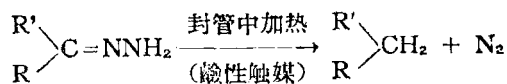


改良的 Kishner-Wolff 还原法

周維善 仲同生

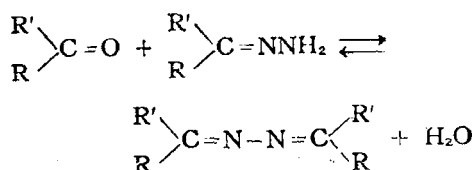
使羰基化合物的腙 (hydrazone)、嗪 (azine) 或縮氨基脲 (semicarbazone) 轉變成相应的亚甲基化合物, 在四十多年前 (1911 及 1912 年) 几乎同时被 H. Staudinger 及 O. Kupfer⁽¹⁾, N. Kishner⁽²⁾ 以及 L. Wolff⁽³⁾ 所發現。按照 H. Staudinger 及 O. Kupfer 的方法, 系把羰基物質的腙或嗪, 在有水合肼的存在下, 减压加热若干时, 即得相应的亚甲基化合物, 但得量甚低。或者不做成上述衍生物, 而直接用羰基物質与过量的水合肼在减压下大約 200° 加热若干时, 亦得相同的結果。Kishner 还原法是将羰基化合物的腙与固体氢氧化鉀干燥地加热, 或者将腙与氢氧化鉀加少許鉑空板一同干燥, 但物質容易破坏, 得量往往極劣。Wolff 还原法則將羰基物的縮氨基脲或腙与乙氧鈉一起放在封管内加热 (温度在 180° 左右) 若干时, 或者不先做成上述衍生物而直接把羰基物質与水合肼以及乙氧鈉同在封管中加热⁽⁴⁾。



Wolff 的方法为以后各国的有机化学家所采用, 并以 Wolff-Kishner 来命名这个方法。其实此种还原法 Kishner 比 Wolff 約早半年發現。虽然 Wolff 改变了实验步骤, 但反应原則未变, 仍系腙的分解, 因此如果要以两个人名来命名的話, 則似乎应称为 Kishner-Wolff 还原法較為妥当。

Kishner-Wolff 还原法的最大缺点, 就是操作麻煩, 要用封管, 要用价值較貴并且大量应用甚为危險的金属鈉, 又需要难于制备因而甚貴的無水水合肼, 还有在应用此法还原时, 只要有極少量的水份存在, 往往不可避免地引起以下两种副反应:

(1) 嗪类的形成: 在反应进行中, 所用的腙, 部分被少量的水份水解, 所产生的酮或醛与未水解的腙作用而成嗪。



(2) 醇类的形成: 在反应进行中, 由水解产生的

酮或醛被乙氧鈉还原而得仲醇或者伯醇。因此在应用此法时, 在还原产物中, 往往杂有嗪类及醇类。当然如果所用的試剂絕對干燥或者在反应前加入适量的水合肼, 則上述副作用可以减少。

在有机化合物的合成中以及在结构的測定上, 常常用到此种还原法, 所以对于此法实有改良的必要。自 1935 年以来, 各国已有不少化学家从事此种改良工作的研究⁽⁵⁻¹⁰⁾。其目的均在希望应用高沸溶剂来达到腙分解所需要的温度, 因而可以避免应用封管。所有的改良法中以我国有机化学家黄鸣龙所作的改良最为成功, 已在国际上广为应用。在近来各国的化学杂志上已多称之謂黄鸣龙还原法。

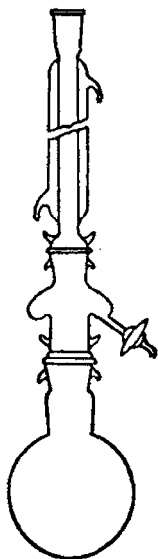
一 实验方法*

黄鸣龙还原法只要将酮类或醛类与氢氧化鉀或氢氧化鈉、85% (有时可用 50%) 水合肼及二乙烯双醇 (diethylene glycol) 或三乙烯双醇 (triethylene glycol) 同置于圆底燒瓶中, 迴流一小时, 除去冷凝管, 繼續加热, 直至溶液温度上升到 190—200°, 然后再插上冷凝管, 保持此温度, 繼續加热 2—3 小时, 冷后用水稀釋, 还原物如为中性, 可用乙醚提取或滤过, 如为碱性, 則用稀酸中和。由此可知此法操作手續非常簡便, 可以不用封管, 可用价廉易得的 85% 或 50% 的水合肼代替貴而难得的 100% 的水合肼, 可用氢氧化鉀或氢氧化鈉代替在大量应用时貴而危險的金属鈉。因此此法确是一个簡便、經濟、安全的还原法, 而且一般产量甚佳, 合乎大量应用的要求, 值得推广应用。

