

使用说明

①查看本译本的更新 (如果有的话) :

<http://clayden.lawaxi.net/>

②反馈意见和交流学习，具体说明请见译者的话：

claydenchinese@gmail.com

lawaxilawaxi@gmail.com

https://github.com/Lawaxi/clayden_update/issues

③建议您打印成纸质版以便阅读

这里推荐一家我曾经买过的淘宝打印店 质量较好

和老板商议 现已降价至最低150元

60g 道林纸激光印刷

很多其他店更便宜的有肉眼可见的质量差异

(建议购买A4两本装 大概普化厚度)

<https://item.taobao.com/item.htm?id=694536259272>



(如果链接/二维码炸了 最新的团购地址可以在官网查到)

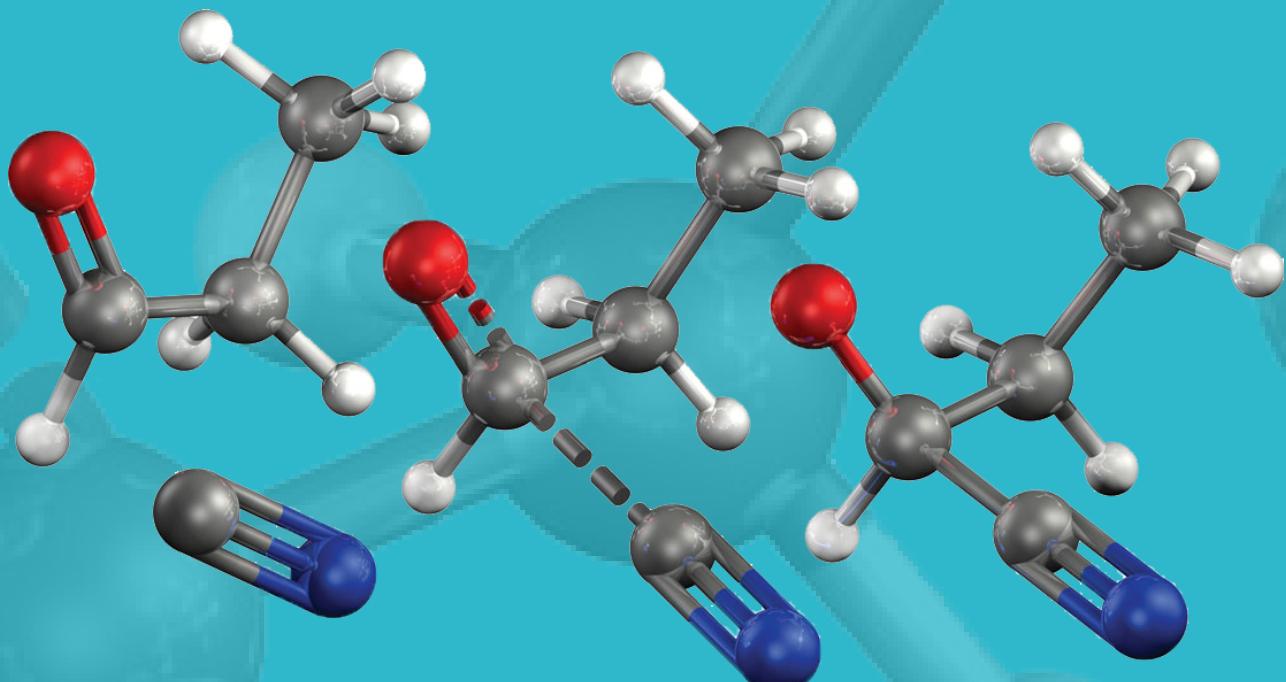
版本号：20241212

OXFORD

有机化学

ORGANIC CHEMISTRY

原书
第二版



[英] Jonathan Clayden Nick Greeves Stuart Warren 著

delay 译

WHAT LECTURERS HAVE SAID ABOUT THE FIRST EDITION:

'A magnificent resource.' *Angewandte Chemie*

'Refreshing, exciting, and motivational.' Tony Barrett, Imperial College London

'This is a book we have all been waiting for! It is based on sound mechanistic reasoning and contains thousands of useful examples for teaching.'

Adam Nelson, University of Leeds

'Represents a milestone in the field of organic chemistry textbooks.'

Times Higher Education

Inspiring and motivating its readers from the moment it was published, *Organic Chemistry* has established itself in just one edition as the students' choice of organic chemistry text. At heart, the second edition remains true to the first, being built on three principles:

An **explanatory approach**, through which you are motivated to understand the subject and not just learn the facts;

A **mechanistic approach**, giving you the skills to explain the chemistry of compounds and to predict the success of reactions you may not have met before;

An **evidence-based approach**, setting out clearly how spectroscopic and other physical methods tell us the facts of organic chemistry, giving critical depth and context to your understanding.

New to this edition:

- All chapters have been revised and refined to provide a more student-friendly, more logical, and more coherent presentation of the subject.
- Chapters are extensively cross-linked to a bank of over 500 interactive online resources, which help you visualize molecular structure, and gain a deeper and richer understanding of reaction mechanisms.
- Early chapters have been recast to give a more carefully graded learning curve, which builds up chemical ideas step by step and avoids confronting you with too much, too soon.
- Coverage of those topics with particular practical interest that have developed in the last ten years has been enhanced, including the presentation of metathesis, modern methods of asymmetric synthesis (including organocatalysis), 'click chemistry', and palladium-catalysed couplings.
- A new chapter on regioselectivity has been introduced, providing



The screenshot shows the 'online resource centre' page for 'Clayden, Greeves, & Warren: Organic Chemistry 2e'. It features a search bar, navigation links for 'Home', 'About', 'Contact', and 'Log In', and a 'Feedback' link. The main content area displays a 3D molecular model of cyclohexane, a video thumbnail for 'Introduction to organic chemistry', and a section titled 'Interactive Animations' with a link to 'View interactive 3D animations developed by the author'. Below this are sections for '3D molecules', 'Chemical reactions', 'Video clips', and 'Interactive quizzes'. A sidebar on the right lists 'Additional resources' such as 'ChemTube3D.com', 'Chemistry for Life', and 'Chemistry for Medicine'.

in addition to extensive linking between the book and www.chemtube3d.com, *Organic Chemistry* is accompanied by:

For students:

- A range of problems to accompany each chapter

For registered adopters of the text:

- Figures from the book in electronic format

WHAT STUDENTS HAVE SAID ABOUT THE FIRST EDITION ON AMAZON:

'Fantastic. An undergraduate's dream book'

'Manages to present the fundamentals of organic chemistry in such an engaging and clear manner that it is an absolute joy to use.'

ISBN 114-514191981-0



1 145141 919810

Clayden
Greeves
Warren 著
delay 译



基础

有机

化学

学习

指南

第二版

原书

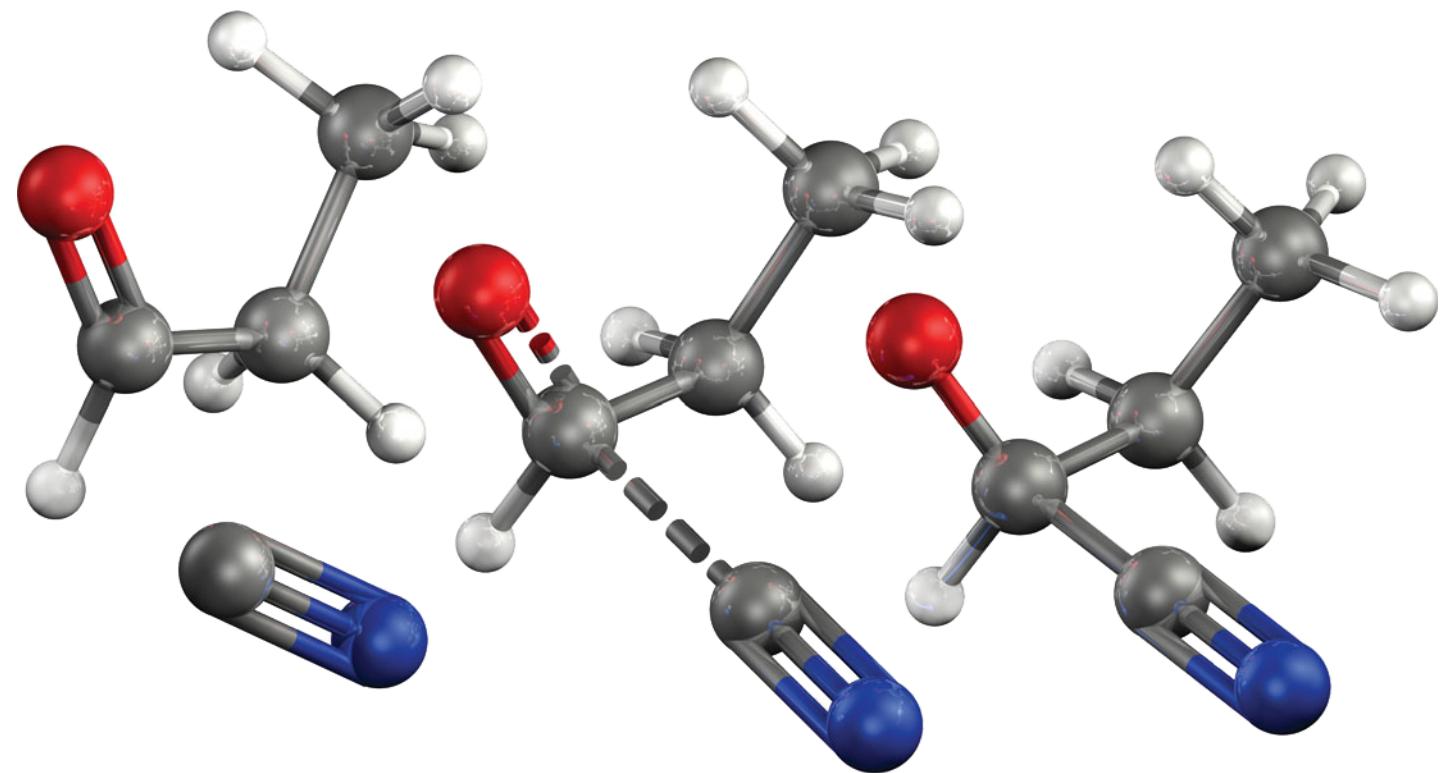
第二版



有机化学

ORGANIC CHEMISTRY

原书
第二版



Jonathan Clayden

University of Manchester

Nick Greeves

University of Liverpool

Stuart Warren

University of Cambridge

OXFORD
UNIVERSITY PRESS

delay 译



Great Clarendon Street, Oxford ox2 6DP

Oxford University Press is a department of the University of Oxford.
It furthers the University's objective of excellence in research, scholarship,
and education by publishing worldwide in
Oxford New York

Auckland Cape Town Dar es Salaam Hong Kong Karachi
Kuala Lumpur Madrid Melbourne Mexico City Nairobi
New Delhi Shanghai Taipei Toronto

With offices in

Argentina Austria Brazil Chile Czech Republic France Greece
Guatemala Hungary Italy Japan Poland Portugal Singapore
South Korea Switzerland Thailand Turkey Ukraine Vietnam

Oxford is a registered trade mark of Oxford University Press
in the UK and in certain other countries

Published in the United States
by Oxford University Press Inc., New York

© Jonathan Clayden, Nick Greeves, and Stuart Warren 2012

The moral rights of the authors have been asserted

Crown Copyright material reproduced with the permission of the
Controller, HMSO (under the terms of the Click Use licence.)

Database right Oxford University Press (maker)

First published 2001

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced,
stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means,
without the prior permission in writing of Oxford University Press,
or as expressly permitted by law, or under terms agreed with the appropriate
reprographics rights organization. Enquiries concerning reproduction
outside the scope of the above should be sent to the Rights Department,
Oxford University Press, at the address above

You must not circulate this book in any other binding or cover
and you must impose this same condition on any acquirer

British Library Cataloguing in Publication Data
Data available

Library of Congress Cataloging in Publication Data

Library of Congress Control Number: 2011943531

Typeset by Techset Composition Ltd, Salisbury, UK

Translated by Delay (20241212[2.12])

ISBN 978-0-19-927029-3

Organic Chemistry

有机化学



Organic Chemistry (原书)—在线支持

本书中的每一章都伴有一组习题，您可以在我们的官网免费获取它们。请进入
www.oxfordtextbooks.co.uk/orc/clayden2e/ 选择 Online Resource Centre 并输入：

Username: clayden2e

Password: compound



有机化学译本官网

本译本版本更新以及最新资讯都在官网上发布，另外有纸质版团购渠道。在官网上，您可以找到 Delay 的联系方式。clayden.lawaxi.net

This page intentionally left blank

本页特地留白

概述

缩写对照 xv

第二版序言 xvii

有机化学与本书 xix

译者的话 xxvi

- 1** 什么是有机化学? 1
- 2** 有机结构 15
- 3** 有机结构的确定 43
- 4** 分子结构 80
- 5** 有机反应 107
- 6** 对羰基的亲核加成 125
- 7** 离域与共轭 141
- 8** 酸性、碱性和 pK_a 163
- 9** 使用有机金属试剂构建 C–C 键 182
- 10** 羰基上的亲核取代 197
- 11** 伴随羰基氧失去的羰基亲核取代 222
- 12** 平衡、速率和机理 240
- 13** $^1\text{H NMR}$: 核磁共振氢谱 269
- 14** 立体化学 302
- 15** 饱和碳上的亲核取代 328
- 16** 构象分析 360
- 17** 消除反应 382
- 18** 光谱分析综述 407
- 19** 烯烃的亲电加成 427
- 20** 烯醇和烯醇盐的形成和反应 449
- 21** 芳香亲电取代 471
- 22** 共轭加成和芳香亲核取代 498
- 23** 化学选择性和保护基 528
- 24** 区域选择性 562
- 25** 烯醇盐的烷基化 584
- 26** 烯醇盐和羰基化合物的反应: 羟醛反应和 Claisen 反应 614
- 27** 有机化学中的硫、硅和磷 656
- 28** 逆合成分析 694
- 29** 芳杂环 1: 反应 723
- 30** 芳杂环 2: 合成 757
- 31** 饱和杂环和立体电子效应 789
- 32** 环状分子中的立体选择性 825

概述

- 33** 非对映选择性 852
34 周环反应 1: 环加成 877
35 周环反应 2: σ 重排和电环化反应 909
36 参与、重排和碎片化 931
37 自由基反应 970
38 卡宾的合成与反应 1003
39 探寻反应机理 1029
40 金属有机化学 1069
41 不对称合成 1102
42 生命中的有机化学 1134
43 当今的有机化学 1169

致谢本书插图的提供者 1182

元素周期表 1184

索引 1187

注:

氧化和还原反应位于 Chapter 23。

单一几何异构体烯烃的制取位于 Chapter 27。

目录

缩写对照	xv	4 分子结构	80
第二版序言	xvii	概述	80
有机化学与本书	xix	电子占据原子轨道	83
译者的话	xxvi	分子轨道—双原子分子	88
1 什么是有机化学?	1	不同原子之间的键	95
有机化学与您	1	原子轨道的杂化	99
有机化合物	2	旋转与刚性	105
有机化学与化工	6	小结	106
有机化学与元素周期表	11	展望	106
有机化学与本书	13	延伸阅读	106
延伸阅读	13		
2 有机结构	15	5 有机反应	107
碳氢骨架与官能团	16	化学反应	107
绘制分子	17	亲核性与亲电性	111
碳氢骨架	22	用弯曲箭头表示反应机理	116
官能团	27	绘制您自己的机理	120
携带官能团的碳原子可以按照氧化程度分 类	32	延伸阅读	124
化合物命名	33		
化学家真正是如何称呼分子的?	36	6 对羰基的亲核加成	125
您该怎样命名分子?	40	分子轨道对羰基反应性的解释	125
延伸阅读	42	氰根对醛酮的加成	127
3 有机结构的确定	43	亲核试剂的进攻角度	129
引入	43	“负氢”在醛和酮上的亲核进攻	130
质谱法	46	有机金属试剂对醛和酮的加成	132
质谱法测定同位素	48	水对醛和酮的加成	133
高分辨率质谱法可以确定原子组成	50	醇与醛的反应得到半缩醛	135
核磁共振法	52	酮也可形成半缩醛	137
^{13}C NMR 光谱区域	56	酸和碱催化半缩醛和水合物的形成	137
描述化学位移的多种方式	57	亚硫酸氢盐加成化合物	138
一些简单分子 ^{13}C NMR 光谱的导览	57	延伸阅读	140
^1H NMR 光谱	59		
红外光谱法	63		
质谱法、NMR 和 IR 的结合使快速识别成 为可能	72	7 离域与共轭	141
双键的等价物有助于结构搜索	74	引入	141
展望 Chapters 13 和 18	78	乙烯的 $(\text{CH}_2=\text{CH}_2)$ 的结构	142
延伸阅读	78	有多于一根 $\text{C}=\text{C}$ 双键的分子	143

两根 π 键的共轭	146	小结	220
紫外可见光谱	148	延伸阅读	220
烯丙基体系	150		
三个原子间的离域是一种常见的结构特征	154	11 伴随羰基氧失去的羰基亲核取代	222
芳香性	156	引入	222
延伸阅读	162	醛可以与醇反应形成半缩醛	223
		缩醛可由醛或酮与醇在酸的存在下形成	224
8 酸性、碱性和 pK_a	163	胺与羰基化合物的反应	229
以离子存在的有机化合物更易溶于水	163	亚胺是羰基的氮类似物	230
酸、碱和 pK_a	165	小结	238
酸性	165	延伸阅读	239
pK_a 的定义	168		
构建 pK_a 尺度	171		
氮化合物可做酸也可做碱	174	12 平衡、速率和机理	240
取代基影响 pK_a	175	多远与多快?	240
酸性碳	176	如何使平衡有利于您的产物	244
pK_a 发挥作用—药物西咪替丁的开发	178	熵对于平衡常数的确定很重要	246
Lewis 酸碱	180	平衡常数随温度变化	248
延伸阅读	181	动力学的介绍: 如何让反应更快和更干净地发生	250
		速率方程	257
9 使用有机金属试剂构建 C–C 键	182	羰基取代反应中的催化	262
引入	182	动力学与热力学产物	264
有机金属化合物包含一根 碳–金属键	183	对 Chapters 6–12 中机理的总结	266
制取有机金属	184	延伸阅读	267
用有机金属制取有机分子	189		
醇的氧化	194		
展望	196		
延伸阅读	196		
		13 $^1\text{H NMR}$: 核磁共振氢谱	269
		碳和质子 NMR 的区别	269
10 羰基上的亲核取代	197	积分告诉我们每个峰对应的氢原子数量	270
对羰基亲核加成得到的产物并不总是稳定化合物	197	质子 NMR 谱图的区域	272
羧酸衍生物	198	饱和碳原子上的质子	272
为什么四面体中间体不稳定?	200	烯烃区域和苯区域	277
所有的羧酸衍生物并非都同样活泼	205	醛区域: 与氧相连的不饱和碳	281
酸催化剂提高了羰基的活性	207	杂原子上质子的位移比碳上的多样	282
酰氯可以由羧酸与 SOCl_2 或 PCl_5 制取	214	质子 NMR 光谱中的偶合	285
通过羧酸衍生物的取代反应制取其他化合物	216	小结	301
由酯制取酮: 出现问题	216	延伸阅读	301
由酯制取酮: 解决办法	218		
概括	220		
		14 立体化学	302
		有些化合物可以以一对镜像的形式存在	302

另一种立体异构体: 非对映异构体	311	阴离子稳定基的存在准许另一机理—E1cB	399
没有立体中心的手性化合物	319	小结	404
对称轴和对称中心	320	延伸阅读	406
对映体拆分	322		
延伸阅读	327		
15 饱和碳上的亲核取代	328	18 光谱法综述	407
亲核取代的机理	328	设置本章的三个原因	407
如何判断给定有机物会采取的机理 (S_N1 或 S_N2)?	332	光谱法与羰基化学	408
细看 S_N1 反应	333	红外光谱极好地区分羧酸衍生物	411
细看 S_N2 反应	340	小环向环内引入张力并在环外具有更高的 s 成分	412
S_N1 与 S_N2 之间的对比	342	IR 光谱法中 $C=O$ 伸缩频率的简单计算	413
S_N1 和 S_N2 反应中的离去基团	347	炔烃和小环的 NMR 光谱	414
S_N1 反应中的亲核试剂	352	质子 NMR 可区分环己烷上的直立和平伏质子 不同核之间的相互作用会给出巨大的偶合常数	415
S_N2 反应中的亲核试剂	353	通过光谱法识别产物	418
亲核试剂与离去基团的对比	357	表格	422
展望: 消除反应和重排反应	358	质子 NMR 中的位移比碳 NMR 中的容易计算 并具有更多信息	425
延伸阅读	359	延伸阅读	426
16 构象分析	360	19 烯烃的亲电加成	427
键的旋转使原子链采取不同构象	360	烯烃与溴反应	427
构象与构型	361	烯烃氧化生成环氧	429
旋转能垒	362	不对称烯烃的亲电加成是区域选择性的	433
乙烷的构象	363	双烯的亲电加成	435
丙烷的构象	365	不对称溴𬭩区域选择性地开环	436
丁烷的构象	365	烯烃的亲电加成可以是立体专一性的	439
环张力	366	添加两个羟基: 双羟基化反应	442
细看环己烷	370	彻底断裂双键: 高碘酸解和臭氧解	443
取代的环己烷	374	添加一个羟基: 如何在双键上加水	444
小结	381	小结...亲电加成反应概述	447
延伸阅读	381	延伸阅读	447
17 消除反应	382	20 烯醇和烯醇盐的形成和反应	449
取代与消除	382	化合物的混合也能算做是纯净物吗?	449
亲核试剂对取代、消除竞争的影响	384	互变异构现象: 烯醇通过质子转移生成	450
E1 和 E2 机理	386	为什么简单的醛和酮不以烯醇式存在呢?	451
允许 E1 的底物结构	388		
离去基团的角色	390		
E1 反应可以是立体选择性的	391		
E2 消除有反叠式过渡态	395		
E2 消除的区域选择性	398		

21 芳香亲电取代	471	23 化学选择性和保护基	528
引入: 烯醇和酚	471	选择性	528
苯及其与亲电试剂的反应	473	还原剂	530
苯酚上的亲电取代	479	羰基的还原	530
氮上的孤对电子有更强的活化作用	482	氢气作为还原试剂: 催化氢化	534
烷基苯也在邻位和对位反应	484	赶走官能团	539
吸电子取代基给出间位取代产物	486	溶解金属还原	541
卤素既有吸电子基又有给电子基的特征	489	氧化反应中的选择性	544
两个或多个取代基可能合作或竞争	491	竞争反应性: 选择参与反应的基团	546
问题与机会	492	保护基纵览	549
细看 Friedel-Crafts 化学	492	延伸阅读	561
对硝基化学的利用	494		
小结	495		
延伸阅读	497		
22 共轭加成和芳香亲核取代	498	24 区域选择性	562
与羰基共轭的烯烃	498	引入	562
共轭烯烃可做亲电试剂	499	芳香亲电取代中的区域选择性	563
总结: 控制共轭加成的因素	509	烯烃上的亲电进攻	570
将反应扩展到其他缺电子烯烃	510	自由基反应中的区域选择性	571
共轭取代反应	511	烯丙型化合物上的亲核进攻	574
亲核环氧化	513	共轭双烯上的亲电进攻	579
芳香亲核取代	514	共轭加成	581
加成-消除机理	515	实践中的区域选择性	582
芳香亲核取代的 S _N 1 机理: 重氮化合物	520	延伸阅读	583
苯炔机理	523		
25 烯醇盐的烷基化	584		
羰基表现出不同的反应性	584		
一件会影响所有烷基化反应的因素	584		
腈和硝基烷可以烷基化	585		
烷基化亲电试剂的选择	587		
羰基化合物的烯醇锂	587		
烯醇锂的烷基化	588		
特别的烯醇等价物用于烷基化醛和酮	591		
β-二羰基化合物的烷基化	595		
酮的烷基化引发区域选择性问题	598		
烯基酮为区域选择性问题提供了解决方案	601		
使用 Michael 受体做亲电试剂	605		
小结	612		
延伸阅读	613		
26 烯醇盐和羰基化合物的反应: 羟醛反应和 Claisen 反应	614		
引入	614		
羟醛反应	615		
交叉缩合	618		

特別的烯醇等价物用于控制羟醛反应	624	官能团相互转化	699
如何控制酯的羟醛反应	631	双官能团切断好于单官能团切断	702
如何控制醛的羟醛反应	632	C—C 切断	706
如果控制酮的羟醛反应	634	可用的起始原料	711
分子内羟醛反应	636	供体和受体合子	712
碳上的酰基化	640	双官能团 C—C 切断	712
交叉酯缩合	643	1,5-关系的官能团	719
通过 Claisen 反应制备酮酯的总结	647	“自然反应性” 和 “极性反转”	719
通过特别的烯醇等价物控制酰基化	648	小结	722
分子内交叉 Claisen 酯缩合	652	延伸阅读	722
羰基化学——下一站?	654		
延伸阅读	654		
27 有机化学中的硫、硅和磷	656	29 芳杂环 1: 反应	723
有用的主族元素	656	引入	723
硫: 充满不一致的元素	656	当苯环的一部分被氮原子替代时芳香性仍会存在	724
被硫稳定的阴离子	660	吡啶是一种非常不活泼的芳香亚胺	725
锍盐	664	六元芳杂环可以包含氧	732
锍叶立德	665	五元芳杂环在亲电取代上表现良好	733
硅和碳的比较	668	呋喃和噻吩是吡咯的氧和硫类似物	735
烯丙基硅烷做亲核试剂	675	更多五元芳杂环的反应	738
烯烃的选择性合成	677	包含两个或更多氮的五元环	740
取决于几何结构的烯烃性质	677	苯并杂环	745
利用环状化合物	678	将更多氮原子放入六元环中	748
烯烃的平衡	679	与吡啶稠合的环: 喹啉和异喹啉	749
E 和 Z 烯烃可通过炔烃立体选择性的加成制取	681	芳杂环可以包含很多氮原子 却只能包含一个硫或氧原子	751
通过立体选择性的消除反应得到 E 占主导的烯烃	684	芳杂环另有成千上万种	753
区域选择性的 Julia 成烯反应可用于连接立体专一性的消除反应可以得到烯烃纯净的单一异构体	686	您应当熟悉哪些芳杂环?	754
也许是烯烃最有用的制取方法—Wittig 反应	688	延伸阅读	755
小结	689		
延伸阅读	693		
28 逆合成分析	694	30 芳杂环 2: 合成	757
创造性的化学	694	热力学与我们同在	758
逆合成分析: 逆向合成	694	首先切断 碳-杂原子键	758
切断必须符合于已知、可靠的反应	695	吡咯、噻吩和呋喃来源于 1,4-二羰基化合物	760
合子是被理想化的试剂	695	如何制取吡啶: Hantzsch 吡啶合成法	763
多步合成: 避免化学选择性问题	698	吡唑和哒嗪来源于肼和二羰基化合物	767
		嘧啶可由 1,3-二羰基化合物和脒制取	770
		不对称亲核试剂会导致选择性问题	771
		异噁唑由羟胺制取或通过环加成制取	772
		四唑和三唑同样通过环加成制取	774
		Fischer 呋噪合成法	775

喹啉和异喹啉	780	Diels–Alder 反应的 Woodward–Hoffmann 描述	892
稠环中更多的杂原子意味着更多的合成法选择	784	通过环加成反应捕捉活泼中间体	893
总结: 芳杂环的三种主要合成方法	785	其他热环加成	894
延伸阅读	788	光化学 [2+2] 环加成	896
		热 [2+2] 环加成	898
		制取五元环: 1,3-偶极环加成	901
		两种非常重要的合成反应: 烯烃与四氧化锇	905
引入	789	和臭氧的环加成	907
饱和杂环的反应	790	环加成反应小结	907
饱和杂环的构象	796	延伸阅读	908
杂环的制取: 关环反应	805		
环的大小和 NMR	814		
偕偶 (J)	817		
非对映异位基团	820	35 周环反应 2: σ 重排和电环化反应	909
小结	824	σ 重排	909
延伸阅读	824	[3,3]- σ 重排的轨道描述	912
		[3,3]- σ 重排的方向	913
		[2,3]- σ 重排	917
		[1,5]- σ 氢移位	919
引入	825	电环化反应	922
六元环中的立体化学控制	826	延伸阅读	930
小环上的反应	832		
亚环己基环氧化物中的区域选择性控制	836	36 参与、重排和碎片化	931
双环化合物中的立体选择性	839	邻基会加速取代反应的发生	931
稠双环化合物	841	当参与基最终与另一个原子成键时 重排得以	
螺环化合物	846	发生	937
有环状中间体或环状过渡态的反应	847	碳阳离子很容易重排	940
小结	851	频哪醇重排	945
延伸阅读	851	二烯基酮-苯酚重排	949
		二苯乙醇酸重排	950
		Favorskii 重排	950
32 环状分子中的立体选择性	825	迁移到氧上: Baeyer–Villiger 反应	953
回顾	852	Beckmann 重排	958
前手性	856	C–C 键的极化帮助碎片化	960
对羰基的加成 即使没有环也可能是非对映选择性的	858	碎片化受立体化学控制	962
非环状烯烃立体选择性的反应	865	通过碎片化扩环	963
羟醛反应能够具有立体选择性	868	使用碎片化控制双键	965
由非对映选择性反应得到单一对映体	871	诺卡酮的合成: 碎片化大显身手	966
展望	876	展望	969
延伸阅读	876	延伸阅读	969
33 非对映选择性	852		
回顾	852		
前手性	856		
对羰基的加成 即使没有环也可能是非对映选择性的	858		
非环状烯烃立体选择性的反应	865		
羟醛反应能够具有立体选择性	868		
由非对映选择性反应得到单一对映体	871		
展望	876		
延伸阅读	876		
34 周环反应 1: 环加成	877		
羟醛反应能够具有立体选择性	877		
Diels–Alder 反应概述	879	37 自由基反应	970
环加成反应的前线轨道描述	886	自由基包含未成对电子	970
Diels–Alder 反应中的区域选择性	889	自由基由弱键的均裂形成	971

大多数自由基极其活泼...	974	对机理的调查方法小结	
如何分析自由基的结构: 电子自旋共振	975	延伸阅读	1067
自由基稳定性	977		1068
自由基如何反应?	980		
自由基-自由基反应	980	40 金属有机化学	1069
自由基链式反应	984	过渡金属拓宽了有机反应的范围	1069
烷烃的氯代	986	18 电子规则	1070
烯丙型溴代	989	过渡金属络合物中的成键与反应	1073
选择性的逆转: 用 H 取代 Br	990	钯是均相催化中应用最广泛的金属	1078
用自由基形成 碳-碳 键	992	Heck 反应将有机卤代烃或三氟甲磺酸酯与 烯烃偶联	1079
自由基的反应性模式与极性试剂很不同	997	有机金属和卤代烃的交叉偶联	1082
由硼烷和氧得到的烷基自由基	998	烯丙型亲电试剂被 钯(0) 活化	1088
分子内比分子间的自由基反应更有效	999	钯催化芳环胺化	1092
展望	1002	与 钯(II) 配位的烯烃可被亲核试剂进攻	1096
延伸阅读	1002	钯催化在一种天然生物碱的全合成中的使 用	1098
		对其他一些过渡金属的概述	1099
		延伸阅读	1101

38 卡宾的合成与反应

重氮甲烷可将羧酸制成甲酯	1003		
重氮甲烷的光解产生卡宾	1003		
我们如何得知卡宾的存在?	1005		
制取卡宾的方法	1006	41 不对称合成	1102
卡宾可分为两类	1010	自然是不对称的	1102
卡宾如何反应?	1013	手性池: 大自然“现成的”手性中心	1104
卡宾与烯烃反应得到环丙烷	1013	拆分对映体	1106
插入 C-H 键	1018	手性助剂	1107
重排反应	1020	手性试剂	1113
氮宾是卡宾的氮类似物	1022	不对称催化	1114
烯烃复分解	1023	碳-碳 键的不对称形成	1126
小结	1027	不对称羟醛反应	1129
延伸阅读	1027	酶催化	1132
		延伸阅读	1133

39 探寻反应机理

类推得到的机理和真正发现机理	1029	42 生命中的有机化学	1134
探寻反应机理: Cannizzaro 反应	1029	初级代谢	1134
获知产物的结构	1031	生命由核酸开始	1135
系统性的结构改变	1035	蛋白质由氨基酸制成	1139
Hammett 关系	1040	糖—只是能源吗?	1142
反应机理的其他动力学证据	1041	脂类	1147
酸催化和碱催化	1050	生物化学中的机理	1149
对中间体的检测	1053	天然产物	1156
立体化学和机理	1060	脂肪酸和其他聚酮由乙酰 CoA 制得	1161
	1063	萜类是植物中的挥发性成分	1164
		延伸阅读	1167

43 当今的有机化学

科学通过学科间的交流而进步
化学 vs 病毒
有机化学的未来
延伸阅读

1169	致谢本书插图的提供者	1182
1169	元素周期表	1184
1170	索引	1187
1179		
1181		

缩写对照

Ac	乙酰基	DMS	二甲硫醚
Acac	乙酰丙酮盐	DMSO	二甲亚砜
AD	不对称双羟基化	DNA	脱氧核糖核酸
ADP	5'-二磷酸腺苷	E1	单分子消除反应
AE	不对称环氧化	E2	双分子消除反应
AIBN	偶氮二异丁腈	E _a	活化能
AO	原子轨道	EDTA	乙二胺四乙酸
Ar	芳基	EPR	电子顺磁共振
ATP	三磷酸腺苷	ESR	电子自旋共振
9-BBN	9-硼杂双环[3.3.1]壬烷	Et	乙基
BHT	丁基羟基甲苯 (2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚)	FGI	官能团相互转化
BINAP	双(二苯膦基)-1,1'-联萘	Fmoc	芴甲氧羰基
Bn	苄基	GAC	普通酸催化
Boc, BOC	叔丁氧羰基	GBC	普通碱催化
Bu	丁基	HMPA	六甲基磷酰胺
s-Bu	仲丁基	HMPT	六甲基磷酰三胺
t-Bu	叔丁基	HOBt	1-羟基苯并三唑
Bz	苯甲酰基	HOMO	最高占据分子轨道
Cbz	苄氧羰基	HPLC	高效液相色谱
CDI	碳酰二咪唑	HIV	人类免疫缺陷病毒
CI	化学电离	IR	红外光谱
CoA	辅酶 A	KHMDS	六甲基二硅基氨基钾
COT	环辛四烯	LCAO	原子轨道的线性组合
Cp	环戊二烯	LDA	二异丙基氨基锂
DABCO	1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷	LHMDS	六甲基二硅基氨基锂
DBE	双键等价物	LICA	异丙基环己基氨基锂
DBN	1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯	LTMP, LiTMP	2,2,6,6-四甲基哌啶锂
DBU	1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯	LUMO	最低未占据分子轨道
DCC	N,N-二环己基碳二亚胺	m-CPBA	间氯代过氧苯甲酸
DDQ	2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌	Me	甲基
DEAD	偶氮二甲酸二乙酯	MO	分子轨道
DIBAL	二异丁基氯化铝	MOM	甲氧基甲基
DMAP	4-二甲氨基吡啶	Ms	甲磺酰基
DME	1,2-二甲氧基乙烷	NAD	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸
DMF	N,N-二甲基甲酰胺	NADH	还原型 NAD
DMPU	1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮	NBS	N-溴代琥珀酰亚胺
		NIS	N-碘代琥珀酰亚胺
		NMO	N-甲基吗啉-N-氧化物

NMR	核磁共振	SOMO	单占分子轨道
NOE	核 Overhauser 效应	STM	扫描隧道显微镜
PCC	氯铬酸吡啶鎓	TBDMS	叔丁基二甲基硅基
PDC	重铬酸吡啶鎓	TBDPS	叔丁基二苯基硅基
Ph	苯基	Tf	三氟甲磺酰基
PPA	多聚磷酸	THF	四氢呋喃
Pr	丙基	THP	四氢吡喃
<i>i</i> - Pr	异丙基	TIPS	三异丙基硅基
PTC	相转移催化剂	TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -四甲基-1,2-乙二胺
PTSA	对甲苯磺酰胺	TMP	2,2,6,6-四甲基哌啶
Py	吡啶	TMS	三甲基硅基，也指四甲基硅烷
Red Al	二(2-甲氧基乙氧基) 氢化铝钠	TMSOTf	三氟甲磺酰基三甲基硅烷
RNA	核糖核酸	TPAP	高钌酸四-N-丙基铵
SAC	特别酸催化	Tr	三苯甲基
SAM	S-腺苷蛋氨酸	TS	过渡态
SBC	特别碱催化	Ts	对甲苯磺酰基
S_N1	单分子亲核取代反应	UV	紫外光
S_N2	双分子亲核取代反应	VSEPR	价层电子对互斥

第二版序言

化学专业的学生并不难找到一本书，来帮助他们在大学期间学习有机化学。书店书架上名为“有机化学”的选择通常至少有六本，都超过 1000 页。然而若仔细地研究这些书，您便会对这种多样性感到失望了。因为，几乎没有例外，通常的有机化学课本都配套传统美国大二课程使用，因而对这些课本的设计，有相当明确的要求。这使得这些书的作者很少有机会，用新的思路和观点去审视书中对于化学内容的表达。

我们想要写的这本书，它的结构生长自思路的发展，不被事实的连续陈述所支配。我们相信，能让学生受益最大的书会从引导学生从熟悉的概念，走向不熟悉的概念，不仅鼓励他们知道，而且鼓励他们理解，更鼓励他们理解背后的原因。我们参照了最好的现代大学课程，它们都遵守着这样的模式，同样，从熟悉到不熟悉，理解大于知道，这也是科学本身发展的模式。于是，如果我们能完成这一思路，我们将能把我们讨论的化学内容，与现今存在的最重要的两类化学联系起来——一种被称为生命的化学，另一种是化学家在实验室中解决实际问题时所实践的化学。

我们的目标是找到一种对如今的学生有意义、有吸引力的编书方法。但这就意味着要铲除很多长期存在的教科书传统。弄清楚某种事物发展的方式最好的办法，就是将它拆开（理解每一步），再重新组装好，因此我们将开始使用一些表达化学思想的工具：结构图和弯曲箭头。有机化学的内容非常庞大，对于死记硬背，即使只是一小部分，都会让我们吃不消，但用这些工具，学生们面对不熟悉的化学时，马上就能和他们已知和已经了解的相联系。根据机理对化学进行分类比根据物质种类来分类更有优势，我们会先讨论（根据机理，根据轨道）简单反应（如对 C=O 的加成），然后再讨论复杂的反应（如 S_N1 和 S_N2）。

虽然复杂性总是会随之而来，但我们有意地避开了对我们笼统地掌握反应价值较少的细节，或者在我们的主线逻辑上只变化一小步的变体反应：它们会被归入每一章附带的问题中，可以在互联网上查看。¹ 相似地，我们的目标是避免通过发掘原理与规则（如勒沙特列原理、马氏规则、扎伊采夫规则、最小构象改变原理等）来解释事物，我们要的是更好地理解它们更本质的热力学或机理性概念。

一切科学都以证据为基础，支持有机化学的观点的证据是光谱学。因此，我们让学生先了解了光谱学所告诉我们的事实（Chapter 3 有机结构的测定），然后才去解释它们（Chapter 4 分子结构），最后才用它们来推断机理（Chapter 5 有机反应）。尤其是 NMR，它构成了本书中四章的重要部分，而来自 NMR 的证据支撑着本书中数不胜数次讨论。同样，我们在 Chapter 5 中将要概述的机理原理，也牢牢地建立在 Chapter 4 所讨论的轨道理论的基础上，后者也同样支撑着本书其余部分关于各种反应的讨论。

我们对化学的表达始终是这样的，它首先以事实为基础，事实固然可以得到证明，但用以描述它的观点并不被所有化学家认同。而我们的目标则是避免教条，对事实进行有益的衡量，有时会让读者自己得出结论。事实上，科学（科学思维，科学方法）不仅仅对于科学家重要，对于社会也是重要的。我们的目标是站在科学的立场上写这本书——“我们的一只脚还在已知的边界内，而另一只

¹ 见 www.oxfordtextbooks.co.uk/orc/clayden2e/。

脚已经在边界之外了。”²——我们也鼓励读者这样做。

作者们由衷地感谢对本书的第一版持积极或批判性态度的读者，他们在过去的十年中为我们提供了无数的评论与指正、发自内心的鼓励与严厉的批评。在撰写这一版本时，我们将这些意见都记录了下来，无一忽视。在许多时候，这些贡献都帮我们订正了错误，或者帮我们提高了文本质量。我还要感谢 OUP (牛津大学) 编辑团队的支持与指导，并再次感谢首个提出一本书可以这样讲授有机化学的 Michael Rodgers 的开创性贡献。同时我要感谢在准备此版本的这段时间中，始终给予我们耐心与理解的家人、朋友、研究小组们。

本版本改动

自第一版出版后，十年以来，本书变得更加清晰了，原先方法中的某些内容需要修改，根据这些年研究领域的重点，有些章节也需要增添新的材料，有些章节则需要缩短。刚入门的学生对于第一版中前面几章内容感觉到太详细，难以理解，我们考虑到了这样的问题，尤其对 Chapters 4、8 和 12 的材料做出了价值巨大的改动，并将强调的重点转向解释，而远离只适宜专业书籍的细节。每一章都经过了重写，用以提高清晰度，并广泛地采用新的解释和新的例子。光谱学内容 (3、13、18 和 31) 的样式、位置和内容都经过了修订，用以增强它们与邻近章节中出现的材料的联系。如共轭加成和区域选择性等概念，在上一版中缺乏连贯性，但现在它们有了属于自己的章节 (22 和 24)。上一版中还有用展示相似材料的好几章来说明某一内容的情况，它们都得到了缩减，比如，关于烯醇盐化学的 Chapters 25 和 26 取代了过去的四章，关于环状分子的 Chapters 31 和 32 取代了三章，关于重排和碎片化反应的 Chapter 36 取代了两章，关于生命的有机化学的 Chapter 42 取代了三章 (旧版本可在互联网上查看)。Chapters 25 和 26 不仅取代了三章，而且在内容上有所提升，更加强调材料和烯醇盐化学之间的联系，而 Chapter 27 在主族元素化学的文段内穿插着讨论了双键立体化学控制，Chapters 29 和 30 用以解决芳杂环，而我们加强了这些化合物的特征机理与之前讨论的羰基加成、缩合化学之间的联系。前面关于杂环的讨论也为后面 Chapters 29–36 环状分子和过渡态的主题创造了条件，这也更紧密地贴合本科课程中材料的典型顺序。

一些领域在过去 10 年间取得了相当显著的进展：关于有机金属化学 (40) 和不对称合成 (41) 的章节相应地得到了最广泛的修订，现在将它们连续放置，来突出有机金属催化剂在不对称合成中发挥的越来越重要的作用。贯穿本书，我们一直在用新的证据，尤其是来自于近期文章的关于药物合成的内容，来说明所讨论的反应。

² McEvedy, C. *The Penguin Atlas of Ancient History*, Penguin Books, 1967.

有机化学与本书

您可以从书名中看出，本书是讲解有关有机化学的。但事实上本书将教给您更多：它会告诉您了解和诠释 有机化学的方法。它会告诉您有机化学的事实，也会告诉您我们如何发现这些事实；它会告诉您各种各样的有机反应，也会告诉您如何预测反应的发生；它告诉您分子的结构，也会告诉您如何合成它们。

我们在上一段中使用了“它告诉”，也许我们应该换成“我们告诉”，因为本书中包含的更多的是我们的话语，我们希望您能从中受到启发并产生自己的思想。您应当看出，本书有三位作者，他们有不同的思想，解释问题的角度亦不同。有机化学的内容十分丰富，无法用简单的教条规则所制约。不同的思考方式都是被允许的，我们通常无法具体的说明谁对谁错。在许多情况下，这也许并不是个问题。

我们虽然不时会提到有机化学史，但我们更多的是讨论当下有机化学的进展。虽然缓慢，但有机化学的思想是始终在发展的，就像从最初的小分子到大分子和复杂结构一样。我们只能保证您一件事。我们不会因为想避免尴尬而对您撒谎。我们的目标是诚实，因此我们会在分享喜悦的同时，整理我们对于这些问题的理解与困惑。

章节设定

那么我们如何开始呢？本书将开始于简单分子的结构。您不但会学习分子结构，还会学习解释分子结构的理论。这些理论被用于解释实验，并且用于预测未发生的现象。然后您会学习一些反应，同时学习机理——一种讨论反应过程的动态语言。

本书将开始于介绍部分，即前四章：

1. 什么是有机化学？
2. 有机结构
3. 有机结构的确定
4. 分子结构

Chapter 1 的主题是一个“粗略的指南”——它会介绍有机化学主要的应用领域，也会向您展示有机化学发展的诸多里程碑。在 Chapter 2 中，您会看到我们如何在纸面上表示分子。有机化学本来是三维的，因此您在纸面上不同的表示方式直观地反映了您的思考方式。我们会教您目前最好的分子结构的画法，比那些古老而不准确的画法要好得多。

然后在 Chapter 3 中，在开始了解那些解释分子结构的理论之前，我们会向您介绍一些实验性的技术方法，它们直接地告诉我们分子客观的真实结构。这意味着我们将学习光谱法上辐射与分子之间的相互作用——从 X-射线到无线电波的整个电磁光谱。只有在 Chapter 4 中，我们才会开始学习那些在幕后的，解释原子和它们结合方式的理论。Chapter 3 中光谱分析得到的结论在一百年后仍然是事实，但 Chapter 4 中的解释理论也许会过时。

这三章的内容大致可以总结为三个问题：

- 2.** 有机分子有什么样的结构？
- 3.** 有机分子的结构怎样为人所知？
- 4.** 有机分子为什么会有那样的结构？

在您学习有机反应之前，您必须先掌握这三个问题的答案。这正是接下来要开始的任务。我们将在 Chapter 5 中开始介绍反应机理。任何化学研究的反应都是分子与分子之间的转换。这一动态过程发生的原理被称为反应机理，它可以说是有机化学的语法——一个分子变成另一个分子的方式。然后，我们在 Chapter 6 中准备了一类重要的反应，用于练习反应机理，因此这两章分别为：

- 5.** 有机反应
- 6.** 羰基上的亲核加成

Chapter 6 也同时为您揭示了我们如何对有机化学的内容进行划分：我会使用机理分类而不是使用结构分类；这意味着，本书中的每一节都介绍一类反应而不是一类化合物。剩下的章节中，有绝大部分章节都是从机理角度对某一类反应的介绍。下面节选了部分章的标题：

- 9.** 使用有机金属试剂构建 C–C 键
- 10.** 羰基上的亲核取代
- 11.** 伴随羰基氧失去的羰基亲核取代
- 15.** 饱和碳上的亲核取代
- 17.** 消除反应
- 19.** 烯烃的亲电加成
- 20.** 烯醇和烯醇盐的形成和反应
- 21.** 芳香亲电取代
- 22.** 共轭加成和芳香亲核取代

这些章节穿插着其他关于分子结构、反应性、立体化学、结构确定等等物理方面的内容，这些内容告诉您为什么我们讲述的反应是正确的，并且教您如何聪明地解释反应。

- 7.** 离域与共轭
- 8.** 酸性、碱性和 pK_a
- 12.** 平衡、速率和机理
- 13.** ^1H NMR: 核磁共振氢谱
- 14.** 立体化学
- 16.** 构象分析
- 18.** 光谱分析综述

在 Chapter 22 结束时，您就已经遇到大部分有机化学的重要反应了，然后我们会花费两章来从选择性（selectivity）的角度回顾前面章节学到的一些反应：如何实现您想要的反应，并且避免您不想要的反应的发生。

- 23.** 化学选择性和保护基
- 24.** 区域选择性

现在准备材料已经备齐了，我们会向您展示如何利用学过的反应机理。我们将花费四章用碳化物，以及 Si, S, 和 P 的化学知识找到并解释构建 C–C 和 C=C 键的方法。然后我们会在下一章将它们整合起来，为您提供一个用于合成自己想要的特定分子的工具。

- 25. 烯醇盐的烷基化
- 26. 烯醇盐和羰基化合物的反应：羟醛反应和 Claisen 反应
- 27. 有机化学中的硫、硅和磷
- 28. 逆合成分析

大多数有机化合物都包含环，许多环状结构都涉及这两个特殊层面中的一个：方向性或清晰的构象。这几章将引导您通过含环化合物，获得一种用于解释为什么非环状化合物，通过反应，也可以生成含有特定空间构型的物种的工具。

- 29. 芳杂环 1: 反应
- 30. 芳杂环 2: 合成
- 31. 饱和杂环和立体电子效应
- 32. 环状分子中的立体选择性
- 33. 非对映选择性

我们曾说过截至 Chapter 22，大多数有机分子反应的重要途径都已经被介绍过了——但还不是全部。接下来的一部分，我们将考察一些不太常见，但极为重要的另类机理。这部分内容将以有关如何查明有机分子遵循什么样的机理的内容收尾。

- 34. 周环反应 1: 环加成
- 35. 周环反应 2: σ 迁移和电环化反应
- 36. 参与、重排和碎片化
- 37. 自由基反应
- 38. 卡宾的合成与反应
- 39. 确定反应机理

本书的最后几章将带您进入一些有机化学中最富挑战性的内容，我们呼吁您了解有机化学的一些前沿内容。这几章将告诉您迄今最复杂的有机分子是如何合成的，并且会阐明有机化学构成生命体的方式。

- 40. 金属有机化学
- 41. 不对称合成
- 42. 生命中的有机化学
- 43. 当今的有机化学

“联系”板块

全部的 43 章以线性排列，但化学绝不是一个线性排列的学科！每次介绍一个新话题，然后简单地从头到尾讲述一遍是不可能涵盖整个有机化学的，因为化学是相互交联的思想组成的网络。不幸的是，一本书，自然而然就是一种从头到尾的东西。我们已经尽可能地按照难易程度将这些章节做了排序，但我们还是需要在每章开头包含一个“联系”板块来帮助您找到学习的整体脉络。这个板块会告诉您三件事：

- (a) “基础”栏：您在学习本章前应该熟悉的内容——换句话说，与本章密切相关，因此您应当先学习的内容。
- (b) “目标”栏：您在本章将要学习内容的大纲。
- (c) “展望”栏：后续章节中对本章内容有补充和拓展作用的介绍。

当您开始阅读一个章节时，请确保您已经度过 (a) 中的全部章节了。当您对本书更加熟悉时，(a) 与 (c) 中标出的内容会让您感受到化学是如何与它自己相联系的。

► 这种类型的页边注作为章节的交叉索引，帮助您进一步在其他章找到当前内容的有关信息。您会在 p. 10 看到一个例子。

■ 有时正文中的一些内容需要澄清和补充，这种页边注可以对您理解难点提供一点帮助。它有时也会通过带您回顾其他内容，来阐明此处的内容。您最好在第一次阅读每一章时，同时读这些内容；当您已经熟悉这些知识点时可以跳过它。

文字框和页边注

另一件您应该注意到的事物是文字框和页边注，共四种：

- 这是最重要的一种文字框。任何出现在这种文字框的内容都是要点或总结。您最好在阅读时把它们牢记在脑子里，或者将它们记在笔记上。

像这样的文字框会包含一些附加的例子、有意思的背景信息，和有趣的、但可能不重要的类似材料。您在第一次阅读每一章时，也许想将它们跳过，然后您可以在之后阅读这些内容并且丰富该章的主题。

在线支持

有机结构和有机反应都是在三维世界中的，而本书的呈现是二维的。因此我们开发了一个全面的在线资源作为本书的补充，您可以从三维视角欣赏这些材料。ChemTube3D 包含了对于有机化学中的重要主题的交互式的 3D 动画与结构，并附有说明信息，它们可以帮助您掌握本书提到的概念。在线资源会通过页边注的方式标注在页面上。每个网页都包含对这个反应的介绍信息，和控制显示的方法。3D 的弯曲箭头会揭示反应机理，同时断键、成键、电荷和孤对电子的移动等过程都会通过动画展示。整个过程都可以由操作者控制，并且在任意角度观察。

 这个图标表示当前内容包含可用的在线资源。具体的检索方法在每章开头的紫色底框中可以找到。

ChemTube3D 基于 Jmol 展示动画，用户不仅可以仅通过浏览器浏览，还可以仅通过控制台中的按钮进行交互。这使得理想化的自主学习和开放式研究成为可能。我们建议您在读完本书中的章节后，通过这些互动资源，来巩固您对于化学的理解，同时增进您对于空间排布的理解。

本书的第二版做了很多实质性更改，例如第一版最后四章的内容有删除或压缩。在本书的官网中保存了第一版中的原始材料以便需要 www.oxfordtextbooks.co.uk/orc/clayden2e/:

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • The chemistry of life • Mechanisms in biological chemistry • Natural products • Polymerization | <ul style="list-style-type: none"> (• 生活中的化学 • 生物化学的机理 • 天然产物 • 聚合反应) |
|---|---|

延伸阅读

读完每一章后，您也许想要获得更多有关这些内容的材料。我们在每章末尾准备了一些延伸阅读的建议——包括其他书籍、综述性文献，甚至一些独创的研究论文。本书中几千个例子，但绝大多数时候我们不会引导您去浏览那些原始研究报告——您可以通过一个简单的电子数据库检索到它们。相反，我们更多提供给您的是与章节主题密切相关的，且有意思的一些内容。如果您想找一本化学的百科全书，这本书并不适合您。您可以去购买 *March's Advanced Organic Chemistry* (M. B. Smith and J. March, 6th edn, Wiley, 2007) (译本：March高等有机化学，化学工业出版社，2010)，那里有成千上万的补充资料。

习题

您不可能学到有机化学的全部——那太多了。您虽然可以从本书中举的例子中学到琐碎的知识点，例如某些化合物的命名，但您也许仍然不理解这个学科背后的原则。因此为了理解这些原则，您必须通过实践。这就是为什么我们提供了很多习题，您可以从本书的官网获取。它们会帮您了解自己是不是真正懂得了每章的内容。

如果某一章是谈论一种有机反应的，例如消除反应 (Chapter 19)，那么文章本身会对反应发生的各种方式（“机理”）做出描述，而习题部分则会对每种机理给详尽的例子。Chapter 19 中包含三种机理和 60 个例子。您也许认为这有点多了，但实际上这三种机理的例子都数以百万计，而习题中只是触及了它的表面。这些习题会确保您理解的是正确的，并且它会使您经得起解释现实中的化学内容的严格考验。

通常来说，章末的 10–15 个习题会由浅入深、由易及难。它们可以分为三个部分。第一个部分通常是简短而容易的，其中一些是对文中原有例子的重温；它们会帮助您温习本章的内容，并且检查您是否能在与书中相似的情境下运用那些知识。第二个部分可能包含从本章的不同部分抽取知识点，并组成的具体问题，例如问您为什么两种相似的化合物反应性却完全不同。最后一个部分包括一些有挑战性的内容，可能会拓展到您不熟悉的分子，在本书的后半部分还会涉及多章知识点的综合性考察。

章末习题带领您找到自己的路线，但并不意味着本章内容理解之旅的终点。本书也许作为您的大学课本，那么您应该继续探索和练习考试中的题。您的导师会在您成长的不同阶段给予您合适的建议。



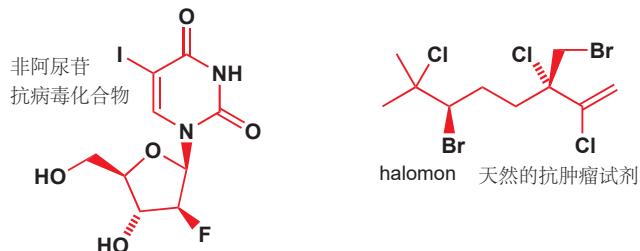
想要获取习题，您只需要访问 www.oxfordtextbooks.co.uk/orc/clayden2e。它们都是免费的，您唯一需要的是在本书最前面提供的用户名和密码。

习题解析

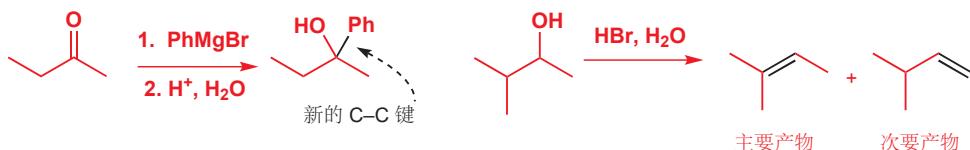
如果做完后不能及时订正，那么习题对于您的意义就很微小了。为了最大程度受益，您应该首先在完成一章的学习后独立完成部分或全部的习题。然后您可以在《习题解析 (Solutions manual)》(需要单独购买) 中找到我们对问题的讨论。对待一个题目，我们首先会对其进行说明和解释。然后，如果问题很简单，就会直接给出答案；如果问题相对复杂，那么我们会给出多个可能的答案，并且给出对于每个答案价值的评判。最后，我们可能会给出习题出处，您可以将其作为参考。

颜色

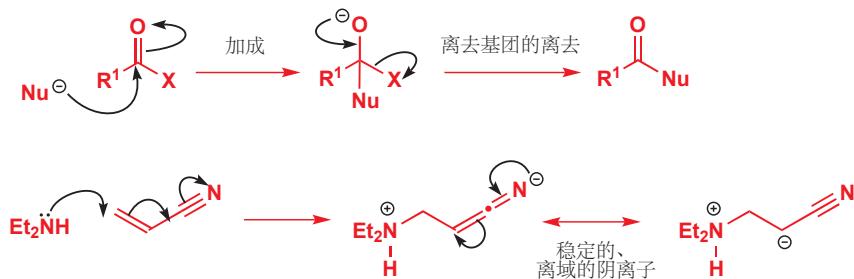
如果您粗略翻看过这本书，您会注意到一些不寻常的现象：几乎所有的化学结构都用红色画出。这是有意而为之的：红色强调了结构在有机化学中，比文字更重要。当我们讨论有机化学中的一些杂原子（除C、H外的原子）时，在结构中使用了其他颜色，下面是 p. 12 的一个例子。



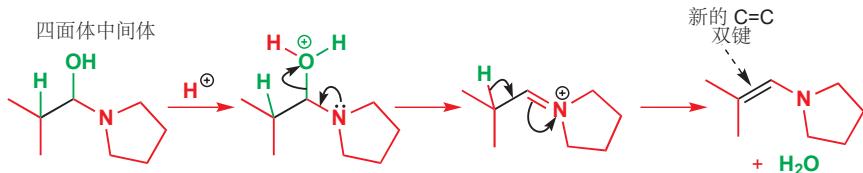
为什么我们要用黑色画这些原子？因为我们想让它们在分子中的其他部分中突出。一般来说，您会看到黑色被用于标记分子中重要的细节——也许是参与反应的基团，或者在反应结束后发生改变的片段。下面是 Chapters 9 和 17 中的例子。



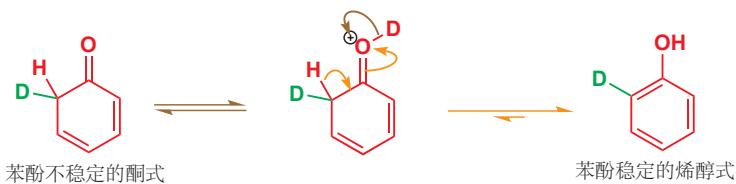
我们也经常使用黑色去强调“弯曲箭头”，弯曲箭头是一种展示电子流向的方法，您会在 Chapter 5 中具体地学到。下面是 Chapters 11 和 22 中的例子：注意到黑色也被用作凸显“+”和“-”电荷。



偶尔，我们也会使用绿色、橘色、棕色等其他颜色去突出次要的重点。下面的例子来自 Chapter 19 中的一个反应：我们想展示水分子 (H_2O) 的形成。绿色代表了组成水分子的原子原始的位置。注意黑色的弯曲箭头，和用黑色凸显的新化学键的形成。



当事情变得复杂时，其他颜色也会出现——在下面这个来自 Chapter 21 的例子中，我们想展示这个反应两种可能的结果：棕色和黄色箭头表示了两种可能的电子流向，绿色标注出了两种情况都会保留的氮原子。



在 Chapter 14 中，颜色帮助我们看到携带四个不同基团的碳原子和携带三个不同基团的碳原子的区别。我们要告诉您的是：如果您看到有区别于红色的不同颜色出现，请特别注意——这种颜色出现是有它的原因的。



译者的话

非常感谢您阅读由我翻译的这本书，在阅读一本书前浏览各种前言是非常好的习惯。在这里，我也希望通过简洁的文字，帮您考虑阅读本书，尤其是本译本的好处，以及本书的阅读方法。

福井谦一在他的一本书里总结，化学是一门“经验类推”的学说，其实自然科学以及人文科学固然都是如此，只是化学作为“中心科学”更加鲜明地突出了这一特点，而“有机化学”则作为“有机理的化学”更甚。在国内上过初高中课程的我们，对“经验”应该都有独特的见解，而本书则将“类推”的这一部分呈现给了您。本书作为有机化学基础书籍最大的优势，就在于它将“类推”贯彻始终，虽然每一章只有短短的二十页和不多的反应例子，但却能为我们建立对于每个模块清晰而完整的思路，在第四段中我将就此分析本书的阅读方法。我们可爱的作者简直太爱“类推”了，如果您阅读了第二版序言，您会发现作者将自己的书与其他有机化学课本划分出了截然的界限。不过我希望您在注重“类推”的同时不要放弃“经验”，国内从物质分类角度出发的有机课本也十分优秀，如北大出版社《基础有机化学》，它们都在本书之后等着您。

再说本译本，这是我在读本书的过程中翻译的，因此您能相信，我始终是站在与您同一个视角审视这本书。当然我也体验到了作者写书的角度，完整地传授一遍有机化学，尤其是完整地写这样一本开创性的书，远比自己学会有机化学要难得多，在此角度上，我发现了本书中有许多十分巧妙的情节与引出要点的思路。若要大学老师来翻译，不免会掺入自己的东西；而我本身没学过有机化学，自己就不得不完全跟着本书作者的思路，因此这也便于我将作者的思路完整而纯粹地呈现给您。另外，本译本通过调节间距等参数做到了中文和原英文排版的最大适应，没有变动原书中页码与内容的对应，这一方面便于您对照未经翻译的《习题解析》上的页码找到相应的文段，另一方面也便于您利用本书的在线互动资源。

从本书的写作来由上分析，不难得出适合于这本书的阅读方法。本书旨在培养科学思维，需要同学们随着作者的思路一步步跟进，因此学习本书的要点在于读。毫不夸张地说，本书的多数篇幅都分给了聊大天，而要点确实很少。经典的课本的写作思路是将要点尽可能多而全面呈现出来，但不要求详细，其中的过程需要老师在课堂上补充，即和本书恰恰相反。本书的这种特定一来是一种优势，保证同学们只要安排足够的时间，只要认真踏实，都能跟上思路并理解内容，二来也是我反对将本书作为教科书的理由，三来更是我参照国内学习有机化学的氛围而翻译本书的原因。

最后，再次感谢您支持本书，支持本译本，希望有更多的同学能够通过此书迈进有机化学的殿堂，体会科学思维，享受科学之美。

如果您有修改意见，可以在任何时间联系邮箱¹，或在 Github 上提交 issue²，我会定期修订错误，最新版本可于下载站³查看。截至2.0版更新前，已有4873人通过蓝奏云链接下载了电子版，已有453人通过团购链接取得了纸质版，非常高兴能将这本书分享给如此多的读者。最初译本中的诸多错误经过读者的反馈几乎已经修改，以下列出感谢名单（网名）：Hexauranate, gisonzhou, 杜弘昊, 黑寂之光, YuanJin, &sio2hf, melody, maggie3O61, hzy, xuke, xushfxc。

© Jonathan Clayden, Nick Greeves, and Stuart Warren 2012. The translated version is only for learning and will be deleted at any time upon request by original authors.

delay

¹ 错别字等简单错误请联系 claydenchinese@gmail.com，意见交流和讨论请联系 lawaxilawaxi@gmail.com（欢迎咨询任何问题，我会且愿意的话就会回复，但不一定及时。）

² https://github.com/Lawaxi/clayden_update/issues

³ <http://clayden.lawaxi.net> (想给大家看的资讯都在此网站上；自 2.9 开始，修订记录会放在网站上供查阅，也包括已经发现但还没在最新版本中修订的错误，见“未公布”。)

1

什么是有机化学?

有机化学与您

您已经是一个炉火纯青的有机化学家了。当您读这些文字时，您的眼睛正在使用有机化合物(视觉色素)将可见光转化为神经冲动。当您拿起这本书时，糖发生的化学反应提供肌肉所需的能量。如您所理解，您脑细胞之间的缝隙正在被简单的有机分子(神经递质胺)所弥合，这样神经冲动就可以在您的大脑中传递。而您在做这些事情的时候，并不需要有意识地思考。在您还没有理解这些过程如何发生时，您就可以让它们在您大脑和身体中运作。您并不孤单。无论多么聪明的有机化学家，都无法完全了解它们的运作情况。

即便如此，我们也希望能在本书中向您展示自十九世纪早期，科学产生以来，我们在理解有机化学方面取得的巨大进步。有机化学起源于为了理解生命而产生的许许多多次尝试。如今它正在为许多现代工业提供理论保障，为数以百万计的人提供食物、衣服和医疗，其中很多人甚至没有意识到化学在他们生活中扮演的角色。化学家与物理学家、数学家合作，以了解分子的行为；与生物学家合作，以了解分子在生命过程中如何相互作用。这些想法可以作为我们在二十一世纪，对分子世界进行革命性研究的启示，它们远远没有完成，而是任重而道远。我们注重的不是给您一个骨架一样的死科学，而是让您了解一个在冲突中具有活力的科学。

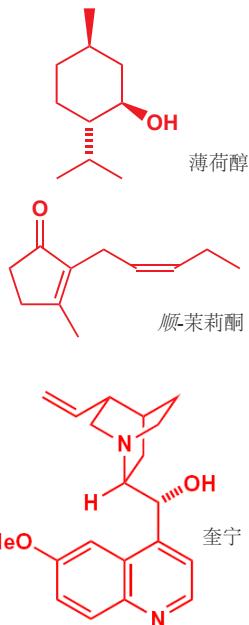
和所有科学一样，化学在我们理解宇宙的方法中占有独特的地位。它是分子的科学。有机化学则更加丰富，它会自己成长，并且创造更多的知识。当然，我们需要研究自然分子，因为它们本身很有趣，而且它们在我们的生活中发挥着重要的功能。另外，有机化学也通过制造新的分子来研究生命，这些分子提供生物中原本存在的分子们中无法获得的信息。

人工合成的分子为我们提供了新的材料，比如塑料用来制造东西，合成染料用来为我们的衣服着色，我们还可以喷新的香水，用新的药物来治疗疾病。有些人认为生产是不自然的，他们的产品是危险或不健康的。但是这些新分子是人类用天然的大脑，由地球上天然的分子合成的。鸟筑巢，人盖房子，哪个是不自然的？区分自然与否，对于有机化学家们来说是没有意义的。有毒的化合物和有营养的化合物，有稳定的化合物和活泼的化合物——但是只有一种化学：它在我们的大脑和身体内部，也在我们的烧瓶和仪器里，产生于我们头脑中的思想和我们手中的技术。我们不会以任何方式把自己定义为道德法官。我们认为，尽可能努力地了解我们的世界，并创造性地利用它们才是正确的。这是我们想与大家分享的。



■ 在本章的阐述中，我们会配上相应有机化合物的结构图。如果您不能理解它们的含义，请阅读我们在文字中提供的解释。

■ 在本书的结尾 (Chapter 42) 您会读到那些用于维持生命的，令人惊奇的有机化学知识——来自化学家与生物学家的合作。



Perkin 当时正在和德国的大化学家 Hofmann 在伦敦学习。Perkin 尝试用这种方法制备奎宁是相当困难的，因为当时人们并不清楚奎宁的结构。

有机化合物

有机化学最早指的是研究生命的化学，当时被认为是不同于实验室的化学的。然后来它演变成了研究碳化合物的化学，尤其是在煤中找到的那些碳化合物。但现在其实两者都是。有机化学研究碳和其他元素形成的化合物，那些可以在生命体中，有关生命的产品中，和一切能找到碳的地方找到的化合物。

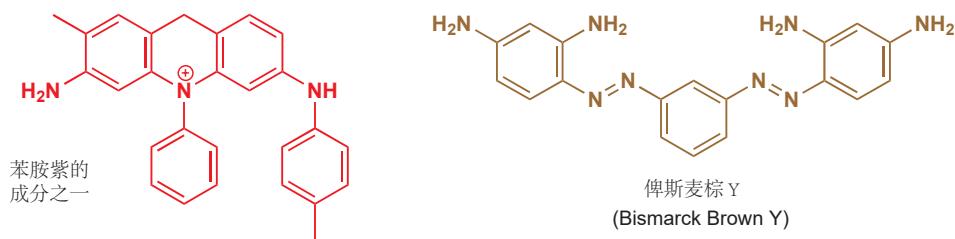
最丰富的有机物存在于生命中，包括那些存在于活着的生物中的，和数百万年前死亡的生物经变化得到的。早些时候，人们从自然界中获取有机物，例如通过蒸馏植物获得精油，通过酸萃取获得生物碱。从绿薄荷 (spearmint) 中可以提取薄荷醇 (menthol)，一种用于调味的化合物；蒸馏茉莉花 (jasmine flowers) 可以得到顺 - 茉莉酮 (*cis*-jasmone)，一种香水的成分。

天然产品被用于治疗疾病也有很长的历史了，在十六世纪，著名的药物奎宁 (quinine)，就是从南美辛纳树皮中提取的，可以用于治疗发烧，特别是疟疾。发现它的那位耶稣会士 Jesuits (这种方案也被称为“耶稣会士的树皮 Jesuit's bark”) 显然并不知道奎宁的结构，但是我们现在知道了。更重要的是，奎宁的结构启发了现代药物分子的设计，我们有了比奎宁更有效的治疗疟疾的分子。

十九世纪化学家的主要化学品储备来源是煤。煤蒸馏出的气体用于照明和加热（主要是氢气和一氧化碳），棕色的煤焦油中也包含丰富的芳香化合物，例如苯，吡啶，苯酚，苯胺，噻吩。



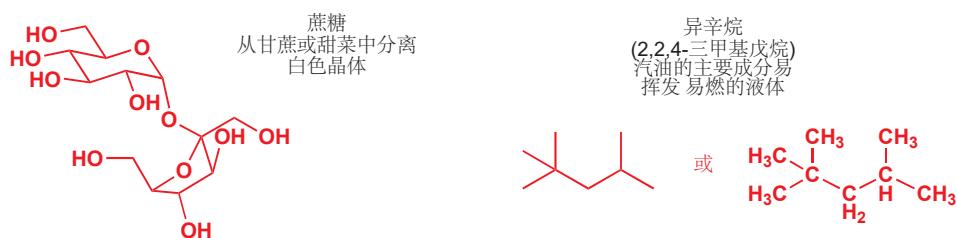
十九世纪，苯酚被 Lister 用作外科消毒剂，苯胺被作为染料工业 (dyestuffs industry) 的基础这是人们在生活中利用自己合成的有机物替代天然产物的开始。在 1856 年，一位 18 岁的英国化学家 William Perkin 正想通过苯胺合成奎宁时，意外地产出了一种紫红色残留物，即苯胺紫 (mauveine)，这种紫红色残留物彻底革新了衣物的颜色，并且催生了染料工业。与之相关的另一种染料，俾斯麦棕 (Bismarck Brown)，至今仍在使用：很多早期的染料工作都发生在德国。



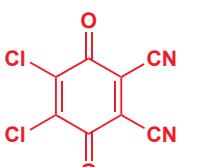
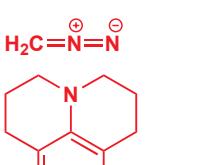
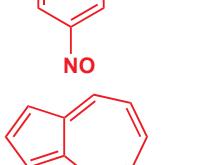
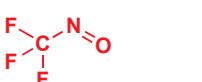
在二十世纪，石油取代煤成为人们大量获得有机化合物的又一新来源，因此简单的烃类例如甲烷 (CH₄，“天然气”)，丙烷和丁烷 (CH₃CH₂CH₃ 和 CH₃CH₂CH₂CH₃，“calor 气”或 LPG) 成为了新的燃料。与此同时，化学家开始从其他的资源中寻找有机分子，例如真菌、珊瑚、细菌。另外，两种化学工业开始并行发展——大宗化学和精细化学。油漆和塑料等作为大宗化学品通常是多吨量

生产的简单分子，而药物、香水和调味料等精细化学品则制造量较小，但种类丰富。

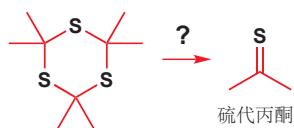
在已经制得的 1600 万种化合物之间，就有各种各样的分子展现出令人惊奇的各种各样的性质。它们长什么样子？也许是晶状，油，蜡，塑料，橡皮，流动的或者挥发性的液体，或者是气体。我们熟悉的分子比如糖，一种廉价的、从植物中分离得到的白色固体。以及石油和汽油，汽油是一种无色、易挥发、易燃的碳氢化合物。异辛烷 (Isooctane) 是典型例子，汽油的“辛烷值(octane rating)”得名于它（注：一种汽油的爆震/抗爆程度与一定比例的异辛烷与正庚烷混合液相当，则称其辛烷值为比较的混合液的异辛烷体积分数，中国汽油标号即使用辛烷值）。



有机化合物并不缺乏颜色。事实上我们可以轻松地用有机化合物填满整张光谱，更不用说棕色和黑色了。在下表中，我尽量避免了染料，并举出了结构尽可能多样的化合物。

颜色	描述	化合物	结构
红色	暗红色六角片状	3-甲氧基苯并环庚三烯-2-酮	
橙色	琥珀色针状	二氯二氰基苯醌 (DDQ)	
黄色	有毒的黄色爆炸性气体	重氮甲烷	
绿色	绿色三角柱状 有钢蓝色光泽	9-亚硝基久洛尼定 (julolidine)	
蓝色	深蓝色固体 有胡椒味	薁 (azulene)	
紫色	深蓝色气体 冷凝时为紫色固体	三氟亚硝基甲烷	

臭鼬雾中包含：



颜色不是我们识别化合物的唯一依据。很多时候，化合物的气味让我们知道它们在附近。有些有机化合物有极难闻的恶臭气味，例如臭名昭著的臭鼬雾就是两种硫醇的混合物，硫醇是含有 SH 基团(巯基)的一类化合物。

有史以来最糟糕的气味当属 1889 年导致德国弗莱堡市疏散的气味。三硫丙酮 (trithioacetone) 分解产生了硫代丙酮 (thioacetone)，“令人反感的气味”迅速在小镇的一大片地区蔓延，居民开始有昏厥、呕吐感，在恐慌中疏散过后，实验室工作也停止了。

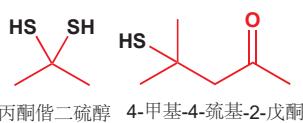
1967 年，牛津南部一个埃索研究站的几名研究人员重复了三硫丙酮分解的愚蠢实验。他们这样讲述了这个故事：“最近我们发现自己身上的气味问题超出了我们最坏的预期。在早期的实验中，一个瓶塞从装有残留物的瓶子上蹦了出来，尽管立即更换了瓶塞，但却登时引起了至少二百码外的楼内工作的同事的恶心和不适。我们的两位化学家只是研究了微量三硫丙酮的分解反应，他们却发现自己已经成了一家餐馆的敌对目标，并遭受了被女服务员喷洒除臭剂的羞辱。那种气味几乎无视稀释带来的影响，然而实验室里的学员却说自己并没有感觉到无法忍受，因为实验一直在封闭环境中完成，他们不认为自己应当负责任。为了说服他们，我们一同在实验室观察了这样的实验，相隔四分之一英里，在一端滴下一滴丙酮偕二硫醇 (acetone gem-dithiol) 或者结晶完三硫丙酮的母液后，实验结果表明另一端通风橱的下风方向在几秒内就检测到了气味。”

两位正在争夺这种可怕气味的候选人是一—丙酮偕二硫醇 propane dithiol (上文称作丙酮偕二硫醇) 与 4-甲基-4-巯基-2-戊酮。别的物质不大可能有足够的勇气去争夺这一称号。

难闻的气味也有它们的用途。管道输送到家中的天然气中含有很少的人为添加的含硫化合物，如叔丁基硫醇 ($\text{CH}_3)_3\text{CSH}$ 。这里的很少是非常非常少——人类可以辨别出天然气中 50,000,000,000 分之一的含硫化合物。

化合物中一些也有令人愉快的味道。为了挽回含硫化合物的尊严，我们必须提到黑松露中气味的来源，让猪可以透过一米厚的土壤闻到的香味，十分令人愉快，闻到这种松露的成本价要高过相同重量的黄金。大马酮是玫瑰花气味的来源。如果您闻到一滴纯品的大马酮 (damascenone)，您也许会失望，因为它的味道像是松节油或者樟脑；但第二天醒来后，您会发现所有您的衣服都出现了玫瑰的清香。很多气味需要稀释后才能得到。

人类不是唯一有嗅觉的生物。我们可以用许多的感官寻找对象，而在一个拥挤的世界里，昆虫只能通过气味辨别自己的异性同类。大多数昆虫会生产具有挥发性的香味化合物，可以被它们潜在的配偶在极微量的情况下拾取。从 65,000 只雌性烟草甲虫中，我们只能分离出 1.5 mg 的 serricornin，烟草甲虫的性诱引素，平均到每只甲虫身上的则更少。尽管如此，这仍然不妨碍它们靠着这一点点的气味聚集在一起，尝试交配。雌性日本金龟子的性诱引素已经被化学家成功合成，仅仅 5 μg (是微克，看清楚！) 都要比四个处女雌虫吸引雄性更加有效果。



世界最臭气味的两位候选人
(没有人想去知道到底谁会赢)



叔丁基硫醇



大马酮——玫瑰花气味的来源



serricornin
Lasioderma serricorne



japonilure
Popilia japonica

舞毒蛾的性诱引素，*disparlure*，可以从这些飞蛾中分离并识别出几 μg ：雄性舞毒蛾在田野诱因雌性时只需要使用 $2 \times 10^{-12} \text{ g}$ 。上文介绍的三种信息素都可以被用作捕捉这些害虫的诱饵。

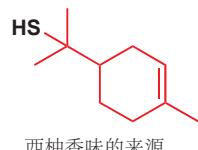


不要以为雌性总是做所有的工作；对于油橄榄实蝇，雌性与雄性都会产生性诱引素并吸引异性。值得注意的是，这种构造的一种镜像吸引雄性，而另一种镜像吸引雌性！对于雄象，它们能产生名为 frontalin 的一对镜像（一对对映体），而雌象则可以从每个异构体的数量上判断雄象的年龄，和它们作为潜在伴侣的吸引力。



对于味道呢？拿一个西柚。西柚主要的味道来自于另一种含硫化合物，人类可以从每十亿份中分辨出 2×10^{-5} 份。这是一个几乎无法相信的微量，相当于每吨中的 10^{-4} mg 或者滴在一面相当大的湖中的一滴。究竟为什么进化让我们对西柚的味道如此敏感，这个问题留给您来想象。

有关刻意制造讨厌味道的例子，我们应该提一下“苦味剂 (bittering agents)”，它们被加进厕所清洁剂这样家庭常用的危险物质中，阻止孩子们误食。请注意，这种复合物实际上是一种盐——季铵阳离子和羧酸根阴离子组成——这使得它溶于水。



西柚香味的来源



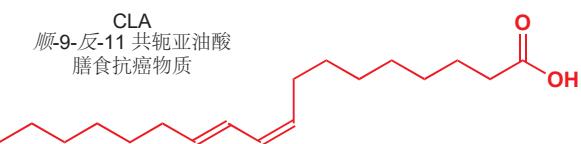
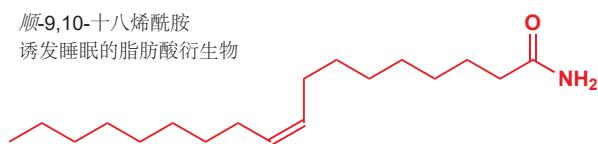
“苯甲地那铵 (denatonium benzoate)”，苦精 (Bitrex)
苯甲酸 苯基二乙基[(2,6-二甲苯基氨基甲酰基)甲基]铵



其他有机化合物对人体也有各不相同的影响。多种多样的“毒品”例如酒精、可卡因 (cocaine) 会给人类以短暂的愉悦。它们的危险各不相同。过量的酒精会让您感受到很大的痛苦，而任何剂量的可卡因都会让您沦为它一辈子的奴隶。



我们不要忘了其他生物。猫似乎可以在任何时间，任何地点轻易地睡着。从猫的脑脊液中可以分离出下面这个令人惊讶的简单化合物，它似乎是猫睡眠控制机制的一部分。它可以让猫立即入睡，同样可以让老鼠和人类立即入睡。



这个化合物(图在上一页)和disparlure(上文)都是脂肪酸衍生物。脂肪酸在饮食上受到广泛关注，新闻上经常提起好的、坏的，饱和的、不饱和的，单不饱和的、多不饱和的脂肪酸：众多膳食分子中的一员，CLA(conjugated linoleic acid共轭亚油酸)，估计有可以证实的抗癌功效；它在乳制品中有所存在，您也许知道，它在袋鼠肉中也很丰富地存在。

白藜芦醇是另一种具有良好功效的膳食化合物。它可能是红酒预防心脏病功效的主要帮手。它是有机物中很特别的一类，有两个苯环相连。

第三个可食用的分子，说说维生素 C 怎么样？它是您饮食中一个非常重要的基本要素——这就是为什么它被算作维生素——它也存在于其他灵长类生物，例如豚鼠，果蝙蝠的饮食中(其他一些哺乳动物拥自己制造它的生化机制).在过去几个世纪的长途航海时，很多水手遭遇了软组织的退化，这种疾病是由于缺乏维生素 C 造成的。它也是一个通用的抗氧化剂，可以用于清理那些可能破坏 DNA 的自由基。有些人还认为，额外的摄入还可以用于防止普通感冒。



有机化学与化工

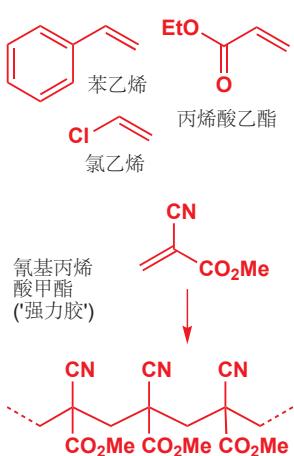
维生素 C 由瑞士罗氏基团大规模生产。在全世界各地，都有专门的化工企业，每年生产从几千克到数千吨不等的有机分子产品。这对学习有机化学的学生是一个好消息：了解分子的行为和合成方法是社会广泛需求的能力。它有很好的国际就业市场。

石油化工行业消耗大量的原油：世界上最大的炼油厂，位于印度的贾姆纳加尔，每年加工 2 亿升原油。其中令人惊讶的一大部分仍然被用作燃料，但也有一些经过精炼或者转化为有机产品，进而被用作其他化工产业。

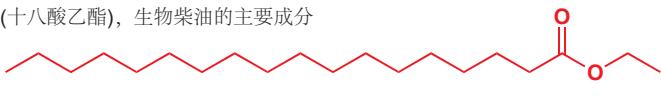
一些简单的化合物既可以通过石油，又可以通植物获取。乙醇通常被用作制备其他化合物的起始原料，或者被用作燃料；主要通过石油中获得的乙烯催化加水得到，在巴西，人们也常常用甘蔗发酵的方法获得乙醇。植物是十分强大的有机化工厂(甘蔗发酵是其中最有效的)。植物在光合作用时可以直接获取大气中的二氧化碳，并通过太阳能转化成含有低价碳的有机分子，燃烧后可以提供能量。例如从植物油中提取的脂肪酸被称为生物柴油。



生产聚合物的单体



硬脂酸乙酯(十八酸乙酯),生物柴油的主要成分



石油化工产品在生产塑料和其他高分子上发挥着重要的用途，石油化工产出聚合所需要的单体，例如苯乙烯，丙烯酸酯，氯乙烯。一切塑料产品，包括塑料家具等，还有纺织使用的化纤(每年超过 2500 吨产量)，汽车轮胎，填充包装的泡沫等等，都是庞大的高分子化工的产品。全球每年生产 1 亿吨聚合物，只算 PVC 的制造每年就超过 2000 万吨，需要雇佣 50,000 人。

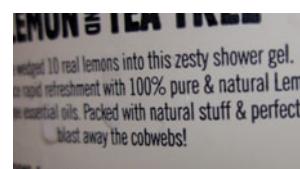
聚合形成高分子，也是生产粘合剂的一种好方案。使用强力胶，你几乎可以将任何两样东西黏在一起，它就是氨基丙烯酸甲酯的聚合物。

洗碗时用到的洗洁精化学工业的另一个分支——像联合利华和宝洁公司，他们生产洗洁精，清洁剂，漂白剂和擦光剂，还生产肥皂，凝胶，化妆品，剃须泡沫等。这些产品闻起来像柠檬，或者薰衣草、檀香，但实际上它们大多来自于石油工业。

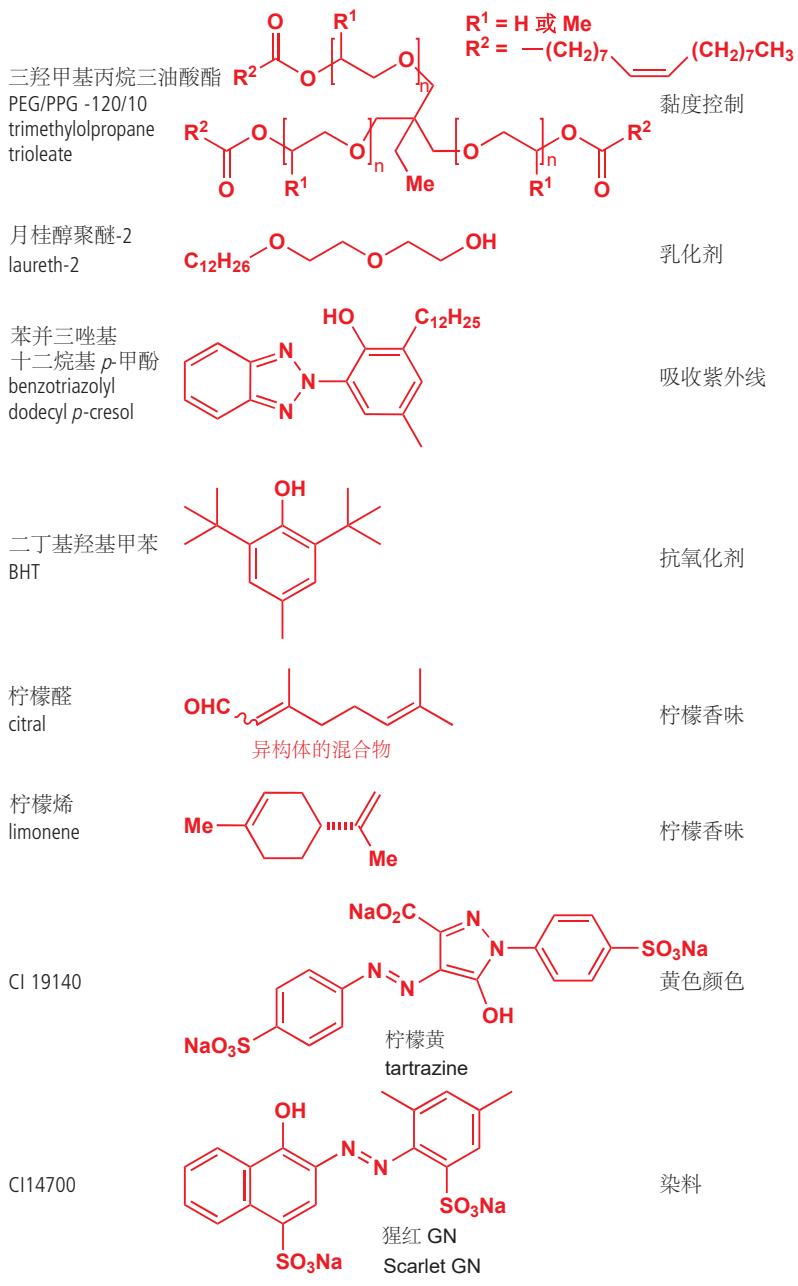
这类产品往往会对来源于石油这件事保持低调，并且宣传它们的清新，自然。除了时尚，它们还

包含什么呢。看看这个例子——一份知名品牌沐浴露的成分清单，它的介绍上写着“含天然物质”（包括十个“真正的”柠檬）并且包含“100% 纯天然柠檬与茶树精油”。

在我们看来，这样的介绍并不合情合理。我们希望这本书也会帮您真正了解这些事物的意义（和他们的无稽之谈）。



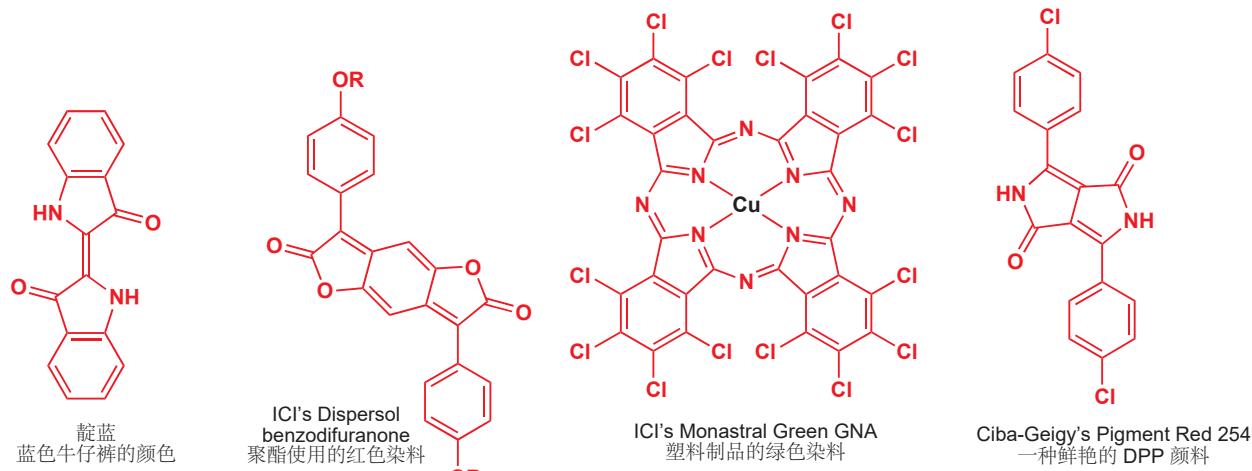
成分	化学组成	作用
aqua	H_2O 水	溶剂
月桂醇聚醚 硫酸酯钠 sodium laureth sulfate	$\text{C}_{12}\text{H}_{25}(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OSO}_3\text{Na})_n$ 通常 $n = 3$	洗涤剂
椰子酰二乙醇胺 cocamide DEA	$\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$	发泡剂
香橼果皮油 <i>Citrus medica limonum</i> peel oil	主要为 	吸引顾客的香味
茶树精油 <i>Melaleuca alternifolia</i> leaf oil	主要为 	吸引顾客的香味; 可能还可以防腐
甘油 glycerin	$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH(OH)}-\text{CH}_2-\text{OH}$ 丙三醇	潜溶剂; 保湿; 确保光滑和弹性
椰油酰胺丙基甜菜碱 cocamidopropyl betaine	$\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{Me})_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{O}^-$	洗涤剂 有抗静电作用
氯化钠 sodium chloride	NaCl	控制含 Na^+ 洗涤剂的溶解性
乳酸 lactic acid	$\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CO}_2\text{H}$	酸化
苯乙烯/丙烯酸(酯) 共聚物 styrene acrylates copolymer	$\left[\begin{array}{c} \text{Ph} \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}(\text{R})-\text{CO}_2\text{R} \end{array} \right]_{\text{n}} \left[\begin{array}{c} \text{CO}_2\text{R} \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}(\text{R})-\text{CO}_2\text{R} \end{array} \right]_{\text{m}}$ $\text{R} = \text{Me}$ 或 H	成膜剂
谷氨酸二乙酸四钠 tetrasodium glutamate diacetate	$\text{NaO}_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CO}_2\text{Na})-\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Na})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CO}_2\text{Na})-\text{CO}_2\text{Na}$	螯合剂, 防止一些离子 在硬水中沉淀
苯甲酸钠 sodium benzoate	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2\text{Na}$	防腐剂



选择特定的洗涤剂、表面活性剂、酸、粘度控制剂等并混合在一起，以产生光滑的凝胶。产物应当摸起来、闻起来、看起来都具有吸引力，并可以成为一个有效的洗发水（一些化合物由于其保湿和抗静电作用也被添加）。黄色和柠檬香味让它看上去新鲜、干净。也有几种通过天然化合物添加的成分，它们不是异构体或聚合物的混合物；最不纯净的是被称作“纯天然”精油的混合烃类。它们真的来自自然吗？确实如此，一切来自自然资源，主要是数百万年前植被碳化形成的产物。

产品着色是一类庞大的业务，染色布料、染色塑料、纸张、墙漆等等都需要鲜艳的色彩。在这一领域有成就的 Akzo Nobel 等公司，在 2010 年销售额达到 146 亿欧元。最常用的染料之一，靛蓝 (indigo)，在古代使用从植物中萃取的方法，现在则使用石化原料合成。它是蓝色牛仔裤的颜色。

更现代的染料可以以下几个作为代表：使用 ICI 合成的 benzodifuranones，被用作合成布料如聚酯的着色剂（红色），酞菁-金属配合物（通常是蓝色或绿色），“高性能的”红色颜料 DPP（1,4-diketopyrrolo[3,4-c]pyrroles）系列是由 Ciba-Geigy 开发的。

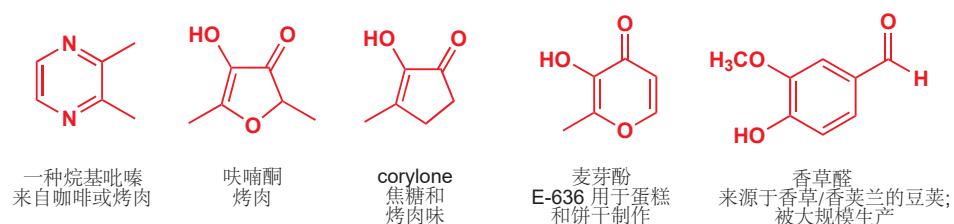


上面所示的沐浴露由植物提取物和纯化合物（事实上是其两种异构体的混合物）柠檬烯混合而成。大型香水和调味剂公司（例如芬美意公司，美国国际香料香精公司，和奇华顿公司）都同时使用天然产物和合成产物——天然产物指的是从植物，如树叶、种子、花朵中提取得到的化合物。合成产物是纯净物，有时是最初来源于植物的，有时是新设计的分子。这二者混合在一起得到了最终的气味。香水通常由 5–10% 的香料分子与乙醇/水（大约 90:10）混合形成。相比于香水溶质，香水工业更需要的是乙醇。事实上，重要的香料，例如茉莉花香香料的年产量 >10,000 吨。对于纯溶质，例如顺-茉莉酮（p. 2），茉莉花的主要成分，每克可能价值数百英镑、美元或欧元。

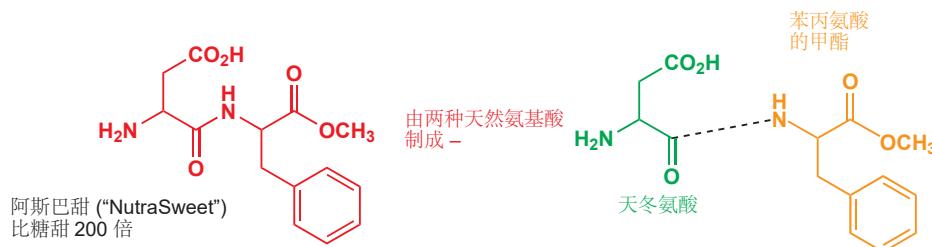
香水的世界

香水化学家用令人惊奇的语言描述他所取得的成就：“帕高出色男香 (Paco Rabanne pour homme) 的发明是为了还原在夏天的普罗旺斯山丘，露天散步的效果：草药、迷迭香和百里香的味道，凉爽的海风与温暖的阿尔卑斯山的空气混合形成的生机感和清新感。为了得到这种效果，调香师将草本植物油、木本物质与合成香料二甲基庚醇混合，它敏锐而无法描述的清新与露天的空气和新洗的亚麻布类似。”

化学家生产的合成香料还包括“熏培根”甚至“巧克力”。肉类香味来自杂环化合物，例如烷基吡嗪（存在于咖啡和烤肉中）和呋喃酮，最初来源于菠萝。corylone 和麦芽酚等化合物提供焦糖和肉类香味。这些化合物和其他一些合成化合物的混合可以调出烤制食物的味道，从新鲜面包到咖啡，再到烧烤的味道。一些香精化合物可以既作为香水，又作为合成其他化合物的前体。香草醛是香草味道的主要来源，但它也因为其他用途被大规模生产。

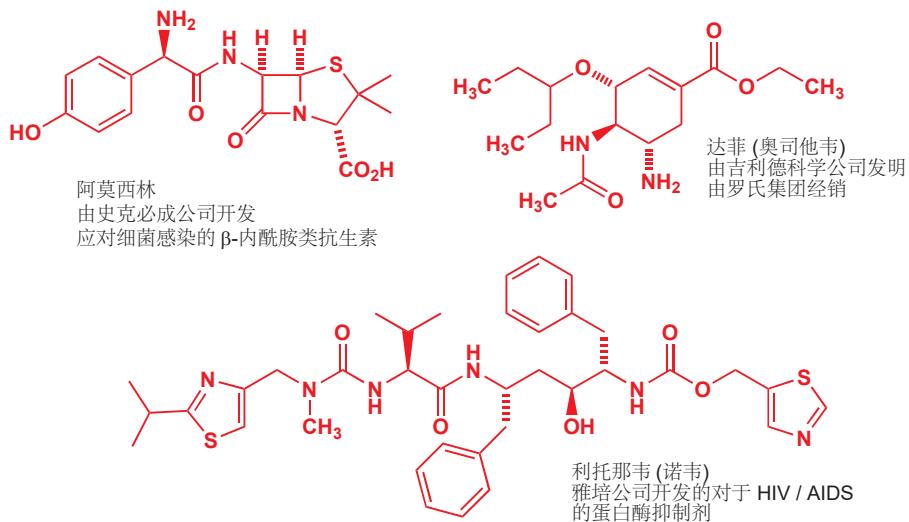


食物化学除去香水外，仍有许多其他内容。糖等甜味剂从植物中的直接分离占据其生产的很大部分。您在 p. 3 看到了蔗糖，但糖精（于 1879 年发现！）和阿斯巴甜（1965）也同样占据了相当大的部分。阿斯巴甜是存在于一切生命体中的两种天然氨基酸的组合，NutraSweet 公司每年生产超过 10,000 吨。

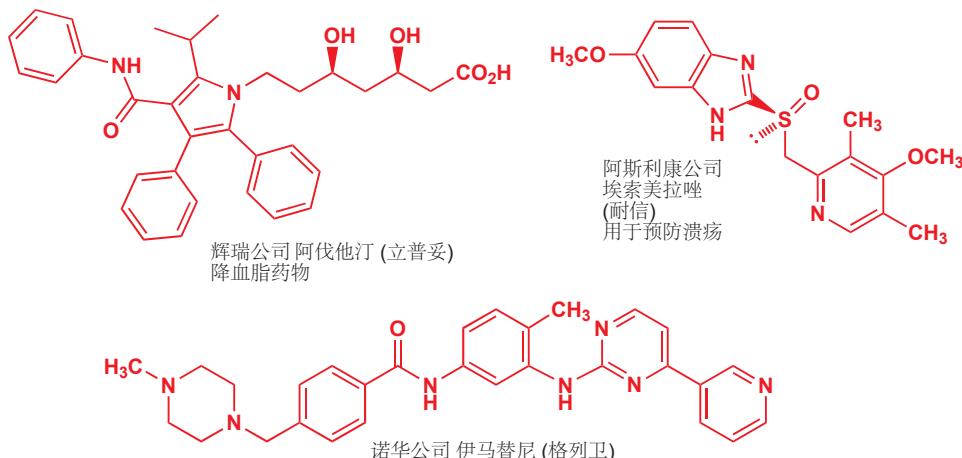


► 有关达菲的故事，以及在确保它们源源不断的供应上，化学家聪明才智的体现，在本书的末尾 Chapter 43 有所介绍。

现代生活最伟大的革命之一是期望能够通过专门设计的治疗手段，使人类在疾病中存活。在发达国家世界中，人可以活到老年，因为那些会导致他死亡的感染都可以被治疗，或者干脆根本无法近身。抗生素作为我们对细菌的防御，作用在于防止细菌增殖。其中最成功的是阿莫西林，由是史克必成公司开发的。这个分子的核心是四元环，即 β -内酰胺环，它瞄准了致病细菌。药物化学家也同时在病毒的威胁中保护着我们，病毒是依赖人体自身的生物化学环节实现复制的。达菲是抵御流感时重要的防线，而利托那韦是组织抑制 HIV 复制和减缓或预防 AIDS 的最先进手段。

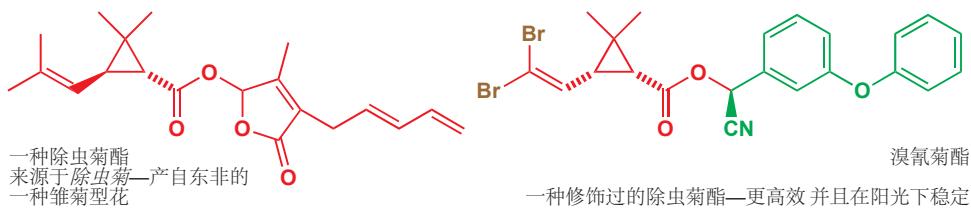


目前最畅销的药物很多是为了治疗人体自身的缺陷而设计的。立普妥和耐信两种药的销售额都在 2009 年达到了最大值的五十亿美元，这一数据说明了开发安全而有效的新疗法，拥有巨大的财富规模。立普妥是他汀类药物的一种，他汀类药物被广泛用于控制老年人的胆固醇水平。耐信是一种质子泵抑制剂，它能减轻消化道溃疡和十二指肠溃疡。格列卫（诺华公司开发并于 2001 年推出）的销售额远小于以上两种，但它是那些患有致命癌症，例如白血病的患者的救命稻草。

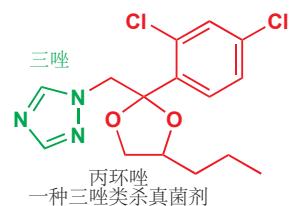


如果我们不能在来自杂草的竞争，和来自昆虫、真菌的攻击中维持我们的食物供应，那么我们就不能保持目前发达国家的高人口密度，也不能解决目前发展中国家的营养不良问题。拜耳作物科学、先正达公司等跨国公司在农用化学品上的全球市场每年超过一百亿英镑，其中可以分为除草剂、杀真菌剂和杀虫剂。

许多早期的农用化学品，由于会对环境造成持久的伤害已经被淘汰，因此现代的农用化学品都必须通过严格的环境安全测试。最著名的现代杀虫剂是以来源于植物的除虫菊酯为模型的，通过化学修饰(溴氰菊酯上的棕色和绿色部分)可以使它在阳光的降解作用下稳定，还可以使其效果只针对某种特定植物上的某种特定昆虫。溴氰菊酯的安全性体现在，它对芥末甲虫的效果超过对哺乳动物 $>10,000$ 倍，每公顷只需使用10克(大约每足球场一平匙)，而且不会留下任何显著的环境残留。



当您学完更多的化学知识后，您会欣赏大自然在这些化合物中创造三元环，并且让化学家可以将它们为主体的化合物泼洒在田间的作物上，是有多么非凡的创造力啊。更引人注目的杀真菌剂是基于含有三个氮的五元环的——即三唑环衍生的。这些化合物抑制真菌中酶的作用，而不会影响植物和动物中的酶。真菌病害对于植物是一个很大的威胁：就像十九世纪爱尔兰发生的马铃薯大灾荒一样，各种真菌引起的枯萎病、斑点病、腐烂病、锈病、黑穗病和霉菌可以在短时间内压倒任何作物。



有机化学与元素周期表

我们展示的所有化合物都是建立在碳氢骨架上的。大部分含有氧、氮原子；其中一些还含有硫、磷、卤素。以上便是有机化学中的常见元素。

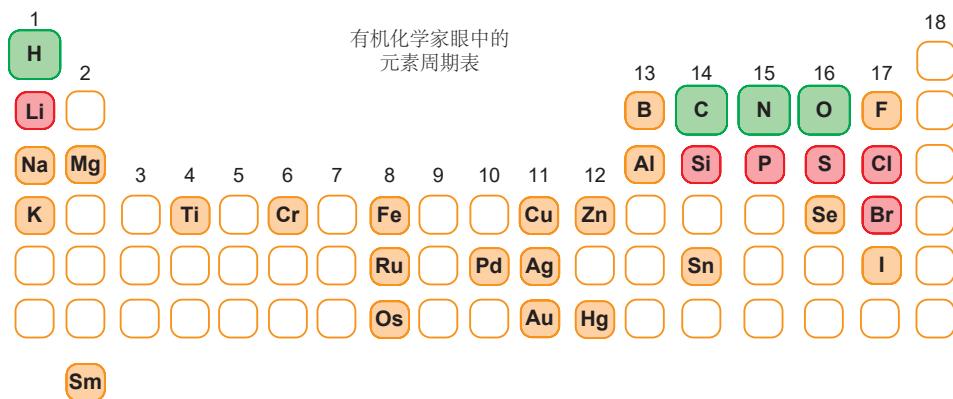
但有机化学有时也向元素周期表的其他部分探索。硅、硼、锂、锡、铜、锌的有机化学也被研究地很好，同时这些“有机”试剂也成为了实验室中的常用试剂。在本书中您也会遇到它们中的许多，例如丁基锂、三甲基氯硅烷，三正丁基锡氢，二乙基锌，二甲基铜锂。



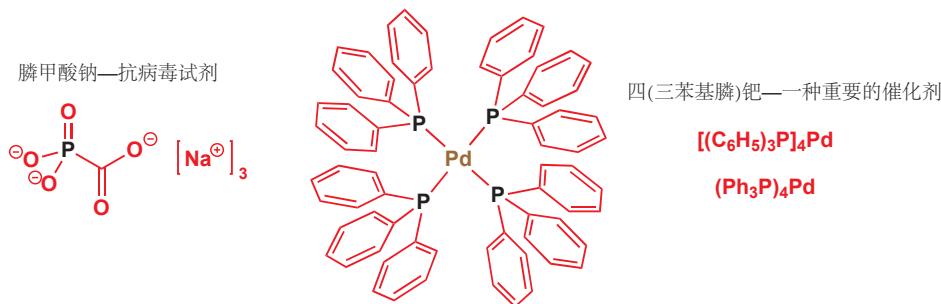
卤素经常出现在一些救命的药物中。抗病毒药物例如非阿尿昔(既包含 F 原子和 I 原子，还包含 N 和 O)都是对抗 HIV 与 AIDS 的基础性药物。它们以核酸中产生的天然化合物为模型。从红藻中提取的天然抗肿瘤试剂 halomon，含有 Br 原子和 Cl 原子。

我们将花费一整章来讨论 S, P, 和 Si 元素的有机化学 (Chapter 27) 并且还会讨论过渡金属，尤其是 Pd (Chapter 40)。

您可能在从前的化学学习中了解过元素周期表。本书的 1184–1185 页将完整的展示元素周期表，有关族，哪些元素是金属，元素在周期表中的位置等等的基础知识，会对您未来的学习有所帮助。



所以无机化学的结束和有机化学的开始在哪里呢？你会说抗病毒化合物膦甲酸钠 (foscarnet) 是有机物吗？它含有碳，分子式为 CPO_5Na_3 ，但它并没有 C–H 键。那重要的试剂四(三苯基膦)钯呢？它包含很多烃类—事实上有 12 个苯环—但是苯环都在包围钯原子的一圈磷原子上，所以这个分子仅仅依靠 C–P 和 P–Pd 键来结合，并不是靠碳氢骨架支撑。虽然它的分子式 $\text{C}_{72}\text{H}_{60}\text{P}_4\text{Pd}$ 看起来十分像一个有机物，很多人却说它是无机的。事实是怎么样的？



答案是：我们不知道，我们也不在乎。传统规则中严格的学科界限是不可取的，也是毫无意义的。化学将继续跨越有机化学与无机化学的，有机化学与物理化学、材料学的，有机化学与生物化学的旧界限。很高兴这些边界本来就是模糊的，因此化学更加丰富。这个可爱的分子 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ 只属于化学。

有机化学与本书

我们已经告诉了您有机化学的历史、有机化合物的类型、有机化学所生产的东西，和有机化学需要用到的元素。今天的有机化学是研究自然界中化合物的结构和反应的学问，是研究化石原料如煤和石油可以合成的化合物的学问。这些化合物通常采用碳氢骨架作为支撑，并通常有 O, N, S, P, Si, B, 卤素以及金属原子附着在框架的上面。有机化学被用于生产塑料、颜料、染料、衣服、药物、农用化工品和其他许多东西。现在我们可以用一种不同的方式总结它们。

● 有机化学研究方向的几个主要部分：

- 结构的确定—准确地得到一个新化合物的分子结构，即使那个化合物只存在于微量；
- 理论有机化学—从原子、电子的结合方式等方面理解有机结构；
- 反应机理—了解分子之间如何发生反应，并预测未知反应的发生；
- 合成—设计新的分子，然后合成它们
- 生物化学—了解大自然的行为，具有生物活性的分子的结构与功能间的关系。

这本书就是关于所有这些事情的。它涉及有机分子的结构，和它们组合这些结构的原因。它是关于分子的形状，和这些形状与它们功能间的联系，特别是在有关生物化学部分中。它解释如何发现这些结构和形状。它告诉您这些分子的反应过程，更重要的是，它们如何、为什么这样反应。它告诉您自然和工业。它告诉您分子如何被制造，以及在合成分子时该考虑什么。

这是您即将进入的旅程中的风景。而且，与其他旅程相同，当您进入一个新的、令人兴奋的、具有挑战性的地方时，首要的事情是先了解有关当地语言的一些知识。幸运的是，有机化学的语言再简单不过了：它们都是图片。下一章我们将具体交流。

延伸阅读

一本您可能感兴趣的，很有意思的书：B. Selinger, *Chemistry in the Marketplace*, 5th edn, Harcourt Brace, Sydney, 2001.

