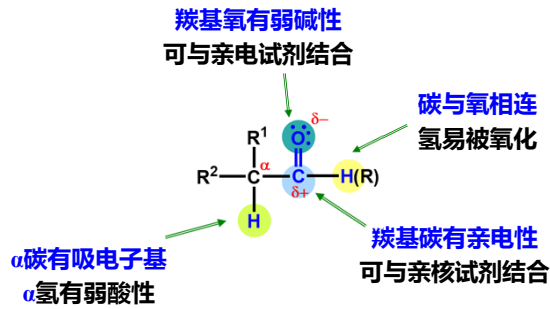
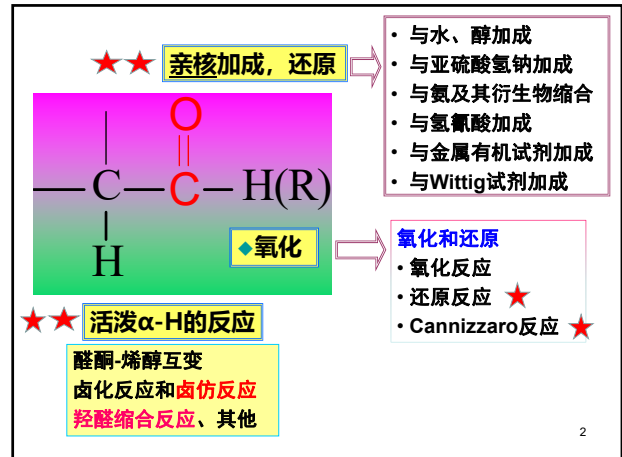


9.4 醛酮的化学反应点



1

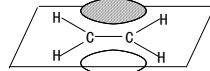


2

C=O vs C=C

烯烃容易发生什么类型的加成反应?

亲电加成:



π 键电子云流动性大, 受核束缚小, 易极化

容易受到带正电或部分正电荷的亲电性质点 (分子或离子) 的进攻而发生亲电加成反应。

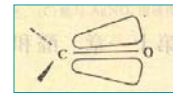
无机酸: HX , H_2SO_4 , HOX
有机酸: CF_3COOH , CCl_3COOH
卤素: Br_2 , Cl_2

3

3

羰基上的亲核加成反应

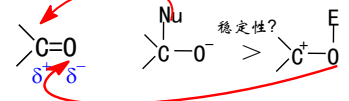
从 >C=O 的结构考虑:



羰基 π 电子云分布示意图

>有双键, 可以加成

>极性、稳定性



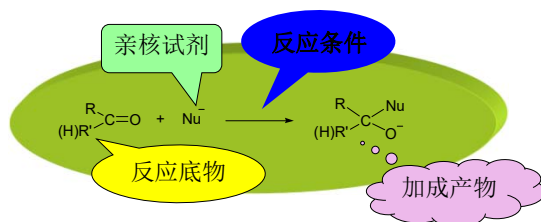
所以亲核试剂首先进攻, 即发生亲核加成反应

带正电的碳端比带负电的氧端更活泼

4

4

9.5 羰基上的亲核加成反应



5

5

影响亲核加成反应的因素

1. 不同结构的醛酮 (底物)