如果某些对碱敏感的羰基化合物, 如醛类、酮酸类、双酮类以及在羰基邻近有不对称碳素的化合物, 在还原时可先不加入氢氧化鉀而将还原物与二乙烯双醇及 85% 水合肼迴流約一小时 (先成腙的衍生物), 冷后加入固体氢氧化鉀, 然后加热去水, 直至溶液温度上升至 190—200°; 或者冷后, 从冷凝管上端加入氢氧化鉀的濃溶液, 亦繼續加热去水, 直至溶液温度上升至 190—200°, 以后操作同前。

* 所述实验步骤, 主要系按照黄鸣龙已發表的方法, 但也有不少之处系我們最近工作中的經驗。

在应用上述手續还原时，若被还原的物质和还原后的生成物沸点低于 190—200°，则在蒸去水份时物质亦随之逸去，故必须要用分液管 (Take off adapter) (如下圖)。这样，就在蒸发水份时，不除去冷凝管，而在冷凝管与烧瓶間装一分液管，借以除去水份。最好用一个双口烧瓶代替一口的圆底烧瓶，以便一口插入温度计。右圖装置如無磨砂接口仪器，亦可用橡皮塞代替，但是如果应用橡皮塞，則須注意冷凝管下端的出口玻管，不要露出橡皮塞，必須与橡皮塞平，如此冷凝的液体，可从分液管的两壁順流而下，达到分离的目的。迴流进行时，下層的水可时时从分液管的側管放去，直至不再有水产生为止；至于加热的時間和溫度的控制均与前同。



溶剂的用量 (即二乙烯双醇及三乙烯双醇的用量)，随羰基化合物或其腙衍生物的溶解度而定。只要使混合物在加热过程中成澄清或几乎澄清即可。如果某些羰基物质在高沸溶剂中的溶解度不大，可先使该物溶于少量的乙醇中，然后加入上述溶剂以及其他试剂。

氢氧化钾或氢氧化钠的用量，一般使碱溶解于溶剂中成 10% 的濃度即可。至于 85% 或 50% 的水合肼用量，一般均用过，大概用还原物的 3—4 克分子。对某些不安定或者甚难提純的羰基物质，例如 α-萘醛，可先成腙或半縮氨基脲的衍生物，再行还原。又此种还原法因在强碱和在較高溫度下反应，故难免有酯类的水解以及醚类的裂解。

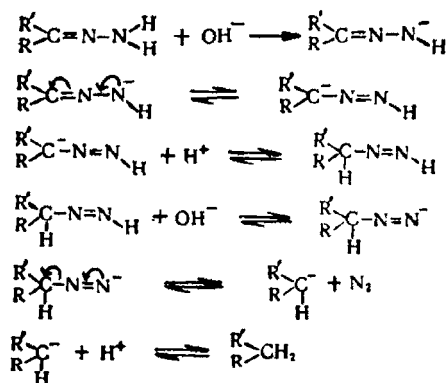
如上所述，在黃鳴龙还原法中，已不再应用 100% 的水合肼，可用价廉的 85% 或 50% 的水合肼。但目前国内此物不易購得，故暂时可从硫酸肼制取。现将应用硫酸肼制备水合肼的方法簡述如下：

(1) 从硫酸肼制成甲醇性的水合肼：取 0.1 克分子硫酸肼与 0.2 克分子重碳酸钠，加入适量的 95% 甲醇，在攪拌下，在水浴上迴流 4—6 小时 (如在較大量制备时，攪拌加热時間需延长至 10 小时左右)。反应混合物放冷后，过滤，溶液进行蒸餾，收集 85° 以后的产物。产品可用标准 HCl 溶液 (用甲基橙作指示剂) 滴定含量，一般可得 80% 的水合肼含量。

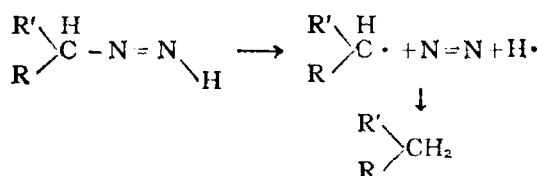
(2) 从硫酸肼制备 50% 及 85% 水溶液的水合肼：見 Vogel: A textbook of practical organic chemistry, p. 185—6, 1951。如無銅質燒瓶，亦可用玻璃燒瓶代替，最好在油浴上加熱。

