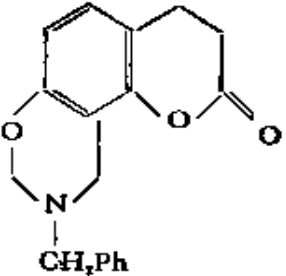
化合物序号	芳杂环化合物 Z-H	胺
(285)	 <p style="text-align: center;">R=H, Ph</p>	<p style="text-align: center;">(CH₃)₂NH</p>
(286)		
(287)		
(288)		<p style="text-align: center;">C₂H₅ · NH-</p>
(251)		<p style="text-align: center;">(CH₃)₂NH PhCH₂NH₂</p>

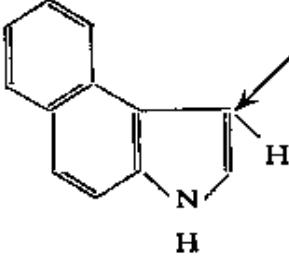

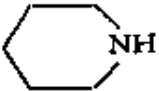
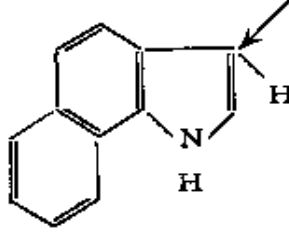
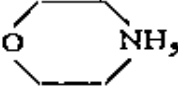
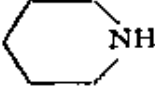
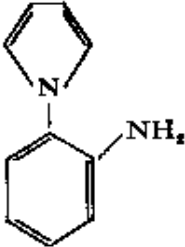
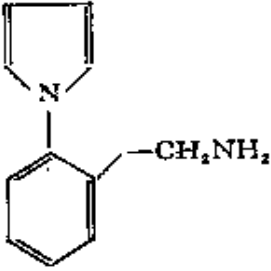
化合物的曼尼希反应

醛	曼尼希碱	产率, %	文献
CH ₂ O	Z-CH ₂ N(CH ₃) ₂	92	280
CH ₂ O	Z(CH ₂ R) ₂	40—90	281
CH ₂ O			282
CH ₂ O		63	284

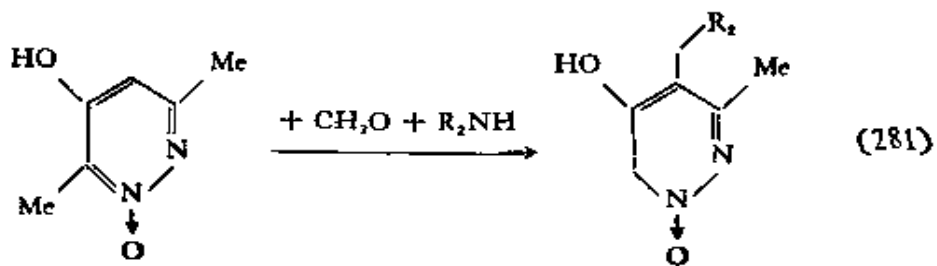
化合物序号	芳杂环化合物 Z-H	胺
(289)		<p>芳基伯胺 RNH_2</p> <p>R--或</p> <p> R'</p> <p>$\text{R}'=2-, 3-$或 $4-\text{CH}_3,$ $4-\text{CH}_3\text{O}-,$ $4-\text{OH}$</p> <p>H_2NArNH_2 $\text{Ar}=1,2-, 1,3-,$ $1,4-\text{C}_6\text{H}_4,$ $4,4'-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_4-$</p>
(290)		<p>$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$</p>

续表 35

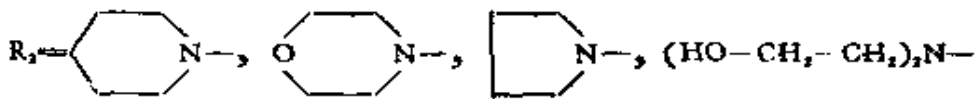
醛	曼尼希碱	产率, %	文 献
		10	
$(\text{CH}_2\text{O})_x$	$\text{Z}_2\text{—}\text{CH}_2\text{—NR}_2$	73—92	285
$(\text{CH}_2\text{O})_x$	$(\text{Z}_2\text{N—})_2\text{Ar}$	65—73	
CH_2O	$\text{Z—CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_2$	53.1 38.5	286

化合物序号	芳杂环化合物 Z-H	胺
(291)		$(\text{CH}_3)_3\text{NH}_2$  
(292)		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$  
(293)		
(294)		

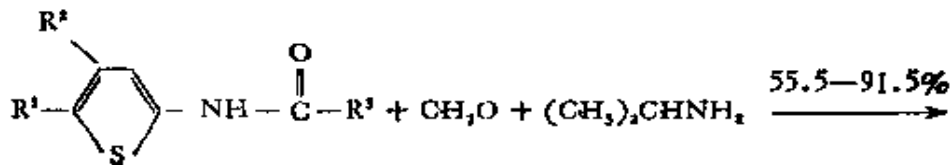
化合物序号	芳杂环化合物 Z-H	胺
(295)		$(\text{CH}_3)_3\text{NH}$
(296)		$(\text{CH}_3)_3\text{NH}$
(297)		[实验 14]

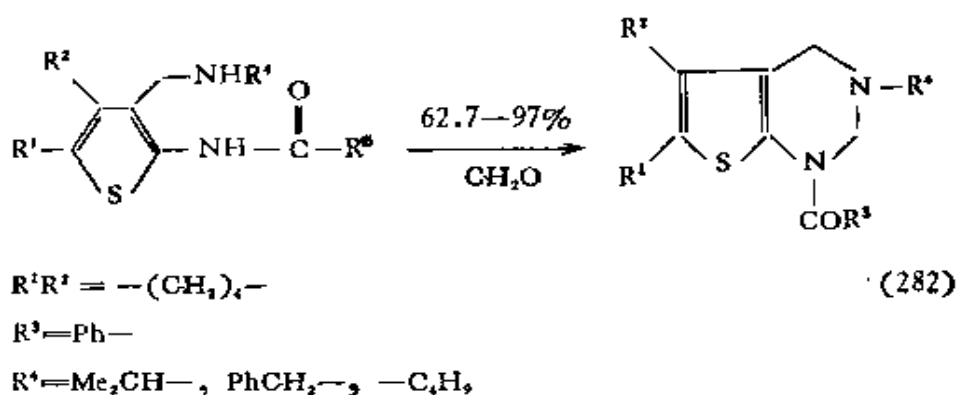


醛	曼尼希碱	产率, %	文献
CH ₂ O	$\text{Z}-\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$		289
CH ₂ O			290
CH ₂ O		80	291

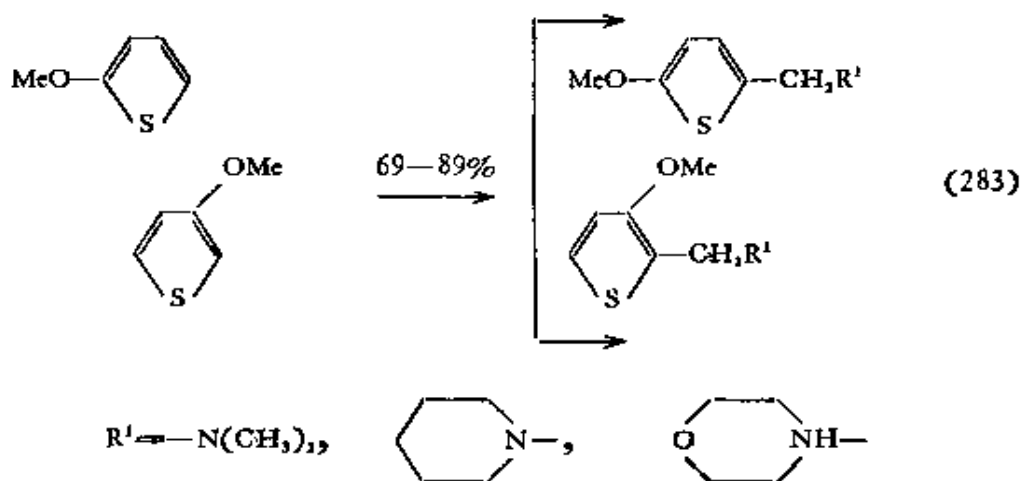


噻吩作酸组分: [278,279]

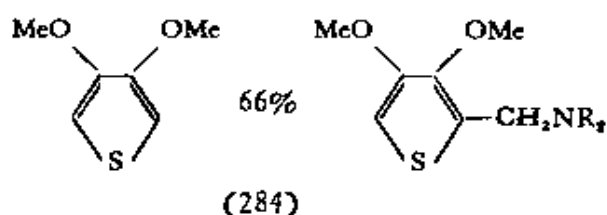




当在噻吩环中引入给电子基团,可增加其反应性,有利于曼尼希试剂对其进行亲电进攻^[280]。例如:



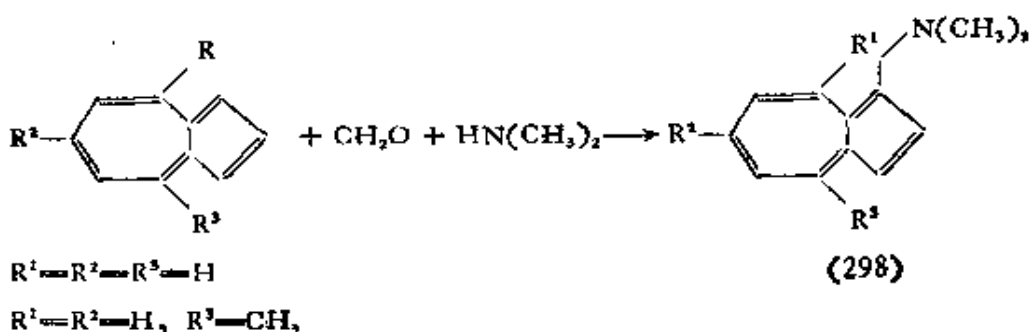
同样,



[实验 14]: 2,4-二异丙基咪唑与甲醛在封管中于 110—112℃ 下反应。

在芳香烃中,甘菊环是另一个有趣的例子,甘菊环上不存在任何其他吸电子基团的情况下,也能在亲核性的五元环上

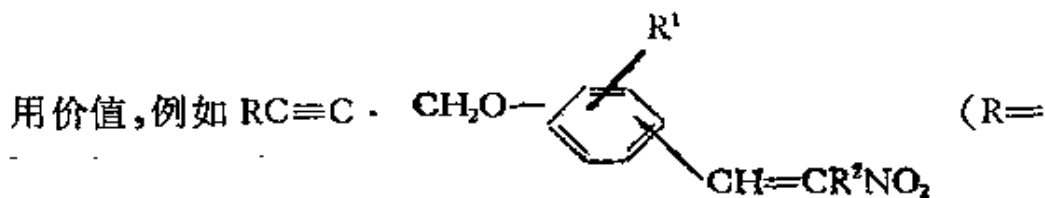
实现氨甲基化反应^[292]:



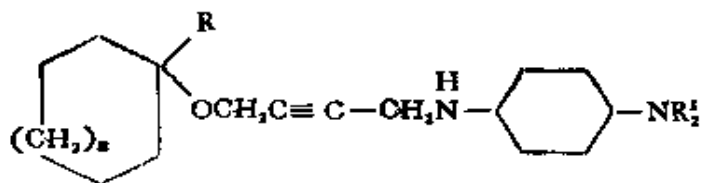
§ 3-5 炔烃与烯烃的曼尼希反应

1933年, Mannich, C. 和 Tchang, F. 首先指出, 苯基乙炔类型的单取代炔烃的活泼氢原子可以进行氨甲基化反应, 被二烷基氨甲基所代替. 例如, 由苯基乙炔、二乙胺和多聚甲醛可制备 1-苯基-3-二乙氨基-丙炔.

六十年代以来, 由于人们发现了一类炔属烃具有医药实



$\text{Et}_2\text{N}-\text{CH}_2-$, $\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_{10} \\ | \\ \text{N}-\text{CH}_2- \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{C}_8\text{H}_{14} \\ | \\ \text{O}-\text{N}-\text{CH}_2- \end{array}$; $\text{R}^1 = \text{H}, \text{Br}$; $\text{R}^2 = \text{H}, \text{Me}$), 具有抗肿瘤作用. 而另一类炔烃的曼尼希碱如



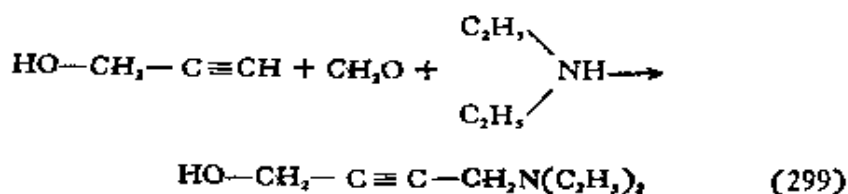
又具有镇静、抗痉挛作用. 因而炔烃的曼尼希反应引起很大

重视。特别是苏联发表的文献很多。在1962—1976年期间所发表的44篇文献中,苏联就有31篇(占70%以上)。

用来进行曼尼希反应的炔烃已经由1958年前芳基炔和脂肪基炔扩大到带有杂环及脂环基的炔类。特别是扩大到甾族化合物中,合成了一类新的激素。

炔属烃的曼尼希反应与一般C—H酸组分的不同之处在于,烷基炔类必须在 Cu^{++} 或 Fe^{++} 催化下才能顺利进行反应。已经发现铜盐可增加炔烃对曼尼希试剂的亲核性。

反应介质的pH值对炔烃的曼尼希反应亦有影响,如丙炔醇的反应⁽²⁹³⁾:



当pH值变化时,产物的产率也随着变动。

pH 值	反应时间,分	碱的产率, %
9.0	55	92
8.4	55	82
6.0	3300	80
3.8	3300	65
3.0	3300	—

在炔烃上所连接的OH基对其反应性发生显著影响, α -羟基能阻止反应的发生;而 β -, γ -, δ -则不能。但当 α -OH生成醚或酯后,又可能使曼尼希反应重新开始。

在乙炔的曼尼希碱中,单取代产物是主要的,有时也能得

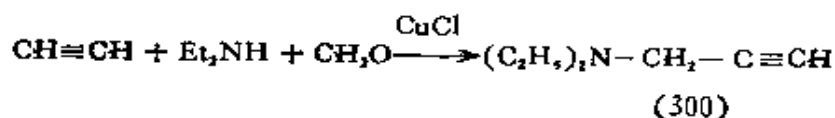
到二取代产物。

反应机理的研究表明，炔烃的曼尼希反应与通常的曼尼希反应完全是一致的。第一步生成的中间体为羟甲基胺或其衍生物；第二步是羟甲基胺对炔的亲电进攻。

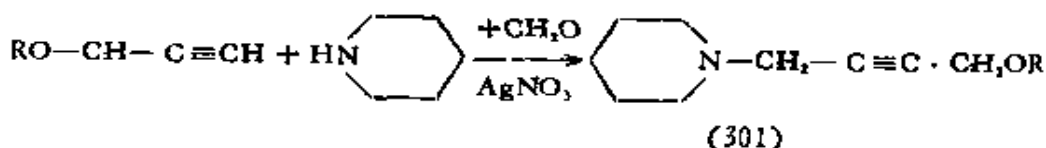
3-5-1 脂肪炔烃的曼尼希反应

脂肪炔烃中，最基本的单元就是乙炔及其羟甲基化产物（以及醚类），如前所述，乙炔在 Cu^+ 的催化下，可以得到正常的曼尼希碱。

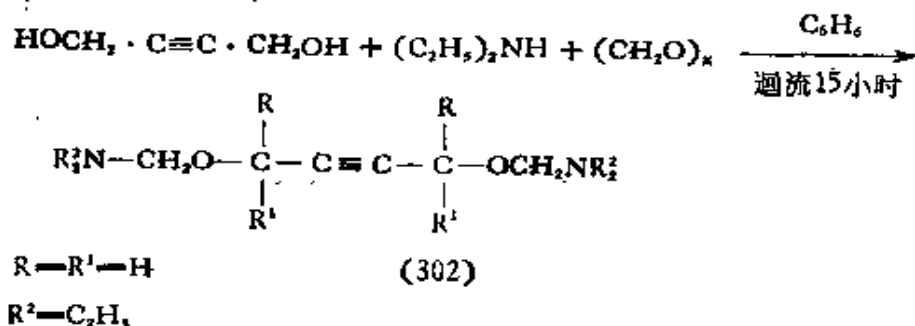
例如用 17 克乙炔，7 克（49%）的二乙胺、1.5 克的氯化亚铜及 15 克 CH_2O 水溶液（36%），在室温浸泡 1 小时，然后升温至 $50-55^\circ\text{C}$ 反应 5 小时，反应混合物冷却后，用乙醚提取，提取液用 5N 的 HCl 洗涤，再用 NH_4OH 中和，蒸去乙醚即得产物。 $b\ 0.3\ 120-124^\circ\text{C}$ ， $n_D^{20}\ 1.4820$ ， $d_4^{20}\ 0.8950$ 。



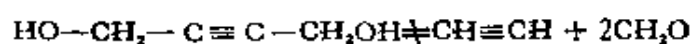
又如：



但是若用二羟甲基乙炔进行，则得不到 C-曼尼希碱，而是 O-曼尼希碱。

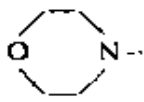
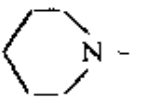


这说明二羟甲基乙炔不存在下列平衡反应:



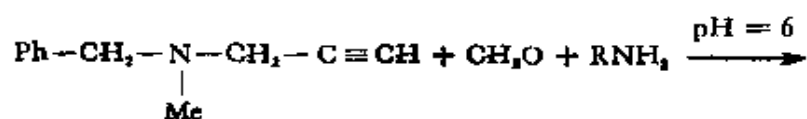
用类似方法可合成(302)的同系物,见表36.

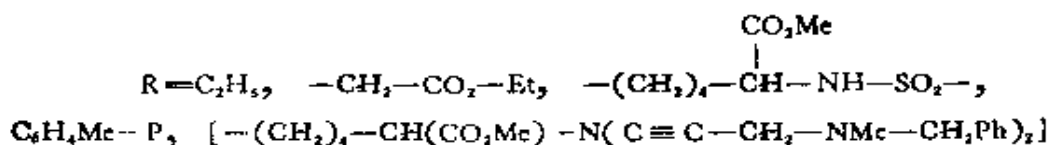
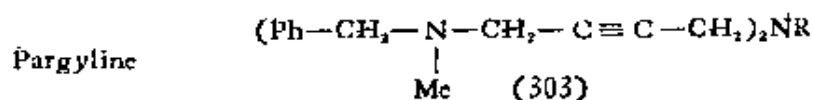
表 36

R	R ¹	R ²	bP ₃₃ , °C	n _D ²⁰	d ₂₀
H	H	R ₂ N=哌啶	bP ₃ 174-8	1.4930	1.0011
H	Me	C ₂ H ₅	bP ₁₈ 148-50	1.4530	0.9148
H	Me	哌啶	bP ₂ 162-3	1.4831	0.9689
H	Me		bP ₇ 143.4	/	/
H	Me	<i>i</i> -C ₄ H ₉ -	bP ₂ 158-60	n _D ²⁰ 1.4491	d ₂₀ 0.8635
Me	Me	C ₂ H ₅	bP ₂ 152-4	n _D ²⁰ 1.4497	d ₁₉ 0.8826
Me	Me	<i>i</i> -C ₄ H ₉	bP ₁₄ 153-5	n _D ²⁰ 1.4468	d ₂₁ 0.8542
Me	Me		bP ₂ 152-4	n _D ²⁰ 1.4675	d ₁₉ 0.9469
Me	Me	C ₂ H ₅ -	bP ₂ 108-10	n _D ²⁰ 1.4592	d ₁₄ 0.8993
Me	Et	<i>i</i> -C ₄ H ₉	bP ₂ 167-8	n _D ²⁰ 1.4491	d ₂₀ 0.8580
Me	Et	哌啶	bP ₂ 162	n _D ²⁰ 1.4776	d ₂₀ 0.9475

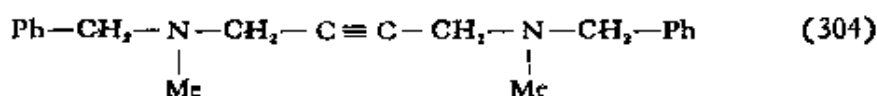
在此反应中,叔醇最易进行胺甲基化,而伯醇最难,产率通常为25—30%.

一般来说在炔烃的曼尼希反应中,通常都用仲胺。伯胺是很少使用的。而“Pargyline”却可以与一些伯胺进行反应:





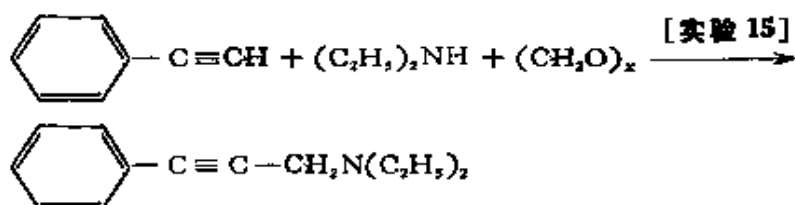
但若无氯化亚铜催化剂,“Pargyline”不发生预期的反应,回收原料。当 pH 值为 4 或 9 时,“Pargyline”亦不发生曼尼希反应。而是生成化合物 (304)。



各种脂肪炔烃的曼尼希反应列于表 37。

3-5-2 芳香基取代炔烃的曼尼希反应


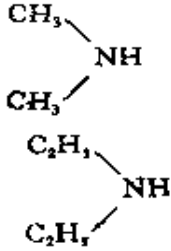
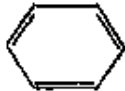
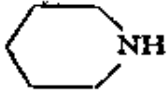

若在炔烃碳上直接用芳核取代氢原子,可增加另一氢原子的反应性。例如,苯基乙炔的曼尼希反应可以不用 Cu^+ 催化,直接在二氧六环中回流即可。



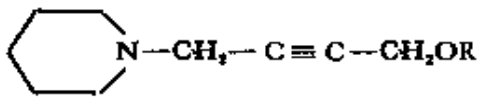
[实验 15]: 将 10.2 克苯乙炔、8 克二乙胺、3.6 克 $(\text{CH}_2\text{O})_x$ 和 15 克二氧六环,回流 15 小时。冷却后加入酸,使反应液呈酸性,用水稀释,用乙醚提取,加入 KOH 溶液,使分离的曼尼希碱进行减压蒸馏(18 毫米汞柱, 137°C)。得到无色油,产率为 80%,产量 15 克。其盐酸盐可用丙酮重结晶, $\text{mp} 136\sim 137^\circ\text{C}$ 。


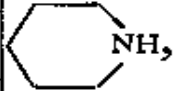
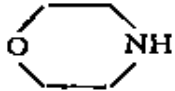
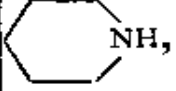
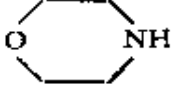
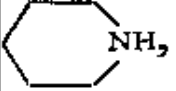
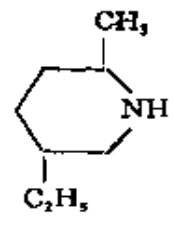
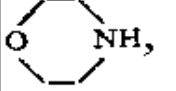

又如对位二乙炔基苯的衍生物可直接在二氧六环中加


表 37 脂 肪 炔 烃


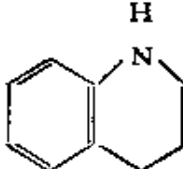
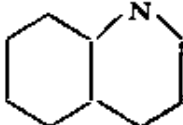
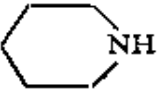

化合物 序号	炔	醛	胺
(300)	$HC\equiv CH$	CH_2O $n-C_4H_9CHO$  -CHO	 $n-C_4H_9NH$ $n-C_4H_9NH$ $i-C_4H_9NH$ $i-C_4H_9NH$
(301)	$RO-CH_2-C\equiv CH$ $R=C_2H_5, C_4H_9,$ $CH_2=CH-CH_2-$,  -CH ₂ -, 1-9C 烷基	CH_2O	$(CH_3)_2NH$ $(C_2H_5)_2NH$  $(CH_3)_2NH$
(305)	$CH_3-CH-C\equiv CH$ $ $ OC_2H_5	CH_2O	$(C_2H_5)_2NH$
(306)	$HC\equiv CRC\equiv CH$ $\begin{array}{c} Me & & Me \\ & & \\ R-C-OCH_2-O-C- \\ & & \\ Me & & Me \end{array}$ $\begin{array}{c} OH \\ \\ CH_2-CH-CH_2O- \\ \\ \text{Benzene ring} \end{array}$	CH_2O	

的曼尼希反应

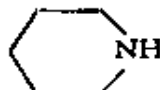
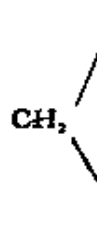

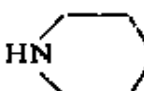
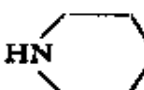

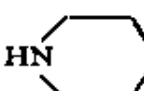
曼尼希碱	文献
$\text{CH}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	294
	295
$\text{RO}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	296 297
 $\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{OR}$	298
$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \\ \\ \text{OC}_2\text{H}_5 \end{array}$	296
$\left[\text{C}\equiv\text{CR}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \text{N}-\text{CH}_2 \right]_n$	299

化合物 序号	炔	醛	胺
(307)	$\begin{array}{c} \text{Me} \\ \\ \text{t-Bu}-\text{C}\equiv\text{C}\equiv\text{CH} \\ \\ \text{OCH}_2\text{OMe} \end{array}$	$(\text{CH}_2\text{O})_3$	Et_2NH 
(308)	$\text{Cl}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$	$(\text{CH}_2\text{O})_3$	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$ $(\text{C}_4\text{H}_9)_2\text{NH}$  
(309)	$\begin{array}{c} \text{PhCH}_2-\text{N}-\text{CH}_2- \\ \\ \text{Me} \\ \text{C}\equiv\text{CH} \end{array}$	CH_2O	$\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}_2$ $\text{EtCOOCH}_2\text{NH}_2$ $\text{Me}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-\text{NH}-$ $-\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ $ $ CO_2Me
(302)	$\text{HOCH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{OH}$	$(\text{CH}_2\text{O})_x$	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$   $(i\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{NH}$
(310)	$\text{MeCH}=\text{CHCH}=\text{CHCO}_2-$ $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$	$(\text{CH}_2\text{O})_x$	  C_2H_5  

曼尼希碱	文 献
$\begin{array}{c} \text{Me} \\ \\ t\text{-Bu}-\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{NEt}_3 \\ \\ \text{OCH}_2\text{OMe} \end{array}$	300
$\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{R}$ $\text{R}=(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}\cdots\cdots$	301
$\begin{array}{c} \text{Me} \\ \\ (\text{PhCH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CCH}_2)_3\text{NR} \\ \text{R}=\text{C}_2\text{H}_5\cdots\cdots \end{array}$	302
$\begin{array}{c} \text{R}^1 \\ \\ \text{R}_1\text{NCH}_2\text{O}-\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}-\text{OCH}_2\text{NR}_2 \\ \qquad \qquad \\ \text{R}_2 \qquad \qquad \text{R}_2 \end{array}$	304
$\text{MeCH}=\text{CHCH}=\text{CHCO}_2\text{CHC}\equiv\text{CCH}_2\text{R}$ $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}$ 	303

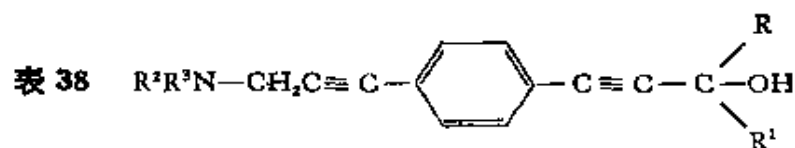
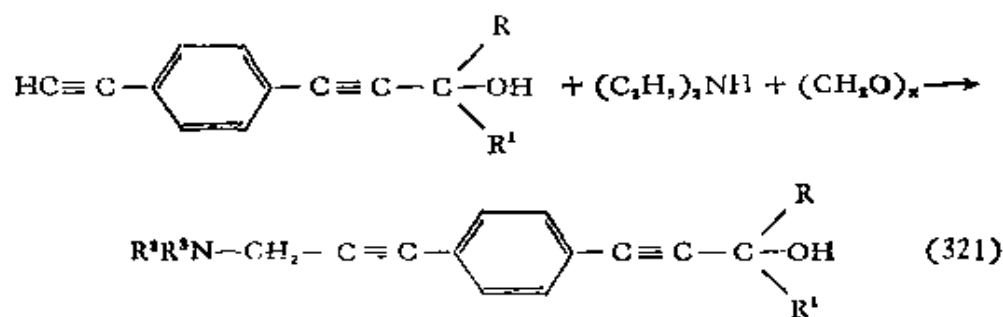
化合物 序号	炔	醛	胺
(311)	$\begin{array}{c} \text{CH}_2=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O} \\ \\ -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2 \\ \\ \text{C}\equiv\text{CH} \end{array}$	$(\text{CH}_2\text{O})_x$	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$
(312)	$\begin{array}{c} \text{HC}\equiv\text{C}-\text{C}=\text{CH}- \\ \\ \text{Me} \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	CH_2O	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$ 
(313)	$\begin{array}{c} \text{CH}_2=\text{C}-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH} \\ \\ \text{Me} \end{array}$	CH_2O	  $(\text{PhCH}_2)_2\text{NH}$
(314)	$\begin{array}{c} \text{Me}-\text{CHCH}_2\text{C}\equiv \\ \\ \text{OH} \\ \\ \text{Me} \\ \\ \text{C}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{Me} \end{array}$	$(\text{CH}_2\text{O})_x$	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$
(315)	$\begin{array}{c} \text{HO}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}- \\ \\ \text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH} \end{array}$	CH_2O	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$  

曼尼希碱	文 献
$\text{CH}_2=\text{CHOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	305
$\begin{array}{c} \text{R}^2\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH} \\ \\ \text{Me} \\ \text{HC}-\text{C}-\text{Me} \\ \quad \\ \text{HC} \quad \text{O} \\ \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_1 \end{array}$	306
$\begin{array}{c} \text{CH}_2=\text{C}-\text{CO}_2-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{R} \\ \\ \text{Me} \end{array}$	307
$\text{R}=(\text{Ph}-\text{CH}_2)_2\text{N}-$	
$\begin{array}{c} \text{Me} \quad \quad \quad \text{Me} \\ \quad \quad \quad \\ (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{O}-\text{CHCH}_2\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \\ \\ \text{Me} \end{array}$	308
$\text{HOCH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{NR}_2$	309

化合物 序号	炔	醛	胺
(316)	反式 $\begin{array}{c} \text{Me} \\ \\ \text{HO}-\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{CH} \\ \\ \text{Me} \end{array}$	CH_2O	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$
(317)	$\begin{array}{c} \text{Me} \\ \\ \text{Me}(\text{CH}_2)_n-\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH} \\ \\ \text{OH} \end{array}$ $n = 0, 1, 6$	CH_2O	
(306)	$\begin{array}{c} \text{Me} \\ \\ \text{O}-\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH} \\ \\ \text{Me} \\ \\ \text{Me} \\ \\ \text{O}-\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH} \\ \\ \text{Me} \end{array}$ 	CH_2O	
(318)	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{HC}\equiv\text{C}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{R}' \end{array}$	CH_2O	
$\text{R}, \text{R}' = \text{H}$, 丙基 产率 50% $\text{R}, \text{R}' = \text{Et}, \text{Br}$ 产率 63% $\text{R}, \text{R}' = \text{Me}$, 己基 产率 60%			
(319)	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{HC}\equiv\text{C}-\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{Me} \end{array}$	CH_2O	
(320)	 $\begin{array}{c} \text{N}-\text{CH}_2- \\ \\ \text{R} \end{array}$ $\text{C}\equiv\text{CH}$ $\text{R} = \text{H}, \text{Me}, \text{Et}$	$(\text{CH}_2\text{O})_2$	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ 

曼尼希碱	文 献
$\begin{array}{c} \text{Me} \quad \text{Me} \\ \diagdown \quad / \\ \text{HO}-\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \end{array}$	310
$\begin{array}{c} \text{Me} \\ \\ \text{Me}(\text{CH}_2)_n-\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{N} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	311
$\left[\begin{array}{c} \text{Me} \quad \quad \quad \text{Me} \\ \quad \quad \quad \\ \text{C}=\text{C}-\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}-\text{C}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{N} \quad \text{N}-\text{CH}_2 \\ \quad \quad \quad \\ \text{Me} \quad \quad \quad \text{Me} \end{array} \right]_n$	312
$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{N}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{R}' \end{array}$	313
$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{N}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{Me} \end{array}$	96
$\begin{array}{c} \text{N}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{N}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{R} \end{array}$	314

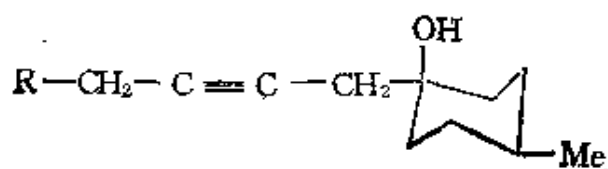
热, 成功地进行曼尼希缩合反应:



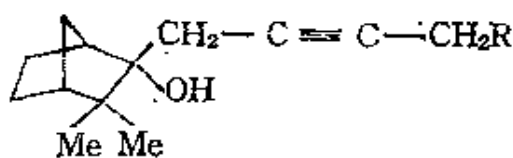
R	R'	R ²	R ³	m · P °C	bp (mmHg) °C	产率%
Me	Me	Et	Et		181—182 (3)	38.6
Ph	Ph	Et	Et	134.5—5.5		77.7
RR ¹ =	-(C ₂ H ₅) ₂	-R ² R ³ =	-(CH ₂) ₅ -	86.0—86.5		82.7
Ph	Ph	R ² R ³ =	-(CH ₂) ₅ -	136—137		79.2
Me	Me	R ² R ³ =	-(CH ₂) ₅ -	88.5—90.5		73.4

3-5-3 脂环基取代炔烃的曼尼希反应

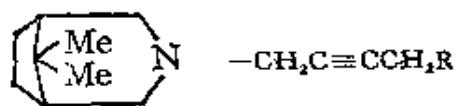
此类化合物尚未多见, 但由于其明显的药用价值, 可能会越来越受到重视。例如:



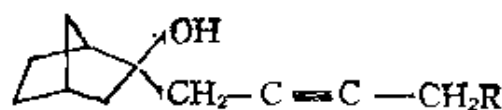
(330)



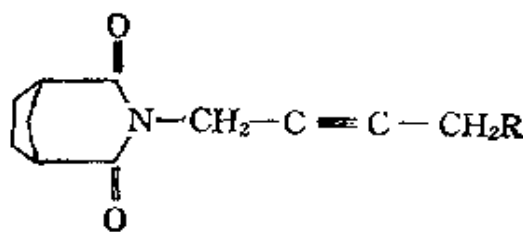
(331) $R = (\text{CH}_2)_2\text{N}-$



(332)

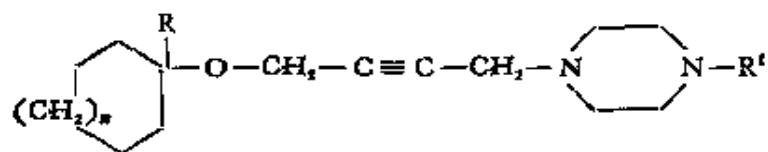


(333)



(334)

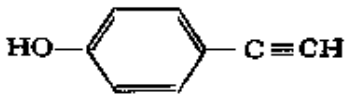
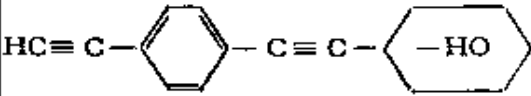
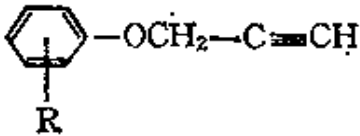
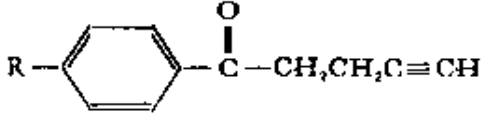
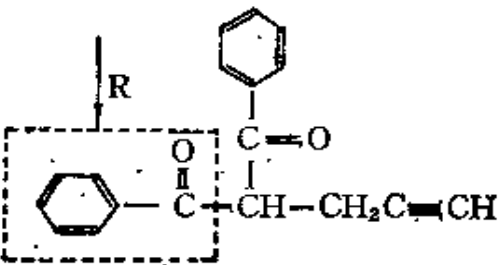



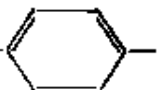
(330)—(334) 类型的化合物，对中枢神经系统具有抑制作用。LD₅₀ 在 200—400 毫克/公斤体重之间。此类化合物是由相应的炔烃用二氧六环作反应介质，在氯化亚铜催化下，经曼尼希反应缩合而成。




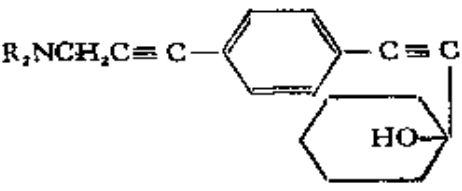
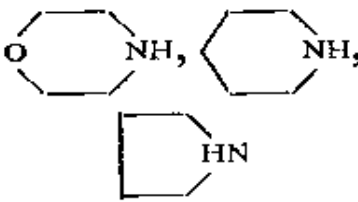
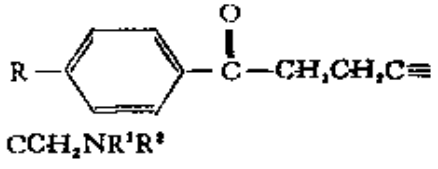
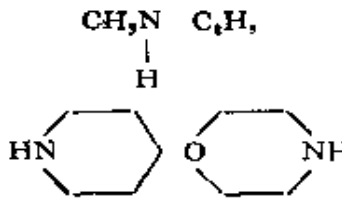
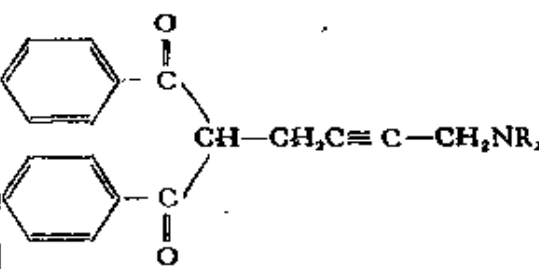
(335)

(335) 类型化合物的作用则相当于“安非他明”(氨基丙苯)。

表 39 含芳基的

化合物序号	炔	醛
(322)		CH ₂ O
(323)		(CH ₂ O) _x
(324)		CH ₂ O
(325)	 <p>R = H, p-OMe</p>	CH ₂ O
(326)	 <p>R = MeO- (MeO)₃- Br- NO₂-</p>	CH ₂ O

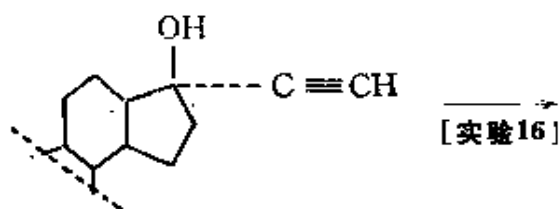
炔烃曼尼希反应

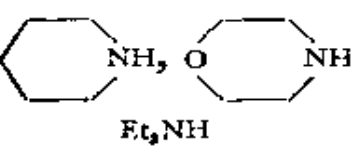
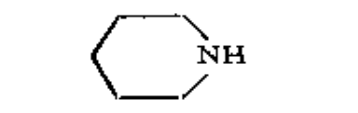

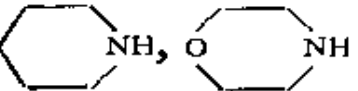
胺	曼尼希碱	文献
	2-(吗啉甲基)苯并咪喃	315
(CH ₃) ₂ NH		316
(CH ₃) ₂ NH	Ar-O-CH ₂ C≡CCN(CH ₃) ₂	317
(CH ₃) ₂ NH, (C ₂ H ₅) ₂ NH 		318
		319

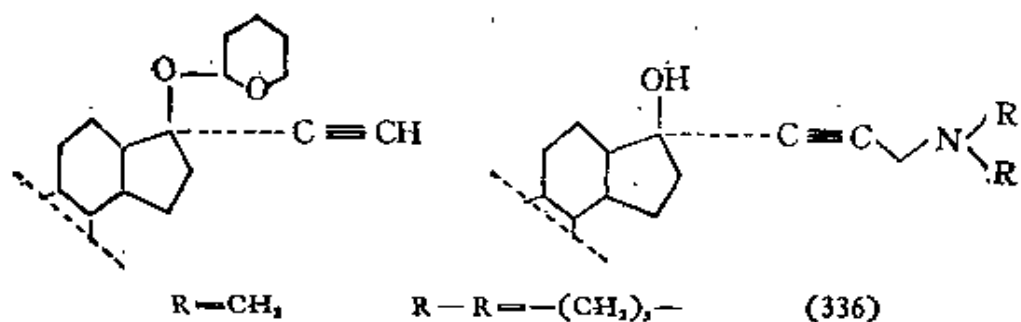
化合物序号	炔	醛
(327)	$\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}=\text{C}(\text{NO}_2)\text{R}^2$ <p style="text-align: center;"> $\text{R}^1=\text{H}, \text{Br}$ $\text{R}^2=\text{H}, \text{Me}$ </p>	CH_2O
(328)	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{O}-\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)-\text{C}\equiv\text{CH}$ <p style="text-align: center;"> $\text{R}=\text{H}, \text{Me}$ $\text{R}^1\text{R}^2=\text{H}, \text{Me}$ </p>	CH_2O
(329)	$\text{Br}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{CH}$	CH_2O

特别是甾族-17 α -乙炔基-17 β 醇经曼尼希反应可合成改进的甾族激素^[211, 323-326]。

17 α -乙炔基-17 β -羟基甾族化合物的胺甲基化反应,要求对OH基进行保护,即先生成缩醛(与四氢呋喃反应),然后再进行曼尼希反应:



胺	曼尼希碱	文献
 <p>Et_2NH</p>	$\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}\cdot\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4(\text{R}^1)-\text{CH}=\text{C}(\text{NO}_2)\text{R}^2$ <p>$\text{R}=\text{Et}_2\text{NCH}_2-$</p>	320
	$\text{C}_6\text{H}_4(\text{R})-\text{O}-\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ 	321
<p>$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$</p> 	$\text{Br}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{R}^1$ <p>$\text{R}^1=\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2-\text{CH}_2-$</p>	322



[实验 16 A]: 甾醇的羟基保护: 乙炔基-甾醇, 四氢吡喃和氯氧化磷在无水苯中, 室温下搅拌 2 小时。

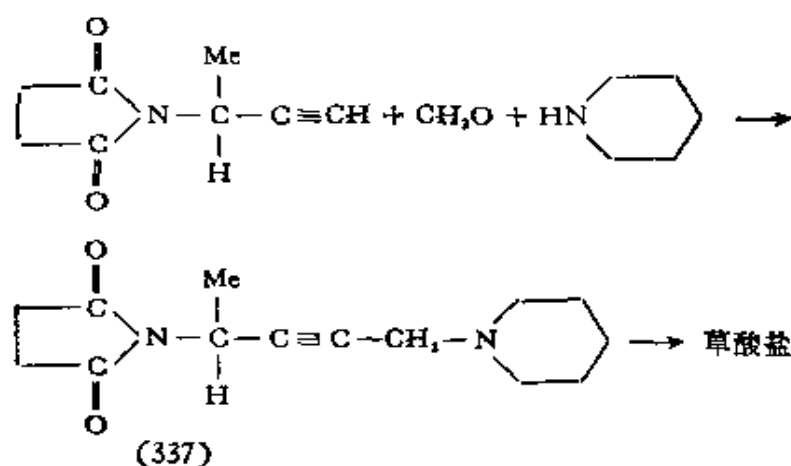
曼尼希反应: 上述酸组分的二氧六环溶液在 100℃ 搅拌

2—6天，每天按等份加入胺和醛的水溶液，所得的产物进行酸解。产率100%。

3-5-4 杂环取代炔烃作酸组分的曼尼希反应

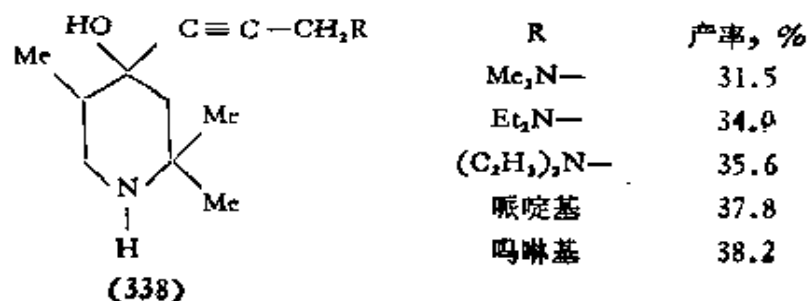
这是六十年代以来新发展的一类含杂环取代基的炔属化合物。它们在氯化亚铜的催化下可以顺利地进行曼尼希反应。

五元杂环取代基^[327]：

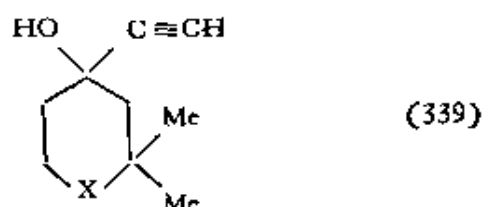


六元杂环取代基：

4-乙炔-2,2,5-三甲基-4-哌啶醇(0.05摩尔)与胺(0.05摩尔)和0.15摩尔聚甲醛及氯化亚铜在二氧六环中，并在氮气流中反应， $t = 100^\circ\text{C}$ ，反应时间2小时。给出下列化合物^[328]：



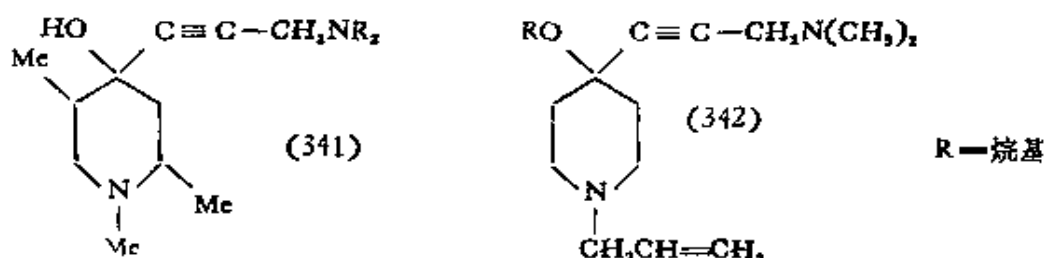
当环中杂原子为 S, O 时, 产率相应有所提高^[329].



化合物 (339) 当 X=S, O 时, 由 0.03 摩尔与 0.045 摩尔 $(\text{CH}_2\text{O})_x$, 0.031 摩尔 R_2NH 和氯化亚铜在水浴上加热 2—3 小时, 可给出化合物 (340)^[330]:

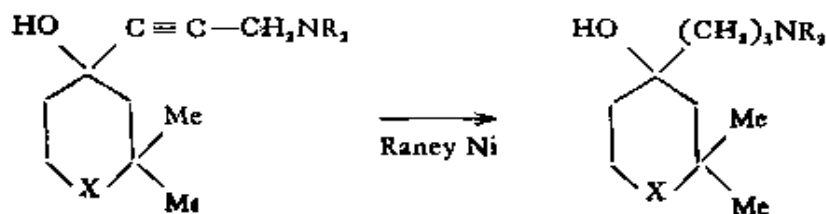
<p style="text-align: center;">(340)</p>	X	R	340, %	340 · HCl, %
	O	正丙基	71.5	94.2
	O	正丙基	64.3	90.7
	S	正丙基	50.0	92.5
	S	正丁基	61.0	91.3

用类似方法可制备化合物 (341), (342)^[330, 331]:

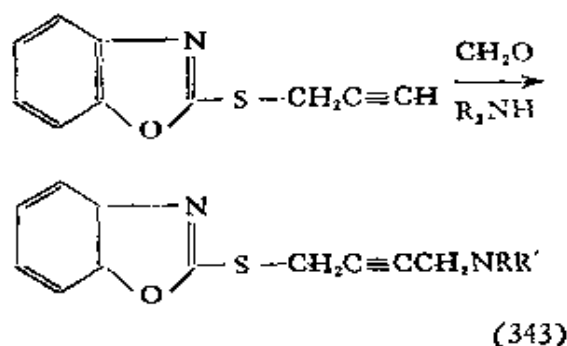


R	异构体	341%	341 · HCl%
丙基	β	75.0	96
丙基	γ	74.3	96.7
丁基	β	70.8	95.4
丁基	γ	71.6	94.1

(340), (341) 经催化加氢可还原为相应的饱和胺类, 如:



稠杂环取代基^[332,333]



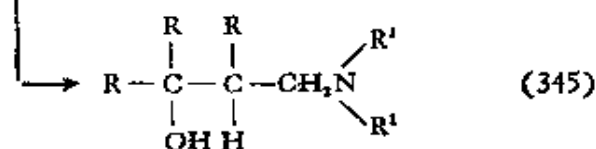
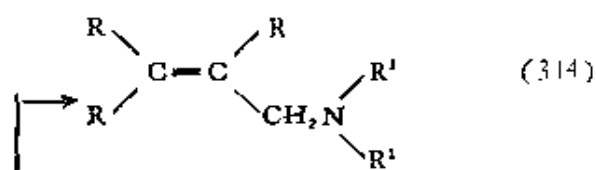
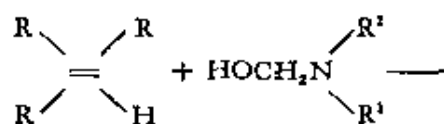
(产率为 36—98%)。

3-5-5 烯烃的曼尼希反应

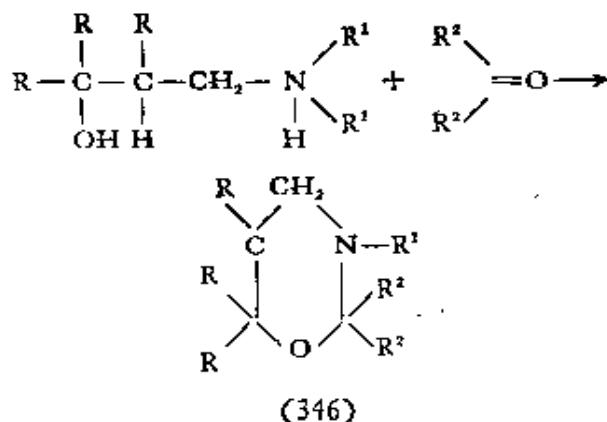
由于烯烃的亲核性比炔烃要弱得多，因此实现曼尼希反应也困难得多。通常必须在酸溶液中进行反应，如醋酸溶液，最好加入一些无机酸。

另外烯烃进行曼尼希反应时，一般都伴随着加成反应，例如醋酸或水很容易加到双键上而使反应变得复杂化。

如果向反应液中加入三氟化硼或氯化锌缩合剂，则 N-羟甲基胺在冷却下即可与烯烃进行氨甲基化^[334]



如果与伯胺缩合，则所得的加成产物又进一步与羰基化合物缩合，生成 1,3-四氢化咪唑：



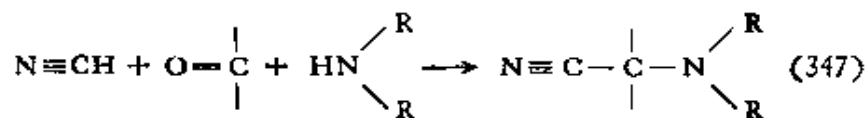
§ 3-6 腈和氰氢酸作酸组分的曼尼希反应

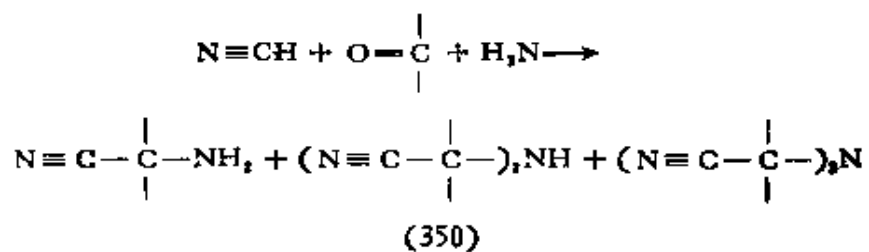
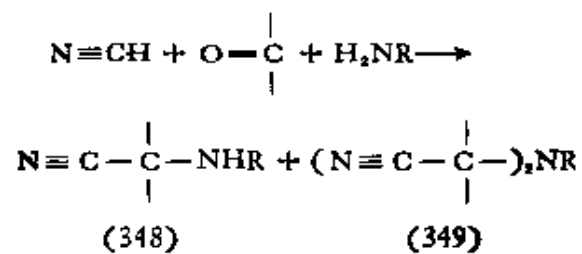
在 $\text{R}-\text{CH}_2-\text{CN}$ 类化合物中，单单一 CN 基团本身并不能使 $\alpha\text{-H}$ 得到足够活性，因此通常脂肪腈，如乙腈、丙腈等并不能作曼尼希反应的酸组分。但在 $\alpha\text{-C}$ 上如果还连接别的吸电子基团（一个或两个苯基），则可促使反应发生^[335,336]。

氰氢酸是通常的曼尼希反应酸组分，它甚至能与具有很大空间位阻的羰基化合物进行缩合反应。

反应中常常用氰氢酸盐和胺的盐酸盐为原料。若甲醛为醛组分，反应在室温下即可发生，若采用高级醛或酮，则需要在水，醇或醋酸中加热。

若企图由伯胺制得单腈基化合物，则必须使用大过量的胺组分，例如在液氨中进行反应，几乎可制得定量的非取代氨基乙腈^[337]：





第四章 硝基烷烃及芳烃作酸组分的 曼尼希反应

曼尼希反应扩展到硝基烷烃的范畴，为制备多硝基胺及其衍生物提供了一个特别有用的方法。通常多硝基烷烃的曼尼希碱是不稳定的，在多数情况下，可转变为 N-硝基化合物，后者是炸药及火箭推进剂的重要成分。因此，以多硝基烷烃为酸组分的曼尼希反应的研究在军事上有着重要意义。因而受到普遍重视。

§ 4-1 三硝基甲烷的曼尼希反应

4-1-1 三硝基甲烷概述

一种新物质的出现，到被人们真正认识，进而在某个领域得到应用，产生一定的科学和经济的效益，是需要经历一个过程的。随着现代科学技术的飞速发展，这一过程在逐渐缩短。

硝仿 (nitroform) 即三硝基甲烷早在上世纪中叶就已经问世了。最初是 Schischkoff (*Ann.*, **1857**, 101, 216) 用水或乙醇作用于三硝基乙腈而得到的。稍后有人叙述了几种由四硝基甲烷制备它的方法 (*Ber.*, **1899**, 32, 635; *J. Chem. Soc.*, **1916**, 171; *J. Chem. Soc.*, **1932**, 534)，并制备了一系列硝仿加成物如吡啶、哌啶及二苯胺的硝仿盐 (*Ber.*, **1920**, 53, 1529)。也曾经研究了硝仿银盐与 CH_3I 的反应，成功地制备了 1,1,1-三硝基乙烷 (*Rec. Trav. Chem.*, **1886**, 5, 282)。但是将硝仿作为酸组分引入到曼尼希反应中来，从而合成出一

系列高能炸药及火箭推进剂，那还是本世纪五十年代以后的事。而主要工作的发表是在六十年代初。从硝仿的问世到其在炸药合成中的应用，这中间大约经历了一个世纪。

这里除人们对硝仿本身的性质的了解需要一个过程外，再就是硝仿能否与曼尼希反应联系起来。因为在医药、生物碱合成工作中活跃的工作者并不一定了解和需要硝仿，而对硝仿感兴趣的炸药工作者又不一定熟悉曼尼希反应。

另一个重要原因就是硝仿的大规模工业生产方法没有得到解决。虽然，早在 1918 年，K. Orton, J. P. 已经用汞催化的氧化-硝化法将乙炔中的一个碳原子变为硝仿^[338,339]，但直到 1943—1944 年，Schultheiss, W.^[340] 等才在实验室用 6 立升的玻璃设备对此反应进行了较详细地研究。并用浓硫酸处理反应物，将其中的硝仿硝化成四硝基甲烷，使产物得以分离。

由于硝仿与硝酸具有相近的溶解性，难以从反应物中分离出来，若用浓硫酸处理，则要消耗 10 倍量的浓硫酸，在经济上是不合理的。因而也就限制了它的广泛应用，这就出现了一个矛盾，一方面硝仿含有丰富的固态氧，并含有一个活泼氢原子，可以进行很多有机反应，从而引起了炸药合成化学家的极大兴趣；另一方面它的分离工艺没有解决，无法进行大规模制造。人们也曾经试图用液态四氧化二氮提取，但结果都失败了。

直到 1961 年，Wetterholm, A.^[341] 才大胆地用减压蒸馏的方法从乙炔硝化液中分离出硝仿，实现了工业规模的生产。从此，以硝仿为基础的炸药合成工作就广泛地展开了。

硝仿不仅可以进行曼尼希反应，还可以与烯烃、异腈酸酯进行加成反应；与卤代烷进行烷基化反应；与醛类加成生成多硝基醇，多硝基醇又可以与有机酸进行酯化反应。与三氟化

硼生成硼酸酯。某些硝仿衍生物与碘化钾作用可以脱去一个硝基生成相应的偕二硝基化合物等。

硝仿的制备方法(实验室方法):

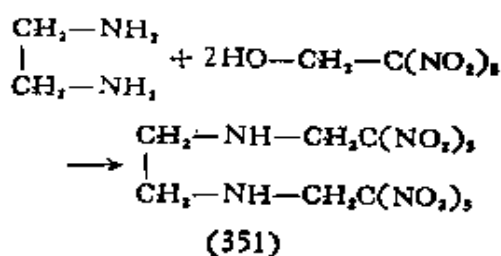
制四硝基甲烷: 在冷却搅拌下, 将 955 克的 97% AC_2O 滴加到 400 毫升 98% 的 HNO_3 中, 加料过程温度控制在 25—28℃, 然后用小瓶分装, 在水浴下放置一星期(在较热的夏天, 应在开始时放入冰, 否则容易发生分解, 甚至爆炸)。

制硝仿钾盐: 向 250 毫升乙醇, 110 克 45% 的 KOH 水溶液混合物中滴加 100 克四硝基甲烷, $t = 30^\circ C$, 加完后继续反应 30 分钟再过滤, 乙醇洗, 晾干。

制硝仿: 上述的硝仿钾盐用 180 毫升浓 H_2SO_4 酸化, 在 30—35℃ 下将硝仿钾盐分散于搅拌的硫酸中, 然后用分液漏斗分离。在 H_2SO_4 中仍溶解部分硝仿, 可用氯仿提取 2—3 次, 提取液蒸发除氯仿后, 所得之硝仿与前次合并, 待用。

4-1-2 硝仿与甲醛及脂肪伯胺的反应

硝仿与甲醛及一系列脂肪伯胺进行典型的曼尼希缩合反应, 从而制备一系列多硝基化合物。其中比较有代表性的是乙二胺的衍生物*^[342]:

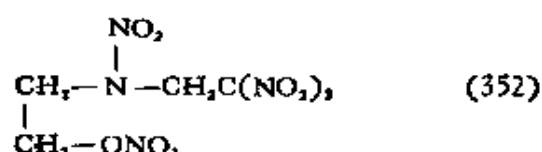


1970 年日本发表了这一化合物, 并指出可用硝酸与醋酐混合物将其硝化得到 β, β -重-[三硝基乙基-N, N'-二硝基]

* (351) 的结构目前仍有争议。

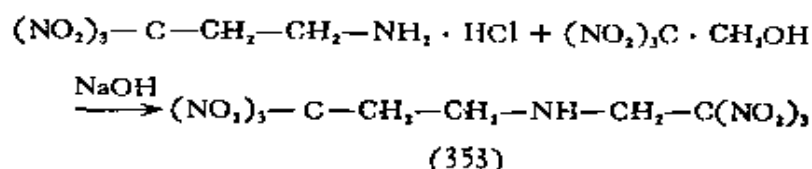
乙二胺。这是一高能烈性炸药，其冲击感度相当于黑索金，爆热 $Q = 1748$ 卡/克，比容 712 立升/公斤，威力 500 毫升/克。

另外此化合物可以直接用硝仿、甲醛及乙二胺以等克分子比化合，或将预先生成的羟甲基胺与硝仿反应。若将其生成硝酸盐或硫酸盐后，直接用硝-硫混酸进行硝化，除得到主要产物之外，还得到部分不稳定的硝酸酯副产物。



此副产物可以用浓硝酸洗去。

一些多硝基脂肪伯胺的盐酸盐与三硝基乙醇在加入稀氢氧化钠的条件下也进行预期的曼尼希缩合反应，给出相应的曼尼希碱^[343]：



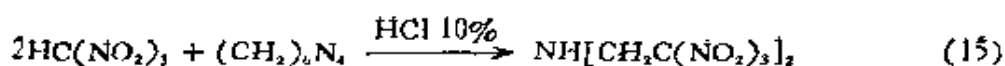
(353) 的熔点为 64—65℃(CHCl₃)，用硝酸-醋酐硝化，给出相应的 N-硝基化合物。

4-1-3 硝仿与甲醛及 NH₃ 的反应^[344]

三硝基乙醇用氨水处理可以得到重三硝基乙基胺：



微黄色不溶于水的固体，熔点 107℃(分解)。此产物也可用硝仿、甲醛及氢氧化氨直接制取，或用乌洛托品[(CH₂)₆N₄]与硝仿之硝酸(或盐酸)溶液制备，或与 KC(NO₂)₃ 作用皆可：



所得之曼尼希碱用硝-硫混酸硝化，得重三硝基乙基-N-硝基胺，粗产品可用二氯乙烷或四氯化碳进行精制，精品熔点 95°C，真比重 1.97 克/厘米³。

为了更简便地制备重三硝基乙基-N-硝基胺，我们直接采用乙炔硝化液与乌洛托品作用，而不需从乙炔硝化液中分离出硝仿。实践证明，此法收率高，操作简便，适宜大规模制备。其操作方法如下^[345]：

[实验 16 B]：在硝酸汞催化下，将乙炔气(经硫酸洗涤)通入浓硝酸中，约 6—8 小时后，即可使用。

取 415 克乙炔硝化液，用 1 立升水稀释，加入少量脲素以除去氧化氮，然后加入 17 克乌洛托品的水溶液，在 10—15°C 反应 1 小时，过滤、洗净，真空干燥(或晾干)。所得的中间体用 7—8 倍重量的(硝酸/硫酸)混酸硝化，粗品用四氯化碳精制，总收率(按硝仿计)在 80% 左右，产物熔点 95—96°C。

由于反应介质是硝酸，与乌洛托品中多余的甲醛会发生氧化还原反应，因此，反应温度不宜太高，另外乌洛托品的用

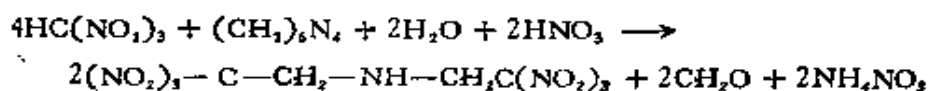
表 40 乌洛托品用过量对重-(三硝基乙基-N-硝基)胺产率的影响

序 号	硝化液中 硝仿含量 (克)	乌 洛 托 品 量			碱 产 率		精品收率% (硝化产物)
		实际量 (克)	理论量 (克)	过用量 (倍)	克, %		
1	18.0	10	4.15	2.4	18.0	88.5	71.5
2	17.6	5	4.07	1.2	20.2	101.0	80.0
3	18.0	4	4.15	0.96	19.6	96	74.5
4	5	5	1.15	4.35	4	70	58.0*

* 是用 5 克硝仿溶在硝酸中，与乌洛托反应的结果。

量也不宜太大。乌洛托品究竟过量多少为宜，实验表明每摩尔乌洛托品可提供 2 摩尔 $\text{NH}[\text{CH}_2\text{OH}]_2$ ，以过量 1.2 倍为佳。

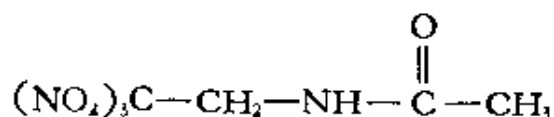
由上述数据可以推导出，硝仿在硝酸介质中与乌洛托品的反应按下列方程式进行：



4-1-4 硝仿与酰胺类的曼尼希反应

(1) 一般酰胺类与脂肪及芳香伯胺不同，不能直接与三硝基乙醇或甲醛及硝仿作用，因为酰胺碱性较弱，它本身不足以引起三硝基乙醇的分解。在与甲醛缩合时，也不足以提供所必须的碱催化条件。因此在进行酰胺的曼尼希反应时，应当分两步进行，第一步在碱金属或碱土金属的氢氧化物的催化下进行醛胺缩合，然后将其缩合液加入硝仿溶液中^[346]

[实验 17]: 三硝基乙基乙酰胺

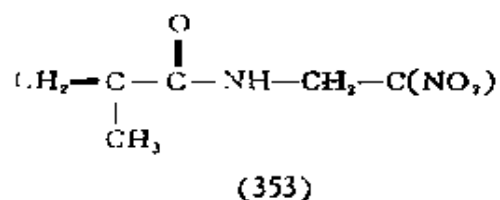


的制备：1.77 份乙酰胺溶在 10 份饱和的 $\text{Ba}(\text{OH})_2$ 水溶液中，与 2.43 份 37% CH_2O 混合，然后用 CO_2 饱和，滤去碳酸钡沉淀，滤液与 4.5 份硝仿混合，升温 75—80℃ 使反应完成，用冰浴冷却，所得的白色结晶过滤后水洗，用 EtOH -水重结晶两次，给出 3 克 (46%) 白色针状结晶。熔点 91—92℃，冲击感度：35 厘米/2.5 公升落锤。

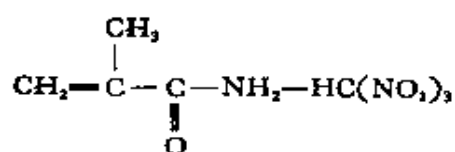
上述操作比较繁杂，可改用 $(\text{CH}_2\text{O})_x$ 与乙酰胺加入几滴 40% KOH 后于 70—75℃ 反应 15 分钟。冷却，所得的缩合结晶物直接加至硝仿水溶液于 85℃ 加热 25 分钟，产率可达 60%。该产物硝化未成功。

(2) 与不饱和 N-羟甲基酰胺的反应^[347]

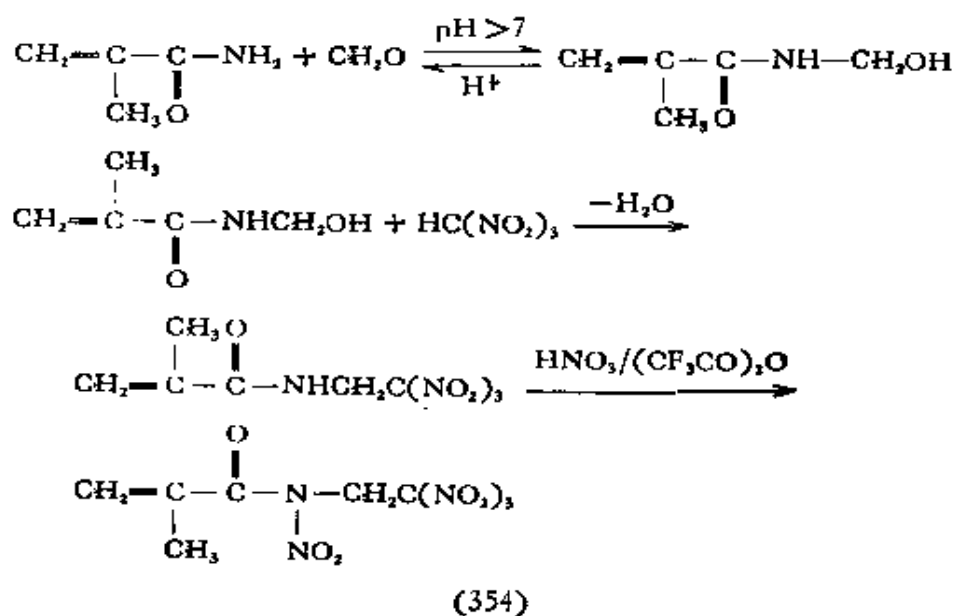
N-羟甲基酰胺与硝仿反应，得到 N-三硝基乙基 酰胺：



若用酰胺直接与硝仿及 CH_2O 作用，则生成酰胺之硝仿盐，而得不到预期的曼尼希碱：



反应的第一步是酰胺与 CH_2O 的缩合需碱催化；反应的第二步是 N-羟甲基酰胺与硝仿的反应需酸催化：

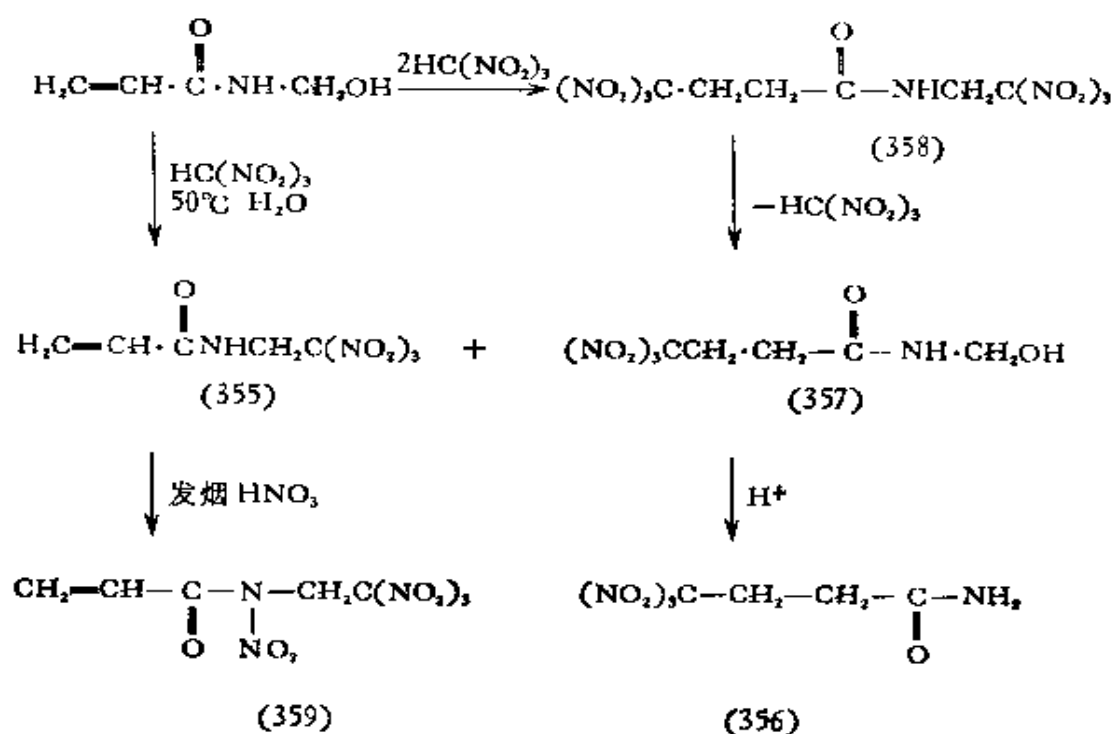


产物 (353) 很难纯化，较好的办法是将少量的 (353) (少于

2克)在2℃用发烟硝酸处理4分钟,然后将混合物倒至干净的碎冰上,即可达到纯化。经纯化的(353)于25℃存放几个月后,分解成红色半固态物。

用无水硝酸及三氟醋酐将(353)硝化,得到的N-硝基-N-三硝基乙基胍酰胺是一稳定化合物。它于65℃加热1小时,不能使淀粉试纸变色。在25℃存放一年不分解。

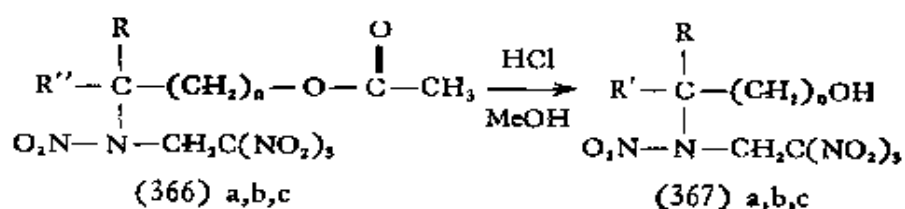
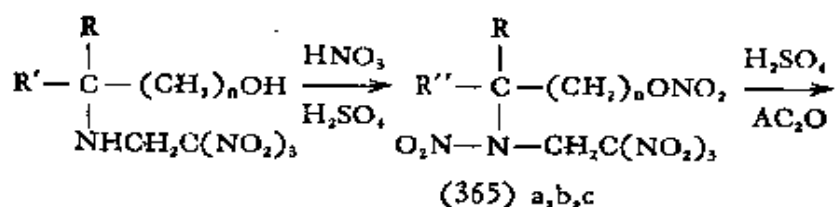
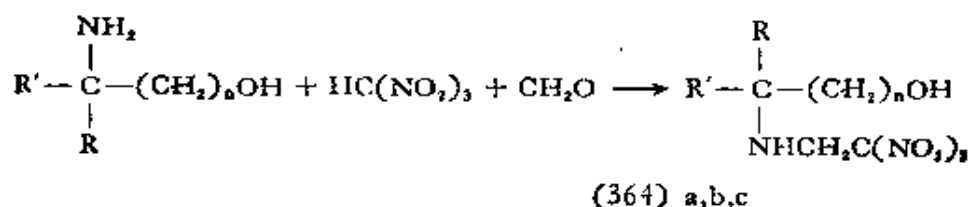
N-三硝基乙基丙烯酰胺(355)较难合成。因为硝仿很容易对烯烃加成,例如当丙烯酰胺与三硝基乙醇熔融,仅仅得到4,4,4-三硝基丁酰胺(356)。当N-羟甲基丙烯酰胺在水介质中与1当量硝仿反应,则得到(355)和N-羟甲基-4,4,4-三硝基丁酰胺(357)的混合物。在高温下只能得到(357),反应图式如下:



(356)与(357)直接反应生成N,N'-亚甲基重[4,4,4-三硝基丁酰胺](360),从而使(357)的结构得到证明:

4-1-5 硝仿与胺基乙醇的反应^[348]

N-硝基-N-三硝基乙基胺基醇，是一类新型化合物。是由硝仿和胺基醇及甲醛经曼尼希反应制备的。其反应通式如下：



a, R·R'·R''=H $n=1$

b, R·R'·R''=H $n=2$

c, R=CH₃

R'=CH₂OH

$n=1$

R''=CH₂ONO₂ 或 $\text{CH}_2\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$