检查您的理解



为确保您真正掌握了这一章的内容，请尝试解决本书 Online Resource Centre (在线资源中心) 中的习题：
<http://www.oxfordtextbooks.co.uk/orc/clayden2e/>

有机结构

联系

基础

- 本章并不建立于 Chapter 1

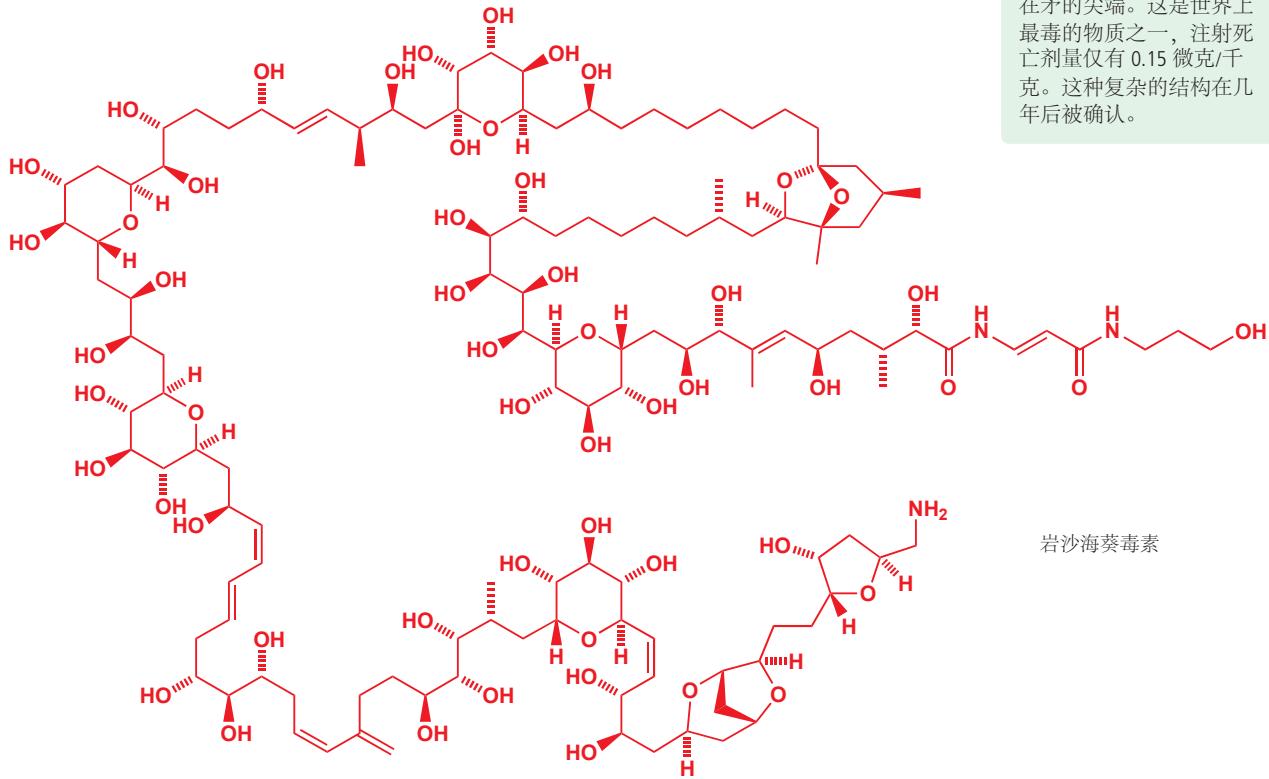
目标

- 书的其余部分所使用的图表
- 使用这些图表的原因
- 有机化学家如何在写作和演讲中命名分子
- 什么是有机分子的骨架
- 什么是官能团
- 所有有机化学家都使用的一些缩写
- 以易于理解的形式真实地绘制有机分子

展望

- 用光谱法测定有机分子 ch3
- 什么决定了一个分子的结构 ch4

元素周期表中共有一百多个元素。而很多有机分子可以包含一百多个原子——例如岩沙海葵毒素 palytoxin (一种有潜在抗癌活性的天然分子)，就包含129个碳原子，221个氢原子，54个氧原子和3个氮原子。很容易看出来，化学结构可以表现出极大的多样性，最复杂的生物都可以由足够的分子构建出来。



■ 岩沙海葵毒素最早在1971年于Hawaii从*Limu make o Hane*(意为“致命的哈纳海藻 deadly seaweed of Han-a”)中获得，当地人将它涂在矛的尖端。这是世界上最毒的物质之一，注射死亡剂量仅有0.15微克/千克。这种复杂的结构在几年后被确认。

但是我们如何理解一个这样混乱的结构呢？面对由原子构成的分子，我们如何理解呢？本章将教您如何理解和诠释分子结构。这同时也会教会您通过绘制有机结构图，简洁地传达信息。

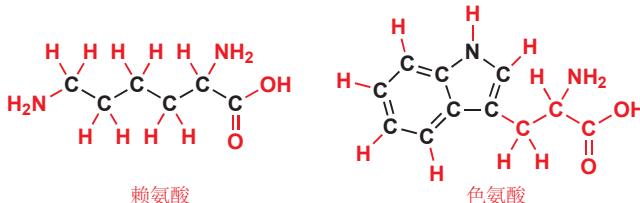
碳氢骨架与官能团

正像我们在 Chapter 1 中所介绍的，有机化学是研究含碳化合物的科学。另外，几乎所有的有机化合物也都包含氢原子，大多数还包含氧原子，氮原子，和其他杂原子。有机化学关注的重点是，这些原子如何成键并结合成一个稳定的结构，和这些结构在化学反应中如何变化。

下面是一些分子的结构。包括氨基酸，组成蛋白质的基本单位。看看每个分子中碳原子的数量，和它们的成键方式。即使是如此小的一类分子，它们仍然表现出十足的多样性——甘氨酸和丙氨酸只有两到三个碳原子，而苯丙氨酸有九个。



赖氨酸分子中的原子是链状排列的；色氨酸分子中有多个环。



蛋氨酸(甲硫氨酸)分子中的原子排列成一条直链；亮氨酸分子中的链则有分支。在脯氨酸中，链弯曲形成了一个环。

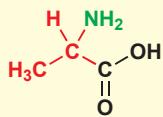


Interactive amino acid structures

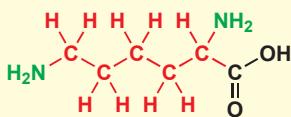
► 我们将在本章中多次用氨基酸举例子，但是关于氨基酸如何聚合形成肽、蛋白质的知识我们将在 Chapters 23 和 42 具体讨论。

尽管如此，这些分子也有它们共同的特点——它们都溶于水，它们都既有酸性又有碱性(两性的)，它们都可以和其他氨基酸结合形成蛋白质。这是因为相比于杂原子 (O , N , S , P , Si ...)，有机化学并不十分注重碳原子的个数和排列方式。我们将分子中比较看重的这一小部分称为一个官能团 (functional group)，因为实际上分子的大多数性质都是由它们决定的。所有的氨基酸都包含两个官能团：一个氨基 (NH_2 或 NH) 和一个羧基 (CO_2H) (当然其中一些也包含其他官能团)。

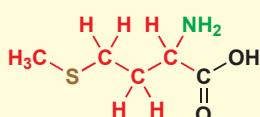
- 官能团决定分子在化学和生物学上的运作方式。



丙氨酸
仅包含氨基和羧基



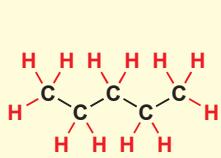
赖氨酸
有一个额外的氨基



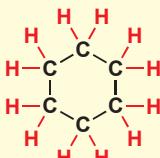
蛋氨酸
有一个额外的硫醚键

这并不是说碳原子不重要；碳原子只是扮演了一个与附于其上的杂原子不同的角色。我们可以把碳原子组成的链或环想象成分子的骨架。就像我们的骨头支撑着内脏正常工作并彼此交互一样，分子骨架的作用也是支撑官能团，并允许它们参与化学反应。

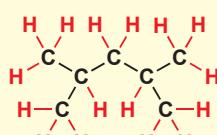
- 碳氢化合物的框架由碳原子构成的链或环组成，它作为官能团的支撑。



链
(chain)



环
(ring)



带分支的 (branched)
链

稍后我们将看到“碳氢化合物作为分子的骨架 (hydrocarbon framework/skeleton)，支撑附着于其上的官能团”的这种解释如何帮助我们更好地理解和诠释有机反应。它也能帮助我们在纸上以清楚的方式表示有机分子的结构。在 Chapter 1 中您已经看到了不少有机分子的结构图了，下面我将教您如何画它们。这一节十分重要，因为清晰地画出结构，简明扼要的交流是作为有机化学家的首要技能。

绘制分子

实事求是

下面是另一种有机结构。您也许很熟悉它，它是一种脂肪酸，俗称亚油酸。



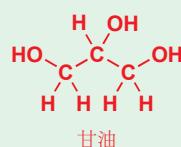
我们也可以将其画成这样



或者这样



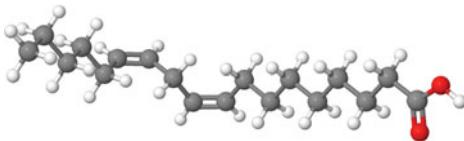
■ 脂肪由三个脂肪酸分子和一个甘油分子组合而成，可以用来储存能量，构成细胞膜。亚油酸，这种特殊的脂肪酸，不能在人体中合成，必须通过必要的饮食补充，例如葵花子油中。脂肪酸间的差异主要是所含碳原子数的不同，但由于都含有羧基，它们的化学性质十分相似。我们会在 Chapter 42 中继续讨论脂肪酸。



甘油

后两种结构通常出现在一些旧书上——因为所有的原子都排列在一条直线上，这样做比较容易印刷（在计算机尚未普及的时候）。所有的键角都是 90° ，这样现实吗？在 Chapter 3 中我们会详细讨论如何确定分子结构和形状的，下图是用 X-射线晶体学（X-ray crystallography）测定的亚油酸结构。

■ X-射线 晶体学通过观察 X-射线 在晶体中原子上的回声得到分子结构。（经过处理，）它能给出清晰的分子结构图示，其中球表示原子，棍表示连接它们的键。



X-射线 测定的亚油酸结构

您可以看到碳原子并非呈直线形排列，而是锯齿状的。即使我们在绘制时必须将三维图像抽象到二维，但我们现在习惯画成锯齿状仍然是有原因的。

Interactive linoleic acid structure



这是我们绘制有机结构的第一个准则。

● 准则 1

将碳链画成锯齿状。

我们想要做到完全的实事求是是困难的——X射线测定的结构表明，亚油酸分子中双键两侧的键角和单键两侧的键角并不相同，前者只是稍稍弯曲，但我们仍然可以忽略这些细节，将整个链表示成锯齿状。晶体结构的研究表明当一个碳原子不是双键的一部分时，它的键角是 109° ；反之，当它是双键的一部分时，则是 120° 。 109° 是“四面体角”，即从四面体的中心看两个顶点之间的角度。在 Chapter 4 中我们会考察为什么碳原子会采取这种特殊的排列方式。不管怎么说，我们的绘图是将三维结构投影在纸上得到的，即使再逼真，我们也要做一些妥协。

简明扼要

虽然我们应该尽量追求实事求是，但是过多的考虑一些冗余的细节总是不划算的。看下面三张图。



1



2

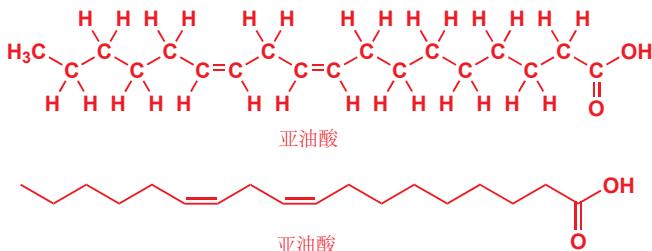


3

图(1) 十分明显，就是达芬奇的蒙娜丽莎。您也许认不出来图(2)——它其实也是蒙娜丽莎，但这幅图是从画框的顶部看的。您能看出画框十分的华美，但它带给您的信息仅此而已，就像只告诉您脂

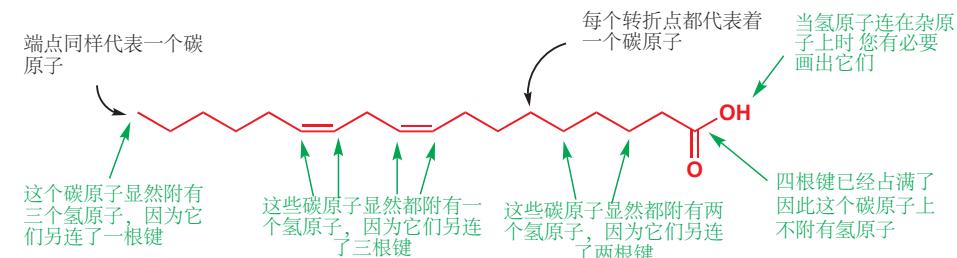
是链状结构一样。它确实是正确的，但它也是没用的。我们绘制分子结构的时候采用的是类似图(3)的方法。它了解原作的想法，包含能让我们辨认出它的全部细节，但是把其余的删去了。这张简明扼要的图片让我们能够快速表达——只花费了 10 分钟：我们没有时间把分子结构画得像一幅伟大的艺术作品！

分子性质的关键是官能团，因此我们必须在绘制的结构中突出官能团，并淡化碳氢骨架。比较如下两种画法：



第二种结构是大多数有机化学家绘制亚油酸的常用方式。瞧瞧我们如何淡化碳链骨架，而让羧基官能团脱颖而出。这个结构比往常任何一个结构都更加清晰，而且画起来更加方便！

为了从原始的结构图得到简化版的结构图，我们做了两件事。第一，我们将与碳原子直接成键的氢原子以及碳氢键都省略了。即使不画出来，我们也可以知道氢原子在哪——通常一个碳原子上连有四根键。第二，我们将整个碳骨架省略成了一条折线，这条折线的端点和转折点都代表着一个碳原子。



即以下两条准则：

● 准则 2

省略附着在碳原子上的氢原子和碳氢键 (除非您有理由不这样做)。

● 准则 3

省略大写字母 C，仅用折点代表碳原子 (除非您有理由不这样做)。

■ 什么样的理由可以让您不这样做？比如碳氢作为官能团的一部分，或者当您需要将它们突出表示的任何情况（本书中也有很多例子）。请不要将这些准则想的过于僵化，它只是帮助您理解和表述的工具。要注意的一点是，如果您决定写出大写字母 C，您必须将上面的 H 表示出来。

一目了然

四面体构型的碳原子，键角实际为 109° ，我们需要尽可能画出 109° 在平面上投影的样子！ 120° 是一个很好的选择，这让结构图也很简洁)

从亮氨酸开始——我们早些时候将其画成右侧的结构。请拿出一张纸，尝试用上述的三条准则画一个简洁的结构。画完之后，再翻开下一页来检验您画的是否正确，并且思考我的建议。

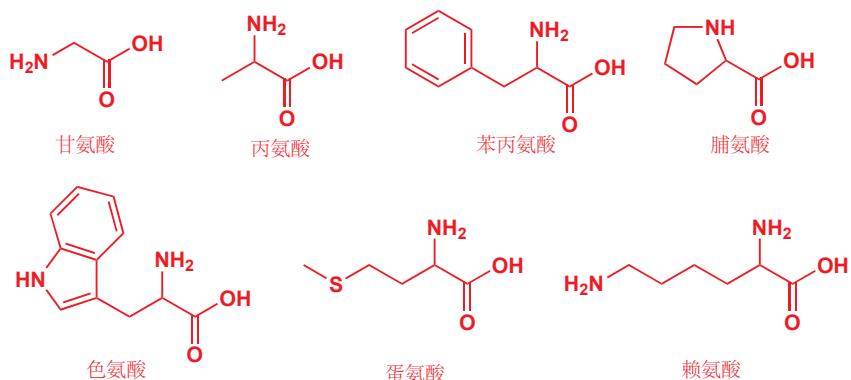


您也许画出了以下几种结构中的一种，它们都是正确的。

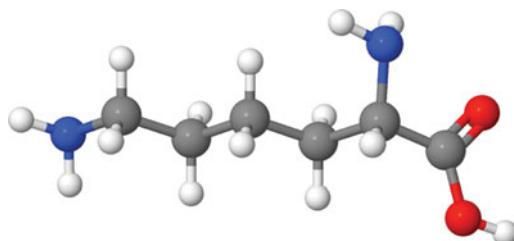


我们给出的准则只是起到指引作用，并不是原则、规矩，无论您是否采用都是可以的。我们的目的是为了淡化作为背景的碳骨架，突显官能团。因此我们认为后两种结构更加优秀——仅有羧基中的碳原子以字母 C 表现出来，这显然是脱颖而出的。

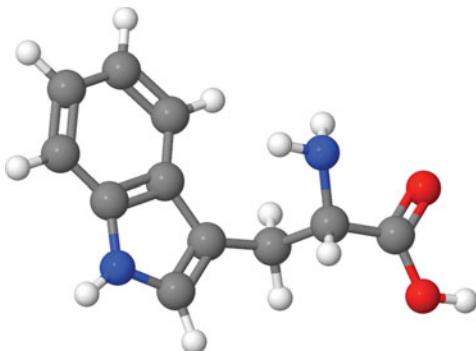
下面您可以继续尝试运用我们给出的准则，画出 p. 16 中提到的氨基酸们。在您画完之前请不要参考我们的建议！



再次提醒，请记住我们只是希望结构式在保证官能团清晰的情况下尽可能简洁。此外，您应该注意到上面这些图也在保持真实性上下了功夫——您可以例如拿赖氨酸、色氨酸与下面的晶体结构进行对比。



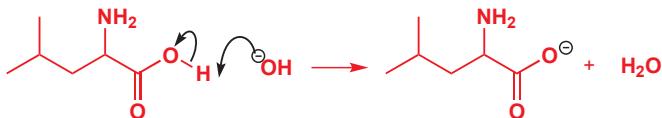
赖氨酸的 X 射线晶体结构



色氨酸的 X 射线晶体结构

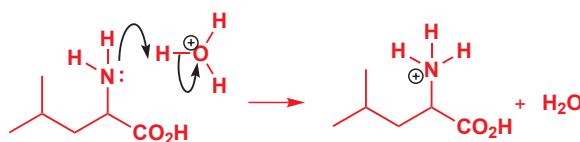
结构式可以随需要作必要的修改

有些场合，您也许想要强调相同结构中的不同位置，这时结构式可以做必要的修改。我们提到过氨基酸既可以作为酸又可以作为碱。例如亮氨酸做酸时可以与碱（例如氢氧根离子， OH^- ）反应，碱从羧基上夺取 H^+ 的过程用如下方式表示：



这个反应的产物使氧带上了负电荷。为了清晰，我们将它放在一个圆圈里；我们也建议您这样做：因为人们时常忘记给原子标上 + 或 -。我们将来会探讨这类反应，表示时用到的“弯曲的箭头”，我们也会在 Chapter 5 中详细讲述它的含义。现在唯一要注意的是，我们将羧基的框架也表示了出来，这是因为我们想展示在碱的进攻下 O-H 键如何断裂。这就是在适应我们目的的时候对结构式做的必要修改。

当亮氨酸作为一个碱的时候，涉及的官能团应当是氨基 (NH_2)。氮原子将自己附着在一个质子上，用自己的孤对电子形成一根新的共价键。我们可以用如下方式表示：



请注意，由于我们想展示反应机理，因此我们还将氮上的孤对电子标了出来。羧基中的两个氧原子也都带有孤对电子，但我们并没有必要把它们都表示出来，这仍然是取决于场合和需求。甚至由于讨论亮氨酸碱性与羧基无关，我们直接将羧基缩写成了 CO_2H 。

在纸面表示立体结构

当然，我们刚刚画出的全部结构式都只描述了分子结构的一个方面，即原子的排列顺序。但例如亮氨酸上连有氨基和羧基的碳原子，有四面体的构型，因此四种基团的排列方式可能是不同的，这一点是我们忽略了的。

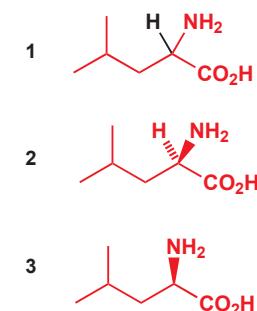
对于碳四面体的排列，观察右侧的结构 1 如果最长的碳链作为平面，那么我们可以知道，氢原子与氨基这两个基团中，一个朝向我们，在纸平面的上方；另一个背向我们，在纸平面的下方。

对于限定构型的氨基酸，我们可以如结构 2 这样画出。我们约定，普通的直线连接的是在纸平面上的基团；实楔形线连接的是朝向我们，在纸平面上方的基团；虚楔形线连接的是背向我们，在纸平面下方的基团。图中所示的就是一种氢原子背向我们，氨基朝向我们的亮氨酸。

我们亦可以省略氢原子，画成如结构 3 所示的更简单的样子，虽然看起来不太真实。由于碳是四面体的构型，而除了平面上的两个基团外我们还有一个朝向我们、在纸面上方的氨基，很容易地想到氢会处于唯一缺失的位置，背向我们、在纸面的下方。要注意的是，如果您使用以上这种方式表示分子的三维结构，我们通常将碳链摆放在平面上，使分支与取代基位于或朝向我们，或背向我们的位置。

■ 并不是所有的有机化学家都将形式电荷放在圆圈里——这是个人的选择。

■ 孤对电子是原子上的未成键电子配对形成的。我们会在 Chapter 4 讨论。另外现在也不需要知道弯曲的箭头代表什么，我们会在 Chapter 5 讨论。



► 我们将在 Chapter 14 中具体地讨论分子的三维结构——立体化学。

● 回顾

绘制有机化学结构要求实事求是，简明扼要，一目了然。

我们给您了三个准则：

- 准则 1：将碳链画成锯齿状。
- 准则 2：省略附着在碳原子上的氢原子和碳氢键。
- 准则 3：省略大写字母 C，仅用折点代表碳原子。

三条准则以及对于立体化学表示的公约已经成长了几十年。它们不是一些人随意的声明，而是有机化学家的通用语言！我们保证在本书接下来的章节中遵守这些规则，我们希望当您在绘制分子结构时，也遵守它们。当您写下大字母 C 或 H 的时候，问问自己是不是有必要而为之的。

了解了如何绘制分子结构，我们将回到对结构类型的讨论。在接下来的节中，我们将首先讨论碳氢骨架，然后讨论官能团。

碳氢骨架

碳可以形成的化合物极为广泛。最特别的一点是它可以与元素周期表中绝大部分元素形成稳定的化学键，包括和它自己。正是碳与碳形成稳定共价键的能力，造就了有机化合物种类的丰富，甚至让生物的存在变得可能。虽然碳元素在地壳中的含量只有0.2%，但它仍然值得我们为它单独设立一个化学分支。

碳链

最简单的一类碳氢骨架仅包含原子链。例如，我们之前见过的脂肪酸分子就是由锯齿状的原子链构成的碳氢骨架。聚乙烯是完全由碳氢链构成的聚合物，下图中我们在两端画了波浪线 (wiggly line)，以表明我们画的是不完整的片段。



聚乙烯结构片段

 Interactive structure of polythene

除了简单的聚乙烯，还有一些相对复杂的原子链构成的分子。下图这种抗生素在 1995 年从真菌中提取，并由于它的线性长链被恰如其分地被命名为线性霉素 (linearmycin)。这种抗生素的结构太长了，因此我们在纸面上画的时候，不得不画两个折角。另外，我们没有表示出 CH_3 和 OH 基团的立体构型，因为在写这本书的时候，线性霉素的立体化学还是未知的（不过翻译的时候已经是已知的了）。



■ 注意到我们将四个甲基表示成了 CH_3 的形式——因为我们不想让它们在如此长的结构中被忽略。它们只是一根蜿蜒的树干上的几根小小的树枝。

烷基的命名

用碳原子个数指代碳原子链是再方便不过的方法了。您可能早就看到过一些比较简单的有机分子，例如取代的烯烃，用过这些名字。不论是在文字表达还是用结构式表达的时候，它们都是十分常见的，我们会在不久后多次看到。

烷基的命名和缩写

碳原子数	烷基的命名	结构式 [†]	缩写	对应的烷烃 (= 烷基 + H)
1	甲基 methyl	$-\text{CH}_3$	Me	甲烷 methane
2	乙基 ethyl	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	Et	乙烷 ethane
3	丙基 propyl	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	Pr	丙烷 propane
4	丁基 butyl	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	Bu	丁烷 butane
5	戊基 pentyl	$-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	— [‡]	戊烷 pentane
6	己基 hexyl	$-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	— [‡]	己烷 hexane
7	庚基 heptyl	$-(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$	— [‡]	庚烷 heptane
8	辛基 octyl	$-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$	— [‡]	辛烷 octane
9	壬基 nonyl	$-(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$	— [‡]	壬烷 nonane
10	癸基 decyl	$-(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$	— [‡]	癸烷 decane

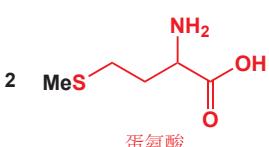
[†] 不建议使用此形式表示，除了 CH_3 。 [‡] 较长链的烷基通常不缩写。

■ (针对英文命名) 比较短烷基的名字取决于历史原因，您必须额外了解；五个碳原子及以上长度的烷基的名字来源于希腊数字。

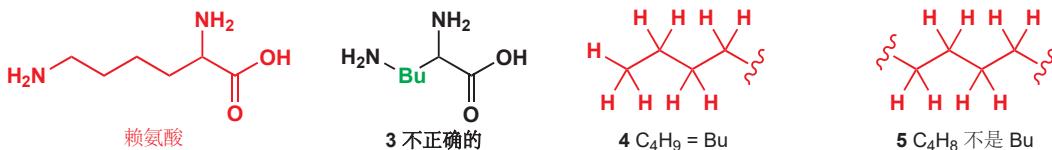
有机机素

你可能会注意到，一些烷基的缩写很像元素符号：这是有意而为之的，我们可以叫它们“有机元素”。在绘制分子结构时，它们可以像化学元素一样被使用。使用“有机元素符号 (organic element symbols)”来表示碳链的片段可以让整张图十分整洁。下面是一些例子。结构 1 是我们在第 20 页曾画过的蛋氨酸结构。最左侧的一根棍代表与硫原子相连的一个甲基，不过，这种方法看起来太奇怪了。大多数的化学家更喜欢绘制成结构 2 的样子，用“Me”代替 CH_3 (甲基) 基团。四乙基铅过去曾被添加到汽油中，防止发动机“爆震”，后来因有发现健康危害而被废止。它的结构 (您可以从名字中猜出) 可以直接被写作 PbEt_4 或 Et_4Pb 。

请注意，这些符号 (或者名称) 只能在表示端基基团时使用。例如，我们不能将赖氨酸的结构缩写成 3 的样子，因为 Bu 代表的是 4 而不是 5。



四乙基铅



在离开对于碳链的讲解前，我们必须提到一个非常有用的有机符号 R。在结构中，符号 R 可以表示任何基团—这是一张“万用卡”。例如结构 6 可以指代任何氨基酸，如果 $R = H$ 则它是甘氨酸，如果 $R = Me$ 则它是丙氨酸... 就像我们之前提到过的，有机分子的反应性取决于它们的官能团，而余下的部分是无关紧要的。在这种情况下，我们可以选择用 R 指代它们。



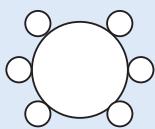
碳环



原子环在有机结构中也很常见。您也许听说过奥古斯特·凯库勒 (Auguste Kekulé) 的著名故事，他做了个梦，梦中的蛇在咬它们自己的尾巴，于是他首次意识到苯有一个环状结构。您已经在苯丙氨酸和阿司匹林的结构上见过苯环了，扑热息痛的结构上也有一个苯环。

苯的环状结构

1865年，凯库勒在巴黎向法国科学院提交了一篇论文，文中提出了苯的环状结构，他把这种想法归结于自己的一个梦。然而，凯库勒是第一个提出苯的环状结构的吗？有些人不相信，他们认为那是奥地利教师约瑟夫·劳施密特 (Josef Loschmidt) 的功劳。1861年，凯库勒做梦前4年，劳施密特出版了一本书并在其中用环表示苯。目前尚未确定到底是他们谁，或是一位斯科特·库珀 (Archibald Couper) 的人第一个发现的。



劳施密特绘制的苯的结构



当苯环值由其中一个碳原子附着到分子上/作为端基出现时（像苯丙氨酸，而不是阿司匹林、扑热息痛中的），我们可以叫它“苯基 (phenyl)” 基团，并且用符号 Ph 表示。



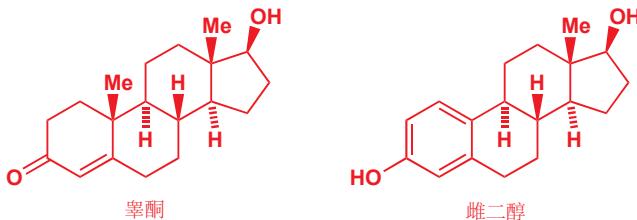
任何含有苯环或其衍生环 (Chapter 7) 的体系被称为“芳香的 (aromatic)”，与 Ph 相关的另一个实用的有机符号是 Ar (来自“芳基 aryl”)。Ph 通常表示 C_6H_5 ，而 Ar 可以表示任何被取代的苯环，也就是苯环上任意数量的氢被其他基团所取代的结果。当然 Ar 也用来表示氩，但您并不需要担心，有机化合物中并不会出现氩原子。



例如, PhOH 只能指苯酚, 而 ArOH 可以指代苯酚, 2,4,6-三氯苯酚 (TCP 防腐剂), 扑热息痛或者阿司匹林 (也包括很多其他的取代苯酚)。类似于 R 是烷基的“万用卡”而 Ar 是芳香基团的“万用卡”。

这种被称为麝香酮 (muscone) 的化合物是最近在实验室中合成出来的。它的香味被用作香水的底味。在化学家确定它的结构并设计出实验室合成路线前, 麝香的唯一来源是麝鹿, 由于这个原因麝鹿现在已经开始稀有了。麝香酮的骨架是一个 13 个碳原子围成的环。

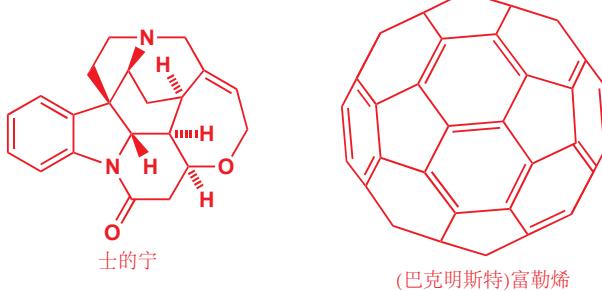
甾体/类固醇 激素有多个 (通常是四个) 环稠合在一起。下面的两个激素是睾酮 (testosterone) 和雌二醇 (oestradiol), 分别是男性和女性人类重要的性激素。



注: 原图为13元环, 现改为15元环, 原书在 p.964 页画对了。

■ 提醒: 实楔形 (solid wedge-shaped bonds) 朝向纸面前方, 指向我们, 虚楔形键 (cross-hatched bonds) 朝向纸面后方, 远离我们。

有些环状结构要比这些复杂得多。强效毒药士的宁是一团互相连接的环纠缠在一起构成的。



Interactive structures of testosterone, oestradiol, strychnine, and buckminsterfullerene

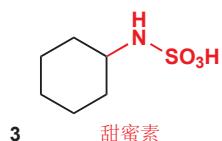
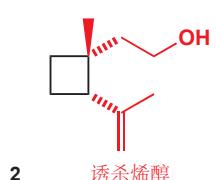
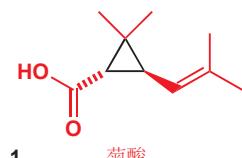
巴克明斯特富勒烯

以美国发明家和建筑师理查德·巴克明斯特·富勒 (Richard Buckminster Fuller), “穹顶建筑”的设计者的名字命名。



史上最优雅的环状结构之一是上面展示的巴克明斯特富勒烯 (buckminsterfullerene)。它仅由 60 个碳原子构成, 这些碳原子构成环, 弯曲并回到自己的另一侧, 构成一个足球状的笼子。计算任何交点处碳原子的成键数, 你会发现它们都是四, 因此不需要额外添加氢原子。这个化合物的分子式是 C_{60} , 注意您不能看到全部原子, 因为其中一些在球体的后面。

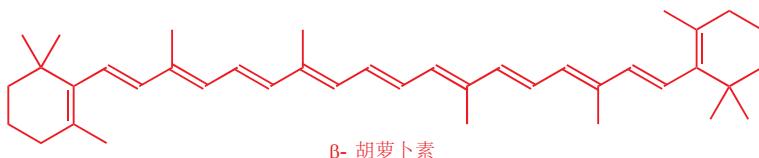
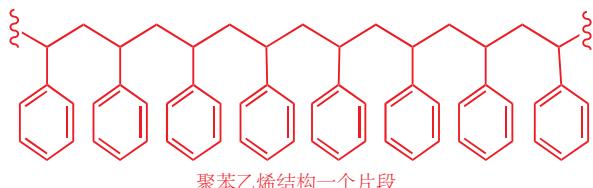
碳原子环的命名以“环 (cyclo)” 开始, 然后是根据碳原子数写出的碳链名称。结构 1 展示的是菊酸, 一种名叫除虫菊酯的天然杀虫剂的一部分 (Chapter 1 中有一个例子), 这个分子中含有一个环丙烷结构。丙烷 (Propane) 有三个碳原子, 环丙烷 (cyclopropane) 同样表示具有三个碳原子的脂肪环。诱杀烯醇 (结构 2), 是雄性棉铃象吸引雌性使用的一种昆虫信息素, 这个分子中含有一个环丁烷结构。丁烷 (Butane) 有四个碳原子, 环丁烷 (cyclobutane) 同样表示具有四个碳原子的脂肪环。甜蜜素 (结构 3), 从前被用作人工甜味剂, 含有一个环己烷结构。己烷 (Hexane) 有六个碳原子, 环己烷 (cyclohexane) 是有六个碳原子的脂肪环。



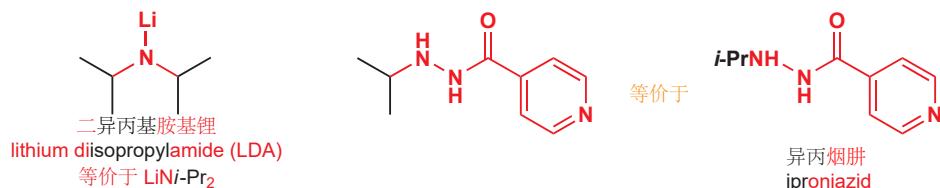
支链

碳氢骨架很少只由环和链组成, 它们大多数都存在支链 (branches)。环、链、支链同时存在于许多化合物中, 例如在本章开始时提到的岩沙海葵毒素便是如此, 再比如聚苯乙烯是由碳链和挂在上面的六元环构成的, 还有让胡萝卜显橙色的化合物 β -胡萝卜素中。

 Interactive structure of polystyrene



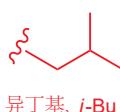
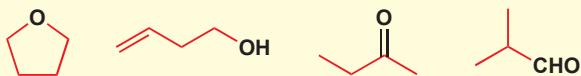
与普通的直链烷基类似，一部分含有支链的烷基也被赋予了专用的名字与“有机元素符号”。最常见的是异丙基 (isopropyl)。二异丙基胺基锂 (Lithium diisopropylamide, LDA) 是有机化学中常用的碱。



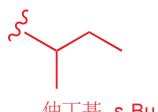
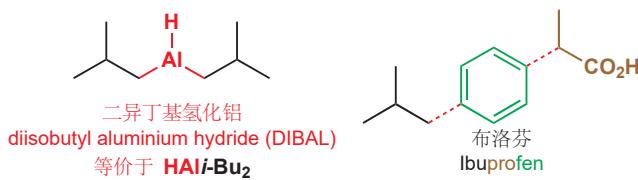
请注意我们之前提到的“丙基 (propyl)”和“异丙基 (isopropyl)”之间的差别；它们表达的是不同的基团——换种说法，异丙基是直链的丙基的一种异构体 (*isomer*)。有些时候为了避免混淆，我们将直链的烷基称作“正烷基 *n*-alkyl”（例如 *n*-Pr, *n*-Bu）——*n* 代表“normal”——这种方法用来区别它们与它们含支链的异构体。异丙烟肼是一种抗抑郁药物，结构中我们使用了 *i*-Pr 表示异丙基，在英文名称上也是类似。“异丙基”可以缩写成 *i*-Pr, *i*Pr 或 Pr^i 。这是我们在本书中第一次使用这一写法，而您在今后的阅读中会看到更多。

● 异构体表示各原子数量相同，但排列顺序不同的几种分子。

正丙醇 (*n*-propanol), *n*-PrOH, 和异丙醇 (isopropanol), *i*-PrOH, 就是一对异构体。异构体间不一定含有相同的基团——例如下面的这些化合物就都是 $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$ 的异构体：



异丁基 (isobutyl, *i*-Bu) 是在 *i*-Pr 基团中加入 CH_2 基团获得的。等价于 $i\text{-PrCH}_2^-$ 。还原剂二异丁基氢化铝 (diisobutyl aluminium hydride, DIBAL) 中就包含两个异丁基。止痛药布洛芬 (ibuprofen, 商品名 Nurofen®) 中也包含异丁基。注意布洛芬的名字实际上是由“ibu”(来自异丁基 *i*-sobutyl, *i*-Bu) + “pro”(来自丙 propyl, 指棕色部分划出的三个碳) + “fen”(来自苯环 phen-yl ring) 拼凑而成的。我们将在本章的后一部分讲述化合物的命名。



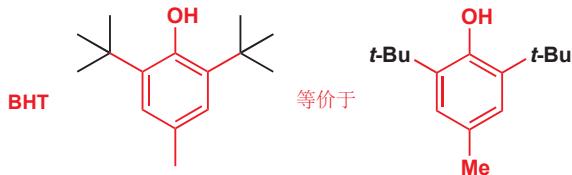
丁基还有两个异构体，它们也都有常用的名字和缩写。仲丁基 (*sec*-butyl, 缩写作 *s*-butyl 或 *s*-Bu) 是取代基碳原子上连有一个甲基和一个乙基的基团。它出现在一个有机锂化合物 (organolithium compound) 仲丁基锂 (*sec*-butyl lithium) 中，这种试剂常用于在有机分子中引入锂原子。



叔丁基/特丁基 (*tert*-butyl, 缩写作 *t*-butyl 或 *t*-Bu) 是取代基碳原子上连有三个甲基的基团。一种添加进包装食品中的抗氧化剂，丁基羟基甲苯 (butylated hydroxy toluene, BHT E321) 中就含有两个 *t*-Bu 基团。

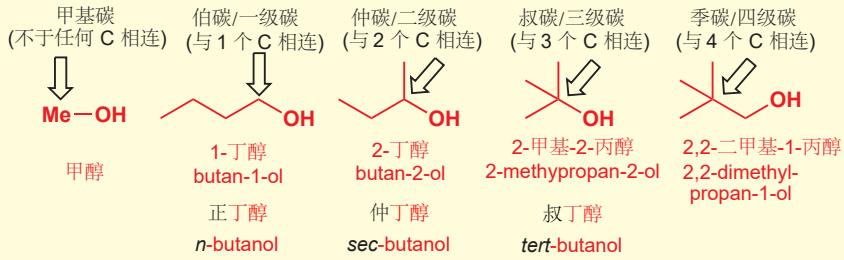


叔丁基
t-Bu



● 伯 (primary), 仲 (secondary), 叔 (tertiary), 季 (quaternary)

前缀 *sec* 和 *tert* 分别是仲 (secondary) 和叔 (tertiary) 的简写，是一种阐释与所指碳原子相连的其他基团数量的术语。(注: 中文的俗称命名不完全依此，但指示碳原子时可采用。)



伯碳指的是只与一个其他 C 原子相连的碳原子，仲碳指与两个其他 C 原子相连的碳原子，等等。这表明碳原子共存在五种不同的类型。这些碳氢骨架的名称不仅是在书写和交流化学时的便利手段。它们还告诉我们分子中的一些基本性质，我们将在讨论反应时使用到。

我们快速而简略地参观了自然和人类构筑出的分子大厦，它们只是作为本章节的其他部分和本书其他章节的引入。然而，幸运的是，无论碳氢骨架有多复杂，它们仍然只是作为官能团的支撑。而且，从大体上说，同一个官能团在不同分子中作用的方式基本相同。我们在下一节中将要做的，是告诉您一些官能团，并且告诉您为什么它们的属性是理解有机化学的钥匙。

官能团

如果您将乙烷 (CH_3CH_3 , 或 EtH) 通入酸、碱、氧化剂，还原剂——事实上任何您能想到的试剂中——它都不会发生变化。您唯一能做的就是燃烧它。然而乙醇 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, 最好写成 EtOH—旁边有它的结构) 不仅可以燃烧，它还可以与酸、碱、氧化剂反应。

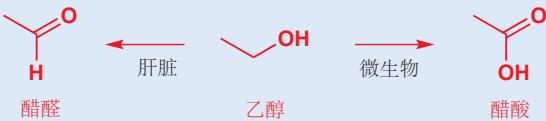
乙醇和乙烷的区别就在于前者的官能团上——即 OH, 羟基 (hydroxyl). 我们知道上述这些化学性质 (可以和酸、碱、氧化剂反应) 是羟基的性质，而不仅仅是乙醇的性质；因为其他包含 OH 官能团的化合物 (换句话说，其他醇类)，不论它的碳氢骨架是什么样的，也具有相似的性质。

您对于官能团的理解将是您理解有机化学的关键。因此，我们现在要初步了解一些相对重要的官能团。我们不会过多的提及它们各自的性质，有关性质的内容会在 Chapter 5 及以后出现。在此阶



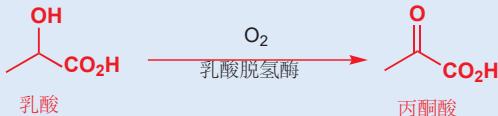
乙醇

乙醇与氧化剂的反应使葡萄酒转化为醋，也使人从醉酒变为清醒。在这两种情况中，氧化剂都是空气中的氧气，同时都需要酶催化。在葡萄酒中生长的微生物使乙醇氧化为醋酸（乙酸），而人的肝脏则可以使乙醇氧化为醋醛（乙醛）。

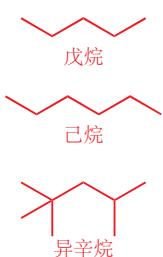


人体的代谢与氧化

人体的代谢系统利用醇类的氧化反应将包含 OH 官能团的有害物质，转化为其他化合物。例如，在剧烈运动中肌肉会产生乳酸，在乳酸脱氢酶的催化下，乳酸可以转化为一种在代谢上有用的化合物丙酮酸。



段，您的任务是学习如何在这些官能团在一个结构中出现时，识别它们，所以您需要确保知道它们的名字。包含某种官能团的一类化合物也有它们的名字，例如含有羟基官能团的一类化合物被称为醇，同时学习这些名字比学习单个化合物的系统命名更为重要。我们会介绍这些官能团的知识的一些片段，以帮助您理解它们各自的角色。

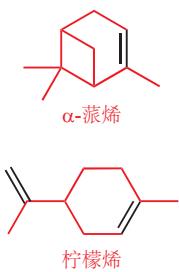


烷烃不包含官能团

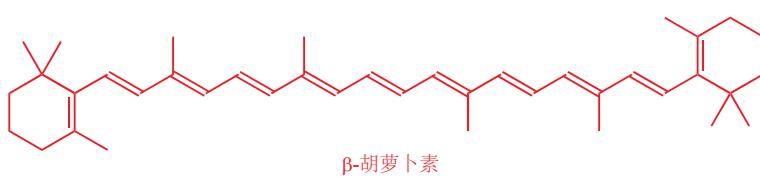
烷烃 (alkanes) 是最简单的一类有机分子，因为它们不包含任何官能团。它们非常不活泼，因此就有机化学家关心的那些内容来说，烷烃可谓相当的无聊。不过，这种不活泼性也可以作为一种优势，戊烷和己烷等等烷烃常被用作溶剂，尤其是在有机化合物的提纯上。对于烷烃的化学，唯一能做的就是燃烧——甲烷、丙烷和丁烷是家庭燃料，汽油也是包括大量异辛烷在内，多种烷烃的混合物。

烯烃包含 C=C 双键

将一种键作为一类官能团也许看上去很奇怪，但接下来您就会看到 C=C 双键 (double bond) 赋予有机分子的反应性和其他的官能团，比如氧原子、氮原子的效果是相似的。很多烯烃 (alkenes/olefin) 由植物产生，并且被调香师使用 (见 Chapter 1)。例如，蒎烯有着能让人唤起松叶林般感觉的气味，而柠檬烯有着柑橘类果实的味道。



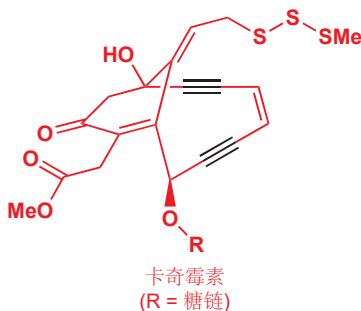
您之前见过的橘黄色色素 β-胡萝卜素的主体部分就是由十一根 C=C 双键构成的。带有颜色的有机化合物通常类似地包含带有 C=C 双键的碳链或碳环。在 Chapter 7 中您会了解到为什么会这样。



炔烃包含 C≡C 三键

类似 C=C 双键，C≡C 三键也与一类特殊的反应性相关，因此将 C≡C 三键 (triple bond) 称作一种官能团也是十分有必要的。炔烃 (alkynes) 通常是直线形的，因此我们也习惯于将这四个碳

原子画在一条直线上。炔烃在自然界中的分布并不及烯烃广泛，最迷人的一类含有 $\text{C}\equiv\text{C}$ 三键的化合物是在1980年代发现的抗肿瘤剂。卡奇霉素 (Calicheamicin) 是这类药物中的一种，其分子中官能团的组合使其拥有高反应性，可以进攻DNA并且阻止癌细胞的迅速繁殖。下图是我们第一次以三维视图绘制分子，其中两条键彼此交叉——您能感受到它的形状吗？

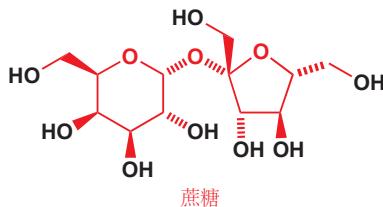


饱和与不饱和

在烷烃中，每个碳原子都与其他四个原子 (C或H) 成键。它没有继续成键的可能，因此这是**饱和的**(saturated)。在烯烃中，组成 $\text{C}=\text{C}$ 双键两端的碳原子只与其他三个原子相连。它们有继续成键的潜力，因此这是**不饱和的**。普遍上，与四个其他原子相连的碳原子是饱和的；与三个、两个，甚至一个其他原子相连的是**不饱和的**(unsaturated)。记得 R 可能代表任意烷基。

醇(R-OH) 包含羟基(OH)

我们已经探讨过在乙醇和其他醇类 (alcohol) 中的羟基 (hydroxyl)。碳水化合物就是一种富含羟基的化合物，例如在蔗糖中就有八个 (在 Chapter 1, p.3 中我们展示过它的三维画法)。



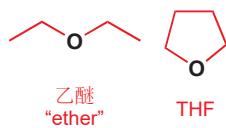
Interactive structure of sucrose

含有羟基的分子通常可溶于水，生命体就通常使用这种性质，将含有羟基官能团的糖，附在其他不溶性的有机化合物上，并且让它们可以留在细胞液中。我们刚刚提到的卡奇霉素中包含的糖链也是为了这个目的。肝脏也是通过反复羟基化那些不需要的有机物，直至它们可溶于水，然后通过胆汁或尿液排出体外的。

醚(R¹-O-R²) 包含烷氧基(OR)

醚 (ether) 指的是通过氧原子连接两个烷基的化合物，命名时可以将烷氧基 (alkoxy group) 作为取代基。(英文中)“ether”一词同样可以作为乙醚 (二乙基醚, Et_2O) 的俗称。这类似于“alcohol”一词也常被用作指乙醇 (ethanol)。乙醚是一种高度易挥发的溶剂，它的沸点仅有 35°C ，它曾经被用作麻醉剂。四氢呋喃 (tetrahydrofuran, THF) 是另一种常用的溶剂，它是一个环状的醚。

■ 如果我们想在一个结构中使用多个“R”，我们通常给予它们编号，如 R^1 , $\text{R}^2\dots$ 因此 $\text{R}^1-\text{O}-\text{R}^2$ 表示包含两个不同的未指定烷基的醚 (不能写成 R_1 , $\text{R}_2\dots$ 那样会意味着 $1 \times \text{R}_1$, $2 \times \text{R}_2\dots$)



胺(R-NH₂) 包含氨基(NH₂)

我们在讨论氨基酸的时候见过了氨基 (amino group)：我们提到了正是这个官能团给了这些化合物它们基本的性质。胺类 (amine) 通常有浓重的鱼腥味：丁二胺/腐胺的气味尤其难闻。它们在肉类腐烂时生成。许多神经活性物质也是胺类：安非他命 (amphetamine) 是一种臭名昭著的兴奋剂。



短裸甲藻毒素 B

短裸甲藻毒素 B (Brevetoxin B) 是从海洋生物 (来自一种鞭毛藻/甲藻, 称为短裸甲藻 *Gymnodinium breve*, 因此得名) 中提取的一种聚醚。这种海洋生物有时会以惊人的速度繁殖, 造成墨西哥湾沿岸的“赤潮 (red tides)”。鱼类无法在这种赤潮中生存; 同时, 如果人食用在这种赤潮中生长的贝类也会中毒。短裸甲藻毒素是这其中真正的杀手, 因为醚键中的氧原子会干扰钠离子 (Na^+) 的代谢。



氮不能成五根键!

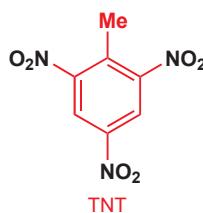


硝基的错误画法

硝基化合物 ($\text{R}-\text{NO}_2$) 包含硝基 (NO_2)

硝基 (nitro group, NO_2) 有时会被画成左边的错误形式, 氮原子与其他原子成五根键, 在 Chapter 4 中您会明白为什么这是不可能的。当您需要将硝基展开来画时, 确保您画了正确的结构。如果您直接表示成 NO_2 , 那么无论如何您都是对的!

分子中包含硝基的化合物被称为硝基化合物 (nitro compound), 这些分子很不稳定甚至易爆。著名的炸药三硝基甲苯 (trinitrotoluene, TNT) 中就包含三个硝基。当然, 官能团的性质也并不是千篇一律的。硝西泮分子中就包含一个硝基, 但这个化合物以 Mogadon® 作为安眠药出售。

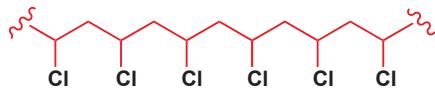


卤代烃 (R-F , R-Cl , R-Br , R-I) 包含卤原子

卤代烃 (alkyl halide/haloalkane) 的四种官能团 (卤原子, 英文命名时采用类似“卤基”说法 fluoro, chloro, bromo, iodo) 性质相似, 其中碘代烃最活泼, 氟代烃最不活泼。聚氯乙烯 (PVC) 是使用最广泛的聚合物之一——它是在直链碳骨架上每隔一个碳取代一个氯原子的化合物。另一方面, 碘甲烷 (MeI) 是一种危险的致癌物质, 因为它可以与 DNA 反应, 并且会导致基因序列变化。

Interactive structure of PVC

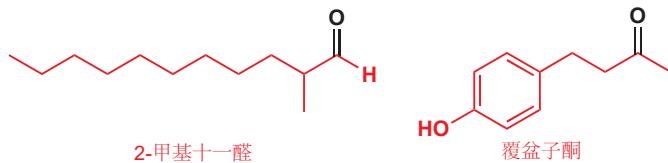
由于卤代烃之间的性质相似, 化学家用另一个更为广泛的符号 X 方便地代替指 Cl , Br , I , 有时也代表 F 。例如 R-X 代表任何卤代烃。



PVC 结构的一个片段

醛 (R-CHO) 和酮 ($\text{R}^1-\text{CO-R}^2$) 包含羰基 (C=O)

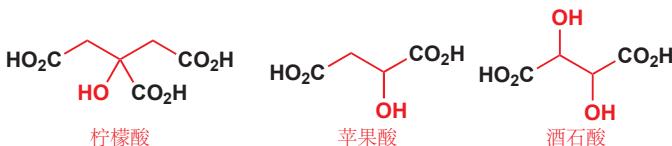
醛 (aldehyde) 和酮 (ketone) 可以由醇的氧化反应得到——在人体中, 肝脏就是通过这种方式, 将血液中的乙醇氧化为乙醛 (CH_3CHO) (见 p. 28) 以解毒的。如果乙醛停留在血液中不被继续代谢, 则会引起宿醉。醛、酮通常有令人愉悦的气味——2-甲基十一醛是“香奈儿五号 (Chanel No. 5)”香水的关键化合物, “覆盆子酮 (raspberry ketone)”是构成一些香水中覆盆子气味的主要化合物。



■ $-CHO$ 代表



在表示醛的结构时，我们不得不忽视绘制结构的准则 3，而写作 $R-CHO$ ——将 C 和 H 单独用字母写出来，这是因为它是我们要突出的官能团的一部分。另一点要说明的：我们通常写作 $R-CHO$ 而不是 $R-COH$ ，这是因为后者看上去更像一个醇。

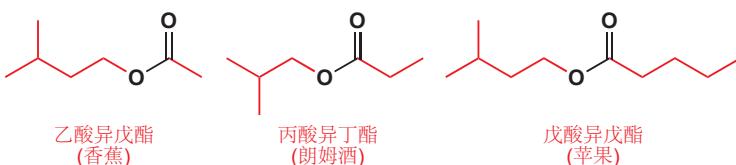


羧酸 ($R-CO_2H$) 包含羧基 (CO_2H)

正如其名字所暗示的，包含羧基 (carboxyl group, CO_2H) 的化合物羧酸 (carboxylic acid) 可以与碱反应，失去一个质子生成羧酸盐 (carboxylate salt)。可食用的羧酸有浓烈的气味，其中不少存在于水果中——柠檬、苹果和葡萄中分别含有柠檬酸、苹果酸和酒石酸。

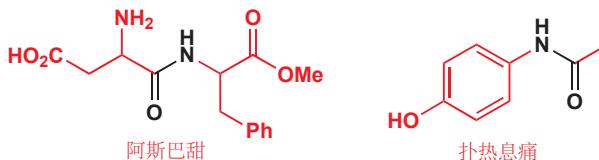
■ 常常听到的术语“饱和脂肪”和“不饱和脂肪”

——分别表示 R 基团是饱和 (不含 $C=C$ 双键) 还是不饱和 (含有 $C=C$ 双键)——见 p. 29 的文本框。R 基团含有多个双键的脂肪 (例如本章开头的亚油酸形成的酯) 被称为“多不饱和的 (polyunsaturated)”。



酰胺 ($R-CONH_2$, $R^1-CONHR^2$, 或 $R^1-CONR^2R^3$)

蛋白质都是酰胺 (amide)：一个氨基酸中的羧基可以与另一氨基酸中的氨基形成酰胺键 (amide bond, 有时也被叫做肽键 peptide bond)，蛋白质就是这样缩合形成的。每个蛋白质分子都可以包含成百上千个酰胺键。另一方面，以 NutraSweet® 为名称销售的甜味剂阿斯巴甜，也是通过酰胺键连接两个氨基酸形成的酰胺，两个氨基酸分别是天冬氨酸与苯丙氨酸。扑热息痛同时也是一个酰胺。



腈 ($R-CN$) 包含氰基 ($C\equiv N$)

卤代烃与氰化钾的反应可以向分子中引入氰基 (cyano) 从而获得腈 (nitrile)。有机上的氰基与无机上的致命氰化物有着大不相同的性质：例如从杏仁中提取的腈类，苦杏仁苷 (laetrile)，曾经被开发为抗癌药物。



酰氯 ($R-COCl$)

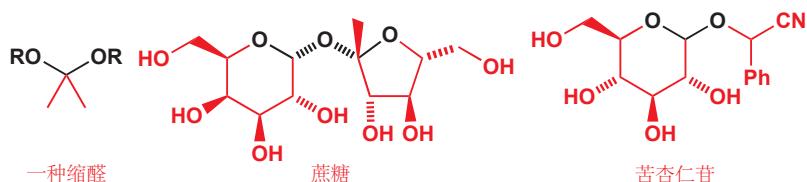
酰氯 (Acyl chloride) 是最活泼的羧酸衍生物 (derivatives of carboxylic acids)，由羧酸中的 $-OH$ 被 $-Cl$ 取代获得，可以用来制备酯或酰胺，由于太过活泼在自然界中几乎找不到。



注：旧教材常用缩酮（ketal）指中心碳连接的另两个基团均为烷基的缩醛（缩酮为缩醛之子集），本书并无此概念。相似的还有半缩醛/半缩酮，p.136.

缩醛

缩醛 (acetal) 是同一个碳与两个烷氧基相连的化合物。很多糖类都是缩醛。



杂原子指除去 C 和 H 的原子

如您所见，官能团基本都是对烷烃结构的偏离，要么含有的氢原子比烷少（烯、炔），要么是含有不是 C 和 H 的其他原子。有一个实用的术语描述这些原子：杂原子。杂原子指在有机分子中除去 C 和 H 的任何原子。

携带官能团的碳原子可以按氧化程度分类

官能团虽都是不同的，但它们的差异也有大有小。例如，羧酸、酯、酰胺的结构就非常相近：它们官能团中的碳原子，都与两个杂原子 (heteroatoms) 成键，其中一个以双键连接，一个以单键连接。在 Chapter 10 中您会看到，结构上的相似性也在它们反应方式的相似性上有所反映。另外，羧酸、酯和酰胺可以通过简单的试剂，如水、醇、胺以及合适的催化剂，实现相互转化。但若想将它们转化为醛或醇，则需要特殊试剂，一种还原剂 reducing agent (加氢的试剂)。如果两种官能团间的转化，只需要简单试剂，不需要还原剂 (或氧化剂 oxidizing agent)，我们就称携带它们的碳原子有相同的氧化程度 (oxidation level)——对于上述例子，我们称它们均为“羧酸氧化程度”。

● 羧酸氧化程度



■ 不要将氧化程度 (oxidation level) 与氧化态 (oxidation state) 混淆。氧化程度由碳与杂原子的成键数决定，而氧化态则由碳所有的成键数决定，包含与 C 和 H 成键的个数。在上述化合物中，碳始终成四根键，因而氧化态均为 +4。(注：这个说法或许有一些问题)

事实上，酰胺可以相当容易地通过脱水 dehydration (水的脱除) 转化为腈，因此我们必须说氰基碳原子与羧酸、酯、酰胺有相同的氧化程度。也许您开始发现能帮您判断它们氧化程度的，这四种结构的相似性了？四种情况中，碳原子都与杂原子成三根键，与 C 或 H 原子成一根键。有几个杂原子并不重要，重要的是与杂原子共成了几根键。注意到这一点后，我们还可以将“CFC-113”，一种对环境不友好，会损害大气臭氧层的气溶胶推进剂和制冷剂中的每个碳原子，都归入羧酸氧化程度中。

● 醛氧化程度



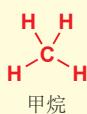
醛和酮都包含与杂原子成两根键的碳原子；它们处于“醛氧化程度”中。实验室常见的溶剂二氯甲烷 CH_2Cl_2 也含有与杂原子成两根键的碳原子，因此它也含有处于醛氧化等级的碳原子，缩醛中的亦然。

● 醇氧化程度



醇、醚和卤代烷都含有一个只与杂原子成一根键的碳。我们将它们标记为“醇氧化程度”，它们之间的转化不需要氧化剂、还原剂，也很容易完成。

● 烷烃氧化程度



简单的烷烃，不与杂原子子成键，为“烷烃氧化程度”。

● 二氧化碳氧化程度



还有一小类与 CO_2 相关的化合物，其中的碳与杂原子成四根键，最好将其描述为“二氧化碳氧化程度”。

很明显，烯和炔并不能轻易地划归到其中一类，因为它们与杂原子不成键（但又与烷不同）。烯烃可以通过醇的脱水制备，不需要氧化剂、还原剂，而炔与醛也存在水化/脱水的关系，它们分别被归入醇氧化程度和醛氧化程度。

● 总结: 重要的官能团与氧化程度

与杂原子 不成键: 烷氧化程度	与杂原子成 一根键: 醇氧化程度	与杂原子成 两根键: 醚氧化程度	与杂原子成 三根键: 醛氧化程度	与杂原子成 四根键: 羧酸氧化程度	与杂原子成 四根键: 二氧化碳氧化程度
烷	醇	醚	醛	羧酸	二氯化碳
胺		酮		酯	碳酸酯
卤代烷		缩醛		酰胺	四氯化碳
烯		炔		腈	酰氯
					尿素

化合物命名

到目前为止，我们已经用名字讨论了很多化合物。其中很多名字（岩沙海葵毒素，麝香酮，裸藻毒素）都是给予复杂分子的简单名称，并不考虑分子的真实结构、功能——这三种化合物的名称都来

源于它们被首次分离时所来源的有机体的名称。这样的名称叫做**俗称 (trivial names, trivial)**意为“微不足道”，“琐碎”），并不是因为他们不重要，而是因为它们会在日常的科学交流中用到。

这样的名字对于熟悉的，在化学家、生物学家、医生、护士、香水师中应用广泛的化合物是可取的。但目前有 1600 万种已知的有机化合物，我们无法一一给它们取名，而且也没人能够全记得住。因为这点原因，国际纯粹与应用化学联合会 (International Union of Pure and Applied Chemistry, IUPAC) 发展了一套**系统命名法 (systematic nomenclature)**，这是一套可以给予任意一个化合物一个唯一的名称的规则，这种名称可以直接地从其化学结构上推导出来。反过来，从系统名称也可以推出一个分子的结构。

系统命名的问题在于，除了最简单的分子外，其他分子的名称都荒诞地不能读出来。在日常的演讲或写作中，化学家往往会漠视它们，使用系统和俗称命名法的混合。尽管如此，知道这些规则如何操作也是很重要的。接下来，我们将在看向真正的化学语言前，先着眼于系统命名法。

系统命名法

这里并没有机会，介绍全部系统命名的规则——它们填满了几卷极其无聊的书，而且有电脑的帮助，您也没有必要知道它们。我们将要做的，是阐明系统命名法的原则。您应当理解这些原则，因为它们是化学家的基础，能够帮您解决绝大多数没有俗称的化合物。

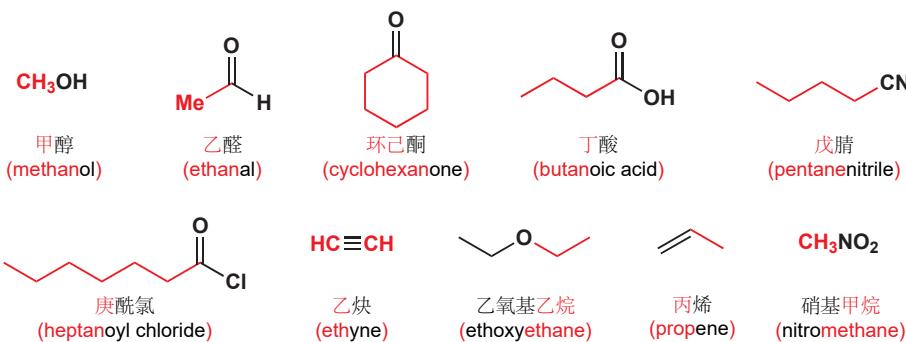
系统名称可以分为三个部分：其一描述了碳氢骨架，其二描述了官能团，还有一个阐释了官能团在碳氢骨架上的位置。

您已经遇到过一些简单的碳氢骨架片段的名称 (甲基、乙基、丙基)。在这些烷基片段上添加一个氢原子，得到对应的烷烃，名称中的“-基”也随之变为“-烷” (-yl 变为 -ane)。它们的结构不言而喻：

碳氢骨架的名称

一个碳	甲烷 (methane) 	
两个碳	乙烷 (ethane) 	
三个碳	丙烷 (propane) 	环丙烷 (cyclopropane) 
四个碳	丁烷 (butane) 	环丁烷 (cyclobutane) 
五个碳	戊烷 (pentane) 	环戊烷 (cyclopentane) 
六个碳	己烷 (hexane) 	环己烷 (cyclohexane) 
七个碳	庚烷 (heptane) 	环庚烷 (cycloheptane) 
八个碳	辛烷 (octane) 	环辛烷 (cyclooctane) 
九个碳	壬烷 (nonane) 	环壬烷 (cyclononane) 
十个碳	癸烷 (decane) 	环癸烷 (cyclodecane) 

在碳氢骨架名称中，可以加入官能团的名称，既可以是前缀，也可以是后缀。下面是一些例子。
数清楚链上碳原子的总数是很重要的，有时官能团内会包含碳原子：戊腈事实上是 BuCN.

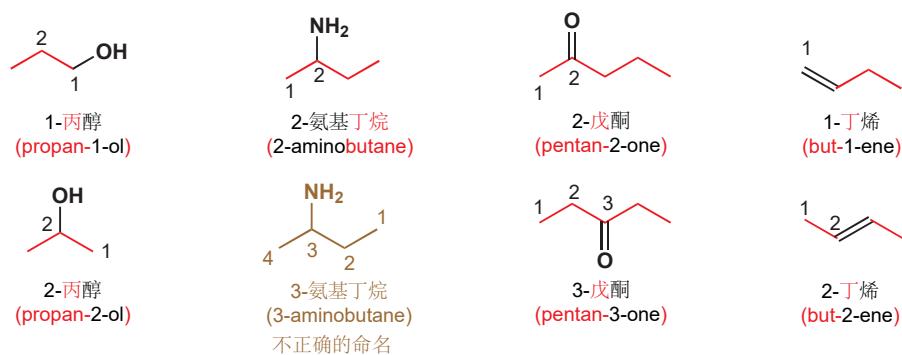


有官能团连接在苯环上的化合物，以相似的方式命名。

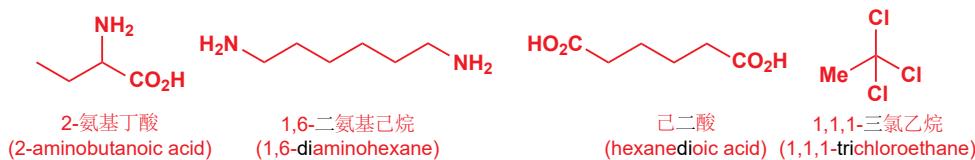


用编号定位官能团

有时，名称中会加入编号，用来确定官能团附着的碳原子。上文展示过的那些化合物都不需要编号——检查您是否清楚每一个为什么不需要编号。使用编号时，需要从一端开始数碳原子。在大多数情况下，从任意一端开始数得到的两组编号都可以使用。一些例子会说明这一点。再次注意，一些官能团用前缀表示，一些用后缀表示，编号往往就在官能团名称的前面（注：中文命名中，做后缀的官能团的编号位于碳氢骨架名称的前面，其他与英文相同）。



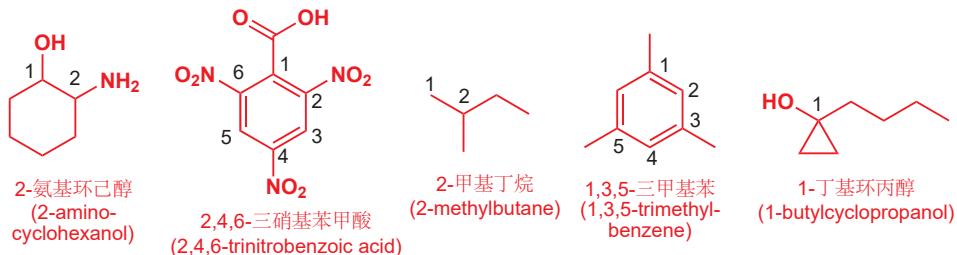
一个碳上最多可以带有四个官能团：在四溴甲烷 (*tetrabromomethane*), CBr_4 的例子中达到了这一极限。下面是一些其他的多于一个官能团例子。



编号说明了官能团距碳链一端的距离。同一个化合物中各个官能团在数编号时，都要从相同的一端开始。注意如果有两个以上的相同官能团时，我们使用二、三、四 (di-, tri-, tetra-) 来说明。

对于环状化合物，并没有链端，但我们可以用编号显示两个基团间的距离——从带有其中一个官能团的碳原子开始，沿环计数。这个规则在碳氢骨架是链状或环状时可使用，但很多骨架还带有分

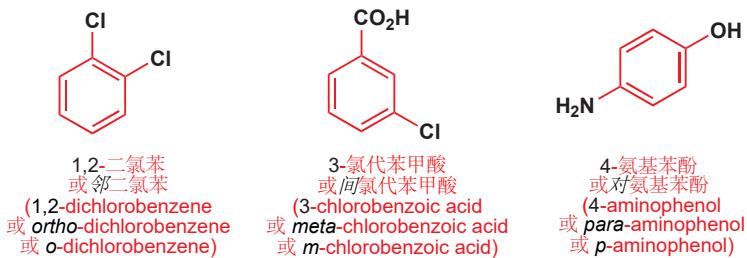
支。我们可以将支链视作官能团处理。



邻、间、对 (Ortho, meta, para)

■ *ortho*, *meta*, *para* 常缩写作 *o*, *m*, *p*.

对于取代的苯环，确认取代基位置的另一种方式是选用术语“邻”、“间”和“对”。邻化合物是1,2-二取代的，间位化合物是1,3-二取代的，而对化合物是1,4-二取代的。下面的一些例子说明得更加清晰。



当心！*Ortho*, *meta*, 和 *para* (英文) 在化学中还有其他意思：您可能会遇到正磷酸 (*orthophosphoric acid*)、亚稳态 (*metastable states*)、多聚甲醛 (*paraformaldehyde*) 等名称——这些都与苯环的取代模式无关。

化学家真正是如何称呼分子的？

给化合物命名的目的是便于同其他化学家的交流。大多数化学家喜欢用结构图交流，因为结构远比任何种类的化学命名重要。这就是为什么我们详细介绍了结构图的画法，而只泛论了化合物命名。图示的好处在于便于理解，可快速绘制，而且不易误解。

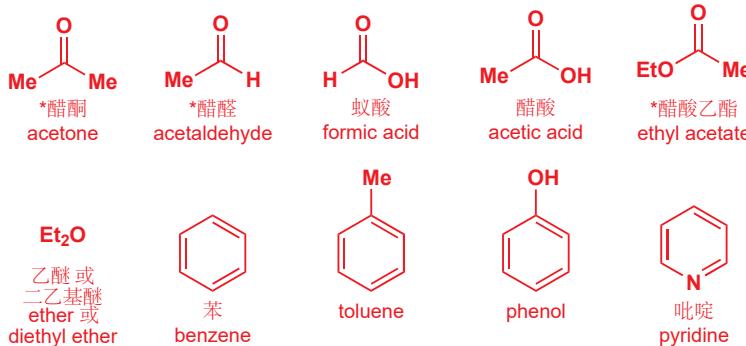
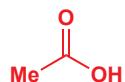
- 永远要在名称的旁边给出图示，除非是非常简单的化合物，如乙醇。

但我们在演讲时，还需要一种能与写作时的图示一样清晰的交流方法。原则上，我们可以用系统命名。然而在实践上，除了最简单的分子外，其他任何物种完整的系统名称都太过笨拙，因而难以用于日常化学演讲。因此有很多替代方法出现了，大多数基于俗称和系统名称的混合。

众所周知、广泛使用的简单化合物的名称

一部分化合物被以俗称称呼，不是因为它们的系统名称过于繁琐，而仅仅由于习惯。我们非常了解它们，因此我们使用它们熟悉的名称。

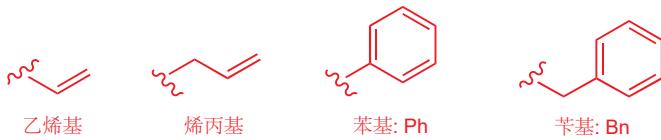
您从前可能见过右侧的化合物，也许它被称作乙酸 (ethanoic acid)，也就是其系统名称。但在化学实验室里，每个人都叫它醋酸 (acetic acid)，也就是它的俗称。下面的几种化合物都具有以上特点（注：多数囿于英文；“*”指英文俗称常用，但推得的中文俗称并没有其系统名称常用）。



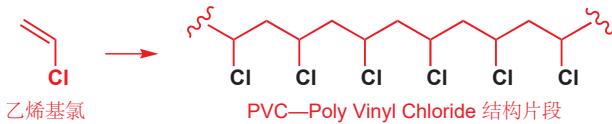
■ 我们还没有要求您去记忆任何分子的俗称，但左侧的 10 个化合物很重要，因此您必须熟记它们（及俗称）。现在就开始记忆。

上述俗称都是长期使用、易于理解的历史名称，它们不像系统命名那样容易混淆。“Acetaldehyde”与“ethanal”都指乙醛，但后者更容易与“ethanol（乙醇）”混淆。

俗称同样拓展到了包含官能团的片段上。丙酮 (Acetone), 乙醛 (acetaldehyde), 和醋酸 (acetic acid) 都含的乙酰基 acetyl/ethanoyl ($\text{MeCO}-$) 可简写作 Ac，化学家通常在书写化合物的化学式时用到这个有机元素符号，例如乙酸 AcOH 、乙酸乙酯 EtOAc 。下面的四个片段在机理和结构上都有意义，化学家也赋予了它们特别的名称、有机元素符号，即乙烯基 (vinyl)、烯丙基 (allyl，注：中文里类似的俗称有由远及近的不成文规定)、苯基 (phenyl) 和苄基 (benzyl)。



乙烯基的名称允许化学家给例如乙烯基氯 vinyl chloride (中文多用“氯乙烯”) 这样的化合物起简单的俗称，乙烯基氯是聚合得到 PVC (聚氯乙烯 polyvinyl chloride) 的原料；但这个名字的重要性，更多地体现在乙烯基与烯丙基反应性的差异上 (Chapter 15)。

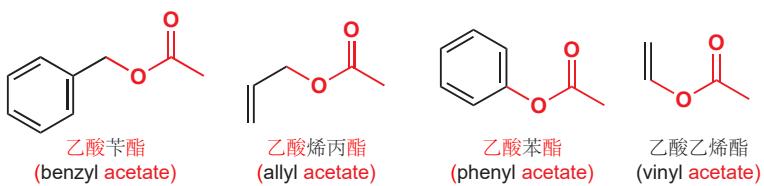


烯丙基的名称来源于大蒜 (葱属, *Allium sp.*)。右侧的化合物是大蒜味道和气味的来源，烯丙基构成了它的一部分。

烯丙基和乙烯基是不同的，乙烯基指的是直接与双键 $\text{C}=\text{C}$ 碳原子相连，而烯丙基指的是与与 $\text{C}=\text{C}$ 双键相邻的碳相连。这种区别极体现在化学反应上：经典的烯丙基化合物非常活泼，而乙烯基化合物相当不活泼。

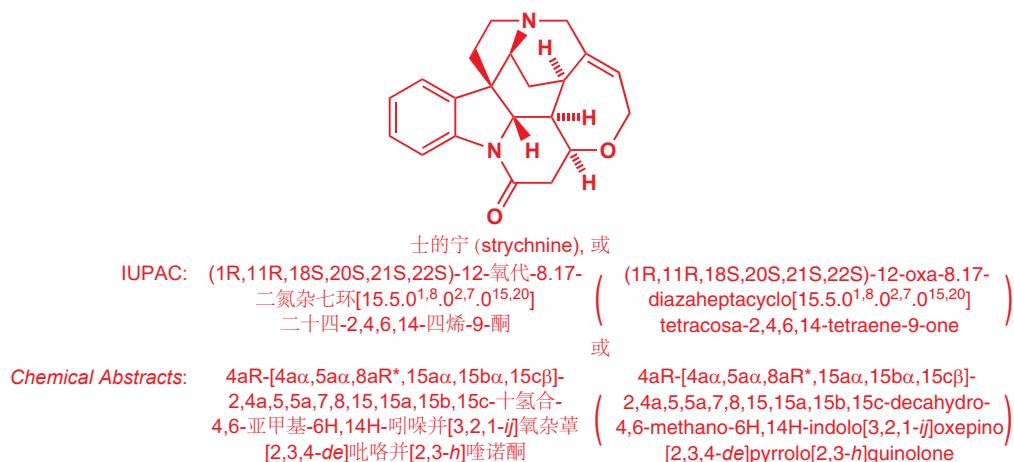
由于一些原因，烯丙基和乙烯基并没有得到有机元素符号，而苄基却有 Bn 作为符号。同样很重要的是不要将苄基与苯基混淆：苯基通过苯上的一个碳原子连接，而苄基通过连接在环上的一个碳原子相连。经典的苯基化合物不活泼，但苄基化合物通常活泼。苯基就像乙烯基，而苄基则像烯丙基。我们将在本章的最后复习您所见过的全部有机元素符号。



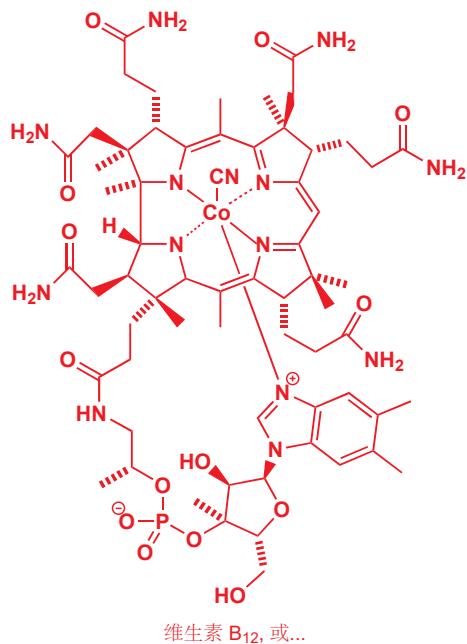


更复杂，但仍广为人知的化合物的名称

从自然资源中分离得到的复杂分子通常被赋予俗称，英文这些情况下，系统命名实在不现实！士的宁 (Strychnine) 是一种有漂亮的结构的著名毒药，出现于很多侦探故事中。所有的化学家都称它为士的宁，因为它的系统名称几乎不可读。来自 IUPAC 和 *Chemical Abstracts* (化学文摘) 的两组专家对士的宁的系统命名持有不同的看法。其他类似的还有盘尼西林、DNA，和叶酸。



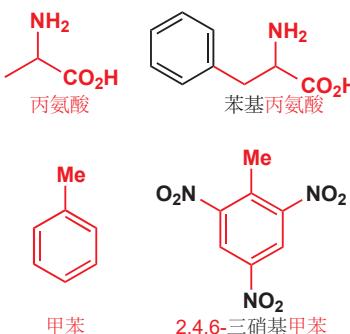
更离谱的是维生素 B₁₂，一种复杂的钴配合物，有非常错综复杂的三维结构。不查阅有机化学的高级教科书，没有一个化学家能够背熟它的结构。在查阅时，它所在的索引也应是“维生素 B₁₂”，而非它的系统名称。我们甚至还不知道它的系统名称是什么，而且我们也并不很感兴趣。



即使是相当简单的重要分子，例如氨基酸，就有相对容易理解的系统名称，但我们一般还是用其俗称称呼。有一点经验后，俗称很容易记住，也很难搞混。在 Chapter 23 中有完整的氨基酸俗称。



将一点系统命名与俗称混合，是一种获得化合物简单名称的灵活方法。丙氨酸是位于蛋白质中的一种简单氨基酸。苯基取代后，得到的是苯基丙氨酸 (phenylalanine)，是同样位于蛋白质中的一种较复杂的氨基酸。甲苯是通常称呼甲基苯的名称，可以加入三个硝基（既是命名上的，也是化学反应上可行的）得到著名的爆炸性三硝基甲苯 (trinitrotoluene) 或 TNT.



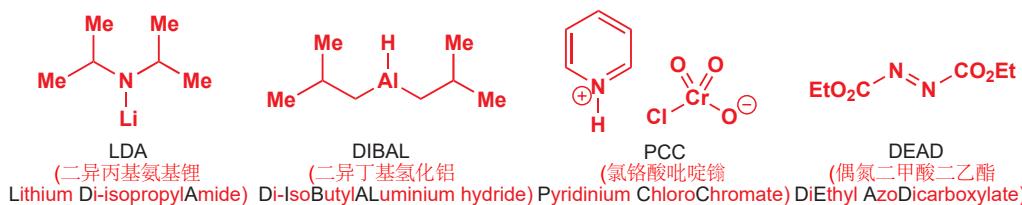
用首字母缩略词命名的化合物

一些化合物被我们用首字母缩略词称呼，也就是它们系统名称或俗称的简写。我们刚才看到的 TNT 就是 TriNitroToluene 一词的缩写；首字母缩略词更加常见的用途是定义常用的溶剂或试剂。在本书中，您稍后就会遇到如下溶剂：



■ 这些常用溶剂的名称和结构都需要您记熟。

下面的几种试剂通常用首字母缩略词表示，它们的功能会在其他章中向您介绍，您不需要现在知道它们。您可能发现了，首字母缩略词的名称，一些来源于俗称，一些来源于系统名称。

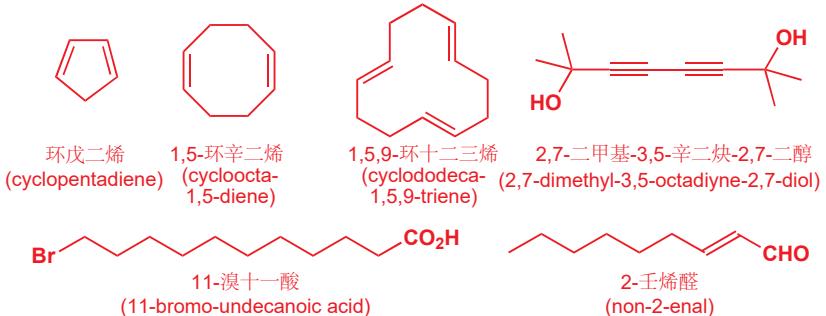


化学家使用系统命名称呼的化合物

专业的有机化学家也会使用系统命名，这一点也许会让您奇怪，但事实如此。系统名称真正开始于戊烷

注：某鎓[wēng]指某物种被质子化或被烷基取代得到的阳离子，方便的话可直接使用金属旁。如“胺鎓”与“铵”等价，“氧化鎓”与“锌[yáng]”等价，还有“锍[liǔ]”，“钟[shén]”，“𬭸[lín]”。烷基取代的中性分子使用月字旁，如“甲胺”，“三苯基膦[līn]”，“胂[shèn]”硫特殊用“磺”字。

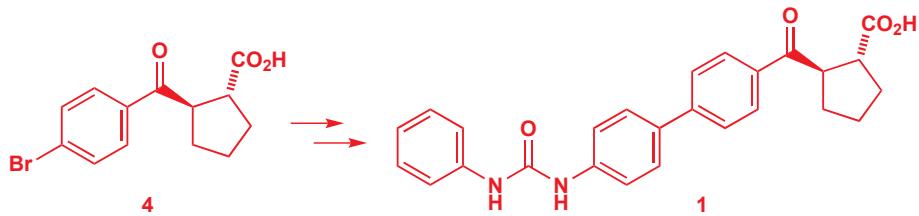
pentane (C_5H_{12})，因为前缀 *pent-* 表示的就是五，而 *but-* 并不表示四（中文则开始于十一烷）。对于 5 到 20 个碳的简单的开链，或环状衍生物，如果它们没有正在使用的常用名，化学家就会用系统名称称呼它们。下面是一些例子。



这些名称都包含一个阐述碳氢骨架尺寸的音节：戊 (penta-) 指代 C₅, 辛 (octa-) 指代 C₈, 壬 (nona-) 指代 C₉, 十一 (undeca-) 指代 C₁₁, 十二 (dodeca-) 指代 C₁₂. 这些名词很容易从结构中的出来, 更重要的是, 您可以通过名称清楚地知道结构。其中一种可能需要您停下来思考 (是哪一种?), 但其他几种, 当您在没有图示时听到它们, 仍能立刻理解。

没有俗称的复杂分子

当化学家在实验室合成复杂的新分子，并在一家化学杂志上发表合成方法时，它们会给出完整的系统名称，无论它们可能多长，多笨拙。但在论文的正文部分，或在实验室中讲述他们制得的化合物时，它们会以“那个胺(*the amine*)”或“那个烯烃(*the alkene*)”称呼。所有人都知道这意味着哪一种胺，哪一种烯烃，因为它们见过那个化合物的化学结构，或多或少都有一些印象。这是谈论几乎任何分子最好的策略：画出结构，并给这个化合物一个“标记”名称，例如“那个胺”、“那个酸”。在书面化学中，最简单的方法是给每个化学结构以“标记”编号。为了说明我们的意思，让我们来谈论一个近期的药物合成。



这个潜在的抗肥胖药物 1，可能能够解决糖尿病患者的胰岛素抵抗，最近，Abbott 实验室由一个简单的中间体 4 合成了它。在已发表的文章中，这个药物被称作“一种选择性的 DGAT-1 抑制剂”，但这对我们的价值并不大。论文的正文部分以“化合物 1”称呼它。这比用它的系统名称明智得多：反-(1R,2R)-2-(4’-(3-苯脲基)联苯甲酰基) 环戊基甲酸。对于较简单的中间体，他们根据他们自己想强调的方面曾称作“酮酸 4”、“芳基溴 4”以及“游离酸 4”。注意，最重要的是事先给出它们带有编号的结构图。

您该怎样命名分子？

那么您该如何称呼一个分子呢？这其实取决于实际情况，但照着本书中的例子，您不会偏离太

远。本书中我们将使用真正的化学家使用的名称称呼化合物。现在，您并不需要知道所有化合物的常用名词，但您应当在您遇到每一个时，在脑海中留下印象。在传递一个化合物的名称时，您应当先了解它指的是什么结构。

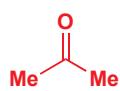
● 关于化学名称的建议——按重要性排序的六点

- 先画出结构，然后再考虑名称。
- 熟记官能团的名称（酯、腈，等等）。
- 学习和使用一些化学家常用的简单化合物的名称。
- 在演讲中，用“那个酸”（或其他什么）来称呼，与此同时要指向结构图。
- 掌握系统（IUPAC）命名法的基本原则，并能应用于中等大小的化合物上。
- 找一个笔记本记下您将来会遇到的首字母缩略词、俗称、结构等。

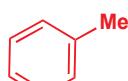
本章中，我们就遇到了很多分子。它们中的大多数是为了阐明观点而引入，因此请不要去背它们的结构！相反，请识别它们包含的官能团的名称。然而，有 14 种简单化合物（其中三种是溶剂）的名称是我们建议您记下的。盖上下表中每列的右侧，并画出这 14 个化合物的结构。

需要熟记的重要结构

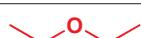
丙酮



甲苯



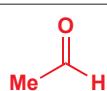
乙醚或二乙基醚



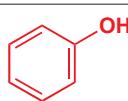
吡啶



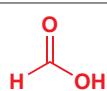
乙醛



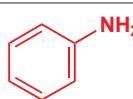
苯酚



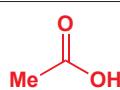
甲酸（蚁酸）



苯胺



醋酸, AcOH



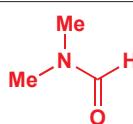
THF, 四氢呋喃



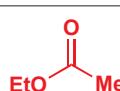
苯



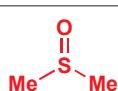
DMF, Me₂NCHO,
二甲基甲酰胺



乙酸乙酯, EtOAc

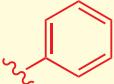
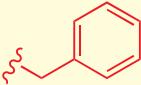
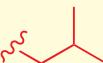


DMSO



这就是命名法这一主题的全部内容——您会发现，在实践中应用这些名称，或听他人谈论这些化合物时，您很快就会记住其中最重要的几个。但我们还要重申，在传递一个化合物名称时，请确保您完完全全知道它指的是什么——画出结构作为检查。

● 回顾：骨架片段名称和“有机元素”

R	烷基		t-Bu	叔丁基	
Me	甲基		Ar	芳基	任何芳香环
Et	乙基		Ph	苯基	
Pr (n-Pr)	丙基		Bn	苄基	
Bu (n-Bu)	丁基		Ac	乙酰基	
i-Pr	异丙基			乙烯基	
i-Bu	异丁基			烯丙基	
s-Bu	仲丁基		X	卤原子	F, Cl, Br 或 I

延伸阅读

所有美国的“巨本”教科书都有涉及结构、形状和分子的绘制的简单章节，但它们倾向于使用 Lewis 结构式（国内称结构简式），所有的原子、键、电子都被画出来，键角则惯用直角。

牛津初级读本 *Foundations of Organic Chemistry* by M. Hornby and J. Peach, OUP, Oxford, 1996 提供了一个简短而明智的介绍。

更多关于岩沙海葵毒素的信息: E. M. Suh and Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, 11205–11206.

有关苯的环状结构的首次提出的竞争的讨论，见 Alfred Bader 的文章，“Out of the Shadow”刊载于 17 May 1993 发行的 *Chemistry and Industry*.

检查您的理解



为确保您真正掌握了这一章的内容，请尝试解决本书 Online Resource Centre (在线资源中心) 中的习题:
<http://www.oxfordtextbooks.co.uk/orc/clayden2e/>

有机结构的确定

联系

► 基础

- 有机分子有哪几种结构 ch2

目标

- 通过 X-射线晶体学 确定结构
- 通过质谱法确定结构
- 通过 ^{13}C NMR 光谱法确定结构
- 对于 ^1H NMR 光谱法的介绍
- 通过红外光谱法确定结构

► 展望

- ^{13}C NMR 光谱法是如何帮助定位电子的 ch7
- 红外光谱法是如何告知我们分子的反应性的 ch10 & ch11
- 通过 ^1H NMR 光谱法确定结构 ch13
- 基于光谱法解决未知结构 ch13

引入

光谱法可以准确而快速地确定有机结构

您还记得在上一章中，我们曾力劝您将结构建造得符合现实吗？现在我们需要回答这个问题：什么是真实结构？我们如何知道某种分子的真实结构？请您一定要清楚这一点：我们的确知道分子的真实结构。您如果认为现代有机化学最重要的进步是能够快速地，精准地确定分子的结构的话，那么您非常正确。一言以蔽之：光谱法赋予了我们这个能力。

● 什么是光谱法？

与分子相互作用的射线或波	光谱法	能告诉我们什么
X 射线被原子散射	测量散射图案	键长和键角
无线电波使原子核共振	绘制共振频率的图表	碳氢骨架的连接和对称性
红外波使键振动	绘制吸收的图表	分子中的官能团

本章的结构

我们首先会考虑以一个整体考虑结构的确定，然后介绍三种不同的方法：

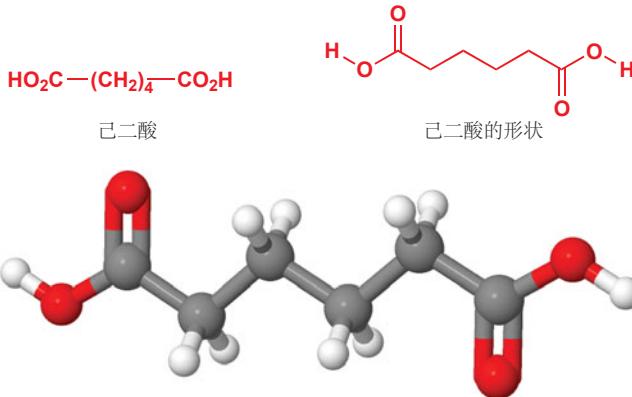
- 质谱法 mass spectrometry (确定分子质量和原子组成)；
- 核磁共振法 nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy (确定对称性、分子中的支链，和连接方式)；
- 红外光谱法 infrared spectroscopy (决定分子中的官能团)。

如果您想更细致地了解我们讨论的光谱方法中的任何一种，您应当参考本章末尾“延伸阅读”一节中列出的专业书籍。

在这些中，NMR 要比所有其他的加起来都重要，因而我们也将在 Chapter 13 更细致地讨论它。然后，在我们讨论了较广泛的一些分子后，将会在用于综述的 Chapter 18 中将这些观点整合，并向您展示，未知的结构是如何真正被确定的。

X-射线是分子结构的终审

在 Chapter 2 中，我们建议您以锯齿形(zig-zag)绘制分子，而非以键角为 90° 或 180° 的直线绘制。这是因为我们知道它们是锯齿形的。“直”链状的二酸的 X-射线晶体结构，如下所示。您可以清晰地看出锯齿形的链，平面的羧基，和朝向您、远离您的氢原子。因而，很明显，如第二种画法那样，将分子画得更加真实，是有意义的。



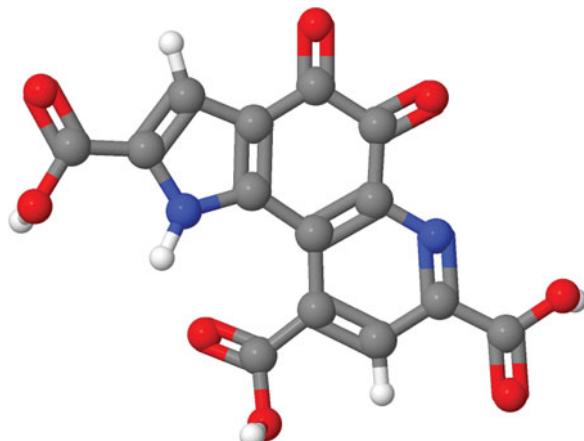
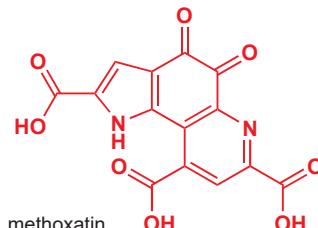
X-射线晶体结构，是通过使化合物的晶体样本衍射 (diffract) X-射线 来确定的。由所得的衍射图案，可以推断出原子在分子中精确的空间排布——这通常不包括氢原子，因为氢原子太轻，无法衍射 X-射线，它们的位置可由结构中其它部分的位置推断出。X-射线 比任何其他方法都能更好地回答的一个问题是：分子采取什么样的形状。它还被用于解决另一个重要的问题，即确定未知化合物的结构。例如，有一些地下细菌 (subterranean bacteria) 用甲烷作为能源，它们可以将甲烷转化为有用的物质，这非常神奇，化学家想知道这一过程是如何完成的。1979 年，他们发现该细菌使用一种被他们称为“methoxatin (吡咯并喹啉醌)”的辅酶 (coenzyme) 使甲烷氧化为甲醇。Methoxatin 是一种新的化合物，结构尚未确定，并且仅能非常少地获得。用 NMR 确定它的结构十分困难，最终是通过 X-射线晶体学确定了它是一种多环三羧酸。

■ 辅酶是一种与酶共同 (hand-in-hand) 催化反应的生化试剂。



Interactive structure of methoxatin

■ 俗名“methoxatin”有其系统表述：4,5-二氢-4,5-二氧代-1H-吡咯并[2,3-f]喹啉-2,7,9-三羧酸。两种都是有效的名称，但常用的名词是哪种则不言而喻。





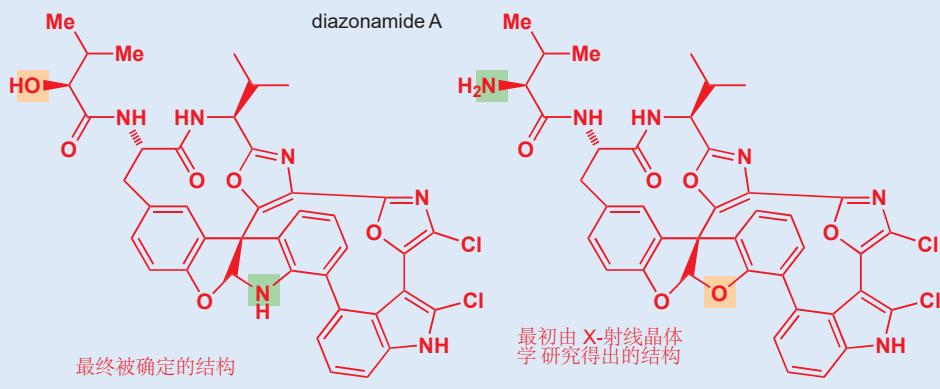
X-射线晶体学 有其局限性

X-射线晶体学既然如此强大，为什么我们还需要其他方法呢？有两点原因：

- X-射线晶体学通过X-射线通过电子时的衍射得以工作，并且要求样品为晶体。如果一个有机化合物是液体或并不能良好结晶的固体，那么它的结构就不能用这种方式确定。
- X-射线晶体学本身就是一门科学，需要专业技能，并且结构的确定需要较长时间。现代方法将时间缩短到了几小时，或更短，但尽管如此，与之对比的配有机机器人的现代NMR设备，则可以在一夜之间处理超过100份光谱。我们通常会例行使用NMR；而对于较困难的未知结构的确定，和重要分子的具体形状的确定，还会使用X-射线。

X-射线晶体学 并不是万无一失的

X-射线晶体学通常不能“看到”H原子，因此您要认识到，它并不是万无一失的：它仍可能判断错误。一个著名的例子有关于抗生素 diazonamide A，在1991年（从海洋有机体中分离出该化合物）至2001年（错误被意识到前）之间，人们都认为它的结构是下方右侧的。它与下方左侧的结构质量相同，而X-射线晶体学并不能区分开O和N。但当右侧的化合物被合成出来时，错误才变得明显，它的真实结构于2002年在左侧的结构被合成出来，并被证实与天然产物等价时才得以确定。



光谱法结构确定概述

将您自己置身于下面的专业化学家经常遇到的情形：

- 您从化学反应中注意到了一个出乎意料的产物。
- 您从植物提取物中发现了一个先前未知的化合物。

- 您侦察到了一种可疑的食物污染物，并需要确定它是什么。
- 您在药物的批量生产中定期测量它们的纯度。

在这些情形中，也许除去第二个，您都需要一个快速而可靠的答案。假设您正在测量心脏药物普萘洛尔 (propranolol) 的纯度。您会首先想知道分子量 (相对分子质量)，和原子组成，它们可以来源于质谱。普萘洛尔的分子量为 259，原子组成为 $C_{16}H_{21}NO_2$ 。下一步，您需要得知碳骨架——来源于 NMR 对如下所示的三个结构片段的揭示。



■ NMR 不会真的将分子断裂为碎片，但它将分子视作了连接在一起的碳氢碎片。

NMR 观察所得的碎片有很多组合方式，在此阶段，您不能确定氧原子以 OH 基存在，还是以醚存在，不能确定氮原子是否以胺存在，也不能确定 Y 和 Z 是否为同一个原子，例如 N。从强调官能团的红外光谱中，您可以得到更多的信息，它会阐明，分子中有一个 OH，氮原子以 NH 存在而非其他官能团，例如 CN 或 NO_2 。目前仍然剩下很多种可能的结构，它们可以通过 1H NMR 所揭示的细节区分。在本章中，对于 1H NMR 的讨论会十分简要，因为它比 ^{13}C NMR 更为复杂，我们将在 Chapter 13 中单独讨论。

现在，我们必须逐个研究这些方法，并且了解，它们是如何为我们提供有关普萘洛尔分子的信息的。

● 每种光谱方法都能告诉我们什么

光谱方法和它们所做的事	能告诉我们什么	提供的数据类型
质谱可为分子称重	分子量 (相对分子质量) 和原子组成	$259; C_{16}H_{21}NO_2$
^{13}C NMR 可揭示不同的碳原子核	碳骨架	没有 $C=O$ 基；芳环中有十个电子；有两个碳挨着 O；还有三个饱和 C 原子
红外光谱揭示化学键	官能团	没有 $C=O$ 基；有一个 OH；一个 NH
1H NMR 揭示所有不同的 H 原子核	H 原子的区分	两个甲基；芳环上有六个 H 原子；挨着 O 的碳上有两个 H 原子；挨着 N 的碳上有三个 H 原子

质谱法

质谱法为分子称重

给中性分子称重并不简单，质谱仪的工作方式，是称量带电的离子：电荷使分子可被电场控制。因此，质谱仪分为以下三个组成部分：

- 使分子汽化并离子化为带电的离子束的部分
- 使相同质量:电荷比 (质荷比) 的粒子束聚集，比例不同的分开的部分
- 检测离子的部分

■ 质谱法 (Mass spectrometry) 与其他形式的光谱法 (spectroscopy) 不同，这是由于它测量的是质量而不是能量的吸收。

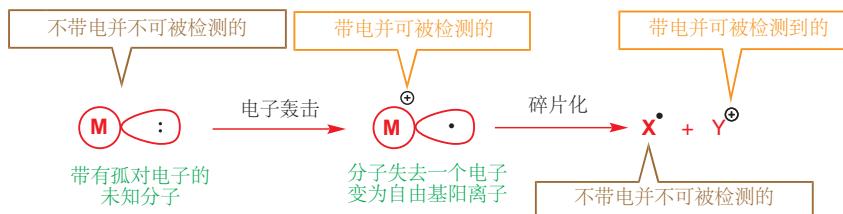
注：此处的“离子化/电离 (ionize)”与电解质的“电离 (dissociate/ionize)”不同，请注意区分。

所有常用种类的质谱仪都在高真空中操作，并用多种方法中的一种，使中性分子转化为离子，最常用的几种是电子轰击 (electron impact)，化学电离 (chemical ionization)，和电喷雾 (electrospray)。



电子轰击质谱法

电子轰击 (electron impact, EI) 质谱法中，分子会被高能电子轰击，这会使结合较弱的电子被击离分子。如果您认为不好理解，请想象对着一堵砖墙扔砖块：砖块不会粘在墙上，而是会将松散的砖块从墙的顶部敲下来。失去一个电子的同时会留下另一个未成对电子，和一个正电荷。失去的电子会是能量相对较高的一个 (来自墙的顶部的砖块)，通常是不参与成键的，例如孤对电子。

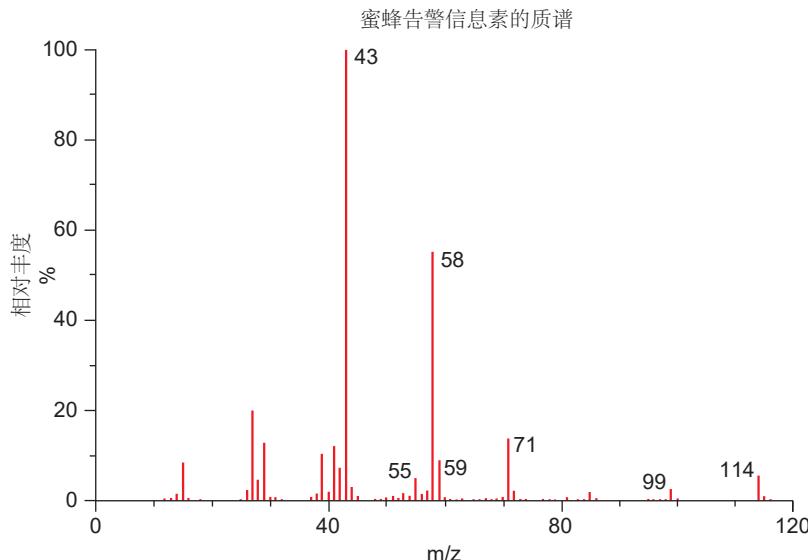


若是氨，则会得到 $\text{NH}_3^+\cdot$ ，若是酮，则会得到 $\text{R}_2\text{C}=\text{O}^+\cdot$ 。这些不稳定的物种被称为**自由基阳离子 (radical cations)**，带电后，它们便可以被电场加速，并聚集在检测器 (detector) 上，检测器根据离子被电场偏转的距离检测离子。自由基阳离子抵达检测器仅需大约 $20 \mu\text{s}$ ，有时它们仍会在抵达前碎裂，但其他的离子仍可被检测。这些碎片往往比它们的“母体”分子离子 (molecular ion) 质量更低，因此通常，我们关注的是质谱中观测到的最重的离子。

自由基阳离子

大多数分子中的电子都是全部成对的，而**自由基 (radicals)** 包含未成对电子。带有负电荷的分子是**阴离子 (anions)**，带有正电荷的分子是**阳离子 (cations)**。**自由基阳离子**和**自由基阴离子**仅仅表示的是既带电荷，又包含未成对电子的物种。

有代表性的 EI 质谱图：



这种化合物已被识别是工蜂在觅食时分泌的一种信息素，以防止它的同伴们前去相同的，已被采过的花蜜资源。当然仅有很少量的化合物可用于分析，但这不重要：质谱法对于微克级样本也是成功的。上一页的光谱图表明分子量为 114，即观察到的最大的分子量：事实上这个分子是挥发性酮，2-庚酮。



化学电离、电喷雾质谱法和其他方法

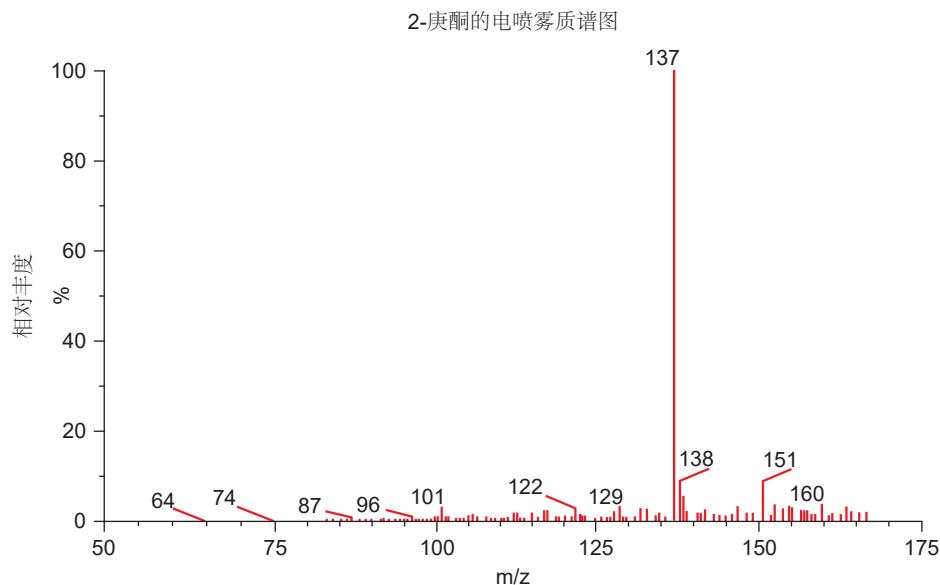
如果您对如何根据碎片图案得到结构感兴趣，请查阅本章结尾列出的专业书籍。

我们不会太过详细地讨论离子化技术/电离技术：在此阶段，知道有一些方法能够温和地使分子离子化，并使得质量可被确定就足够了。

碎片化是 EI 质谱法的一个问题，对于不牢固的分子，轰击电子的能量足以使之彻底变为碎片，无法得到任何分子离子。有用的信息可从碎片的图案中得出，但一般来说，以称量一整片分子为目标仍是较有用的。用许多其他的技术可以实现这一点，其中最常用的是化学电离 (CI) 和电喷雾 (ES)。

化学电离是通过将一种气体，例如氨气，与质谱仪的底物混合而完成的。电子对 NH_3 的轰击可能导致通过质子转移得到一些 NH_4^+ ，它可以与底物反应得到带电的配合物，并被电场加速。化学电离质谱法测量到的分子量通常相对底物的分子量来说是 $M + 1$ 或 $M + 18$ (NH_4^+ 的分子量)。电喷雾质谱仪中，底物会以气溶胶形态 (aerosol) 被离子化 (注：可用于称量一些难挥发的底物)，此时有钠离子的存在，这意味着通常观察到的质量是 $M + 1$ 和 $M + 23$ ，如果离子化形成阴离子，则为 $M - 1$ 。

如下是 2-庚酮 的电喷雾质谱图。注意观察，单个分子离子是多么清晰可见啊，但其分子量为 137，比 (真正的) 分子量 114 多 23 (换句话说，所得的质量是 $M + \text{Na}^+$)。

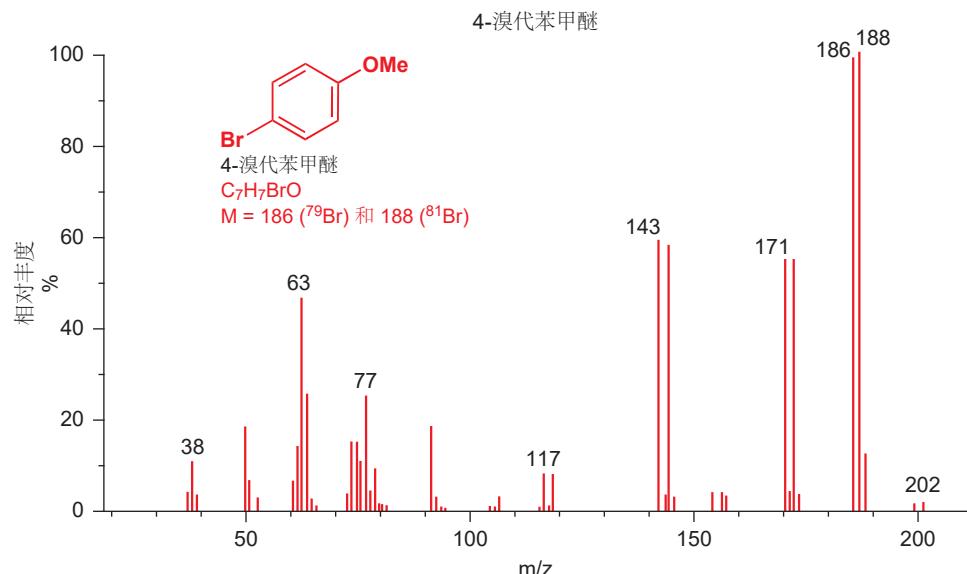


质谱法测定同位素

大多数元素以多于一种同位素 (isotope) 存在。通常，其中一种同位素占该元素原子的绝大部分 (也许是 >99%)。但对于某些元素，几种同位素的原子可能都在样品总体中占据可观的比例。例如氯，

通常是³⁵Cl 和³⁷Cl 3:1 的混合 (35.5 为氯的平均相对原子质量), 而溴则是⁷⁹Br 和⁸¹Br 1:1 的混合 (平均原子量 80). 由于质谱仪称量的是孤立的分子, 因此不会包含平均; 相反, 它测得的是每个分子的真实质量, 无论它包含哪种同位素。

例如, 如下的芳基溴的分子离子在 EI 质谱图中, 在 186 和 188 处有两个强度大抵相同的峰。如果检测到两个强度相等, 且间距 2 质量单位的分子离子, 这就暗示分子中含有溴。

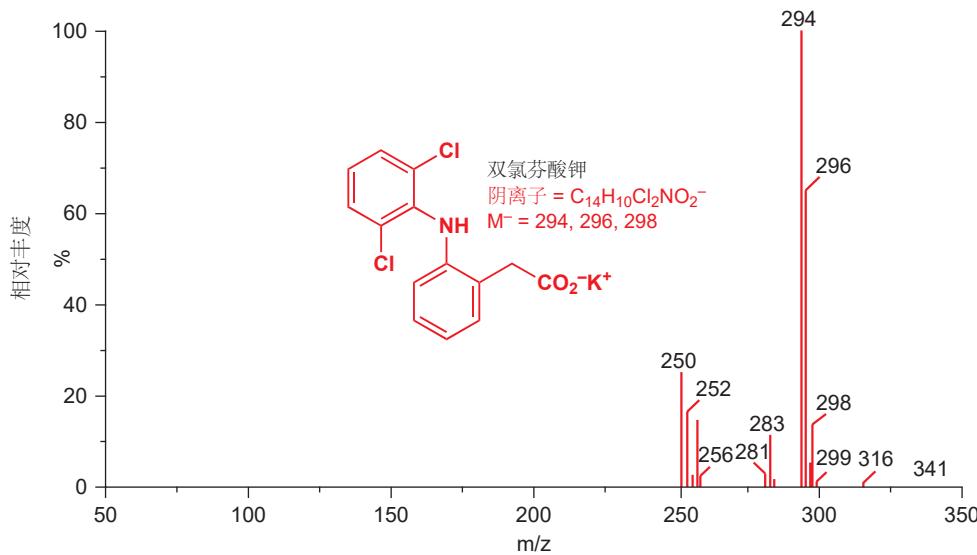


含氯分子的质谱图也可以类似地分辨出来, 同样是两个间距两个质量单位的峰, 但比值为 3:1, 来源于³⁵Cl 和³⁷Cl 3:1 的同位素比例。

那么若多于一个 Br 或一个 Cl 时会如何呢? 下面是一个例子: 止痛药双氯芬酸 (diclofenac). 该光谱由市面上出售的药片中获得, 药片中含有活性成分的钾盐 (并会在胃的酸性环境中被质子化为活性成分)。

ES 光谱图以三个峰显示羧酸根阴离子, 位于 294, 296, 和 298. 峰的相对大小可以由每个 Cl 原子可为³⁵Cl 的 75% 可能性, 和为³⁷Cl 的 25% 可能性得出。比例因此为 $\frac{3}{4} \times \frac{3}{4} : 2 \times \frac{3}{4} \times \frac{1}{4} : \frac{1}{4} \times \frac{1}{4}$ 即 9:6:1.

■ 双氯芬酸在这方面与水溶性阿司匹林很相似: 见 Chapter 8, p. 163.