二 反应机理

关于此法的反应机理，可用下列电子反应方程式說明，即陰游子 OH⁻ 两次夺去腙上的質子，使电子一再轉移，因而失去分子中的氮气而得亚甲基化合物^[11]。

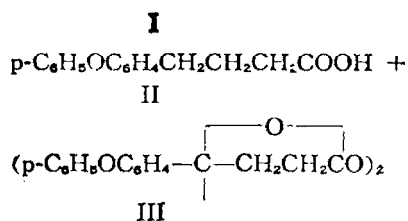


此法的反应机理亦可用自由基反应加以說明^[11]。



三 应用范围

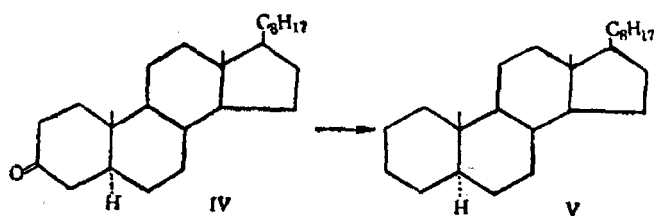
γ-酮酸化合物，β-(p-phenoxybenzoyl)-propionic acid (I)，經不少有机化学家应用多次改良的 Clemmensen 法还原，最高的产量 (II) 不过 50%，并且分离出高熔点副产品 pinacol dilactone (III)。黃鳴龙在試用他的还原法还原时，产量可达 90% 以上^[6]。



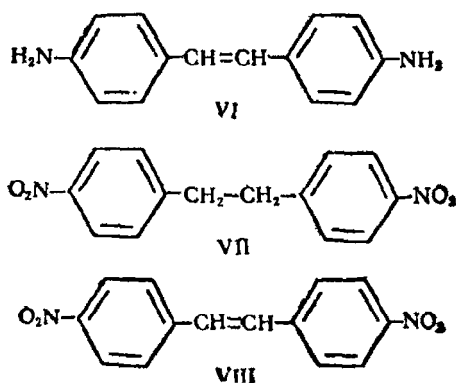
应用于类似的酮酸如 β-(3-acenaphthoyl)-propionic acid, β-(3-methoxybenzoyl)-propionic acid 及 γ-(p-phenoxybenzoyl)-butyric acid，均得同样的結果^[6]。

此法的应用范围应与 Kishner-Wolff 还原法相同。在現有的材料中有些得量远比旧法为好。如在还原 C₃-饱和甾体酮的例子中^[10]，在用旧法还原时，所得产物多数为仲醇与其他副产品。此或許因反应物中有少量的水份存在，而使腙或半縮氨基脲起水解反应，由水解所生的酮被乙氧鈉还原，因而得仲醇。此种副反应在应用黃鳴龙法还原时，完全可以避免，盖因在

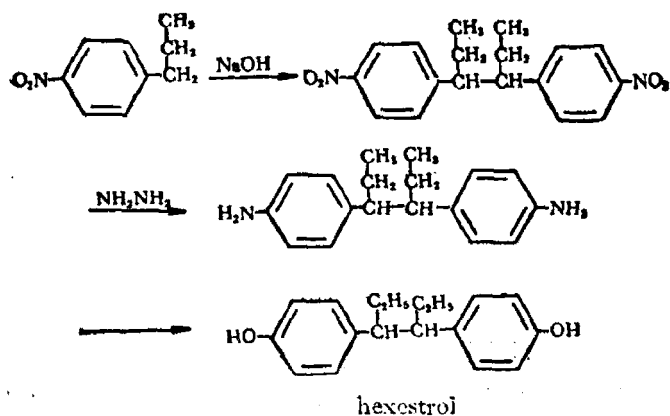
加热过程中,水份完全除去,并有过量的水合肼存在,因此水解脎的机会大为减少,而且所用的碱又是氢氧化钠,所以在应用此法还原 C_{27} -饱和甾体酮时,尚未见有仲醇的生成。如还原胆固酮(cholestanone)(IV),可得83%理论量(V)^[10]。此外在还原甾体物质中其他位置的酮簇如 C_7 , C_{12} , C_{17} , C_{20} (C_{11} 除外), 均得正常产物, 一般产量均在80%左右^[10]。



有的例子中, 此法能还原以往不能将硝基苯胺的脎还原成硝基甲苯^[12]。黄鸣龙在应用他的还原法还原时, 不仅羰基能正常还原成甲基, 而且硝基亦还原成胺基^[9]。又以往在应用肼还原硝基化合物要在封管中进行, 如还原间位及对位的硝基甲苯要在封管中, 在130°加热四小时, 方得相应的甲基苯胺^[13], 但在应用此法还原时, 不用封管亦得相同的结果^[9]。不过在还原对位硝基甲苯时, 应在无碱存在下进行, 否则除正常还原物外, 还得双分子缩合物(VI) (对位硝基甲苯单与碱作用, 即得(VII)和(VIII)的混合物^[14])。



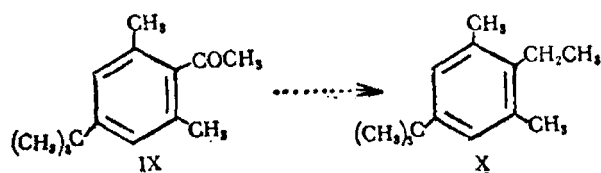
黄鸣龙根据上述实验结果, 创设一新合成 hexestrol 方法, 即用对硝基丙苯(p-nitropropyl benzene)作原料, 用碱使成双分子化合物, 如下式所示^[9]。