(1) 空间效应

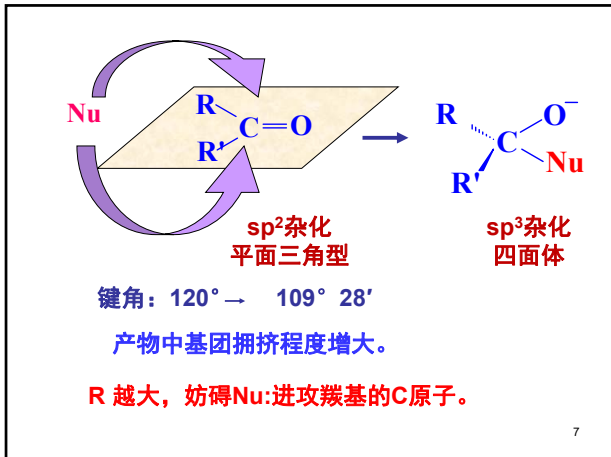
醛的活性大于酮; 脂肪族醛、酮大于芳香族醛、酮;
甲基酮大于其他酮



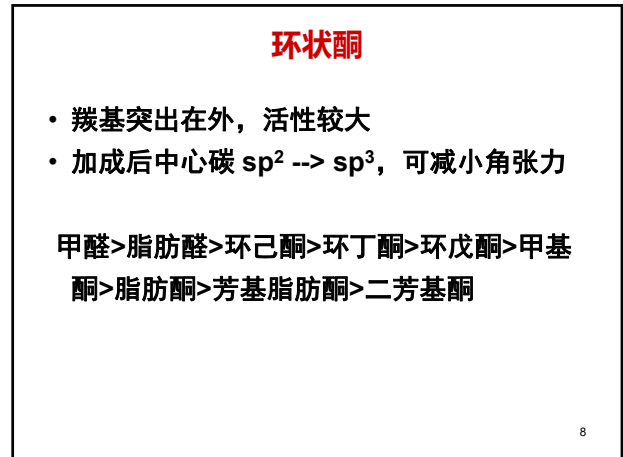
空间效应
羰基相连基团越大,
越不利于反应的进行

6

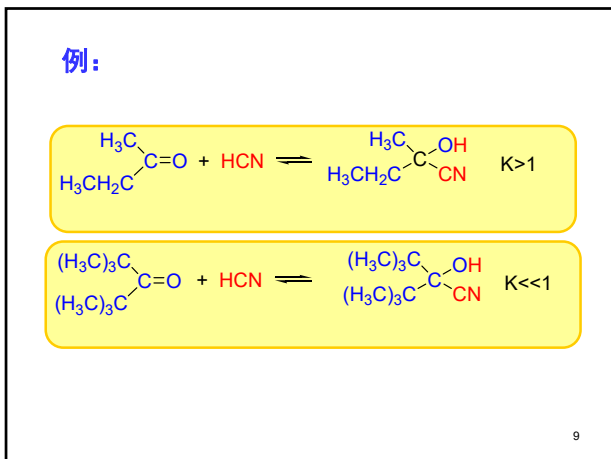
6



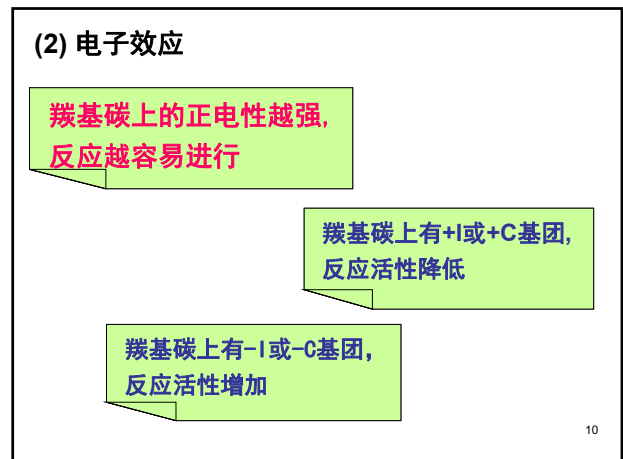
7



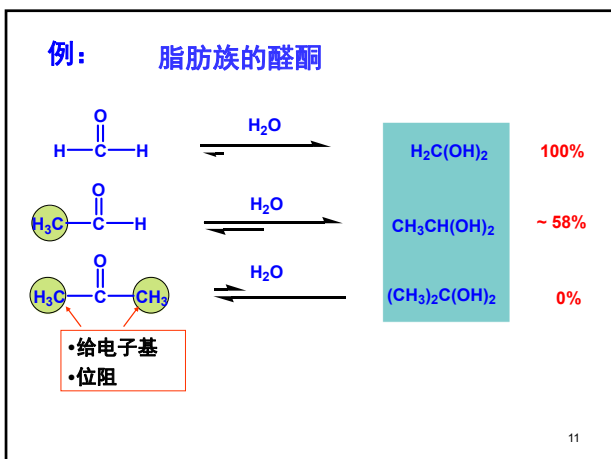
8



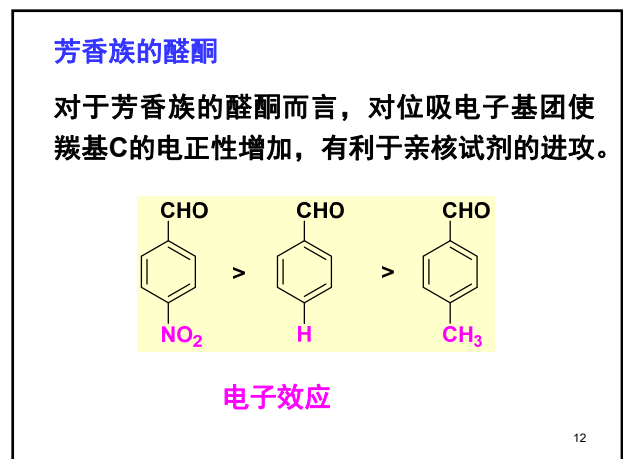
9



10



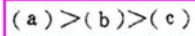
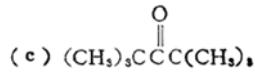
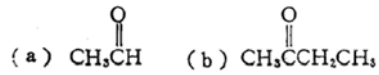
11



12

思考题

将以下化合物按羰基的活性排序：★



通常出现在综合题中，排序或选择最大（最小）

13

2. 不同亲核试剂

试剂亲核性越强
反应越容易进行

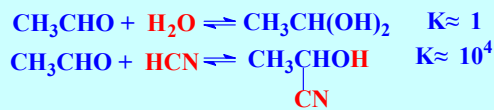


14

14

2. 不同亲核试剂

试剂极化度越大
反应越容易进行

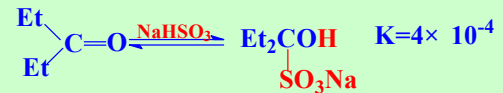
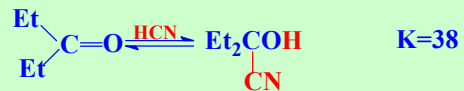


15

15

2. 不同亲核试剂

试剂的体积越小
反应越容易进行



16

16

一些常见的与羰基加成的亲核试剂

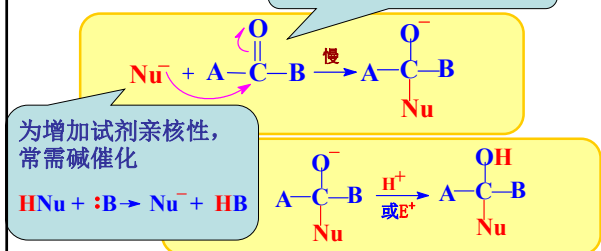
负离子型 :Nu ⁻	R ⁻	RMgBr, RLi	亲核性 较强
	R-C≡C ⁻	R-C≡CMgBr, R-C≡CNa	
	H ⁻	LiAlH ₄ , NaBH ₄	
	CN ⁻	NaCN	
	HO ₃ S ⁻	NaHSO ₃	
分子型 :NuH	H ₂ NR, HNR ₂		亲核性 不强
	HOR		
	H ₂ O		

17

17

3a. 碱性或中性条件机理：★

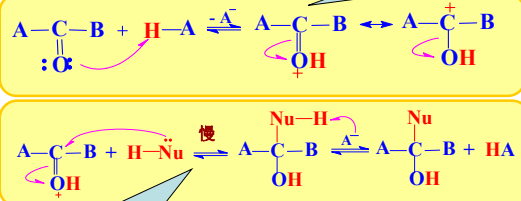
试剂进攻羰基碳原子
生成氧负离子是决速步



18

18

3b. 酸性条件机理: ★

羰基质子化
提高反应活性Nu 进攻碳原子
是决速步

19

19

一些常见的与羰基加成的亲核试剂

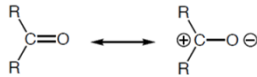
负离子型 :Nu ⁻	R^- RMgBr, RLi $R-C \equiv C^-$ $R-C \equiv CMgBr$, $R-C \equiv CNa$ H^- $LiAlH_4$, $NaBH_4$ CN^- $NaCN$ HO_3S^- $NaHSO_3$	亲核性 较强
分子型 :NuH	H_2NR , HNR_2 HOR H_2O	亲核性 不强

酸催化
增大亲电试剂的活性

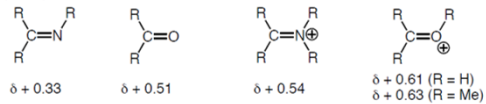
20

20

■ C=X Polarization



Partial Charge: As the familiar polar resonance structure above indicates, the carbonyl carbon supports a partial positive charge due to the polarization of the sigma and pi system by the more electronegative heteroatom. The partial charges for this family of functional groups derived from molecular orbital calculations (ab initio, 3-21(G)*, HF) are illustrated below:

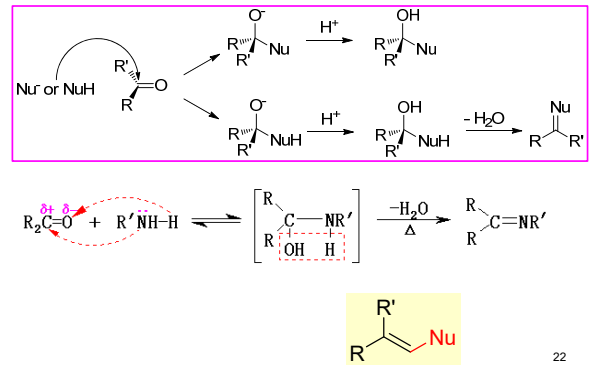


electrophilic reactivity

21

21

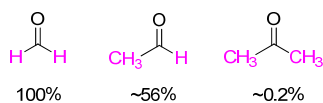
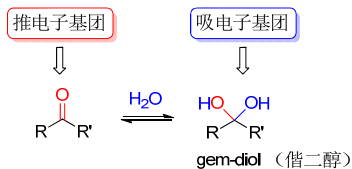
后续途径