关于常见的带有多于一种 $>1\%$ 丰度的同位素的元素的总结

元素	同位素	近似比例	确切比例
----	-----	------	------

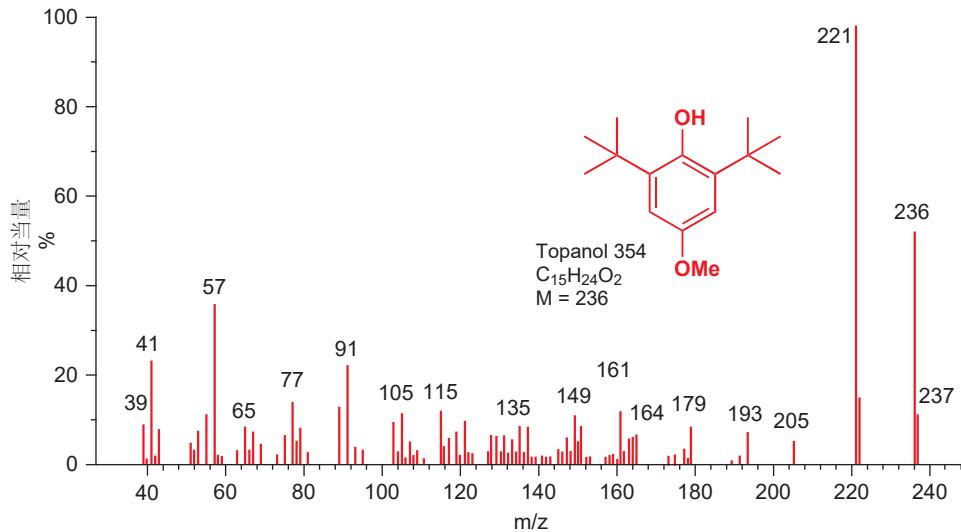
碳	^{12}C , ^{13}C	98.9:1.1	
氯	^{35}Cl , ^{37}Cl	3:1	75.8:24.2
溴	^{79}Br , ^{81}Br	1:1	50.5:49.5

H, N, O, S, P, F 和 I 中不同于 ^{1}H , ^{14}N , ^{16}O , ^{31}P , ^{32}S , 和 ^{128}I 的同位素数量都很少。真正反常的是锡，锡以 10 种不同的稳定同位素的混合存在，主要的几个为 ^{116}Sn (15%), ^{117}Sn (8%), ^{118}Sn (24%), ^{119}Sn (9%), ^{120}Sn (33%), ^{122}Sn (5%), 和 ^{124}Sn (6%)。现实中，任何元素贴切准确的同位素比例都因其来源而异，这一事实可以提供有用法医信息。

碳次要但却重要的同位素 ^{13}C

很多元素中次要同位素都低于 1% 水平地出现，因而通常不重要，但我们不能忽略了普通碳中出现的 1.1% 的 ^{13}C ，主要同位素当然为 ^{12}C 。另一种同位素， ^{14}C ，有放射性，可用于碳定年法 (carbon dating)，但它的天然丰度很微小。稳定的同位素 ^{13}C 还是 NMR 活性的 (NMR active)，我们稍后会考察。如果您仔细观察本章目前为止出现过的全部质谱图，您就会发现每一个峰旁边都会有一个小峰比其高出一个质量单位：它们来源于包含 ^{13}C 而不是 ^{12}C 的分子。这些峰的确切高度是实用的，它们可以暗示分子中碳原子的数目。每个碳都有 1.1% 的几率是 ^{13}C 而非 ^{12}C ，因此 C 原子数越多，几率会越大。如果一个分子离子中含有 n 个碳原子，则 M^+ 比 $[\text{M} + 1]^+$ 的比例应为 $100:(1.1 \times n)$ 。

观察如下的燃料添加剂 Topanol 354 的谱图，结构与分子式已经给出。它包含 15 个碳原子，因此每个分子有 16.5% 的几率包含一个 ^{13}C 原子，您可以清晰地看出位于 237 处相当大的 $\text{M} + 1$ 峰。我们可以忽略带有两个 ^{13}C 原子的可能性，因为这种可能性很小。



- 对于任何质谱图，往往首先观察最重的峰。注意分子中是否有氯或溴，并检查 M^+ 比 $[\text{M} + 1]^+$ 的比例是否与您预期的碳原子数大致匹配。

高分辨率质谱法可以确定原子组成

普通质谱可以告诉我们分子的分子量 (MW): 例如，对于 p. 48 的蜜蜂信息素，即使我们不知道它的结构，也可以轻易地知道它的 MW 为 114。在此基础上，如果我们想推断出 $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}$ ，那么我们需要更多的信息，因为 114 可以表示其他很多事物，例如 C_8H_{18} 或 $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2$ 或 $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2$ 。尽管如此，对于这些“同一”分子量的不同原子组成方式，如果我们知道确切的分子量，我们仍然可以区分它们，因为单个同位素的原子量并非整数 (除了用作定义的 ^{12}C)。下表给出了一些精确到五位小数的原子量，五位小数是您获得有意义的结果所需要的精确度。通过被称为高分辨率质谱法 (high-resolution mass spectrometry) 的技术可以获得这样精确的分子量测量值。

确切原子量不是整数，是因为质子 ($1.67262 \times 10^{-27} \text{ kg}$) 和中子 ($1.67493 \times 10^{-27} \text{ kg}$) 在质量上有细微的区别，事实上电子也有质量 ($9.10956 \times 10^{-31} \text{ kg}$)。

常见核素的确切原子量

元素	同位素	原子量	确切原子量
氢	^1H	1	1.00783
碳	^{12}C	12	12.00000
碳	^{13}C	13	13.00335
氮	^{14}N	14	14.00307
氧	^{16}O	16	15.99492
氟	^{19}F	19	18.99840
磷	^{31}P	31	30.97376
硫	^{32}S	32	31.97207
氯	^{35}Cl	35	34.96886
氯	^{37}Cl	37	36.96590
溴	^{79}Br	79	78.91835
溴	^{81}Br	81	80.91635

对于 p. 48 上的蜜蜂信息素，精确的分子量为 114.1039。如下的表格对比了 MW 近似值为 114 的几种可能原子组成，因而结果是确定的。在精确到三位小数的分子量中，仅有 $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}$ 这一组成符合观察值。看到这两个数字时，您可能认为匹配得并不好，但请注意观察这四者以百万分之一级表示的误差，仅有一个答案脱颖而出。注意，即使精确到两位小数，对于区分这四种化合物也是足够的。

蜜蜂告警信息素确切质量确定

组成	计算所得的 M^+	观察所得的 M^+	ppm 级误差
$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2$	114.068075	114.1039	358
$\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2$	114.115693	114.1039	118
$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}$	114.104457	114.1039	5
C_8H_{18}	114.140844	114.1039	369

- 在本书的其余部分，每当我们声明一个分子具有一定的原子组成时，您便可以假定它是通过分子离子的高分辨率质谱确定的。

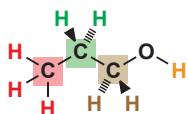
上表中您可能没有注意到的一件事是，没有一项只包含一个氮原子。两个氮原子的，有；一个氮原子的，没有！这是因为，任何同 C, H, O, S 组成的完整分子，若仅有一个氮原子，则分子量必定为奇数。这是因为 C, O, S, 和 N 的原子量均为偶数——只有 H 的原子量为奇数。C, O, S, 和 N 中，只有氮可以形成奇数根键 (3)。带有一个氮原子的分子中氢原子的数目必定为奇数，因而分子量也为奇数。

● 快速数氮 (对于仅包含 C, H, N, O, 和 S 中的元素的分子)

分子量为奇数的分子必定含有奇数个数的氮原子。分子量为偶数的分子必定含有偶数个数的氮原子，或不含氮原子。

核磁共振法

它能做什么？



^1H NMR 可区分不同颜色的氢
 ^{13}C NMR 可区分框出的碳

核磁共振 (NMR) 让我们能检测原子核，并了解它们在分子中所处的环境的种类。在例如丙醇的分子中，羟基中的氢原子明显地与碳骨架上的氢原子不同——例如它可以被金属钠移去。NMR (^1H , 或质子 NMR) 可以容易地通过检测氢原子处在的环境以区分这两种类型的氢。此外，它还可以区分其他所有存在的不同种类的氢原子。同样，碳 (更确切地说是 ^{13}C) NMR 可以容易地区分三种不同的碳原子。NMR 的作用极为广泛：它可以扫描人体大脑 (见图片)，原理仍是相同的：检测不同环境中的原子核 (由此检验原子)。



■ 医学上使用的 NMR 通常被称为磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI)，为了担心患者警惕有关核的事。

NMR 使用强磁场

想象我们能“关闭”地球磁场的时候。导航的制作将更加困难，因为任何罗盘都没有用了，它们的指针会随机地指向任何方向。然而，一旦我们重新打开磁场，它们便都会指向北方——它们的最低能量状态。现在，如果我们想强迫指针指向南方，那么我们会需要耗费能量，并且当然，一旦我们放开手，指针会重新回到它的最低能状态，指向北方。

类似的，当一些原子核被放置在磁场中时，它们会像微小的罗盘指针一样，根据它们的“指向”持有不同的能级。(我们稍后会阐释原子核如何“指向”某个位置。)一个真正的指南针可以在 360° 间旋转，并且应有无限个数目的不同能级，它们在能量上都比“基态 (ground state)”(指向北方)能量高。幸运的是，对于原子核则简单多了：它的能级，就像电子的能级一样(您将在下一章了解到)，是量子化的 (quantized)，它仅可采取特定的能级。这就像是一个只能指向，比如南、北的指南针，或者是一个只能指向东、西、南、北的指南针，在这四种情况之间什么都没有。正如指南针，若想感受地球磁场的影响，则必须由磁性材料制成一样，只有某些原子核是“磁性的”。很多(包括“一般的”碳-12, ^{12}C)原子核根本不与磁场相互作用，因而不能被 NMR 设备观察到。对于本章来说重要的，是表现出磁性的，碳的次要同位素 ^{13}C ，氢在地球上丰度最大的同位素 ^1H 也有这种性质。当将 ^{13}C 或 ^1H 原子置于磁场中时，它会有两种可行的能量状态：它既可以与磁场一致 (aligned with) 地摆放 (您可能会说，“向北”)，这会是最低能状态，也可以与磁场相反 (aligned against) 地摆放 (“向南”)，较高能。



■ 左侧的图片是一台有代表性的 NMR 仪。胖胖的圆柱体是过冷的磁铁。悬挂在其上的设备是一个自动进样器 (automatic sample changer), 前面的控制台用于控制器。

原子核允许磁相互作用的性质, ^{13}C 和 ^1H 拥有, 而 ^{12}C 没有的性质, 是自旋 (*spin*)。如果您设想 ^{13}C 和 ^1H 原子核自我旋转, 您便可了解到, 原子核是如何朝向一个方向的——是它自旋的轴 (*axis*) 的方向与磁场方向一致或相反。

让我们暂时回到罗盘的例子上。如果您想让一个罗盘指针偏离指北, 那么您必须推动它——此时会消耗能量。如果您将罗盘放在一个条形磁铁旁, 那么向磁铁的吸引力要远大于向北极的吸引力, 指针现在会指向磁铁。此时若想推动它, 则也要困难得多。推动罗盘指针的困难程度, 取决于磁场的强度, 也取决于指南针的磁化程度——如果它仅被弱磁化, 那么推动它就容易得多; 而如果它根本没有被磁化, 它就可以自由旋转。

同样, 对于在磁场中的原子核, 核自旋 (*nuclear spin*) 与磁场一致和与磁场相反的两种状态的能量差, 取决于:

- 磁场有多强,
- 原子核本身的磁性。

磁场越强, 两种原子核的排列方式的能量差就越大。现在我们要说明, 关于 NMR 有一个不幸的事情: 核自旋与磁场一致, 或与磁场相反的能量差真的非常小——如此小, 使得我们需要一个非常非常强的磁场, 以观察区别。

核自旋是量子化的, 并有其符号 I 。原子核可采取的不同能级的个数由特定核素的 I 值决定。核自旋 I 可以有多种值, 例如 $0, \frac{1}{2}, 1, \frac{3}{2} \dots$ 能级的数目由 $2I + 1$ 得到。例如 $^1\text{H}, I = \frac{1}{2}; ^2\text{H} (= \text{D}), I = 1; ^1\text{B}, I = \frac{5}{2}; ^{12}\text{C}, I = 0.$

NMR 也使用无线电波

磁场中的 ^1H 或 ^{13}C 原子核可以有两种能级, 将原子核从较稳定的状态翻转 (*flip*) 到较不稳定的状态需要能量。所需的能量很小, 可以由无线电波频率的低能电磁辐射提供。无线电波将原子核从较低能状态转到较高能状态。关掉无限脉冲, 原子核又回到较低能状态。它这一过程发生时, 能量会重新释放, 而这 (微小的无线电频率的电磁辐射脉冲) 便是我们要检测的。

我们现在可以总结 NMR 光谱仪工作的原理。

1. 未知化合物的样本被溶解在合适的溶剂中, 装入一个窄管中, 并放入一个非常强的电磁铁。

为了使样品中的缺陷 (*imperfections*) 均匀, 用快速气流使管子高速旋转。在磁场中, 任何

NMR 光谱仪中包含非常强的电磁铁。地球磁场的场强在 30 到 60 微特斯拉之间。而 NMR 中使用的有代表性的磁铁的场强在 2 到 10 特斯拉之间, 比地磁场强约 10^5 倍。这些磁铁是危险的, 不能将任何金属物件带入它所处的房间: 糊涂的工人将金属工具箱牢固地吸在 NMR 磁铁上的故事有很多。即使是使用了非常强的磁铁, 能量差仍然很小, 原子核对较低能状态的偏好也很小。幸运的是, 我们可以检测这种小偏好。

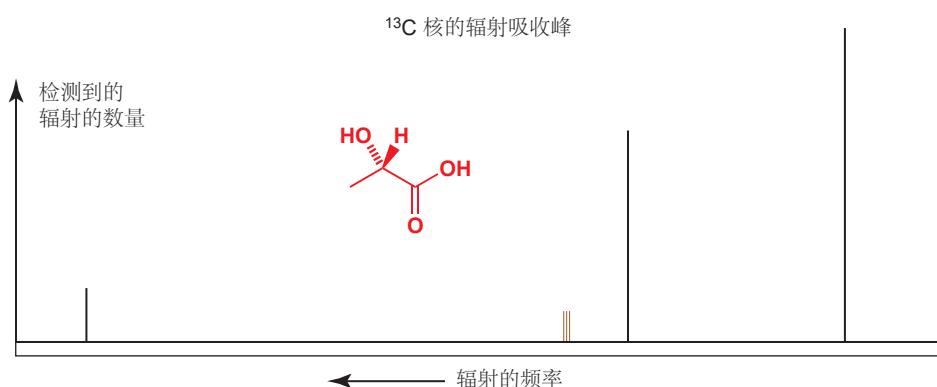
无线电波的能量非常非常低。您可能知道——如果不知道，将来也需要知道的——与电磁辐射相关的能量有关于波长 λ 的关系式为：

$$E = hc/\lambda$$

当 h 和 c (普朗克常数和光速) 是常量时。波长以米为单位的无线电波，比波长在 380 nm (紫) 和 750 nm (红) 的可见光的能量低数百万倍。

带有核自旋的原子核都会拥有几种不同的能级，确切个数取决于核自旋的数值。对于 ^1H 和 ^{13}C NMR，存在两个能级。

2. 用无线电频率能量的短脉冲照射样品。这会扰乱两个能级间的平衡：一些吸收了能量的原子核会被激发到较高能级。
3. 脉冲结束后，原子落回低能级时释放的辐射会被检测，使用一种复杂的无线电接收器。
4. 经过大量的计算机运算，结果会以强度 (intensity, 即吸收的数量) 与频率 (frequency) 的形式被显示出来。下面是一个例子，我们将在后面详细讨论。



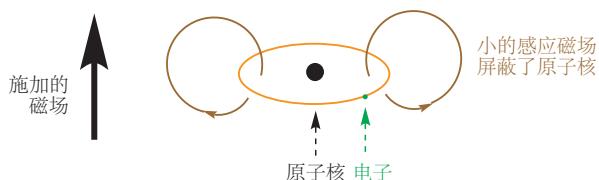
■ 这里的“共振”是一个很好的比喻。如果您有一架钢琴，您按下一个按键以释放一根琴弦，然后用力敲击琴盖，那么您就会听到您按下的那个音符，并且仅有它会持续地发出声响——它发生了共振。敲击声涵盖很多频率，但只有合适的频率会被琴弦吸收，并重新发出。化学上，“共振”一词还有另一种用法，将在 Chapter 7 涉及，那种用法没有这种用法贴切：这两者没有关系。

为什么化学环境不同的原子核吸收不同频率的能量？

上方的光谱中，每个峰都代表一种不同种类的碳原子：每个都在不同的频率吸收能量（吸收能量，即共振 resonates——因而称为“核磁共振”）。但为什么碳原子会“不同”呢？我们已告诉您，有两个因素影响能量差（因而影响频率）——磁场强度，和所研究的原子核的种类。所以您可能认为所有的 ^{13}C 原子核都在同一特定的频率共振，所有质子 (^1H) 都也应该在同一（与碳不同的）频率共振。但事实并非如此。

不同类型的碳原子在频率上的变化，意味它们与磁场由“核一致”到“核平行”跳跃的能量差不同。原因在于，问题中的 ^{13}C 原子核感受到的磁场，与我们施加的磁场并不是完全一样的。每个原子核都被电子环绕，在磁场中，它们都会产生微小的电流。这些电流会产生它们自己的磁场（感应磁场，induced magnetic field，如同螺线管或线圈中流动的电流产生的磁场一样），这些磁场会与我们施加的磁场方向相反。我们称这些电子在外加磁场中屏蔽 (shield) 了原子核。如果一个 ^{13}C 原子和另一个 ^{13}C 原子的电子分布不同，那么它们的原子核感受到的局部磁场也是不同的，因此对应的共振频率就不同了。

电子在施加的磁场中屏蔽了原子核
(shielding of nuclei from an applied magnetic field by electrons):



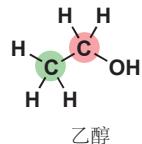
● 原子核周围电子排布的变化会影响:

- 原子核感受到的局部磁场
- 原子核共振的频率
- 分子在该原子上的化学性质

这种在频率上的变化被称作化学位移 (chemical shift). 它的符号是 δ .

作为例子, 请考虑如右所示的乙醇。红色的与 OH 基相连的碳, 相比于绿色的碳, 周围共享的电子较少, 这是因为氧原子更加负电性, 会将电子拉向氧的一侧, 远离红色碳原子。

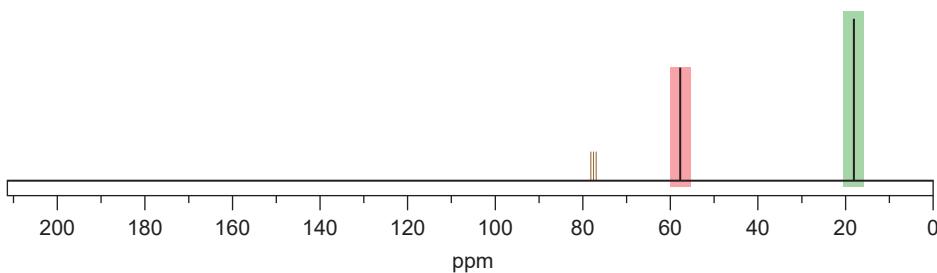
因而, 红色碳原子核感受到的磁场会稍比绿色碳的大, 它比绿色碳原子享有的电子少, 因而在外加磁场中被屏蔽得也少——换句话说, 它被去屏蔽 (deshielded) 了。由于连有氧的碳感受到的磁场更强 (由于它缺少了一部分电子屏蔽, 它在磁场中更“暴露”), 它两种排列方式的能量差就更大。能量差更大了, 共振的频率也就更高了 (能量与频率成正比)。因此, 对于乙醇, 我们应当料到, 红色的带有 OH 基的碳共振的频率比绿色的碳高, 这也确实被 ^{13}C NMR 光谱所表现出来了。



乙醇

■ 我们通常当然不会画出全部的 Cs 和 Hs, 但在此由于我们就是要讨论它们, 因而我们把它们画出来了。

乙醇的 ^{13}C NMR 光谱图

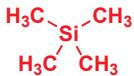


■ 在 77 ppm 处棕色表示的峰, 来自常见溶剂 (CDCl_3), 我们暂时可以忽略。我们将将在 Chapter 13 解释它们。

化学位移的刻度

当您观察一幅真正的 NMR 光谱图时, 您就会发现刻度并不以磁场的单位出现的, 也不以频率、能量的单位, 而是以“百万分之一 (parts per million)” (ppm) 表示的。对此有一个很好的理由。原子核共振的确切频率取决于外加磁场。这意味着一份样品在两台磁场不同的光谱仪上运行时, 它会在不同的频率共振。如果我们不能准确地说明信号在哪, 这会使工作进行得非常困难, 因而我们的解决办法是, 选取一种反映仪器工作频率 (operating frequency) 的标准样品 (reference/standard sample), 并用待测样品的频率到标准样品的距离表示它。我们知道, 在一个给定的磁场中, 所有的质子都在近似相同的频率共振, 确切频率取决于它们所处的是哪种化学环境, 化学环境又继而取决于它的电子。因此我们选取标准样品 (具体是什么会在后文提及) 中质子的共振频率作为仪器工作频率, 它仅取决于磁场强度——磁场越强, 工作频率越大。在日常生活中, 化学家提及选用的磁场强度时, 不会以特斯拉为单位, 而是会以它的工作频率 (即标准样品中质子的共振频率) 表达。一台 9.4 T NMR 仪会被表述为一台 400 MHz 光谱仪。其他原子核, 例如 ^{13}C , 会在不同频率共振, 其强度也会以质子工作频率表述。

标准样品—四甲基硅烷, TMS



四甲基硅烷, TMS

■ 硅与氧对于邻位碳原子有相反的效应：正电性的硅起屏蔽作用；负电性的氧起去屏蔽作用。电负性: Si: 1.8; C: 2.5; O: 3.5.

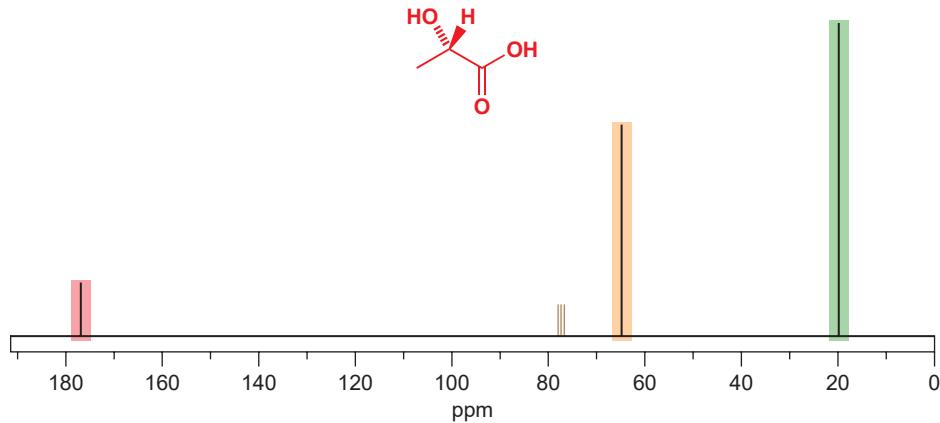
我们通常用作标准样品的化合物是四甲基硅烷 (tetramethylsilane), TMS. 这是一种将硅烷 (SiH_4) 中的四个氢都用甲基替代的化合物，即 $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$. 与硅相连的四个碳原子都是完全等价的，并且，由于硅比碳更加正电性，这四个碳原子也都很富电子（或被屏蔽得多），这意味着它共振的频率小于大多数有机化合物。这样，标准样品的共振峰就不会出现在整张光谱的中央，这是有用的！

样品中给定原子核以百万分之一 (ppm) 计的化学位移， δ ，被定义为与其共振频率有关的下式：

$$\delta = \frac{\text{频率 (Hz)} - \text{TMS 的频率 (Hz)}}{\text{TMS 的频率 (MHz)}}$$

无论 NMR 仪的工作频率（即磁场强度）为多少，同一给定样品（例如乙醇）都往往会在同一化学位移上。乙醇中（红色的）与 OH 相连的碳在 57.8 ppm 处共振，而甲基的（绿色的）碳在 18.2 ppm 处共振。注意，根据定义，TMS 本身在 0 ppm 处共振。大部分有机化合物中的碳原子核，都会在较大的化学位移处共振，一般在 0 到 200 ppm 之间。

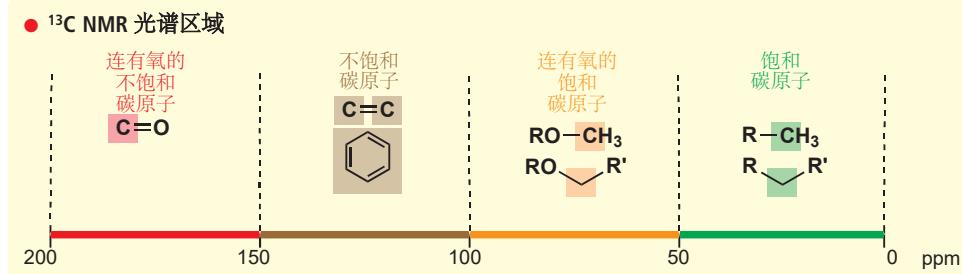
现在，让我们回到您在 p. 54 见过的样品光谱，下图是它的正确表述，您可以从中看出我们已讨论完的细节。这是一个 100 MHz 光谱；横轴是频率，但通常以磁场的 ppm 表述，每个单位是 100 MHz 的一个 ppm，即 100 Hz. 我们可以很快看到，176.8, 66.0, 和 19.9 ppm 处有三个峰，分别是分子中的三种类型的碳原子。

乳酸的 ^{13}C NMR 光谱

■ 再次说明，请忽略 77 ppm 处棕色的峰——这对目前的我们没有意义。您同样无需关注峰的强度。这是光谱记录方式产生的结果，在 ^{13}C 光谱中，信号强度通常无关紧要。

^{13}C NMR 光谱区域

除了观察到峰的数量，我们还可以更进一步：弄清楚碳原子所处的化学环境。所有 ^{13}C 光谱都可分为四个主要区域 (regions): 饱和碳原子 (0–50 ppm), 连有氧的饱和碳原子 (50–100 ppm), 不饱和碳原子 (100–150 ppm), 连有氧的不饱和碳原子，即 C=O 基 (150 到大约 200 ppm).



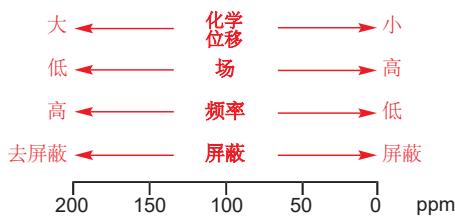
方才您见到的光谱来自于乳酸 (2-羟基丙酸)。当您翻页时，手臂肌肉中便会有葡萄糖被合成为乳酸——这是无氧呼吸中葡萄糖的分解产物 (breakdown product)。乳酸中的碳原子的光谱峰所处的区域各不相同。

但等一下，您可能会说——我们难道不是只能看到 碳-13 原子核的信号，而看不到组成任何乳酸的一般样中大部分碳原子的 碳-12 原子核的吗？答案是肯定的，确实，任何样品中都只有 1.1% (^{13}C 的天然丰度) 的 C 原子在 ^{13}C NMR 中“可见”。但由于这些 ^{13}C 原子会在样品中或多或少地随机分布，丰度的问题并不会对光谱的外观造成任何影响。它真正的影响在于，例如， ^{13}C NMR 不如 ^1H NMR 灵敏，因为样品中基本所有的 H 原子都是“可见的”。

描述化学位移的多种方式

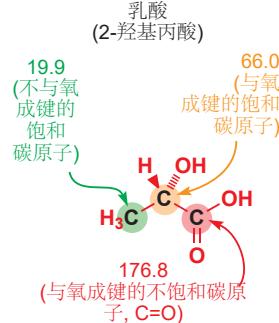
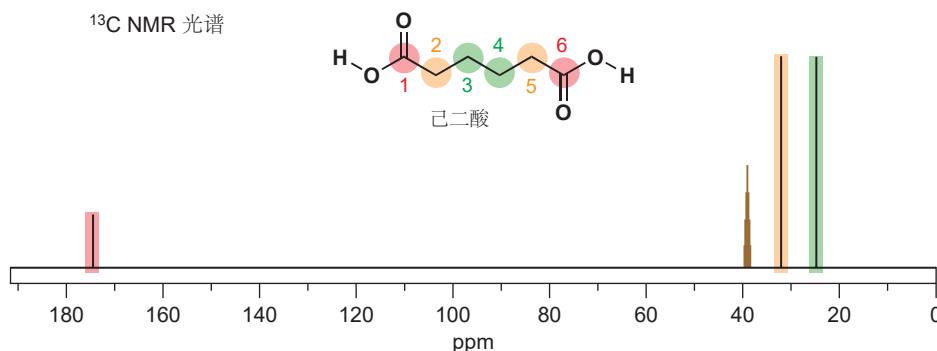
化学位移的刻度由零 (TMS 共振的位置) 向左发展，和通常的横坐标取法是相反的。在零附近的化学位移显然很小，但却被称为“高场区”，这是易混的，其原因在于，这里是原子核感受到的磁场较高的一端。我们建议您用“大的 (large)”或“小的 (small)”描述化学位移 δ ，用“高的 (high)”或“低的 (low)”描述磁场以避免混淆，磁场描述的另一方式是“高场区 (upfield)”(小 δ) 和“低场区 (downfield)”(大 δ)。

我们已用过的一种有用的描述方式是屏蔽。每个碳原子核都被在磁场中屏蔽它们的电子所环绕。简单的饱和碳原子受到的屏蔽较多：它们的化学位移较小 (0–50 ppm) 并且在高场区共振。负电性氧原子的加入使化学位移向低场区变化至 (downfield into) 50–100 ppm 区域。原子核被去屏蔽了。不饱和碳原子感受到的屏蔽更小 (100–150 ppm)，这是由于其电子分布在原子核周围的方式不同所致。如果它们同样与氧成键 (最常见的与氧成键的不饱和碳原子是羰基碳)，那么原子核就会更加被去屏蔽，并使化学位移达到最大的 200 ppm. 下面的图示总结了这些谈论 NMR 光谱的方式。



一些简单分子 ^{13}C NMR 光谱的导览

现在，来看一些真实的 ^{13}C NMR 光谱。我们的第一种化合物是己二酸，它简单的 NMR 光谱如下所示。第一个问题是这样的：为什么六个原子仅出现三个峰？这是由于分子的对称性导致的，两个羧基是完全相同的，它们的峰出现在 174.2 ppm. 同样，C2 和 C5 是完全相同的，C3 和 C4 也是完全相同的。它们都位于饱和区域，0–50 ppm，其中与吸电子 CO_2H 基相连的被去屏蔽的更多，因此我们分配 C2/C5 为 33.2 ppm 处的峰，C3/C4 为 24.0 ppm 处的峰。



■ 事实上，自然碳中 ^{13}C 的低丰度使得 ^{13}C 光谱更简单了——我们会在 Chapter 13 中深入讨论这一问题。

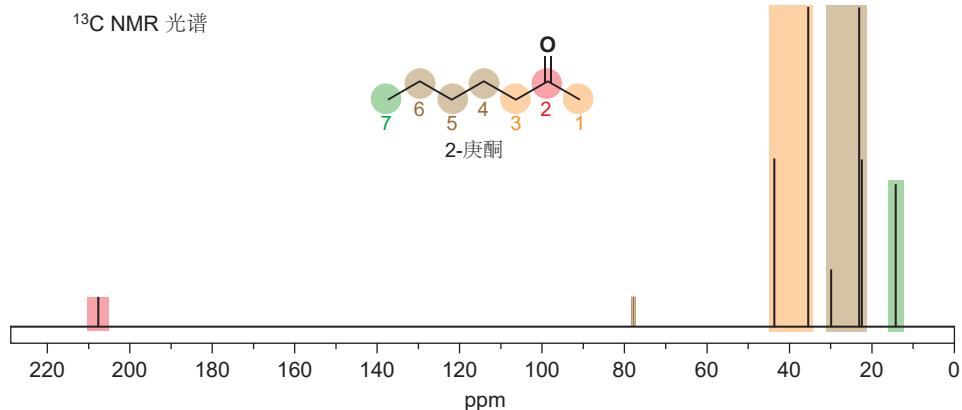
■ NMR 光谱最初是通常变换外加场强记录的 (扫场)。现在，则是通过改变辐射脉冲产生的无线电波的频率完成的 (扫频)。“高场”和“低场”是扫场时代遗留下的术语。

如果您在读过 Chapter 4 后再回顾这一章，您就会知道为什么不饱和 C 原子比饱和碳原子更加去屏蔽，这是由于 π 键有一个节面 (nodal plane)，即一个不会有电子出现于其中的平面。 π 键中的电子在对原子核的屏蔽上没有 σ 键电子有效。

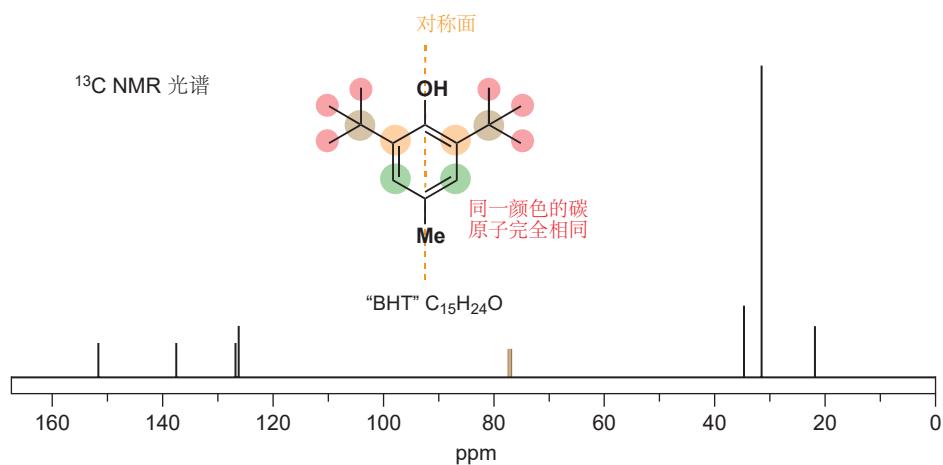
■ 为什么这个化合物没必要叫做“1,6-己二酸”呢？嗯，这是因为羧基只能位于链的末尾，因此只有一种己二酸是可能出现的：1 和 6 是冗余的。

■ 这个光谱是在一种不同的溶剂，DMSO (二甲亚砜 dimethylsulfoxide) 下得到的，因而棕色峰在不同区域，形式也不同。我们将在 Chapter 13 中处理这个问题。

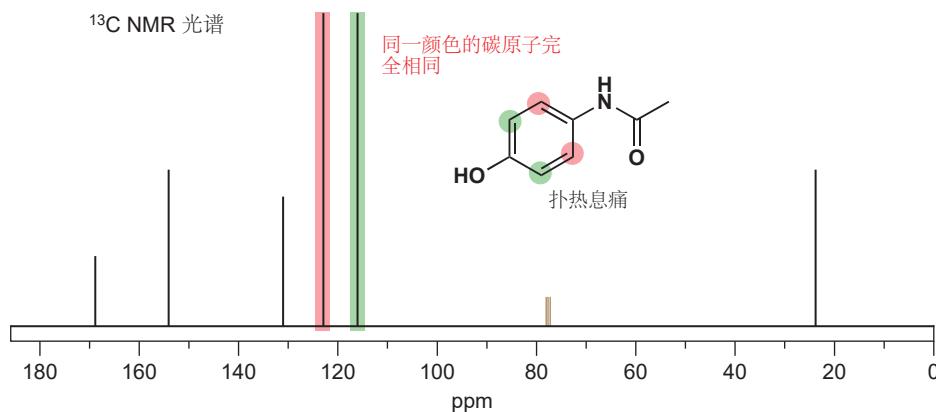
2-庚酮是在 p. 48 涉及过的蜜蜂信息素。它没有对称性，因此全部的七个碳原子都是不同的。羰基很容易识别 (208.8 ppm), 但剩余部分的识别却较困难。连有羰基的两个碳原子在最低场区出现，而 C7 则应是最高场区 (13.9 ppm). 在正确的化学位移处有正确数目的信号出现是重要的。如果这一点满足了，我们便没必要担心我们能否将它们准确地分配给每个碳原子 (例如对于 4, 5, 6 之间). 如我们之前所说，不要关心峰的强度。



您在 p. 8 曾见过了 BHT: 它的分子式是 $C_{15}H_{24}O$, 第一个令人惊讶的内容是，它有 15 个碳原子，却在 NMR 光谱上仅显示七个峰。很明显分子中有很多对称性；事实上，垂直于苯平面，有一个对称面，如图所示，不同颜色的碳分别相互对称，并分别给出一个信号。在 $\delta = 30.4$ ppm 处最强的信号归属于叔丁基上六个完全相同的甲基(红色)，另两个在 0–50 ppm 范围内的信号是 C4 轴上的甲基和叔丁基的棕色中心碳。芳香区域内，只有四个信号，因为有两对碳是相同的。与上个例子一样，我们不关心它们确切是哪一个——我们只需要检查在正确的化学位移处有没有正确数目的信号。

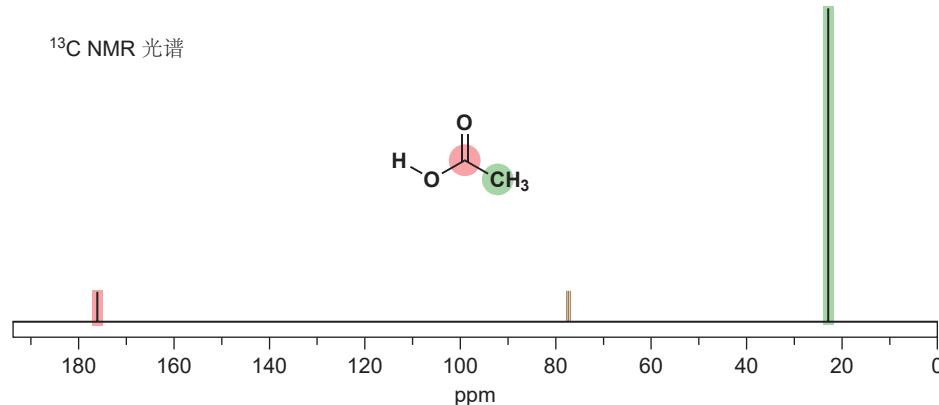
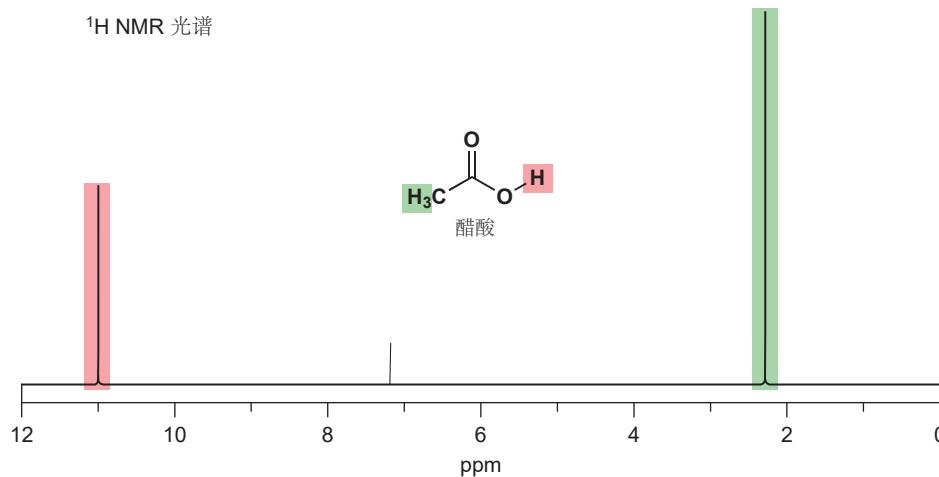


扑热息痛是一种结构简单的常见止痛药——它是一种在苯环上另连有一个酰胺取代基的苯酚。它的 NMR 光谱包含一个在 24 ppm 处的饱和碳原子 (酰胺侧链的甲基)，一个在 168 ppm 处的羰基，和在 115, 122, 132, 153 ppm 处的四个其他峰，它们是苯环上的碳原子。为什么是四个峰？因为苯环上有两对碳是相同的 (红色和绿色所示的两对都只显示一个峰)，这告诉我们， $NHCOCH_3$ 基不会真的像图中所示的那样处于一侧，而是会快速旋转，因此在平均上，环的两侧无法区分，与 BHT 一样。为什么有一个芳环峰出现在位于 $C=O$ 区域的 153 ppm 处呢？这会是 C4 轴上与氧相连的原子，回忆一下，与氧相连的不饱和碳原子不一定是羰基碳 (p. 56 图表)，不过它并没有 168 ppm 处真正的 $C=O$ 基去屏蔽得多。



¹H NMR 光谱

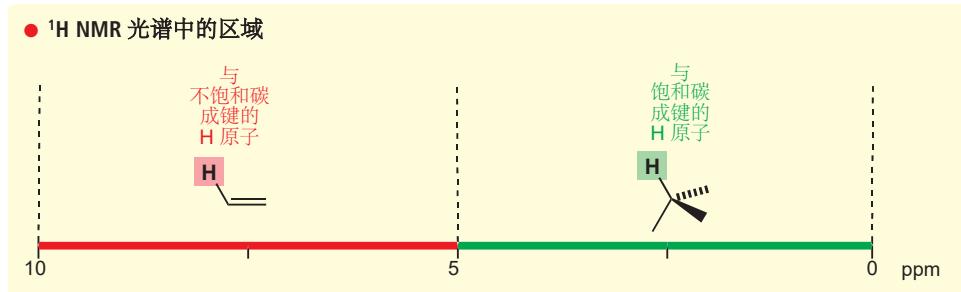
¹H NMR (或“质子 (proton) NMR”)光谱的记录方式与¹³C NMR 光谱相同：用电磁波研究原子核的能级差。不同的地方是此时用¹H 替代了¹³C 原子核。与¹³C一样，¹H 原子核自旋为 1/2，因而也有两个能级：它们既可以与外加磁场排列一致，也可以排列相反。如下是醋(乙)酸，MeCO₂H 的¹H NMR 光谱，其下方还有它的¹³C NMR 光谱。



¹H NMR 光谱与¹³C NMR 光谱有很多相似之处：刻度由右向左增长，零点由相同的标准化合物给出，即由 Me₄Si 中的质子而非碳原子的共振位置定义为零点。然而，如上方光谱所示，刻度尺寸小得多，一共仅有 10 ppm，而碳谱则需要 200 ppm. 这完全说得通：化学位移的变化，衡量的是原子

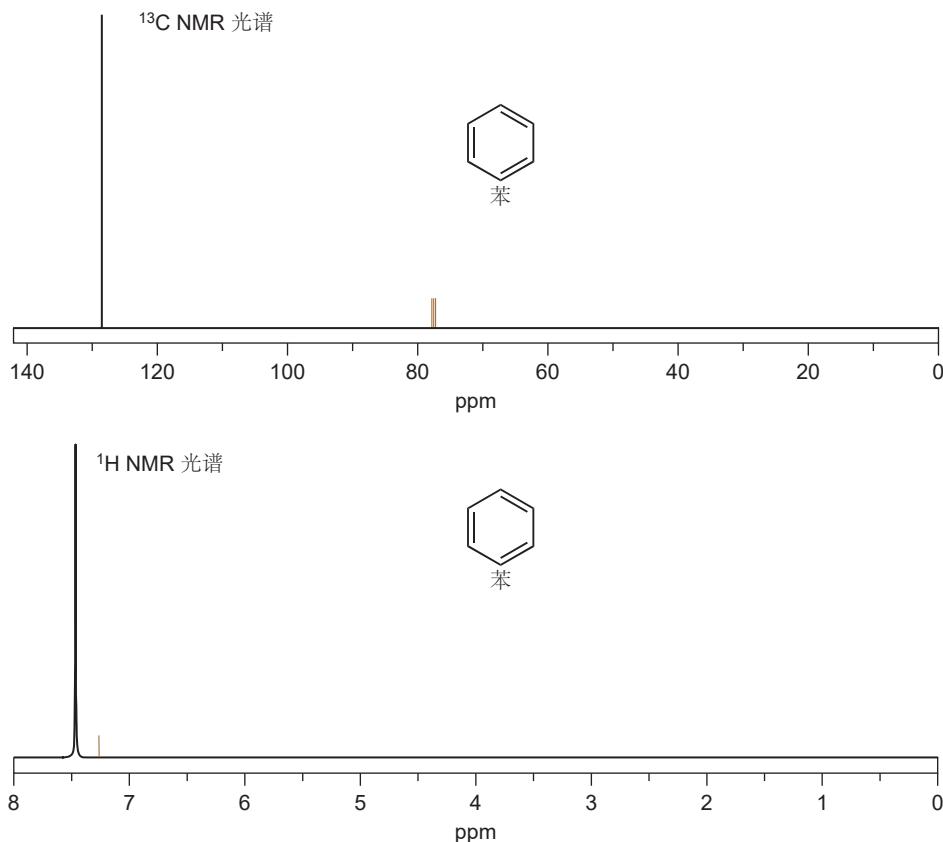
核周围电子屏蔽效应的程度。氢原子核旁仅有两个电子，其可能的分布变化不可避免地比碳原子核周围的八个电子少。尽管如此，屏蔽造成的差别也能体现出来，如您所料，醋酸中羧基上直接与氧相连的 H 原子，受到的屏蔽少于甲基上的 H 原子。

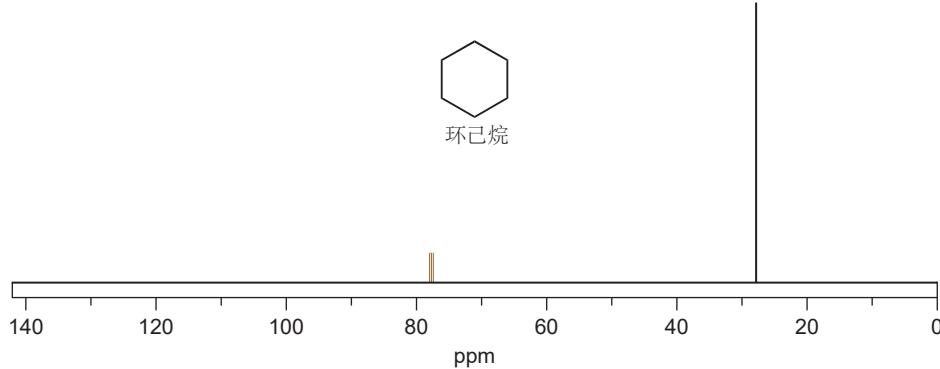
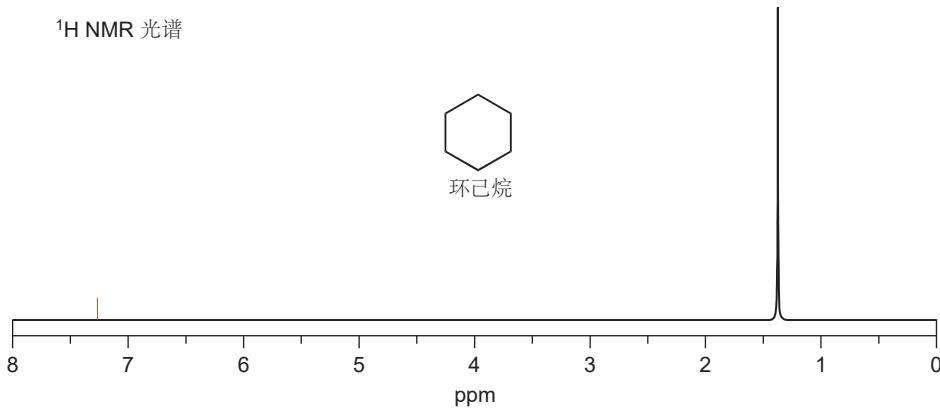
我们同样可以将 ^1H NMR 光谱像 ^{13}C NMR 光谱一样分成区域。与饱和碳原子成键的氢原子在右手边出现，是光谱中屏蔽较强（5 到 0 ppm 之间）的区域；而与不饱和碳原子成键（主要是烯烃、芳烃，或羰基）的氢原子出现在左手边，是位于 10 到 5 ppm 之间的弱屏蔽区域。和 ^{13}C 光谱一样，附近的氧原子也会吸电子密度，使得这些区域内的信号都各自向左手移动。



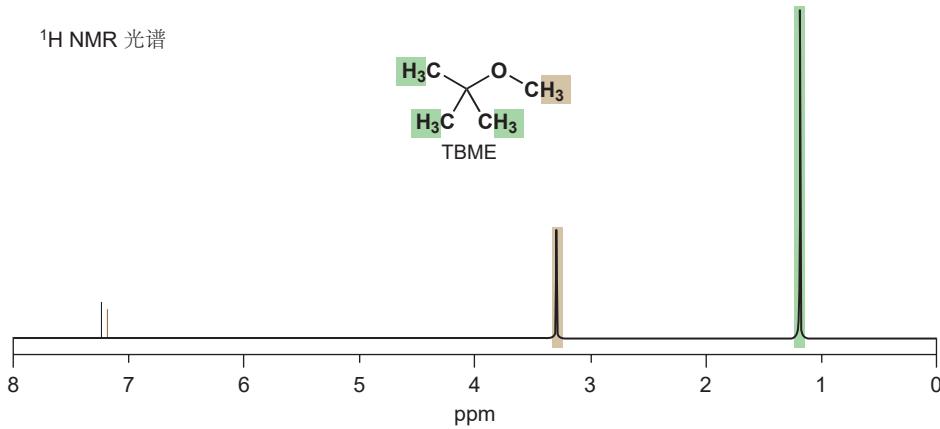
一些 ^1H NMR 光谱的例子

在下面的一些光谱中，您可以清楚地了解， ^1H NMR 信号是如何进入这些区域的。前两个光谱，苯和环己烷的例子中，都只含有一个峰，因为它们中的每个质子都是完全相同的。苯中，该峰位于 7.5 ppm，即我们料想的，与不饱和 C 原子相连的氢原子该处在的区域；环己烷中，该峰位于 1.35 ppm 处，这是因为环己烷中全部的质子都与饱和 C 原子相连。为了帮助对比，我们同样也展示了苯和环己烷的 ^{13}C 光谱。对于苯，信号位于不饱和 C 区域（100–150 ppm），在 129 ppm 处，对于环己烷，则位于饱和 C 区域，在 27 ppm 处。

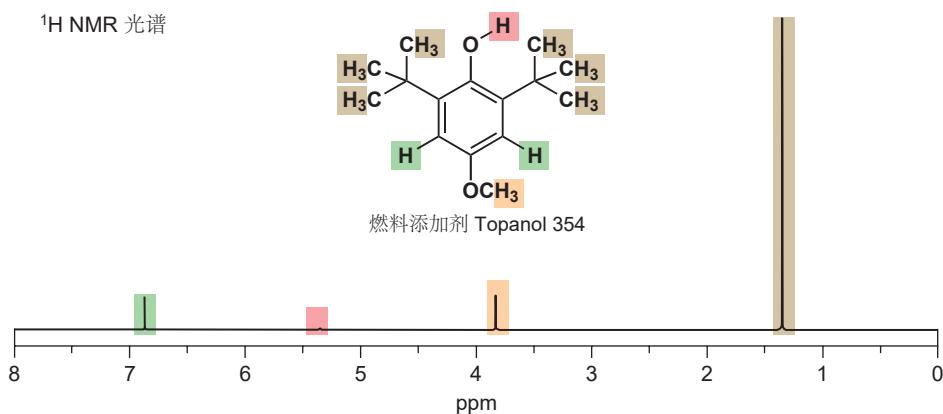


¹³C NMR 光谱¹H NMR 光谱

叔丁基甲基醚是一种溶剂，也是一种燃料添加剂，它的 ¹H 光谱说明了邻近的氧原子的影响：在 1.1 ppm 处的大峰，来源于组成分子中叔丁基部分的三个完全相同的甲基中的九个 H 原子，醚的甲基部分中的三个 H 原子则处于 3.15 ppm。这三个氢原子所连的 C 原子本身与 O 成键，氧的负电性吸引它们的电子，并去屏蔽 ¹H 原子核，将其转移到较大的化学位移处。

¹H NMR 光谱

我们在 BHT 的 ¹³C NMR 光谱中点出的对称面，也意味着与之相关的化合物 Topanol 354 在 ¹H NMR 光谱中，相比于其他含有 26 个 H 原子的化合物更加简单：在 5 到 0 ppm 间的一个大峰和两个小峰，来自叔丁基的 18 个质子和三个甲基各三个质子；另一个在 5 到 10 ppm 之间的小峰则来源于与芳环相连的两个质子。

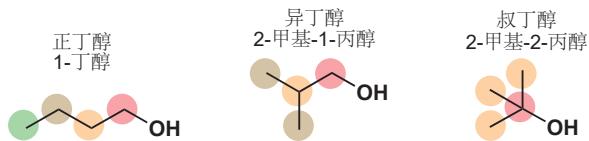


¹H NMR 还有很多其他的特征，我们会暂且将它们放在一边，毫不夸张地说，它在决定结构的一般路线中，比其他所有方法放在一起都更加重要。我们将对于 ¹H NMR 更加细致的讨论放在了 Chapter 13 中。

NMR 在解决未知结构上是一个很有力的工具

为了说明 NMR 的强大实力，请考虑下面三种分子式为 C₄H₁₀O 的醇，它们的 ¹³C NMR 光谱都很不相同。光谱中峰的数值如下表所示。

▶ 正、异，和叔的含义已在 Chapter 2 (p. 26) 中阐释清楚。

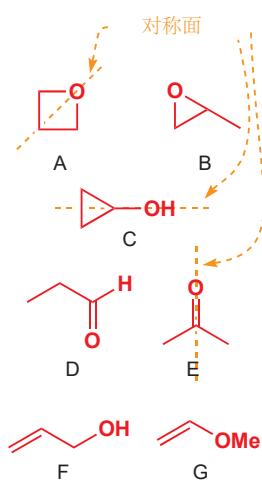


化学位移 (δ , ppm)

碳原子	正丁醇	异丁醇	叔丁醇
●	62.9	70.2	69.3
○	36.0	32.0	32.7
■	20.3	20.4	—
▲	15.2	—	—

每个醇都有一个与氧连接的饱和碳原子，它们的信号也都在通常的与氧相连的饱和碳原子的区域出现 (p. 56)。然后，还有与氧隔一个碳原子连接的碳：它们在正常饱和碳原子，0–50 ppm 区域的低场一端——大约 30–35 ppm——由于它们仍被附近的氧去屏蔽。其中两种醇，还有更远的，化学位移更小 (即更高场区，屏蔽更多的) 碳，位于大约 20 ppm；最后，只剩一种正丁醇，还有更远的位于 15.2 处的碳原子。信号的数目和化学位移可以很清楚地辨识分子。

化学家常会遇到这样的情况，它们从例如高分辨率质谱法中，得知了一种未知化合物的分子式，并需要找到一个与 NMR 数据匹配得结构。下面是一个例子：页边栏的七种合理结构都表现出 C₃H₆O 的分子式。下一页将给出三幅 ¹³C NMR 光谱，它们可以表达这些化合物中的三种。您的挑战在于，识别出是哪三个。我们会给您一些提示，请您在阅读下一页的答案 (谱图后面的段落为答案) 前自己解决这个问题。

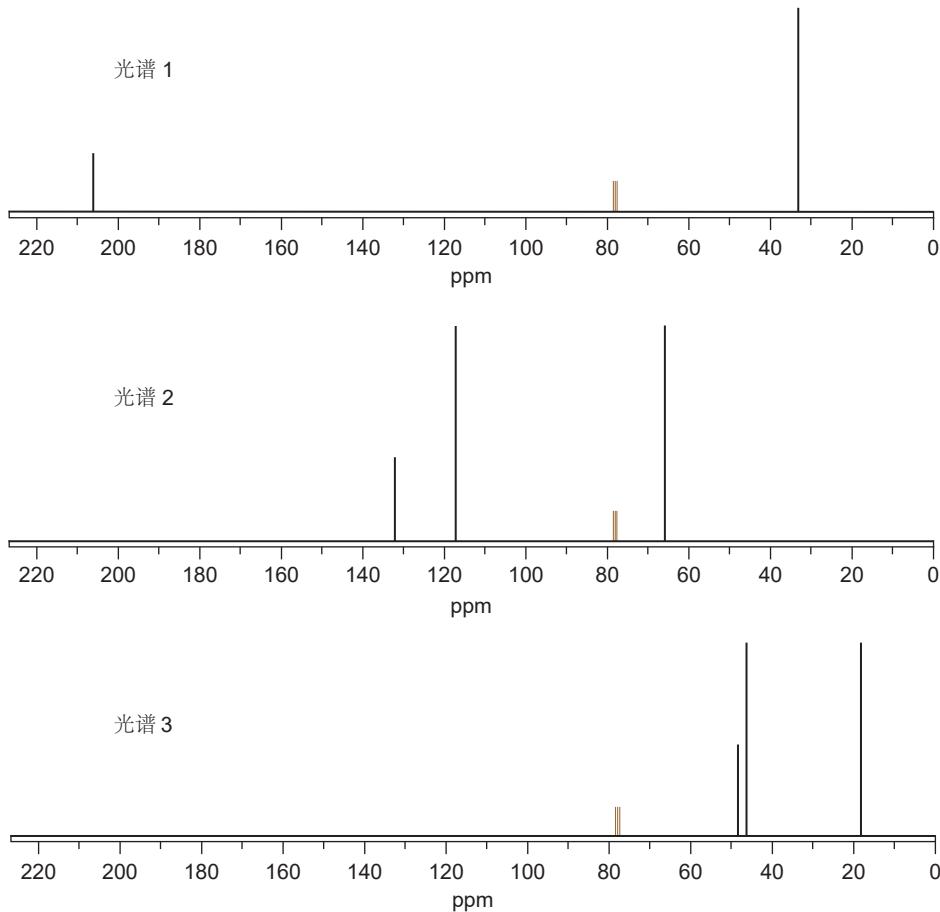


简单的对称性可以从剩下的结构中区分 A, C, 和 E，由于它们只含有两类碳原子。D 和 E 中含有的羰基，将在 150–200 ppm 区域给出一个峰，其中 D 还有两个不同的饱和碳原子，而 E 只含有一个。对于 F 和 G 两种烯烃，它们都含有两种不饱和碳原子 (100–200 ppm)，但在醚 G 中，其中一个不饱和碳与氧相连——您会料想到，它会被去屏蔽，进而在 150 和 200 ppm 处出现峰。

最大的问题存在于三个饱和化合物 (A, B, 和 C) 上。环氧 B, 有两个不同的与氧相连的碳原子 (50–100 ppm) 和一个普通的饱和碳原子 (0–50 ppm). 余下的两个分子则都在 0–50 ppm 区域和 50–100 ppm 区域有一个峰 (注: 由于碳谱的强度无意义, 无法区分峰对应的原子个数), 只有用更强 ^1H NMR 技术, 和达到一定程度的红外光谱法 (我们马上将着眼于的) 才能可靠地区分它们。

■ 环氧指三元环状醚, 如 B.

下面是这些分子中的三种的 NMR 光谱。在继续阅读前, 请看看自己能否将它们分配给前一页的结构。同样要试着指出哪些峰属于哪些碳原子。



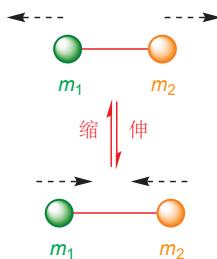
我们希望这并不会给您造成多大的麻烦。唯一的有羰基和两个完全相同的碳原子的化合物是丙酮 (E) 因此光谱 1 便是它。注意, 在非常低场区的信号 (206.6 ppm) 通常属于简单酮 $\text{C}=\text{O}$ 碳原子。光谱 2 含有两个不饱和碳原子, 和一个与氧相连的饱和碳原子, 因而一定是 F 或 G. 事实上它需要是 F, 因为两个不饱和碳原子的信号相似 (137 给 116 ppm), 因而它们都不能与氧相连 (>150 ppm). 还剩下光谱 3, 由于所有信号都低于 50 ppm, 因而没有与氧相连的碳原子出现; 但并没有符合这一描述的化合物, 位于 48.0 和 48.2 ppm 处的两个峰疑似接近我们武断地确定的 50 ppm 边界。它们当然都与氧相连, 因而该化合物是 B.

红外光谱

官能团可通过红外光谱识别

^{13}C 和 ^1H NMR 光谱法可以告诉我们很多关于分子的碳氢骨架的信息, 而质谱法则可以一个整体称量分子。它们都不能很好地揭示官能团。一些官能团, 例如 $\text{C}=\text{O}$ 或 $\text{C}=\text{C}$, 由于含有碳原子, 因而可在 ^{13}C NMR 光谱中观察, 但更多数的官能团, 例如醚键、硝基, 在 NMR 中, 我们只能观测到它们对临近 H 或 C 原子化学位移的影响。

红外中键的振动



然而，红外 (IR) 光谱为官能团的观察提供了一种直接的途径，因为它所检测的是键的伸缩 (stretch, 伸 stretch/relax 缩 contract) 和弯曲 (bend)，而非其他关于原子本身的特点。它尤其擅长于检测例如 OH, C=O, NH₂ 和 NO₂ 等官能团中的不对称双键的伸缩，由于这个原因，IR 光谱法作为另一种实用的结构分析方法，很好地补充了 NMR。

NMR 需要光谱中无线电波区域的电磁波，使原子核由一个状态翻转到另一个状态。伸缩和弯曲单个化学键所需的能量，虽然仍然很小，但已经相当大了，因而对应短得多的波长。这些波长处在红外区内，紧贴在可见光（波长在 10 到 100 mm 之间）长波长的一侧。当一个分子的碳骨架振动时，所有结合中的键都会伸缩 (stretch, relax)，总地来说，这些吸收都是无用的。然而，一些键可以基本上独立于分子的其余部分地伸缩，我们可以利用这一特点来识别官能团。当化学键满足以下两条中的一条时，会出现该情况：

- 比邻近的键强得多或弱得多，或
- 处于两个比相邻原子重得多或轻得多的原子之间

胡克定律描述的是连接在一根弹簧上的两个质点的运动。如果您学习物理，就会遇到它。在此您不需要关注它的推导过程，只需要关注它的结果。如下形式：

$$\nu = \frac{1}{2\pi c} \sqrt{\frac{f}{\mu}}$$

其中 ν 为频率， f 为力常数， μ 为约化质量。 c 是换算单位用的常量。

的确，键振动 (vibrate, 包括伸缩和弯曲) 的频率，原子的质量和键的强度的关系，基本上与简单简谐振动的胡克定律/虎克定律 (Hooke's law) 相符。胡克定律显示，振动的频率 ν 与力常数 (force constant) f ——表示键的强度或多或少——的平方根成正比，并且与约化质量 (reduced mass) μ ——即两个原子质量的乘积除以它们的和——的平方根成反比。

$$\mu = \frac{m_1 m_2}{m_1 + m_2}$$

对于我们化学家，精确的数学并没有简单的结果重要。

● 键越强，原子越轻，振动得就越快。

红外光谱是简单的吸收光谱。样品被溶解在溶剂中（或放在惰性 NaCl 板的表面），并且暴露于红外辐射下。然后用不同波长扫描，并用穿过样品的数目对红外辐射的波长作图。为了更好地得出这些数字，IR 光谱通常不指出波长，而是指出一种称为“波数 (wavenumber)” 的值，单位为 cm⁻¹，指每厘米内波长的数目。对于典型的键，这个值会处于 4000 (短波长，即高频率) 到 500 (长波长，即低频率) 之间。振动迅速的强键、轻原子，如您所料地处于光谱的高波数一侧，通常在左手边。

为了说清楚我们的意思，如下有以两种方式分组的一些典型的键的 IR 频率数值。首先是原子重量递增的一系列键 (D, 氚的质量为 H 的两倍，Cl 的质量约为 O 的两倍)，然后是强度递增的一系列键。

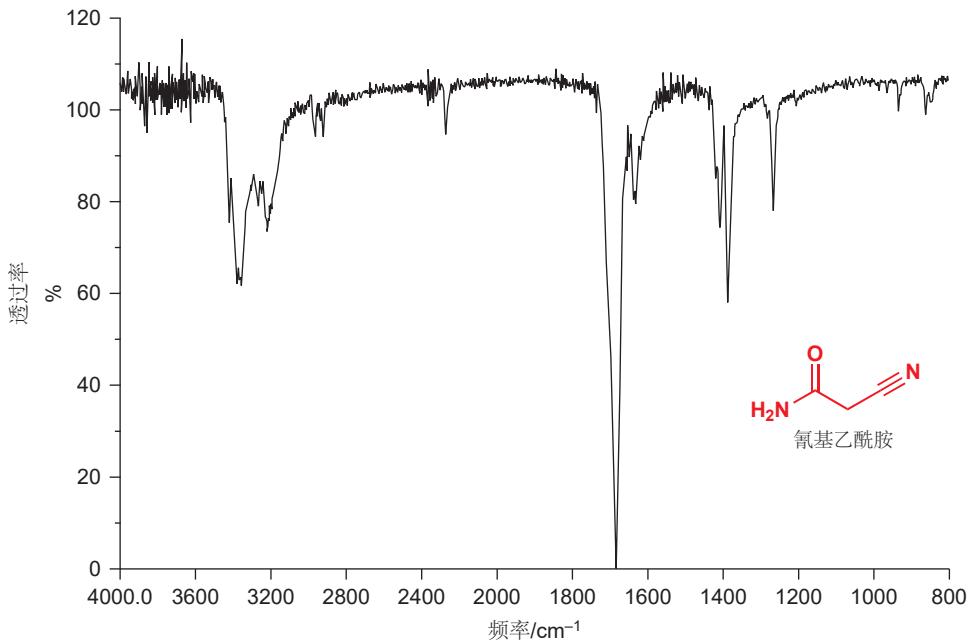
主要受原子质量影响的值 (原子越轻，频率越高)

C—H	C—D	C—O	C—Cl
3000 cm ⁻¹	2200 cm ⁻¹	1100 cm ⁻¹	700 cm ⁻¹

主要受键的强度影响的值 (键越强，频率越高)

C≡O	C=O	C—O
2143 cm ⁻¹	1715 cm ⁻¹	1100 cm ⁻¹

如下是经典的 IR 光谱真实的样子：注意波数的刻度由高到低排列，吸收的最大值也是颠倒的（IR 谱图的纵坐标为“透过率 transmission”）——您可能会说，IR 谱图上下前后都是颠倒的。如果您仔细观察，您还会发现，刻度的尺寸在中间也发生了变化，这是为了给谱图更为详细的右侧更多的空间。



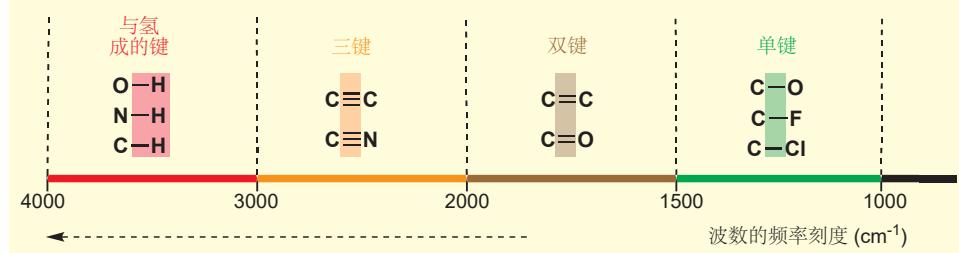
这是氰基乙酰胺 (cyanoacetamide)，右侧所示的化合物的谱图。谱图的整个形状就是这种化合物的特征，但作为化学家，我们需要能够诠释光谱，并且我们可以通过将其分成区域做到这一点，如我们在 NMR 光谱中所做的一样。

红外光谱中有四个重要区域

第一个区域，位于 4000 到 2500 cm^{-1} 的，是 C—H, N—H, 和 O—H 键伸缩的区域。有机分子中的大多数原子（例如 C, N, O）质量都近乎相同（12, 14, 16...）。氢比这些原子都轻一个数量级，因此它通过对约化质量巨大的影响主宰着伸缩频率，任何与 H 成的键都会来到谱图的左手边。

即使是非-H 原子间所成的最强的键——如 C=C 或 C≡N 中的三键——都在比与氢成的键稍低的频率处吸收：它们处在下一个区域，三键区域，位于 2500 到 2000 cm^{-1} 。这个区域，和剩下的两个区域中，约化质量几乎是相同的，因而区域按键的强度划分：C=C 和 C=O 双键出现于大约 2000 – 1500 cm^{-1} ，继续向右，则是单键区域，低于 1500 cm^{-1} 。下面的图表总结了这些区域，您应当记住。

● IR 光谱中的区域



约化质量和原子质量

我们在 p. 64 介绍了约化质量的思路。为了说明 H 在约化质量上的影响，请考虑：一根 C—C 键的约化质量是 $(12 \times 12)/(12 + 12)$ ，即 $144/24 = 6.0$ 。如果我们其中一个原子换为 H，则约化质量也变为 $(12 \times 1)/(12 + 1)$ ，即 $12/13 = 0.92$ ，但如果我们将其变为 F，那么约化质量变为 $(12 \times 19)/(12 + 19)$ ，即 $228/31 = 7.35$ 。当我们增加到 19 (F) 时，引起的变化较小；但若将其减小到 1 (H)，则影响是巨大的。

■ IR 中的吸收经常以“峰 (peaks)”表述——在谱图上, 它们当然表现为“谷 (troughs)”!

回顾 p. 65 中氨基乙酰胺的谱图, 我们可以看到位于大约 3300 和 2950 cm^{-1} 之间的 X-H 的峰, 它们是 NH_2 和 CH_2 基中 N-H 和 C-H 的伸缩。还有一个在三键区域 (2270 cm^{-1}) 中相当弱的峰, 是 $\text{C}\equiv\text{N}$ 基; 在大约 1670 cm^{-1} 处的强峰则属于 $\text{C}=\text{O}$ 基。我们稍后会解释为什么有些 IR 峰比其他的强。光谱的剩余部分在单键区域中。这个区域一般不会被细致地诠释, 但它也是化合物作为一个整体时的特征, 就像同样不能被“诠释”的人类指纹特征一样。它确实被称为指纹区 (fingerprint region)。能从这个谱图中获取的有用信息, 是化合物中存在 $\text{C}\equiv\text{N}$ 和 $\text{C}=\text{O}$ 基, 也能获得 $\text{C}=\text{O}$ 吸收的确切位置。

X-H 区域 ($4000\text{--}3000\text{ cm}^{-1}$) 用于区分 C-H, N-H, 和 O-H 键

C-H, N-H, 和 O-H 组合的约化质量大约是相同的。这些键的 IR 波段的任何区别都应是由于键的强度所致。实践上, C-H 伸缩发生于 3000 cm^{-1} 周围 (虽然它们在识别化合物上用处很小, 因为很少有有机物不含 C-H 键), N-H 伸缩发生于大约 3300 cm^{-1} , O-H 伸缩更高, 在 3500 cm^{-1} 周围。我们可以立刻推断, O-H 键比 N-H 键强, 而后者又比 C-H 键强, IR 是一个很好的键的强度的量度。

■ 这可能震惊到您: 您过去可能一直认为 O-H 键比 CH 键更活泼。这当然是对的, 但您会在 Chapter 5 中发现, 除去键的强度, 还有其他因素控制着反应性。当我们在 Chapters 35 和 39 中讨论自由基反应时, 键强会重要得多。

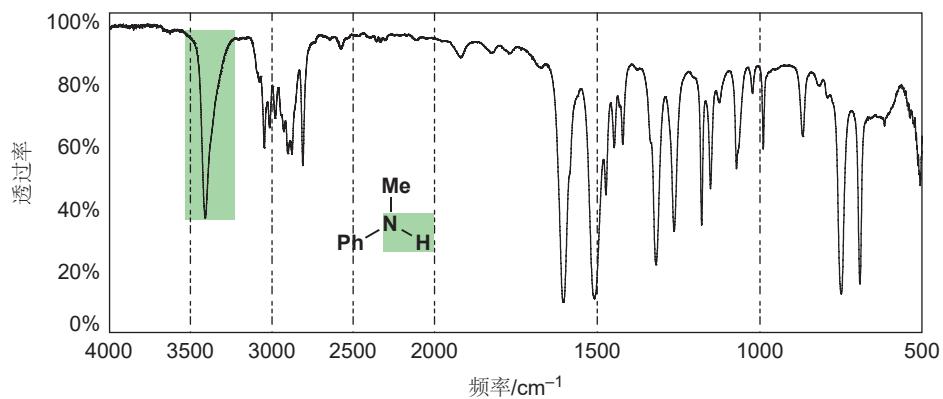
与氢成的键的 IR 波段

键	约化质量, μ	IR 频率, cm^{-1}	经典键的强度, kJ mol^{-1}
C-H	$12/13 = 0.92$	$2900\text{--}3200$	$\text{CH}_4: 440$
N-H	$14/15 = 0.93$	$3300\text{--}3400$	$\text{NH}_3: 450$
O-H	$16/17 = 0.94$	$3500\text{--}3600^{\text{a}}$	$\text{H}_2\text{O}: 500$

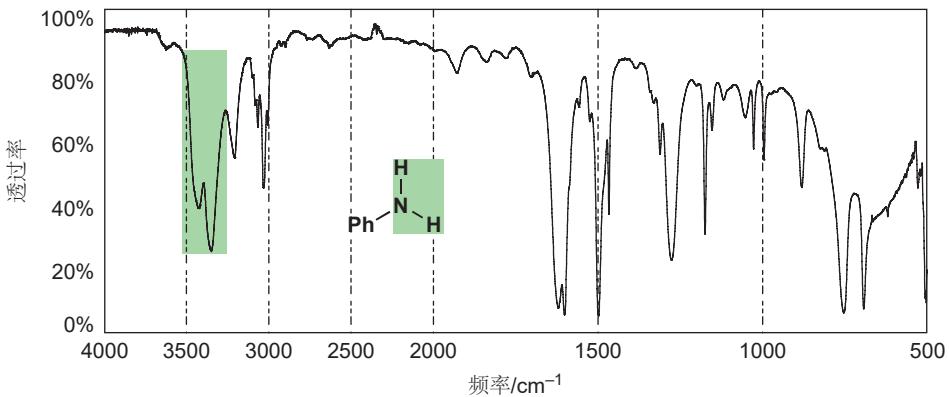
^a当无氢键键合时: 见下文 (有氢键时在 $3500\text{--}2900$ 出现宽峰)。

这四种化合物中, X-H IR 伸缩所得的吸收波段的形式是非常不同的。看看如下光谱的阴影部分。

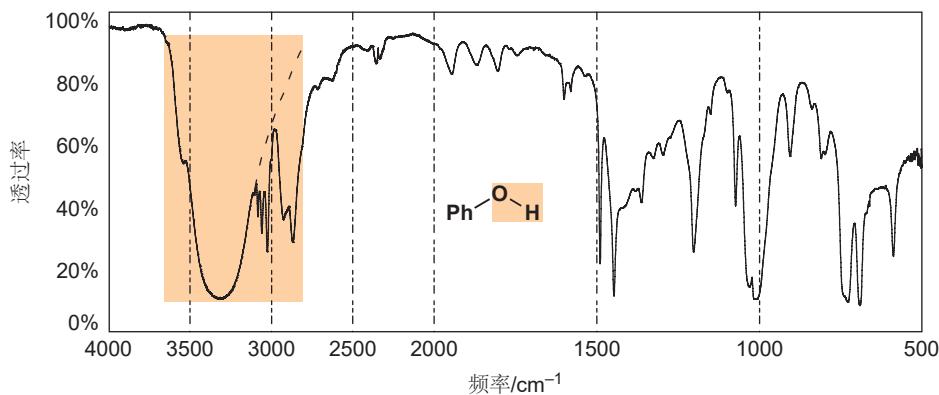
光谱 1



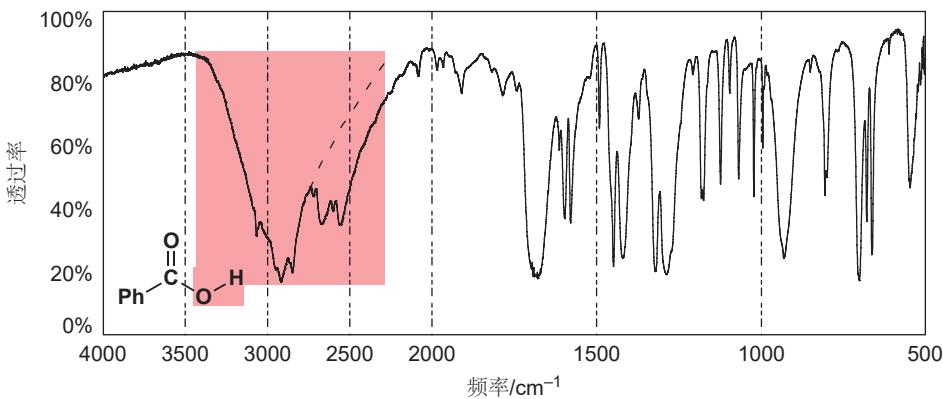
光谱 2



光谱 3



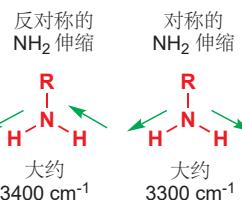
光谱 4



NH 基的 IR 峰 (光谱 1) 看起来与 NH₂ 基的峰不同 (光谱 2). 只有当一根键的强度和约化质量和与之相邻的键有差别时，才可得到独立的振动。在孤立 N—H 基的情境中，无论 NH 基是简单仲胺 (R₂NH) 的一部分，还是酰胺 (RCONHR) 的一部分，这都很可能是正确的，我们通常在大约 3300 cm⁻¹ 处得到一个锐利 (sharp) 的峰。NH₂ 基也与分子的其余部分独立，但 NH₂ 基内部的两根 NH 键有完全相同的键常数和约化质量，因而会作为一个简单单元振动。此时出现两种同样强的键波段：一种是两根 N—H 键同相位 (对称 symmetric) 振动，另一种是两根 N—H 键反向振动 (反对称 antisymmetric)。反对称振动需要更多的能量，因而出现在稍高的频率处。

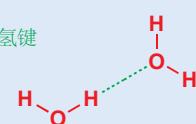
O—H 波段发生于更高的频率，有时以一个锐利的吸收出现在 3600 cm⁻¹；而更常见的情况则是像在光谱 3 和 4 中那样，在 3500 到 2900 cm⁻¹ 之中的任何位置出现一个宽 (broad) 吸收，这是因为 OH 基会形成长度、强度均不同的强氢键。在 3600 cm⁻¹ 处出现锐利的吸收，则表明这是一个无氢键结合的 OH 基；吸收的频率越低，则 H 键越强。

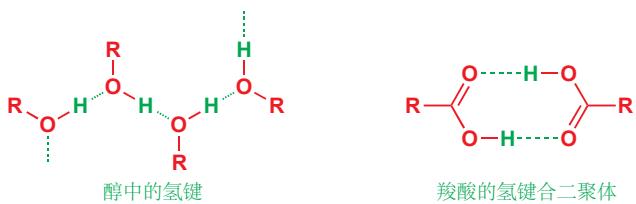
醇会形成一个分子的羟基氧和另一个分子的羟基氢之间的氢键。这些键在长度上不同（虽然它们通常比普通的共价 O—H 键长得多），因而对真正的共价 O—H 键微弱的弱化作用也会不同。当一根键的键长和键强发生变化时，它的伸缩频率便会分布于一个均值附近的范围内。醇，包括光谱 3 所示的苯酚，通常会在大约 3300 cm⁻¹ 处给出一个圆滑 (rounded) 的吸收（与前面光谱中相同区域内的 N—H 锐利的形状对比）。羧酸 (RCO₂H) 可以在两分子分别提供的一个羰基氧和一个酸性氢间形成两根强 H 键，进而形成氢键合二聚体 (hydrogen-bonded dimers)。它们在长度和强度上也有相当大的差异，因而通常会得到非常宽的 V型 吸光度 (absorbance)，如您在苯甲酸的光谱 4 中所见。



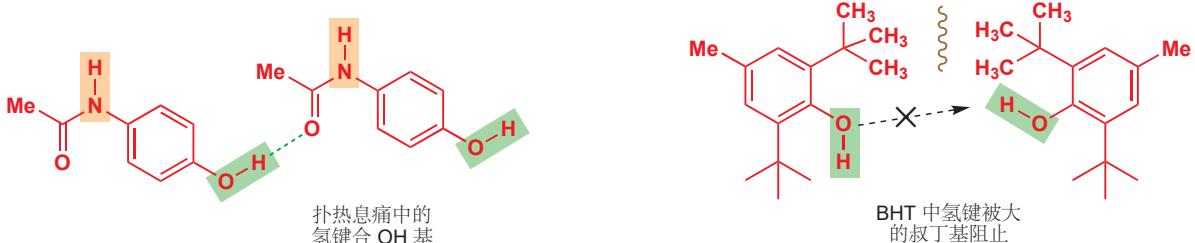
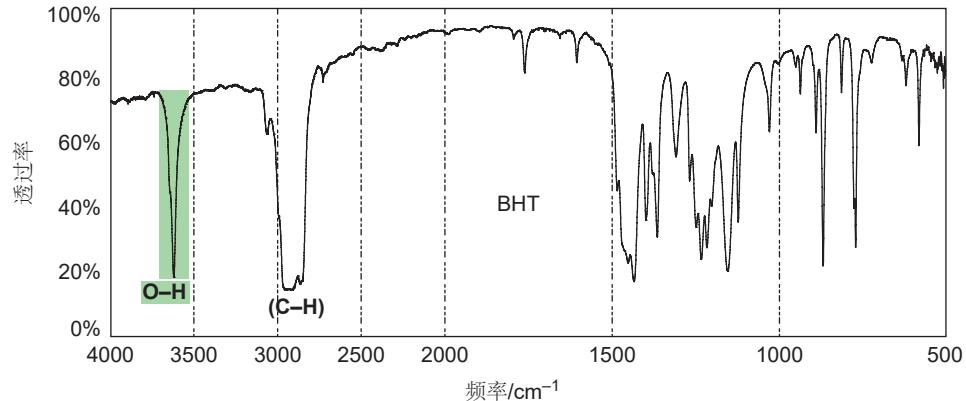
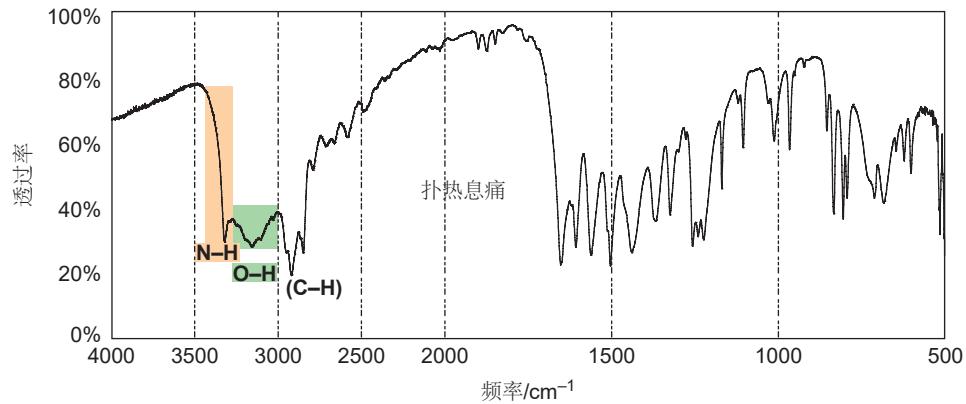
Interactive vibrations of methylamine

氢键 (Hydrogen bonds) 是由富电子原子，如 O 或 N 到同样与这类原子以“一般”键相连的氢原子之间形成的键。下图中是两分子水之间的氢键，实线代表“一般”键，绿色的虚线代表较长的氢键。氢原子处在两个氧原子之间距离的大约三分之一处。



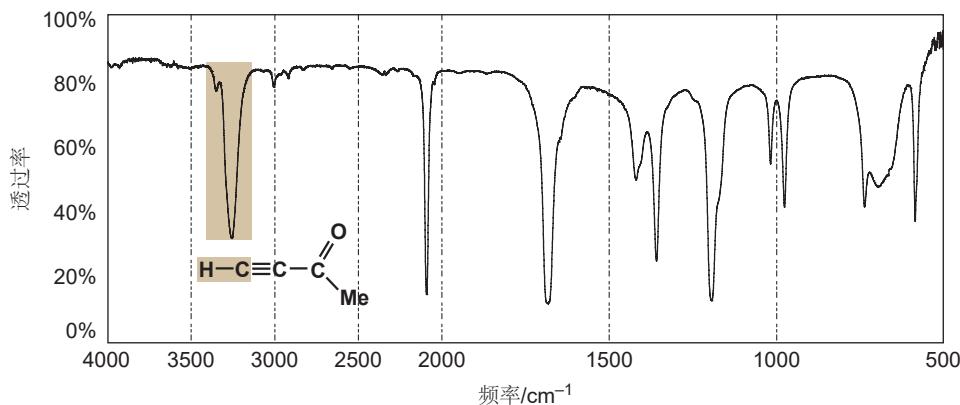


扑热息痛和 BHT (您在 pp. 58–59 所认识的) 的光谱说明了氢键对峰形 (peak shape) 的影响。扑热息痛在 3330 cm^{-1} 处有一个典型的锐利的峰，它是 N–H 伸缩；然后，在 3300 到 3000 cm^{-1} 区域内，N–H 和 C–H 伸缩的缝隙中，有一个圆滑的吸收，这是氢键合的 O–H 伸缩。相比之下，BHT 在 3600 cm^{-1} 处有一个锐利的吸收，这是由于两个大的叔丁基阻止了典型氢键的形成。



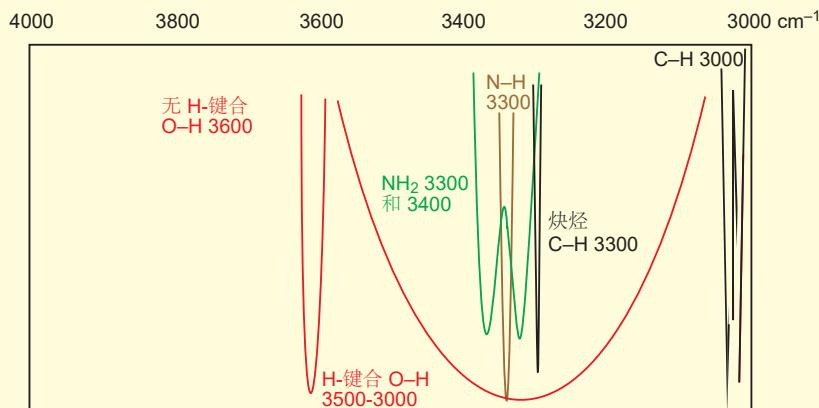
第一次见到末端炔烃, $\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$, 的 IR 光谱时, 您可能感到困惑, 因为您会在大约 3300 cm^{-1} 处看到一个像是 N–H 伸缩的相当强的 (strongish) 锐利的峰——下一页中, 甲基丙炔酮/甲基乙炔基酮 (methyl propynoate/propiolate) 的光谱可说明此现象。通常的 C–H 伸缩在大约 3000 cm^{-1}

处，而在炔基中，伸缩峰的位移并不能用约化质量的变化解释，而应当用下图所标出的键的强度的增加解释。炔烃 C—H 键比烷基 C—H 键更短，更强。



在 Chapter 4 中，您会认识到，饱和结构中的碳用 sp^3 轨道成 C—H 键，而末端炔烃则用 sp 轨道成 C—H 键，后者的轨道含有一半 s 成分，而非四分之一的 s 成分。在 s 轨道中的电子，相比于在 p 轨道中的电子，被碳原子核抱得更紧，离其更近，因此 sp 轨道会促成一个更短、更强的 C—H 键。

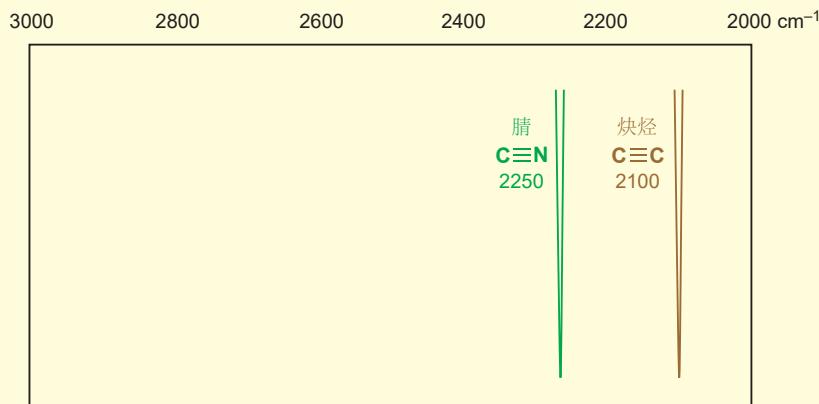
● 4000–3000 cm^{-1} 区域内 X—H 键的典型峰形和频率



三键区域 (3000–2000 cm^{-1})

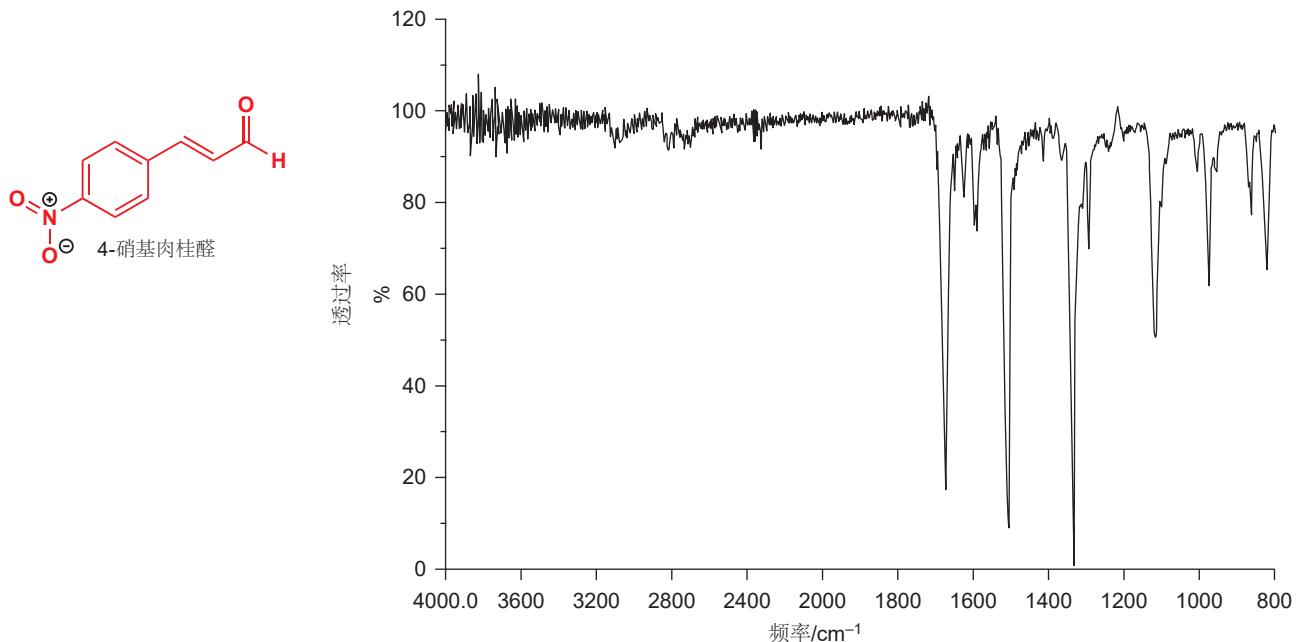
这个区域通常是空的，这就意味着，当您看到处于 2000 到 2500 之间的峰，您便可以绝对地肯定，这个化合物是一个炔烃 (通常在 2100 周围) 或是一个腈 (在 2250 cm^{-1} 处). p. 65 上文有例子。

● 三键区域仅有的两个峰



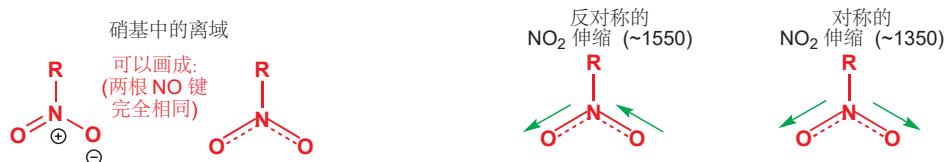
双键区域在 IR 谱图中最为重要

双键区域中最重要的吸收，是羰基 (C=O)，烯烃或芳烃 (C=C)，和硝基 (NO_2) 的吸收。它们都产生锐利的波段， C=O 会在 1900 到 1500 cm^{-1} 之间的任何位置给出一个强 (strong/intense) 波段；烯烃 C=C 会在大约 1640 cm^{-1} 处给出一个弱 (weak) 波段，而 NO_2 则在 1500s -中段 和 1300s -中段 cm^{-1} 给出两个强波段。芳烃通常在 1600 – 1500 cm^{-1} 间给出两个或三个波段。我们可以在下方所示的，4-硝基肉桂酸 (4-nitrocinnamaldehyde) 的谱图中说明其中的几个特征。



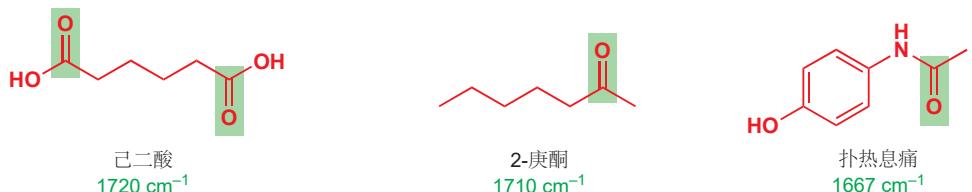
► 我们将在 Chapter 7 中阐明离域现象。此时此刻，请接受两根 NO 键等同的观点。

为什么硝基会给出两个峰是容易理解的。如同 OH 和 NH_2 的关系一样，问题的关键在于，同一官能团中有多少完全一样的键存在。羰基和烯烃很明显都只有一根双键。第一眼看硝基，您会发现它有两根不同的键， $\text{N}^+–\text{O}^-$ 和 $\text{N}=\text{O}$ ，但离域 (delocalization) 意味着，它们是完全相同的，我们也能看到对称和反对称伸缩振动的吸收。和 NH_2 一样，反对称型振动需要更多的能量，因而发生在更高频率处 ($>1500 \text{ cm}^{-1}$)。



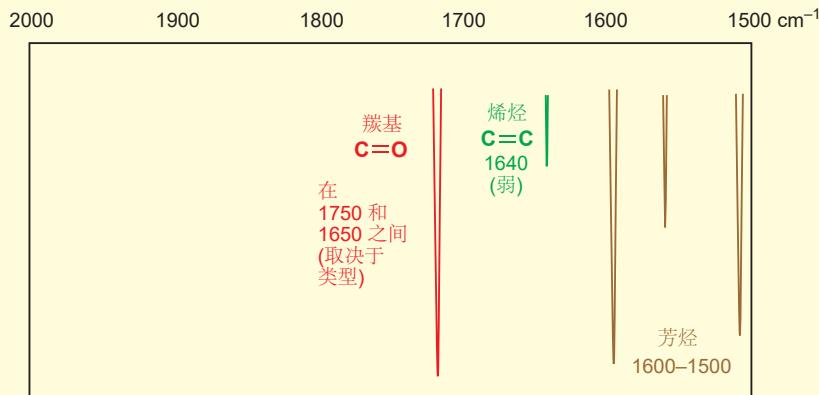
芳烃，处于环中，它的振动模式复杂得多，因而无法被简单地分析。然而，值得注意的是，芳烃 C=C 键振动的频率 ($<1600 \text{ cm}^{-1}$) 比烯烃 C=C 键的 ($>1600 \text{ cm}^{-1}$) 低。为什么？苯环中分离的 $\text{C}-\text{C}$ 键当然不是完整的 $\text{C}=\text{C}$ 双键——全部六根键都是相同的，平均每根键为三分之二根。这些键的吸收正好落在单键和双键区域的边界线上，这并不令人惊讶。

在本章中，您已认识过如下的三种羰基化合物的 IR 光谱。在它们的光谱中，很容易识别出 C=O 峰—— C=O 峰往往是强峰 (稍后您会认识到原因)，并且出现在 1700 cm^{-1} 附近的某个位置。



对于为什么峰的位置会变化(注:如羰基),以及我们能从峰的位置的信息中获取什么,我们将在 Chapter 18 中讨论。

● 双键区域中重要的吸收



IR 吸收的强度取决于偶极矩

如果您回头看 pp. 66–67 四个光谱中的 X–H 区域 ($3000\text{--}4000 \text{ cm}^{-1}$), 您会发现一些乍一看有些奇怪的事情。虽然这些分子中的 C–H 键都比 O–H 或 N–H 键多, N–H 和 O–H 吸收仍位于 3000 cm^{-1} 处的 C–H 吸收强。这个现象的原因在于, 当键伸缩时, IR 吸收的强度随偶极矩 (*dipole moment*, 见下方文字框中的定义) 的变化而变化。如果键完美地对称, 那么偶极矩便不会有变化, 因而也就没有 IR 吸收。很明显, C=C 键的极化比不上 C=O 或 N=O, 因而前者的吸收在 IR 中也就没有后两者的强; 事实上, 若烯烃对称, 则前者的吸收可能并不存在。相比之下羰基非常极化, 其中氧从碳上吸引电子, 它的伸缩会导致偶极矩上大的变化。C=O 伸缩通常是 IR 光谱中最强的峰。O–H 和 N–H 伸缩比 C–H 伸缩强, 也是因为 C–H 仅仅弱极化。

■ 对比术语“强度”在用于描述吸收和描述键时的区别。强的吸收代表更高的峰。强的键(其他条件相同时)意味着吸收频率更高。

偶极矩

偶极矩取决于沿着键的电子分布的变化,也取决于键的长度,因而键的伸缩会导致偶极矩的变化。对于不同原子间的键,它们电负性上的差异越大,偶极矩就越大,在伸缩时改变得也就越多。对于完全相同的原子间的键(例如 C=C),偶极矩本身,和伸缩时偶极矩的改变能力都小得多。对称分子的伸缩频率可以通过一种被称为拉曼光谱法(Raman spectroscopy)的方法测量。这是一种使用散射光的基于 IR 的技术,依赖于键的极化能力(polarizability)。拉曼光谱不属于本书的讨论范围。

下表的总结,可帮您回忆目前为止我们对于 IR 光谱各种各样的推论。

● IR 谱图中的吸收

波段的位置 取决于:	原子的约化质量和 键强	轻原子和强键 给出高频率
波段的强度取决于:	偶极矩的改变	大偶极矩给出强吸收
波段的宽度取决于:	氢键	强 H 键给出宽峰

单键区域被用作分子指纹

低于 1500 cm^{-1} 的区域，是单键振动发生的位置。我们希望个别键可以独立于分子的其余部分振动，但我们的希望常常落空。 C , N , 和 O 原子的原子质量几乎相同， $\text{C}-\text{C}$, $\text{C}-\text{N}$, 和 $\text{C}-\text{O}$ 单键的键强也几乎相同。

单键

原子对	约化质量	键强
$\text{C}-\text{C}$	6.0	350 kJ mol^{-1}
$\text{C}-\text{N}$	6.5	305 kJ mol^{-1}
$\text{C}-\text{O}$	6.9	360 kJ mol^{-1}

■ 匹配的指纹可用于将嫌犯与罪犯建立联系，但您不能通过诠释指纹，推知罪犯的身高、体重、眼睛颜色。指纹区也是一样：匹配的指纹可用于确认两个化合物相同，但若没有“嫌犯”，您只能依赖于光谱的其他部分，即 1500 cm^{-1} 上方的部分来分析。

此外， $\text{C}-\text{C}$ 键还经常与其他有基本完全相同的强度和约化质量的 $\text{C}-\text{C}$ 键连接，并且基本没有偶极矩。这些单键中唯一具有任何价值的是 $\text{C}-\text{O}$ ，它足够极化，可在大约 1100 cm^{-1} 处表达出一个强吸收。其他的一些单键，例如 $\text{C}-\text{Cl}$ (弱，约化质量大，因此出现在低频率)，出现于 700 cm^{-1} 处，也很有用。这些情况之外，单键区域则常常挤满来源于各种各样的振动的成百上千的吸收，被用作分子的“指纹”特征，不会得到诠释。

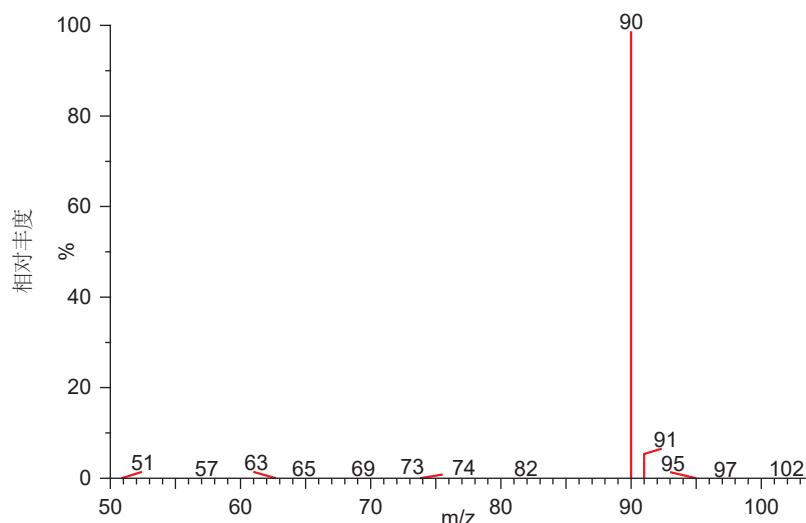
在指纹区成百上千的峰当中，有一些很不同的种类。伸缩并非导致 IR 吸收的键的唯一运动方式。键的弯曲，尤其是 $\text{C}-\text{H}$ 和 $\text{N}-\text{H}$ 键的弯曲，也会得到很强的峰。它们被称作位移 (*deformations*)。弯曲一根键比旋转它更容易 (试想弯曲和旋转一根铁棒哪个容易？)。因此，弯曲吸收相比于相同的键的伸缩吸收，需要的能量更少，吸收的频率更低。这些弯曲可能常常不会被用于分子的识别/鉴定上，但由于它们通常很强 (例如，通常比 $\text{C}=\text{C}$ 伸缩强) 可能会被您注意到并令您疑惑。

形变频率

基团	频率, cm^{-1}
CH_2	1440–1470
CH_3	~1380
NH_2	1550–1650

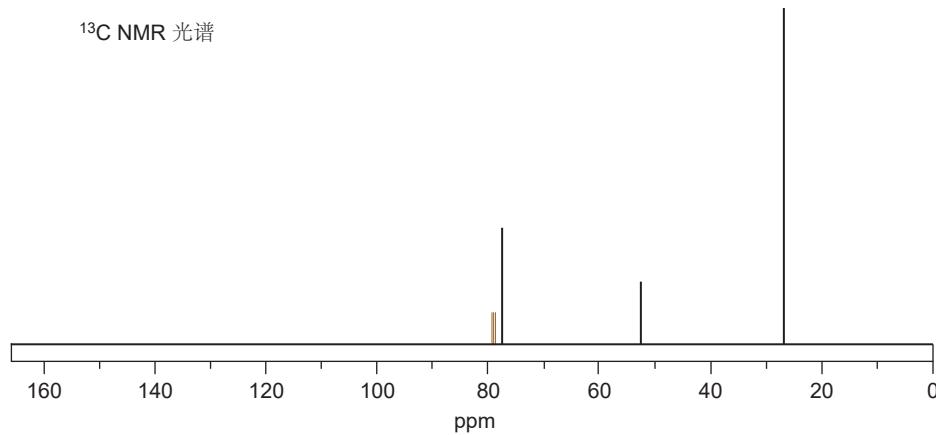
质谱法、NMR 和 IR 的结合使快速识别成为可能

如我们所见，这些方法本身都很强了，那么如果将它们结合起来，会是多么有效啊！我们会以对一些简单未知化合物，运用这三种方法的识别/鉴定完成本章。第一种是一种用于将固体和液体混合为光滑的糊状的工业乳化剂。它的电喷雾质谱法显示， $\text{M} + \text{H}$ 质量为 90，奇数分子量 (89) 表明分子中存在一个氮原子。高分辨率质谱法揭示，它的分子式为 $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{NO}$ 。

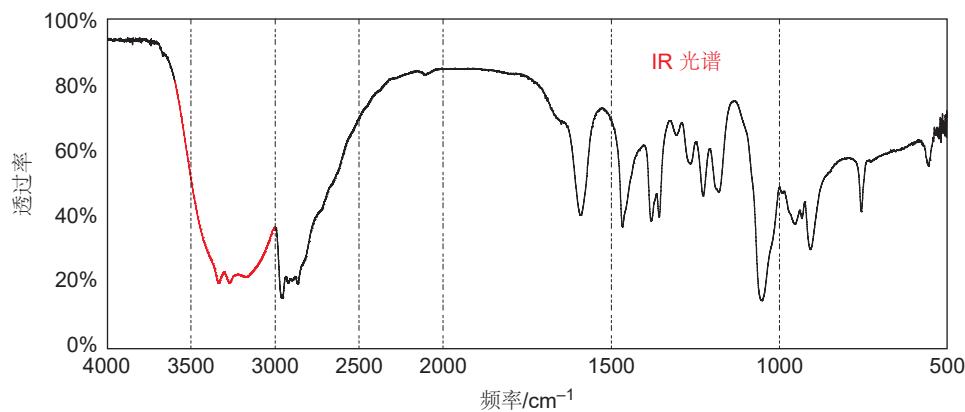


^{13}C NMR 谱图仅有三个峰，因此其中有两个碳原子必然是相同的。有一个与氧相连的饱和碳原子的信号，和两个其他的饱和碳原子的信号，其中一个比另一个在更低场区。

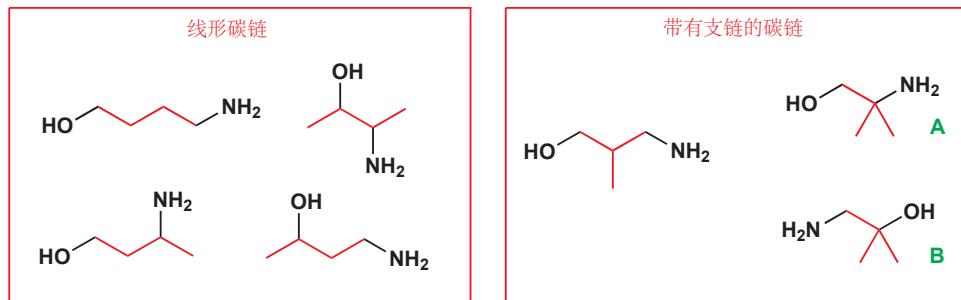
^{13}C NMR 光谱



IR 光谱揭示了一个 OH 基的宽峰，和两个凸出的锐利的 NH_2 峰。如果我们将其放在一起，我们便知道分子中含有一个 $\text{C}-\text{OH}$ 和一个 $\text{C}-\text{NH}_2$ 。这些碳原子都不能重复（由于仅有一个 O 和一个 N），因此另两个 C 原子一定是相同的。



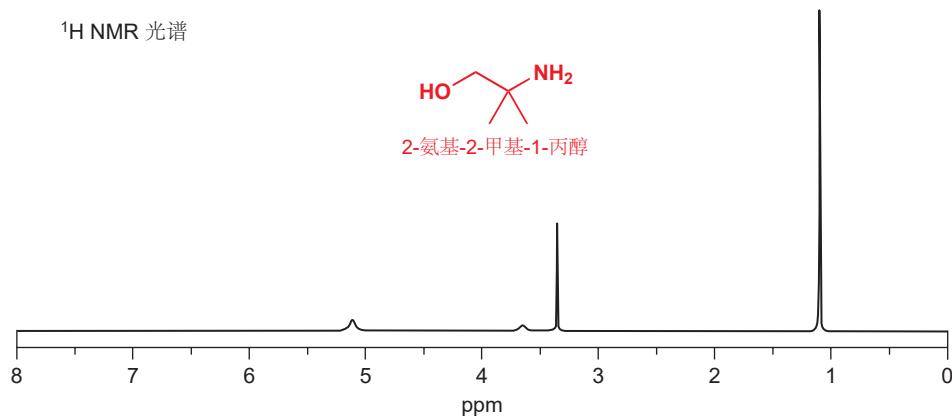
下一个阶段经常被忽略。虽然看起来，我们没有掌握太多的信息，但我们可以试着将两个片段放在一起，由于知道分子式，可能的选择是很少的。碳链（以红色显示）既可以是线形，也可以带有支链。



由于我们需要容纳 11 个氢原子，因而没有空间留给双键或者环。我们不能将 N 或 O 放进链中，因为我们由 IR 得知，分子中有 OH 和 NH₂ 基团，它们都只能再连接一个其他基团。七种可能性当中，只有最后的两个，A 和 B，含有两个相同的碳原子（均为甲基）因而是可能的，其他的所有结构都会在 NMR 中含有四个信号。

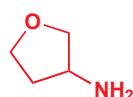
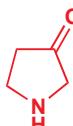


那么，我们怎么在其中选择呢？我们需要 ¹H NMR 光谱，如下所示。只有两个可见的峰：一个在 3.3，另一个在 1.1 ppm. 在 ¹H NMR 光谱中看不到连在 O 或 N 上的质子是很正常的（您会在 Chapter 13 知道为什么），因此我们可以排出有两种以上连在 C 上的 H 的种类的所有结构。同样剩下 A 和 B，这验证了之前的推断。但位于 δ 3.3 处的信号的化学位移可以告诉我们更多：它被去屏蔽了，所以一定是与氧原子相邻的 H 原子。工业乳化剂因而是 A: 2-氨基-2-甲基-1-丙醇。



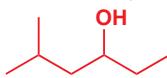
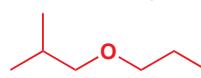
双键的等价物有助于结构搜索

对于一个未知化合物，一旦您知道它的分子式，就应立即算出它是否是饱和的，这对于结构推断通常是有帮助的。上一个例子 C₄H₁₁NO 是完全饱和的，不含双键，似乎很明显，C₄H₉NO（失去两个氢原子）含有一根双键，C₄H₇NO 含有两根，以此类推。不过事实并不如此简单。这些分子式还可能有以下可能的结构。

C_4H_9NO 的一些结构 C_4H_7NO 的一些结构

其中一些结构含有正确数目的双键 ($C=C$ 和 $C=O$)，其中一种含有一根三键，其中三种用环作为一种替代方式弥补了“失去”的氢原子。每形成一个环，或一根双键，分子都需要失去两个氢原子。因此 (任何种类的) 双键和环被称为 **双键等价物 (double bond equivalent, DBEs)**。

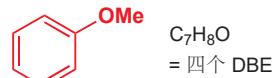
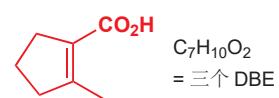
只画出一种符合分子式的可能结构，您便能知道该原子组成含有多少种 DBEs (相同的分子式的每种可能结构都有相同数目的 DBEs)。同样，如果您愿意，DBEs 可以通过计算得到。一个含有 n 个碳的饱和烃含有 $(2n + 2)$ 个氢原子。氧原子的加入不会造成影响：饱和醚或醇与饱和烃的 Hs 的数目相同。

饱和烃 C_7H_{16} 饱和醇 $C_7H_{16}O$ 饱和醚 $C_7H_{16}O$ 

均有
 $(2n + 2)$ 个
H 原子

因此，对于一个仅含有 C, H, 和 O 的化合物，DBEs 的数目为实际氢的数目与 $(2n + 2)$ 的差值除以二。让我们检验它是否有效，对于一个不饱和酮 $C_7H_{12}O$ ，计算如是：

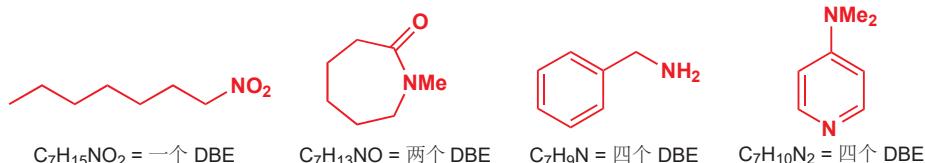
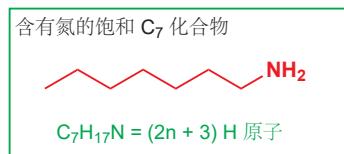
1. 7Cs 的 H 原子的最大数目: $2n + 2 = 16$
2. 减去实际 H 原子数 (12): $16 - 12 = 4$
3. 除以 2 得到 DBEs: $4/2 = 2$



另有两个说明该方法的例子。对于第二个，不饱和环状酸： $16 - 10 = 6$ 除以 2 = 3 DBEs，它含有一个烯烃，一个 $C=O$ ，和一个环。正确。

芳香醚： $16 - 8 = 8$ 除以 2 得到 4 DBEs，它的环中含有三根双键，还有环本身。还是正确的。苯环通常给出四个 DBEs：双键的三个，和环本身的一个。

氮会造成影响：因为氮成三根键，因而每个氮都会添加一个额外的氢。这意味着公式会变为：实际氢与 $(2n + 2)$ 的差值，加上氮原子数目，再除以二。我们同样可以尝试这个公式。下面有一些含有七个 C 原子，一个 N 和各种不饱和环的结构例子。



饱和化合物含有 $(2n + 3)$ 个 Hs [而不是 $(2n + 2)$ 个]。对于饱和硝基化合物： $(2n + 2) = 16$ ，减去 15 (Hs 实际数目) 再加上一 (氮原子数目) = 2。将其除以 2 则可得到 1 DBE，这是 $N=O$ 键。我们将第

第三和第四个例子留给您尝试，对于最后一个化合物 (DMAP 我们之后将见到它)：

■ 不要将这一计算与我们在考察质谱时做出的，关于含有一个氮原子的化合物的分子量必为奇数的观察混淆了。当然，那个观察与 DBEs 的数目是相关的，但它们是为了不同目的所做的不同计算。

1. 7Cs 的 H 原子的最大数目: $2n + 2 = 16$

2. 减去实际 H 原子 (10): $16 - 10 = 6$

3. 数加上氮原子数: $6 + 2 = 8$

4. 除以 2 得到 DBEs: $8/2 = 4$

确实含有三根双键和一个环，总体为四。确保您能轻松做出这些计算。

如果还含有其他元素，那么您可以画出一个试验结构，然后找出 DBEs 的数目，这是很容易的。对于所有化合物，这可能都是您倾向于选择的方法，因为它可以在您真正开始前，先给出一个可能的结构。一个很好的提示是，如果您发现氢原子相对于碳原子的数目很少 (至少四个 DBEs)，那么化合物中很有可能包含一个芳环。

通过高分辨率质谱法测得的分子式，了解双键等价物的数目，是生成一些可信的结构的捷径。然后您可以通过将它们与 IR 和 NMR 数据对比，以排除。

● 计算未知化合物的 DBEs

1 计算饱和结构中期望的 Hs 数目

(a) 仅含 C, H, O 的 C_n , 会是 $2n + 2H$

(b) 对于 C_nN_m , 会是 $2n + 2 + m$ 个 H 原子。

2 减去实际 Hs 数目并除以 2, 则得到 DBEs.

