

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、除莠剂、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

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

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-氨甲基化反应及其他酸组分的曼尼希反 应	276
§ 5-1 胺的氨甲基化反应	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	砷的曼尼希反应	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

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。

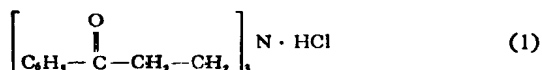
有机合成工作者借助于各种有机反应合成出了当今世界上成千上万种绚丽多彩的有机化合物。有机反应在人类生活中已经占据了极为重要的位置。医药、染料、生物碱、炸药、火药、推进剂、高分子材料等等无一不是与一定类型的有机反应相关联的。本书将专门总结和讨论在有机合成化学中占有重要位置的曼尼希反应。通过深入讨论这个有机反应来帮助读者掌握从事有机合成工作的思想方法和工作方法，了解一类新物质从无到有的全过程。

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。

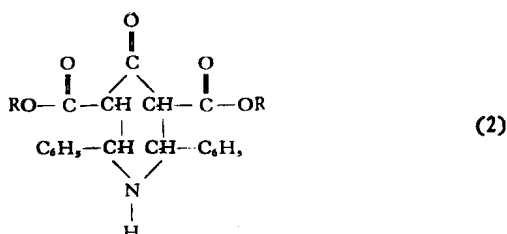
1959年德国化学家 Benno Reicher 总结了1958年以前的工作,出版了一本专著——“Die Mannich Reaktion”。该书偏重于总结在医药与生物碱方面的合成工作,但对于以多硝基烷烃和多硝基伯胺作为酸组分的曼尼希反应则未曾涉及,同时对反应机理的叙述亦尚欠详尽。1958年以后,曼尼希反应又有了新的进展,特别是六十年代以来,该反应在炸药及推进剂的合成中的应用,合成出了数目繁多、性能优良的多硝基化合物,突破了炸药制造中仅用硝化反应的陈规,发展成了炸药合成化学这一分支学科,曼尼希反应则在其中起了重要的作用。迄今为止,我国尚未出版过关于曼尼希反应的专门著作,因此,作者认为有必要对此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

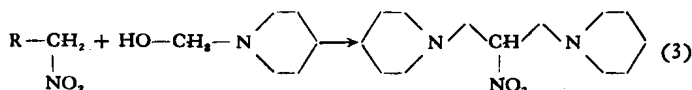
曼尼希是从1917年开始系统研究胺甲基化这一反应的,发现了它的普遍意义。然而早在1895年就有人发现了酚作为酸组分的曼尼希碱,并取得了专利权^[1]。1903年 Van Marle 和 B. Tollens^[2] 发现了乙酰苯、甲醛和氯化铵的反应。Schäper 和 B. Tollens 对反应产物的结构进行了解释。用下列分子式表示之:



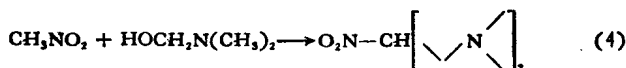
在这以后, Petrenko-Krischenko 及其同事们^[3]发现了哌啶酮衍生物的制备方法。他们用丙酮二羧酸酯和苯甲醛及氯化铵进行缩合,生成了通式为(2)的六元环化合物:



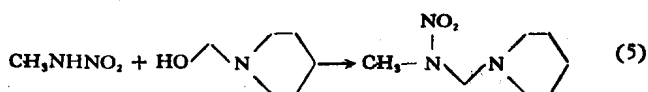
与此同时, 还知道了一些酸性脂肪族硝基化合物及 N-H 酸化合物的反应^[4-6]。例如, L. Henry 首先实现了硝基烷与 N-羟甲基哌啶的曼尼希反应:



1905 年 Duden 等人也实现了硝基烷作酸组分的曼尼希反应:



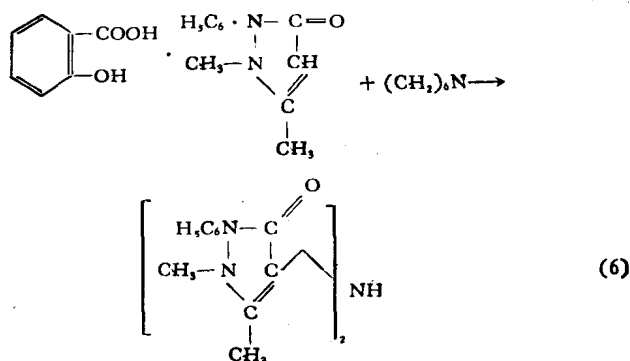
1910 年 Franchimont 首先发表了伯硝胺作酸组分的曼尼希反应^[7]:



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: $\text{CH}_2=\text{N}^{\oplus} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \cdot \text{Cl}^-$ 。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 $\left[\begin{array}{c} \text{NO}_2 \\ | \\ \text{CH}_3-\text{N}-\text{CH}_2\text{C}(\text{NO}_2)_3 \end{array} \right]$ 。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^[45]。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^[391]。

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", Springerverlag, 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.

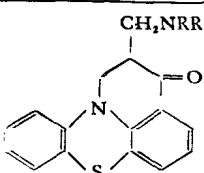
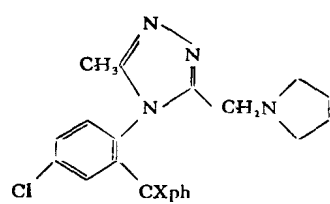
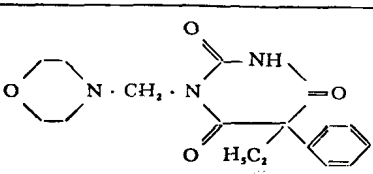
二、曼尼希碱的应用范围

曼尼希碱及其衍生物最初是作为药物而得到应用的。因

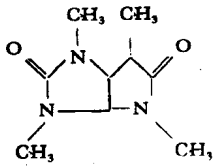
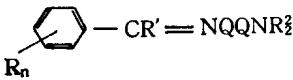
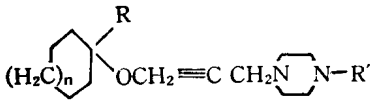
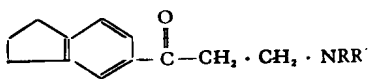
此曼尼希反应是伴随着人工合成药物的发展而发展的。同时又对医药合成以巨大的推动。但随着时间的推移，曼尼希反应的应用已经远远越出了它最初的工作范围。1960年以后，曼尼希反应的应用也引起美国、西德、日本、苏联等国家学者的重视。该反应几乎深入到了人类生活资料生产的各个领域。由于很多作者在发表其论文时往往不泄露其工作的真正目的，因而，下面总结的应用范围还只是部分材料的综合。

(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
 1. X=H₂ 2. X=O	1, 2 具有镇静、安神和抗尼古丁效能	17
	抗惊厥试剂， ED 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
 $R_n = H, Cl, CH_3, NO_2,$ $2,4\text{-二硝基}, OH,$ $3,4\text{-(OH)}_2$ $R' = H, CH_3,$ $R^2 = C_2H_5,$ $NR_2^1 = \text{O} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \end{array}$ $Q = (CH_2)_2, (CH_2)_3$	具有止痛作用	20
	具有抗痉挛作用	21
 $NRR' = \text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2 \end{array},$ ---N---N---R^2	镇静剂	22