22

22

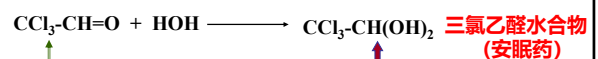
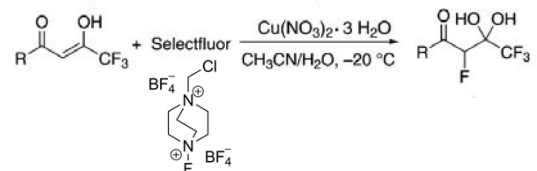
9.5.1 加水



23

23

举例了解



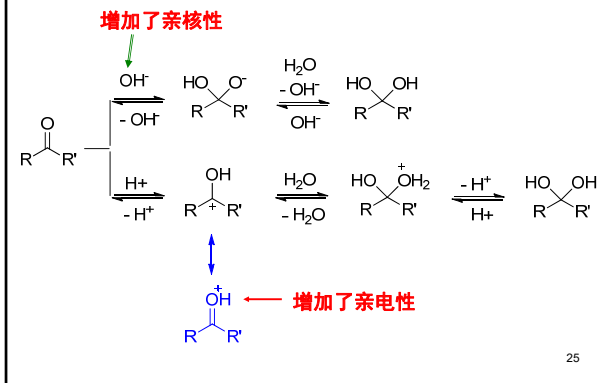
吸电子基

有吸电子基团可以形成稳定水合物。水合物在酸性介质中不稳定。

24

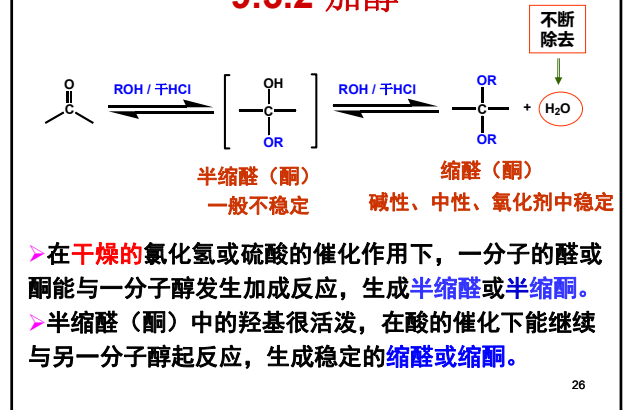
24

羰基的水合反应机理



25

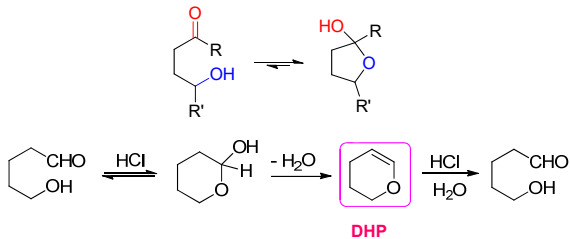
9.5.2 加醇



26

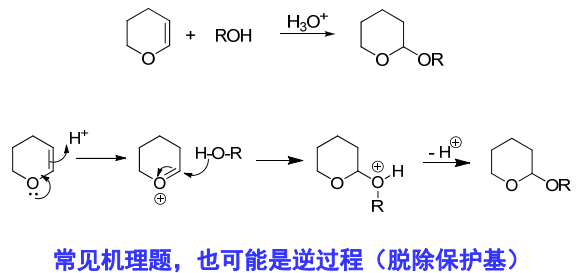
半缩醛(酮)

半缩醛(酮)一般是不稳定的，它容易分解成原来的醛或酮，很难分离得到，但环状的半缩醛(酮)较稳定，能够分离得到。



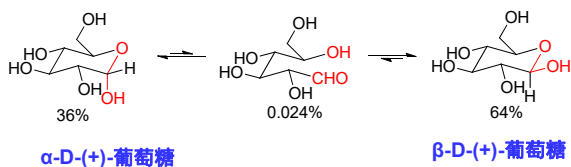
27

• DHP的应用:



28

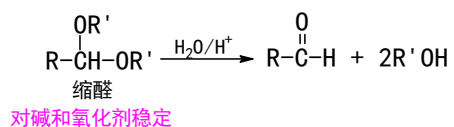
葡萄糖



29

缩醛(酮)

缩醛(酮)具有双醚结构，对碱和氧化剂稳定。遇酸会水解为原来的醛和醇。

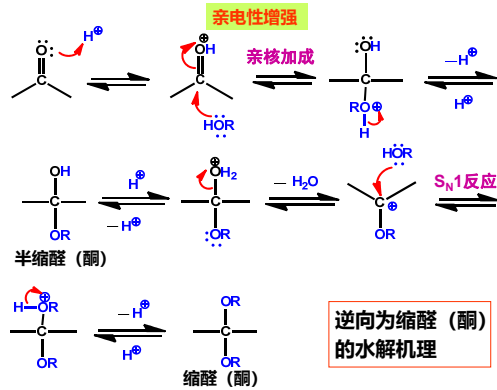


所以，制备缩醛时必须用干燥的HCl气体，体系中不能含水。

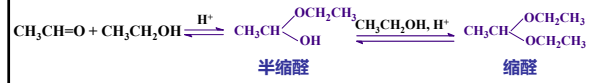
30

30

缩醛(酮)的形成机理

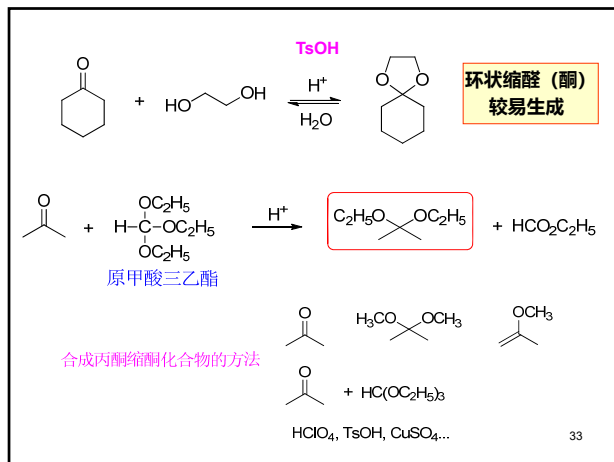


31



- 质子化起到活化羰基的作用；
- 反应是可逆的，在稀酸中易水解转变为原来的醛或酮；
- 缩醛(酮)对碱、氧化剂和还原剂都是稳定的；
- 醇与酮的反应比醛困难，通常用乙二醇、丙二醇作亲核试剂，形成环状缩酮产物以保护羰基；
- 苯甲醛、丙酮常用于保护1,2-和1,3-二醇化合物的羟基。

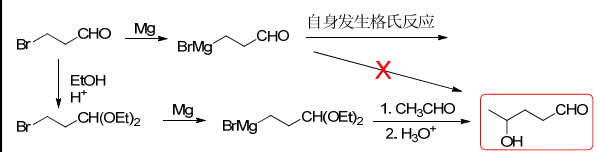
32



33

应用：保护羰基

例1:



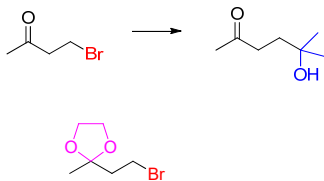
回顾:

格氏试剂会与水、醇、极性的双键或三键化合物、活泼卤化物反应

含有羟基时，也可以形成缩酮进行保护

34

思考题



35

应用：保护羰基

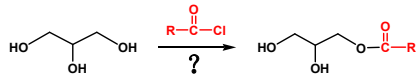
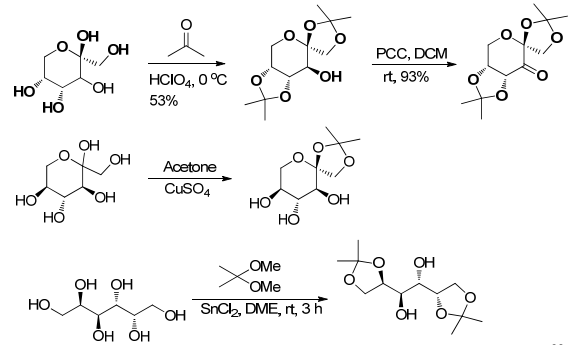
例2



36

应用：保护邻二醇

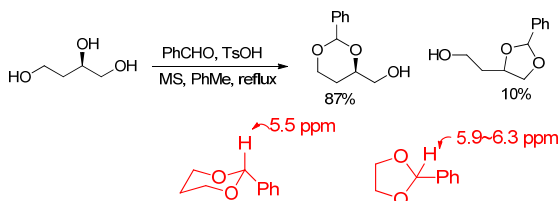
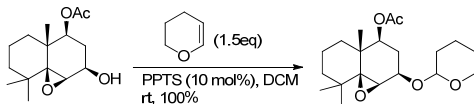
例：合成多元醇单酯

**应用：选择性保护糖的羟基**

38

37

38

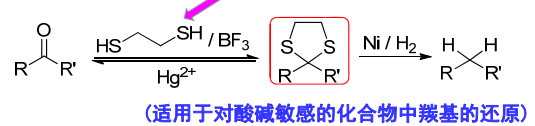
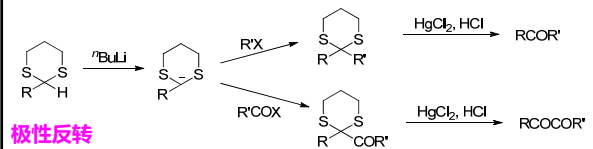
苯甲醛缩醛保护**DHP保护**

39

39

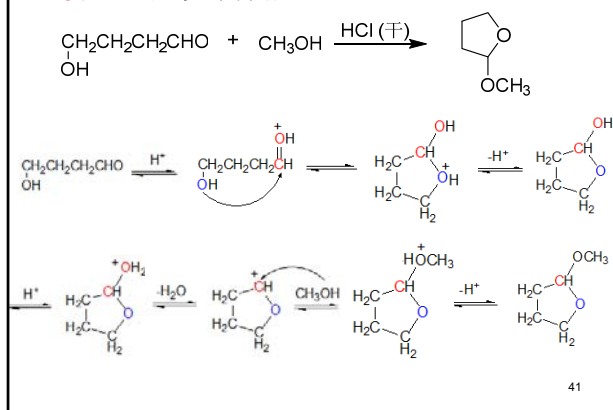
硫缩醛(酮)

含硫亲核试剂

**应用举例：**

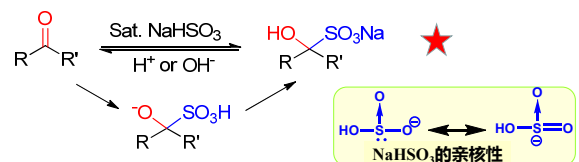
40

40

思考题：写出下列反应机理。

41

41

9.5.3 加亚硫酸氢钠

醛、脂肪族甲基酮、低级环酮可反应

其他酮不反应 (空间位阻大)

白色晶体，溶于水，不溶于醚

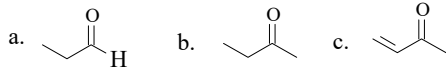
用于分离和提纯醛和甲基酮

选择题
鉴别题

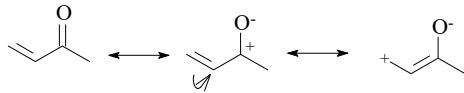
42

42

例：比较下列化合物与NaHSO₃反应的速率



答：a>b>c。与NaHSO₃反应为亲核加成，醛的反应速度大于酮；丁烯酮的共轭减少了羰基碳的正电性，减慢了亲核加成速度。



43

思考题

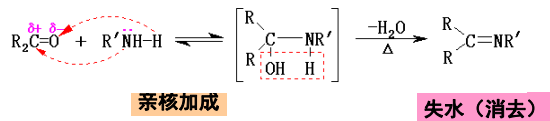
试分离2-戊酮、3-戊酮的混合物。



44

9.5.4 加氨、胺及其衍生物

醛、酮与NH₃反应的产物不稳定，而与NH₃的衍生物反应的产物稳定。反应实际上为**加成-消去反应**。反应通式：

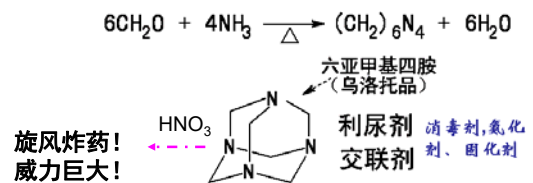


可逆反应，一般在弱酸条件下进行

45

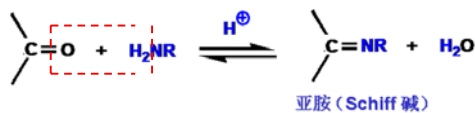
1. 与氨的反应（一般较难）

甲醛与氨的反应首先生成不稳定的[H₂C=NH]，然后很快三聚生成六亚甲基四胺：



46

2. 与伯胺的缩合反应——生成取代亚胺



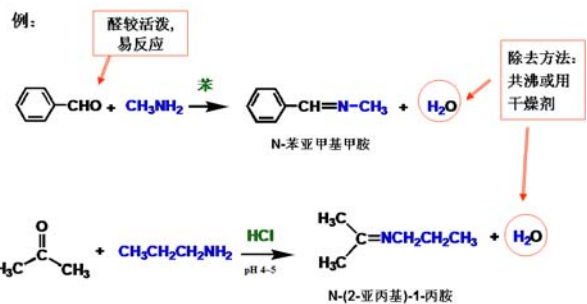
反应一般在弱酸条件（pH 4.5）下进行，经历**加成-消去机理**。

Q: Why不能用强酸？碱是否可以？

希夫碱还原可以得到仲胺，有机合成上常用来制备仲胺

47

例：

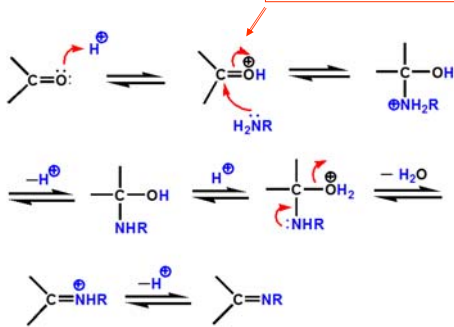


脂肪族Schiff碱不稳定，芳香族Schiff碱稳定

48

加成-消去反应机理：

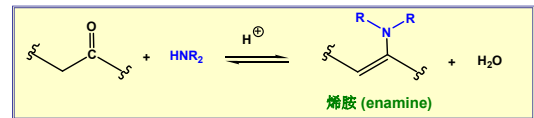
酸催化，使羰基亲电性增强



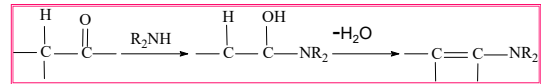
49

49

3. 与仲胺的缩合 (有 α -氢的醛、酮)