但可惜原料制备得量不佳, 此法恐不甚经济。

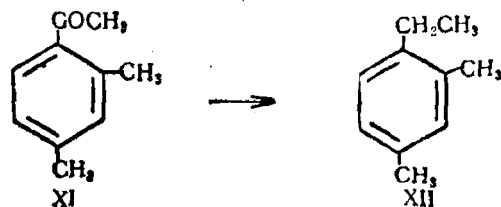
最近 Buu-Hoi 等^[15]对于黄鸣龙还原法做了不少试验, 其目的在推广此法的应用范围。他们试验了40多种芳香族醛类及酮类和十余种杂环化合物。除极少数例外, 一般都极易还原, 而且有甚高的产量, 70%最低, 常能达到98%。他们结果中的所谓少数例外, 大概可归纳为以下两点:

(1) 地位上的障碍: 在应用此法还原时, 只有羰基物质能形成脎或半缩氨基脲, 才能被还原。如某种羰基物质, 由于地位上的障碍不能形成脎或半缩氨基脲, 那么就不能还原。例如不能还原2,6-二甲基-4-叔丁基-1-叔丁基乙醛苯酮(2,6-dimethyl-4-tert-butyl-acetophenone)(IX)到2,6-二甲基-4-叔丁基-1-乙基苯(2,6-dimethyl-4-tert-butyl-1-ethyl benzene)(X)。

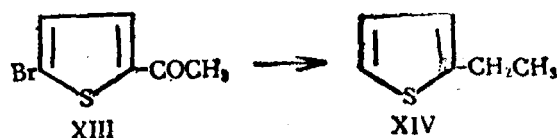


但此物如果应用 Clemmensen 法还原, 则可得到相应的还原物。

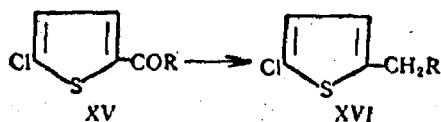
要是被还原的羰基只有一个邻位取代物, 即能够形成脎的衍生物, 一般都可顺利还原, 平均产量70—80%。如能还原2,4-二甲基-乙醛苯酮(2,4-dimethyl-acetophenone)(XI)到2,4-二甲基-乙基苯(2,4-dimethyl-ethyl benzene)(XII):



(2) 除去核上的溴及碘素: 含卤素的芳香类或杂环类的羰基物质, 在应用此法还原时, 卤素往往被除去。例如还原5-bromo-2-aceto-thiophen(XIII)时, 虽然羰基被还原, 但核上的溴亦被除去, 而得2-ethyl-thiophen(XIV)。