2-(N-三硝基乙基氨基)乙醇 (364a) 和 3-(N-三硝基乙基氨基)丙醇 (364b) 是一种黄色固体而 2-CH₃-2-(N-三硝基乙基氨基)-1,3-丙二醇 (364c) 则是一种油状物。(364a), (364b) 在常温下慢慢分解, 用浓 H₂SO₄ 和浓 HNO₃ 混合物进

(1) 醛-胺缩合物的制备:

61 克氨基乙醇 (1 摩尔), 用 60 毫升水稀释, 然后在搅拌下向上述溶液中滴加 83.5 克 36—38% 甲醛水溶液, 反应温度保持在 20—25°C, 加完后继续保温 1 小时。实验表明, 缩合液放置时间延长, 对产率无不利影响。

(2) 曼尼希-亚硝化反应:

取 180 毫升乙炔硝化液(硝仿含量约 15%), 用 90 毫升水稀释, 然后于 10—15°C 向上述溶液中滴加 50 毫升醛-胺缩合液(含 0.25 摩尔纯缩合物), 加完后于同样温度下加入 NaNO_2 (0.75 摩尔) 的水溶液, 析出红色油(约 49—50 毫升)。

(3) 硝化和精制:

上述红色油用分液漏斗分离, 立即滴加到 200 毫升 98% 的 HNO_3 中, 温度保持在 20—25°C, 然后加入 200 毫升 95% H_2SO_4 , 立即析出白色沉淀。保持 10 分钟, 过滤, 水洗至中性, 真空干燥。得粗品(产率在 90% 左右)。

粗产品用稀 HNO_3 重结晶 (6—7 毫升/克), 再用乙醇或 1,2-二氯乙烷重结晶一次即得纯品, 产率大于 70%, 熔点 108.7—109°C。

4-1-6 硝仿与杂环胺的曼尼希反应

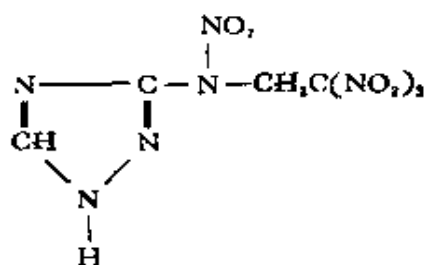
杂环胺通常可分为两类, 一类是环上包含一个或多个 NH , 如吡啶类。此类杂环一般都不具有芳香性。另一类是

$\begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{—NH—} \end{array}$

或 —NH 联结在环核上。此类杂环通常都具有芳香性。这两类胺基都能与硝仿、甲醛进行曼尼希反应。

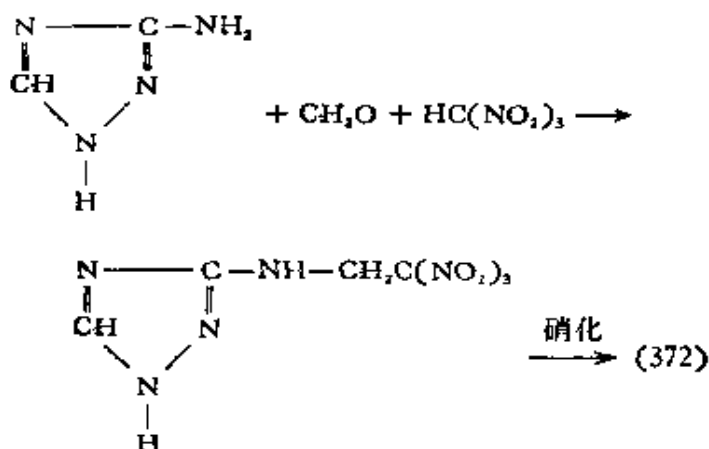
例如:

为了考察此类化合物的性质、特点以及进一步应用的可能性，同时了解具有芳香性的杂环胺反应性能，我们于 1965 年合成了 N-(2,2,2-三硝基乙基)-N-硝基-2-氨基三唑⁽³⁵⁴⁾：



(372)

该化合物在文献中未见报道过。其合成方法是由 2-氨基-三唑与硝仿、 CH_2O 通过曼尼希反应，硝化来制备的：



该化合物的热安定性及化学安定性较差，例如在 50°C 放置 12 小时无变化，而在 90°C 放置 12 小时后，全部分解，分解产物无爆炸性能。在环己酮、二氧六环、二乙硫醚、二硫化碳、硝基甲烷等极性溶剂中可大量溶解，且溶液变为浅黄色。在乙醚、苯、1,2-二氯乙烷等极性较小的溶剂中溶解后不变色。这说明极性溶剂对此产物有分解作用。产物的真密度 1.78 克/厘米³，爆速 8490 米/秒 ($\rho = 1.708$)。

芳香性杂环胺类反应性能类似于酰胺类，其制备方法也

相仿佛，一般是在碱催化下实现醛-胺缩合反应，然后将N-羟甲基化合物再进一步与硝仿反应，所得之曼尼希碱通常比较稳定，可以直接用于鉴定。如2-氨基-三唑与 CH_2O 及硝仿之曼尼希碱的元素分析结果如下：

计算值 %	C 19.4	H 2.0	N 39.6
实测值 %	19.46	2.67	39.16
	19.53	2.59	39.35

§ 4-2 含酸性氢的偕二硝基化合物作酸组分的曼尼希反应

4-2-1 含酸性氢的偕二硝基化合物的制备方法

(1) 直接硝化法：

某些碳氢化合物可以直接硝化成偕二硝基化合物。例如，腈基乙酸在四氯化碳溶液中，用无色硝酸和发烟硫酸处理，再经脱羧可以得到73—77%产率的1,1-二硝基乙腈^[355]，并可以生成相应的Na, K, Ag盐及其氯化物。其熔点分别为224—226℃；262—264℃； b_4 35—36℃。氯代二硝基乙腈的折光为 $n_D^{23} = 1.4860$ $n_D^{20} = 1.4509$ 。

(2) 氧化硝化法^[356]：

偕二硝基化合物中最简单的单元是二硝基甲烷。二硝基甲烷本身不能游离存在，它总是以其单或二盐形式或与其卤化物形式存在，亦可以与甲醛生成2,2-二硝基乙醇或2,2-二硝基丙二醇-1,3进行保存和使用。

2,2-二硝基乙醇-1钾盐是由硝基甲烷在碱性条件下，用硝酸银与亚硝酸钠进行氧化硝化，生成2,2-二硝基-丙二醇-1,3的溶液，然后再与KOH变为2,2-二硝基乙醇-1钾。使产物得以分离和纯化。

[实验 19]: 2, 2-二硝基乙醇-1 钾盐的制备:

12.9 克 CH_3NO_2 与 31.6 克 38% CH_2O 水溶液, 在 $-5-0^\circ\text{C}$ 下混合, 在 50°C 以下滴加 8.5 克 NaOH 的 50 毫升的水溶液, 然后于 $2-5^\circ\text{C}$ 搅拌 1 小时, 再加入 14.1 克 NaNO_2 的 20 毫升水溶液, 搅拌 10—20 分钟。

将上述反应液于 $0-15^\circ\text{C}$ 加至 68 克硝酸银水溶液中, 在 $20-25^\circ\text{C}$ 搅拌 1 小时, 过滤去银, 滤液用乙醚提取, 蒸去乙醚后, 所得之黄色油加至 100 毫升乙醇中, 滴加 40—45 毫升的 25% KOH 水溶液直至 $\text{pH} = 8-9$, 过滤, 洗涤, 用乙醇-水重结晶, 得亮黄色晶体。熔点 $141-142^\circ\text{C}$ (分解)。

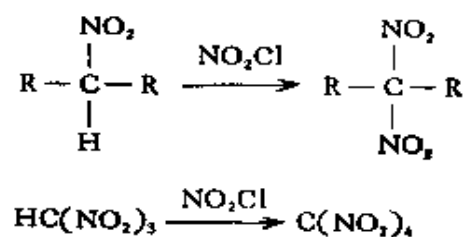
(3) 四硝基甲烷碱性硝化法:

在碱性条件下, 四硝基甲烷可以将硝基甲烷直接硝化成二硝基甲烷, 并以其碱金属盐(钾盐或钠盐)而得到分离。

例如将四硝基甲烷(35.5 毫升)与浓 NH_3 水 50 毫升同时滴加至 18.3 克硝基甲烷中 ($t = 18 \sim 20^\circ\text{C}$), 反应 1 小时, 即得二硝基甲烷的铵盐。此盐在氢氧化钾水溶液中立即放出 NH_3 而生成其钾盐沉淀。

(4) 硝酰氯直接硝化法^[357, 358]:

硝酰氯是一种相当强的硝化剂, 它可以溶解在很多有机溶剂中, 如乙腈, 醋酸, 苯, 四氯化碳、 CH_2Cl_2 等并将硝基烷的氢直接用硝基取代而生成多一个硝基的硝基烷烃:

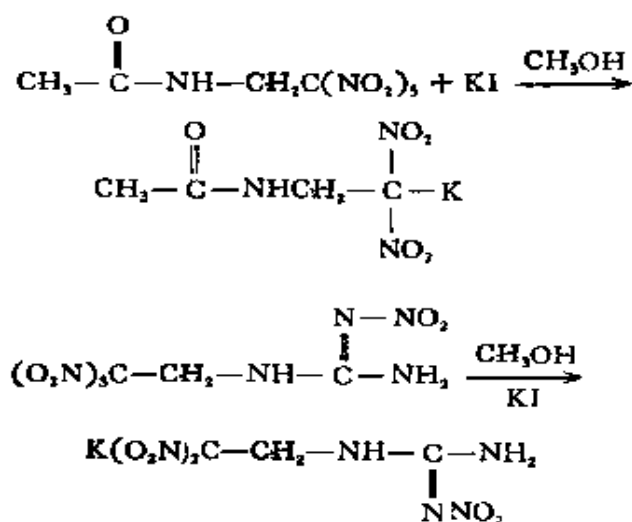


(5) 三硝基烷烃降解法:

三硝基烷烃或其衍生物可以在碘化钾的作用下, 脱去一

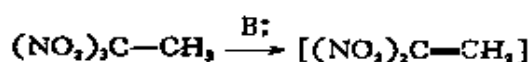
个硝基,生成相应的偕二硝基化合物,这种例子颇多,通常直链 1,1,1-三硝基烷烃或酰胺与硝仿的曼尼希碱皆可以与碘化钾脱硝基,生成 1,1-二硝基烷的钾盐。

例如:

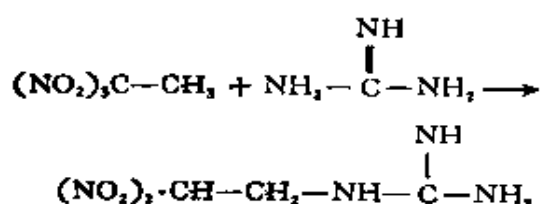


(6) 1,1,1-三硝基烷烃与有机碱的作用^[39]:

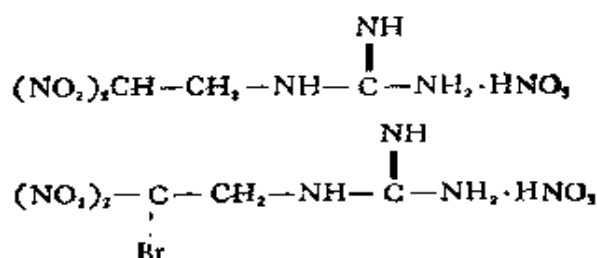
1,1,1-三硝基乙烷在有机碱的作用下,可以脱去 HNO_2 ,生成 1,1-二硝基乙烯:



然后与该有机碱加成,生成偕二硝基衍生物:

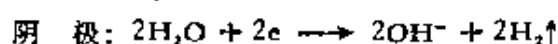
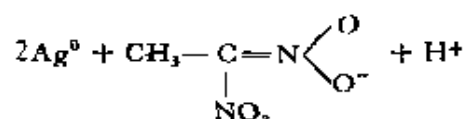
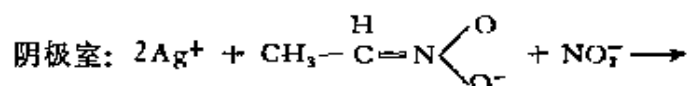
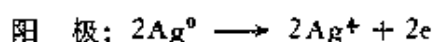


所得之 2,2-二硝基乙基胍是以其分子内盐的形式存在着,它可以生成相应的硝酸盐或其溴代衍生物的硝酸盐,此两盐是我们合成的。



(7) 电解合成法^[360]：

电解合成法是可以进行工业化制备偕二硝其化合物的方法。反应是在一银网阳极和铂金或其他金属的阴极电解槽中进行的。由一硝基烷及 KNO_2 (NaNO_2) 溶液作阳极液，而稀碱则为阴极液，反应按下式进行：



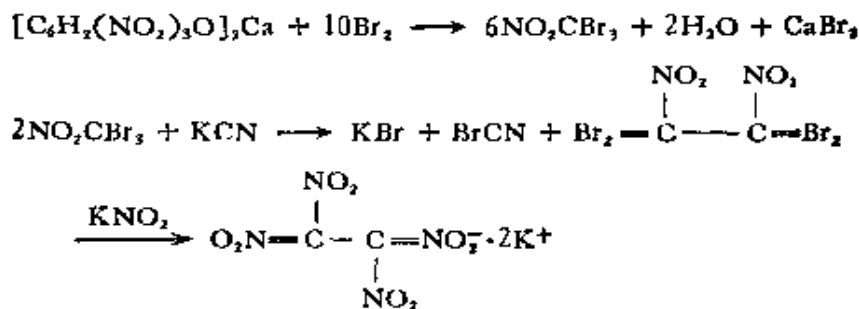
此法的优点是产率高，且不存在大量银的回收问题，下表列出几次典型的实验结果：

阳极液的成分	电解条件	产率, %	电流利用率, %
6% 硝基乙烷	4 安培 58 分钟	82	87
9% KNO_2 pH = 10	5—7V		
6% $\text{CH}_3\cdot\text{CH}_2\cdot\text{NO}_2$ pH = 10	4 安培		
6.5% NaNO_2	5—7V		
	65 分钟	80	80
12% $\text{CH}_3\cdot\text{CH}_2\cdot\text{NO}_2$ pH = 0	4 安培		
6.5% KNO_2	5—7V		
	120 分钟	77	74

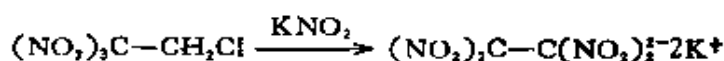
(8) 1,1,2,2-四硝基乙烷的制备方法:

由溴化苦制备法^[361]:

三硝基间苯二酚的钙盐在 Br 的作用下,生成三溴代硝基甲烷(溴化苦),然后与 KCN 作用偶联而生成 1,1,2,2-四硝基乙烷二钾盐:



此法操作手续烦杂,且使用巨毒的 KCN 试剂。1970 年 Noble, Paul, Jr. 等发展了一种制备四硝基乙烷的简便方法^[362]:



四硝基乙烷二钾盐是稳定的化合物,但 1,1,2,2-四硝基乙烷单体至今尚未分离出来。

我们在低温下用浓硫酸将二钾盐酸化,然后用二氯甲烷提取,可制得 1,1,2,2-四硝基乙烷的溶液,当通入 NH_3 时,沉淀出固态的 1,1,2,2-四硝基乙烷二铵盐。此铵盐与 KOH 作用又回复为钾盐。从而证明了 1,1,2,2-四硝基乙烷是可以游离存在的。(在溶剂中,低温下)

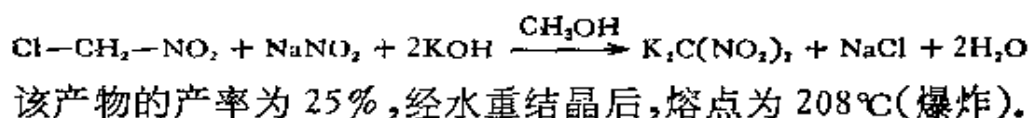
1,1,2,2-四硝基乙烷两个活泼氢可作为酸组分进行曼尼希反应。

(9) 卤代硝化法:

1957 年, Hass, H. B. 等人改进了 Meer 的方法^[363],用氯代硝基烷代替溴化物,以类似的方法制备了 2,2-二硝基乙

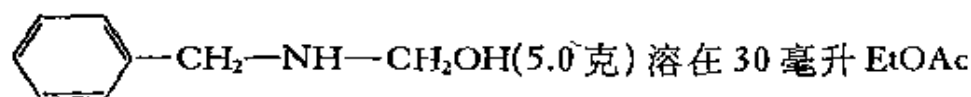
烷,其产率在 35—50% 之间^[364]。

美国通用航空公司 Hamel^[365,366] 等人利用类似的方法将硝基乙烷氯化,然后与亚硝酸钠作用(碳酸钾催化),制成了 1,1-二硝基乙烷的钾盐。产率为 68—71%。并且实现了连续化生产。同样,氯代硝基甲烷也能进行类似的反应^[356]。

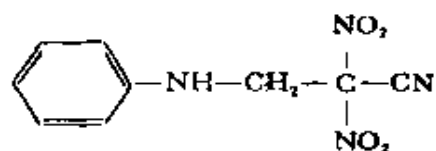


4-2-2 二硝基乙腈的曼尼希反应^[367]

[实验 20]: 与苄胺的反应:



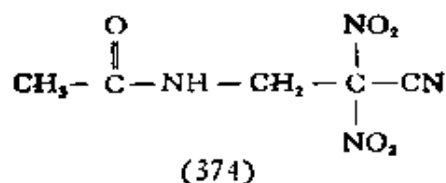
中,50°C 滴加 0.033 摩尔二硝基乙腈之 50 毫升的 EtOAc 溶液,混合物在 50°C 保持 30 分钟,冷却,真空下蒸去溶剂,残渣用 CH₂Cl₂ 提取,提取液过滤,滤液挥发,产物用四氯化碳重结晶,再用苯重结晶,得到精制的产品(373),熔点 119.5—200.5°C。



(373)

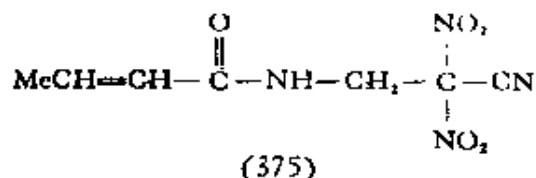
同样 $\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{OH}$ 在硫酸镁的存在下亦可与

$\overset{\text{NO}_2}{\underset{\text{NO}_2}{\text{HC}}}-\text{CN}$ 进行曼尼希反应。得到化合物(374),熔点为 76.5—77.5°C。



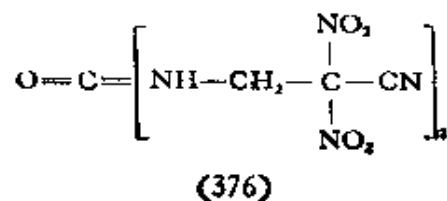
[实验 21]: 与 $\text{MeCH}=\text{CH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$ 的反应:

4.25 克 $\text{MeCH}=\text{CH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$ 与 1.5 克 $(\text{CH}_2\text{O})_x$ 加两滴饱和碳酸钾溶液, 一块研磨 2—3 分钟, 然后加热至 50—60℃, 冷却, 混合物加至 40 毫升二氧六环中, 并加入 0.05 摩尔二硝基乙腈的 50 毫升的 EtOAc 溶液, 混合物于 40—45℃ 保持 30 分钟, 过滤, 溶液在真空下蒸去溶剂, 所得的粘稠物用冰水浸取, 然后用苯重结晶, 得到化合物 (375)。熔点为 74—75℃。

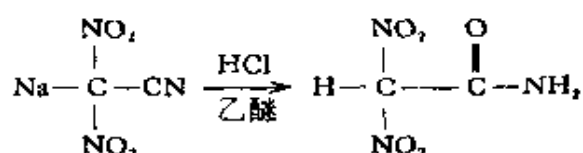


[实验 22]: 与脲二醇的反应:

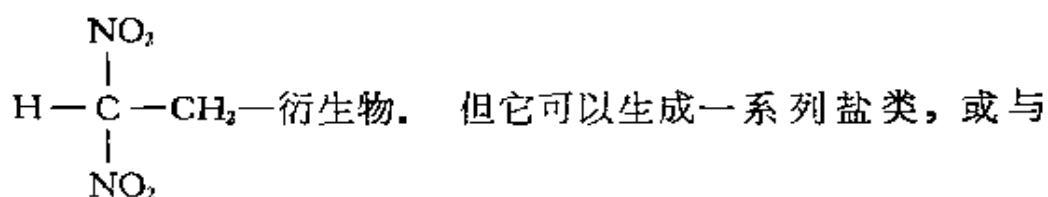
0.11 摩尔的脲二醇与 0.075 摩尔无水 MgSO_4 及 0.02 摩尔二硝基乙腈的乙酸乙酯溶液, 于 12℃ 反应 5 小时, 然后蒸去溶剂, 残渣加至冷水中, 过滤, 产物用乙醚提取, 蒸去乙醚后, 残渣再用 $\text{ClCH}=\text{CHCl}$ 和沸腾的 $\text{Cl}_2\text{CH}-\text{CHCl}_2$ 提取, 然后再将产物溶入乙醚中, 加入石油醚使之沉淀, 得到化合物 (376)。熔点 136℃。



二硝基乙腈的水解：二硝基乙腈在盐酸的作用下，可以水解而生成 2, 2-二硝基乙酰胺：



2, 2-二硝基乙酰胺本身是不够稳定的物质，易于分解而生成

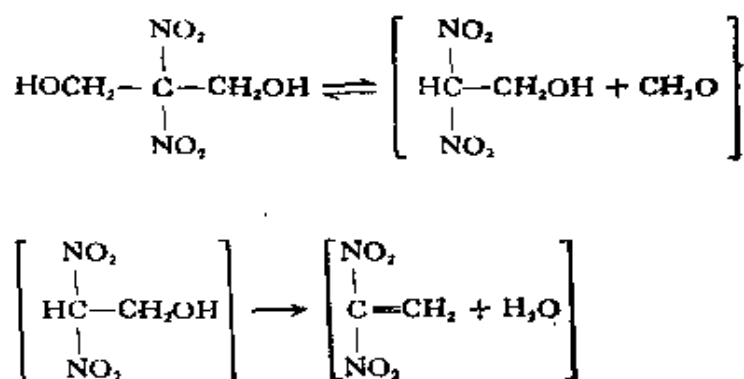


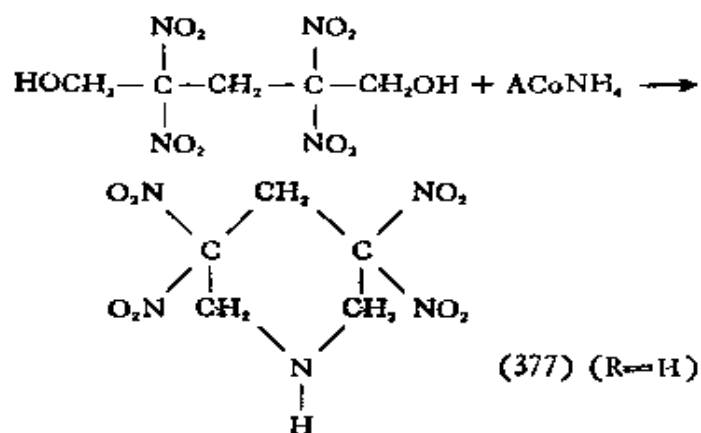
CH_2O 生成羟甲基化合物。其反应性类似于二硝基乙腈。

4-2-3 2, 2-二硝基-丙二醇-1, 3 的曼尼希反应

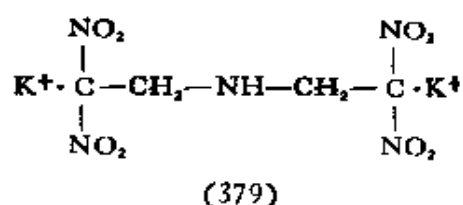
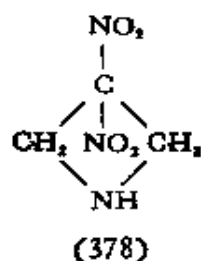
2, 2-二硝基-丙二醇-1, 3 与胺类的反应，可以表现为两种形式。其一为正常形式，即在胺的作用下，放出部分甲醛，然后进行曼尼希反应，生成正常的曼尼希碱。例如：与 NH_3 的反应生成 3,3-二硝基环丙胺。

另外，2, 2-二硝基-丙二醇-1, 3 在酸性介质中还发生下列反应^[368]：

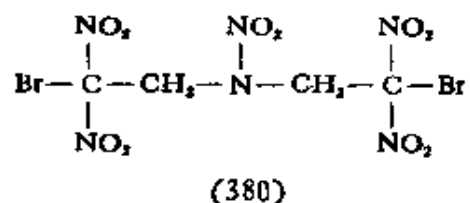




而直接用 2, 2-二硝基-丙二醇-1, 3 与 NH_3 缩合则得到环丙胺或直链化合物^[344]:



所得的线形化合物是与其钾盐形式存在的, 经溴化后可以用发烟硝酸进行硝化得到相应的硝化产物^[371]:

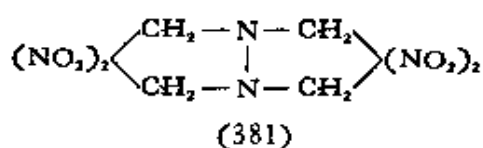


式中的 Br 可以用 KI 还原为二钾盐, 经酸化后所得的活泼氢化物又能作为酸组分继续进行曼尼希反应。

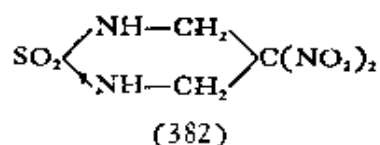
[实验 23]: 2, 2, 2', 2'-四硝基二乙胺二钾盐的制备:

375 毫升水, 125 毫升 28% 氨水和 300 克 2,2-二硝基乙醇钾之混合物慢慢加热至 55—60°C, 大约搅拌 30 分钟后, 得到黄色溶液, 在 55—60°C 温度下继续反应 2 小时, 析出黄色沉淀, 然后再加入 100 毫升 28% NH₃ 水, 继续反应 1.5 小时, 冷却至室温, 过滤, 用 50% 的甲醇洗, 再用甲醇洗, 所得之二钾盐为 275 克. 可以进行溴化、氯化, 然后进行硝化.

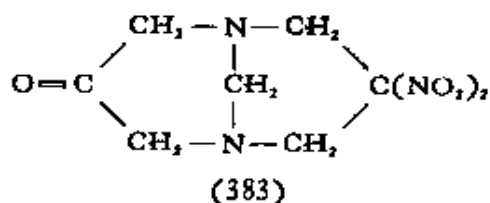
2, 2-二硝基-丙二醇-1, 3 与胍反应, 可以得到胍的全缩合产物^[372]:



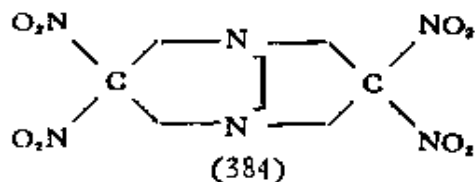
与硫酸二胺反应则得到六元环化合物:



与丙酮二胺反应则得到双环化合物^[373]:

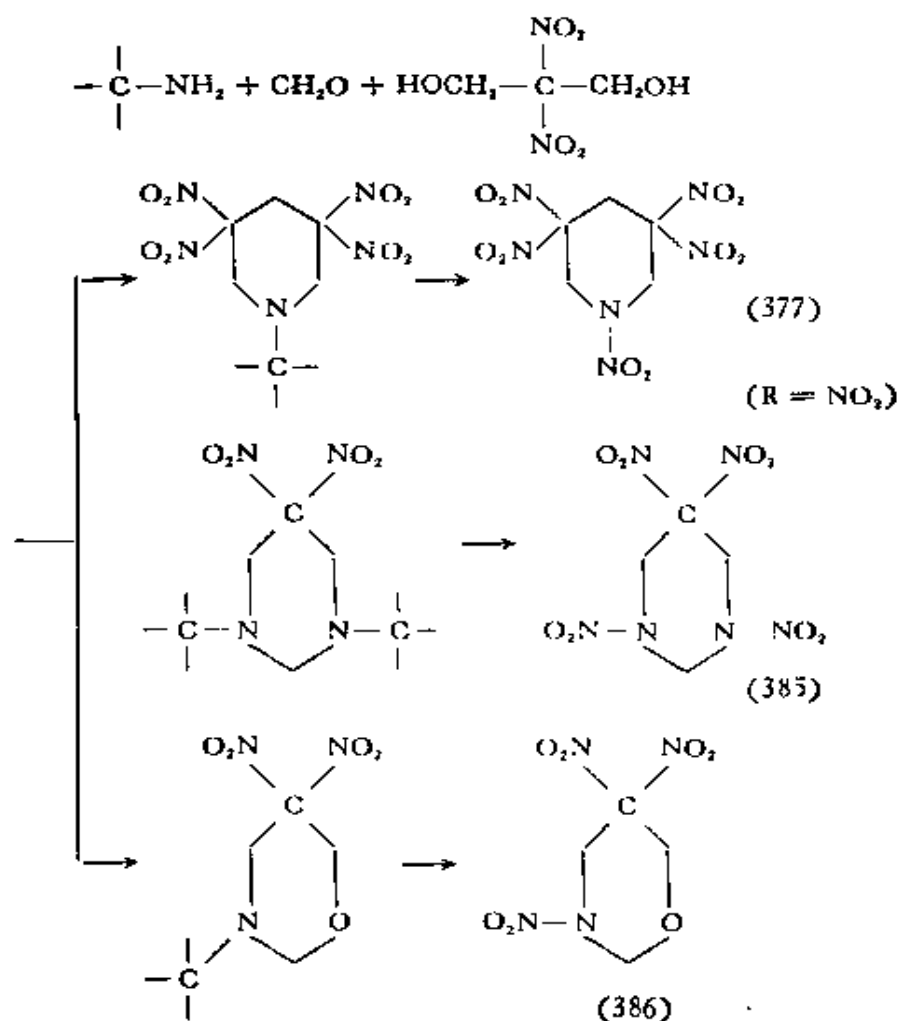


与乙二胺反应则得到双七元环化合物^[374]:



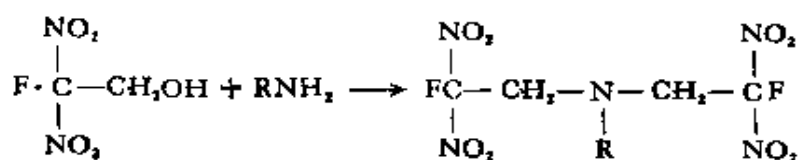
为控制曼尼希反应的进程, 避免副反应的进行, 人们亦采用大取代基胺如叔丁胺与二硝基丙二醇反应, 生成嘧啶、嘧

嗪、或 1, 3, 6-四氢化嘧嗪衍生物^[375]



其中(385)化合物我国早于 1976 年就用另一种方法成功地合成出来了。并公开发表在日本工业火药杂志上, 无论投稿和发表日期都比美国早半年(参见 § 5-4)。

六十年代以后, 陆续发表了不少氟代硝基化合物的曼尼希反应, 反应通式如下:

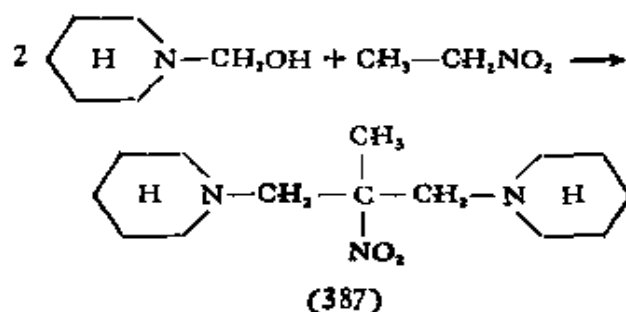
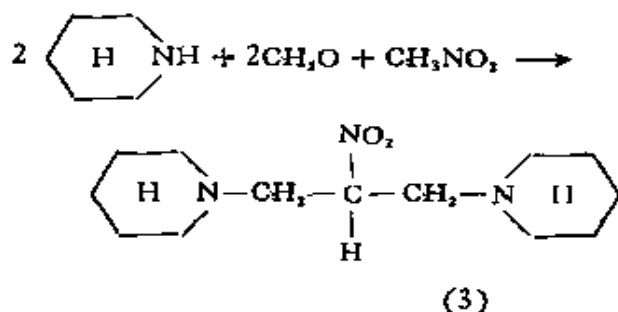


其操作方式与三硝基甲烷类同，此类曼尼希碱的硝化产物较含三硝基甲基化合物要稳定得多。

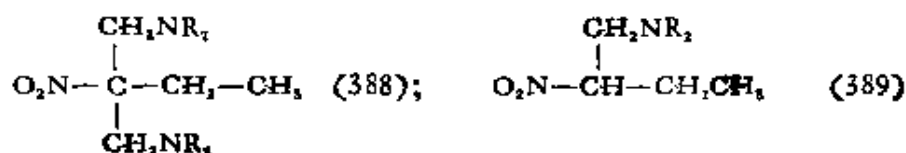
§ 4-3 单硝基烷及芳香烃硝基化合物的曼尼希反应

4-3-1 单硝基烷烃作曼尼希反应的酸组分

单硝基烷烃作曼尼希反应的酸组分，首先是 Henry 于 1896 年实现的。他描述了硝基甲烷、硝基乙烷与 N-羟甲基哌啶的缩合反应，制得了 2-硝基-1,3-二(N-哌啶基)丙烷和 2-硝基-2-甲基-1,3-二(N-哌啶基)-丙烷。



后来，Ziet 和 Mason^[376] 描述了 1-硝基丙烷的胺甲基化反应，由于料比的不同，可以得到两种不同的产物：



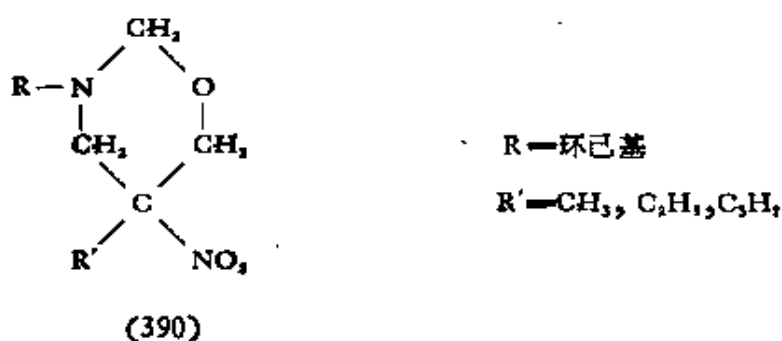
[实验 24]: N-(二硝基丁基)-二乙胺的制备^[377]:

向 73 克(1 摩尔)重蒸过的二乙胺与等体积水的溶液中,加入 84 毫升(1 摩尔)的甲醛水溶液(36%),温度保持在 18°C,加完后继续搅拌 0.5 小时,然后注入 89 克(1 摩尔)1-硝基丙烷。此时反应温度大约升高 8—10°C,继续反应 3—4 小时后,用乙醚提取,向水层加入 10 克 NaCl,再用乙醚提取一次。两次提取液合并。用无水硫酸钠干燥,蒸去乙醚,所得的粗产品在 2 毫米汞柱压力下蒸馏,所得的液体重 138 克,产率 97%。

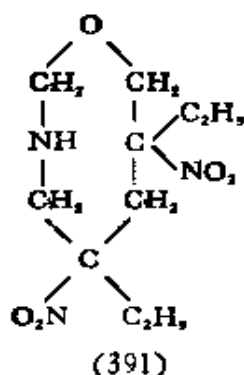
[实验 25]: 1-异丙胺基-2-硝基丙烷的制备:

15 克甲醛水溶液(30%)在搅拌下滴加至 50 克二异丙胺中。温度不能超过 15°C,加完后在室温下继续搅拌 1 小时,所得的混合物滴加至 50 克(0.75 摩尔)硝基乙烷中,搅拌 2 小时。用 NaCl 饱和,将不溶物分离,水洗,用无水硫酸钠干燥,真空分馏,得 64 克产物,沸点 99—103°C/10 托,产率 66%。其盐酸盐熔点 127°C。游离碱是不稳定的,必须在冰水中,并在氮气流中保存。

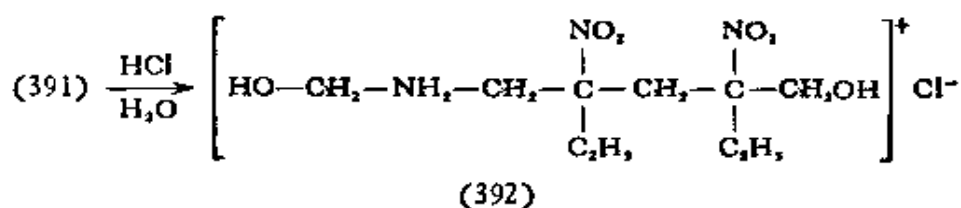
硝基乙烷,1-硝基丙烷或 1-硝基-正-丁烷与 CH₂O 及环己胺作用得到 5-硝基-四氢化-1,3-噁嗪,其通式为^[378](390):



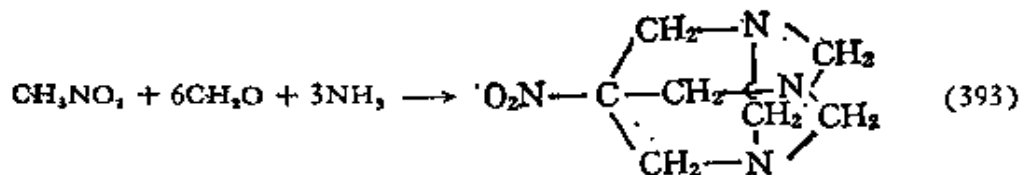
脂肪族化合物(如 1-硝基丙烷)与 NH₃、甲醛反应,亦能生成八元环衍生物^[379](391):



(391)在盐酸作用下发生破坏,生成二硝基氨基二醇:



硝基甲烷与过量的 NH_3 及 CH_2O 反应可生成硝基金刚烷^[380, 381]:

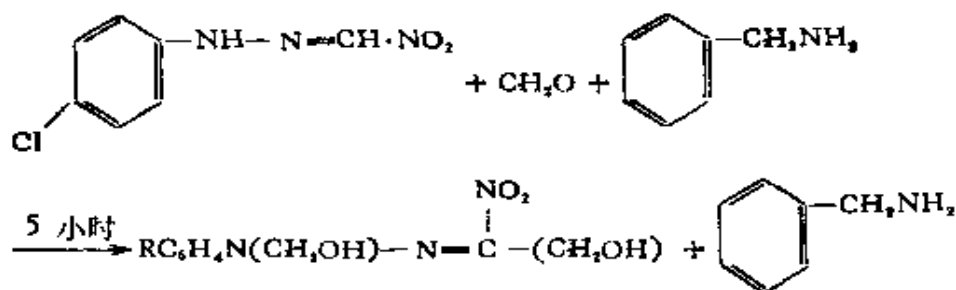


这种硝基金刚烷亦可以用硝基甲烷与乌洛托品在甲酸催化下制备。产率为 60%。所得之产物在 AC_2O 存在下,可以生成桥环衍生物。(393)可以进行一系列反应。如,硝解、酰解、还原等。其硝解反应产物与乌洛托品硝解产物极相似^[381, 383]。

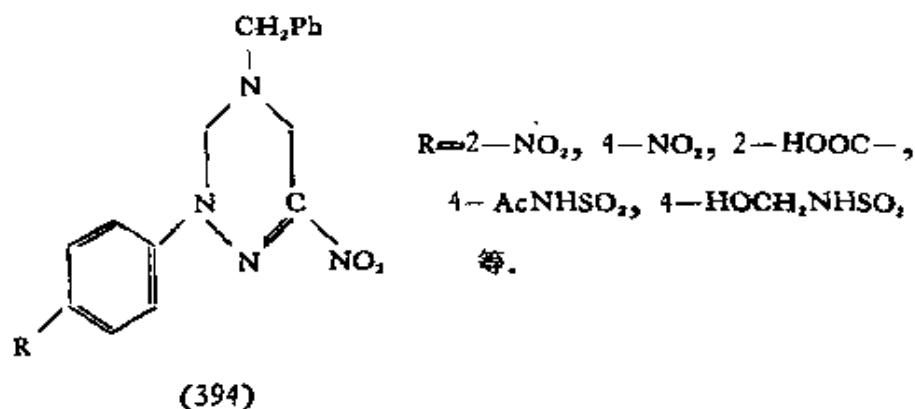
[实验 26]: 硝基金刚烷的制备:

15 克的 CH_3NO_2 与 50 克多聚甲醛, 58 克醋酸铵在 100 毫升乙醇中回流 4 小时, 冷却, 过滤, 乙醇洗, 然后在 140—180°C 升华, 得到产物 35 克。熔点 315°C。所得之产物用 LiAlH_4 还原, 可得到胺基衍生物。

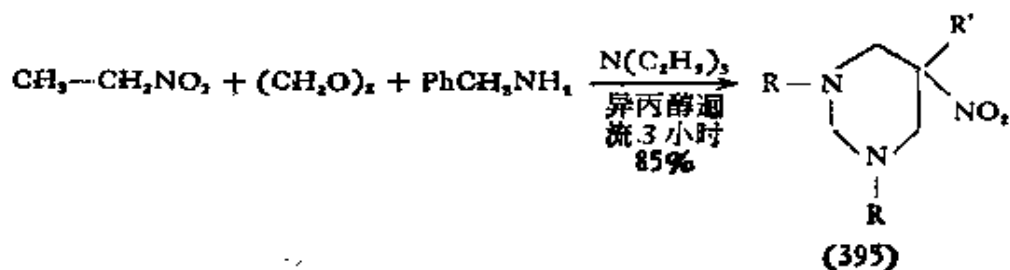
利用硝基烷烃的曼尼希反应还能合成 N-杂环化合物, 例如由硝基甲醛芳胺制备三嗪衍生物^[384,385]:



当反应进行 25 小时后, 给出 84% 硝基三嗪:



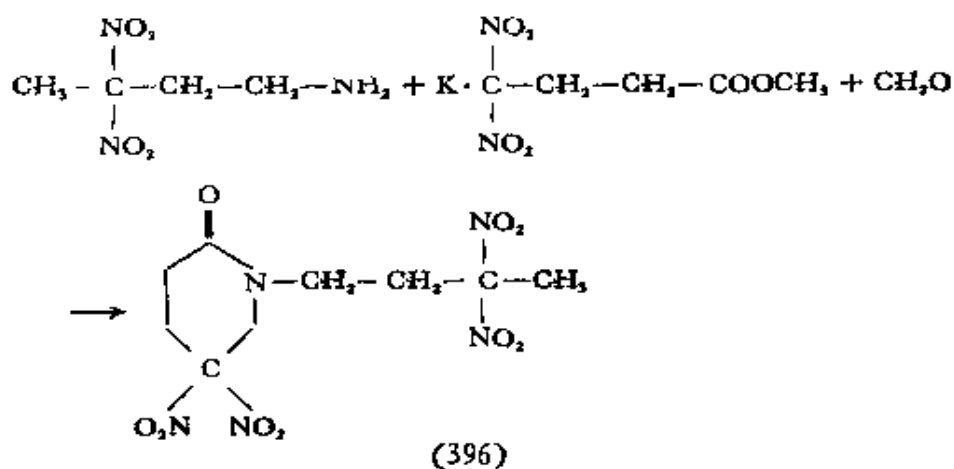
由硝基烷烃制备六氢化嘧啶衍生物^[386]:



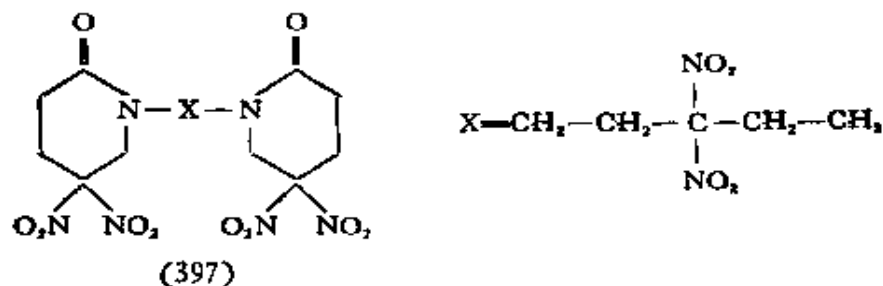
R = PhCH₂-,

R' = CH₃-,

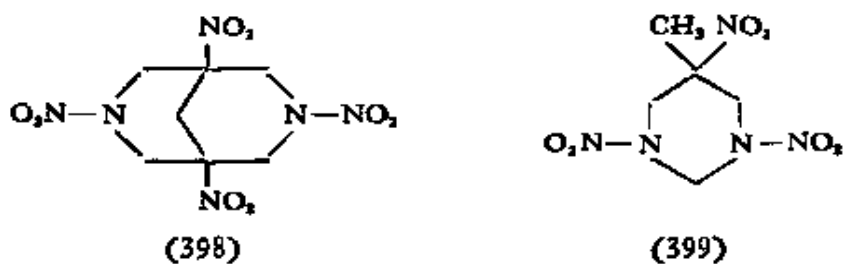
又如^[387]:



如果与二胺即 $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{NO}_2)_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 反应则得到化合物 (397)。



不同的硝基烷与叔丁胺反应，也能得到几种不同结构类型的产物^[375]。

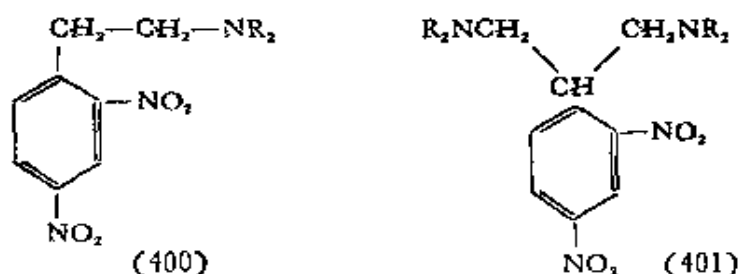


4-3-2 芳香族硝基化合物作酸组分的曼尼希反应

芳香族硝基化合物，只有当苯核甲基上的氢原子，由于硝

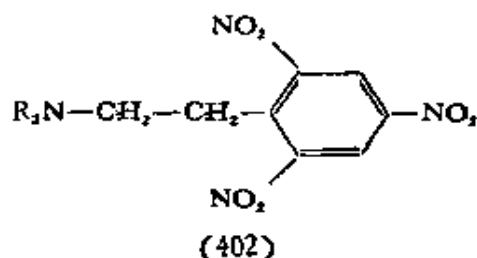
基的影响而变得足够活泼时，才能发生曼尼希反应，一硝基取代甲苯是不能进行反应的，至少必须是 2, 4-二硝基甲苯才能实现下列反应。

2, 4-二硝基甲苯与 CH_2O 及二乙胺或哌啶反应，生成两种不同的产物^[388]

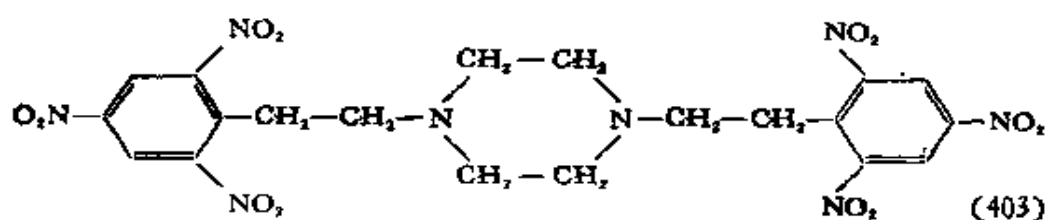


三硝基甲苯则更容易进行胺甲基化反应，特别是与一些仲胺类反应^[389]。而与碱性较弱的胺如二苯胺之类的反应则必须在碱催化下进行。反应中所用的甲醛一般为甲醛水溶液，反应温度 5—10℃，产率可达 95%。产物的分离通常是将反应物加到含盐酸的冰水中，使产物沉淀出来。

与仲胺的曼尼希碱其通式为(402)



若用哌嗪作碱组分则生成化合物(403)



硝基烷作酸组份的曼尼希反应见表 41。

表 41 硝基烷作酸

硝基烷类	胺	醛
$(\text{NO}_2)_3\text{CH}$	CH_3NH_2	CH_2O
$(\text{NO}_2)_3\text{CH}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{NH}_2 \\ \\ \text{CH}_2-\text{NH}_2 \end{array}$	CH_2O
$(\text{NO}_2)_3\text{CH}$	$\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2$	CH_2O
$(\text{NO}_2)_3\text{CH}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{NH}_2 \end{array}$	CH_2O
$(\text{NO}_2)_3\text{CH}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{CH}_2=\text{C}-\text{C}-\text{NH}_2 \end{array}$	CH_2O
$(\text{NO}_2)_3\text{CH}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{C}-\text{NH}_2 \end{array}$	CH_2O
$(\text{NO}_2)_3\text{CH}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CH}-\text{C}-\text{NH}_2 \\ \\ \text{CH}-\text{C}-\text{NH}_2 \\ \\ \text{O} \end{array}$	CH_2O
$(\text{NO}_2)_3\text{C}-\text{CH}_2\text{OH}$	NH_3	
$(\text{NO}_2)_3\text{C}-\text{CH}_2\text{OH}$	$(\text{O}_2\text{N})_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$	
$(\text{NO}_2)_3\text{C}-\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{CH}_2(\text{NH}_2)_2$	CH_2O
$(\text{NO}_2)_3\text{C}-\text{CH}_2\text{OH}$	$(\text{O}_2\text{N})_2\text{C}(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2)_2$	CH_2O

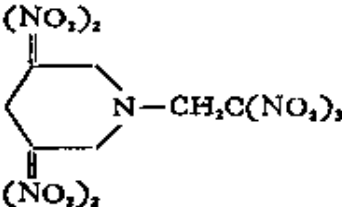
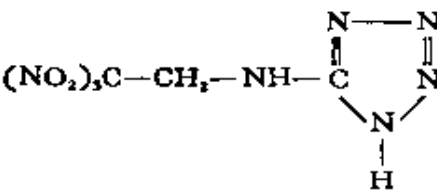
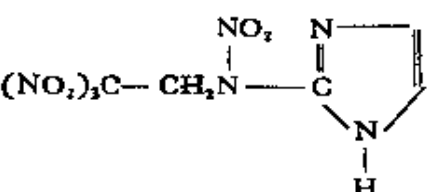
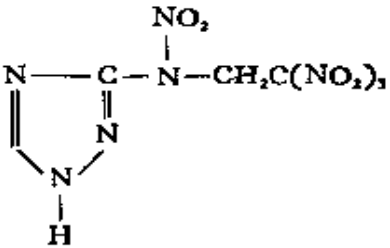
• $\text{>N}-\text{NO}_2$ 的产率。

组分的曼尼希反应

产 物	熔点, °C	产率, %	N-NO ₂ , 熔点, °C	文 献
$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{NH}-\text{CH}_2(\text{NO}_2)_3 \\ \vdots \\ \text{HX} \end{array}$		65* 90*	85	390 391
$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2\text{C}(\text{NO}_2)_3 \\ \\ \text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2\text{C}(\text{NO}_2)_3 \end{array}$				342
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{N}-\text{CH}_2\text{C}(\text{NO}_2)_3 \\ \\ \text{N}-\text{CH}_2\text{C}(\text{NO}_2)_3 \\ \\ \text{H} \end{array}$				392
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{C}(\text{NO}_2)_3 \end{array}$	91-92	46		346
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2-\text{C}-\text{C}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{C}(\text{NO}_2)_3 \\ \\ \text{O} \end{array}$				347
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{C}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{C}(\text{NO}_2)_3 \end{array}$				347
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CH}-\text{C}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{C}(\text{NO}_2)_3 \\ \\ \text{CH}-\text{C}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{C}(\text{NO}_2)_3 \\ \\ \text{O} \end{array}$				347
[(O ₂ N) ₃ C-CH ₂] ₂ NH	107	90		392
(O ₂ N) ₃ C-CH ₂ -NH-CH ₂ -CH ₂ -C(NO ₂) ₃	64-65	79	114-115	343
[(O ₂ N) ₃ C-CH ₂] ₂ NH	100-105	93.1	94-95	343
(O ₂ N) ₂ C[CH ₂ -CH ₂ -NH-CH ₂ -C(NO ₂) ₃] ₂	93-95	65.7	170-175	343

硝基烷类	胺	醛
$(\text{NO}_2)_3\text{C}-\text{CH}_2\text{OH}$	$(\text{O}_2\text{N})-\text{N}-[\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2]_2$	CH_2O
$(\text{NO}_2)_3\text{C}-\text{CH}_2\text{OH}$	$[\text{CH}_2-\text{N}(\text{NO}_2)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2]_2$	CH_2O
$(\text{NO}_2)_3\text{C}-\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{O}_2\text{N}-\text{N}[\text{CH}_2\text{C}(\text{NO}_2)_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2]_2$	CH_2O
$(\text{NO}_2)_3\text{C}-\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{H}_2\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$	CH_2O
$(\text{NO}_2)_3\text{CH}$	<p> $(\text{NO}_2)_2$ $\text{C}=\text{O}$ CH_2 NH $\text{C}=\text{O}$ $(\text{NO}_2)_2$ </p>	CH_2O
$(\text{NO}_2)_3\text{CH}$	<p> $\text{H}_2\text{N}-\text{C}$ N N H </p>	CH_2O
$(\text{NO}_2)_3\text{CH}$	<p> $\text{H}_2\text{N}-\text{C}$ N N H </p>	CH_2O
$(\text{NO}_2)_3\text{CH}$	<p> $\text{H}-\text{C}$ $\text{C}-\text{NH}_2$ N N H </p>	CH_2O

续表 41

产 物	熔点, °C	产率, %	N-NO ₂ , 熔点, °C	文 献
$O_2N-N[CH_2-CH_2-NH-CH_2C(NO_2)_3]_2$		33	158-159	343
$[CH_2-N(CH_2-CH_2-NH-CH_2-C(NO_2)_3)]_2$		100	166-167	343
$O_2N-N[CH_2C(NO_2)_2-CH_2-CH_2-NH-CH_2C(NO_2)_3]_2$	90-100	31.3	186-187	343
$[(O_2N)_3C-CH_2-NH]_2C=O$	191	82		392
				
			147	350 352
	168-169			351
				

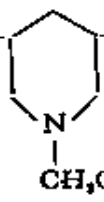
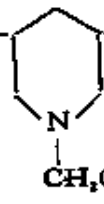
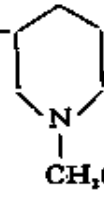
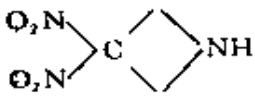
硝基烷类	胺	醛
$(NO_2)_3CH$	$CH_2=C(CH_3)-CO-NH-CH_2OH$	CH_2O
$(NO_2)_3CH$	$CH_2=CH-CO-NH-CH_2OH$	CH_2O
$(NO_2)_3CH$	$(NO_2)_3C-CH_2-CH_2-CO-NH-CH_2OH$	
$(NO_2)_3CH$	$CH_2=C(CH_3)CO-NH-CH_2-O-CO-C_6H_5$	CH_2O
$(NO_2)_3CH$	$[(C_6H_5)-CO_2-CH_2-NH-CO-CH_2]_2$	CH_2O
$(NO_2)_3CH$	$H_2N-CH_2-CH_2-OH$	CH_2O
$(NO_2)_3CH$	$HO-CH_2-\overset{NH_2}{\underset{CH_3}{ }{C}}-CH_2OH$	CH_2O
$(NO_2)_3CH$	$C_6H_{12}N_4$	CH_2O
$(NO_2)_3CH$	$C_6H_{12}N_4$	CH_2O
二硝基甲烷	NH_3	CH_3-CH_2-CHO
$(O_2N)_2CH_2$		
$(O_2N)_2CH_2$	NH_3	$CH_3CH_2CH_2CHO$
	CH_3NH_2	CH_3CHO
$(O_2N)_2CH_2$	CH_3NH_2	CH_3CH_2CHO
$(O_2N)_2CH_2$	CH_3NH_2	$CH_3CH_2CH_2CHO$

续表 41

产 物	熔点, °C	产率, %	N-NO ₂ , 熔点, °C	文 献
$\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{C}(\text{NO}_2)_2$	74—75	89	128— 128.5	348
$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{C}(\text{NO}_2)_2$	90.5—91		179— 179.5	348
$(\text{NO}_2)_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{C}(\text{NO}_2)_2$	150—151	80		348
$\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{C}(\text{NO}_2)_2$	73—74	64		348
$[(\text{NO}_2)_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2]_2$				348
$(\text{NO}_2)_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$		33.9	74	347
$(\text{NO}_2)_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_2$		10.6	116—117 (分解)	347
$[(\text{NO}_2)_2\text{C}-\text{CH}_2]_2-\text{NH}$	114	60—70		393
$[(\text{O}_2\text{N})_2\text{C}-\text{CH}_2]_2-\text{NH}$		几乎定量	95—96	345
$(\text{O}_2\text{N})_2\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3-\text{CH}_3)-\text{NH}_2$	117 分解	46		394
$(\text{NO}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2)\text{CHNH}_2$	112 分解	46		394
$(\text{NO}_2)_2\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{NH}-\text{CH}_3$	100—101 分解	77.9		394
$(\text{NO}_2)_2\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3\text{CH}_2)-\text{NHCH}_3$	97 分解	66.5		394
$(\text{NO}_2)_2\text{CHCH}(\text{CH}_3\cdot\text{CH}_2\text{CH}_2)\text{NH}-\text{CH}_3$	82.3 分解	65.5		394

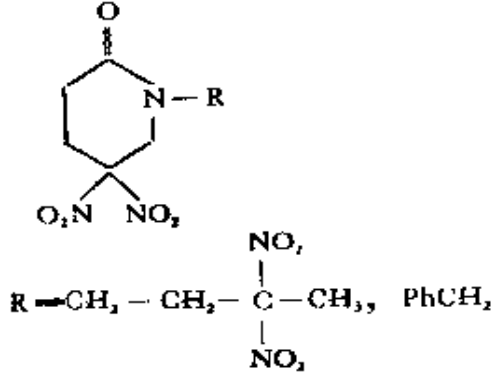
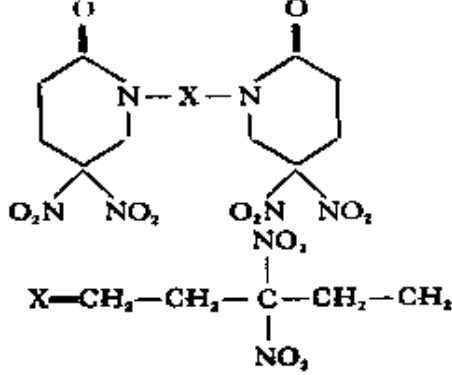
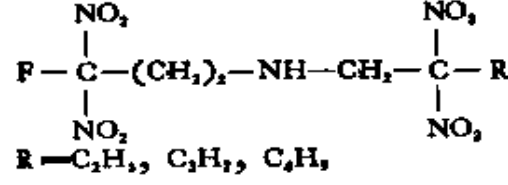
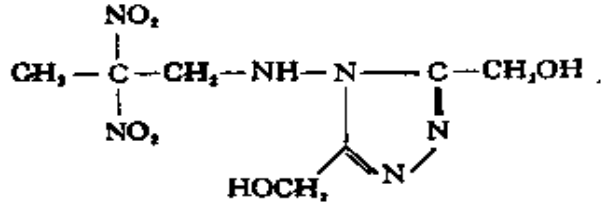
硝基烷类	胺	醛
$(\text{O}_2\text{N})_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_2$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OOC}-\text{CH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$	HCHO
$(\text{O}_2\text{N})_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_2$	HOCH_2NH_2	HCHO
$\text{NaNO}_2=\text{C}(\text{NO}_2)-\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{HOOC}-\text{CH}_2-\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$	CH_2O
$\text{NaNO}_2=\text{C}(\text{NO}_2)-\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$	CH_2O
$(\text{O}_2\text{N})_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_2$	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$	CH_2O
$\text{NaO}_2\text{N}=\text{C}(\text{NO}_2)-\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$	CH_2O
$(\text{O}_2\text{N})_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_2$	$\begin{array}{c} \text{NO}_2 \\ \\ \text{CH}_3-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}_2 \end{array}$	CH_2O
$(\text{O}_2\text{N})_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_2$	$\text{CH}_3(\text{NO}_2)_2\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	CH_2O
$(\text{O}_2\text{N})_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_2$	$(\text{O}_2\text{N})_3\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}_2$	CH_2O
$\text{KO}_2\text{N}=\text{C}(\text{O}_2\text{N})-\text{CH}_2\text{OH}$	NH_3	CH_2O
$\text{KO}_2\text{N}=\text{C}(\text{O}_2\text{N})-\text{CH}_2\text{OH}$	NH_3	CH_2O

续表 41

产 物	熔点, °C	产率, %	N-NO ₂ , 熔点, °C	文 献
$(\text{O}_2\text{N})_1$ -  - $(\text{NO}_2)_2$ $\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$	126—127	20		394
$(\text{O}_2\text{N})_2$ -  - $(\text{NO}_2)_2$ CH_2COOH	145—146			369
$(\text{O}_2\text{N})_2$ -  - $(\text{NO}_2)_2$ CH_2COOH	147	25		369
$(\text{O}_2\text{N})_1\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$	102—103 分解	65		369
$(\text{O}_2\text{N})_1\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$	115—116 分解	82		369
$(\text{O}_2\text{N})_2\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$	117 分解	69		369
$(\text{O}_2\text{N})_2\text{C}-[\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{NO}_2)-\text{CH}_2]_2$	110—115	63		369
$(\text{O}_2\text{N})_2\text{C}-[\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{NO}_2)_2-\text{CH}_2]_2$	95—110	74.2	137—139	369
$(\text{O}_2\text{N})_2\text{C}-[\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{NO}_2)_3]_1$	70—80	83.8	157—159	369
$[\text{KO}_2\text{N}=\text{C}(\text{O}_2\text{N})(\text{CH}_2)]_2\text{NH}$			78	371
				344

硝基烷类	胺	醛
$\begin{array}{c} \text{NO}_2 \\ \\ \text{K} \cdots \text{C} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CO}_2 \\ \\ \text{NO}_2 \end{array} \quad \text{---Me}$	$\begin{array}{c} \text{NO}_2 \\ \\ \text{Me} - \text{C} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH}_2 \\ \\ \text{NO}_2 \end{array}$ $\begin{array}{c} \text{NO}_2 \\ \\ \text{H}_2\text{N} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{C} - \\ \\ \text{NO}_2 \\ \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH}_2 \end{array}$ $\text{Ph} - \text{CH}_2 - \text{NH}_2$	CH_2O CH_2O CH_2O
$\begin{array}{c} \text{NO}_2 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 - \text{CH} \\ \\ \text{NO}_2 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{NO}_2 \\ \\ \text{F} - \text{C} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH}_2 \\ \\ \text{NO}_2 \end{array} \cdot \text{HCl}$	CH_2O
$\begin{array}{c} \text{NO}_2 \\ \\ \text{CH}_3 - \text{CH} \\ \\ \text{NO}_2 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N} - \text{N} - \text{C} - \text{CH}_2\text{OH} \\ \quad \quad \\ \text{HOCH}_2 \quad \quad \text{N} \end{array}$	CH_2O

续表 41

产 物	熔点, °C	产率, %	N-NO ₂ , 熔点, °C	文 献
				387
				387
				395
	142.5— 143.0	74.5		396

硝基烷类	胺	醛
$\begin{array}{c} \text{NO}_2 \\ \\ \text{CH}_3 - \text{CH} \\ \\ \text{NO}_2 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{N}-\text{C}-\text{CH}(\text{OH}) \\ \quad \quad \quad \\ \text{CH}_3-\text{CH} \quad \quad \quad \text{N} \\ \quad \quad \quad \quad \quad \quad \\ \text{OH} \quad \quad \quad \quad \quad \quad \text{CH}_3 \end{array}$	CH_2O
$\begin{array}{c} \text{NO}_2 \\ \\ \text{CH}_3 - \text{CH} \\ \\ \text{NO}_2 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{N}-\text{C}-(\text{CH}_2)_2\text{OH} \\ \quad \quad \quad \\ \text{OH}(\text{CH}_2)_2 \quad \quad \quad \text{N} \end{array}$	CH_2O
$\begin{array}{c} \text{O}_2\text{N} \quad \quad \text{CH}_2\text{OH} \\ \quad \quad \quad \diagdown \quad \diagup \\ \quad \quad \quad \text{C} \\ \quad \quad \quad \diagup \quad \diagdown \\ \text{O}_2\text{N} \quad \quad \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2\text{OH}$	CH_2O
$\begin{array}{c} \text{NO}_2 \\ \\ \text{CH}_3 - \text{C} - \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{NO}_2 \end{array}$	NH_3	CH_2O
$\begin{array}{c} \text{NO}_2 \\ \\ \text{CH}_3 - \text{C} - \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{NO}_2 \end{array}$	$\text{CH}_3\text{OOC}-\text{CH}_2-\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$	CH_2O
$\begin{array}{c} \text{NO}_2 \\ \\ \text{CH}_3 - \text{C} - \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{NO}_2 \end{array}$	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	CH_2O

续表 41

产 物	熔点, °C	产率, %	N-NO ₂ , 熔点, °C	文 献
$ \begin{array}{c} \text{NO}_2 \\ \\ \text{CH}_3 - \text{C} - \text{CH}_2 - \text{NH} - \text{N} - \text{C} - \text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3 \\ \\ \text{NO}_2 \end{array} $ $ \begin{array}{c} \text{CH}_3 - \text{CH} \\ \\ \text{OH} \end{array} $	137.5	44.4		396
$ \begin{array}{c} \text{NO}_2 \\ \\ \text{CH}_3 - \text{C} - \text{CH}_2 - \text{NH} - \text{N} - \text{C}(\text{CH}_2)_3\text{OH} \\ \\ \text{NO}_2 \end{array} $ $ \begin{array}{c} \text{HO} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \end{array} $	138.5— 139.0 分解	41.1		396
$ \begin{array}{c} \text{O}_2\text{N} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{O}_2\text{N} \end{array} $ $ \begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{NH} - \text{CH}_2 - \text{C}(\text{OH})(\text{CH}_2\text{OH}) \\ \\ \text{OH} \end{array} $				397
$\text{NH}[\text{CH}_2 - \text{C}(\text{NO}_2)_2 - \text{CH}_2]_2$	67—68	90.4		369
$\text{CH}_3 - \text{C}(\text{NO}_2)_2 - \text{CH}_2 - \text{NH} - \text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$	油	77.3	80—81	369
$[\text{CH}_2\text{C}(\text{NO}_2)_2\text{CH}_2]_2 - \text{N} - \text{CH}_2 - \text{COOH}$	123—124	92		369

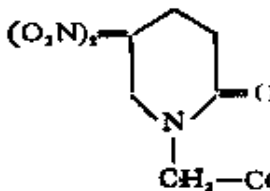
硝基烷类	胺	醛
$\begin{array}{c} \text{NO}_2 \\ \\ \text{CH}_3 - \text{C} - \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{NO}_2 \end{array}$	$\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2$	
$\begin{array}{c} \text{NO}_2 \\ \\ \text{CH}_3 - \text{C} - \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{NO}_2 \end{array}$	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$	CH_2O
$\begin{array}{c} \text{NO}_2 \\ \\ \text{CH}_3 - \text{C} - \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{NO}_2 \end{array}$	NH_3	CH_3CHO
$\begin{array}{c} \text{NO}_2 \\ \\ \text{CH}_3 - \text{C} - \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{NO}_2 \end{array}$	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$	CH_2O
$\begin{array}{c} \text{NO}_2 \\ \\ \text{CH}_3 - \text{C} - \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{NO}_2 \end{array}$	$(\text{O}_2\text{N})_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$	CH_2O
$\begin{array}{c} \text{NO}_2 \\ \\ \text{CH}_3 - \text{C} - \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{NO}_2 \end{array}$	$(\text{O}_2\text{N})_2\text{C}(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2)_2$	CH_2O
$\begin{array}{c} \text{NO}_2 \\ \\ \text{CH}_3 - \text{C} - \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{NO}_2 \end{array}$	$\text{CF}_3-\text{CH}_2-\text{NH}_2$	CH_2O
$\begin{array}{c} \text{NO}_2 \\ \\ \text{CH}_3 - \text{C} - \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{NO}_2 \end{array}$	$(\text{CH}_3)_3\text{Si}-\text{CH}_2-\text{NH}_2$	CH_2O



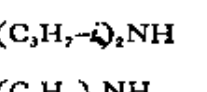
续表 41

产 物	熔点, °C	产率, %	N-NO ₂ , 熔点, °C	文 献
$\text{CH}_3-\text{C}(\text{NO}_2)_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{NO}_2)_2-\text{CH}_3$	85—86	73		369
$\text{CH}_3-\text{C}(\text{NO}_2)_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH}$		11	60	369
$[\text{CH}_3\text{C}(\text{NO}_2)_2-\text{CH}(\text{CH}_3)]_2\text{NH}$	72—73	70		
$\text{CH}_3\text{C}(\text{NO}_2)_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	油	21.2 ^c 48	59—60	394
$\text{CH}_3\text{C}(\text{NO}_2)_2-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{NO}_2)_2$	油	100	109— 109.5	343
$(\text{O}_2\text{N})_2\text{C}[\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}[\text{CH}_2-\text{C}(\text{NO}_2)_2-\text{CH}_3]_2]$	油	100	206—208	343
$\text{CH}_3\text{C}(\text{NO}_2)_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CF}_3$	油	86		399
$\text{CH}_3\text{C}(\text{NO}_2)_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$		77		399

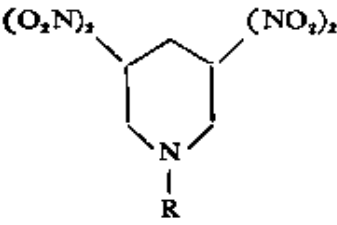
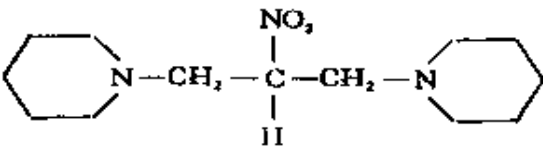
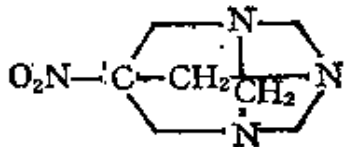
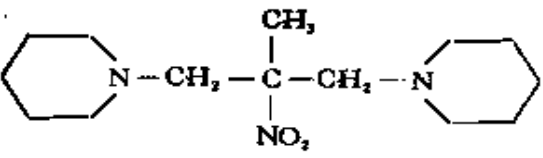
硝基烷类	胺	醛
$\text{HC}(\text{NO}_2)_2-\text{CN}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{OH}$	CH_2O
$\text{HC}(\text{NO}_2)_2-\text{CN}$	$\text{CH}_3-\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{OH}$	CH_2O
$\text{HC}(\text{NO}_2)_2-\text{CN}$	$\text{CH}_2=\text{CHCO}-\text{NHCH}_2\text{OH}$	CH_2O
$\text{HC}(\text{NO}_2)_2-\text{CN}$	$\text{HOCH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{OH}$	CH_2O
$\text{HC}(\text{NO}_2)_2\text{CONH}_2$	$\text{CH}_3-\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{OH}$	CH_2O
其他多硝基化合物		
$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NO}_2)_2$	NH_3	CH_3CHO
$\text{CH}_3-\text{CH}_2\text{C}(\text{NO}_2)_2-\text{CH}_2-\text{OH}$	NH_3	CH_2O
$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{C}(\text{NO}_2)_2-\text{CH}_2\text{OH}$	NH_3	CH_2O
$\text{CH}_3\text{OOC}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{NO}_2)_2-\text{CH}_2-\text{OH}$	NH_3	CH_2O
$\text{CH}_3\text{O}_2\text{CCH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{NO}_2)_2-\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	CH_2O
$\text{O}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{O}-\text{CH}_3$	N_2H_4	CH_2O
HCN	$\text{CH}_3(\text{NO}_2)_2\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$	CH_2O
$\text{CH}_3\text{C}(\text{NO}_2)_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CHO}$	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	CH_2O

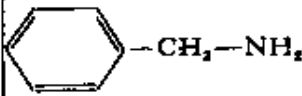
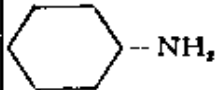
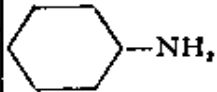
续表 41

产 物	熔点, °C	产率, %	N-NO ₂ , 熔点, °C	文 献
$C_6H_5CO-NH-CH_2C(NO_2)_2-CN$	76.5— 77.5	33		367
$CH_2=C(CH_3)-CO-NH-CH_2C(NO_2)_2-CN$	74—75	27		367
$CH_2=CH-CO-NHCH_2C(NO_2)_2CN$	77—78	20		367
$NCC(NO_2)_2-CH_2-NHCO-NH-CH_2-C(NO_2)_2-CN$	134	4		367
$CH_3-C(CH_3)-CO-NH-CH_2-C(NO_2)_2-CO-NH_2$	116—117	18.3		359
$[CH_3-CH_2-C(NO_2)_2-CH(CH_3)]_2NH$	90	21		394
$[CH_3-CH_2C(NO_2)_2-CH_2]_2NH$	66—67	99		369
$[CH_3-CH_2CH_2-C(NO_2)_2-CH_2]_2NH$	100— 100.5	85.2		369
$[CH_3OOC-CH_2CH_2C(NO_2)_2-CH_2]_2NH$	79—80	88		369
	128—130	61.5		369
$O_2N-CH_2-CH_2-NH-N(CH_2CH_2NO_2)_2$	127	41		399
$CH_3C(NO_2)_2(CH_2)_2NH \cdot CH_2CN$	83—84	84		399
$CH_3C(NO_2)_2-CH_2-CH-CHO$ $CH_2N(CH_3)_2$		35		399

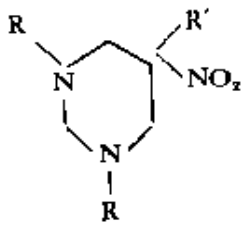
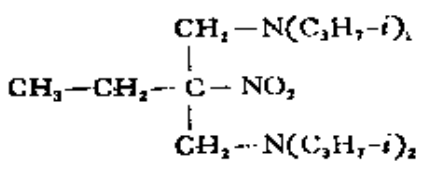
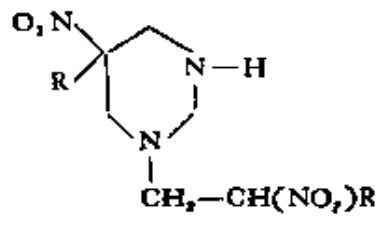
硝基烷类	胺	醛
$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{NO}_2)_2-\text{CH}_2-\text{RNH}_2$ $-\text{C}(\text{NO}_2)_2\text{CH}_2\text{OH}$		CH_2O
单硝基烷		
CH_3NO_2		CH_2O
CH_3NO_2	NH_3	CH_2O
$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{NO}_2$		CH_2O
	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$	CH_2O
	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$	CH_2O
		CH_2O