先发生加成反应，然后和 α -氢脱去一分子水生成烯烃：



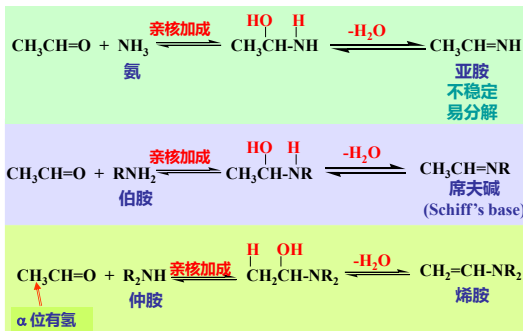
因此，仲胺可用作催化剂

高活性亲核试剂

50

50

与氨基化合物的加成小结

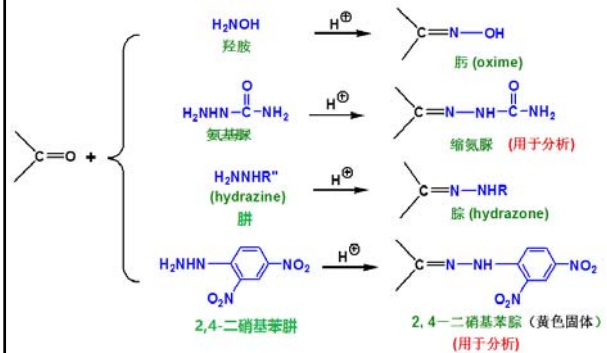


Q: 使用叔胺呢?

51

51

4. 与其它氮衍生物的缩合反应



注意结构与名称的对应关系

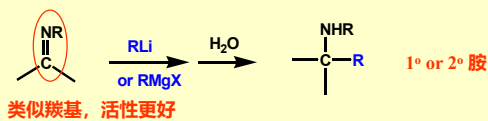
52

52

应用

- 产物均为固体结晶，又可用于醛、酮的定性鉴别。常用试剂为2,4-二硝基苯肼。
- 产物易于从反应体系中分离出来，又因这些产物在酸性水溶液中加热易于分解成原来的醛酮，故用于分离、提纯。
- 制备各种胺类化合物。

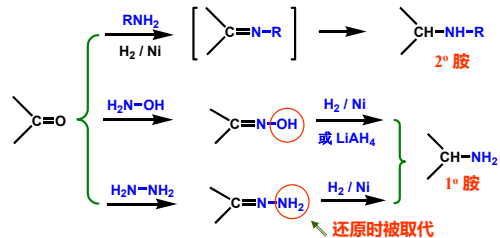
通过加成反应制备胺类化合物



类似羰基，活性更好

53

通过还原制备胺类化合物



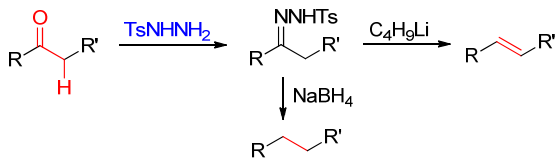
还原时被取代

通过烯胺还原制备胺类化合物

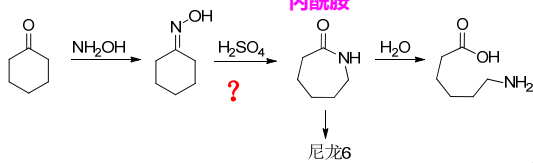


54

对甲苯磺酰肼的应用



环己酮肟的应用

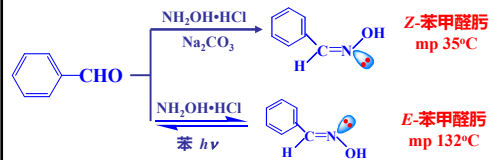


55

肟在酸性条件下的重排反应——Beckmann重排

(1) 肟的构型

在肟分子中，若双键碳原子连有两个不同的基团，则存在顺反异构体，并可用Z/E标记其构型（脎类化合物也存在类似的情况）。

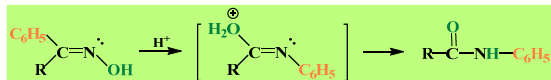


通常以E构型为主。

56

(2) 贝克曼 (Beckmann)重排

肟用H₂SO₄或PCl₅处理，则发生分子内重排，其结果是肟羟基与其处于反式的烃基换位，生成烯醇式中间体，然后再转化为N-取代酰胺。这种肟的反式重排称为贝克曼(Beckmann)重排。



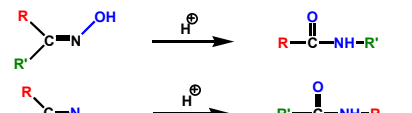
特点

- (1) 重排反应是在酸催化下完成的；
- (2) 只有处于羟基反位的烃基才能迁移；
- (3) 基团的迁移和羟基离去是同步的；
- (4) 迁移基团在迁移过程中构型保持不变。⁷

57

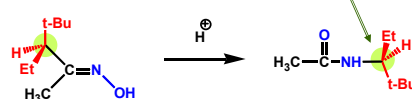
Beckmann 重排的立体化学

•反式协同迁移—消除



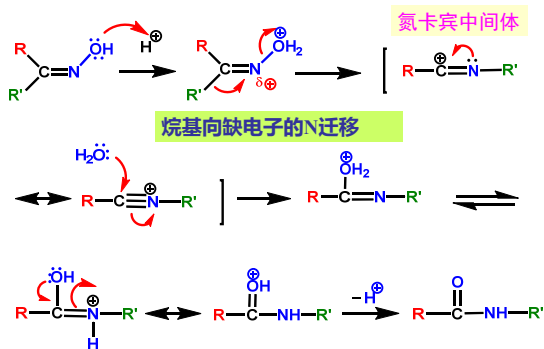
•迁移基团的构型保持不变

构型不变



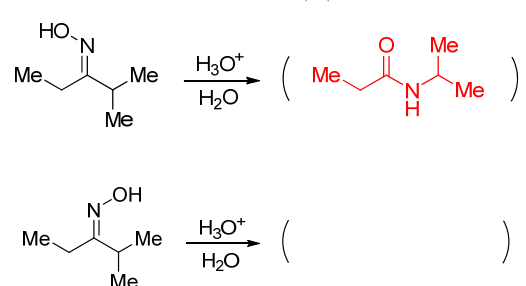
58

Beckmann 重排的机理



59

例：



60

Q: 为什么醛、酮和氨衍生物进行反应时，在微酸性（pH 4.5）反应速度最大？而碱性和较高的酸性条件则使反应速率降低？

答：因为羰基在酸性条件下被质子化 成为它的共轭酸：
 $(>C=O \rightleftharpoons >\overset{+}{C}-OH)$ ，从而使 $>C=O$ 碳上的电子云密度降低，加快亲核反应的速度。