3 如果还有其他原子 (Cl, B, P, 等) 最好先画一个试验结构。

4 一个 DBE 表明一个环或一根双键 (一根三键为两个 DBEs).

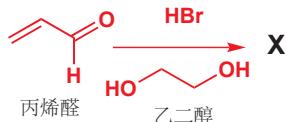
5 一个苯环含有四个 DBEs (双键的两个和环的一个)。

6 如果 Hs 很少，例如少于 Cs 的数目，则怀疑有苯环。

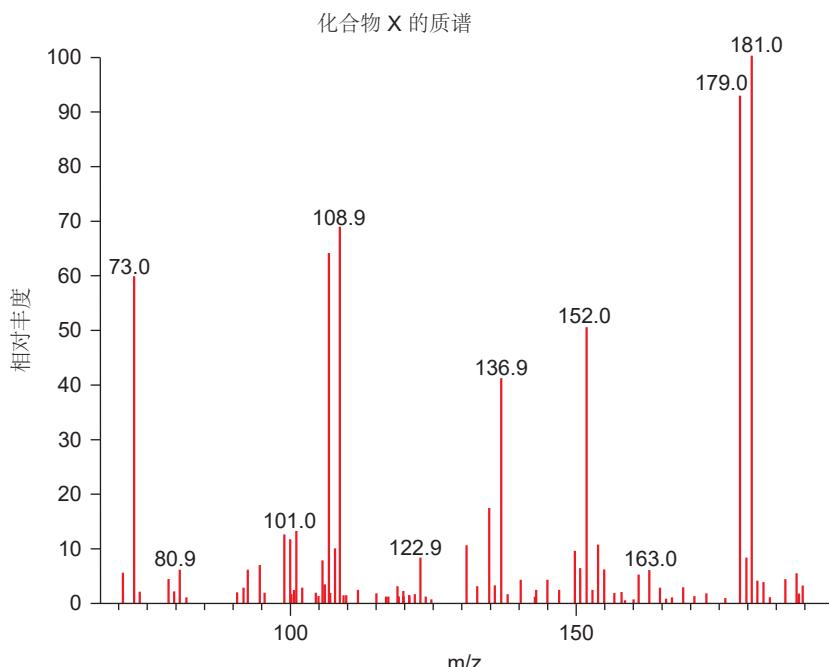
7 一个硝基只含有一个 DBE.

注：即 $DBE(s) = 1 + C(H-N)/2$.

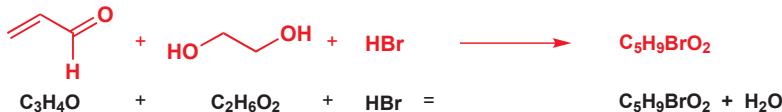
由一个化学反应得到的未知化合物



我们的最后一个例子讨论的是化学中非常常见的一个情境——得到一个反应的产物的结构。情境如下：您将丙烯醛 (propenal/acrolein) 用乙二醇溶剂中的 HBr, 在室温下处理了 1 小时。蒸馏反应混合物得到了一种无色的液体，混合物 X. 它是什么呢？



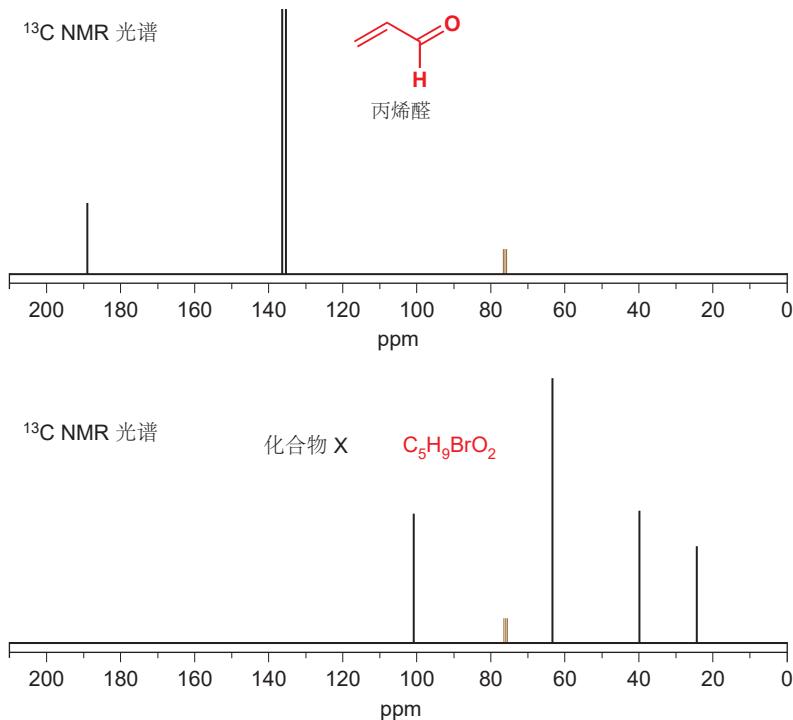
质谱显示了一个比起始原料, $C_3H_4O = 56$ 更重的分子离子 (181)。事实上它在 181 和 179 显示了两个分子离子, 这是典型的溴代物, 因此看上去像是 HBr 加成到了醛的某个位置。高分辨率质谱揭示了分子式为 $C_5H_9BrO_2$, 含有的五个碳原子使之看上去像是也被乙二醇加成了。如果我们将它们放在一起, 则可以发现, 未知化合物是三个试剂加在一起并脱去一分子水的结果。



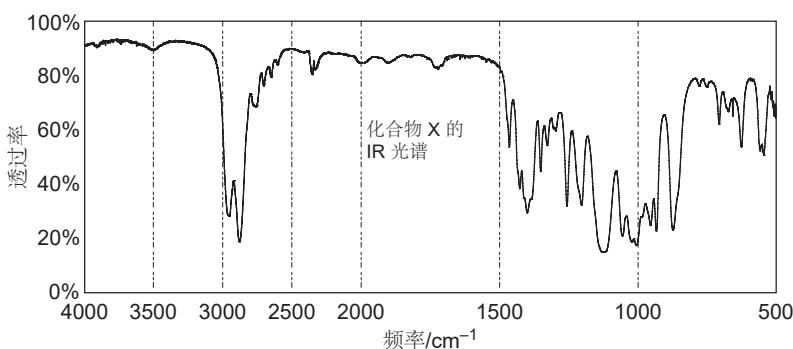
现在, 我们得到了多少个 DBEs? 对于像这样的分子式, 最安全的选择是画出一个符合分子式的试验结构——它不必是您所认为的产物。页边栏展示了其中一种——我们仅仅添加原子, 然后再加入一根双键。 $C_5H_9BrO_2$ 有一个 DBE。

下一件事, 是通过 NMR 来看看丙烯醛的碳氢骨架还剩下什么。 $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CHO}$ 的 ^{13}C NMR 光谱很清楚地显示, 有一个羰基和两个位于双键上的碳原子。它们在产物中都消失了, 对于五个碳原子, 存在四个信号: 两个普通饱和碳, 一个与氧相连的饱和碳, 一个在 102.6 ppm 处, 刚刚进入双键区域的信号。

当处理未知产物时, 从它的分子量中减去起始原料的分子量, 这可以帮助您发现被加成上去(或被脱除下来)的事物。

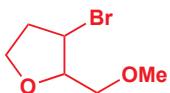


IR 光谱给予了我们另一个难题——似乎根本没有官能团出现! 没有 OH, 没有羟基, 没有烯烃——那我们还能有什么? 答案是一个醚, 或者说由于有两个原子, 就是两个醚。现在既然我们怀疑它是醚, 那么我们可以在 IR 光谱中寻找 C–O 单键的伸缩, 我们在 1128 cm^{-1} 处找到了它。

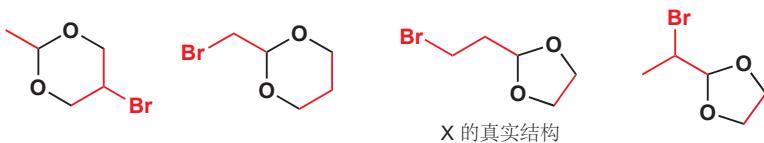


每个醚氧，都需要在它的两侧各有一个碳原子，但在 ^{13}C NMR 中，似乎只含有一个处在与 O 相连的饱和碳的区域 (50–100 ppm) 的饱和 C。当然，我们已经认识到，这些限制是武断的，事实上在 102 ppm 处的峰也是与 O 相连的饱和 C；形成一个烯烃需要两个碳，因此它不太可能是一个双键碳，那么，是什么让一个饱和 C 被如此地去屏蔽呢？答案是两个氧原子。如果我们假设一个占据五个碳原子中的三个的，对称的 C–O–C–O–C 片段，那么便可以解释 ^{13}C 光谱了。

所以，双键等价物在哪里呢？我们知道我们并没有得到一根双键（没有烯烃也没有 $\text{C}=\text{O}$ ），因此 DBE 必然是一个环。您可能对环感到不适，但您必须习惯它们。五、六和七元环非常常见。事实上，大多数已知的有机化合物都含有环。我们可以画出很多符合这一分子式的环状结构，如页边栏所示的一个。



但这不是真实的结构，因为它含有五个不同的碳原子。更有可能的情况是，有机试剂的基本骨架都被保存了下来，即，我们有一个两个碳的片段（来自乙二醇）和一个三个碳的片段（来自丙烯醛），它们通过氧原子相连。这会给出四种可能性，都含有我们之前推得的 C–O–C–O–C 片段（黑色显示）。



它们都很合理，由于很容易能看出第三种结构可以由试剂衍生得到，我们更倾向于第三种。产物事实上就是第三种可能性，然后，我们还需要用 ^1H NMR 光谱法确认，我们将在 Chapter 13 中回到这个过程。

展望 Chapters 13 和 18

我们刚刚开始探索通过光谱法，鉴定结构的错综复杂的世界。认识到结构被指派，不是因为一些理论性原因或者说因为反应“应该”给出某种特定产物而给出的，它们是通过光谱上的证据被指派的。您在本章中，见到了四种有力的方法——质谱法、 ^{13}C 和 ^1H NMR，以及 IR 光谱法。在 Chapter 13 中，我们会更加深入地考察其中最重要的一种 (^1H NMR)，最后，在 Chapter 18 中，我们还会进一步地使用每一种方法，并展示较复杂的未知化合物的结构是如何真正被推断出来的。我们在本章所讨论的最后一个问题是，如果没有 ^1H NMR 是无法真正得到解决的，现实中，没有人会舍弃这种，所有技术中最强的一个，来应付任何结构问题。从现在起，光谱证据将会出现在几乎每一章。每一种新的化合物出现时，即使我们没有明说，它们的结构事实上也都是通过光谱法确定的。化学家制取新的化合物，并用一整套图表征它。若不将全部的光谱，及对其的完整描述一并提交，没有一本科学杂志会接受这样的新化合物。光谱法使有机化学的科学前进。

延伸阅读

如果您手边有一本关于光谱分析的短书，这会有好处的，因为它可以给您全面的数据表，问题和解释。我们推荐 *Spectroscopic Methods in Organic Chemistry*, 6th edn, by D. H. Williams and Ian Fleming,

McGraw-Hill, London, 2007, 和牛津初级读本 *Introduction to Organic Spectroscopy* by L. M. Harwood and T. D. W. Claridge, OUP, Oxford, 1996.

检查您的理解



为确保您真正掌握了这一章的内容，请尝试解决本书 Online Resource Centre (在线资源中心) 中的习题：
<http://www.oxfordtextbooks.co.uk/orc/clayden2e/>

4

分子结构

联系

► 基础

- 如何绘制有机结构 ch2
- 用于确定有机结构的证据 ch3

目标

- 我们如何知道电子含有不同能量
- 电子如何填入原子轨道
- 原子轨道如何组合形成分子轨道
- 有机分子采取直线型、平面型或四面体型结构的原因
- 形状和电子结构间的联系
- 描绘简单分子的分子轨道的形状和能量
- 预测孤对电子和空轨道的位置

► 展望

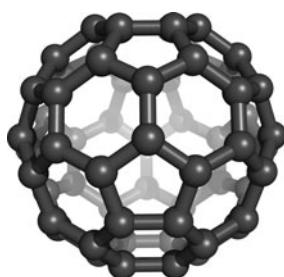
- 取决于原子轨道相互作用的反应 ch5 & ch6
- 源于分子轨道能量的反应性 ch5, ch10, & ch12
- 轨道重叠形成的共轭结果 ch7
- NMR 涉及分子轨道 ch13

引入

注：本章的翻译经过了一些入乡随俗化的处理，请勿作为衡量本教材水准的参考，后续所有章节均尽可能贴近原版。

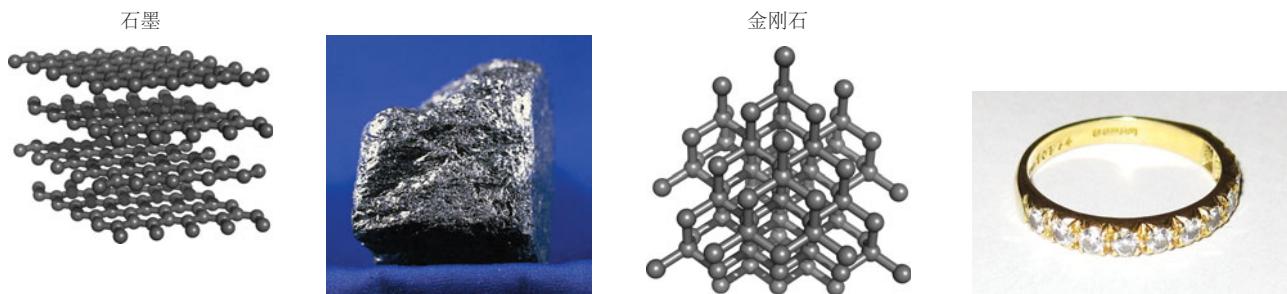


您也许会根据左侧的模型认出 DNA，携带地球上生命的遗传指令的分子。DNA 的螺旋结构在 1953 年被发现，而 DNA 中原子的具体排列方式则由它来自蚂蚁、羚羊、金鱼草还是炭疽来决定。



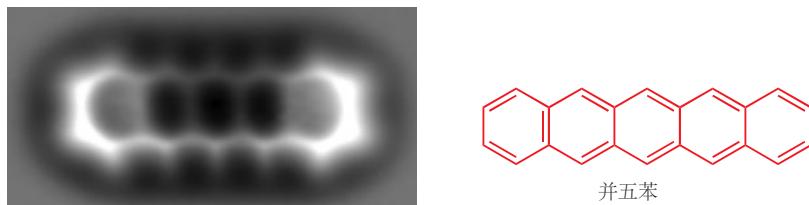
您也许也会认得这个分子，它是巴克明斯特富勒烯，一种足球形的碳的同素异形体。巴克明斯特富勒烯以网格球形穹顶（看上去非常像）的建筑设计师的名字命名，它的结构在 1985 被确定，确定他的科学家在 1996 年被颁发了诺贝尔化学奖。

现在，我们的问题来了：您是如何识别出这两种化合物的呢？您是根据形状。分子并不是原子杂乱无章的摆放形成的，而是原子以确定的三维结构聚集形成的。一个化合物的性质，不仅取决于原子组成，还取决于它的结构。石墨与金刚石——它们都是碳单质的同素异形体——都只有碳原子构成，然而它们的性质，既包括化学性质又包括物理性质，都是完完全全不一样的，这是因为碳原子的排列方式的不同造成的。石墨是碳原子构成的六边形堆积而成的层状结构，而金刚石是碳原子构成的四面体堆积形成的。



我们知道分子的形状是什么样的，因为我们可以看到它们——并非字面意思，而是指使用例如原子力显微镜 (AFM) 等方法。下图是利用 AFM 获得的并五苯的结构。利用这种方法，我们可以“看见”原子本身，这是我们离原子最近的观察方法。

Interactive structures of buckminsterfullerene, graphite, diamond, and pentacene



然而，大多数分析技术采用的是间接获得分子结构的方法。X-ray 衍射实验可以揭示原子在空间中的排列方式，而您在 Chapter 3 遇到的那些光谱分析方法，则可以揭示分子的组成 (质谱法) 和分子中原子的连接方式 (NMR 和 IR)。

利用这些方法，我们就可以了解分子的形状。这就是为什么在 Chapter 2 中，我们一直要求您将分子结构画得尽可能逼真——正是因为我们知道真实的分子长什么样，我们才被允许将结构绘制得逼真。本章中我们要解决的是另一方面的问题，为什么分子表现出它们表现出的那种形状。所含原子的哪些特征决定了那些形状？我们会找到一种不仅帮助我们解释和预测分子结构，而且能帮助我们解释和预测分子的反应性 (Chapter 5 中的重点主题) 的答案。

首先，我们需要思考为什么原子会结合形成分子。有些原子（例如氦原子）非常不情愿那样做，但周期表中的大多数原子都不如形成分子后稳定。例如下面的甲烷：四个氢原子围绕着碳原子并构成了四面体形状。



Interactive structures of methane, ammonia, and water

分子的形成是由于正电性的原子被负电性的原子吸引，因此电子显然起到了“粘合”原子的作用。甲烷中的 C 和 H 当然都是正电性的，但十个电子(六个来自 C, 四个来自 H) 将这些正电荷绑在了整个分子上。氨 (NH_3) 和水 (H_2O) 也有十个电子，它们的形状事实上也与甲烷类似，只是有一个或两个氢原子(氢原子核)被删去了。



这告诉了我们重要的一点：决定分子形状的是电子的数量，而不仅仅是原子(或原子核)的数量。但究竟是什么因素决定了电子如是排列呢？例如，为什么十个电子必然形成四面体结构呢？

在回答这个问题之前，我们需要先简化一下讨论的方式，将电子想象在孤立的原子中，而不是整个分子中。这样我们可以通过考虑原子如何结合，来近似地得到分子的电子结构；记住这一思想对理解本章十分重要。然而，分子很少直接通过原子之间相互连接来生产；我们只是对分子既定结构的分析，而不是对分子制备方式上的讨论(这是我们将在书的后部分专门讨论的问题)。我们将要涉及的很多内容都建立于 1900 年前后的工作中，它们都来自实验观察。量子理论则注重解释细节，您可以在物理化学的书上阅读到那些内容；本书介绍这些理论的目的，只是帮助您建立足够的理解，并且能够使用这些原则解释和预测有机分子的结构。

所以首先，是一些证据。



■ 您在 Chapter 3 中有关 NMR 的文段中曾遇到了这种说法：低能状态吸收能量移动到高能状态，随后再释放能量。在此处我们所提到的低能与高能之间能量差会更大，因此发射光的波长也会短得多。

有两种元素，铯和铷，就是 Robert Bunsen 在 1860 和 1861 年通过研究发射光谱而发现的。它们的命名也来自光谱中两条明亮的谱线——“铯 (caesium)”来自拉丁文 “caesius” 意为灰蓝色，“铷 (rubidium)”来自拉丁文 “rubidus” 意味红色。

■ 您可以在物理化学的教材中找到 Balmer 的公式的细节。

原子发射光谱

许多城镇和街道的夜晚都被钠蒸汽灯所点亮，它发出干净的橙黄色光芒。灯的内部是金属钠。当灯被打开时，钠会慢慢地蒸发。当电流通过钠蒸汽时，钠就会发射橙色的光——与您将少量含钠化合物置于本生灯上所观察到的颜色相同。供能充足(来自电流或火焰)时，钠总能发射出相同波长的光，这是由钠原子上电子的排列方式所导致的。供给的能量使钠上的一个电子获得能量，从低能级跃迁到高能级，或激发(*excited*)态，随后，电子再跃迁回去，多余的能量以光的形式释放。这个过程有一点像举重运动员把重物举过头顶(激发态)，然后他很快就会让重物重新掉回地上，如果没有造成脚趾骨折的话，则会通过碰撞释放能量。钠是原子光谱 (atomic spectrum) 研究的起源，然而不仅对于钠，对于所有元素：电子得到能量跃迁到高能级，并在返回低能级时以光的形式释放能量。

如果使钠橙色的光芒通过棱镜，您会得到一系列非常清晰的谱线，在 600 nm 附近的橙色区域包含两条十分明亮的线。其他原子也产生相似的谱线——甚至是氢；由于氢原子是最简单的原子，我们会首先由其入手。

电子有量子化的能级

1885 年瑞士的一名校长，约翰·巴耳末 (Johann Balmer) 测量了氢的吸收光谱，并且注意到了它谱线的波长可以用数学公式预测。当前您不需要知道这个公式的细节，相反，让我们想一想氢原子的光谱具有分立的谱线和确切的波长这一观测结果的意义。这一结果意味着电子可以占据的能级

是由确切的数值决定的，换句话说就是围绕质子（氢原子核）运动的电子的能量是量子化的（quantized）。电子的能量只能有几种确切的取值，因此这些（产生光谱的）能级之间的间隔也同样是确切的数值：想象您在爬楼梯——如果您精力充沛，可以一次走一节、两节、五节或更多节，但您不能走半节或三分之二节；同样，在下楼时，您可以跨越一节直接跳到下一节——多种不同的组合都是可能的，但组合的总量应当是一个有限的数值，它取决于台阶的数量。

在上一段中我们特意提到了电子“围绕”氢原子核运动，因为这是我们思考原子结构的一个方式——作为一个微缩的（ 10^{-23} 倍！）太阳系模型，其中原子核是太阳，电子则是行星。当我们详细研究原子时（您马上就会看到），这个模型会被破坏；但此时，我们可以借助它思考电子必须处于量子化的能级的原因。

为此，我们需要从十九世纪的物理学中引入一个概念——实验观测的事实表明，像质子和电子这样的粒子，同时扮演波和粒子的角色。因此当思考为什么电子的能量是量子化时，我们通常从电子作为波的角度出发。

想象一个在两端固定了的紧绷的琴弦——例如钢琴弦或吉他弦。您可能知道这样的弦有一个基频（基本频率，fundamental frequency）：如果您通过按或拨的方式使其振动，它则会按照右侧第一幅图中的振动方式振动。它是对于琴弦描述的“模糊图像”：任何涉及到琴弦振动的地方都大致有如图的特点，通过慢速快门您可以拍到类似的照片。

但这不是琴弦振动的唯一方式。右侧的第二幅图也同样是一种可能性，其中不仅弦的两个终端是固定的，而且在中间还有一个点——被称作“波节（node）”是静止不动的。这根弦振动的波长是上一根弦的一半，因此频率是上一根的两倍。这种振动在音乐效果上听起来比第一种高八度，它被称为一次谐波（first harmonic）。后几幅图分别对应的是其他可能情况，为高次谐波。

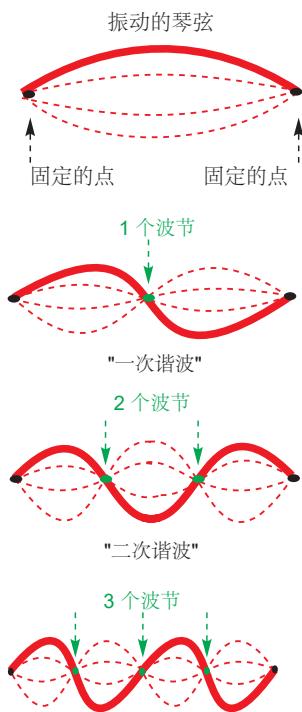
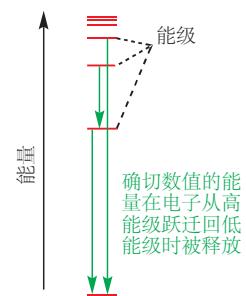
您从前在音乐和物理课上可能没有遇到过这个想法：琴弦除了这些量子化的频率值外别无选择——它的频率只能表现为某些确定的值，因为末端已经固定，琴弦长度必须是波长的整数倍。正如我们之前看到的，频率与能量相关：因此振动着的琴弦的能量是量子化的。

我们已经知道电子也是一种波，那么电子的能量必须处于几个特定值的结论，就变得很好理解了。电子绕原子核的环形运动可以想象成琴弦首尾相连，经历一个循环后回到自己本身，那么电子的波长就只能取确定的可能值。而频率与波长相关，能量与频率相关：我们对电子能量的量子化有了合理的解释。

电子占据原子轨道

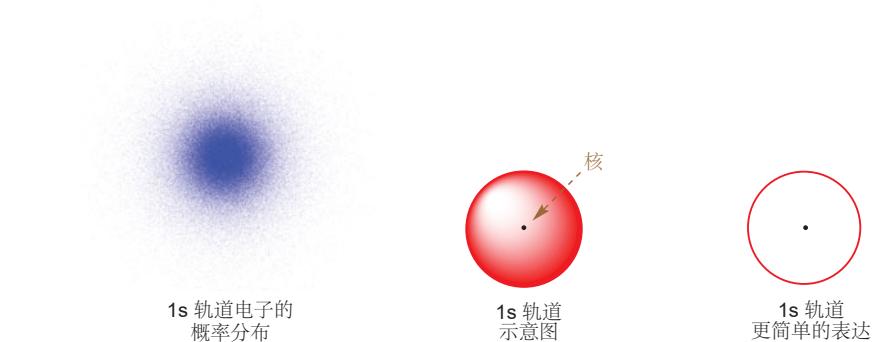
行星模型虽然十分流行，但它只在某些情况下适用，我们现在要将它抛在脑后。这种对原子结构的理解存在问题，因为电子永远不可能被精确地定位，我们只能认为它被“涂抹”在空间中，也就是只能了解它的概率分布情况。这是海森堡不确定性原理（Heisenberg's Uncertainty Principle）所规定的，您可以在有关量子物理的任何书上读到。不确定性原理告诉我们，我们永远无法同时确切地知道任何粒子的位置和动量。如果我们知道一个电子的能量（和量子化的能级），我们就知道它的动量，但这时我们就不再能确切地知道它的位置了。

因此，我们对原子（和分子中）中电子位置的研究，就只限于——在一个确定的时间中，在一个确定的位置出现的概率了。将在不同位置出现的概率合并起来，就是可以得到电子“涂抹开”的样

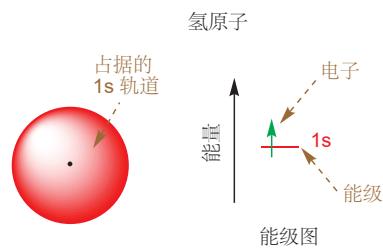


丹麦物理学家 Niels Bohr 第一次用振动的类比阐释了轨道只能有确定的能量值的原因。虽然我们接下来不会继续使用它，但它在量子物理中的作用十分广泛，同样可以用来形象化轨道的其他方面，例如波节和波函数的图像。

子，就如同我们用慢速快门记录的琴弦振动图。由于电子在三维空间上运动，因此它采取的“振动”也是三维的，也就是我们常说的轨道，或者（当我们考虑单个原子中的电子时）称为**原子轨道 (atomic orbitals)**。这些轨道的形状由数学公式，即**波函数 (wavefunctions)** 所决定。左下图显示了最简单的分子轨道，氢原子中电子最低能的状态“涂抹开”的图片。您会发现，用点的密集程度表示在任何一个点找到电子的概率（概率密度）很不方便，因此更常用的表达方式是用实线圈出（现实中是三维的）电子出现的时间超过 95% 的位置，如有下图所示。这种最简单的轨道是球状的，被称为 **1s 轨道**。不同能量的轨道具有不同的形状，您马上就会看到。

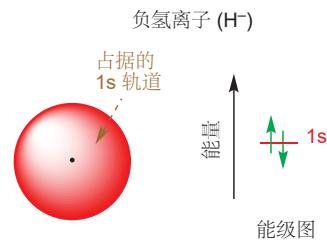


原子轨道表述的是电子能量的可能取值（能级）中的一种，当电子处于某一能级时，我们称其为“占据”某一轨道。在基态氢原子中，只有一个电子，占据最低能量的 1s 轨道。因此 1s 轨道的图片同样是 H 原子的图片。当我们把 1s 轨道想成一种能级时，可以将电子使用一个小箭头来表示。



即泡利不相容原理
(Pauli exclusion principle).

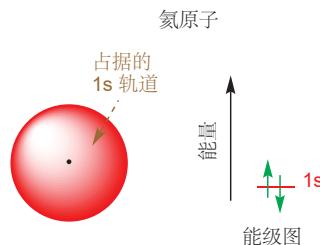
如果您把多个电子放入一个原子轨道中会发生什么？虽然我们不能在这里告诉您原因，但每个原子轨道至多容纳两个电子。如果您在 H 原子的基础上加入一个电子，您会获得负氢离子 (hydride anion), H^- ，即两个电子围绕 H 原子核 (质子) 运动。这两个电子都占据球形的 1s 轨道。



我们在 NMR 的内容中 (p. 53) 谈到了原子核的旋转。电子的自旋是与之不同的——例如，您不能通过 NMR 观察电子，但您可使用一种称为电子自旋振动或 ESR 的技术观察。

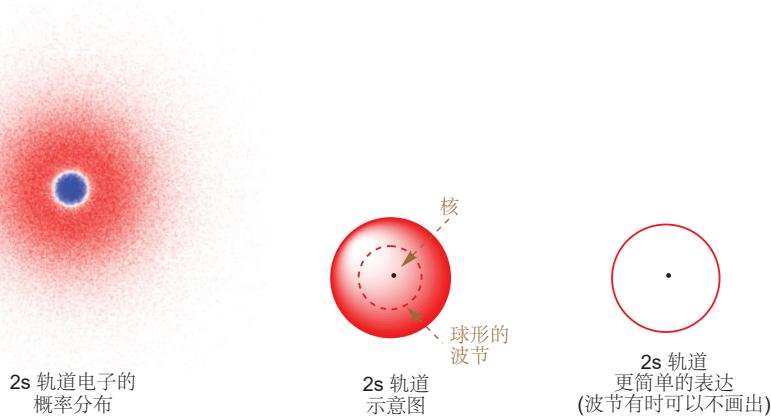
在这里我们同样可以将轨道占用情况表述成能级图：能级用水平线表示，电子用箭头表示。为什么我们要用箭头表示电子？这是由于电子有自旋 (spin) 的性质，两个相反的箭头代表电子处于相反的自旋方向。箭头正是作为一种表述方向的符号。

氦原子的情况与负氢离子相似：两个电子占据同一原子轨道。然而，该轨道（和其他可能的能级/轨道）的能量却与氢中的不同，因为氦原子核两个单位的正电荷对电子的吸引比氢原子核更强。我们可以将其表示成下图，轨道的能量较低于 H 中的。

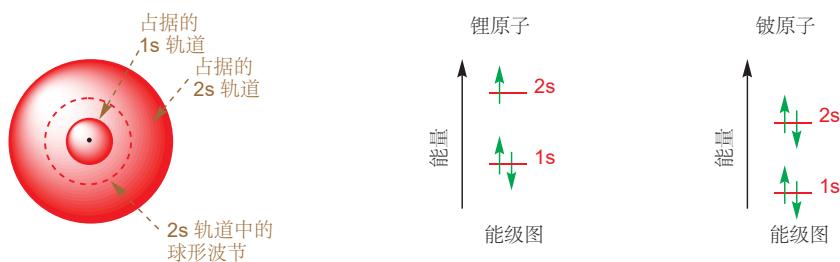


s 轨道与 p 轨道有着不同的形状

前面的事情已经解释清楚了，现在我们要来关注锂。Li 核周围最低能的 1s 原子轨道只可以容纳两个电子，所以第三个电子必须前去占有更高能的轨道——原子吸收光谱分析 (atomic absorption spectroscopy) 可以表明它的存在。您可以将这个轨道想象成三维琴弦的一次谐波；正像是琴弦的振动一样，这个新的轨道有一个波节。在琴弦的振动上，波节意味着保持静止的点；而在原子轨道上，波节则表示永远无法找到电子的点——轨道分离成的两个部分之间的空隙。对于填有 Li 第 3 个电子的轨道，它的波节是球状的——它将整个轨道分成了两个彼此依偎的轨道，像是洋葱中的层或者桃子中的核。我们叫这个轨道 2s 轨道——因为“2”才会有波节的出现（像一次谐波），而因为“s”则表明它仍然是球形的。虽然“s”的由来并不是“球 (spherical)”的缩写，但所有“s”轨道都是球状的，您可以使用这种方法记住它。



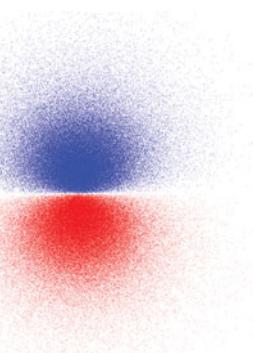
在锂原子中，离核较近的 1s 轨道被两个电子所占据，而离核较远的 2s 轨道则被一个电子占据。对于铍原子，2s 轨道又被填充了第二个电子。与之前相同，轨道的能量随着核电荷数的增加而降低，因此 Li 和 Be 的能级图可以画成下列形式。



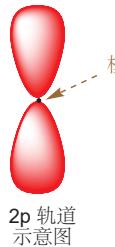
当我们说到硼时会出现一些不同。这时，原子轨道中的波节（就像 2s 轨道中的）不一定是球状

的，它同样可以是一个平面。随着这种平面的波节而产生的，是原子轨道的另一种类型，即 $2p$ 轨道。左下是 $2p$ 轨道“涂抹开”的样子，我们通常将它画成如中图的螺旋桨型，右下图也是一种简便画法。

■ 我们稍后将解释 p 轨道为什么被画成一半填满一半空心的样式。

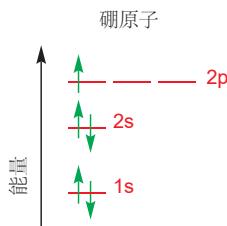
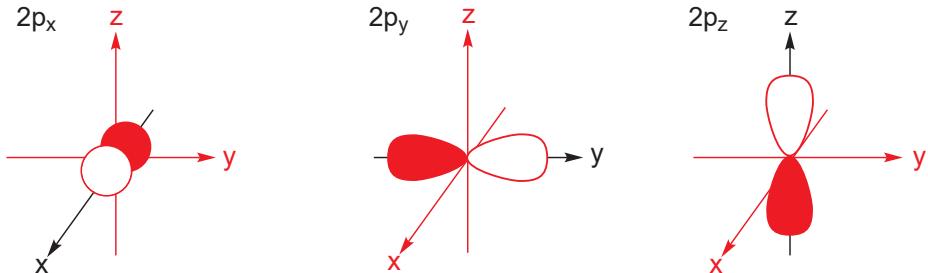


$2p$ 轨道中电子的概率分布



Three-dimensional representations of the shapes of atomic orbitals

与 $1s$ 或 $2s$ 轨道不同的是， $2p$ 轨道是具有方向性的——它沿着一根轴生长。因此沿着三根坐标轴，会同时出现三个 $2p$ 轨道（需要的时候，我们通常会使用 $2p_x$, $2p_y$ 和 $2p_z$ 分开称呼）。



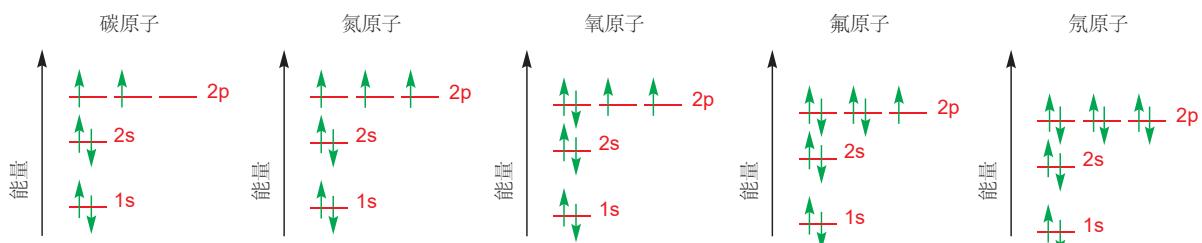
这条规则被称为洪特规则 (Hund's rule)，其内容为：原子中的电子倾向于成单排列在简并的轨道中。这个规则虽然是经验规则，但有些许理论依据，因此很少有反例出现。您接下来会看到，同样的规则也适用于分子中的电子排布。

三个 $2p$ 轨道平面状的波节使它们的能量，比包含球状波节的 $2s$ 轨道略高。因此硼原子在 $1s$, $2s$ 轨道上有两个电子，三条 $2p$ 轨道上仅有一个。

您可以想象每个轨道的形状，我们无需展示它们中的所有混合后的情形。

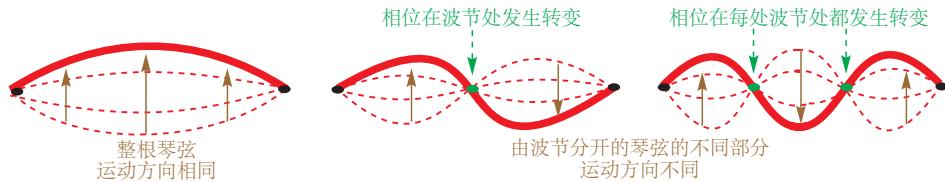
下一个元素，碳，又多含有一个电子（第六个），在这里我们有两种选择——第一种是在同一个 $2p$ 轨道中与已经填好的第五个电子凑成一对；第二种是另辟一个新的 $2p$ 轨道，第五、六个电子均成单。事实上它选择了后者：由于电子带负电，成对时会在彼此之间存在排斥力；因此如果有空着的、能级相同的轨道，电子更愿意选择分别成单。在这个例子中可选择的轨道完全相同；但要注意的是，电子成对的排斥力远远小于不同能级轨道间的能量差，因此如果只能在成对或占据更高能级的轨道中做选择，电子还是会不情愿地成对。

下面我们给出了前两个周期中剩余元素的轨道能级图，我们可以观察出如下规律。从始至终，由于原子核对电子吸引力的提高，这些轨道整体的能量都在降低。另一点，在填充 $2p$ 轨道时，首先成单排列，直到无法成单时，再开始成对。到氖原子为止，所有含有一个波节的轨道都被填满了，我们因此称氖原子为一个“闭壳层 (closed shell)”。一个“壳层 (shell)”表示的是一类能量相近、波节数相等的轨道（“2”即指一个壳层，包含 $2s$ 和 $2p$ ）。



轨道的相位

下面是与 p. 83 中展示的相同的图片：它们表示琴弦的前三种振动频率。现在让我们来想一想琴弦本身的运动：在第一种震动中，整根琴弦同时上下运动——虽然琴弦上的每个点速度不同，但方向都是相同的。这个特点不能体现在第二种“能级”的琴弦上——在这种振动中，当波节左侧的一部分向上运动时，右侧的一部分向下运动——两半琴弦的相位 (phase) 相反，并且在波节处发生转变。第三种能级的琴弦与之相同，只是在两个波节处相位都发生了转变。



轨道亦是如此。像 $2p$ 轨道中那样的波节平面 (nodal plane, 简称节面)，同样会将轨道分为两个不同相位的部分；一侧的波函数为正，另一侧的波函数为负。我们通常使用阴影来表示相位的区别——即一侧涂满阴影，而另一侧留为空白，之前展示的 $2p$ 轨道就采用了这种表示方法。值得说明的是，轨道的相位是任意规定的，将哪一侧涂阴影是无足轻重的。另外，相位指的是波函数的正负，与电荷也同样没有关系：充满的 $2p$ 轨道每一侧都充满电子，因此它们都是带负电的。

碰巧，电子在空间中每个点的概率密度，在数学上是通过波函数的平方计算的。相位表示的是波函数的正负，但不论波函数的正负，给出的概率密度总是正的。

那为什么相位还如此重要呢？稍后我们学习原子结合形成分子时，就会遇到它，分子轨道就是原子轨道的波函数相加的结果，它能告诉我们分子中电子的位置、能量的多少等等。

s, p, d, f

为什么使用 $2s$, $2p$, $..$? 这些字母来自早期的光谱法研究，分别表示原子发射光谱中主要谱线的外观：“s”表示“锐利 (sharp)”, “p”表示“主要 (principal)”。您接下来还会遇到 d 和 f 轨道，都有不同的波节排布方式，这两个字母分别来自“漫散 (diffuse)”和“基本 (fundamental)”。 s , p , d , f 这些字母是您必须记住的，但您并不需要知道它们源自哪里。

对于轨道的简短澄清

我们将继续发展轨道路理论，以便研究分子中的电子。但在此之前，我愿先澄清一些有关轨道易混淆的要点：

1. 轨道中不一定含有电子——它们可以是空的（就像楼梯的存在也不随是否有人站在上面而改变）。氦的两个电子只占据 $1s$ 轨道，但如果向体系输入能量——例如太阳的酷热——其中一个电子就会跃迁到从前空置的 $2s$, $2p$, 或 $3s$ 等轨道中。事实上，这种现象曾被观察到，人们正是从此过程中吸收的能量入手发现了太阳中存在的氦气。
2. 电子可以在除波节外轨道的任意位置被找到。在含有一个电子的 p 轨道中，除去中间，任何一侧都可以找到这个电子；当轨道包含两个电子时，也并不是双方各居一侧，而是在任何位置都可以找到它们两个（除去波节处）。
3. 一个原子中的所有这些轨道都与其他轨道相互重叠。 $1s$ 轨道并不是 $2s$ 轨道中间的一部分，它们二者彼此都是独立的。每一个轨道都最多容纳两个电子，而 $2s$ 轨道中填充的电子同样有可能进入 $1s$ 轨道的区域（同样也是 $2p$ 区域，即重叠部分）中。例如氖原子，共含有十个电子：

两个在 1s 轨道中，两个在 (更大的) 2s 轨道中，在每个 2p 轨道中都另含有两个。所有这些轨道都彼此重叠。

4. 当我们沿着周期表继续探索时——到钠，由于 **1s**, **2s**, 和 **2p** 轨道都被填满了，因此我们必须转向 3s 和 3p 轨道，接着是 4s, 3d, 和 4p 轨道。到 d 轨道 (和从镧系元素开始的 f 轨道) 就有很多波节的排列方式了。我们不会详细讨论这些轨道——您会在无机化学的教材中找到那些讨论——但贯穿始终的原则与我们熟悉的简单轨道相似。

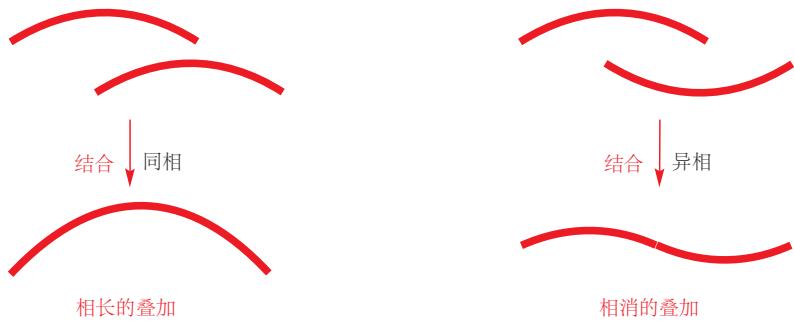
Three-dimensional representations of d and f orbitals

■ 原子轨道组合形成分子的过程被称为**原子轨道的线性组合 (linear combination of atomic orbitals, 简写作 LCAO)**。

分子轨道—双原子分子

研究原子时，我们研究的是填充电子的原子轨道；而当我们开始研究分子时，同样我们要研究**分子轨道 (molecular orbitals)**。我们曾将分子想象成原子的组合 (虽然分子通常并不由原子直接化合得到)，而当下我们也可以将分子轨道想象成原子轨道的组合。

原子轨道是波函数，因此原子轨道的组合是波函数组合的体现。您可能会想到，波的叠加有两种不同的方式，即**相长 constructively** [相位相同/同相 (in phase, 加连字符可做形容词) 时] 和**相消 destructively** [相位相反/异相 (out of phase) 时]：



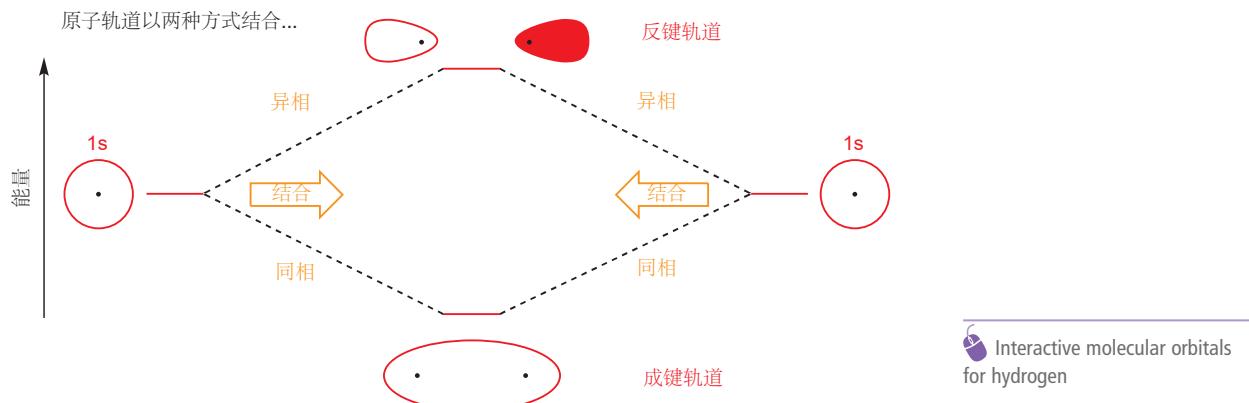
原子轨道同样以这两种方式结合——同相和异相。下图中用圆圈 (代表球状) 绘制了两个 1s 原子轨道，用点表示了原子核，用阴影表示了相位。我们可以让它们同相结合 (即两个轨道相加)，这样得到的是一个在两个原子间蔓延的分子轨道；我们同样可以让它们异相结合 (即两个轨道相减)，这样得到的分子轨道，是由中间的节面分开的两个相位相反的部分构成的。



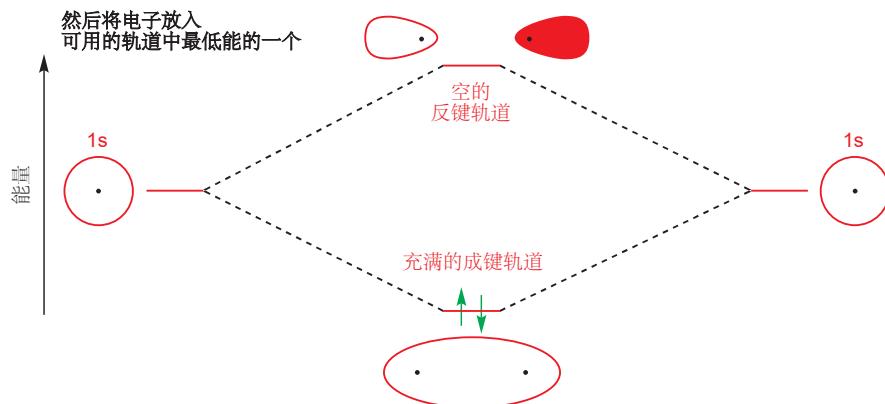
生成的分子轨道归两个原子所共有一——它们是分子轨道 而不是原子轨道。在所形成的两个分子轨道中，参与成键的两个电子会填充在第一个轨道 (成键轨道) 中。这是由于电子带负电，原子核带正电，因此当电子处于两个原子核之间时，可以同时受到两个原子核的吸引，电子因此而稳定了。再次提醒，您可以在一个轨道中填充零个、一个，或两个电子，但绝不能更多。填充过后，我们得到了一根化学键！由于这个原因，我们称同相叠加得到的分子轨道是**成键分子轨道 (bonding molecular orbital)**。

异相叠加而生成的分子轨道没有上述可能性——事实上将电子放入这个轨道对成键起反作用。处于这个轨道中的电子可以在大多数地方被找到，但唯独不能在两个原子核之间找到，因为那里有一个波节。裸露的正电荷彼此排斥，这就是为什么它被称为**反键分子轨道** (**antibonding molecular orbital**).

两个 **1s** 原子轨道相互叠加的过程同样可以被分子轨道能级图所描述。左右两侧分别是叠加前的两个原子轨道，而中间是同相、异相的两种方式结合得到的两个分子轨道。整张图表示的是成键前、后轨道情况的总和——相互作用前的轨道在左侧和右侧，相互作用后的在中间。您应当注意到成键轨道的能量低于先前的原子轨道，而反键轨道的能量高于先前的原子轨道。



现在我们依旧按照 p. 84 中讨论的方法将电子放置在轨道中。氢分子 (图中间显示的) 中的键由两个电子构成，每个氢原子均提供一个电子。电子的填充通常由低能到高能，填满后进入下一能级，因此两个电子理所当然放入成键轨道；而反键轨道则仍保持空置。因此电子更大概率地出现在两个原子核之间，这是我们对于 H_2 分子中的化学键的一个合理解释。



像这样的图表是我们在使用分子轨道理论 (molecular orbital theory, MO theory) 解释结构、反应性的核心，您会在将来经常用到。因此在我们继续之前，需要澄清以下几点：

- 两个原子轨道 (AOs) 叠加后生成两个分子轨道 (MOs)。其他数目的原子轨道叠加时往往得到的也是相等数目的分子轨道。
- 两个 AOs 的波函数相加 (同相结合) 生成成键轨道，相减 (异相结合) 生成反键轨道。

- 当参与成键的两个原子相同 (例如均为 H) 时 (虽然并不总是这样), 每个 AO 对于 MOs 的贡献是相同的。
- 成键 MO 轨道能量低于 AOs.
- 反键 MO 轨道能量高于 AOs.
- 每个氢原子最初含有一个电子, 它们的自旋方向并不重要。
- 两个电子最终处在能量最低的 MO 中——成键 MO.
- 就像 AOs 中, 每个 MO 都可以填充两个自旋相反的电子 (使用相反方向的箭头表示). 您不需要纠结电子对自旋的细节, 您只需要知道任何轨道都不能包含超过两个电子。
- 成键 MO 轨道中处于两个原子核之间的两个电子将整个分子构成一个整体——它们就是化学键。
- 由于这两个电子处在 MO 中, 比分别在 AOs 中有更低的能量, 因此形成的分子比独立的原子更加稳定, 即成键时释放能量。
- 如果您愿意, 您也可以通过向体系中输入能量来断键。

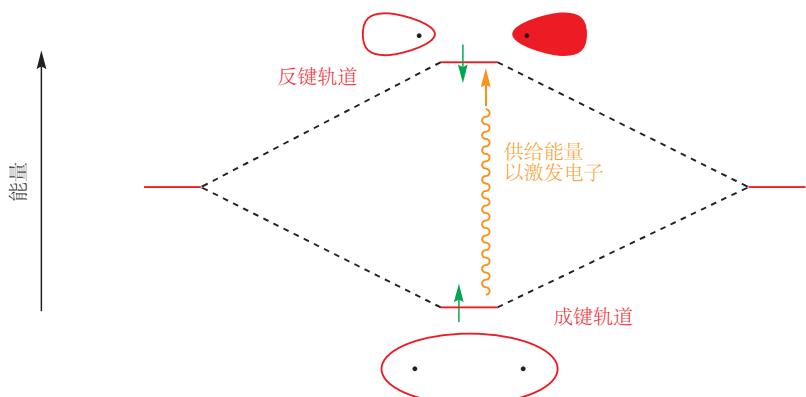
从现在开始, 我们将始终按照能量顺序表示分子轨道——最高能的 MO 处在最上面 (通常是一个反键 MO), 最低能的处在最下面 (通常是一个成键 MO, 所填充的电子最稳定).

当您离开这节之前, 让我们来回顾一下我们是如何绘制 H_2 的 MO 图的, 下面的步骤可以帮助您检查是否可以画出自己的 MO 图。

1. 在纸面的两侧分别画两个的 H 原子, 以及带有一个电子的 1s 轨道。
2. 画出波函数相加或相减得到的两个 1s 轨道, 即成键和反键 MOs. 这二者与 AOs 相比一高一低 (高能的反键轨道在顶端)。
3. 数清参与成键的电子总数, 并将它们按照能量从低到高, 即从图的底端到顶端的顺序放入 MOs 中, 记得每个轨道填充两个电子。

断键

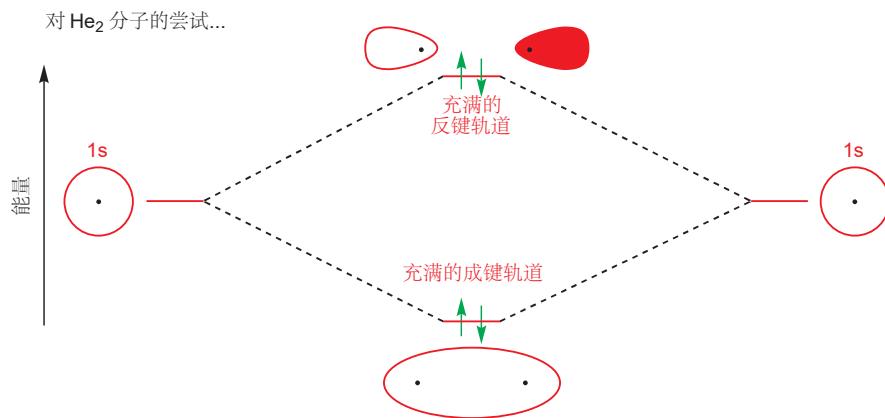
刚才的图表展示的是氢分子最稳定的形态, 电子的能量尽可能地低。那如果成键 MO (能量最低) 中的一个电子被激发到了反键 MO (能量最高) 上会发生什么? 轨道能级图会再一次帮助我们。



现在，反键轨道中的电子抵消了成键轨道中的电子，这时两个原子之间使得它们结合的键没有了，能量上也没有获得降低。它们当然可以与彼此分开，电子占据 1s AOs，从而回到两个独立原子的状态。换句话说，将一个电子由成键 MO 移动到反键 MO 会破坏化学键。这一操作对于氢分子是困难的，但对于溴分子是容易的。光照可以使 Br₂ 分解为溴原子。

为什么氢是双原子分子而氦不是

就像 H 原子，He 原子同样有 1s 轨道和其中的电子，因此我们也可以照葫芦画瓢，给出 He₂ 的轨道能级图。但它们最大的区别在于：每个氦原子含有两个电子，于是成键 MO 和反键 MO 都是满的！成键轨道中的任何电子造成的成键效果都被反键轨道中对应得电子所抵消，He₂ 于是分裂回原子。因此 He₂ 是不存在的。



键级

成键 MOs 每比反键 MOs 多填入一对电子，两个原子之间就会多形成一根键。因此，我们将两个原子之间成键的根数定义为键级 bond order (两个电子形成一根化学键，因此除以二)。

$$\text{键级} = \frac{(\text{成键 MOs 轨道电子}) - (\text{反键 MOs 轨道电子})}{2}$$

因此 H₂ 和 He₂ 的键级为

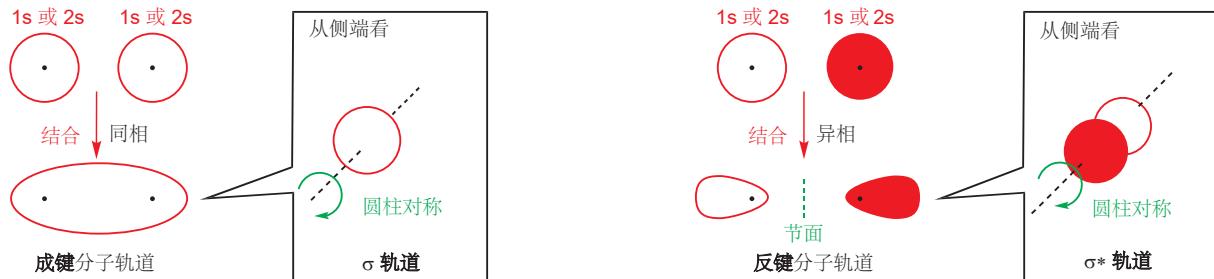
$$\begin{aligned}\text{键级(H}_2\text{)} &= \frac{2-0}{2} = 1, \quad \text{即一根单键} \\ \text{键级(He}_2\text{)} &= \frac{2-2}{2} = 0, \quad \text{即不成键}\end{aligned}$$

2s 和 2p 原子轨道参与成键形成的: σ 和 π 轨道

元素周期表中，自 Li 到 F 的原子都使用在 2s 和 2p 轨道上的电子成键，有机化学家常用的分子至少包含其中之一，因此我们必须学习 2s 和 2p 轨道相互作用的方式。另外我们还将向您介绍描述分子轨道对称性的术语。

我们将分析一种无处不在的双原子气体，N₂ 的成键。N 原子在 1s, 2s, 和 2p 轨道中含有电子，因此我们需要逐一考虑这些轨道之间的相互作用。

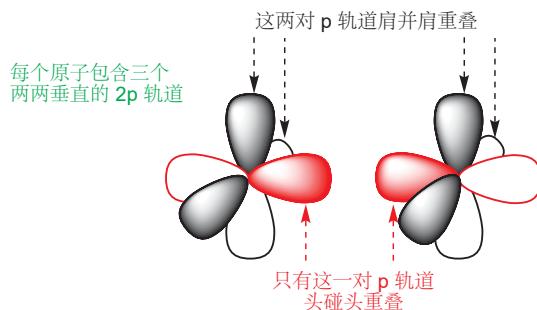
我们已经处理过 1s 轨道了，2s 轨道的叠加原理基本上是一样的。成键轨道与反键轨道的形状与 1s 形成的相似，但能量升高，这是由于 2s 轨道本身比 1s 轨道能量高。另外 2s 轨道比 1s 轨道体积更大。由于 2s 轨道“洋葱皮”的形状，它形成的 MOs 的确切性质要比 1s 形成的相对复杂，但您同样可以使用原先的方式表述：



1s–1s 和 2s–2s 的相互作用所形成的成键轨道有另一个常见特征：它们都是圆柱对称的。换句话说，当您从侧端看向这些轨道时，您可以将它们绕轴旋转任何角度，并得到与先前相同的形状。这是雪茄、胡萝卜、棒球棒的对称性。有圆柱形对称性的这类成键轨道称为 σ (sigma, 描述对称性的符号) 轨道，而将电子填入其中生成的键称为 σ 键。因此 H₂ 分子中的单键为 σ 键。

这些 AOs 结合生成的反键轨道同样有圆柱对称性，它们被称为 σ^* 轨道，其中 * 为反键轨道的标志。

现在我们来讨论 2p 轨道。正如 p. 86 上的描述，每个原子都含有三个两两垂直的 2p 原子轨道。在例如 N₂ 的双原子分子中，这些 2p 轨道必须以两种不同的方式结合——每个原子中的一个 p 轨道（红色所示的）互相头碰头重叠（end-on），剩下的两对 p 轨道（黑色所示的）则以肩并肩重叠（side-on）。



我们将首先处理头碰头重叠。当我们把两个 2p 轨道以异相结合时：就像在 2s 轨道中的情形一样，我们会得到一个处于两原子间的波节，MO 中的任何电子都不会在任何时间处于两原子核之间——您应当猜出，这是反键轨道。



接着，如果我们使之同相结合，情形如下。

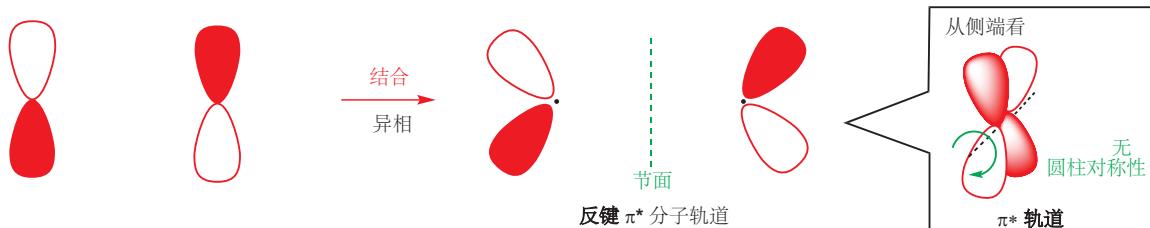


在两原子核之间的位置电子密度较大，而在两侧则较小，因此在这个分子轨道填充电子会得到两原子核共同的吸引，以及一根化学键。

这两种 MOs 均为圆柱对称的，因此它们是 σ 和 σ^* 轨道；而来自相互作用的两个 2p 轨道上的电子填充在成键 MO 上，从而构成一根 σ 键。

- σ 键可以从 s 或 p 原子轨道得到，只要形成的轨道是圆柱对称即可。

每个原子剩余的两个 2p 轨道肩并肩重叠。其中两个 p 轨道肩并肩地异相结合得到的反键 MO 如下图所示：



肩并肩地同相结合会得到成键轨道：



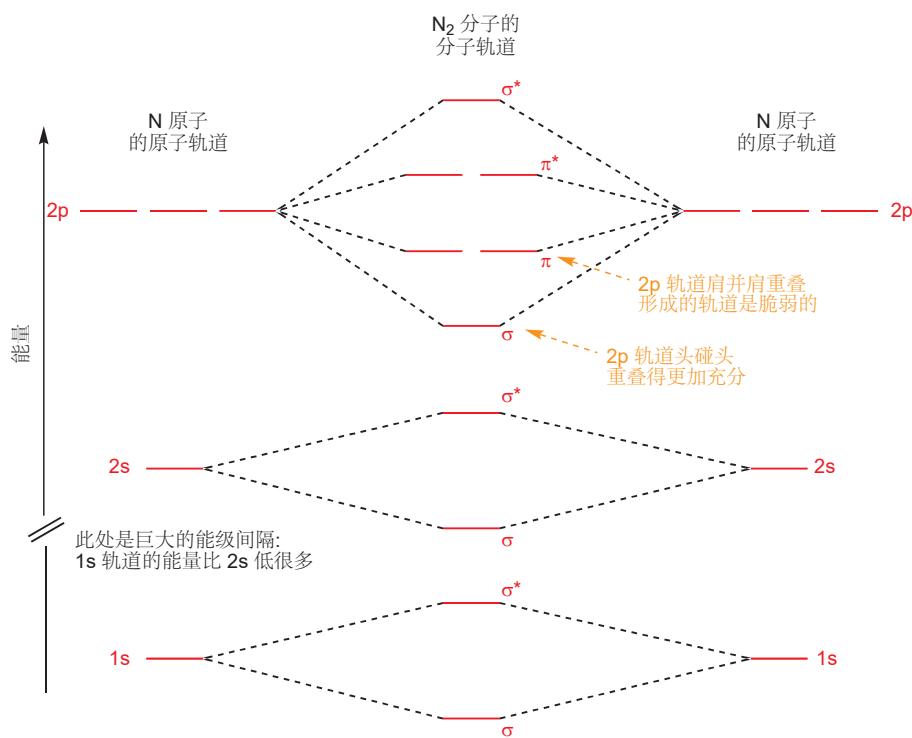
这两个 MOs 没有圆柱对称的——事实上您至少要绕穿过两个原子核的轴，旋转 180° 才能得到与原先相似的性质，而且相位是相反的——作为结果，这种轨道的对称性用符号 π 表示：成键轨道是 π 轨道，而反键轨道是 π^* 轨道。由填充在 π 轨道上形成的键称为 π 键，您会注意到由于 π 对称性，这类键的电子密度集中于过两原子核连线的两侧，而不是两原子核的中间。

由于原子中含有的三个 2p 轨道两两垂直，因此以肩并肩相互作用所生成的两个轨道也是相互垂直的；即形成的是一对简并的 (degenerate, 能量上相等) 相互垂直的 π 轨道，以及一对简并的相互垂直的 π^* 轨道。(第三对 p 轨道头碰头相互作用，形成的是 σ 轨道和 σ^* 轨道)。

这两组 MOs 之间 (形成 σ 键与 π 键的) 不会发生简并，即能量会有所不同——显然，AOs 通过头碰头比肩并肩重叠地更好；因此，2p-2p σ 轨道比 2p-2p π 轨道具有更低的能量。

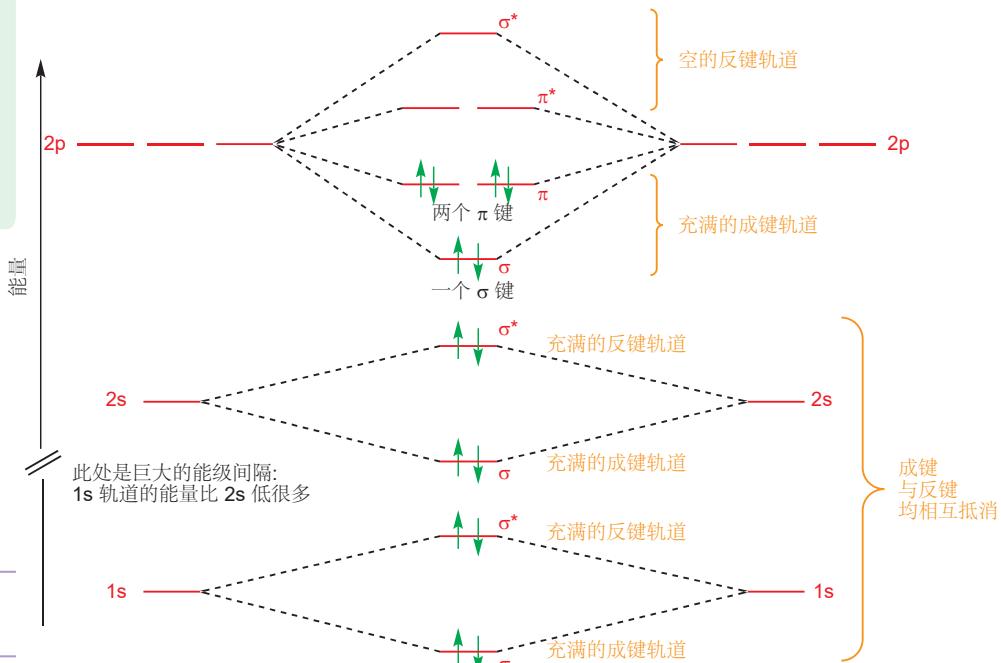
我们现在可以绘制一幅涵盖 1s, 2s, 2p 的 AOs 形成 MOs 的能级总图，并根据需要使用 σ , σ^* , π , π^* 标记每个能级。

■ 由于精确地表示 p 轨道的加减是很难的，因此您会看到简单地用“结合前的” p 轨道 (像上图左侧) 表示 π 和 π^* 的图表——例如 p. 105 的例子。



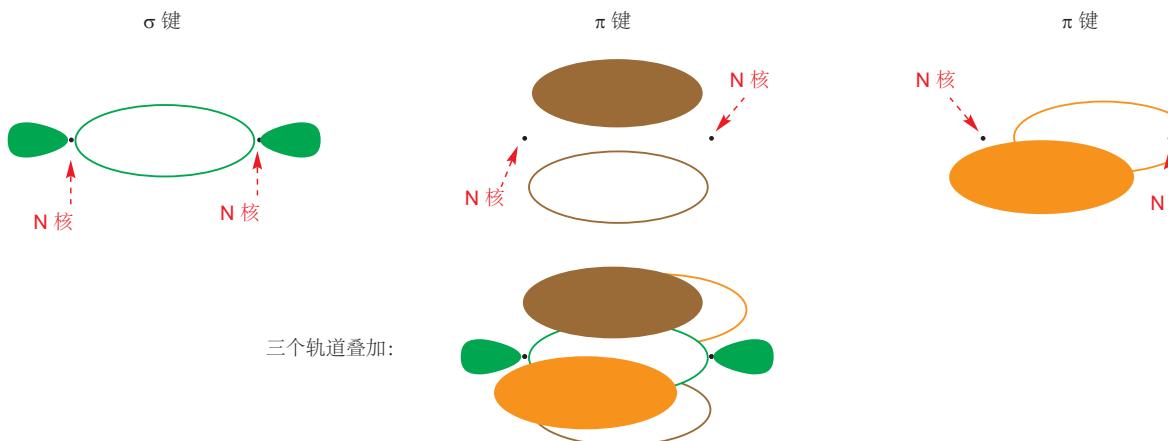
■ $2s\sigma$, $2p\sigma$, 与 $2p\pi$ 轨道在能量上非常接近：对于它们的相对能量更详尽的描述，请参看无机化学教材。(注：这里仅为介绍理论而作初步处理，其实氮气分子有特别之处，也是为什么它以及 CO 等分子的三键动力学稳定)。

下面讨论电子。每个氮原子对于分子贡献了七个电子，因此我们将由下至上填充共 14 个电子，结果为：



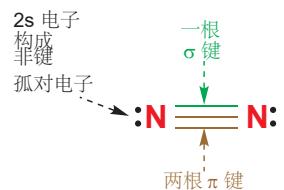
两个 $1s$ 和两个 $2s$ 轨道相互作用形成的 σ 和 σ^* MOs 都充满了电子：由于成键轨道与反键轨道相互抵消，总体上并没有成键效果。剩余的六个电子构成了该分子中的所有化学键：其中两个 p 轨道及其电子构成了一根 σ 键，另两对构成了两根 π 键。 σ 键的电子排列在两原子核之间； π 键的电子

子则排列在位于中心 σ 键侧面的两个彼此垂直的云状区域中。



计算 N_2 的键级是很容易的——十个成键电子与四个反键电子，对于成键的贡献总计为六个，因此键级为三。 N_2 具有三重键结构。

然而，我们不能直接忽略未参与成键的电子：共计八个。这些非键 (non-bonding) 电子可以被当作位于每个 N 原子上的孤对电子。四个 1s 电子位于低能的内部壳层中 (不属于价电子)，它们不包含在 N_2 的化学中；不过四个 2s 电子则作为未参与成键的孤对电子，附着在每个 N 原子上。在绘制结构时我们需要将它们画上；不过若不需要特殊强调 (在反应图示中涉及)，孤对电子通常不画出。



不同原子之间的键

时至当下，我们仍只考虑了两个相同元素成键的情况；由于相同元素的两个原子，相同轨道的能量相同，因此这实际上将问题简单化了。但当两个原子不同的时候事情会发生改变。第一点十分明显——每个原子贡献的电子数 (价电子数) 是不同的；这一点较容易考虑，因为它只是影响了我们最后在 MO 图的能级中放入电子的个数。即所以如果您想画出 NO，一氧化氮 (一种在人体中具有显著生理作用的生物信使) 的 MO 图，您只需要将 N_2 图中的 14 个电子换成 15 个即可；因为 O 贡献八个电子，而 N 贡献七个。

一氧化氮, NO

人们对于一氧化氮的认识长期局限于石油，或其他化石燃料燃烧时产生的空气污染的罪魁祸首。然而，在过去的 20 年中，科学家们证实了它的更多作用——例如作为生物信使，通过控制平滑肌收缩来调节血流量，发现一氧化氮这一令人意想不到的角色的科学家获得了 1998 年的诺贝尔生理学奖。

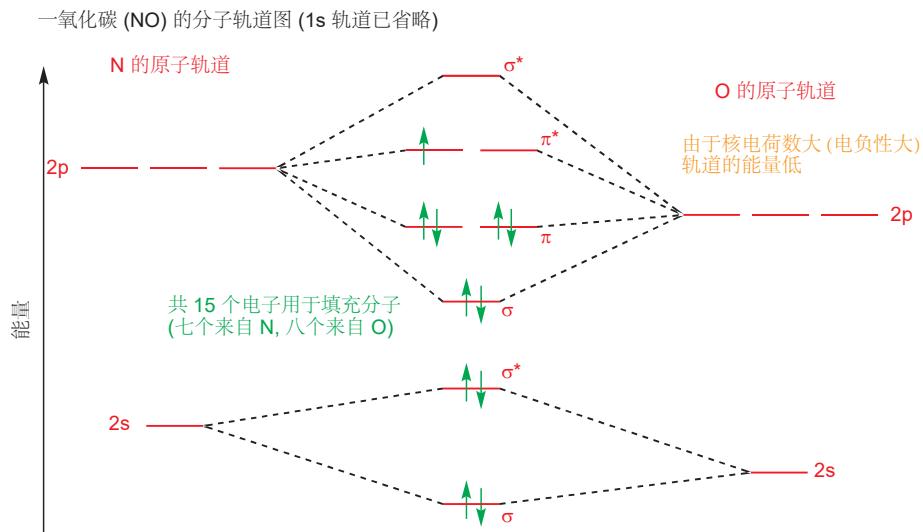
第二点改变则聚焦于两个原子成键结合时 AOs 的相对能量。也许可以很自然地假设任何地方找到的 2p 轨道都具有相同的能量，但由于 2p (或其他) 轨道受不同核电荷数的吸引并不相同，因此能量显然是不同的。原子核中的质子数越多，电子受到的吸引也就越大，由此它们结合得也就越紧密、越稳定，电子的能量也就越低。

这就是电负性 (electronegativity) 的起源。电负性越强的原子，其原子核对电子的吸引也就越强，它 AOs 的能量也就越低，所填充的任何电子结合得也就越紧密。因此，当您沿着横向浏览元周期表

电负性由左至右升高，由上至下则降低(虽然核电荷数增加). 这是因为当电子开始填充一个新的壳层时，上一层的电子会屏蔽掉原子核吸引的一部分。有关屏蔽效应的细节您可以在无机化学教材上找到。

时，电负性会随着原子轨道能量的下降而增加；由 Li (电负性 0.98) 到 C (2.55)，再到 N (3.04), O (3.44)，和 F (3.98)，元素的电负性逐渐增加，AOs 的能量也随之下降。

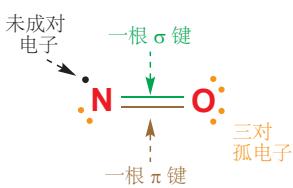
因此 NO 的分子轨道图应该如下。



■ 这只是对于极性键 (polarized bonds) 的结构、反应性讨论的开始。在 Chapter 6 中我们会再次利用这一观点，审视羰基 C=O 的键向 O 极化的特点，不过反键 π^* 轨道的不对称性导致 C=O 的亲核位点为 C 原子。

在本图中，我们只画了 2s 和 2p 轨道形成分子轨道的情况，这是由于 1s 轨道与它们的能量差距太大了；而且即使我们像 p. 94 中绘制 N_2 时一样将它们纳入考虑，它们也会由于成键和反键的抵消而并没有意义。

O 的轨道比 N 的轨道能量低，但它们之间仍然可以很好地相互作用。这还导致了一个有趣的结果：每个成键轨道的能量都与 O 原先的轨道更近，而与 N 稍远；每个反键轨道都与 N 更近，而与 O 更远。即 MOs 是不对称的：氧原子的 AOs 对每个成键轨道的贡献更大，而氮原子的 AOs 对每个反键轨道的贡献更大。现在我们纵观全图：成键轨道中含有八个电子，反键轨道中含有三个电子；因此两个原子共用的电子对更偏向 (极化 polarize) O，您还可以直接通过比较 N 和 O 的电负性来得到这一结论。



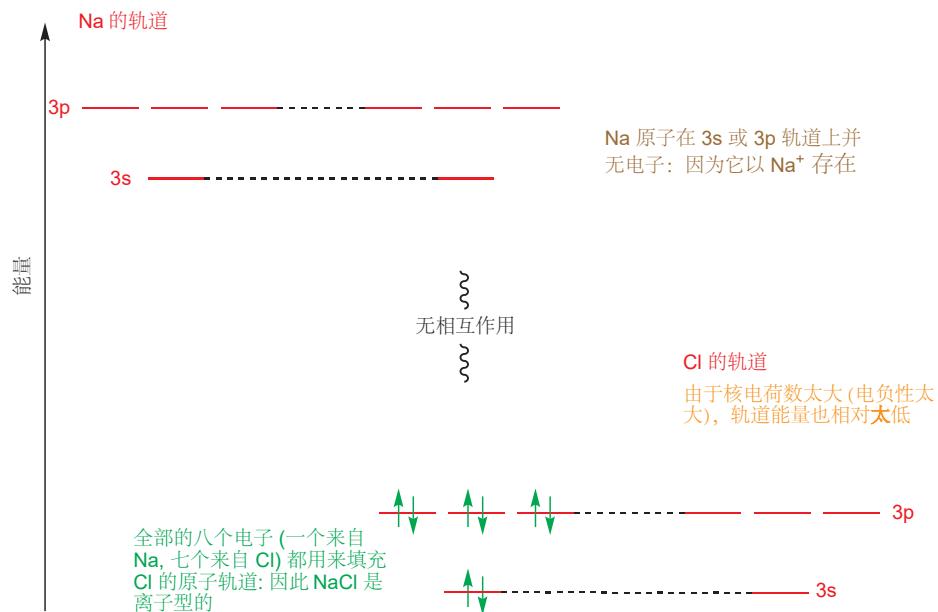
■ 我们还未讨论过周期表第三周期的事情。但毫无疑问，由 Na 到 Cl 的电子结构都由 3s 和 3p 轨道的填充而产生。若想知道这些轨道的形状，您可以查阅无机化学教材。

八个成键电子和三个反键电子同样意味着 NO 的键级为 $2\frac{1}{2}$ 。它包含一个未成对电子——因此它是自由基。我们无法简单地用价键理论的方法表示半根键，因此我们通常先在 NO 中用双键表示四个成键电子。然后再画出三个孤电子对和一个未成对电子。MO 图告诉我们，未成对电子的能量更接近 N 而非 O，因此我们将未成对电子放在 N 上。

N 和 O 在电负性上的差距事实上是较小的 (分别为 N 3.04; O 3.44)：因此它们的轨道在能量上接近，成键也十分稳定。但我们仍然要考虑两个电负性相差十分大的原子的成键情况，以钠 (电负性 0.93) 和氯 (电负性 3.16) 的成键作为例子。我们都知道这两种元素化合 (不要在家中尝试) 的产物是离子固体 Na^+Cl^- ，而 MO 能级图会告诉我们原因。

Na 原子中需要考虑的 AOs 是 3s 和 3p 轨道 (低能的 1s, 2s, 和 2p 轨道都充满了)，因此我们可以像在 N_2 和 NO 时一样忽略它，Cl 原子中则是 3s 和 3p 轨道 (同样，1s, 2s, 和 2p 轨道都充满了)。如下图所示，Na 上的轨道上的能量显著高于 Cl 上的轨道。

尝试构造 NaCl 的分子轨道图



Three-dimensional structure of sodium chloride

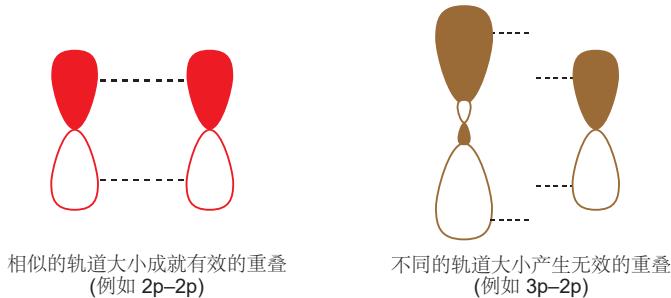
AOs 在能量上相差太远时，就无法有效地重叠形成新的 MOs，因而也不能形成共价键 (covalent bond)。因此电子填充的仅仅是 Cl 原子上的 3s 和 3p 轨道。填充轨道的电子，有七个来自 Cl, 有一个来自 Na: 最终结果为 Na^+ 和 Cl^- . NaCl 中的离子键 (ionic bond) 仅仅来源于两个异种电荷的相互吸引——而不含任何轨道重叠。

这三种不同的情形包含了能量相差极大的轨道，能量相差较小的轨道，和能量相同的轨道，下面是总结。

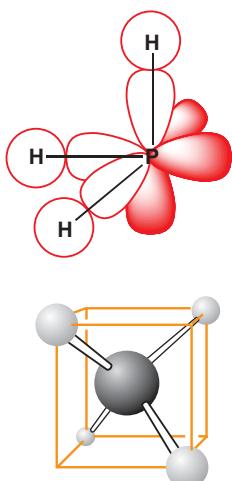
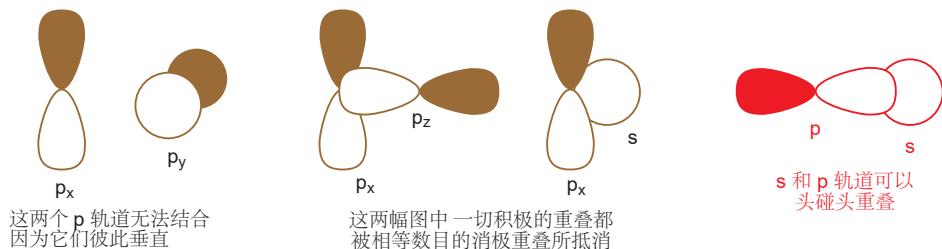
AOs 能量完全相同	B 原子上的 AO 能量稍低于 A 原子上的 AO	B 原子上的 AO 与 A 原子上的 AO 相差很大
AOs 间相互作用得十分充分	AOs 间相互作用相对较少	AOs 在能量上离得太远而不能相互作用
成键 MO 能量比 AOs 低很多	成键 MO 的能量相对于 B 的 AO 仅下降一点	充满轨道的能量与 B 原子的 AO 相同
反键 MO 能量比 AOs 高很多	反键 MO 的能量相对于 A 的 AO 仅上升一点	阳离子上空轨道的能量与 A 原子的 AO 相同
两个 AOs 对 MOs 的贡献相当	B 上的 AO 对成键 MO 的贡献大 A 上的 AO 对反键 MO 的贡献大	只有一个 AO 对 MO 有贡献
两个电子平等地占有成键 MO 中的电子	成键 MO 中的电子被两个原子共享，但更偏向 B	充满轨道的电子被 B 独有
A 与 B 之间的键是经典的共价键	A 与 B 之间的键是共价的，但稍有离子键成分	A 与 B 之间的键是经典的离子键
容易将键均裂 (homolytic fission) 为两个自由基	容易将键异裂为两个离子 A^+ 和 B^- , 均裂得到自由基也是可能的	化合物以 A^+ 和 B^- 的形式存在
键的异裂 (heterolytic fission) 生成 A^+ 和 B^- 或者 A^- 和 B^+ (这一点会在 Chapters 24 和 37 中被充分讨论)		

影响轨道相互作用程度的其他因素

决定两个 AOs 有效相互作用的因素不止能量接近，轨道重叠的方式也对此产生影响：我们曾经了解过 p 轨道头碰头的重叠（形成 σ 键）比肩并肩重叠（形成 π 键）更加充分。第二个影响因素是 AOs 的大小。为了更好地重叠，轨道应当处于相同大小——一个 2p 轨道与其他 2p 轨道重叠得比与一个 3p 或 4p 轨道好。



第三个影响因素是轨道的对称性——结合时，两个 AOs 必须有合适的对称性。因此一个 $2p_x$ 轨道不能与其他 $2p_y$ 或 $2p_z$ 轨道结合，因为它们彼此垂直（它们是正交的）。尝试不同的对齐方式，我们发现：要么根本没有重叠，要么任何积极的重叠都被相等数目的消极重叠所抵消（头碰肩了属于是）。同样地，一个 s 轨道仅能与 p 轨道头碰头重叠，尝试进行肩并肩重叠则会导致成键、反键相互作用数目相等，最终在能量上没有任何降低。



多原子分子的分子轨道

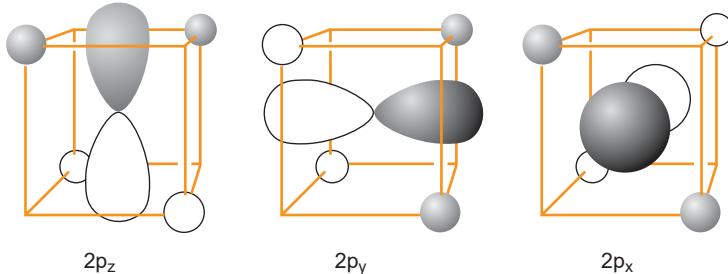
我们现在需要了解多原子分子，即含有两个以上原子的分子，中原子的结合方式。对于一些分子，例如 H_2S 和 PH_3 ，它们中的任何键角均为 90° ，思考它们的成键方式是十分简单直率的——中心原子的 3p 轨道（两两夹角 90° ）与氢原子的 1s 轨道重叠。

您可能会果断地认为氨， NH_3 ，的情形与之相同，因为在元素周期表中，N 就在 P 的上方。但问题是，实验测得氨、氨的水和甲烷溶液中的键角，分别是 104° , 107° , 和 109° 而非 90° 。每个由 Li 到 Ne 这一周期形成的共价化合物都遭遇了这一难题。我们如何能从 90° 夹角的轨道中得到 109° 的键角呢？

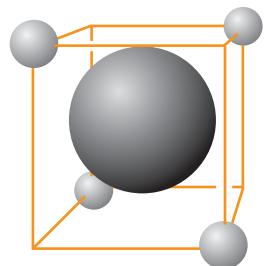
为了了解发生了什么，我们会从甲烷入手，并将其放入一个立方体中观察——这样做是符合事实的，因为立方体的四个体对角正好构成了完美的四面体。放入其中的甲烷，其碳原子在立方体中间，氢原子在四个体对角（即四面体的四个顶点）。

现在让我们用先前的理论，轮流考察碳的每个 2s 和 2p AOs。首先，碳的 2s 轨道可以与四个氢全部的 1s 轨道同时同相重叠。

其次，每个 $2p$ 轨道都指向立方体的一组对面；在这里，所有四个氢的 $1s$ 轨道都可以与每个 p 轨道结合，结合时两侧的氢的 AOs 应当处于相反的相位。



氢的 $1s$ 轨道可以与三个 $2p$ 轨道重叠



碳的 $2s$ AO 可以与四个氢的 $1s$ AOs 同时重叠

第二种结合所生成的三个 MOs 是简并的。算上第一种结合，整个过程共生成了四个成键轨道。再加上四个反键轨道，我们共得到了八个 MOs，这与原先的八个 AOs (C 提供 $2s$ 与 $3 \times 2p$, 4 × H 提供 $4 \times 1s$) 在数量上是吻合的。

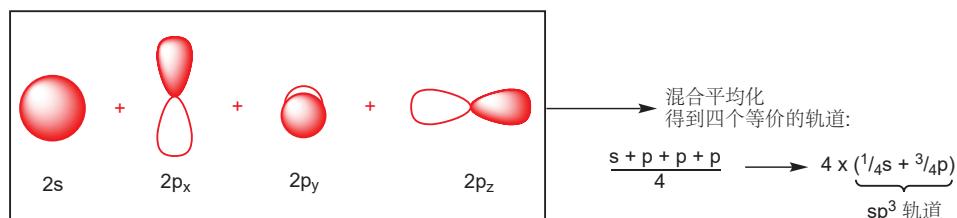
使用这种方法，绘制一幅甲烷的 MO 图当然是可能的——比甲烷复杂得多的分子也同样可以。但我们知道，在实验观察中，甲烷为正四面体型。而现在的问题在于：我们分析出的甲烷，中的四个充满的成键轨道并不等价 (其一来自 C 的 $2s$ 轨道，剩下三个来自 C 的 $2p$ 轨道)；如果甲烷是正四面体型，那么四个 C-H 必然是等价的。

一定有什么错了，但目前还不能解释。MO 理论告诉了我们：甲烷中的一种 MO 有一个，而另一种有三个，它们中的电子在五个原子中共享；没有任何一个氢原子比其他氢原子的电子多或少，它们是等价的。观察告诉了我们甲烷分子的结构，但无法告诉我们键具体在哪里；它只告诉了我们原子在空间中的位置——而键则是我们人为添加的；原子形成一个规则的四面体，当然并不代表电子也是如此。那么，难道我们应当放弃甲烷成四根 C—H 键的结论吗？如果我们放弃了这个结论，就相当于否决了前边认可的理论，对于再简单的分子或者反应，就都需要计算机计算出一整套 MOs 及其所有的相互作用来解决了。

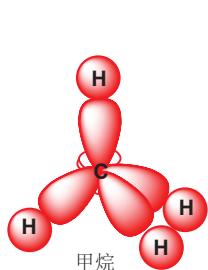
使用物理来处理化学问题，虽然无比准确的，但它扼杀了化学家特有的创造性。因此我们需要有一套替代方案：分子由彼此独立的键构筑，每根键包含一对电子——这一观点将被保留，但我们需要使其更加适应 MO 理论。因此，我们需要一个新概念的引入，它被称为杂化。

原子轨道的杂化

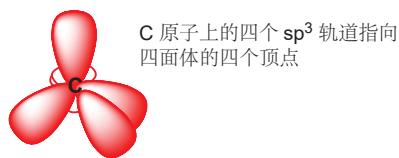
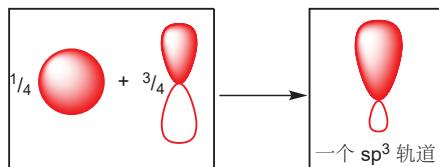
为了得到甲烷分子上用于成键的四对等价的电子，我们的 C 必须含有四个等价的 AOs，这是我们目前没有得到的。不过如果我们能让 $2s$ 和 $2p$ 轨道首先混合，形成四个新的轨道，它们就会是等价的了；平均下来，新的轨道由四分之一的 $2s$ 轨道和四分之三的 p 轨道构成。为了展示这一组成比例，它被叫做 sp^3 (读作 $s-p-三$ ，而不是 $s-p-$ 的立方) 杂化轨道 (hybrid orbital)。这个混合平均化的过程被称为杂化 (hybridization)。杂化轨道在数学上等同于之前的 $2s$ 和 $2p$ 轨道，它的优点仅在于形成 MOs 时与成键电子对数相吻合。



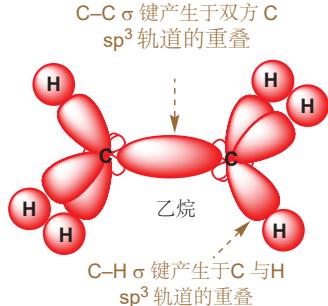
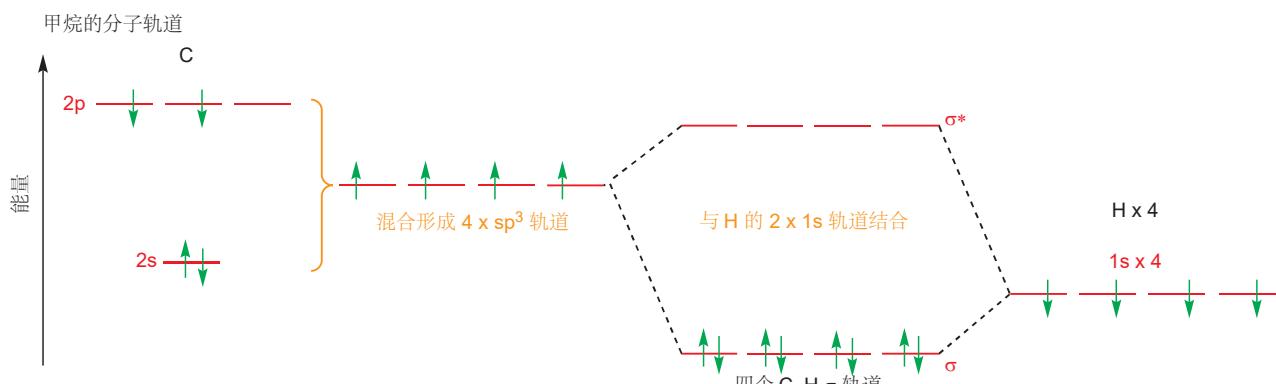
这四个杂化轨道长什么样？每个 sp^3 轨道都含有四分之三的 p 轨道成分和四分之一的 s 轨道成分。和 p 轨道一样，它有一个贯穿原子核的平面波节，但由于含有 $2s$ 轨道成分，其中一个波瓣要比另一个大：考虑 $2s$ 轨道的对称性，当将它与 $2p$ 轨道叠加时，会同时使一个波瓣的波函数值增加，另一个波瓣的减少。



Interactive bonding orbitals in methane



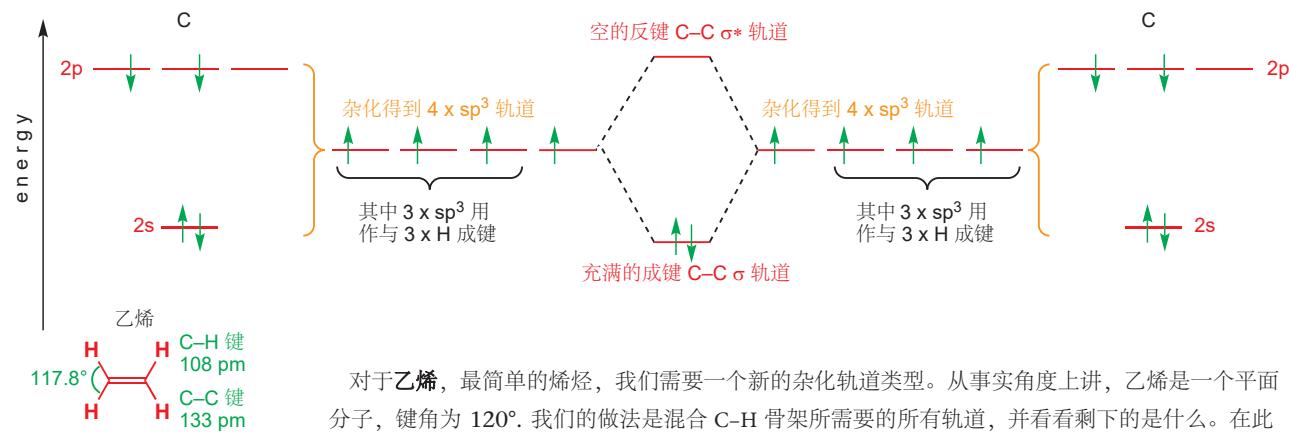
四个 sp^3 轨道指向四面体的四个顶点，因此我们可以使用每个 sp^3 轨道中的大波瓣与每个氢原子的 $1s$ 轨道重叠组成分子。每次重叠都形成一个 MO ($2sp^3 + 1s$)，我们可以在其中填入两个电子以形成 C–H σ 键。每种情况下，还会同时产生一个反键 MO, σ^* ($2sp^3 - 1s$)，它们是空置的。这时理论分析的电子空间分布就与事实相吻合了，因此我们可以认定它们确实处在四根键中了。



这个方法最大的优势是分析的高效性，您可以很快地分析一个较大的结构，并不需要将其中每个原子都纳入考虑。拿乙烷作为例子，每个碳原子都将其中三个 sp^3 AOs 指向氢原子，而留下一个 sp^3 轨道与另一个碳原子形成 C–C 键。

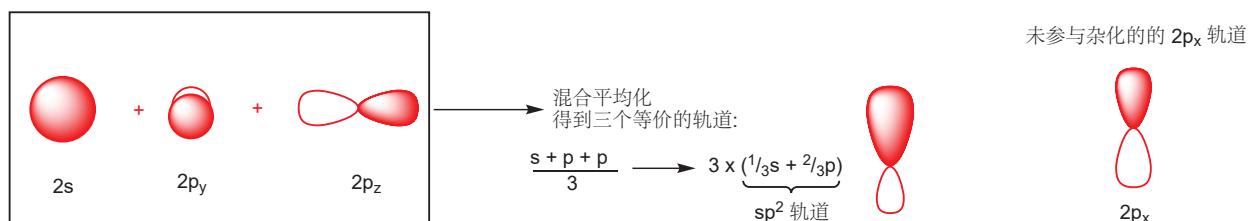
在 MO 轨道能级图中，应既包含六组 C–H 成键 σ 和反键 σ^* 轨道（产生于 C 的 sp^3 轨道与 H 的 $1s$ 轨道），又包含一组 C–C 成键 σ 和反键 σ^* 轨道（产生于两个 C 分别的 sp^3 轨道）。下图仅表示了后者，C–C 键的轨道。

乙烷的分子轨道（仅展示了 C–C 键的部分）

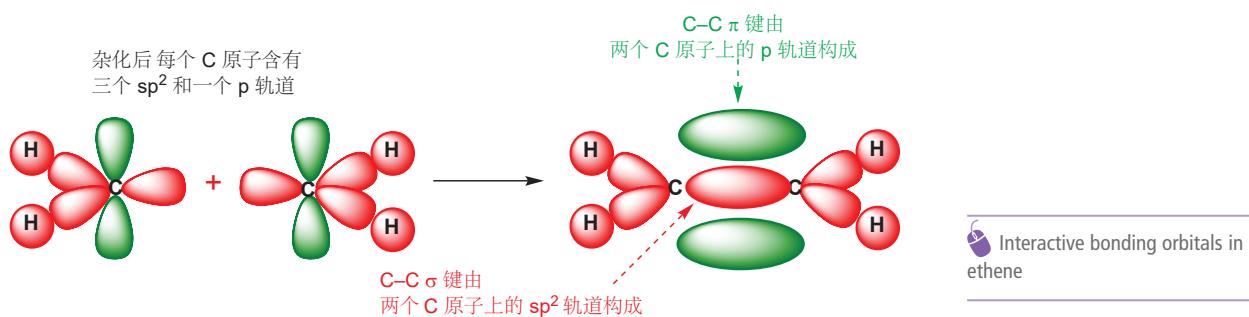


对于乙烯，最简单的烯烃，我们需要一个新的杂化轨道类型。从事实角度上讲，乙烯是一个平面分子，键角为 120° 。我们的做法是混合 C–H 骨架所需要的所有轨道，并看看剩下的是什么。在此

时，每个碳原子都连有三根等价的键（一根为 C–C 键，两根为 C–H 键），因此我们需要将每个碳原子上的一个 2s 轨道与两个 p 轨道混合（这样可以产生三根键）。我们可以将 2s, 2p_y 和 2p_z 轨道进行杂化（任取位于同一个平面上的所有 AOs），生成三个 sp² 轨道，并留下依旧如故的 2p_x 轨道。生成的 sp² 杂化轨道含有三分之一的 s 轨道成分和三分之二的 p 轨道成分。

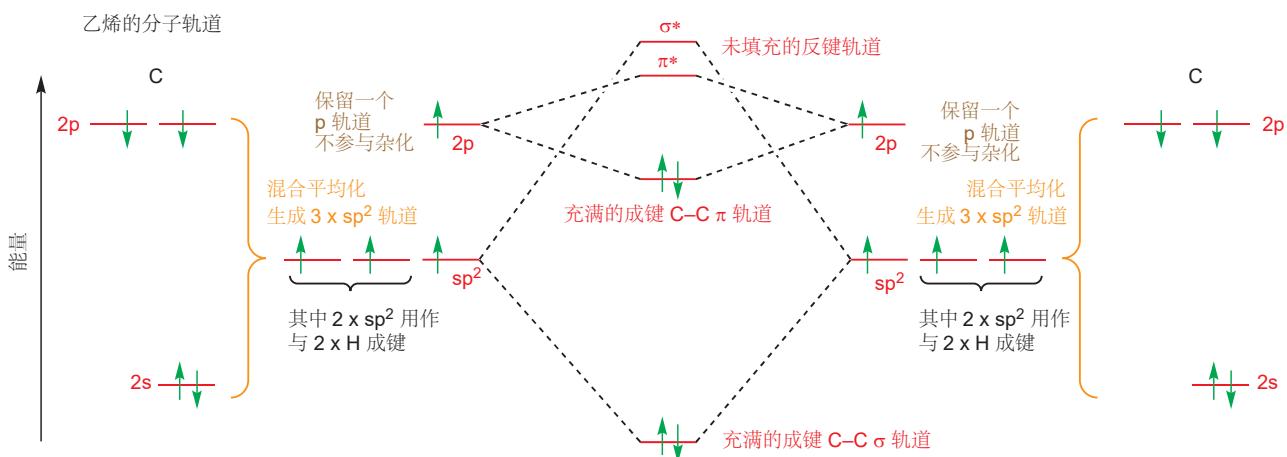


每个碳原子上的三个 sp² 杂化 AOs 可以与其他原子上的三个轨道（两个氢原子上的 1s AOs 和另一个碳原子上的 sp² AO）重叠形成三个 σ MOs。杂化的过程在每个碳原子上都留下了一个 2p_x 轨道，它们与它们上各自含有的一对电子构成了 π MO。分子骨架由五根在同一平面内的 σ 键（一根 C–C 和四根 C–H 构成，中心 π 键则由两条 2p_x 轨道构成，位于平面的上方和下方。

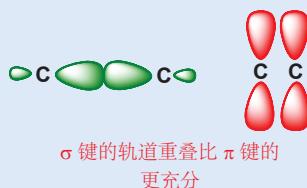


这是我们第一次构建含 C=C 双键分子的 MO 图，您需要花时间想一想轨道的能量顺序。我们仍然会忽略使用掉 C 原子两个 sp² 轨道的 C–H 键。请记住，对于每个 C 原子，只有三个 2p 轨道中的两个与 2s 轨道参与杂化，产生 $3 \times \text{sp}^2$ 轨道，并留下未参与杂化的 2p 轨道。

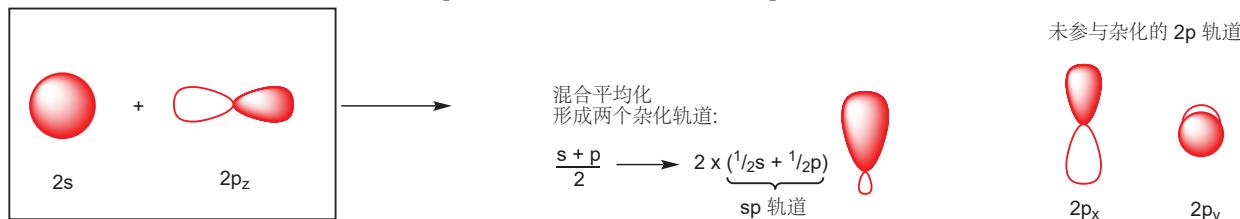
再次梳理思路：首先双方碳原子各给出一个 sp² 轨道，它们相互作用形成 σ 和 σ^* 轨道；然后双方 C 再各给出一个 p 轨道，肩并肩相互作用形成 π 和 π^* 轨道。未参与杂化的 p 轨道能量略高于 sp² 杂化轨道，但它们之间的相互作用却不是很好（肩并肩重叠的不充分性，p. 93），因此 π 轨道与 π^* 轨道的能量在 σ 和 σ^* 轨道之间。填充上每个 C 原子提供的两个电子（价电子中还有两个与 H 成键），总图如下所示。两个 AOs 生成两个 MOs.



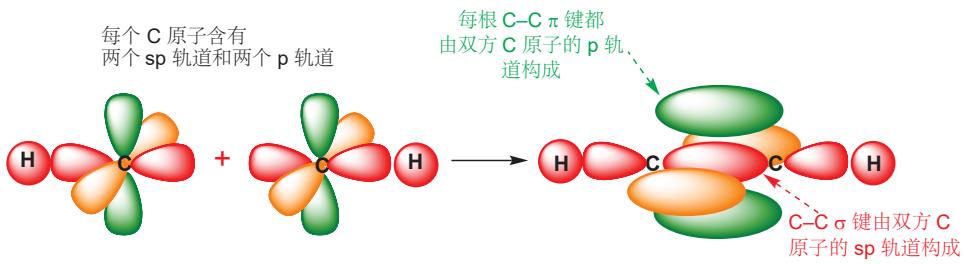
σ 轨道肩并肩形成 π 键没有头碰头形成 σ 键更充分，这一分析在实验事实上的证据是：打破一根 C—C π 键需要的能量比 C—C σ 键少（分别为 260 kJ mol^{-1} 和 350 kJ mol^{-1} ）。



乙炔中含有一根 $\text{C}\equiv\text{C}$ 三重键。每个碳原子只和两个其他原子结合形成直线形 CH 骨架。因此，首先参与杂化的是两个轨道；其次，参与杂化的两个轨道一定是能形成这种对称性的 $2s$ 和 $2p_x$ 轨道。杂化后的轨道称为 sp 杂化轨道。而双方碳原子余下的 $2p_y$ 和 $2p_z$ 轨道分别构成两根 π MOs。本分子中的 sp 杂化轨道包含 50% 的 s 成分和 p 成分，并形成直线形碳骨架。



接下来我们可以如下构建 MOs. 碳原子的两个 sp AO 分别与一个氢原子 $1s$ AO 和另一个碳原子的 sp 轨道重叠成键。剩余的两对 p 轨道结合形成相互垂直的 π MOs.



Interactive bonding orbitals in ethyne

以上三种分子种类对应的也是三种杂化类型的碳，它们的空间构型亦相互对应。对于杂化类型、空间构型、键的种类，我们是可以知一推二的。当您想分析一个碳原子的空间构型时，唯一需要做的是数清它连有几个原子：如果连有两个，那么碳原子是 sp 杂化的直线型；如果连有三个，则为 sp^2 杂化的平面三角型；如果连有四个，则为 sp^3 杂化的四面体型。由于未参与杂化的 p 轨道通常用作形成双键或三重键中的 π 轨道，您同样可以通过数碳原子上连有的 π 键个数判断：如果不连有 π 键，则为四面体型 (sp^3 杂化)；连有一根，则为平面三角型 (sp^2 杂化)；连有两根，则为直线型 (sp 杂化)。



左侧展示的是一个有代表性的例子。这个烃类 (hex-5-en-2-yne) 含有两个直线型 sp 碳原子 (C2 和 C3)，两个平面三角型 sp^2 碳原子 (C5 和 C6)，一个位于分子中间的四面体型 sp^3 CH_2 (亚甲基, C4)，和另一个在分子最右端的四面体型 sp^3 甲基 (C1)。推理它的构型时，我们不需要分析每一个AOs——我们只需要数清键数就够了。

任何原子都可以发生杂化

我们可以在任何一种原子上应用这一策略。下一页展示了三种四面体型的分子，它们同样也是由四根等价的 σ 键与 sp^3 杂化的四面体型中心原子构筑的，所包含的总电子数也相同；其中心原子分

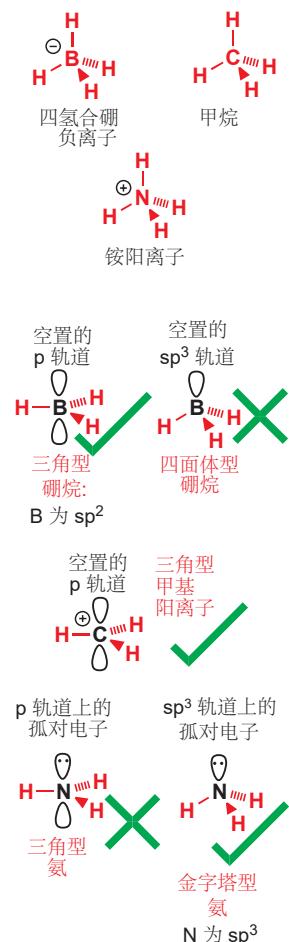
别为 B, C, 和 N——结构、电子数均相同的几种分子或离子互为等电子体(isoelectronic)。不同元素贡献的电子数(价电子数)是不同的,为了形成八隅体,我们需要给硼添加一个电子以形成 BH_4^- ,并减少氮一个电子以形成 NH_4^+ ——这是它们电荷的来源。在每个例子中,中心原子都是 sp^3 杂化的,它们均使用 sp^3 轨道与四个 H 原子成键,并得到四个由两个电子构成的 σ 键。

这三种元素同样都可以形成连有三根键的化合物。硼烷, BH_3 的分子中含有三对成键电子(三个来自 B, 三个来自 H)。由于中心硼原子仅和三个原子相连,我们不难想象它的杂化类型为 sp^2 ,空间构型为平面三角型。硼的三个 sp^2 轨道与三个氢的 1s 轨道重叠形成新轨道, B-H 键由填入其中的电子构成;硼上还有一个未参与杂化的、空置的 p 轨道。您可能会问为什么不能以 sp^3 杂化,并空置其中一个 sp^3 轨道形成四面体构型呢。这是因为我们必须使填充电子的轨道具有更低的能量,由于 sp^2 轨道的 s 成分比 sp^3 大,因此前者的能量低于后者;从另一个角度讲,当分子中必须含有一个空轨道时,往往要尽可能使它的能量最高;由于这个轨道没有电子,它并不会影响分子的稳定性,然而余下的、用来填充电子的轨道能量就很低了。

硼烷是甲基阳离子, CH_3^+ 或 Me^+ 的等电子体。因此我们刚才对于硼烷的讨论也同样适用于 Me^+ ,因此它的杂化类型为 sp^2 ,并同样含有一个空置的 p 轨道。这一特征当我们在 Chapters 15 和 36 中讨论碳阳离子的反应时十分重要。

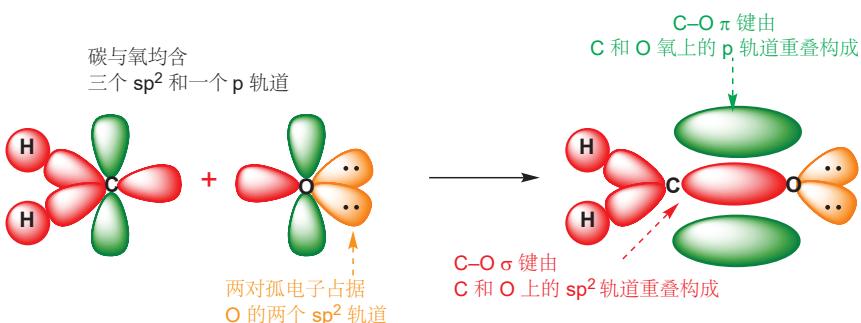
那么氨, NH_3 中的情况是怎么样的呢?氨并不是硼烷和 Me^+ 的等电子体!氨分子共含有八个电子——五个来自 N, 三个来自 $3 \times \text{H}$ 。除去三根 N-H 键用掉的六个电子,中心氮原子还含有一对孤对电子。我们再次面临两种选择:氮原子 sp^2 杂化并将孤对电子填入 p 轨道,或者氮原子 sp^3 杂化并将孤对电子填入其中一个 sp^3 轨道。

氨分子选择了硼烷和 Me^+ 的相反结果。和空置相比,余下的孤对电子确实对氨分子的整体能量有贡献,因此它也需要填入低能轨道,即 sp^3 而不是 p。实证明 H-N-H 的键角均为 107.3° ,更接近 109.5° 的 sp^3 角,而不是 120° 的 sp^2 角。但由于键角并不完全是 109.5° ,因此氨也不能完全以 sp^3 杂化概况。对于这个问题的一种看法是,孤对电子对键的排斥力比键与键之间的排斥力大;或者您可以解释为由于孤对电子的电荷更集中,需要比 N-H 成键电子占据更低能的轨道,因此前者轨道的 s 成分稍稍多于后者,后者轨道的 p 成分稍稍多于前者。



羰基

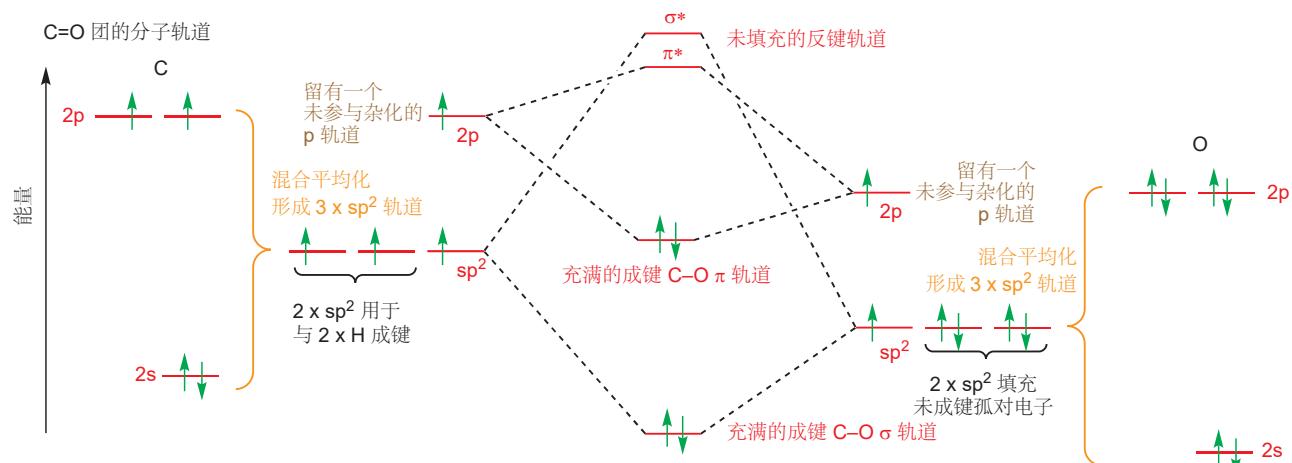
C=O 双键是有机化学中最重要的官能团,它在醛、酮、羧酸、酯、酰胺等等物种中出现。本书中的很多章都在讨论它的化学,因此在学习那些知识前请务必理清它的电子结构。我们会首先从最简单的羰基化合物,甲醛入手。像烯烃中的一样,碳原子需要三个 sp^2 轨道与两个 H 原子、一个 O 原子形成 σ 键。对于氧原子呢?它既需要与 C 原子形成一根 σ 键,又需要两个杂化轨道以盛放孤对电子:因此羰基上的氧原子是 sp^2 杂化的。最后,碳原子和氧原子分别提供一个 p 轨道一个电子形成 π 键。示意图如下。



我们如何知道 O 原子在 sp^2 轨道上的孤对电子呢?答案是,在一些羰基化合物中,这些孤对电子会通过形成氢键影响分子的朝向。

Interactive bonding orbitals in formaldehyde

对于 MO 能级图，我们会以 C 和 O 之间的键为中心。首先，我们需要这两个原子都分别进行杂化，并生成 $3 \times sp^2$ 轨道和 $1 \times p$ 轨道。注意到我们将 O 的 AOs 画在 C 的 AOs 的下方，这是由于 O 的电负性更大，轨道能量更低。首先 O 的两对非键电子，和两根 C-H 键占据了双方的各两个 sp^2 轨道，然后双方剩下的各一个 sp^2 轨道相互作用形成 σ 和 σ^* 轨道，双方剩下的各一个 p 轨道相互作用形成 π 和 π^* 轨道。

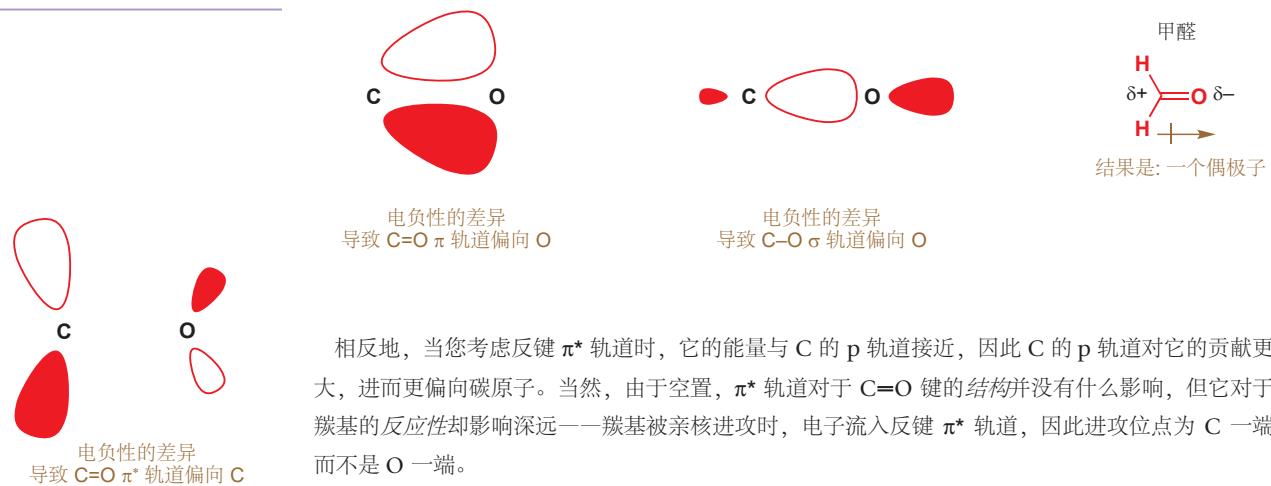


■ 烯烃的 π 键具有亲核性，然而羰基化合物的 π 键具有亲电性。如果您还不熟悉这一术语，您会在 Chapter 5 中学到它们。

氧的电负性比碳大的特点，反映在图中有两个事实。第一点是 $C=O$ 键占据的轨道的能量比相应的 $C=C$ 键低。这一点导致了烯烃和羰基化合物反应性的差异，我们将在下一章讨论。

第二点是极化。我们在讨论 NO 时向您介绍过极化的概念，现在来看 MO 能级图中充满的 π 轨道——它的能量距离 O 的 p 轨道比距离 C 的 p 轨道更近。因此我们可以理解为 O 的 p 轨道比 C 的 p 轨道对 π 分子轨道的贡献更大。因此这个变形的轨道在 O 上的占比比 C 上的大 (轨道“系数 coefficient”更大)，电子在 O 附近出现的概率也随之更大，这一分析同样适用于分子中的 σ 键。 $C=O$ 基总体表现为一个偶极子，可以用一或两个符号表示——带有竖线的箭头或者在原子上标明 $\delta+$ 和 $\delta-$ 记号 (此之谓“部分电荷 partial charge”).