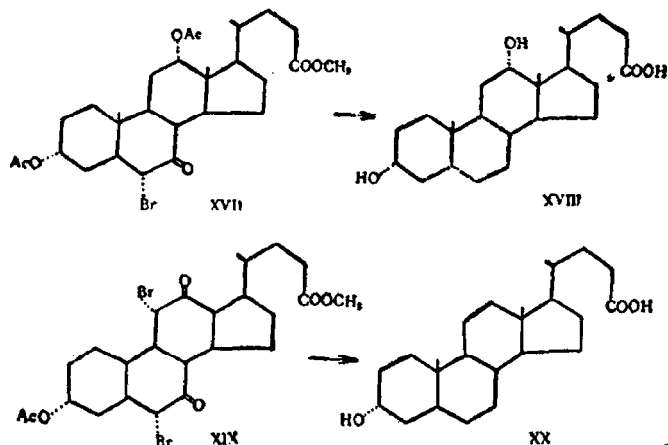


但是对于含氯的杂环羰基物质, 在应用此法还原时, 除羰基被还原外, 氯未被除去。例如还原XV, 仍能得含氯的还原物XVI, 如下式所示。

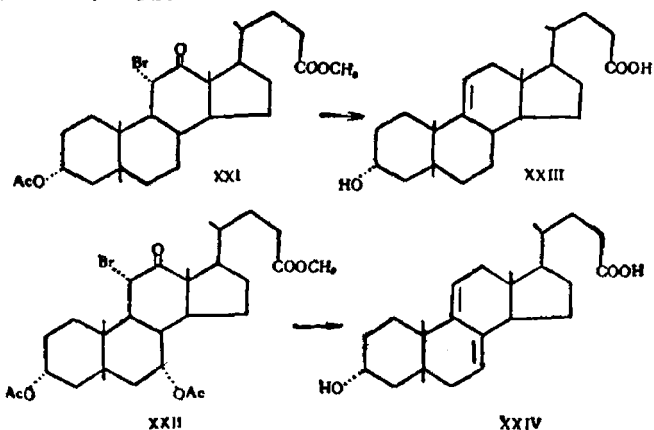


在芳香族中，核上的溴和碘亦極易除去，但氯和氟都比較穩定，不易除去，常得70%仍含氯或氟的还原物。

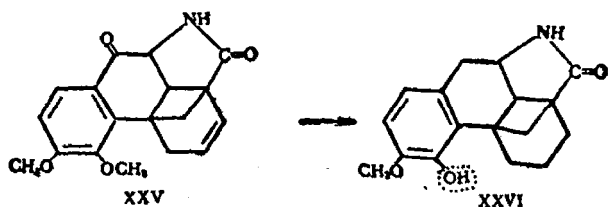
最近日本在胆酸化合物的研究中^[16]，将 (XVII) 及 (XIX) 应用黄鳴龙法还原，酮旁的溴亦被除去，而得無溴化合物 (XVIII) 及 (XX)。



但化合物 (XXI) 及 (XXII) 在应用此法还原时^[17]，所得系不飽和还原物 (XXIII) 及 (XXIV)，即在脫溴时，产生一个双鍵。



黄鳴龙还原法对于某些成环的醯胺基羰基化合物以及含有肼基的羰基化合物均能正常地还原。如在嗎啡合成中还元 (XXV) 含有成环的醯胺基羰基物質到 (XXVI)，醯胺基未受变动^[18]。

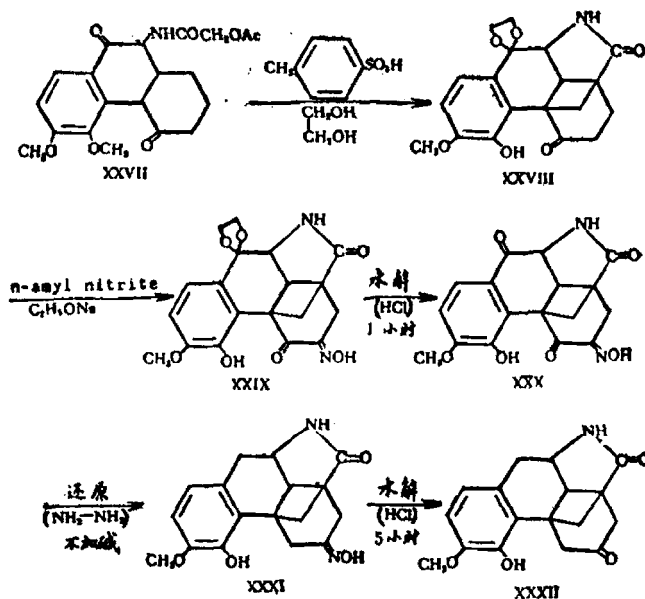


通常醯胺基易水解成酸，但在此例中，碱無影响。一般在应用此法还原时，如分子中含有甲氧基往往發生裂解，因此如果仍需甲氧基，則得从新醚化。上式 (XXV) 含有两个甲氧基，但还原后，仅一个除去(以虛綫表示)，此点十分特別。但此羥基却为以后合成嗎啡氧桥的着根之处。

最近 Gates 及 Tschudi^[19]在重复上述实验时(即

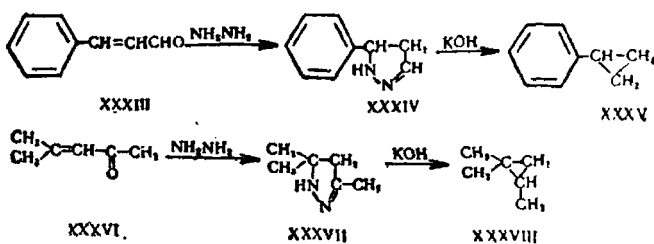
还原XXV 之羰基到 XXVI)，發現在低温 (150—155°) 分解，得量远較高温 (190—200°) 分解为佳，可得90%的产量(如果XXV的肼用高温分解，产物經甲醚化后，仅得56%)，并且上式 (XXV) 虛綫处原有的甲氧基，亦不裂解。

在嗎啡合成中，下列酮旁的肼基在应用此法还原其酮时 (XXX→XXXI) 亦無影响，但在还原时不加碱，恐因肼的水解引起 benzilic acid 的轉位。此不加碱的还原反应，在加热至 140° 时，即發出氮气，三小时后反应完成，产量約 50%^[20]。



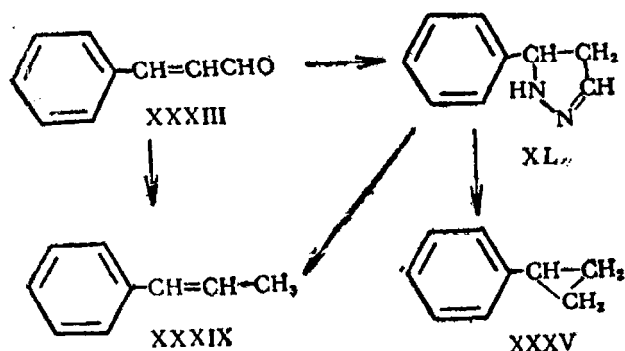
在上述嗎啡的合成步骤中，有一巧妙之处，即先在酮旁加入肼基 (XXVIII→XXIX)，等酮还原后 (XXX→XXXI)，再水解此肼 (XXXI→XXXII)，又得一含酮的化合物 (XXXII)。如此可使酮基移到邻位。