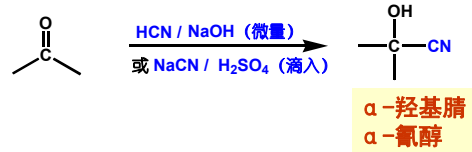
在强酸性溶液中 (pH < 3.5)， \ddot{N} 上的未共用电子对被质子化成为 H_3N^+ 而失去亲核性。

在碱性条件下羰基不易被质子化。

61

61

9.5.5 加氢氰酸



- H^+ 减慢反应， OH^- 加速反应
 - 通常在弱碱性条件下反应
 - 反应具可逆性
 - 适用于醛、脂肪族甲基酮和八个碳以下的环酮
- 选择题**

62

62

思考题：

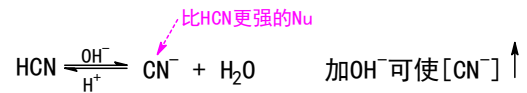
下列化合物中不能与氢氰酸加成的是（ ）。

A. 正壬醛 B. 丁酮 C. 苯乙酮 D. 环己酮

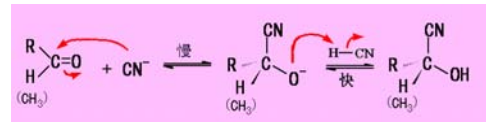
63

63

反应机理



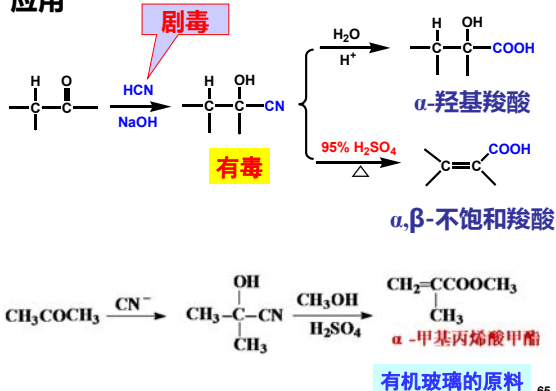
HCN与醛、酮的加成是分步进行的，首先由 CN^- （亲核试剂）进攻，其次是负离子中间体质子化。



64

64

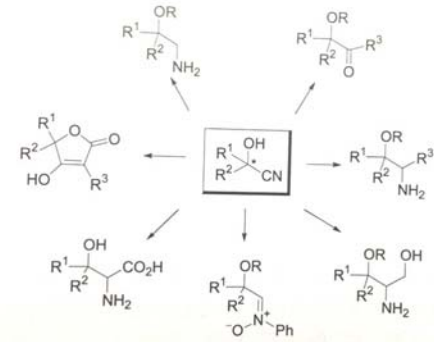
应用



65

65

氰醇的多种转化 (知识拓展)



66

66

安全须知

氰化钠口服致死量为150~250 mg (若成人口服苦杏仁40~60 g即能引起中毒或死亡)。

对氰化物中毒,可用亚硝酸盐/硫代硫酸钠疗法:先用亚硝酸钠、亚硝酸异戊酯从而迅速生成高铁血红蛋白把细胞色素氧化酶从氰化细胞色素氧化酶中置换出来,从而恢复活性。残余的CN⁻用硫代硫酸钠清扫,生成无毒的硫氰酸盐排出体外。

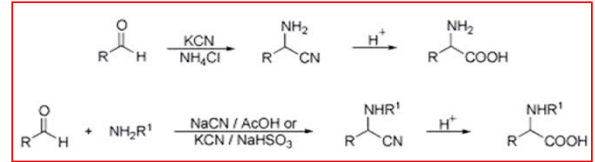
另外,大剂量亚甲兰也可用于氰化物中毒的急救。

67

67

Strecker反应 (拓展了解)

醛、胺、HCN生成α-氰基胺,然后在酸性条件下水解为α-氨基酸。



手性环境下可以制备手性α-氨基酸

68

68

9.5.6 加有机金属化合物

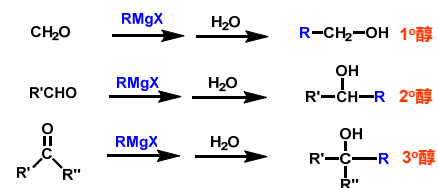
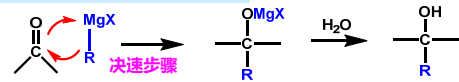
- 与有机镁化合物(格氏试剂)的加成反应
- 与金属炔化合物的加成反应
- 与有机锌化合物的加成(Reformatsky反应)

碳亲核试剂
形成新的C-C键

不可逆!

69

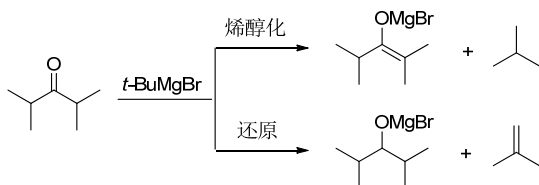
69

与格氏试剂的加成

- 由于碳负离子具强亲核性,反应不可逆。
- 与羰基相连的羟基空阻太大,格氏试剂羟基也太小时,用烷基锂代替可发生正常的加成反应。

70

70

简单了解

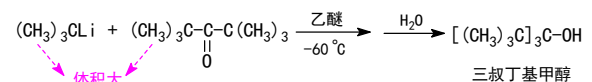
71

71

与有机锂试剂的加成

有机锂的亲核性和碱性均比格氏试剂强。

例:



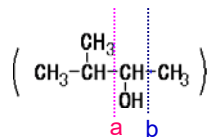
72

72

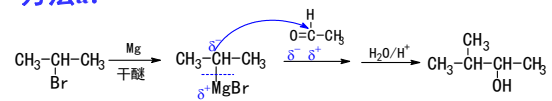
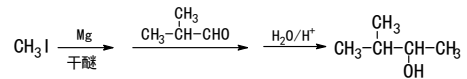
应用：制备1°、2°、3°醇