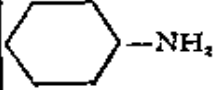
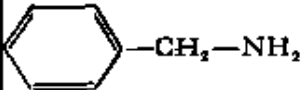
续表 41

产 物	熔点, °C	产率, %	N-NO ₂ , 熔点, °C	文 献
				
R = H	108—112 分解	54		399
R = —CF ₃ CH ₂ —	95—96	37		
R = —(CH ₃) ₃ SiCH ₂ —	88—90	17		
R = —CH ₂ —N(NO ₂)—CH ₂ —CH ₂ —	96—98	68		
				4
	315	60		380 381
	—	—		4 400 400 378

硝基烷类	胺	醛
$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{NO}_2$		$(\text{CH}_2\text{O})_x$
$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{NO}_2$	$(\text{C}_2\text{H}_5\text{-}i)_2\text{NH}$	CH_2O
$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{NO}_2$		CH_2O
$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{NO}_2$	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$	CH_2O
$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{NO}_2$	CH_2-NH_2 CH_2-NH_2	CH_2O
$\text{CH}_3-\text{CH}_3-\text{NO}_2$	NH_3	CH_2O
$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NO}_2$		CH_2O
$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NO}_2$	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$	CH_2O
$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NO}_2$	NH_3	CH_2O

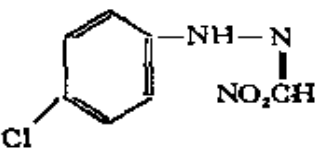
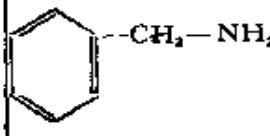

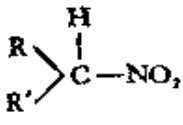
续表 41

产 物	熔点, °C	产率, %	N-NO ₂ 熔点, °C	文 献
 <p>R — PhCH₂, R' — CH₃</p>	—	—	—	386
	—	—	—	400
				378
				401
				402
 <p>R — C₂H₅, CH₃, C₃H₇</p>	—	—	—	403
				378
				377
				403

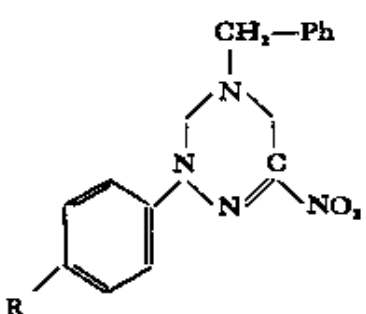
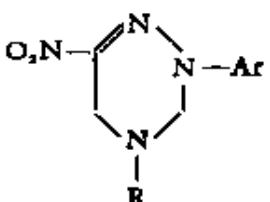
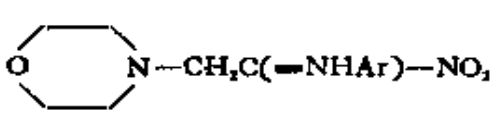
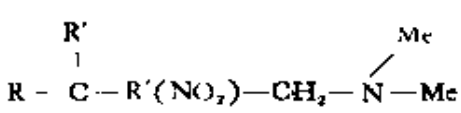
硝基烷类	胺	醛
$\begin{array}{c} \text{NO}_2 \\ \\ \text{CH}_3 - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_3 \end{array}$	(C ₂ H ₅) ₂ NH	CH ₂ O
$\begin{array}{c} \text{NO}_2 \\ \\ \text{CH}_3 - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_3 \end{array}$	(C ₃ H ₇ -i)NH ₂	CH ₂ O
$\begin{array}{c} \text{O}_2\text{N} - \text{CH}_2 - \text{CH} - (\text{CH}_3) - \text{NH}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$		CH ₂ O
$\begin{array}{c} \text{NO}_2 \\ \\ \text{HO} - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_{11} \end{array}$	CH ₃ NH ₂ C ₂ H ₅ NH ₂	
$\begin{array}{c} \text{NO}_2 \\ \\ \text{HO} - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_{11} \end{array}$	HO-CH ₂ -CH ₂ -NH ₂	
	(C ₂ H ₅ -i)NH ₂	
		
		
$\begin{array}{c} \text{NO}_2 \\ \\ \text{HO} - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5(-n-i) \end{array}$	NH ₂	CH ₂ O
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \\ \\ \text{CH}_2 - \text{NO}_2 \end{array}$	(C ₂ H ₅) ₁ -NH	CH ₂ O
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \\ \\ \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{OH} \\ \\ \text{NO}_2 \end{array}$	(C ₂ H ₅) ₂ NH	

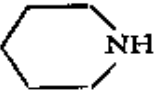

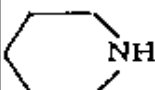
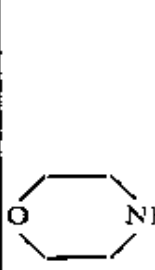
续表 41

产 物	熔点, °C	产率, %	N-NO ₂ , 熔点, °C	文 献
				378
				404
	—	—		405
	—	—		407
	—	—		407
	—	—		407
	—	—		407
	—	—		407
	—	—		406
	—	—		377
	—	—		377

硝基烷类	胺	醛
		CH_2O
$\text{ArHN}-\text{N}=\text{CHNO}_2$	$\text{R}-\text{NH}_2$	CH_2O
$\text{ArHN}-\text{N}=\text{CHNO}_2$		
	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	CH_2O

续表 41

产 物	熔点, °C	产率, %	N-NO ₂ , 熔点, °C	文 献
 <p>R = 2-NO₂, 4-NO₂ 2-COOH, 4-AcNSO₂- 4-HO-CH₂-NHSO₂-</p>	—	—	—	377
	—	—	—	384
 <p>Ar = P-C₆H₄</p>	135.5— 136	67	—	385
Ph	101—102	68	—	
P-O ₂ NC ₆ H ₄	154.5— 155.5 (分解)	65	—	
P-EtOC ₄ H ₉	154—155	—	—	
	—	—	—	408

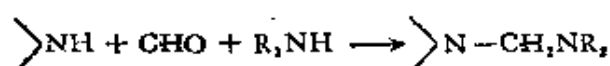
硝基烷类	胺	醛
$R = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5,$ 四氢吡喃基,		
$R' = \text{CH}_3, \text{H},$ $\text{Ph}-\text{CH}_2\text{NO}_2$	$(\text{CH}_2)_6\text{NH}$	CH_2O
		CH_2O
		CH_2O
NO_2 NO_2 $ $ $ $ $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$		CH_2O
		CH_2O

续表 41

产 物	熔点, °C	产率, %	N-NO ₂ , 熔点, °C	文 献
$\text{Ph}-\overset{\text{NO}_2}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_2\text{R}$	—	—	—	409
$\text{R}=\text{NMe}_2, \text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \\ \diagdown \quad \diagup \end{array}, \text{O} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \text{N}$	—	—	—	
$\begin{array}{c} \text{NO}_2 \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \\ \\ \text{NO}_2 \end{array}$	161—163	91		410
$\begin{array}{c} \text{NO}_2 \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \text{O} \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \text{O} \\ \\ \text{NO}_2 \end{array}$	167			

第五章 N-氨甲基化反应及其他酸组分的曼尼希反应

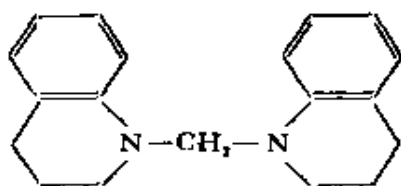
N-氨甲基化反应可用下列通式表示之:



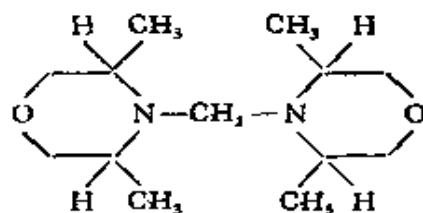
>N 可为胺基、酰胺、硝酰胺、杂环胺等。通常当 >N 上有吸电子取代基(如 C=O, -NO₂, 芳基等)使 N-H 足够活泼时, NH 即可起曼尼希反应中酸组分的作用, 但反应能否成功, 则取决于酸组分与胺组分的相对酸碱性及产物的稳定性。

§ 5-1 胺的氨甲基化反应

胺(主要是仲胺)与甲醛(有时也与苯甲醛)进行氨甲基化反应, 得到亚甲基二胺, 可广泛用作曼尼希反应的中间体。一些具有空间障碍的杂环胺亦能生成亚甲基二胺^[210]:

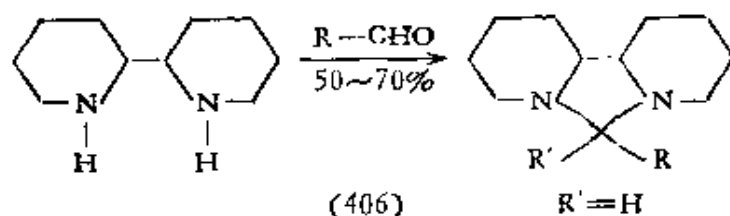


(404)

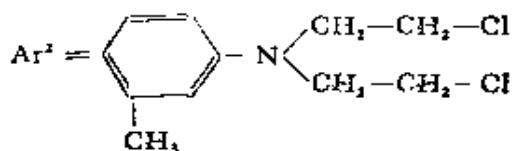
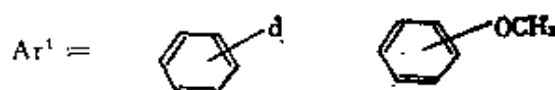
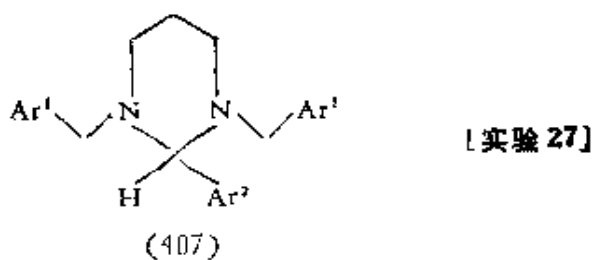


(405)

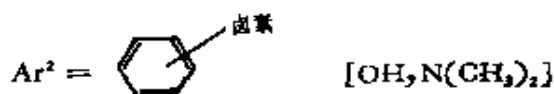
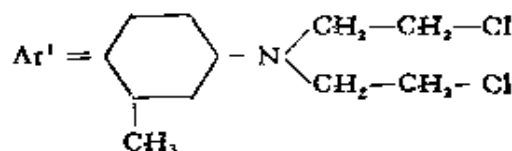
某些 β-或 α-二胺与不同醛反应可合成杂环化合物:



由 1, 3-重-[苯胺基]-丙烷与取代的苯甲醛反应, 可合成具有药理意义的六氢化嘧啶:



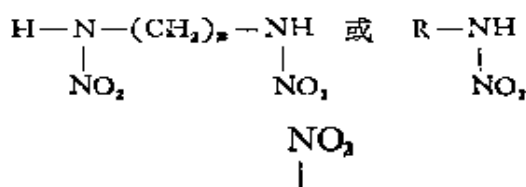
或



[实验 27]: 将胺加到醛的热乙醇溶液中, 混合物回流 15 分钟, 然后蒸出全部溶剂, 冷却, 产物结晶析出。另一种方法是将胺和醛溶在甲醇中, 在室温下强烈振动 4 小时, 产物沉淀析出, 产率 40—90%^[412]。

§ 5-2 伯硝胺作酸组分的曼尼希反应

伯硝胺可以用下列通式表示之：



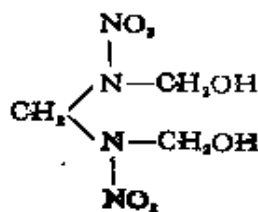
伯硝胺是酸性物质，例如 R-NH 的酸性大约为 R-COOH 酸性的 1/20，但比硝基甲烷的酸性要强得多^[413]。因此可以作为曼尼希反应的酸组份与醛及一系列伯胺进行氮甲基化反应。

5-2-1 亚甲基二硝胺的曼尼希反应

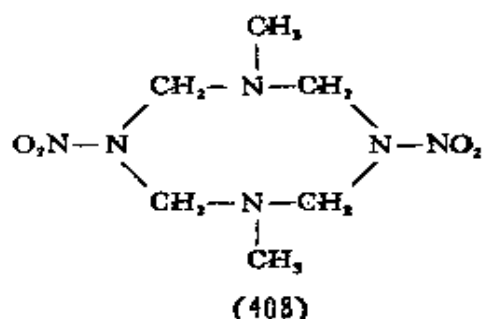
亚甲基二硝胺及其高级同系物：

$\begin{array}{c} \text{NO}_2 \qquad \text{NO}_2 \\ | \qquad \qquad | \\ \text{H}-\text{N}-\text{(CH}_2-\text{N)}_n-\text{H} \quad (n=0, 1, 2, 3) \end{array}$ 是一类不稳定的硝胺化合物，它们在酸性和碱性介质中都能水解。例如，亚甲基二硝胺与碱反应生成氮和氧化亚氮^[414]。而在弱酸水溶液中则首先分解为硝酰胺，继而分解成 CH_2O ， $2\text{N}_2\text{O}$ ， H_2O ^[414, 415]。在选择反应条件时，必须考虑这一因素。关于硝胺通性可参看文献^[416]。

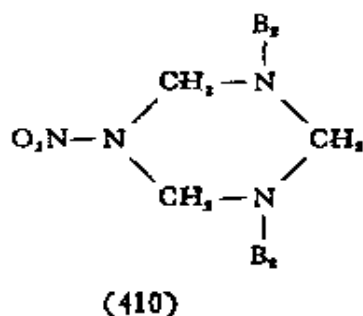
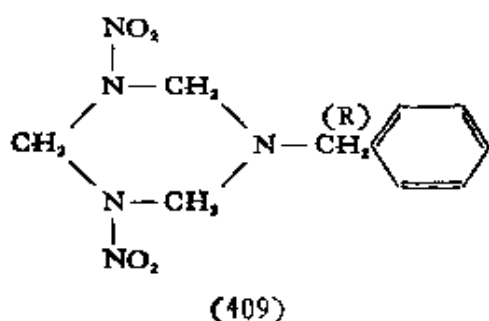
通常，亚甲基二硝胺可以在非水介质中进行曼尼希缩合反应。当其在乙酸乙酯溶液中与干燥的气态甲醛缩合，可以生成相应的二羟甲基化合物：



但再与甲胺的乙醇溶液反应时,并不能得到正常的曼尼希碱.而是以硝酰胺的形式参加反应.得到化合物(408)^[417].

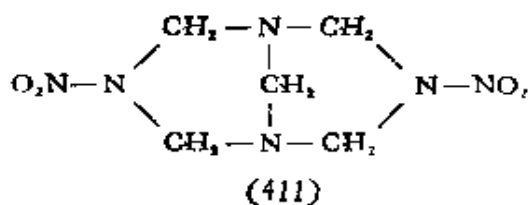


若与苄胺,甲醛反应,则得到两种不同结构化合物的混合物,其结构式为(409), (410):



(409)与(410)比例取决于反应条件.若反应介质是 H_2O ,则(409)含30%;而在非 H_2O 介质中反应,则(410)含量只有1—2%.

亚甲基二硝酸胺在水介质中与 CH_2O , NH_3 反应,当介质的 $\text{pH} = 5-6$ 时,生成3,7-二硝基-1,3,5,7-四氮杂-双环-[3.3.1]-壬烷:



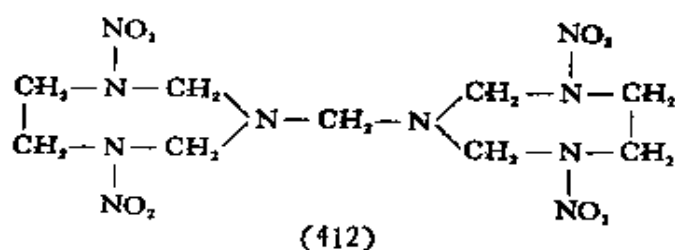
为了减缓亚甲基二硝酸胺的分解，应当降低反应温度^[415]，例如用正辛胺作胺组分，在 0℃ 进行反应可得到 57% 产率的 (409)。[R = 正辛基]

[实验 28]: 将 13.6 克(0.1 摩尔)亚甲基二硝酸胺溶在 200 毫升 36% CH₂O 中，温度保持在 0℃，在搅拌下于 20 分钟之内滴加 12.9 克(0.1 摩尔)正辛胺，当加入一滴胺时即有中间物沉淀。当物料加完后，于 0℃ 保持 30 分钟，过滤，水洗，干燥，得到 16.4 克(57%)粗产品。用环己烷重结晶，得到 12.5 克薄片状物质(409)(R = 正辛基)。熔点 80.5—81.5℃。

5-2-2 乙二硝酸胺的曼尼希反应

与亚甲基二硝酸胺相比，乙二硝酸胺则要稳定得多。在碱溶液中生成稳定的盐，在中性或酸性溶液中，只有在加热下才迅速分解，其分解产物为 N₂O、乙二醇和乙醛^[419]。在恒定浓度的酸中，其分解按一级动力学规律进行，活化能大约为 28000 卡/摩尔。

乙二硝酸胺与 CH₂O、NH₃ 反应可制备双环硝酸胺即 3, 3'-亚甲基-重-[1, 5-二硝基-1, 3, 5-三氮杂-环庚烷]^[418]:

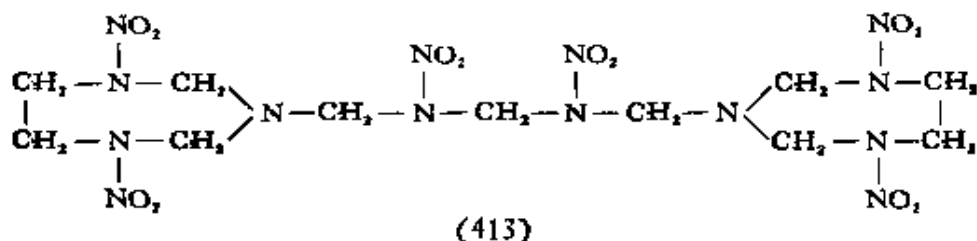


[实验 29]: 0.6 摩尔乙二硝酸胺溶在 100 毫升的丙酮中与 4.8 克分子甲醛水溶液及 2.4 克分子浓氨水反应，得到白色固体 101 克，过滤，水洗，干燥。

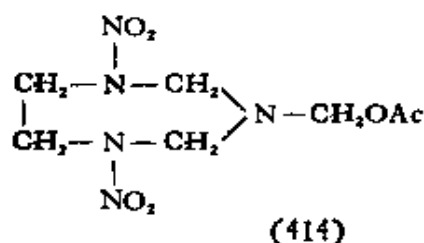
将 4 克样品用热丙酮提取，向浓缩的提取液中加入石油

醚，析出针状结晶。熔点 193~195℃(分解)。产量 2.97 克，产率 63%。

丙酮不溶物经鉴定为化合物(413)。熔点 205—207℃(分解)。

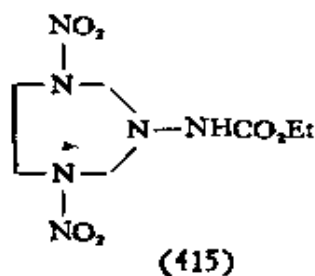


当化合物(412)用热醋酸-醋酐混合物酰化，可制备 3- ACOCH_2 -1, 5-二硝基-1, 3, 5-三氮杂环庚烷(414)。

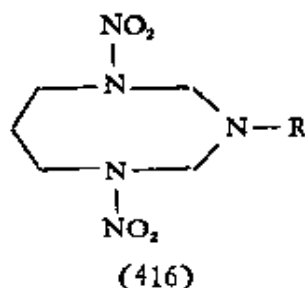


(414) 与 CH_3OH , NaCN , NaN_3 , HCl , $(\text{CH}_3 - \overset{\text{O}}{\parallel} \text{C} - \text{Cl})$ 等反应得到相应的 CH_3 —, — CN , — N_3 , Cl 化合物。(414) 可以作为一个反应中间体而与一系列伯硝胺缩合, 生成(413)的同系物。(413)和(414)在硝酸或亚硝酸的作用下, 可以制备相应的硝基或亚硝基产物。

乙二硝胺与胍的衍生物在邻苯二甲酸钾催化下反应, 亦可制得七元环化合物^[420]。



三亚甲基或四亚甲基二硝胺与 CH_2O 及伯胺或 NH 反应, 得到八元环或更大的环状化合物 (416)^[421]。



乙二硝胺与一元伯胺或 α, ω -二胺进行曼尼希反应, 其反应介质的最佳 pH 值与胺的碱性有关, 通常胺的碱性越强, 要求介质的 pH 值越大, 但胺的碱性强弱并不影响反应进行的方向

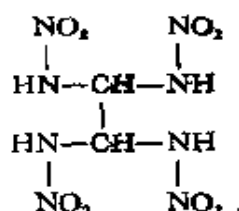
表 42 乙二硝胺曼尼希反应中伯胺 pK_b 值与最佳 pH 值的关系

伯胺	pK_b	需要介质 pH 值
CH_3NH_2	3.36	6.75
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$	3.33	6.25
$\text{C}_4\text{H}_9\text{NH}_2$	3.39	6.20
$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	4.56	6.18
$(\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$	3.29, 4.07	5.12
$(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$	3.27, 4.83	6.17
$(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$	3.28, 4.51	6.10
$(\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$	3.25, 4.49	6.10
$(\text{CH}_2\text{N}(\text{NO}_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$	6.15, 7.06	4.18
$(\text{NO}_2)_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$	6.33, 7.28	4.06
	9.42	3.95

向及产物的结构^[422,423]。

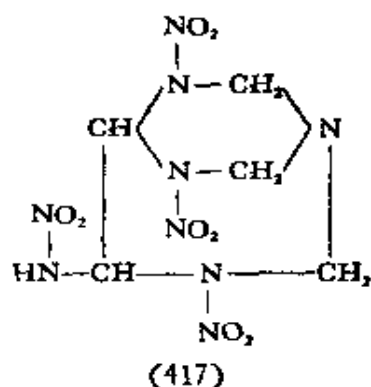
5-2-3 四硝氨基乙烷的曼尼希反应^[424]

四硝氨基乙烷的结构式为:



是我国于 1966 年合成的一种新型炸药中间体。它是由四硝基甘脲水解而成的。

该化合物在同一分子中含有四个活泼氢，都能作为曼尼希反应的酸组份，与乌洛托品反应，得到化合物 (417)：



[实验 30]： 四硝氨基乙烷的制备及性质：

9 克四硝基甘脲溶于 15 克 NaHCO_3 的 300 毫升水溶液中，加料温度 $0-5^\circ\text{C}$ ，搅拌 70 分钟后，将滤液过滤，以除去杂质，然后向水溶液中加入 21 克 $\text{Ba}(\text{OH})_2$ 的醋酸溶液（由 35 毫升醋酸及 35 毫升水配成），使反应液的 $\text{pH} = 4-5$ ，这时立即析出白色钡盐沉淀。所得产物过滤，水洗 5-6 次，然后用 H_2SO_4 酸化，用乙醚提取，乙醚溶液经干燥，挥发，得到四硝氨基乙烷，熔点 167°C （爆炸分解）。

元素分析:	计算值%	C 8.89	H 2.22	N 41.50
	实测值%	8.96	2.49	41.80
		9.03	2.40	41.19

若将其溶解在乙醚中加入吡啶, 则生成二吡啶盐的沉淀:

元素分析:	计算值%	C33.60	H3.74	N32.71
	实测值%	33.97	4.05	33.58
		33.87	3.78	33.68

四硝氨基乙烷是强酸性物质, 易溶于水, 醇, 丙酮, 乙酸乙酯等溶剂, 不溶于硝基苯, 卤代烷, 可以生成钠盐, 钾盐, 镁盐, 铵盐, 胍盐, 但后三种盐不稳定, 易于潮解和分解。

四硝氨基乙烷与乌洛托品的反应:

将乌洛托品溶于 10% 的 HCl 中, 然后在 10℃ 以下加入四硝氨基乙烷的钡盐, 搅拌 5 分钟后升温至 50℃, 先析出固体沉淀, 在搅拌过程又逐渐溶解。冷却, 析出沉淀, 过滤, 水洗, 干燥。

将所得之粗产品溶于丙酮, 过滤去不溶杂质, 向滤液中加入等体积的水, 使沉淀充分析出, 如此操作两次, 干燥。

将干品加热溶于 CH_3NO_2 中 (10—12 毫升/克), 向溶液中加入 2 倍体积的 1, 2-二氯乙烷, 在冰箱中静置, 产物呈结晶析出, 熔点 159℃ 分解。这样处理的样品经薄层色谱分析, 只有一个显色点。

该产物易溶于丙酮, 硝基甲烷, 甲醇等溶剂, 不溶于水, 二氯乙烷。

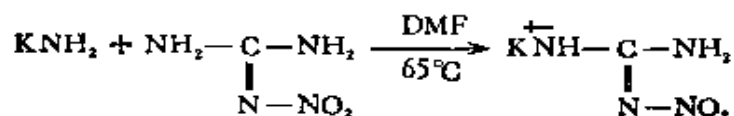
§ 5-3 在曼尼希反应中的“两性组分”

Benno Reichert 在其专著中曾经提到, 羟胺不仅可以作为

曼尼希反应的胺组分,亦可作为曼尼希反应的酸组分,具有此种特性的物质,我们将其定义为“两性组分”。“两性组分”是一类电中性的 NH 物质,它在曼尼希反应中的作用,主要决定于除醛外另一组分的特性。当另一组分是强碱性胺时,它起酸的作用,当另一组分是强酸时,则它又起胺的作用,这类物质除羟胺外,还有脲素及其衍生物,酰胺,硝基胍和胍的盐类。

5-3-1 硝基胍的曼尼希反应

硝基胍是典型的“两性物质”,它与强酸可成盐,例如将硝基胍溶于热盐酸或硝酸中,冷却可以得到盐酸盐或硝酸盐结晶。此盐极不稳定,在过滤,洗涤过程中即可失酸,由此看来,硝基胍具有极弱的碱性,其解离常数(40.2℃)的计算值为 2.1×10^{-14} 。但在另外条件下,硝基胍又表现为酸性,它与强碱可成盐^[425],当硝基胍与 KNH_2 作用,生成硝基胍的单钾盐:

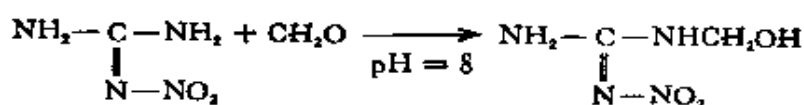


产率 23%, 熔点 155.5—156℃

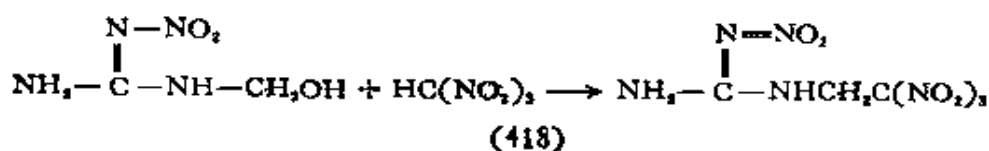
这说明硝基胍又具有一定的酸性。

根据硝基胍的这一特性,人们曾经成功地实现了硝基胍与甲醛及硝仿的曼尼希反应^[426],反应分两步进行:

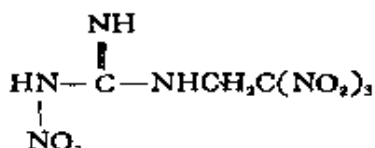
第一步:



第二步:



从反应产物的红外光谱具有明显的 NH_2 吸收峰和核磁图谱认为是一分子内盐结构分析, 我们认为上式所称之结构是比较合理的, 而下列结构则是不合理的。

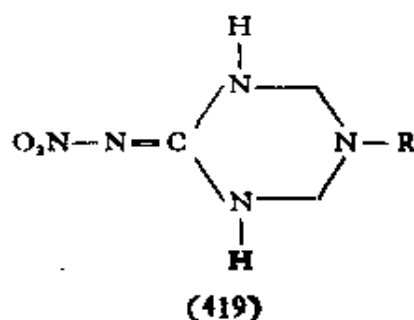


[实验 31]: 2, 2, 2-三硝基乙基硝基胍的制备:

(1) 5.2 克硝基胍悬浮在 45 毫升水中, 加入 41 克 37% 甲醛水溶液和 0.1 克 NaHCO_3 迅速加热至微沸, 待硝基胍全溶后, 立即冷却 (加热时间过长会导致聚合物的生成), 析出结晶, 过滤得 4.8 克 N-羟甲基硝基胍, 熔点 $216-217^\circ\text{C}$ 。

(2) 4.0 克 N-羟甲基硝基胍悬浮于 45 毫升 95% 乙醇中, 加入 4.5 克硝仿, 混合物加热回流 4 小时, 然后冷却至室温, 将固体沉淀滤去, 滤液减压蒸馏至 30 毫升, 用 40 毫升水稀释, 析出固体结晶, 加热至 80°C , 使之全溶, 再冷却结晶, 所得产物可再用 15 毫升乙醇重结晶, 得纯产物 2.1 克, 熔点 $165-167^\circ\text{C}$ 。此物是一种烈性炸药, 爆速 8500 米/秒 ($\rho = 1.76$)。

在现今发表的大量关于硝基胍反应的文献中, 尚未见到关于用硝基胍作酸组分的曼尼希反应成功的例子。实践证明, 硝基胍是可以作为酸组分的, 用硝基胍作酸组分合成了具有对称结构的氮杂环化合物, 其通式为:

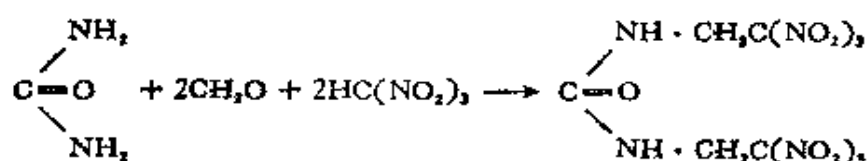


这就证明了硝基胍是对称之二胺结构的合理概念。

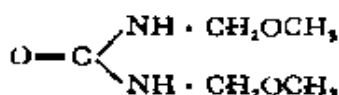
但是当硝基胍的 $-NH_2$ 上一个氢原子被苄基, $-CH_2-$, $-NH_2$, 2, 2, 2-三硝基乙基等基团取代后就不发生类似的反应了。

5-3-2 尿素及其衍生物的曼尼希反应

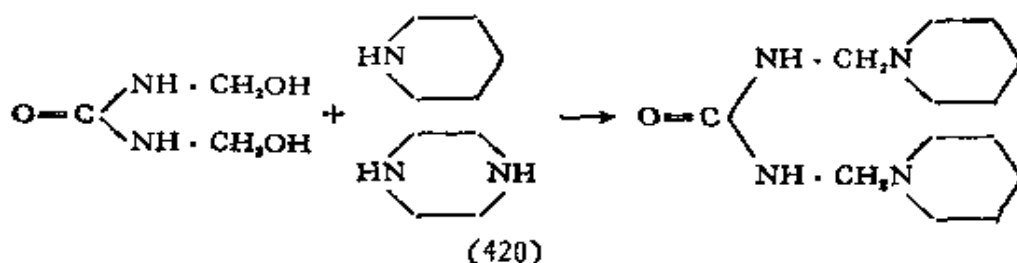
尿素具有类似于硝基胍的特性, 它的碱性比硝基胍要强, 能生成稳定的单硝酸盐, 因此它与 CH_2O 及硝仿的曼尼希反应生成 NN' -重- β, β, β -三硝基乙基脲:



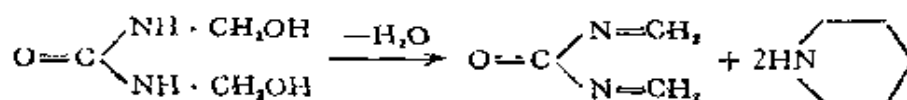
尿素亦可作为酸组分, 例如, 二羟甲基脲及二甲氧基脲与哌啶的反应^[427]:

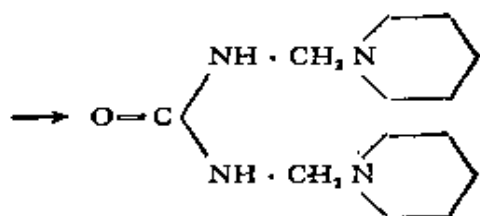


或

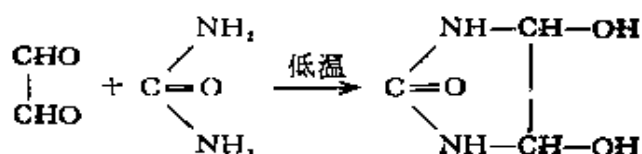


在反应介质中, 若加入 KCN, 随着反应的进行 KCN 逐渐消失, 但是存在胺的情况下, 则完全抑制了 KCN 的消耗, 这就表明此反应经历 Schiff 碱阶段。

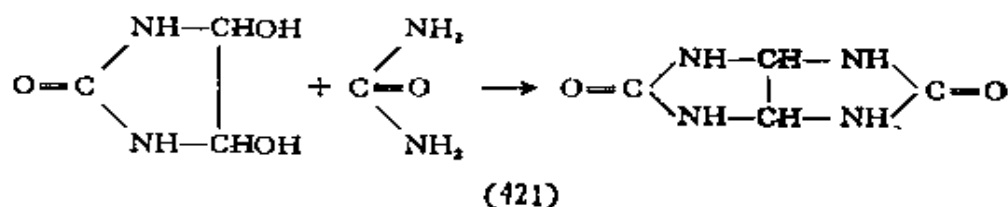




在尿素与乙二醛的反应中，最典型地表现出尿素的两性特征，其反应的第一步是醛胺缩合：

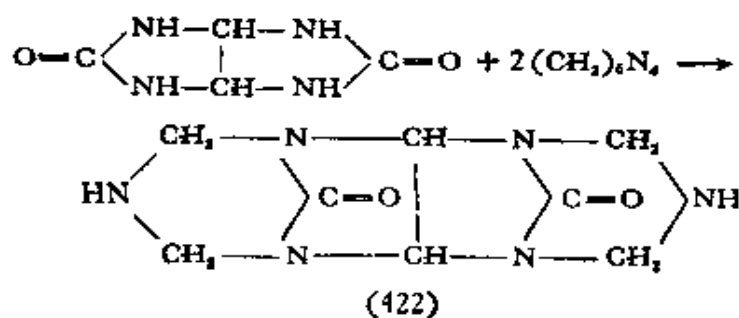


这时，脲是作为胺组份的，而反应的第二步是尿素与脲二醇反应生成曼尼希碱：(421)



如果将反应温度提高，则其反应中间体可以不必分离出来，立即与另一摩尔尿素进行反应而成环。但无论如何它是经历着这一中间过程的。

特别有意思的是，所得的甘脲(421)上的四个氢原子又能作为活泼氢进一步与乌洛托品反应，生成文献中没有记载过的复杂稠环化合物^[428]：



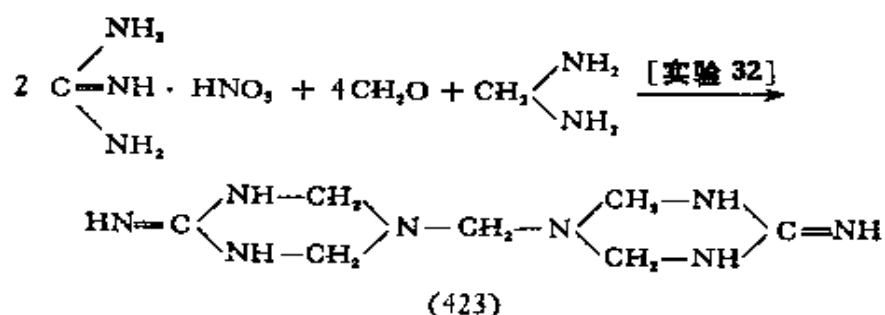
并能制备其相应的N-R衍生物,如: N-NO, N-NO₂衍生物。

如果我们用胍不是与碱性较强的氨的衍生物反应而是与硝仿反应,则胍又可起胺组分的作用。

5-3-3 胍的曼尼希反应

胍本身是强碱性物质,它作为曼尼希反应碱组分是可以理解的,但人们并未对它进行过详细研究,由于它过于活泼,特别容易与醛类缩合,生成胍醛树脂。胍与CH₂O及杂环化合物的曼尼希反应见文献^[448]。另外一例2,2-二硝基乙基胍是曼尼希碱类型的物质,但不是直接通过曼尼希反应,而是通过三硝基乙烷与胍直接作用而生成的。

胍作为酸组分而成功地实现了曼尼希反应则是令人惊奇的。例如:



值得强调的是胍作为曼尼希反应的酸组分必须是以盐的形式参加反应,而不是胍的游离态。由于质子对胍上亚胺基的进攻而改变了整个分子电子云的分布,使两个氨基上形成反应中心,因而易于接受N-羟甲基胺的进攻。

[实验 32]: 重-(4-亚胺-六氢化三嗪)甲烷的制备^[429]:

122 克硝酸胍与 180 克 37% 甲醛的混合物用冰浴冷却,向其中加入 25 克二氨基甲烷,混合物在 50℃ 加热,然后用冰冷却,得到 40 克重-(4-亚胺-六氢化三嗪)甲烷。熔点 210—

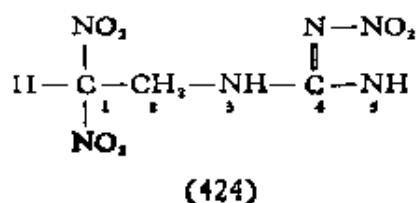
212℃,此化合物是一种抗病毒药物。

§ 5-4 在曼尼希反应中的“多功能组分”

前面我们所讨论的曼尼希反应都是三组分的不对称缩合反应, 如果在一个分子中同时含有起曼尼希反应两种组分作用的基团, 或在一个分子中同时具有两种不同类型的酸性氢原子(C—H, N—H, O—H), 此类化合物我们统称为“多功能组分”。

5-4-1 多功能酸组分

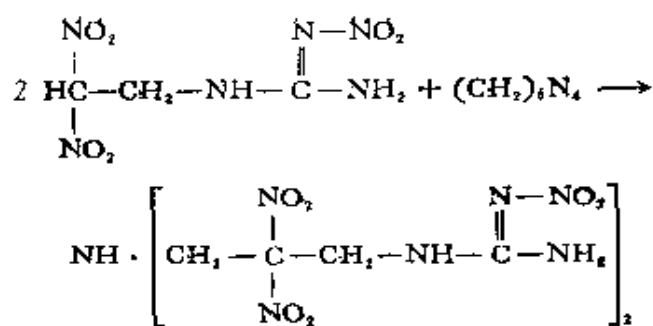
1976年, 我们研究小组合成出了一种新型炸药中间体^[430]: 2, 2-二硝基乙基硝基胍:



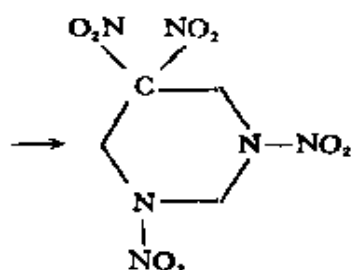
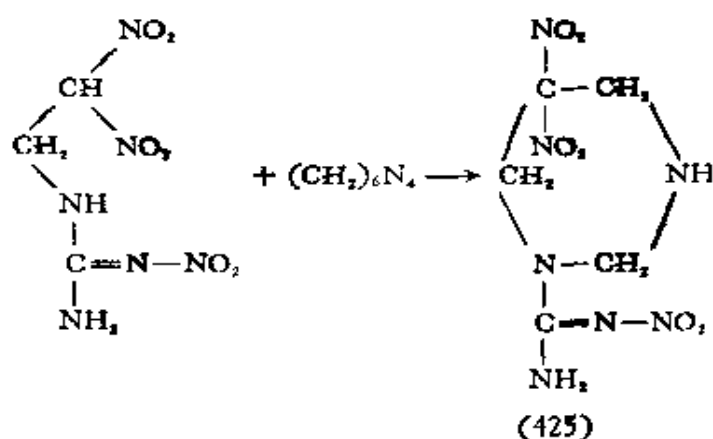
它包含着三种不同类型的 H, 即 $\begin{array}{c} \text{NO}_2 \\ | \\ \text{—C—H} \\ | \\ \text{NO}_2 \end{array}$, N—H , $\text{—N} \begin{array}{l} \text{H} \\ \text{H} \end{array}$,

因此它在曼尼希反应中既可作 C—H 酸组份, 又可作 N—H 酸组分, 其中所含的三种不同类型的酸性 H, 在曼尼希反应中所表现的特性是否相同? 与乌洛托品将会发生何种反应? 是对称性缩合还是非对称性缩合? 这是我们所关心的问题。

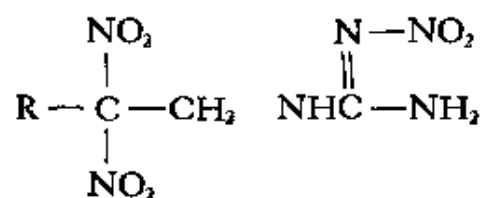
在 2, 2-二硝基乙基硝基胍中, 由于硝基的诱导效应 H—①, H—③, H—⑤ 的酸性的递降次序应当是 H—① > H—③ > H—⑤, 因此发生对称性缩合的可能性最大, 即:



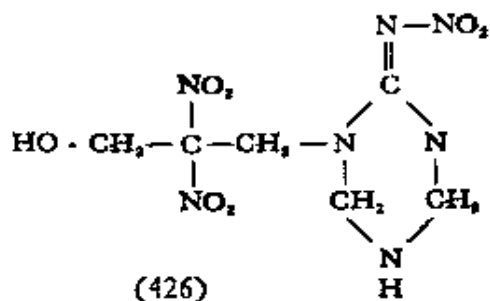
但实验结果却是H—①与H—③与乌洛托品反应生成了环状化合物(425):



为了进一步考察H—⑤之反应性能,我们将H—①进行取代,发现取代基对其反应性起着决定性的影响。

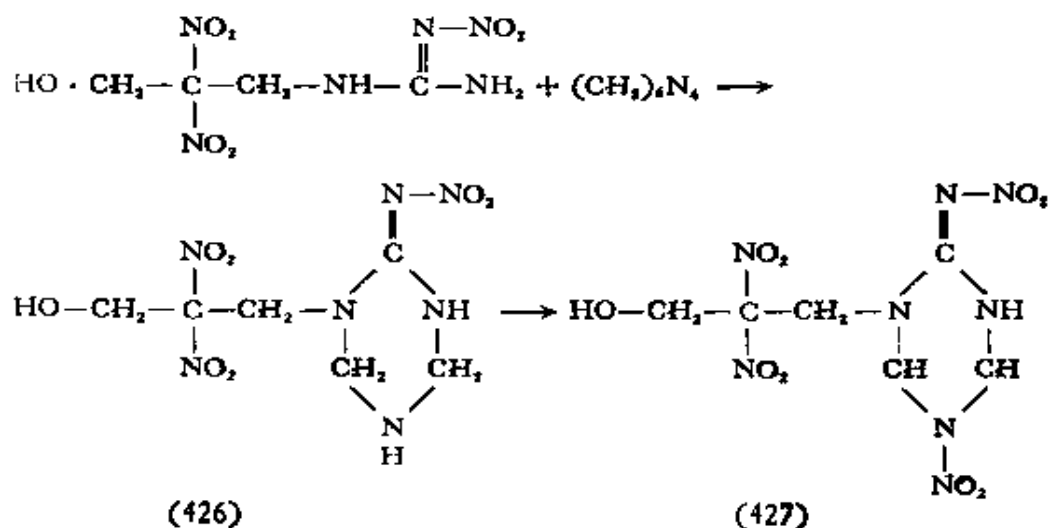


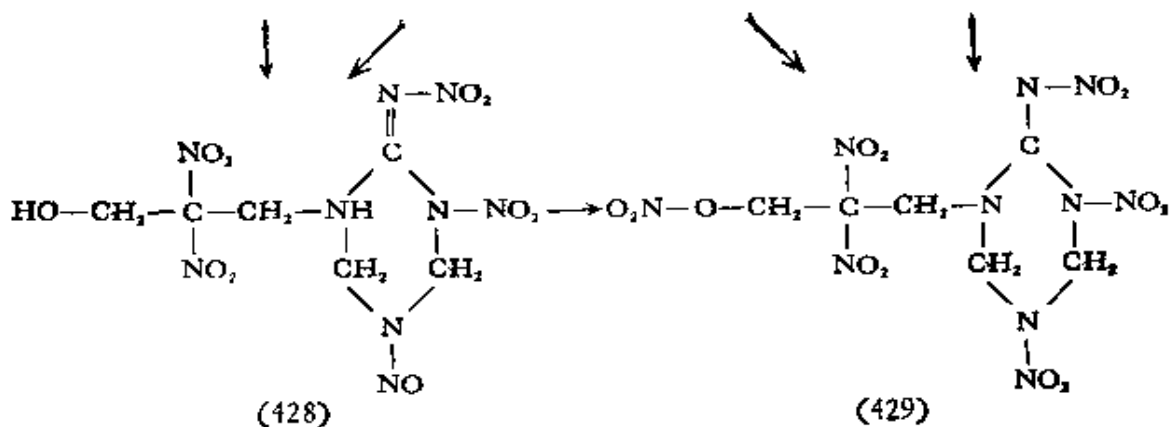
序号	R(取代基)	反应产物
(1)	Br	原料回收
(2)	NO ₂	原料回收
(3)	HO·CH ₂ -	



(4) O₂N-O·CH₂- 原料回收

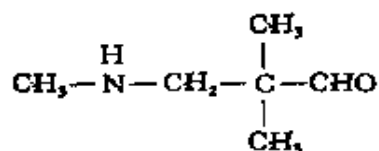
由上表看出,当R基为HO·CH₂时,所得的衍生物能够很好地与乌洛托品反应,生成另一个六元环化合物,反应图示如下:





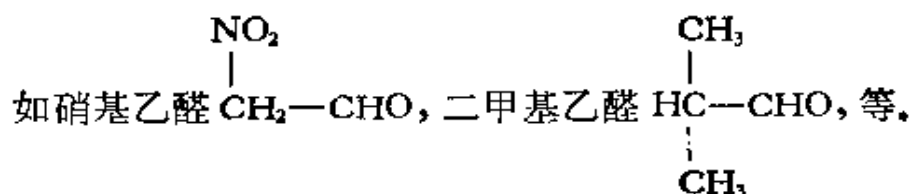
5-4-2 含醛基及胺基的多功能组分

此类化合物文献中见到的例子不多,如前面提到过的:



此化合物能够自身进行醛胺缩合。

5-4-3 含醛基及活性氢的多功能组分

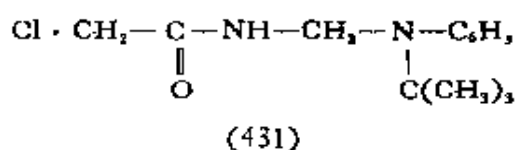
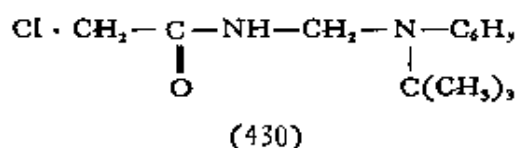


§ 5-5 酰胺作酸组分的曼尼希反应

5-5-1 概述

脂肪酰胺作曼尼希反应的碱组分已是众所周知的事实, 但用酰胺作曼尼希反应的酸组分, 成功的例子是不多的, 例如人们曾用一氯和二氯乙酰胺, 苯酚乙酰胺, 间-甲基苯甲酰胺

等与 CH_2O 及各种芳胺进行反应时, 皆未得到曼尼希碱, 只得到芳胺与 CH_2O 的缩合产物。由于酰胺是中性质物质, 因此在曼尼希反应中, 要求强碱作为碱组分, 当采用碱性最大的芳胺, N-叔丁基苯胺 ($\text{p}K_a = 7.1$) 作胺组分时, 成功地实现了曼尼希反应^[431], 得到曼尼希碱 (430), (431)。



如果用 N-氯甲基酰胺与 N-叔丁基苯胺反应, 得到同样的曼尼希碱。

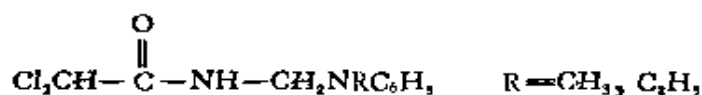
但是当用苯酚乙酰胺和间-甲基苯甲酰胺作酸组分, 反应皆未成功。由所得结果可以得出, 在用酰胺作酸组分时, 其相应的酸 $\text{p}K_a$ 值增加, 则酰胺的反应能力下降。

二氯乙酸	$\text{p}K_a$	1.25
一氯乙酸		2.85
苯酚乙酸		3.12
m-甲基苯甲酸		4.27

另一方面, 胺的碱性下降, 也不利于酰胺的曼尼希反应。如苯胺, 甲基苯胺和邻-甲基苯胺(其 $\text{p}K_a$ 值分别为 4.58, 4.85, 4.39), 就不能进行类似的反应。

[实验 33]: 0.94 克氯代乙酰胺, 0.8 毫升 37% 甲醛水溶液和 1.49 克 N-叔丁基苯胺, 在 5 毫升乙醇中于 50—60℃ 保持 1 小时, 过滤去未反应的原料, 母液用正庚烷提取, 产物熔点为 52—53℃, 产率 37%。

如果在酰胺的曼尼希反应中加入三乙胺 ($pK_a=10.87$), 使反应介质的 pH 保持在有利于进行氮甲基化反应的范围内 ($pH=8.5-9$), 则弱碱性的芳胺如甲基苯胺或乙基苯胺成功地与二氯乙酰胺进行了曼尼希反应^[432], 得到相应的曼尼希碱:

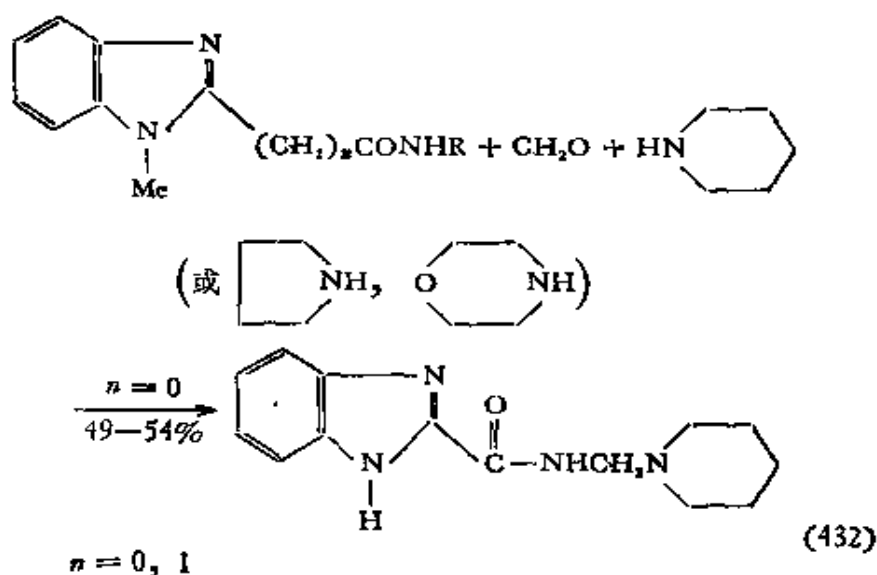


[实验 34]: 等当量的二氯乙酰胺, 甲醛和甲基苯胺(或乙基苯胺), 加入一定量的三乙胺后在乙醇中回流 3 小时。

如果在酰胺的羰基的 α -C 上用其他吸电子基团取代, 也

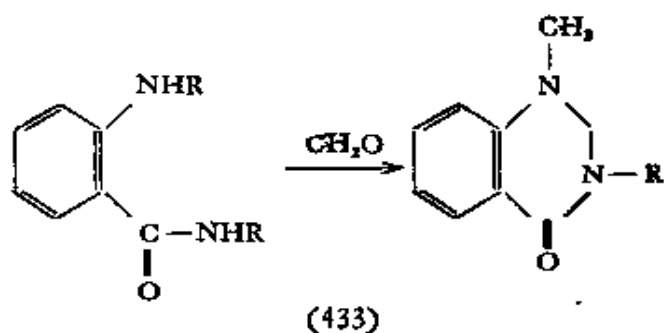
可使 $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$ 进一步活化:

芳香基取代^[433]:



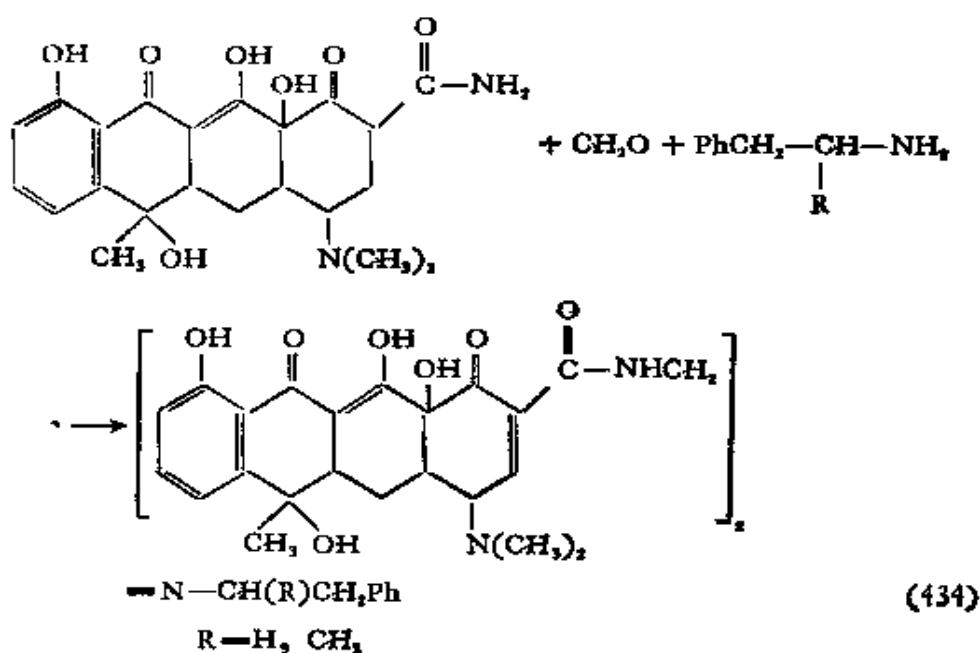
随着 n 的增加, 反应性下降。

如果在苯甲酰胺的邻位有一个氨基, 可进行分子内曼尼希反应, 生成双环化合物^[434,435]:

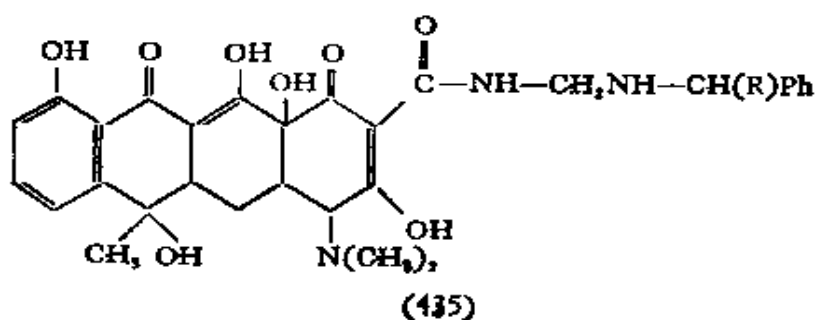


R = *o*-BrC₆H₄-, *p*-BrC₆H₄-, *p*-CH₃OC₆H₄CH₂C≡C-,
o-CH₃C₆H₄-, *m*-CH₃C₆H₄-, *p*-CH₃C₆H₄-,
 (CH₂)₂-NCH₂-CH₂-(CH₂)₂-N-(CH₂)₃-,

四环素衍生物, 已成功地实现了曼尼希反应^[436,437]:

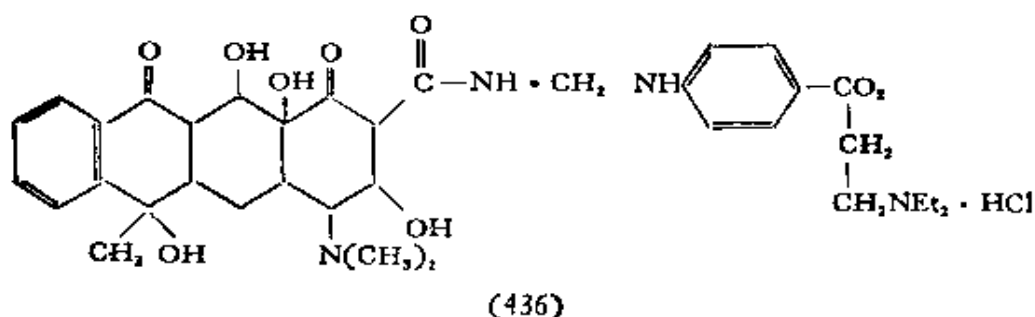


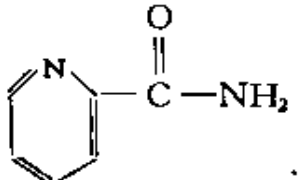
或



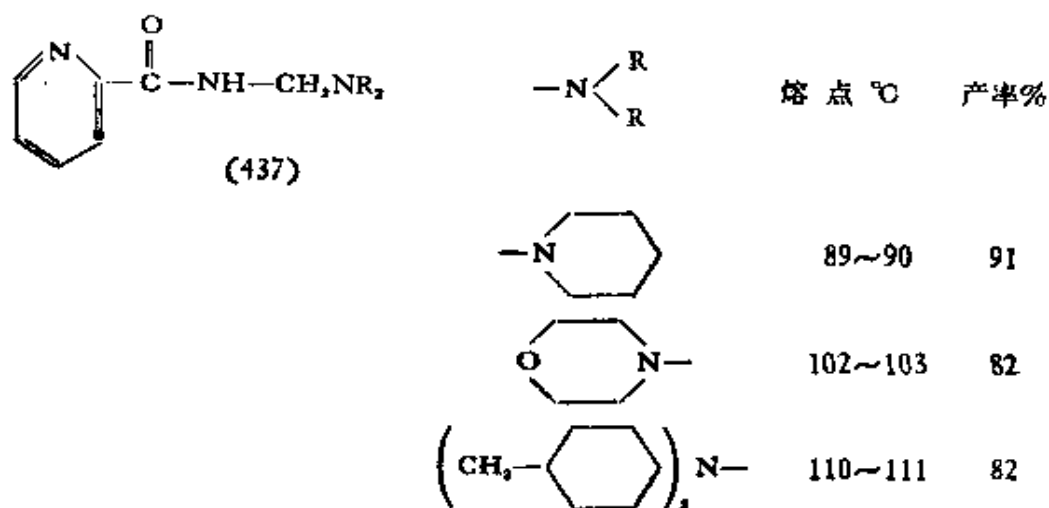
产率: (434) · HCl		91%
(435) · HCl	R = H	70%
(435) · HCl	R = CH ₃	83.8%



其他四环素衍生物还有^[436]:



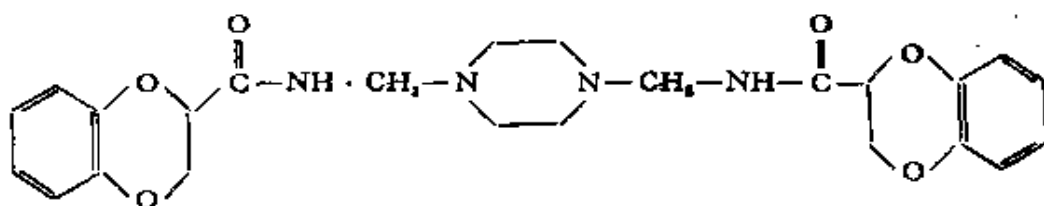
同样, 烟酰胺  亦能顺利地 进行曼尼希

反应^[439]。可按两种方式进行;其一将 0.05 摩尔尼古丁酰胺溶在 15 毫升甲醇中, 与 0.05 摩尔胺混合, 然后在冷却下慢慢用 0.05 摩尔 38% CH₂O 水溶液处理, 放置过夜 (5℃), 再回流 2—3 小时, 另一种方法是用 (CH₂O)_x (0.075 摩尔) 在乙醇中回流, 得到下列产物:



	N-	142~144	60
	N-	102~103	82
$(C_2H_5)_2N-$		142~144	60

2-酰胺基-1,4-苯并二氧六环与哌嗪反应可得到对称曼尼希碱^[440]：



熔点 104°C。反应中胺组分亦可用吗啉、哌啶、吡咯啉等。

近年来,由于三废治理的需要,城市废水及造纸厂废水的处理成了重要研究课题;人们迫切要求发展一种高效能絮凝剂。聚丙烯酰胺是普遍采用的絮凝剂,但它溶解度小,为了改善聚丙烯酰胺在水中的溶解度和分散性,成功地实现了以聚丙烯酰胺为酸组分的曼尼希反应,合成了既含疏水又含亲水基团的树脂。实践证明这种絮凝剂用来处理城市污水效果良好^[45,49]。

例如含 3.65% 固体悬浮物的城市活性污泥浆 150 毫升,用 1 毫升 1% 树脂处理,真空下(28 吋汞柱)1 分钟后可收集到 119 毫升清水,而一般排放标准规定为 20 毫升清水。用此种改进型的树脂处理的水仅含 45—22 ppm 悬浮固体,而未加此种絮凝剂时处理的废水固体含量为 180ppm。

聚丙烯酰胺曼尼希碱是用聚丙烯酰胺悬浮在二甲苯中^[441],加入少量水或用丙酮/水作反应介质,然后加入 $(CH_3)_2N-CH_2OH$,除了 CH_2O 之外也用了 $(CH_2O)_2$, $(CH_2O)_3$ 。所用的胺有哌啶,甲基氨基乙醇或吗啉等,所得

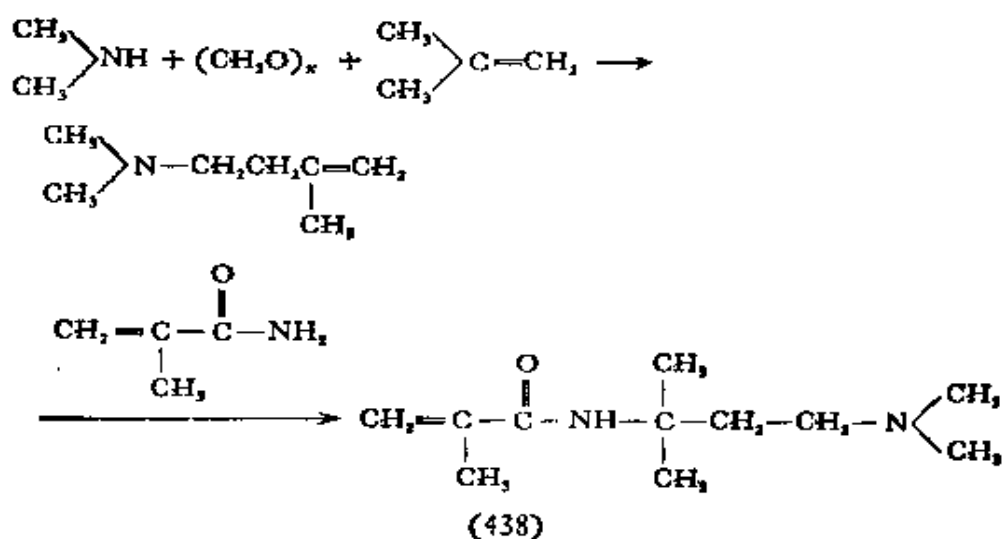
的聚合物可用共沸蒸馏法干燥。用此种方法所得的产物具有更好的水溶性和储存稳定性。因为在此条件下交联反应占优势^[442]。

也可以将含 10% H₂O 的聚丙烯酰胺 1000, 水 400, 37% CH₂O 114, 和 40% 二甲胺水溶液 221 克在一捏合机中, 于 35—40°C 反应 4 小时。

若向聚丙烯酰胺或丙烯酰胺-丙烯酸共聚物的浓水溶液中加入二元酸的金属盐或铵盐, 使溶解的高分子以极细的颗粒析出, 以降低溶液的粘度, 可提高曼尼希反应的效率^[45,443]。

也可用丙烯酰胺, N-(二甲胺甲基)-丙烯酰胺, 甲基丙烯酸甲酯三聚物(分子量为 60000)来代替单一的聚丙烯酰胺进行曼尼希反应制备高效絮凝剂^[444]。

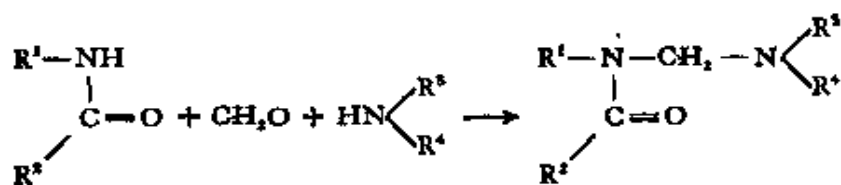
此外, N-(氨烷基)丙烯酰胺衍生物, 也可用来制备水溶性的阳离子型树脂, 其合成方法如下^[445]:



5-5-2 甲酰胺作酸组分

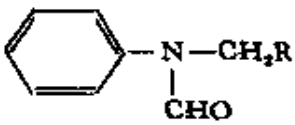
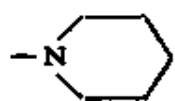

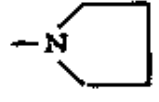
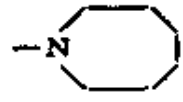
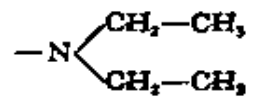
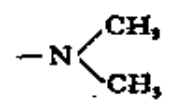
前面提到, N-单苯基烷基取代酰胺, 当烷基上无强吸电子基团时, 不能作酸组分进行曼尼希反应。但是后来的研究

指出苯甲酰胺及其同系物却能成功地直接引入到氮甲基化产物之中,反应进行得很顺利^[446,447]:

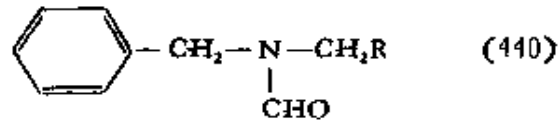



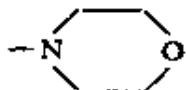
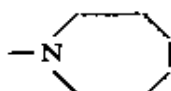
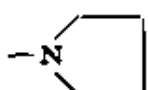
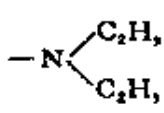
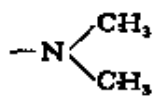
由甲酰胺衍生物所得的曼尼希碱性质见表 43。

表 43

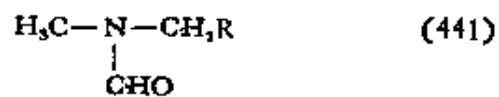
化合物通式:			
			
	(439)		
R	熔点, °C	沸点, °C (1 毫米汞柱)	熔点, °C (439 · CH ₃ , I)
	50—52	143—146	158—160
		133—136	75—77
		118—121	165—168
		147—150	149—151
		133—135	153—155
		123—125	156—160

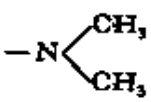
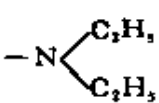
化合物通式:

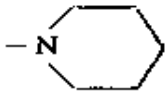
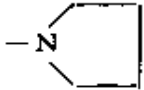
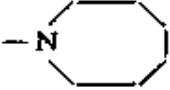
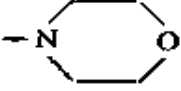


R	沸点, °C (1 毫米汞柱)
	158—160
	168—170
	165—167
	153—155
	123—125
	120—123

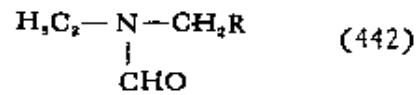
化合物通式:

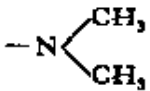
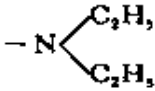
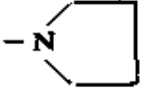
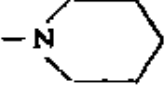




R	沸点, °C (1 毫米汞柱)	熔点, °C
	50—55	158—160
	75—79	105—107

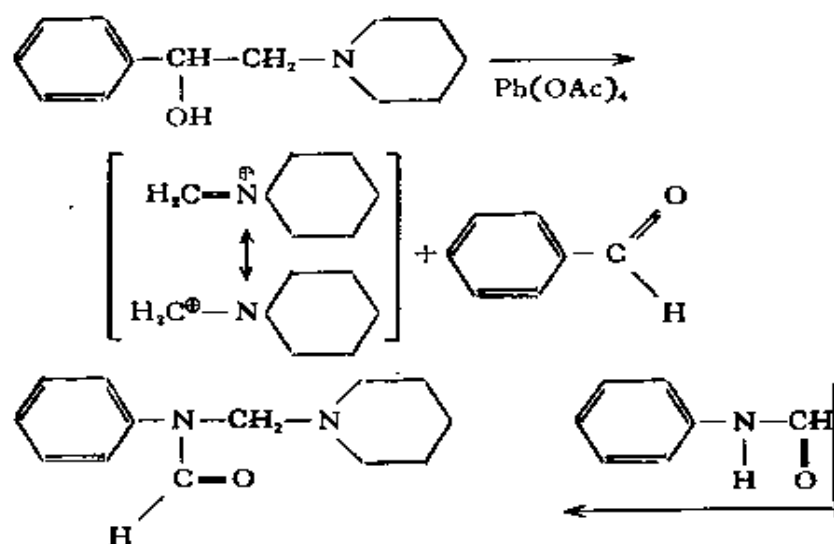
R	沸点, °C (1 毫米汞柱)	熔点, °C
	90—92	98—100
	80—82	115—117
	97—100	128—130
	100—105	95—97

化合物通式:

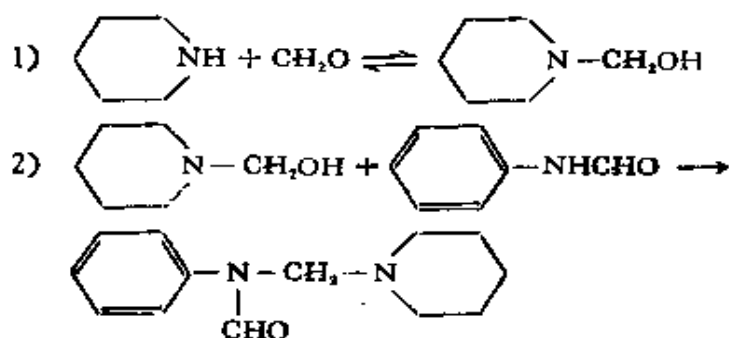


R	沸点, °C (1 毫米汞柱)	熔点, °C (442 · CH ₂ I)
	55—60	115—117
	75—80	粘稠液体
	85—90	90—92
	90—92	119—121
	115—120	115—117
	100—105	

为了证明甲酰胺作酸组分曼尼希反应机理，按 Roth 方法，用四乙酸铅断裂叔氨基醇，制取氮甲基化试剂，然后再与苯甲酰胺作用，所得的曼尼希碱与碘甲烷作用，得到相应的碘甲基化物，由此方法得到的曼尼希碱与直接合成法制得的曼尼希碱完全一致：



由此，可以得出，甲酰胺作酸组分的曼尼希反应机理，与其他酸组分的反应机理是完全一致的，即：

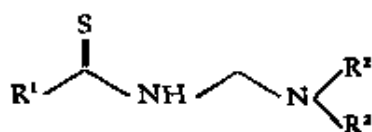
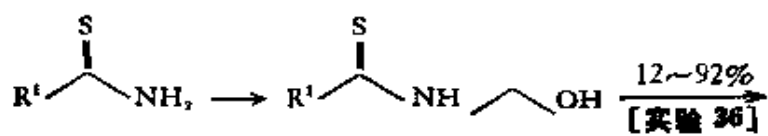


[实验 35]: 0.05 摩尔苯甲酰胺，0.055 摩尔仲胺和 0.066 摩尔 CH_2O (40% 水溶液)，强烈加热 30 分钟，然后加入 20 毫升苯，并蒸出水，再用旋转蒸发器真空下蒸去残留的苯，留下的残渣用真空蒸馏进行纯化。再用乙醚重结晶。

0.01 摩尔曼尼希碱加到 0.03 摩尔碘甲烷中, 室温放置 5 小时, 蒸出多余的碘甲烷后, 残留物用绝对乙醇多次重结晶, 即得纯品。

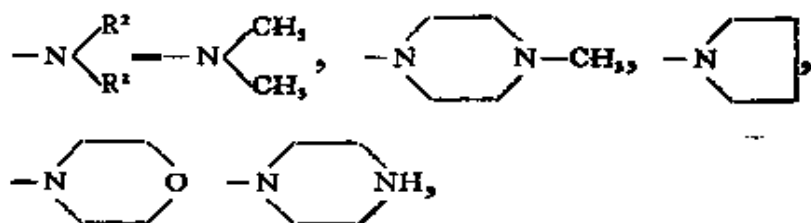
5-5-3 硫酰胺的氮甲基化反应

硫脲及硫酰胺的氮甲基化给出(443)型的曼尼希碱^[448]:



(443)

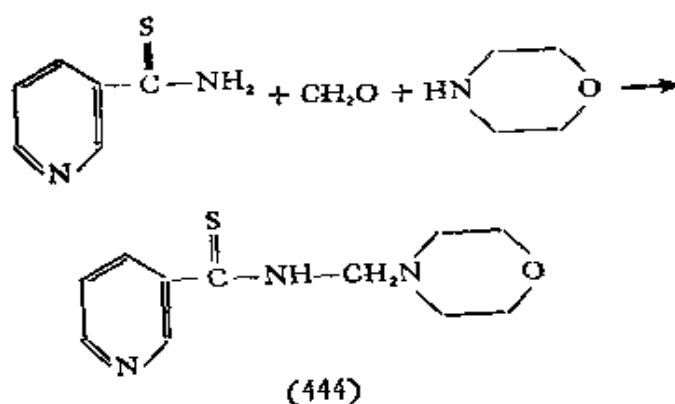
$\text{R}^1 = \text{NH}_2, \text{CH}_3, \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5, \text{C}_6\text{H}_5,$



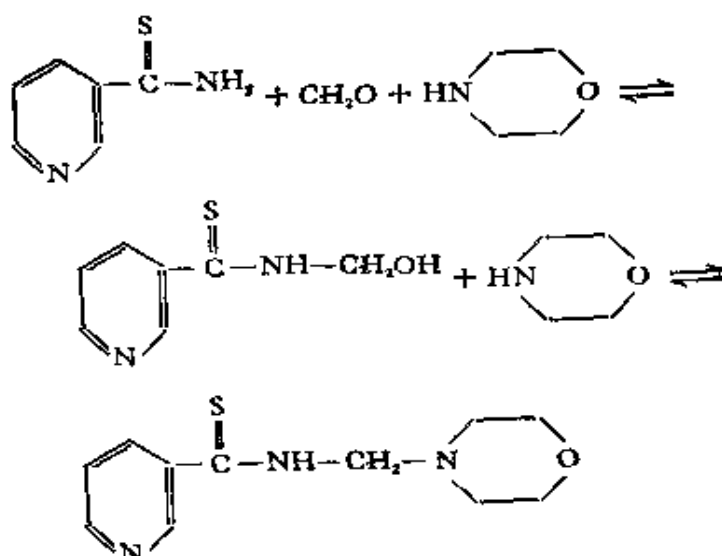
用硫酰胺, 甲醛, 胺三组分直接反应, 或用中间体羟甲基硫酰胺与胺反应, 皆能得到满意的结果。