黄鳴龙还原法对于 α, β - 不飽和羰基化合物的还原，所得結果与 Kishner-Wolff 还原法相同。这方面的工作，最早系 Kishner 所做，他把他的还原法 (Kishner 还原法)，用来还原鏈状的 α, β -不飽和羰基化合物，未曾得到正常的还原物。例如用氢氧化鉀分解由桂皮醛 (XXXIII) 及异丙基丙酮 (Mesityl oxide) (XXXVI) 与水合肼所成的吡啶啉衍生物 (XXXV) 及 (XXXVII)，所得系三碳环化合物 (XXXV) 及 (XXXVIII)^[21]。

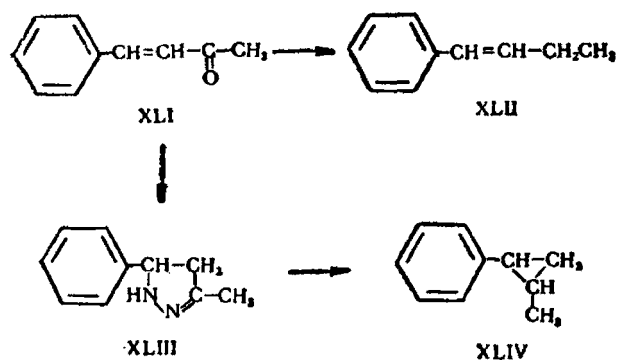


但 Jeger^[22]在应用 Kishner-Wolff 还原法还原此种化合物时，可得正常产物。例如用桂皮醛 (XXXIII)

与水合肼及乙氧钠在封管中加热三小时，可得正常的还原物(XXXIX)。



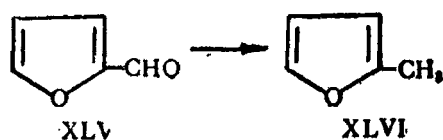
不过如果应用吡唑啉衍生物(XL)，用乙氧钠分解，则所得产物中，除正常物(XXXIX)外，还有成环的化合物(XXXV)。苯丙烯酮(XLI)与水合肼及乙氧钠在封管中加热，所得产物除正常物(XLII)外，亦有成环化合物(XLIV)。



其吡唑啉衍生物(XLIII)用乙氧钠分解，可得纯粹的成环化合物(XLIV)。

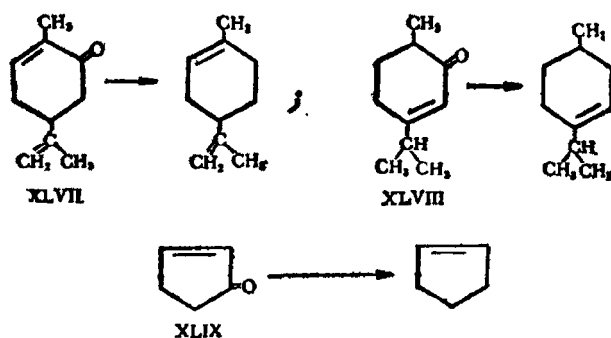
此处值得注意，就是醛与酮的反应性不同，醛类可得完全为正常的还原物，而酮类则不然。但无论醛或酮，如将吡唑啉衍生物用碱分解，则得成环的产物或得成环与不成环的混合物。

黄鸣龙在应用他的改良法还原桂皮醛(XXXIII)时，所得结果与 Jeger 应用旧法还原完全相同，得到不成环的产物，产量 75%^[10]。还原呋喃甲醛(XLV)亦得正常产物(XLVI)^[10]。

