

# 氯霉素之合成研究(二)

## 乙苯之硝化反应\*

沈家祥\*\*張晏清\*\*\*周秉文 陈汝鳳\*\*\*\*袁上太\*\*\*\*\*周乙源 詹 琳

(东北制药总厂研究室)

关于已知的几种硝基乙苯, 前人已经作过不少研究<sup>[1]</sup>. 对硝基乙苯作为制备氯霉素合成中间体对硝基苯乙酮的方便原料, 已经首次找到了工业用途, 因此对乙苯硝化问题再度进行研究就有其必要.

已知乙苯苯环上若干反应性质介乎苯和甲苯之间<sup>[2]</sup>, 硝化乙苯时所需反应条件亦应与此相适应. Cline 和 Reid 氏等曾于 1927 年发表应用混酸硝化乙苯的方法<sup>[3]</sup>. 所用混酸的硫酸脱水值 (D. V. S.) 约在 3.92 左右, 似嫌太高, 反应中有一定数量的二硝基乙苯生成. 为减少多硝基化合物生成的可能, 我们考虑以使用硫酸脱水值较低的混酸较为有利. 实际上使用计算量的硫酸脱水值为 2.66 的混酸在 30° 进行硝化, 每次未反应的乙苯不过在 1% 左右, 而伴随生成的多硝基化合物 (见下文) 总量约在 1% 以下, 可以在邻、对位硝基乙苯分馏一步之前先用普通减压蒸馏方法除去.

在自乙苯硝化液除去多硝基化合物的减压蒸馏过程最后阶段, 曾经遇到过残渣剧烈分解的现象, 在生产规模上尤以容许数批残渣在蒸馏器中积蓄时自然. 文献上对于甲苯硝化液蒸馏残渣引起过的爆炸事故曾有归因于热的残渣与空气相遇而剧烈作用的<sup>[4]</sup>, 这种说法似乎不能满意地解释我们观察到的现象, 多数是在空气稀薄的情况下发生的. 我们根据一系列爆炸性能试验结果认为, 更为可能的是和存在的多硝基化合物有关, 也曾从乙苯硝化液分离得到二硝基乙苯和二硝基乙苯酚. 它们在蒸馏过程中浓缩, 因长期加热而自动分解是可以理解的.

芳香族化合物在硝化时能生成酚类已经有过报告<sup>[5]</sup>, 但二硝基乙苯酚则尚未见于文献. 当有过量氢氧化钠存在时, 其钠盐在水中溶解度不大, 用稀氢氧化钠溶液 (2.5%) 连续提取较多的硝化液, 二硝基乙苯酚钠盐即成橘红色长针状结晶析出. 此钠盐能溶于水和无水醇, 水溶液遇酸析出游离酚, 产量约相当于乙苯硝化液的 0.4%. 二硝基乙苯酚为柠檬黄色结晶, 自稀酒精重结晶精制后熔点为 35—38°. 分析:  $C_8H_8N_2O_6$  计算值 %C 45.3, H 3.8, N 13.2; 实验值 %C 45.08, H 3.79, N 13.21. 苯环上基团相对位置尚未肯定. 应用如图 1 的装置加热, 游离的二硝基乙苯酚在 270° 左右始迅速分解; 其钠盐和铅盐则分别在 240° 和 210° 即猛烈分解产生爆鸣. 部分测定结果见表 1. 值得注意的是: 二硝基乙苯

\* 1958年4月14日收到, 本研究第一部分见科学通报 1951, 2, 1167.

\*\* 现在通讯处: 化工部天津化工研究所

\*\*\* 中国科学院石油研究所

\*\*\*\* 医药工业设计院

\*\*\*\*\* 长春东北人民大学化学系

單獨在相同的試驗裝置中加熱至約  $300^{\circ}$  以上始行分解, 但當與二硝基乙苯酚鹽類混合時分解點即大為降低。因此我們曾建議採取用氫氧化鈉溶液和水洗滌乙苯硝化液的措施以避免蒸餾殘渣爆炸危險。

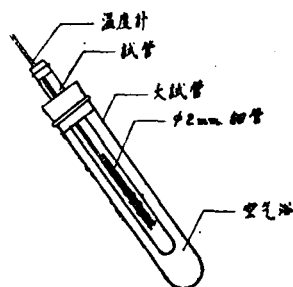


圖 1 分解點試驗裝置

表 1 分解點試驗

樣 品	用 量	投入溫度	分解溫度 (約數)	備 註
二硝基乙苯	0.1 ml	$200^{\circ}$	$300^{\circ}$ 以上	慢慢冒出黃烟
二硝基乙苯酚	0.05gm	$200^{\circ}$	$270^{\circ}$ 以上	冒出黃烟
同上鈉鹽	0.05gm	$100^{\circ}$	$240^{\circ}$ 以上	爆炸
同上鉛鹽	0.05gm	$100^{\circ}$	$200^{\circ}$ 以上	爆炸
二硝基乙苯 加鉛鹽	0.05ml			
	0.05gm	$100^{\circ}$	$200^{\circ}$ 以上	冒出黃烟