[实验 36]: 搅拌下将甲醛水溶液滴加至硫酰胺热的水溶液中, 混合物在蒸汽浴上加热 15 分钟, 得到高产率的中间体, 将胺加至该中间体的甲醇溶液中, 混合物在蒸汽浴上加热 10 分钟。亦可直接用硫酰胺、甲醛和胺在甲醇中反应^[449]。

用薄层色谱法研究了 3-硫酰胺基吡啶与吗啉的曼尼希反应混合物及其产物^[450], 得出唯一的反应产物是 N-取代的硫酰胺:

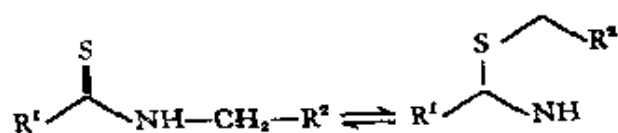


硫酰胺的曼尼希反应所经历的中间过程与加料方式有关，在反应混合物中，曼尼希碱，N-羟甲基硫酰胺和游离硫酰胺三者处于平衡状态：



2位,3位或4位硫酰胺基-吡啶与 CH_2O , Et_2NH 、氢化吡咯、哌啶、吗啉或哌嗪皆可在甲醇中进行氨甲基化^[451]。

硫酰胺曼尼希碱是否存在两种互变异构体即：

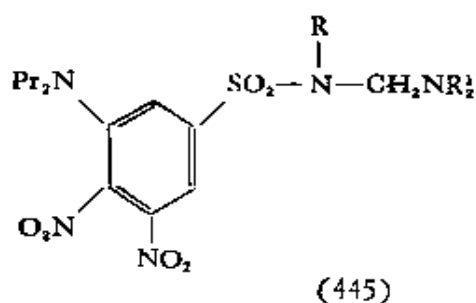


将所得产物的紫外光谱与一些模型化合物如 3-(N-甲

基-和 N, N'-二甲基磺酰胺基)吡啶的紫外光谱进行了比较, 得出, 产物是 N-亚甲基衍生物, 并不存在上述的互变异构现象^[452]。

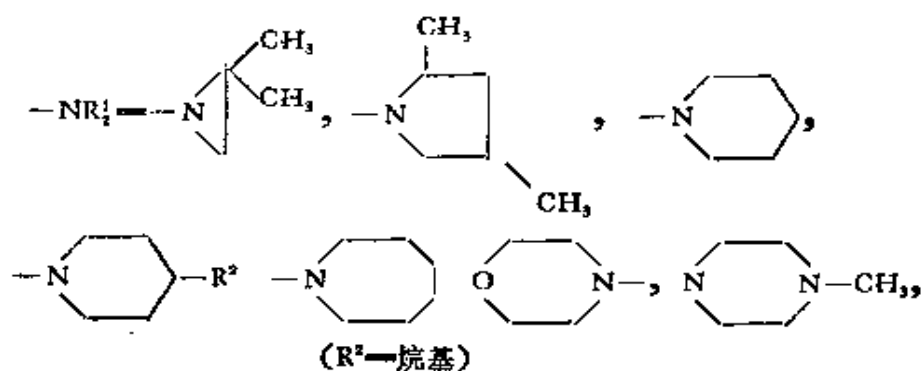
5-5-4 磺酰胺的氮甲基化反应

磺酰胺的曼尼希碱可作除草剂而受到重视。Beck James Richard 研究并评价了十二种此类化合物的急用除草活性^[54]。此类化合物的通式为:



R = H, CH₃,

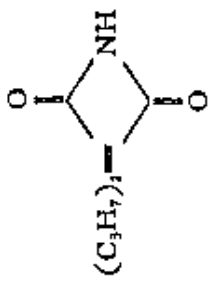

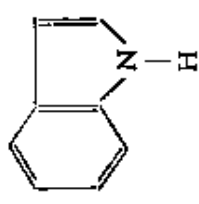
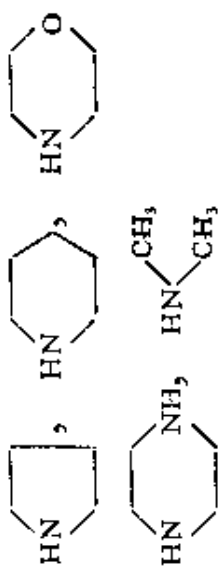
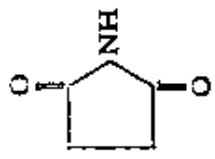
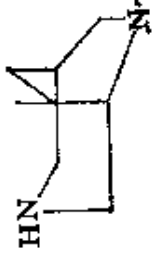
R¹ = C₂H₅,



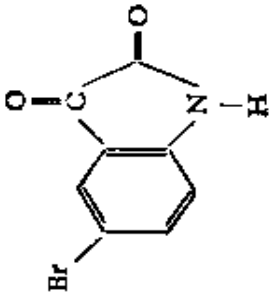
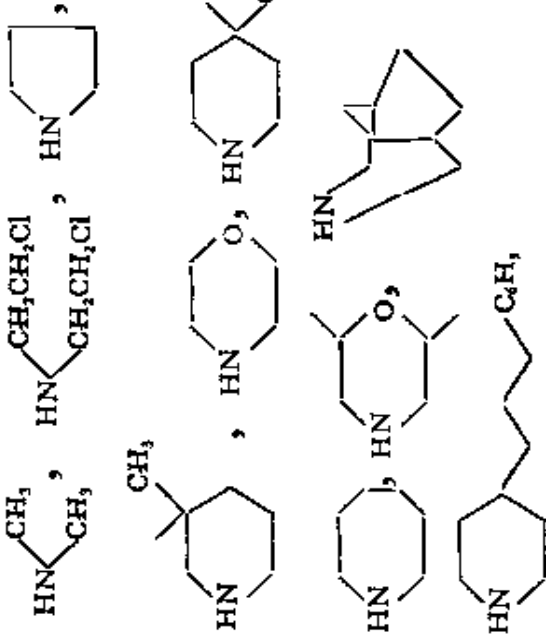
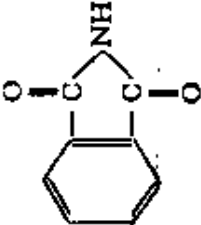
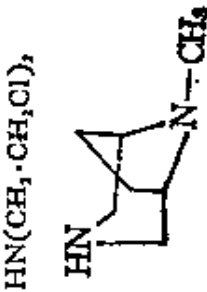
§ 5-6 N-杂环化合物的 N-氮甲基化反应

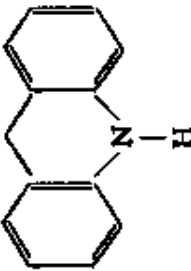
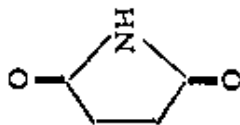
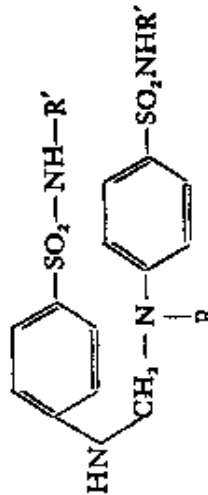
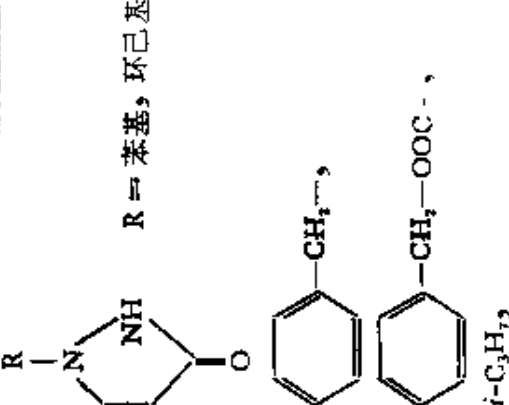
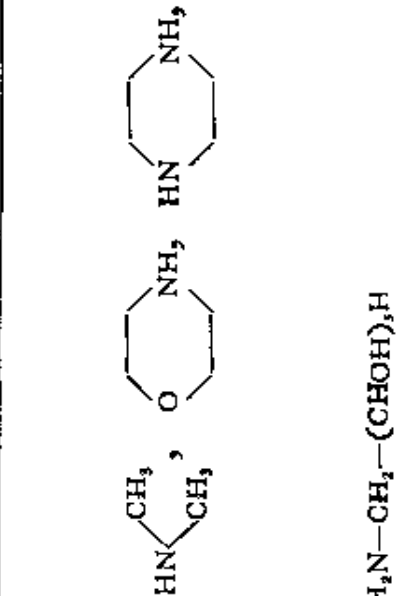
杂环化合物的 N-氮甲基化反应, 是曼尼希反应的重要组成部分, 研究得非常广泛, 已经发表的化合物品种繁多, 其中不少化合物具有医用价值。见表 44。

表 44 杂环化合物的 N-甲基化反应

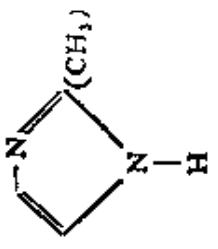
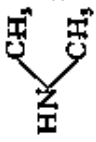
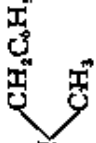




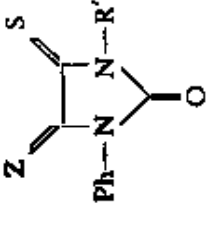

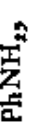


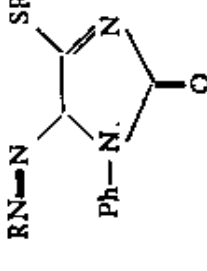
化合物 序号	杂环化合物	胺	产率, %	文 献
(446)	 <p>(C₃H₇)₂N-1,2,4-diazepan-3-one</p>		90	453
(447)			12—79	454—457
(448)		 <p>HN(CH₃), HN(CH₃·CH₂Cl)₂, O—HO—C₆H₄NH₂, m—OHC₆H₄NH₂, P—NO₂C₆H₄NH₂, β-萘胺</p>	4.5—43	453 459

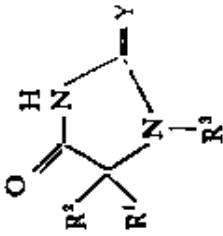
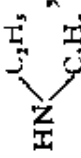
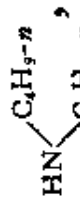
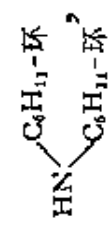
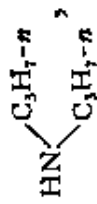
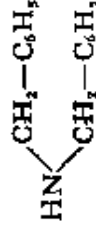
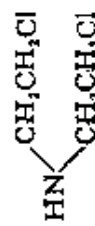
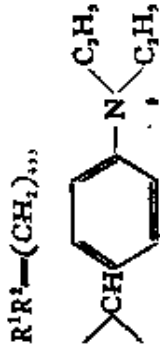


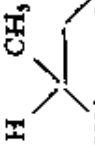


续表 44

化合物 序号	杂环化合物	胺	产率, %	文献
(449)			37-86	457-460 33
(450)				453 460


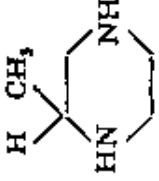
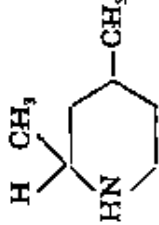
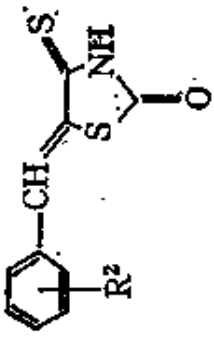
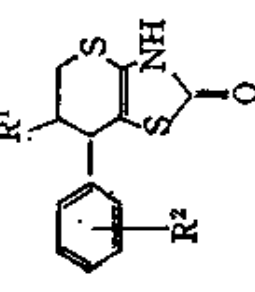

(451)		$\text{HN}(\text{CH}_3, \text{CH}_2\text{Cl})_2$	42	459
(452)		 <p>R = H R' = 2-噻唑</p>	81	461
(453)	 <p>R = 苯基, 环己基</p>	 <p>$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-(\text{CHOH})_2\text{H}$</p>		462

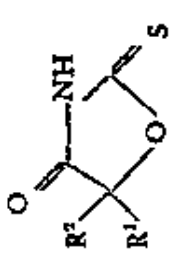

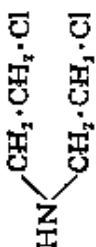
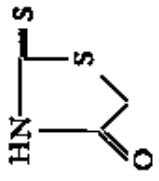
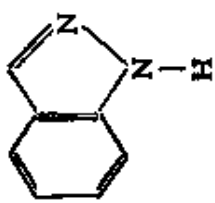
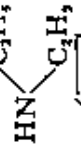
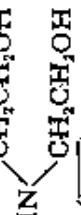
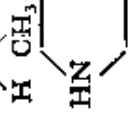


续表 44

化合物 序号	杂环化合物	胺	产率, %	文献
(454)		<p>  ,  ,  ,  </p> <p>  ,  </p>	70—90	463
(455)	 <p>$R' = H, Z = H,$</p>	<p>  ,  ,  ,  </p>		464
(456)		<p>同 上</p>		464

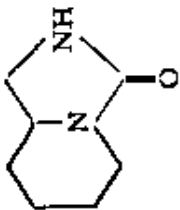
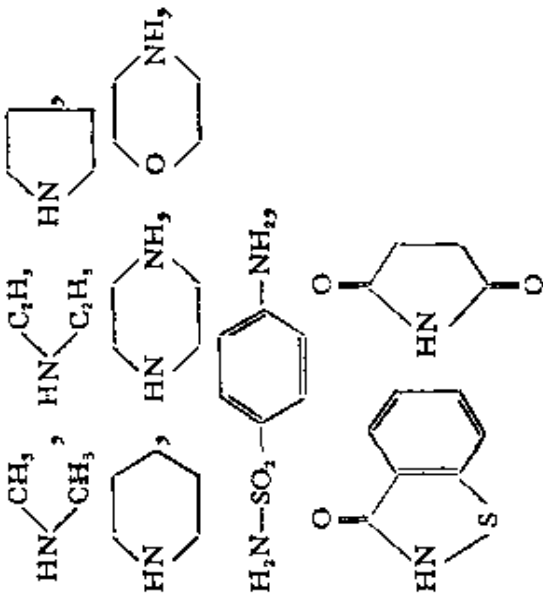
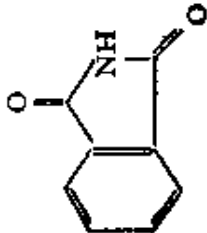

<p>(457)</p>  <p>Y = O R¹ = H, CH₃, C₆H₅, R² = H, CH₃, C₆H₅, <i>i</i>-C₃H₇, C₆H₅, -CH=CH-C₆H₅,</p>		  	  	<p>60—90</p> <p>465</p>
<p>或</p>  <p>R¹R² = (CH₂)₃, R³ = H, CH₃, CO-CH₃,</p>		    		<p>468</p>

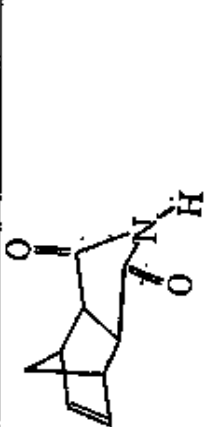

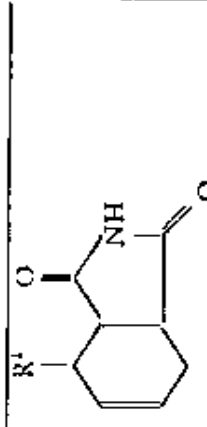
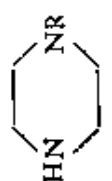
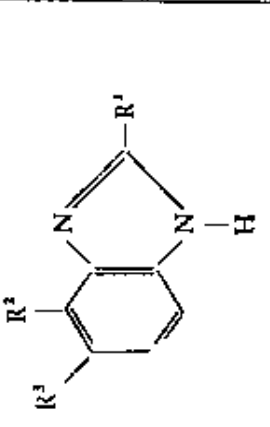
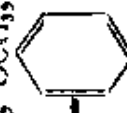

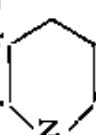
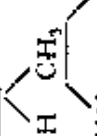

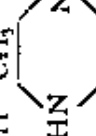
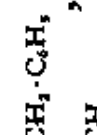
续表 44

化合物 序号	杂环化合物	胺	产率, %	文献
	<p>Y = S</p> <p>R¹ = R² = H, C₆H₅,</p> <p>或 R¹, R² =</p>  <p>R³ = H</p>	<p>HN(CH₂CH₂)₂·Cl</p> <p>HN(CH₂CH₂)₂·Cl</p> <p>H CH₃</p>  <p>H CH₃</p> 	60—80	466 468
(458)				
				469

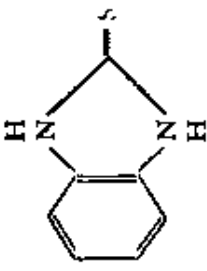
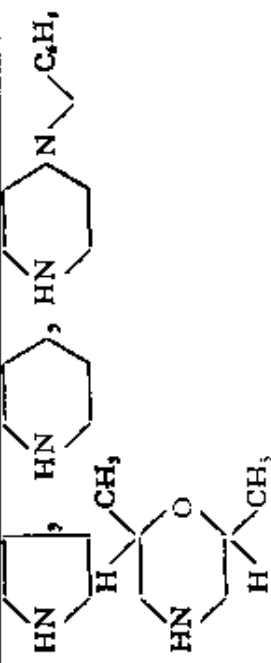
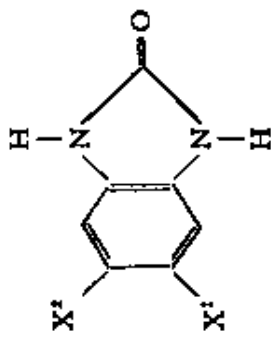
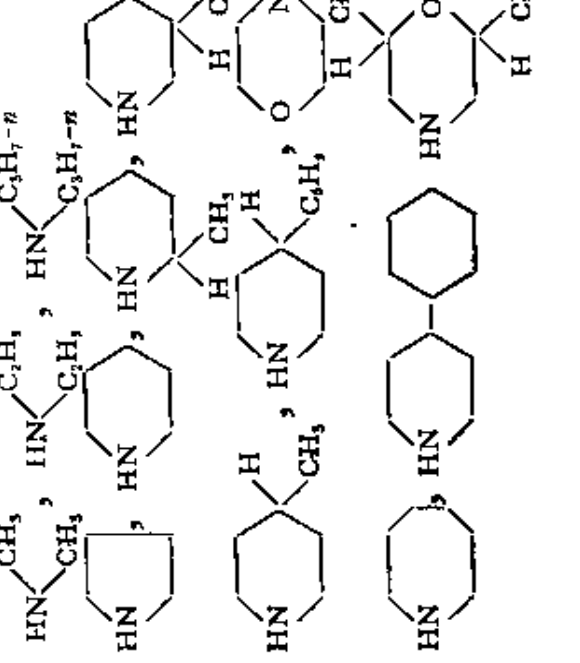
(459)	 <p>R^2, R^1</p> <p>$R^1, R^2 = H, H;$</p> 	<p style="text-align: center;">  $HN(CH_2)_2CH_2 \cdot Cl$ $HN(CH_2)_2CH_2 \cdot Cl$ </p>	56-82	466
(460)				
(461)		<p style="text-align: center;">  $HN(C_2H_5)_2$ </p> <p style="text-align: center;">  $HN(C_2H_5)CH_2CH_2OH$ </p> <p style="text-align: center;">  $HN(CH_3)(C_2H_5)_2$ </p> <p style="text-align: center;">  $HN(CH_3)_2$ </p> <p style="text-align: center;">  $HN(CH_3)(CH_3)$ </p>	50-80	470-471

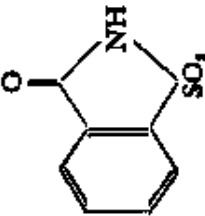
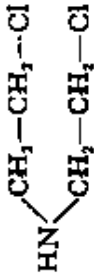

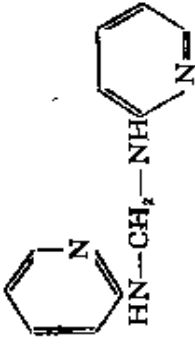
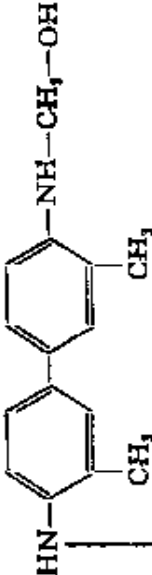
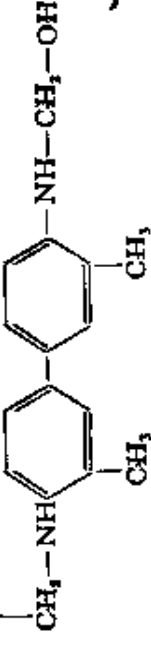
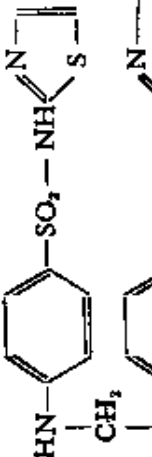
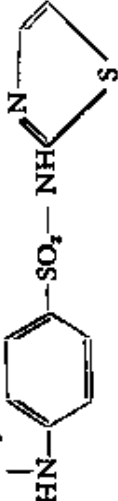
续表 44

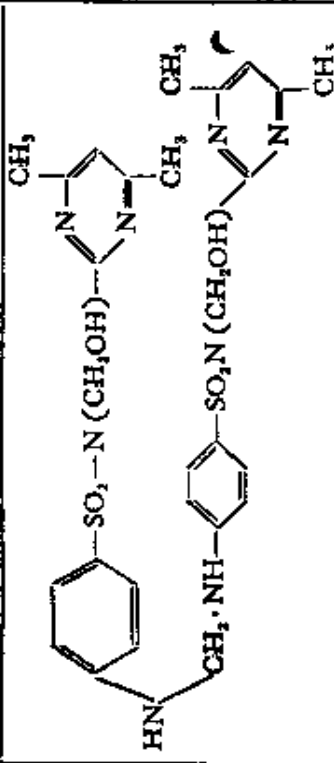
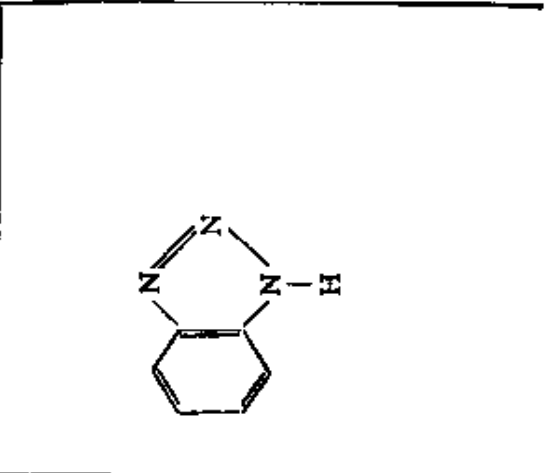
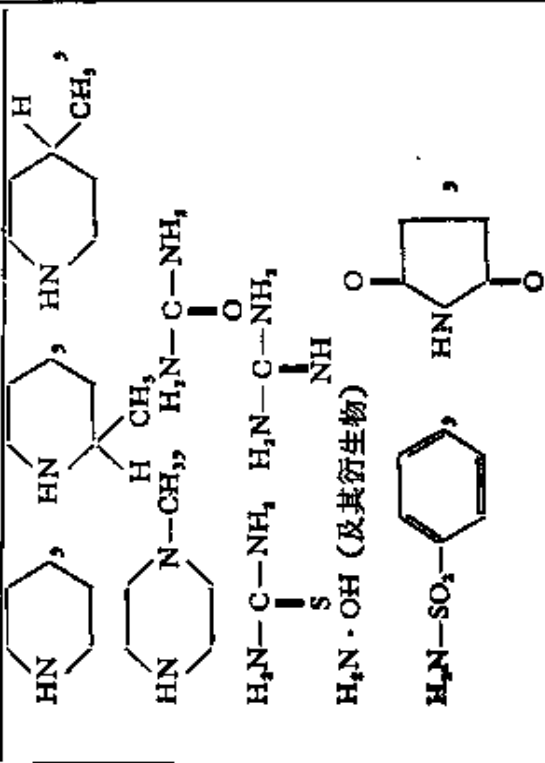
化合物 序号	杂环化合物	胺	产率, %	文 献
(462)				472
(463)				473

(464)			$R \rightarrow CH_3, \dots$	473
(465)			$R \rightarrow CH_3, \dots$	473
(466)	 $R^1 \rightarrow H, -CH_3, -C_6H_5, -C_6H_4, -C_6H_3, -C_6H_2, -C_6H, -Cl, -Br, -OCH_3,$ 或 $R^2 \rightarrow R^3 \rightarrow$ 	$CH_2 \cdot CH_2 \cdot OH, CH_2 \cdot CH_2 \cdot OH,$  ,  , $CH_2 \cdot CH_2 \cdot Cl, CH_2 \cdot CH_2 \cdot Cl,$  ,  ,  ,  , $H_2N-CH_2-CH_2-$ $H_2N-CH_2-CH_2-N \begin{matrix} C_2H_5 \\ C_2H_5 \end{matrix}$	242 470 474 475	

续表 44

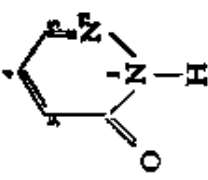
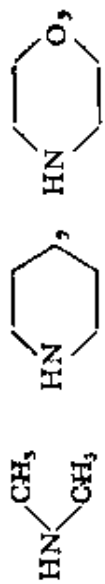
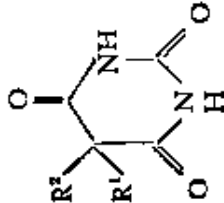
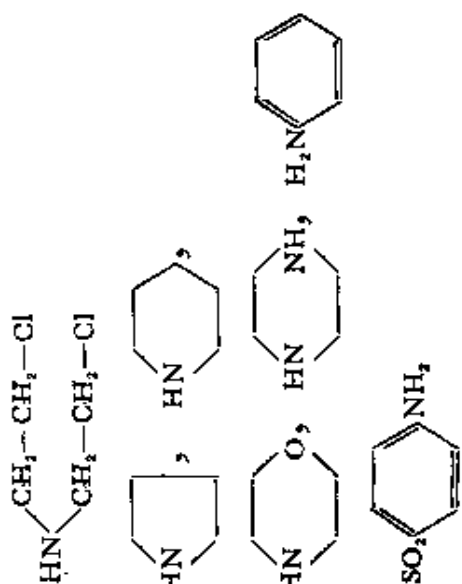
化合物序号	杂环化合物	胺	产率, %	文献
(467)				242
(468)	 <p data-bbox="1109 1433 1141 1601">X¹ = H, Cl</p> <p data-bbox="1165 1377 1197 1601">X² = H, Cl, Br</p>		50--95	476 477

<p>(469)</p> 	 	<p>89</p>	<p>460</p>
	    	<p>89</p>	<p>460</p>

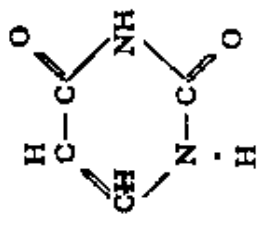
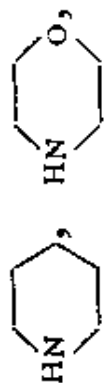
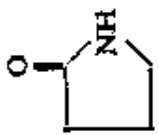

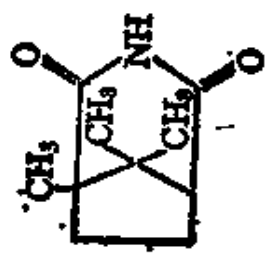
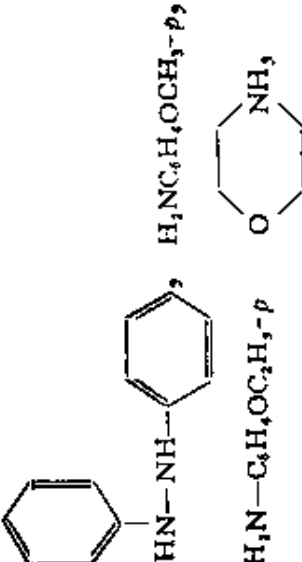
化合物 序号	杂环化合物	胺	产率, %	文献
				479 478
(470)				470 448

(471)			80-90	474 480
(472)			73-87	481
(473)			84	458

续表 44

化合物 序号	杂环化合物	胺	产率, %	文 献
(474)	 <p>3-OH, 3-OH-4,5-benzo 3-CH₃, 5-CN</p>			482 483
(475)	 <p>R¹—C₂H₅, —CH₂—CH=CH₂, R²—C₂H₅, n-C₃H₇, —C₄H₉, —C₇H₁₅—CH₂CH=CH₂, C₆H₅, R¹, R²—O</p>		45—90	176 466 484 485 486

(476)				483
(477)				483
(478)				483
(479)			70-80	487
(480)				480

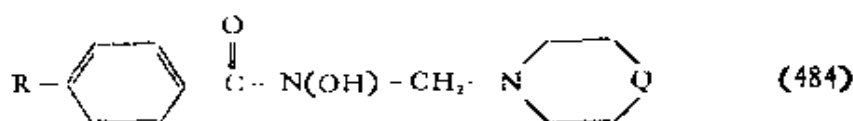
化合物 序号	杂环化合物	胺	产率, %	文献
(481)				18
(482)				
(483)				488

§ 5-7 氧肟酸作酸组分的曼尼希反应

氧肟酸: $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{OH}$ 中的 NH 亦可进行氮甲基化反

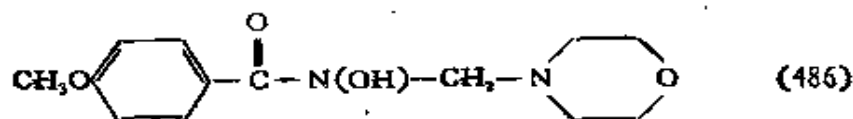
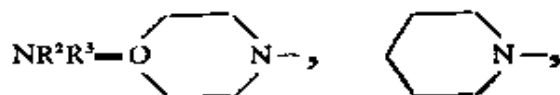
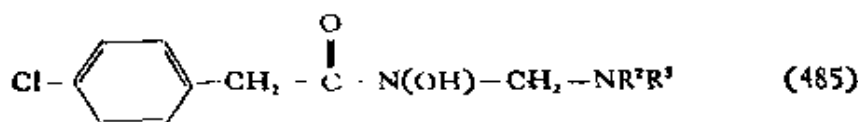
应, 生成 N-曼尼希碱 $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\text{OH}}{\text{N}}-\text{CH}_2-\text{R}^1$.

例如: 用氧肟酸可合成下列化合物^[489, 490, 491]:



$\text{R} = \text{H}, \text{OCH}_3, \text{F}$

$\text{Q} = \text{O}, \text{CH}_2, \text{CH}-\text{CH}_3, \text{N}-\text{CH}_3,$



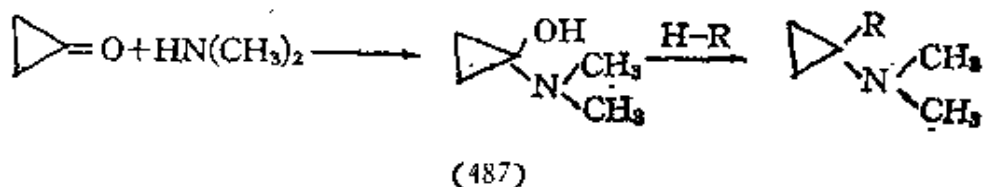
§ 5-8 其他类型的曼尼希反应

5-8-1 非醛类的醛组分的曼尼希反应

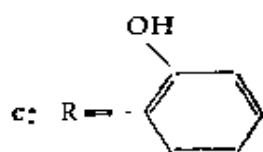
有一类物质, 它们并不含醛基 ($-\text{CHO}$), 但在曼尼希反应中却能起醛的作用, 我们统称为“非醛类的醛组分”。

环丙酮的曼尼希反应^[491]: 环丙酮在曼尼希反应中的作用相当于甲醛。首先, 将二甲胺加成到环丙酮上, 加成物可以

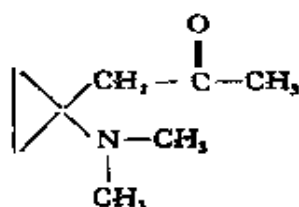
被分离出来,作为进一步反应的中间体,然后再与曼尼希反应的酸组分作用,得到类似于曼尼希碱的物质:



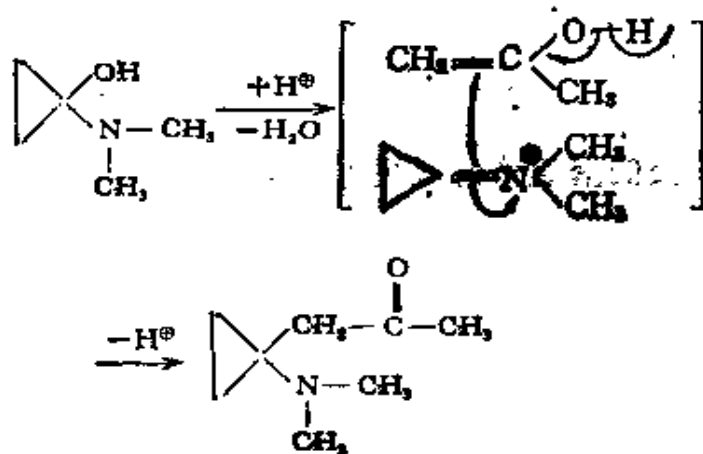
- a: R = -CH₂-CO-CH₃,
 b: R = -CH-(COOCH₃),



例如,1-二甲胺基环丙醇-1,丙酮和CH₃COOH按摩尔比2:4:3混合,于65℃加热20小时,可分离出33%的曼尼希碱:

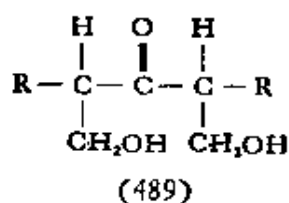
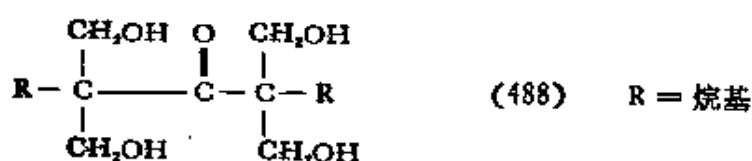


其反应机理可用下列图式表示之:



用类似的方法可得到丙二酸二甲酯, 苯酚的曼尼希碱。但值得注意的是琥珀酰亚胺, 二硝基乙烷, 腈基醋酸甲酯, 乙酰乙酸甲酯和乙酰基丙酮都不发生此类反应, 这可能由于发生了可逆的曼尼希反应而造成的。

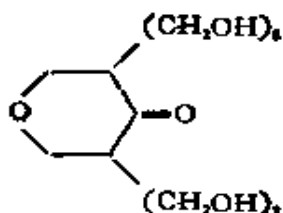
偏福模糖的曼尼希反应^[492]: 众所周知, 在多羟甲基的甲醛聚糖 (formose) 中, 由于(488)不能烯醇化, 因此其中的 OH 不能被路易士碱所取代, 但当存在 α -H 原子的情况下, 即在有偏羟甲基的情况下, 如(489), 由于活泼氢原子的作用, 使之能够进行烯醇化, 因此, 这类化合物具有 CH_2O 的一切缩合能



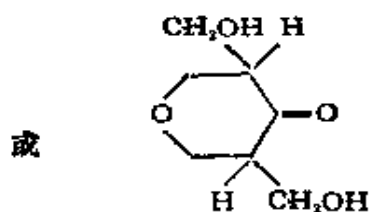
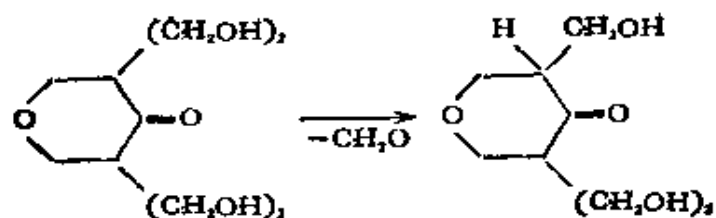
力。为了区别, 我们将此类物质命名为偏福模糖。

因此, 对福模糖来说, 要成功地进行缩合反应, 必须首先进行脱甲醇化反应, 然后过渡到能进行缩合的状态。分解出的 CH_2O 按一般曼尼希反应进行缩合, 并同时亲核取代反应。

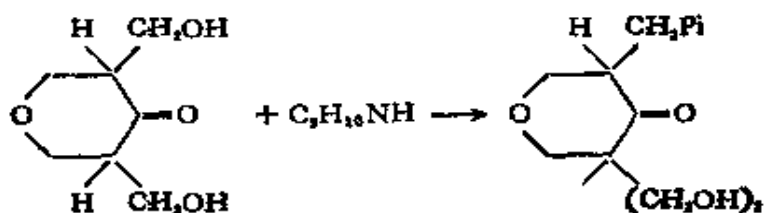
例如:



当用吡啶煮沸时, 首先进行氨解反应:

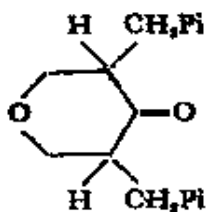


分解出的 CH_2O 与哌啶反应,其余部分亦与哌啶反应,生成具有四氢化- γ -吡喃环的曼尼希碱:

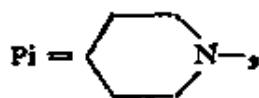


(490)

或

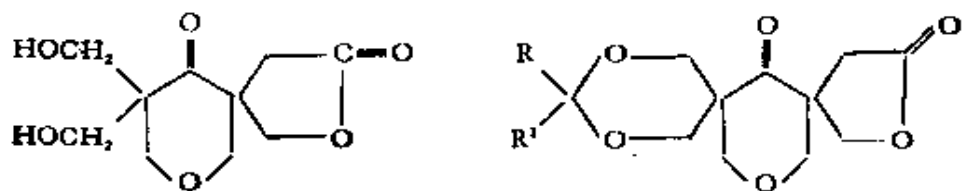


(491)

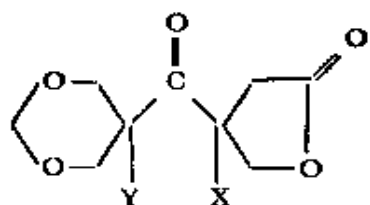


由于这一规律的发现以及在胺的作用下,反应更加容易进行的事实,使很多在生物学及药理学方面具有意义的至今很少研究的多羟甲基及多胺甲基化合物的合成成为可能。

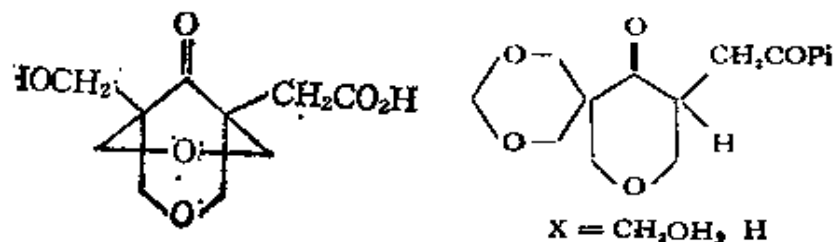
下列化合物在过量哌啶作用下,亦能得到类似结果:



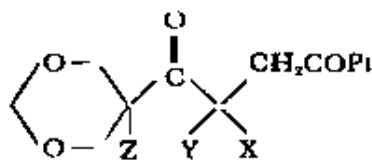
$R, R' = H, R = CH_3, R' = C_2H_5,$



$X = CH_2OH, Y = H, X = H, Y = CH_2OH$



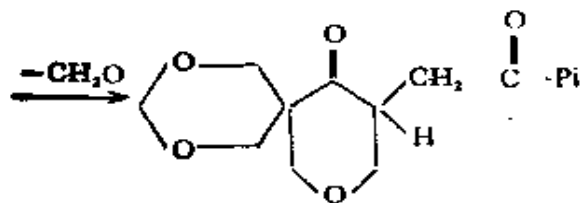
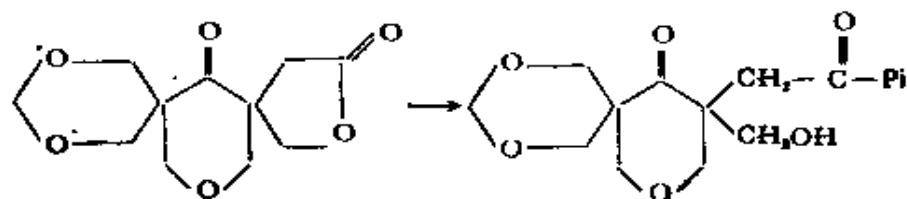
$X = CH_2OH, H$



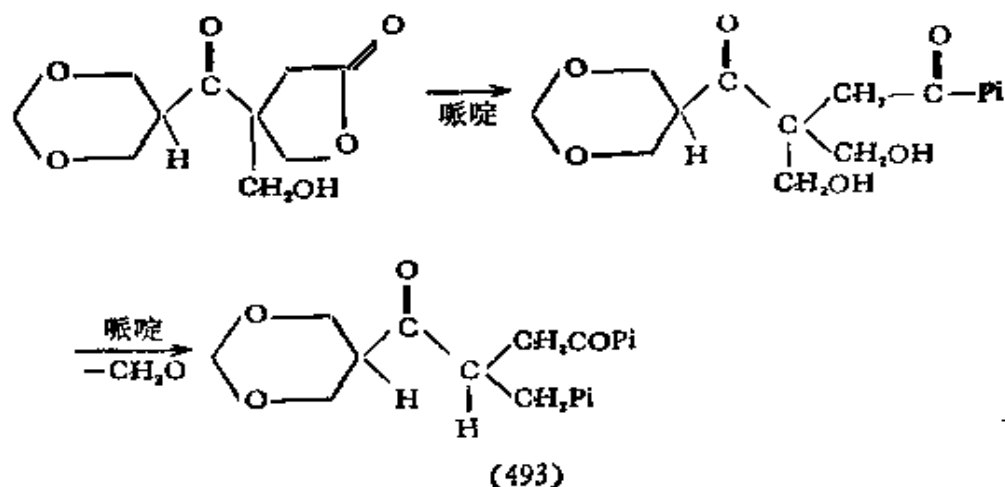
$X, Y = CH_2OH, Z = H,$

$X = CH_2Pi, Z, Y = H,$

如:

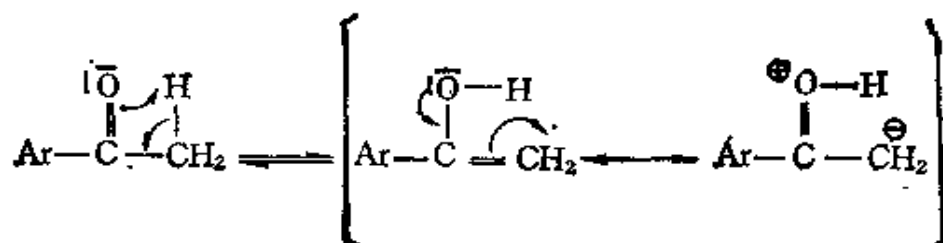


(492)

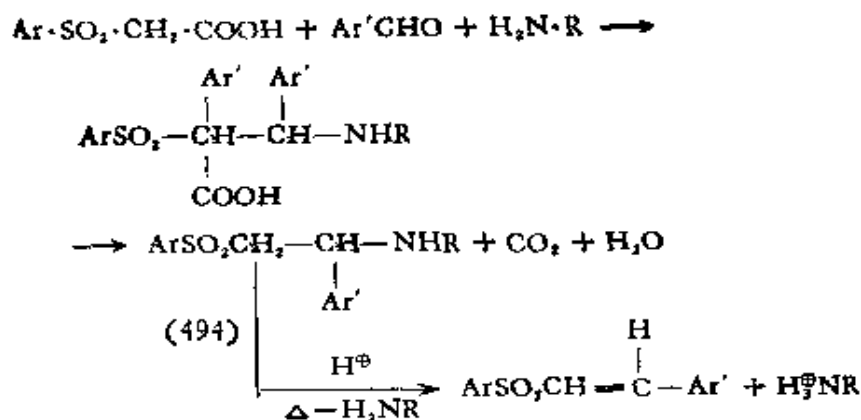


5-8-2 砜的曼尼希反应^[493]

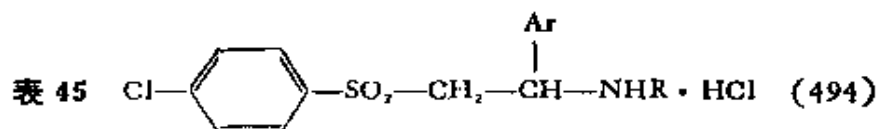
在C—H酸的曼尼希反应一章中，已经介绍过乙酰苯可进行烯醇化，通过与另一种结构的共振而产生碳负离子中心进行曼尼希反应：

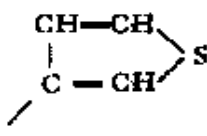
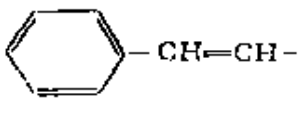


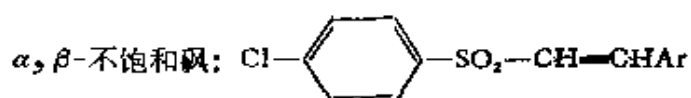
由于烷基芳基砜与乙酰苯有明显类似之处，因而用烷基芳基砜作为曼尼希反应酸组分研究就受到重视，但通常的烷基芳基砜并不能进行曼尼希反应，主要原因是CH₂上的碳原子活性差，不能进行如乙酰苯的烯醇化反应。为了使砜的CH₂氢活化，必须在C上连有强吸电子基团，例如芳基砜基醋酸，P-氯代苯基砜基醋酸等，与各种芳香醛和醋酸铵或苄胺进行曼尼希缩合反应，反应式如下：



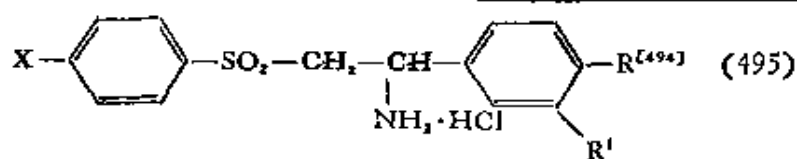
长时间加热会减少曼尼希碱的产率,增加 α, β -不饱和砜的产率。所得之芳香砜的曼尼希碱见表 45。



Ar	R	产率, %	熔点, °C
	苯甲基	23.3	247.0—248.0 (分解)
苯基	H	18.1	221.0—222.0 (分解)
苯基	苄基	29.1	248.0—249.0 (分解)
<i>p</i> -二甲胺基苯	苄基	15.2	144.5—146.0 (分解)
	苄基	18.0	157.0—158.0 (分解)



Ar	产率, %	熔点, °C
2-噻唑基	8.3	177.0—178.0
苯基	15.2	127.0—164.0
<i>p</i> -二胺基苯	1.8	162.0—164.0
2-苯乙烯基	4.2	153.5—155.0



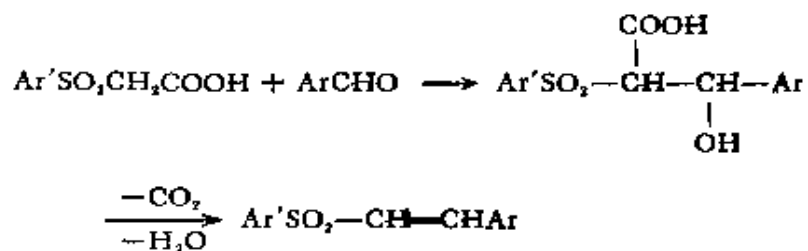
X	R	R ¹	产率, %	熔点, °C
Br	(CH ₃) ₂ CH-	H	18.8	220.0—221.0
Br	-O-CH ₂ -O-		17.4	215.5—217.5
Br	CH ₃ O-	H	14.6	204.5—207.5

在芳基磺的曼尼希反应中,若用 *p*-乙酰胺基苯甲醛,糠醛、吡啶-3-羧醛或嘧啶-2-羧醛进行反应,只得到醛的聚合物,当用环己胺作为胺组分,用反式-肉桂醛,苯甲醛, *p*-氯和 *p*-甲氧基或 3,4-氧亚甲基氧苯甲醛作为醛组份,只能得到 α, β -不饱和磺。

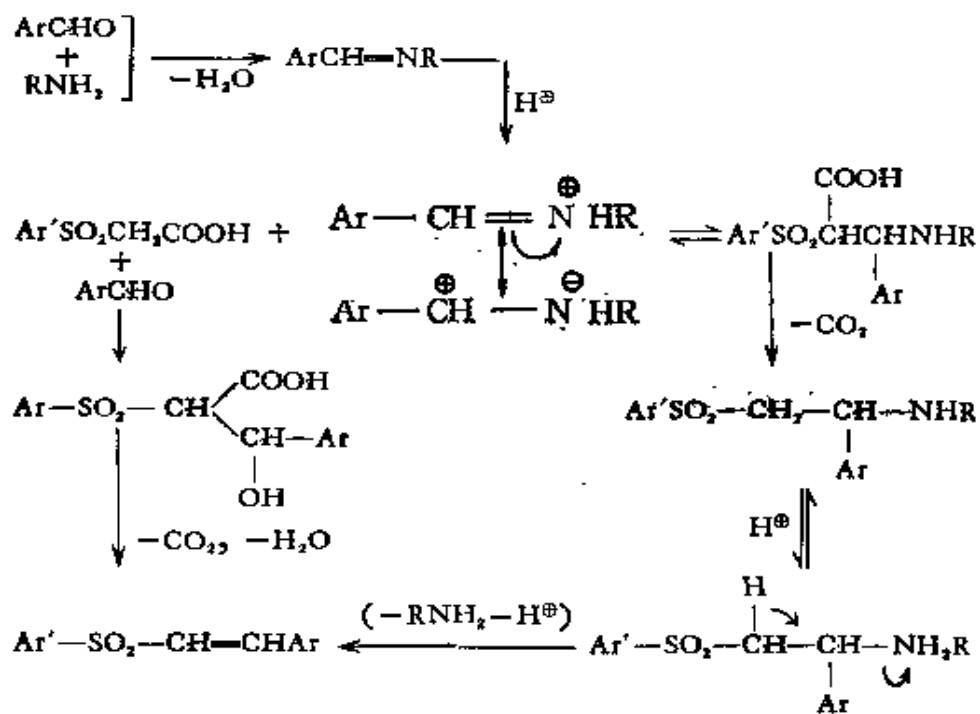
能够与磺进行曼尼希反应的伯脂肪胺包括辛胺,醋酸铵,甲胺、乙胺、丙烯胺和苄胺,不能成功地得到曼尼希碱的伯脂肪胺有二苯甲胺,环己胺。从反应过程观察到,曼尼希碱的产率与 α, β -不饱和磺的产率之间成反比关系,即反应时间越

长,曼尼希碱的产率由最佳值开始下降,而 α, β -不饱和砒的产率开始增加. 曼尼希碱的产率在5—15分钟内达到最大值,而 α, β -不饱和砒的产率在25—30分钟后达到最大值. 因此可以认为有一部分曼尼希碱经脱胺而生成了 α, β -不饱和砒.

另外,芳香醛与芳香砒可进行醇醛缩合反应,再经脱水而生成 α, β -不饱和砒:



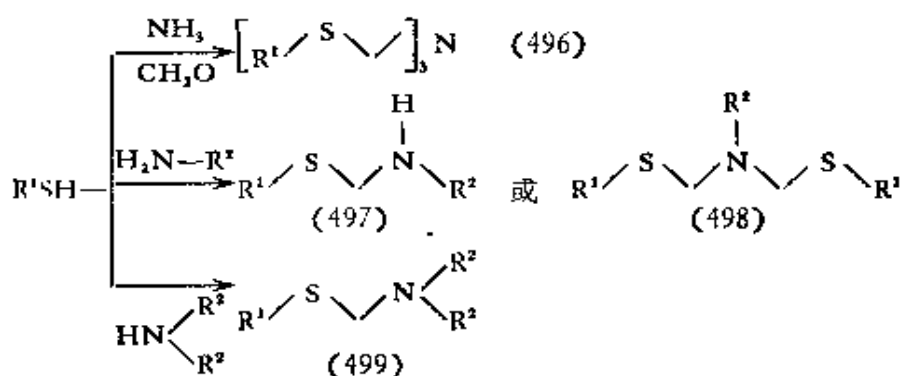
这一反应在曼尼希反应初期是与曼尼希反应共存并互相竞争,而当曼尼希碱产率达最大值后,接着进行的就是曼尼希碱的脱胺反应. 整个反应过程可用如下反应图式表示之:



5-8-3 S—H 酸的曼尼希反应

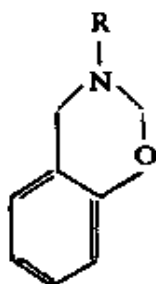
在用 S—H 酸作酸组分的曼尼希反应中，人们已经成功地应用了硫醇、硫酚、亚磺酸和硫代羧酸等。

硫醇：硫醇与 NH_3 反应，得到叔-碱^[495]，而与其他伯胺反应既可得到叔-碱，亦可得到仲-碱，其反应通式如下：

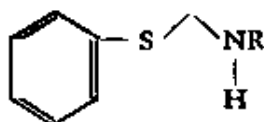


硫酚的氨甲基化反应不能生成二氢化-苯并-1,3-硫嗪，这是与苯酚的反应不同的。

苯酚-曼尼希碱：



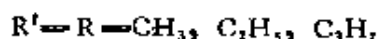
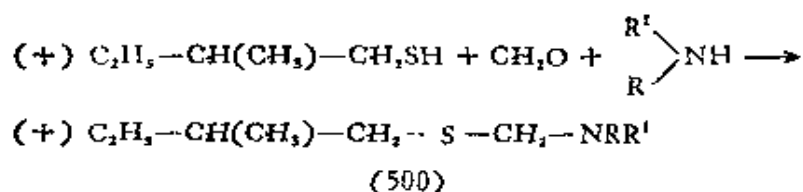
硫酚-曼尼希碱：



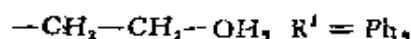
在工业废料中（如造纸）常含有刺激臭味的硫甲醇 CH_3SH ，用曼尼希反应可以脱臭^[496]：



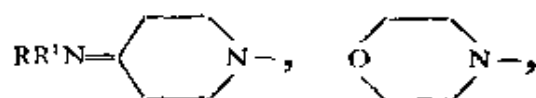
高级不对称脂肪硫醇的曼尼希碱具有旋光性^[497]，左旋的硫醇生成左旋的曼尼希碱，反之亦然。



或



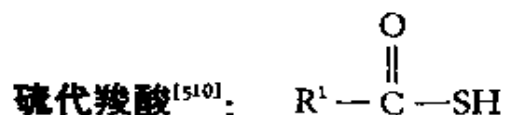
或



产率为 70-87%

三(有机硅基代)-硫醇亦能生成相应的曼尼希碱^[498]。

七十年代以来，文献中发表了不少杂环取代硫醇之曼尼希碱，见表 46。



硫代羧酸与伯胺的曼尼希反应，当胺与 CH_2O 及硫代羧酸的摩尔比为 1:1:1 时，得到仲碱，若摩尔比为 1:2:2 时则得到叔碱：

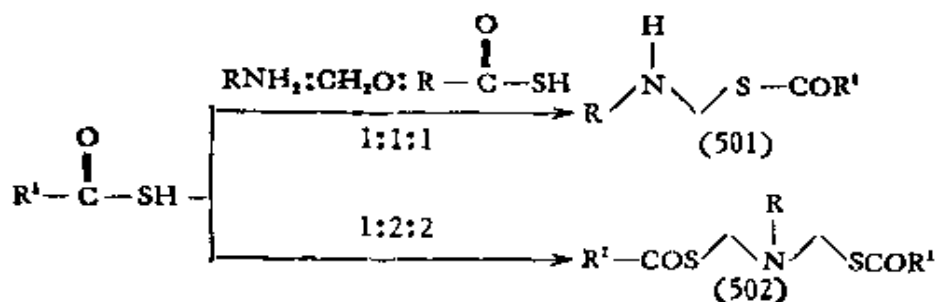

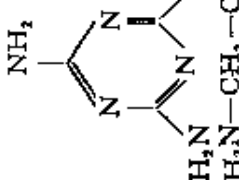
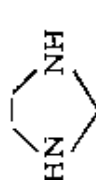
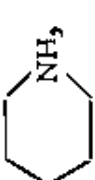
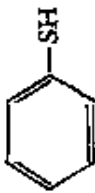



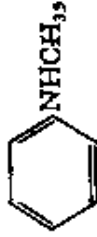
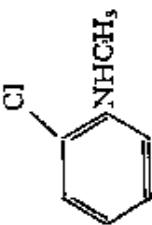
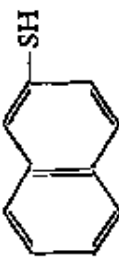
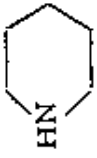
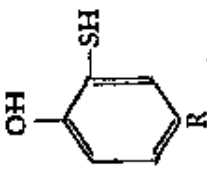

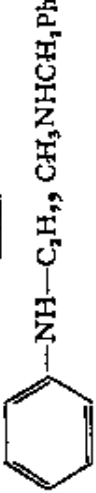
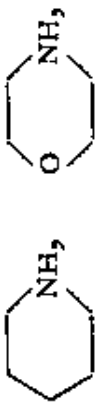
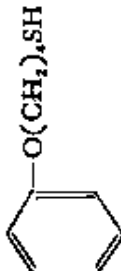

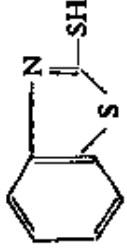
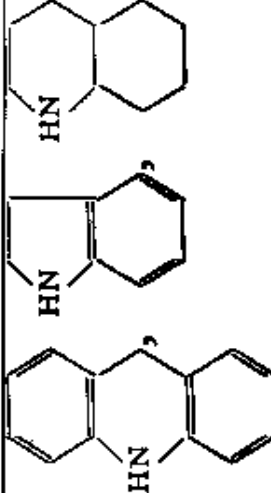


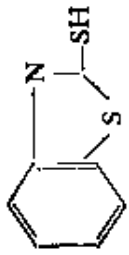
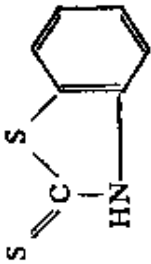
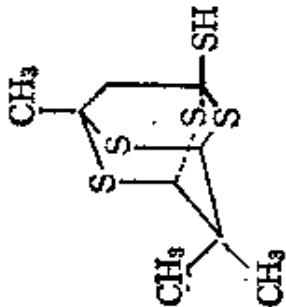

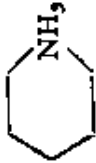

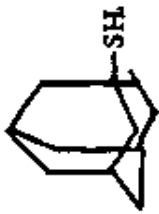

表 46 硫醇与伯仲胺的曼尼希反应

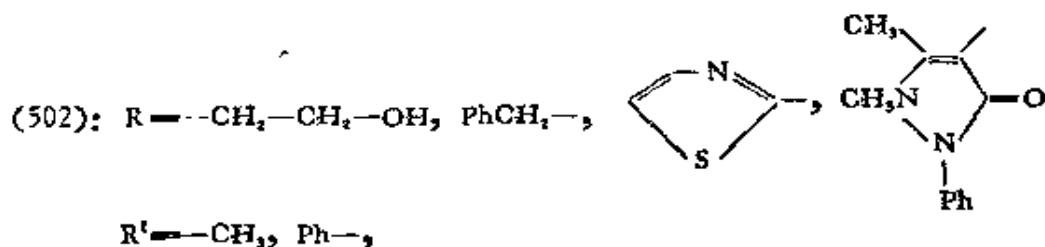
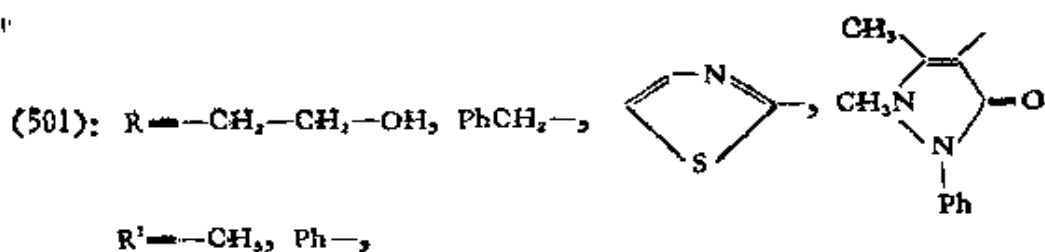
硫醇	胺	醛	曼尼希碱代号	产率, %	文献
CH ₃ SH	二乙胺 	CH ₂ O	(499)	90.8—98.7	496
C ₂ H ₅ -SH		CH ₂ O	(498)		499
C ₄ H ₉ -SH		CH ₂ O	(499)		499
(+)-CH ₃ -CH ₂ -CH(CH ₃)-SH	(CH ₃) ₂ NH, (C ₂ H ₅) ₂ NH, (C ₃ H ₇) ₂ NH, (HOCH ₂ CH ₂) ₂ NH 	CH ₂ O	(499)	70—87	497

	 	CH ₂ O	(499)	高	500 501
	 	CH ₂ O	(499)	42—63	502
	CH ₃ NH ₂ , (C ₃ H ₇ -i)NH ₂ , (C ₄ H ₉ -i)NH ₂ , (C ₈ H ₁₇ -i)NH ₂ , C ₄ H ₉ ·CH ₂ ·NH ₂ , HN-CH ₂ -C ₆ H ₁₃ , HN-  CH ₃		(498) (499)	55—59 [实验 37]	503
	R ₁ NH	CH ₂ O	(499)	21.4—66.9	504

续表 46

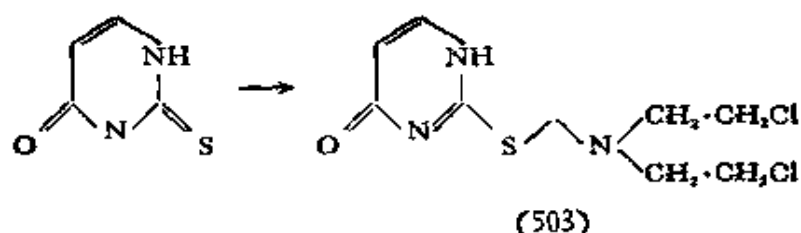
硫 醇	胺	醛	曼尼希碱代号	产率, %	文 献
C_6H_5O- 	$(CH_3)_2NH$, $(C_2H_5)_2NH$, $(C_6H_5)_2NH$, $(C_6H_5)_3NH$,  		(499)	51.5—83.3	505
	$(CH_3)_2NH$, $(C_2H_5)_2NH$, 		(499)		506
			(499)	88	52

		(499)		507
	<p>(CH₃)₂NH, (C₂H₅)₂NH,</p>   			508
	<p>(CH₃)₂NH, (C₂H₅)₂NH</p> 		62-98	509



产率分别为 24—90%，28—98%。

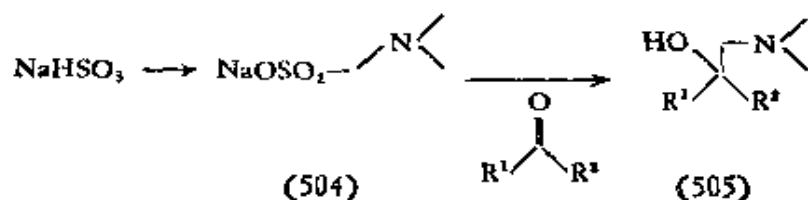
硫脲酸在醋酸介质中与重-[2-氯乙基]胺作用亦能得到 S-氨基甲基化产物:



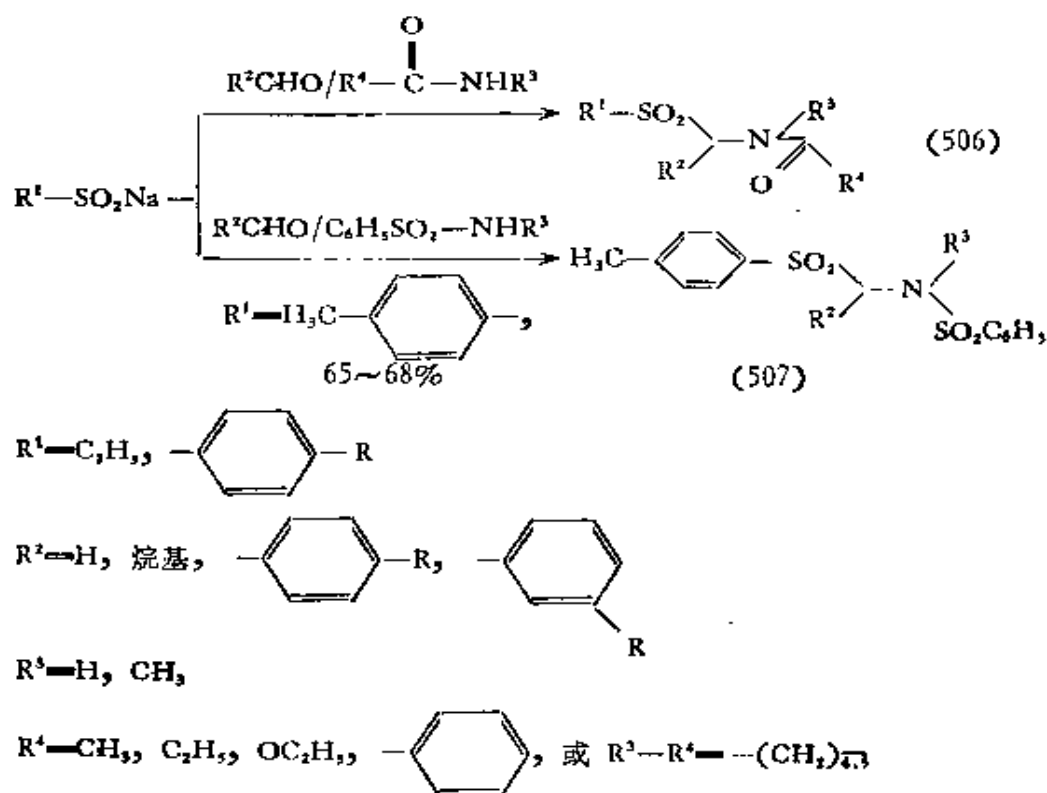
[实验 37]: 搅拌下于 65℃ 将甲醛水溶液加到硫醇及胺的混合物中, 混合物回流 30 分钟^[501]。另一方法是将反应试剂放入乙酸乙酯中, 于室温下放置两天^[503]。

5-8-4 亚硫酸的曼尼希反应

亚硫酸氢钠与甲醛及三聚胺或 1,2-二氨基乙烷反应, 得到氨基亚硫酸衍生物, 进一步与酮反应, 生成 β-氨基醇:

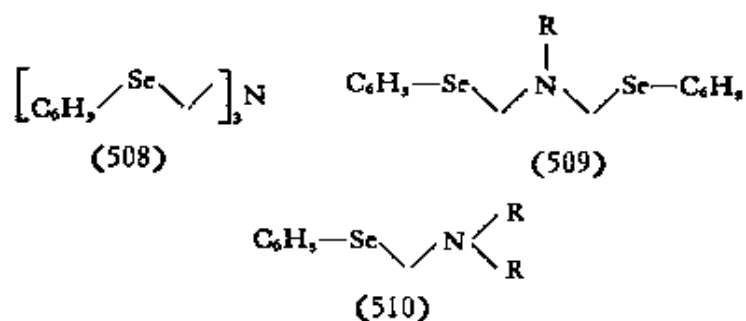


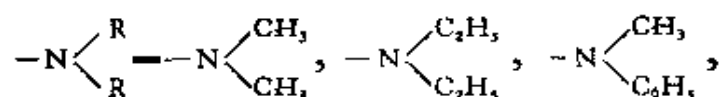
亚磺酸与甲醛或其他脂肪或芳香醛以及氨基甲酸乙酯, 酰胺或硫酰胺反应, 得到 β -乙氧基-碳酰胺(506, $R^4 = \text{OC}_2\text{H}_5$), β -酰胺、(506, $R^4 = \text{烷基, 芳基}$), 或 β -磺酰胺基-砜^[511, 512, 513]。



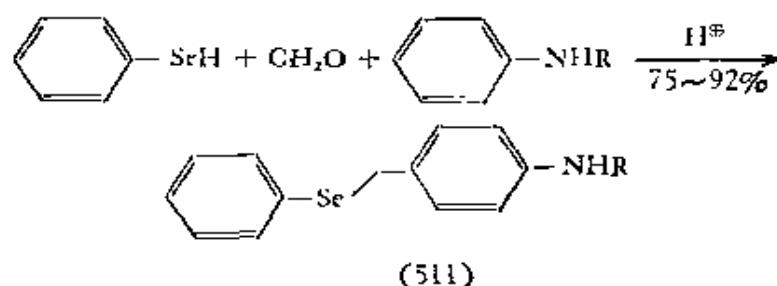
5-8-5 Se—H 酸的曼尼希反应

硒酚与硫酚的反应很类似, 例如, 硒酚与甲醛和氨, 或伯胺仲胺反应, 可得到氮甲基化产物(508), (509), (510)。产率可达 45—85%^[514]。



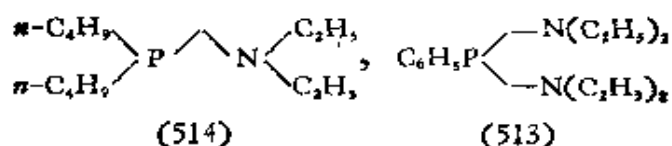
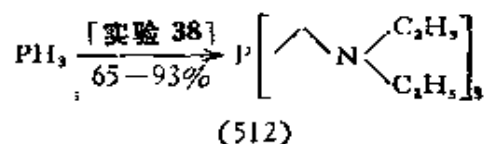


当用苯胺或 N-甲基苯胺作胺组分时，在酸性介质中进行反应，不是得到预期的曼尼希碱，而是得到 4-胺基苄基苯基硒醚 (selenides)^[514]：



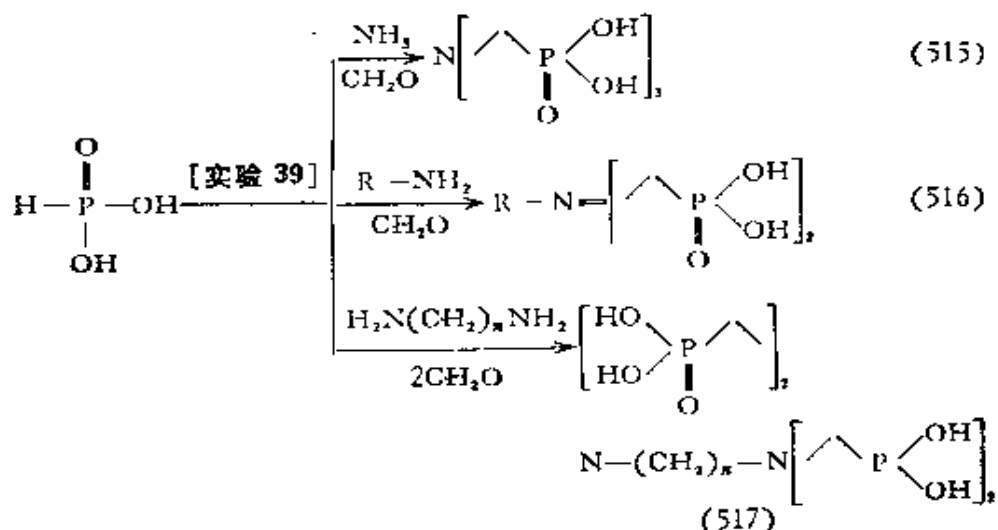
5-8-6 P-H 酸的曼尼希反应

磷化氢及其某些有机衍生物与甲醛及仲胺反应，给出氨基甲基化磷 (512), (513), (514)^[515]：



[实验 38]： 在氮气下将磷化氢通至搅拌的胺和甲醛水溶液的混合物中，20℃ 通入 10 小时^[515]。

原磷酸经氨基甲基化反应可制得高产率的 (515), (516), (517) 型的曼尼希碱：



[实验 39]: 原磷酸, 胺和甲醛水溶液在低 pH 值下进行反应 (pH 用盐酸调节)^[61]。

二苯基磷化氢与乙二胺或 N-甲基取代的乙二胺反应, 很方便地制得一类高产率的新型 N-膦甲基亚乙基二胺化合物。例如: N,N,N'-三甲基乙二胺和二苯基磷化氢在苯溶剂中与甲醛反应, 可制得 96% 产率的 N-二苯基膦甲基-N,N,N'-三甲基乙二胺, 同样亦可制得下列产物:

化合物序号	曼尼希碱	产率, %	熔点, °C
(518)	$[(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{PCH}_2]_2-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_3$	70	油
(519)	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ (\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{P}-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2 \\ \\ (\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{P}-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} $	86	79-80
(520)	$ \begin{array}{c} [(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{P}-\text{CH}_2]_2-\text{N}-\text{CH}_2 \\ \\ [(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{P}-\text{CH}_2]_2-\text{N}-\text{CH}_2 \end{array} $	95	77-78

续表

化合物 序号	曼 尼 希 碱	产率, %	熔点, °C
(521)	$\begin{array}{c} [(C_6H_5)_2P-CH_2]_2=N-CH_2 \\ \\ (C_6H_5)_2P-CH_2-N-CH_2 \\ \\ CH_3 \end{array}$	75	74-75
(522)	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \diagdown \\ N-CH_2-CH_2-N-CH_2P(C_6H_5)_2 \\ \diagup \\ CH_3 \\ \\ CH_3 \end{array}$	96	油

第六章 曼尼希碱化学

曼尼希碱通常是一个不太稳定的体系，它可以发生各种化学反应。利用这些反应可以合成很多有价值的新型有机化合物。有些化合物本来是不能合成的，但借助于曼尼希碱这一中间过程，可以顺利地进行人工合成，有些化合物合成很困难，产率也很低，但通过曼尼希碱，产率可得大幅度提高，因此熟练地掌握和运用曼尼希碱的各种化学反应，对于有机合成工作者是很重要的。

曼尼希碱的主要反应类型是：

曼尼希碱的脱氨甲基反应，即 $R-CH_2$ 键的断裂。

曼尼希碱的脱胺反应，即 CH_2-N 键的断裂。

曼尼希碱的取代反应：氨基被取代， $\rangle NH$ 中 H 被 NO_2 ， NO ， AC -基取代。

曼尼希碱的还原反应。

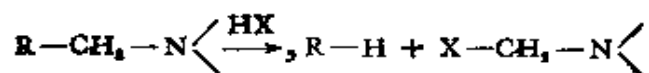
曼尼希碱与有机金属化合物的反应。

曼尼希碱的成环反应。

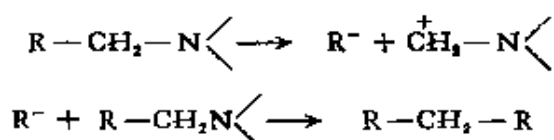
曼尼希碱的其他反应。

§ 6-1 曼尼希碱的脱氨甲基反应

曼尼希碱的脱氨甲基反应，可看成曼尼希反应的逆反应，用下列通式表示之：



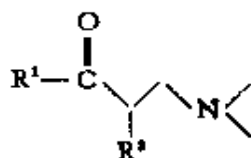
可以认为在所有曼尼希合成中都存在 $R-CH_2$ 键断裂的副反应。例如由曼尼希碱可生成亚甲基-重-衍生物^[516,517]：



以及反向氨甲基化反应，即当 HX 是一个新的酸组分时，则原曼尼希碱中的二烷胺甲基传递到新的酸组分上，构成一个新曼尼希碱，都可由曼尼希碱的脱氨甲基反应来解释。

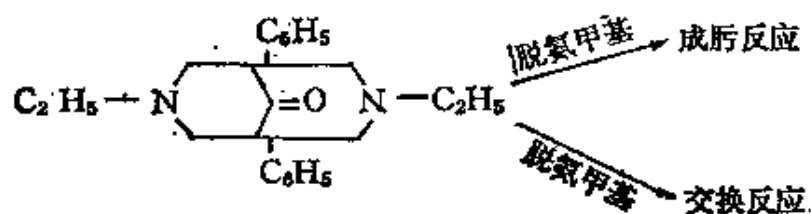
又如，某些琥珀酰亚胺，苯酰胺和苯磺酰胺的曼尼希碱^[515]以及其他一些曼尼希碱所具有的静胞活性 (Cytostatic activity)^[519]，就是由于这类曼尼希碱的脱氨甲基反应所引起的。

曼尼希碱的脱氨甲基反应受反应介质和取代基性质的影响，例如， β -氨基酮：



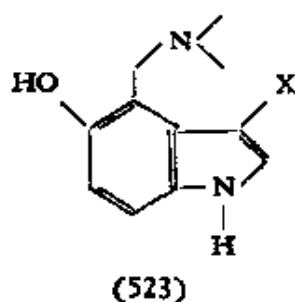
当 $R^1 = -C_6H_5$ ，尤其是当 $R^2 = -C_6H_5$ 时很容易进行脱氨甲基反应。而当 $R^1 =$ 烷基时，则反应不进行。氨基的性质影响着反应的速度，例如苯胺衍生物在酸性介质中具有很大反应速度，而哌啶衍生物在碱性介质中具有很大的反应速度。

环状 β -氨基酮，如 3,7-二乙基-1,5-二苯基-3,7-二氮杂双环 [3.3.1] 壬酮-9 生成脞^[520]或在强碱介质中进行的交换反应^[521]就经历着脱氨甲基反应的过程：



萘酚^[517]及苯并咪唑^[474]曼尼希碱也能进行脱氨甲基化反应,同时也伴随反向氨甲基化反应。

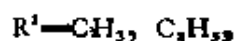
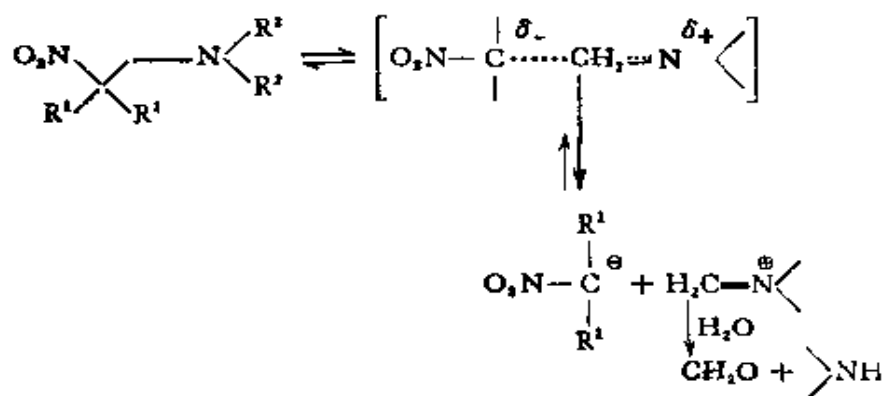
有人系统地研究了 4-氨基-5-羟基吲哚 (523) 的反应性得出,当与脂肪氨反应时,既可得到交换的产物亦可得到脱氨甲基反应产物。伯胺有利于 (523) 的脱氨甲基反应。

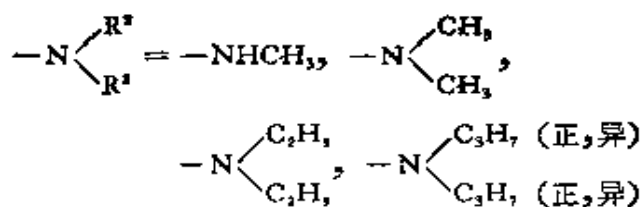


3-位取代基 X 的电负性及立体特性对反应发生显著影响。

例如,当 X = -COOC₂H₅, 比 X = C₂H₅, 更容易进行反应。而 1-或 2-位取代基则对反应不发生影响。

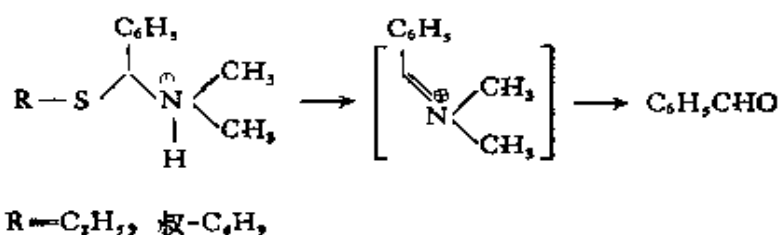
用 α, α -二取代的硝基烷的曼尼希碱,研究了脱氨甲基反应的机理,在此情况下可避免不希望的脱胺反应^[522,523,524],认为首先是曼尼希碱的解离,生成碳负离子和铵正离子,接着铵正离子进一步分解,生成胺和醛:





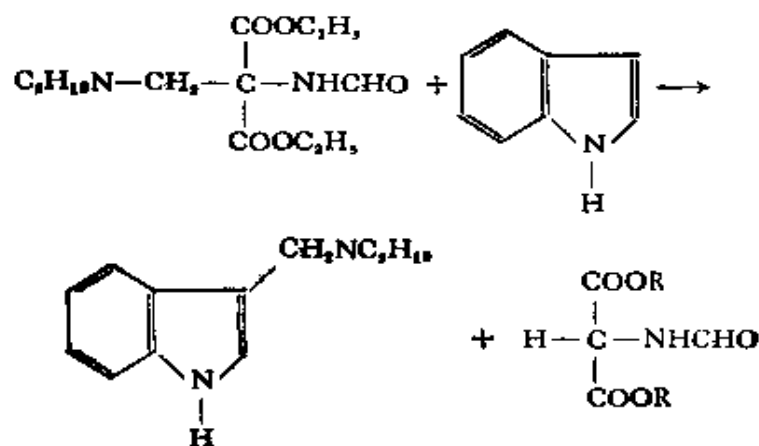
取代基的大小对反应发生重大影响，大取代基的存在有利于曼尼希反应的断裂反应^[522,524]，这与胺组分及酸组分中存在大取代基不利于曼尼希反应是完全一致的。

β -氨基硫醚在水介质中进行脱氨甲基反应，是S—C键按S_N1机理进行断裂的第一个例子：



利用反向氨甲基化反应，可由一种曼尼希碱合成另一类曼尼希碱，新曼尼希碱的生成条件是加入的酸组分必须比原来曼尼希碱的酸组分强或生成的新曼尼希碱更稳定。

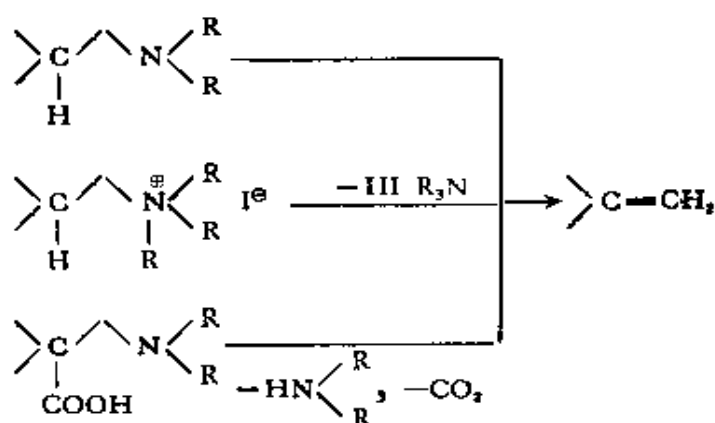
例如，吡啶与甲酰胺代丙二酸酯的曼尼希碱与吲哚反应，生成相应的吲哚曼尼希碱^[525]：



H. Hellmann 用二烷基氨基甲基化物与 >C-H 酸进行交换, 同样得到一些新的曼尼希碱^[526, 527].

§ 6-2 曼尼希碱的脱胺反应

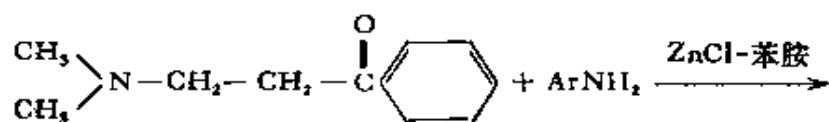
脱胺反应包括由曼尼希碱中消去伯胺和仲胺或由曼尼希碱的碘甲基化物中消去叔胺, 在两种情况下, 都得到烯烃衍生物:

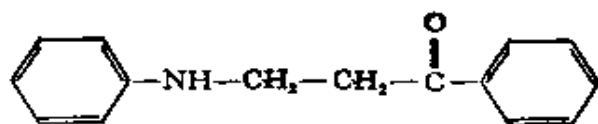


6-2-1 胺交换反应^[528, 529, 530]

曼尼希碱的胺交换反应第一步就是脱胺, 生成烯烃, 然后新的胺对该烯烃加成, 得到一个新的曼尼希碱^[531, 532, 533, 251].