► We will develop this idea in Chapter 6.

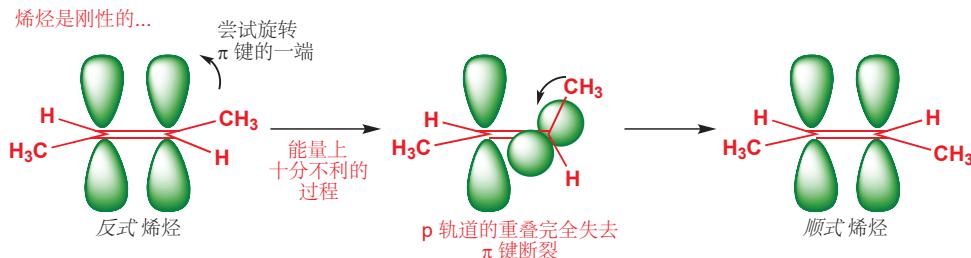


相反地，当您考虑反键 π^* 轨道时，它的能量与 C 的 p 轨道接近，因此 C 的 p 轨道对它的贡献更大，进而更偏向碳原子。当然，由于空置， π^* 轨道对于 $C=O$ 键的结构并没有什么影响，但它对于羰基的反应性却影响深远——羰基被亲核进攻时，电子流入反键 π^* 轨道，因此进攻位点为 C 一端而不是 O 一端。

旋转与刚性

在结束这一章的时候，我们要处理另一个可以用 MOs 回答的问题：分子的灵活性是怎么样的？当然，答案取决于分子，但更具体、本质的是取决于键的类型。您从前可能知道，很多构造相同的烯烃都有两种构型，顺式(cis) 和反式(trans)，也可以是 Z 和 E 型(见 Chapter 17)。这两种构型都能稳定地存在，并在一般条件下不相互转化——即 C=C 双键是刚性的，不能发生旋转。

我们可以从 2-丁烯的成键中找到原因。它的 π 键来源于两个平行的 p 轨道；如果发生旋转，构成 π 键的两个轨道必须先停止相互作用，然后经历一个相互垂直的状态，最终再次平行。这个过程中经历的相互垂直的状态(半扭曲型过渡态)，在能量上是非常不利的，因为形成 π 键获得的任何能量都将丧失。因此烯烃的旋转必须吸收充足的能量才可以进行，我们说它是刚性的。



若想让烯烃在顺式和反式间转化，则需要相当大的能量——大约 260 kJ mol^{-1} 。其中一种破坏 π 键的方法是将 π 轨道上的一个电子挪到 π^* 轨道。这时，成键 π 轨道和反键 π^* 轨道都分别有一个电子，它们相互抵消从而没有成键效果。完成这一操作需要的能量与紫外光(UV)的能量相符。因此使用 UV 光照射可以使烯烃的 π 键断裂(不会破坏 σ 键)，进而导致分子绕双键旋转。

烯烃的异构体

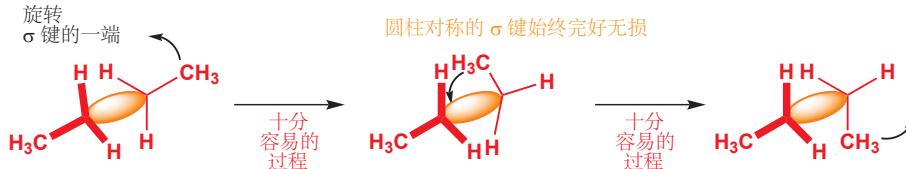
马来酸和富马酸具有相同的构造，相同的官能团，但它们的性质是不同的——在十九世纪，对于这一现象的原因一直是个谜。直到 1874 年，范霍夫(van't Hoff)提出了双键限制自由旋转的观点，表明当双键的两侧都各自有两个不同基团时(两侧之间比较则不一定不同)，异构体就会出现。他使用术语顺式(“cis”在拉丁语中译为“在同一侧”)和反式(“trans”在拉丁语中译为“对面或在另一侧”)分别命名了这两种异构体。而马来酸和富马酸哪个是顺式，哪个是反式？实验证据表明，在加热时，马来酸会脱水缩合成马来酸酐，而富马酸不能，因此马来酸中的羧基一定处于不能旋转的双键的同一侧。



对于丁烷。由于 σ 键是圆柱形对称的，绕键旋转并不会破坏任何键。只由 σ 键连接的原子因此被认为是允许自由旋转的，即柔性的。

事实上，并非所有的 σ 键取向都同样有利。我们会在 Chapter 16 中重新提到它，即构象(conformation)。

烷烃是柔性的...



对于乙烯和乙烷也有同样的比较：在乙烯中，由于 p 轨道重叠的需要，所有原子排列作一个平面；在乙烷中，分子两端可以自由地旋转。刚、柔性在有机化学上有很重要的影响，我们会在 Chapter 16 中谈到。



小结

本章中，我们仅是触及了林林总总的分子中的沧海一粟，但我们更向您介绍了分析分子的思想。这些简单思想的组合甚至可以被用于处理已知最复杂的分子。我们可以用 AOs 结合生成 MOs 的方法处理小分子，或者大分子中的小部分。而配合 Chapter 7 中的共轭思想，您就可以掌握任何有机化合物的结构了。从现在起，我们将不加说明地使用例如 AO, MO, 2p 轨道, sp^2 杂化, σ 键, 能级, 填充轨道等等术语，如果您还不能准确地说出它们的概念，一定要重新回顾本章。

展望

我们由原子轨道，原子轨道构成的分子轨道展开了这一章的讨论。但这是局限于一个分子中的，当两个分子发生反应时会发生什么呢？在下一章中，我们将对化学反应过程做出解释。

延伸阅读

一本介绍有关轨道、成键的书: *Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions: Student Edition* by Ian Fleming, Wiley, Chichester, 2009.

检查您的理解



为确保您真正掌握了这一章的内容，请尝试解决本书 Online Resource Centre (在线资源中心) 中的习题：

<http://www.oxfordtextbooks.co.uk/orc/clayden2e/>

有机反应

联系

► 基础

- 真实地绘制分子 ch2
- 用光谱法测定分子结构 ch3
- 什么决定了分子形状和结构 ch4

目标

- 为什么分子通常不与其他分子反应
- 为什么有些分子会与其他分子反应
- 分子形状和结构是如何决定反应性的
- 电子在化学反应中由充满轨道流入空轨道
- 识别亲核试剂和亲电试剂
- 用弯曲箭头表示电子在反应中的移动

► 展望

- 羰基的反应 ch6
- 本书其余章节

化学反应

绝大部分物质可以稳定存在。硫酸，氢氧化钠，水，丙酮可以被安全地长期存放在实验室，而其化学组成并不发生改变。然而，一旦这些物质被混合，化学反应——也许会很激烈——就会发生。本章节主要介绍有机物分子的行为：为什么一些分子会相互发生作用，而另一些不会，以及如何通过电荷、轨道、电子移动来诠释反应。我们引入弯曲的箭头 作为工具，来描述电子的运动，这就是反应机理。

为了熟练掌握有机反应，您需要熟练掌握两种化学语言。第一种是有关结构的语言：包括原子、键、轨道的结构。这一种语言我们已经在上面三章详细讨论过了：在 Chapter 2 我们学习了如何正确书写结构；在 Chapter 3 我们学习了如何通过技术手段证明结构；在 Chapter 4 我们学习了如何利用电子在原子间的排列来解释结构存在的合理性。

现在我们需要学习第二种语言：**反应性 (reactivity)**。化学是一门有关于分子动态特性的最重要的学科，例如，如何利用已有的分子，构造新的分子。为了理解这种特性，我们需要新的术语和工具来解释，预测以及讨论**反应 (reaction)**。

分子间发生反应是因为它们在运动。然而原子的运动被局限于分子之内，也就是说，原子只能在分子之内进行伸缩，弯转运动，这种运动可以被红外光谱检测到；同时，烷烃之中的 σ 键可以自由旋转（但是烯烃中的 π 键不能）。在气体或液体中，分子连续地以整体形式发生着运动。他们互相碰撞，与容器内壁碰撞，和溶剂相互作用。这些不间断的运动驱动着反应的进行；首先，我们需要研究当分子碰撞的时候发生了什么。

贝特洛 (Marcellin Berthelot, 1827–1907) 在 1860 年指出：“化学的创造力就像艺术，使这门学科不再仅仅是一门自然科学或是历史科学。(Chemistry's creative capability, resembling that of art itself, distinguishes it from the natural and historical sciences.)”

并非所有分子之间的碰撞都会导致化学反应

► 我们会在 Chapter 12 中继续讨论。

分子被电子包裹着，包括成键电子和未成键电子。因此，分子的表面显负电性，它们会相互排斥。只有当一对分子拥有足以克服这个排斥力的能量时，化学反应才会发生。如果它们不具有，它们只会单纯地碰在一起再反弹开，就像斯诺克台球相互碰撞一样，交换能量，以新的速度离开，但是化学上并未改变。容许反应发生的最低能量需求是一道阻止他们反应的顽强壁垒，这个最低能量被称为活化能(**activation energy**)。在任何样本或化学物质中，分子都会拥有不同的能量，但是如果它们想反应，就必须拥有高于活化能的能量。

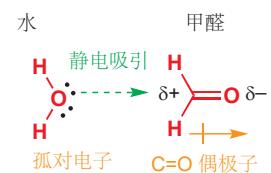
静电吸引使分子相聚

如果您将氯化钠溶液和硝酸银溶液混合，银离子和氯离子间的静电作用足够将它们转化为稳定的离子型晶体，沉淀而离开溶液。两种离子当然是被电子包裹着的，但是缺电子的银离子对于富电子的氯离子的吸引力足够克服他们之间的排斥力，从而导致氯化银沉淀的生成。

在有机反应中，阴离子和阳离子直接作用十分少见，因为稳定存在的有机阴离子相对稀少，而有机阳离子更是屈指可数。有机反应更加常见的则是一个离子与另一个拥有偶极(**dipole**)的有机分子间的相互作用。在本章中将讨论的一个典型的例子是，羰基化合物，例如甲醛，和少见的稳定有机阴离子氰根离子(-CN ，来源于 NaCN)的反应。由于氧原子的电负性比碳大许多，因此羰基是具有极性的。氰根阴离子会被羰基上带有正电性的碳原子所吸引。

实际上，不需要任何试剂都具有电荷。电中性的水也与甲醛发生反应，这是水上的孤对电子(**lone pair**)——水分子中氧上的非键电子形成的电子对——被醛羰基偶极中真正电性的一段(碳)吸引导致的。

■ 带有负电荷的碳原子不稳定；通常稳定的有机阴离子上的负电荷带在氧或其他电负性较大的原子上，例如醋酸根离子， CH_3CO_2^- 。



轨道重叠使分子相聚

电荷和偶极可以帮助分子靠近并发生反应，帮助他们克服电子排斥并降低活化能。但是没有电荷和偶极的分子仍然可以发生反应。一种古老的测定不饱和键的方法是用溴水，如果红棕色褪去，则表示分子是不饱和的(含有双键)。光谱学的发展让我们很少需要用到这种试验，但对于反应本身还是十分重要的。即使烯烃和溴分子中都不含有电荷或者偶极，它们仍然可以发生反应。这二者之间的吸引力并不是静电吸引，而是轨道吸引，溴分子上有一个空轨道—— σ^* $\text{Br}-\text{Br}$ 键的反键轨道——可以接受烯烃的电子。一个充满的轨道与一个空轨道的作用同样可以引起轨道相互作用和化学反应的产生。

事实上，本页涉及的另两个反应同样涉及轨道相互作用，但在当时的情境下，轨道相互作用是随着静电吸引而发生的。

● 总结上述情况:

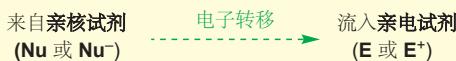
- 总地来说，分子之间会相互排斥。因此，如果想发生反应，则必须克服一个能量障碍，这个能量障碍称为活化能。
- 大多数有机反应涉及到充满的轨道与空轨道的相互作用。
- 许多，但不是全部的有机反应，还涉及静电吸引，这有助于克服电子排斥。
- 一些离子反应只涉及静电吸引。

我们不需要分析静电或轨道的相互作用，哪一个是使分子聚集在一起最重要的因素。但是您确实需要意识到，两者可能在不同程度上同时作用。

电子在分子之间流动时发生反应

当一对分子彼此靠近，只要电子从一个分子移动到另一个分子，就会发生反应。这就是我们所说的反应机理 (reaction mechanism)，即对电子转移路径的详细描述。在大多数有机反应中，电子从一个分子开始，然后向另一个分子移动。我们将接受电子的分子称为亲电试剂 (electrophile)，将贡献电子的分子称为亲核试剂 (nucleophile)。(注：也可称亲核体、亲电体，但本书中不采用。)

● 电子由亲核试剂转移至亲电试剂 并形成新的共价键:



亲核试剂贡献电子。

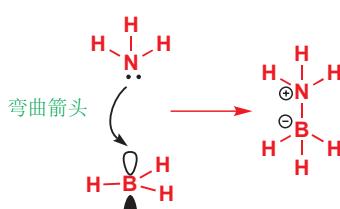
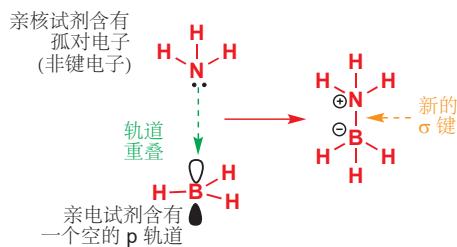
亲电试剂接受电子。

举一个非常简单的例子，亲核试剂是阴离子 (Cl^-)，亲电试剂是阳离子 (H^+)。两者通过电荷吸引结合在一起，新的键由亲核试剂提供的电子形成。我们很自然地用箭头表示电子的转移，也就是新键的形成过程。为了区分，显示反应本身的路径的箭头使用直的，而用于表示电子转移的箭头使用弯曲的：我们称它们为“弯曲箭头 (curly arrows)”。



在下一个例子中，亲核试剂 (氨， NH_3) 和亲电试剂 (甲硼烷， BH_3) 都不带电荷，但 N 原子上非键孤对电子与 B 原子上空的 p 轨道之间的相互作用可以使它们结合。电子由亲核试剂 (NH_3) 流入亲电试剂 (BH_3) 并形成新的化学键。

► 有关 BH_3 和 NH_3 中化学键的讨论在 p. 103.

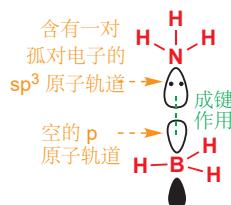


“配位键”(dative covalent bond)也是一种 σ 键，只是构成它的一对电子都来自于同一原子；而大多数键是由一个原子向另一个原子贡献电子形成的。在电子的来源上作区分是没有意义的，对于共价键类型，您唯一需要区分的是 σ 键和 π 键。

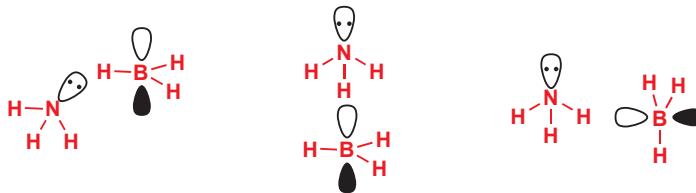
生成物分子中，B和N上的形式电荷，顾名思义是形式上的，仅是为了正确解释电子的来源和归属所人为添加的。通常，我们认为共价键中的两个电子分别来自两端的原子；但是在这里，氮同时提供了两个电子（这种键过去被称为配位键），所以我们不得不考虑这样一个事实，硼最终会额外增加一个电子，而氮会减少一个电子。但最终形成的键仍然是正常的 σ 键。

轨道重叠是反应成功的重要因素

在氨与硼烷的反应中，不仅分子必须以足够的能量碰撞才能发生反应，而且分子还必须以正确排列正确的轨道发生碰撞才能相互作用。正如您在 Chapter 3 中看到的那样，氮原子的孤对电子位于一个完整的，未参与成键的 sp^3 轨道中。该轨道必须与 B 上的空 p 轨道重叠以形成键。所以像这样的碰撞：



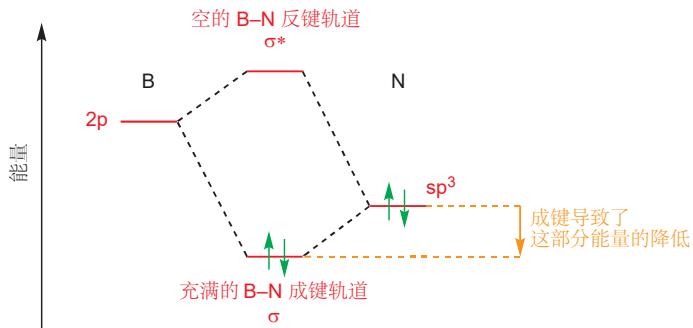
可以成功地形成化学键，但是如下这些碰撞：



则无法完成反应。

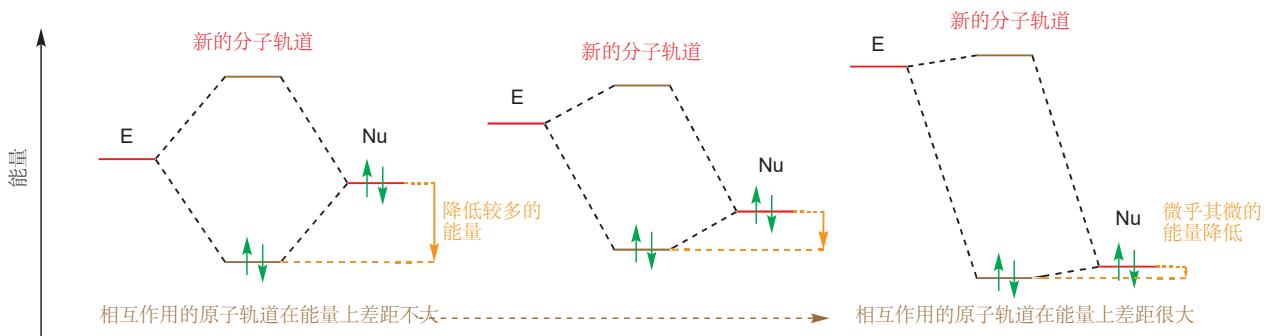
当然，我们还可以绘制分子轨道能级图，展示它们头碰头成键的过程：回顾 Chapter 4，您会重新理解是如何发生的。在这里，我们需要 N 上的完整 sp^3 原子轨道与 B 上的空 p 原子轨道相互作用，以给出一个新的 σ 成键轨道和一个空的 σ^* 反键轨道（分子轨道）。最后，放入 N 提供的一对电子形成 B-N 键。

■ 我们忽略了 N-H 和 B-H 键，因为它们不参与反应。N 上的 sp^3 轨道的能量低于 B 上的 p 轨道的能量，这有两个原因：首先，它的 s 成分更多；其次，N 的电负性比 B 大。



能级图清楚地说明了成键有利的原因：原本在 sp^3 轨道上的孤对电子，转移到新形成的势能更低的 σ 轨道，得到了能量降低。我们不需要考虑未填充轨道的能量发生了什么变化，因为它们是空的，并且对整个分子的能量没有贡献。

我们可以概括一下：决定亲核试剂与亲电试剂好坏的因素是什么？我们将使用一个抽象的亲核试剂 Nu，它在某个非键轨道（该轨道无关紧要）上具有一对电子，并可以贡献给亲电试剂 E 的空轨道。分子轨道能级图的三个不同情况：



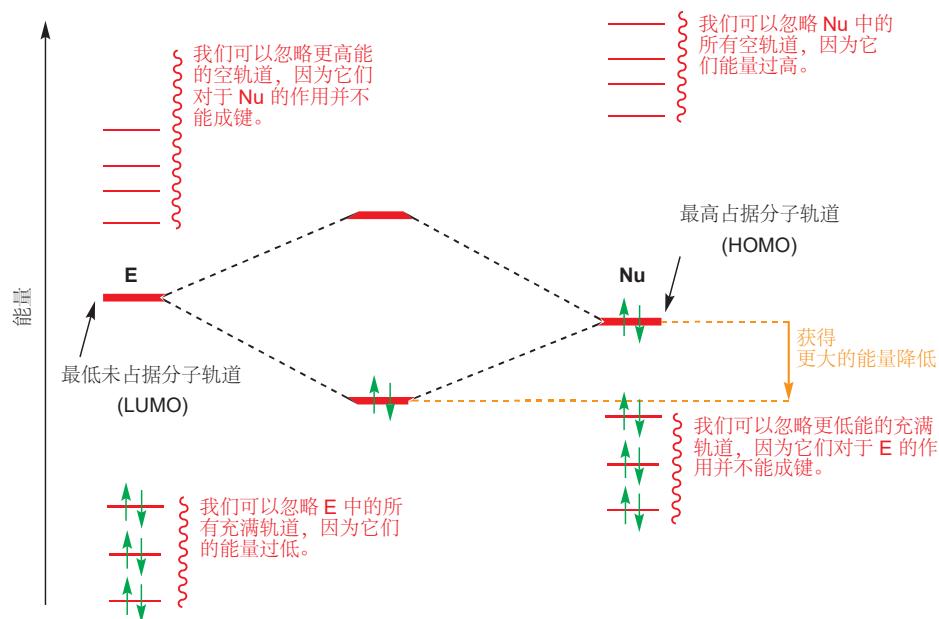
在左侧，填满的 Nu 轨道和空的 E 轨道的能量几乎相同，当它们之间形成新的键时，能量将显著降低。但在右侧，填满的 Nu 轨道的能量与空 E 轨道的能量之间存在很大差异，这导致最终的能量降低是微乎其微的。因此：最好的反应需要亲核试剂、亲电试剂的轨道能量接近。

● 为了使反应发生，分子必须满足：

- 通过电荷吸引和/或轨道重叠来克服其电子排斥；
- 能量接近的轨道——亲核试剂上充满的轨道和亲电试剂上的空轨道——可以相互作用；
- 彼此靠近，以便这些轨道可以发生重叠。

亲核性与亲电性

轨道对亲核试剂和亲电试剂意味着什么？通常来说，充满的轨道的能量往往很低，这就是为什么它们是充满轨道的原因（电子首先占据能量最低的轨道）！相反，空轨道往往能量很高。因此，最佳的相互作用（能使新分子获得最大能量降低的）可能介于所有充满的轨道中能量最高的——我们可以称其为“最高占据分子轨道”（highest occupied molecular orbital），简称 HOMO；和所有空轨道中的能量最低的——“最低未占据分子轨道”（lowest unoccupied molecular orbital），简称 LUMO。下图可能有助于阐明这一想法。



请记住，我们可以忽略成对的充满轨道（成键轨道和反键轨道抵消，请参见第94页）和成对的非填充轨道（它们不包含电子，因此对分子的稳定性无贡献）之间的所有相互作用。在剩下的相互作用中，能量上最有利的相互作用是亲电试剂的 LUMO 和亲核试剂的 HOMO 之间发生的。为了使这些轨道的能量尽可能接近，我们希望亲核试剂具有高能量的 HOMO，亲电试剂具有低能量的 LUMO。

- 最好的亲核试剂具有高能量的最高占据分子轨道 (HOMOs)。
- 最好的亲电试剂具有低能量的最低未占据分子轨道 (LUMOs)。

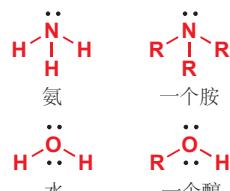
了解任何反应的首要任务是确定哪个是亲核试剂，哪个是亲电试剂。无论如何过分的强调正确识别亲电试剂和亲核试剂是多么重要都不为过。因此我们在下面的几个小标题中都设置了识别训练。我们将向您展示一些性质最佳的亲核试剂和性质最佳的亲电试剂，并在继续观察它们发挥作用之前，讨论他们为何具有极高的亲电或亲核性。

识别亲核试剂

亲核试剂是在最高占据分子轨道 (HOMO) 中带有一对电子的，负电性或电中性的物种。最常见的这一类亲核试剂具有非键的孤对电子。非键电子通常具有很高的能量，因为它们不受益于成键使电子对分散的作用，进而产生额外稳定性的贡献。具有孤对电子的典型中性亲核试剂是氨、胺、水和醇，这些物种都具有占据 sp^3 轨道的孤对电子 (N 上带有一对孤对电子，O 上有两对)。

元素周期表较高周期的其他带有孤对的原子，例如膦，硫醇和硫化物，也能形成良好的亲核试剂，特别是因为它们的孤对电子具有由 3s 和 3p 原子轨道组成的更高能量的最高占据分子轨道 (HOMO)。

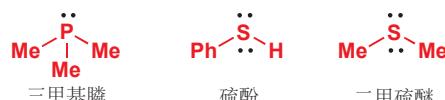
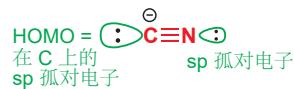
含有一对孤对电子的亲核试剂



$\text{HOMO} =$
非键的 sp^3 轨道



带有负电荷的亲核试剂



带孤对电子的离子通常也是很好的亲核试剂，一部分原因是它们与亲电试剂间存在静电吸引。离子的中心原子通常是 O, S, 或者卤素，它们都有多对孤电子，例如氢氧根有三对孤对电子。氢氧根中负电荷不能特别地分给其中的一个；而把电子对都画出来不如画一个负电荷容易，因此我们画的负电荷实际上通常表示的是一对电子——获得的“额外”电子和原本的一个电子形成的电子对——所以我们绘制机理时通常从负电荷引出箭头。

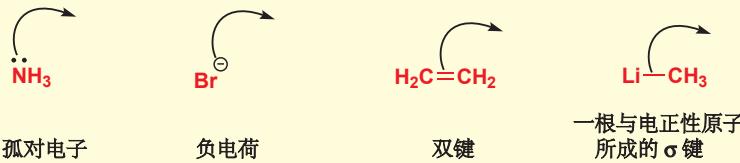
碳亲核试剂中最重要的一类是氰离子。虽然线性的氰离子 (N_2 的等电子体) 中，碳和氮上都分别有一对孤对电子，但亲核原子通常是更偏负的碳而不是中性的氮，因为相比于负电性的氮，以 sp 杂化轨道成键的碳原子具有很高的能量，因此构成 HOMO 轨道。

即使是没有非键孤对电子的分子，有时也可以作为亲核试剂。下一个常见的例子是成键的 π 轨道，尤其是 C=C 双键，这是因为它们的能量比 σ 轨道都要高（见 p. 93）。简单的烯烃有弱的亲核性，因此需要强的亲电试剂，例如溴才能与之反应。记住，虽然含 π 键的分子有亲核性，它们也可以有亲电性，当这根 π 键包含高电负性原子时体现的尤为明显。常见的 π 亲核试剂只有烯烃和芳香环。

最后，与高电正性原子结合形成的 σ 键，可以是 B, Si, 或金属，也容易给出电子而作为亲核试剂。您在 p. 97 看到过这些原子对于电子的吸引力是多么弱，也就是说它们的原子轨道（和因此它们贡献的分子轨道）有很高的能量。您曾经在 Chapter 4 中见过四氢合硼阴离子 BH_4^- 。硼氢化合物是一类很好的亲核试剂——它可以进攻亲电性的羧基化合物，您会马上看到这个反应。它从它的 HOMO，即 B-H σ 成键轨道贡献电子。注意这个时候负电荷并不表示一对电子：您不能从负电荷出发绘制弯曲箭头。

在接下来的章节中您会看到金属有机物 (organometallic)——一类包含 碳-金属键 的化合物，例如甲基锂——作为亲核试剂。它们可以反应的原因，在于正电性的 C 与更加正电性的 Li 所形成的 σ 轨道是十分高能的。

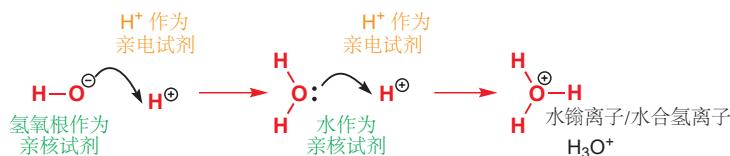
● 亲核试剂从可用的高能轨道贡献电子，下面是一些代表：



上面方框中的弯曲箭头表示出了电子从亲核试剂中流出。但电子必须流入某个位置：它们被贡献给亲电试剂。

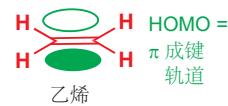
识别亲电试剂

亲电试剂是包含一个可以很容易地接纳电子的轨道的中性或带正电的物种，轨道可以是空的原子轨道的（例如硼烷中空的 p 轨道），也可以是低能的反键轨道。最简单的亲电试剂是氢离子 H^+ ，我们通常也叫它质子。 H^+ 的轨道是一个没有任何电子的，空置的，非常低能的 1s 轨道。它极具活泼性，可以和几乎任何亲核试剂反应，甚至很难被察觉。例如酸溶液包含的 H^+ 会被亲核的氢氧根中和；甚至强酸下水也会被质子化，水作为亲核试剂，质子作为亲电试剂，产物为水合氢离子 H_3O^+ ，所有强酸水溶液中真正的酸性物种。下面是氢氧根和 H^+ 结合反应的机理，包含使用弯曲箭头表明的电子流向。箭头由氢氧根离子的负电荷出发，这负电荷代表的是氧原子上的其中一对电子：

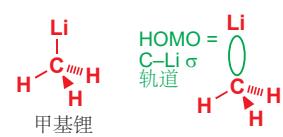
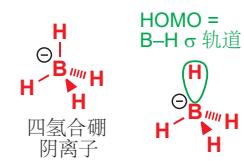


另一些包含空的原子轨道的亲电试剂还有硼烷，三氟化硼，三氯化铝等；对于硼烷，您会在 p. 103 遇到它。下一页的图展示的是 BF_3 与乙醚反应，并生成稳定的加合物。这次箭头开始于孤对电子。

一种包含 C=C 双键的亲核试剂

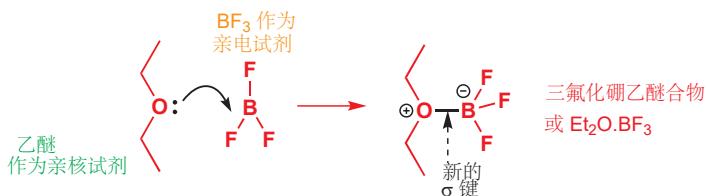


包含位于两个电正性分子间的 σ 键的亲核试剂



包含空原子轨道的亲电试剂

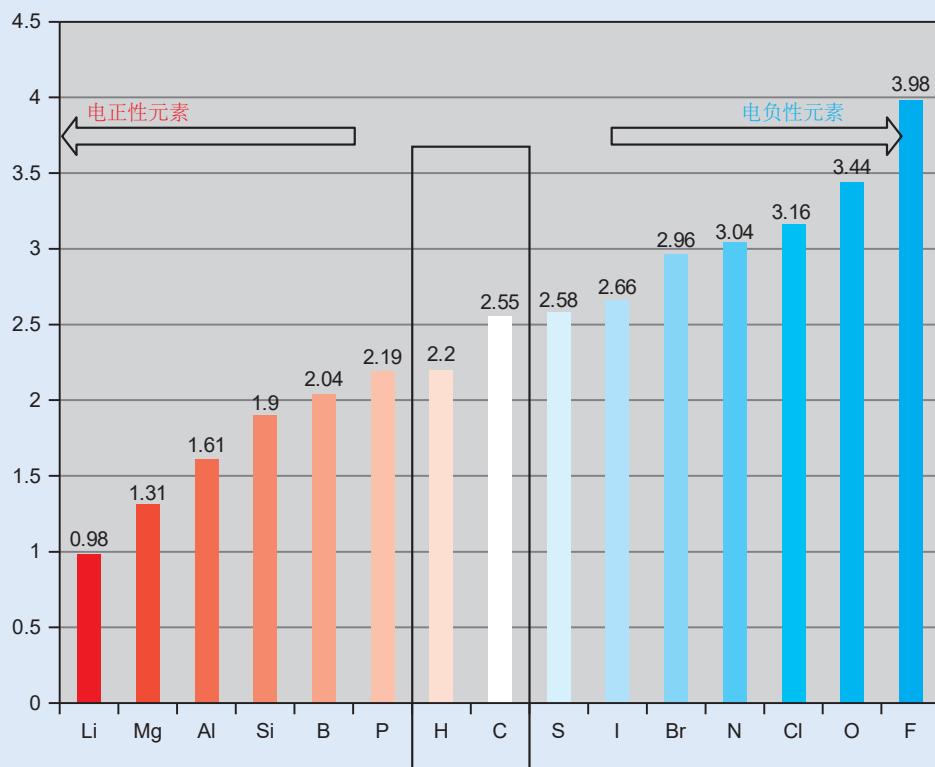




有机化合物很少包含上文那样的空的原子轨道；大多数亲电试剂，则由于高电负性原子的存在，包含低能的反键轨道（LUMO）。这些反键轨道可以是 π^* 轨道，也可以是 σ^* 轨道——换种说法，能作为良好的亲电试剂的分子，也许会包含一个与高电负性原子，如 O, N, Cl, 或 Br 成的双键或单键。一个高电负性原子参与成键并降低轨道的能量，对于接受电子是十分重要的（见 p. 96）。

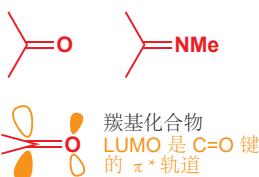
碳在电负性表中的位置

下面是对有机反应中常见原子的电负性的梳理



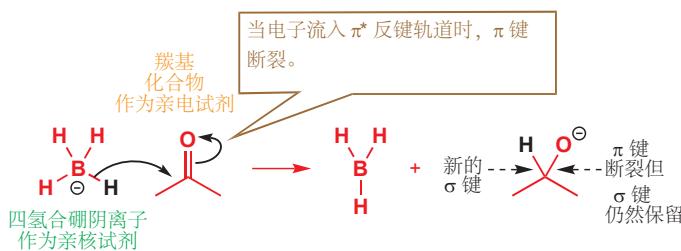
这张条形图清晰地展示了为什么碳是如此的特别：它可以和几乎任何原子，尤其是它自己形成很牢固的共价键。在表两端的原子和与之电负性相近的元素形成的键很弱（金属-金属键很弱，卤素-卤素键，O-O 键也很弱），但中间的元素可以与无论在两端还是中间的元素形成很强的键。处于电负性表的中间同时也给 C 带来了多彩的反应性：在与一个更具电负性的原子成键时碳是亲电的，与一个更具电正性的原子成键时碳是亲核的。

与高电负性原子成双键
形成的亲电试剂



包含与高电负性原子成双键的一类重要分子是羰基化合物 (carbonyl compound)。事实上羰基也是有机化学中最重要的官能团。我们在 p. 103 看到过它的轨道，并且我们会在下一章 Chapter 6 中专门研究它的轨道和反应性。低能的 π^* 轨道可以接受电子，它的亲电性随着碳原子部分正电性的增强而增加，而碳原子上的部分正电荷是由 $C=O$ 偶极子产生的。下面是羰基化合物的一个例子，丙酮与一个阴离子亲核试剂发生反应——我们选择四氢合硼阴离子。记得当负电荷不代表一对

电子时，箭头不能由负电荷出发。



这次箭头涉及的电子移动稍微多一点，但它的解释同样是很直接的。左数第一个箭头显示了电子由亲核试剂的 HOMO (B-H σ 轨道) 流入亲电试剂的 LUMO ($\text{C}=\text{O}$ π^* 轨道)。而这个机理相比从前多出的，是由双键指向氧原子的第二个箭头。它的解释是这样的：当电子流入一根键的反键轨道（即 π^* ）时，该键就会断裂。在这个示例中断掉的键是 $\text{C}=\text{O}$ 的 π 键（双键中的另一根 σ 键完好无损）。但成键轨道中的电子必须找到合适的去处，即作为氧原子上额外的一对的孤对电子（使用负电荷代表）。在产物中的表象则是由一根 C-H σ 键替代在了 $\text{C}=\text{O}$ π 键原有的位置上。

我们将 在 Chapter 6 回顾这个非常重要的反应。

包含单键与负电性原子相连的分子可以作为良好的亲电试剂，亲电位点是与负电性原子相连的那个原子。像 HCl 或 CH_3Br 中的 σ^* 轨道有非常低的能量，这是因为 Cl 或 Br 的负电性（见 p. 95）与偶极作用力，将亲核试剂的电子吸引到了 H 或 C 原子上。

下面是一个相关例子，其中氯化氢作为亲电试剂，氨作为亲核试剂。与羧基的理论相似，当电子流入任何一根键的反键轨道时，这根键就必须断裂。而此时，反键轨道换成了 H-Cl 的 σ^* 轨道，因此该断裂的是 H-Cl σ 键。

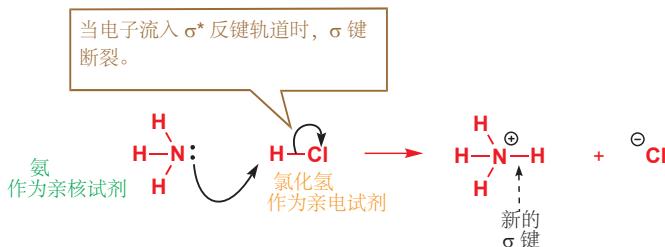
■ 在对羧基的进攻过程中， $\text{C}=\text{O}$ π 键断裂，而不是 σ 键断裂。这是因为 π^* 相比于 σ^* 能量更低，即作为 LUMO。

含有与负电性原子连接的单键的亲电试剂

$\text{H}-\text{Cl}$ 氯化氢 $\text{H}_3\text{C}-\text{Br}$ 溴甲烷

$\text{Br}-\text{Br}$
溴单质

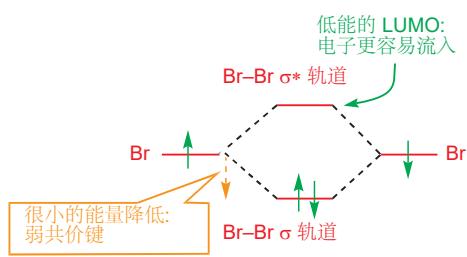
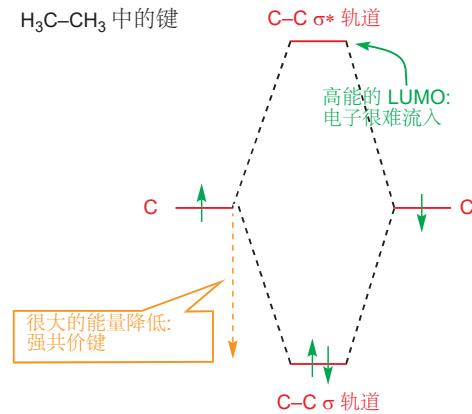
LUMO 是 σ^* 轨道



您也许能认出这个反应，和 p. 113 的另一反应一样，都是酸和碱的中和反应。任何酸碱反应 (acid-base reactions) 都是一个亲核试剂 (碱) 和一个亲电试剂 (酸) 之间的反应。当亲电试剂中含有 X-H 键 (X 为任意原子)，并会在反应中失去 H^+ 时，我们称之为酸；当亲核试剂贡献了电子以形成 X-H 键时，我们称之为碱。这是对于酸、碱的新的定义，我们将在 Chapter 8 中详细讨论，在那里您会遇到“路易斯酸 (Lewis acid)”一词。

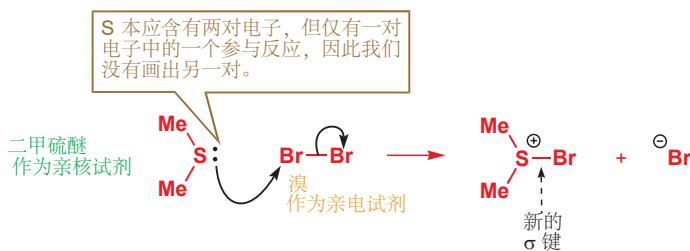
有些非极性 σ 键同样是具有亲电性的。卤素单质 I_2 , Br_2 , 和 Cl_2 中的键就属于这一类型。例如溴单质有很强的亲电性，这是因为它含有很弱的 Br-Br 键，和很低能的 σ^* 轨道。为什么 σ^* 能量低？因为溴的负电性微弱，但它的体积较大：溴单质使用的是 4s 和 4p 原子轨道成键，这些轨道很大、很分散，这意味着它们的重叠将会很差，因此成键时反键 σ^* 轨道的能量并不会上升很多，即能量较低，因此它很容易接受电子。用这种思路看 C-C 键则恰恰相反：因此 C-C 键从来没有亲电性。

Br-Br 中的键

 $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_3$ 中的键

C-C 键的不活泼性正是我们将碳氢骨架与官能团在思考有机结构时分开的原因：碳氢骨架由较强的 C-C 键构成，包含低能的充满轨道和高能的空轨道，既不容易流出电子又不容易流入电子；官能团中通常包含电负性或电正性较强的原子，它们的反应性体现在较低能的 LUMOs 或较高能的 HOMOs 中。

溴单质与很多亲核试剂都能发生反应，例如在下面的硫醚与之的反应中。电子由硫上的孤对中流向 Br-Br σ^* 轨道。这一过程断裂了旧的 Br-Br 键，并在 S 与 Br 之间形成了共价键。



● 亲电试剂的较低能空轨道接受电子，表示方法如下：



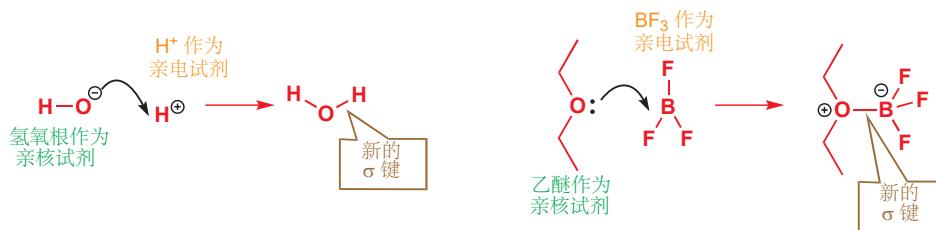
用弯曲的箭头表示反应机理

前两节中，您已经遇到了不少用弯曲箭头表示反应中电子流向的离子了，因此是时候讨论它们的细节了。毫不夸张地说，这一简单的工具是有机化学家清楚而准确地解释反应最有力的工具；所解释的内容，即反应发生的方式就是反应机理。我们在 Chapter 2 中介绍了绘制分子的准则，从那以后您可以通过十分简单的结构图表示十分复杂的分子；而且不但能清晰地表示分子所有重要的特征，而且还能抛弃不必要的细节。使用弯曲箭头绘制机理也是如此：我们知道化学反应涉及分子轨道的重叠和组合，并生成新的分子轨道，还涉及轨道中电子的移动，但很多部分是不需要表示出的。因此我们将要讨论的机理绘制准则同样需要保留重要的特征，并抛弃不必要的细节。

弯曲箭头表示电子的移动

一个弯曲箭头代表一对电子由一个充满的轨道流入一个空轨道。您可以将一个弯曲箭头想象成将

一对电子扔出去，或是爬山者的抓钩，由它原本在的地方到它想去的地方。下面是最简单的例子，亲核试剂上的孤对电子经过移动（移动到一个空轨道），变为连接亲核试剂和亲电试剂的一根共价键。



弯曲箭头的尾端总是处在代表一对充满轨道上的电子的位置——在上图的两种情况下分别是孤电子对和负电荷（实际上也表示的是一对孤电子）。弯曲箭头的前端则指向这一对电子的最终归宿——氧与氢或氧与硼间一根新的键。当我们形成一根新建时，箭头的头部应该指向两个成键原子之间连线上的某个位置。

为什么要让一个弯曲箭头代表两个电子？正如您在 Chapter 4 中所见，形成一根键需要两个电子，而孤电子对总成对出现，因此电子对的移动要比单电子的移动更加常见。我们会用另一种箭头来表示单个电子的移动，您会在 Chapters 24 和 37 中遇到。

当亲核试剂进攻反键轨道，例如我们讨论过的脆弱的 Br-Br 键时，我们需要同时画两个箭头，一个表示新键的形成，另一个则表示旧键的断裂。

有些化学家喜欢将箭头的末尾指向待生成的新键（成键两原子连线）的中间位置，这也是可以的。本书中我们选用了直接指向亲电原子的方式：这二者在面临简单问题时区别并不明显；但当我们面临较复杂的问题时，后者显得更加清晰和有意义，同时也是为了避免歧义。



用于形成新键的箭头和之前一样——由亲核试剂的孤电子对引出，然后终止于亲电试剂旁。但用于断裂旧键的箭头就有所区别，它展示了原本溴单质中成键的一对电子转移到了其中一端（右侧的溴原子）并且将其转化成了负离子。同样，这一个箭头始于一对处在充满轨道——Br-Br σ 键上的电子。在绘制时，箭头由键的中央引出，箭头的前端应指向接受电子的一端（本例中为 Br 原子）。

另一个例子是碱对酸，即氨对 HBr 的进攻。



所绘制箭头的曲率并不重要——只要它足够和反应机理的箭头区分，您可以根据自己的喜好决定曲率。只要箭头的出发点和目的地明确，那么朝左或右，朝上或下也是您自己决定的。下面的机理书写就是正确的：



注意到箭头的末尾总是指向一个负电性原子，电子的转移过程满足了它对高电子密度的渴望。这也是为什么连有负电性原子的双键或单键总是好的亲电试剂。

● 弯曲箭头总是从表示一对电子的某个东西出发：

- 负电荷
- 孤电子对
- 一根键

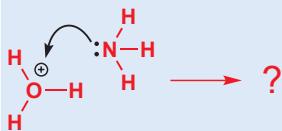
并结束于这些电子的最终去向。

电荷在反应中是守恒的

电荷不能凭空产生，也不能凭空消失。如果起始原料不带电，那么产物也应如此。在上一个例子中，为什么溴原子带上了负电荷是很明显的——它带走了原本他只占有半的共价键的全部电子。由于两个产物的总和必须仍保持中性，因此氮需要带正电荷——理解上，由于新形成的 N-H 键所需的两个电子都来自 N，因此 N 在交易中亏损了一个电子，故带正电。

如果起始原料带电荷，那么产物整体的电荷必须与之相同。下图是 H_3O^+ 质子化氨的过程——原料和产物都带 $1+$ 电荷。

H_3O^+ (水𬭩离子) 在此处当然是亲电试剂： $\text{H}-\text{O}$ 的 σ^* 轨道接受了电子。然而为什么反应不按下列方式发生呢？



这是由于氧原子已经达到了八电子结构（轨道已经占满了）——六个来自与 H 成的三根键，两个来自孤对电子。因此除非断掉已有的键，氧已经不能接受电子了。此处的正电荷并不像 H^+ 中的代表一个空轨道。因此 H_3O^+ 的亲电位点在 H 而不在 O 上。

译者注：上个世纪的文献中有用 carbonium ion (碳𬭩离子/镁离子) 指代碳阳离子的情况，该词现在指代某些反应中产生的“五价碳”活性中间体。

我们在 p. 103 讨论过最简单的碳阳离子， CH_3^+ .

我们在产物中特意画出了反应所新形成的 C-H 键，这是为了使机理更加清晰。在该碳上，还有另两个 C-H，但我们通常不会画出。



在亲电的羰基团被亲核试剂进攻时，最寻常的莫过于断裂双键中 π 键的过程——这时仅有 π 键断裂，而 σ 键则完好无损。机理的绘制和 σ 键的断裂画法一致，箭头由 π 键的中心指向这根键两端的原子中电负性更强的一个，在这个情境下是氧原子（而不是碳原子）。



这个例子中，起始原料共含有一个单位的负电荷，它同样在阴离子产物中被表现了出来。氢氧根的负电荷消失了，这是由于它将一对电子与羰基碳分享，使得自己只占有其中的一个。而羰基氧则产生了负电荷，这是由于它完全地占有了原先只占有半的 π 键。

π 键作为亲核试剂

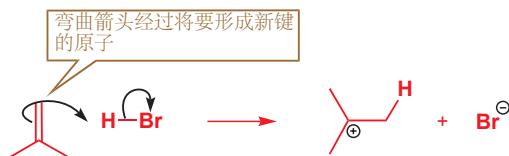
如您在上文所见，烯烃可以作为亲核试剂。烯烃与 HBr 的反应可以作为一个简单的例子。C-C π 键是亲核试剂的 HOMO 轨道。因此，最左侧的来自 π 键中央的箭头指向了其中一个碳原子和 HBr 的氢原子（待成之键）的中间。第二个箭头则将 $\text{H}-\text{Br}$ σ 键的电子全部转移给了溴原子，并生成一个溴负离子。由于电荷守恒，我们必须再生成一个碳阳离子（carbocation）。碳阳离子含有一个正电荷和一个空的 p 轨道（您可以自行清算下电子数）。



请注意尤其在绘制刚刚的机理时，将两个反应物的方向排列正确是很重要的，因为箭头同时需要指明烯烃双键的哪一端与 HBr 发生反应。如果我们不按照刚刚的标准绘制，那么就有可能遇到麻烦，下面就是一个不令人满意的表述，并不能清楚地表示哪一端与 H 成键。



如果您在绘制机理时发现自己的表述含糊不清、模棱两可，那么重新检查如何画得更清晰是十分值得的。当亲核试剂是一根 π (或 σ) 键而不是一对孤电子的时候，键的哪一端真正参与反应始终是一个问题。您可以使用“具体原子箭头 (atom-specific arrow)”表示：将机理箭头由键的中间出发，经过参与反应的原子并达到亲电位点上，如下：



■ 在 Chapter 19 中我们会解释这根新的 C-H 键成在一边而非另一边的原因。

反应不会就此结束，上一步得到的一对阴阳离子会马上结合并形成最终产物。溴负离子做亲核试剂，包含空 p 轨道的碳阳离子做亲电试剂。



σ 键作为亲核试剂

当 σ 键扮演亲核试剂的时候，也需要确认其两端的原子，哪一个与亲电试剂形成新键。我们可以回到一个从前提到过的例子，硼氢化钠 (NaBH_4) 与羧基化合物的反应，并补充它的机理。在这个例子中，硼氢键一端的原子 (氢原子) 离开 BH_4^- 负离子剩下的部分，并于羧基化合物形成新键。亲电试剂的 LUMO 显然是 $\text{C}=\text{O}$ 的 π^* 轨道。



完美的箭头应当由亲核试剂中即将断裂的键中间出发，并且更应当表达出键哪一端的电子转移到亲电试剂上。如果您想明确亲核试剂中 σ 键的电子经过氢原子，而不是经过硼原子；那么您也可以使用具体原子箭头：

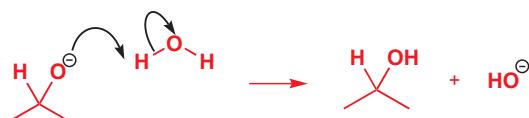


■ 本反应和上面的与 H_3O^+ 的反应有明显的差异：与 H_3O^+ 中的 O 原子不同，碳阳离子上的 C 原子只含六个电子，因此可以继续接受电子对。

■ 记得 (p. 115) 我们曾说过：不能从 BH_4^- 的负电荷上引出弯曲箭头，因为它并不代表一对孤电子：B 原子周围的全部八对电子都以 B-H 键的形式存在。这个负电荷概念上类似于 H_3O^+ 中的正电荷，也不代表一个空轨道。

请将它们与 HO^- 中的负电荷 (代表一对 sp^3 孤电子) 和 H^+ 中的正电荷 (代指一个 $1s$ 空轨道) 比较

此反应产生的氧负离子是中间体，并不是最终产物。这个反应常在水体系中进行，因而随后氧负离子就会夺取水分子中的质子，而转变为醇分子的形式。水分子在这里是亲电试剂：LUMO 为 $\text{O}-\text{H}$ 的 σ^* 。



■ 和其他一些分子一样，水分子既可以做亲核试剂也可以做亲电试剂。因此对于这类分子，您需要综合考虑与之反应的另一试剂来判断它表现的性质。在左侧的例子中，由于负离子只能做亲核试剂，水故做亲电试剂。

● 总结：弯曲箭头的健康检查

- 一个弯曲箭头表示一对电子的移动。
- 箭头的尾部显示了电子对的来源，应当是一个充满轨道（而且是 HOMO）。这个轨道（这对电子）可以用如下几种方式表示：
 - 孤对电子记号
 - 或负电荷
 - 或一根 π 键
 - 或一根 σ 键。
- 箭头的头部显示了电子对的最终归宿，会是如下几种：
 - 一个将要形成新键的空轨道
 - 或 π^* , σ^* 反键轨道，伴随着旧键的断裂和新键的形成
 - 或一个可以（用孤对电子）支持负电荷的、电负性强的原子。
- 电荷总数在反应中守恒。

绘制您自己的机理

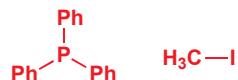
遇到一个新反应时，您应当首先考虑以下两件事：

1. 识别哪根键断裂，哪根键形成；
2. 决定哪个分子是亲核试剂，哪个分子是亲电试剂。

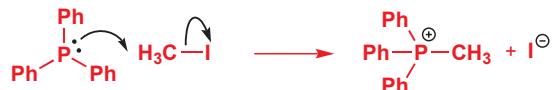
当您完成这一考虑后，您就可以很容易地用弯曲箭头绘制机理了。我们将以三苯基膦与碘甲烷的反应作为例子实施上述思路。



首先我们要观察发生了什么：磷原子和甲基形成了一根新键，碳-碘 旧键断裂。我们首先要更加合理地表示两个试剂的结构，以让我们能够更方便地绘制机理。最重要的一点是要将反应实际要用到的键都表示出来（在这时，细节多一点总比少一点好）：



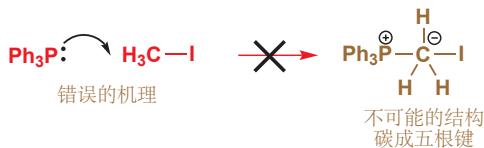
现在我们面临了最重要的问题：**哪个是亲核试剂，哪个是亲电试剂？**对于亲核试剂，我们需要寻找高能的电子对，例如三苯基膦中磷原子含有的孤对电子。同样的，碘甲烷也符合亲电试剂的条件，即 C 和负电性元素 (I) 之间的键。那么目前剩下的任务是绘制箭头。第一个箭头由电子对的来源，即磷的孤对电子出发，指向 C 原子来形成新的 P-C 键。然后 C-I 键随之断裂，电子对全部转移给 I 原子，这是第二个箭头。



诚然，这个反应实在是太简单了。但如果您能够第一次就自己写出来，您仍应给予自己鼓励。

警惕五价碳

我们现在要明确地阐明一件我们一直以来假设如此的事。稳定有机分子中用到的大多数元素都有一个对于周围电子数的限额（氢原子为二，碳、氮、氧原子为八），因此如果您要和这些原子形成新键，那么必须也断掉它原有的一根键。在上个例子中，假设您只是将 Ph_3P “添加”到了 MeI 上，而没有断开 C-I 键：会发生什么？

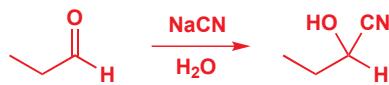


所生成的结构是错误的，因为碳原子不可能形成五根键——如果成五根键，那么意味着一个 2s 和三个 2p 轨道要装下十个电子。但四个轨道最多能装八个电子。

- B, C, N, 和 O 不可能形成四根以上的键。如果您想要与不带电的 H, C, N, 或 O 原子成新键；那么与此同时，您必须断开一条原有的键。

分步机理

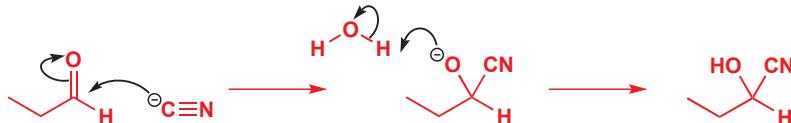
在本章的开始，我们提到了羰基化合物与氰化物的反应。下面是这个反应，我们现在要推断它的机理：



我们首先要理清发生了什么。 NaCN 是一个离子化合物，因此真正的试剂应当是氰离子，有关氰离子的结构我们在 p. 112 页介绍过。由于氰离子(负离子)必然做亲核试剂，因此羰基是亲电试剂。那么机理就不难书写了，第一个箭头由亲核试剂的负电荷出发，进攻 $\text{C}=\text{O}$ 团；第二个箭头用于断裂原有 $\text{C}=\text{O}$ 键：

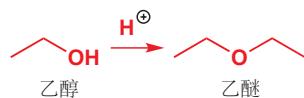


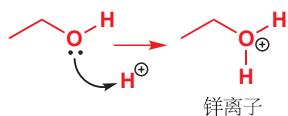
为了得到最终产物，我们还需要将氧负离子转化为羟基，于是它必须从某个地方获得一个质子。这个情境下，唯一能提供质子就是溶剂，水，因此我们可以按次序完整地写出下列分布机理：



请尝试下面一个稍微复杂的例子：一级醇在酸性溶液中转化为对称醚。这是一个酸催化下，一个官能团转换为另一官能团的机理。

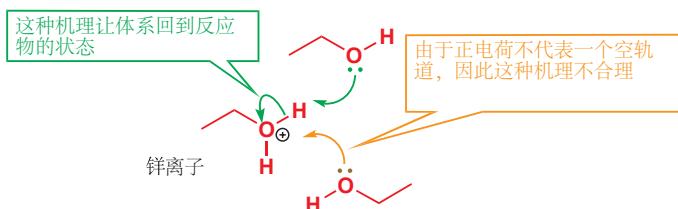
您将越来越熟悉这种绘制反应过程的方式：首先画出有机的反应原料，然后绘制箭头，并书写试剂和溶剂。我们称其为反应流程图 (*reaction scheme*)。使用这种图示时两侧可以不配平，我们使用直箭头 → 而不是等号。



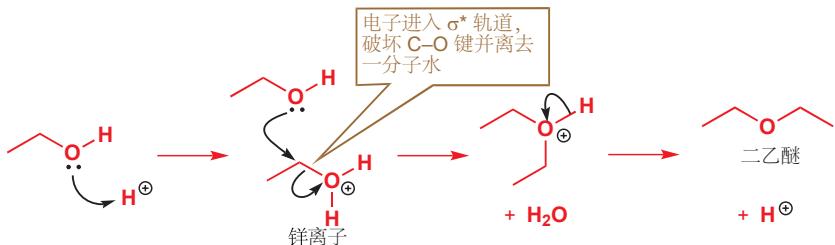


极性反应的第一步通常是由酸碱性控制的质子化或去质子的过程，在本反应中，第一步是醇与 H^+ 的反应，其中 H^+ 做亲电试剂，醇以其 HOMO，即 O 原子的其中一对孤电子做亲核试剂。这步分反应得到的中间体我们称为锌(氧鎓)离子 (oxonium ion).

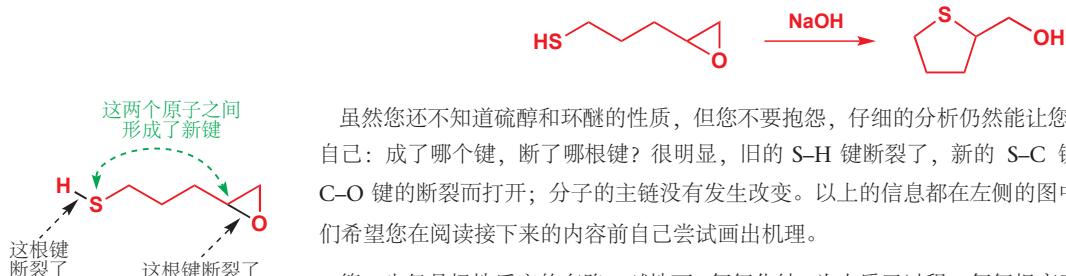
带正电的锌离子固然是第二步反应的亲电试剂，而唯一可能的亲核试剂也就是另一分子的乙醇了。但它们如何反应？静电吸引或许会让乙醇氧原子上的孤对电子进攻锌离子中的正电荷，但这会生成一个十电子氧，这种思路的错误和从前讲过的水鎓离子是一样的，记得 H_3O^+ 中的正电荷并不代表一个空轨道。或许可以选择进攻 $\text{H}-\text{O}$ 键，这虽然是合理的，但它又让体系回到了反应物的状态，整个过程没有意义。



观察生成物，我们需要的其实是一根新 $\text{C}-\text{O}$ 键，因此孤对电子应当进攻碳原子；将电子对放入 $\text{C}-\text{O}$ 的 σ^* 轨道，使其断裂并离去一分子水。下图是全部的反应机理，最后一步是通过去质子形成醚分子。



下面让我们尝试完成一个新的机理。



虽然您还不知道硫醇和环醚的性质，但您不要抱怨，仔细的分析仍然能让您写出机理。首先要问自己：成了哪个键，断了哪根键？很明显，旧的 $\text{S}-\text{H}$ 键断裂了，新的 $\text{S}-\text{C}$ 键形成了；三元环随着 $\text{C}-\text{O}$ 键的断裂而打开；分子的主链没有发生改变。以上的信息都在左侧的图中标识出来了，因此我们希望您在阅读接下来的内容前自己尝试画出机理。

第一步仍是极性反应的套路，碱性下 (氢氧化钠) 为去质子过程。氢氧根离子做亲核试剂，夺取亲电试剂巯基的质子，并断裂 $\text{S}-\text{H}$ 键，生成硫负离子：



随之形成的负离子必然为亲核试剂。通过分析成键和断键的情况，我们合理地推断三元环中的 $\text{C}-\text{O}$ 键为亲电试剂。因此我们可以画出机理：



上一步反应得到的还不是产物：我们仍需要负离子从某个地方获得一个质子。质子可以来源于哪里呢？第一步反应中氢氧根离子夺取一个质子转变为了水分子，因此氧负离子重新从一分子水中夺取一个质子，使之重新回到氢氧根的状态，这样的思路是合理的。



即使您的机理可能没有如上给出的一样整齐，但如果您大致正确的话，您应感到自豪。因为经过这一节的学习，您掌握了画出陌生的三步机理的能力。

弯曲箭头在有机化学的学习上至关重要

弯曲箭头被用于解释反应物和产物结构之间的转化过程，被用于解释绝大部分有机反应中化合物的反应性，不论它们复杂与否。如果您能熟练掌握机理中的原理，您甚至可以预测未知反应的可能结果，并由此设计合成路线。它们是理解和发展有机化学的有力工具，在有机化学的学习中，您也会越来越深刻和熟练地掌握它们。它们是描绘有机反应机理的动态语言，因此您会在今后书中的任何一章找到它们。

我们即将开始学习各种各样的反应，但看起来数量庞大的“不同反应”其实并不是很多，大多数有机反应都涉及亲核试剂与亲电试剂中电子对的流动，而这些反应中所用到的常见亲核、亲电试剂也相对较少。因此掌握弯曲箭头另一同等重要的原因是，如果您能画出这些反应的机理，那么这些看起来不同的反应之中的相关性就会立刻显现出来。学习绘制机理的作用就是让您同时理解一组反应（原理上的），而不是逐个学习（经验上的）。

绘制弯曲箭头的机理就好像骑自行车。在您还没有掌握这项技能的时候，您经常摔跤；一旦您掌握了这项技能，您就会发现绘制机理是多么的简单直接，还会回想没有它的时候自己做了什么。到那时，您会穿过熙熙攘攘的街道和路口，您仍然需要小心才能通过。

■ 本书中的机理，通常用红色绘制主体部分，并用黑色绘制箭头、电荷、孤电子对等需要凸显的部分。我们也建议您在笔记本中绘制机理箭头和绘制结构时使用可区分的颜色。

► Chapters 34, 35, 37, 和 38 中将讨论不涉及亲核试剂、亲电试剂的那一少部分反应

► 您会在 Chapter 10 中体会到这一道理：羧酸、酰胺、酯、醛均有不同的官能团，但它们反应的机理相同。

绘制机理的步骤

如果仍然感觉上面的教学让您摇摆不定，我们罗列了对绘制机理一般步骤的指南，但您很快会发现您时常不需要严格完成它们。

- 按 Chapter 2 中的准则清晰地绘制反应物结构，并理解作为反应环境的试剂和溶剂。例如，如果反应在碱性条件下进行，您需要观察是否有某个化合物将以负离子形式存在。
- 审视反应原料和产物，并理清反应中发生的变化。哪根新键形成？哪根旧键断裂？有无新添加到分子上的事物？有无键在分子中移动了位置？
- 找到反应物中的亲核试剂和亲电试剂，并识别亲核试剂上的亲核位点，亲电试剂上的亲电位点。
- 如果这两个位点的结合正好能得到产物，那么您需要以合适的位置、合适的角度绘制这两个分子，使得成键的两个位点之间距离得当，使得进攻角度大致与轨道的方向一致。
- 由亲电位点指向亲核位点绘制箭头。起始点必须能代表一对电子——一个充满的轨道或者一个负电荷（箭头的尾端接触键、孤对电子或负电荷）——终点为电子的最终去向（箭头的头端指向该位置）。

6. 思考有没有什么原子连有过多的键。如果有的话，那么为了避免荒谬的结构，该原子必须断裂原有的一根键。您需要选择一根将要断开的键，由该键的中央(即代表该键电子填充的轨道)引出一个新的箭头，指向某一合适的位置，例如一个负电性原子。
7. 根据弯曲箭头所示的电子转移过程画出所得到的生成物。断开的键是箭头的来源，箭头的目标为一根新的键。您还需要考虑单个电子电荷的转变，并保证整个体系电荷守恒。当您在前几步中将机理绘制出来后，得到的生成物的结构就已经确定了。如果照此画出的生成物有问题，那么机理就是错的，您没有进一步决定的空间。
8. 根据需要，重复 5–7 步并得到最终的稳定产物。

您现在已经了解了机理的语言，我们是时候讨论一些官能团反应性的细节了。下一章中，我们将从最重要的官能团，羧基出发。

延伸阅读

S. Warren, *Chemistry of the Carbonyl Group: A Programmed Approach to Organic Reaction Mechanisms*, Wiley, Chichester, 1974. 上一章我们建议的, *Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions: Student Edition* by Ian Fleming, Wiley, Chichester, 2009, 也对在化学反应的研究中运用轨道，和机理的绘制有指导作用。

关于反应性问题在理论/物理上的讨论，见 J. Keeler and P. Wothers, *Why Chemical Reactions Happen*, OUP, Oxford, 2003.

检查您的理解



为确保您真正掌握了这一章的内容，请尝试解决本书 Online Resource Centre (在线资源中心) 中的习题：
<http://www.oxfordtextbooks.co.uk/orc/clayden2e/>

6

对羰基的亲核加成

联系

▶ 基础

- 官能团，尤其是 C=O 基 ch2
- 用光谱法识别分子中的官能团 ch3
- 分子轨道如何解释分子形状和官能团 ch4
- 分子如何，为什么在一起反应；如何，为什么用弯曲箭头描述反应 ch5

目标

- C=O 如何，为什么与亲核试剂反应
- 用分子轨道和弯曲箭头阐释 C=O 基的反应性
- 什么样的分子可以通过 C=O 基的反应制取
- 酸或碱催化剂如何提高 C=O 基的反应性

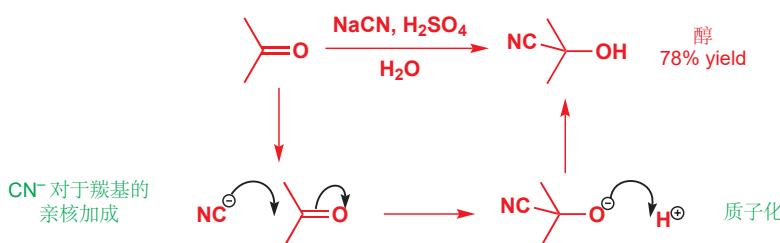
▶ 展望

- 有机金属试剂的加成 ch9
- C=O 基的氧原子的取代反应 ch11
- 羧酸衍生物中的 C=O 基如何促进取代反应 ch10
- 带有邻位双键的 C=O 基 ch22

分子轨道对羰基反应性的解释

我们先抛开上一章中您遇到的大多数反应——我们将在今后的内容中继续讨论它们。而本章我们则会聚焦于它们其中的一个——也许是有机反应中最简单的一个——羰基的亲核加成。羰基，出现于醛、酮以及很多其他化合物中，它无疑是有机化学中最重要的官能团，这也是我们选择它作为第一个详细研究的主题的另一个原因。

您在 pp. 115 和 121 曾遇到过羰基的亲核加成，当时我们展示的是氰化物与醛反应制备醇。作为回顾，我们在下面再次提到了这个反应和它的机理，不过这次换成了酮。



反应分两个步骤进行：首先是氰根的亲核进攻，接着是阴离子的质子化。事实上，这是所有羰基亲核加成的普遍特征。

■ 我们将频繁地使用这样的图示，表示反应的过程和机理。箭头上是反应试剂和条件。图示的上半部分表示反应过程，即如何实施这个反应；下半部分表示反应机理，即反应在实际上如何发生。

● 羰基亲核加成的两个步骤：

- 亲核试剂进攻羰基；
- 氧负离子的质子化。

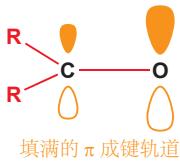
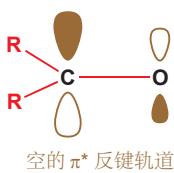
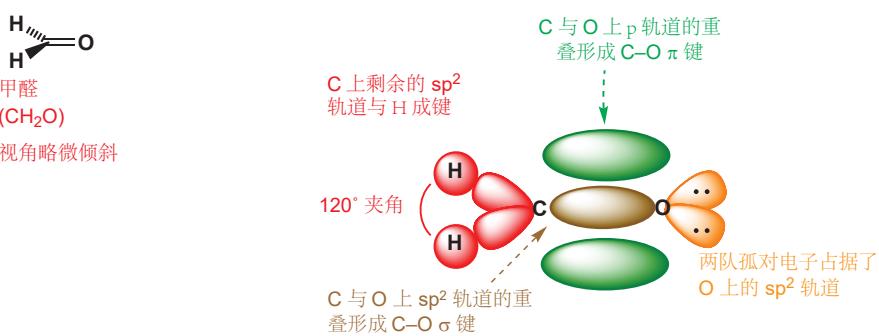
其中更为重要的是加成的一步，它形成了一个新的 C–C σ 键，并且断开了一个 C=O π 键。而质子化的步骤则对 HCN 对 C=O π 键的加成反应做了收尾。

至于为什么氰根，通常像其他亲核试剂一样进攻羰基官能团？而且为什么它会进攻羰基中的碳原子？想要解决这个问题，我们需要详细地了解一般羰基化合物的结构，尤其是 C=O 的分子轨道。

羰基中的双键，就像烯烃中的一样（我们在 Chapter 4 中提过），包括两个部分：一根 σ 键和一根 π 键。其中的 σ 键位于两个 sp^2 杂化的原子之间——碳原子和氧原子——它通过两个 sp^2 轨道的头碰头重叠成键。碳上的其他两个 sp^2 轨道与取代基形成两个 σ 键，而氧上的其他两个轨道则被两对孤对电子填满。 sp^2 杂化意味着整个羰基是平面性的，碳上两个取代基的键角接近 120° 。这张图展示了最简单的羰基化合物，甲醛 (formaldehyde, methanal, CH₂O) 的上述信息。π 键则由两个剩余的/未参与杂化的 p 轨道肩并肩形成——您同样可以在下图中看到。

 Interactive bonding orbitals in formaldehyde

► 我们在 Chapter 4 中向您介绍了轨道的极化作用，在 p. 104 有针对于羰基的讨论。



我们在 Chapter 4 中讲羰基的成键时，解释了 π 键的极化，即键偏向氧的原因；这是因为氧相比于碳具有更大的电负性；未填充的 π^* 反键轨道所偏向的方向与之相反，在碳原子的一端有更大的占比。用如上所示的一个大区域来描述 π 键比较困难，将 π 和 π^* 轨道都拆成在 C 和 O 上分开的两个部分反而是更直观的。左图就是用这种方式表现的 π 和 π^* 轨道。

电负性、键长、键能数据

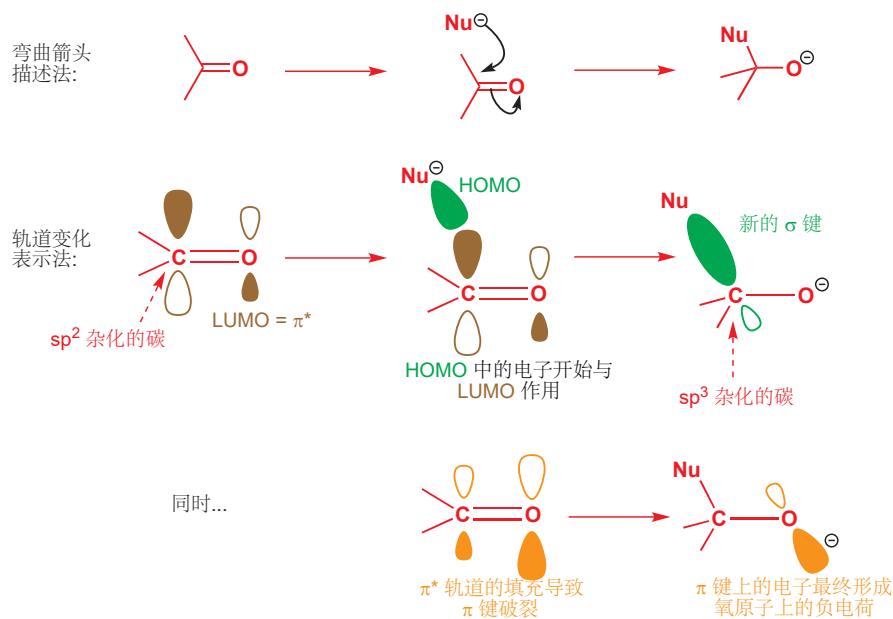
代表性的键能, kJ mol⁻¹	代表性的键长, Å	电负性
C–O	351	C
C=O	720	O

因为 C 和 O 之间有两种成键方式，C=O 双键的键长往往短于 C–O 单键，键能也是其两倍多——那么为什么它那么活泼呢？极化是其中的关键。极化后的 C=O 键给予碳原子更大程度的正电性，正电荷对亲核试剂（像氰根）的吸引促成了反应。 π^* 反键轨道的极化也很重要，当羰基与亲核

试剂反应时，电子由亲核试剂的 HOMO 轨道（氰离子的 sp 轨道）流入亲电试剂的 LUMO 轨道——换句话说，C=O 键的 π^* 轨道。 π^* 轨道在碳原子上的占比越大，就意味着 HOMO-LUMO 的相互作用越好，因此碳是亲核进攻的位点。

当我们的亲核试剂——我们在此处用“Nu⁻”表示——接近碳原子时，它 HOMO 上的孤对电子就开始与 LUMO (π^* 反键轨道) 相互作用并形成一个新的 σ 键。填充一根共价键的反键轨道会断裂该键：当这对电子流入羰基的 π^* 反键轨道时， π 键就断了，并且留下了只留下了 C-O σ 键。但电子总不能凭空消失，因此原来在 π 成键轨道上的电子移动到了电负性更强的氧原子上，这就完成了亲核试剂上负电荷的整个流向。您可以在下面的图中看到全过程。

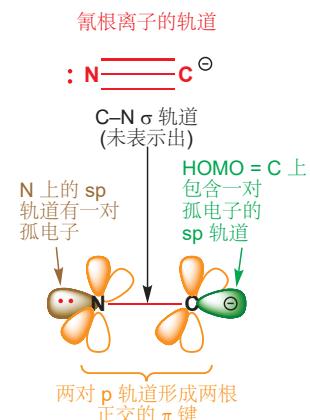
■ 亲核试剂的 HOMO 轨道取决于亲核试剂到底是什么；我们将会遇到其他例子，例如在 sp 或 sp^3 轨道上包含孤对电子的，或 β -H σ 轨道，或金属-碳 σ 轨道。我们马上将讨论氰离子作为亲核试剂的情况；氰离子的 HOMO 是碳上的 sp 轨道。



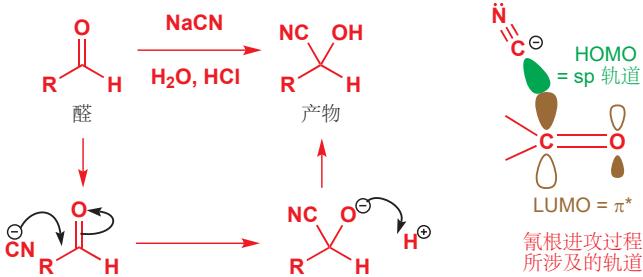
请注意羰基原本平面三角形的 sp^2 碳原子，是如何转变为产物中的四面体型的 sp^3 碳的。对于您在本章遇到的每一类亲核试剂，我们都将向您展示其中包含的 HOMO-LUMO 相互作用。这些相互作用也向您展示了在反应过程中，化合物轨道的变化。而本章最重要的轨道作用，就是亲核试剂的孤对电子与羰基的 π^* 结合形成产物中新键的过程。

氰根对醛酮的加成

现在我们已经了解了羰基上亲核加成的反应机理，让我们回到本章开始时的例子：羰基化合物和氰化钠生成氰醇 (cyanohydrin)。氰根含有 sp 杂化的 C 和 N 原子，并且它的 HOMO 轨道是碳上的一个 sp 轨道。该反应是一个典型的羰基上的亲核加成反应：CN⁻ HOMO 轨道（碳上的一个 sp 轨道）上的电子对流入 C=O 的 π^* 轨道；C=O π 轨道上的电子转移到氧原子上。这个反应通常是在酸性条件下进行的，酸的作用便是使烷氧基阴离子质子化，从而形成产物中的羟基。这个反应对酮和醛都适用，下面将展示普通醛的反应机理。如您所见，这个反应首先出现在 Chapter 5.

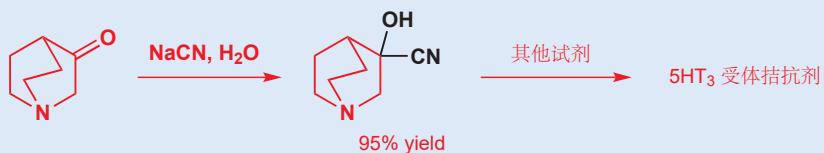


 Interactive mechanism for cyanohydrin formation



有机合成中的氰醇

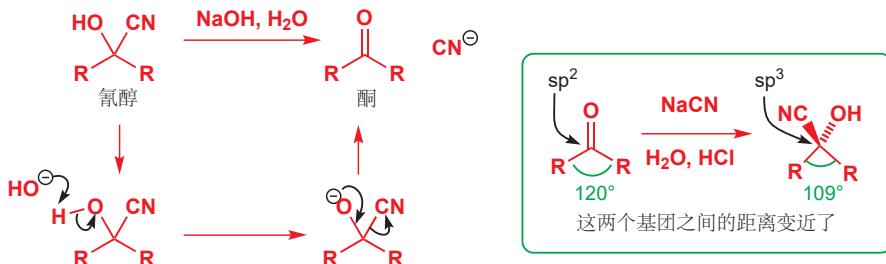
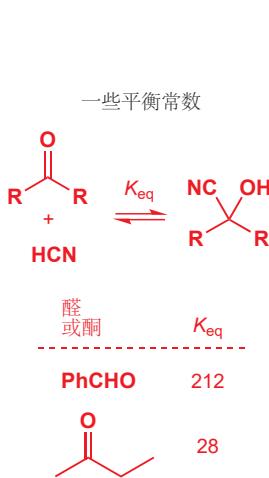
氰醇是重要的合成中间体。例如，通过环状氨基酮的亲核加成反应生成的氰醇，是一些药物在合成上的第一个中间态（如 $5HT_3$ 受体拮抗剂）。这些药物大多用来减轻化疗带给患者的恶心。



氰醇也是许多天然和工业产品的组成部分，如杀虫剂氯氰菊酯（商品名“Ripcord”和“Barricade”）。



氰醇的生成是可逆的：只要把氰醇溶解在水中就能水解出作为原料的醛或酮，水体系中的碱通常能将氰醇完全水解。这是因为氰根是一个很好的离去基团——我们将在 Chapter 10 中更详细地讨论这类反应。



氰醇的生成与水解反应中，反应物与产物之间存在一个平衡，只有当这个平衡有利于产物生成时，我们才能得到好的产率。总体来说，醛比酮更容易发生反应，即平衡常数更大，原因在于连接在羰基碳原子上的另两个取代基的大小。随着羰基碳原子从 sp^2 变化到 sp^3 ，其键角从 120°

左右变化到 109° 左右——也就是说，产物中两个取代基靠得更近。键角的降低对醛来说不是问题，因为取代基中有一个（非常小的）氢原子，但对酮来说，尤其是所连的两个烷基较大的酮，这种影响就十分显著了。由取代基的大小和排斥所产生的效应称为空间效应（steric effects），大取代基之间所产生的排斥力称为空间位阻（简称“空阻”，steric hindrance）。空间位阻（并不是“阻碍”）是烷基取代基上，占据充满轨道的电子之间排斥的结果。

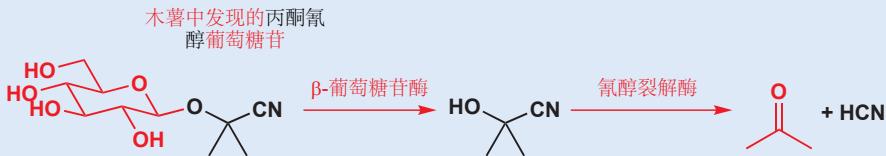
空间位阻

取代基的大小在很多有机反应中都起着重要影响——醛（有一个 H 与 C=O 相连）比酮更容易被加成的原因就是一个例子。空间位阻不仅影响反应速率，同时也可能使分子以一种完全不同的机理发生反应，正如您将在 Chapter 15 中会看到的一个发生取代反应的例子。您应当逐渐开始习惯考虑一个反应中是否有大取代基的存在，以及考虑它们所有的 C-H 和 C-C 键，是否对反应方向有所影响。

氰醇与木薯

氰醇形成的可逆不仅仅是理论上的。非洲部分地区以木薯作为主食，这种食物含有大量的亚麻仁苦苷（又称丙酮氰醇葡萄糖苷，葡萄糖苷是一种从葡萄糖中获得的缩醛）。我们将在本章后面讨论葡萄糖的结构，但现在，有一个事实是您需要知道的，它能够稳定分子中的氰醇结构。

这种葡萄糖苷本身没有毒性，但人体肠道中的酶会使其分解并释放 HCN。最终，每 100 克的木薯可以释放 50 毫克 HCN，一顿以未经处理的木薯为主食的饭足以杀死一个人。当地人通常将木薯碾碎并用水浸泡，在这个过程中木薯中的酶也会起到使亚麻仁苦苷分解的作用；于是在木薯煮熟并被食用之前，HCN 就会被冲洗掉。



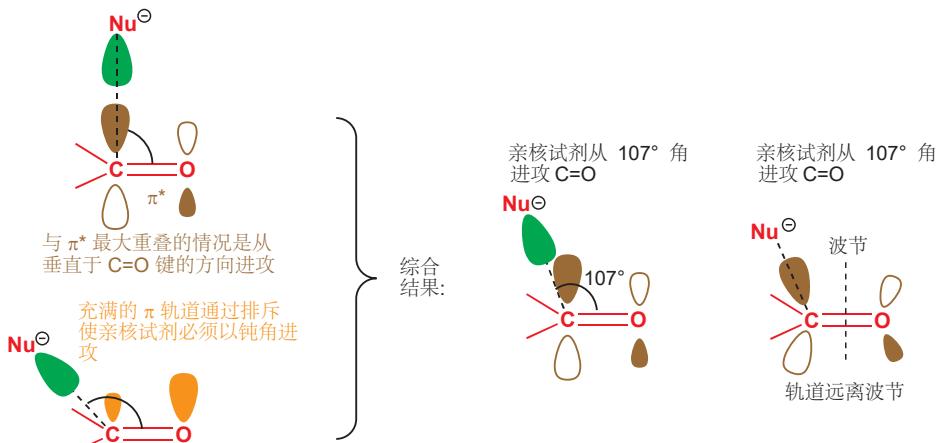
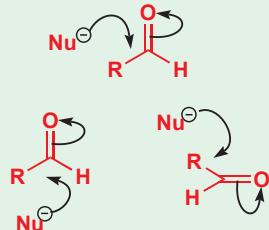
木薯现在可以安全食用，但仍然含有一些葡萄糖苷。在尼日利亚东部发现的一些疾病正是由于长期摄入 HCN 导致的。类似的葡萄糖苷也存在于苹果核、桃核、杏仁等水果的果核中。有些人喜欢吃这些食物，但一次食用过多是不明智的！

亲核试剂的进攻角度

上文已经介绍了的碳基上亲核进攻的步骤和顺序（HOMO 和 LUMO 的相互作用、新 σ 键的形成、 π 键的断裂），现在我们要更多地向您介绍亲核试剂进攻碳基的方向。亲核试剂不仅总是攻击碳基上的碳，而且它们总是从一个特定的角度靠近。一开始您可能会对这个角度感到惊讶，因为亲核试剂不是从垂直于碳基平面的方向进攻，而是从 C=O 键的 107° 处进攻——也就是新键形成的角度（译者注：同时也是原料中烯烃反键最密集的位置）。这种对进攻角度的要求被称为 Bürgi-Dunitz 轨道角，以通过美妙的晶体学方法揭示这一特点的两位科学家命名。您可以把进攻角度理解为可使得 HOMO 在与空轨道 π^* 达到最大重叠时，与充满轨道 π 达到最小排斥的均衡结果。不过，更好的理解是由于波节的存在（Chapter 4），碳原子上的 π^* 轨道无法与相邻轨道保持平行，因此原子轨道本身已经成了一定的角度。而亲核试剂只是沿着 HOMO 中的大轨道方向进攻而已。

→ 我们曾在 Chapter 4 的 p. 104 中指明过。

纵使我们现在精确地知道了亲核试剂进攻 C=O 的方向，但我们在使用弯曲箭头表述时却不需要十分严格。Bürgi–Dunitz 轨道角的规则只需要记在您的头脑中，而绘制机理的时候则可以随心所欲。



分子中任何由于空阻对 Bürgi–Dunitz 轨迹角产生的阻碍都会大大地降低加成的速率，这也是醛比酮在亲核加成反应中更加活泼的另一原因。Bürgi–Dunitz 轨道角的重要性在今后会更加突出，尤其是在 Chapter 33.

Bürgi 与 Dunitz 通过研究一个既包含亲核氮原子又包含亲电羰基的化合物的晶体结构时，得出了轨道角的结论。他们发现，当这二者靠近得足够近，但无法达到可以发生反应的地步时，氮原子总是处在或接近 107° 角。随后的理论计算给出了与之相同的最佳进攻角数值， 107° 。

"负氢"在醛和酮上的亲核进攻

负氢离子 (*hydride ion*)， H^- ，的亲核进攻，是一个几乎未知的反应。这种在氯化钠， NaH ，其盐中存在的物种，有非常高的电荷密度，只能以碱的形式反应。原因在于，它充满的 $1s$ 轨道，有与 $-\text{H}-\text{X}$ 键 (X 可以是任何原子) 的 σ 轨道中氢原子的贡献——理想的大小，并能与之相互作用；但相比于 $\text{C}=\text{O}$ 基的 LUMO (π^*) $2p$ 轨道中碳较分散的轨道的贡献，就太小了，因而不能与之相互作用。



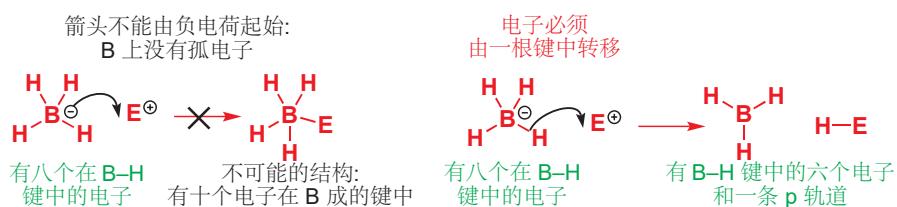
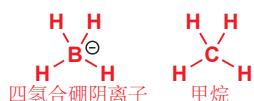
尽管如此，向 $\text{C}=\text{O}$ 基碳添加 H^- 仍会是一个非常有用的反应，因为其结果会是醇的形成。这个过程会包含氧化程度由醛酮到醇的下降 (Chapter 2, p. 32) 并因而是一个还原反应。它不能通过 NaH 完成，但却可以通过与其他含有亲核氢原子的化合物完成。



这些化合物中最重要的是硼氢化钠 (四氢合硼酸钠，*sodium borohydride*)， NaBH_4 。这是一个包含四面体型 BH_4^- 阴离子的水溶性盐，这种阴离子是甲烷的等电子体，但由于硼原子核比碳原子核

少一个质子，因而带一个负电荷。在 Chapter 4 中，我们考察了硼烷 BH_3 和甲基阳离子 CH_3^+ 这一对等电子体。此时我们则是在二者上同时加入一个氢负离子。

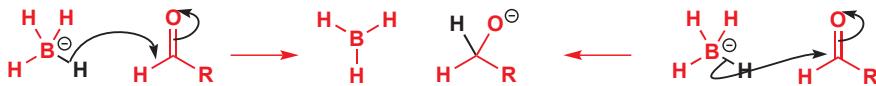
当心！四氢合硼离子中，硼上没有孤对电子 (p. 115)：您的箭头不能出发于硼上的负电荷，以形成新键。如果您这样做了，那么就会得到一个五价的 $\text{B}(\text{V})$ 化合物，外壳层中含有十个电子。这样的事是不可能的，因为第二周期元素仅含有四个可用的轨道 ($1 \times 2s$ 和 $3 \times 2p$, 最多填入八个电子)。相反，由于所有的电子（包括负电荷所表示的）都位于 $\text{B}-\text{H}$ σ 轨道中，我们必须将箭头从其中一根 $\text{B}-\text{H}$ 键出发，来表明 BH_4^- 在反应中做亲核试剂。通过这对电子的转移，我们使硼原子变为电中性——带有六个电子的三价硼。



正如我们用 Nu^- 表示任何（未确定）的亲核试剂一样，此处的 E^+ 意为任何（未确定）的亲电试剂。

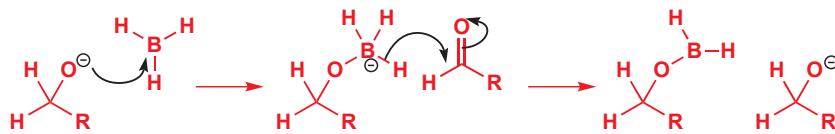
当我们用一个羰基化合物作为这个反应的亲电试剂时，会有什么变化？带着 $\text{B}-\text{H}$ 键中一对电子的氢原子，会被转移到 $\text{C}=\text{O}$ 基的碳原子上。虽然反应不涉及真正的氢负离子， H^- ，但带着一对电子的氢原子的转移可被视作“氢负转移 (hydride transfer)”。您会在本书中经常看到这样的描述。但要注意，不要将 BH_4^- 与氢负离子本身混淆。为了更加清晰地表达，是氢原子与 C 成新键，可以在绘制箭头时，令箭头穿过氢原子。

注：转移 (transfer) 与迁移 (migrate) 是同义词，往往混用。周环机理的迁移反应用移位/迁移 (shift) 指代，详见 Chapter 35。

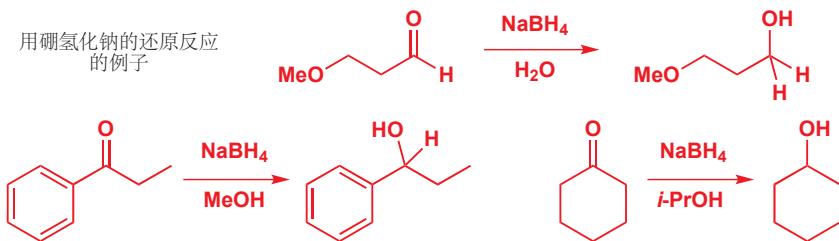


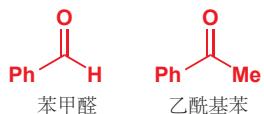
Interactive mechanism for borohydride reduction

后面的过程是您在 Chapter 5 中就学过的，但我们还有一些要说的。第一步形成的氧阴离子可以通过加成到其空 p 轨道以帮助稳定缺电子 BH_3 分子。现在我们再次得到了四价硼阴离子，继而可以将第二个氢原子（一并一对电子）转移到另一分子的醛上。

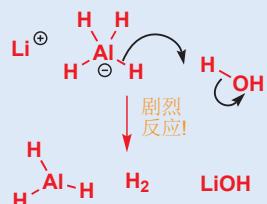


这个过程可以继续，因此，原则上四个氢原子都会被转移到醛分子中。在实践中，它则很少那么有效，但用水或醇溶液中的硼氢化钠，通常可将醛和酮以好的产率还原为对应的醇。水或醇溶液提供了由烷氧基形成醇所需的质子。



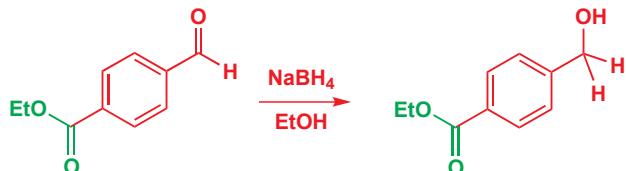


铝的电正性(金属性)比硼强，因而无论对于羰基还是水，都更愿意放弃氢原子(与和氢原子关联的负电荷)。氯化铝锂剧烈而危险地与水发生放热反应，并产生高度易燃的氢气。

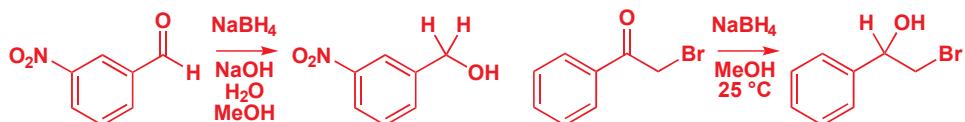


硼氢化钠是较弱的负氢供体中的一种。它可以在水中使用的事实在证明了这一点：更强的负氢供体，例如氯化铝锂(lithium aluminium hydride), LiAlH_4 , 会剧烈地与水反应。硼氢化钠与醛和酮都可以反应，但与酮反应则较慢：例如，异丙烷中，苯甲醛的还原比乙酰基苯的还原快400倍。这是由于空阻所致(见左侧)。

硼氢化钠并不会与活性较弱的羰基化合物，例如酯或酰胺反应：如果一个分子同时包含醛基和酯基，那么仅醛基会被还原。

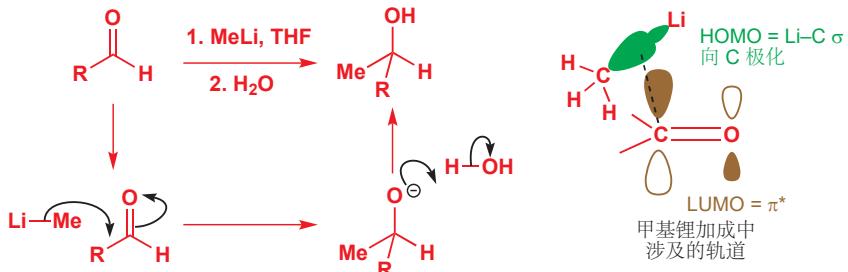


接下来的两个例子说明了醛和酮在其他活性官能团存在下的还原反应。第一个例子中，硝基不发生反应；第二个中，卤代烷不发生反应。



有机金属试剂对醛和酮的加成

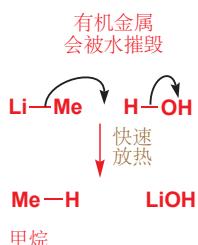
有机金属化合物(Organometallic compounds)含有碳-金属键。锂和镁都是非常正电性的金属，并且有机锂和有机镁试剂中的 $\text{Li}-\text{C}$ 或 $\text{Mg}-\text{C}$ 键也高度向碳极化。因而它们是很强的亲核试剂，可进攻羰基以给出醇，同时形成新的 $\text{C}-\text{C}$ 键。作为第一个例子，我们将选择最简单的有机锂，在市面上可以其 Et_2O 溶液出售的甲基锂与醛的反应。加成步骤的轨道图示显示了 $\text{C}-\text{Li}$ 键有多么极化，这意味着亲核试剂是其中的碳原子，它进攻亲电试剂的碳原子使我们得到一根新 $\text{C}-\text{C}$ 键。我们在 p. 113 中阐释了碳和其他负电性元素间键的极化。 $\text{C} 2.5$, $\text{Li} 1.0$, $\text{Mg} 1.2$, 两种金属都比碳的电负性小得多。 MeLi 的轨道已在 Chapter 4 中讨论。



反应的过程，与一般的对羰基的亲核加成一样，但我们需要着重强调反应图示中出现的一些差异。首先，反应条件为“1. MeLi , THF; 2. H_2O ”。这意味着，首先，在THF溶剂中，向醛中加入 MeLi 。反应发生： MeLi 加成到醛上，得到一个烷氧基阴离子。然后，才能加入水，使烷氧基阴离子质子化。“2. H_2O ”的意思是，仅当 MeLi 已经反应完，才能加入水：与氰离子的反应，一些硼氢化物加成的反应不同，水在反应的开始并不存在。事实上，在 MeLi (或其他有机金属试剂)对羰基的加成反应中，必须不能有水的存在，因为水会非常快速地通过将有机金属试剂质子化为烷烃(有)

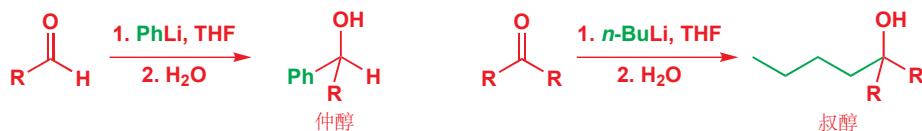
机锂、有机镁既是强亲核试剂，又是强碱) 来摧毁它们。反应结束后，水，或稀酸，或氯化铵的加入，被称为后处理 (work-up)。

由于有机锂太过活泼，经常需要在低温，通常是 -78°C (固态 CO_2 / 干冰的升华温度) 下，在非质子溶剂 (aprotic solvents) 例如 Et_2O 或 THF 中使用。水、醇等质子溶剂都含有酸性质子，而非质子溶剂，如醚则没有。有机锂也会与氧气反应，因此它们的处理需要在干燥、惰性气氛的氮气或氩气中进行。其他常用，并可购买的有机锂试剂还包括正丁基锂，它们也都可以与醛和酮反应。注意，对醛的加成给出仲醇；而对酮的加成给出叔醇。



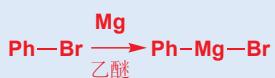
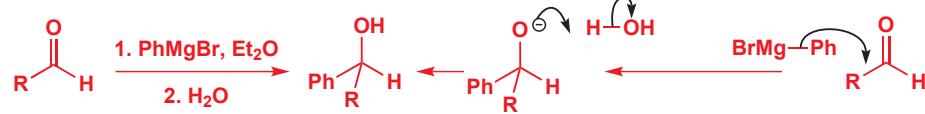
低温浴 (Low-temperature baths)

冷却反应混合物的工作，即低温浴通常分为两种：在 0°C 左右的冰水浴，和在有机溶剂，例如丙酮、乙醇中的固体 CO_2 / 干冰浴，在大约 -78°C 。向溶剂中缓慢地加入小块的固态 CO_2 ，直到剧烈的冒泡停下来。少有化学家会去测量浴槽温度，它可能在 -50 到 -80°C 间的任何值。出版物中给出的温度通常是 -78°C ，这是干冰浴的下限温度。更低的温度需要液氮实现。实践手册会给出详细说明。



被称为格氏试剂 (格林尼雅试剂，Grignard reagents) 的有机镁试剂 (RMgX)，也以相似的方式反应。一些简单的格氏试剂，例如氯化甲基镁， MeMgCl ，和溴化苯基镁， PhMgBr ，在市面上都是可购买的。下图展示了 PhMgBr 与醛的反应。这两类有机金属试剂——有机锂和格氏试剂——与羰基化合物的反应，都是构建 碳–碳 键最重要的反应之一，我们将在 Chapter 9 中更详细地考察它们。

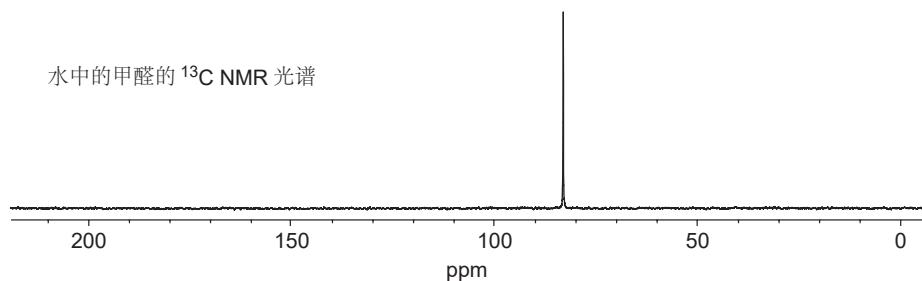
格氏试剂由 Victor Grignard (1871–1935) 在里昂大学发现，因为这个发现，它获得了 1912 年的诺贝尔奖。它们通过卤代烃与镁“旋转的”反应制取。



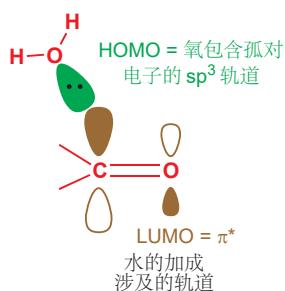
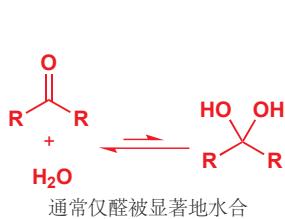
Interactive mechanism for Grignard addition

水对醛和酮的加成

与醛和酮反应的亲核试剂不必是高度极化，或带有负电荷的：中性亲核试剂也是很好的。我们如何知道？下面的将甲醛， $\text{H}_2\text{C}=\text{O}$ ，溶解在水中所获得的 ^{13}C NMR 光谱。您在 Chapter 3 中了解，羰基碳原子的 ^{13}C 信号通常在 150–200 ppm 的区域内。那么甲醛羰基的峰值在哪里呢？相反，我们在 83 ppm 处得到了一个信号——我们会认为它是与氧成单键的四面体型碳原子显现出的。



所发生的，正是水加成到羰基上，得到了一个被称为水合物 (hydrate) 或 1,1-二醇的化合物。

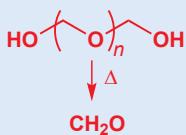


Interactive mechanism for hydrate formation

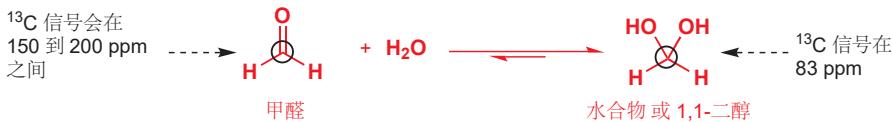
单体甲醛

甲醛会被水合的属性为它的化学提出了一个问题，即它像我们刚刚谈论过的有机金属一样，要求无水环境。幸运的是，在无水溶液中断裂聚合物“多聚甲醛 (paraformaldehyde)”(加热以使之分解) 可提供甲醛单体。

聚合的“多聚甲醛”

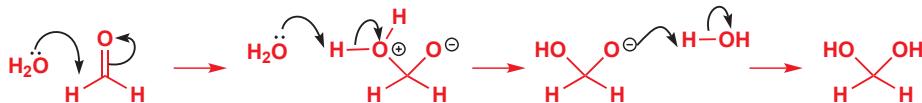


水合氯醛是阿加莎·克里斯蒂小说中臭名昭著的“knockout drops”，也是法外黑帮所用的“Mickey Finn”。(昏睡剂)



这个反应，与本章开始讨论的氰离子的加成反应一样，是一个平衡，并且对于醛和酮相当普遍。但就像氰醇一样，平衡的位置取决于羰基化合物的结构。通常，与之相同的空间因素 (p. 129) 意味着简单醛会在一定程度上水合，而简单酮则不会。然而，还有特殊的因素将平衡转向被水合的方向，即使是酮都是如此，尤其是当羰基化合物活泼而不稳定时。

甲醛是一个尤其活泼的醛，没有取代基阻碍进攻——它非常活泼，以至于相当容易聚合 (polymerization)。它非常乐意由 sp^2 转为 sp^3 杂化时，因为伴随进行的键角由 120° 到 109° (p. 129) 对两个氢原子的空阻增加的非常少。这就是为什么甲醛的水溶液中基本上不含 CH_2O ——它被彻底水合。水合反应的机理如下所示。注意观察，一个质子需要由一个氧原子转移到另一个氧原子上，这一过程被水分子促成。

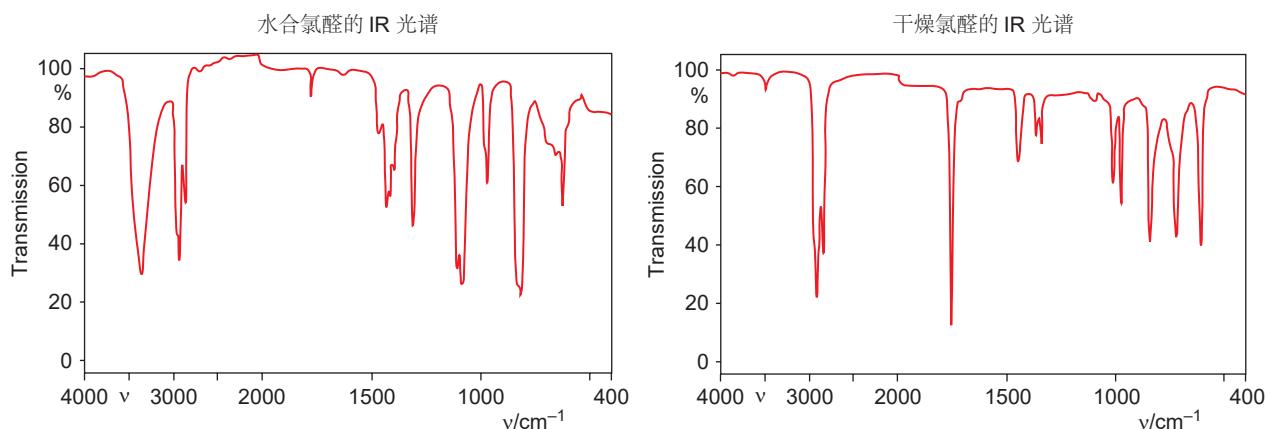


甲醛很容易与水反应，是因为它的取代基非常小：空间因素也非常小。电子效应同样可以使与亲核试剂的反应有利——在羰基旁边的碳上附着负电性原子，例如卤素，可与根据卤素取代基的数量和吸电子能力所导致的诱导效应强弱，相应地增加水合的程度。它们使羰基更加极化，并使羰基碳原子更加正电性，进而易于遭受水的进攻。三氯乙醛 (俗称氯醛，chloral, Cl_3CCHO) 在水中被彻底水合，产物“水合氯醛 (chloral hydrate)”可被分离为晶体，并用于麻醉。从下一页的两幅 IR 光谱中，您可以清晰地看出这一点。第一幅是仍在瓶中的水合氯醛的光谱——注意，在 1700 和 1800 cm^{-1} 之间 (我们认为 $C=O$ 会出现的位置) 没有强吸收，相反，在 3400 cm^{-1} 处的 O-H 宽峰可以说明问题。加热以除去水，第二幅是所得的干燥氯醛的 IR 光谱： $C=O$ 峰重新在 1770 cm^{-1} 出现，并且 O-H 峰消失了。