同一种醇可用不同的格氏试剂与不同的羰基化合物作用生成。可根据目标化合物的结构选择合适的原料。

例：用格氏反应制备3-甲基-2-丁醇

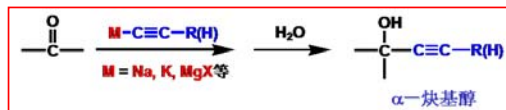


73

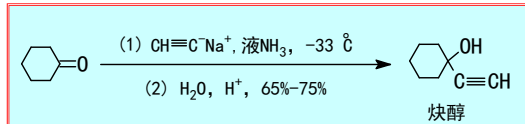
方法a:**方法b:**

两条路线各有优缺点

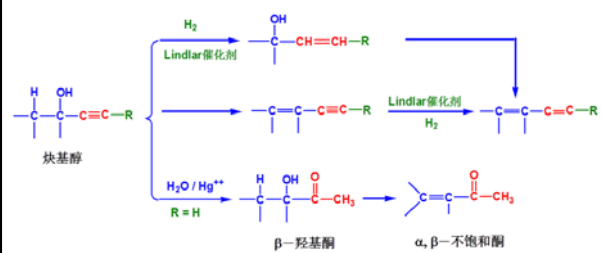
74

与金属炔化合物的加成

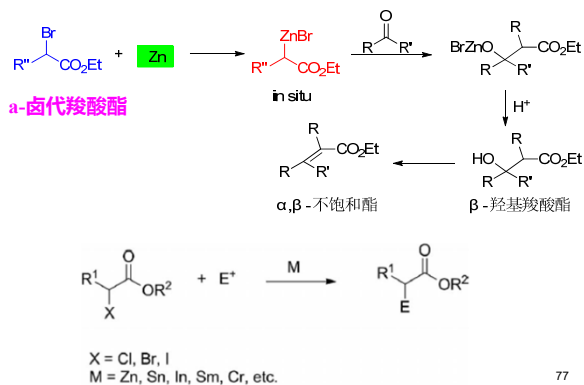
例：



75

应用举例

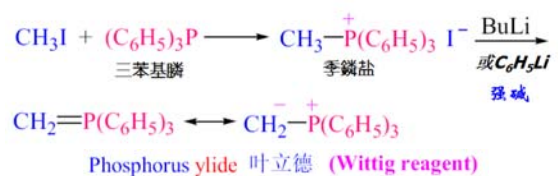
76

与有机锌试剂的反应--Reformatsky反应

77

9.5.7 与有机磷化合物加成

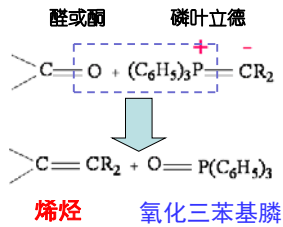
Wittig试剂[磷叶立德 (ylide) 类试剂]的制备：



P-C键介于单键和双键之间；亲核能力强；与羰基化合物、卤代烃、酰卤、环氧化物等亲电试剂反应

78

Wittig试剂中存在着强极性的 π 键，可与醛酮的羰基发生亲核加成反应，即维蒂希反应(Wittig反应)，生成烯烃。

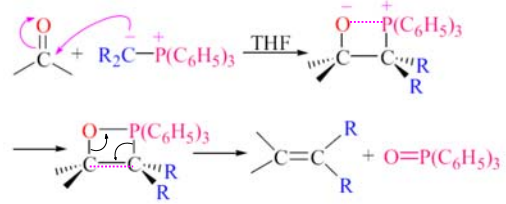


G. F. K. Wittig
(1897–1987)

1979年诺奖

79

反应机理 (拓展了解) :

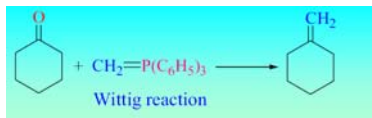


稳定的ylide, 生成E-烯烃
活泼的ylide, 生成Z-烯烃

80

Wittig反应是制备烯烃的重要方法之一

例1:



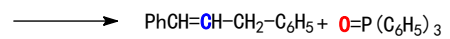
- 产物中亚甲基碳所占的位置就是羰基氧的位置；没有双键位置不同的异构体。
- 反应条件温和，产率较高；可以合成一些用其它方法难以合成的烯烃。
- Wittig试剂对水和空气都不稳定，制备后无需分离可以直接用于下一步的反应。

反应特点

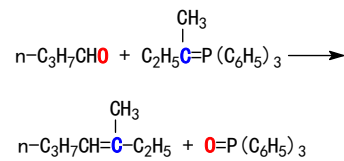
81

81

例2: $\text{PhCHO} + (\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$



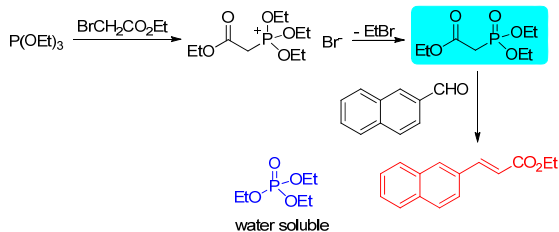
例3:



82

82

• Horner-Emmons反应 (知识拓展)

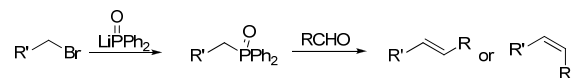


83

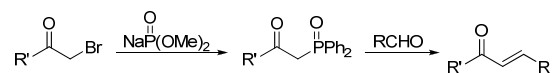
83

知识拓展 (感兴趣的同学自学)

Horner Reaction



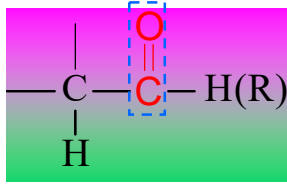
Wadsworth-Emmons Reaction



84

84

小结：羰基的亲核加成

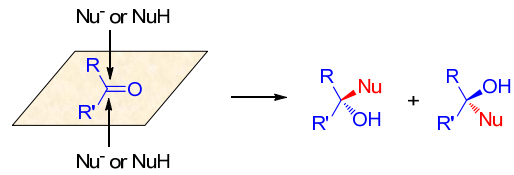


- 与水的加成
- 与醇(硫醇)加成
- 与亚硫酸氢钠加成
- 与氨的衍生物缩合
- 与氢氰酸加成
- 与金属有机试剂加成
- 与Wittig试剂加成

还有其他亲核试剂吗？

85

9.5.8 羰基亲核加成反应的立体化学

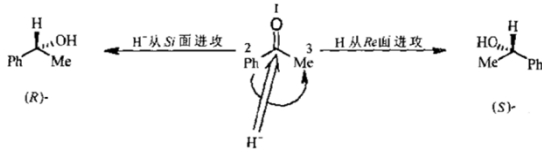


$R = R'$, 全同面, 一种加成产物

$R \neq R'$, 对映面, 外消旋产物 (非手性环境)

86

面选择性 (了解即可)