脂肪族曼尼希碱·HCl 与伯芳香胺当存在缩合剂条件下, 可进行胺交换反应, 例如 β -二甲胺基-或 β -哌啶基丙酰苯·HCl 与苯胺及 ZnCl_2 -苯胺络合物在乙醇中迴流, 得到 β -苯胺基丙酰苯:

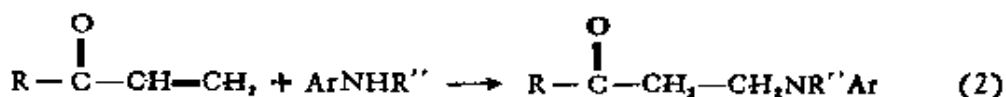
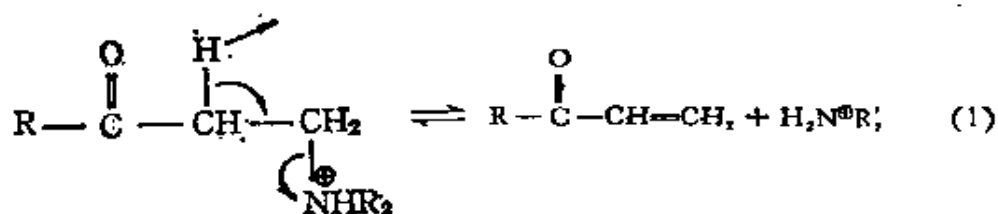




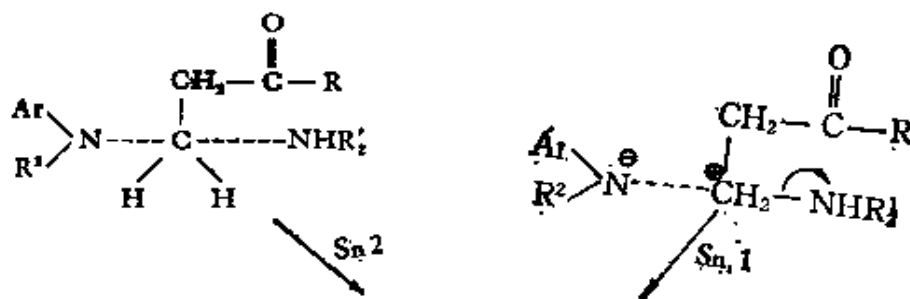
这一反应是具有通用性的，例如，对-氯代苯胺，对-甲苯胺，对-甲氧基苯胺或对-乙氧基苯胺皆能进行胺交换反应。此反应既可用曼尼希碱·HCl与游离态芳胺，亦可用芳胺·HCl与游离态曼尼希碱进行。

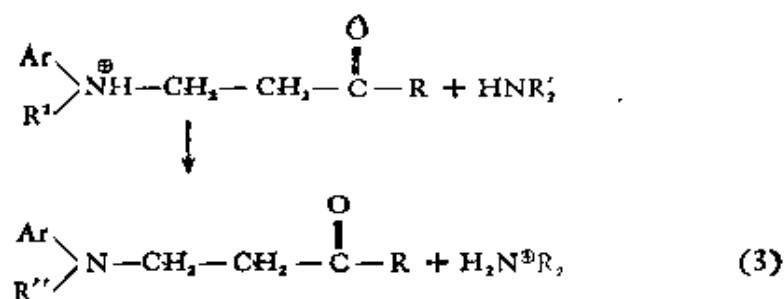
若用苯胺或甲基苯胺进行交换反应，存在两种可能的反应机理：

其一，首先进行消去反应，接着进行胺加成反应：

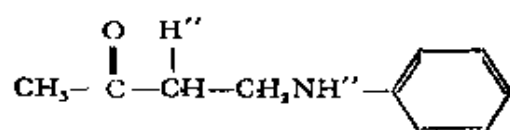


其二，为直接取代机理，其中又有两种可能的方式或按 $\text{S}_{\text{N}}2$ 机理或经中间碳离子($\text{S}_{\text{N}}1$)的途径，但都得到同一的结果：





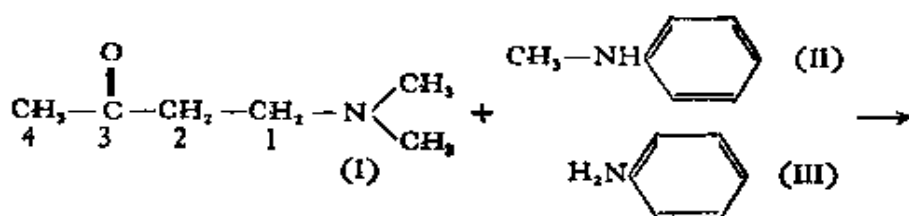
为了证明究竟哪一种机理是正确的,用 N-苄胺·HCl 在重水中与曼尼希碱进行交换反应,若按消去机理进行反应,所得之 1-苯胺基-丁酮-(3) 的 2-位亚甲基上有一个氘原子:

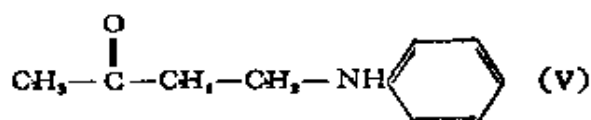
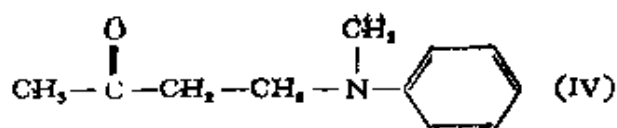


若按直接取代机理进行反应,则在 2-位次甲基上就不存在氘原子,用 NMR 对所得产物进行鉴定,确定 H'' 在分子中的位置,此方法很灵敏,可方便地确定反应机理,实验结果得出,苯

胺与 $\text{CH}_3 - \overset{\text{O}}{\parallel} \text{C} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N}=\text{Me}_2$ 进行的交换反应中按消去-加成机理进行的反应只占 10%, 90% 是按直接取代机理进行的,但若用甲基苯胺代替苯胺进行反应,按消去-加成机理进行反应的百分比可提高到 35%。

用 NMR 证明胺交换反应机理详述如下: 为了简化 NMR 谱图,用苯胺和甲基苯胺作芳胺,二甲胺基-丁酮-(3) 作曼尼希碱,按下式进行交换反应:

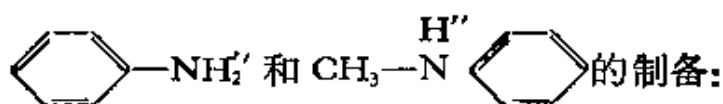




在分子 I 中， $\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ 中的 CH_3 和 $-\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ 中的甲基分别在 $\delta 1.93$ 和 2.00ppm 处出现单峰，亚甲基在 $\delta 2.36\text{ppm}$ 处出

现双峰。在分子 IV 中， $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$ 和 $\text{N}-\text{CH}_3$ 分别在 $\delta 1.85$ 和 2.70ppm 处出现单峰，而亚甲基则为两个分开的三重峰： $\delta 2.37$ (C-2) 和 3.47 (C-1) ppm，这是因为邻近的苯核的影响使其发生位移，两者的 $J = 7\text{cps}$ ，芳烃的双峰出现在

$\delta 6.94\text{ppm}$ 处。在分子 V 中， $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$ 和 NH 分别在 $\delta 2.39$ (C-2) 和 3.18 (C-1) ppm， $J = 7\text{cps}$ ，芳核氢的双重峰则位于 $\delta 6.95\text{ppm}$ 处。



用普通的甲苯胺和苯胺盐酸盐用重水反复处理，直至产物的红外光谱不再变化为止。

在用重氢芳胺·HCl 进行反应之前，需要确定 1-二甲胺基-丁酮-(3) (I) 在所使用的条件下，本身重氢化程度，当 (I) 在恒定的实验条件下用 D_2O 处理，由 NMR 谱图可以看出，在 2-位和 4-位分别含 1.66 和 2.27D，其余的 H 未发生变化。

在每个实验中，每摩尔 I 用 15 摩尔 D_2O 处理，用下列精

确的二级反应速度方程,可计算出重氢交换速度.

$$Kt = \log \frac{a}{a-x} - \log \frac{b}{b-x}$$

在分子 I 中, C-2 位, $a = 2$, $b = 15$, $x = 1.66$ 所以
 $(K_2)_t = 0.7186$, C-4 位 $a = 3$, $b = 15$, $x = 2.27$ 所以

$$(K_4)_t = 0.5425 \quad K_2/K_4 = 1.325.$$

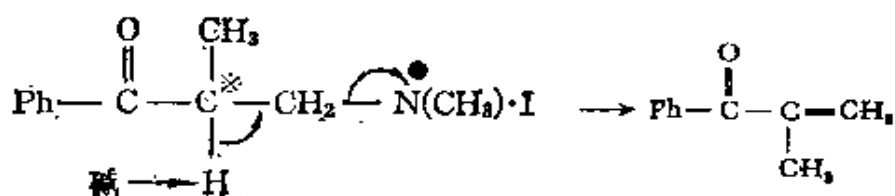
不管胺交换反应是按消去-加成机理或按取代机理, D_2O 只能影响 C-2 位上的重氢化程度,而不会影响 C-4 位重氢化程度. 因此由上述速度比值 $K_2/K_4 = 1.325$ 和用苯胺进行胺交换反应条件下实测的 C-4 位上的重氢含量(2.2D)即可求出由于自身烯醇化而发生的 C-2 位重氢化程度:

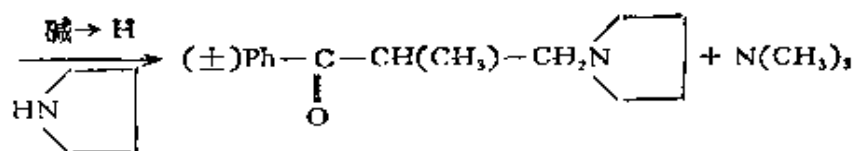
$$\frac{K_2}{K_4} = 1.325 = \frac{\log \frac{2}{2-x} - \log \frac{15}{15-x}}{\log \frac{3}{3-2.2} - \log \frac{15}{15-2.2}}$$

由此得出: $x = 1.61D$

实际测得的 C-2 位重氢为 1.7D, 在 C-2 位只增加了很少的 D, 由此可以得出, 用重氢苯胺进行交换反应时, 取代反应是主要的 (90%), 而消去-加成反应只占 10%.

胺交换反应另一个证明方法是用含不对称碳原子的曼尼希碱进行交换反应, 得到的反应产物是外消旋的, 例如, 旋光性的 3-二甲胺基-2- CH_3 -1-苯基丙烷-1-酮的甲基碘化物用氢化吡咯和碳酸氢钠处理, 得到的交换产物失去旋光性, 这是与不对称中心发生的变化有关:

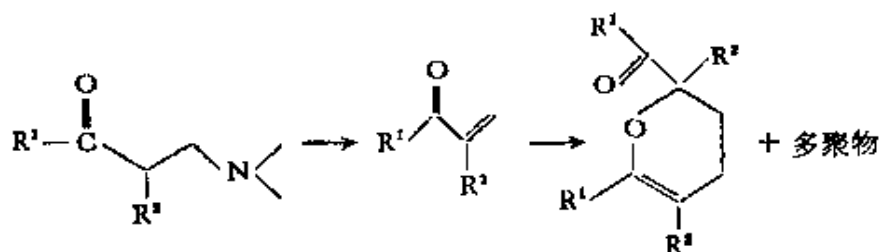




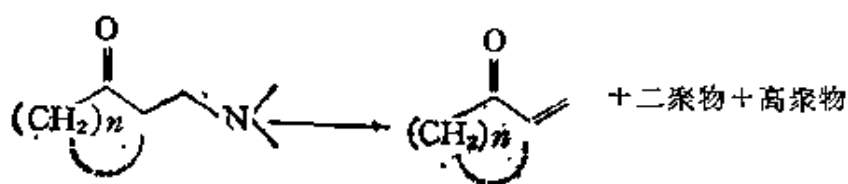
由此可以证明，3-二甲胺基-2-甲基-1-苯基丙烷-1-酮的胺交换反应是按消去-加成机理进行的，由上述两例可以得出，曼尼希碱的胺交换反应按什么机理进行不仅与曼尼希碱本身结构有关，而且与所使用的胺有关。

6-2-2 由曼尼希碱脱胺制烯烃

曼尼希碱的脱胺反应具有重要实用价值，可用以制备很多烯烃化合物，例如， α, β -不饱和醛和酮，乙烯基炔等。如果用 α -取代的酮(酚)曼尼希碱进行反应，所得烯酮会进一步聚合得到二氢化-4H-吡喃，或更复杂的高分子^[165, 517, 534, 535]。

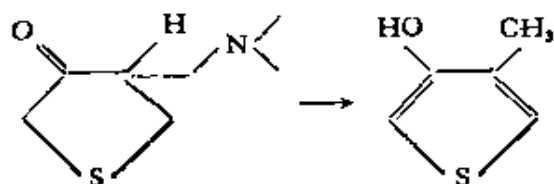


下列数据表明，在 α -氨基环酮中，环的大小对二聚反应发生强烈地影响(在 AC_2O 中与 ACONa 加热)。



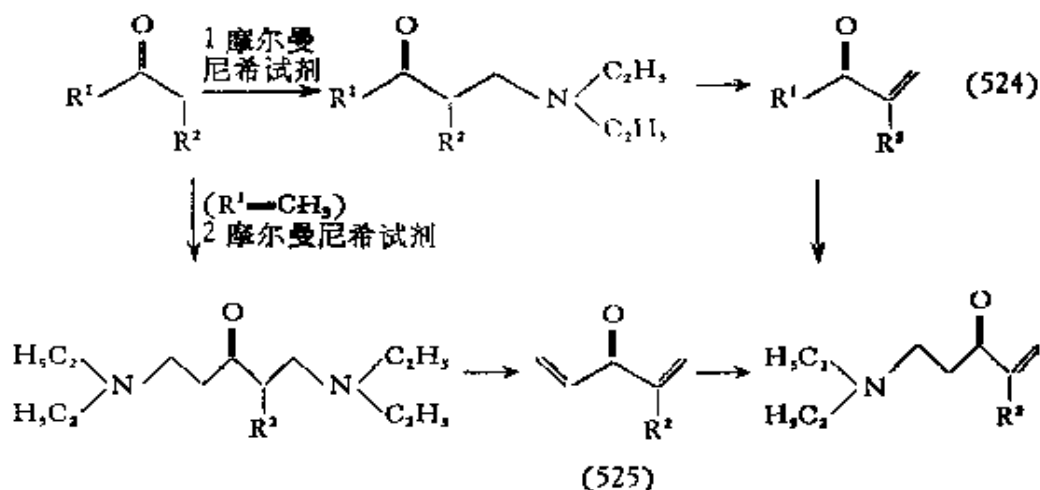
n	烯烃衍生物, %	二聚物, %	高聚物, %
3	50	/	50
4	/	98	/
5	35	41	24

由 3-氧代四氢呋喃和 3-氧代四氢噻吩的曼尼希碱进行脱胺反应,所得的产物进一步异构化,生成稳定的噻吩衍生物:



丁烯酮 $\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}=\text{CH}_2$ 是重要的合成中间体,由它可进一步合成一系列其他化合物。其中包括甾族化合物,由曼尼希碱经脱胺所得的丁烯酮衍生物见表 47。

(525) 化合物按下式合成:

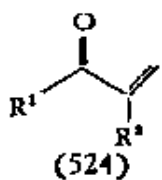
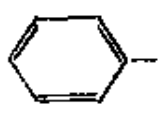
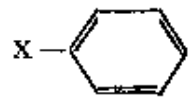
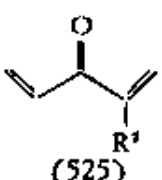


[实验 40]: 酮试料(1.1 摩尔),甲醛水溶液(1 克分子)和二乙胺·HCl(1 摩尔)溶在 380 毫升 H_2O 中,用 Na_2CO_3 调节 $\text{pH} = 7$,混合物于 45°C 加热 20 分钟,然后进行恒沸蒸馏。

[实验 41]: β -氨基酮在二甘醇 $[\text{O}(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH})_2]$ 中与气体 HCl 220°C 反应。

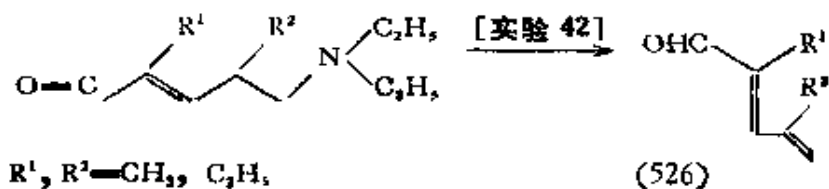
甾族曼尼希碱当存在“Florasil”^[164,167] 或氧化铝^[165]的条件下进行脱胺反应,可得到二聚物。

表 47 α, β -不饱和醛及烯酮的合成

产物结构	R ¹	R ²	产率, %	文 献
 (524)	H	CH ₃ , C ₂ H ₅ , <i>i</i> -C ₃ H ₇	90—9 [40]*	536 205
	CH ₃	H	92 [41]	536 537
	CH ₃	H, CH ₃ , <i>i</i> -C ₃ H ₇		536
	CH ₃	C ₂ H ₅ , <i>i</i> -C ₃ H ₇ , CH ₃ , C ₆ H ₅	50—71	538
		H, CH ₃	31—61	539
	X- 	H	78—86	205
 (525)	X=H, CH ₃ , C ₂ H ₅ , NO ₂ , OCH ₃ , Cl	H	30	540
		H, CH ₃ , <i>i</i> -C ₃ H ₇	55—83	112 536 539

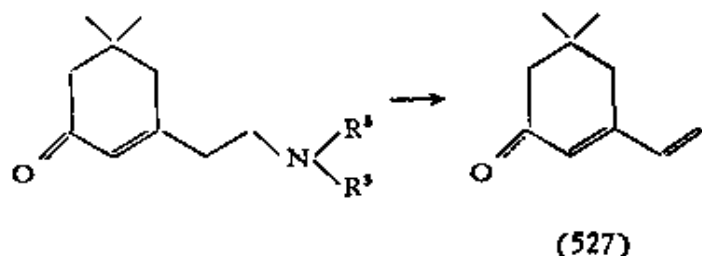
• 实验序号.

α, β -不饱和醛曼尼希碱脱胺反应, 可得到共轭二烯醛:

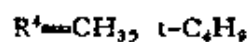
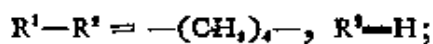
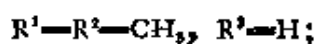
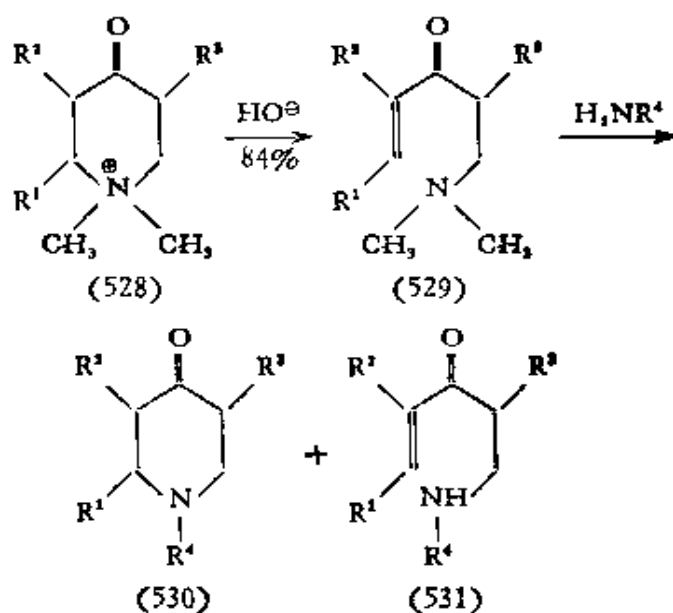


[实验 42]: α, β -不饱和醛曼尼希碱 150—210°C 在喹啉中进行真空加热。

用类似反应可得到在合成上有重要意义的共轭二烯酮:



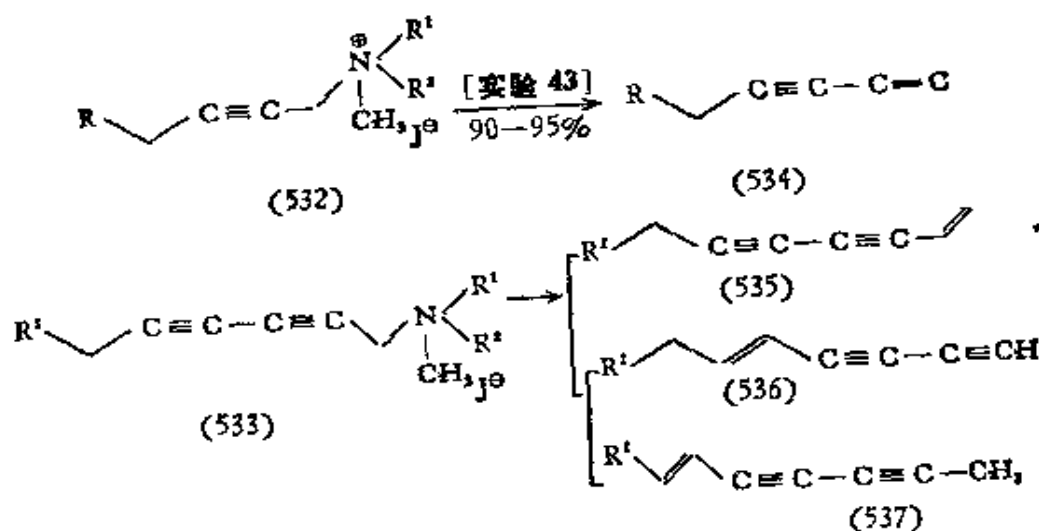
N-甲基- γ -哌啶酮甲基碘化物可进行分子内脱胺, 生成 2-氨基烯酮:



化合物 (529) 用碘甲烷处理, 再用伯胺处理, 得到 N-取代- γ -哌啶酮 (530) 和 N-单取代的 β -烷氨基乙烯酮 (531)。

共轭烯炔衍生物的合成: 炔烃曼尼希碱 (532), (533) 脱

胺反应,得到共轭烯炔:



(532) 的脱胺反应伴随着三键的位移, 得到烷基-1-烯-3-炔 (534)。

(533) 脱胺反应伴随着两个三键位移, 给出烷基-1-烯-3, 5-二炔 (535), 并得到异构体 (536)。其产率随 R¹ 中 C 原子数目的增加而增加, 见表 48。

表 48 533 的脱胺反应

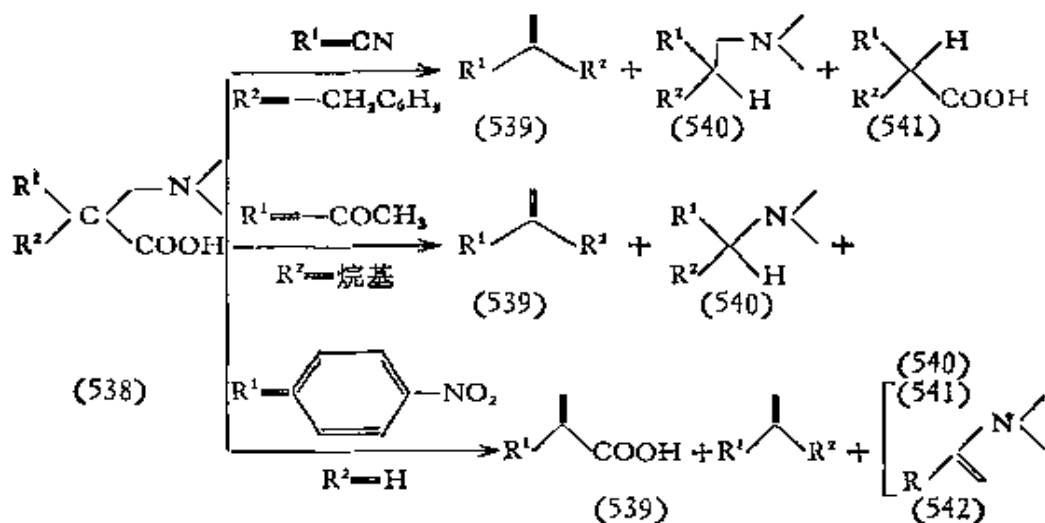
R ¹	535, %	536 和 537, %
CH ₃	100	
C ₂ H ₅	83	16
n-C ₃ H ₇	~50	~50

[实验 43]: 曼尼希碱甲基碘化物 (532) 在 20% KOH 水溶液中加热 12 小时, 或在 30% KOH 中于 70—80°C 用蒸汽减压蒸馏。

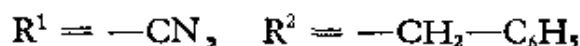
由 2-和 4-甲基喹啉^[541]和酮脞得到的曼尼希碱, 同样可脱胺得到相应的烯炔, 产率 60—90%, 该烯炔在有机合成上具

有重要意义。

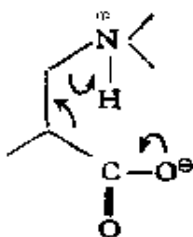
β -氨基酸在适宜的条件下可同时发生脱胺脱羧反应得到烯烃，所得的烯烃通常不分离，而是一经合成之后就直接应用：



研究了 pH 对反应的影响。由图 10^[542] 得出，当



时，pH = 5，(539) 的产率最高，这与所假设的机理是完全一致的，该反应机理假定，首先是氨基酸分子内解离，然后进行碎裂，当 pH 值接近氨基酸的等电点 (isoelectric point)



时，有利于碎裂反应，即有利于 (539) 的生成。图中曼尼希碱 0.01 摩尔， H_2O 80 毫升和适当的缓冲溶液 150 毫升，迴流 1 小时。

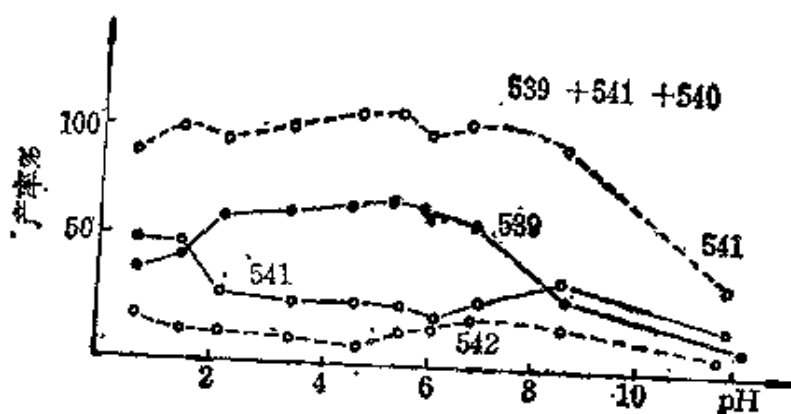
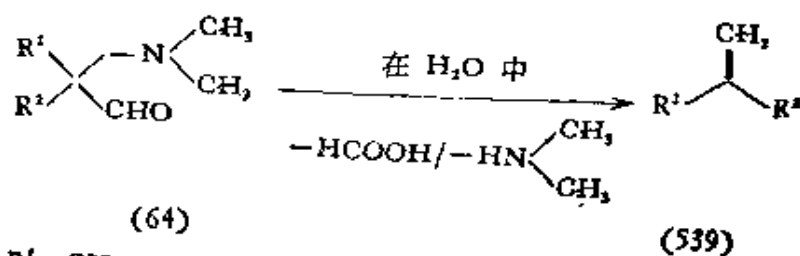


图 12 吡啶曼尼希碱分解与 pH 值关系
($R^1 = -CN, R^2 = -CH_2 - C_6H_5$)

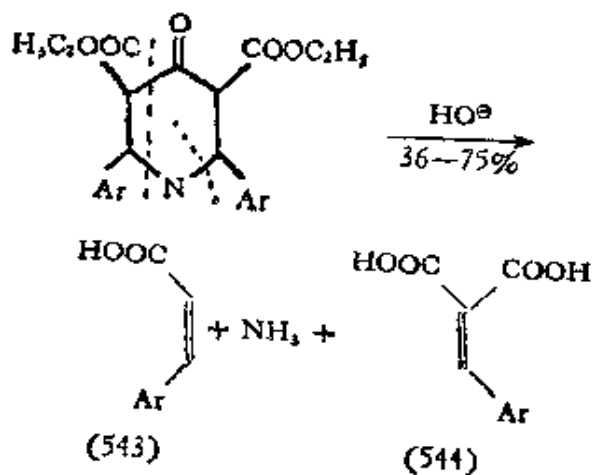
α, α -二取代 β -氨基醛 64 ($R^1, R^2 \neq H$) 也能脱胺和甲酸, 得到相应的烯烃衍生物 (539):

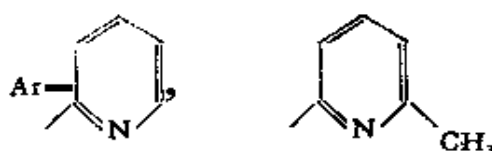


$R^1 = CH_3, C_6H_5$

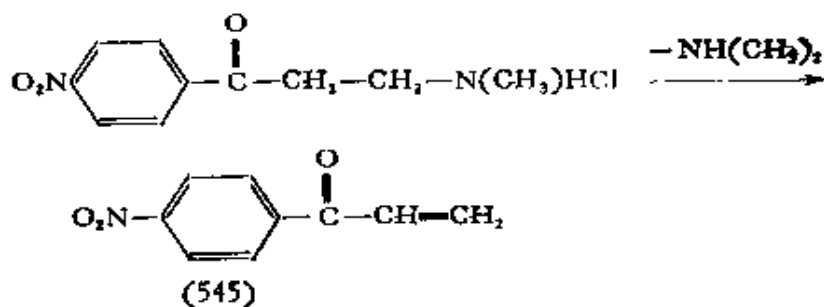
$R^2 = CH_3, C_2H_5, n-C_3H_7, n-C_4H_9, C_6H_5$

γ -吡啶酮进行脱胺, 碎裂, 生成 α, β -不饱和羧酸:

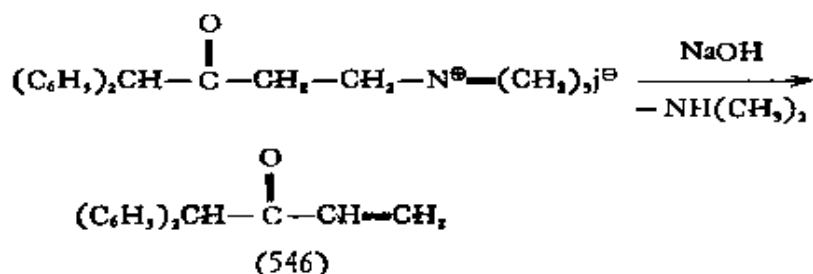




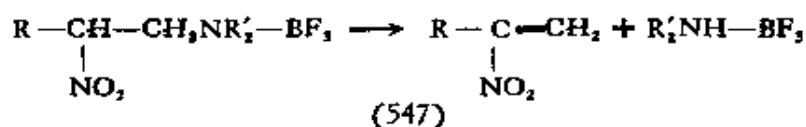
高怡生^[543]等发现,对-硝基苯乙酮曼尼希碱·HCl,真空升华可以获得对-硝基丙烯酮:



嵇如运^[544]等曾将二苯基丙酮曼尼希碱碘甲基化物与NaOH作用,获得相应的烯酮:

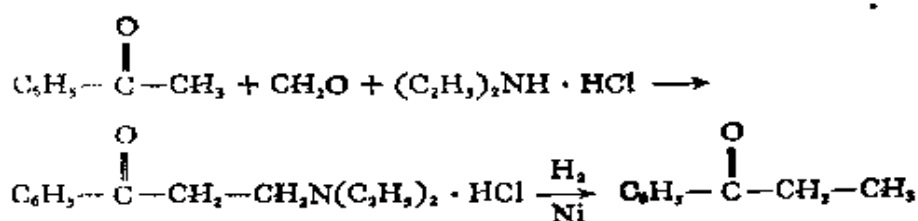


硝基烷曼尼希碱的三氟化硼络合物在较低温度下即可脱胺,生成 α -硝基烯^[545]:



将曼尼希碱·HCl倾入灼热的液体石蜡中,能生成高产率的烯烃化合物。

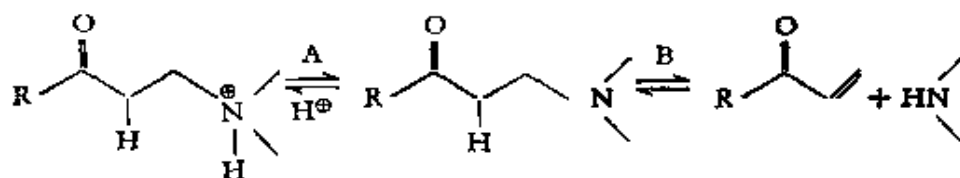
如果脱胺反应在氢气气氛中进行,并用Raney镍催化,可直接生成多一个碳原子的化合物,例如:



6-2-3 曼尼希碱的脱胺反应机理

关于曼尼希碱的脱胺反应,主要关于 β -氨基酮的脱胺反应机理的研究,已经发表了几篇报告,研究中既用了游离态的曼尼希碱^{[531,532],[546,547]},亦用了四烷基铵衍生物。

β -氨基酮的脱胺反应包括预一平衡步骤 A,然后,氨基和羰基 α -位上的 H 一同脱去(平衡 B),因此若 >C=O α -位的氢皆被取代,就不能发生脱胺反应:

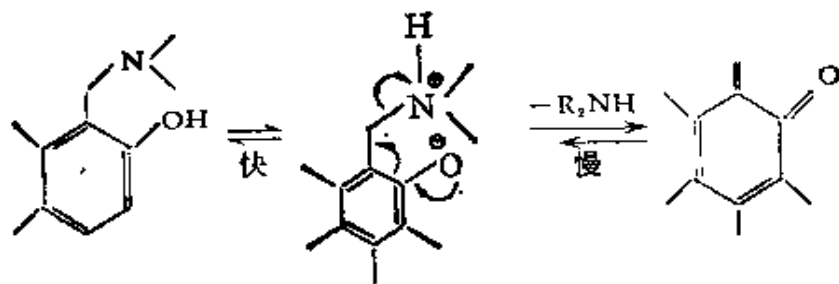


反应步骤 B 究竟是怎样发生的,尚未得到完全的解释。有人提出几种环状过渡态,作为脱胺反应的中间过程,有的过渡态包括 OH^\ominus 或 β -氨基酮的烯醇式,有的则不包含。在所假设的加成机理中^[548],要有分子催化剂参予过渡态的形成,这类催化剂有醋酸,磷酸。此类酸的负离子对羰基 C 的进攻为决定速度的步骤^[549,550]。这一机理与非水介质中,存在羧酸条件下实现的脱胺反应数据是一致的。在这种情况下,只有羧酸可以充当过渡态中分子内质子转移的催化剂。

曼尼希碱的甲基碘化物碱催化的脱胺反应是按 E2 机理进行的,即中间体具有部分碳阴离子的性质^[532,546]。

在某些酚的曼尼希碱取代反应中,脱胺反应是决定反应

速度的一步，酚曼尼希碱的脱胺反应和 β -氨基酮很类似，也存在着一个预平衡，形成过渡态，然后脱去氨基：

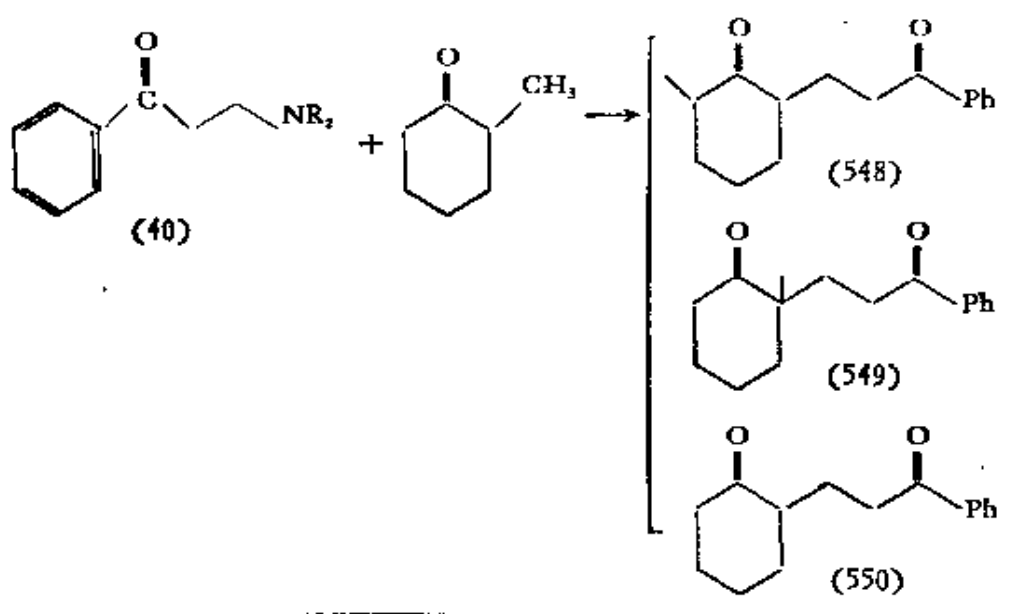


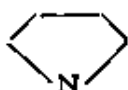
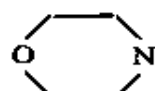

6-2-4 曼尼希碱的热诱发 Michael 加成反应

曼尼希碱的热诱发 Michael 加成反应，同样要经历脱胺反应这一步骤。因此仍将其归入脱胺反应这一节。由于其反应机理有特殊性，因而引起人们研究的兴趣^[103,551]。

反应方式及范畴：通常是将曼尼希碱置于三倍量的酮里，于 160—180℃ 加热 0.5—1.0 小时，降低温度，则反应效率下降，见表 49。

表 49 曼尼希碱的热诱发 Michael 加成

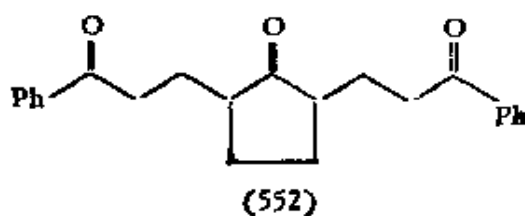
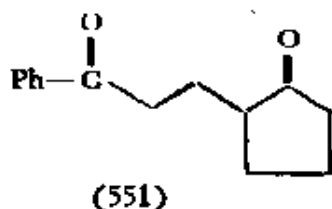


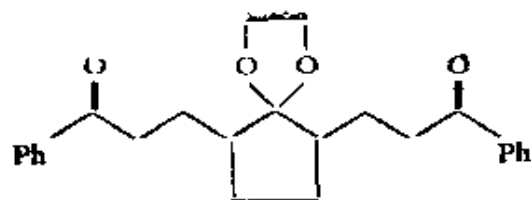
a: $\text{NR}_2 = \text{NMe}_2$ b: $\text{NR}_2 =$ c: $\text{NR}_2 =$ d: $\text{NR}_2 = \text{NEt}_2$ e: $\text{NR}_2 =$ 反应温度与 (548) 及 (549) 的产率关系 ($\text{NR}_2 = \text{NMe}_2$)

$t^\circ\text{C}$	τ (分)	总产率%	(548):(549):(550)
165	30	76	85 10 5
130	60	62	
110	150	25	

在每种情况下,由 GLC 分析结果指出,当反应温度降低时,虽然总产率下降,即反应效率下降,但产物 (548) 与 (549) 之比例不变,(550) 却随着总产率的下降而上升。(550) 的生成是原料中含的环己酮产生的。

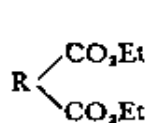
虽然在热诱发 Michael 反应中,用三倍量的酮,对操作本身而言是足够方便了,但为了使反应产物不受破坏,一般要用稀释剂,如乙二醇。这样酮的用量可以降到与曼尼希碱为等摩尔比。如等摩尔量的 40a 与环戊酮在乙二醇中反应, $t = 160^\circ\text{C}$,可得到 40% 产率 (551) 和 60% (552),当 40a 与环戊酮为 2:1 时,(551) 下降到 19%,而 (552) 上升到 42%。



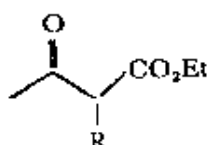


(553)

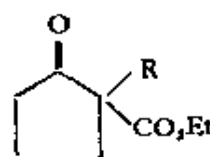
(552)的结构可通过缩酮(553)的质谱分析而得到证明,此外40a亦可与多种试剂反应得到下列化合物:



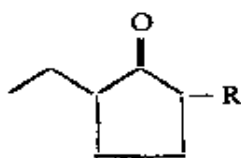
(554)43%



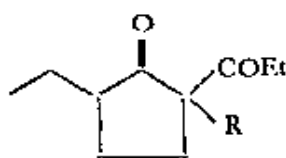
(555)68%



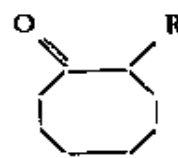
(556)52%



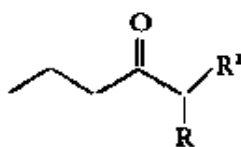
(557)77%



(558)10%



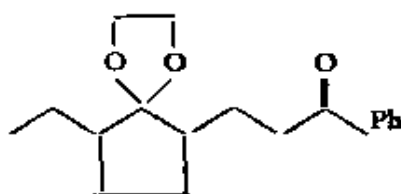
(559)56%



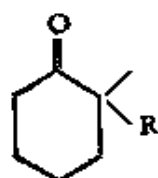
(560)

R¹—CHO(77%)

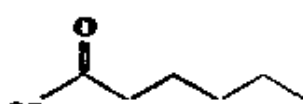
或 CO₂H



(561)



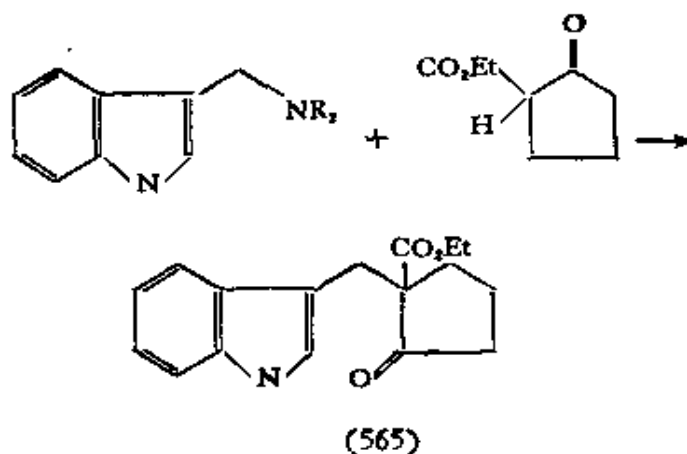
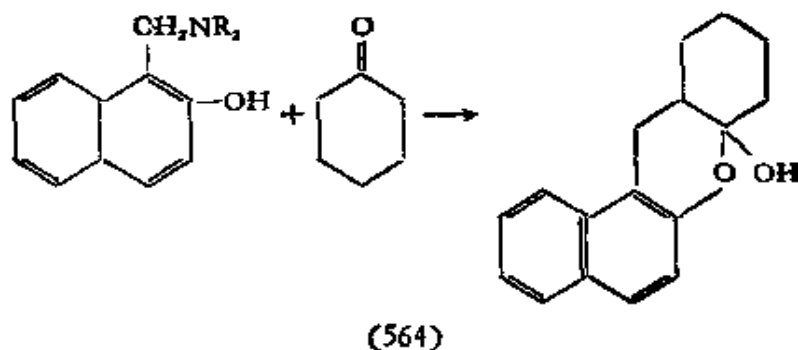
(562)



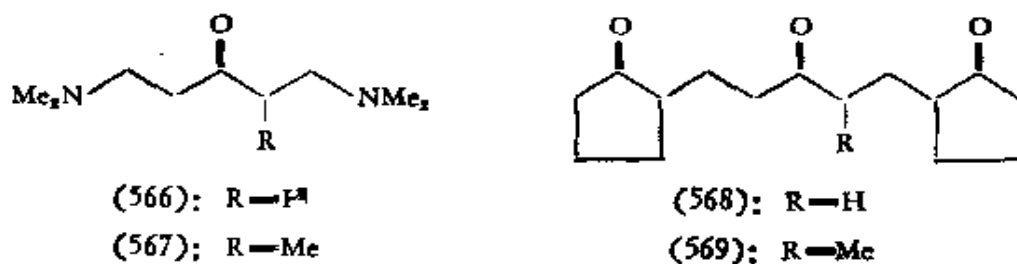
R — CH₂ - CH₂COPh

(563)

α -萘酚及杂环芦竹碱 (gramine) 的曼尼希碱同样亦能与酮反应, 如:



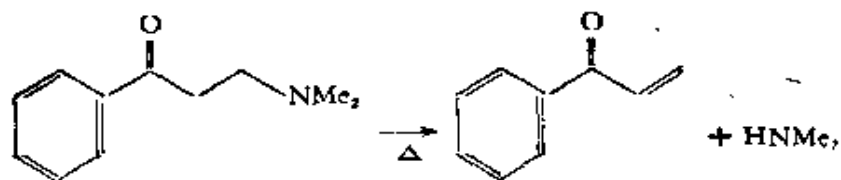
由重曼尼希碱(566)和(567)可得到(568)和(569):



曼尼希碱热诱发 Michael 反应机理^[551]:

从上述热-Michael 反应的广泛适用范围的研究中发现两个重要特点, 其一, 是反应的定向性。其二, 是反应产率的分布范围很大, 从 0—96%。所设想的反应机理必须能解释这

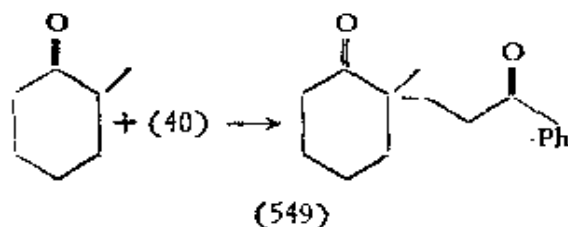
些反应特点,首先假设,在工作温度下,曼尼希碱迅速分解,生成二甲胺和苯乙烯酮:



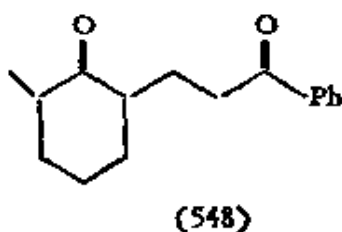
然后苯乙烯酮按三种可能的机理与环己酮进行反应:

- 苯乙烯酮与环己酮进行非催化缩合,
- 苯乙烯酮与环己酮进行碱催化缩合,
- 苯乙烯酮与环己酮的二甲基烯胺反应.

其中 a 可以不考虑,因为将环己酮与苯乙烯酮混合,在标准条件下反应,只能得到聚合物,用 GLC 分析,无痕迹量的 (550) 生成. b 也难解释反应有择性. 用不对称酮进行通常的碱催化的 Michael 加成,反应主要发生在高取代的 C 原子上,生成 (549):

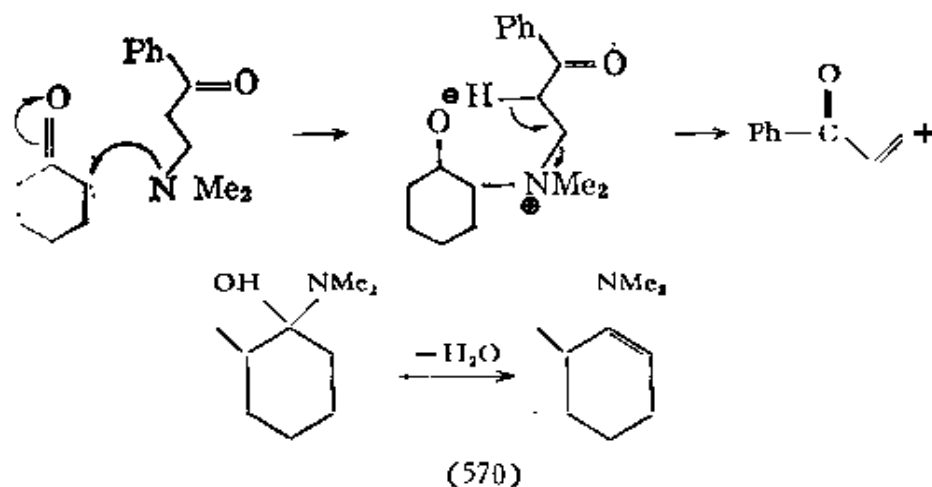


而热诱发 Michael 反应几乎完全生成 (549) 的异构体(548),

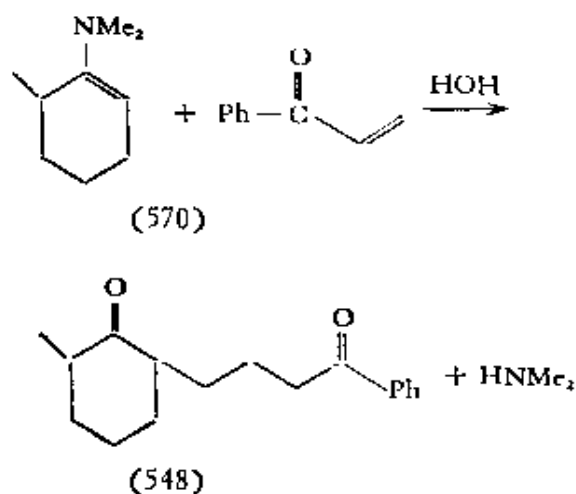


第三种反应机理是特别吸引人的,这一机理是 Howse 于 1965 年首先提出来的^[552],它既能解释反应的有择性,亦能解

释反应产率的巨大差别,此反应机理用下式表示之:



然后生成的烯胺与烯酮反应,得到预期的反应产物:



由此反应机理即可解释反应的定向性和产率的巨大差异:

(1) 中间体羟胺脱水,只能取用活泼的 CH_2 上的H原子,生成(570),因此进一步的加成反应只能发生在该位置的双键上。

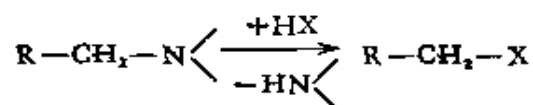
(2) 胺的碱性越强越有利于中间过渡态的生成。

(3) 挥发性大的胺 Me_2NH , 由于至始至终未从分子中释放出来,不会离开反应系统,因而解释了它的高的反应效率。

§ 6-3 曼尼希碱的取代反应

6-3-1 取代氨基

曼尼希碱最有趣的性质之一是能够用其他基团 X 取代氨基, 这种取代反应又可看成 X 基的烷基化反应, 例如, H-烷基化、C-烷基化、N-烷基化、O-烷基化、S-烷基化和 P-烷基化等, X-烷基化反应可用下列通式表示之:



X-烷基化反应操作简便, 通用性强, 因而在合成上具有重要意义。

1. H-烷基化反应

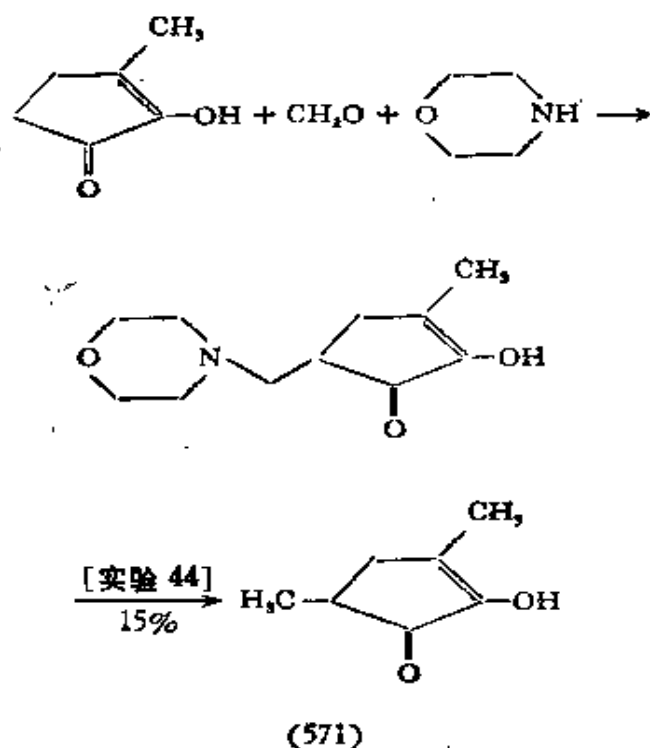
用 H 原子取代曼尼希碱或其碘甲基化物中的氨基, 通常用乙醇作溶剂, 在 2—3 个大气压下, 用木炭/钨作催化剂, 可获得最好的产率。

例如, 环己酮曼尼希碱经 H-烷基化可给出 2-甲基环己酮。苯酚^[533], 羟基吲哚^[237], 羟基氧杂茛满, N-杂环(3-氨基-4-羟基喹啉^[554], 5-氨基脲酸)以及甾族曼尼希碱皆能生成相应的甲基代化合物。

值得注意的是, 6-二甲氨基-7-羟基吲哚与其他异构体不同, 不能进行 H-烷基化。

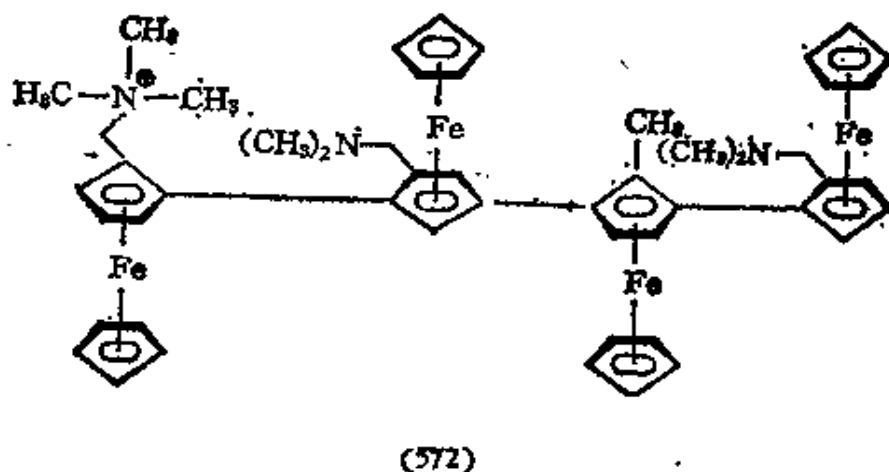
通常邻位苯酚的曼尼希碱由于生成分子内氢键, 也失去反应性。

由 1-甲基-2-羟基-3-氧代环戊烯经曼尼希反应, H-烷基化反应, 可合成香精:



[实验 44]: 曼尼希碱·HCl 用锌粉或醋酸 (加入痕量盐酸) 于 750°C 加热 6 小时。

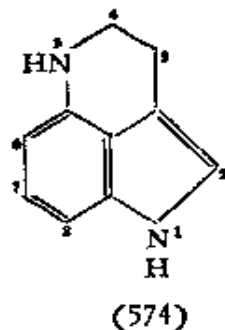
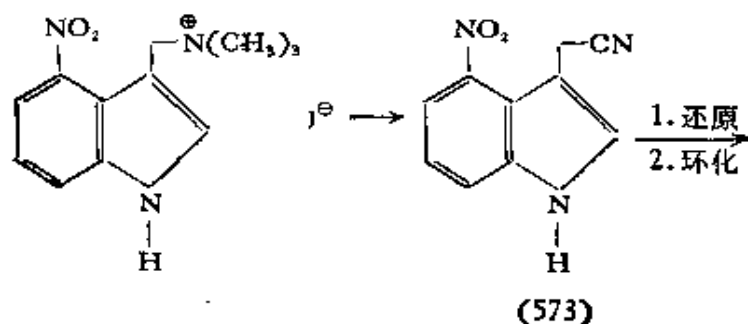
含二甲胺和三甲胺基的二茂铁进行加氢, 得到 2-二甲胺基甲基-1-(2-甲基二茂铁基-1-)-二茂铁, 这说明, 三甲胺基对 H 具有更高的反应性。



2. C-烷基化反应

已经发现,下列物质可以与曼尼希碱进行 C-烷基化反应: HCN, 烷基代硼烷、脂肪酮、脂肪酸, 烯胺, 芳香化合物、杂环化合物及硝基烷烃。

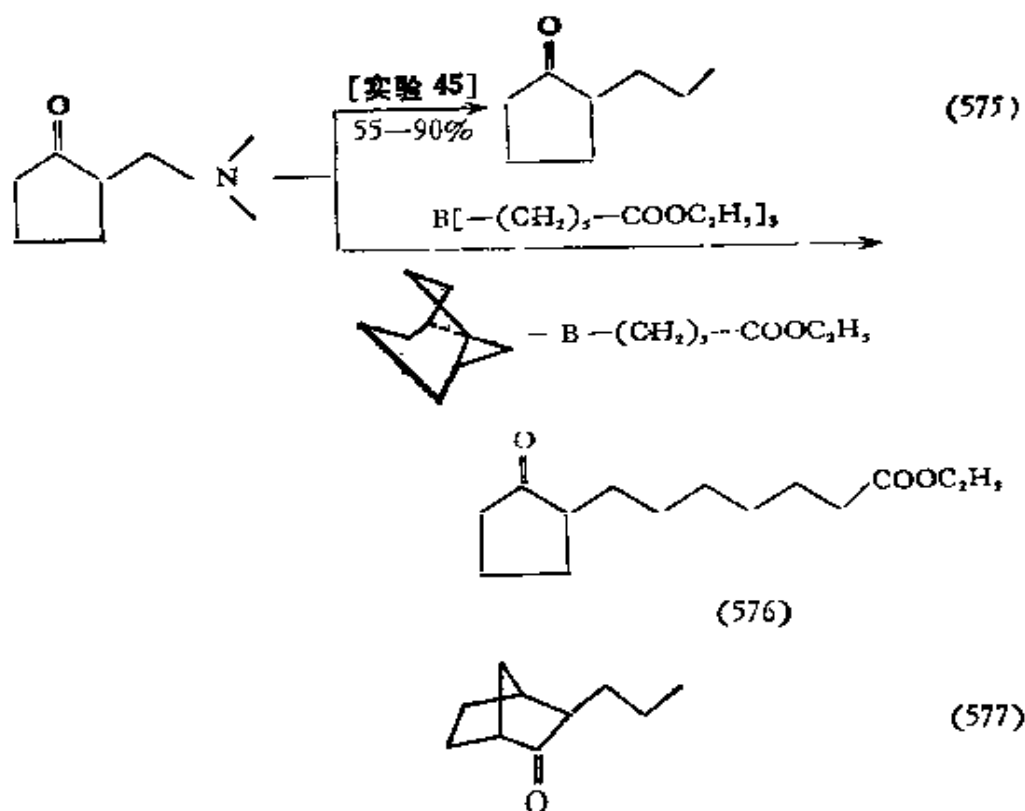
HCN 的烷基化反应,通常用曼尼希碱之碘甲基化物与碱金属腈化物在 80—100°C 下加热几小时,用此法可将所有曼尼希碱以很高的产率转变为相应的腈甲基衍生物:



3-腈甲基-4-硝基吲哚 (573) 的合成是很有意义的,因为它可进一步还原环化,生成生物学上有价值的 1,3,4,5-四氢化吡咯并 [4.3.2-de] 喹啉 (574)。 (Jackson B. Hester, JR., *J. Org. Chem.*, **29**, 1158, 1964)

二茂铁曼尼希碱同样可转变为腈甲基二茂铁^[225,555,556]。

曼尼希碱与适当的二烷基硼化物反应,可增长碳链。如, 2-丙基环戊酮 (575), (576); 2-氧代-3-丙基双环 [2.2.1] 庚烷 (577) 等都是这样制备的:



[实验 45]: 曼尼希碱·HCl 水溶液 0.1 摩尔加到烷基硼 0.2 摩尔的四氢呋喃溶液中, 然后加入碘甲烷, 再加入碳酸钾, 混合物在室温下反应 24 小时^[557]。

酮的烷基化: 脂肪酮或脂环酮与酮及酚的曼尼希碱进行烷基化反应可以得到 δ -二酮(578)和 2-(2-羟苯基)-烷酮。见表 50。

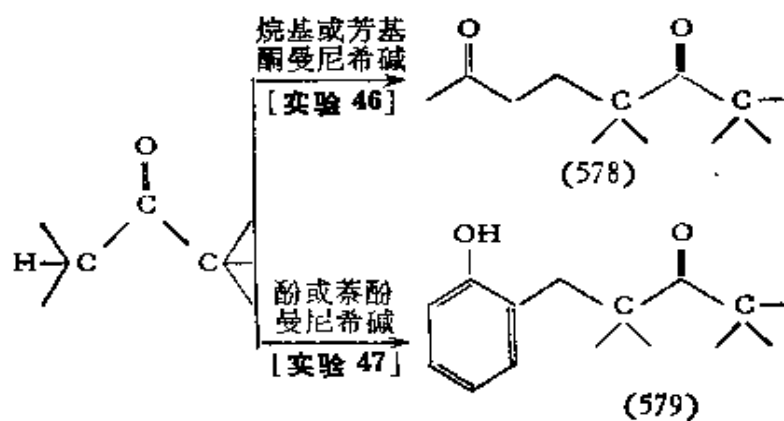
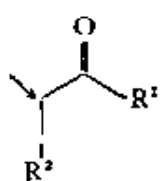
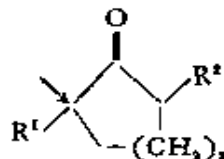
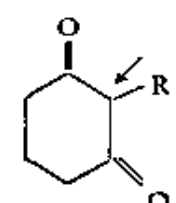
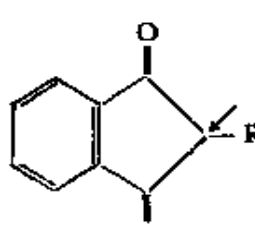


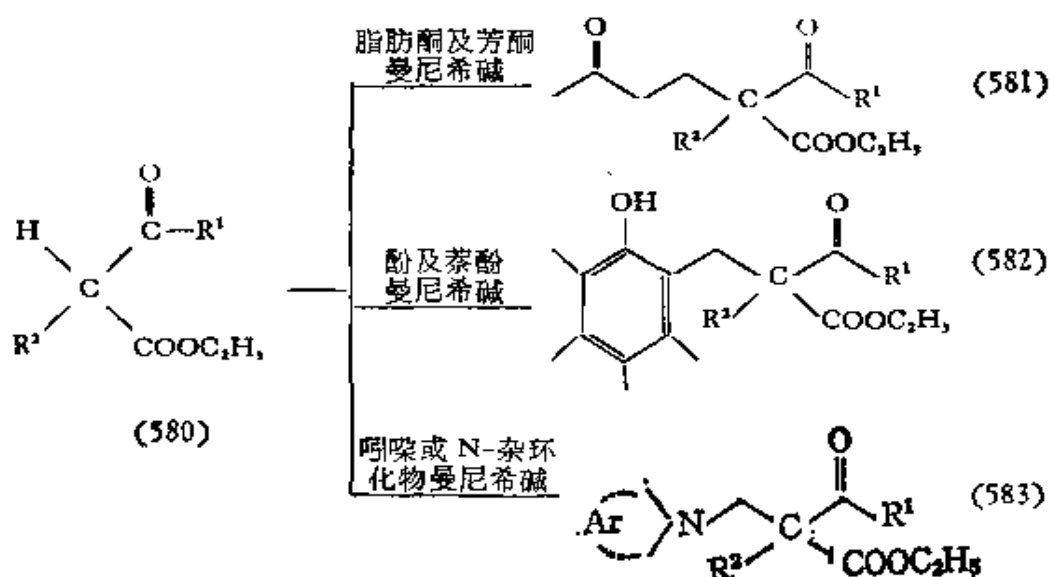
表 50 脂肪酮和脂环酮用曼尼希碱进行烷基化反应

酮	由 X 衍生出的曼尼希碱 X	化合物序号	产率, %	文献
 <p> $R^1=H, R^2=n-C_4H_9, R^3=H$ $R^1=n-C_5H_{11}, R^3=H$ $R^1=C_6H_5, R^3=H$ $R^1=R^3=C_6H_5$ </p>	芳酮曼尼希碱	(579)	48-77	551
	酚曼尼希碱	(579)		561
	萘酚曼尼希碱	(579)	97	562
 <p> $n=1, R^1, R^2=H$ $R^1=H, R^2=H, CH_3, C_2H_5$ $n=2, R^1=CH_3, R^2=H$ $n=2, R^1=H, CH_3, R^2=CH_3$ $n=4, R^1=R^2=H$ </p>	芳酮曼尼希碱	(579)		559 552
	脂肪酮曼尼希碱	(578)	40-47	563
	脂肪酮曼尼希碱	(578)	15	564
	芳酮曼尼希碱	(579)	13-70	565
 <p> $R=CH_3, -NH-C(=O)-CH_3$ </p>	萘酚曼尼希碱	(579)	66-86	558
 <p> $R = -COC_2H_5, -COCH_2C_2H_5$ </p>	萘 酚	(579)	66-86	558