鄰位和对位硝基乙苯在不同減壓情況下的沸點, 應用圖解法<sup>[6]</sup> 計算出來, 相差總在  $18^{\circ}$  左右, 因此應用減壓分餾的辦法是易於分離的。經過反復精餾至折光率恒定的精製品, 在 Abbé 氏儀上的折光率測定值: 鄰硝基乙苯  $n_D^{19}$  1.5373; 对硝基乙苯  $n_D^{19}$  1.5458。紫外光吸收曲線見圖 2\*, 吸收峯: 鄰硝基乙苯 256  $m\mu$ ,  $E_{1\%}^{1cm}$  336; 对硝基乙苯, 272  $m\mu$ ,  $E_{1\%}^{1cm}$  555。文獻上所載<sup>[7]</sup> 鄰位體的折光率  $n_D^{19}$  1.5407, 明顯地是由于与对位體分離不完全而發生的差誤, 實驗室中較精密的分餾說明, 乙苯硝化液中鄰、对位體含量比接近於 1:1。

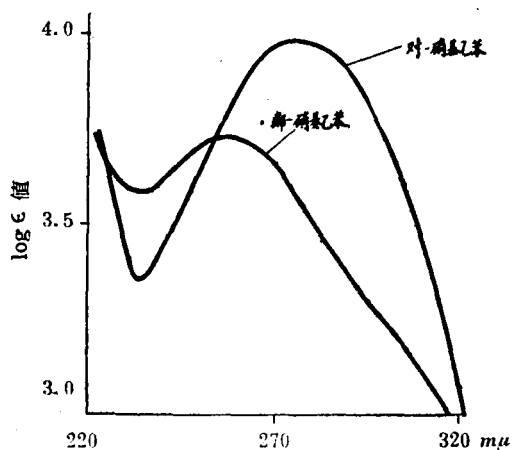


圖 2 紫外光吸收曲線

由于微量乙苯或二硝基乙苯的存在即足以干扰分餾的折光率。生產中的樣品純度, 不宜單純靠折光率為指標。

\* 紫外光吸收曲線是由衛生部中央藥檢所高毓嵩同志和化工部沈陽合成藥物研究所李承楨同志測定的, 謹此致謝。

## 摘 要

使用硫酸脱水值为 2.66 的混酸进行乙苯的一硝基化。自硝化产物中分离出佔 0.4% 重量的檸檬黄色結晶，系一种未經报导过的二硝基乙苯酚。自稀乙醇重結晶后，熔点 35~38°，元素分析与  $C_8H_8N_2O_5$  相符。此化合物在 270° 迅速分解，其鈉鹽和鉛鹽則分別在 240° 和 210° 猛烈分解。作为安全措施，建議在蒸餾之前用稀氫氧化鈉溶液洗滌硝化产物。

分餾所得鄰、对-位硝基乙苯約相等。精制品的物理常数：鄰位体， $n_D^{19}$  1.5373；紫外光吸收峯 256  $m\mu$ ， $E_{1cm}^{1\%}$  336；对位体， $n_D^{19}$  1.5458；紫外光吸收峯 272  $m\mu$ ， $E_{1cm}^{1\%}$  555。文献上隣位体折光率的記載可能有誤。

## 参 考 文 献

[1] Beilstein's Handbuch der Organischen Chemie.

[2] 参考 [3]

[3] Cline, E. L., Reid, E. Emmet, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1927, 49, 3150.

[4] *RGMC*, 1938, 42, 369. Ворожцов 著“中間体及染料合成原理”，1955 年中文譯本，第一册，159 頁。

[5] 例如 Титов, А. И., *ЖОХ*, 1947; 17, 382. 参考同上書，144 頁。

[6] Robertson, G. Ross, *J. Chem. Educ.*, 1950, 27, 347.

[7] Heilbron and Banbury's Dictionary of Organic Compounds, 1953 ed., Vol. III, 687.

## STUDIES RELATED TO THE SYNTHESIS OF CHLORAMPHENICOL II

### NITRATION OF ETHYLBENZENE

SHEN CHIA-CHIANG, CHANG IAN-TZING, CHOU BIN-WEN, CHEN JU-FONG,  
YUAN SHANG-TAI, CHOU I-YUAN, ZHAN LING

(Central Laboratory, North-Eastern Pharmaceutical Works)

### ABSTRACT

Mononitration of ethylbenzene was carried out with mixed acid of D.V.S. 2.66. A so far unreported dinitro-ethylphenol was isolated as lemon yellow coloured crystals, up to the amount of 0.4% by weight, from the nitration product. After being recrystallized from aqueous ethanol, it had m.p. 35 to 38°, with analysis corresponded closely to  $C_8H_8N_2O_5$ . The compound decomposed rapidly at 270°; its sodium and lead salt decomposed at 240° and 210° respectively with violence. Therefore, washing the nitration product with dilute sodium hydroxide solution prior to its distillation was suggested as a matter of safety precaution.

Upon fractionation under reduced pressure, almost equal parts of *o*-nitroethylbenzene and *p*-nitroethylbenzene were obtained. Physical constants of highly purified samples were: *o*-isomer,  $n_D^{19}$  1.5373; light absorption, maximum at 256  $m\mu$ ,  $E_{1cm}^{1\%}$  336. *p*-isomer,  $n_D^{19}$  1.5458; light absorption, maximum at 272  $m\mu$ ,  $E_{1cm}^{1\%}$  555.

The refractive index of *o*-nitroethylbenzene recorded in literature seemed to be erroneous.