苯乙酮的还原反应：画在图示苯乙酮结构中的前方面定义为*Si*-潜手性面，而后方面的是*Re*-潜手性面。

与 H^- (还原反应) 的*Re*反应生成*S*-醇，而*Si*反应则生成其对应映体*R*-醇。

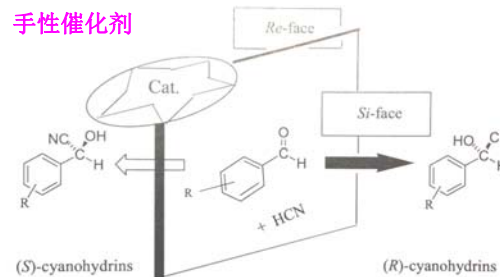
进攻方向与产物的绝对构型没有对应关系

产物*R*或*S*构型与具体反应相关

87

不对称氢氰化反应

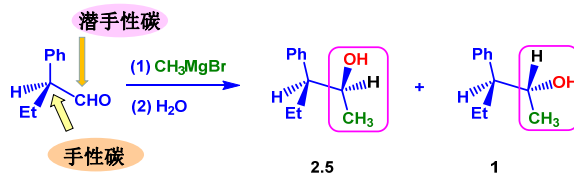
手性催化剂



对映选择性
常用ee表示

88

手性底物



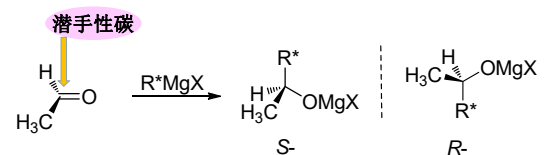
产物是差向异构体 (非对映异构体的一种)

非对映选择性 (立体选择性的一种)

常用de或dr来表示

89

手性试剂



产物是差向异构体 (非对映异构体的一种)

非对映选择性, 常用de或dr来表示

90

85

86

87

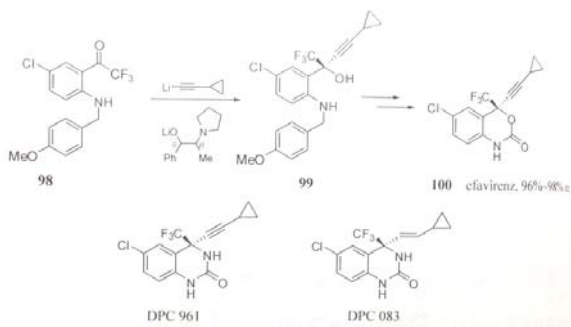
88

89

90

应用 (简单了解)

依法韦仑
非核苷逆转录酶抑制剂
抗艾滋病特效药

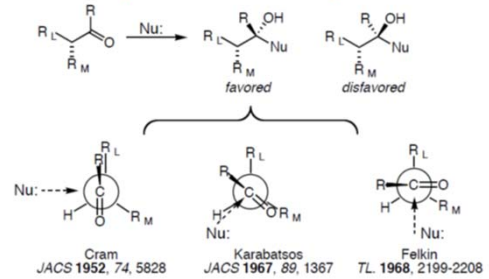


91

91

Additions to C=O (知识拓展)

Carbonyl Addition: Evolution of Acyclic Models



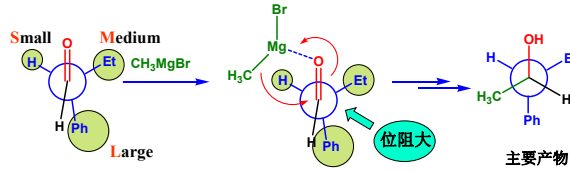
92

92

醛酮加成(与金属试剂)的立体化学 —— Cram规则

----当 α -C上结合L,M,S三个基团的不对称醛酮进行亲核加成时, 应取如下稳定构象:

Cram规则: 羰基氧在S与M之间, 试剂从S一边进攻。



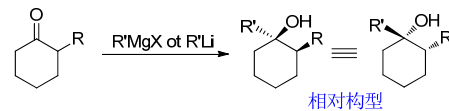
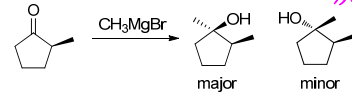
93

93

环酮

空间位阻决定进攻方向

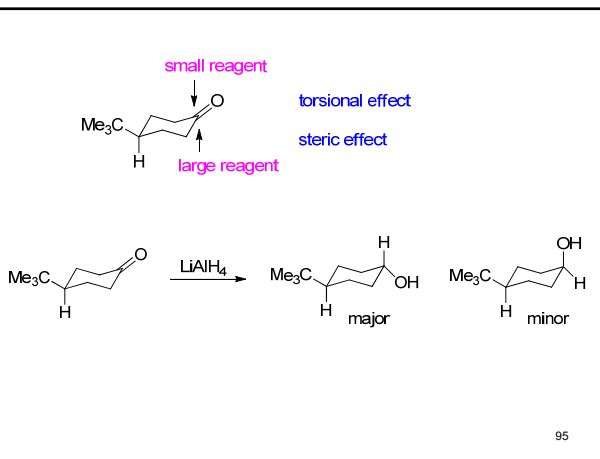
从取代基的背面进攻



R'Li不包括乙炔基锂 (位阻小)

94

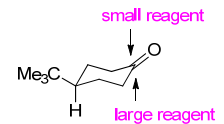
94



95

95

还原反应 (知识拓展)



from top:

LiAlH₄, NaBH₄, Na / NH₃

from bottom:

Synthesis, 1994, 1007.

Al(OiPr)₃ / iPrOH ----- Meerwein-Ponndorf-Verley rxn

IrCl₄ / iPrOH / P(OMe)₃ ----- Henbest rxn

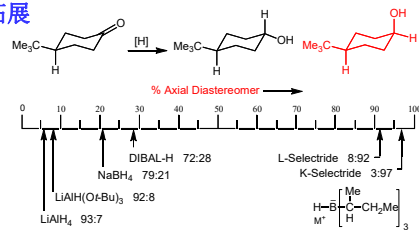
LiBH(secBu)₃ ----- H. C. Brown

JACS, 1972, 94, 7159

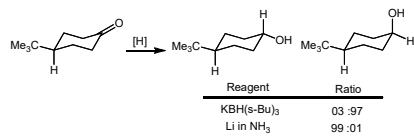
96

96

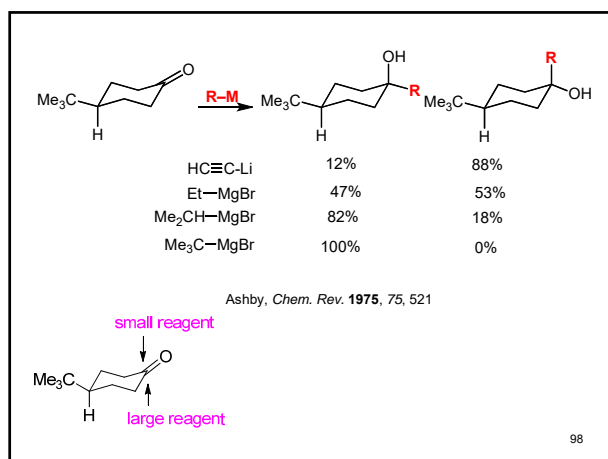
知识拓展



Observation: Increasingly bulky hydride reagents prefer to attack from the equatorial C=O face.



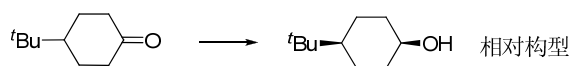
97



98

思考题 (了解)

使用还原剂 (**A**), 可实现下列转化。

A. Al(OPr)₃/iPrOHB. NaBH₄C. N₂H₄/H₂O/KOHD. Na/NH₃

C: 将羰基还原为CH₂

99

99