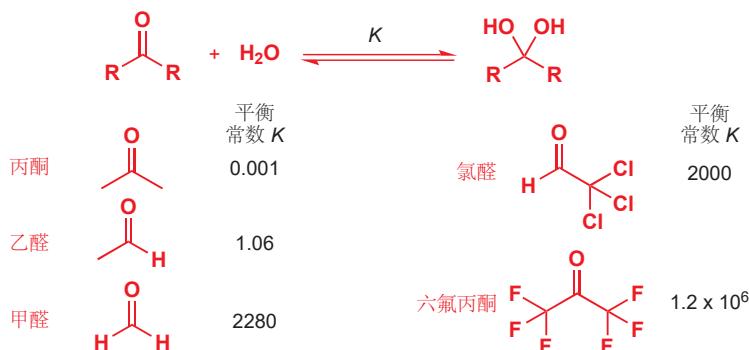
● 空间效应和电子效应

- 空间效应关心分子内基团的大小和形状。
- 电子效应由分子内原子间电负性的差异所对电子分布造成的影响引起。它们可以分为诱导效应 (*inductive effects*)，电负性差异所导致的 σ 键的极化；和共轭效应 (*conjugation*, 有时被称为中介效应 *mesomorphic effects*)，影响的是 π 键中电子的分布，我们将在下一章讨论。

空间效应和电子效应是主宰亲核试剂与亲电试剂反应性的两个主要因素。

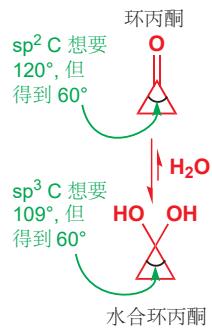


下面的图表显示了几种对羰基化合物的选择，所得的（在水中）的水合程度：六氟丙酮大概是最易水合的羰基化合物！平衡常数越大，平衡越偏向右侧。



Interactive structures of carbonyl compounds and hydrates

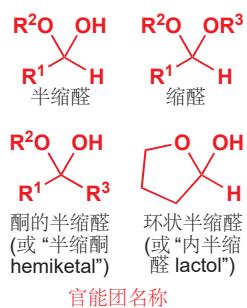
环丙酮——三元环酮——也同样会显著程度地水解，但这是不同的原因所致。您之前已经观察到，非环状酮由 sp^2 变为 sp^3 杂化时，键角也会由 120° 变为 109° ，因而空阻增加。而环丙酮（和其他小环酮），则更加喜欢小键角，因为它们的取代基依然被限定在一个环中。以这样的方式看：三元环的张力已经非常大了，其键角被迫处于 60° ；对于 sp^2 杂化的酮来说，这意味着相较于正常的 120° ，键被弯曲了 60° ；而若变为 sp^3 杂化，扭曲则只有 $49^\circ (= 109^\circ - 60^\circ)$ 。因此对于 $\text{C}=\text{O}$ 基的加成会释放一些小环中固有的张力——水合是有利的，并且环丙酮和环丁酮确实都是非常活泼的亲电试剂。



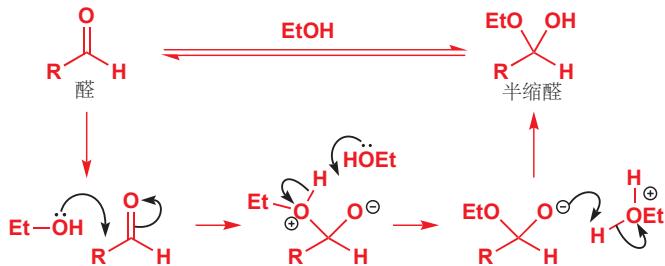
- 有利或无利于水合物形成的相同结构因素，在确定羰基对于其他亲核试剂，无论反应可逆与否的情况下都是重要的。越大的空阻和越多的烃基取代基，会令羰基化合物面对任何亲核试剂都是越不活泼的；吸电子基和小环则将使其更活泼。

醇与醛的反应得到半缩醛

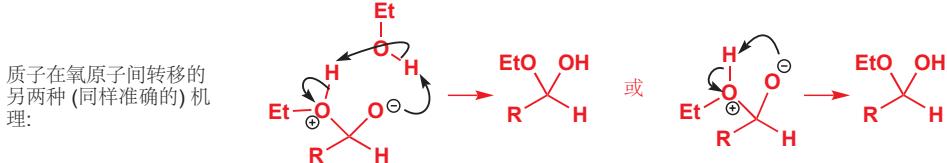
由于水可以加成到羰基化合物上（至少可以加成一点），醇同样可以就不会令人感到吃惊了。这个反应的产物被称为一个半缩醛（hemiacetal），由于它完成了缩醛（acetal）形成的一半，缩醛是您在



Interactive mechanism for hemiacetal formation



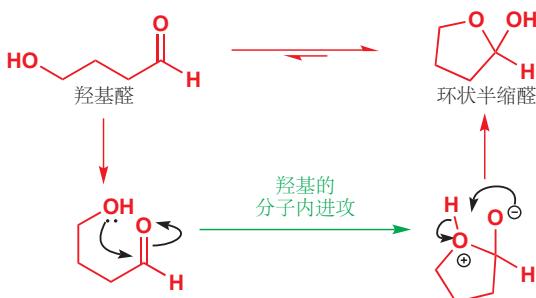
如上所示的机理中，也有一个质子，需要像 p. 134 的水合物形成机理中一样，由一个氧原子转移到另一个上。我们所展示的是一分子乙醇（或水）来完成这一工作，但其实我们无法准确地确定，质子在氧原子间转移时究竟走什么样的路经。也许两个氧上出现的不是同一个质子：左下方所示的便是另一种可能的机理，乙醇分子同时送出一个质子，并得到另一个。最简单的写法则如右下所示，质子直接由一个氧原子跳到另一个上；这样表示机理并没有什么可耻的：它既不比其他机理准确，也不比它们更不准确。



可以肯定的是，质子在氧原子间的转移是非常快并且可逆的，对于其原因来说，我们并不需要纠结细节——质子往往可以为机理的下一步的进行，前去任何需要它的位置。对于所有这些羰基化合物，真正重要的是加成的步骤，而不是质子的移动。

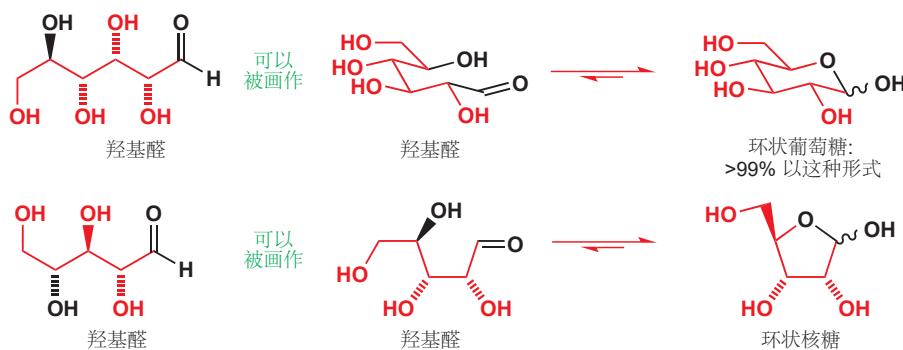
半缩醛的形成是可逆的，并且，半缩醛被与稳定水合物的相同的特定结构特征所稳定。然而，半缩醛还可以通过处于环中，而得到稳定型——当羰基进攻的羟基在同一分子中时，反应便是分子内的 (intramolecular) 加成，与我们之前在考察的分子间的 (intermolecular) 加成相对。

分子间反应在两个分子间发生。分子内反应在同一分子内部发生。我们将在 Chapters 11 和 12 中讨论为什么分子内反应有利，以及为什么环状半缩醛、环状缩醛更稳定。



虽然环状半缩醛（也被称作内半缩醛 lactol）产物更加稳定，它仍然与一些开链形态处在平衡中。

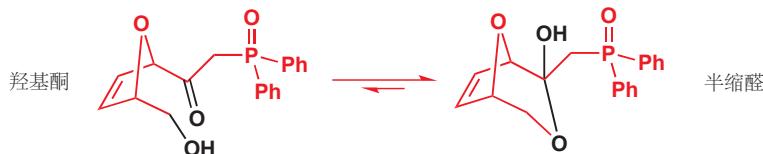
它的稳定性，和它形成时的容易性，取决于环的大小：五元和六元环不受环张力的束缚（它们的键可以自由地采取 109° 或 120° 角——对比 p. 135 中的三元环），五六元的内半缩醛是常见的。许多糖就是最重要的例子。例如葡萄糖（glucose），就是一个主要以六元环半缩醛的形式存在的羟基醛（>99% 的葡萄糖在溶液中成环存在），核糖（ribose）则以五元环半缩醛存在。



■ 我们绘制这些分子中的某些方式可能让您感到不熟悉，我们在 Chapter 2 中首次提过：我们需要展示立体化学 **stereochemistry**（键沿纸面向上，还是向下——用波浪线表示二者的混合），对于环状葡萄糖，还需要展示构象 **conformation**（分子真正采取的形状）。它们对于糖是非常重要的：我们将在 Chapter 14 中学习立体化学，Chapter 16 中学习构象。

酮也可形成半缩醛

羟基酮也可形成半缩醛，但如您所料，它们通常不如羟基醛容易。但下面的羟基酮必须以环状半缩醛形式存在，因为没有 C=O 伸缩出现在它的 IR 光谱中，原因是什么？这个羟基酮已经是环状的了，其中 OH 基已经在准备进攻酮的位置上了——它不能离开，因而环化是高度有利的。



酸和碱催化半缩醛和水合物的形成

在 Chapter 8 中，我们将会详细地考察酸和碱，但在此处，我们需要介绍给您它们在化学上扮演的一个重要角色：它们可以作为很多羰基加成反应的催化剂，包括半缩醛和水合物的形成反应。为了观察为什么，我们需要重回 p. 138 的半缩醛形成机理，以及 p. 134 的水合物形成机理。它们都包含质子转移步骤，我们可以这样表述：

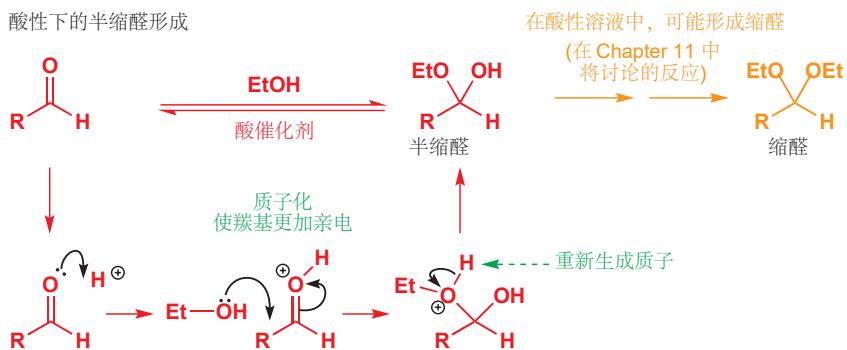


在第一个质子转移中，乙醇做碱，用于移去质子；而在第二个中，则作酸，来提供质子。您在 Chapter 5 观察过，水既可以做酸也可以做碱。强酸和强碱（例如 HCl 或 NaOH）可以加速半缩醛、水合物形成的原因，便是因为它们可以在羰基被加成前，分别先完成这两种质子转移步骤。

在酸中（比如说稀 HCl），机理在细节上有一些区别。第一步是羰基孤对电子的质子化，随之带上的正电荷使之更加亲电，因此加成反应变快。注意，开始时加上的质子在反应结束后还会失去——

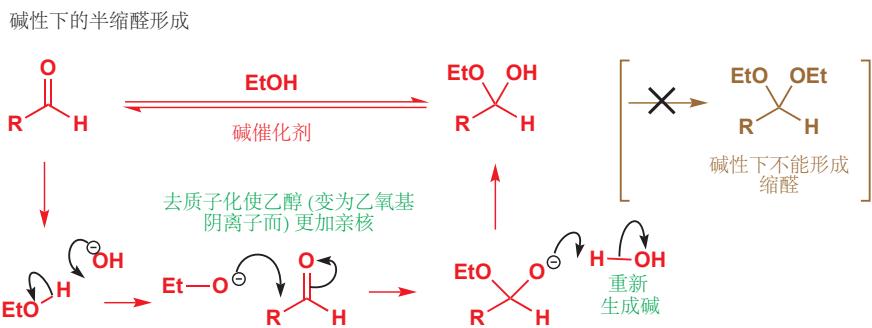
酸真的是催化剂。

■ 在酸性下，半缩醛还可能继续反应变为缩醛，但是这是 Chapter 11 中要处理的问题，您目前还不需要担心。



在碱性溶液中的机理又有些许不同。第一步是乙醇被氢氧根的去质子化，这个过程通过使乙醇更加亲核，而加速加成反应。再一次，碱(氢氧根)会在最后一步中重新生成，整个过程是碱催化的反应。

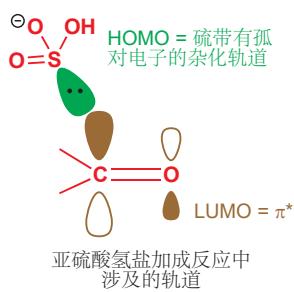
■ 如您会在 Chapter 11 中观察到，碱性下的反应往往在停止于半缩醛——缩醛绝不能在碱中形成。



最后一步也可以等价地表述为乙醇被烷氧基阴离子去质子——烷氧基阴离子也可以很好地作为反应的催化剂(做碱)。事实上，您会经常遇到，在机理中以“B⁻”表示碱，这意味着碱是什么并不重要。

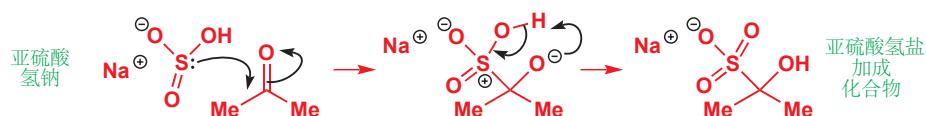
● 对羰基的亲核加成反应：

- 酸催化剂通过使羰基更亲电而工作；
- 碱催化剂通过亲核试剂更亲核而工作；
- 两种催化剂都在反应结束时重新生成。



亚硫酸氢盐加成化合物

本章的最后一一种亲核试剂，亚硫酸氢钠 sodium bisulfite (NaHSO_3) 对醛和一些酮的加成会给出通常被称为**亚硫酸氢盐加成化合物 (bisulfite addition compound)** 的产物。反应通过硫的孤对电子对羰基的亲核进攻发生，与氰离子的相似。这会使硫原子带正电，但通过简单的质子转移则可得到产物。

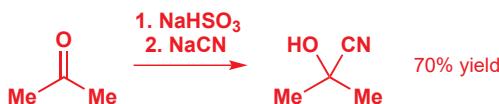


产物是实用的，有两点原因。第一，它们通常是晶体，因此可以通过重结晶来纯化液态的醛。

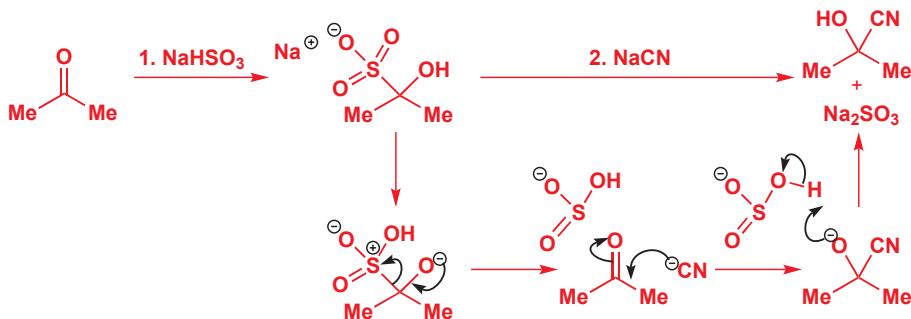
这种价值，建立在这个反应是可逆的上，如您在本章中遇到的许多反应一样。亚硫酸氢盐化合物可以通过将醛或酮与饱和亚硫酸氢钠水溶液在冰浴中混合，震荡，并重结晶而制得。亚硫酸氢盐加成化合物经过纯化后，可以通过在稀酸或碱的水溶液中水解，重新得到醛。



反应的可逆性，使亚硫酸氢盐化合物成为由醛或酮合成其他加合物时，有用的中间体。例如，制取氰醇的一种实践方法就涉及亚硫酸氢盐化合物。著名的实践书“Vogel”建议，先用丙酮与亚硫酸氢钠反应，然后再与氰化钠反应，可以以好的产率(70%)得到氰醇。



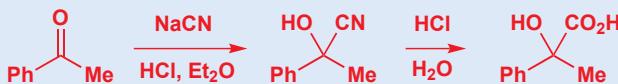
过程中发生了什么？首先形成亚硫酸氢盐化合物，但仅作为到氰醇途径中的中间体。当添加了氰根后，亚硫酸氢盐化合物的形成逆向进行，所得的亚硫酸氢根还可提供反应结束时回到羟基所需的一个质子。相比于用从酸中得到质子，这种方法不会释放危险的 HCN (氰离子和酸同时存在时往往都是危险的)。



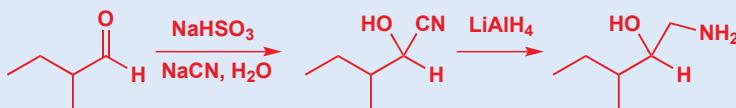
其他由氰醇制取的化合物

氰醇可以提供简单的反应，转化为羟基酸或氨基醇。下面是这两个过程的例子，但对于反应机理，您需要等到 Chapter 10 再学习。注意，第一个氰醇通过最简单的方法—— NaCN 和酸制得——而第二个则通过我们刚刚讨论的亚硫酸氢盐路线得到。

通过氰醇中 CN 的水解得到羟基酸



通过氰醇中 CN 的还原得到氨基醇

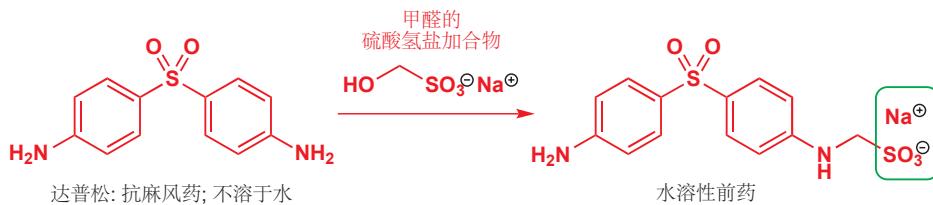


■ NaHSO_3 ，亚硫酸氢钠的结构，相当有趣。它是一种硫(IV)化合物的氧阴离子，在其硫原子的 HOMO 上具有-对孤对电子，但形式电荷却在更加负电性的氧上。作为第三周期元素(元素周期表的第三行)，硫可具有多于八个电子——S 或 P，不像 B 或 O 一样，它们可以成四、五，或六根键。第三周期元素除了 s 和 p 轨道，还有 d 轨道，可容纳更多电子。

亚硫酸氢盐化合物有用的第二个原因在于，它们可溶于水。只有分子量低的醛和酮，例如丙酮是水溶的；超过四个左右碳原子的都是不溶的。这对于大多数化学家来说不成问题，因为我们通常在

有机溶剂中，而不是水中完成反应。但这却会困扰药物化学家，因为它们制取的化合物需要与生物体系共存。而在这个情形中，亚硫酸氢盐加合物的水溶性就委实至关重要了。

达普松/氨苯砜 (Dapsone) 是一种抗麻风药，特别是当与另外两种药物 (注：利福平和氯苯吩嗪) 在“cocktail”中联合使用时，非常有效，使用时无需任何特殊设备，可以直接以水溶液形式饮用。但有一个问题！达普松在水中不溶。解决方法是制取它的亚硫酸氢盐化合物。您可能会问，达普松没有醛基和酮基——只有两个氨基和一个砜基——该如何实现这一点呢。所用的诡计，是先制取甲醛的亚硫酸氢盐化合物，再用达普松中的氨基取代其中的 OH 基。



现在这个化合物便可溶于水了，并且可在患者体内释放达普松。这类化学的细节将在 Chapter 11 中展开，您会看到亚胺做中间体。在此阶段，我们只想让您明白，即使是在本章中这些相对简单的化学，在合成、商业，和医药上都是有用的。

延伸阅读

S. Warren, *Chemistry of the Carbonyl Group*, Wiley, Chichester, 1974 中的 Section 1, “Nucleophilic addition to the carbonyl group”, 和 P. Sykes, *A Guidebook to Mechanism in Organic Chemistry*, 6th edn, Longman, Harlow, 1986, pp. 203–219. 想了解更多理论性内容，建议查阅 J. Keeler and P. Wothers, *Why Chemical Reactions Happen*, OUP, Oxford, 2003, especially pp. 102–106.

关于木薯–HCN 问题更深入、更先进、更细致的讨论: D. Siritunga, D. Arias-Garzon, W. White, and R. T. Sayre, *Plant Biotechnology Journal*, 2004, 2, 37. 用亚硫酸钠形成氰醇的细节: B. S. Furniss, A. J. Hannaford, P. W. G. Smith, and A. T. Tatchell, *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5th edn, Longman, Harlow, 1989, pp. 729–730.

检查您的理解



为确保您真正掌握了这一章的内容，请尝试解决本书 Online Resource Centre (在线资源中心) 中的习题:
<http://www.oxfordtextbooks.co.uk/orc/clayden2e/>

离域与共轭

联系

► 基础

- 轨道和成键 ch4
- 用弯曲箭头表达机理 ch5
- 用光谱法测定 ch3

目标

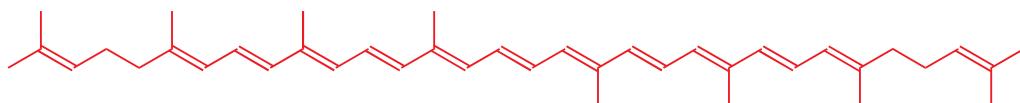
- 多个键的轨道之间的相互作用
- 电子在多于两个原子上共享可提供稳定化作用
- 色彩来自哪里
- 分子的形状和结构决定反应性
- 用弯曲箭头表达结构的一个方面
- 芳香化合物的结构

► 展望

- 酸性和碱性 ch8
- 共轭如何影响反应性 ch10, ch11, & ch15
- 共轭加成和共轭取代 ch22
- 芳香化合物的化学 ch21 & ch22
- 烯醇和烯醇盐 ch20, ch24–ch27
- 杂环的化学 ch29 & ch30
- 双烯和多烯的化学 ch34 & ch35
- 生命的化学 ch42

引入

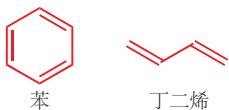
放眼四周，您会发现竟有这么多种不同的颜色——从外面的绿色和棕色，到您穿的衣服上明亮的蓝色与红色。所有这些颜色都来源于光与不同物质中色素的相互作用——一些频率的光会被吸收，其他则会被散射。这些光进入您的眼睛中后，化学反应会检测到这些不同的频率并将其转换成不同的神经电冲动以发送至大脑。所有这些色素都具有一个共同的特点——具有多个双键。例如，番茄红色颜色的来源，番茄红素 (lycopene) 是一种长链多烯。



番茄红素, 番茄、玫瑰果和其他浆果中的红色色素

番茄红素仅包含碳和氢；很多色素还包含其他元素。但它们几乎都含有双键——而且有很多双键。本章的内容关于这些具有多个双键的分子的性质，其中包括颜色。这些性质依赖于双键彼此连接起来的方式，也就是共轭 (conjugate)，以及共轭所导致的，它们内部电子的离域 (delocalization)。

在前几章中，我们讨论了由 σ 键构建起来的碳骨架。而在本章中，我们将看到，在某些情形中，我们也可以具有分散在多个原子间的大 π 骨架，它们还主宰着这些化合物的性质。与此同时，我们还将了解这种 π 骨架给特定的环状多不饱和化合物，包括苯环，提供出乎意料的稳定性，以及给其



他特定的化合物，如丁二烯提供反应性的方式。我们还将了解这种 π 骨架产生颜色的方式。为了更好地理解这些分子，我们需要从所有不饱和化合物中最简单的，乙烯，开始。

乙烯 ($\text{CH}_2=\text{CH}_2$) 的结构

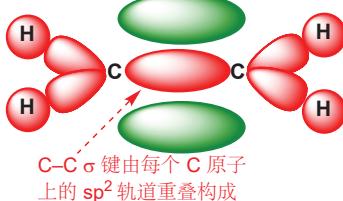
乙烯的结构为我们熟知，由电子衍射确定，它的结构是平面型的（所有原子都在同一平面内），键长和键角如左侧所示。碳原子大约是三角型的， $\text{C}=\text{C}$ 键的距离比典型的 $\text{C}-\text{C}$ 单键短。您会回忆起 Chapter 4，乙烯的电子结构可以考虑为两个 sp^2 杂化的 C 原子，一根处于它们之间的 σ 键，和四根将它们各自与两个 H 原子相连的 σ 键。 π 键由每个碳原子上的 p 轨道重叠形成。



Interactive bonding orbitals in ethene

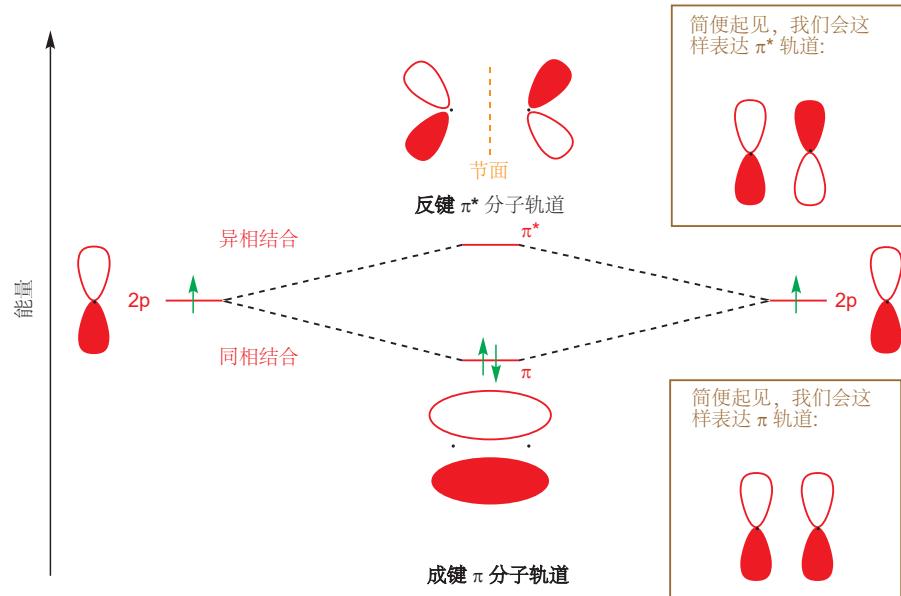
C–C π 键由每个碳原子上的 p 轨道重叠构成

C–C σ 键由每个 C 原子上的 sp^2 轨道重叠构成



由于 π 体系的存在，乙烯在化学上也比乙烷更加有趣。如您在 Chapter 5 中所见，烯烃 π 键中的电子可以贡献给亲电试剂，因而烯烃可以做亲核试剂。但请记住，当我们组合两个原子轨道的时候，我们也会得到两个分子轨道，它们是由 p 轨道同相和异相结合形成的。同相结合对应成键轨道 (π)，异相结合则对应反键轨道 (π^*)。我们在 Chapter 4 中介绍它们时，也给出了如下的，这些轨道的形状，不过，在本章中我们还会使用棕色框中的另一种表达形式——用构成它们的 p 轨道表达。

► 我们在 Chapter 4 中描述了乙烯的结构 (p. 101)。

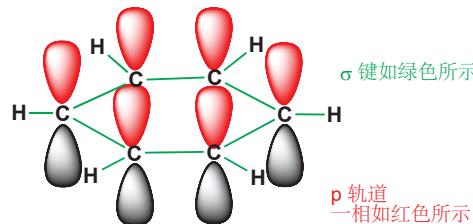
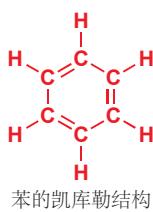


有多于一根 C=C 双键的分子

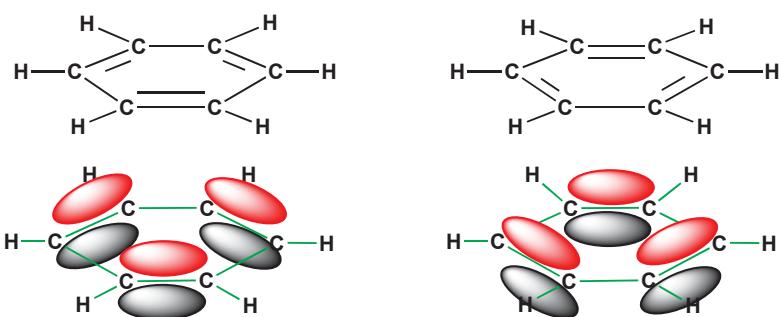
苯具有三根有强相互作用的双键

本章的剩余部分将考虑具有多于一根 C=C 双键的分子，以及当 π 轨道相互作用时发生的变化。首先，让我们稍微跳跃一点，来看看苯的结构。苯自 1825 年来就是备受争议的话题。人们很快就得出它的分子式是 C_6H_6 ，但这些原子是如何排列的呢？在凯库勒 (Kekulé) 于 1865 年提出正确结构之前，人们提出过一些奇怪的结构。

如下所示的是凯库勒结构的分子轨道。如简单烯烃中一样，每个碳原子都是 sp^2 杂化的，并剩下一个自由的 p 轨道。



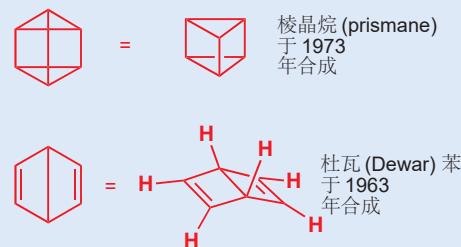
苯环的 σ 骨架和烯烃中的一样，简便起见，我们仅以绿色线表示 σ 键。但在 p 轨道上出现了麻烦——我们该组合哪些对 p 轨道来形成 π 键呢？看起来有两种可能性。



对苯环本身来说，这两种组合是完全相同的，但假如我们拥有的是 1,2- 或 1,3-双取代的苯，那么两种形式将是不同的。人们合成了右边文本框中所示的两种化合物，并发现它们完全相同。这给凯库勒提出了问题——它的结构看起来并不适用于全部问题。他所提出的解决方案是——我们现在知道，这是错误的——苯处在两种形式的快平衡，或“共振 (resonates)”中，并会给二者之间的平均结构。

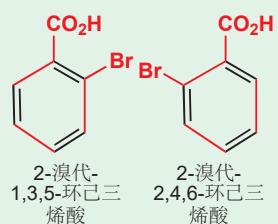
分子轨道可以解决这个问题，所有的六个 p 轨道可以重叠以形成 (六条) 新分子轨道，这些轨道中的电子会在分子平面的上方和下方形成环形电子密度。苯不会在两种凯库勒结构之间共振——分子轨道中的电子等同地分布在所有碳原子上。然而，人们有时仍会使用术语“共振”来描述分子轨道的混合造成的平均化作用 (但并不会出现在本书中)。我们会将苯中的 π 电子描述为离域(化的) (delocalized)，也就是说，并不定域 (localized) 在两个特定的碳原子之间特殊的双键中，而是分散在环上的全部六个原子之上。

早期关于苯的两种假设是错的，但尽管如此它们却是苯的稳定异构体 (它们都是 C_6H_6)，并且都被合成出来了。关于凯库勒结构的更多内容请见 p. 24。



■ 举个例子，如果双键是定域的，那么下面的两个化合物在化学上应当是不同的。(将双键画得比单键短以强调区别。)

现实中
它们是相同的化合物

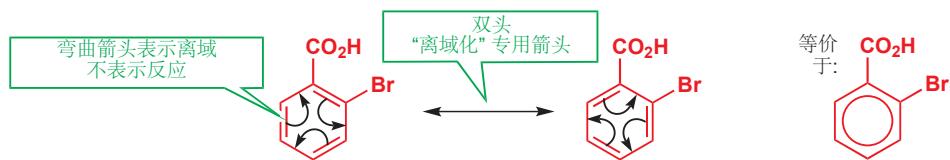




离域体系的环状表达

用左侧所示的方式，将 π 体系表达为一个环，无需将双键放入其中：您可能感受到，这是一种更准确的表达，但它会在我们书写机理时产生麻烦。如您在 Chapter 5 中所了解，我们会用弯曲箭头表达两个电子的流动，可是这里的一个环代表了六个电子。因此为了方便，我们还是需要将苯表示成双键好像定域的样子。然而，当您这样做的时候，您必须在脑海中记住，这些电子是离域的，用哪种摆放双键的方式也都随心所欲。

如果我们想用这些“定域”的结构表达离域化的时候，我们也可以使用弯曲箭头。如下是对应于 2-溴代苯甲酸的两种“定域”结构，但双键并不是定域的，这两个结构之间的关系，即两组键交织在一起的方式可以用弯曲箭头表达。

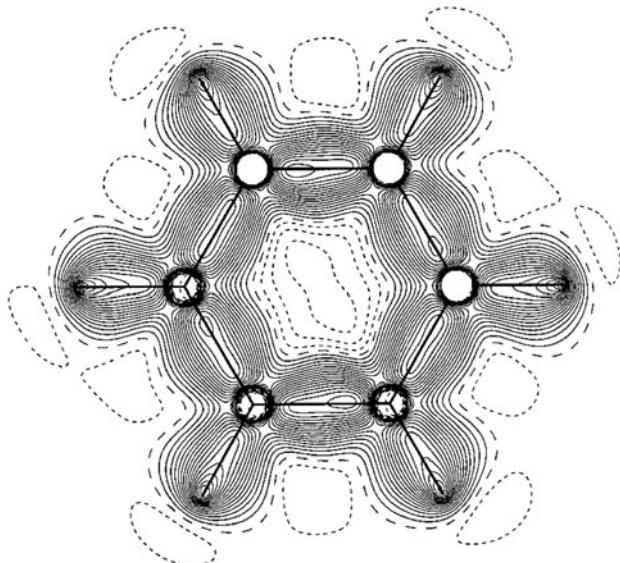


■ 离域化箭头被用于连接同一结构的不同表达方式。请勿将其与平衡箭头混淆，平衡箭头表示两个结构存在相互转化。在平衡中，至少有一根 σ 键改变位置。



弯曲箭头与我们在 Chapter 5 中介绍的相似，但它具有关键性的区别：这里并没有反应发生。在真正的反应中，电子确实会移动。但在此处，电子并不会移动：唯一“移动”了的是结构中的双键。弯曲箭头仅表示同一分子的两种可替代表达方式之间的联系。您千万不能将它们想象为“电子绕环移动”。为了强调这种区别，我们会选用新的一类箭头连接它们——由单线和在两端的箭头组成的离域化箭头 (delocalization arrow)。离域化箭头会提醒我们，简单的定键结构并不能告诉我们真相的全部，真实结构是它们的杂糅。

π 电子并不定域在交替的双键中，而是离域在整个环体系内的这一事实，由热力学计算提出并且已由实验观察证实。电子衍射研究显示，苯为平面正六边形结构，所有碳-碳键长都完全相同 (139.5 pm)。此键长介于碳-碳单键 (154.1 pm) 和完整的碳-碳双键 (133.7 pm) 之间。质子 NMR 也有关于环状电子的一项强有力的证据，我们将在 Chapter 13 中讨论。



苯分子的电子衍射图像

如何描述离域化现象？

用什么词语来描述离域化是一个非常棘手的问题。您可以在书上找到诸如共振、中介异构 (*mesomerism*)、共轭、离域这几个词语。您已经注意到了，我们始终避免使用共振，因为这个词会让人产生所谓真实结构在几个定域结构间以某种方式震荡的误解。我们将会使用共轭和离域这两个词：共轭关注于双键连接成单一的一个 π 体系的方式，而离域关注它们中的电子。如您所见，相邻的双键是共轭的，它们之间的电子是离域(化)的。

不成环的多根双键

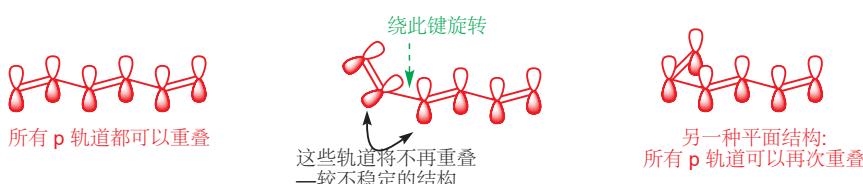
没有环的时候，电子还会发生离域化吗？为了考虑这一点，我们将着眼于己三烯——包含三根双键和六个电子，和苯一样，但却没有环。己三烯存在两种异构体，由于中心双键的顺式和反式几何结构，它们具有不同的化学性质和物理性质。顺、反己三烯的结构都已被电子衍射测定，我们得到了如下两条重要的特征：

- 二者的结构都基本是平面。
- 和苯不同，单双键键长不同，但在二者中，中心双键都比两端的双键稍长，单键比“常规”单键稍短。

这是反己三烯最稳定的结构，苯与之对比如右。



键长偏离经典数值和倾向于平面结构的原因，同样来源于六个 p 轨道结合产生的分子轨道。和苯中一样，这些轨道可以结合给出在整个分子上延伸的一个分子轨道。不过只有分子处于平面时，p 轨道才可以重叠并结合。

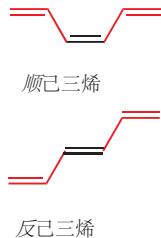


如果分子绕着其中一根单键旋转，那么有些重叠便会失去，这使得在这一结构中，单键的旋转比普通烯烃中的难。不过其他平面型排列也是稳定的，反己三烯可以采取如页边所示的任何一种平面构象。

共轭

在苯和己三烯中，每个碳原子均为 sp^2 杂化，并留出一个可用的 p 轨道与邻居相重叠。交替的单双键产生了不间断的 p 轨道的链。当两根双键仅由一根单键隔开时，这两根双键就是所谓共轭 (*conjugated*)。共轭双键与孤立双键具有不同的性质，既有物理性质（如您已经见到，它们通常会更长），也有化学性质（见 Chapters 22）。

您已经见过不少共轭体系了：如本章开头的番茄红素和 Chapter 3 中的 β -胡萝卜素。 β -胡萝卜素

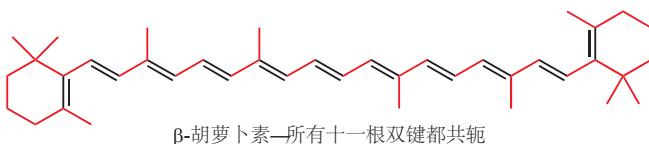


反己三烯

顺己三烯

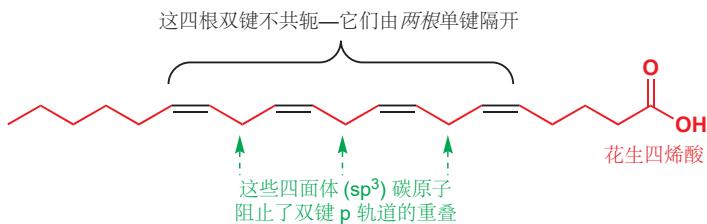
反己三烯

中 11 条双键中的每一条都由一根单键彼此分开。我们便有了一条所有 p 轨道可以一起重叠形成分子轨道的长链。

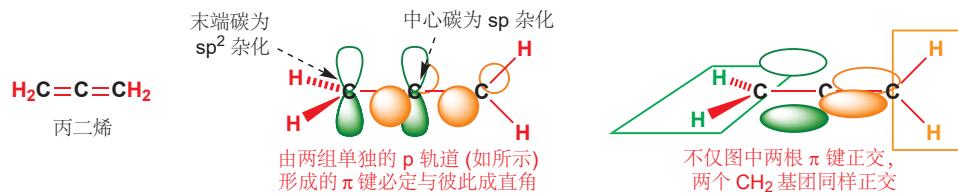


■ 这样的共轭羰基化合物的化学与其各组分的化学显著地不同。比如，丙烯醛中的烯烃并不是亲核的，而是亲电的。我们将在 Chapter 22 中阐释。

想要拥有一个共轭体系并无需有两根 C=C 双键——丙烯醛（败脂醛，acrolein）中的 C=C 和 C=O 双键也是共轭的。真正重要之处在于双键由一根且仅一根单键隔开。如下是一个反例：花生四烯酸（arachidonic acid）是著名的“多不饱和”脂肪酸之一。它结构中的四根双键没有一根是共轭的，因为任两根双键之间都存在一个 sp^3 碳。这意味着此处没有可用的 p 轨道与双键中的轨道重叠。饱和碳原子使双键彼此“绝缘”，并阻止了共轭的发生。



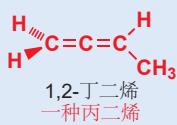
如果一个原子直接参与两根双键的形成，也就是说这两根双键未被一根单键所分开，那么共轭也是不可行的。有这样排列方式的最简单的化合物是丙二烯（allene）。丙二烯中 p 轨道的排列如下所示，由于两根 π 键彼此正交，它们无法发生离域化。



Interactive bonding orbitals in allene

丁二烯的异构体

丁二烯通常指代 1,3-丁二烯。但 1,2-丁二烯同样存在，它是另一个丙二烯的例子。



● 共轭的要求

- 共轭要求双键被一根单键隔开。
- 由两根单键隔开的双键，或者未被隔开的双键不共轭。

两根 π 键的共轭

为了理解共轭对分子的影响，我们需要着眼于它们的分子轨道。我们只会关注 π 轨道中的电子——您可以认为，所有的 C–C 和 C–H σ 键与我们在 Chapter 4 中遇到的其他分子中的基本相同。我们将从可以具有两根共轭 π 键的最简单的化合物，丁二烯开始。如您所料，丁二烯倾向于保持平面形状，使其 p 轨道之间的重叠最大化。但重叠究竟是如何发生的，键又是如何产生的呢？

丁二烯的分子轨道

丁二烯具有两根 π 键，它们都由两条 p 轨道组成：总计四个原子轨道。因此我们认为共有四个分子轨道，包含四个电子。和上文的己三烯一样，这些轨道会伸展到整个分子上，不过，我们可以简单地用(假设的共轭前的)两个烯烃的轨道肩并肩地相互作用而得到这些分子轨道的样子。我们拥有

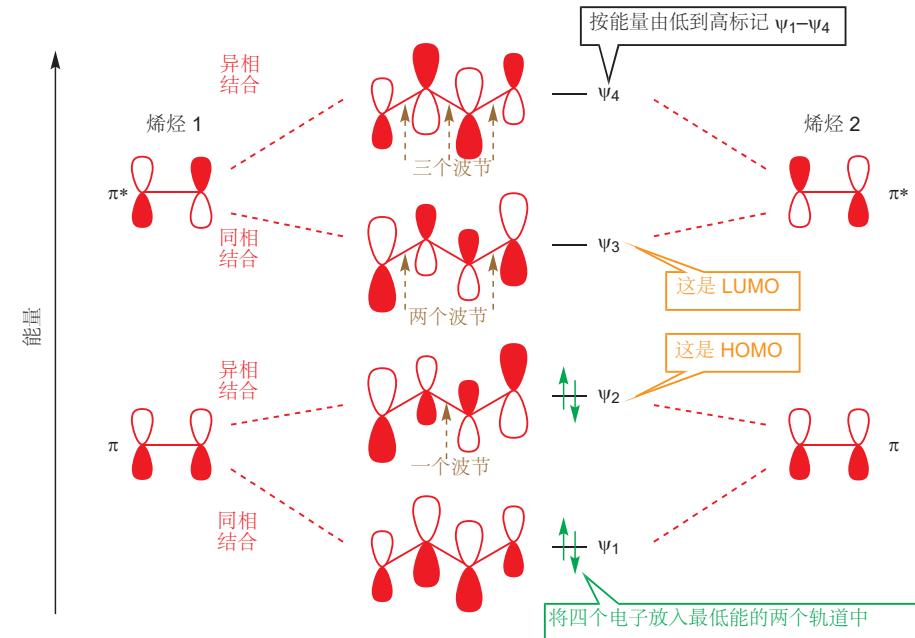
两条 π 轨道和两条 π^* 轨道，我们可以使它们同相或异相相互作用。如下是由两条 π 轨道得到的前两个分子轨道：



由两条 π^* 轨道可得到接下来的两个：



我们可以像这样表达全部的四个分子轨道，并按它们能量的高低排序在分子轨道能级图中。由于有四个轨道，我们无法只用“*”表达反键轨道，因此我们照惯例将它们标号为 ψ_1 – ψ_4 (ψ 为希腊字母 psi)。



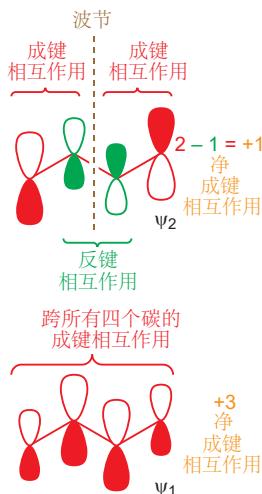
在我继续之前，关于我们表达这四个分子轨道的方式，还有一些值得注意的地方。首先，波节的数目（两个相邻轨道之间波相改变）从 ψ_1 中的零到 ψ_4 中增加到了三。其次，请注意组成 π 体系的 p 轨道并非都以同样的大小显示——它们的系数 (coefficients) 会根据它们所参与形成的分子轨道不同而变化。这是轨道加合时的数学结果，您还不需要考虑这样的细节，只要知道 ψ_1 和 ψ_4 在中间有最大的系数， ψ_2 和 ψ_3 在两端有最大的系数即可。

现在来考虑电子：每个轨道能持有两个电子，因此 π 体系中的四个电子会进入 ψ_1 和 ψ_2 两个轨道。

Interactive bonding orbitals in butadiene

► Chapter 4 介绍了越高能的轨道具有越多的波节数的思想，您应该对此熟悉——见 p. 88。

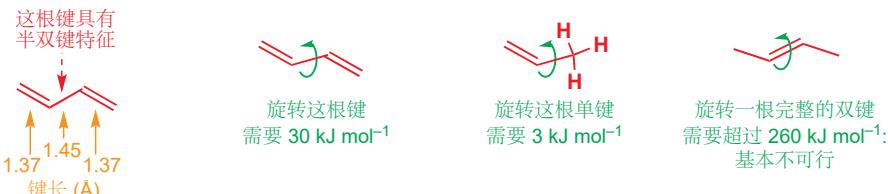
术语“系数”描述每个原子轨道对分子轨道的贡献。它是由每个原子上的波瓣大小表达的。



■ 在前文简短考察己三烯的过程中，我们见过同样的效应：形成平面形的倾向性和绕着这根稍短的单键旋转的受阻。

细致地观察充满轨道，您会发现，在 ψ_1 ，最低能的成键轨道中，电子处在一条连续的轨道上，并分散在全部四个碳原子间（在平面的上方和下方），该分子轨道在所有四个 C 原子之间都有成键相互作用——净成键相互作用为三。而 ψ_2 虽然在 1 号和 2 号、3 号和 4 号碳原子间具有成键相互作用，但在 2 号和 3 号碳之间具有一个反键相互作用，换句话说，净成键相互作用 $2 - 1 = +1$ 。对于未占据的轨道， ψ_3 有 -1 的净反键相互作用， ψ_4 有 -3 的净反键相互作用。

观察所有占据的 π 轨道，1 号和 2 号碳、3 号和 4 号碳之间均为成键相互作用，有电子占据，但 2 号和 3 号碳在 ψ_2 中为反键相互作用，这部分地抵消了 ψ_1 中的成键相互作用。由于 ψ_2 中反键的一对轨道的系数小于 ψ_1 中成键的一对轨道，因此仅仅是“部分”抵消。这就解释了为什么丁二烯中所有键并不等长，也解释了中间的键更像一根单键，但却有一点双键成分的原因。它的双键成分体现在它对于平面形的倾向性上，体现在绕着它旋转要比绕着典型单键旋转花费更多的能量上，也体现在它比典型 C-C 单键（1.54 Å 左右）稍短的键长上（1.45 Å）。

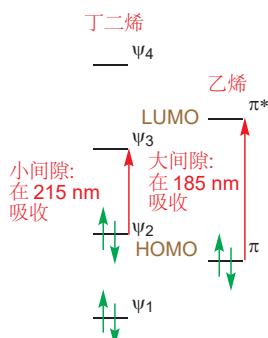


分子轨道图同样能帮助我们解释丁二烯反应性的一些方面。注意，我们已经为您标记了 HOMO (ψ_2) 和 LUMO (ψ_3)。在两侧您还可以看到等价的孤立烯烃，即乙烯的 HOMO (π 轨道) 和 LUMO (π^* 轨道)。有一些特征需要注意：

- 丁二烯两个成键轨道的总能量低于烯烃的两个分子轨道。这意味着共轭丁二烯在热力学上比两个孤立双键稳定。
- 丁二烯的 HOMO 能量高于乙烯的 HOMO 能量。这与丁二烯面对亲电试剂比乙烯更加活泼的事实相符。
- 丁二烯的 LUMO 能量低于乙烯的 LUMO 能量。这与丁二烯面对亲核试剂比乙烯更活泼的事实相符。（注：p.684 甲氧基阴离子可对丁二炔亲核加成）

因此，共轭会使得丁二烯更加稳定，但同样会使它更加活泼，既在亲电性上更活泼，也在亲核性上更活泼！我们将在 Chapter 19 中再细致地回顾这令人惊奇的结果。

■ 为了很好地理解本节，您需要回忆起能量与频率的关系式 $E = hv$ ，以及能量与波长的关系式 $E = hc/\lambda$ 。更多请见 p. 53。



紫外可见光谱

在 Chapter 2 中您了解到，如果提供正确数目的能量，电子可以被从低能原子轨道激发到高能原子轨道上，由此可产生原子吸收光谱。分子轨道也可以发生相同的过程：正确波长的能量可以将电子从充满轨道（例如 HOMO）激发到未充满轨道（例如 LUMO）上，将吸收的能量对波长作图，可产生一种新类型的光谱，由于您马上就会见到的一种明显的原因，它被称为紫外可见光谱（UV-visible spectrum）。

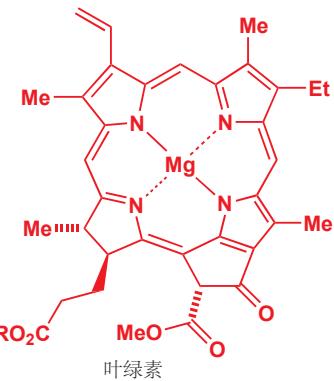
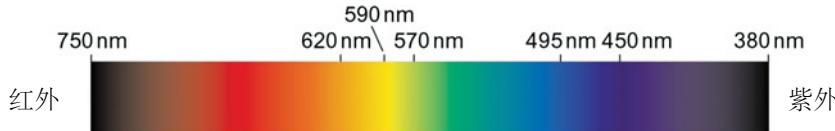
您已看到，丁二烯 HOMO 和 LUMO 之间的能量差小于乙烯的。因此我们预料，丁二烯吸收的

光的波长要长于乙烯（波长越长，能量越低）。这的确是事实：丁二烯在 215 nm 吸收，而乙烯在 185 nm。丁二烯中的共轭意味着它会吸收比乙烯更长的波长。共轭作用的结果之一就是充满轨道和空轨道之间的间隙变小，因此将可以吸收更长波长的光。

 UV absorption in ethene and butadiene

- 一种化合物越共轭，它 HOMO 和 LUMO 之间的能量跃迁就越小，因此可以吸收的波的波长也就越长。紫外可见光谱学的内容关于分子中的共轭。

乙烯和丁二烯都会在电磁波谱 (electromagnetic spectrum) 中的 UV 区域吸收。如果我们将共轭拓展，HOMO 和 LUMO 之间的间隔也会越来越小，最终会小到允许化合物吸收可见光并具有颜色。在本章的开头我们介绍的，番茄中的红色色素，番茄红素具有 11 根共轭双键（以及两根不共轭的）。它会在大约 470 nm 吸收蓝绿色光：因此番茄是红色的。页边所示的叶绿素 (chlorophyll) 具有一个环状共轭体系：它会在长波处吸收，并表现出绿色。



色素的颜色取决于共轭

很多高度共轭的化合物具有颜色并不是巧合。所有基于有机化合物的染料和色素都高度共轭。

下表显示了包含 n 根双键的多烯共轭体系吸收波长的近似数值。注意，被吸收的颜色与透过的颜色（表现出来的颜色）是互补的——红色化合物必须吸收蓝光和绿光来表现出红色。

在化学中，染料 (dye) 指可溶性着色剂，色素 (pigment) 则由不溶性有色颗粒组成。在生物学中，色素一词用于指代任何有颜色的化合物。颜料 (Dyeing pigments) 常指无机化合物，它们的颜色虽然不是因为共轭，但却也和轨道间的间隙有关。

不同颜色共轭化合物的对应关系

吸收频率, nm	吸收颜色	透过颜色	$R(CH=CH)_nR, n =$
200–400	紫外	—	< 8
400	紫罗兰色	黄绿色	8
425	靛蓝色	黄色	9
450	蓝色	橙色	10
490	蓝绿色	红色	11
510	绿色	紫色	
530	黄绿色	紫罗兰色	
550	黄色	靛蓝色	
590	橙色	蓝色	
640	红色	蓝绿色	
730	紫色	绿色	

少于八根共轭双键的化合物通常只吸收紫外光。对于多于八根双键的化合物，吸收会非常缓慢地进入到可见光区，直到它达到 11 时，化合物为红色。蓝色和绿色的多烯很少见，这些颜色的染料通常依赖更复杂的共轭体系。

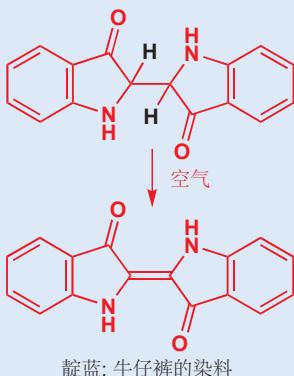
 UV absorption in linear conjugated polyenes

牛仔裤

由成键到反键 π 轨道的跃迁被称为 $\pi \rightarrow \pi^*$ 跃迁。如果电子被从非键孤对 (n 轨道) 激发到 π^* 轨道 (一个 $n \rightarrow \pi^*$ 跃迁), 那么能量间隙会更小, 很多染料都利用 $n \rightarrow \pi^*$ 跃迁产出波长跨度很大的颜色。例如, 牛仔裤的颜色来源于染料靛蓝。两个氮原子提供的孤对电子可以激发进分子剩余部分的 π^* 轨道中。由于有两个羰基, 后者能量较低, 因此此染料会吸收黄光, 并透过靛蓝色光。

牛仔裤是通过浸在还原态靛蓝 (reduced indigo) 的桶中而染色的, 由于共轭被中心单键所打断, 因此还原态靛蓝是无色的。当将布挂起来晾干时, 空气中的氧气会将染料氧化并使牛仔裤转变为蓝色。

靛蓝的无色前体



烯丙基体系

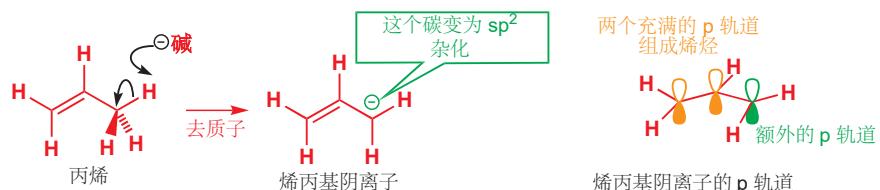
烯丙基阴离子

► 您会在下一章中遇到能完成此工作的强碱。

注: 碳阴离子的孤电子正常应该占据 sp^3 轨道, 不可能直接选择占据高能的 p 轨道。而烯丙基阴离子是为了获得共轭带来的稳定性而曲意迁就, 本书此段文字混淆视听, 请同学们分辨。

当然, 阴离子不会像这样“自由地”存在; 它更愿意具有一个能以某种方式配位的金属阳离子。但无论它是否连有金属, 我们对它结构的论证都仍然是适用。

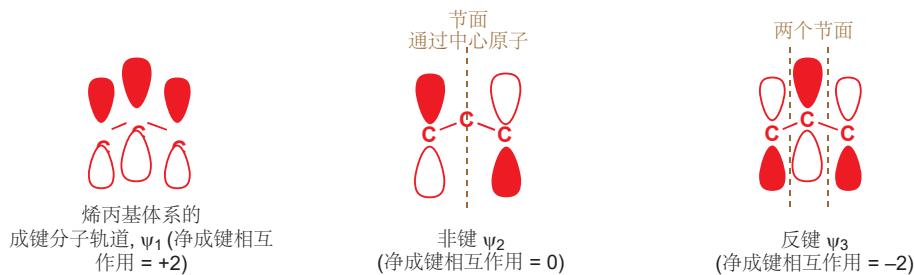
在丁二烯中, 四条 p 原子轨道相互作用组成四条分子轨道; 而在己三烯中 (您马上还会见到苯的), 则是六条原子轨道相互作用组成六条分子轨道。现在, 我们将会考虑一些由三条相互作用的 p 轨道组成的常见共轭体系。用非常强的碱处理丙烯, 将其甲基上的一个质子移去, 可得到我们要考虑的结构。 H^+ 被移去, 产物必定具有一个负电荷, 形式上位于原先甲基的碳上。这个碳原子起初是 sp^3 杂化的 (即四面体型: 具有四个取代基), 但在它被去质子后, 它会变为三角型的 (sp^2), 只有三个取代基加一个用于容纳负电荷的 p 轨道。



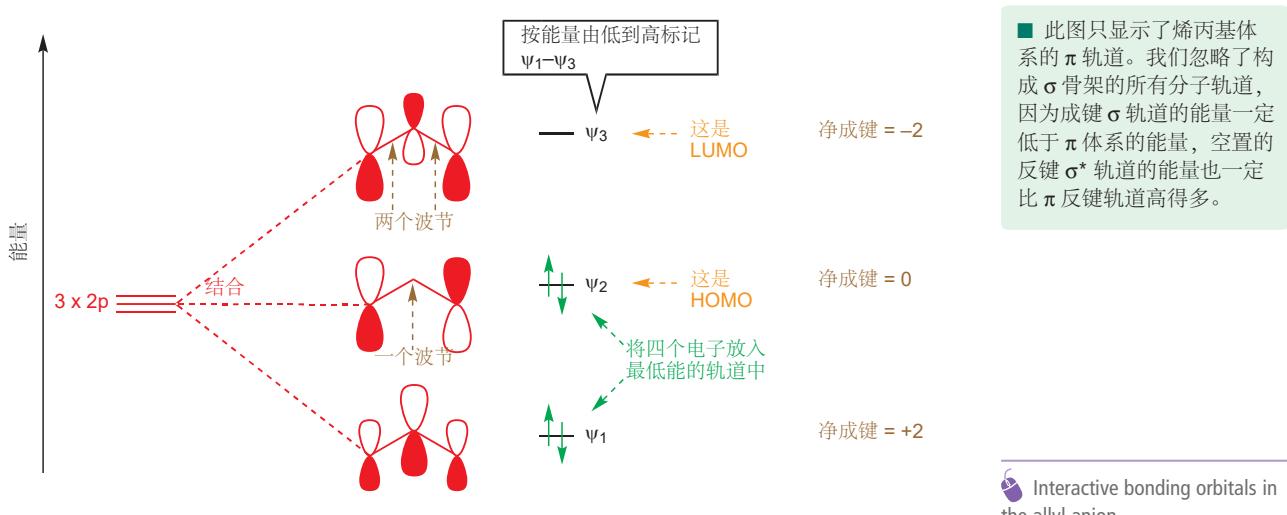
我们可以通过将这条 p 轨道与已经形成的 π 键相互作用, 而得到烯丙基 (allyl) 阴离子的轨道, 但这一次, 我们选择由三条分开的 p 原子轨道开始, 将它们结合并得到三条分子轨道。起初, 我们不会关心电子位于何处——我们的工作仅仅是建立起分子轨道。

在最低能的轨道 (ψ_1) 中, 它们都同相结合。由于所有相互作用均为成键相互作用, 因此这是一个成键轨道。下一个轨道 (ψ_2) 需要有一个波节, 唯一的包含一个波节并保留体系对称性的方式就是使波节通过中心原子。这意味着当电子占据这个轨道时, 中心原子上将没有电子密度。由于在两个相邻的原子轨道间既没有成键相互作用, 也没有反键相互作用, 因此这是一个非键 (non-bonding)

轨道。最后一个轨道 (ψ_3) 必定具有两个节面，于是所有原子轨道都异相重叠，所得的分子轨道是一个反键轨道。



我们可以将上述全部信息总结在分子轨道能级图中，并同时将电子填入轨道中。我们需要四个电子——两个来源于烯烃 π 键，两个来源于阴离子（也就是 C–H 中的两个，由于移去的是一个质子， H^+ ，因此它们还在原地）。四个电子会进入最低能的两个轨道， ψ_1 和 ψ_2 中，并空置 ψ_3 。也要注意观察，其中两个电子的能量相比于之前在未共轭的 p 轨道中得到了降低：共轭降低了充满轨道的能量并稳定化合物。



烯丙基阴离子 π 体系的电子密度在何方呢？我们有两个充满的 π 分子轨道，电子密度就来源于这两个轨道的总和。这意味着全部三个碳原子上都有电子密度。在两个轨道中，端碳都有显著的系数，但在 ψ_2 中，中心碳原子根本不具有电子密度——它处于一个波节上。因此总的来说，即使负电荷确实分散在整个分子上，端碳也会比中心碳携带更多的电子密度。我们仍然可以用两种方式表达该体系——如下的第一种结构强调了电荷在整个分子上的离域，但却不能表达负电荷主要处在两端的这一重点。弯曲箭头可以很好地完成这一点：我们可以用它来表达，负电荷并不定域，但主要被分割到两个端碳上。



提示：这不是一个平衡——箭头不表示电荷的移动。两个结构都是某个“平均化的”结构的不完美的表达方式，它们由双头离域化箭头相连。

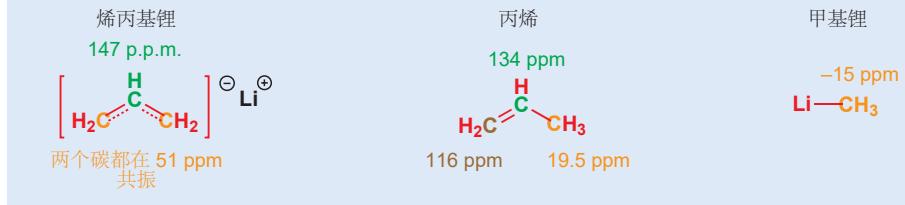


这些带有弯曲箭头的结构的问题在于，它们看上去似乎表示负电荷（以及双键）在分子的两端跳跃。如我们所了解，这并不是事实。左图是另一种可能更好的表达，使用虚线和部分电荷。但用虚线的结构和用圆圈表达苯一样，不便于机理的绘制。每一种表达都有优缺点：我们要根据场合合适使用。

用 NMR 来研究离域化

烯丙基阴离子的离域化现象，以及负电荷主要处在端碳上的定域化现象，由 ^{13}C NMR 光谱也可以得出。在 Chapter 3 中，我们阐释了， ^{13}C NMR 可以很好地测量 C 原子周围的电子密度——它去屏蔽的程度，也就是暴露在外加磁场中的程度。如果您需要回忆关于 NMR 的术语、理论和实践问题，请翻回 Chapter 3, pp. 52–63。

记录带有锂反号离子的烯丙基阴离子的 ^{13}C NMR 光谱是可行的。谱图显示出两个信号：中心碳在 147 ppm 处，两端碳都在 51 ppm。这证实了两件事：(i) 两端碳相同，因此结构是离域的；(ii) 大多数负电荷处在端碳上——它们上面电子密度更大，被屏蔽得更多（具有较小的化学位移）。事实上，中心碳 147 ppm 的化学位移与正常的双键碳（与丙烯的比较）接近。端位碳的则在双键碳和饱和碳阴离子（即直接与金属相连的饱和碳，如甲基锂，化学位移为负）之间。

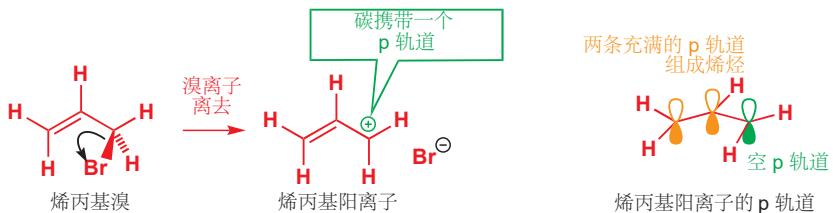


烯丙基阳离子

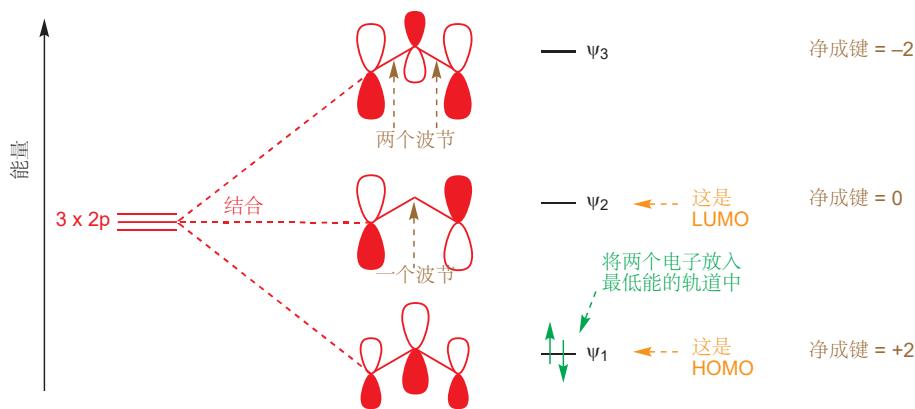


那么如果我们不只是拿掉一个质子，还从丙烯上拿掉两个电子，会怎么样呢？事实上，我们可以很直接地由烯丙基溴（2-丙烯基溴或 1-溴代-2-丙烯）得到这样的结构。此化合物中的 1 号碳连有四个原子（一个碳，两个氢，和一个溴原子），因此它是四面体型的（或 sp^3 杂化的）。

溴的电负性大于碳，因此 C–Br 键向溴极化。完全断裂此键很容易，这时溴会带走 C–Br 键上的电子并变为溴离子， Br^- ，留下一个烯丙基阳离子。带正电的碳现在只剩下三个取代基，因此它变为三角型（ sp^2 杂化的）。于是还剩下一个空置的 p 轨道。



和烯丙基阴离子一样，烯丙基阳离子的轨道也是来源于三个原子的三条 p 原子轨道的结合。因此我们可以拿出之前阴离子相同的分子轨道能级图，仅仅改变放入轨道的电子的数目。这一次只有两个电子，因为 C–Br 键中的已经随阴离子溴离开了。



充满轨道中的两个电子，相比于它们处在未共轭的 p 轨道时能量降低：和阴离子一样，共轭导致了稳定化作用。

在烯丙基阳离子中，两个电子在三个原子上分散，整体上它具有一个正电荷。但正电荷集中在哪呢？这时我们应该观察缺电子的位置。唯一有电子填充的轨道是成键分子轨道 ψ_1 ，由在每个原子上系数的相对大小可见，中心碳上的电子密度比两端碳多，因此两端碳比中心碳正电性更强。

我们同样认为两端的碳完全相同， ^{13}C NMR 告诉我们这是事实（见下文）。我们再一次需要找到合适的方法展示离域，用单独的离域结构或者一对由离域箭头连接的定域结构均可。

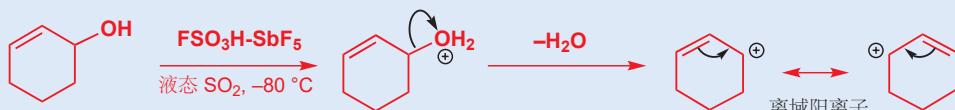


注意观察我们绘制弯曲箭头的方式：我们要展示的是正电荷的“移动”，这很容易让人直接从正电荷上绘制箭头。但是弯曲箭头往往表达的是一对电子，因此我们需要移动的是双键上的电子，而正电荷则作为双键移动的结果产生：当我们把双键推向另一端时，就会留下一个正电荷。

► P. 123 给出了绘制弯曲箭头的指导方法。

离域阳离子的 NMR 光谱

如下的反应形成了一个在结构上类似于烯丙基阳离子的阳离子。非常强的酸（见 Chapter 15）可以使 3-环己醇的 OH 基质子化，于是以水的形式离开。所得的阳离子不出所料是不稳定的，一半会迅速地与亲核试剂反应。然而，在低温下，没有亲核试剂存在时，这个阳离子相对稳定，甚至可以记录 ^{13}C NMR 光谱（ -80°C 下）。



此烯丙型（allylic）阳离子的 ^{13}C NMR 光谱揭示出对称面的存在，这证实了正电荷分散在两个碳上。这些碳高达 224 ppm 的位移表明有非常强的去屏蔽作用（即缺电子），但是远不及定域阳离子的大（在大约 330 ppm 共振）。中心碳 142 ppm 的位移几乎与一根常规双键等同，这表明它的富电子程度也不明显。事实上，值得关注的是，此阳离子与我们之前描述的烯丙基阴离子，中心碳的位移几乎相同——这证实了电荷几乎都在烯丙基体系的两端。



三个原子间的离域是一种常见的结构特征

羧酸根阴离子

您也许早已熟悉的一个阴离子与烯丙基阴离子非常相似——也就是羧酸根阴离子，由羧酸与碱反应形成。在其结构中，我们同样具有一个带负电的原子，并由一根单键与一根双键隔开：它是烯丙基阴离子的等价物，其中两个氧原子替换了其中两个碳原子。



X射线晶体学显示，此阴离子中的两根 碳–氧 键长相同，均为 136 pm，介于一般 碳–氧 双键 (123 pm) 和单键 (143 pm) 之间。负电荷等同地分散在两个氧原子上，我们可以以两种方式表达——和上文一样，左侧的结构强调两根 C–O 键之间的等价性，但在书写机理时，您会更愿意用右侧的一个。离域箭头告诉我们两种定域式对真实结构都有贡献。



硝基

硝基由一个氮原子连着两个氧原子和一个碳原子 (如烷基) 组成。有两种方式表达它的结构：一种使用形式电荷，另一种 (我们建议您避免) 使用配位键。注意观察，在两种情形中，都只有一个氧被描述为双键，另一个氧则通过单键连接。将两个氧都画成双键连接是不对的——氮不能参与五根键的形成：这需要 N 原子周围容纳十个电子，然而它却没有足够的 s 和 p 轨道承载。



即使左侧的结构是“正确”的，但它也面临一个问题，它不能清楚地表达两根 N–O 键的等价性。硝基所具有的电子数与羧酸根阴离子相同 (硝基是中性的，因为氮本身比碳多一个电子)，也可以以相同方式用弯曲箭头绘制离域结构。

我们没有展示羧酸根阴离子与硝基的分子轨道能级图，因为它们与烯丙基阴离子大体相同，只是因为不同元素的电负性不同，分子轨道的绝对能量有所差异而已。

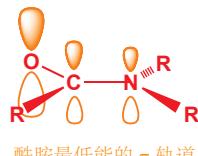
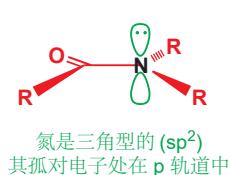
酰胺基

生命是由酰胺构筑起来的，酰胺基将氨基酸连接起来，形成构建起生命系统大部分结构特征的蛋

我们将如硝基和羧基阴离子这样的结构称为一组等电子体 (*isoelectronic*)：原子有所差异，但成键电子的数目和排布相同。

白质。尼龙 (Nylon) 是一种合成多酰胺，与许多蛋白质一样具有耐久性。这个看似简单的官能团的结构，其实具有意想不到的特征，这也是它赋予酰胺的稳定性的来源。

烯丙基阴离子、羧酸根阴离子、硝基都在分散在三个原子的 π 体系中具有四个电子。而酰胺基中的氮，也具有一对孤对电子与羰基 π 键共轭。若想与 π 键有效地重叠，这对电子必须处在一条 p 轨道中。这使得氮必须 sp^2 杂化。



■ 将这与一般胺中的孤对电子对比，后者处在 sp^3 轨道中 (见 p. 103): 胺 N 为四面体型 (sp^3)，酰胺 N 为平面三角型 (sp^2)。

在羧酸根阴离子中，负电荷在两个氧原子之间等同地分享。而在酰胺中，没有这样的一个电荷——是氮上的孤电子在氮和氧之间分享。离域可以如常规地用弯曲箭头表示，如页边所示。

此表达方式又面临着通常的问题。弯曲箭头通常显示电子的移动，但这里并不是这样的意思：它们仅仅显示如何在两种可替代的极限表达之间转换。酰胺的分子轨道图告诉我们， π 体系中的电子在三个原子上分布并不均匀，并在氧上有更大的电子密度：您可以从右侧的离域结构中看出，有一个极限式包含带一整个负电荷的 O 和一整个正电荷的 N。(我们也能在上文最低能 π 轨道中指出这一点，由于 O 电负性大，因此在此轨道中系数最大，于是有更大的电子密度。) 这一对结构也正确地表明了的酰胺结构的另一方面是，在 C 原子和 N 原子之间有部分双键成分。我们稍后将会回到这一块。

酰胺基的真实结构介于两种由离域化箭头连接的极限结构之间：更好的表达可能是右侧这样的。用括号表示潜在而未完全形成的电荷，可能是一半的电荷，也可能是四分之一的电荷。然而，我们不能用这种结构绘制机理。

我们可以总结出关于酰胺基结构的几个要点，我们将会一一细致地考察：

- 酰胺基是平面形的——包括连在羰基碳和氮原子上的（一共三个）R 基的第一个碳原子。
- 氮上的孤电子会离域到羰基中。
- C–N 键被此相互作用加强——它会获得部分双键特征。这同样意味着也不再能绕 C–N 键旋转。
- 氧比氮更加富电子。因此我们认为亲电进攻的位点是氧而不是氮（注：除非碱性下氮被去质子）。
- 酰胺基作为一个整体由于离域而稳定。

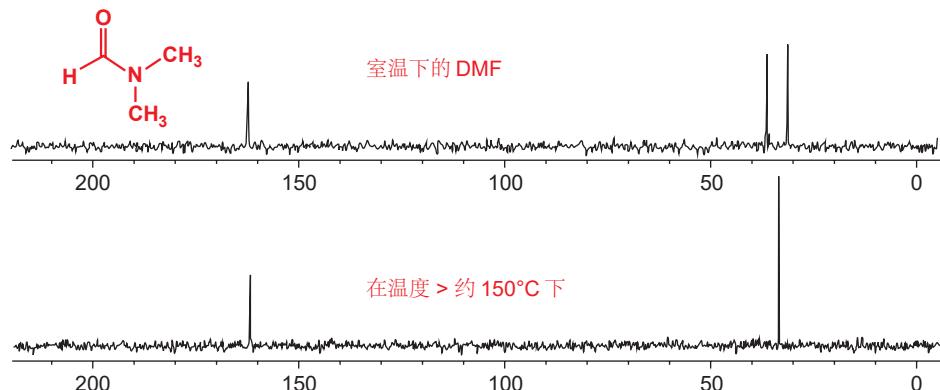


我们如何知道酰胺基是平面形的？X 射线晶体结构是最简单的答案。其他技术，如电子衍射，同样会表现出简单的（非晶态）酰胺具有平面形结构。 N,N -二甲基甲酰胺 (DMF) 就是其中一个例子。

DMF 中的 N–CO 键长 (135 pm) 相比于标准 C–N 单键 (149 pm) 与双键 (127 pm) 更为接近。这种我们从离域结构中也能认识到的部分双键特征，正是绕此 C–N 键旋转受限的原因。如果我们想旋转 DMF 中的这根 C–N 键，我们需要施加 88 kJ mol⁻¹ (记得，旋转单键仅需要大约 3 kJ mol⁻¹，而完整的 C–C 双键需要大约 260 kJ mol⁻¹)。室温能提供的能量的数目仅仅允许这跟键缓慢地旋转，



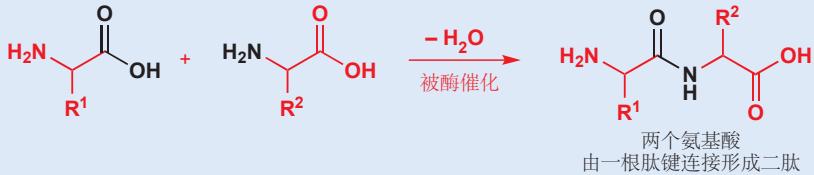
这一结果很清晰地呈现在了 DMF 的 ^{13}C NMR 谱图上。总共有三个碳原子，同时表现出了三个信号——表明氮上的两个甲基不等同。如果可以绕这根 C–N 键旋转，那么两个甲基将会完全相同，我们期待只能看到两个信号。



事实上，如果我们在更高温度下记录光谱，能有足够的能量克服旋转能垒使两个甲基相互转换，那么我们确实能看到两个信号。

蛋白质中的酰胺

蛋白质由多个氨基酸由酰胺键连接而成。一个氨基酸的氨基与另一个氨基酸的羧基结合，形成的酰胺被称为肽 (peptide)——两个氨基酸连接形成二肽，多个氨基酸连接得到多肽。



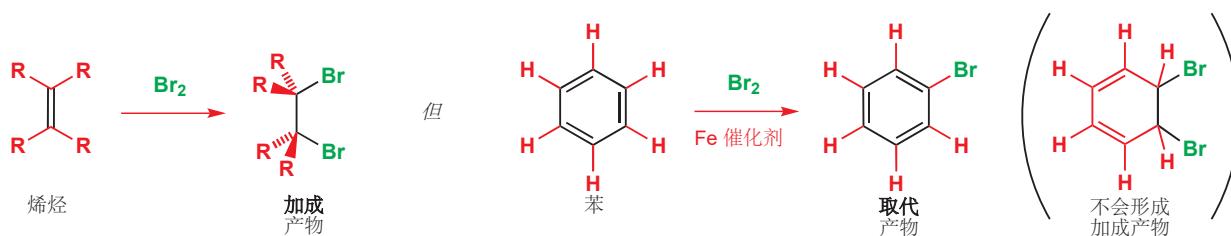
由于绕 C–N 键旋转受阻，这样形成的酰胺单元是平面形的刚性结构。这种刚性给蛋白质结构提供了组织稳定性。

共轭和反应性: 展望 Chapter 10

如同离域化稳定烯丙基阳离子和阴离子一样 (至少共轭体系中的某些电子最终会处在比没有共轭时更低能的轨道)，酰胺基同样会被氮上孤对电子与羰基的共轭所稳定。这使得酰胺的 C=O 是活性最低的羰基之一 (我们还将在 Chapter 10 中讨论)。此外，酰胺基上的氮原子与通常胺中的非常不同。大多数胺很容易被质子化，但酰胺氮上的孤对电子由于共轭进了 π 体系，因而更难用于质子化，事实上也是与任何亲电试剂反应的都变少了。这件事的结果是，当酰胺被质子化 (而且您将在下一章中了解到，它不容易被质子化) 时，质子化会在氧上发生而不会在氮上。共轭对反应性的影响还可延伸得很远，这将是贯穿本书许多章节的主题。

芳香性

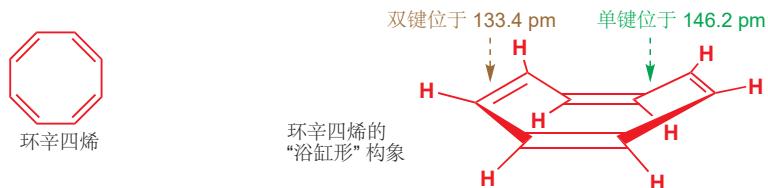
是时候回归到苯的结构了。苯作为烯烃有着异常的稳定性，一般不会被描述为烯烃。比如，一般的烯烃 (不论共轭与否) 很容易与溴单质反应，得到二溴烷烃加成产物，但苯与溴的反应很困难——它需要催化剂 (如铁)，而且产物也不是加成产物，而是取代产物单溴苯。



溴会与苯发生取代反应（一个溴原子替换一个氢原子），并保留苯的结构完好无损。这种经历各种反应却仍然保留共轭结构的性质是苯与其他烯烃重要的区别。

什么使苯这样稳定？

您可能设想苯的特征是它的环结构。为了了解是不是真的如此，我们将着眼于另一种环状多烯，环辛四烯，在一个环内有四个双键。我们刚刚说完， π 体系会通过让它们的 p 轨道相互重叠而获得稳定性，但可能出您意料的是，环辛四烯和苯不同，它不是平面的。任何双键之间都没有共轭作用——虽然结构中确实有单双键交替，但双键的 p 轨道并没有彼此重叠而阐释共轭。没有共轭存在的事实也可以从环辛四烯交替的 C-C 键长看出——一条 146.2 pm，一条 133.4 pm——基本上就是单、双 C-C 键长。如果可以的话，请自己搭建一个环辛四烯的模型——您会发现这个化合物会很自然地采取如下所示的形状。这个形状通常被称为“浴缸形/澡盆形 (tub)”。



Interactive structures of cyclooctatetraene, the dianion and dication

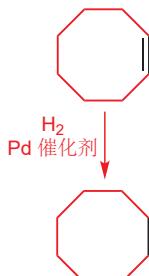
在化学上，环辛四烯和烯烃表现相似，和苯不相似。例如它与溴单质反应会得到加成产物而非取代产物。由此我们得知，苯的特殊性并非来源于环状结构——环辛四烯虽然也是环状，但与苯表现不同。

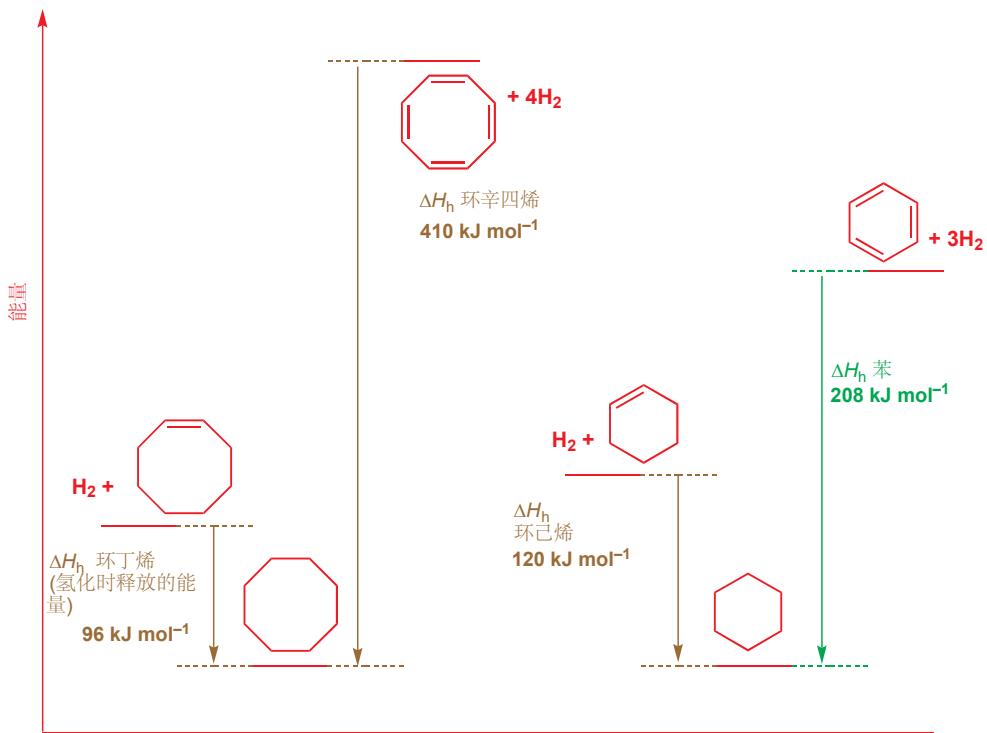
苯和环辛四烯的氢化热

C=C 双键可被使用氢气和金属催化剂（通常用镍或钯）还原以产出饱和烷烃。这一过程被称为氢化反应（hydrogenation），由于这一过程从烯烃得到热力学更稳定的烷烃，因此它是放热的（即会释放能量）。

Chapter 23 有关于氢化反应的内容。

当将顺环辛烯氢化为环辛烷时，会释放 96 kJ mol^{-1} 的能量，而将环辛四烯氢化时，则会释放 410 kJ mol^{-1} 的能量，如我们所料，后一数值近似等于一根双键价值的四倍。然而，由环己烯得到环己烷的氢化热为 120 kJ mol^{-1} ，但苯在氢化时只给出 208 kJ mol^{-1} ，远小于用环己烯的数值乘 3 所预测的 360 kJ mol^{-1} 。因此，苯具有一些环辛四烯所没有的，给它带来了额外稳定性的东西。



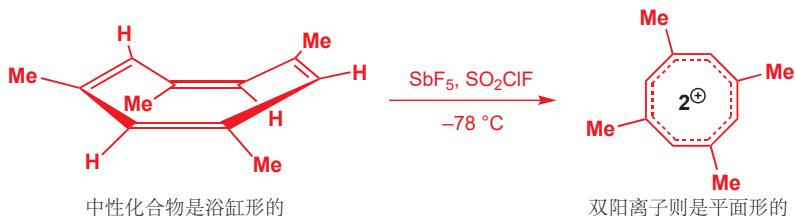


改变电子数目

这一谜团，会在您了解用强氧化剂或还原剂处理环辛四烯时所发生的变化后，变得更深入。如果在低温下 (-78°C) 用 $\text{SbF}_5/\text{SO}_2\text{ClF}$ (强氧化条件) 处理 $1,3,5,7$ -环辛四烯，那么则会形成一个双阳离子。这个阳离子与中性化合物不同，它是平面形的，而且所有 C–C 键长相同。

 Interactive structures of cyclooctatetraene, the dianion and dication

此双阳离子与中性物种具有相同数目的原子，只是电子数减少了。电子来源于 π 体系，现在共减少了两个电子，我们可以画出表现为两个定域正电荷的结构，此电荷事实上分散在整个环内。



通过用碱金属处理环辛四烯，向其中加入电子得到双阴离子，也会发生类似的事。 X 射线结构揭示这个双阴离子也是平面形的，同时所有 C–C 键长相同 (140.7 pm)。环辛四烯的双阳离子、双阴离子，与环辛四烯本身的区别就在于 π 体系中的电子数。中性、非平面的环辛四烯 (如果形成大共轭体系则) 具有八个 π 电子，平面形的双阳离子具有六个 π 电子 (和苯一样)，平面形的双阴离子具有十个。

您能从中观察出模型吗？重点不在于共轭原子的数目，而在于 π 体系中电子的数目。

- 如果有四个或八个 π 电子，无论是六元还是八元环都会采取非平面 (不共轭) 结构；而如果有六个或十个 π 电子，平面形结构则会受欢迎。

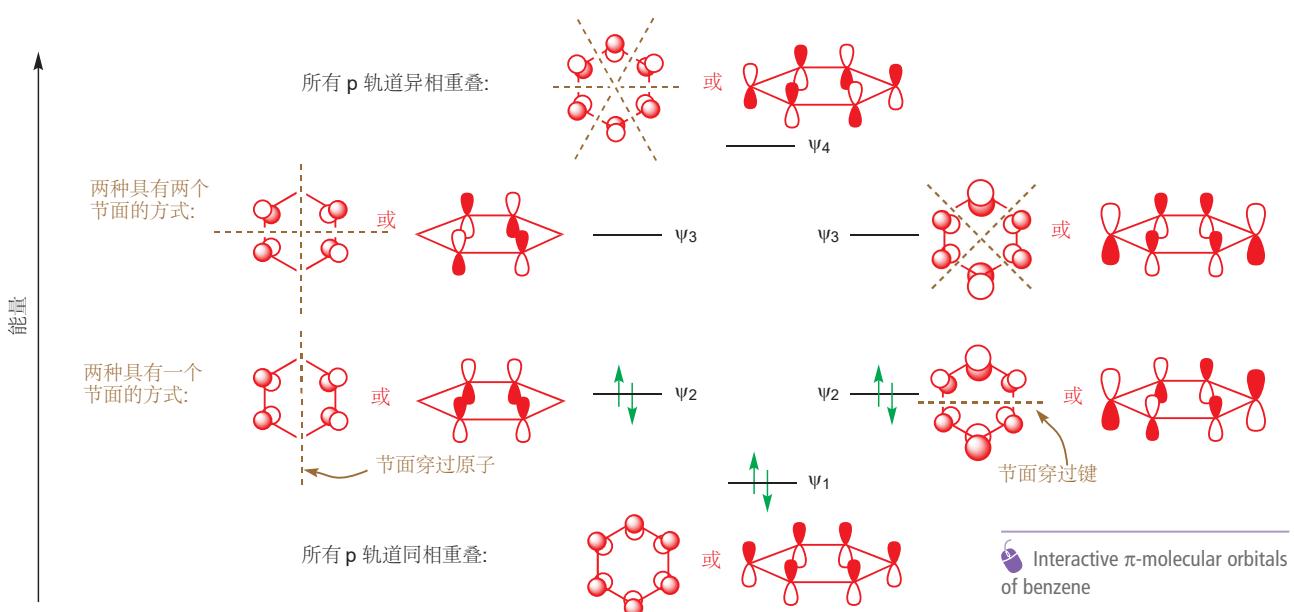
如果您制作了环辛四烯的模型，您可能也尝试过将它掰平。但即便您成功了，您也很可能发现它并不会在这种状态待太长时间，而会弹回浴缸形状。平面形环辛四烯的张力会由分子采取浴缸构象

而得以缓解。此张力来源于环内原子和双键的数目——这与电子数目无关，平面形的双阴离子、双阳离子也具有这种张力。而这些离子选择采取平面形构象的事实，就意味着有其他稳定化作用的形式盖过了平面形张力的不利性。这种额外的稳定性就被称为芳香性 (aromaticity)。

苯具有六条 π 分子轨道

我们预测的苯的氢化热 (360 kJ mol^{-1}) 与实际观察到的 (208 kJ mol^{-1}) 之间的差值大约为 150 kJ mol^{-1} 。此数值粗略地描述了苯的实际结构，相比于有三条定域双键时的情况所额外稳定的程度。

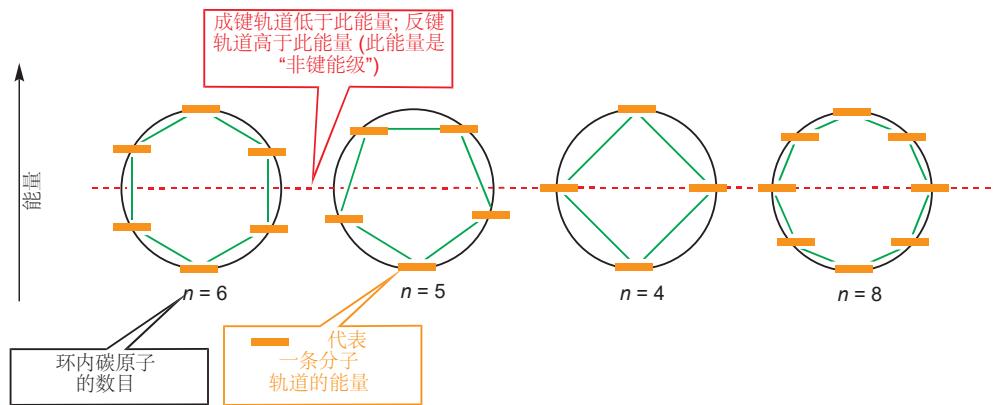
为了理解这种稳定化作用的起源，我们必须着眼于分子轨道。我们可以从处在环内的六条 p 轨道出发，思考它们结合得到苯 π 分子轨道的样子，与丁二烯一样，轨道能量连续升高的同时新增一个波节。所得如下：



最低能的分子轨道， ψ_1 ，没有波节，所有轨道都同相结合。此低能的分子轨道会具有一个节面，这个节面可以以两种方式排列，它既可以穿过键也可以穿过原子，这样会得到两条具有相同能量的不同分子轨道，即它们是简并的 (degenerate)，我们可以把它们都称作 ψ_2 。同样，排列两个节面也有两种方式，于是也有两条简并的分子轨道 ψ_3 。最后的分子轨道 ψ_4 会具有三个节面，这意味着所有 p 轨道异相重叠。然后，六个电子整齐地进入最低能的三个成键轨道中。

其他环状烃的 π 分子轨道

观察上方苯的能级图，您会发现整体布局是顶点向下的正六边形。事实证明，任何 p 轨道规则的环状排列所得的分子轨道的布局，都是顶点向下的正多边形。(见下一页) 水平线 (红色线) 代表碳 p 轨道本身的能量，任何在此线上的能级都代表非键分子轨道。所有能级低于此线的分子轨道都是成键轨道，高于此线的分子轨道都是反键轨道。



Aromaticity of cyclic polyenes

关于这些能级图，有一些要注意的要点：

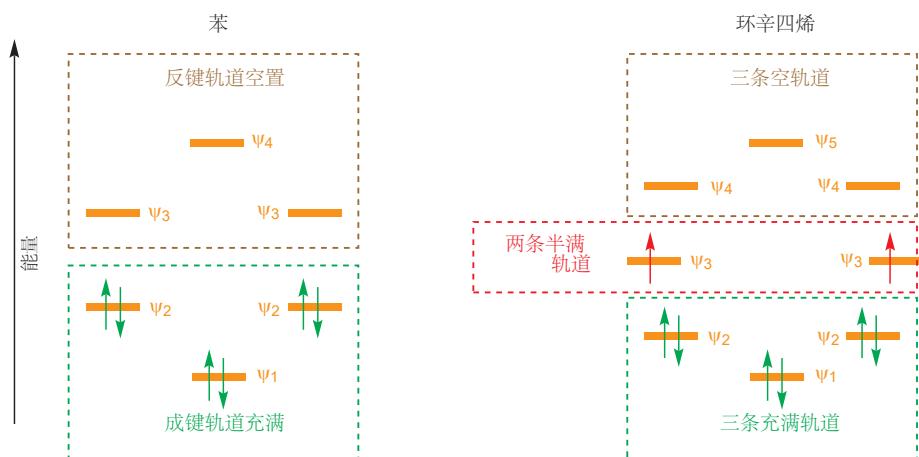
- 该方法仅能预测完全相同的原子（通常所有 C）环状排列所得的平面形分子轨道的能级。
- 通常只有一个分子轨道处在最低能级。这是因为往往所有 p 轨道都同相结合的分子轨道往往只有一条。
- 如果有偶数个原子，那么最高能级的轨道也只有一条；如果有奇数的原子，那么最高能级将会有一对简并的分子轨道。
- 除了最低能级的一条和（偶数个原子的体系中）最高能级的一条，所有轨道都会呈现简并的一对。

分子轨道和芳香性

现在，我们可以开始整合我们所知道的这些信息，来寻找一些意义。我们将比较电子填入苯和（假设下）平面形的环辛四烯的方式。我们不会考虑所涉及的分子轨道的真实形状，只会考虑它们的能量。

苯具有六个 π 电子，这意味着它所有的三条成键分子轨道都被完全占据，给出我们称为“闭壳层（closed shell）”的结构。不过，虽然环辛四烯有八个电子，但它们却不能如此整齐地填入轨道。其中六个电子会填入成键轨道，但还剩下两个电子，它们必须进入简并的一对非键轨道。洪特规则（Chapter 4）认为每个轨道各填有一个。平面形环辛四烯不具有苯所具有的闭壳层结构——因此它的共轭并没有带来足够抵消平面形张力的稳定性，因此环辛四烯还是采取了避免不利电子排列的，有定域键的浴缸形状。

■ 为什么闭壳层带来的稳定性那么高？您可以与原子中电子排列的闭壳层做类比。



Hückel 规则告诉我们一个化合物是否芳香

如我们在上一页指出，所有环状共轭烃都只具有一条最低能级的分子轨道，然后是一堆能量依次升高的简并轨道对。由于最低能的轨道可填两个电子，然后每对简并轨道可填四个电子，因此“闭壳层”的排列，即低于某一特定能级的全部轨道都被填充的情况下，总是具有 $(4n + 2)$ 个电子（其中 n 是整数——0、1、2 等——对应于被填充的简并轨道对的数目）。这是 Hückel 规则（休克尔规则，Hückel's rule）的基础。

● Hückel 规则

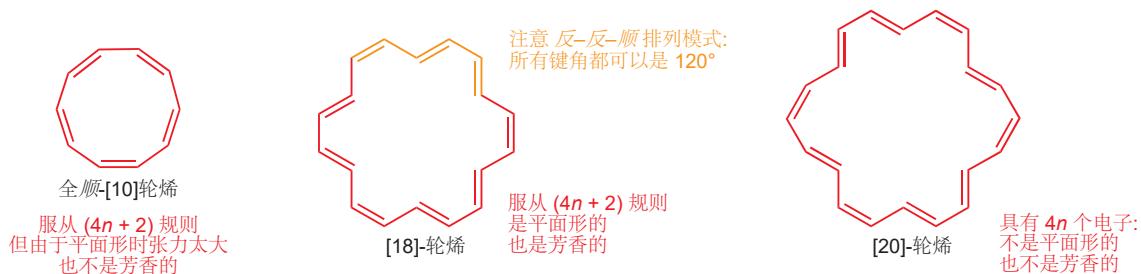
具有 $(4n + 2)$ 个 π 电子的平面形，完全共轭的单环体系具有全部填在成键轨道中的电子闭壳层，并且格外的稳定。我们称这样的体系是芳香的（aromatic）。

类似的具有 $4n$ 个 π 电子的体系被称为是反芳香的（anti-aromatic）。（通常通过不采取平面构象等方式避免反芳香。）

六以后的下一个 $(4n + 2)$ 数字是十，因此我们会预料到所对应的环状烯烃，[10]轮烯也是芳香的。但如果一种有五根顺式双键的化合物是平面形的，每个内角将会是 144° ，一般双键键角为 120° ，这与理想相差太远。这个化合物可以制得，但它不会采取平面形构象，因此即便有十个 π 电子，也不是芳香的。（译者注：中间有两根反式双键，类似萘的 [10] 轮烯也不是芳香的，因为替代了萘中间碳碳键的两个氢原子排斥会产生张力。）

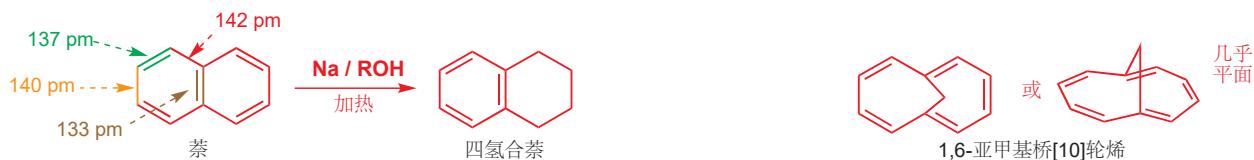
■ 这不是关于芳香性的严格定义：精确地定义芳香性事实上非常困难，但所有芳香体系都服从 Hückel $(4n + 2)$ 规则。

轮烯 (annulenes) 指有单双键交替结构的环状化合物。轮烯的命名在方括号中用数字表达环内碳原子的个数。用此命名法，您可以称苯为 [6] 轮烯，环辛四烯为 [8] 轮烯——但后者事实上不存在。



与之相比，[18]轮烯同样是 $(4n + 2) \pi$ 电子体系 ($n = 4$)，它会采取平面形构象，而且是芳香的。反-反-顺 的双键排列方式使所有键角都可以为 120° 。[20]轮烯大概也能形成平面形（虽然不那么好），但由于它是 $4n \pi$ 电子体系而非 $4n + 2$ 体系，平面形结构也获得不了芳香性，因而它的结构不是平面的，显示出定域的单双键。

当共轭体系不是单环时，情况会稍微不清楚一点。比如萘（naphthalene）具有十个电子，但是您可以将它想象成两个稠合的苯环。从它的化学性质来看，萘具有芳香性特征是很清楚的（它会发生取代反应），但它的芳香性没有苯的强。比如，萘很容易被还原为四氢合萘 tetralin ($1,2,3,4$ -四氢合萘)，但仍包含一个苯环。同样，与苯相比，萘中的键长也不都相同。 $1,6$ -亚甲基桥[10]轮烯（ $1,6$ -methano[10]annulene）与萘非常相似，但中间的一根键被一个亚甲基桥基所替代。这个化合物几乎是平面形的，并表现出芳香性特征。



Hückel 规则能帮我们预测和理解大量其他体系芳香的稳定性。比如环戊二烯具有两根共轭双键，但它的环中包含一个 sp^3 碳，因此共轭体系并非环状。不过，这个化合物相对容易被去质子，并给出一个所有键长都相同的非常稳定的阴离子。



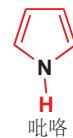
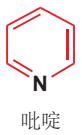
每根双键贡献两个电子，负电荷(要完成共轭必须处在 p 轨道中)贡献另两个，一共六个电子。能级图显示这六个 π 电子完整地填入成键分子轨道，给出稳定的芳香结构。

杂环芳香化合物

■ 不仅大多数芳香体系都是杂环，而且现今所有有机化合物中超过 50% 的都包含芳杂环。

目前为止您所见过的所有芳香化合物都是烃类。然而，大多数芳香体系是杂环——即包含一个碳氢以外的原子。(事实上，有机化合物主要也都是芳杂环！) 吡啶(pyridine)是一个简单的例子，其中一个氮替换了苯中的 CH 基。环仍然具有三根双键，六个 π 电子。

请考虑吡咯(pyrrole)的结构。它同样是芳香的，但仅仅考虑双键中的电子并不够：在吡咯中，氮原子上的孤对电子贡献了两个电子，形成了芳香体系所需的六个 π 电子。芳香化学还会在本书中出现数次：在 Chapter 21 中，我们将观察苯的化学，在 Chapters 30 和 31 中，我们将更细致地讨论芳香杂环化合物/芳杂环。



延伸阅读

Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions: Student Edition by Ian Fleming, Wiley, Chichester, 2009 为离域化现象给出了极好的说明。

检查您的理解



为确保您真正掌握了这一章的内容，请尝试解决本书 Online Resource Centre (在线资源中心) 中的习题：
<http://www.oxfordtextbooks.co.uk/orc/clayden2e/>

8

酸性、碱性和 pK_a

联系

→ 基础

- 共轭和分子稳定性 ch7
- 用弯曲箭头表达离域和机理 ch5
- 轨道如何重叠形成共轭体系 ch4

目标

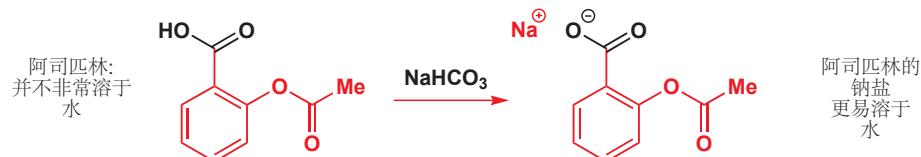
- 为什么有些分子是酸性的，有些分子是碱性的
- 为什么有些酸强，有些酸弱
- 为什么有些碱强，有些碱弱
- 用 pH 和 pK_a 估计酸碱性
- 质子转移反应的结构与平衡
- 复杂分子中哪个质子酸性最强
- 复杂分子中哪对孤电子碱性最强
- 影响反应和溶解度的，定量的酸碱性思想
- 定量的酸碱性思想对药物设计的影响

→ 展望

- 羧基反应中的酸碱催化剂 ch10 & ch11
- 催化剂在有机机理中的角色 ch12
- 用酸和碱使反应具有选择性 ch23
- 更多酸碱催化剂上的细节 ch39

以离子存在的有机化合物更易溶于水

大多数有机化合物不溶 (insoluble) 于水。但有时，需要它们溶解，这时便有可能通过将它们转化为阴离子和阳离子的方式。与您稍后会见到的一些溶剂不同，水既可以溶剂化 (solvate) 阳离子，又可以溶剂化阴离子。阿司匹林 (aspirin) 是一个简单的例子：虽然酸本身在水中并不非常可溶，但其钠盐则可溶得多。用弱碱碳酸氢钠可使钠盐形成。

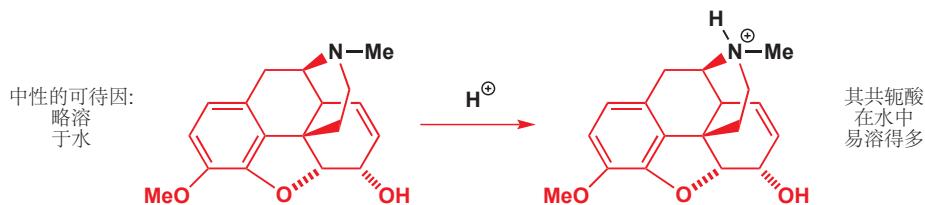


“一般”阿司匹林的钠盐或钙盐通常以“可溶阿司匹林”出售。当阿司匹林钠盐溶液的 pH 变低时，“一般的”酸形态的量就会增加，溶解性也会下降。在胃的酸性环境下 (pH 1–2 左右)，可溶阿司匹林会被转化回一般的酸形态并从溶液中沉淀析出。

水因为许多原因是特别的，它属于我们称为极性质子溶剂的一类溶剂。我们会再 Chapter 12 中讨论这一类中的其他溶剂，以及极性非质子溶剂 (例如丙酮和 DMF) 和非极性溶剂 (例如甲苯和己烷)

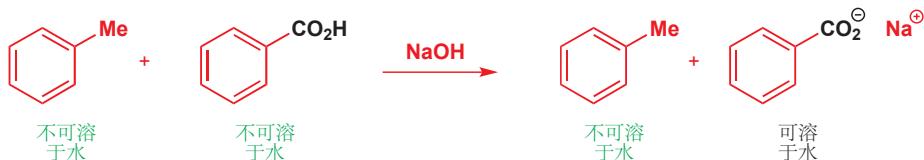


以相同的方式，胺等有机碱也可通过降低 pH 得以溶解。可待因 (Codeine) (7,8-二去氢-4,5-环氧-3-甲氧基-17-甲基-6-吗啡喃醇) 常用作止痛药。可待因本身并不非常溶于水，但它包含一个碱性氮原子，可被质子化以给出更可溶的盐。它通常以磷酸盐的形态出现。此结构是复杂的，但这不重要。



带电化合物可通过酸碱萃取分离

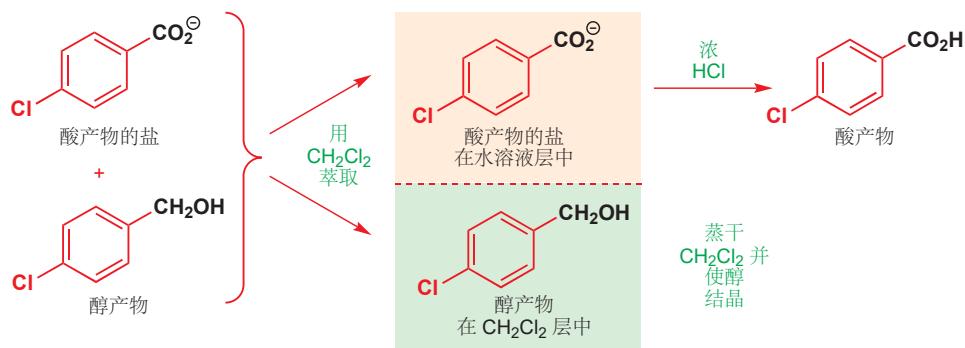
调节溶液的 pH 通常为分离化合物提供了一种简单方法。将苯甲酸 (PhCO_2H) 和甲苯 (PhMe) 的混合物分离出来是容易的：将混合物溶解于 CH_2Cl_2 ，加入 NaOH 的水溶液，振动混合溶液并分液。 CH_2Cl_2 层包含全部的甲苯；水溶液层包含苯甲酸的钠盐。再向水溶液层加入 HCl 即可沉淀出不溶的苯甲酸。



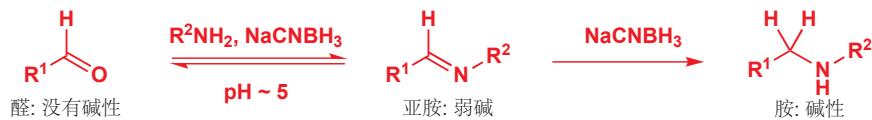
一本现代实践书籍提供了一种分离 Cannizzaro 反应产物较现实的方法。您会在 Chapters 26 和 39 遇到这个反应，但您现在需要知道的是，此反应会大约等量地形成两种产物。若能将它们从起始原料和溶剂中分离，并与彼此分离，这将是一个有用的方法。



在碱性条件下，产物是酸的盐 (可溶于水) 和醇 (不可溶于水)。用二氯甲烷萃取 (extract)，可移去醇并将盐、溶剂甲醇，和残留的 KOH 留在水溶液层中。旋转蒸发 (Rotary evaporation) CH_2Cl_2 层，可得到结晶的醇；酸化水溶液层，可沉淀出中性的酸。



同样，任何溶解在有机层中的碱性化合物都可通过稀酸水溶液的洗涤（wash）而得以萃取，并通过提高 pH 重新以较不易溶的中性化合物而沉淀出来。制取胺常用的方法是“还原胺化”。现在请忽略这个反应的细节（我们将在 Chapter 11 中研究），但请思考胺可能是如何被从起始原料、副产物，以及溶剂中分离出来的。



由于反应混合物具有弱酸性，胺会被质子化并会可溶于水。起始原料和中间体（中间体存在得非常少）都可溶于有机溶剂。萃取水溶液层并用 NaOH 中和即可得到胺。

当您在实际实验中进行萃取和洗涤时，请停下来问自己：“这里发生了什么？我的化合物在哪一层中，以及为什么？”这样您就不太可能丢弃错误的一层（以及您珍贵的化合物）！

酸、碱和 pK_a

如果我们要继续利用刚刚所描述的化合物的酸碱性质，那么我们就会需要衡量酸碱性程度的方法。提高 pH 会导致阿司匹林的去质子，降低 pH 会导致可待因的质子化，但做这些事情需要我们升高或者降低多少 pH 呢？我们需要的这种对酸性、碱性的量度被称为 pK_a 。 pK_a 的数值会告诉我们化合物中一个给定氢原子显(或不显)酸性的程度。对 pK_a 的了解会告诉我们，比如，上文中反应的胺产物会在弱酸 pH 5 下被质子化，或者像阿司匹林这样的羧酸只需要弱碱(碳酸氢钠)就可被去质子。很多反应都需要经历其中一个试剂的质子化或去质子来进行(您在 Chapter 6 中见到了一些例子)，因而了解需要多强的酸或碱明显是有用的。用太弱的碱试图给化合物去质子是徒劳的，同样，用太强的碱完成弱碱就可完成的任务，会有像用大锤子敲核桃一样的风险。

本章的目标是帮您理解为什么某个化合物具有它所具有的 pK_a 。一旦您理解了所涉及的趋势，您就会对常遇到的化合物的 pK_a 值有很好的感觉，这会让您能够大致预测不熟悉的化合物的值。

苯甲酸被用于软饮料的保存

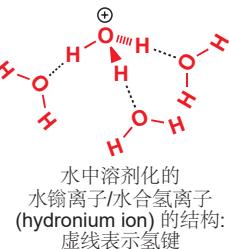
苯甲酸被用于食物和软饮料的防腐剂 (E210)。和醋酸一样，它只在酸形态下有杀菌剂的效果。因此，苯甲酸只可被用于相对低 pH 的食物的防腐剂，理想上低于它的 pK_a 4.2。这通常不是问题：例如，软饮料通常具有 2-3 的 pH。苯甲酸通常以其钠盐 (E211) 加入，这可能是因为，其钠盐可以以其浓水溶液加入。在最终饮料中较低的 pH 下，大多数的盐都会被质子化并得到苯甲酸，由于这时溶液很稀，它很有可能留在其中。

酸性

让我们由两个简单，可能对您很熟悉的定义开始：

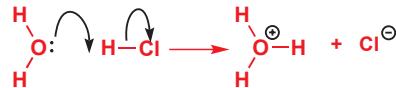
- 酸是具有失去质子的倾向的物种。
 - 碱是具有接受质子的倾向的物种。

“质子作为一个裸露的核，是一种独特的化学物种。因此在凝聚态下，它并不会独立存在，而是会被一对电子束缚在另一个原子上。” Ross Stewart, *The Proton: Applications to Organic Chemistry*, Academic Press, Orlando, 1985, p. 1.