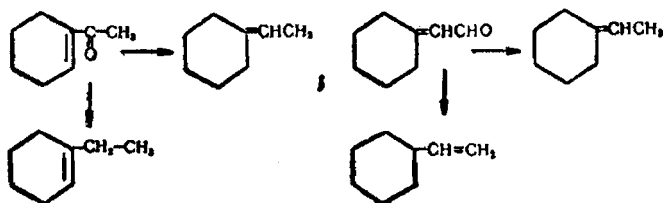


但在还原酮类化合物如异丙基丙酮(XXXVI)及苯丙烯酮(XLI)时，所得多数为成环的化合物^[23]。

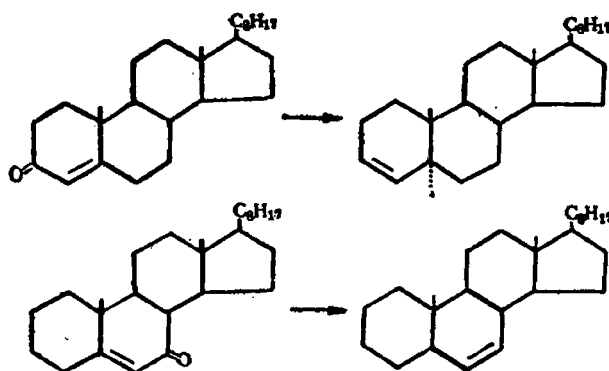
关于环状的 α, β - 不饱和羰基化合物的还原，最早系 Merejkawsky 的工作^[24]。他将 carvon (XLVII)、carvenon (XLVIII) 及 Δ^1 环戊烯酮 (XLIX) 应用 Kishner 方法还原，得到的不是成环的三碳化合物，而是正常的还原物，如下各式所示。



但以后 Jeger 在应用 Kishner-Wolff 还原法还原多种环状 α, β - 不饱和的醛类和酮类时，证明在还原物中，双键往往转移位置。有些例子所得系一混合物(有转移双键位置与不转移的)^[22, 25]。

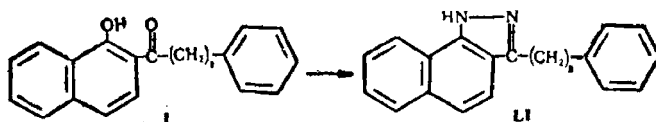


有些例子多数是双键转移物，如还原 Δ^4 -cholesten-3-on 及 Δ^5 -cholesten-7-on 等^[22, 25]。

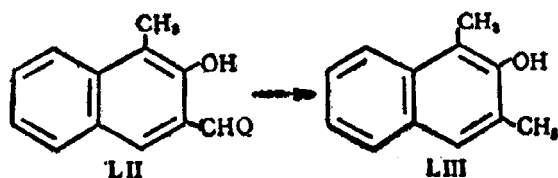


黄鸣龙在应用他的改良法还原 Δ^4 -cholesten-3-on 时，所得亦系一混合物，即有双键位置转移与不转移的。

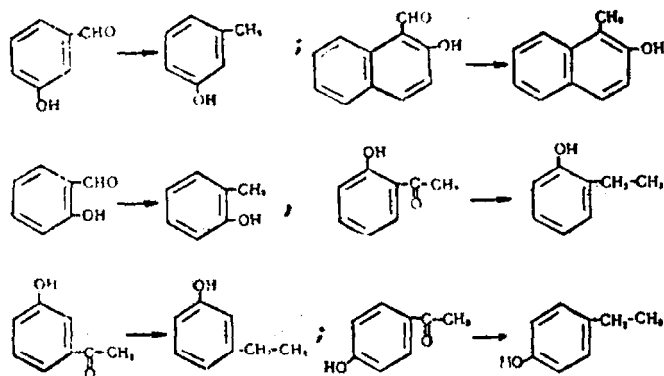
又黄鸣龙还原法对于含有 β - 羟基的羰基物质还原时，得不到正常的还原物，而得环状含氮化合物(L $\rightarrow$ LI)^[10]。



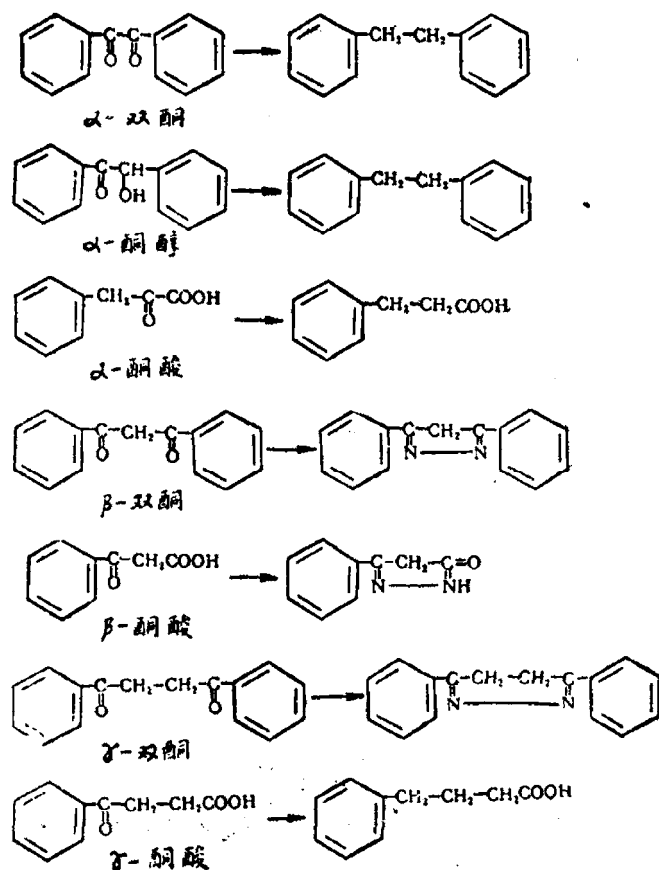
但最近日本人^[25]用类似上述化合物还原，不过羟基与羰基在环上的位置不同，而且是醛类化合物，在应用黄鸣龙法还原时，得到系正常的还原物，并未成环(LII $\rightarrow$ LIII)。