[实验 46]: 曼尼希碱 (1 摩尔) 和酮 (3 摩尔) 在 160—180°C 加热 30—60 分钟^[551]。

[实验 47]: 曼尼希碱、酮和乙氧基镁在氯苯中迴流 1 小时^[558—560]。

酮酸及酮酸酯的烷基化反应:

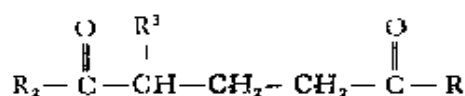
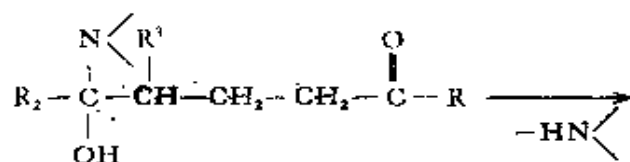
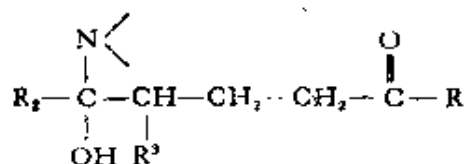
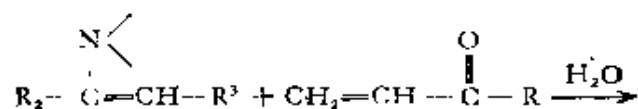
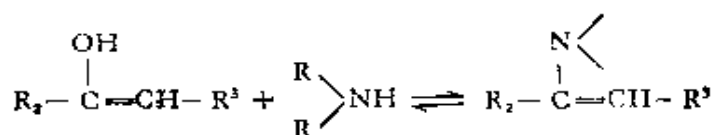
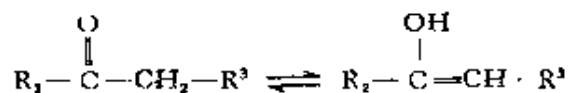
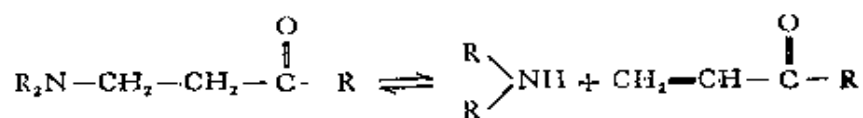


当用不对称的二烷基酮进行烷基化反应时, 取代基向较少取代的 C 原子上进攻。

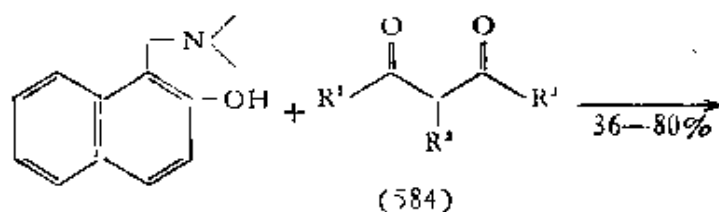
表 51 β -氧代-酯用曼尼希碱烷基化

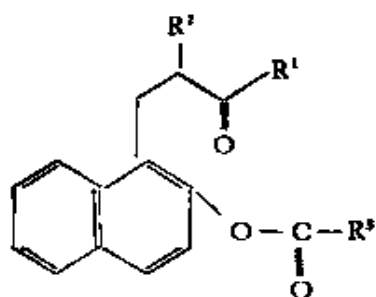
β -氧代-酯 (580) R^1 R^2	曼尼希碱	化合物 序号	产率, %	文献
CH_3 H	芳酮曼尼希碱	(581)	52—68	551
$-(CH_2)_3-$	脂肪酮曼尼希碱	(581)	60—80	174
OC_2H_5 H	脂环酮曼尼希碱	(581)	42	551
	芳酮曼尼希碱	(582)		561
	酚曼尼希碱	(582)		566
OC_2H_5 $-NHCHO$	酚			565
OC_2H_5 $-NHAC$	N-杂环化合物	(583)	50—65	566

用酮曼尼希碱烷基化的可能的反应机理是， β -氨基酮首先脱胺生成烯酮，脱去的胺与烷基化酮反应生成烯胺，最后烯酮与烯胺加成，脱胺，得到最终产物^[551]：

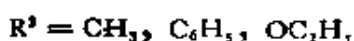
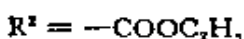
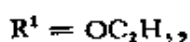
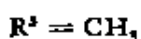
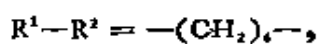


萘酚曼尼希碱与开链 β -二酮， β -氧代-酯或 α -氧代烷基丙二酮酯 (584) 反应，得到氧乙酰基产物 (585)^[559,560]：

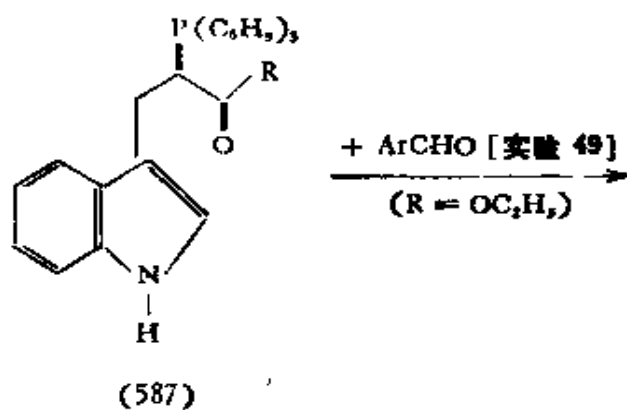
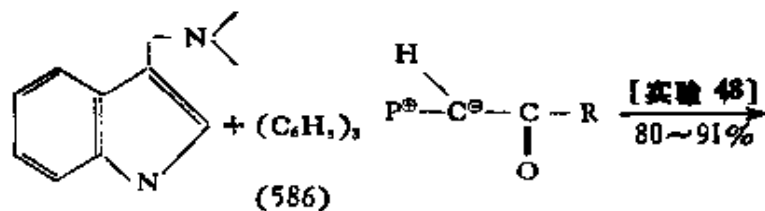


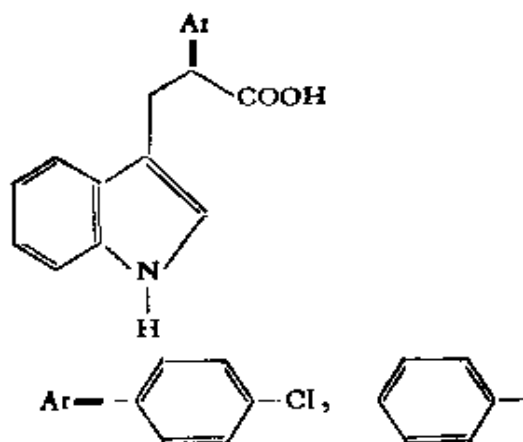


(585)



(586)类型的膦烷酮 ($R = \text{C}_6\text{H}_5, \text{OC}_2\text{H}_5$) 与某些吲哚或对位苯酚曼尼希碱作用给出 C-烷基化产物 (587), 但邻位苯酚曼尼希碱却给出环状化合物:

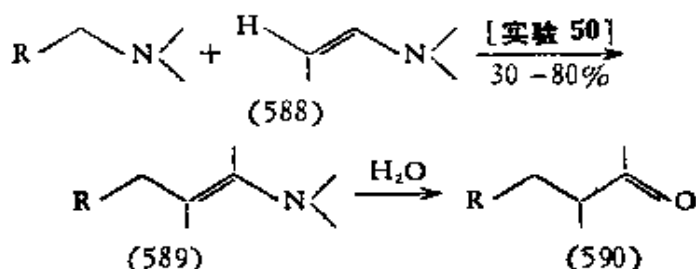




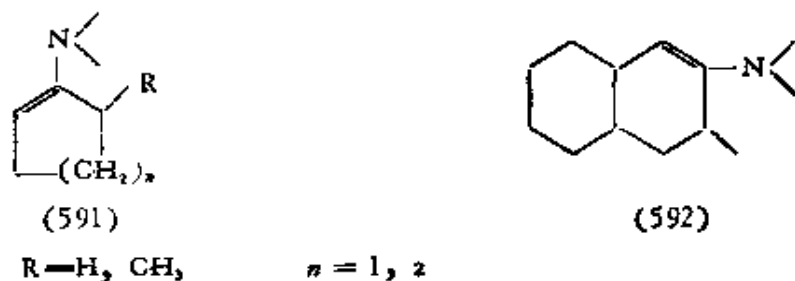
[实验 48]: 吲哚曼尼希碱与 (586) 在甲苯中(氮气下)回流 6—7 小时^[567]。

[实验 49]: (587) 与芳醛在二氧六环中回流 18—24 小时, 产率 46—60%。羧酸衍生物如酰胺, 乙腈, 乙酰丙酸亦可用吲哚, 脂肪酮曼尼希碱进行烷基化, 在同一个活泼甲基上可引入三个烷基。

烯胺 (588) 及烯酮也能进行类似反应^[568], 通常所得之烯胺并不直接分离, 而是水解成相应的酮 (590)^[569,570]:



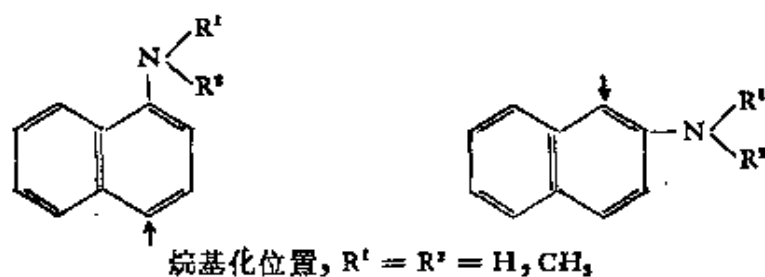
用下列 (591), (592) 类型的环状烯胺与酮、酚及吲哚曼尼希碱亦进行了烷基化反应。



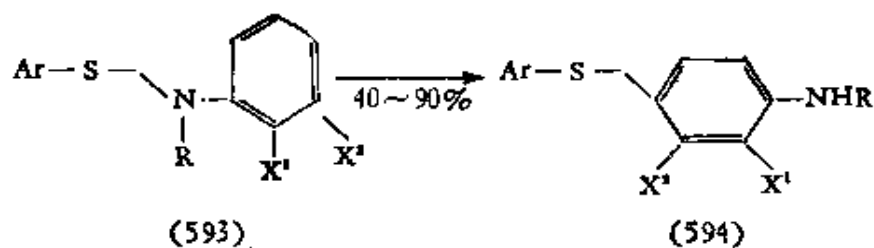
[实验 50]: 等摩尔的曼尼希碱和烯胺在二氧六环或苯中迴流 24 小时。也可用反应物在无溶剂条件下, 在 N_2 中于 $100-110^\circ C$ 加热。

苯酚, 芳胺的烷基化反应:

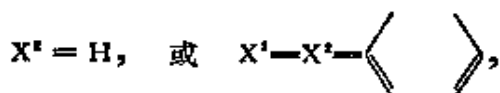
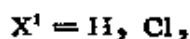
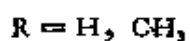
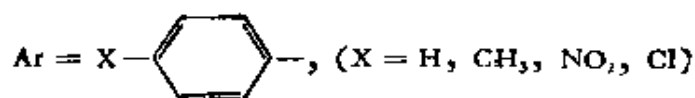
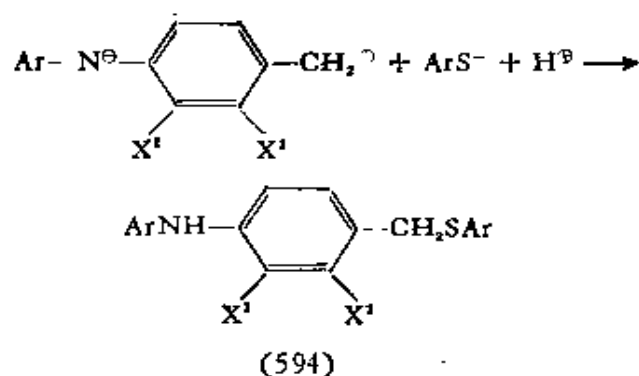
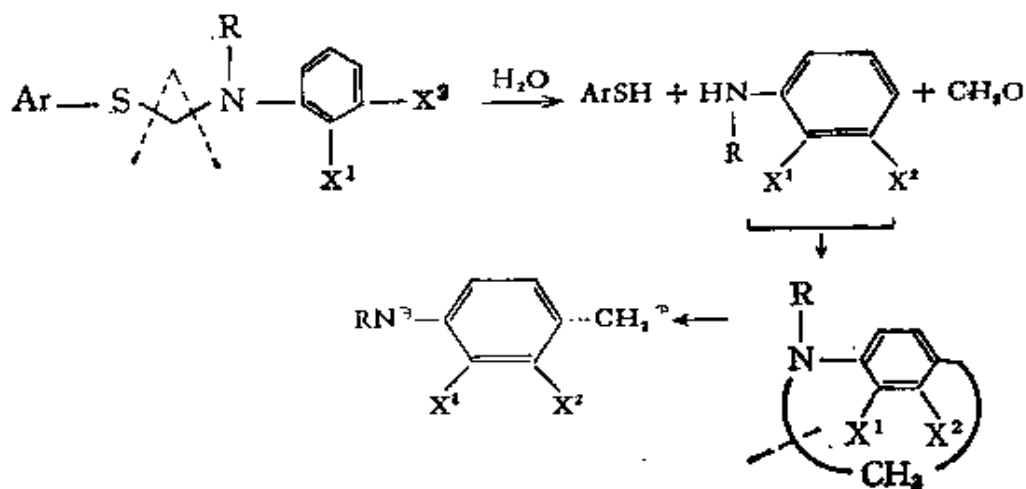
N, N -二甲基苯胺、1-氨基萘、2-氨基萘及 β -萘酚进行烷基化反应, 可获得很好的结果。有趣的是, 氨基萘与苯胺不同, 易于进行 C -烷基化, 即使 N 上有氢原子亦是这样



(593) 类型的 S -氨基甲基化产物以及 Se 之 >NAr 衍生物是特别有趣的, 它本身既作为曼尼希碱又可作为 $C-H$ 酸组分, 进行分子内重排, 实现了 C -烷基化。得到 4-(芳硫甲基)-苯胺:



此反应经历着更为复杂的反应历程, 包括 $C-S$, $C-N$ 键的断裂, 在苯胺基对位发生分子内反向氨基甲基化反应, 然后生成的 4-氨基苯基中间体脱胺, 最后, 砷硫基负离子与 4-苄基胺基阳离子结合^[572]:



几种杂环化合物已进行了烷基化反应，通常得到单取代产物 (595)，但在五元杂环情况下，得到二取代产物 (596)。见表 52。

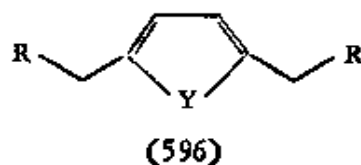
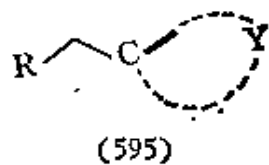
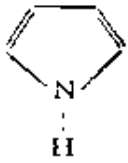

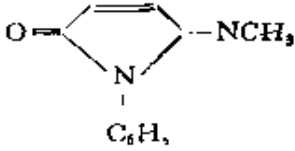
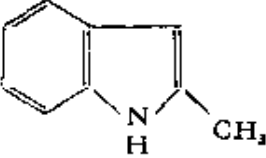
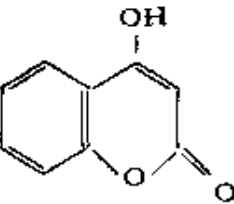


表 52 杂环化合物用曼尼希碱进行 C-烷基化

杂环化合物	反应位置	曼尼希碱	化合物序号	产率, %	文献
	2,5	烷基-芳基-及 苯乙烯酮碱	(596)[51]*	50--80	573, 574
	2,5	芳酮碱	(596)[52]	76	575
	4	萘酚碱	(595)	41	562
		芳酮碱	(595)[51]	24--31	574
	3	烷基, 苯乙烯 酮碱	(595)[52]	72--85	575
	3	萘酚, 苯酚碱 酚, 萘酚碱	(595) (595)[53]	30--45 30--80	576 577

* []实验序号

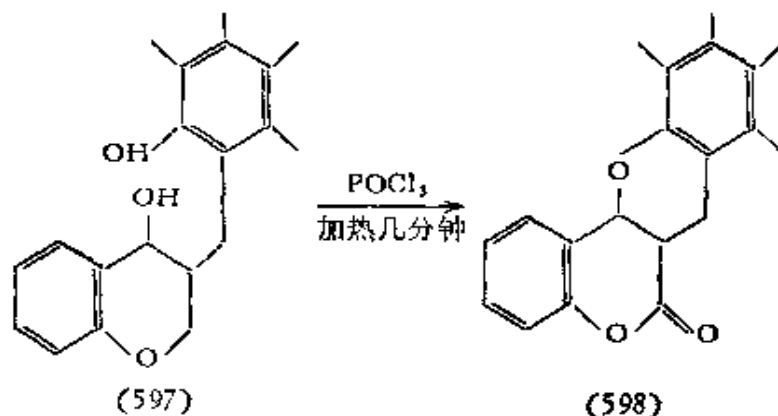
[实验 51]: 曼尼希碱·HCl 和吡咯或吲哚在乙醇/H₂O 中迴流 3 小时, 或用游离碱与吡咯在对-二甲苯中迴流 4—5 小时^[574]。

[实验 52]: 吗啉曼尼希碱·HCl 和呋喃在水中迴流 6—8 小时。

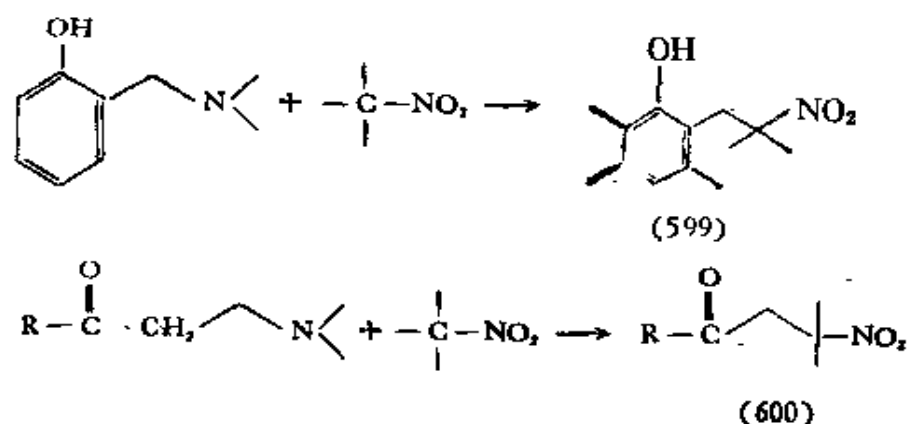
[实验 53]: 二甲胺曼尼希碱和羟基香豆素混合物(氧杂

萘邻酮)于 180°C 加热 0.25—3 小时^[577]。

4-羟基香豆素用邻-苯酚曼尼希碱进行烷基化,得到苄基化产物(597),在氯化磷(POCl_3)作用下,进一步缩合,生成吡喃衍生物(598):



硝基烷烃用曼尼希碱进行烷基化,可在 NO_2 的 α -位上进行单取代和多取代,得到各种取代产物^[562,566,573,575,578]:



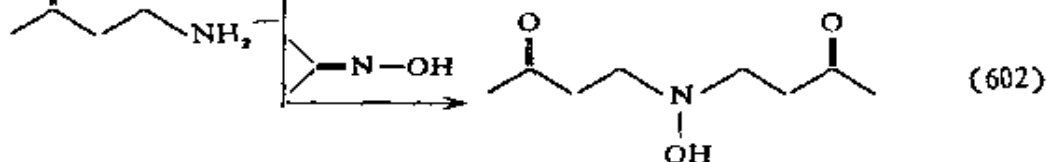
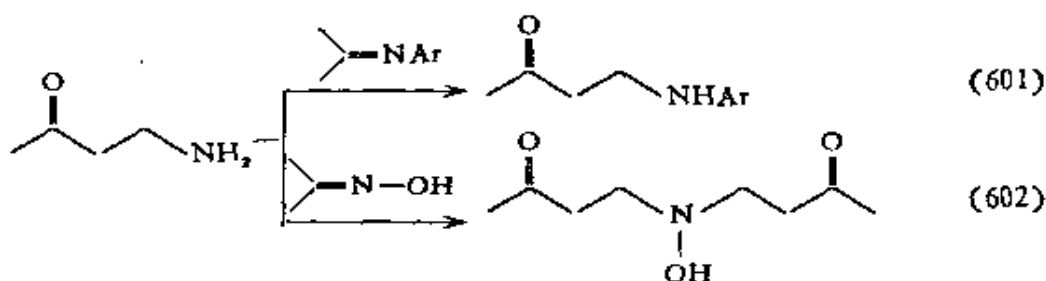
3. N-烷基化反应

能用曼尼希碱进行 N-烷基化反应的有胺(或氨)类、酰胺及 NH 杂环化合物。

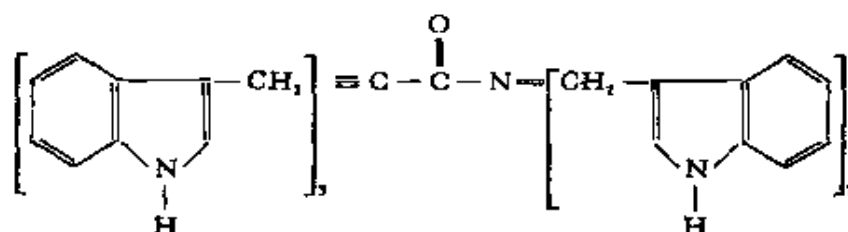
胺的烷基化反应(见胺交换反应),这里需要特别指出的是,芳酮、苯酚和二茂铁曼尼希碱与伯胺反应是具有特殊意义

的。因为所得之仲胺通常不能用别的合成方法制备。

N-芳基亚胺和脒亦能进行类似反应：

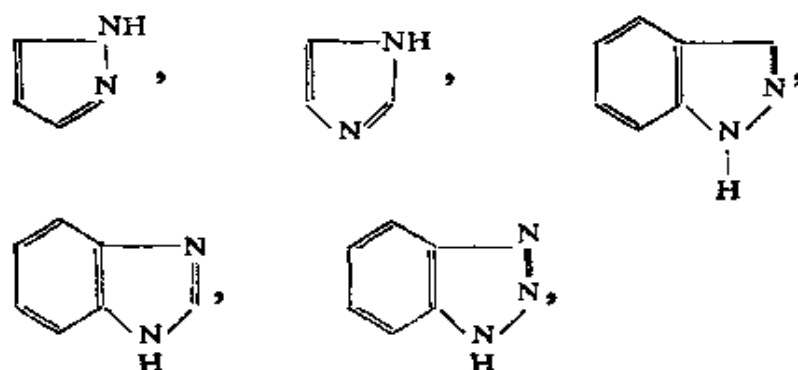


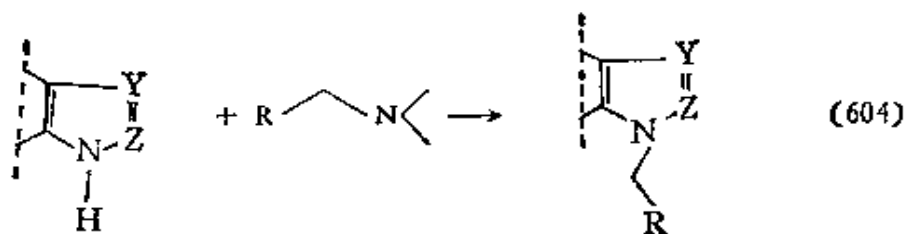
碳酰胺可用酮曼尼希碱^[573]及吡啶曼尼希碱^[578]进行烷基化，磷苯二酰亚胺和脒基乙酰胺与酮曼尼希碱反应，只给出N-烷基化产物。而吡啶曼尼希碱与乙酰胺反应，既得到N-烷基化产物，亦得到C-烷基化产物，例如：



(603)

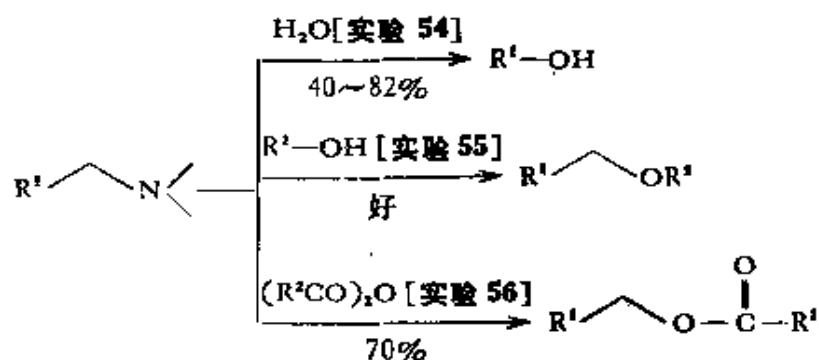
NH 杂环化合物，例如吡唑、咪唑、吡啶，苯并咪唑，苯并三唑皆能用酮、酚或吡啶曼尼希碱·HCl，在乙醇/H₂O 中迴流1—2小时。或在二甲苯中迴流2—5小时，可获得最佳产率烷基化产物。





4. O-烷基化反应:

用曼尼希碱进行 O-烷基化反应,用下列通式表示之:

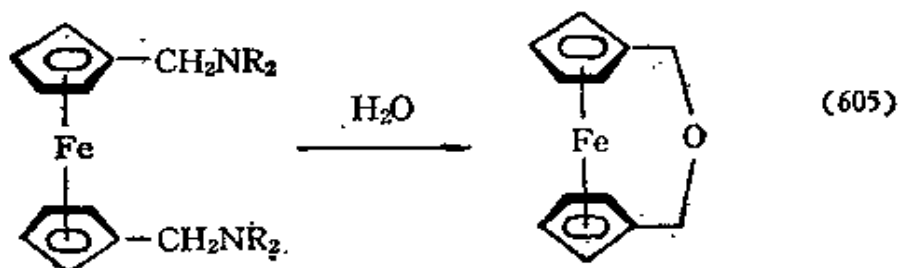


[实验 54]: 曼尼希碱的碘甲基化物在 NaOH 水溶液中迴流 24 小时^[579,580].

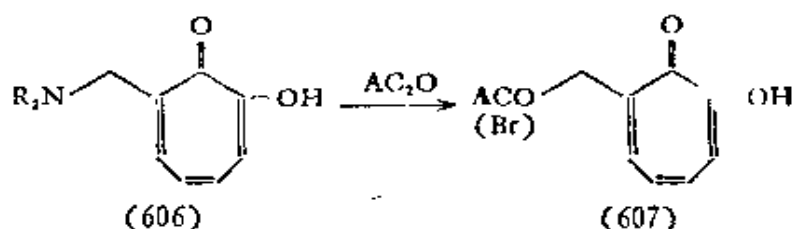
[实验 55]: 曼尼希碱的碘甲基化物与 NaOH 在乙醇中迴流 50—60 小时^[581].

[实验 56]: 曼尼希碱与醋酸钠在 AC_2O 中迴流 2 小时^[259].

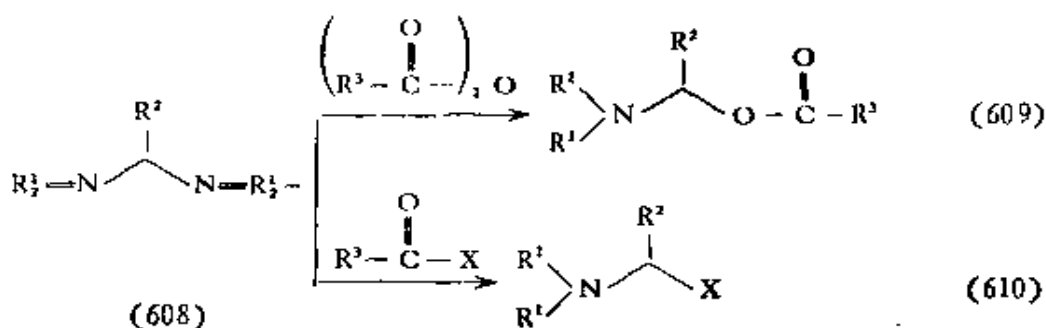
氨甲基二茂铁碘甲基化物与 H_2O 作用,得到羟甲基二茂铁^[610,611,613,553],重氨甲基二茂铁则得到桥式产物:



“tropolone”的曼尼希碱(606)可转变为相应的乙酰氧甲基衍生物,而且可用溴定量的取代,给出溴甲基“tropolone”607:

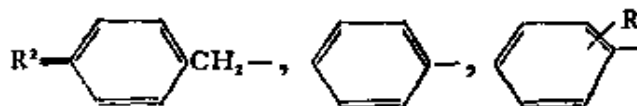
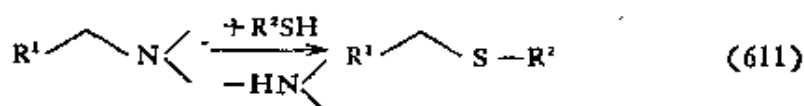


1,1-二氨基烷烃(608)的酰化产物与所使用的酰化试剂有关,当与酸酐作用时^[583]得到1-氨基羧酸酯(609),而与酰卤作用则给出1-氨基-1-卤代-烷(610)^[93]:



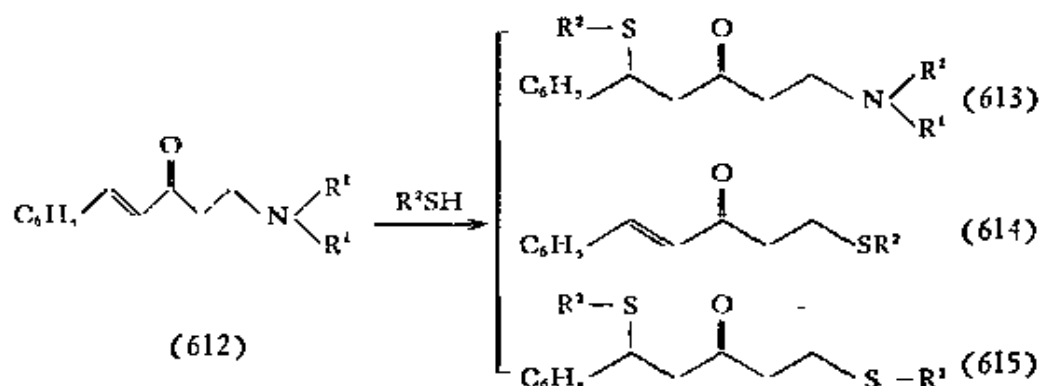
5. S-烷基化反应

曼尼希碱·HCl与硫醇在水或H₂O/乙醇介质中迴流,以很高的产率得到硫醚(611)



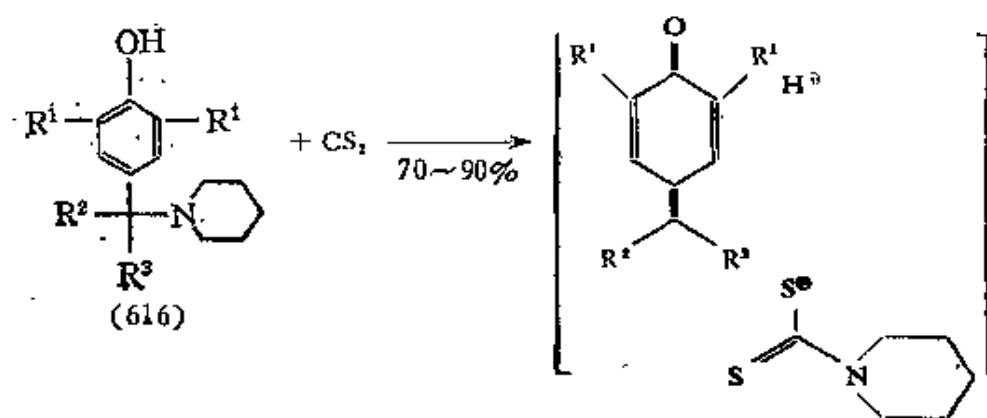
已经用酮^[531,532],萘酚和吲哚^[533]曼尼希碱(包括其季胺盐)研究了S-烷基化反应机理,认为反应的第一步是曼尼希碱的脱胺反应,然后硫醇对烯烃的加成。

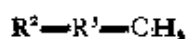
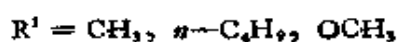
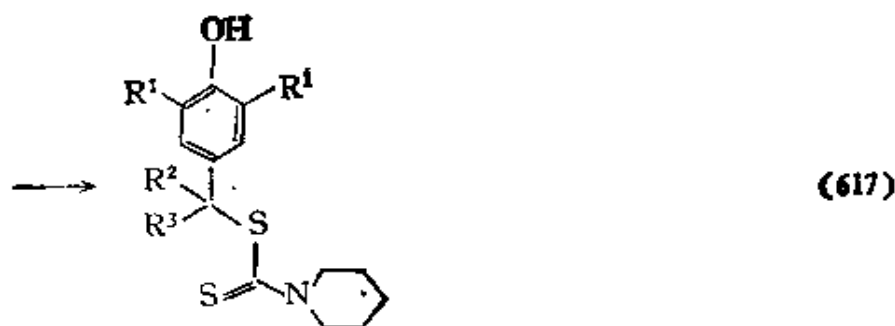
苯乙烯酮曼尼希碱与硫醇反应可给出三种类型的产物：取代氨基产物(614)，硫醇对烯键加成产物(613)以及取代-加成产物(615)^[584,585]



产物的类型和产率受氨基及硫醇的性质，反应介质及反应时间所支配，通常当反应时间很短时，加成产物(613)为主；当反应时间延长，(613)逐渐消失，取代产物(614)和(615)增加。无溶剂条件下，(613)产率很低，而在二甲苯中则主要得到(614)，在醇水溶剂中主要产物为(615)。

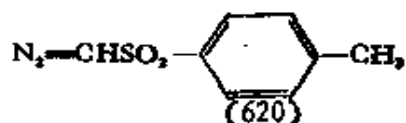
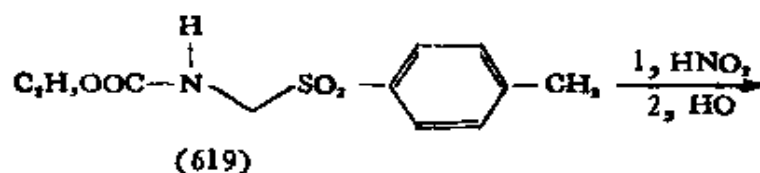
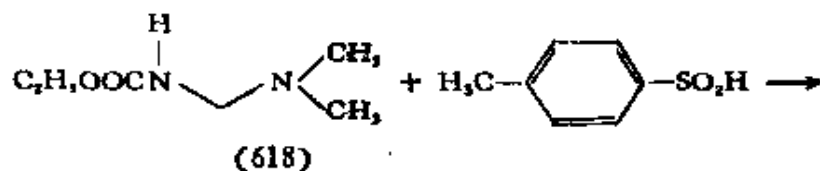
二茂铁曼尼希碱甲基碘化物与碱金属硫化物水溶液作用，生成重二茂铁甲基硫化物。产率为58%^[583]，4-(1-氨基烷基)-酚(616)用二硫化碳处理，得到4-羟基苄基二硫氨基甲酸酯(617)^[586]，此反应仅局限于对-酚曼尼希碱。邻-酚曼尼希碱由于OH与N之间存在氢键，故不能与二硫化碳反应。





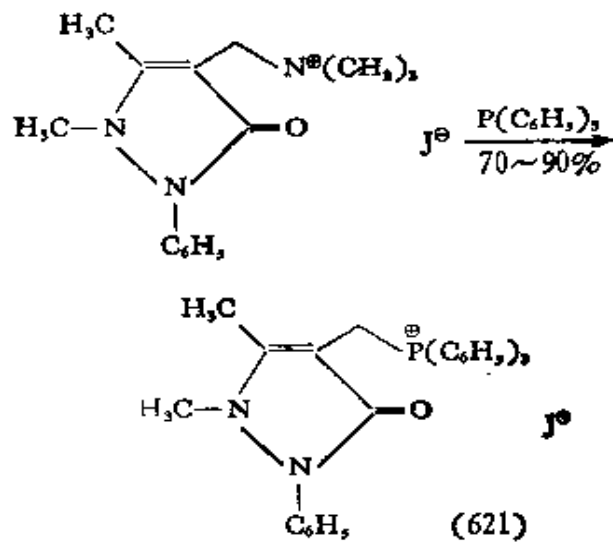
非取代的(616)即 $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$, 缺乏反应性, 是因为中间体醌酮缺少使亚甲基稳定化的取代基之故。

4-甲基苯磺酸用 N-二甲胺甲基氨基甲酸乙酯进行 S-烷基化, 所得之产物进一步亚硝化, 可合成一系列重氮磺衍生物^[51]:

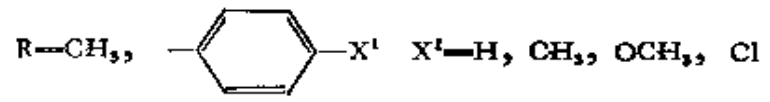
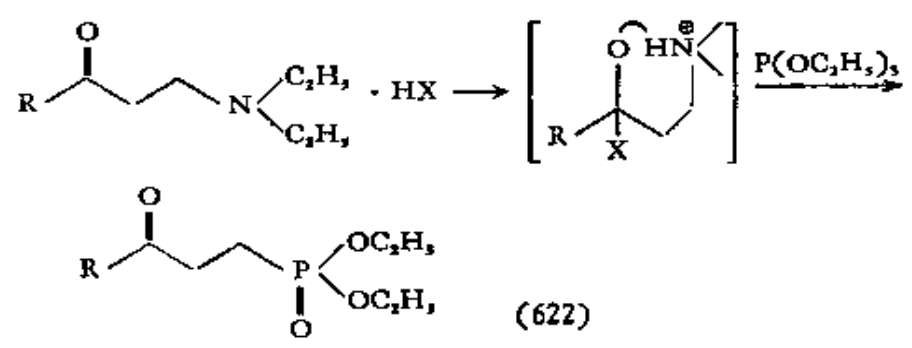


6. P-烷基化反应:

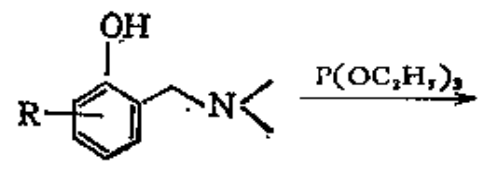
曼尼希碱与叔磷化合物及三乙氧基磷反应, 可得到很高产率的 P-烷基化产物:

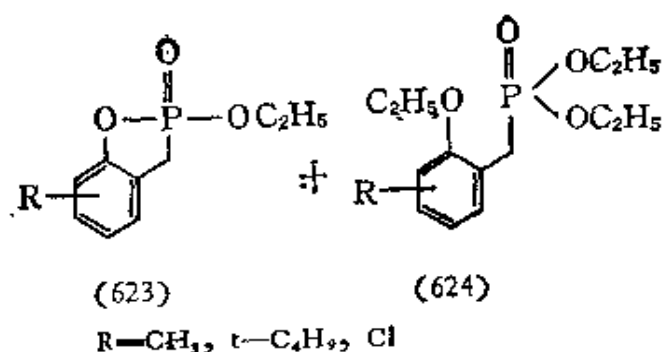


三乙氧基磷与酮曼尼希碱作用，可制得 3-氧代烷基磷酸酯 622^[549,550]。



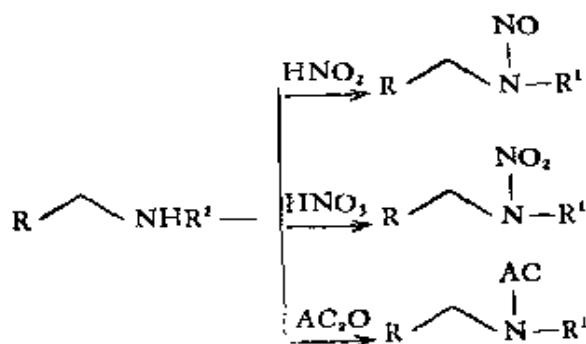
邻位苯酚曼尼希碱亦能进行同样的反应，但在此种情况下，酚羟基参与反应，生成 O, P-杂环化合物 (623)，而相应的开键化合物 (624) 只能在特殊条件下才能得到^[235,236]





6-3-2 仲曼尼希碱 $\left[\text{>N-H} \right]$ 中取代 H 的反应

由伯胺生成的曼尼希碱,其中 $\left[\text{>N-H} \right]$ 基与通常的仲胺有类似之处, H 可以用 $-\text{NO}$, $-\text{NO}_2$, AC 等所取代,生成相应的叔胺:



1. 亚硝化反应

通常仲胺曼尼希碱或其酸盐皆能被亚硝化。如果该曼尼希碱能够直接分离出来,可将其溶于或悬浮于稀酸中,在低温下滴加 NaNO_2 水溶液,所得的亚硝基化合物即以固体或油从反应液中沉淀出来。

有很多伯胺与三硝基甲烷的曼尼希反应不能按通常的方式进行,或者得不到预期的产物或者产率很低^[347]如果用亚硝

化反应,使产物从反应体系中分离出来,可大大提高曼尼希碱的产率。

例如氨基乙醇与三硝基甲烷的曼尼希反应, Henry Feuer 采用通常的方式进行,即将氨基乙醇, CH_3O 水溶液与三硝基甲烷混合后,在冰箱中冷却,只能得到很少量的曼尼希碱(以硝化物计)。我们改变了其操作方法,即先制备羟甲基氨基乙醇,然后将其加入到硝仿- HNO_3 溶液中,再滴加 NaNO_2 水溶液,所得的亚硝化物立即沉淀出来,再用 $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ 硝化,所得的纯品产率大于 70%。

2. 硝化反应

有很多仲曼尼希碱,当仲胺基的 $\alpha\text{-C}$ 上存在吸电子基团,可以不经仲胺基保护(即第一步先用氨基保护基团如: SO_3H , AC , HX , NO 等取代 >N-H 后再硝化),而被直接硝化,此类化合物见表 53。

硝解: 有些曼尼希碱在硝化过程也伴随着其他键的断裂,称为硝解反应,例如, 7-硝基-1, 3, 5-三氮金刚烷在 HNO_3 作用下,可得到六元环的衍生物^[382,587]:

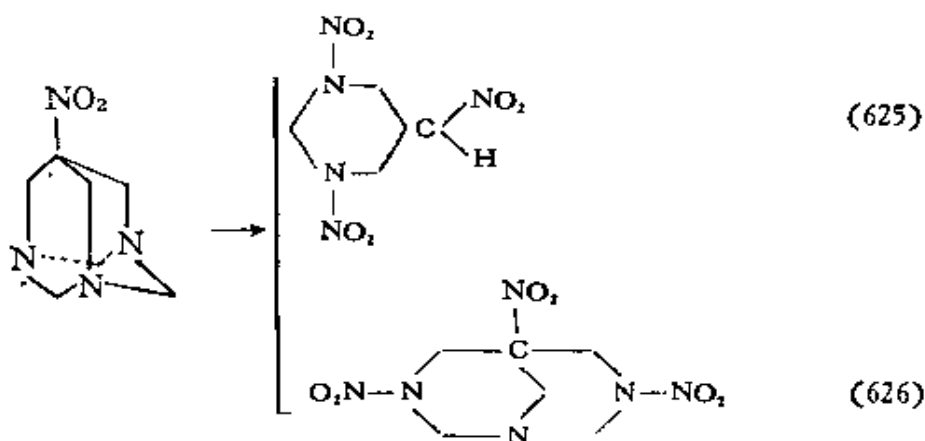
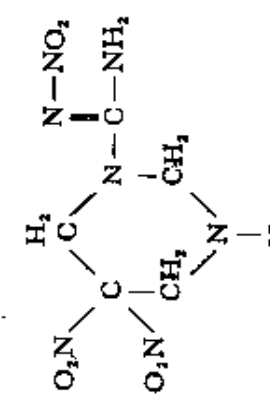
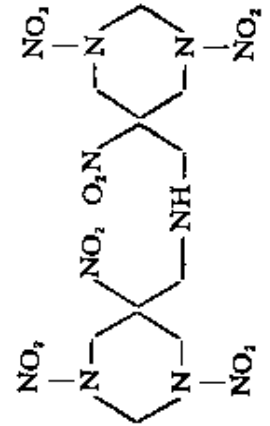
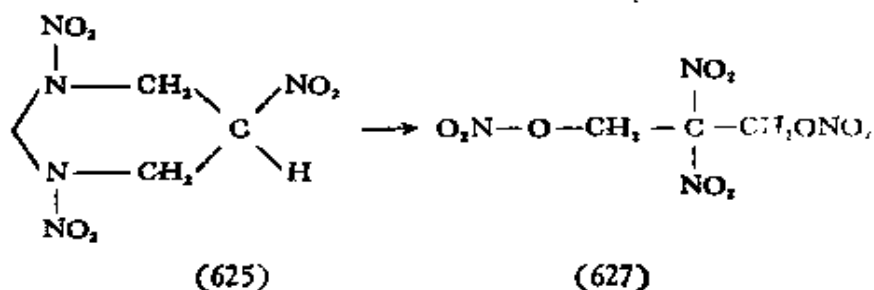


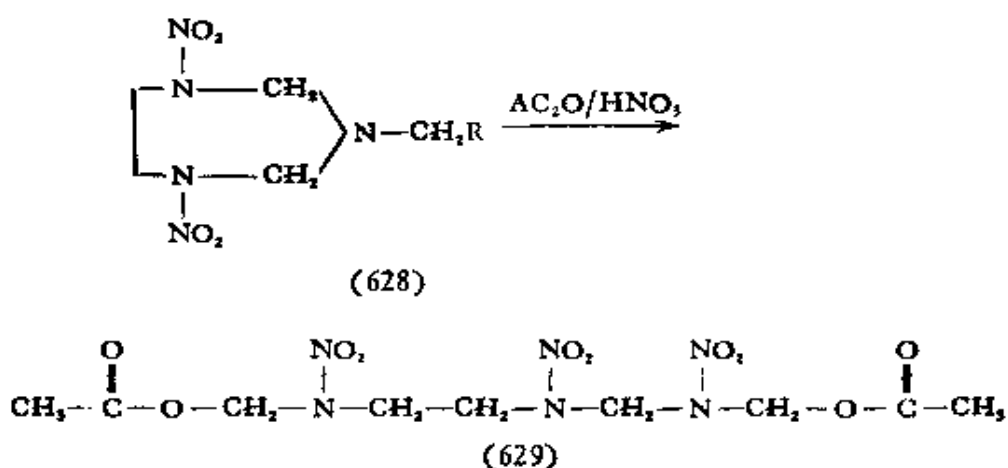
表 53 能用 HNO₃ 直接硝化的曼尼希碱

酸、胺、类	杂环胺	脂肪胺
$\text{CH}_3\text{CH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{NO}_2)_2$ $[(\text{NO}_2)_2\text{CCH}_2\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}]_2\text{CH}_2$ $\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{NO}_2)_2$ $\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}-\text{F}$	$\text{N}-\overset{\text{H}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{NO}_2)_2$ 	$\text{HN}[\text{CH}_2\text{C}(\text{NO}_2)_2]_2$ 
<p>主要硝化条件： 三氟醋酐或醋酐与硝酸混合物 在 -10—30°C 下进行硝化。</p>	<p>主要硝化条件： 直接用硝酸或用 AC₂O/HNO₃， HNO₃/H₂SO₄ 进行硝化。硝化温度 0—50°C</p>	<p>主要硝化条件： 用 HNO₃/H₂SO₄ 在 40°C 下进 行硝化</p>

我们发现 625 在较强烈的条件下可进一步硝解,环破裂,得到直链硝酸酯 (627):



又如:



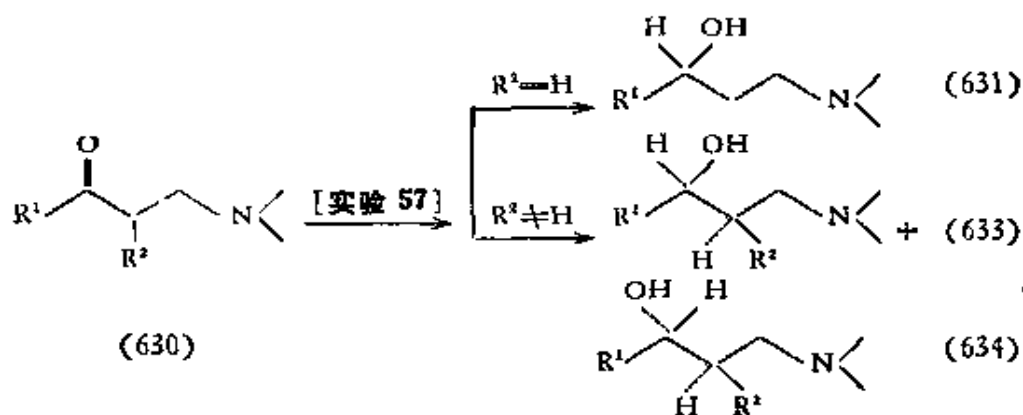
§ 6-4 曼尼希碱的还原反应

曼尼希碱与金属氢化物的络合物进行催化加氢,得到两种类型的产物: 其一为氨基的氢解断裂(也可视为 H-烷基化),其二为在分子中存在的饱和基的还原。

前者已经在烷基化反应一节中进行了叙述。后者已经用 α, β -不饱和酮(烯酮碱)和 1-炔基曼尼希碱进行了研究。由于酮曼尼希碱的还原产物-氨基醇具有药用价值,因而引起人

们广泛研究的兴趣。

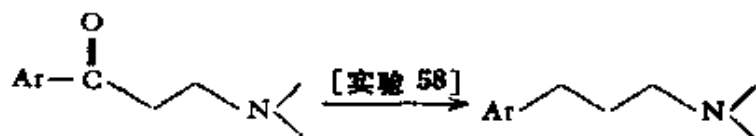
由下列还原反应图式可以看出，具有不对称中心的 β -氨基酮的羰基经还原可得到两个非对映体混合物(633),(634):



[实验 57]: 硼氢化钠的甲醇溶液于 20—40°C 下，一小份一小份地加入到曼尼希碱的甲醇溶液中，混合物放置 12 小时，产率 97%^[589]。

(630)($\text{R}^2 = \text{H}$) 用硼氢化钠的乙醇溶液还原可获得最佳结果。例如，芳基-氨基乙基酮($\text{R}^1 = \text{芳基}, \text{R}^2 = \text{H}$)可还原为相应的 β -氨基醇^[589,590]。见表 54。

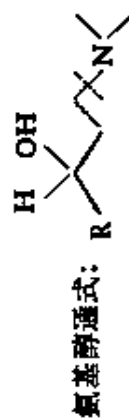
在一定条件下，2-氨基乙基芳基酮($\text{R}^1 = \text{Ar}, \text{R}^2 = \text{H}$)可还原成相应的 1-氨基-3-芳基丙烷^[540]



[实验 58]: 曼尼希碱与丙胺酸锂 (lithium Alanate) 在四氢呋喃中回流 24 小时^[591]，或先回流 90 分钟，然后放置 12 小时，产率 97%^[592,522]。

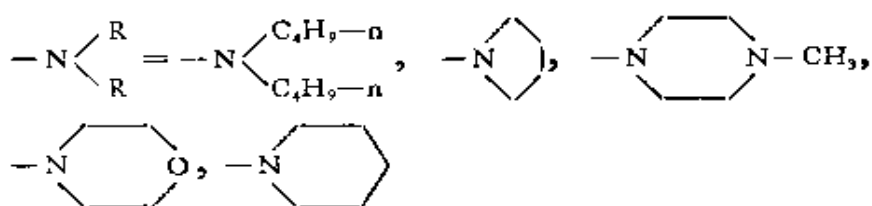
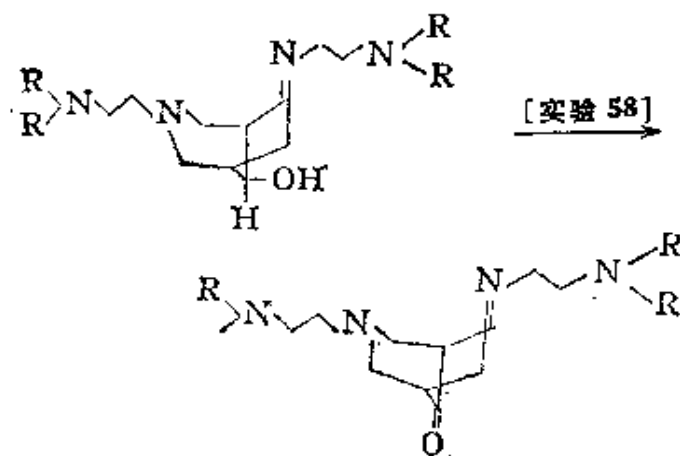
几种 3,7-重- $[\alpha$ -氨基乙基]-9-氧代-3,7-二氮杂双环 [3.3.1]壬烷已还原成相应的 9-羟基化合物:

表 54 由 β -氨基酮还原合成仲 β -氨基醇



R	-N<	产率, %	文 献
 	 	 22-92 68* 95	145 146 147 588 279

a: 存在 $\text{P}10$, 条件下加氢的结果.



通过用丙氨酸锂 (lithium alanate) 还原 α -氨基乙基苯基酮 (630) ($R^1 = C_6H_5$, $R^2 = H$) 得出, 此反应是具有立体选择性的, 这一点可通过测定还原产物中非对映体的比例来证明。同时也确定了产物的构型。

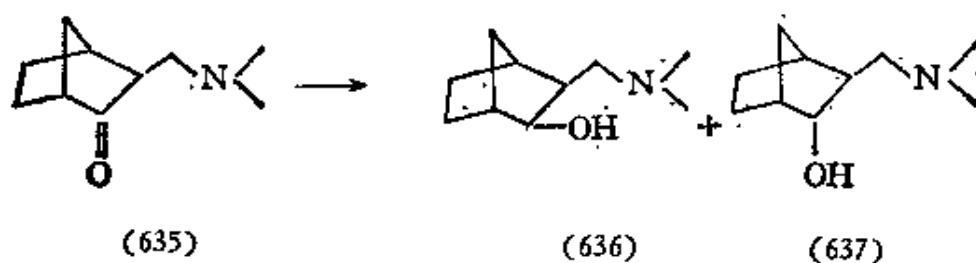
在还原产物中, 赤式(633)总是比苏式(634)占绝对优势。特别是当 α -取代基 R^2 为苯基时, 这种优势亦趋增加^[592, 593]。见表 55。

表 55 α -取代的 β -二甲胺基-和 β -哌啶基烷基苯酮还原产物中赤式, 苏式比例

		还原 [实验 59]
R^2		
$CH_3, -CH_2-C_6H_5$		赤式 (633)% 苏式 (634)%
C_6H_5		54—60 46—40
		78—86 22—14

[实验 59]: 将曼尼希碱 0.02 摩尔的乙醚溶液, 滴加到丙氨酸锂(0.02 摩尔)的无水乙醚(50 毫升)中, 混合物回流 1 小时。(633)(634)的总产率为 ~90%, 非对映体用分步重结晶进行分离。若是游离碱可用石油醚重结晶, 其盐酸盐则要乙醇/醋酸乙酯重结晶^[593-597]。

降樟脑, 如 2-挂二甲胺甲基-3-氧代一双环[2.2.1]庚烷(635)用丙氨酸锂 (lithium, alanate), 氢化三叔丁基锂及硼氢化钠还原, 其还原产物的非对映体的比例主要取决于还原试剂的性质^[597,598]:



(638) 型的氮杂双环酮还原时表现出的立体选择性主要取决于环的大小^[599]:

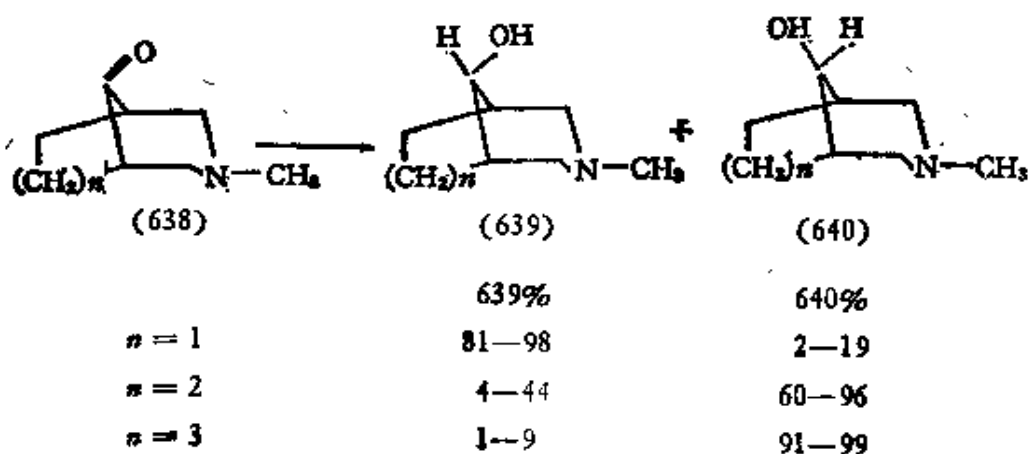
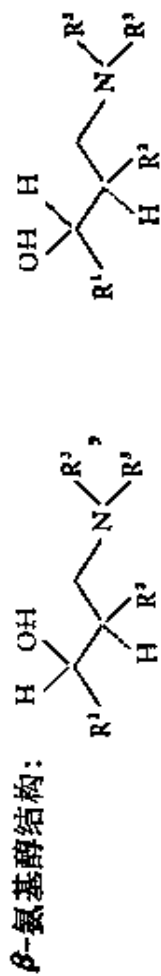
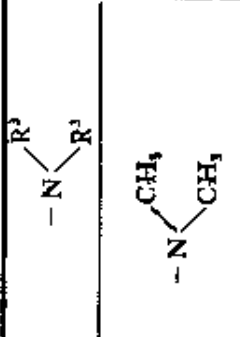

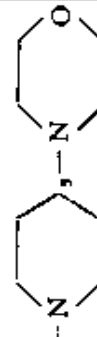



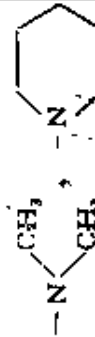
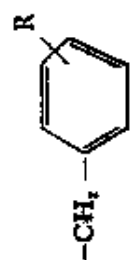
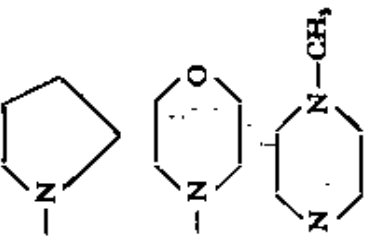
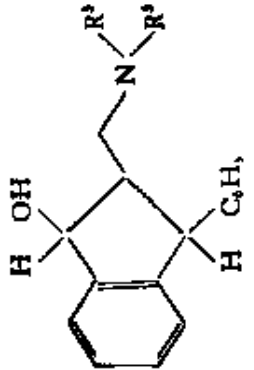
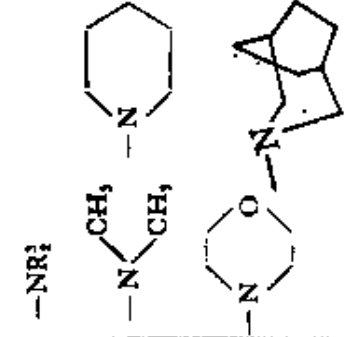


表 56 β -氨基酮还原为 β -氨基醇

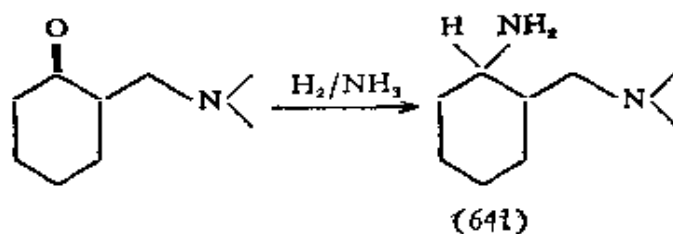


R ¹	R ²		还原剂	产率, %	文献
$\begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{matrix}$ X—H, OH, OCH ₃	CH ₃		NaBH ₄ , LiAlH ₄	30—67	112
	-(CH ₂) ₄ -				600
	CH ₃		NaBH ₄	45—70	147
	n-C ₄ H ₉ , n-C ₃ H ₇				

			NaBH ₄	好	601, 602 603
			还原剂	产率 %	604 589
			NaBH ₄	34—87	604 589

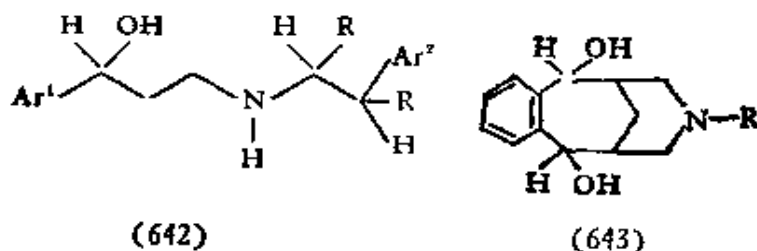
β-氨基醇的结构:

2-氨基环己酮进行还原氨化反应, 给出 1-氨基-2 氨基甲基环己烷^[60]:

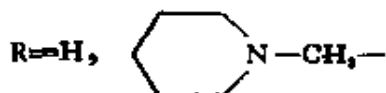
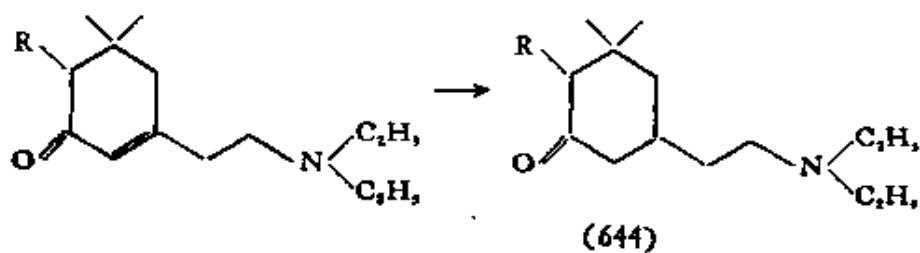


还原产物的 O-, N-酰基衍生物具有药理学价值。

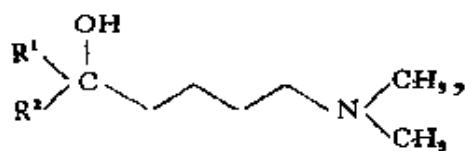
β -氨基酮的还原产物另外的例子还有 (642) 和 (643) 类型的化合物:



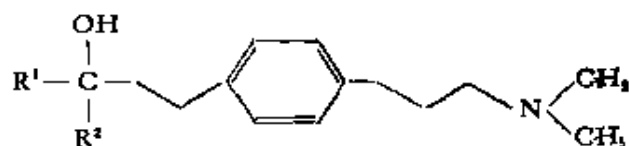
烯酮曼尼希碱如 1-(2'-二烷基氨基乙基)-5,5-二甲基-3-氧代环己烯进行选择加氢, 给出 δ -氨基酮 (644)



1-炔烯曼尼希碱在乙醇溶液中用铂或 Rancy 镍催化加氢, 给出 (645) 和 (646) 类型的氨基醇^[60]:



(645)



(646)

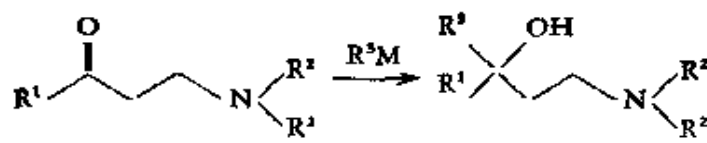
$\text{R}^2 = \text{CH}_3, \text{R}^2 = \text{H}, \text{CH}_3,$

$\text{R}^1 - \text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_n-$

或

§ 6-5 曼尼希碱与有机金属化合物的反应

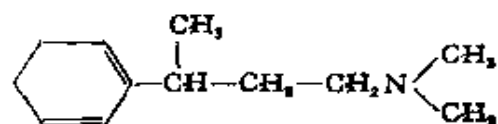
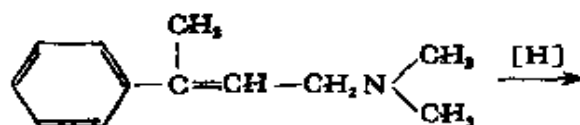
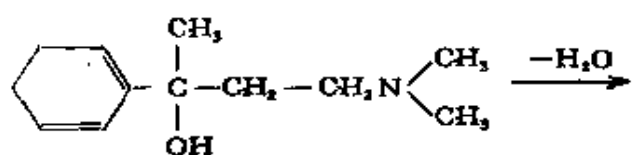
酮曼尼希碱与格氏试剂或有机锂试剂反应，是合成 β -氨基醇的方便方法^[606, 590, 607]：



(647)


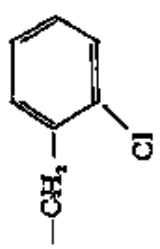
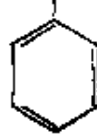

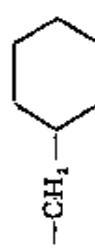
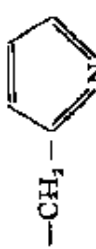


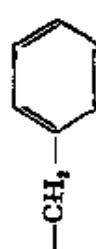
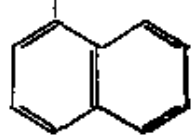
$\text{M} = \text{MgX}, \text{Li}$


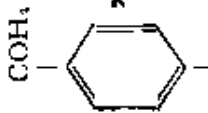

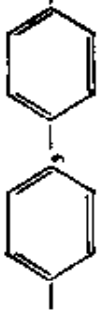
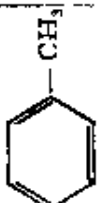
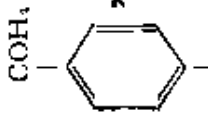

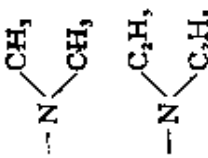
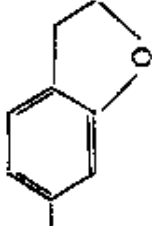
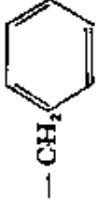
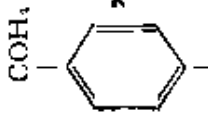

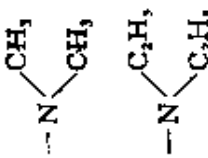
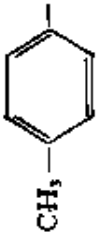
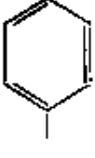
用此方法合成的 β -氨基醇可用来进一步合成具有药理价值的 1-二甲胺基-3-苯基丁烷^[609]：



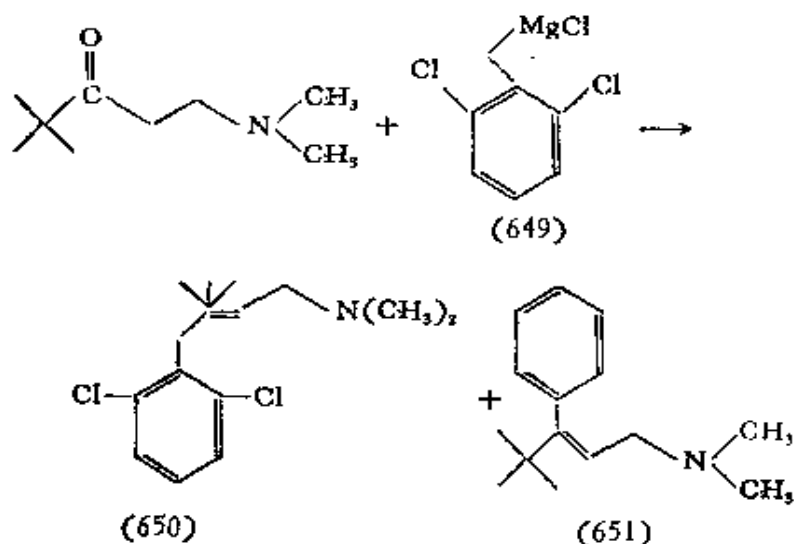
(648)

表 57 β -氨基酮与有机金属化合物反应制叔 β -氨基醇(647)

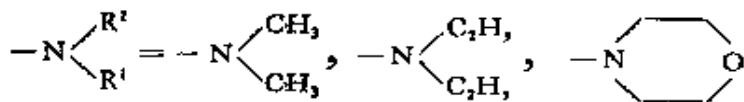
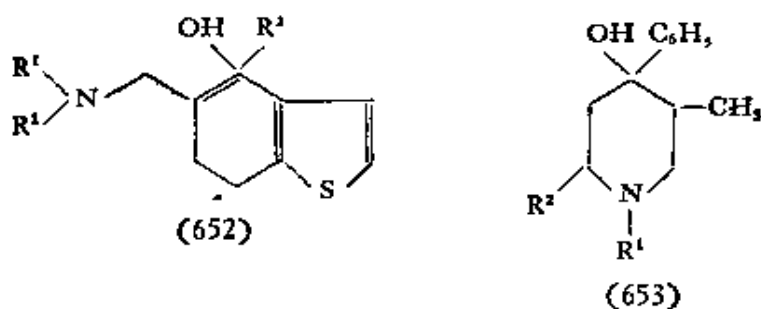
R^1	$N \begin{matrix} R^2 \\ R^2 \end{matrix}$	R^2	有机金属试剂	产率, %	文献
$t-C_4H_9$			Grignard 试剂	70--80	608
	"	$-CH_3$	Grignard 试剂	65	609
	"		Li 有机试剂	70--80	610
$X = \begin{matrix} 2-CH_3 \\ 4-CH_3 \\ 4-OCH_3 \\ 4-F \end{matrix}$			Grignard 试剂		
		$CH_3, C_2H_5,$ 	Grignard 试剂	16--70	149
		$-C_6H_{11}$ -环			

					Li 有机试剂 34—89	134		
							Grignard 试剂 22—82	149
								

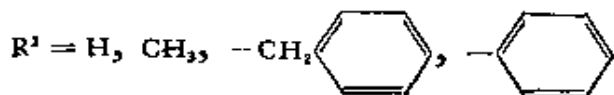
2,6-二氯代苄基氯化镁(649)与 *t*-丁基(2-二甲氨基)乙基酮反应,不仅生成烯(650)(由相应的醇脱 H₂O 而成)而且可以得到比(650)少两个氯原子和一个 CH₂ 的化合物(651)。但 2-氨基乙基苯基酮(R¹=C₆H₅)则不生成类似于(651)的化合物^[612,613]



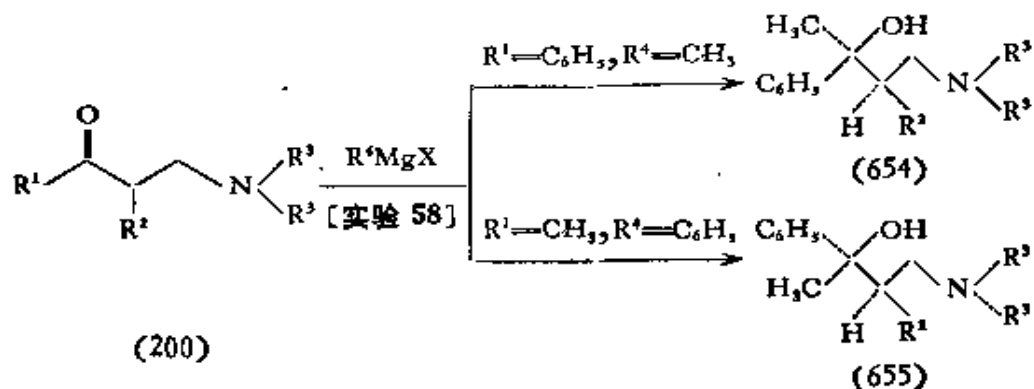
当用酮曼尼希碱与 Grignard 试剂合成(652)和(653)^[614]类型叔醇时,在两种可能的异构体中,只有一种是特别容易生成的:



R¹ = *t*-C₄H₉, 环-C₆H₁₁



充分研究了羰基的 α -位用芳基取代的 2-氨基烷酮及用甲基取代的 2-氨基烷酮与甲基、苯基、苄基和 2-哌啶甲基 Grignard 试剂反应的立体化学^[592,615,616,617]。测定了产物的构型及非对映体的比例:

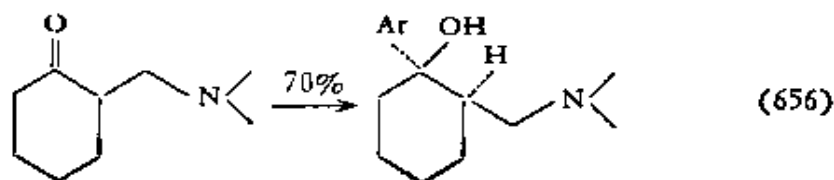


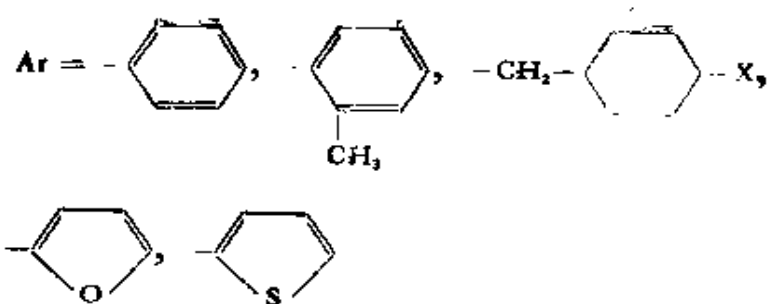
产率: (654)86—100%, (655)0—14%

[实验 58]: 曼尼希碱 (0.01 摩尔) 的乙醚 (30 毫升) 溶液于 30 分钟内加至格氏试剂 (0.025 摩尔) 的醚 (40 毫升) 溶液中, 混合物回流 90 分钟, 得到的游离态醇碱用轻石油醚或乙醇分步重结晶, 以除去非对映体, 或曼尼希碱的苦味酸盐用乙醇或醋酸乙酯/乙醇分步重结晶。

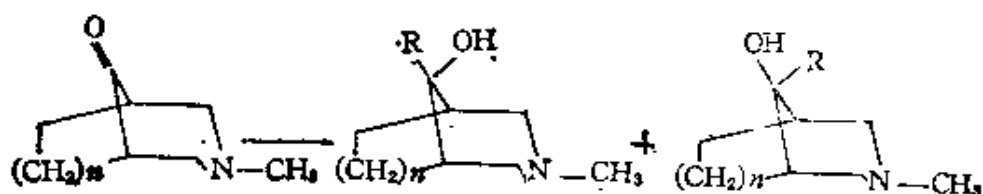
苯基酮曼尼希碱 (200 $R^1=C_6H_5$) 的反应具有 100% 立体选择性, 当 $R^1=C_6H_5, R^2=CH_3$ 时, 100% 地生成 (654)。甲基酮曼尼希碱的反应亦表现出高的立体选择性, 即主要给出化合物 (655), 这就说明 Grignard 试剂的甲基或苯基总是进入 $R-CO-C$ 平面同一侧的, 有利于非对映体的生成^[617]。