孤立质子尤其活泼——水中会形成 H_3O^+

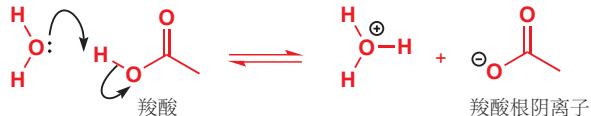
HCl 气体根本不具有酸性——由于 H-Cl 键很强，它没有表现出解离为 H^+ 和 Cl^- 的倾向。但盐酸/氯化氢——即 HCl 的水溶液——是一种强酸。它们的区别在于，在一般条件下，孤立质子 H^+ 太不稳定，但在水中，HCl 的氢会被转移到水分子上，而不是以自由物种被释放。



两种情形中，氯阴离子是相同的：唯一的区别是，气相中非常不稳定的裸露质子不得不变为其他产物，而在水中则会形成稳定得多的 H_3O^+ 阳离子。事实上它比这还要好，因为其他分子的水会聚集在 H_3O^+ 阳离子周围（“溶剂化”），用氢键网络使之稳定。

这就是为什么 HCl 在水中是一种酸。但它是多强的酸呢？氯在此会起作用：盐酸是一种强酸，这是因为氯离子是一种稳定的阴离子。大海充满了氯离子！要揭示 HCl 的酸性程度，我们需要水，酸性是在以水做标准溶剂的情况下确定的。如果我们测量水中的酸性，我们真正测量的是转移到水分子上的质子的多少。

HCl 几乎完全将其质子转移到了水上，它是一种强酸。但羧酸只会将部分质子转移到水上，这就是为什么羧酸是弱酸。和 HCl 与水的反应不同，下面的反应是一个平衡。



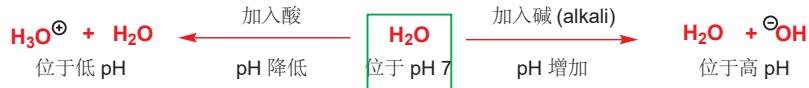
pH 尺度和 pK_a

任何水溶液中 H_3O^+ 的数目都可用 pH 尺度描述。pH 是以对数尺度对 H_3O^+ 浓度简单的量度，它对于任何酸的水溶液都是独特的——它不仅取决于是什么酸（盐酸、醋酸等），还取决于酸的浓度。

● pH 是 H_3O^+ 浓度的负对数。

$$\text{pH} = -\log[\text{H}_3\text{O}^+]$$

您已经知道，中性是 pH 7，pH 7 以下，水的酸性增加，高于 pH 7，水的碱性增加。在较高的 pH 下，溶液中 H_3O^+ 的量很少，而氢氧根离子 (hydroxide ion) 的量会较高；在较低的 pH 下， H_3O^+ 较多而氢氧根很少。



较高的 pH 意味着较少的 H_3O^+ 的原因是 pH 人为的定义，它是 H_3O^+ 浓度的负对数（以 10 为底）。用一个图表总结：



注：碱 (base) 笼统地指代能提供孤对电子的 Lewis 碱，而对于提供氢氧根的质子碱，英文中有专有称呼，“alkali”，但译者未能寻找到合适的中文译名，仍只能翻译为“碱”，因此在后文遇到此类情况时，都会在后面用括号标注“(alkali)”。

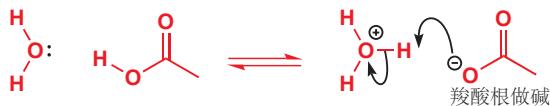
■ 稍后我们会解释为什么刻度看似停在了 pH 0 和 14——事实上这些数字是近似的，但很容易记住。

pH 被用于衡量水溶液的酸性，但对于酸性化合物内在的将 H⁺ 给予水并形成这些酸性溶液的倾向性又怎么样呢？衡量这种倾向性的一种好方法是找到包含相同量的质子化的酸形态与未质子化的碱形态的溶液的 pH。此数值对于任何酸都是独特的，它被称为 pK_a。在上方的例子中，这是羧酸与羧酸盐的量匹配时的 pH——在大约 pH 5 时发生：乙酸的 pK_a 是 4.76。

稍后我们会重新考察 pK_a 更正式的定义，但首先我们需要更加仔细地考察这对物种——质子化的酸与其未质子化的碱搭档。

每个酸都具有共轭碱

回顾乙酸溶于水时建立的平衡，画出逆向进行的机理，我们看出这是羧酸根离子做碱和 H₃O⁺ 做酸的反应。在所有仅涉及质子转移的平衡中，一侧的物种扮演碱，另一侧的物种扮演酸。我们将 H₃O⁺ 描述为水的共轭酸 (conjugate acid)，并将水描述为 H₃O⁺ 的共轭碱。同样，乙酸是乙酸根离子的共轭酸，乙酸根离子是乙酸的共轭碱。



- 对于任何酸和任何碱：



AH 是一种酸，A⁻ 是其共轭碱；B 是一种碱，BH⁺ 是其共轭酸。也就是说，每种酸都有与其关联的共轭碱，每种碱也都有于其关联的共轭酸。

其中一个组分不一定必须是水——如果我们用氨替换我们讨论的反应中的水，那么我们就有了作为 NH₄⁺ (铵离子) 共轭碱的氨，和作为氨共轭酸的铵离子。平衡的位置出现了什么区别：氨的碱性强于水，平衡会更倾向于右侧。您将会了解到，pK_a 会帮我们估计像这样的平衡所处的位置。



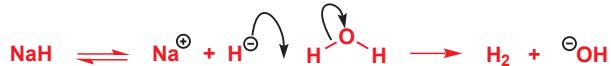
您在 Chapter 2 遇到的氨基酸，在同一分子内具有羧基和氨基官能团。当将它们溶解在水中时，它们会从 CO₂H 基上转移一个质子到 NH₂ 基上，并形成一个内盐/两性离子 (zwitterion)。此德语术语描述在同一分子上同时带有正电荷和负电荷的双离子。



水即可做酸也可做碱

到目前为止，我们了解到水可扮演 (非常弱的) 碱以形成 H₃O⁺。如果我们向水中加入强碱，例如

氯化钠，那么碱会使水去质子并给出氢氧根离子， HO^- ，水在此处会扮演酸。注意到氢气扮演了负氢离子的共轭酸是有趣的，但更重要的是要注意，氢氧根离子是水的共轭碱。



水既是一种弱酸，又是一种弱碱，因此若要得到较多的 H_3O^+ ，我们需要像 HCl 这样的强酸；若要得到较多的氢氧根，则需要像负氢离子这样的强碱。

水的电离

水中 H_3O^+ 离子的浓度非常低，事实上是 $10^{-7} \text{ mol dm}^{-3}$ 。因而纯水在 25°C 下的 pH 是 7.00。纯水中的水解离子的浓度，只有当水质子化（去质子化）它本身时，才可得以上升。一分子的水扮演碱，使另一分子扮演酸的水去质子。每形成一个 H_3O^+ 离子，都必然也形成一个氢氧根离子，因此在 pH 7 的纯水中， H_3O^+ 和氢氧根离子的浓度必然是相等的： $[\text{H}_3\text{O}^+] = [\text{HO}^-] = 10^{-7} \text{ mol dm}^{-3}$ 。

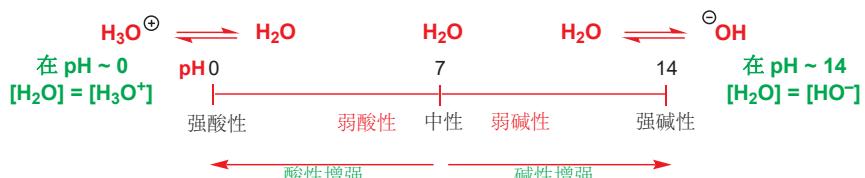
■ 喝水仍然是安全的，因为水解离子和氢氧根离子的浓度都非常小 ($10^{-7} \text{ mol dm}^{-3}$ 对应于每十亿份中 2 份)。这种非常低的浓度意味着，当您喝水时，自由的水解离子和氢氧根离子的浓度并不足以伤害您，它们都不足以作为需要它们的反应的酸或碱催化剂。



这两个浓度的乘积被称为水的电离常数 *ionization constant*（或离子积 *ionic product*）， K_W ，其值为 $10^{-14} \text{ mol}^2 \text{ dm}^{-6}$ (25°C 下)。在水溶液中，这是一个常数，因此只要我们知道水解离子的浓度（可通过测量 pH 得到），我便也知道了氢氧根的浓度，因为这两个浓度的乘积总是等于 10^{-14} 。

因此，在什么 pH 下，大部分的水会变为 H_3O^+ 离子；在什么 pH 下大部分变为氢氧根离子呢？现在我们可以向之前给您的近似图表上添加两个额外的信息。在 pH 7 下，水几乎完全是 H_2O 。在大约 pH 0 下，水的浓度和 H_3O^+ 离子的浓度大约是相同的，在大约 pH 14，氢氧根的浓度和水的浓度大约是相同的。

■ 数字 0 和 14 是近似的——有一个简单的原因解释它，我们马上就会解释。但现在您已了解到为什么我们在这些点结束了刻度——低于 0 和高于 14 时，变化 H_3O^+ 浓度的机会很小。



酸做防腐剂

醋酸被用于许多食物的防腐剂，例如酸菜、蛋黄酱、面包，和鱼产品，它能防止真菌和细菌的生长。然而，它的防腐性质并不来源于食物 pH 的降低。事实上，它以低于 0.1–0.3% 浓度的未解离酸扮演抗真菌剂和抗生素。另外，这样低的浓度对于食物的 pH 没有什么影响。

虽然可以将乙酸直接加入到食品中 (E260)，但更常见的方式是加入包含 10 到 15% 之间的乙酸的醋。这避免了令人不愉快的“E 编号”。事实上，醋同样取代了其他用做防腐剂的酸，例如丙酸 (E280) 和它的盐 (E281, E282, 和 E283)。

pK_a 的定义

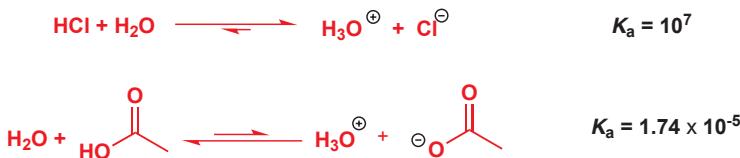
当我们在 p. 167 向您介绍 pK_a 时，我们说过，它是某种酸与其共轭碱以相等的浓度存在时溶液的 pH。现在我们可以更精确地考虑 pK_a 的定义。

pH。现在我们可以更精确地考虑 pK_a 的定义。pK_a 是酸解离的平衡常数的负对数 (以十为底)。对于酸 HA:



水的浓度在定义中被忽略了，因为它同样可视作常数 (在 25 °C 下)。由于定义中的负号 (和 pH 的定义中一样)，pK_a 越低，则平衡常数越大，酸也越强。您可能发现我们引入 pK_a 的方式对于形象化理解 pK_a 的概念是有用的：任何酸都会在 pH 匹配于酸的 pK_a 的溶液中解离一半。在 pH 高于酸的 pK_a 的溶液中，酸较多地以其共轭碱 (A⁻) 存在，在 pH 低于酸的 pK_a 的溶液中，酸较多地以 HA 存在。

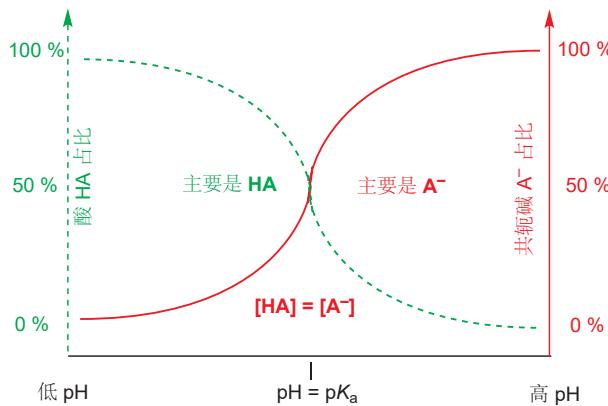
利用 pK_a，我们可以用数据衡量前文介绍的盐酸和醋酸的酸性。HCl 是比醋酸强得多的酸：HCl 的 pK_a 在 -7 左右，醋酸在 4.76 左右。这告诉我们，在溶液中，盐酸的 K_a 是 10⁷ mol dm⁻³。这是一个巨大的数值：每 10,000,000 (一千万) 个分子中只有一个未解离，因此它基本上是充分解离的。但醋酸的 K_a 只有 10^{-4.76} = 1.74 × 10⁻⁵ mol dm⁻³，因此它根本就很难解离：每一百万个醋酸中只有几分子以醋酸根离子的形式存在。



那么水的 pK_a 呢？您已经知道了这个数字：水的 K_a 是 [H₃O⁺] × [HO⁻]/[H₂O] = 10⁻¹⁴/55.5。因此 pK_a = -log[10⁻¹⁴/55.5] = 15.7。现在您也知道了，为什么事实上水并不在 pH 14 下半解离——将水的浓度带入方程，可知 p. 168 刻度的两端并不是 0 和 14，而应该是 -1.7 和 15.7。

酸和碱 pK_a 的图示描述

对这两种情况，调整 pH 都可改变酸形态和共轭碱的占比。下面的图示画出了自由酸 AH (绿色曲线) 和电离的共轭碱 A⁻ (红色曲线) 的浓度在 pH 变化时占总浓度的比例。在低 pH 下，化合物完全以 AH 存在，在高 pH 下完全以 A⁻ 存在；在 pK_a 下，两个物种，AH 和 A⁻ 的浓度相同。在接近 pK_a 的 pHs 处，化合物以两种形态的混合物存在。



我们已经说明了为什么您需要理解酸和碱，因而我们必须转向考虑为什么有些酸比其他酸强，有些碱比其他碱强。为了实现这一点，我们需要能够估计常见类型的有机化合物的 pK_a。您不需要记

水的浓度是怎么样的呢？一摩尔的水具有 18 g 的质量，并占据 18 cm³。因此，在 1 dm³ 内，有 1000/18 = 55.56 mol。水在水的水溶液中的浓度是 55.56 mol dm⁻³。

忆 pK_a 的确切数值，但您当然需要建立对它们近似值的一种感觉——我们会指导您，哪些数值值得记忆，哪些数值是可以放过，并可在需要它们的时候随时查阅的。

酸的 pK_a 取决于它共轭碱的稳定性

酸越强，它就越容易电离，这也意味着它必然具有稳定的共轭碱。相反，弱酸不情愿电离，因为它的共轭碱不稳定。硬币的反面是，不稳定的阴离子 A^- 是强的碱，它们的共轭酸 HA 是弱的酸。

● 酸和共轭碱的强度

酸 HA 越强，它的共轭碱 A^- 就越弱。

碱 A^- 越强，它的共轭酸 HA 就越弱。

例如，碘化氢的 pK_a 非常低，大约为 -10。这意味着 HI 是足以使几乎任何东西质子化的强酸。因而它的共轭碱根本就不具有碱性——它不会使任何东西去质子。甲基锂， $MeLi$ 是一种非常强的碱。虽然，我们会在 Chapter 9 中讨论，它事实上是一种共价化合物，但就此处讨论的目的，您可以将 $MeLi$ 想象为 $CH_3^-Li^+$ 。 CH_3^- 可以接受质子并变为中性的甲烷， CH_4 。因而甲烷是其共轭酸。很明显，甲烷根本就不具有酸性——它的 pK_a 估计要有 48。下表给出了几种无机化合物和它们的近似 pK_a 值。

一些无机化合物的近似 pK_a 值

酸	pK_a	共轭碱	酸	pK_a	共轭碱	酸	pK_a	共轭碱
H_2SO_4	-3	HSO_4^-	H_3O^+	-1.7	H_2O	NH_4^+	9.2	NH_3
HCl	-7	Cl^-	H_2O	15.7	HO^-	NH_3	33	NH_2^-
HI	-10	I^-	H_2S	7.0	HS^-			

注意到，沿着周期表向下，氢化物的酸性越强。同样注意到，氧对应的酸也比氮对应的强。我们写下了更精确的水的 pK_a 值，但您只需要记住近似的 0 和 14 就可以了。在下几页中，我们会考虑这些酸强度差异的原因。注意， pK_a 所覆盖的范围很大：从 HI 的大约 -10 到甲烷的接近 50；这在平衡常数上对应着 10^{60} 的差异。

溶剂的选择限制了我们可以使用的 pK_a 范围

在水中，只有当一个酸并不能完全将水质子化为 H_3O^+ 或者其共轭碱不能完全将水去质子化为 HO^- 时，我们才可以测量它的 pK_a 。我们大致被限制在了 pH -1.7 到 15.7 之间，超出此范围时，水的质子化或去质子化会超过 50%。在任何溶剂中，我们可以使用的酸或碱的强度都受到溶剂本身酸性和碱性的限制。请这样想这件事：比方说，您想要移去一个具有高 pK_a ，如 25-30 的化合物的质子；那么这是做不到的，因为我们可以使用的最强碱是氢氧根。如果您加入比氢氧根更强的碱，它不会使您的化合物去质子，它无论如何都会使水去质子制得氢氧根。同样，比 H_3O^+ 更强的酸也不能在水中存在：它会使水完全去质子并制得 H_3O^+ 。如果您需要比 OH^- 更强的碱（或比 H_3O^+ 更强的酸，这样的酸很少见），您必须使用其他溶剂。

让我们以乙炔为例。乙炔的 pK_a 为 25。对于烃类，这引人注目地低（下文将讨论原因），但即使是这样，氢氧根（水溶液中可用的最强的碱， pK_a 15.7）也只能建立 $10^{9.3}$ 份中只有 1 份 ($10^{15.7}/10^{25}$)，或者说大约 2 十亿份中只有 1 份乙炔被去质子化的平衡。由于将更强的碱溶于水充其量只能得到氢氧根离子，因而若想要将乙炔去质子到可观的程度，我们只能换用其他溶剂——没有低于 25 的 pK_a 的溶剂。通常用于完成此反应的条件是液氨中的氨基钠 ($NaNH_2$)。运用 NH_3

(大约 33) 和乙炔的 pK_a 值 (25)，我们可以估算这个反应的平衡常数为 10^8 ($10^{-25}/10^{-33}$)——向右偏得很好。氨基离子可被用于炔烃的去质子化。



由于我们可以在水中使用的酸和碱的强度具有上限和下限，这便提出了一个困难：我们如何知道 HCl 和 H_2SO_4 都能使水完全质子化，那么我们又如何知道前者的 pK_a 比后者的更负呢？甲烷和乙炔的共轭碱都能完全使水去质子，我们又如何知道前者共轭酸的 pK_a 比后者的大呢？答案在于，我们不能仅仅测量水中反应的平衡——只有在此 pK_a 值落在水的两个 pK_a 值之间时，我们才可以这样做。在此范围之外的 pK_a 值都是在其他溶剂中测量，并根据此结果外推出在水中可能的 pK_a 的。

■ 由于非常强的酸和碱的 pK_a 值很难确定，您会发现在不同文章里它们的值是不同的——有时这些值并不比猜出来的好！然而，尽管绝对值可能不同，但相对关系（由于我们需要的是粗糙的指引，因而相对值更重要）通常一致。

构建 pK_a 尺度

现在，我们需要寻找使不同化合物 pK_a 值合理化，以及估测它们的方法——我们不需要记住全部的值。您会需要获得对不同化合物的 pK_a 值的一种感觉，如果您知道影响它们的因素，那么预测和估计 pK_a 值，至少是理解一个化合物的 pK_a 值就会简单得多了。



有一些因素影响着一种酸 AH 的强度，包括：

1. 共轭碱阴离子 A^- 固有的稳定性。稳定性可以通过负电荷带在负电性原子上，或负电荷被分散到几个原子、基团（离域化）上而提升。不管怎样，共轭碱越稳定，酸 HA 就越强。
2. A-H 键的强度。很明显，键越容易断，酸就越强。
3. 溶剂。溶剂对阴离子的稳定化作用越好，发生反应也就越容易。

● 酸的强度

酸强度最重要的影响因素是其共轭碱的稳定性——共轭碱越稳定，酸的酸性越强。共轭碱稳定性的重要影响因素是负电荷带在哪种元素上——元素电负性越大，共轭碱越稳定。

带在负电性原子上的负电荷稳定共轭碱

第二周期元素“氢化物”， CH_4 、 NH_3 、 H_2O 和 HF 的 pK_a 值分别大约为 48、33、16 和 3。这种趋势来源于同一周期由左向右电负性的增加：由于氟的电负性比碳大得多，因而 F^- 比 CH_3^- 稳定得多。

酸	共轭碱	pK_a
甲烷 CH_4	CH_3^-	~48
氨 NH_3	氨基离子 NH_2^-	~33
水 H_2O	氢氧根离子 HO^-	~16
HF	氟离子 F^-	3

弱的 A-H 键对应强的酸

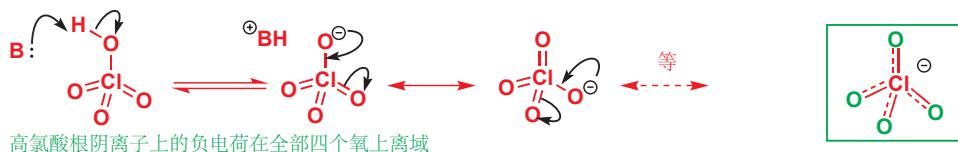
然而，在VII族(17族)中向下考察，HF、HCl、HBr和HI的 pK_a 逐渐下降：为3、-7、-9和-10。从由上至下电负性的减小，我们可能认为 pK_a 会增加。但事实上它是减小的，这来源于同一族由上到下键强度的键弱，某种程度上也是由于阴离子更大时，电荷更加分散所致。

酸	共轭碱	pK_a
HF	氟离子 F^-	3
HCl	氯离子 Cl^-	-7
HBr	溴离子 Br^-	-9
HI	碘离子 I^-	-10

负电荷的离域稳定共轭碱

酸 $HClO$ 、 $HClO_2$ 、 $HClO_3$ 和 $HClO_4$ 的 pK_a 值分别为 7.5、2、-1 和大约 -10。每种情况中，酸性质子都在附着在氯上的氧上，也就是说，每种情况中所移去的质子处在相同的环境中。那么为什么高氯酸， $HClO_4$ 的酸性却比次氯酸， $HClO$ 强 17 的数量级呢？一旦质子被移去，我们会得到在氯上的负电荷。对于次氯酸，它只定域在一个氧上。每一个氧相连，负电荷便可以更加离域，这也使阴离子更加稳定。例如，对于高氯酸根，负电荷可以离域在全部四个氧原子上。

酸	共轭碱	pK_a
次氯酸 $HO-Cl$	ClO^-	7.5
亚氯酸 $HO-ClO$	ClO_2^-	2
氯酸 $HO-ClO_2$	ClO_3^-	-1
高氯酸 $HO-ClO_3$	ClO_4^-	-10



电荷等同地分布在四个氧原子上，这可以通过电子衍射的研究表现：高氯酸具有两种类型的 $Cl-O$ 键，一根长 163.5 pm，另三根长 140.8 pm，而在高氯酸根阴离子中，所有 $Cl-O$ 键都是等长的，144 pm，所有 $O-Cl-O$ 键角也都是 109.5° 。提醒您：离域化箭头并不真正表示电荷由一个原子到另一个原子上的移动，我们在 Chapter 7 中已经讨论过；这些结构仅仅表示电荷在分子轨道中是分散的，主要集中在几个氧原子上。

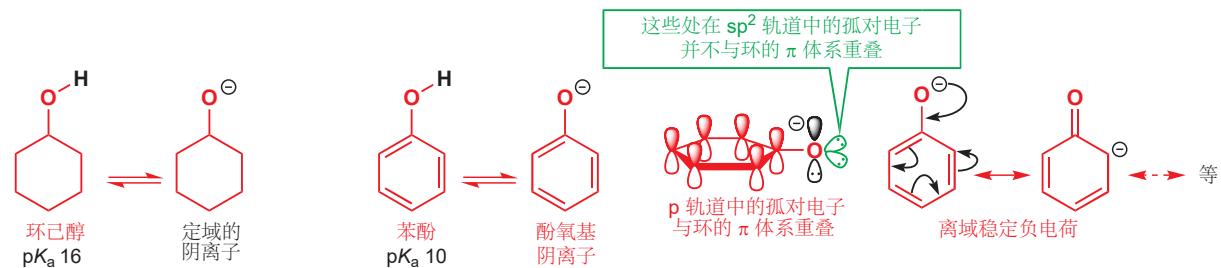
着眼于一些有机酸，我们会认为，醇的 pK_a 应和水差不了太多，对于乙醇这是正确的 (pK_a 15.9)。如果我们让共轭碱中的电荷离域到两个氧原子上，比方说醋酸根，对应的醋酸实际上是很强的酸 (pK_a 4.8)。乙醇和醋酸的区别是很明显的：共轭使醋酸的酸性强了 10^{10} 倍。



使有机酸根上的负电荷分散到三个原子上也是可行的——磺酸的阴离子就是这样。甲磺酸的 pK_a 为 -1.9。

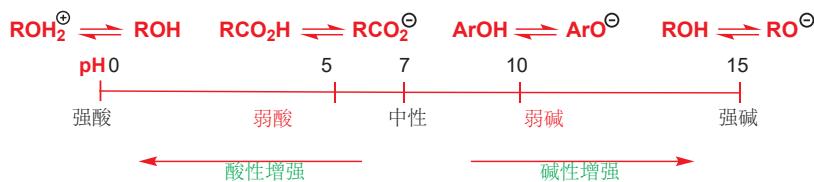


甚至向分子中烃部分的离域也能增强酸性。在苯酚, PhOH 中, OH 基直接连接在苯环上。去质子化时, 负电荷同样可以离域, 这时并非离域到其他氧原子上, 而是离域到芳环本身中。这种效应稳定了酚氧基阴离子, 这体现在苯酚和与之相对的环己醇的 pK_a 值中: 苯酚为 10, 环己醇为 16。



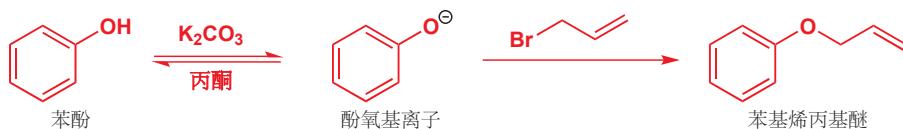
现在, 我们可以扩展酸碱强度的图表, 将重要的醇、酚, 和羧酸包括在内。方便记忆, pK_a 值小于 0 的酸可以使醇质子化, 大于 5 的酸的共轭碱可以使羧酸去质子, 大于 10 的可以使酚去质子, 大于 15 的可以使醇去质子。以上每个 pK_a 值的平衡表明, 在近似那个 pH 下, 两个物种都形成混合物中的 50%。您会发现, 羧酸是弱酸, 烷氧基阴离子 (RO^-) 是强碱, 羧酸不能使醇质子化, 使醇质子化需要强酸。

■ 平衡箭头: 离域化箭头: 提醒: 平衡箭头表示两种互相转化的化合物。双头箭头表示绘制同一共轭结构的两种方式。



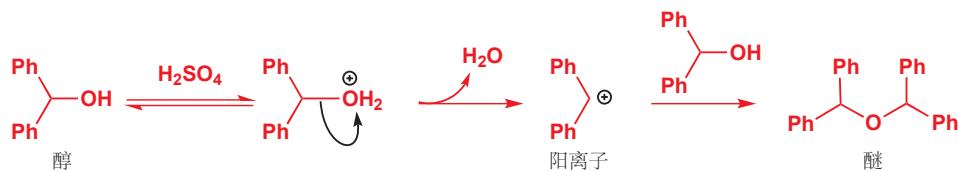
■ 记忆这些近似值很值得。

如果我们需要制得苯酚的阴离子, 像 NaOH 这样的碱就足够了, 但如果我们想从醇制取阴离子, 那么我们需要更强的碱。Vogel (p. 986) 提出, 碳酸钾 (K_2CO_3) 的碱性就足以由苯酚制取醚。碳酸根阴离子的碱性大约与酚氧基离子 (PhO^-) 相同, 因而这两者会处在一个平衡中, 但有足够使反应发生的酚氧基阴离子存在。

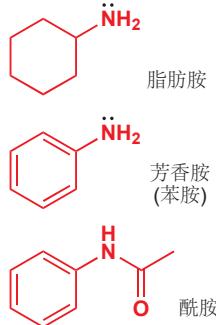


在另一方面, 如果我们想将 OH 制成一个好的离去基团, 那么我们需要使之质子化, 这也需要非常强的酸。硫酸被用于由醇制取醚。 OH 基的质子化会导致水的失去和阳离子的形成。后者会与更多的醇反应给出醚。Chapter 5 中有此反应的另一个例子。

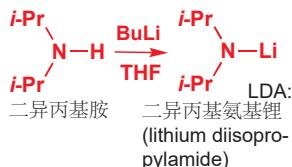
■ 如您在 Chapters 10 和 15 中所发现的, 离去基团是从分子上离去的官能团, 带走成键的一对电子。离去基团可能是阴离子, 如溴离子 Br^- , 也可能是像这个例子中的质子化的醇中质子化的官能团以水离去。



氮化合物可做酸也可做碱



最重要的有机氮化合物是胺和酰胺。胺氮可以与烷基或芳基相连 (与芳基相连的胺被称为苯胺 **anilines**)。它们都在氮上具有一对孤电子, 可能还在氮上具有氢原子。由于氮的电负性比氧小, 您可能预料到, 胺的酸性会比醇小, 共轭碱的碱性会比醇的大。它们就是如此。质子化的胺的 pK_a 值大约为 10 (水和醇大约为 0), 胺做酸时的 pK_a 值非常高, 有时是 35 (醇大约为 15)。因此铵盐大约于苯酚酸性相当, 胺会在 pH 7 的水中被质子化。这也是为什么氨基酸 (p. 167) 在水中会以内盐形式存在。



从胺上移去一个质子是非常难的, 因为其阴离子 (被称为“胺基”阴离子) 是非常不稳定并且碱性非常强的。成功的唯一办法是使用非常强的碱, 通常是烷基锂。“阴离子”会具有一根 N–Li 键并可溶于有机溶剂。左侧的例子, 被称为 LDA, 在有机化学中常被当作强碱使用。

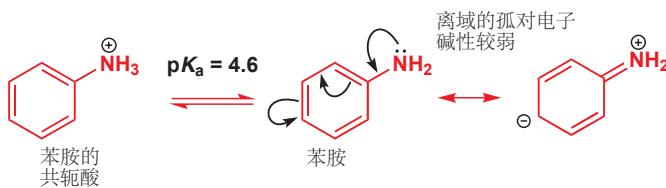
胺作为中性化合物的碱性是由它们共轭酸的 pK_a 测定的——例如, 常用的叔胺, 三乙胺的质子化过程对应的 pK_a 是 11.0。

碱的 “ pK_a ”

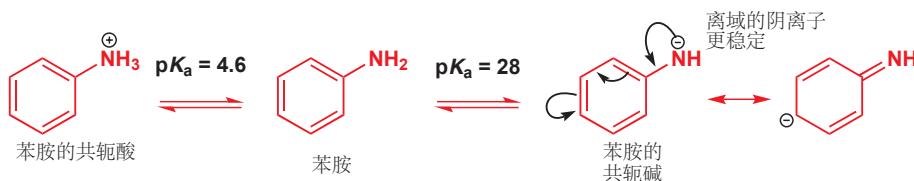
化学家通常喜欢这样说: “三乙胺的 pK_a 大约是 10。”(它事实上是 11.0, 但 10 是对于典型胺更容易记住的好数字)。这可能会让您惊讶, 因为三乙胺没有酸性氢。他们的意思是: “三乙胺共轭酸的 pK_a 大约是 10。”另一种使用方式是: “三乙胺的 pK_{aH} 大约是 10。”下标 “ aH ” 指代共轭酸。



当一个分子既是酸又是碱的时, 例如对于苯胺, 弄清楚它的 pK_a 指的是什么是很重要的, 化学家同样会含糊地称“苯胺的 pK_a 是 4.6”。由于苯胺氮上的孤对电子与环共轭, 不利于质子化, 因而苯胺的碱性比氨或三乙胺都弱得多。

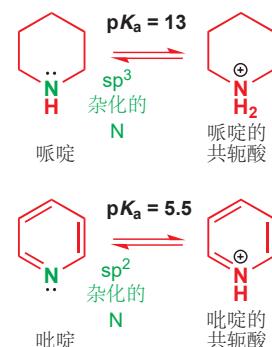


由于同样的原因，苯胺的酸性也比氨强 (pK_a 33)，从氮上失去质子的过程是苯胺名副其实的 pK_a 之所在。因此我们可以正确地说：“苯胺的 pK_a 大约是 28。”对于这样的化合物，要仔细检查 pK_a 所指的是什么。完整的图示是：



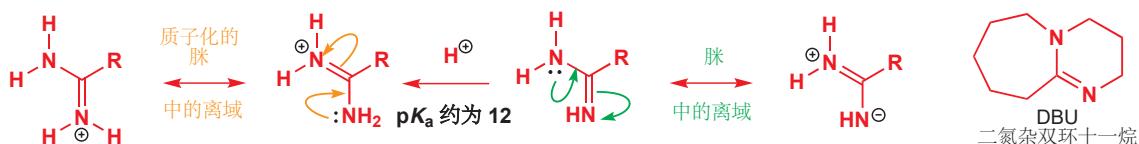
典型的仲胺，哌啶的质子化对应的 pK_a 大约是 13。而吡啶——具有与哌啶相似的杂环结构，但孤电子却位于 sp^2 而非 sp^3 轨道上的化合物——的 pK_a 则只有 5.5：吡啶是比哌啶更弱的碱（它的共轭酸是更强的酸）。腈的孤对电子是 sp 杂化的，因而根本不具有碱性。具有更多 p 成分（ p character）的轨道（ sp^3 轨道有 $3/4$ 的 p 成分， sp 轨道有 $1/2$ p ）在能量上更高——它们上的电子更多时候会远离原子核——因而碱性会更强。

酰胺是非常不同的，因为孤对电子离域到了羰基之中。这使得酰胺酸性更强，碱性更弱，其质子化发生在氧上而不是氮上。酰胺的 pK_a 值大约在 15 左右，它们扮演酸时，比胺强 10^{10} 倍。质子化的酰胺的 pK_a 大约为 0，它们的碱性比胺弱 10^{10} 倍。



► 酰胺中的离域已于 p. 155 讨论过。

如果我们将酰胺中的羰基氧原子换为氮，那么我们会得到脒。脒与酰胺一样是共轭的，但和酰胺不同的是，由于两个氮同时向对方贡献电子密度，它们是比胺更强的碱，强大约 2–3 个 pK_a 单位。双环脒 DBU 常被用作强有机碱（见 Chapter 17）。



但冠军还得是胍（guanidines），胍中的三个氮原子都同时贡献孤对电子。胍基（绿色所示）使精氨酸成为碱性最强的氨基酸。



取代基影响 pK_a

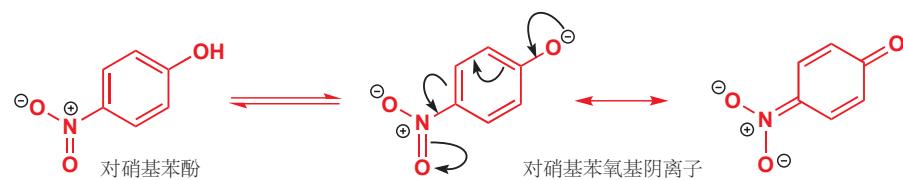
与得到或失去质子的位点共轭的取代基，甚至是不共轭的负电性基团也能对 pK_a 值产生显著的影响。苯酚的 pK_a 为 10，但其他共轭碱阴离子被额外的共轭所稳定的酚具有低得多的 pK_a s。一个硝

苦味酸是酸性很强的酚

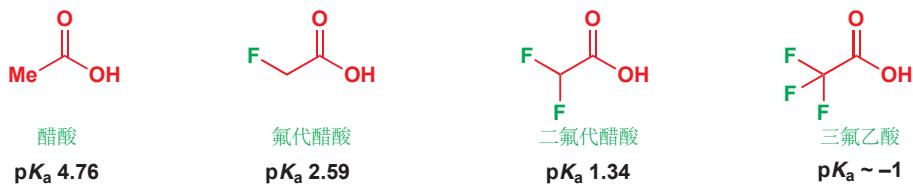
2,4,6-三硝基苯酚 更常见的名字是苦味酸 (picric acid)，这个名字反映出该化合物的强酸性 (pK_a 0.7，与苯酚 10.0 对比)。苦味酸曾被用于燃料工业，但现在这样用得很少了，因为它在干燥时具有很强的爆炸性。(对比它与 TNT 的结构！)



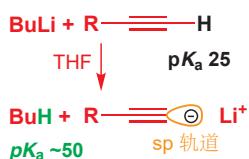
■ 如果您画出它们的羧酸根阴离子，您会发现，除了在两个氧原子间，找不到任何可以通过共轭稳定负电荷的途径了。



邻近的负电性基团的诱导效应，同样可以对酸的 pK_a 产生引人注目的影响。将氟添加到醋酸上，可以使 pK_a 从 5 逐步减小。三氟乙酸 trifluoroacetic acid (TFA) 事实上是一种非常强的酸，在有机反应中，它是方便而常用的强酸。当一端的原子比另一端更负电性的时候，诱导效应会通过 σ 键的极化发生。氟的电负性比碳大得多 (确实，F 是电负性最强的元素)，因此每根 σ 键都非常极化，这使碳原子更加正电，羧酸根阴离子也随之被稳定。



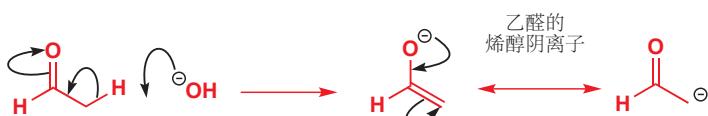
酸性碳



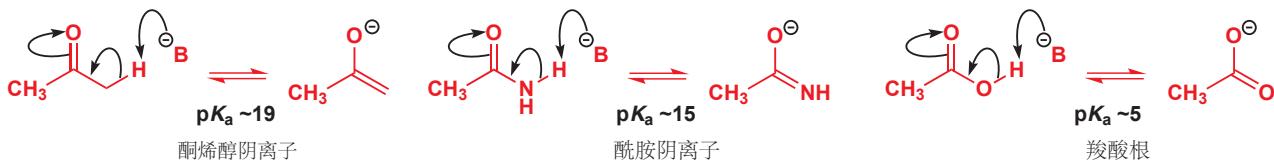
■ 如果您不能理解为什么这样，那么请思考 s 和 p 轨道的形状：原子核在 p 轨道中处于一个波节上，但在 s 轨道中，原子核处在高电子密度的区域。负电荷处在的轨道具有越高的 s 成分，电子密度就会越靠近原子核，它也就越稳定。

烃类是不具有酸性的。我们已经指出，甲烷的 pK_a 大约是 48 (上文 p. 170)——它基本上不可能被去质子。因而烷基锂也成为可用的最强的碱。但有些烃类是可以被去质子的，最重要的例子是炔烃——您在 p. 171 了解到，乙炔的 pK_a 是 25，可以被 NH_2^- 去质子 (也可以被其他强碱，如 BuLi 去质子)。区别之一在于杂化——上文关于氮碱的讨论中曾使用过。乙炔基阴离子的负电荷居于 sp 轨道中，这使它比负电荷在 sp^3 轨道中的甲基阴离子远容易制得，这是因为 sp 轨道中的电子，相比于 sp^3 轨道，大多数时间都分布在离原子核近的地方。

如果所得的阴离子可以参与共轭，那么 C-H 键的酸性会变得更强。与羰基的共轭产生了惊人的效果。乙醛中的一个羰基会将 pK_a 降至 13.5，这样即使是氢氧根离子都可以使之去质子。在 Chapter 20 中，您会发现，我们将这个阴离子称为“烯醇阴离子”，虽然该阴离子可以被画为碳阴离子的形式，但电荷主要分布在氧上。

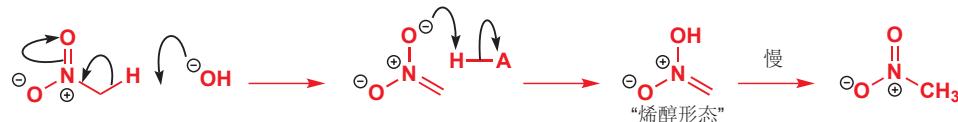


比较下面相似结构的碳、氮，和氧酸的酸性是有意思的。酮 (丙酮) 的酸性当然最弱，酰胺酸性稍强，羧酸最强。共轭碱都能离域到氧阴离子上，但离域到第二个电负性非常大的氧原子上要比离域到氮上更有效 (~10 pH 单位)，后者相比于离域到碳上又更有效 4 pH 单位。



尽管如此，有共轭的酸性碳，与甲烷相比的变化仍是巨大的 (~30 pH 单位)，这使碳上质子的移去落入可获得的碱的范围内。

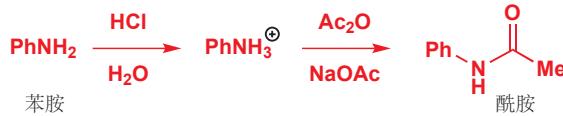
硝基还要更加有效：硝基甲烷的 pK_a 为 10，它可以溶解在 NaOH 水溶液中。质子会从碳上失去，但共轭碱上的负电荷会处在氧上。有一个很大的区别是，氮原子上始终带一个正电荷。如果硝基甲烷阴离子在水中被一些酸 (HA) 质子化，起始产物会是硝基甲烷的“烯醇”形态，它会缓慢地转变为硝基甲烷本身。负电性原子 (O、N 等) 间的电子转移是迅速的，而到碳上或从碳上出发的电子转移会是缓慢的。



酸性碳在有机化学中非常重要，它们可以用于 碳–碳 键的构筑，您会在本书后面的章节中遇到更多例子。

为什么我们要对比 O 和 N 酸的强弱？

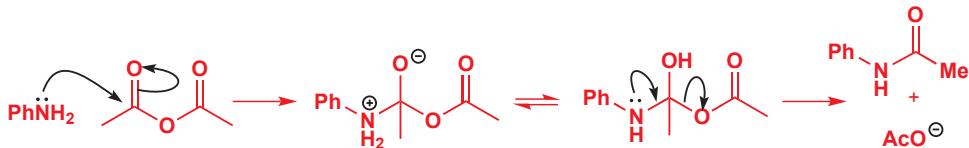
您在 Chapter 6 中遇到的对羰基加成的速率取决于亲核试剂的碱性。氮碱比氧碱强得多 (或者您也可以说，铵离子是比 H_3O^+ 更弱的酸)，胺的亲核性也远比水或醇好。这在由苯胺和醋酸酐在水溶液中合成酰胺的反应中得到了显著的说明。



苯胺在水中溶解度不大，但 HCl 的添加，会通过在氮上的质子化，将其转化为可溶的阳离子。现在，溶液会被温热，并添加等量的醋酸酐和醋酸钠。醋酸的 pK_a 大约为 5，这也是 PhNH_3^+ 的 pK_a ，因此会建立一个平衡，现在，溶液中包含这些物种：



唯一亲电的是醋酸酐，它具有两个亲电性的羰基。可用的亲核试剂有水、苯胺，和醋酸根。这里的水十分充裕，确实会与乙酸酐反应，但却不能与另两种碱性更强的 (相差大约 10^5) 竞争。如果醋酸根进攻酸酐，只会重新生成醋酸根。如果苯胺进攻，则会形成酰胺，并释放醋酸根。



产物的分离是容易的，因为酰胺不溶于水，于是可以被过滤掉。从环境方面考虑，我们不应当太多地使用有机溶剂，在能使用水时应当使用水。如果我们对 pK_a s 有了解，我们便可以估计，水是否会干扰其中一个反应，并决定出水是否是合适的溶剂。在水溶液中用更活泼的酰氯使胺酰基化甚至也是可行的，我们将在 Chapter 10 中详细讨论像这样的酰基化反应。

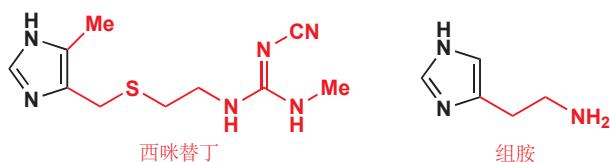
pK_a 发挥作用——药物西咪替丁的开发

组胺是一种产生胃酸的激动剂。它与胃细胞中的特定位点(受体位点 receptor sites)结合，并触发胃酸(主要是 HCl)的产生。

拮抗剂(antagonist)通过与受体结合，但不刺激胃酸的分泌而工作。因而它会通过阻碍受体位点抑制胃酸的分泌。

■ 此药被发明时，该公司被称为Smith, Kline and French (SKF)，与 Beechams 合并后，该公司改名为 SmithKline Beecham (SB, 史克必)。SB 和 GlaxoWellcome (葛兰素威康)后来又合并为 GlaxoSmithKline (GSK, 葛兰素史克)。当您读这本书时，事情可能又发生了进一步的变化。

抗消化性溃疡药西咪替丁(cimetidine)的开发为人们对 pK_a 在化学上重要角色的认识，提供了引人入胜的展现。消化性溃疡(peptic ulcers)是在粘膜上的局部侵蚀(localized erosion)，由于胃酸(gastric acid)过多所致。控制胃酸生产的其中一种化合物是组胺(histamine)。(组胺也是花粉热和过敏症状的成因。)



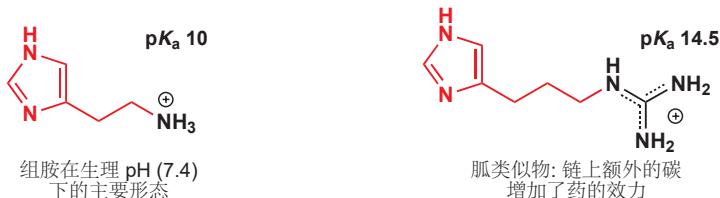
组胺通过与胃黏膜上的受体结合，并刺激酸的产生而工作。Smith, Kline and French 的西咪替丁开发人员想要的是能于这些受体结合，但不能激活它们的药物，这样能在防止组胺结合的情况下不对酸分泌本身产生刺激。不幸的是，成功用于花粉热治疗的药物，在这里不能起作用——它们涉及不同的组胺受体。

注意观察，西咪替丁和组胺的结构中都具有相同的含氮环(黑色所示)。这个环被称为咪唑——咪唑本身是一种强碱，它质子化的形态可以以如下方式离域。这并不是偶然——西咪替丁的设计围绕于组胺的结构。



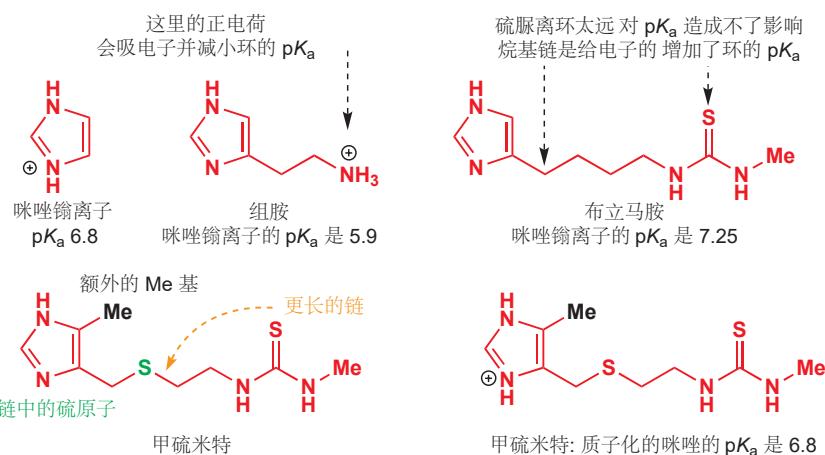
► 我们在 p. 175 向您介绍了胍。

在体内，大多数组胺以在伯胺上被质子化的盐的形式存在，早期化合物模拟了这一情形。人们合成并检验了胍类似物是否具有抗病作用(检验它是否能与组胺受体结合，并阻止组胺的结合)。它确实与受体结合了，但不幸的是，它扮演了促病剂而非抗病剂，它刺激了酸的分泌，而没有阻碍它。由于胍类似物的 pK_a 比组胺的还大(大约 14.5，组胺大约 10)，在生理 pH 下，它会有效地被全部质子化。

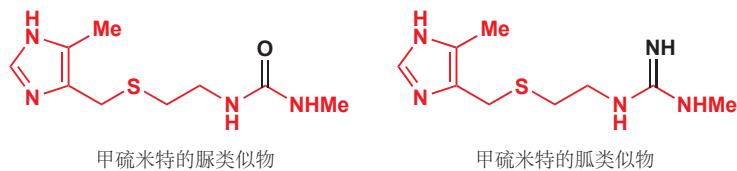


■ 回忆 p. 175，脒和胍具有碱性但酰胺不具有。硫脲确实是一种脒，但它与酰胺更相似。

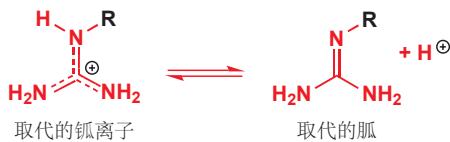
很明显，药物的促病作用必须被抑制。化学家们突然想到，也许是正电荷使这种化合物具有促药性，因此它们要寻找的是一种也有极性，但碱性弱得多的化合物。最终，他们发现了布立马胺(bu-irimamide)。最重要的改变，是将胍化合物中的 C=NH 换成了 C=S。我们得到了硫脲(thiourea)而不是胍，硫脲的碱性弱得多。其他调整方法还有增加链的长度，向链中插入第二个硫原子，或者在硫脲和咪唑环上添加甲基，于是得到效果更佳的甲硫米特(metiamide)。



新得到的甲硫米特，在人体上测试时比布立马胺强效十倍。然而，它不幸地具有一种副作用：在有些患者当中，这种药引起了白细胞数量的减小，并使病人易于感染。这最终被追溯到了硫脲基团上。硫再一次被氧所取代，得到一般的脲，并且让我们也观察一下被氮取代得到另一种脲时会发生的变化。



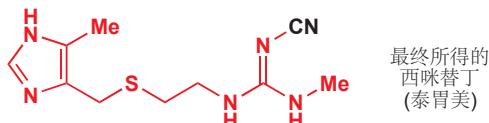
这两者都与甲硫米特一样有效，但重要的发现是，胍类似物不再表现出与之前的脲一样的促病效果。当然，胍同样会被质子化，我们也会面临与之前同样的问题——如何降低胍(胍𬭩)离子的 pK_a 。本章的一节考虑了吸电子效应对 pK_a 的影响，吸电子效应会使碱的碱性更弱。这是现在采用的方法——胍上吸电子基团的引入降低了它的 pK_a 。下表显示了各种取代胍离子的 pK_a s。



取代的胍离子的 pK_a s

R	H	Ph	CH_3CO	NH_2CO	MeO	CN	NO_2
pK_a	14.5	10.8	8.33	7.9	7.5	-0.4	-0.9

很明显，氨基和硝基取代的胍根本无法被质子化。将它们合成出来，人们发现它们与甲硫米特同样有效，并且不具有副作用。在这两者中，氨基胍化合物稍稍更有效一点，它被开发并被命名为“西咪替丁(cimetidine)”。



Smith, Kline and French 开发西咪替丁的过程，从项目刚开始到最后投入市场，花费了 13 年。如此巨大的努力是值得的——泰胃美 Tagamet (西咪替丁药物的商品名) 成为了世界上最畅销的药物，也是第一个年总收入超过十亿美元的药物。世界范围内，成千上万名溃疡患者不再忍受病痛、手术，甚至是死亡。西咪替丁的开发遵循了一种以生理和化学原理为基础的理性过程，参与研究的科学家之一，Sir James Black，分享了 1988 年的诺贝尔生理学或医学奖。如果您不对 pK_a s 有一定理解，这一切都将无法实现。

Lewis 酸碱

Johannes Nicolaus Brønsted (1879–1947) 是一位丹麦物理化学家，它在 1923 年与 Thomas Lowry 同时提出了酸碱反应的质子理论 (protic theory)。

到目前为止，我们讨论的所有酸和碱都是质子酸、质子碱，或者说 Brønsted (布朗斯特) 酸和碱。事实上，我们在 p. 165 给您的酸和碱的定义，是 Brønsted 酸和 Brønsted 碱的定义。当羧酸将质子给予胺时，它扮演了一种 Brønsted 酸，而胺则扮演了一种 Brønsted 碱。产生的铵离子是一种 Brønsted 酸，羧酸根阴离子是一种 Brønsted 碱。



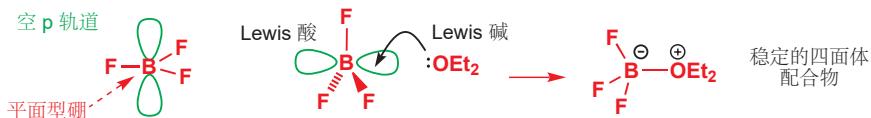
- Brønsted 酸贡献质子。
- Brønsted 碱接受质子。

美国化学家 Gilbert Lewis (1875–1946) 在 1924 年提出了酸碱相互作用的电子理论 (electronic theory)。

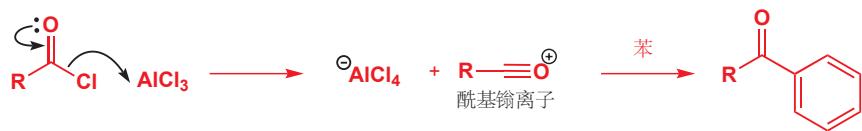
但酸还有另一种重要的类别：Lewis (路易斯) 酸。这些酸不会贡献质子——事实上它们通常没有可贡献的质子。相反，它们接受电子。事实上，这是更普遍性的定义，酸接受电子，碱贡献电子。Lewis 酸通常是高氧化态金属的卤化物，例如 BF_3 、 AlCl_3 、 ZnCl_2 、 SbF_5 和 TiCl_4 。Lewis 酸，可通过从有机化合物上移去电子，在重要反应中扮演重要的催化剂，例如在苯的 Friedel-Crafts 烷基化和酰基化 (Chapter 21)， $\text{S}_{\text{N}}1$ 取代反应 (Chapter 15)，以及 Diels–Alder 反应 (Chapter 34) 中。

- Lewis 酸接受电子。
- Lewis 碱贡献电子。

BF_3 是一种简单 Lewis 酸。如您在 Chapter 5 中所了解的，硼化合物单体只与其他原子成三根键，并具有空 p 轨道，外层只有六个电子。因而它们是不稳定的， BF_3 一般会以其“醚合物 (etherate)”——与 Et_2O 的配合物——使用。醚会将其孤对电子贡献进 BF_3 的空 p 轨道中，这种配合物包含具有八个电子的四面体硼。在此反应中，醚贡献了电子 (可以描述为 Lewis 碱)， BF_3 接受了电子：后者是一种 Lewis 酸。没有质子交换发生。配合物是稳定的液体，它通常可从供应商处直接购得。



Lewis 酸通常会与负电性原子，如卤素和氧产生强相互作用。在您将在 Chapter 21 遇到的 Friedel–Crafts 酰基化反应中， AlCl_3 从酰氯上移去氯离子并得到足以与苯结合的酰基鎓离子。



Lewis 酸碱相互作用在化学上非常常见，并且常常相当微妙。在下一章中，您将遇到通过有机金属对羰基化合物的加成，制取 C–C 键的重要方法，这些反应中很多都包含 Lewis 酸性的金属阳离子与 Lewis 碱性的羰基之间的相互作用。

延伸阅读

本章开头的引自于 Ross Stewart, *The Proton: Applications to Organic Chemistry*, Academic Press, Orlando, 1985, p 1。

更多酸碱萃取过程的细节可以从实践有机化学书籍中找到。Cannizarro 反应的细节来自 J. C. Gilbert and S. F. Martin, *Experimental Organic Chemistry*, Harcourt, Fort Worth, 2002。酰胺到胺的还原反应来自 B. S. Furniss, A. J. Hannaford, P. W. G. Smith, and A. R. Tatchell, *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5th e-

dn, Longman, Harlow, 1989。

胺与酸酐和酰氯的酰基化反应的细节: L. M. Harwood, C. J. Moody, and J. M. Percy, *Experimental Organic Chemistry*, 2nd edn, Blackwell, Oxford, 1999, p 279。

更多有关西咪替丁发现的内容: W. Sneader, *Drug Discovery: a History*, Wiley, Chichester, 2005。

检查您的理解



为确保您真正掌握了这一章的内容，请尝试解决本书 Online Resource Centre (在线资源中心) 中的习题:

<http://www.oxfordtextbooks.co.uk/orc/clayden2e/>

9

使用有机金属试剂构建 C–C 键

联系

► 基础

- 电负性和键的离域 ch4
- 格氏试剂和有机锂对羰基的进攻 ch6
- C–H 会被非常强的键去质子化 ch8

目标

- 有机金属: 亲核性, 通常还是强碱
- 由卤代烃制取有机金属
- 通过碳原子的去质子制取有机金属
- 用有机金属在 C=O 基上制取新 C–C 键

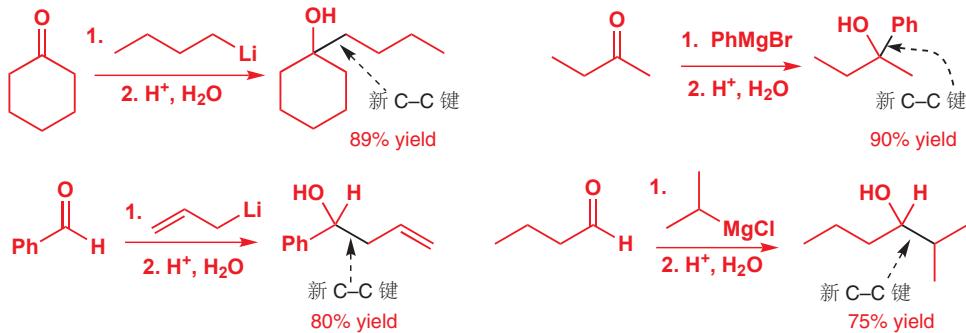
► 展望

- 关于有机金属的更多内容 ch24 & ch40
- 更多制取由 C=O 基制取 C–C 键的方法 ch25, ch26, & ch27
- 分子的合成 ch28

引入

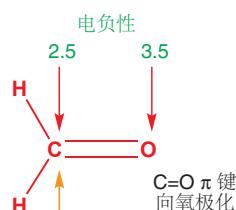
在 Chapters 2–8 中, 我们阐明了关于结构 (Chapters 2–4 和 7) 和反应性 (Chapters 5, 6, 和 8) 的基本化学概念。这些概念是支撑所有有机化学的基本框架, 而现在, 我们将会开始充实这些框架。在 Chapters 9–22 中, 我们向您更细致地介绍有机反应中最重要的几类。

出于各种原因, 有机化学家所要做的一件事就是构建分子。而构建分子就意味着要构建 C–C 键, 在本章中, 我们将着眼于构建 C–C 键最重要的方式之一: 使用有机金属 (organometallics)——如烷基锂和格氏试剂——与羰基化合物的结合。我们会考虑如下这样的反应:



您在 Chapter 6 中遇到了这类反应: 在本章中, 我们将为有机金属的性质, 以及利用此反应可以构建什么样的分子这两方面添加一些细节。有机金属试剂面对亲电的羰基, 会扮演亲核试剂, 于是

我们首先需要讨论的事情就是：为什么有机金属是亲核的？然后我们会继续研究，首先是如何制取有机金属，然后关于会与它们反应的亲电试剂的种类，最后关于我们可以利用它们制取的有机分子的种类。

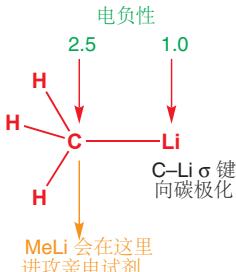


有机金属化合物包含一根 碳-金属 键

两种不同元素之间共价键的极性是由它们的电负性决定的。一个元素的电负性越强，它吸引键中的电子密度就越多。因此，两种元素电负性的差异越大，它们对成键电子的吸引程度之间的差异也就越显著，键也就会更加极化。在完全极化的极端情况下，共价键将不复存在，取而代之的是反号离子间的吸引力(，即离子键)。我们在 Chapter 4 (p. 96) 中讨论过这种情况，即 NaCl 中的成键。

有机金属在构建 C-C 键上有多么重要？

让我们以一种被称为“保幼激素 juvenile hormone”的分子作为例子。这个化合物能阻止数种昆虫成熟，可被用作控制害虫的手段。这种化合物虽然天然存在于昆虫中，但能提取出的非常少，不过，它可以由简单的原料在实验室中制取。在此阶段，您不需要考虑完成合成的全过程，但我们可以告诉您，最终产物有 16 根 C-C 键，而在其中一种合成法中，有七根都是由有机金属试剂的反应制取的，其中很多也是我们将在本章中描述的反应。这个例子并不孤立。为了进一步证实，我们还可以选取一种重要的酶抑制剂，与您在 Chapter 7 中遇到的花生四烯酸非常相似。它就是由一连串使用有机金属试剂的 C-C 键形成反应制取的：产物中有 20 根 C-C 键，其中八根通过有机金属反应形成。



当我们 (在 Chapter 6 中) 讨论羰基化合物的亲电性质时，我们了解到，它们的反应性是 碳-氧键向电负性更大的氧极化，使碳成为被亲核进攻的位点的直接结果。在 Chapter 6 中，您同样见到了两种最重要的有机金属化合物——有机锂和卤化有机镁 (被称为格氏试剂)。在这些有机金属试剂中，关键的化学键向相反方向极化——朝碳极化——使碳成为亲核中心。对于大多数有机金属试剂，这都是正确的，您可以从下方节选的元素周期表中看出，金属 (如 Li、Mg、Na 和 Al) 的电负性都比碳小。

几种元素的 Pauling 电负性

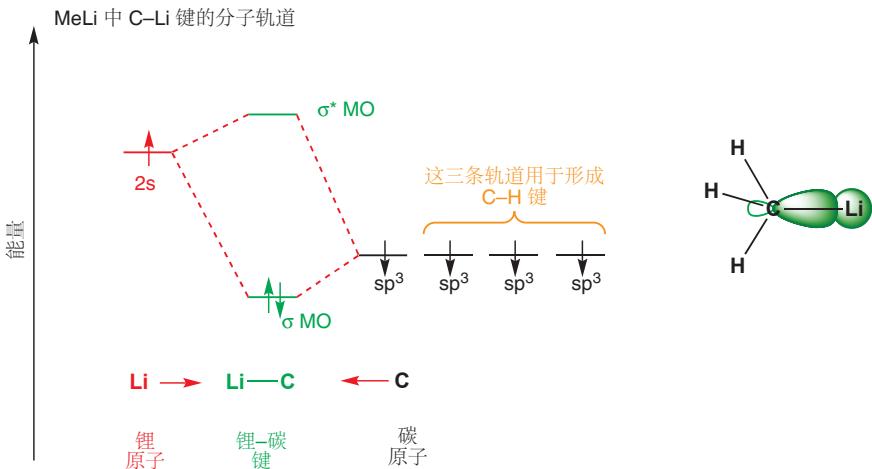
Li 1.0		B 2.0	C 2.5	N 3.0	O 3.5	F 4.0
Na 0.9	Mg 1.3	Al 1.6	Si 1.9	P 2.2	S 2.6	Cl 3.2

Interactive display of polarity of organometallics

若用分子轨道能级图——您在 Chapter 4 中见到的那种——表达甲基锂中的 C-Li 键，则它被看作碳和锂原子轨道的组合。一种原子的电负性越大，它原子轨道的能量也就越低 (p. 96)。充满的 C-Li σ 轨道在能量上与碳的 sp^3 轨道接近，而不与锂的 2s 轨道接近，因此我们可以说碳的 sp^3 轨道对 C-Li σ 键的贡献更大，C-Li 键在碳上有更大的系数。因而涉及这条充满的 σ 轨道的反应将会

→ We explained this reasoning on p. 104.

在 C 上而非 Li 上发生。同样的论证也适用于有机镁或由其发明者 Victor Grignard 命名的格氏试剂中的 C-Mg 键。

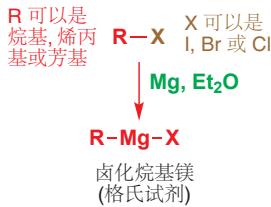


■ 携有负电荷的碳原子被称为**碳阴离子 (carbanions)**。您已将了解到氰根 (p. 121)，一种真的在碳上具有一对孤电子的碳阴离子。氰根上的孤对电子由于处在低能的 sp 轨道 (而非 sp^3 中)，并且有一个负电性的氮原子与碳三键相连而稳定。

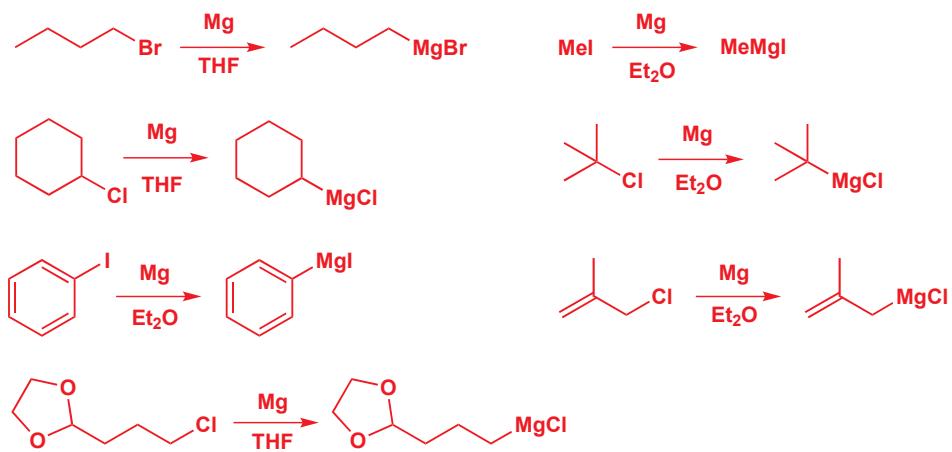
我们同样可以说，由于碳的 sp^3 轨道对 C-Li σ 键的贡献更大，因此 σ 键在结构上更加接近一条充满的 C sp^3 轨道——即在碳上的一对孤对电子。这种思路非常有用，但可能太头了：甲基锂并不是离子化合物 Me^-Li^+ ——不过在机理中，您有时会看到用 Me^- 表示 $MeLi$ 或 $MeMgCl$ 的情况。

有机锂和格氏试剂的真实结构 的结构相当复杂！虽然这些有机金属化合物对水和氧极其活泼，不得不在氮气或氩气气氛下处理，但其中一些以被用固态的 X 射线晶体学与溶液中的 NMR 研究过了。事实表明，它们通常是两个、四个、六个或更多分子，通常还有溶剂分子键合在一起得到的复合物，这也是为什么像 $BuLi$ 这样的极性化合物也能溶于烃类的原因。在本书中，我们不会关心这些细节，我们只会用简单的单体结构表示有机金属化合物。

制取有机金属 如何制取格氏试剂

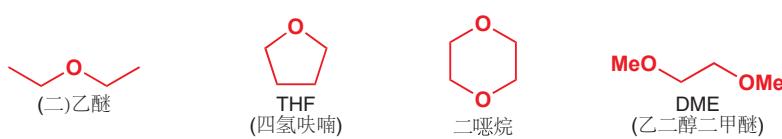


格氏试剂是通过在醚溶剂中，使镁与卤代烃反应制得的，由此会形成卤化烷基镁的溶液。卤素可以使用碘、溴和氯，基团既可以是烷基，也可以是芳基，如下的例子包括甲基、伯、仲和叔烷基，酰基和烯丙基。但基团中不能包含任何一旦生成格氏试剂，就会与之反应的官能团。最后一个例子包含一个缩醛官能团，作为不会与格氏试剂反应的官能团的例子。(如果是醛，就会与格氏试剂反应，由此我们用缩醛的形成保护了醛基，Chapter 23 中有更多讨论。)



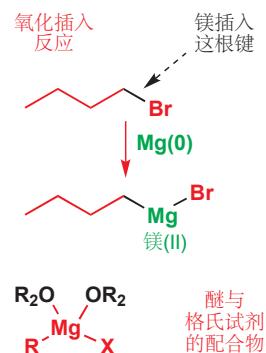
这些例子中的溶剂都是醚类，使用乙醚 Et_2O 或 THF 均可。有时也会使用二醚，包括二噁烷 (dioxane)、乙二醇二甲醚 (dimethoxyethane, DME) 等其他溶剂。

常用醚类溶剂



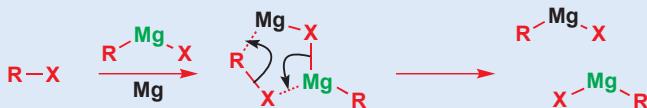
画出反应图十分简单，但反应的机理呢？总得来说，它涉及镁对 碳–卤 键的插入 (insertion)。这一步在对镁的氧化态有所改变，使之从 $\text{Mg}(0)$ 变为 $\text{Mg}(\text{II})$ 。因此这个反应被称为氧化插入反应或氧化加成反应，这是一个许多金属都能完成的普遍过程，如 Mg 、 Li (我们稍后会遇到)、 Cu 和 Zn 都是如此。 $\text{Mg}(\text{II})$ 比 $\text{Mg}(0)$ 稳定得多，这驱动了反应的发生。

这个反应的机理并未被完全理清，很可能还涉及自由基中间体。但我们能确信的是，镁在反应的末尾交出了它的孤对电子并获得了两根 σ 键。真实产物是一—格氏试剂，很有可能还有两分子醚溶剂——的配合物，其中 $\text{Mg}(\text{II})$ 倾向于四面体型结构。



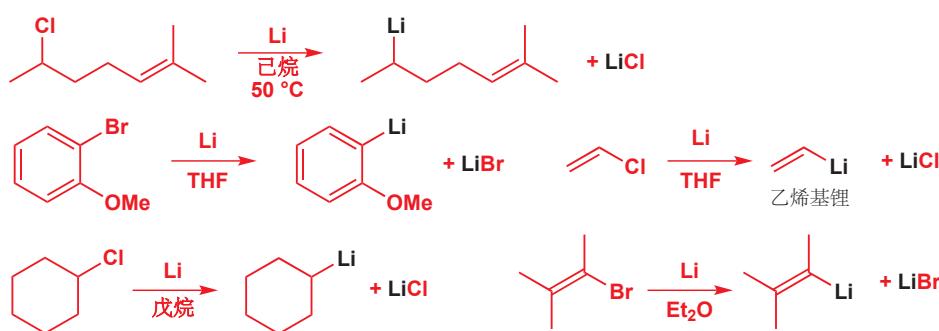
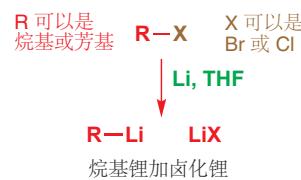
关于制取格氏试剂的更多内容

这个反应并非在溶液内部发生，而是发生于金属的表面，制取格氏试剂的难易程度也取决于表面的状态——比如金属被切割得有多细。金属镁通常被一层薄薄的氧化镁所包裹，于是格氏试剂的形成也需要能让金属直接与烷基镁接触的“引发”过程。这通常意味着，要加入少量的碘或 1,2-二碘乙烷，或者用超声波去除氧化膜。一旦有格氏试剂已经形成，它便还会催化后续卤代烃与 $\text{Mg}(0)$ 的反应，机理可能如下所示。



如何制取有机锂试剂

有机锂试剂可能也是通过类似的氧化插入反应，由金属锂和卤代烷制取的。每次插入反应都需要两个锂原子，并还生成一当量的卤化锂盐。与格氏试剂的形成一样，可通过此方式制取的烷基锂的类别也没有什么限制。



您会注意到，这里有两个仲烷基锂，一个芳基锂和两个烯基锂。所存在的其他官能团只有烯烃和醚。到目前为止，这都十分类似于格氏试剂的形成。然而，它们之间存在差异。锂在反应过程中由

Interactive mechanism for organolithium addition

Li(O) 变为 Li(I) ，并且没有与 Li 相连的卤素。取而代之的是卤素被第二个 Li 原子带走，变为卤化 Li 。同样， Li(I) 比 Li(O) 稳定得多，因此反应不可逆。虽然通常还是使用醚类溶剂，但是由于不需要配位，因此用烃类溶剂如戊烷、己烷同样很好。

可以购买到的有机金属

有些格氏试剂和有机锂试剂可以购买得到。大多数化学家（除非需要非常大规模使用时）通常都不会用上述方法制取较简单的烷基锂或格氏试剂，它们会成瓶地从化学品公司购买（化学品公司当然会用上述方法制取）。下表列出了最重要的几种可以购买到的有机锂和格氏试剂。

甲基锂 (MeLi) Et_2O 或 DME 溶剂

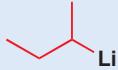
正丁基锂 ($n\text{-BuLi}$ 或 BuLi)



环己烷或己烷溶剂

仲丁基锂 (sec-BuLi 或 $s\text{-BuLi}$)

戊烷或环己烷溶剂



叔丁基锂 ($t\text{-BuLi}$ 或 $t\text{-BuLi}$) 戊烷溶剂



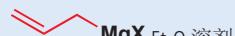
苯基锂 (PhLi) $(n\text{-Bu})_2\text{O}$ 溶剂

氯化、溴化、碘化甲基镁 (MeMgX) Et_2O 或 THF 溶剂

溴化乙基镁 (EtMgBr)

氯化丁基镁 (BuMgCl) Et_2O 或 THF 溶剂

氯化和溴化烯丙基镁



氯化和溴化苯基镁 (PhMgCl 或 PhMgBr)
 Et_2O 或 THF 溶剂

有机金属试剂用做碱

有机金属需要与水分完全远离——即使是空气中的水都会摧毁他们。原因在于，它们会与水非常迅速且高度放热地反应，并产出烷烃。任何可以使它们质子化的东西都会发生类似地事情。有机金属试剂是一种强碱，会被质子化形成它们的共轭酸——下面的情形中是甲烷和苯。甲烷的 $\text{p}K_a$ 在 50 左右 (Chapter 8)：它可以说根本不具有酸性，因而几乎不会有任何东西能从甲烷上去质子。



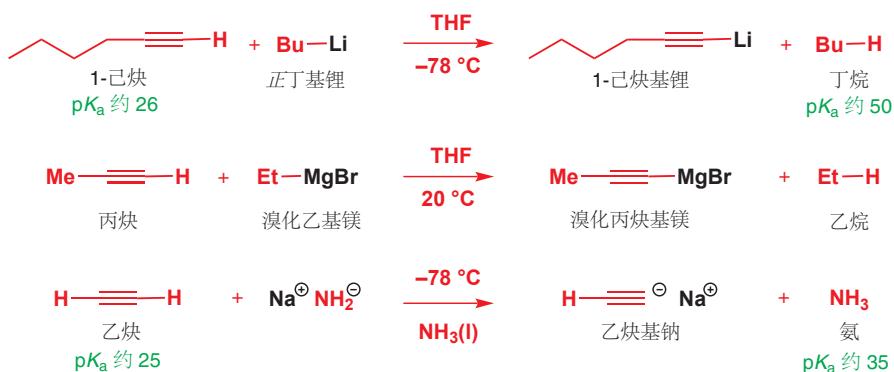
平衡极大地偏向于右侧：甲烷和 Li^+ 比 MeLi 稳定得多，苯和 Mg^{2+} 也比 PhMgBr 稳定得多。做碱也是有机锂最重要的用途之一——尤其是丁基锂，因为它们碱性非常强，几乎会使任何东西被去质子。因此它们也可以作为制取其他有机锂的试剂。



通过给炔烃去质子制取有机金属

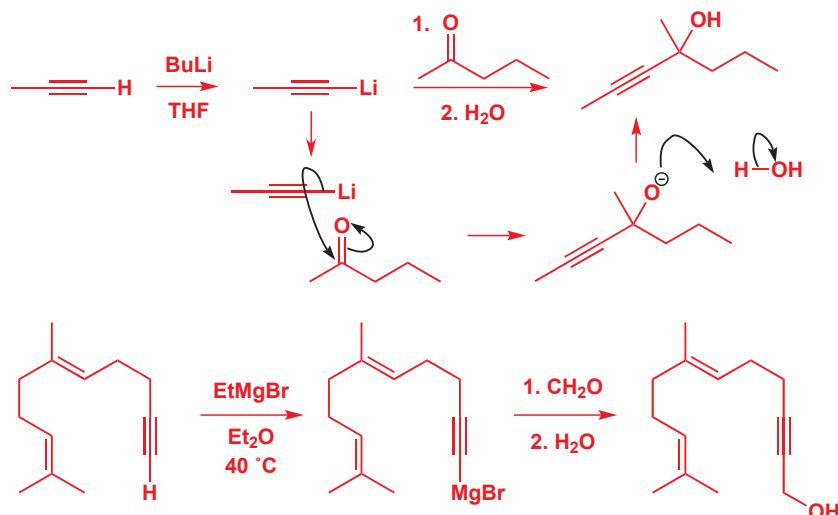
在 Chapter 8 (p. 175) 中我们讨论了杂化对酸性的影响。炔烃的 C–H 键由 sp 轨道形成，因此是烃类中酸性最强的， $\text{p}K_{\text{a}}$ 大约为 25。它们可以被碱性更强的有机金属，如丁基锂和溴化乙基镁去

质子，甚至，炔烃的酸性足够使它们被您在 p. 171 见到的氨基碱去质子，给炔烃去质子最常用的方式是使用 NaNH_2 (氨基钠)，通过使钠与液氨反应获得。下面显示了这样的一个例子。乙炔和丙炔都是气体，通过向碱的溶液中鼓气完成反应。



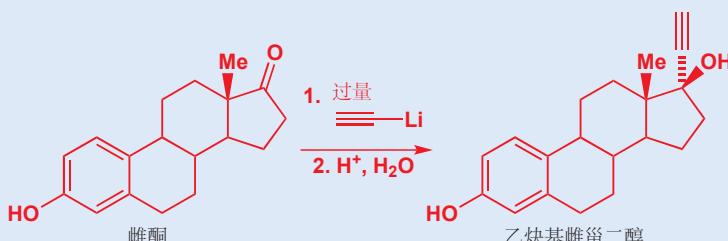
■ 我们选择将炔基锂、溴化炔基镁表达成有机金属的形式，而将炔基钠表达成离子盐的形式。它们很有可能都具有一些共价成分，但锂的正电性弱于钠，因此炔基锂共价性更大并通常在非极性溶剂中使用，而钠衍生物则通常在极性溶剂中使用。

炔基的金属衍生物可以如下面几个例子中这样，加成到羰基亲电试剂上。第一个例子（我们提醒过您这个反应的机理）是抗生素由红霉内酯 A (erythronolide A) 的一种重要合成法的起始步骤，第二个例子是一种广泛存在的天然产物，合金欢醇 (farnesol) 合成法的倒数第二步。



乙炔基雌甾二醇

几乎所有口服避孕药中抑制排卵的组分都是一种被称为乙炔基雌甾二醇 (ethynodiol) 的化合物，这个化合物同样是通过炔基锂对女性激素，雌酮 (oestrone) 的加成制取的。这种激素还有很多含有乙炔单元的合成类似物，它们也被用于避孕和对激素系统紊乱的治疗。



三键: 稳定性与酸性

现在, 您已见过了所有包含三键的重要化合物了。它们都有电子填在低能 sp 杂化轨道(图中绿色所示), 这一特征让它们稳定而不活泼。记得, sp 轨道具有 50% 的 s 成分, 因此这种轨道中的电子平均离原子核更近, 因此相比于 sp^2 或 sp^3 轨道中的电子也更稳定。

氮气, N_2 两端的孤电子都处在 sp 轨道中, 于是它几乎是惰性的。它既没有碱性, 也没有亲核性, 豆科植物(如豌豆)根部的细菌能将氮气“固定(fixing)”, 即用还原化学反应将它们捕捉, 这被看作生命体的一大主要成就。HCN 在氮上具有一条 sp 轨道, 在另一端具有一根 C-H σ 键。氮的 sp 孤电子不具有碱性, 而 HCN 事实上有可观的酸性, pK_a 约为 10, 因为共轭碱(CN^-)中的负电荷处在 sp 轨道中。腈的化学键与之类似, 它们也没有亲核性和碱性。最后, 我们刚刚遇到了炔烃, 它们是烃类中酸性最强的, 同样是由于负电荷处在 sp 轨道中稳定了阴离子。



卤素-金属交换

由一种(较简单的)有机金属试剂生成另一种(更有用的)有机金属试剂时, 去质子化并非唯一的方法。有机锂还可以通过用一种被称为卤素-金属交换(锂卤交换, halogen-metal exchange)的反应由烷基、酰基卤和另一种有机锂制取。

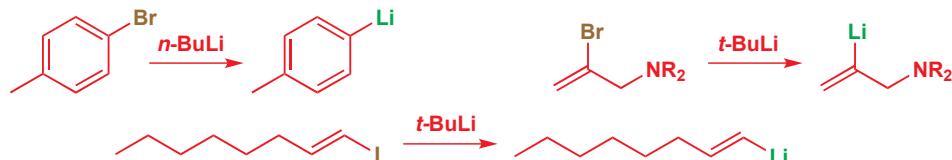


在反应中, 溴和锂互换了位置。与许多这样的有机金属过程一样, 机理尚未完全清晰, 但可以表达为丁基锂对溴的一个亲核进攻过程。但是, 为什么这个反应能够发生呢? 我们“机理”的产物并不是 $PhLi$ 和 $BuBr$, 而是一个苯基阴离子和一个锂阳离子, 虽然说这二者结合成 $PhLi$ 和 $BuBr$ 是很明显的, 但是总要有一个合理的解释, 让我们知道反应向其中一侧而非另一侧发生。关键同样在于 pK_a 。我们可以将有机锂想象成 Li^+ 与碳阴离子之间的配合物。

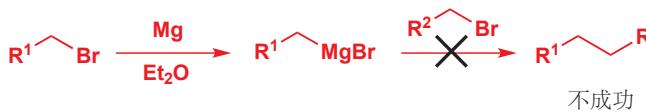


■ 原因同样在于, 烯基和芳基阴离子处在 sp^2 轨道而非 sp^3 轨道中。见 Chapter 8, p. 175。

在两种情况下, 锂阳离子是相同的: 发生变化的只有碳阴离子。因此配合物的稳定性取决于碳阴离子配体的稳定性。苯(pK_a 约为 43)比丁烷(pK_a 约为 50)酸性更强, 因此苯基配合物比丁基配合物更稳定, 反应于是反应在由 $BuLi$ 制取 $PhLi$ 的方向上。烯基锂(锂与烯烃直接成键)同样可以由此方法制取, 此反应允许具有 R_2N- 取代基。溴代物和碘代物比氯代物反应得更快。



卤素—金属交换反应的存在为一种吸引人的 碳—碳 键构建方法敲响了丧钟。您也许曾经想到，我们会用格氏试剂或有机锂试剂与卤代烃的结合构建新的 碳—碳 σ 键。

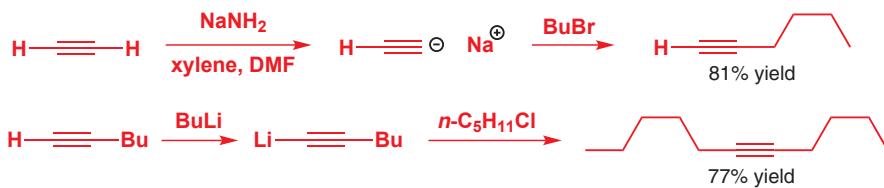


但由于转金属反应的存在，这个反应无法实现。两种溴代烃与它们的格氏试剂会处在平衡中，即使偶联能够发生，那么也会产生三种偶联产物的混合物。



稍后您会了解到，这种反应需要过渡金属的参与。这类反应中唯一成功的一个是炔烃的金属衍生物与卤代烷之间的。由于炔基金属比烷基金属稳定太多，因而它们不会发生交换。

由乙炔本身生成一种取代炔烃的合成方法是一个很好的例子。一个烷基化反应用 NaNH_2 做碱，制得乙炔钠而完成，另一个则用 BuLi 制得炔基锂完成。



转金属反应

有机金属可以通过转金属反应——用另一种正电性不及先前的金属的盐处理即可——转化为其他类别的有机金属试剂。更正电性的 Mg 或 Li 会以离子盐的形式进入溶液中，而正电性不及它们的金属，如 Zn 会带走烷基。



但这又何苦呢？嗯，格氏试剂和有机锂的高活性——尤其是它们的强碱性——会引发一些不想要的副反应。与非常强的亲电试剂，如酰氯的结合通常会导致剧烈而不受控制的反应。如果使用较不活泼的有机锌化合物，那么反应则更加可控。这些有机锌化合物既可以由格氏试剂制取，也可以由有机锂化合物制取。有机锌化学的先驱者，根岸英一（E. Negishi），由于在有机金属化合物上的研究工作，与 R. F. Heck 和铃木章（A. Suzuki）获得了 2010 年的诺贝尔化学奖。

注：左侧文字框中所示的方法被称为有机金属的“软化”，现在常用的方法是直接将亚铜盐如 CuI 随有机锂或格氏试剂一同加入。它可以起到很多用途，比如使上文提到的有机金属对卤代烃的取代可行，或者用于 Chapter 22 中将提到的共轭加成等。



用有机金属制取有机分子

您现在已经了解了所有制取有机金属的重要方法了，我们在下一页做了总结。而接下来我们将继续考虑如何利用它们制取分子：首先考虑它们会与什么样的亲电试剂反应，然后考虑我们可以用它

们的反应制取什么样的产物。在本章的剩余部分中，我们只会关心格氏试剂和有机锂。而在几乎我们将要讨论的所有情形中，这两类有机金属都可以互换使用。

● 制取有机金属的方法

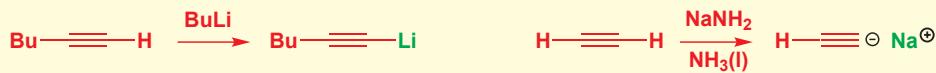
- Mg 对卤代烃的氧化插入



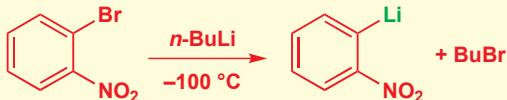
- Li 对卤代烃的氧化插入



- 炔烃的去质子



- 卤素-金属交换

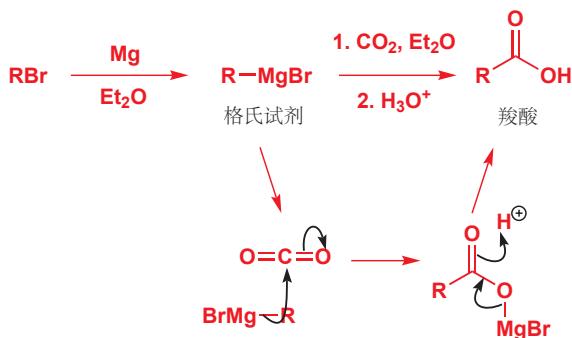


- 转金属



由有机金属和二氧化碳制取羧酸

二氧化碳可以与有机锂或格氏试剂反应给出羧酸盐。用酸使羧酸盐质子化即可得到比起始有机金属多一个碳原子的羧酸。这个反应通常是通过向有机锂的 THF 或乙醚溶液中加入固态 CO₂ 完成的，但同样可以使用干燥 CO₂ 气流完成。



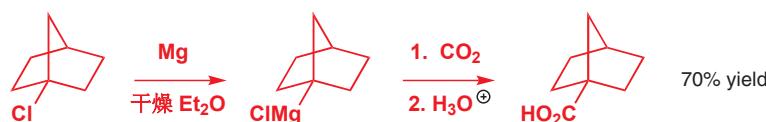
完成此反应分三步：(1) 制取有机金属，(2) 与亲电试剂 (CO₂) 反应，(3) 酸性后处理，即淬灭 (quench)，此步骤会使产物质子化并摧毁所有未反应的有机金属。这三步反应都需要仔细监控，以

确保每一步都是在上一步完成之后开始的。尤其是要注意的是，在前两个步骤中都不能有水存在——水只能在反应结束后，即当有机金属与亲电试剂反应完全后加入。您偶尔会看到没有标明淬灭步骤的流程图，但尽管如此，这个步骤始终是需要的。

由有机金属制取羧酸

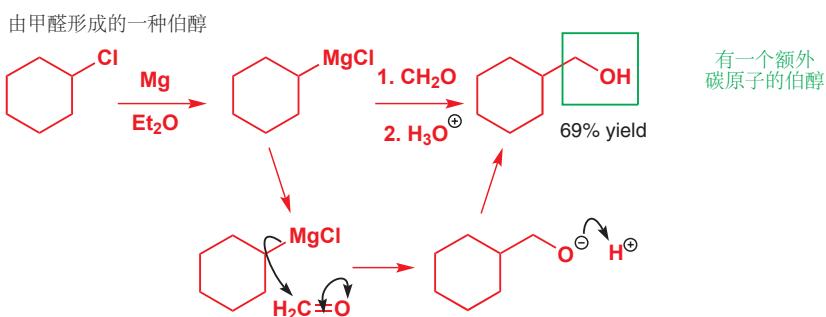


下一个例子表明，即使氯原子周围空间阻碍很大，也可以使用。当您读过 Chapter 15 后，您会对这一点的重要性更加清晰。

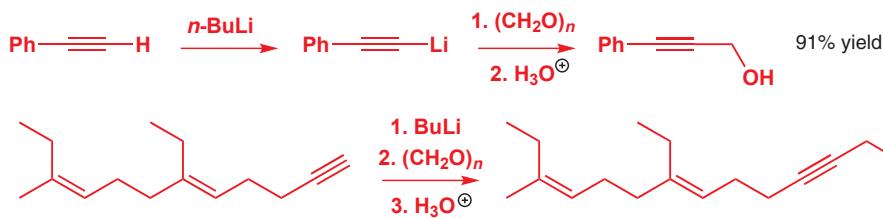


由有机金属和甲醛制取伯醇

您在 Chapter 6 中遇到了甲醛，最简单的醛类，当时我们讨论了要把甲醛应用于醛类反应中的困难性：它会水合，而且会形成多聚体，多聚甲醛 $(\text{CH}_2\text{O})_n$ ，要想得到纯净而干燥的甲醛，则需要加热（“破解 crack”）多聚体使之分解。不过，甲醛是制取伯醇——携带羟基的 C 原子只另有一个取代基的醇——非常有用的试剂。如同二氧化碳加入一个碳原子并制取了酸一样，甲醛向有机金属加入了一个碳原子并制得醇。

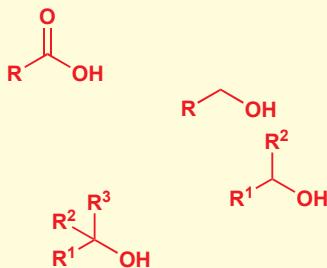


下面两个是甲醛由两个被去质子的炔烃制取伯醇的离子。此处的第二个反应（我们将用于有机锂的形成、反应和淬灭的三个连续添加的试剂写在同一个箭头上）是天蚕保幼激素合成法的最后几步之一，最终产物的结构已于本章开头示出。



● 对所有有机金属试剂对羰基的加成反应一定要记住的是，这一过程会使氧化程度降低（Chapter 2, p. 33 介绍了氧化程度）。换句话说，如果由醛开始，您会得到醇。具体来说，

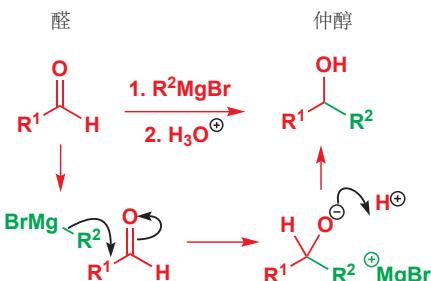
- 对 CO_2 的加成得到羧酸
- 对甲醛 (CH_2O) 的加成给出伯醇
- 对其他醛 (RCHO) 的加成给出仲醇
- 对酮的加成给出叔醇



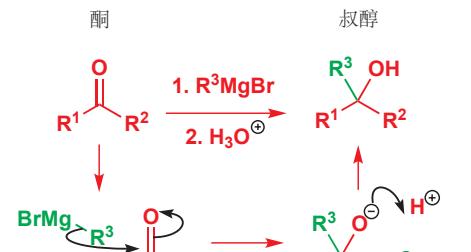
仲和叔醇：哪些有机金属，哪些醛，哪些酮？

醛和酮会与有机金属试剂反应，分别形成仲醇与叔醇，下面所示的例子都以普遍书写格式呈现。

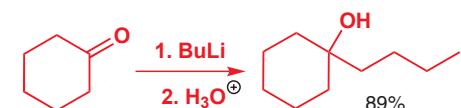
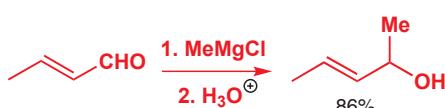
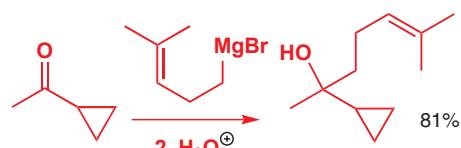
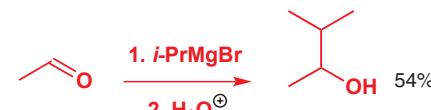
由醛得到仲醇



由酮得到叔醇

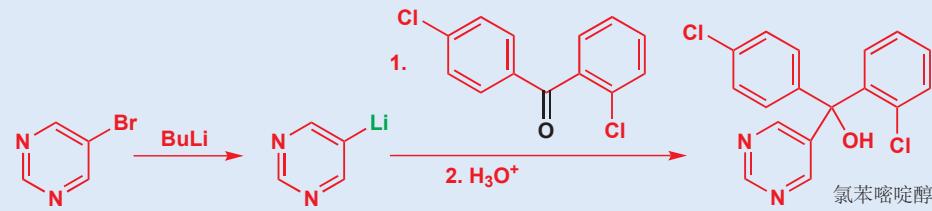


各有两个例子：



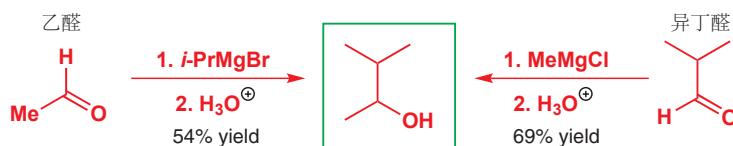
氯苯嘧啶醇

氯苯嘧啶醇 (fenarimol) 是一种杀菌剂，通过抑制真菌内部重要的甾体分子的生物合成而起作用。它是由二烷基酮与由卤素-金属交换制得的有机金属反应制成的。



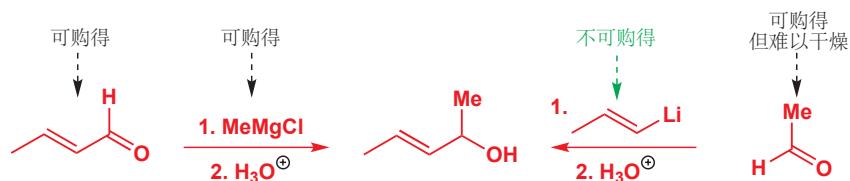
然而若要制取仲醇，则会有两种可以选择的路线，这取决于您选择哪一部分制取有机金属，选择哪一部分制取醛。比如这里所示的第一个例子是由溴化异丙基镁和乙醛制取仲醇的合成法。不过，

由异丁醛和甲基锂或者溴化甲基镁制取这种仲醇也同样可行。



事实上，早在 1912 年当这种醛被第一次详细地描述的时候，制取它的化学家选择了由乙醛开始，而在 1983 年，当有机合成需要它做起始原料时，它又由异丁醛制取了。哪一种方法更好呢？1983 年的化学家选择异丁醛路线，很可能是由于这条路线产率较高。不过如果您在实验室中第一次制取某一种仲醇，那么您需要尝试这两者并先了解哪一种产率更高。

或者，您可能更加关心哪一种的起始原料更加便宜，更容易获得——这很有可能是下面的一个例子中选取氯化甲基锂和不饱和醛的因素。它们都可以购买得到，而另一种线路需要的烯基锂或者溴化烯基镁试剂都不能买到，只能由烯基卤自己制取，但烯基卤同样不能买到，另外还涉及乙醛干燥的困难性。

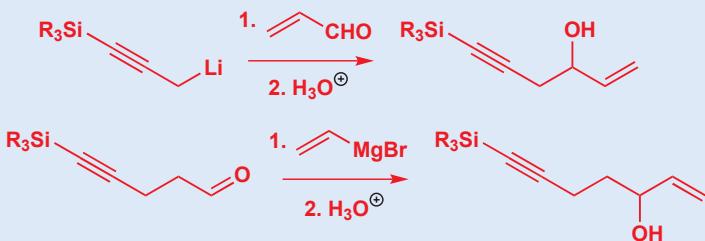


制取仲醇还有另一种选择：由酮还原。酮可以与硼氢化钠反应得到仲醇。在一种环状醇的合成中，这成为了一条很好的路线。下面的双环酮可以以很好的产率给出仲醇。在第二个例子中，二酮的两个羰基被同时还原。



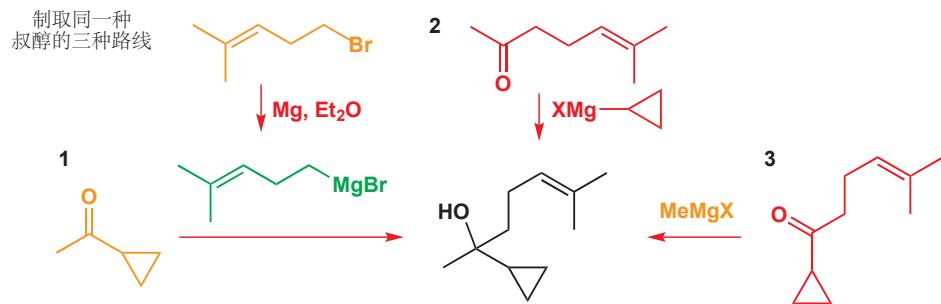
醇合成法中的灵活性

为了说明仲醇制取方法的灵活性，我们选取了一种会抑制细胞中跨某种特定膜的运输作用的高毒性化合物，米酵菌酸 (bongkrekic acid) 的合成法作为例子，它的合成需要这两种 (非常相似的) 醇。哈佛大学制取这种化合物的化学家选择由两种很不同的起始原料制取它们：第一个情形中是一个不饱和醛和一个含炔有机锂，第二个情形中是一个含炔醛和溴化烯基镁。



对于叔醇，选择就更多了。下面的例子是天然产物，橙花叔醇 (nerolidol) 合成法的其中一步。制

取此叔醇的巴黎化学家原则上可以选择以下三条路线中的任意一条。注意，为避免混淆，我们省略了图示中的水溶液淬灭步骤。

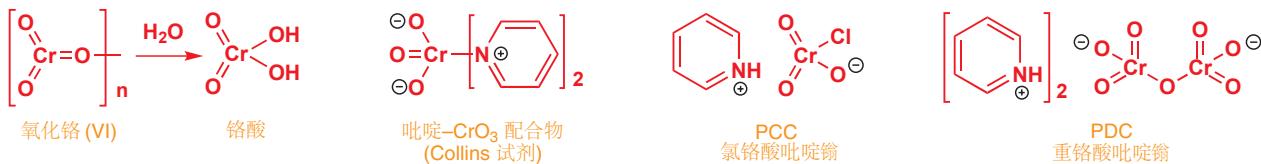


然而只有橙色的试剂是可以买到的，不过碰巧的是，绿色的格氏试剂可以由可以购得的溴代烷制取，这使得左侧的第 1 种路线最为合理。

不过，您不需要惊慌！我们并不希望您去记忆供应商目录，来知道哪些化合物可以购得，哪些化合物不可以。在此阶段，我们希望您欣赏，制取同一给定产物可以有多种方法，您应当做到的是能够根据醇产物提出多种由醛或酮、格氏试剂或有机锂试剂的结合制取的方法。您并不需要做到评估一个化合物不同的可行线路之间的相对优劣。这是我们在逆合成分析的一章，Chapter 28 中的主题。

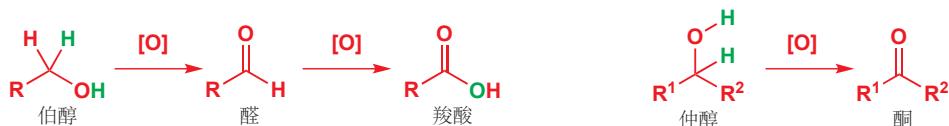
醇的氧化

到目前为止，我们所使用的金属都只有一种非零氧化态：Li(I)、Mg(II) 和 Zn(II)。如果我们想用金属氧化有机化合物，那么这种金属至少具有两种高氧化态，过渡金属具有这一特点。到目前为止最重要的是铬，常用氧化态为 Cr(III) 和 Cr(VI)。橙色的 Cr(VI) 化合物是很好的氧化剂：它们可以从有机化合物上脱氢，自身被还原为绿色的 Cr(III)。有机化学上使用的 Cr(VI) 试剂很多，较重要的一些都与缩聚氧化物 CrO_3 。三氧化铬是铬酸的酐，被水分解会得到铬酸的溶液。吡啶同样可以分解该聚合物并给出一种配合物。它 (Collins 试剂) 被用于氧化有机化合物，但它相当不稳定，人们通常更倾向于使用重铬酸吡啶𬭩 (pyridinium dichromate, PDC) 和氯铬酸吡啶𬭩 (pyridinium chlorochromate, PCC)，尤其因为它们可溶于有机溶剂，如 CH_2Cl_2 。

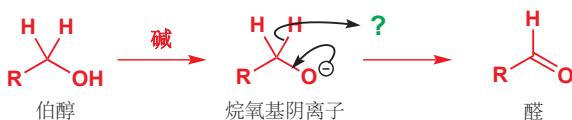


通过这些试剂，本章所制取的一些伯醇和仲醇可以被氧化，提升到更高的氧化程度。伯醇的氧化先得到醛，再得到羧酸，而仲醇的氧化得到酮。注意，叔醇无法氧化 (除非您断裂 C-C 键)。

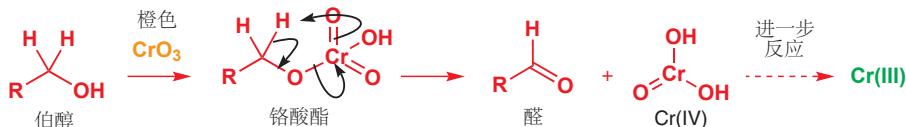
■ 符号 $[O]$ 意思是非特定的氧化剂。



您会注意到，氧化步骤涉及移去两个氢原子的过程和/或添加一个氧原子的过程。在 Chapter 6 中，您了解到，还原意味着氢的添加（以及氧的移去）。在这种事实背后更为本质的思想是，还原需要添加电子，而氧化需要移去电子。只要用碱，我们就可以从仲醇的 OH 上移去质子，但如果想得到醛，我们还需要从 C–H 上脱去一个负氢离子 H⁻，这一般是不会发生的，移去负氢离子也意味着移去一个质子和一对电子。这就是氧化剂做的事情。

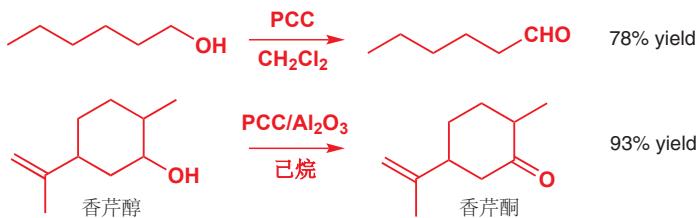


这里的 Cr(VI) 在获得了来自负氢的质子后，变为了 Cr(III)。此过程通过一个在 Cr(VI) 酯上进行的环状机理发生。首先一个氢原子/质子会（从 OH 基上）被移去得到酯，然后第二个氢原子会和它的电子一起（从碳上）被移去。注意观察箭头停在 Cr 原子上并在 Cr=O 键上重新开端，因此这一过程向铬添加了两个电子。该过程所得的事实是 Cr(IV)，铬的一种不稳定氧化态，它会通过进一步的反应得到绿色的 Cr(III)。

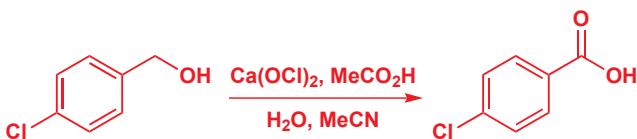


Interactive mechanism for chrominum (VI) oxidation of alcohols

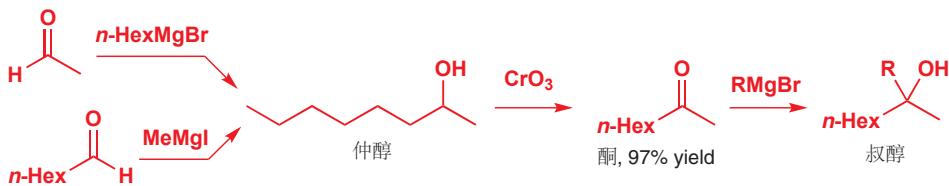
下面的两个使用 PCC 的氧化反应来自 Vogel (沃氏实用有机化学教程)。己醇可以在二氯甲烷溶剂中被氧化为己醛，可购买得到的香芹醇 (carveol, 一种不纯的天然产物) 会在己烷溶液中被负载在矾土上的 PCC 氧化为纯的香芹酮 (carvone)。在这两种情形中，都可以通过蒸馏分离出纯的醛与酮。



但有一句话需要警告：像次氯酸钙或次氯酸钠（漂白剂 bleach）这样的强氧化剂，尤其在水中，也许会将伯醇一路氧化到羧酸。下面是对氯苯甲醇的情形，所得的固态酸很容易通过我们在上一章介绍的那一类酸/碱萃取分离出来。



对氧化剂的讨论在本书的后面章节中还会继续。在这里我们只是简单地介绍给您，让您看到由有机金属试剂的加成制取的伯醇和仲醇，可以被氧化到醛或酮，继而还能再次进行有机金属的加成。可以通过两种方式制取的仲醇，能被吡啶–CrO₃络合物氧化到酮，于是再与格氏试剂或有机锂化合物反应得到许许多多的叔醇。



展望

在本章中，我们阐明了酮、醛、醇，通过使用有机金属形成 C-C 键，而实现的相互转化。然后，我们又补充了氧化还原方法——对于某一种伯醇、仲醇或叔醇，您应当至少能给出一种由简单前体合成它们的方法。在下面两章中，我们会将视野从醛、酮中拓宽，着眼于其他羰基化合物——羧酸与羧酸衍生物，如酯、酰胺——的反应性，以及其他亲核试剂。但您应当始终记住，我们研究有机反应的思路不只局限于知道它们本身，而还要想着用它们来制造事物。我们将在 Chapter 28 中继续学习设计分子合成路线的方式，其中许多方法都将使用您在此学到的有机金属。在 Chapter 40 中，我们将了解更广泛，更复杂的金属有机方法。

展望

关于格氏试剂的详细结构，P. G. Williard 在 *Comprehensive Organic Synthesis*, vol. 1, 1999, p. 1 中有更多的说明。炔烃的烷基化：P. J. Garratt 在 *Comprehensive Organic Synthesis*, vol. 1, 3rd edn, 1999, p. 271 中。本章中的例子来源于 T. F. Rutledge, *J. Org. Chem.*, 1959, **24**, 840, D. N. Brattesoni, C. H. Heathcock, *Synth. Commun.* 1973, **3**, 245, R. Giovannini, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 11186, C. E. Tucker, T. N. Majid, 和 P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 3983。关于有机锌化合物相当高等的综述，请见 P. Knochel, J. J. Almena Perea, and P. Jones, *Tetrahedron*, 1998, **54**, 8275。

重铬酸吡啶鎓 (PCC) 的发现过程: G. Piancatelli, A. Scettri, and M. D'Auria, *Synthesis*, 1982, 245; H. S. Kasmal, S. G. Mischke, and T. J. Blake, *J. Org. Chem.*, 1995, **60**, 2267, 关于 PDC: E. J. Corey and J. W. Suggs, *Tetrahedron Lett.*, 1975, 2647. 关于氧化实验的细节: B. S. Furniss, A. J. Hannaford, P. W. G. Smith, and A. R. Tatchell, *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5th edn, Longman, Harlow, 1989, pp. 590 and 610; J. C. Gilbert and S. F. Martin, *Experimental Organic Chemistry*, Harcourt, Fort Worth, 2002, p. 507。

检查您的理解



为确保您真正掌握了这一章的内容，请尝试解决本书 Online Resource Centre (在线资源中心) 中的习题：
<http://www.oxfordtextbooks.co.uk/orc/clayden2e/>

10

羰基上的亲核取代

联系

基础

- 绘制机理 ch5
- 羰基上的亲核进攻 ch6 & ch9
- 酸性和 pK_a ch8
- 格氏试剂和 RLi 对 C=O 基的加成 ch9

目标

- 亲核进攻后伴随离去基团的失去
- 好的亲核试剂是什么样的
- 好的离去基团是什么样的
- 往往会有四个面体中间体
- 如何制取羧酸衍生物
- 羧酸衍生物的活性
- 如何由酸制取酮
- 如何将酸还原为醇

展望

- 羰基氧的失去 ch11
- 动力学和机理 ch12
- 烯醇的反应 ch20, ch25, & ch26
- 化学选择性 ch23

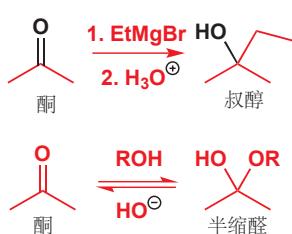
您已经熟悉了包含羰基的化合物的反应。醛、酮会在羰基碳上与亲核试剂反应，给出包含羟基的化合物。由于羰基良好的亲电性，它可以与大量不同的亲核试剂反应：您曾遇到过醛、酮与氟根、水、醇的反应 (Chapter 6)，与有机金属试剂 (有机锂和有机镁，或格氏试剂，Chapter 9) 的反应。

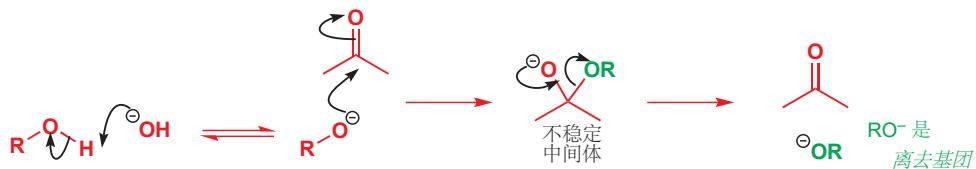
在本章和 Chapter 11 中，我们将着眼于羰基的另一些反应——并重温 Chapter 6 中接触的一些反应。我们一共用四章的篇幅来讨论羰基的化学，这是对它在有机化学上重要性的彰显。和 Chapters 6 和 9 中的反应一样，Chapters 10 和 11 的反应也都涉及亲核试剂对羰基的进攻。有所区别的地方在于接下来的其他机理步骤，它们可能意味着总反应从加成反应变为了取代反应 (*substitutions*)。

对羰基亲核加成得到的产物并不总是稳定化合物

格氏试剂对醛、酮的加成可给出稳定的烷氧基阴离子，它会被酸质子化并产出醇 (您在 Chapter 9 中遇到的反应)。但若换成醇在碱的作用下对羰基的加成反应，则就不是这么一回事儿了——在 Chapter 6 中，我用可逆的平衡箭头表示了这一转化，并提到，除非半缩醛 (*hemiacetal*) 产物是环状的，否则都不能以显著程度地形成。

这种不稳定性的原因在于， RO^- 很容易再从分子上脱去。我们称这种可从分子上脱去，并通常带着一个负电荷脱去的基团为 **离去基团 (leaving groups)**。在本章后文以及 Chapter 15 中，我们还会详细考察离去基团。





● 离去基团

离去基团指 Cl^- 、 RO^- 、 RCO_2^- 等可以带着负电荷被从分子中排出的阴离子。

因此，如果亲核试剂同样是一个离去基团，那么它就有机会再次失去，羰基也会重新形成——换句话说，反应变成了可逆的。 C=O 键形成时释放的能量（键能 720 kJ mol^{-1} ）弥补了失去两根 $\text{C}-\text{O}$ 单键（每根大约 350 kJ mol^{-1} ），半缩醛产物不稳定的其中一个原因就在于此（Chapter 12 中有讨论其他原因）。

如果起始羰基本来就包含一个潜在的离去基团，那么它可以直接脱去自己的离去基团。当格氏试剂加成酯时，会先得到红框中带负电的不稳定中间体。



它会失去离去基团 RO^- 。此时我们并没有得到起始原料：而是经历了取代反应，得到了一个新的化合物（酮）——一起始原料的 OR 基团在产物中被 Me 基所取代。事实上，酮产物还会再次与格氏试剂反应得到叔醇。在本章的后文中，我们会讨论为什么反应不会停在在酮的一步。

羧酸衍生物

在这些取代反应的起始原料和产物中，大部分都是羧酸衍生物（carboxylic acid derivatives），具有通式 RCOX 。您在 Chapter 2 中已经遇到过此类化合物中大多数重要的成员了：我们重新展示以做提醒。