Lock^[26]最近也在这方面做了一些工作,还原了不少类似上述在一定位置的羧基羰基化合物。他不用高沸溶剂,只用过量的固体氢氧化钾,在温度 120—150° 或 200° 左右分解此类羰基化合物的腈(此类物质都是易溶于碱的,否则不能无有机溶剂),所得产物都不成环,均系正常产物,产量颇佳,有 80—90%。



最后作者简要地报告一点,在我们实验室里*,最近正在进行此法应用范围的研究。由于此法是个强碱性反应,因此首先探悉是否能用以还原对碱灵敏的物质。并且如酮醇、双酮和酮酸两个官能团在一定的位,往往形成含氮化合物,所以先在这方面进行若干研究工作^[27]。从现有的部分实验结果,对 α -双酮、 α -酮醇、 α -酮酸及 γ -酮酸均得正常还原物,一般得量甚佳。但对 α -酮醇及 α -双酮在还原时碱须后加,否则得量较差。对 β -双酮、 β -酮酸及 γ -双酮在还原时,均形成含氮环状化合物。



此处须注意的是, γ -酮酸与 β -酮酸还原后生成物不同, γ -酮酸得一正常还原物, β -酮酸则成含氮环状物,足见六原子环状物张力较大不易从 γ -酮酸制成。

又在我们的实验室里对于应用范围推广方面的研究,正在进行的还有 α 、 β -不饱和羰基化合物、环状的酰胺基羰基化合物、含胍基的酮羰基化合物以及羰基邻近含有卤素的化合物等等的还原。其他如高沸溶剂的改良、不用高沸溶剂的试验(必须都是在碱液中易溶之物,否则不能没有溶剂)以及低温反应试验(最近在咖啡合成报告中,谓温度可较低, 150° 左右即可,且甲氧基可不裂解)等,都在计划之中,即拟开始试验。

- [1] B., 44, 2197 (1911).
- [2] C., 1911, II, 363.
- [3] A., 394, 86 (1912).
- [4] Org. Syn., 21, 67 (1941).
- [5] Ruzicka and Goldberg, Helv. Chim. Acta, 18, 668 (1935).
- [6] Soffer, Soffer and Sherk, J. Amer. Chem. Soc., 67, 1435 (1945); Sherk, Augur and Soffer, ibid., 67, 2239 (1945).
- [7] Herr, Whitmore and Schiessler, ibid., 67, 2061 (1945).
- [8] 黄鸣龙, ibid., 68, 2487 (1946).
- [9] 黄鸣龙, ibid., 70, 2802 (1948).
- [10] 黄鸣龙, ibid., 71, 3301 (1949).
- [11] Alexander, Principles of Ionic Org. Reactions, 275 (1950).
- [12] Lock and Stach, B., 76, 1252 (1943).
- [13] Müller, J. Prakt. Chem., 111, 278, 281 (1925).
- [14] Fisher and Hepp, B., 26, 2231 (1893).
- [15] Buu-Hoi 等, Rec. Trav. Chim., 71, 285 (1952).
- [16] Kenichi Takada 等, Pharm. Bulletin, 4, 343 (1956).
- [17] M. Nichikawa 等, J. Pharm. Soc. Japan, 74, 1081 (1954).
- [18] M. Gates and Tschudi, J. Amer. Chem. Soc., 72, 4339 (1950).
- [19] M. Gates and Tschudi, ibid., 78, 1381 (1956).
- [20] D. Elad and D. Ginsburg, J. Chem. Soc., 3052 (1954).
- [21] Ж, 44, 165 (1912). (C., 1912, 1, 2025.)
- [22] Jeger 等, Helv. Chim. Acta, 32, 1817 (1949).
- [23] 黄鸣龙、仲同生、顾杜新、周维善, 即将发表。
- [24] Merejkowsky, Bull. Soc. Ch'm. France, (4), 37, 1174 (1925).
- [25] Jeger 等, Helv. Chim. Acta, 34, 1577 (1951).
- [26] T. Ukita 等, 日本化学杂志, 72, 1327 (1952).
- [27] G. Lock, M., 85, 802—806 (1954).
- [28] 黄鸣龙、仲同生、周维善, 中国化学会1956年度论文报告会(北京), 即将发表。

* 这项工作系在黄鸣龙教授领导下进行的。