芳基锂试剂与环己酮曼尼希碱的反应同样亦具有立体选择性, 即只生成 (656) 类型的产物, 其中芳基和氨基处于相反位置。



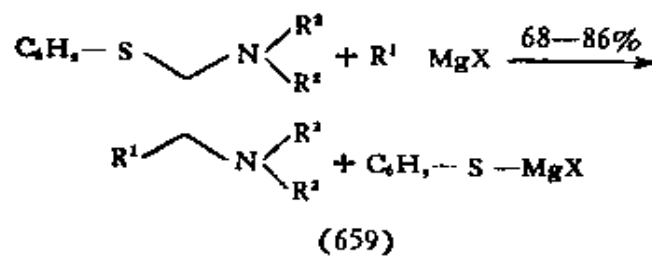


氮杂双环化合物与金属有机化合物反应的立体化学强烈地受环的大小影响^[618,619]。

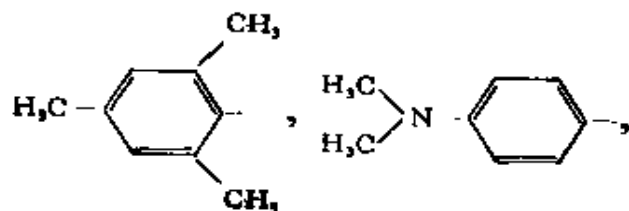


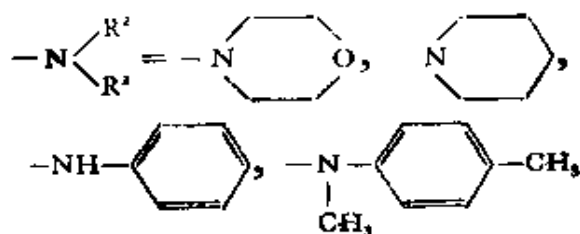
	(657)	(658)
*	(657)%	(658)%
* = 1	100	0
* = 2	31—39	61—69
* = 3	0	100

氮甲基苯基硫与脂肪或芳香格氏试剂反应，可制备比原有卤化物多一个C原子的脂肪胺(包括苯胺)^[565]。(659)



R¹ = C₂H₅, *i*-C₃H₇, *n*-C₄H₉, H₂C=CH-CH₂-

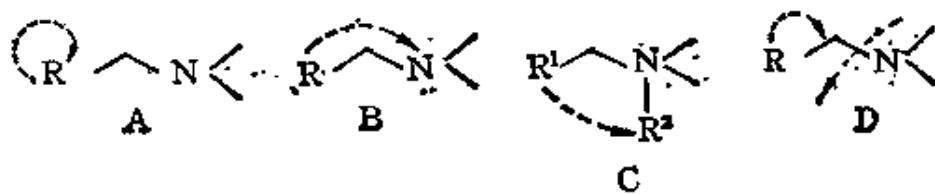




§ 6-6 曼尼希碱的成环反应

曼尼希碱是几种成环反应的有用中间体，其成环反应可分为两类：

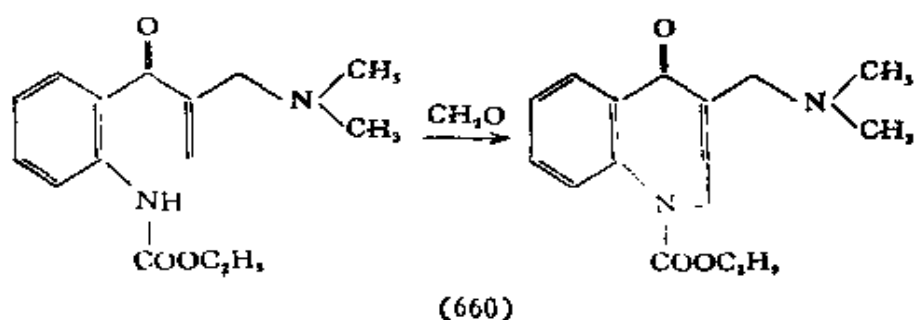
(1) 环化反应过程不脱胺，环化反应发生在R基团之内 (A)，R与N成环 (B) 或R与氨基中的任一R基团连接成环 (C)；



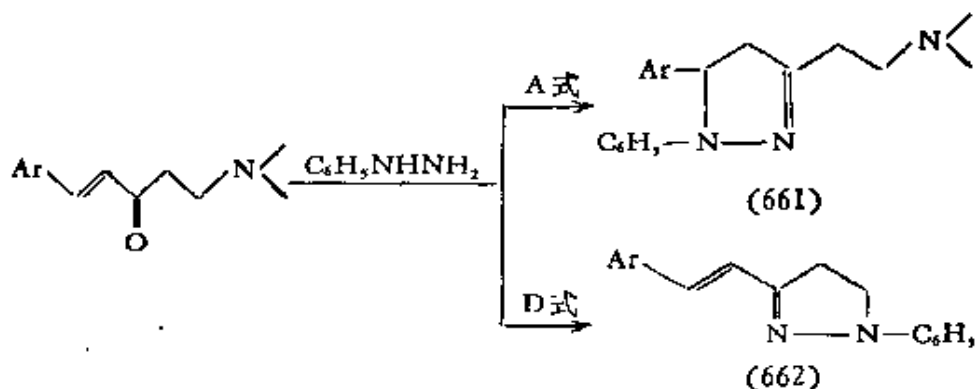
(2) 消去胺基，在亚甲基C上关环 (D)。

6-6-1 A 方式关环

2-二甲胺甲基-3-氧代-3-(2'-乙氧基羰基氨基苯基)-丙烯与 CH_2O 关环：

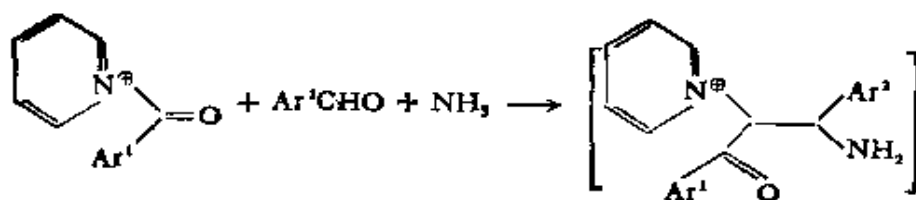
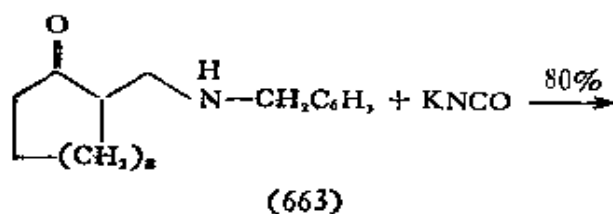


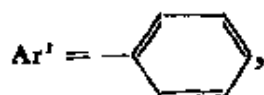
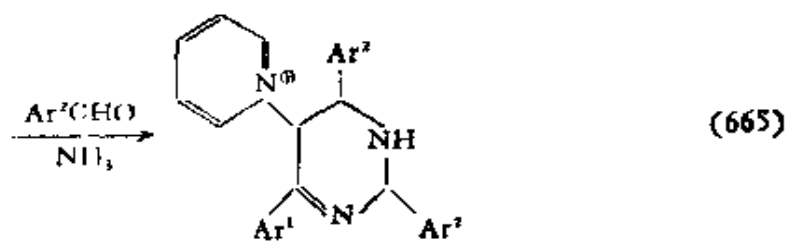
2-氨基乙基苯乙烯酮与苯肼的反应或按A式合环，给出3-(2'-氨基乙基)-5-芳基-1-苯基- Δ^2 -吡唑啉(661)，或按D式合环(即消去氨基)，给出1-苯基-3-苯乙烯基- Δ^2 -吡唑啉^[620]：(662)



6-6-2 B 方式关环

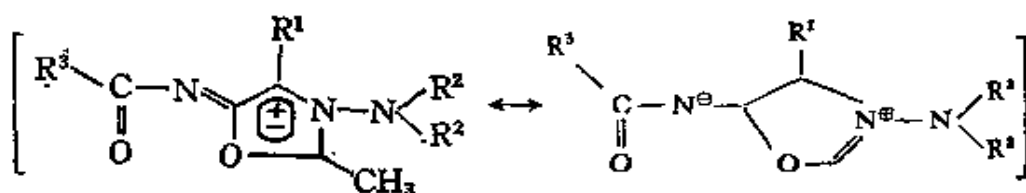
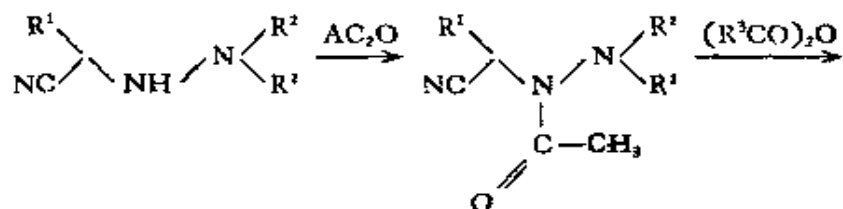
2-甲基氨基环酮(663)与脲酸钾的反应以及N-苯甲酰吡啶盐与醛、 NH_3 的反应：



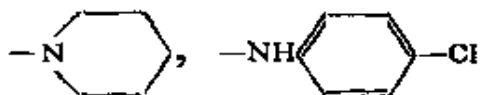
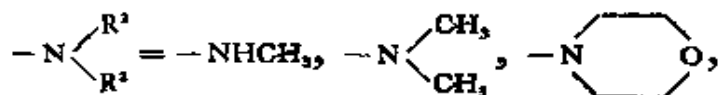


(665)可在甲醇中迴流热解再脱去吡啶基,生成相应的二氢化嘧啶,然后在过量的硝基苯、 CH_2O 存在的条件下脱氢,得到2,4,6-三芳基嘧啶。

另一个例子是 α -胍基脒经酰化后与酸酐作用合环:



(666)



6-6-3 C 方式关环

C 方式成环的例子很多，例如由重-酮曼尼希碱合成 4-羟基哌啶的反应：见表 58。

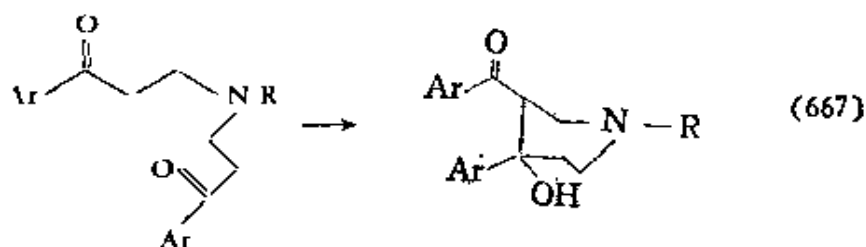
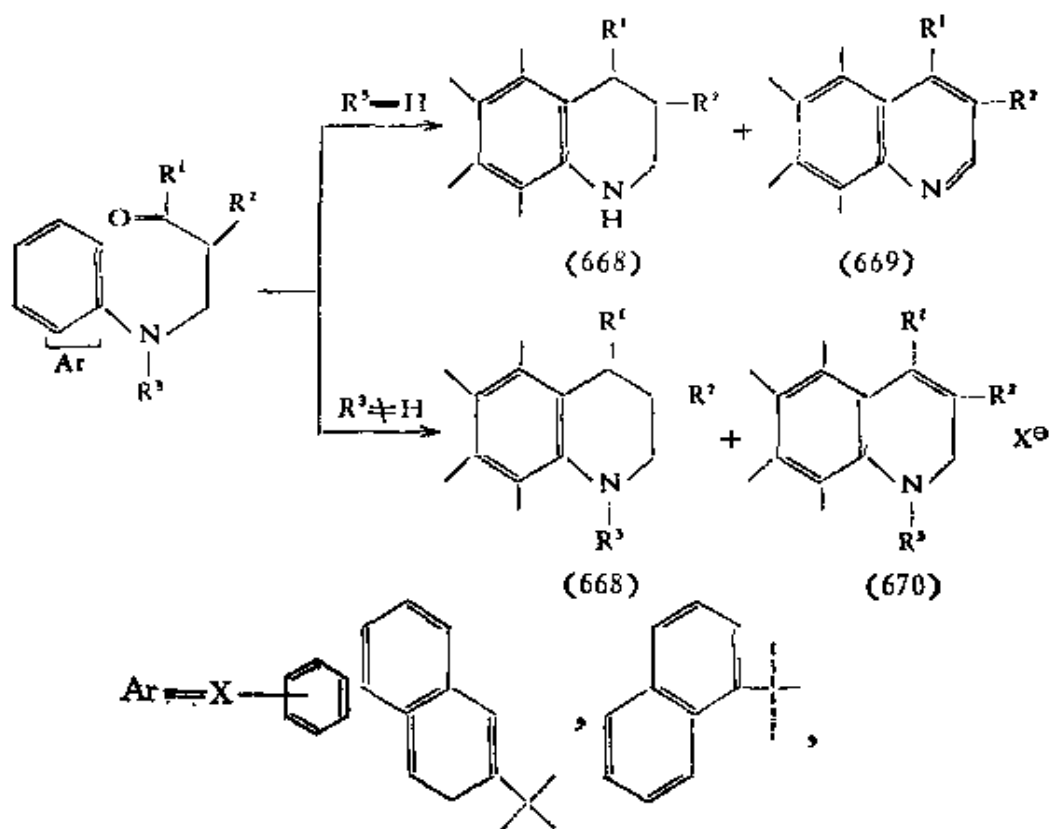


表 58 3-芳酰基-4-芳基-4-羟基哌啶(667)的合成

Ar	R	产率, %	文献
	H		621
	<i>n</i> -C ₄ H ₉ , 环-C ₆ H ₁₁	95—98	623
	C ₂ H ₅ , <i>n</i> -C ₃ H ₇ , <i>n</i> -C ₄ H ₉ , -(CH ₂) ₁₋₄ ,	51—67	
	-CH ₂ - -CH(CH ₃)-CH ₂ -		
	-CH ₂ -CH(OH)-		
X=H, 3-NO ₂ , 3-OCH ₃ , 4-OCH ₃ , 4-F	X=H, Cl, OCH ₃		624

β -芳胺酮的环化得到 1, 2, 3, 4-四氢化喹啉衍生物 (668)，同时也得到相同量的喹啉衍生物 (669)。当 R³ ≅ H

时,得到(670),见表59.使用的环化催化剂为多聚磷酸或盐
酸,在乙醇溶液中反应^[625,626],如果存在三苯甲基氯,用多聚磷
酸为催化剂则只能得到(669):



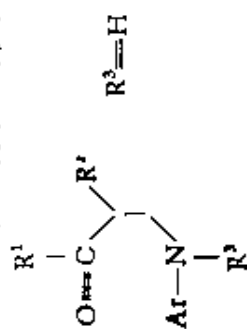
[实验60]: 多聚磷酸(2.5毫升 H_3PO_4 , $d = 1.75$ 和4克 P_2O_5), β -芳胺酮1克在70—100℃加热2—3小时,得到1,2,3,4-四氢化喹啉。

[实验61]: β -芳胺酮在1% HCl的乙醇溶液中回流1—2小时。

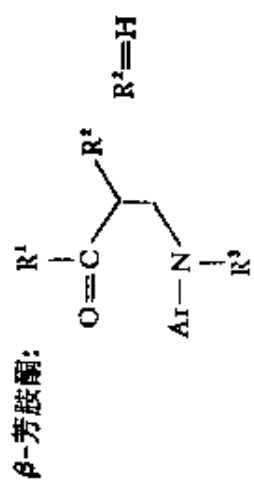
[实验62]: 含有三苯甲基氯的多聚磷酸与 β -芳胺酮的混合物在室温下搅拌30分钟,或在100℃加热1小时。

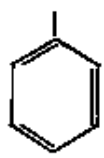
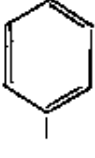






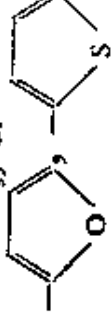
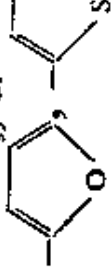
[实验63]: β -芳胺酮(0.01摩尔)和五水氯化锡($\text{SnCl}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 0.01摩尔),回流1—2小时,氯锡酸盐部分地沉淀出来,混合物用NaOH调至碱性,用乙醚提取,用水煮沸氯锡酸盐,

表 59 由 β -芳胺基酮合成 (668), (669), (670)
 β -芳胺基酮:



Ar	R ¹	R ²	化合物序号	产率, %	文献
	CH ₃	H	(669) (668)[60, 61]	25—50 45—90	625 626 627
	 	H	(668) (669)	17—50	626 629 618
	$-\text{CH}=\text{CH}-$ X=H, OCH ₃ , Cl	H	(668) (669)[62]	25—40 25—40	618 630
	CH ₃	$-(\text{CH}_2)_5-$	(668) (669)[63]	25—40 25—95	626 631
	CH ₃	CH ₃	(668) (669)	25—50 40—68	626 631

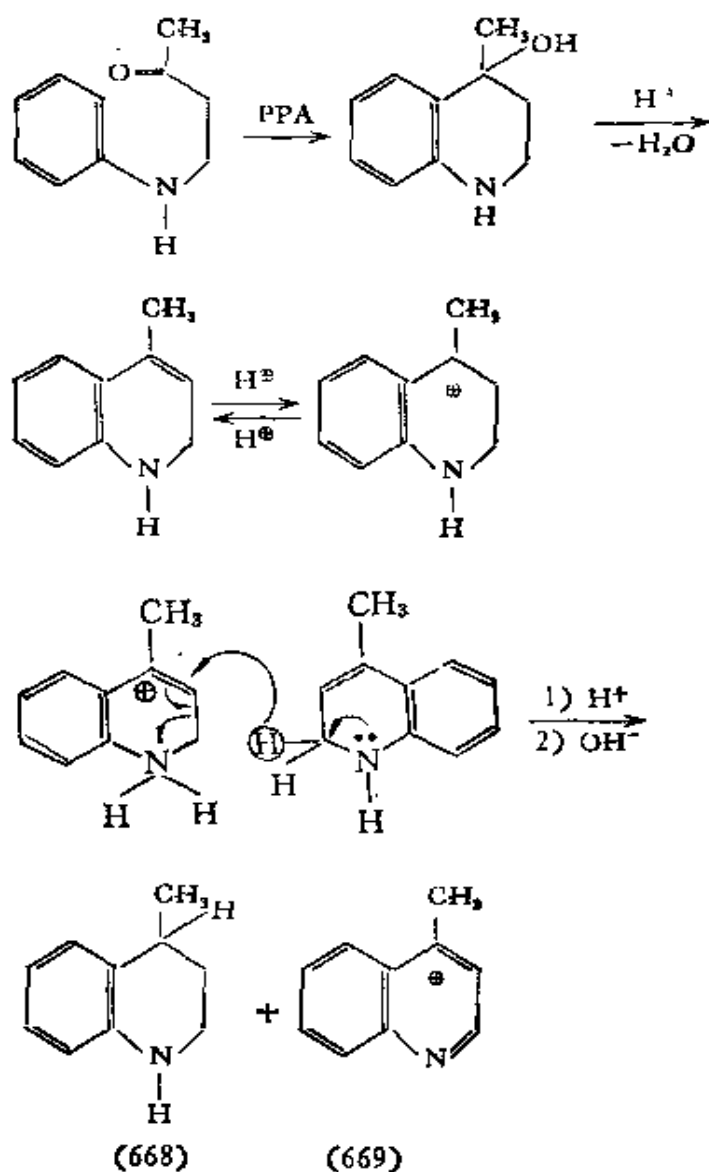


Ar	R ¹	R ²	化合物序号	产率, %	文献
	CH ₃		(670 ^a)[63]	25	627 628
		CH ₃	(668) (670 ^b)	40	618
  	 X = OCH ₃ , Cl  	CH ₃	(668)[62] (670 ^c)	30—40 30—45	618 632

a. 过氧酸盐; b. 氯化锌盐; c. 氯化锌盐, 苦味酸盐.

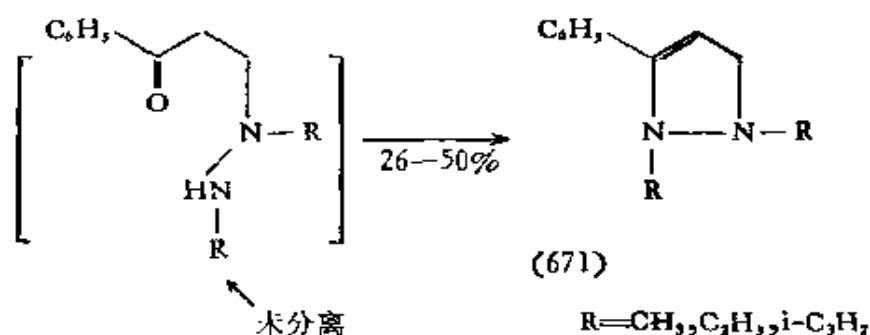
得到喹啉盐。

按[实验 60] 条件进行反应,所设想的反应机理是: 过渡中间体 1,2-二氢化喹啉中,2-位氢向质子化的二氢化喹啉分子的 4 位移动^[629]。如下图所示:

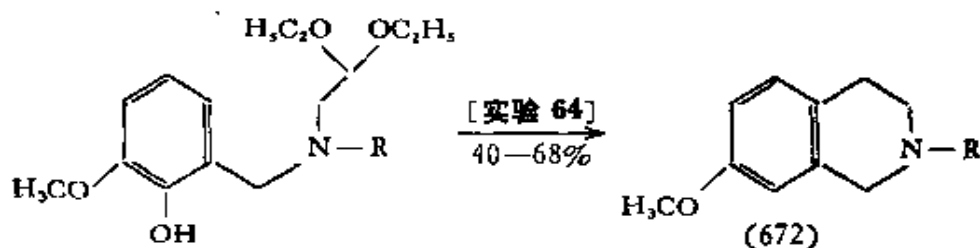


五水合氯化锡(SnCl₄ · 5H₂O)溶在乙醇中,也可用作环化催化剂,但由于此盐不象三苯基氯那样具有氧化性,因而不妨碍生成四氢化喹啉。

由苯甲醛、酮及芳胺合成的 2-芳基-2-芳胺基烷酮可进行类似反应,得到 2-苯基喹啉^[623],而芳基(2-胍基)乙基酮的环化则给出了 3-苯基- Δ^3 -吡啶啉(671):

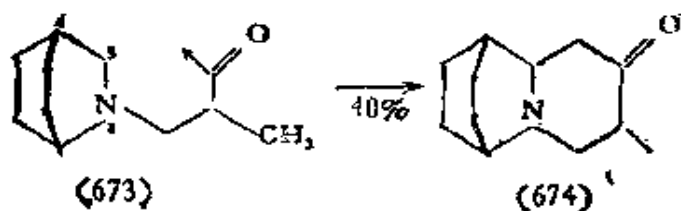


C方式成环的另一个例子是酚与2,2-二乙氧基乙胺先进行胺甲基化,然后进行环化和催化加氢生成1,2,3,4-四氢化喹啉^[633]。



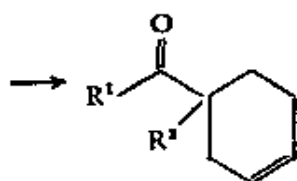
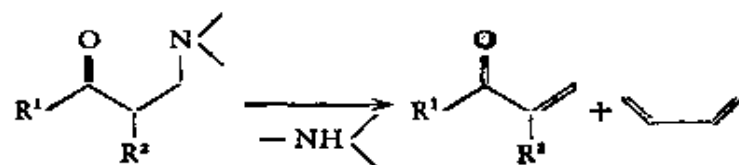
[实验 64]: 曼尼希反应: 酚、胺和甲醛水溶液在乙醇中, 室温下放置 24 小时。环化加氢: 未纯化的曼尼希碱溶在 6N 的 HCl 中, 混合物在室温下放置 15~36 小时, 然后加入 Pt/木炭催化剂, 在室温下进行加氢。

2-(2-甲基-3-氧代丁基)-2-氮杂-双环[2.2.2]辛烷(673)进行类似的环化, 给出 8-甲基-9-氧代-2,5-亚乙基-八氢化喹啉(674):



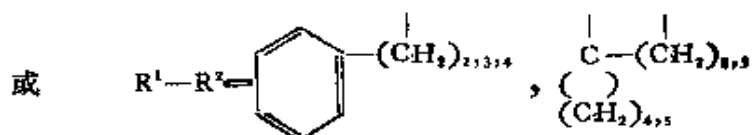
6-6-4 D 方式关环

曼尼希碱脱胺生成烯酮，烯酮与二烯烃衍生物经 Diels-Alder 加成关环：



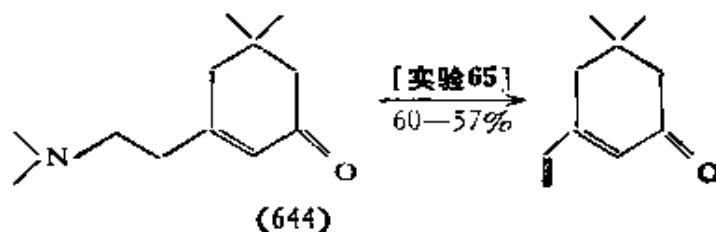
(675)

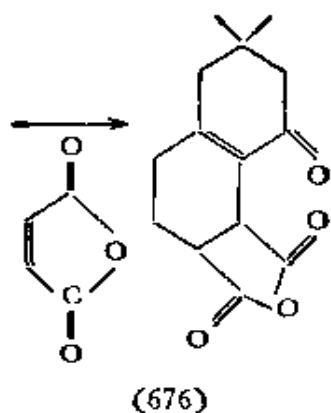
$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Ar}-\text{CH}=\text{CH}-, \text{H}$



可以将游离态曼尼希碱置入甲苯中，于160℃进行封管反应，或将曼尼希碱·HCl 悬浮在甲苯中回流来进行上述反应，由于在 Diels-Alder 反应中苯乙烯双键是不活泼的，因此甚至可用此反应来制备环己基-3-烯-苯乙炔酮 ((675) $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}=\text{CH}-$)，用此反应也可合成螺环化合物^[634,175]。

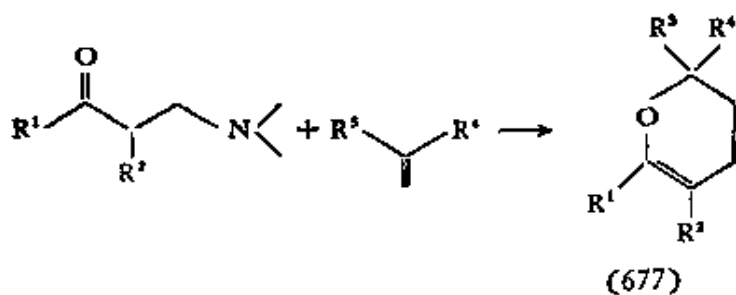
由(644)型曼尼希碱脱胺所得的双烯酮中间体与亲双烯物如马来酐可给出三环化合物(676)



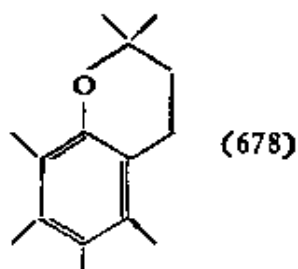


[实验 65]:化合物(644)与醋酸钠-醋酸一起回流 5 分钟,或在蒸汽浴上加热 3 小时,所得的不饱和酮与马来酐无溶剂条件下加热 30 分钟,产率 90%^[635]。

在与亲双烯试剂的反应中的酮曼尼希碱,可视为隐杂二烯 (masked heterodienes),因此,曼尼希碱脱胺所生成的 α , β -不饱和酮与亲双烯物加成,可给出二氢化-4H-吡喃 (677)^[634,517]。

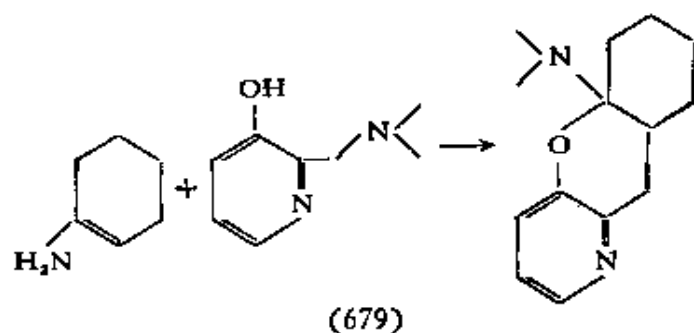


邻-酚曼尼希碱也可作为隐杂二烯反应,得到色满^[636,637]

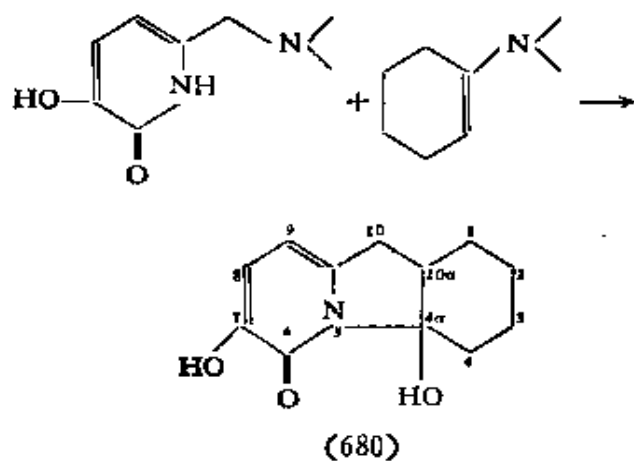


烯胺类化合物,如 1-氨基环己烯作为亲双烯化合物与 4-

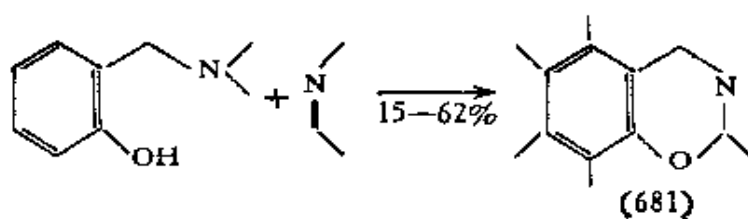
羟基香豆满，3-羟基萘醌或3-羟基吡啶曼尼希碱反应，得到缩二氢吡喃衍生物(679)^[570]：

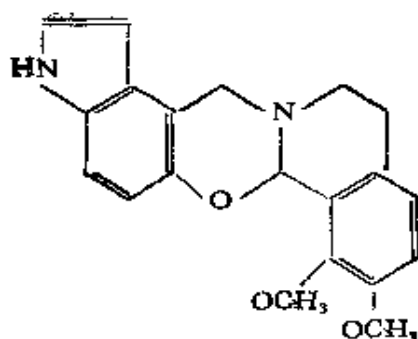


当存在水的条件下，则胺基水解成相应的羟基化合物。1-氨基环己烯与3-羟基-2-(1H)-吡啶酮曼尼希碱反应，得到4 α -7-二羟基-6-氧代-1,2,3,4,4 α ,6,10,10 α -八氢化吡啶酮[1,2- α]呋啉(680)^[638]：



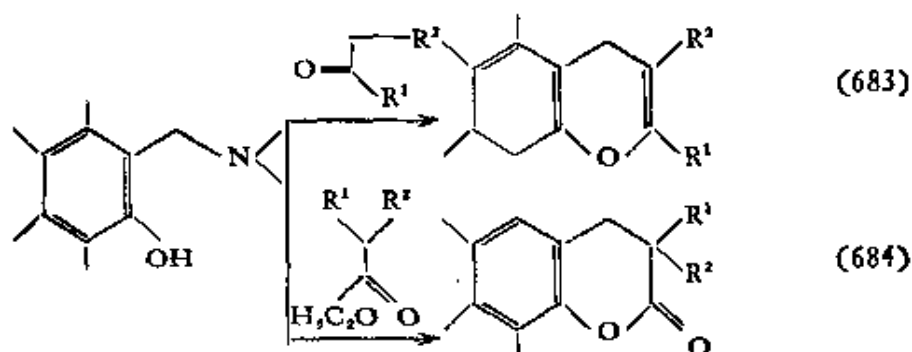
若用亚胺或醛肟作亲双烯试剂与邻酚曼尼希碱反应可制得1,3-咪唑(681)。由4-氨基甲基-5-羟基吲哚与6,7-二甲氧基-3,4-二羟基异喹啉反应则得到化合物(682)





(682)

邻酚曼尼希碱与 α -位上有两个氢原子的酮反应或与 α -位上至少有一个氢原子的脂肪酸酯进行反应，可分别给出 4H-色烯(683)和 3,4-二氢化香豆素(684)。见表 60。



(683)

(684)

[实验 66]: 酮和曼尼希碱在氯苯中于 65°C 加热 3 天^[558]。

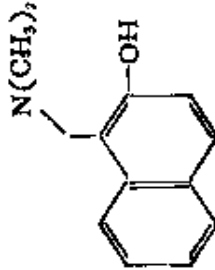
[实验 67]: 曼尼希碱、酯和乙氧基镁在氯苯中回流 40 分钟，回流过程中不断通入 N_2 。

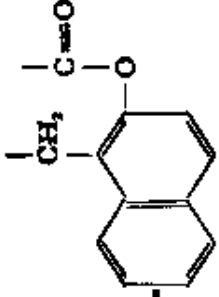
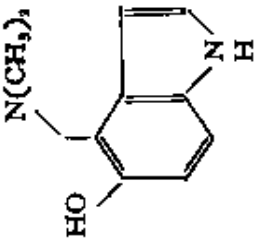
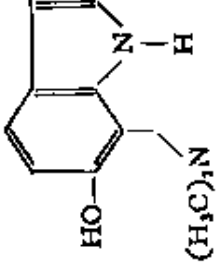
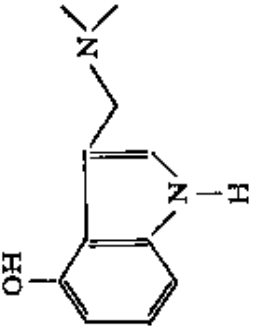
[实验 68]: 曼尼希碱、酯及粉状 NaOH 在二氧六环或甲苯中，氮气下回流 12 小时^[566]。

[实验 69]: 酯和曼尼希碱在甲苯中氮气下回流 6—7 小时^[567]。

δ -二氧代化合物(578),(581)可作环化原料(见 § 6-3-1, 6-3-2),用以合成环己烯酮和环己酮衍生物。例如由环戊

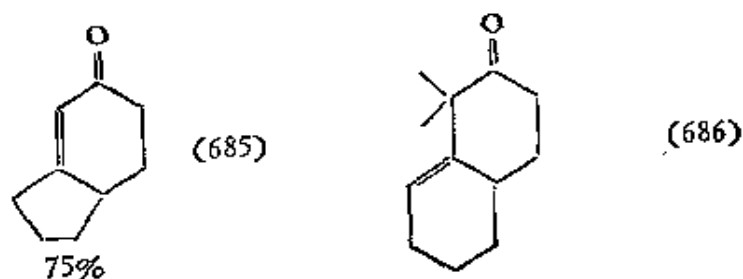
表 60 (683) 和 (684) 的合成

酮或脂肪酸酯	曼尼希碱	化合物序号	产率, %	文献
$\begin{array}{c} R^1 \\ \\ C \\ // \quad \backslash \\ O \quad R^2 \end{array}$ $R^1 = CH_3, R^2 = -COOC_2H_5,$ $R^1 - R^2 = -CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot OH, -CO-$ $-CH_2 - \underset{\substack{ \\ CH_2(C_6H_5)}}}{CH} - CO-$ $\begin{array}{c} O \\ \\ C_2H_5O - C - CH - R^1 \\ \\ R^2 \end{array}$ $R^1 = CH_3, -CH_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{C}_6\text{H}_5,$ $-NH - AC,$ $R^2 = -CO - CH_2, -CO - C_2H_5,$ $-COOC_2H_5,$		(683)[66]* (683)	50 26-61	639 558
$R^1 = CH_3, -CH_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{C}_6\text{H}_5,$ $-NH - AC,$	"	(684)[67]	31-92	560 639

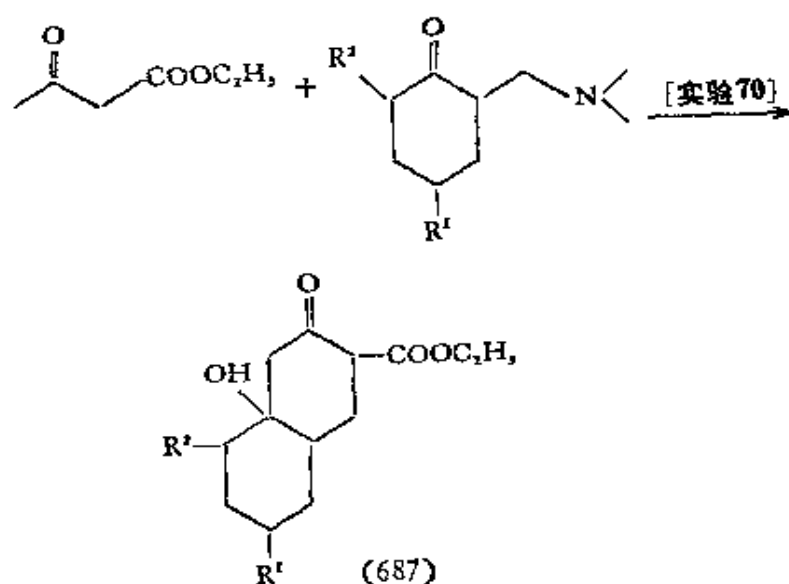
成	 R^1-R^2		(684)[68]	20	566
	$R^1=CH_3, R^2=NO_2$		(684)[68]	90	566
	$R^1=-COOC_2H_5, R^2=NHCHO$		(684)[69]	55	566
	$R^1 \cdot R^2=P(C_4H_9)_3$				

* 为实验序号

酮和 4-氨基丁酮^[552], 环己酮和 5-氨基-2-甲基戊-3 酮可制备化合物 (685), (686):



由乙酰乙酸乙酯和环己酮曼尼希碱可直接制备化合物 (687)^[174,640]:



$R^1 = H,$

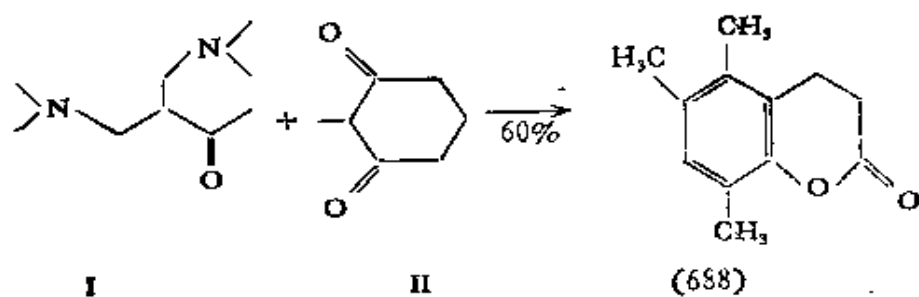
$R^2 = CH_3,$

或 $R^1 = -CH_2-\overset{\overset{CH_3}{|}}{CH}-C_3H_7, -n,$ $-CH_2-\overset{\overset{C_6H_5}{|}}{CH}-C_3H_7, -n,$
 $R^2 = H,$

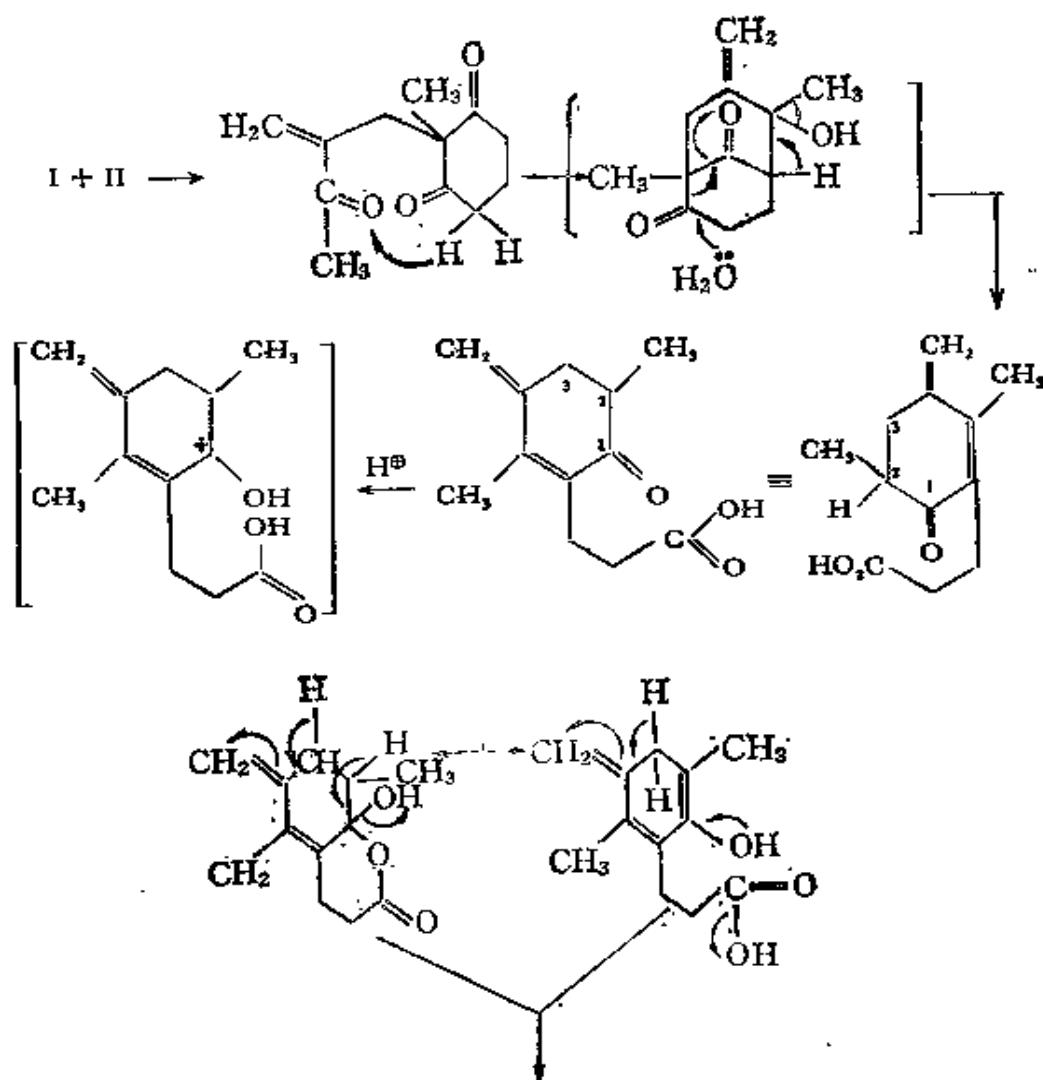
[实验 70]: 曼尼希碱和乙酰乙酸乙酯在 NaOH 的溶液中于室温下放置 17 天^[174],

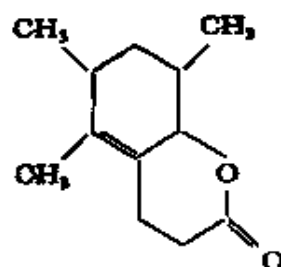
丙酮重曼尼希碱与 2-甲基环己-1, 3-二酮的反应更为复

杂, 3, 4-二氢化香豆素的合成认为经历一个双环中间体, 然后再开环而成^[64]:



(688)的生成过程可用下列图式表示:





(688)

酮脞曼尼希碱经类似成环可生成 Δ^2 -1, 2-噁唑啉(689), 见表 61.

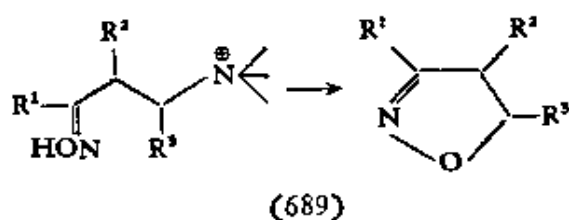


表 61 β -氨基-酮脞的环化反应 Δ^2 -1, 2-噁唑啉(689)

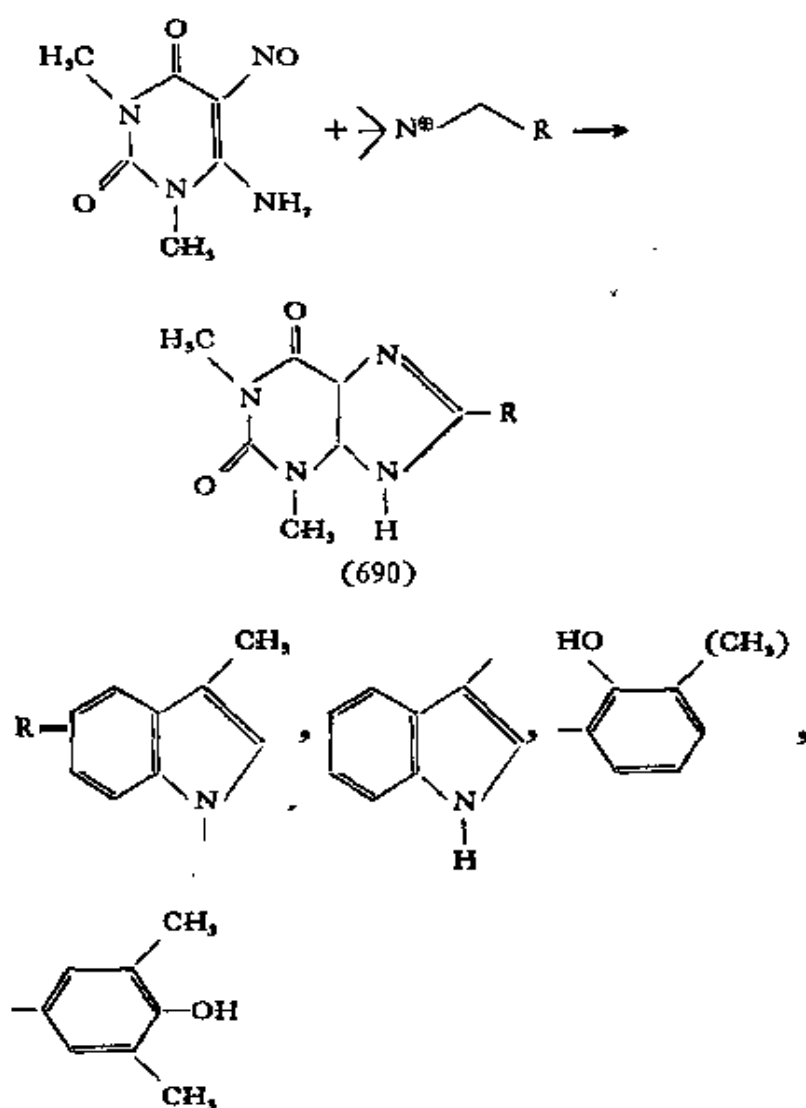
R ¹	R ²	R ³	产率, %	文献
	H	H	27 - 50	642
, 	H	H	好	643
	D	H	53 ^a	644
"	CH ₃	H	26 ^b	623
"	H	CH ₃	85 ^b	623

a. 100%D 的衍生物.

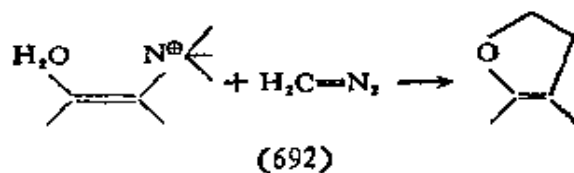
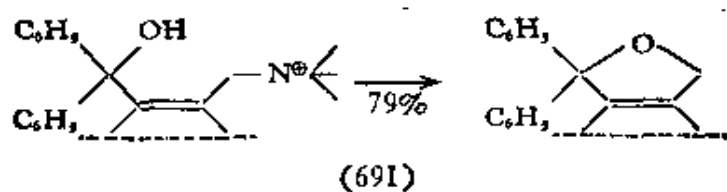
b. 旋光性物质.

人们已经用重氢脲和具有旋光性的脲^[326]对此反应机理进行了研究，未观察到同位素交换的现象，产物仍具有旋光性，由此可以提出此反应是按消去-加成机理进行的。

D式成环的另一个例子是：几种曼尼希碱与6-氨基-1,3-二甲基-2,4-二氧-5-亚硝基四氢化嘧啶反应，生成嘌呤(690)：



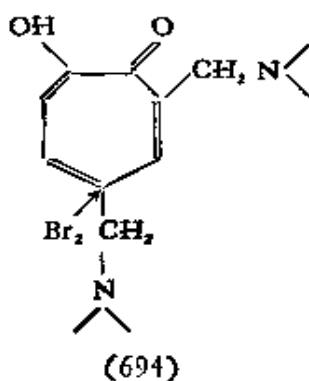
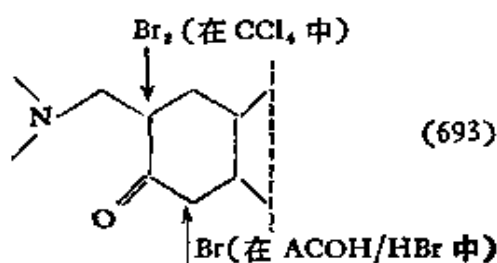
由二茂铁曼尼希碱^[555, 556]及邻-酚曼尼希碱可制备二氢咪唑啉衍生物(691),(692)^[645]：



§ 6-7 曼尼希碱的其他反应

含芳胺基的曼尼希碱进行偶联反应，用于合成染料（见 § 2-1, 2-1-5）。

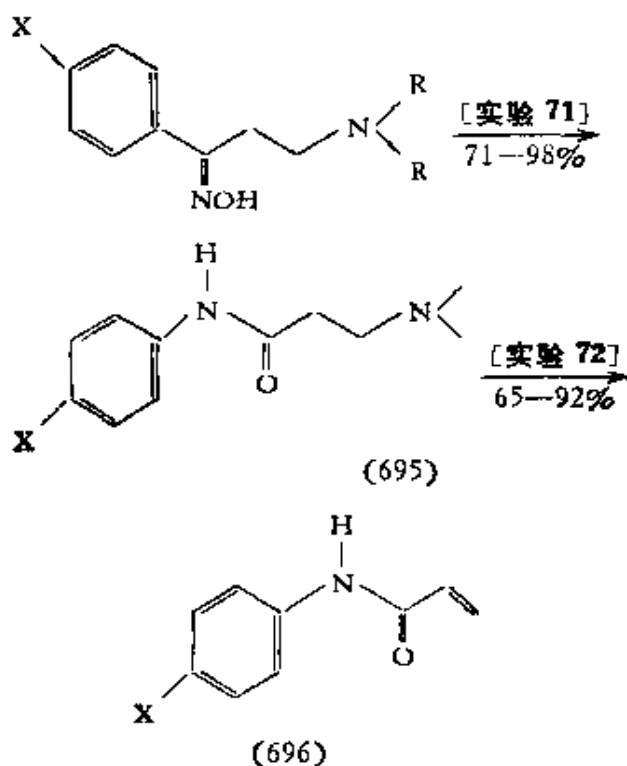
2-氨基甲基环烷酮即雄酮衍生物的溴化：由于反应介质的不同，溴化反应发生在 2 位或 4 位：



5,7-重-(氨基甲基)芳庚酚酮 (694) 的溴化发生在 5 位，偶氮偶联反应发生在 7 位^[64]。

酮曼尼希碱可生成相应的脞和脞^[520,647]。

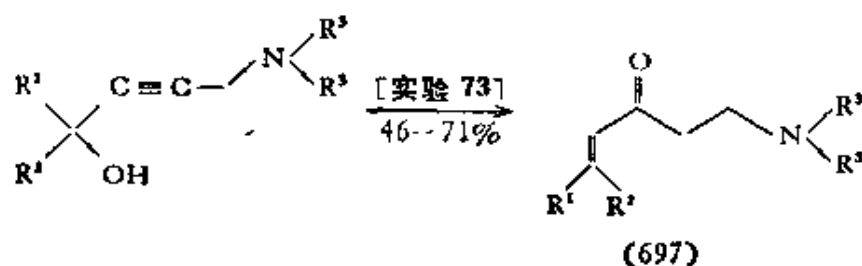
脞如乙酰苯脞曼尼希碱可进行 Beckmann 重排，生成 3-氨基丙酰苯胺 (695) 再经脱脞得到丙烯酰苯胺 (696)^[648]：

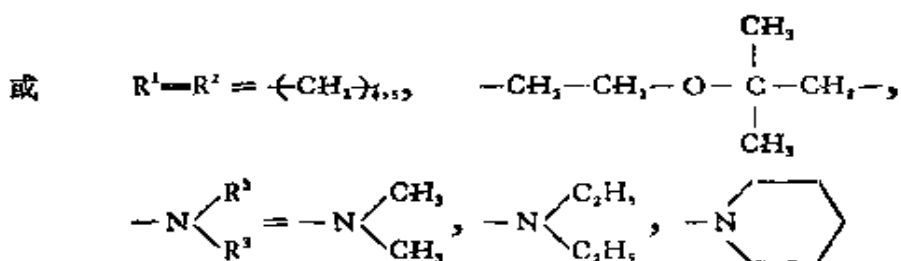
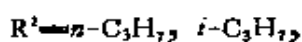
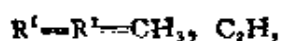


[实验 71]: β -氨基脞的无水醚溶液和三氯化磷苯溶液冷却下混合，混合物在 0℃ 放置 1 小时，产物以甲基碘化物的形式进行分离^[648]。

[实验 72]: (695)的甲基碘化物在 NaOH 水溶液中加热 1 小时 (50℃)^[649]。

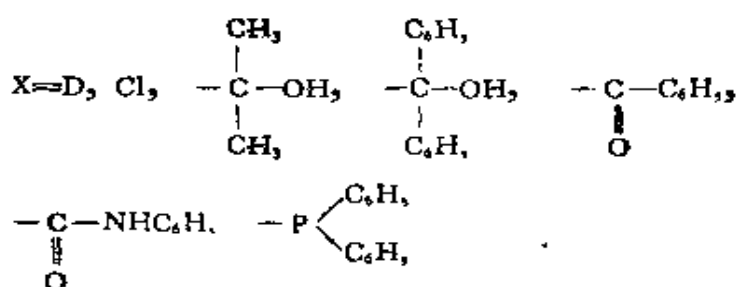
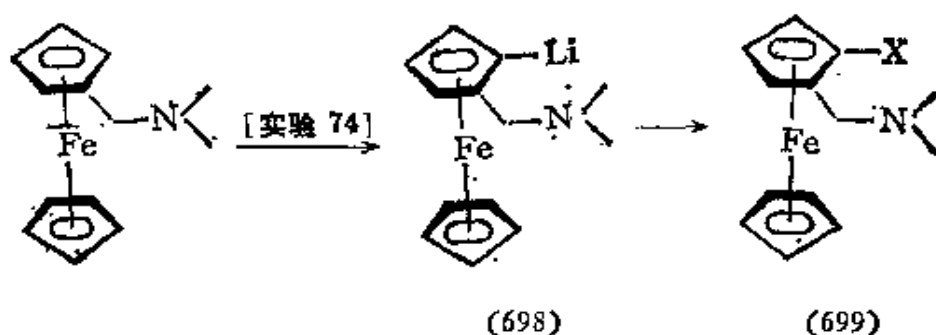
炔烃曼尼希碱的水解：





[实验 73]: 硫酸汞 ($HgSO_4$) 小份地加至搅拌的曼尼希碱 10% 的 H_2SO_4 的溶液中, 然后在 $60-63^\circ C$ 加热 6 小时^[649].

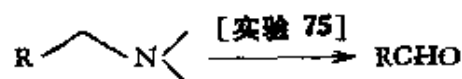
二茂铁曼尼希碱的金属取代反应: 在二茂铁的曼尼希碱中, 氮甲基使其邻位活化, 因而特别容易与丁基锂反应, 得到二茂铁的金属衍生物 (698), 其中 Li 又可用 Cl, D 等基团取代, 得到二茂铁衍生物 (699):



[实验 74]: 搅拌下于 10 分钟之内, 将丁基锂的己烷溶液加至曼尼希碱的醚溶液中, 混合物继续搅拌 1 小时^[559].

曼尼希碱中氨基氧化成醛:

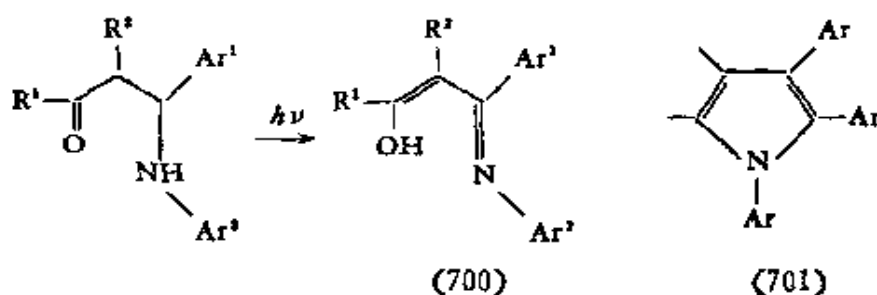
曼尼希碱用 MnO_2 氧化得到醛。此反应特别适用于二茂铁系列, 可得到 5—55% 的二茂铁醛^[650]:



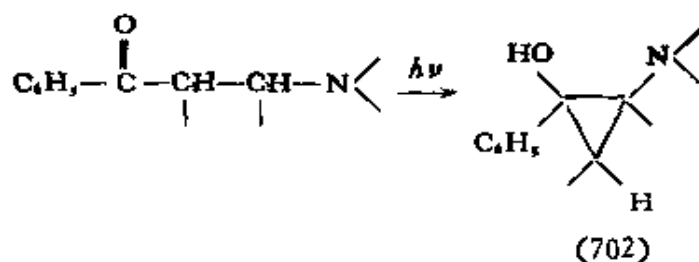
[实验 75]: 曼尼希碱(1 摩尔)和二氧化锰(10—20 摩尔)在氯代烷中于 20—80°C 反应 3—60 小时^[650]。

曼尼希碱的光化学反应:

已经研究了几种 α -芳基氨基烷基酮的光化反应^[651,652,653,654], 曼尼希碱的甲醇溶液或四氢呋喃溶液经紫外光照射 6—24 小时, 得到主产物亚胺(700)和副产物-脱烷基产物及 1-芳基吡咯(701), 后者是经碎裂反应生成的。

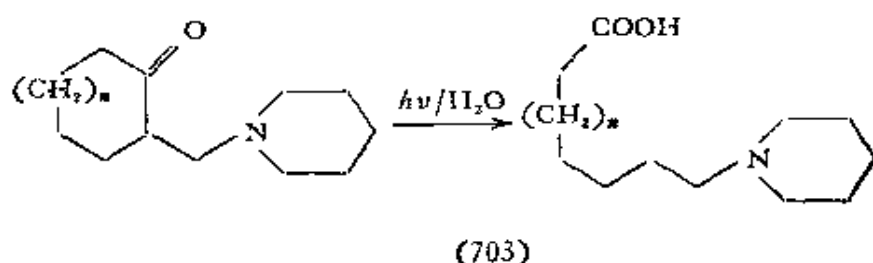


某些 2-和 3-取代的 3-氨基-1-氧代苯基丙烷光化成环, 制得 2-氨基-1-羟基-1-苯基环丙烷^[654]:



某些环烷酮曼尼希碱在水介质中, 经光解作用给出 ω -

氨基酸(703),产率为 3—20%^[659]。



§ 6-8 曼尼希碱的立体化学

具有旋光性的曼尼希碱分为两类:

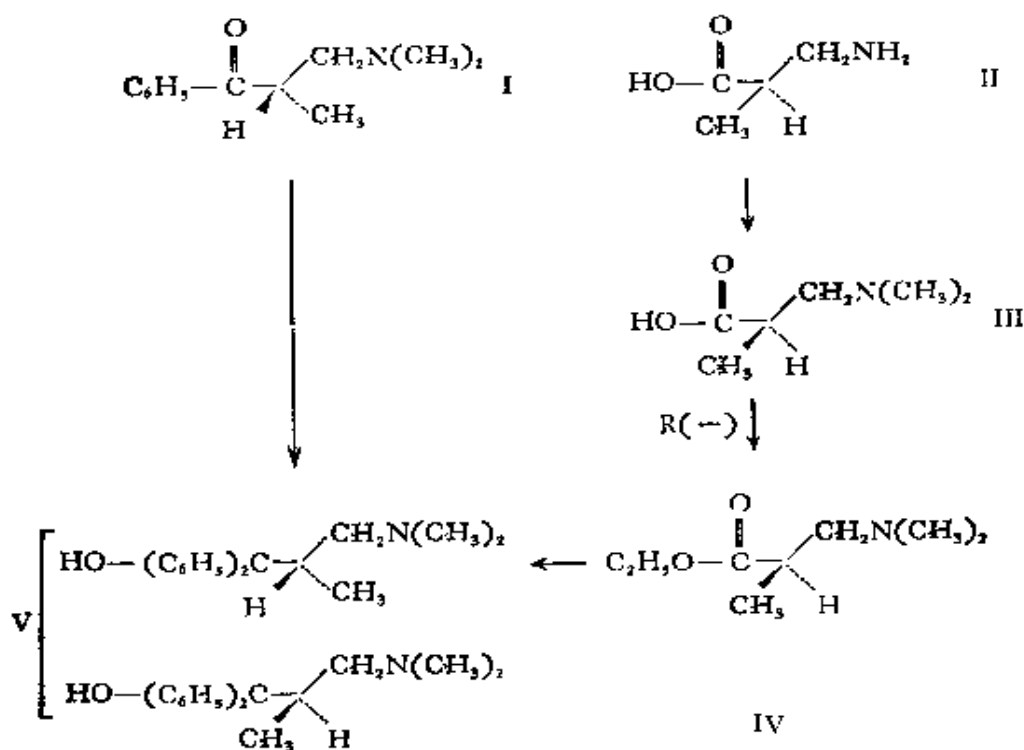
- (1) 用具有旋光性的原料合成的产物。
- (2) 外消旋的曼尼希碱经解析而得到的旋光性产物。

含旋光性醇基的甾族衍生物和由氨基醇组份制备的几种 β -氨基酮^[440, 656]以及由旋光性氨基酸组分制得的曼尼希碱属第一类。此类化合物偶尔也可经胺交换反应而获得^[657]。第二类包括 α -或 β -位置上具有不对称中心的 β -氨基烷酮,胺烷基吡啶和环状的 β -氨基酮脲。

具有旋光性的曼尼希碱可用化学方法和分光光度法测定其构型。

例如,外消旋的 α -CH₃- β -氨基丙酰苯^[658]先用(-)酸式二苯酰基酒石酸结晶进行解析,再用化学方法确定其绝对构型,其过程如下:

用已经确定的绝对构型的 R(-)-2-CH₃- β -氨基丙酸(II)^[659]经一系列化学反应生成 V,同时 I 与 Grignard 试剂反应也得到 V,将两样品的旋光性进行比较,便可确定 I 的构型。反应过程如下图所示:

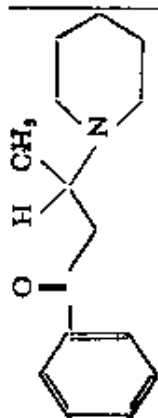


外消旋 α -CH₃- β -氨基丙酸 (II) 是由甲基丙烯酸甲酯与 NH₃ 在甲醇中反应, 然后酸解而制得的. 光解析反应是按 Balenocic 等人的方法进行的. R(-)- α -CH₃- β -氨基丙酸 (II) 用 CH₂O 和 H₂ 在钨催化下进行甲基化, 得到 (-)-N,N-二甲基- α -CH₃- β -氨基丙酸 (III), (III) 再用乙醇和气体 HCl 进行酯化, 给出 (-)-乙基-酯 (IV), 它与 PhMgBr 反应, 得到 (-)-1,1-二苯基- α -CH₃- β -二甲胺基丙醇 (V). 同时, (+)- α -CH₃- β -二甲胺基丙酰苯 (I) 与 RMgBr 反应 (R=C₆H₅) 水解, 制得 (+)-1,1-二苯基- α -CH₃- β -二甲胺基-丙醇 (V), 将上面制得的两产物旋光性对比. 证明 I 的构型为 S.

当 (I) 的构型确定之后, 可用其作标准样品, 用比较 ORD 光谱的方法来进一步确定别的酮碱的构型, 表 62 列出了已经确定了绝对构型的一些曼尼希碱.

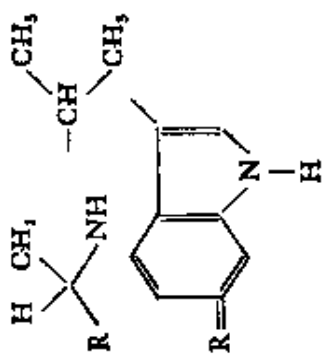
表 62

曼尼希碱结构:		光解析参考文献	绝对构型参考文献
R^1			
CH_3	R^2	615	615
	CH_3	621, 660, 658	658, 658
	"	658	658
	"	658	658
	"	531	658
	R^2		
	CH_3		
	"		
	"		
	"		
	$-CH_2-$		
	$-N(R^2)_2$		
	$-N(CH_3)_2$		
	"		

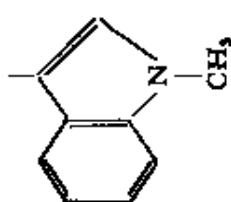


531

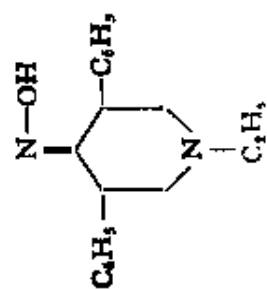
661



565



551



参 考 文 献

- [1] DRP, 89979; 90907 (1985); 90909 (1896).
- [2] Van Marle, C. M., Tollens, B., *Ber. dtsh. Chem. Ges.*, **36**, 1351 (1903).
- [3] Petrenko-Krischenko, P., *Ber. dtsh. Chem. Ges.*, **40**, 2882(1907); **41**, 1629(1908); **42**, 2020(1909); **42**, 3683(1909).
- [4] Henry, L., *Bull. Acad. Roy. Belg.*, [3] **32**, 33(1896).
- [5] Moussel. Th. *Bull. Acad. Roy. Belg.*, [4] **622** (1901).
- [6] Duden P. K. Bock, Reid, H. J., *Ber.*, **38**, 2036(1905).
- [7] Franchimont, *Beilstein Organische Chem.*, **20**, I, 13.
- [8] DRP, 25414.
- [9] Mannich, C. Krösche, W., *Archiv. Pharm.*, **250**, 647(1912), **255**, 261(1917).
- [10] Hellmann, H., Optiz, G., *Angew. Chem.*, **68**, 265(1959); *Chem. Ber.*, **89**, 81(1956); **90**, 8, 15(1957); *Ann.*, **604**, 214(1957); **605**, 141(1957).
- [11] Cummings, T. F., Shelton, J. R., *J. Org. Chem.*, **25**, 419(1960).
- [12] Bodendorf, K., Karalewski, G. *Arch. Pharm. Ber. dtsh. Pharm. Ges.*, **271**, 101(1933).
- [13] Lieberman, S. V., Wagner, E. C., *J. Org. Chem.*, **14**, 1001(1949).
- [14] Alexander, E. R., Underhill, E. J., *J. Amer. Chem. Soc.*, **71**, 4014 (1949).
- [15] 万道正, N-羟甲基甲胺在酸中稳定性研究,未发表的工作(1963).
- [16] Wellcome Foundation Ltd., *Brit.*, **922**, 837; *Apr.*, **3**, 1963.
- [17] Gall, Martin, *Ger. Offen.*, **2**, 240, 043(1973); *C. A.*, **78**, 136302.
- [18] Vida, Julius, A., *U. S.*, **3**, 865, 941, (1974); *C. A.*, **83**, 84855 (1974).
- [19] *C. A.*, **83**, 193328.
- [20] Cahn, Jean, Wermuth, Camille, G., *Can.*, **943**, 959(1974).
- [21] Budai, Zoltan; Dallos, Laszlo, Petocz, E., Kosoczky, Ibolya, *U. S.*, **3**, 904, 628(1975).
- [22] Bayssat, Michel et al., *Fr. Demande*, **2**, 138, 488; *C. A.*, **79**, 5170 (1973).
- [23] Ermili, A., *Farmaco, Ed. Sci.*, **29**(3), 237—46 (1974); *C. A.*, **80**, 133188.
- [24] Yu, Jubyun, *Han'guk Sikp'um Kwakakhoe Chi.*, **4**(2), 72—6

- (1972); *C. A.*, **78**, 57916.
- [25] Ram, Vishnu, J., Pandey, H. N., *Agr. Biol. Chem.*, **37**(9), 2191—3(1973).
- [26] Thaker, K. A., *J. Indian Chem. Soc.*, **53**(2), 172—3(1976); *C. A.*, **85**, 46344(1976).
- [27] Charles, F. Geschickter; Jacob, R. Meadow, *U. S.*, 3,001, 999; *C. A.*, **56**, 1396.
- [28] Sawhney, S. N., *India J. Appl. Chem.*, **1971**, **34**(3—4), 178—81(1971); *C. A.*, **77**, 61868(1971).
- [29] Ferlux-Chimie, S. A., *Fr. Demande*, **2**, 190, 430(1974); *C. A.*, **81**, 13526.
- [30] Regnier, Gilbert, Canevari, Roger, Laubie, Michel, *Ger. Offen.* **2**, 241, 991 (1973); *C. A.*, **78**, 159672.
- [31] Seki, Masao, *Japan*, 7,342,866(1973).
- [32] Walter Werner; Manfred Muehlstaedt, *Ann. Chem.*, **693**, 197—200(1966); *C. A.*, **65**, 7086c.
- [33] Lucka-Sobstel, Barbara, *Acta Pharm. Jugoslav*, **4**(2), 95—100 (1974); *C. A.*, **82**, 25652(1974).
- [34] Kametani, Tetsuji, Ujiie, Akira, Ihara, Masetaka, Keichiro Iukamoto, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1**, 1976(11), 1218—21.
- [35] Bonati, Attilio, Bombardelli, Ezio, Gabetla, Bruno, *Brit* **1**,383, 053. (1975); *C. A.*, **83**, 43342.
- [36] Psarrea-Sandris, A., *Ann. Pharm. Fr.*, **32**(12), 685—696(1974); *C. A.*, **83**, 27826(1974).
- [37] Schenck, F. A., Wetterholm, G. A., *Swed.*, 48217(1954); *C. A.*, **50**, 1893(1956); *U. S.*, **2**, 731, 460(1956); *C. A.*, **50**, 7125(1956); *Brit.*, 729469(1955).
- [38] 椎野和夫, *工業火薬*, **30**, 286(1969).
- [39] 椎野和夫, *東京工業試験所報告*, **65**(12), 46(1970).
- [40] *Brit.*, 763438 (1951—1956).
- [41] Ungnade, H. E.; Kissinger, L. W., *J. Org. Chem.*, **30**, 354(1965).
- [42] Murray, M. J., Saver, C. W., *U. S.* 3,006,957 (1957—1961), *C. A.*, **56**, 2330(1962).
- [43] Henry Feuer, Willian A. Swarts, *J. Org. Chem.*, **27**, 1455—1457 (1962).
- [44] Arnold, T. Nielsen, *AD/A-000100* (1974).
- [45] Coscia, Anthony T., *U. S.*, 3,956,122(1976); *C. A.*, **85**, 166204.
- [46] Tanaka, Katsutosu, *Ger. Offen.*, 2,163,246; *C. A.*, **78**, 85290.
- [47] Mckague, A. Bruce, *J. Appl. Chem. Biotechnol.*, **24**(10), 607—15(1974); *C. A.*, **82**, 100429.
- [48] Barabas, Eugene S., *U. S.*, 3,929, 739(1975); *C. A.*, **84**, 91002 (1976).

- [49] Fujimura, Kinji, Tanaka, Katsutoshi, *U. S.*, 3,790,529(1974); *C. A.*, 80, 109281.
- [50] Belov, P. S., Ivanov, E. S., Lazarev, V. A., *Korroz. Zashch. Nef-tegazov Promsti*, 1980(1), 11—13; *C. A.*, 92, 184291.
- [51] Popplewell, Alan F., Clark, David Ronald, *Ger. Offen.*, 2,601,719 (1976); *C. A.*, 86, 93000.
- [52] Saidaliev, Zh. G., *Deposited Doc.*, 1974, VIN ITT 752—774; *C. A.*, 86, 171312.
- [53] Kadyrov, A., *Tr. Tashk. Politekh. Inst.*, 1973, 107, 43—44; *C. A.*, 83, 116465(1973).
- [54] Beck, James, Richard, *Brit.*, 1,405,862(1975); *C. A.*, 83, 193109.
- [55] Voronkov, M. G., Mikhailov, Z. I., *Zh. Prikl. Khim.*, 49(11), 2577—8(1976); *C. A.*, 86, 89105.
- [56] Lee, Richard J., *U. S.*, 3,873,627(1975); *C. A.*, 84, 76706.
- [57] Lee, Richard J., Karll, Robert, E., *U. S.*, 3,876,709; *C. A.*, 84, 124312.
- [58] Kuliev, A. M., Mamedov, F. M., Musaeva, N. F., *Azerb. Khim. Zh.* 1962, No. 5, 63—70; *C. A.*, 50, 5052(1962).
- [59] Brown, Stuart Houston, Crocker Richard E., *U. S.*, 3,868,329 (1975); *C. A.*, 83, 82514.
- [60] John D. Guthrie, Marcia S. Pottle, *Am. Dyestuff Repr.*, 53(15), 19—21(1964); *C. A.*, 61, 8460.
- [61] Kurt Moedritzer, Riyad R. Irani, *J. Org. Chem.*, 31(5), 1603—7(1966); *C. A.*, 64, 19664.
- [62] Leonard, M. A., *Analyst (London)*, 99(1183), 645—51(1974); *C. A.*, 82, 92553.
- [63] Bodendorf, K., Karalewski, G., *Arch. Pharm. Ber. dtsh. Pharmaz Ges.*, 271, 101(1933).
- [64] Gerald F. Grillot, Raymond I. Bachford, Jr., *J. Amer. Chem. Soc.*, 73, 5598(1951).
- [65] Hellmann, H., Optiz, G., *Angew Chem.*, 68, 265(1959).
- [66] Д. М. Ф. Уокер, "Формальдегид" Р. 317 (1957).
- [67] Jhomas, F. Cummings, J. Reid Shelton, *J. Org. Chem.*, 25, 419 (1960).
- [68] Samoilenko, T. G. et al., *Kauch. Rezina*, 1976(1), 22—23.
- [69] Burckhatal, J. H., Well's, J. N., William, J., *Tetrahedron Lett.*, 21, 1353—1359(1964).
- [70] Fernandez, J. E., Joanna, S. Fowler, *J. Org. Chem.*, 29, 402(1964).
- [71] Fernandez, J. E., Joanna, S. Fowler, Stephen, J. Glaros, *J. Org. Chem.*, 30, 2787—2791 (1965).
- [72] Fernandez, J. E., *Tetrahedron Lett.*, 1964(39—40), 2889—93.
- [73] *Spectro Chim. Acta.*, 6, 257(1954).

- [74] Roth, H. J. *Archiv Pharm.*, 31(1—12), 623(1961).
- [75] Roth, H. J. *Archiv. Pharm.*, 31(1—12), 294, 427(1961).
- [76] Belekov, B. M., Belokon, U. N. Dolgaya, M. M. Belekov, V. M. Marmunkova, H. C. *Изв. Акад. Наук. СССР. Сер. Хим.*, 1967 (4), 2, 471.
- [77] 同上, *Tetrahedron*, 26, 1199(1970).
- [78] Masul, M. Fujita, K. Ohmori, H. *Chem. Commun.*, 1970 182.
- [79] 周发岐, 陈博仁, 曾敏修, 北京工业学院学报, 1981, 1, 46—60(1981).
- [80] Nesterenko, D. A. Savczenko, O. M. Eremenko, L. T. *Изв. Акад. Наук. СССР. Сер. Хим.*, 1970 (5), 1100.
- [81] *U. S.*, 3,932,241(1976).
- [82] Günther Kinast, Lutz-F. Tietze, *Angew. Chem.*, 88(8), 261—2 (1976).
- [83] Ahond, A. Cavě, A. KanFan, C. Potier, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2707(1970).
- [84] Schreiber, J. Maury, H. N, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 10, 330(1971).
- [85] Jasar, Y. Luche, M. L. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1974, 253.
- [86] Binger, P. *Chem. Ber.*, 108, 395(1975).
- [87] Ahond, A. *J. Amer. Chem. Soc.*, 90, 5622(1968).
- [88] Böhme, H. *Chem. Ber.*, 104, 2018(1971).
- [89] Grieco, P. A. Hirol, H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1972, 1317; *J. Amer. Chem. Soc.*, 98, 1612(1976).
- [90] Hammill, R. B. *Synth. Commun.*, 5, 245(1975).
- [91] Grieco, P. A., *Synth.*, 67(1975).
- [92] House, H. O. *J. Org. Chem.*, 34, 2324(1969).
- [93] Horts, Böhme, Klaus Hartke, *Ber.*, 93, 1305(1960).
- [94] Zinner, H., Herbig, H. *Chem. Ber.*, 90, 1548(1957).
- [95] Miocque, M., Vierfond, J. M., *Ann. Pharm. Fr.*, 31(12), 721—6(1973).
- [96] Kurbanov, S. Sch., Kurbanowa, F. K., *Tr. Tashk. Politekh. Inst.*, 1974, 119, 37—8.
- [97] Burckhalter, J. H., *J. Amer. Chem. Soc.*, 68, 1894(1946).
- [98] Bailey, P. S. Lutz, R. E. *J. Amer. Chem. Soc.*, 70, 2412(1948).
- [99] Bailey, P. S., Nowlin, G. H. W. Bost, *J. Amer. Chem. Soc.*, 73, 4076 (1951).
- [100] Dornow, A. et al., *Liebigs Ann. Chem.*, 594, 191(1955).
- [101] Brown, M. Johnson, W. S., *J. Org. Chem.*, 27, 4706(1962).
- [102] Buchanan, G. L. Curran, A. C. W., *Chem. Commun.*, 1966, 773.
- [103] Buchanan, G. L. Curran, A. C. W., *Chem. and Ind.*, 1967, 156.
- [104] Spencer, T. A., Watt, D. S., R. J. Friary, *J. Org. Chem.*, 32,

- 1234(1967).
- [105] Buchanan, G. L., Curran, A. C. W., R. T. Wall, *Tetrahedron*, **25**, 5503(1969).
- [106] Musabekov, Yu. Yu., *Жур. Об. Хим.*, **8**(11), 2288—91 (1972); *C. A.*, **79**, 4936 (1973).
- [107] Komed, Keisaku, *日本農藝化学会誌*, **46**(6), 289—94(1972); *C. A.*, **77**, 126529 (1972).
- [108] Schneider, W., Dechov, H. J., *Arch. Pharm.*, **299** 279(1966).
- [109] Mndzhoyan, O. L., *C. A.*, **79**, 65719(1973).
- [110] Schönenberger, H., Bastug, T., Adam, D., *Arzneimittelforschung*, **19**, 1082(1969).
- [111] Agarwal, Y. K., Tayal, J. N., *Indian J. Pharm.*, **29**, 46(1967); *C. A.*, **67**, 81894(1967).
- [112] Mironov, G. S., Orlova, I. M., *Жур. Об. Хим.*, **33**, 1512(1963); *C. A.*, **60**, 5324 (1964).
- [113] Greenhill, J. V., Metha, M. D., *J. Chem. Soc. (c)*, **1970** 1549.
- [114] Psarrea-Sandris, A., *Ann. Pharm. Fr.*, **32**(12), 685—96(1974); *C. A.*, **83**, 27826(1975).
- [115] Gräfe, G., *Arch. Pharm.*, **300**, 874(1967).
- [116] Dimmock, J. P., Taylor, W. G., *J. Pharm. Sci.*, **63**(1), 69—74 (1974); *C. A.*, **80**, 70482(1974).
- [117] Witold E. Hahn, Romuald Bartnik, Jan Epsztaijn, *Roczniki Chem.*, **36**, 1645—1654(1962).
- [118] Kraft Hobenlone-Oehringen, *Monatsh*, **94**(6), 1235(1963).
- [119] Hahn, Witold E., *Rocznik Chem.*, **47**(11), 2089—2099 (1973); *C. A.*, **80**, 95183(1974).
- [120] Chiavarelli, S., Töffler, F., Mazzeo, P., Gramaccioni, L., *IL Farmaco, Ed. Sci.*, **23**, 360(1968).
- [121] Misiti, D., Settimj, G., Mantovani, P., Chiavarilli, S., *Gazz. Chim. Ital.*, **100**, 495(1970).
- [122] Settimj, G., Landi Vittory, R., Delle Monache, F., Chiavarelli, S., *Gazz. Chim. Ital.*, **96**, 311(1966).
- [123] Chiavarelli, S., Töffler, F., Landi Vittory, R., Mazzeo, P., *Gazz. Chim. Ital.*, **94**, 1021(1964).
- [124] Chiavarelli, S., Töffler, F., Landi Vittory, R., Mazzeo, P., *IL Farmaco, Ed. Sci.*, **20**, 421(1965).
- [125] Gautier, J. A., Moicque, M., Quan, D. Q., *C. R. Acad Sci.*, **258**, 3731(1964).
- [126] Brands, R., Roth, H. J., *Arch. Pharm.*, **300**, 1005(1967).
- [127] Okuda, T. O., Matsumoto, U., *药學雜誌*, **79**, 1140 (1959).
- [128] Unkovski, B. V., Melnikova, A. A., Zaitseva, M. G., Malina,

- Y. F., *Жур. Об. Хим.*, **2**, 1501 (1966); *C. A.*, **66**, 46298 (1967).
- [129] Werner, W., Wunderval, M., Ozegowskii, W., Krebs, D., *Ger.*, **1**, 161, 271 (1964); *C. A.*, **60**, 10604 (1964).
- [130] Pettit, G. R., Settepani, J. A., *J. Med. Pharm. Chem.*, **5**, 296 (1962), *C. A.*, **58**, 468 (1963).
- [131] Hirai, S., Harvey, R. G., Jensen, E. V., *Tetrahedron Lett.*, **1963**, 1123
- [132] Bucherle, A., et al., *Chim. Ther.*, **3**, 256 (1968), *C. A.*, **70**, 68283 (1968).
- [133] Vold'kinn, A. A., Ershov, V. V., Portnykh, N. V., *Изв. Акад. Наук. СССР Сер. Хим.*, **1966**, 752; *C. A.*, **65**, 8807 (1966).
- [134] Pettito, G., Alkalay, D. S., *J. Org. Chem.*, **25**, 1360 (1960).
- [135] Burckhalter, J. H., Johnson, S. H., *J. Amer. Chem. Soc.*, **73**, 4827 (1951).
- [136] Mann, N., Back, W., *Arch. Pharm.*, **306**(8), 625—31 (1973).
- [137] Sipos, Gy., Dobo, I., Matkovics, B., *Acta, Univ. Szeged, Acta Phys.*, **9**, 43—7 (1963); *C. A.*, **59**, 7479 (1963).
- [138] Becker, H., Fanghanel, E., Eckning, W., *Angew. Chem.*, **72**, 633 (1960).
- [139] Becker, H., Fanghanel, E., *J. Prakt. Chem.* (4), **26**, 58 (1964).
- [140] Von, Thiele, K., Schimassek, U., Von, Schlichlegröl, A. *Arzneimittelforschung*, **16**, 1064 (1966).
- [141] Thiele, K., *Belg. Patent*, 630, 296 (1963); *C. A.*, **61**, 1800 (1964).
- [142] Bhargava, P. N., Sharma, S. C., *Bull. Chem. Soc. Japan*, **38**, 912 (1965).
- [143] Irikura, T., Kasuga, K., *药学雑誌*, **86**, 344 (1966).
- [144] Bruening, L. H., Nobles, W. L., Magarian, R. A., Darling, C. M., *J. Pharm. Sci.*, **54**, 1537 (1965).
- [145] Luts, H. A., Nobles, W. L., *J. Pharm. Sci.*, **54**, 67 (1965).
- [146] Luts, H. A., Gratlan, J. F., Yanke'owitz, S., Nobles, W. L., *J. Pharm. Sci.*, **56**, 1114 (1967).
- [147] Potti, N. D., Nobles, W. L., *J. Pharm. Sci.*, **57**, 1487 (1968).
- [148] Blanton, C. D., Nobles, W. L., *J. Pharm. Sci.*, **51**, 878 (1962).
- [149] Blanton, C. D., Nobles, W. L., *J. Pharm. Sci.*, **53**, 521 (1964).
- [150] Magarian, R. A., Nobles, W. L., *J. Pharm. Sci.*, **56**, 987 (1967).
- [151] Varma, R. S., Nobles, W. L., *J. Pharm. Sci.*, **56**, 455 (1967).
- [152] Trenkova, Natova, L., Zhelyaskov, L., *Farmatsiva (Sofia)*, **16**, 29 (1966); *C. A.*, **67**, 32676 (1967).
- [153] Varma, R. S., Nobles, W. L., *J. Med. Chem.*, **11**, 195 (1968).
- [154] Kullar, K. K., Chatten, L. G., *J. Pharm. Sci.*, **56**, 328 (1967).
- [155] Hinman, R. L., Ellefson, R. D., Campbell, R. D., *J. Amer. Chem.*

- Soc.*, **82**, 3988(1960).
- [156] Magarian, R. A., Nobles, W. L., *J. Pharm. Sci.*, **56**, 1003(1967).
- [157] Vipinchandra, S. Gandhi, Erwin Schwenk, *J. Indian Chem. Soc.*, **39**, 306—8(1962); *C. A.*, **57**, 9918(1962).
- [158] Blicke, F. F., Mecartig, F. J., *J. Org. Chem.*, **24**, 1379(1959).
- [159] Herbert O. House, Barry M. Trost, *J. Org. Chem.*, **29**(6), 1339—41(1964).
- [160] Herbert O. House, Vera Kramar, *J. Org. Chem.*, **28**, 3362(1963).
- [161] Descotes, G., Laurent, S., *C. R. Acad. Sci.*, **264**, 714(1967).
- [162] Nobles, W. L., N. D. Potti, *J. Pharm. Sci.*, **57**, 1097(1968).
- [163] Descotes, G., Laurent, S., *C. R. Acad. Sci.*, **265**, 1167(1967).
- [164] Carrington, T. R., Long, A. G., Turner, A. F., *J. Chem. Soc.*, **1962**, 1574.
- [165] Mauli, R., Ringold, H. J., Djerassi, C., *J. Amer. Chem. Soc.*, **82**, 5494 (1960).
- [166] Stevens, G., Halamandaris, A., *J. Org. Chem.*, **26**, 1614(1961).
- [167] Manson, A. J., Sjogren, R. E., Riano, M., *J. Org. Chem.*, **30**, 307(1965).
- [168] Dnashi, Masao, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **48**(6), 1892(1975).
- [169] Tonari, K., Ichimoto, I., Ueda, H., Tatsumi, C., *日本農薬化学会誌*, **44**, 55 (1970); *C. A.*, **72**, 100105 (1970).
- [170] Sato, Kikumasa, *J. Org. Chem.*, **1973**, **38**, 551—4.
- [171] Sato, Kikumasa, *Japan Kokai*, **73**, 10,044(1973); *C. A.*, **78**, 135750(1973).
- [172] Roth, H. J., *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **304**(12), (1971); *C. A.*, **76**, 72074(1972).
- [173] Viterbo, Rene, *Ger. Offen.*, 2,241,578(1974); *C. A.*, **80**, 108064 (1974).
- [174] Reichert, B., Mayr, A., *Arzneimitterforschung*, **13**, 991(1963).
- [175] Brugidou, J., Christol, H., *C. R. Acad. Sci.*, **262**, 1595(1966).
- [176] Roth, H. J., Mühlenthal, M., *Arch. Pharm.*, **303**, 156(1970).
- [177] Ozds, *C. A.*, **77**, 113971(1972).
- [178] Miller, Bryan, *Syn. Commun.*, **3**(2), 129—33(1973).
- [179] Schreiber, Jean, *Bull. Chim. Soc. Fr.*, **1973**(2), 625—9; *C. A.*, **78**, 135584(1973).
- [180] Sawa, Yoichi, *Japan Kokai*, **76**, 56, 434; *C. A.*, **85**, 176952(1976).
- [181] Ravina, E., Montanes, J. M., *Ann. Quim.*, **69**(7—8), 915—20 (1973).
- [182] Dimmok, J. R., Turner, W. A., *Can. J. Pharm. Sci.*, **9**(2), 33—6(1974); *C. A.*, **81**, 25242(1974).
- [183] Arens, A., Zelmene, V., *CCCP*, **493**, 465; *C. A.*, **84**, 89877(1976).
- [184] Hanning, E., *Pflanzl. Med.*, **28**(4), 217—20(1973).

- [185] Pinhas, Henri, Susini, Monique, *Fr. Demanda*, 2,143,551 (1973); *C. A.*, 79, 53094(1973).
- [186] Wendelin, Winfried, Kérn, Wolfgang, *Monatsh. Chem.*, 110(5), 1213—20(1979); *C. A.*, 92, 181115(1980).
- [187] Glorin, E. T., Gluklov, B. M., Mamonov, V. I., Unkovskii, B. V., *Жур. Орг. Хим.*, 9(3), 614—19 (1973).
- [188] Golovin, E. T., Gluklov, B. M., Unkovskii, B. V., *Жур. Орг. Хим.*, 9(3), 619—24 (1973).
- [189] Golovin, E. T., *Жур. Орг. Хим.*, 1973, 9 (4) 840—5.
- [190] Golovin, E. T., *Хим. Гетероцикл. Соедин.*, 1975 (7), 903—6.
- [191] Golovin, E. T., Botsman, L. S., Sobol, A. E., *Хим. Гетероцикл. Соедин.*, 1975(11), 1487—92.
- [192] Golovin, E. T., Nikoforova, A. P., *Хим. Гетероцикл.*, 1968(2), 268—70; *C. A.*, 69, 106469 (1968).
- [193] Azerbaev, I. N., Omarov, T. T., Gebazhara, A. Sh., Almukhanova, K. A., Baisalbaeva, S. A., *Vestn. Akad. Nauk. Kaz. SSR*, 1975 (2), 47—50; *C. A.*, 82, 156245(1975).
- [194] Ruenitz, Peter C., Smisssman, Ednard E., *J. Heterocycl. Chem.* 13(5), 1111—13(1976); *C. A.*, 86, 29974(1974).
- [195] Rehce, U., *Arch. Pharm.* 308(11), 881—7(1975); *C. A.*, 84, 43767(1976).
- [196] Bobarevic, B. et al., *Glas. Hem. Technol Bosne Hercegovine*, 1970, 18, 25—7; *C. A.*, 79, 66125(1973).
- [197] *Brit.*, 922, 837(1963).
- [198] Ermili, A., *Farmaco, Ed. Sci.*, 30(12), 1001—16(1975); *C. A.*, 84, 105339(1976).
- [199] Colorray, G., Durand, R., Descotes, G., *Chem. Ther.*, 3(2), 116—20(1968).
- [200] Traynelis, Vincent J., *J. Org. Chem.*, 38(5), 2629—39(1973); *C. A.*, 79, 66153.
- [201] Glozman, Sh. M., *Хим. Фарм. Жур.*, 8(6), 11—14; *C. A.*, 81, 105194 (1974),
- [202] Huifink, Gavalaine, H., *Anal. Chim. Acta*, 70(2), 311—17(1974); *C. A.*, 81, 91300.
- [203] Yang, Paw Wang, *Hau Hsueh*, 1974(3), 74 (China, Taiwan Univ.); *C. A.*, 85, 32731(1976).
- [204] Logan, A. V. et al., *J. Amer. Chem. Soc.*, 74, 5538(1952).
- [205] Mironov, G. S., Farberov, M. I., Korshunov, M. A., *Uch. Zap. Yaroslavl. Technol. Inst.*, 1962(1), 33—48; *C. A.*, 61, 568(1964).
- [206] Mironov, G. S., Korshunov, M. A., *Zh. Prikl. Khim.*, 35, 2483—

- 9(1962); *C. A.*, 59, 394(1963).
- [207] Witold, E. Hahu, *Roczniki Chem.*, 36, 227—34(1962); *C. A.*, 57, 15114(1962).
- [208] Johuson, Peter, Y., *J. Org. Chem.*, 38(21), 3753—7(1973); *C. A.*, 79, 137064(1973).
- [209] Mohrle, H., *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 308(5), 352—9(1975).
- [210] Schauble, J. H., Hertz, E., *J. Org. Chem.*, 35, 2529(1970).
- [211] Tramontini, M., 未发表的工作…….
- [212] Szantay, C., Rohaly, J., *Chem. Ber.*, 96, 1788(1963).
- [213] Merz, K. W., Müller, E., Haller, R., *Chem. Ber.*, 98, 2317(1965).
- [214] Chiavarelli, S., Gramiccioni, L., Töffler, F., Valsecchi, G. P., *Gazz. Chim. Ital.*, 97, 123(1967).
- [215] Merz, K. W., Haller, R., *Pharm. Acta. Helv.*, 38, 442(1963).
- [216] Haller, R., *Arzneimittelforschung*, 15, 1327(1965); 13, 1117(1963).
- [217] Rossi, S., Burta, W., *Ann. Chim. (Roma)*, 52, 381(1962).
- [218] Schneider, W., Götz, H., *Arch. Pharm.*, 294, 506(1961).
- [219] Braun, W., Weissauer, H., Waechter, R., *German Patent*, 1132269(1962); *C. A.*, 59, 12954(1963).
- [220] Van Tamelen, E., Baran, J. S., *J. Amer. Chem. Soc.*, 77, 4944(1955).
- [221] Kuthan, J., Palecek, J., *Collection Czech Chem. Commun.*, 28(8), 2260—4(1963); *C. A.*, 59, 11488(1963).
- [222] Hahn, W. E., *Soc. Sci. Lodz. Acta. Chem.*, 1971, 16 113—22, 1972, 17 193—9; *C. A.*, 76, 126724(1972); 78, 43233(1973).
- [223] Kraft, Hohenlohe-Oehriugen, *Monatsn.*, 94(6), 1208—16(1963); *C. A.*, 60, 7981(1964).
- [224] Bucherle, A., Ducluzeau, F., Haimovici, F., *Chim. Théor.*, 2, 410(1967); *C. A.*, 35644(1968).
- [225] Blass, J., *Bull. Soc. Chim. France*, 1966, 3120.
- [226] Mathai, K. P., *J. India. Chem. Soc.*, 43, 421(1966); *C. A.*, 65, 18577(1966).
- [227] Burke, W. J., Nasutavicus, W. A., Weatherbee, C., *J. Org. Chem.*, 29, 407(1964).
- [228] Adamek, M., et al., *Czechosl Patent*, 133091(1969); *C. A.*, 73, 87933(1970).
- [229] Metha, R. H., *India. J. Chem.*, 2, 336(1964); *C. A.*, 61, 14630(1964).
- [230] Desai, R. B., *J. Org. Chem.*, 26, 5251(1961).
- [231] Burke, W. T., Bishop, J. L., Glennie, E. L. M., Bauer, W. N., *J. Org. Chem.*, 30, 3423(1965).
- [232] Stavrovskaya, V. I., Drusvyatskaya, S. K., *Probl. Poluch. Polu-*

- prod. Prom. Org. Sin. Akad. Nauk. SSSR Otd. Obshsh. Tekh. Khim.*, 1967, 164—8; *C. A.*, 68, 12820(1968).
- [233] Kametani, T., Fukumoto, K., Yagi, H., Iida, H., Tiki Kuchi, J. *Chem. Soc. [c]*, 1968, 1178.
- [234] Kametani, T., Noguchi, I., Saito, K., *J. Heterocyclic Chem.*, 6, 869(1968).
- [235] Kametani, T., et al., *药学雜誌*, 87, 168, 174, 179(1967); *C. A.*, 67, 54309(1967), 54310, 54311(1967).
- [236] Kametani, T., Ihara, M., *J. Chem. Soc. [c]*, 1967, 530.
- [237] Traxler, F., Bormann, G., Seemann, F., *Helv. Chim. Acta.*, 51, 1203(1968).
- [238] Monti, S. A., Johnson, W. O., *Tetrahedron*, 26, 3685(1970).
- [239] Monti, S. A., Johnson, W. O., White, D. H., *Tetrahedron Lett.*, 1966, 4459.
- [240] Fernandez, J. E., Calderazzo, J. M., *J. Chem. Eng. Data.*, 10, 402(1965).
- [241] Burkhalter, J. H., Leib, R. I., *J. Org. Chem.*, 26, 4087(1961).
- [242] Hideg, K., Hankovszky, O. H., *Acta. Chim. Acad. Sci. Hung.*, 53, 271(1967).
- [243] Bencze, W. L., *Belg. Patent*, 648916(1964), CIBA Ltd.; *C. A.*, 63, 131761(1965).
- [244] Weatherbee, C., Ryan, R. P., Branhaver, J. F., Goken, G. E., *Trans. Illinois State Acad. Sci.*, 57, 140(1964); *C. A.*, 61, 13220(1964).
- [245] Runti, C. Collino, F., *Ann. Chem. (Roma)*, 53, 447(1963).
- [246] Nobles, W. L., Tietz, R. F., Koh, Y. S., Burkhalter, J. M., *J. Pharm. Sci.*, 52, 600(1963).
- [247] *U. S.*, 3,876,627; *C. A.*, 84, 76706(1976).
- [248] Furakawa, Yasuhiro, *Japan Kokai*, 75, 130,757.
- [249] Toffler, F. et al., *Farmaco, Ed. Sci.*, 29(7), 541—7(1974).
- [250] Gilbert, Reynier, Roger Caneraris, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1966(9), 2827—31; *C. A.*, 66, 28736(1967).
- [251] Andrisano, R., Della Casa, C., Tramontini, M., *J. Chem. Soc. [c]*, 1970, 1866.
- [252] Moehrl, Hans et al., *Chem. Ber.*, 109(3), 1106—12(1976); *C. A.*, 85, 32931(1976).
- [253] Monti, S. A., Castilo, G. D., *J. Org. Chem.*, 35, 3764(1970).
- [254] Julia, M., Lallemand, J. Y.; *C. R. Acad. Sci.*, 267, 1506(1969).
- [255] Bellet, M. R., et al., *J. Med. Chem.*, 10, 264(1967).
- [256] Kumar, S., Joshi, S. S., *J. Ind. Chem. Soc.*, 41, 737(1964).
- [257] Boschetti, E., et al., *Chim. Théor*, 1966, 403; *C. A.*, 66, 94873(1967).

- [258] Elderfield, R. C., Metha, A. C., *J. Med. Chem.*, **10**, 921(1967).
- [259] Da, Re., P., Verlicchi, L., Setnikar, I., *J. Org. Chem.*, **25**, 1097 (1960).
- [260] Molho, D., Gerphagnon, M. C., *Bull. Soc. Chim. France*, **1963**, 604.
- [261] Zayed, S. M. A. D., *J. Prakt. Chem.*, **1973**, 315(2) 244—50; *C. A.*, **78**, 147717(1973).
- [262] Ewert, M., *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **1975**, 308(7); *C. A.*, **83**, 178930(1975).
- [263] Gadaginamath, G. S., Siddappa, S., *J. Ind. Chem. Soc.*, **53**(1), 17—21(1976); *C. A.*, **85**, 32752(1976).
- [264] Kuriakose, A. P. et al., *J. Chem. Ind. Soc.*, **13**(11), 1149—51 (1975).
- [265] Patel, J. G., Bhid, B. H., Patel, S. R., *J. Indian. Chem. Soc.*, **51** (7), 674—6(1974); *C. A.*, **82**, 72914(1975).
- [266] *Belg.*, **640**, 693(1964); *C. A.*, **64**, 8292(1966).
- [267] Ahmed Mustafa, Mahmoud, Sidky, M., Fouad, Soliman, M., *Can. J. Chem.*, **41**(7), 1731—6(1963); *C. A.*, **59**, 7517(1963).
- [268], *C. A.*, **99**, 151732(1972).
- [269] Miocque, Marcel, Vierfond, Jear M, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1970** (5), 1901—7.
- [270] Miocque, Marcel, Vierfond, Jear M, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1970** (5), 1907—10.
- [271] Kametani, Tetsuji, *Japan Kokai*, **7524**, 299(1975); *C. A.*, **83**, 114719(1975).
- [272] Ishiwata, Saburo, Itakura Saburo, *Chem. Pharm. Bull.*, **18**(4), 763—4, 1970.
- [273] Ishiwata, Saburo, Itakura, Saburo, *Chem. Pharm. Bull.*, **18**(5), 896—900(1970).
- [274] Kametani, Tetsuji, *药学雜誌*, **93**(4), 529—31(1973); *C. A.*, **79**, 79005(1973).
- [275] Dyumaev, K. M. et al., *Жур. Орг. Хим.*, **8**(2), 416—18(1972).
- [276] Smirnov, L. D. et al., *Изв. Акад. Наук. СССР. Сер. Хим.*, **1974** (9), 2106—8; *C. A.*, **82**, 72749(1975).
- [277] Kamiya, Shozo, *Chem. Pharm. Bull.*, **23**(4), 923—925(1975), *C. A.*, **83**, 164106(1975).
- [278] Shvedov, V. I., *Хим. Гетеротсикл Соедин*, **1975**(7), 918—20; *C. A.*, **83**, 193212(1975).
- [279] Barker, J. M., *Synth. Commun.*, **1975**(51), 59—64, *C. A.*, **83**, 9661(1975).
- [280] Yakhontov, L. N. et al., *Хим. Гетероцикл. Соедин.*, **1972**(11)

- 1528—30; *C. A.*, **78**, 43322(1973).
- [281] Leonova, T. S., Babushkina, T. A., Yassumskii, V. G., *Хим. Гетероцикл. Соедин.* **1973**(10) 1414—17.
- [282] Aushanab, E., Bindra, A. P., Lee, D. Y., Goodman L., *J. Org. Chem.*, **40**(23), 3373—5(1975).
- [283] Harrell, Loilliam B., Kuang, Shao-Wen, *J. Pharm. Sci.* **59**(5), 721—2(1970).
- [284] Patel, M. G., Sethna, S., *J. India Chem. Soc.*, **39**(9), 595—8 (1962); *C. A.*, **60**, 1682(1964).
- [285] Trkovnik, M. et al., *Z. Naturforsch, Teil B.*, **28**(56), 373—4 (1973); *C. A.*, **80**, 95625(1974).
- [286] Shchukina, M. N. et al., *Хим. Фарм. Zh.*, **9**(2), 24—6(1975); *C. A.*, **82**, 170631(1975).
- [287] Shagalov, L. B., Tkachenko, A. T., Evaksina, V. N., Suvorov, N. N., *Tr. Mosk. Khim-Tekhnol. Inst.*, **1974**(80), 65—71; *C. A.*, **85**, 123711(1976).
- [288] Raines, Stephen, *J. Heterocycl. Chem.* **13**(4), 711—16(1976); *C. A.*, **85**, 177380(1976).
- [289] Morrill, Terrence C., *Tetrahedron Lett.*, **1975**(25), 2077—80; *C. A.*, **83**, 113459(1975).
- [290] Raines, Stephen, Chai, Sic Yearl, Palopoll, Frank P., *J. Org. Chem.*, **36**(25), 3992—3(1971); *C. A.*, **76**, 46031(1972).
- [291] Masui, Masaichiro, *Chem. Pharm. Bull.*, **21**(6), 1387—8(1973).
- [292] Hafner, K., *Angew. Chem.*, **70**, 419(1958).
- [293] Salvador, R. L., Simon, D., *Can. J. Chem.*, **44**, 2570(1966).
- [294] Reppe, W. et al., *Liebigs Ann. Chem.*, **596**, 1(1956).
- [295] Krugilikova, R. I., Pikolov, V. E., *Изв. Высших. Учеб. Завед. Хим. И. Хим. Технол.* **8**(2), 349—51(1965).
- [296] Marszak, J. M. Diamant, Guermont, J. P., *Mém. Serv. Chim. État.*, **35**, 67(1950).
- [297] Mornet, Rene, Gouin, Lucien, C. R., *Acad. Sci. Paris, Ser. C.*, **268**(19), 1724—6(1969).
- [298] Kurbanov, F. K., Kochkarov, A. B., Babadzhanova, W. Yu., *Tr. Tashk. Politekh Inst.*, **1974**, 119, 35—7; *C. A.*, **84**, 83786(1976).
- [299] Akopyan, L. A., Orakimyan, E. V., *Vysokomol Soedin Ser. B.*, **13**(7), 468(1971).
- [300] Bataev, P. S., Lopuslinskaya, T. I., *Жур. Об. Хим.*, **3**(10), 1785—9(1967).
- [301] Movsumzade, M. M., *Изв. Высших Учеб. Завед. Хим. и Хим. Технол.*, **17**(1), 62—64 (1974).
- [302] Altman, Janina, Julia, Marc, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1973**(4), 1427—

- [303] Makhsumov, A. G., Abdullaev, Sh. U., *Khim. Atsetilena Tekhnol. Karbide Kaltsiya*, 1972, 96—7.
- [304] Bataev, D. S., Konstantinova, L. A., *Жур. Орг. Хим.*, 2(1), 42—4(1966).
- [305] Atavin, A. S., Trofimov, B. A., Larrov, V. I., *Изв. Акад. Наук СССР. Сер. Хим.*, 1966(3), 543—4.
- [306] Kruglikova, R. I., *Жур. Орг. Хим.*, 9(12), 2477—80.
- [307] Makhsumov, A. G., Abdullaev, Sh., Abidov, U. A., *Khim. Atsetilena Tekhnol, Karbida Kaltsiga*, 1972, 93—5.
- [308] Medvedeva, A. S., Demina, M. M., *И. А. Н. СССР Ор. Хим.*, 1970(12), 2824—5.
- [309] Shikhiev, I. A., Askerov, M. E., Karaev, S. F., Rzaeva, S. A., *Изв. Высших Учеб. Завед. Хим. и Хим. Технол.*, 15(4), 534—6 (1972).
- [310] Акорьян, Л. А., *Жур. Орг. Хим.*, 9(11), 2233(1973).
- [311] Kurbanov, F. K., Kochkarov, A. B., Kurbanov, S. Sh., *Изв. Высших. Учеб. Завед. Хим. и Хим. Технол.*, 1974 (10), 1584—5.
- [312] Акорьян, Л. А., *Армянский Хим. Жур.*, 26(9)43—6.
- [313] Kurbanov, S. Sh., Kurbanov, F. K., Kuchkorov, A. B., *Deposited Doc.*, 1974, VINITI 744—7.
- [314] Moicque, Marcel, Vierfond, Jean M., *C. R. Acad. Sci. Ser. [c]*, 277(10), 387—9(1973).
- [315] E. L. Kotlearevskii, P. N. Measniva, M. E. Barbamova, *Изв. А. Н. СССР. Пер. Хим.*, 1971(1), 202—3.
- [316] L. B. Fisher, I. L. Kotlyarevskii, E. K. Andrievskaya, *Изв. Акад. Наук СССР Сер. Хим.* 1964 (8), 1543—5.
- [317] Gapurov, A., Abidov, U. A., Madikhnov, N., Makhsurov, A. G., *Dokl. Vses. Konf. Khim. Atsetilena 4th*, 1972(1), 145—51.
- [318] Liepina, I., Khagendorf, A. A., Areus, A., *Latv. P. S. R. zinat. Akad. Vestis Khim Ser* 1972(5), 601—4; *C. A.*, 78, 16138 (1973).
- [319] Liepina, I., *Latv. P. S. R. zinat. Akad. Vestis Khim. Ser.*, 1972(5), 597—600.
- [320] Seki, Masao, *Japan*, 7, 342, 866(1973).
- [321] Gafurova, R. N., *Tr. Tashk. Politekh. Inst.*, 1974, 119, 43—5.
- [322] Terpugova, M. P., Kottyarevskii, I. L., Amosov, Yu. I., Makh-

- tarulin, S. I., *Изв. Акад. Наук. СССР Сер. Хим.*, **1976** (3), 697—9; *C. A.* **85**, 32932(1976).
- [323] *C. A.*, **64**, 11095(1966).
- [324] Mariani, Emilia, Longobard, Mario, Schenone, Pietro, *Chim. Ther.*, **8**(3), 281—3(1973).
- [325] Budai, Zoltan, Pallos, Laszlo, Petocz, E., Kosoczky, Ibolya, *U. S.*, 3,904, 628(1975).
- [326] Burn, D., Petrow, V., *Tetrahedron*, **20**(10), 2295—6(1964).
- [327] Lindquist, Ake, Lindgren, Sune, *Acta Pharm. Suec.*, **9**(2), 93—8 (1972).
- [328] Azerbaev, I. N., *Khim. Atsetilena, Tekhnol. Karbida, Kaltsiya*, 1972, 72—4; *C. A.*, **79**, 136954(1973).
- [329] Karaev, S. F., Movsumzade, M. M., Agamirzoev, N. A., *Azerb. Khim. Zh.*, 1975(4), 42—4.
- [330] Azerbaev, I. N., *Khim. Atsetilena Tekhnol. Karbida Kaltsiya*, 1972, 62—5.
- [331] Azerbaev, I. N., *Khim. Atsetilena Tekhnol. Karbida Kaltsiya*, 1972, 68—72.
- [332] Paganí, F., *Bull. Chim. Farm.*, **112**(12), 818—21(1973).
- [333] Hahn, Witold, E., Zielinskii, Tadeusz, *Soc. Sci. Lodz. Acta. Chim.*, 1972, 17, 187—91.
- [334] Oda, R., Nomura, M., Tanimoto, S., Nishimura, T., *Bull. Inst. Chem. Research Kyoto Univ.*, **34**, 224(1956); *Chem. Zentr.* 1733 (1959).
- [335] Zief, M., Moson, J. P., *J. Org. Chem.*, **8**, 1(1943).
- [336] Bockmühl, M., Ehrhart, G., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **561**, 52 (1949).
- [337] Menge, G. A., *J. Amer. Chem. Soc.*, **56**, 2197(1934).
- [338] Orton, K. J. P., Mckie, P. V., *J. Chem. Soc.*, **117**, 283—297 (1920).
- [339] Orton, K. J. P., *Brit. Patent*, 125,000(1918).
- [340] Schultheiss, W., *BIOS, H. E. C.*, 5741.
- [341] Wetterholm, A., *Tetrahedron*, **19**, Supplement, 1, 155—64(1963).
- [342] Tokyo Shikenzho, *Hokoku*, **65**(2), 46—51(1970); *C. A.*, **74**, 140812.
- [343] Frankel, M. B., Klager, K., *J. Chem. Eng. Data*, **7**, 412(1962).
- [344] Schenck, R., Wetterholm, G. A., *Swed* 148,217(1954).
- [345] 万道正, 王昌文, 吴千里, 未发表的工作 (1978).
- [346] *U. S.*, 3,038,010.
- [347] Feuer, H., Swarts, W. A., *J. Org. Chem.*, **27**, 1455(1962).
- [348] Feuer, H., Lunch-Hart U. E., *J. Org. Chem.*, **26**, 391—4(1961).

- [349] 万道正,王昌文,兵工学报, 1981, 2, 20—23.
- [350] Novikov, S. S. et al., *Изв. Акад. Наук СССР Хим. Наук*, 1960, 1302.
- [351] Novikov, S. S. et al., *Изв. Акад. Наук СССР Хим. Наук*, 1961, 1148.
- [352] *U. S.*, 2,998, 424(1961).
- [353] *U. S.*, 3,043, 848(1962).
- [354] 万道正,未发表的工作(1965).
- [355] Charler, O. Parker, *Tetrahedron*, 17, 79—87(1962).
- [356] Feuer, H., Bachman, G. B., Kispersky, J. P., *J. Amer. Chem. Soc.*, 73, 1360(1951); Duden, Ponndorf, *Ber.*, 38, 2033.
- [357] Collis, J., Gintz, E. P., *J. Chem. Soc.*, 1958, 438.
- [358] Urbanskii, T., Nowak, Z., Morag, E., *Bull. Acad. Polon. Sci. Ser. Sci. Chim.*, 11, 2, 77—8(1963).
- [359] Parker, C. O., *Tetrahedron*, 17, 105—8(1962).
- [360] Wright, C. M. *Tetrahedron*, 19, Supplement, 1(1963).
- [361] *Ber.*, 47, 961(1914).
- [362] Noble, Paul, Jr, Borgardt, Frank G., Reed, Wilmer L., Seeler, Allan K., *J. Org. Chem.*, 35(12), 4236—8(1970); *C. A.*, 74, 22390(1971).
- [363] Seigle, L. W., Hass, H. B., *J. Org. Chem.*, 5, 102(1949).
- [364] Kissinger, L. W., Vngnale, H. E., *J. Org. Chem.*, 22, 1088(1957).
- [365] Hamel, E. E., Dehn, J. S., *Ind. Eng. Chem. Product. Research and Development*, I, 1962, 108.
- [366] Hamell, E. E., *Fr.*, 1,326, 923; *C. A.*, 59, 13824(1963).
- [367] Parker, C. O. et al., *Tetrahedron*, 17, 89—104(1962).
- [368] Klager, K., *J. Org. Chem.*, 26, 4370(1961).
- [369] Feuer, H., Bryat Bachman, G., Wagner May, *J. Amer. Chem. Soc.*, 76, 5124(1954); 79, 2953(1957).
- [370] Milton B. Frankel, *U. S.*, 3,000,895.
- [371] Klager, K., *J. Org. Chem.*, 23, 1520(1958).
- [372] 彭忠吉等,未发表的工作(1967).
- [373] 王广聚,胡运全等,未发表的工作(1976).
- [374] С. С. Новиков., *Изв. А Н СССР Сер Хим.*, 8, 1839—1843 (1967).
- [375] Dorothy A., Cichrand Horst G. Adolph, *J. Org. Chem.*, 1982, 47, 2474—2476.
- [376] Zief, M., Mascn, J. P., *J. Org. Chem.*, 8, 1(1943).
- [377] Blouguist, A. T., Schelley, T. H., *J. Amer. Chem. Soc.*, 70, 147 (1948).
- [378] Gürne, D., Urbanskii, R., *Bull. Acad. Polon Sci. Cl.*, 4, III, 221

- (1956).
- [379] Urbanski, T., *J. Chem. Soc. [London]*, 1947, 924.
- [380] *U. S.*, 3,301, 854(1967).
- [381] Galik, V., Safar, M., Kafka, Z., *Coll. Czech. Chem. Comm.*, 1975, 40, 442.
- [382] Afarin, Edwards, Graham A. Webb, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1977, 18 1989.
- [383] Afarin, Edwards, Graham A. Webb, *J. Chem. Soc. Perkin, I*, 1976, 940v.
- [384] Dychenko, A. I., *Ukr. Khim. Zh. (Russ Ed)*, 40(11) (1974); *C. A.*, 82, 57648(1975).
- [385] *C. A.*, 61, 10685(1964).
- [386] Chylinska, Jadwiga B., *Pol.*, 73, 853(1975).
- [387] Fridmann, A. L., Zalesov, V. S., *Жур. Орг. Хим.*, 1974, 10, 2053—6; *C. A.*, 82, 72754 (1975).
- [388] Kermack, W. D., R. D. Muir, *J. Chem. Soc.*, 1933, 300.
- [389] Bruson, H. A., Butter, G. B., *J. Amer. Chem. Soc.*, 68, 2348 (1946).
- [390] 周发岐, 陈博仁, 万道正, 未发表的工作(1962).
- [391] 董海山, 万道正, 李进标, 于天义, 陈祥涛, 未发表的工作(1963).
- [392] Schenck, R., Wetterholm, G. A., *U. S.*, 2,731,460, *C. A.*, 50, 7125 (1956).
- [393] Murray, W. J., Sauer, C. W., *U. S.*, 3,006,957(1957); *C. A.*, 56, 2330(1962).
- [394] Novikov, S. S., Fainzilberg, A. A., Shvedova, S. N., Gulevskaya, V. I., *Изв. Акад. Наук СССР. Сер Хим. Наук*, 1960 2056.
- [395] Gafurov, R. G., *Изв. Акад. Наук СССР Сер Хим.*, 1972(8), 1876—7; *C. A.*, 77, 151388(1972).
- [396] Brusnikina, V. M. et al., *Изв. Акад. Наук СССР Сер. Хим.*, 1963 (9).
- [397] Kurt, Baum, Wesley T. Maurice, *J. Org. Chem.*, 27, 2231(1962).
- [398] Gold, M. H., Vanneman, C. R., Klager, K., Linden, G. B., Frankel, M. B., *J. Org. Chem.*, 26, 4729(1961).
- [399] Hamel, E. E., *Tetrahedron*, 19(1), 85(1963).
- [400] Shoemaker, G. L., Keown, R. W., *J. Amer. Chem. Soc.*, 76, 6374(1954).
- [401] Snyder, H R., Hamlin, W. E., *J. Amer. Chem. Soc.*, 72, 5082 (1950).
- [402] Urbanskii, T., Kolinski, R., *Roczniki Chem.*, 30, 201(1956).
- [403] Kamiensk, Bogden, Urbanskii, Tadeusz, Witanovski, Michal, *Tetrahedron Lett.*, 1970(6), 451—2; *C. A.*, 72, 1322663(1970).
- [404] Grillot, G. F., Bashford, R. J., *J. Amer. Chem. Soc.*, 76, 6374

- (1954).
- [405] Urbanskii, T., Kolesinska, J., *Roczniki Chem.*, **29**, 379(1955).
- [406] Urbanskii, T., Kolesinska, J., Piotrowska, H., *Bull. Acad. Polon. Sci. Cl III*, 1955, 3, 179.
- [407] Eckstein, Z., Sobotka, W., Urbanskii, T., *Roczniki Chem.*, **30**, 133(1956).
- [408] Lagrence, Michel, Hebd, C. R., *Seances Acad. Sci. Ser. Chem.*, **284**(3), 153—4(1977).
- [409] Patouraux, Danielle, Decombe, Jean, *C. R. Acad. Sci. Paris Ser Chem.*, **267**(19), 1248(1968).
- [410] Gerhard Remberz, Eruno Erust, *Z. Chem.*, **7**(6), 228(1967); *C. A.*, **67**, 82174(1967).
- [411] Billman, J. H., Meisenheimer, J. L., *J. Med. Chem.*, **7**, 115(1964).
- [412] Billman, J. H., Khan, M. S., *J. Pharm. Sci.*, **57**, 1817(1968).
- [413] Alex, H., Lamberon, B. Sc. Ph. P., *Quar. Rev.*, 1957, 5—6, 75.
- [414] Lamberton, A. H., *J. Chem. Soc.*, 1949, 1650.
- [415] Russell, Reed, J. R., *J. Amer. Chem. Soc.*, **80**, 439(1958).
- [416] Hobukob, C. C. et al., *Учен. Хим.*, **38**, 1448 (1967).
- [417] Toulinson, W. R., *J. Org. Chem.*, **17**—1, 648(1952).
- [418] Bell, J. A., Dunstan, L., *J. Chem. Soc.*, 1966, 862.
- [419] Chapman, F., Owston, P. G., Woodcock, D., *J. Chem. Soc.*, 1949, 1639, 1641.
- [420] McDonnald, Gerald, J. et al., *J. Org. Chem.*, **36**(24), 3846(1971),
- [421] Bell, J. A., Dunstan, L., *J. Chem. Soc.*, 1966, 870.
- [422] Hobukob, C. C. et al., *Изв. АН СССР Сер Хим.*, 1967, 1839.
- [423] ……., 1967, 1837.
- [424] 彭忠吉, 万道正, 兵工学报, 1980(3), 22—27.
- [425] Amos, A. A., Cooper, P. D., Nishizawa, E., Geokge, F. Wright, *Can. J. Chem.*, **39**, 1787—96(1961).
- [426] Honard A. Hageman, *U. S.*, 3,035,094(1962).
- [427] Berge, Arvid, *Nouva Chim.*, **49**(2), 82—4(1973); *C. A.*, **79**, 5970(1973).
- [428] 万道正, 未发表的工作 (1977).
- [429] Keic Gijuku University: Japan **14**, 587(1963); *C. A.*, **60**, 4163 (1964).
- [430] 姚国伟, 徐启昊, 万道正, 于永忠, 工业火药雜誌 (日), **43**, No1, 2 (1982).
- [431] V. I. Stavrovskaya et al., *Жур. Сб. Хим.*, **4**(3), 488—9(1968).
- [432] Starovskaya, V. I., Drurovskaya, S. K., *Жур. Об. Хим.*, **5**(2), 388 (1969).
- [433] Bukowski, Ludwik, *C. A.*, **82**, 112000(1975).
- [434] Bogentoft Conny, *Acta Pharm. Suecica*, 1971(816), 667—70; *C.*

- A., 76, 113159(1972).
- [435] Moohrle, Hans, *Arch. Pharm.* 306(6), 503—11(1976); *C. A.*, 85, 177743(1976).
- [436] Wojciech, Sobiczewski, Stanislaw Biniccki, *Acta Polon. Pharm.*, 22(5), 393—9(1965); *C. A.*, 64, 19515(1966).
- [437], 21(5), 421—7(1964); *C. A.*, 62, 6446(1965).
- [438] Popava, I. V., Sokolov, L. B., *Tr. Leningrad Nauk Issled Inst. Antibiot.*, 1972(9), 84—6; *C. A.*, 78, 71740(1973).
- [439] Singn, Guru Bachan, Chawla, Amrik, Singh, *Indian J. Pharm.*, 30(10), 231—3(1968).
- [440] Velichkov, L., Mednikarova, M., *Farmatisiya (Sofia)*, 20(4), (1970).
- [441] Dow, Chemical Co. Neth Appl. 6,614,711; *U. S. Appl.*, 1965; *Ger offen*, 2,323, 898(1973).
- [442] Wisner, Ralph L, *U. S.*, 3,539,535(1970).
- [443] Mitsubishi Chemical Industries Co Ltd., *Ger. offen*. 2,552, 608 (1976).
- [444] Barabas, Eugene, S., *U. S.*, 3,929,739(1975).
- [445] Booth, Jerry Emile, *Ger. offen.*, 2,254,929(1973).
- [446] H. Möhrle, P. Spillman, *Tetrahedron*, 25(23), 5595—600(1969).
- [447] H. Mohrle, P. Spillman, *Tetrahedron*, 26(20), 4895—900(1970).
- [448] V. Mozolis, S. Joku baityte, *Liet. TSR. Mokslu. Akad. Darb. Ser. B.*, 1970, 129; *C. A.*, 73, 77152(1970).
- [449] Böhme, H. Hotzel, H. H., *Arch. Pharm.*, 300, 241(1967).
- [450] Foks, Henryk, Sawlewicz, Jozef, *C. A.*, 85, 21253(1976).
- [451] Foks, Henryk, Sawlewicz, Jozef, *C. A.*, 80, 47794(1974).
- [452], *C. A.*, 82, 57533(1975).
- [453] Cignarella, G. Ocellii, E., Maffii, G., Testa, E., *J. Med. Chem.*, 6, 29(1963).
- [454] Strumilo, Jozef, *Acta Pol. Pharm.*, 32(3), 287—92(1975).
- [455] Swaminathan, S., Narasimhan, K., *Chem. Ber.*, 99, 889(1961).
- [456] Rajendra S. Varma, Lewis Nobles, W., *J. Heterocycl. Chem.*, 3 (4), 462—5(1966).
- [457] Warma, R. S., Nobles, W. L., *J. Med. Chem.*, 10, 510(1967).
- [458] Pettit, G. R., Das, Gupta A. K., *Chem. U. Ind.*, 1962, 1016.
- [459] Elderfield, R. C., Wood, J. R., *J. Org. Chem.*, 27, 2463(1962).
- [460] Pettit, G. R., Settepani, J. A., *J. Org. Chem.*, 27, 1714(1962).
- [461] Kutlu, Husamettin, *Istanbul Univ. Eczacilik Mecm.* 11(1). 1—4(1975); *C. A.*, 83, 193121(1975).
- [462] Dorn, Helmut, Dilchev, Herbert, *J. Prakt. Chem.*, 1971, 313, 229—35.
- [463] Stocker, F. B., Kurtz, J. L., Gilman, B. L., Forsyth, D. A. J.

- Org. Chem.*, **35**, 883(1970).
- [464] Shallaby, A. F. A., Daboum, H. A., Boghdadi, S. S. M., *Z. Naturforsch. B. Anorg. Chem. Org. Chem.*, **3113**(6), 865—9(1976); *C. A.*, **85**, 177314(1976).
- [465] Orazi, O. O., Corral, R. A., *Tetrahedron*, **15**, 93(1961).
- [466] Werner, W., *Arch. Pharm.*, **299**, 513(1966).
- [467] Zejc, A. Diss, *Pharm. Pharmacol*, **19**, 173(1967); *C. A.*, **67**, 43727(1967).
- [468] Lucka-Sobstel, B., Zeic, A., *Diss. Pharm. Pharmacol*, **22**, 13(1970); *C. A.*, **72**, 111418(1970).
- [469] El. Latif Kassab, Nazmi, A., *J. Prakt. Chem.*, **315**(6), 1017—24(1973); *C. A.*, **80**, 82782(1974).
- [470] Orth, R. E., Bennet, J. W., On-Hou Ma, Joung, L., *J. Pharm. Sci.*, **57**, 1814(1968).
- [471] Pozhauskii, F. T., Kazanbieva, M. A., Tertov, B. A., *Жур. Об. Хим.*, **34**, 3367 (1964); *C. A.*, **62**, 4021 (1965).
- [472] Winterfield, K., Singh, G. B., *Arch. Pharm.*, **294**, 404(1961).
- [473] Zagidullin, R. N., *Khim. Vysokomol. Soedin Neftekhim.*, **1973**, 44—5.
- [474] Okuda, T., *药学雜誌*, **80**, 205(1960); *C. A.*, **54**, 13141(1960).
- [475] Revankav, G. R., Siddappa, S., *Monatsh. Chem.*, **98**, 169(1967).
- [476] Toyoshima, S., Morisshita, N., *药学雜誌*, **87**, 1546(1967); *C. A.*, **69**, 27303(1968).
- [477] Varma, R. S., Nobles, W. L., *J. Pharm. Sci.*, **57**, 39(1968).
- [478] Kutlu, Hasamettin (Turk), *Istanbul Univ. Eczacilik Fak. Mecm.*, **8**(2), 95—100(1972); *C. A.*, **79**, 53220(1973).
- [479] Kutlu, Hasamettin (Turk), *Istanbul Univ. Eczacilik Fak. Mecm.*, **11**(1), 5—7(1975); *C. A.*, **84**, 30945(1976).
- [480] Roth, H. J., Brandes, R., *Arch. Pharm.*, **298**, 765(1965).
- [481] Bruant, C. P., Harmon, R. E., *J. Med. Chem.*, **10**, 104(1967).
- [482] Hellman, H., *German Patent (DBP)*, 1028127(1960); *C. A.*, **54**, 18564(1960).
- [483] Strumilo, Jozef, *Acta Pol. Pharm.*, **1975**(3), 287—92; *C. A.*, **84**, 150580(1976).
- [484] Eckstein, M., Zeic, A., Sulko, J., *Diss. Pharm. Pharmacol.*, **18**, 131(1966); *C. A.*, **65**, 7175(1966).
- [485] Rylski, L., Senczuk, L., Falandysz, K., Konopka, L., Zimma, D., *Acta Pol. Pharm.*, **24**, 369(1967); *C. A.*, **68**, 105144(1968).
- [486] Prescott, B., Caldes, G., Piggott, W. R., James, W. D., *Antimicrob. Agents Chemother*, **1966**, 419; *C. A.*, **68**, 39262(1968).
- [487] Mustafa, A., Mansour, A. K., Zaher, H. A., *Liebigs Ann. Chem.*, **733**, 177(1970); *C. A.*, **72**, 132681(1970).

- [488] Kutla, Husamettin, *Istanbul Univ. Eczacilik Fak. Meom.*, **10**(1), 11—16(1974); *C. A.*, **82**, 140312(1975).
- [489] Espinasse, Michel, *C. R. Acad. Sci. Ser. C*, **276**(6), 527—30 (1973).
- [490] Zayed, Salab, M. A., Justus, D., *Liebigs Ann. Chem.*, **1973**(2), 195—200; *C. A.*, **78**, 135843(1973).
- [491] Van Tilbory, W. J. M., Dooyeward, G., Steinberg, Netherlands, H., Th. J. de Boer, *Tetrahedron Lett.*, **17—24**(1972), 1677—1680.
- [492] *Ann.*, **651**, 102.
- [493] Lewis Nobles, W., B. Blackburn Thompson, *J. Pharm. Sci.*, **54**, (4), 576(1965).
- [494] Lewis Nobles, W., Blackburn Thompson, B., *J. Pharm. Sci.*, **54** (5), 711(1965).
- [495] Pollak, I. E., Grillot, G. F., *J. Org. Chem.*, **32**, 2891(1967).
- [496] Voronkov, M. G., Mikhailov, Z. I., *Жур. Прик Хим.*, **49**(11), 2577—8 (1976); *C. A.*, **86**, 89105(1977).
- [497] Bhatt, B. D., *J. Inst. Chem. Calcutta*, **1975**, 47 pt1 29—31; *C. A.*, **83**, 113591(1975).
- [498] Voronkov, M. G., Lukevits, E. Ya, Mikhailov, E. I., *СССР*, **391**, 144(1973).
- [499] Schöenberger, H., Adam, A., *Arzneimittelforschung*, **15**, 30 (1965).
- [500] Vineyard, B. D., *J. Chem. Eng. Data II*, **1966**, 620; *C. A.*, **66**, 10294(1967).
- [501] Pollak, I. E., Trifunac, A. D., Grillot, G. F., *J. Org. Chem.*, **32**, 272(1967).
- [502] Grillot, G. F., Lau, P. T. S., *J. Org. Chem.*, **30**, 28(1965).
- [503] Weatherbee, C. Steeter, R. T., Zung-Jih Han, P., *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 4069.
- [504] Kuliev, A. M., *Жур. Орг. Хим.*, **12** (2), 426—31 (1976).
- [505] Şultanov, Yu. M., *Изв. Высших Увед. Завед. Хим. и Хим. Технол.*, **19**(5), 700—3 (1976); *C. A.*, **85**, 77791(1976).
- [506] Nazarov, Sh. I., Akhmedov, Sh. I., Kuliev, A. B., *Изв. Высших Учеб. Завед. Хим. и Хим. Технол.*, **16** (10) 1530—2 (1973); *C. A.*, **80**, 47587 (1974).
- [507] Kolosova, M. O., Starrovskaaya, V. I., *Жур. Об. Хим.*, **33** (3), 955—9(1963); *C. A.*, **63**, 8722(1963).
- [508] Saidaliev, Zh. G., *Tr. Tashk. Politekh. Inst.*, **1973**, 107, 42—3.
- [509] Lerman, B. M., Umanskaya, L. I., Galin, F. Z., Tolstikov, G. A., *Хим. Гетероцикл. Соедин.*, **1976** (5), 658—60; *C. A.*, **85**, 46536 (1976).

- [510] Lysenko, N. M., *Жур. Орг. Хим.*, **10**(10), 2049—52 (1974).
- [511] Engberts, J. B. F. N., Straiting, J., *Rec. Trav. Chim.*, **83**, 733 (1964).
- [512], **84**, 942(1965).
- [513] Olijnama, T., Engberts, J. B. F. N., Straiting, J., *Rec. Trav. Chim.*, **86**, 463(1967).
- [514] Pollak, I. E., Grillot, G. F., *J. Org. Chem.*, **31**, 3514(1966).
- [515] Coates, H., Hoye, P. A. T., *Brit Patent*, 854182(1960).
- [516] Ogura, K., *Bull. Chem. Soc. Japan*, **35**, 420(1962).
- [517] Andrisano, R., Della Casa, C., Tramontini, M., *Ann. Chim. (Roma)*, **57**, 1073(1967).
- [518] Weitzel, G., Schneider, F., Seynshe, K., Finger, H., *Z. Physiol Chem.*, **336**, 107(1964); *C. A.*, **61**, 2864(1964).
- [519] Iwai, I., Yura, Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **11**, 1049(1963); *C. A.*, **59**, 13848(1963).
- [520] Andrisano, R., Angeloni, A. S., Gottarelli, G., *Gazz Chim. Ital.*, **97**, 1726(1967).
- [521] Gottarelli, G., *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 2813.
- [522] Belikov, V. M., Belokon, Y. N., Dolgaya, M. M., Martinkova, N. S., *Tetrahedron*, **26**, 1199(1970).
- [523] Belikov, V. M., Belokon, Y. N., Dolgaya, M. M., Martinkova, N. S., *Изв. Акад. Наук СССР. Сер. Хим.*, **1967**, 471, 1721 2234; *C. A.*, **67**, 32226(1967); **68**, 12228, 86632(1968).
- [524] Dolgava, M. M., Belokon, Y. N., Belikov, V. M., *Изв. Акад. Наук СССР сер Хим.* **1969**, 74; *C. A.* **70**, 114397 (1969).
- [525] Butenadt, A., Hellmann, H., *Hoppe-Seylers Z. Physiol Chem.*, **284**, 168(1949).
- [526] Hellmann, H., *Angew. Chem.*, **65**, 473(1953).
- [527] Hellmann, H., Renz, E., *Chem. Ber.*, **84**, 901(1951).
- [528] Cymetman, J., M. Moyle, *J. Org. Chem.*, **29**, 410(1964).
- [529] Nazar Singh, Sukhder Singh, *J. Org. Chem.*, **27**, 2656(1962).
- [530] Casy, A. F., Myers, J. L., *J. Chem. Soc.*, **1964**, 4639.
- [531] Andrisano, R., Angeloni, A. S., Maria, P. De., Tramontini, M., *J. Chem. Soc. [c]*, **1967**, 2307.
- [532] Angeloni, A. S., Maria, L. De., Fini, A., *J. Chem. Soc. [c]*, **1968**, 2295.
- [533] Baciocchi, E., Schirolì, A., *J. Chem. Soc. [B]*, **1968**, 401.
- [534] Mühlstädt, M., Zschuke, A., *Chem. Ber.*, **101**, 1052(1968).
- [535] Roth, H. J., Schwenke, C., Dvorak, G., *Arch. Pharm.*, **298**, 326 (1965).
- [536] Farberov, M. F., Mironov, G. S., *Док. Акад. Наук СССР Сер. Хим.*, **148**, 1095 (1963); *C. A.* **59**, 5062 (1963).

- [537] Lieser, L. F., Fieser, M., *Reagent for Organic Synth. John Wiley and Sons. New York*, 1967, 697—703.
- [538] Beke, D., Szantay, C., *Chem. Ber.*, **95**, 2132(1962).
- [539] Farberov, M. I., Mironov, G. S., *Док. Акад. Наук. СССР Сер. Хим.* **148**, 1095(1963); *C. A.* **59**, 5062 (1963).
- [540] Szimuzkovicz, J., *J. Amer. Chem. Soc.*, **82**, 1180(1960).
- [541] *C. A.*, **68**, 114408(1968).
- [542] Schulze, K., Pfüller, U., Tichok, H. B., Mühlstädt, M., *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 2999.
- [543] 高怡生等,中国科学院药物所学术委员会论文报告 **1956**.
- [544] Wilson, 嵇汝运, *J. Chem. Soc.*, **1952**, 1321.
- [545] Willian, D. et al., *J. Amer. Chem. Soc.*, **75** 1993-4 (1953).
- [546] Horak, V., Michl, J., Zuman, P., *Tetrahedron Lett.*, **1961**, 744.
- [547] Mollica, J. A., Smith, J. B., Nunes, I. M., Govan, H. G., *J. Pharm. Sci.*, **59**, 1770(1970).
- [548] Ogata, Y., Kawasaki, A., Kishi, I., *J. Chem. Soc. [B]*, **1968**, 703.
- [549] Ivanov, B. E., Zheltakhin, V. F., *Изв. Акад. Наук. СССР. Сер. Хим.*, **1969**, 1016; *C. A.* **71**, 48940(1969).
- [550] Ivanov, B. E., Zheltukhin, V. F., *Изв. Акад. Наук.* **1969**, 1022; *C. A.*, **71**, 48941 (1969).
- [551] Austin, E. M., Brown, H. L., Buchanan, G. L., Raphael, R. A., *Tetrahedron*, **25**, 5517(1969); **25**, 5509(1969).
- [552] House, H. O. et al., *J. Org. Chem.*, **30**, 2513(1965).
- [553] Gardner, P. D. Rafsanjani, H. S., *J. Amer. Chem. Soc.*, **81**, 3364 (1959).
- [554] Nabih, I., Nast, M., *Can. J. Chem. Soc.*, **44**, 1863(1966).
- [555] Slocum, D. W. Rockett, B. W., Hauser, C. R., *Chem. and Ind.*, **1964**, 1831; *J. Amer. Chem. Soc.*, **87**, 1241(1965).
- [556] Peet, J. H., Rockett, B. W., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1973**, 106.
- [557] Brown, H. C., Kabalka, G. W., Rathke, M. W., Rogic, M. M., *J. Amer. Chem. Soc.*, **90**, 4166(1968).
- [558] Hellmann, H., Pohlmann, J. L. W., *Liebigs Ann. Chem.*, **642**, 35(1961).
- [559] Hellmann, H., Pohlmann, J. L. W., *Liebigs Ann. Chem.*, **642**, 28(1961).
- [560] Hellmann, H., Pohlmann, J. L. W., *Liebigs Ann. Chem.*, **643**, 38(1961).
- [561] Higashi, K., Imoto, E., *工業化学雑誌* **61**, 1043(1958); *C. A.*, **55**, 22210(1961).
- [562] Hellmann, H., Pohlmann, J. L. W., *Liebigs Ann. Chem.*, **643**,

- 43(1961).
- [563] Buchanan, G. L., Mclay, G. W., *Chem. Commun.*, 1965, 504.
- [564] Haynes, N. B., Timmons, C. J., *J. Chem. Soc. [c]*, 1966, 224.
- [565] Albright, J. D., Snyder, H. R., *J. Amer. Chem. Soc.*, **81**, 2239 (1959).
- [566] Troxler, F., *Helv. Chim. Acta*, **51**, 1214(1968).
- [567] Von Strandtmann, M., Cohen, M. P., Puchaski, C., Shavel, J., *J. Org. Chem.*, **33**, 4306(1968).
- [568] Fleming, I., Karger, M. H., *J. Chem. Soc. [c]*, 1967, 226.
- [569] Risaliti, A., Martino, U., *Ann. Chem. (Roma)*, **53**, 819(1963).
- [570] Von Strandtmann, M., Cohen, M. P., Shavel, J., *J. Org. Chem.*, **30**, 3240(1965).
- [571] —————, *Tetrahedron Lett.*, 1965, 3103.
- [572] Pollak, E. I., Grillot, G. F., *J. Org. Chem.*, **32**, 3101(1967).
- [573] Kamal, A., Asadullah, *Pakistan J. Sci. Ind. Res.*, **9**, 316(1966).
- [574] Andreani, F., Andrisano, R., Della, C., Tramontini, M., *J. Chem. Soc. [c]*, 1970, 1157; *Tetrahedron Lett.*, 1968, 1059.
- [575] Kamal, A., Qureshi, I. U., Aziz, S., Khan, P., *Pakistan J. Sci. Ind. Res.*, **9**, 340(1966).
- [576] Decodts, G., Wakselman, M., Vikas, M., *Tetrahedron*, **26**, 3313 (1970).
- [577] Molho, D., *Bull. Soc. Chim. France*, 1961, 1417.
- [578] Kamal, A., Qureshi, A. A., Ahmad, I., *Tetrahedron*, **19**, 681 (1963).
- [579] Marr, G., Moore, R. E., Rockett, B. W., *Tetrahedron Lett.*, 1968, 2517.
- [580] Marri, G., Moore, R. E., Rockett, B. W., *J. Chem. Soc. [c]*, 1968, 24.
- [581] Hadlington, M., Rockett, B. W., Nelhans, A., *J. Chem. Soc. [c]*, 1967, 1436.
- [582] Pauson, P. L., Sandhu, M. A., Watts, W. E., *J. Chem. Soc. [c]*, 1966, 251.
- [583] Böhme, H., Köhler, E., *Angew Chem.*, **72**, 522(1960).
- [584] Andrisano, R., Angeloni, A. S., Tramontini, M., *Ann. Chem. (Roma)*, **55**, 1093(1965).
- [585] Andrisano, R., Angeloni, A. S., Tramontini, M., *Ann. Chim. (Roma)*, **55**, 652(1965).
- [586] Fitton, A. O., Rigby, A., Hurlock, R. J., *J. Chem. Soc. [c]*, 1969, 231.
- [587] Farminer, F., Graham A. Webb, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1976, 940v.
- [588] Blanton, C. D., Nobles, W. L., *J. Pharm. Sci.*, **52**, 46(1963).

- [589] Mndzhoyan, O. L., Gevorgyan, G. A., Pakhlevanya, M. Z., Asratyan, S. N., *Армян. Хим. Жур.*, **22**, 693(1969).
- [590] Singh, N., Singh, S., *Indian J. Chem.*, **5**, 185(1967); *C. A.*, **67**, 116667(1967).
- [591] Chiavarelli, S., Settimij, G., *IL Farmaco. Ed. Sci.*, **16**, 313(1961).
- [592] Andrisano, R., Angiolini, L., Tramontini, M., *Ric Sci.*, **38**, 255 (1968).
- [593] Andrisano, R., Angiolini, L., *Tetrahedron*, **26**, 5247(1970).
- [594] Angiolini, L., Gottarelli, G. *Tetrahedron*, **26**, 421(1970).
- [595] Casy, A. F., Parlukar, A. P., *Can. J. Chem.*, **47**, 423(1969).
- [596] Casy, A. F., Pocha, P., *Tetrahedron*, **23**, 633(1967).
- [597] Brienne, M. J., Fouquey, C., Jacques, J., *Bull. Soc. Chim. France*, **1969**, 2395.
- [598] Krieger, H., Manninen, K., *Suomen Khem [B]*, **38**, 175(1965)
- [599] House, H. O., Müller, H. C., Pitt, C. G., Wickham, D. P., *J. Org. Chem.*, **28**, 2407(1963).
- [600] Ellis, G. P., Lee, T. B., *J. Med. Chem.*, **10**, 130(1967).
- [601] Parimoo, P., Nobles, W. L., *J. Pharm. Sci.*, **59**, 1038(1970).
- [602] Gautier, J. A., Miocque, M., Mascrier, Demagny, L., *C. R., Acad. Sci.*, **264**, 778(1967); *Bull. Soc. Chim. France*, **1967**, 1560.
- [603] Cavalla, J. F., Marshall, J. P., Selway, R. A., *J. Med. Chem.*, **7**, 716(1964).
- [604] Roges, F. C., Nobles, W. L., *J. Pharm. Sci.*, **51**, 273(1962).
- [605] Kotlyarevskii, I. L., Fisher, L. B., Andrievskaya, E. K., *Изв. Акад. Наук, СССР Сер Хим.*, **1967**, 397; *C. A.*, **67**, 21525(1967).
- [606] Dorsett, M. T., Grisar, J. M., Hickey, K. R., Pohl, R. L., *J. Med. Chem.*, **13**, 895(1970).
- [607] Ison, R. R., Casy, A. F., *J. Chem. Soc. [c]*, **1970**, 135.
- [608] Casy, A. F., Ison, R. R., *Tetrahedron*, **25**, 641(1969).
- [609] Takamatsu, S. Ose H., Moriguchi, S., *Japan*, **1961**, 3569; *C. A.*, **58**, 10120(1963).
- [610] Casy, A. F., Pocha, P., *J. Chem. Soc. [B]*, **1966**, 1160.
- [611] *Brit*, **953**, 386(1964).
- [612] Blevec, J. Le, Geiger, S., Pesson, M., *C. R. Acad. Sci.*, **263**, 817 (1966).
- [613] Mistryukov, E. A., Aronova, N. I., *Изв. Акад. Наук. СССР Сер Хим.*, **1962**, 877; *C. A.*, **57**, 12421(1962).
- [614] Carabateas, P. M., Grumbach, L., *J. Med. Pharm. Chem.*, **5**, 913(1962); *C. A.*, **58**, 5627(1963).
- [615] Angiolini, L. Costa Bizzarri, P., Tramontini, M., *Tetrahedron*, **25**, 4211(1969).

- [616] Casy, A. F., Myers, J. L., *J. Chem. Soc.*, **1965**, 4092.
- [617] Andrisano, A., Costa Bizzari, P., Tramontini, M., *Tetrahedron*, **26**, 3959(1970).
- [618] Andreani, F., Andrisano, R., Salvadori, G., Tramontini, M., *J. Chem. Soc. [c]*, **1971**, 1007.
- [619] *Brit.* 952137(1964); Sankyo Co, *C. A.*, **61**, 5614(1964).
- [620] Andrisano, R., Chierici, L., *Gazz. Chim. Ital.*, **89**, 505, 888(1959)
- [621] Uchino, N., *Bull. Chem. Soc. Japan*, **32**, 1009 1012(1959).
- [622] Snyder, H. R. Brewster, J. H., *J. Amer. Chem. Soc.*, **71**, 1016 (1949).
- [623] Graig, J. C., Johns, S. R., Moyle, M., *J. Org. Chem.*, **28**, 2779 (1963).
- [624] Von Thiele, K, Posselt, K., Von Bebenburg, W., *Arzneimittelforschung*, **18**, 1263(1968).
- [625] Tilak, B. D., Ravindranathan, T., Subbaswami, K. N., *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 1959.
- [626] Tilak, B. D., Ravindranathan, T., Subbaswami, K. N., *Ind. J. Chem.*, **6**, 422(1968).
- [627] Andashev, B. I., Kagan, E. S., Mezheritski, V. V., Sidorova, T. F., *Хим. Гетероцикл. Соед. Акад. Наук. Латв. ССР*, **1966**, 250; *C. A.*, **65**, 2217(1966).
- [628] Meshauskaite, I., Urbonaite, L., *Tr. Pyatoi Nauk Tekhn. Konf. Stud. Vysshikh Uchebn.*, **1961**, 39; *C. A.*, **58**, 6794(1963).
- [629] Ardashev, B. I., Malik, I. S., *Хим. Гетероцикл.* **1967**, 7; *C. A.*, **67**, 53946(1967).
- [630] Tramontini, M., *Ann. Chim. (Roma)*, **55**, 1154(1965).
- [631] Gogte, V. N., Salama, M. A., B. D. Tilak, *Tetrahedron*, **26**, 173 (1970).
- [632] Andreani, F., Andrisano, R., Tramontini, M., *J. Heterocyclic Chem.*, **4**, 171(1967).
- [633] Roth, H. J., Schumann, E., *Arch. Pharm.*, **303**, 268(1970).
- [634] Brugidou, J., Christol, H., *Bull. Soc. Chim. France*, **1966**, 1693.
- [635] Roth, J. H., Langer, G., *Arch. Pharm.*, **301**, 707(1968).
- [636] Brugidou, J., Christol, H., *C. R. Acad. Sci.*, **256**, 3149, 3323 (1963); *Bull. Soc. Chim. France*, **1966**, 1974.
- [637] Malek, J., Černý, M., *Synthesis*, **1972**, 217.
- [638] Nakamura, A., Kamiya, S., *Chem. Pharm. Bull.*, **16**, 1466(1968); *C. A.*, **70**, 11504(1969).
- [639] Hellmann, H., Poplmann, J. L. M., *Liebigs Ann. Chem.*, **642**, 40(1961).
- [640] Carpio, H., Rooks, W. H., Crabbé, P., *J. Med. Chem.*, **13**, 634

- (1970).
- [641] Ramanl, P. V., Sankarappa, S. K., Swaminathan, S., *Tetrahedron Lett.*, 1970, 2352.
- [642] Scott, F. L., Riordan, J. C., Hegarty, A. F., *Tetrahedron Lett.*, 1963, 537.
- [643] Angeloni, A. S., Pappalardo, G., *Ann. Chim. (Roma)*, 53, 64 (1963).
- [644] Scott, P. L., Macconail, R. J., *Tetrahedron Lett.*, 1967, 3685.
- [645] Blad-Fant, A., *Tetrahedron Lett.*, 1969, 3607.
- [646] Ogura, K., *Bull. Chem. Soc. Japan*, 34, 838(1961).
- [647] Lutz, W. B., Lazarus, S., Metteer, R. I., *J. Org. Chem.*, 27, 1695(1962).
- [648] Scott, F. L., Macconail, R. J., Riordan, J. C., *J. Chem. Soc. [c]*, 1967, 44.
- [649] Vartanyan, S. A., Banaya, S. O., *Изв. Акад. Наук. Армян. СССР. Хим. Наук.*, 12, 37(1959); *C. A.*, 54, 6538(1960).
- [650] Schlögl, K., Walser, M., *Tetrahedron Lett.*, 1968, 5885.
- [651] Roth, H. J., Schumann, E., H. George, E. Assadi, *Tetrahedron Lett.*, 1968, 3433.
- [652] Roth, H. J., Allmer, I., *Arch. Pharm.*, 303, 741(1970).
- [653] Roth, H. J., Assadi, F., *Arch. Pharm.*, 303, 732(1970).
- [654] Roth, H. J., El Raise, M. H., *Tetrahedron Lett.*, 1970, 2445.
- [655] Roth, H. J., Schumann, E., *Arch. Pharm.*, 300, 948(1967).
- [656] Thiele, K. Bebenburg, V. W., *French. Patent*, 1,477,040(1967); *Degussa. C. A.*, 68, 12708(1968).
- [657] Brien, G. O., Patterson, J. M., J. R. Meadow, *J. Org. Chem.*, 27, 1711(1962).
- [658] Angeloni, A. S., Gotlarelli, G., Tramontini, M., *Tetrahedron*, 25, 4147(1969).
- [659] Balenovicand Bregant, *Tetrahedron*, 5, 44(1959).
- [660] Pohland, A., Peters, L. R., Sulliva, H. R., *J. Org. Chem.*, 28, 2483(1963).
- [661] Cannata, V., Samori, B., Tramontini, M., *Tetrahedron*, 27, 5247 (1971).