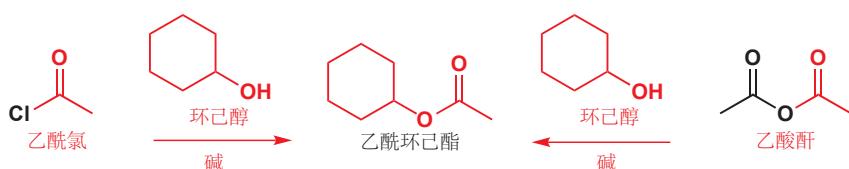
羧酸衍生物

羧酸	RCO_2H 的衍生物			
	酰氯	酯	酸酐	酰胺
$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$	$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{Cl}$	$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}'$	$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}'$	$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$

■ 醇与酰氯、酸酐的反应是制取酯最重要的方法，但也不是唯一的方法。我们接下来会看到让羧酸直接与醇反应的情形。

酰氯和酸酐会与醇反应得到酯

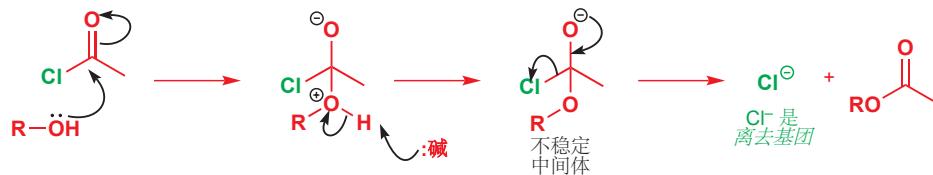
乙酰氯可以在碱的存在下与醇反应得到乙酸酯，用乙酸酐也能得到相同的产物。



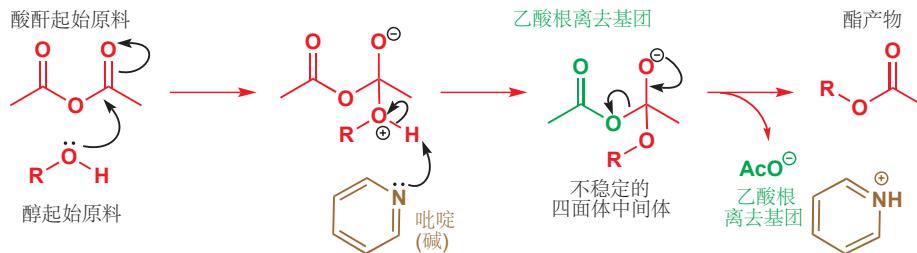
■ 还记得表示乙酰基的符号吗? $\text{Ac}=\text{CH}_3\text{CO}$ 。您可以将醇 ROH 的乙酸酯表示为 ROAc (不是 RAc , 它指代一种酮)。

在这两种情形中, 都发生了取代反应(原料分子的黑色部分, Cl^- 或 AcO^- 被环己氧基取代)——但这是如何发生的呢? 对您来说, 重要的不是知道酰氯和酸酐能与醇反应的事实, 而是知道反应的机理——这样, 一旦您理解了其中一个, 您就会对其他所有感到合情合理。

如您所预料, 反应的第一步是亲核的醇对亲电的羰基的加成反应——我们将以酰氯为例。碱的重要性体现在它可以在醇进攻羰基的时候, 移去醇上的质子。常用的碱是吡啶。如果亲电试剂是醛或酮, 我们会得到不稳定的半缩醛, 继而通过醇的消除坍塌 (collapse) 回起始原料。而当亲电试剂是酰氯时, 烷氧基中间体同样不稳定, 它也会通过消除反应坍塌, 但这时失去的是氯离子, 由此形成酯。氯离子在此做了离去基团——它带着负电荷离去。



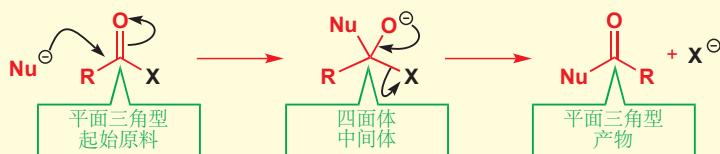
以这个反应为模型, 您应当能够写出酸酐与醇成酯反应的机理。请尝试不看上方酰氯的反应机理, 当然要不要看下方的答案, 自己回忆写出反应机理。如下所示, 吡啶做碱, 亲核试剂的加成同样给出不稳定中间体, 继而经历消除反应, 失去羧酸根阴离子得到酯。



我们称由此类反应形成的不稳定中间体为**四面体中间体** (tetrahedral intermediate, 专有名词), 因为羰基中心的三角型 (sp^2) 碳原子变为了四面体型 (sp^3) 碳原子。

● 四面体中间体

在三角型羰基上的取代反应经历四面体中间体进行, 然后给出三角型产物。



关于此反应的更多细节

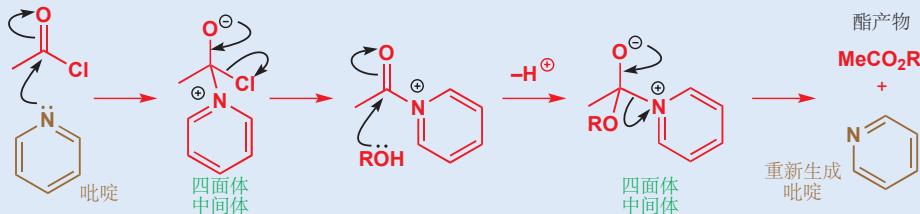
吡啶存在下与酰氯的酰基化反应 (acylation) 事实上比第一眼看上去更加微妙。如果您第一次阅读本章，您可以跳过这一部分，因为它对于我们的整体思路的贯通并不必要，您可以看完整章后再回过头看这些补充。我们要补充的有三点。

在这两个反应中，吡啶最终都被质子化，因此吡啶被消耗了。因此我们需要一整当量的吡啶，而事实上，这些反应是在吡啶做溶剂中进行的。

您们中细心的人可能会注意到，这个反应中的（弱碱性吡啶）碱催化剂与我们在 p. 197 讲述半缩醛形成反应中用到的（强碱性氢氧根）碱催化剂在作用方式上有些许差别：吡啶在亲核试剂加成之后移去质子；而氢氧根则在亲核试剂加成之前移去质子。这是经过了深思熟虑的，对此的进一步考虑我们放在了 Chapters 12 和 39 中，吡啶（质子化吡啶的 pK_a 为 5.5）和氢氧根（水的 pK_a 为 15.7）的碱性已于 Chapter 8 中讨论。

事实上，吡啶的亲核性比醇强，它会快速地进攻酰氯并形成一个高度亲电的（由于有正电荷）中间体。然后这个中间体才会与醇反应得到酯。由于吡啶作为亲核试剂加速了反应，但并未被反应所改变，因此我们称之为亲核催化剂 (nucleophilic catalyst)。

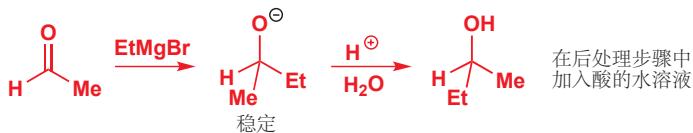
成酯反应中的亲核催化剂



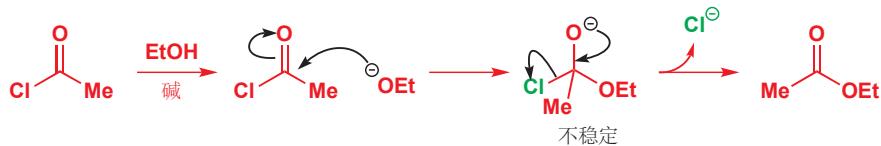
Interactive mechanism for pyridine nucleophilic catalysis

为什么四面体中间体不稳定？

由格氏试剂和醛、酮的加成反应形成的烷氧基阴离子是稳定的，可以存在足够长的时间以至于会在酸的后处理 (work-up) 步骤中被质子化给出产物醇。



四面体中间体与之类似，是由亲核试剂，如碱性下的乙醇，对酰氯的羰基加成得到的，但它们却不稳定。为什么它们不稳定呢？答案在于离去基团的离去能力。亲核试剂加成到羰基上得到的产物（或四面体中间体）的稳定性，取决于连接在新的四面体碳原子上的基团带着负电荷移去的好坏程度。为了让四面体中间体坍塌（并真正成为“中间体”而非最终产物），其中一个基团必须从带着负电荷离去。



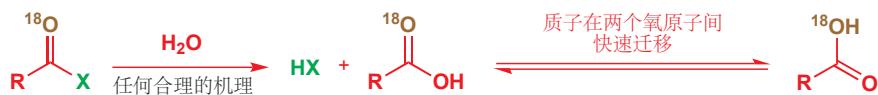
最稳定的阴离子会是最好的离去基团。现在有三种离去基团可以选择： Cl^- 、 EtO^- 或 Me^- 。我们只能制得 MeLi ，而不能制得 Me^- ，因为它非常不稳定， Me^- 是非常差的离去基团。 EtO^- 并不是很差——烷氧基盐是稳定的，不过它们还是活性较高的强碱。 Cl^- 是最好的离去基团： Cl^- 离子具有

完美的稳定性，活性很低，并非常愿意从氧上带走负电荷。您每天都会吃下数克的 Cl^- ，但吃下 EtO^- 或 MeLi 则是不明智的。因此这两个反应不会发生：



我们如何得知四面体中间体的存在？

我们并不希望您满足于在这些反应中形成四面体中间体的乏味说法：当然，您并不知道这是否是真的。羧酸衍生物的取代反应中四面体中间体存在的第一个证据，由 Bender 于 1951 年发现。它制取了被氧的同位素， ^{18}O ——一种非放射性，但可以通过质谱法检测出来的同位素——标记的羧酸衍生物 RCOX 。然后它将所得的衍生物与水反应制取被标记的羧酸。无论是否经历四面体中间体，由被标记的起始原料得到的产物，都会有且只有一个 ^{18}O 原子，事实同样如此（注：得到的羧酸/羧酸根亲电性弱，不会被进攻）。由于羧酸上的质子快速地在两个氧之间交换，因此两个氧都被同等地标记。

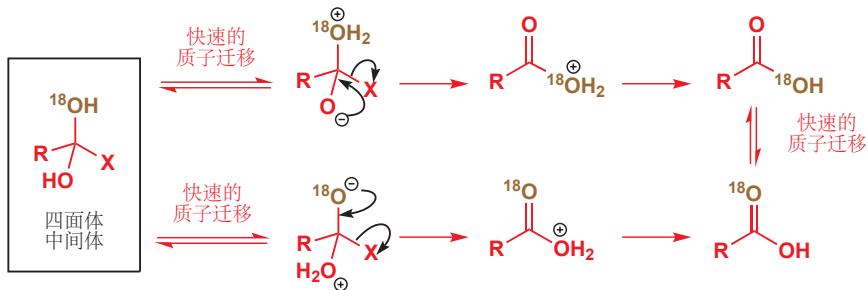


■ 在 Bender 的原始研究中，X 为烷氧基（即 RCOX 是一种酯）。

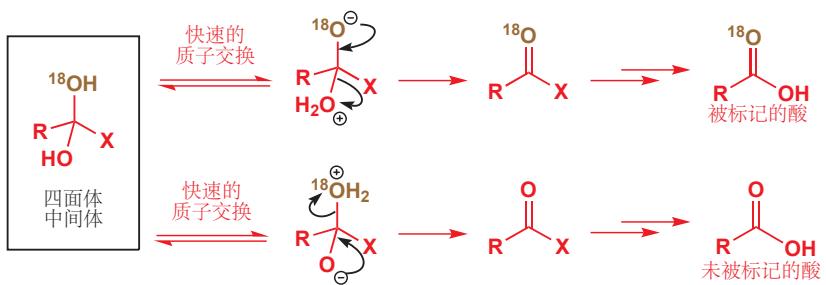
然后，他将这些衍生物与少量的，不足以消耗全部起始原料的水反应。在反应结束时，他发现在剩余的起始原料中被标记的分子有明显的减少：换句话说就是，“没反应”的原料并没有全部 ^{18}O 标记，有些包含了“正常的” ^{16}O 。四面体中间体会如先前一样形成，但快速的质子转移会使两个氧原子等同。现在，您也许已经发现论证的下一步了。



如果说 X 是直接被 H_2O ，不经历四面体中间体而取代的，那么上述事实就无法解释了，上述事实证实了在反应中存在能让被标记的 ^{16}O 和被标记的 ^{18}O 可以“改变位置”的中间体。这个中间体便是四面体中间体。两种异构体都可以失去 X 并得到被标记的羧酸。



两种四面体中间体也都可失去水。其中一种（下面的情形中），会重新生成带标记的起始原料。但在第二种情形中，失去的是被标记的水，因而形成未被标记的起始原料。这一结果若不用有足够质子交换发生的长时间存在的四面体中间体，是无法解释的。当下，“加成–消除”机理已被普遍接受。



pK_a 实用地指示离去能力

定量地比较离去基团的离去能力非常有用。这件事并不能精确地做到，但我们可以用离去基团共轭酸的 pK_a (Chapter 8) 作为指引。如果离去基团是 X⁻，那么 HX 的 pK_a 越小，X⁻ 的离去性越好/离去能力越强。如果我们回到最初的乙酰氯与醇成酯的反应，四面体中间体面临 Me⁻、EtO⁻ 和 Cl⁻ 的选择。HCl 是比 EtOH 更强的酸，后者又是比甲烷更强的酸。因此 Cl⁻ 是最好的离去基团，EtO⁻ 其次。这些观察只适用于羰基上的反应。

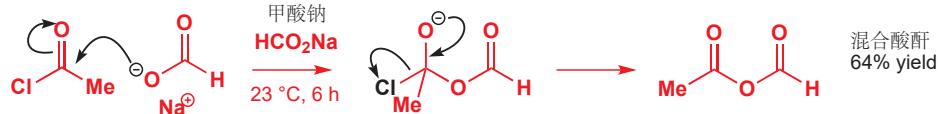
● 离去能力

HX 的 pK_a 越小，X⁻ 在羰基取代反应中就是越好的离去基团。

羰基反应中最重要的取代基是烷基或芳基 (R)、酰胺中的氨基 (NH₂)、酯中的烷氧基 (RO⁻)、酸酐中的酯基/酰氧基 (RCO₂⁻)、酰氯中的氯 (Cl⁻)。离去能力的排序如下：

羧酸衍生物	离去基团, X ⁻	共轭酸, HX	HX 的 pK _a	离去能力
酰氯	Cl ⁻	HCl	<0	极好
酸酐	RCO ₂ ⁻	RCO ₂ H	大约 5	好
酯	RO ⁻	ROH	大约 15	差
酰胺	NH ₂ ⁻	NH ₃	大约 25	非常差
酮 (烷基或芳基衍生物)	R ⁻	RH	>40	不能做离去基团

我们可以用 pK_a 预测当将酰氯和羧酸盐放在一起反应时发生的变化。我们认为羧酸根 (此处用甲酸钠, HCO₂Na 的甲酸根) 会扮演亲核试剂并形成四面体中间体，它会通过三种方式中的一种坍塌。我们直接排除 Me⁻，并猜测 Cl⁻ 是比 HCO₂⁻ 更好的离去基团，因为 HCl 的酸性远强于甲酸，我们是正确的。甲酸钠与乙酰氯的反应可以得到混合酸酐。

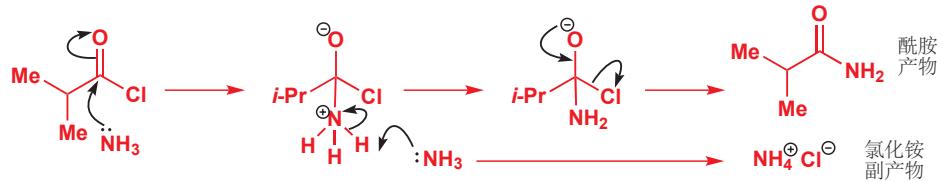


胺与酰氯反应得到酰胺

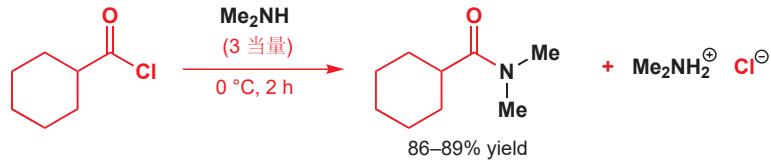
运用上述原则，您应当能了解到这些化合物通过与合适亲核试剂的取代反应相互转换的方式。我们已经见过了酰氯与羧酸反应得到酸酐，与醇反应得到酯的过程。它们同样可以与胺 (如氨) 反应得到酰胺。



其机理与成酯反应的非常相似。注意观察，有第二分子的氨用于移去质子；然后有氯离子——离去基团——失去，形成酰胺。氯化铵是反应的副产物。



还有另一个例子，使用到仲胺，二甲胺。请尝试不看上方的机理写出它反应的机理。同样，我们需要两当量的二甲胺，而发表这个反应的化学家还另外添加到了三个当量。



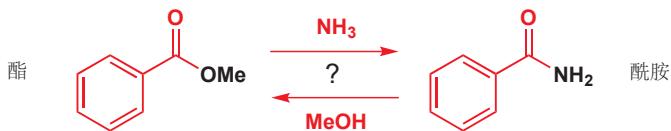
Schotten–Baumann 酰胺合成方法

如上述机理所示，由酰氯和胺成酰胺的同时还会有一当量的 HCl 产生，它需要有另一当量的胺来中和。因此我们想到，可与用其他碱，如 NaOH 来完成中和 HCl 的任务。问题在于， OH^- 同样会进攻酰氯，这会得到羧酸。Schotten 和 Baumann 在十九世纪晚期发表了一种解决问题的方法，它将反应在不互溶的水、二氯甲烷两相体系中进行。有机胺（不必要是氨）和酰氯处在（下方的）二氯甲烷层中，而碱（NaOH）处在（上方的）水溶液层中。二氯甲烷和氯仿是比水重的两种常用有机溶剂。酰氯只会与胺反应，而副产物 HCl 会溶解在水溶液中并被其中的 NaOH 中和。



用碱的强度预测羧酸衍生物取代反应的结果

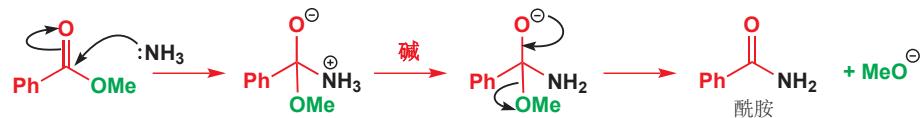
您已见过酸酐可与醇反应得到酯：它们也可与胺反应得到酰胺。但您是否会认为酯能与胺反应得到酰胺，或者酰胺能与醇反应得到酯？它们听上去都很合理。



事实上，只有上方的反应能够工作：酰胺可以由酯形成，但酯不能由酰胺形成。这两个反应共用一个四面体中间体，因此关键问题在于，这个四面体中间体会失去哪个基团？答案是 MeO^- 而不是 NH_2^- 。您应当能从阴离子的稳定性上推断出这一结构。烷氧基阴离子是很强的碱 (ROH 的 pK_a 约为 15)，因此不是好的离去基团；但 NH_2^- 则是非常不稳定的阴离子 (NH_3 的 pK_a 约为 25)，因此是非常差的离去基团。

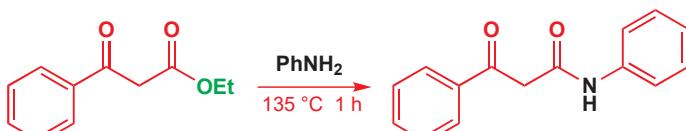
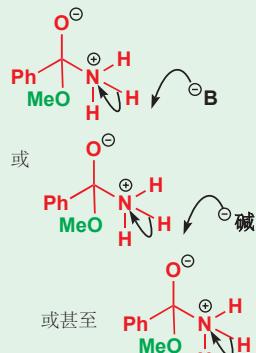


因此 MeO^- 会离去，由此形成酰胺。用于给首先形成的中间体去质子的碱，既可以是反应产生的 MeO^- ，在最开始时也可以是另一分子的 NH_3 。



下面有一个稍稍不寻常的例子，原料分子中也有一个酮基。在本章之后，我们会有机会考虑研究其他官能团对我们想要进行的反应可能存在的干扰的方法。

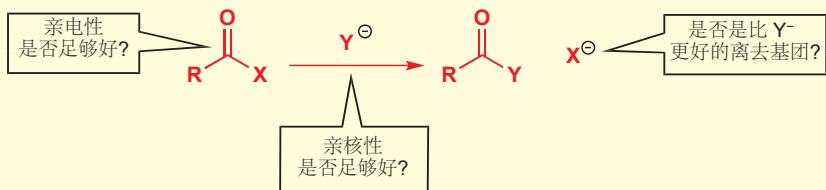
■ 您还会遇到很多这样的，移去质子的碱并不确定的机理。只要您自己确信确实有可用的碱来完成这一任务，那么用下列任何一种简写的机理都可以接受。



除离去能力外其他重要的因素

事实上，由酰胺和醇根本就形成不了四面体中间体；酰胺的亲电性太差，而醇也不是足够好的亲核试剂。我们一直在关注离去基团的离去能力；而接下来，我们还将考虑亲核试剂 Y 的亲核能力，以及亲电试剂 RCOX 的亲电能力。

● 反应条件



如果反应要发生：

- 1 X^- 必须是比 Y^- 更好的离去基团 (否则逆反应比主反应更会发生)。
- 2 Y^- 的亲核性必须足以进攻 RCOX 。
- 3 RCOX 的亲电性必须足以与 Y^- 反应。

亲核试剂的亲核性与离去基团的离去能力相关，它们都可以 pK_a 作为指导

我们已经了解到， pK_a 可为离去基团的离去能力提供指导：除此之外，它还能为亲核试剂的亲核能力提供良好的指导。这两个性质正好相反：好的亲核试剂是差的离去基团。稳定的阴离子会是好的离去基团，但也是差的亲核试剂。弱酸的阴离子 (HA^- 具有高 pK_a) 是差的离去基团，但也是对于羰基好的亲核试剂。

● 对于羰基亲核性的指导

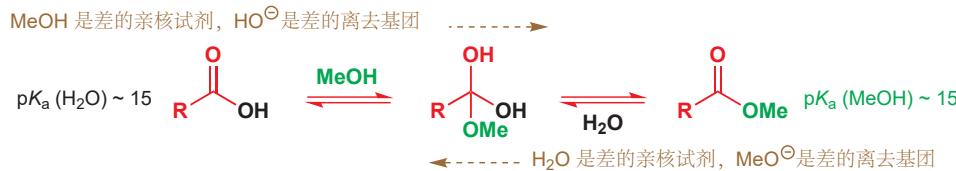
一般来说， AH 的 pK_a 越大， A^- 就是越好的亲核试剂。

注意文中说明是“对于羰基”。我们将在 Chapter 15 中回顾这一概念，您将了解到这一原则并不适用于饱和碳原子上亲核取代反应的亲核性判断。

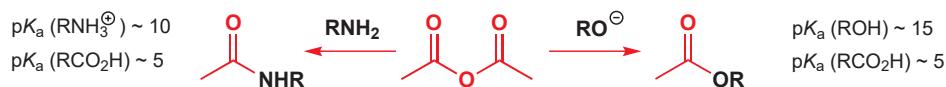
但请稍等片刻——我们忽略了重要的一点。有时候，我们会使用阴离子作为亲核试剂（例如当用酰氯和羧酸盐制取酸酐时，我们用到了阴离子亲核试剂 RCO_2^- ），但在其他情况下，我们使用的是中性的亲核试剂（例如由酰氯和胺制取酰胺时，我们用的是中性的亲核试剂 NH_3 ）。阴离子对于羰基，是比中性化合物更好的亲核试剂，我们可以据此选择亲核试剂。

要恰当地进行比较，如果我们用中性氨做亲核试剂，我们应选取 NH_3 的 pK_a （约为 10），如果我们用羧酸根阴离子做亲核试剂，我们应当选取 RCO_2^- 的 pK_a （约为 5）。由此可见，氨本身就是好的亲核试剂，我们并不需要使用它的阴离子，而羧酸即使使用阴离子仍然非常差。

下面的反应在两种方向上都很差，因此我们不会用这种方法制取或水解酯。在本章后文中，我们会介绍用酸催化剂帮助我们的方法。



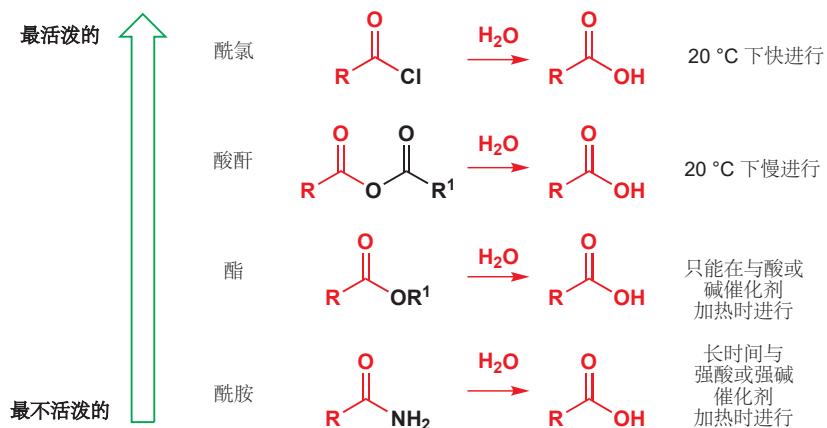
虽然胺与乙酸酐的反应在室温下就能很快速地发生（反应在几小时内完成），但醇的反应在没有碱的存在下则极其缓慢。另一方面，烷氧基阴离子与酸酐的反应极其快速——反应在 $0^\circ C$ 下也只用几秒就可完成。我们并不需要完全将醇去质子以增强它的活性：只用催化量的碱就可以完成工作。Chapter 8 中有您需要的所有 pK_a 值。



所有的羧酸衍生物并非都同样活泼

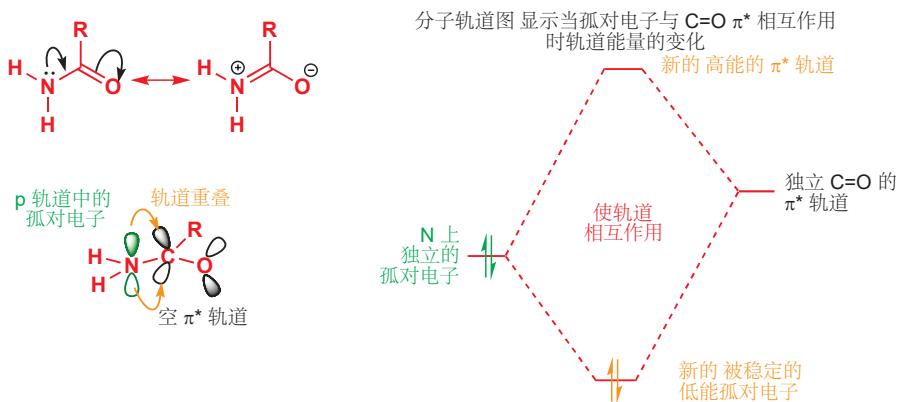
我们可以按活性的“等级”列出常见的羧酸衍生物，其中最活泼的位于顶部，最不活泼的位于底部。每种情形中的亲核试剂都相同（水），产物也都为羧酸，但亲电试剂由非常活泼变化到非常不活泼。成功反应所需的条件显示了活性上的变化之大。酰氯在低温下与水反应就十分剧烈，而酰胺则需要与 $10\% NaOH$ 或浓 HCl 在封管， $100^\circ C$ 下回流过夜。我们能够看出，这种“等级”的排列部分地由于离去基团离去性的好坏（最顶端的衍生物有最好的离去基团）。但同时，它也取决于羧酸衍生物的活性。如此大的差异从何而来呢？

译者注：事实上羧酸衍生物的活性（速率/动力学）与离去基团的好坏一点关系都没有（只是恰好顺序一致），离去基团的好坏只能决定反应的结果（平衡/热力学）。决定羰基取代反应速率的是加成的步骤而非四面体中间体坍塌的步骤，鉴于您还没有足够的知识储备，因此在这里，原书并没有过多地纠缠，我希望您在读过 Chapter 12 后能仔细思考这些问题。

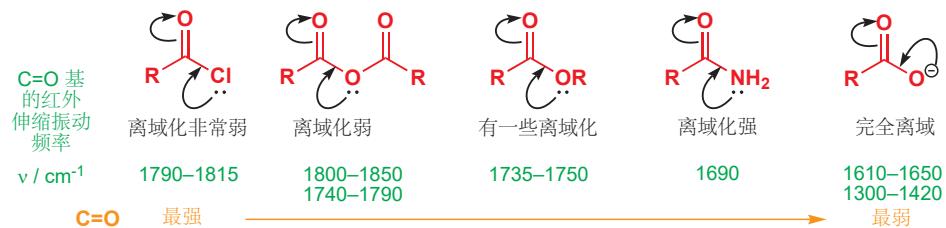


离域化与羰基化合物的亲核性

酰胺对于亲核试剂的活性最低，这是因为它们表现出了最大程度的离域化。您在 Chapter 7 中学习了这一概念，今后我们还将多次使用它。在酰胺中，氮上的孤对电子会被与羰基 π^* 轨道的重叠所稳定——孤对电子占据 p 轨道时重叠得最好（在胺中，孤对电子占据 sp^3 轨道）。



分子轨道图显示了此相互作用的方式，它一方面降低了成键轨道（离域化的氮孤对电子）的能量，减弱了其碱性和亲核性，一方面也升高了 π^* 轨道的能量，使之更不容易与亲核试剂反应。酯与之类似，但由于氧上的孤对电子能量较低，因此效果没有酰胺中的明显。离域化的程度取决于取代基的给电子能力，按下面的次序增加，由几乎完全没有离域化作用的酰氯，到完全离域——负电荷等同地被两个氧原子分享——的羧酸根阴离子。



离域化越大， C=O 键也就变得越弱。这可以由羧酸衍生物 IR 谱图中羰基的伸缩频率清楚地显示——记得，伸缩频率取决于键的力常数，力常数是对键强度的量度。我们涉及了羧酸根阴离子，

因为它是这一系列的极限，是完全离域的，负电荷分散在两个氧原子上。酸酐与羧酸根阴离子都有两个频率，这是由于完全相同的键对称和不对称伸缩产生的。

酰胺只有与非常强的亲核试剂，如 HO^- 在一起时才能扮演亲电试剂。另一方面，酰氯即使面对非常弱的亲核试剂也可以反应：如面对 ROH 时。它们的高活性来源于氯原子的吸电子效应对羰基碳原子亲电性的强化。

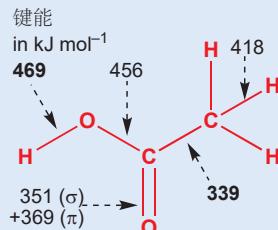
► 红外光谱法已于 Chapter 3 中介绍。

键的强度与活性

您也许以为越弱的 C=O 键越活泼。这是不正确的，因为碳上的部分正电荷也因为离域而衰减了，而分子作为一个整体也被离域化所稳定了。键的强度并不总能指示活性！

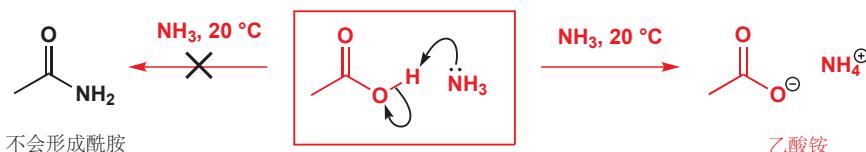
例如，乙酸中键的强度十分令人震惊。最强的键是 O-H 单键，最弱的键是 C-C 键。但乙酸非常少的反应会断裂 C-C 键，而它作为酸，特征的反应性则涉及所有键中最强的 O-H 键的断裂。

原因在于，键的极化，和离子的溶剂化对分子的反应性起到了相当重要的决定性作用。在 Chapter 37 中，您会见到相对不受溶剂化影响的自由基，以及它们与键的强度关系紧密的反应。



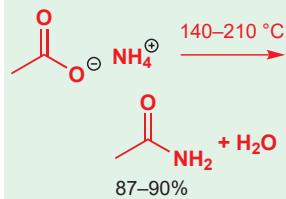
羧酸在碱性条件下不能发生取代反应

RCO_2H 的取代反应包含 OH^- 这样很差的离去基团。水的 pK_a 大约是 15，因此酸并不如酯一样亲电。酯可以很好地与氨反应得到酰胺。但如果尝试用羧酸与胺反应制取酰胺，则不会发生任何取代反应：会发生的是铵盐的形成，因为胺本身有碱性，可以从羧酸上移去质子。



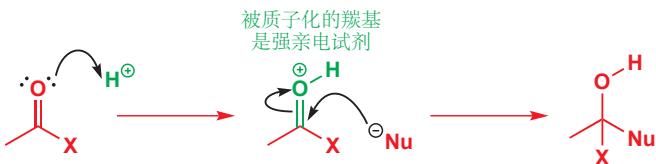
一旦羧酸被去质子，取代反应就被完全阻止了，(几乎)没有亲核试剂能够进攻羧酸根阴离子。在中性条件下，醇的活性不足以加成羧酸，但在酸催化下，醇与羧酸可以成酯。

事实上，由羧酸和胺可以制取酰胺，方法是将羧酸盐加强热使之脱水。这通常并不是制取酰胺的良好方法。

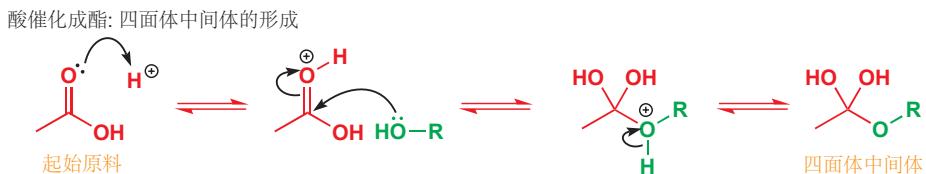


酸催化剂提高了羰基的活性

我们在 Chapter 6 中提出，羰基的孤对电子可被酸质子化。只有强酸足以使羰基质子化：质子化丙酮的 pK_a 为 -7，因此举个例子，甚至是 1M HCl (pH 0) 都只能在 10^7 个丙酮分子中质子化一个。然而，即使比例很低，这也足以大幅度地提高羰基上取代反应的速率了，因为被质子化的羰基是极强的亲电试剂。



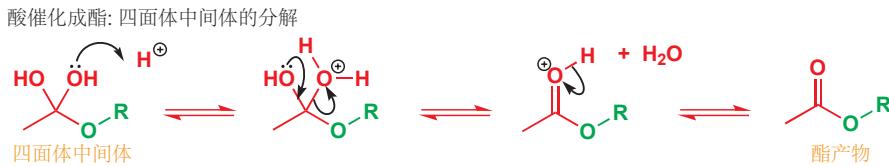
正因如此，醇可以与羧酸在酸催化下发生反应。酸（通常是 HCl 或 H_2SO_4 ）会可逆地将少比例的羧酸分子质子化，质子化的羧酸极易接受即使是像醇这样弱亲核试剂的进攻。这是反应过程的前一半：



酸催化可以将差的离去基团转变为好的离去基团

■ $\text{C}=\text{O}$ 的平均键能为 720 kJ mol^{-1} 。 $\text{C}-\text{O}$ 的平均键能为 350 kJ mol^{-1} 。

此四面体中间体是不稳定的，因为重新生成 $\text{C}=\text{O}$ 键所能重新获得的能量，高于断裂两根 $\text{C}-\text{O}$ 键所需的能量。但照现在的情形来说，离去基团 (R^- 、 HO^- 或 RO^-) 都不是非常好。此时酸催化剂又伸出了援手。它可以将其中一个氧原子可逆地质子化。同样，同一时间只有非常少量的分子被质子化，但是，一旦有一个 OH 基被质子化，它便变成了非常好的离去基团（水替代了 HO^- ）。由四面体中间体上失去 ROH 同样可行：这回到了起始原料——因此上述图表使用的都是平衡箭头。失去 H_2O 更加富有成效，反应得到了酯产物。



● 酸催化羧酸取代反应

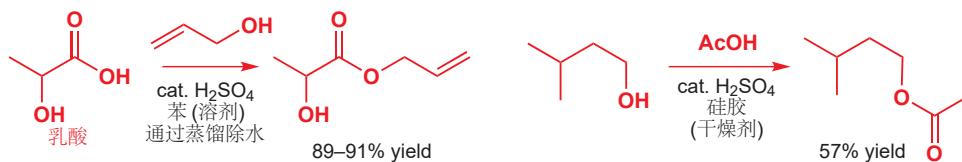
- 酸催化通过给羰基氧质子化增强了羰基的亲电性。
- 酸催化通过给四面体中间体上的羟基质子化增强了它的离去能力。

成酯是可逆的：如何控制平衡

从四面体中间体上失去水的过程同样是可逆的：如同 ROH 会进攻质子化的羧酸一样，酯被质子化后也会被 H_2O 进攻。事实上，羧酸成酯流程中的每一步都处在平衡中，总体上的平衡常数约为 1。为了提高实用性，我们会通过加入过量的醇或羧酸（通常反应是在醇或羧酸溶液中进行的）来确保将平衡推向酯的一侧。例如，在下面的反应中，不加入任何水并使用了过量的醇。醇的用量少于三当量时，酯的产率较低。



另外，也可采用从产物一侧拉动平衡的方法，如可在脱水剂（如浓 H_2SO_4 或硅胶）的存在下，或使水一旦形成就被从混合物中蒸馏出来。



■ 乳酸必须在水溶液中处理。根据我们说过的酯化的可逆性，您能发现为什么吗？

● 由醇制取酯

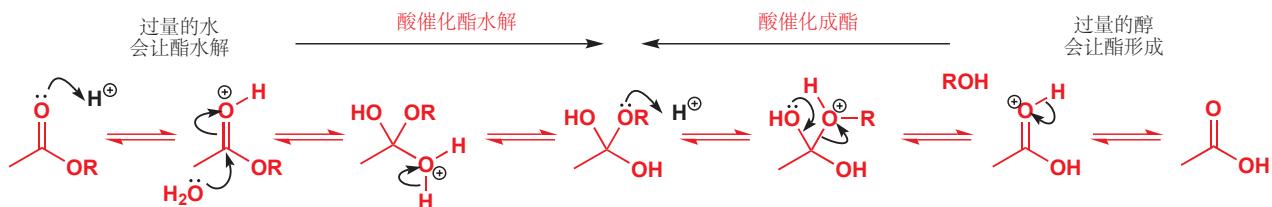
您现在已经见过了三种由醇成酯的方法：

- 与酰氯
- 与酸酐
- 与羧酸

请试着理解不同的方法在不同情境中的合适性。如果您只想制取几毫克的复杂的酯，那么您更可能选择酰氯或酸酐，并用吡啶做弱碱催化剂，而不是试图用可能破坏起始原料的强酸并试图蒸馏出极少量的水。另一方面，如果您是香料工厂中的化学家，想要以吨级制取简单的酯（如 Chapter 2, p. 31 中的例子），那么您会倾向于更便宜的选项，用羧酸和强酸（如 H_2SO_4 ）在醇溶液中反应。

酸催化的酯水解和酯交换反应

由酯、过量的水，和酸催化剂开始，我们便可以使逆反应发生：消耗水，生成羧酸和醇。这样的反应使用水将化合物分解，因此被称为水解（hydrolysis, *lysis*=解）。

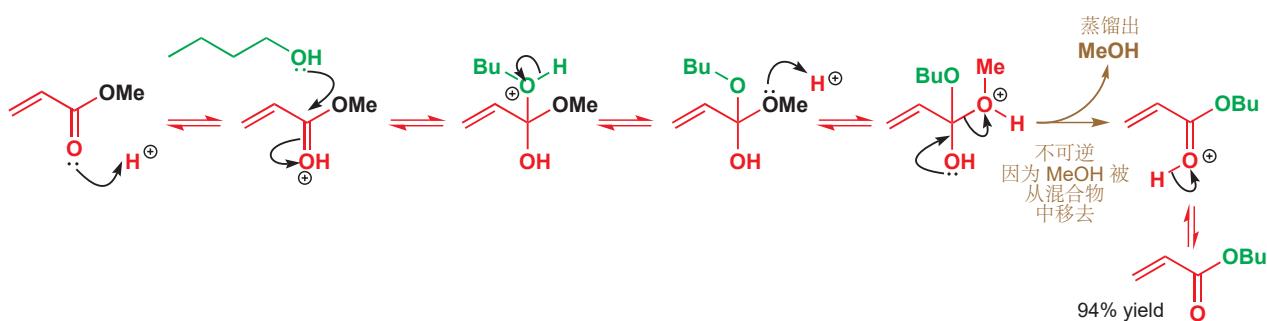


酸催化的成酯和酯水解互为逆反应：唯一控制反应的方式，就是通过改变试剂的浓度，驱动反应向我们想要的方向进行。这一原则也可用于将一种醇的酯转化为另一种醇的酯，这一过程被称为酯交换反应（transesterification）。如下面的例子，通过从混合物中蒸馏出甲醇（具有比反应的其他组分更低的沸点）即可实现转变。

Interactive mechanism for acid-catalysed ester formation

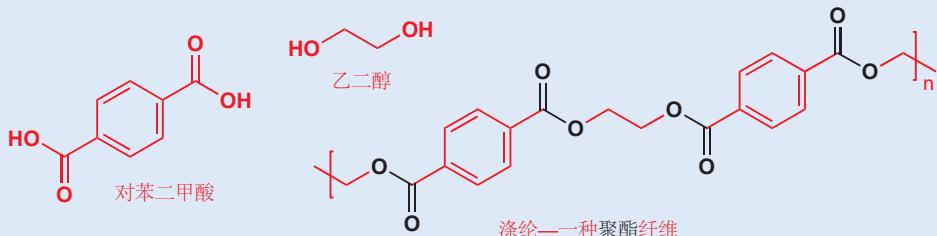


此酯水解反应的机理仅仅包含了一个醇的（此处是 $BuOH$ ）的加成和另一个醇（此处是 $MeOH$ ）的水解，两个过程都是酸催化的。注意观察，我们很容易确认反应被 H^+ 催化。

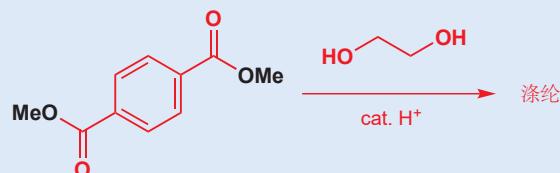


聚酯纤维的批量制造

在用于纺织品生产的聚酯纤维的制造中，酯交换反应得到了运用。例如 Terylene/Dacron (涤纶) 的确良是对苯二甲酸 (terephthalic acid) 和乙二醇的聚酯 (polyester)。



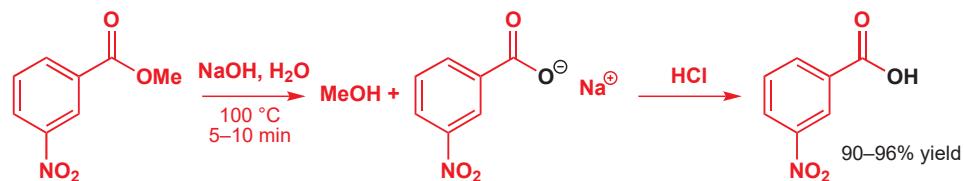
涤纶事实上是由酯交换反应制得的：将对苯二甲酸二乙酯与乙二醇与酸催化剂加热，蒸馏出甲醇即可形成。



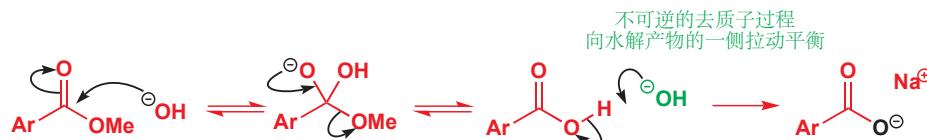
Interactive structure of polyester fibres

碱催化的酯水解是不可逆的

在碱性条件下，您无法由羧酸和醇制取酯，因为碱会给羧酸去质子（见 p. 207）并使之丧失活性。然而，这个反应的逆反应可以完成，您可以在碱性下将酯水解为羧酸（更准确来说是羧酸盐）和醇。



这时，酯当然不会像酸中一样被质子化，不过，我们有比水强的亲核试剂 OH^- ，足以进攻未被质子化的酯。四面体中间体可以按两种方式坍塌，一种得到酯，一种复原酸和醇的反应物。



逆反应是不可行的，因为在碱性条件下，羧酸被去质子变为了羧酸盐（因此反应也消耗碱，碱至少需要有一当量）。羧酸盐通常不与亲核试剂反应，即便是那些比醇强得多的亲核试剂也无能为力。

我们如何得知这是真正的机理？

酯水解是一个很重要的反应，因此化学家花费了很长时间努力寻找它真正遵循的反应方式。许多能够暗示反应机理的实验都涉及¹⁸O标记。起始原料是富含重氧同位素¹⁸O的酯。通过了解重氧原子最后去了哪里（通过质谱法——Chapter 3），便可以验证机理的正确性。

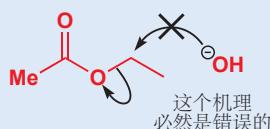
1. “酯”氧上的¹⁸O标记最后会在醇产物中。



2. 用¹⁸O₂水解会得到被¹⁸O标记的羧酸，但醇不会被¹⁸O标记。



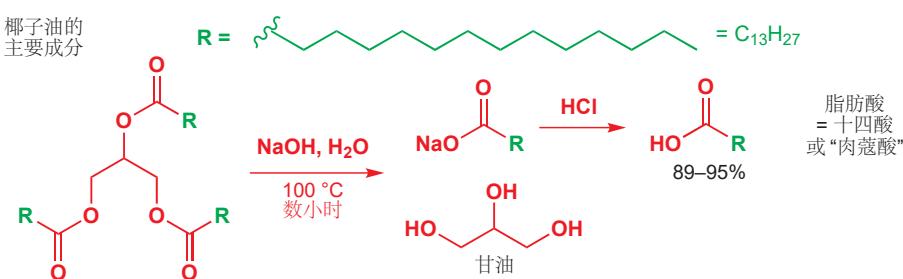
这些实验告诉我们，取代反应发生在羰基碳原子上，而淘汰了像下面这样在饱和碳原子上发生取代的机理。



进一步的标记实验显表明，一定有四面体中间体形成：在羰基氧上用¹⁸O标记的酯会将一部分¹⁸O标记传递到水中。我们在 p. 201 讨论过这一现象。

在 Chapter 12 有更多关于酯水解机理的内容。

饱和脂肪酸十四酸（也被称为肉蔻酸 myristic acid）在商业上是以椰子油为原料，通过碱性下水解而批量生产的。您可能会惊讶地发现，椰子油比黄油、猪油、牛肉滴（beef dripping）更多的饱和脂肪。它的肉蔻酸酸大多数是以甘油三酯的形式存在的。用氢氧化钠水溶液水解，然后再用酸使羧酸盐重新质子化，即可得到肉蔻酸。注意观察，水解这一带支链的酯要比水解甲酯（p. 210）多花很长时间。



皂化

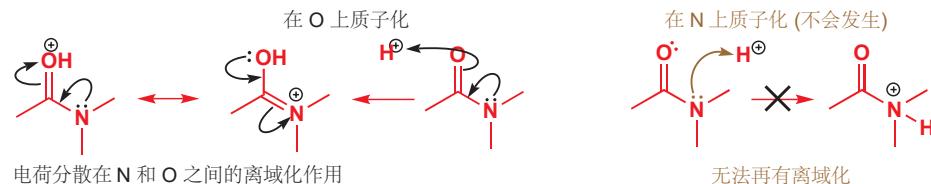
由酯的碱性 (alkaline) 水解得到羧酸盐的过程被用于肥皂的制作，因此也被称为皂化 (saponification)。传统上，人们将牛油 (三硬脂酸甘油酯——硬脂酸 stearic acid 为十八酸， $C_{17}H_{35}CO_2H$) 用氢氧化钠水解后得到硬脂酸钠， $C_{17}H_{35}CO_2Na$ ，肥皂的主要成分。(注：我国古代制作肥皂时用的是猪油。) 更优质的肥皂是由棕榈油制成的，包含高比例的棕榈酸钠/软脂酸钠 (sodium palmitate)， $C_{15}H_{31}CO_2Na$ 。用 KOH 水解得到的是脂肪酸钾，它们被用于液体肥皂中。这类肥皂的洗涤性质归结于极性 (羧基端) 和非极性 (烷基链) 性质的结合。



酰胺也可在酸性或碱性条件下水解

为了水解酰胺，最不活泼的羧酸衍生物，我们有两种选择：我们既可以通过给氮质子化，使之成为好的离去基团；也可以通过野蛮暴力，用浓氢氟酸溶液驱逐氨基阴离子离去。

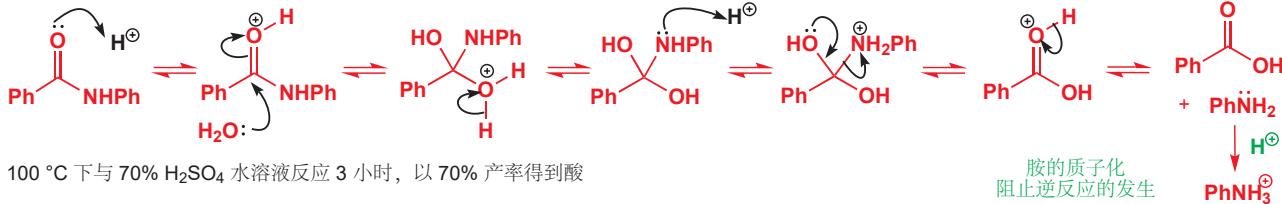
酰胺作为亲电试剂非常不活泼，但它们同样的碱性比大多数羧酸衍生物强：典型质子化酰胺的 pK_a 为 -1；大多数其他羰基化合物的碱性都远弱于此。您也许会想象酰胺的质子化发生在氮上，因为毕竟胺的氮原子就很容易被质子化。酰胺碱性强的原因的确来源于氮上的孤对电子，但具体来说，是因为氮上的孤对电子离域到羰基中，使羰基比往常更加富电子。由于在氮上质子化会破坏使酰胺稳定的离域化体系，因此酰胺的质子化往往发生在羰基氧上，而不会发生在氮上，在氧上质子化可以得到一个离域的阳离子 (Chapter 8)。



■ 注意观察，反应需要消耗一当量的酸——酸并不仅仅做催化剂了。

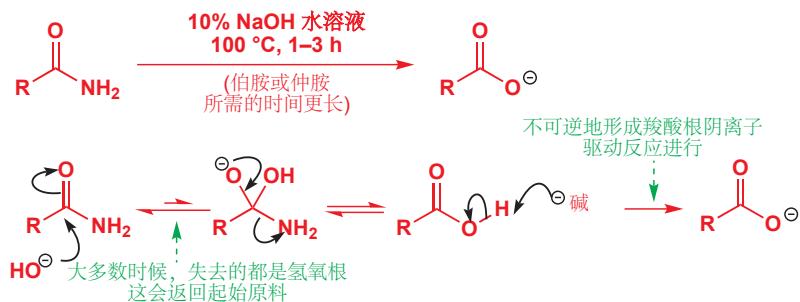
被酸在羰基上质子化，会使羰基亲电性增强，足以被水进攻并得到一个四面体中间体。四面体中间体中，酰胺氮原子的碱性远强于氧原子，因此它会被质子化，于是便得到了很好的离去基团 RNH_2 。它离去后，还会被再一次质子化，因此变得完全没有亲核性。反应所需的条件非常剧烈——需要与 70% 的硫酸在 $100^{\circ}C$ 下反应 3 小时。

酸性下的酰胺水解



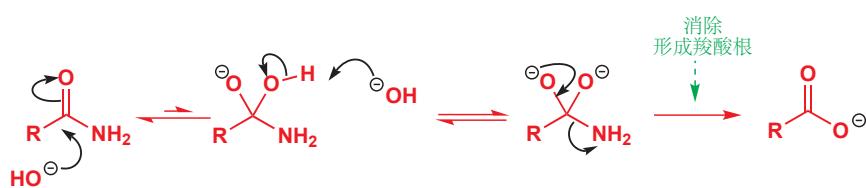
酰胺在碱性下的水解需要相似剧烈的条件。氢氧根的热溶液是足以进攻酰胺羰基的强亲核试剂，不过在形成四面体中间体后，由于有更好的离去基团 HO^- (水的 pK_a 为 15) 的竞争， NH_2^- (氨的 pK_a 为 35) 也少有机会离去。尽管如此，在高温下和浓碱下，酰胺还是会被缓慢地水解，因为只要有反应发生，那么所得的羧酸根就不再与亲核试剂反应回去。不可逆步骤所用的“碱”可能是氢氧根或 NH_2^- 。

碱性下的酰胺水解



在这些条件下，仲胺和叔胺水解得更为缓慢。因此对于它们，需要用到更浓的氢氧根，同时起作用的机理也有所改变。多出的氢氧根会使四面体中间体被去质子，以给出双阴离子，双阴离子只能失去 NH_2^- ，因为剩下的选择是 O^{2-} 。离去基团会给水去质子，于是第二分子的氢氧根扮演了催化剂。

您未曾见过 O^{2-} 做离去基团的选项，这是当您想断开与 O^- 取代基的键时会发生的事。让 O^{2-} 做离去基团与让 HO^- 做酸等同。



只用一点水并用大量的强碱，也能按相似的机理成功地水解仲胺与叔胺。这时反应可以在室温下完成。用于给四面体中间体去质子的是叔丁醇钾，一种强碱 ($t\text{-BuOH}$ 的 pK_a 大约为 18)。



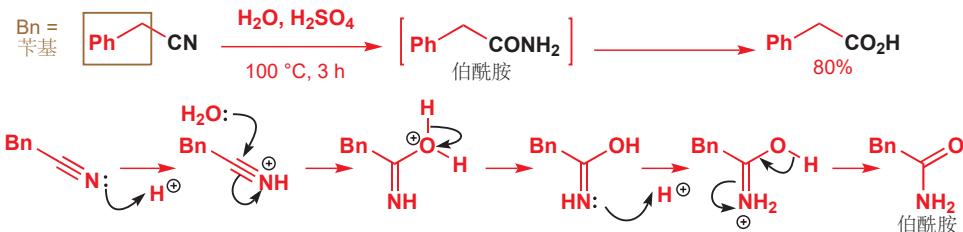
腈的水解：如何制取杏仁提取物，扁桃酸

与酰胺紧密相关的一类化合物是腈。您可以将它看作是伯酰胺再失去一分子水得到的产物，而它们得确可以通过伯酰胺的脱水制得。



它们也可以像酰胺一样被水解。水对质子化腈的加成可得到伯酰胺，此酰胺再被水解可得到羧酸和氨。

■ 不要看到这个机理有繁多的步骤就退缩——仔细观察，您会发现其中大多数都是简单的质子转移。唯一不是质子转移的步骤就是水的加成。



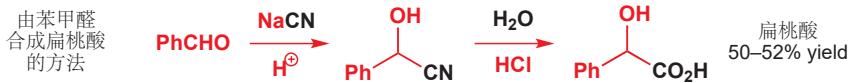
在 Chapter 6 中，您了解过一种制取腈的方法——由 HCN (或 NaCN + HCl) 和醛制取：所得的羟基腈产物被称为**氰醇**。回忆起这些东西，您应当能给出由苯甲醛制取杏仁的提取物，扁桃酸 (m-andelic acid) 的方法了。

回忆 Chapter 6:



一些化学家也是这样做的。

■ 您方才已经设计了您的第一条天然产物全合成路线。在本书之后的一章，Chapter 28 中，我们将继续研究合成路线的设计。

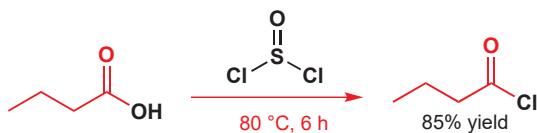


酰氯可以由羧酸用 SOCl_2 或 PCl_5 制取

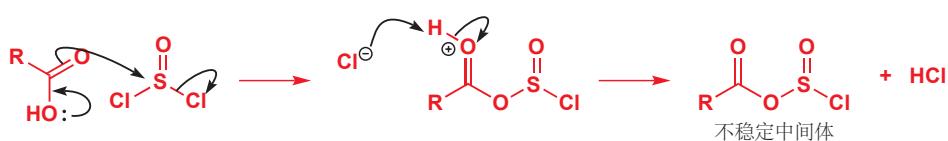
我们已经考察了一系列羧酸衍生物之间的相互转换，在本小节最后，我们将总结您需要理解的这些转换方法。到目前为止，我们一直做的都是沿着羧酸衍生物的“等级”序列向下转换，这固然是很容易的。不过，羧酸的一些反应也会让我们能够沿着序列向上移动。我们需要一种能将差的离去基团 HO^- 转化为好的离去基团的试剂。强酸可以通过使 OH^- 质子化，让其以 H_2O 的形式离去而做到这一点。在本节中，我们将考察另两种试剂， SOCl_2 和 PCl_5 ，它们能将羧酸的 OH 基转化为好的离去基团，氯。首先，亚硫酰氯 (thionyl chloride)， SOCl_2 ，可以与羧酸反应制得酰氯。

■ 提醒您，进攻 S 的事实上是亲核性更强的羰基氧。如果您照着机理跟踪两个氧的命运，您会发现事实上是开始时 C=O 基上的氧被 Cl^- 所取代。您可能会对我们在 S=O 上发生取代反应时并未经历“四面体中间体”而感到惊讶。嗯，其实这个三价硫原子本身就是四面体型的 (它还具有一对孤对)，因此在硫上可以直接发生取代反应。(译者注：三角型原子上不能直接发生取代的原因可能在于离去基团的 σ^* 被完全遮挡，于是在碳基上只能先发生加成反应；但在四面体型原子，如饱和碳，亚硫酰基上并没有这种阻碍。)

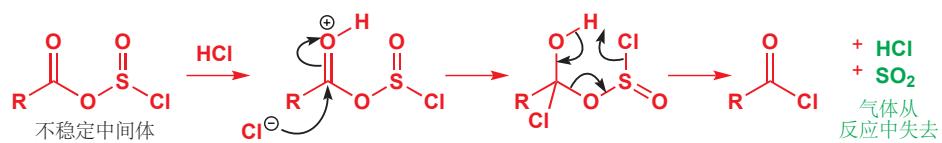
酰氯可由羧酸和亚硫酰氯反应制取



这是一种挥发性的液体，具有令人窒息的气味，在硫原子上是亲电的 (硫与两个氯原子，一个氧原子相连，您应当能看出硫的亲电性)，会被羧酸进攻并给出不稳定，高度亲电的中间体。

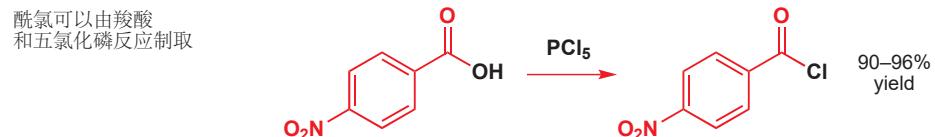


将此中间体重新质子化 (用刚刚产生的 HCl ，即进行上一步反应的逆反应) 可得到足以被弱亲核试剂 Cl^- 进攻的强亲电化合物 (HCl 是强酸，因此 Cl^- 是差的亲核试剂)。四面体中间体会坍塌为酰氯、二氧化硫和氯化氢。这一步是不可逆的，因为 SO_2 和 HCl 都是气体，于是会离开反应混合物。

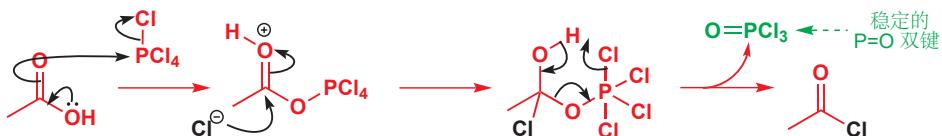


Interactive mechanism for acid chloride formation with SOCl_2

虽然这个反应涉及了 HCl , 但单独使用它无法制取酰氯。我们还需要有硫或磷化合物用于移去氧(附着在氧上, 将氧转化为好的离去基团)。另一种将 RCO_2H 转化为 RCOCl 的试剂是五氯化磷(phosphorus pentachloride), PCl_5 。机理与之前类似——请尝试不看下方的图示写出机理。



机理与前一个反应的紧密相关, 只是用于拉动平衡的关键因素不是两种气体的离去, 而是非常稳定的 P=O 双键的形成。

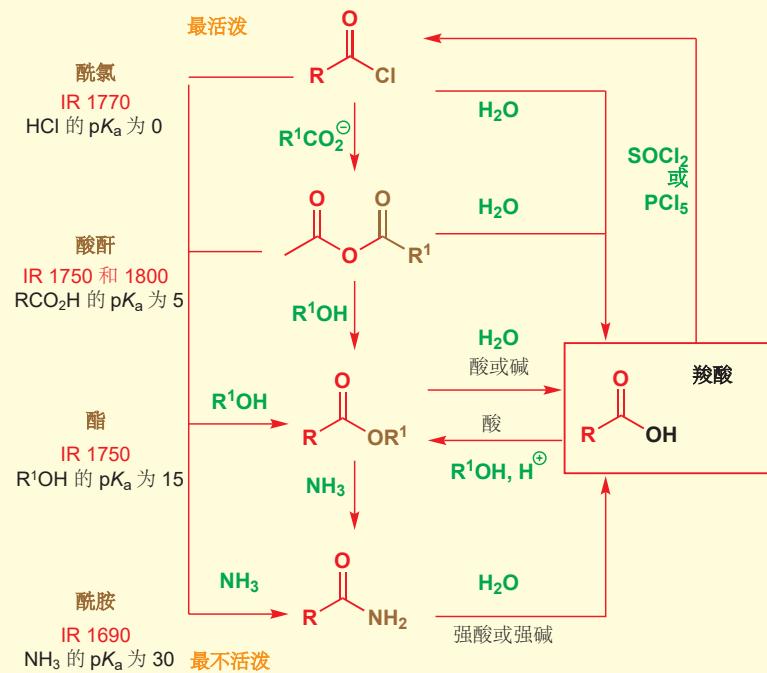


Interactive mechanism for acid chloride formation with PCl_5

这两种将酸转化为酰氯的方法, 完善了我们将酸转化为其他羧酸衍生物的方法体系。您之前可以将酸直接转化为酯, 而现在, 还可以将酸直接转化为酰氯, 最活泼的羧酸衍生物, 并由酰氯开始制取其他衍生物。下面的图表还增添了反应条件, 相关的 pK_{a} s 和我们之前了解的与活性对应的红外伸缩频率。

■ 我们将在 Chapter 18 中继续探索红外伸缩频率与反应性之间的联系。

● 羧酸衍生物的相互转换



所有这些羧酸衍生物当然都可以被水, 或者取决于衍生物的活性而被不同程度的酸、碱催化水解为羧酸本身。如果要向活性次序的上方攀登, 最简单的方法就是先水解为酸, 再将酸转化为酰氯。

这样，您便站在了活性次序的顶端，并根据所需随意向下制取。

通过羧酸衍生物的取代反应制取其他化合物

- 五种“氧化程度”——(1) 烃, (2) 醇, (3) 醛/酮, (4) 羧酸, (5) CO_2 —在 Chapter 2 中定义的说法。

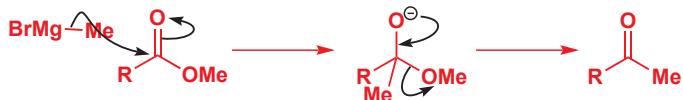
我们一直所讨论的终究还是羧酸衍生物之间的相互转化，阐释了如 ROH 、 H_2O 和 NH_3 等亲核试剂，在有无酸碱存在下，进攻酰氯、酸酐、酯、酸、酰胺的机理。现在，我们将更进一步讨论能将我们从这类化合物的封闭集合中带出来，能让我们制取含有在其他氧化程度上的官能团，如酮和醇的羧酸衍生物的取代反应。

由酯制取酮：出现问题

酯上的 OR 基团被 R 基取代可得到酮。因此您可能认为，酯与有机锂或格氏试剂的反应会成为制取酮非常好的方法。然而，当我们尝试这个反应时，如您在本章开头就见过的，会有一些不同的事情发生。



酯结合了两分子的格氏试剂，我们得到了醇！如果我们考察机理的话，我们就能理解为什么必然如此了。首先，如您所预料，亲核的格氏试剂会进攻羰基得到四面体中间体。唯一合适的离去基团是 RO^- ，它离去后留下了我们计划制取的酮。

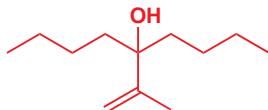


得到酮后，其他的格氏试剂就会面临选择。它既可以进攻酯原料，也可以进攻新形成的酮。酮比酯更加亲电，因此格氏试剂更愿意按照您在 Chapter 9 中了解的方式与酮反应。由此形成了稳定的烷氧基阴离子，并在酸后处理中得到叔醇。

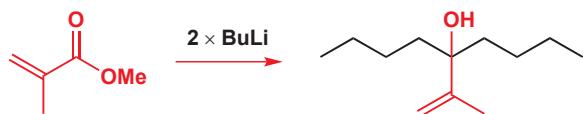


含有两个相同取代基的醇的合成方法

换句话说，这里的问题归根结底是因为酮产物比酯原料更活泼。这种问题在有机化学上是普遍的，您在本书中还会面临多个例子（如在 Chapter 23 中，注：这是化学选择性的研究内容）：在下一节中，我们将会考察解决这一问题的方式。不过与此同时，为什么不将它视作一个有用的反应呢？比如左侧的化合物，就被一些研究炸药的化学家所需要。

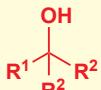


它是一个羟基被两个相同的 R （= 丁基）基相伴两侧的叔醇。想要制取这种化合物的化学家知道，酯可以与同一种有机锂试剂反应两次，因此他们使用下一页的不饱和酯（被称为甲基丙烯酸甲酯 *m*-ethyl methacrylate）与丁基锂反应制取了这种化合物。



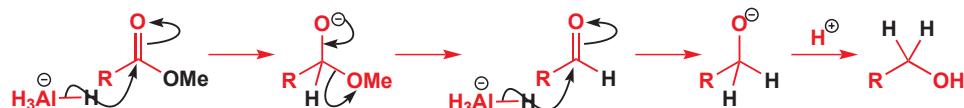
● 叔醇合成法

含有两个相同 R^2 基的叔醇可以由酯 R^1CO_2R 与两当量的有机锂 R^2Li 或格氏试剂 R^2MgBr 制取。



如果我们用氯化铝锂， $LiAlH_4$ ，则也可以以这种方式发生还原反应。氯化铝锂是很强的还原剂，很容易进攻酯中的羰基。同样，四面体中间体坍塌会得到第一种化合物，一个醛，它比酯原料更加活泼，因此会发生第二个反应并将酯最终转换（还原）为醇。硼氢化钠常用于酮的还原反应，不常用于还原酯。

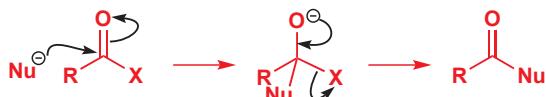
$LiAlH_4$ 还原酯



这是一个极其重要的反应，也是由酯制取醇最好的方法之一。将反应停止在醛的阶段十分困难：我们将在 Chapter 23 中讨论解决方法。

一些简写

在继续进行之前，我们将向您介绍一些简写方法，使许多机理的书写更为简便。您知道，能使机理的书写更为简便的简写方法。正如您现在所了解的，所有在羰基上的取代反应都经历四面体中间体发生。



于是减省步骤的方便方法，就是将四面体中间体的形成与坍塌，通过使用下图所示的双头箭头 (double-headed arrow) 表现在同一个结构中。这只是一个有用的简写方法，绝不能代替对真正机理的理解。当然，即便是简写，您也不能将它们表现为不涉及羰基的一步反应。

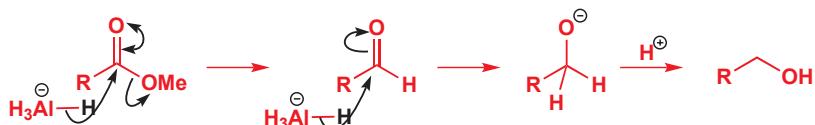
可接受



错误



下面是简写方法在刚刚 $LiAlH_4$ 的还原反应中的应用。



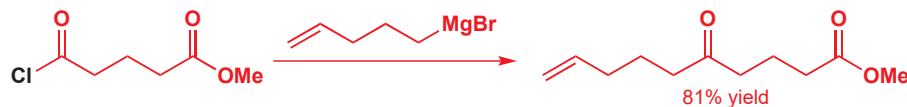
由酯制取酮：解决办法

我们已将我们要进行的反应面临的问题，诊断为了活性上的问题：酮产物比酯原料更加活泼。若想解决这一问题，我们有两种策略：

1. 使起始原料更活泼，或
2. 使产物更不活泼。

使起始原料更活泼

更活泼的起始原料可以是酰氯：将酰氯与格氏试剂反应会发生什么呢？这种方法是奏效的——例如下面的反应可以成功地进行。



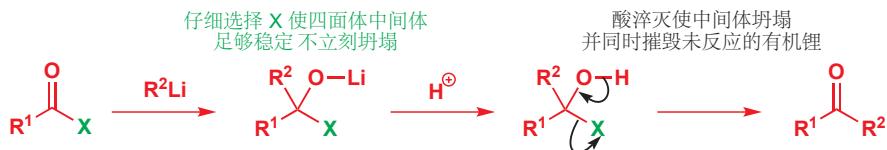
通常，使用由格氏试剂或有机锂经过转金属反应（见 Chapter 9）得到的铜盐，可以得到更好的结果。有机铜试剂的活性不足以加成酮产物，但它们可以与酰氯反应。考虑下面的例子：该反应的产物被用在抗生素昔帕塔霉素 (septamycin) 的合成中。

■ 注意观察，这个反应多么好地说明了酰氯官能团与酯官能团活性上的差异。

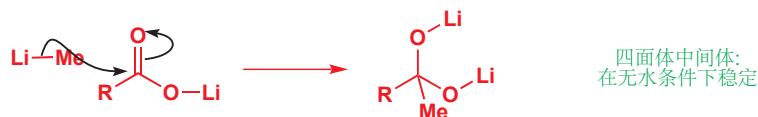


使产物更不活泼

这种解决办法经常是更好的。用合适的起始原料，可以使四面体中间体足够稳定，不在反应过程中坍塌为酮。四面体中间体对于亲核试剂，固然完全没有活性。而酮只会在反应最后被酸淬灭时才形成，而此时有机金属同样被酸所摧毁，并不会剩下来进行进一步的加成。



我们可以用一个看起来不太可能的亲电试剂，羧酸锂的反应说明这一概念。早在本章的开始，我们就说过，羧酸是差的亲电试剂，而羧酸盐则更甚。嗯，这是正确的，但足够强的亲核试剂（有机锂）仍然能够加成羧酸锂中的羰基。

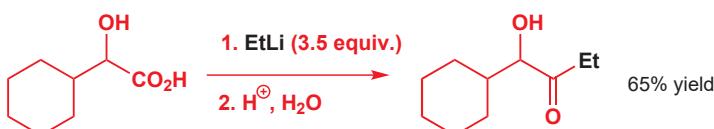


我们可以说，锂与氧具有亲和性，这意味着 $\text{Li}-\text{O}$ 键有显著的共价成分，这使得 CO_2Li 较不像是真正的阴离子。因此， MeLi 加成后得到的中间体，最好也应以共价化合物的形式表达。无论如何，加成的产物是双阴离子，类似于我们在强碱催化的酰胺水解反应中遇到的双阴离子。当时至少

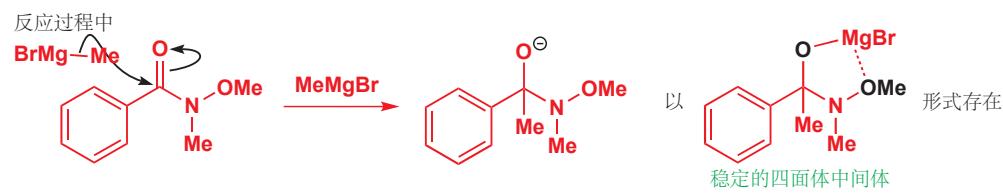
还有氨基阴离子可以离去，但在这里就真的没有可以离去的基团了，因此双阴离子只能待在那里。直到反应结束时，加入水，氧原子被质子化给出水合酮，这时才会立即坍塌（回忆 Chapter 6）得到我们想要的酮。水的淬灭同样会摧毁所有剩下的有机锂，因此酮便不会被进一步进攻了。



此方法被用在了一些作为被称为大环内酯 (macrolides) 的环状天然产物合成的起始原料的酮的制取上。

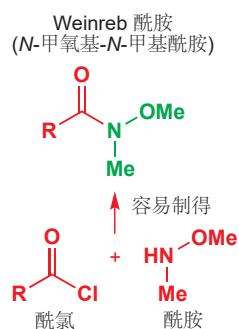


另一套可以得到非坍塌性四面体中间体的起始原料被称为 **Weinreb 酰胺** (温勒伯酰胺, Weinreb amides)，以它的发明者，S. M. Weinreb 命名。有机锂或有机镁对 N-甲氧基-N-甲基酰胺 的加成可得到下面所示的四面体中间体，被镁原子和两个氧原子的螯合作用 (chelation) 所稳定。螯合指同一分子中多于一个给电子原子与一个金属原子的络合。



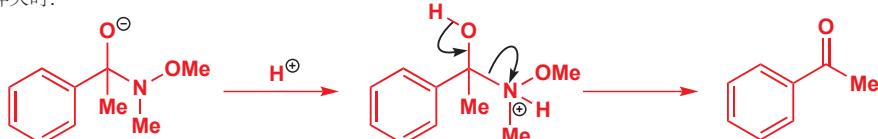
■ 注意观察，左侧的反应需要三当量的有机锂：第一当量用于酸的去质子，第二当量用于羟基的去质子，第三当量用于与羧酸锂反应。化学家还额外增添了 0.5 当量。

■ 词语 chelation (螯合) 来源于希腊文 chele，意思是“螯”。

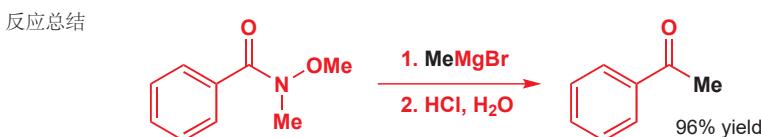


只有在反应结束后将加入酸时，此中间体才会坍塌得到酮。

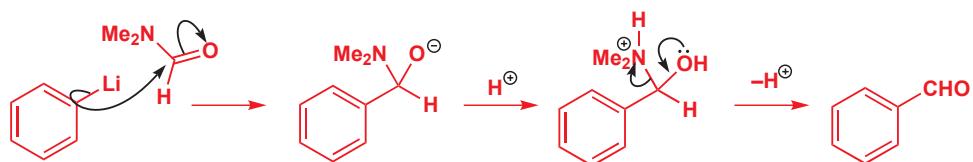
酸淬灭时：



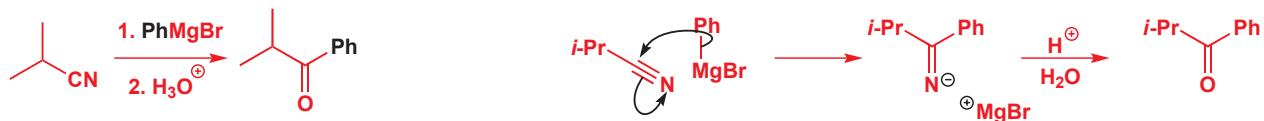
机理看上去很复杂，但反应本身很容易完成：



使用二甲基甲酰胺 (DMF, Me_2NCHO) 做起始原料，即可将这一策略（注：酰胺生成的四面体中间体即使没有螯合，相比酯形成的也更不容易坍塌）用于醛的制取。这是向有机金属亲核试剂上添加亲电的 CHO 基团极其有用的方法。同样，四面体中间体直到在反应结束时加入酸之前都是稳定的，加酸后被质子化的四面体中间体会坍塌。

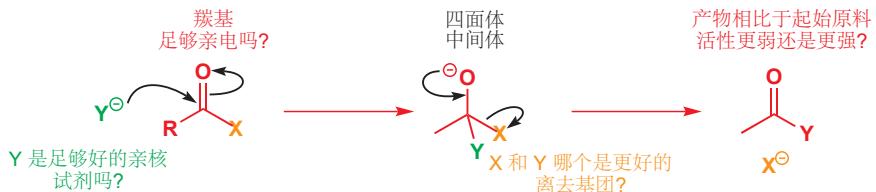


最后的方法是使用腈替代酯。中间体是一个亚胺阴离子 (Chapter 12 中有更多关于亚胺 imines 的内容), 同样不具有亲电性——事实上它有较强的亲核性, 但在反应被酸淬灭前, 体系中没有能和它反应的亲核试剂。它会被质子化并水解 (我们将在下一章中讨论) 给出酮。



概括

结束之际, 我们应当就您在考虑羰基上的亲核取代反应时应当思考的问题予以提醒。



小结

在本章中, 我们向您介绍了一些重要的反应——根据您的意愿, 您可以把它们看作一系列事实, 但最好是将它们看作一些基于机理的步骤联系起来的逻辑性结果。请将它们与我们在 Chapters 6 和 9 中首次开始研究羰基时了解的内容联系起来, 我们在本章中所认识的全部内容, 都是在最简单的有机反应——对羰基的加成反应的基础上建立的一些后续转换。您应当已经注意到, 所有羧酸衍生物都相互关联, 也很容易通过写出合适的机理来阐释, 并考虑使用酸和碱的理由。在接下来的两章中, 我们将了解更多这种酸、碱催化的羰基反应。请尝试将它们与本章中的反应相联系——它们的机理所运用的原理是完全相同的。

延伸阅读

S. Warren, *Chemistry of the Carbonyl Group*, Wiley, Chichester, 1974 中的 Section 2 (第 2 节), “Nucleophilic substitution to the carbonyl group (对羰基的亲核取代)”。
Vogel, p. 716 描述了酰胺脱水制取腈的过程。

检查您的理解



为确保您真正掌握了这一章的内容，请尝试解决本书 Online Resource Centre (在线资源中心) 中的习题：
<http://www.oxfordtextbooks.co.uk/orc/clayden2e/>

11

伴随羰基氧失去的羰基亲核取代

联系

基础

- 羰基上的亲核进攻 ch6
- 酸性和 pK_a ch8
- 羰基上的亲核取代 ch10

目标

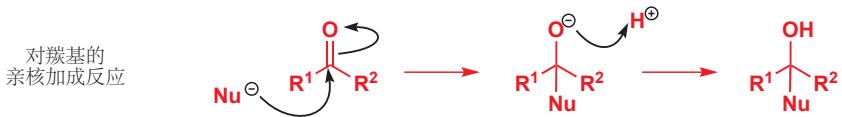
- 羰基氧的取代
- 缩醛的形成
- 亚胺形成
- 稳定和不稳定的亚胺
- Strecker 和 Wittig 反应

展望

- 速率和 pH ch12
- 保护基 ch23
- 烯醇盐的酰基化 ch26
- 烯烃的合成 ch27

引入

亲核试剂对羰基的加成，可以使得羰基中的三角型碳原子变为四面体型。



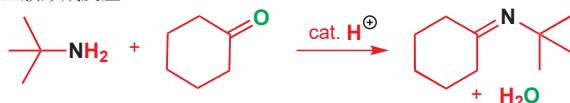
在 Chapter 10 中，您了解到，加成产物往往是不稳定的，如果起始原料包含离去基团，那么加成产物就会换了名字，叫做**四面体中间体**，会失去离去基团而坍塌，重新得到羰基化合物，总体上发生亲核试剂对离去基团的取代反应。



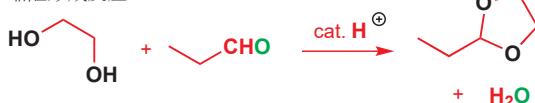
在本章中，您将会遇到另一类取代反应。羰基不会有离去基团失去，取而代之的是羰基氧的失去。下面有两个重要的例子，分别是：形成亚胺时羰基氧被氮取代，形成缩醛时羰基氧被两个氧原子取代。注意观察，它们都使用了酸催化剂——我们马上就会看到需要酸催化剂的原因。这些反应就是**伴随羰基氧失去的羰基亲核取代反应**的例子。

■ 缩醛在 Chapters 2 和 6 中已经扮演了跑龙套的角色；在本章中，它们将成为明星。缩醛指的仅仅是同一个碳原子上连有两个氧原子的化合物。例子中的缩醛是环状的，但也有不是环状的缩醛，如 $\text{CH}_2(\text{OMe})_2$ 。

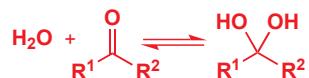
亚胺形成反应



缩醛形成反应



事实上，您已经见过了一些能失去羰基氧的，但不太重要的反应，不过您当时可能并未注意到。醛和酮与其水合物的平衡 (p. 134) 就是这样的反应。



当水合物转换回起始原料时，它两个氧原子中的一个会离去：两个氧原子，一个变为水，一个重新形成羰基，因此原先属于羰基的氧原子有 50% 的几率失去。通常来说这不会导致什么结果，但有的时候它也是有用的。例如，在 1968 年，某些研究质谱仪内部发生的反应的化学家需要用同位素 ^{18}O 标记一个酮的氧原子。



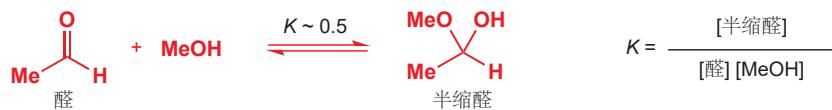
在一滴酸的存在下，用大大过量的被同位素标记的水与“正常的” ^{16}O 化合物搅拌几个小时，他们便得到了所需的被标记的化合物了。若没有酸催化剂，交换 (exchange) 会发生得非常缓慢。酸催化通过使羰基更加亲电加速了反应，使体系更快速地达到平衡。

醛可以与醇反应形成半缩醛

当将乙醛溶于甲醇中时，会有一个反应发生：我们通过混合物的 IR 光谱得知新化合物的形成。最引人注目的变化是羰基频率消失了。不过，我们没办法分离所得的化合物：它会分解为乙醛和甲醇。



产物事实上是一个半缩醛。和羰基水合物一样，大多数半缩醛相较于母化合物，醛、酮来说都是不稳定的，例如乙醛和简单醇反应的平衡常数约为 0.5。



您在 Chapter 6 学习了此可逆反应的机理。

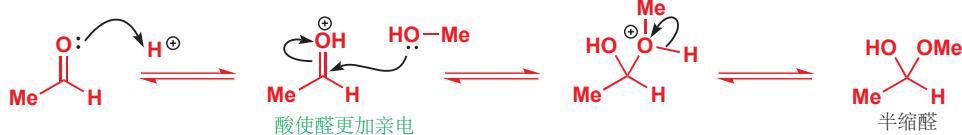
因此只有 $[\text{MeOH}]$ 非常大的时候（例如用其做溶剂时），我们才能将大多数的醛转化为半缩醛。然而，如果我们通过移去甲醇来纯化半缩醛，那么更多的半缩醛会通过持续分解来维持平衡常数。这就是为什么我们永远不能以纯品分离这样的半缩醛。

酸或碱催化剂能提高半缩醛与母化合物醛酮平衡的速率

由醛或酮与醇形成非环状半缩醛的反应相对缓慢，但通过加入酸或加入碱，它们的形成速率会大幅提升。如您从 Chapters 6 和 10 中所预测的，酸催化剂奏效的方式是提高羰基的亲电性。

■ 环状半缩醛，如您在 Chapter 6 中所了解，即亲核的 OH 基与亲电的羰基在同一分子内的情形，是一个例外。我们将在 Chapter 12 中阐释如何解释这一现象的方式。

酸催化的半缩醛形成反应



另一方面，碱催化剂则通过增强醇的亲核性而奏效，方式是在 OH 进攻 C=O 基前移去它的质子。在这两种情形中，起始原料的能量都会被提高：在酸催化反应中，质子化使醛去稳定化；在碱催化反应中，去质子化使醇去稳定化。

碱催化的半缩醛形成反应



您可以看出，为什么半缩醛是不稳定的：它们本质上是包含离去基团的四面体中间体。酸和碱可以催化半缩醛的形成，同时也可催化它们回到起始的醛、酮与醇的分解过程。这就是为什么本节的标题是“酸或碱催化剂提高半缩醛平衡的速率”，因为催化剂永远不会改变平衡的位置。

酸催化的半缩醛分解反应



碱催化的半缩醛分解反应



● 总结

半缩醛的形成和分解都受酸或碱的催化。



缩醛可由醛或酮与醇在酸的存在下形成

我们说，乙醛的甲醇溶液包含一种新的化合物：半缩醛。我们也说，通过向醇和醛的混合物中加入酸（或碱）催化剂，半缩醛形成的速率会有所提高。不过，当我们向乙醛-甲醇混合物中加入催化量的酸时，我们不仅发现乙醛与甲醇反应的速率有所提高，而且还发现有另一种产物得以形成。这个产物是缩醛，而半缩醛仅仅在形成缩醛的半路上。



在酸（不能是碱！）的存在下，半缩醛可以发生消除反应（除去返回醛和醇的消除反应的另一种），失去原来属于醛羰基的氧原子。

酸催化下由半缩醛形成缩醛



步骤为：

1. 半缩醛的羟基被质子化。
2. 通过消除反应失去水。此消除反应会给出不稳定，高度活泼的锌 (oxonium) 离子。
3. 甲醇加成锌离子 (当然要断裂 π 键而非 σ 键)。
4. 失去质子得到缩醛。

锌离子

锌离子具有连有三根键的带正电的氧原子。三根键可以都是 σ 键，如 H_3O^+ 或 Meerwein 盐，四氟合硼酸三甲锌，一种稳定 (但却活泼) 的烷基化试剂中；也可以包含一根 π 键，如缩醛形成反应的中间体中。它们都可以用术语“锌离子”描述。它们像是被烷基化的醚或 O -烷基羰基化合物。



如同被质子化的羰基化合物远比未被质子化的活泼一样，这些锌离子也是很强的亲电试剂。它们可以快速地与第二分子的醇反应，得到被称为缩醛的新的稳定化合物。酸性溶液中半缩醛形成反应的中间体同样是一种锌离子。继续阅读之前，您值得花一些时间写出由醛或酮，经历半缩醛最终形成缩醛的整个机理，最好不要查看前文给出的部分机理，以及下一页的答案。

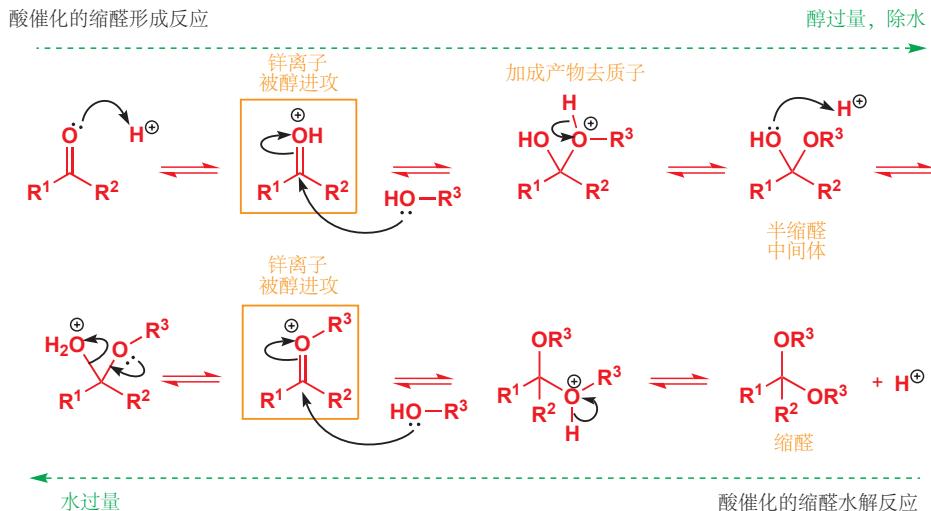
● 缩醛和半缩醛的写出

半缩醛可在酸或碱的催化下写出，但缩醛只能在酸催化下形成，因为只有酸能将 OH 变为好的离去基团。



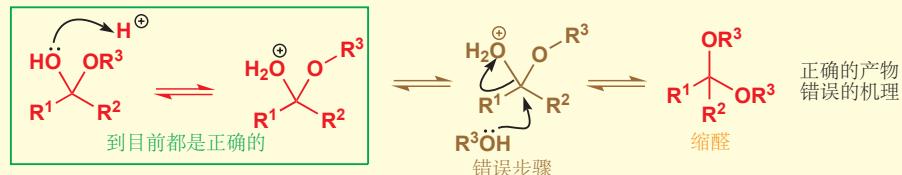
此反应的机理是您所遇到的最复杂的一个，您可以将它视作由两半组成，两半之间彼此十分相似。反应由羰基氧的质子化，和醇对 $\text{C}=\text{O}$ π 键的加成反应开始。半缩醛是这个过程的临时避风港，得到半缩醛以后，同一个氧会再次被质子化并通过断裂原先的 $\text{C}=\text{O}$ σ 键而失去 OH 基，于是得到一个锌离子。反应的两半都经历锌离子，每个锌离子也都是被醇所加成。形成缩醛与半缩醛的最后一步也都是从刚刚加成的醇上失去质子。从您写出的完整机理上，您也应当能够验证，缩醛的形成反应确实需要在酸催化下进行。

 Interactive mechanism for acetal formation



● 记住锌离子的存在!

当您自己写出缩醛形成的反应的机理时，我们希望您不要忘记了锌离子的存在！它确实很容易被忘记，但真实机理肯定不是通过醇直接取代水实现的。



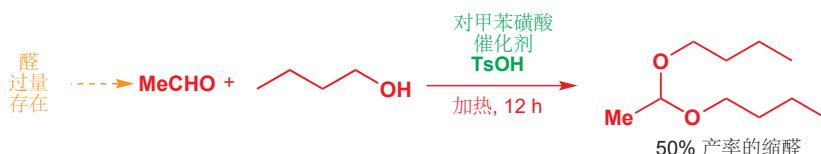
如果您想知道我们如何得知这一点，请查阅有关有机反应的专业书籍。在读过本书的 Chapter 15 后，您将能够看出这个取代反应是经历 $\text{S}_{\text{N}}1$ 反应，而非(直接取代的) $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应进行的。

制取缩醛

与我们在 Chapter 10 中讨论的酸催化下酯的形成和水解反应一样，缩醛形成反应中的每一步也都是可逆的。因此要想制取缩醛，我们需要使用过量的醇，或者通过例如蒸馏的方法，从反应混合物中去除形成的水。



事实上，缩醛的形成比酯的形成更为困难：因为酸与醇在酸催化下成酯的平衡常数通常大约是 1，而醛与醇（上方所示的反应）在酸催化下成缩醛的平衡常数 $K = 0.0125$ ，对于酮，这个数值将更低，事实上，对于酮来说，除非它们是环状的（我们将在本章的后部考虑环状缩醛），否则制取它们的缩醛（有时称为缩酮 ketals）通常非常困难。然而，有几种技术可被用于避免反应产生的水再次水解产物。

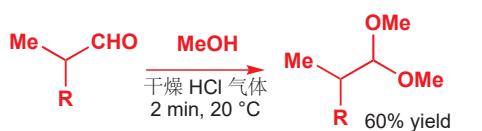


对甲苯磺酸

对甲苯磺酸常用作催化这类反应。它是一种稳定的固体，同时是和硫酸一样强的酸。它是糖精 saccharin 生产的副产品(更多细节见 Chapter 21, p.486)，因此获得渠道广泛且便宜。



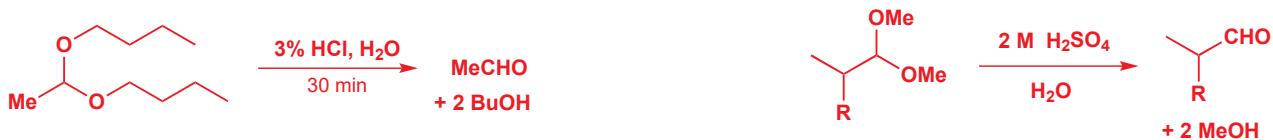
对于活性较高的醛，只要有一种试剂过量(醛)就足以驱使反应完成，这时用干燥 HCl 气体催化即可。对于活性较低的酮，我们还需要在反应进行时用分子筛 molecular sieves (沸石 zeolite) 除水。



分子筛是一种矿物，被制成白色的小圆柱体。它们具有非常小的空穴可容纳较小的分子。成缩醛时使用的分子筛可以选择性吸水。

缩醛只会在酸的存在下水解

如同成缩醛时需要酸催化剂一样，只有在使用酸催化剂时，缩醛才能水解。用酸的水溶液即可非常容易地将非环状缩醛水解。下面的两个例子是我们之前所制取的缩醛。



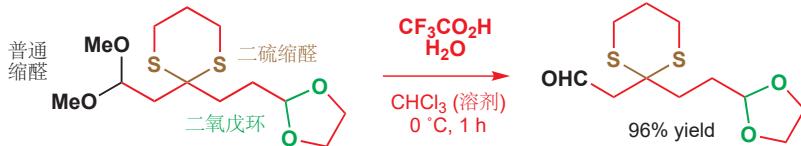
● 缩醛的水解

缩醛在酸性下水解，并对碱稳定。

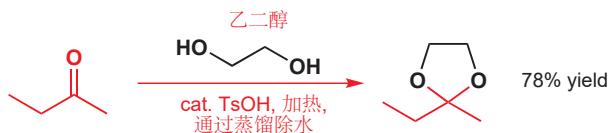
我们将不会再整理一遍机理——因为它就是您刚刚所见的缩醛形成反应的逆反应，不过，缩醛对碱稳定的事实在一个非常重要的重点，我们将在下一页及 Chapter 23 中予以利用。

环状缩醛比非环状缩醛更加稳定

当然，您想让我们证明这一观点。嗯，在下面的例子中，起始原料具有三个缩醛：一个由甲醇形成的普通缩醛(黑色)，一个五元环状缩醛，和一个二硫缩醛。在所用的温和条件下，只有黑色的缩醛被水解了。



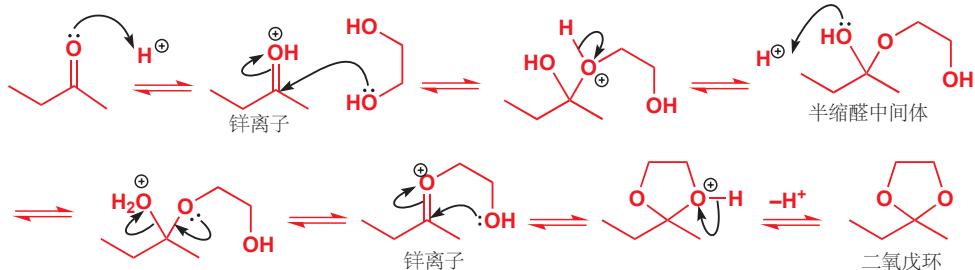
您从前见过的缩醛都是由两分子的醇与一个羰基化合物形成的。而将两分子醇换为一分子二醇——包含两个羟基的化合物——反应形成的环状缩醛同样很重要。当二醇为乙二醇/甘醇 ethylene glycol (如上文例子中) 时，所得的五元环状缩醛又名二氧戊环 (dioxolane)。



请尝试写出这个反应的机理，然后再浏览下面的答案。

■ 我们希望您没有落下形成锌离子的步骤！

酸催化的二氧戊环形成反应



Interactive mechanism for cyclic acetal formation

■ 像这样的环状缩醛相比于非环状缩醛，更耐水解也更容易制取——它们甚至很容易由酮制取。对此的一种解释是，每当机理中第二个锌离子形成，始终在其周围的羟基就会立刻进攻关环；而水没有机会进攻它并使缩醛水解。在 Chapter 12 中，我们还将从熵的角度出发考虑环状缩醛与半缩醛更稳定的问题。

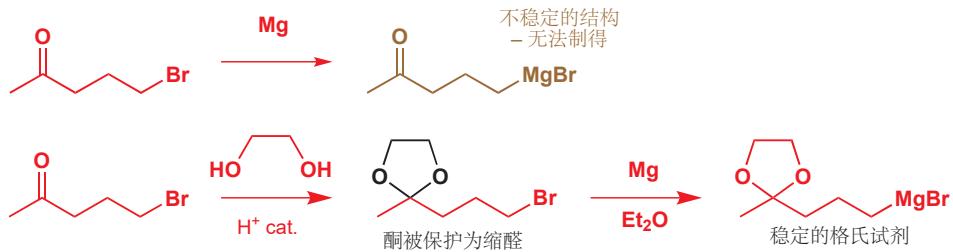
反应会生成水，并且需要被去除：在上方的例子中，您可以看出水通过蒸馏离开反应混合物。对于二醇，这种办法是可行的，因为二醇的沸点都高于水（乙二醇的沸点为 197 °C）。您是不能从包含甲醇或乙醇的反应混合物中通过蒸馏除水的，因为甲醇或乙醇同样会被蒸出！有一种仪器，可以从只含有沸点比水高的试剂的混合物中蒸出水，它被称为 Dean Stark 装置（俗称分水器，Dean Stark head/apparatus）。

Dean Stark 装置

当甲苯与水的混合物沸腾时，所产生的蒸汽是甲苯与水固定比例的混合物，被称为共沸物 (azeotrope)。此混合物进入到装置中后，不能混溶的甲苯与水会分为两层。分水器可以让您将水除去，并使甲苯返回反应混合物中。因而需要通过蒸馏移去水的反应，经常是在分水器搭配下，用甲苯或苯回流进行的。

使用缩醛修改反应性

为什么缩醛如此重要呢？嗯，它们既对自然重要，也对化学家重要，前者是因为很多糖类都是缩醛或半缩醛（见下一页的文字框），而后者，它们对于化学家一个重要的用途就是被用做保护基 (protecting groups)。对甾体类化合物（之后会更多地介绍）的一种合成方法，需要用到一种无法制得的格氏试剂。这个化合物并不能存在，因为格氏官能团会进攻酮：它自己会进攻自己。不过，如果用相同的溴代酮，增添成缩醛的一步，就可以使用被保护的格氏试剂了。

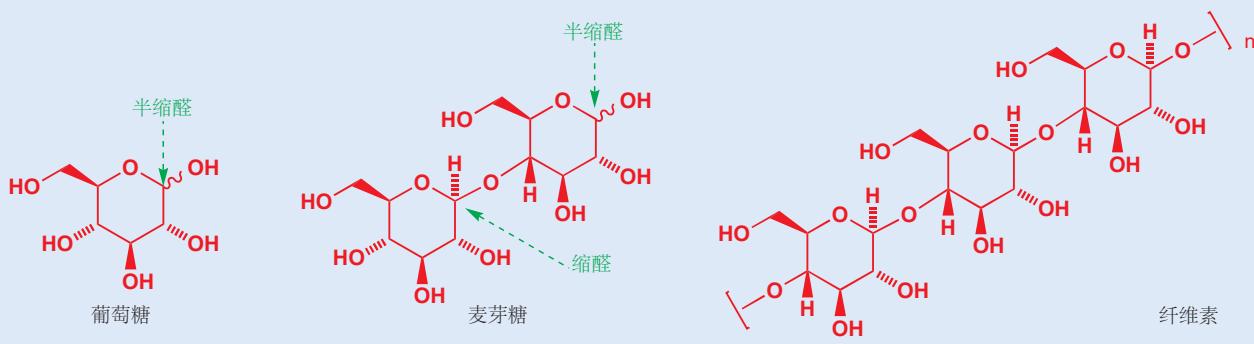


正如我们所强调的，缩醛对碱和碱性亲核试剂，如格氏试剂是稳定的，因此我们不再担心活性问题了。一旦格氏试剂与亲电试剂反应过后，我们还可以通过稀酸将缩醛水解，重新拿回酮。在这里，缩醛的作用是保护酮不被格氏试剂进攻，这便是被用作了保护基。保护基在有机合成中极其重要，我们将在 Chapter 23 中更多地讨论。

自然界中的缩醛

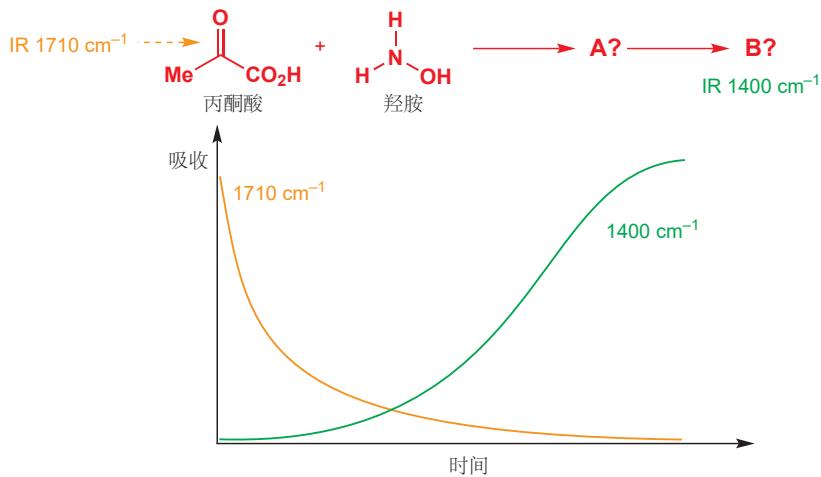
我们在 p.137 中向您展示了葡萄糖，作为稳定的环状半缩醛的例子。事实上，葡萄糖还可以与自己本身反应，形成被称为麦芽糖 (maltose) 的缩醛。麦芽糖是一种二糖 disaccharide (由两个糖单元组成)

成)，在自然界中是由淀粉 (starch) 或纤维素 (cellulose) 的酶促水解产生的。淀粉和纤维素本身是由长链的葡萄糖单元组成的多缩醛。



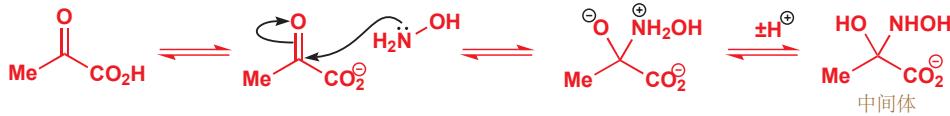
胺与羰基化合物的反应

丙酮酸 pyruvic acid (或 2-氧代丙酸) 等同酮羰基具有典型酮伸缩频率， 1710 cm^{-1} 。当将羟胺 (hydroxylamine) 加入丙酮酸溶液中时，此伸缩频率会缓慢地消失。过后，在 1400 cm^{-1} 处出现了新的 IR 吸收。发生了什么？



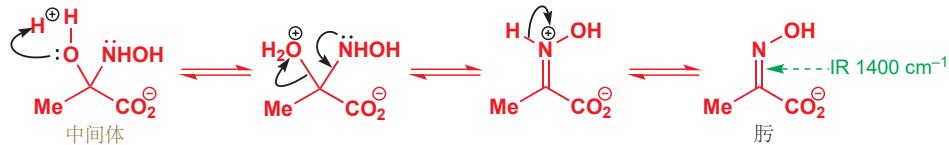
您也许可以应用您在 Chapters 6 和 10 中所学的羰基化合物面对亲核试剂的反应性，来搞清楚羰基化合物与胺之间发生的事情。羟胺首先会加成到酮上形成于半缩醛类似的不稳定中间体。

中间体的形成

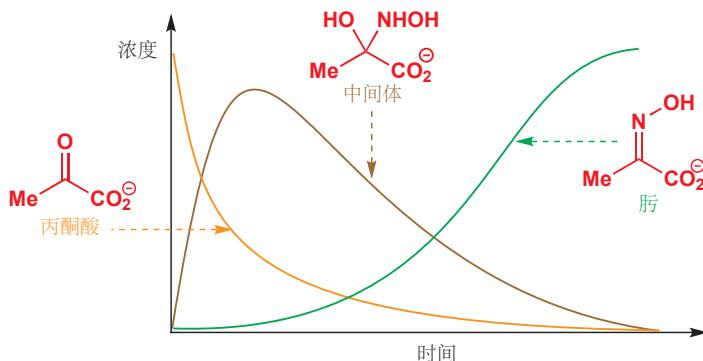


注意，羟胺进攻羰基的是更加亲核的氮原子，而不是氧原子。和半缩醛一样，此中间体是不稳定的，可以通过水的失去而分解。产物被称为肟 (oxime)，也就是这种具有 $\text{C}=\text{N}$ 双键的化合物产生了在 1400 cm^{-1} 的 IR 吸收。

中间体脱水得到肟



我们能知道形成肟的过程是通过一个中间体进行的，是因为我们发现直到 1710 cm^{-1} 的吸收完全消失了之后， 1400 cm^{-1} 的吸收才刚刚出现。必然还存在另一个曲线显示中间体的形成与衰减。唯一的区别在于，中间体不具有双键，无法在我们关注的光谱区域内给出 IR 吸收。我们稍后会回到对肟的研究。



亚胺是羰基的氮类似物

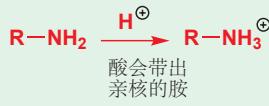


事实上，由酮和羟胺形成的肟只是亚胺(imine)家族中一个特别的例子。亚胺具有一根 $\text{C}=\text{N}$ 双键，由伯胺与醛或酮在合适的条件下形成，例如下面是对苯甲醛与苯胺反应的例子。

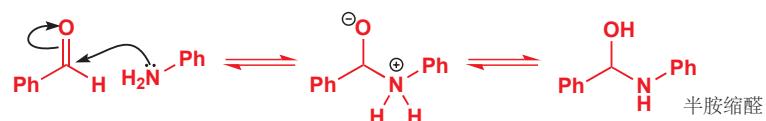


您不会需要我们再提供反应的机理：即使不看前面所给的，形成肟的机理，您在目前的阶段也应该对这类机理十分熟悉。但由于这个反应在化学和生物学上非常重要，因此我们会展开一些深入的讨论。首先，胺会进攻醛，得到的中间体被称为半胺缩醛(hemiaminal)。胺是对于羰基好的亲核试剂，而醛和酮又是好的亲电试剂。这一步无需任何催化。而事实上，加入酸可能会将亲核的胺转化为铵盐并减缓反应的发生。

■ 酸会使胺质子化，并将其带出平衡，因此会减缓反应发生。第一步中不需要酸的参与。

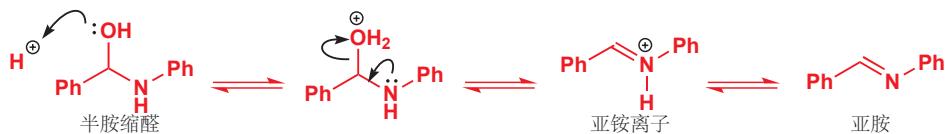


形成亚胺的第一步：
胺进攻羰基形成半胺缩醛中间体：



半胺缩醛可脱水给出亚胺。现在，我们需要将 OH 基转化为好的离去基团，因此就需要酸催化了。这一步类似于半缩醛到缩醛转化过程中，得到锌离子的那一步。但区别在于，亚铵(iminium)离子可以失去质子，于是转化为中性的亚胺。

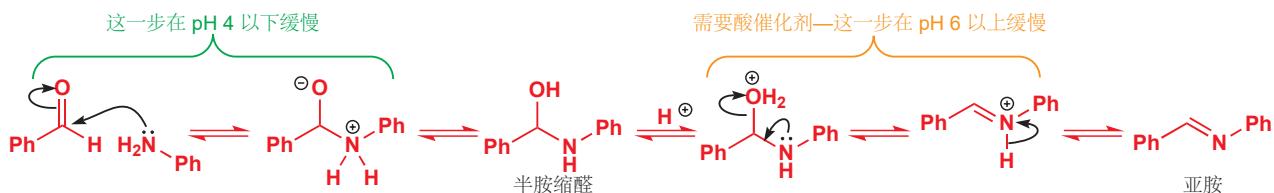
形成亚胺的第二步：半胺缩醛中间体酸催化脱水



Interactive mechanism for imine formation

● 亚胺的形成需要酸催化。

因此第二步需要酸，但酸又阻碍了第一步。显然我们需要一些妥协。若没有酸催化剂，虽然有时候也可能发生反应，但反应会非常缓慢。事实上，亚胺的形成在大约 pH 4–6 时最快：pH 过低会导致更多的胺被质子化以降低第一步反应的速率，pH 过高会导致质子的浓度太低无法在脱水步骤中将 OH 质子化为离去基团。亚胺的形成反应很像是生物反应：在近于中性时反应得最快



亚胺通常是很不稳定的很容易水解

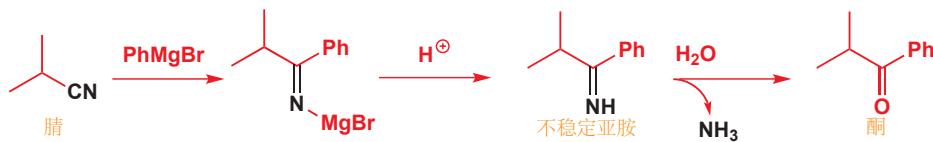
像缩醛一样，亚胺相比于它们的母化合物，羰基化合物和胺来说，是不稳定的，必须采取从反应混合物中移去水的办法才能形成。



由醛或酮与大部分的伯胺都可以形成亚胺：通常来说，只有当亚胺双键的 C 或 N 连着芳香取代基时，亚胺才足够稳定，可被分离。由氨形成的亚胺是不稳定的，但可以在溶液中检测出来。如 $\text{CH}_2=\text{NH}$ 会在高于 -80°C 下分解，但 $\text{PhCH}=\text{NH}$ 可在苯甲醛和氨的甲醇溶液中被紫外光谱法检测出来。



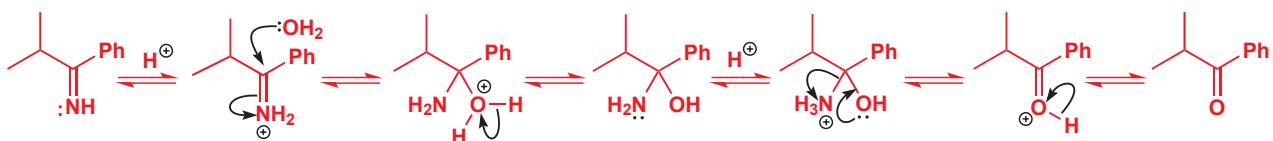
亚胺很容易被酸水解为羰基化合物和胺——事实上，除了我们将在下文讨论的尤其稳定的情形，大部分的亚胺都可直接被水，无需酸或碱催化剂水解。事实上，您已经遇到过亚胺水解的例子了：在 Chapter 10 的末尾我们讨论了格氏试剂对腈的加成。产物就是一个亚胺，并会在酸性溶液中水解为酮和氨。



此水解反应的机理就是亚胺形成反应的逆反应，经历相同的半胺缩醛中间体和相同的亚铵、锌离子。(注：注意到这里是酸催化的水解，并不是控制加很少的酸，因此倒数第二个中间体稍有不同。)所有这些步骤都是可逆的，这应当提醒您，和缩醛的形成与水解一样，在亚胺的形成与水解中重要的是起始原料与产物的相对稳定性。

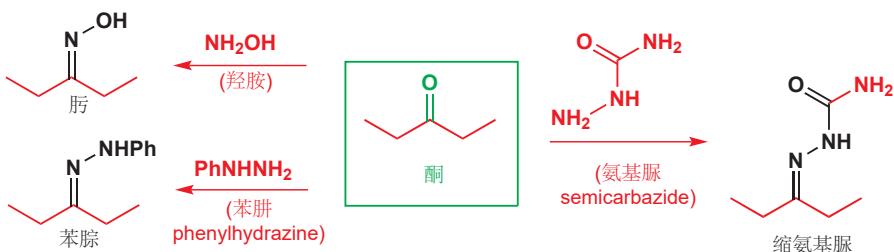
► 在 Chapter 12 中，我们将进一步讨论这个反应的速率与 pH 的关系。

■ 由于此亚胺由不对称酮制得，因此它会像烯烃一样，以 E 和 Z 异构体的混合物存在。当它由这种方法形成时，所获得的比例为 8:1 EZ。然而，和烯烃的几何异构不同的是，亚胺的几何异构体通常在室温下就会快速地相互转化。不过，另一方面，肟的几何异构体很稳定，甚至可以被分离。



有些亚胺是稳定的

氮原子与负电性基团相连的亚胺通常是稳定的：包括肟，腙(hydrazone)和缩氨基脲(semicarbazones)。



Interactive mechanism for hydrazone formation

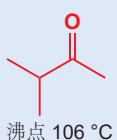
这些化合物比亚胺稳定，因为它们的负电性取代基可以参与亚胺双键的离域。离域减少了碳原子上的正电荷分布并升高了 LUMO 的能量，使之更不容易接受亲核进攻。肟、腙和缩氨基脲都需要酸碱催化才能水解。



历史小知识

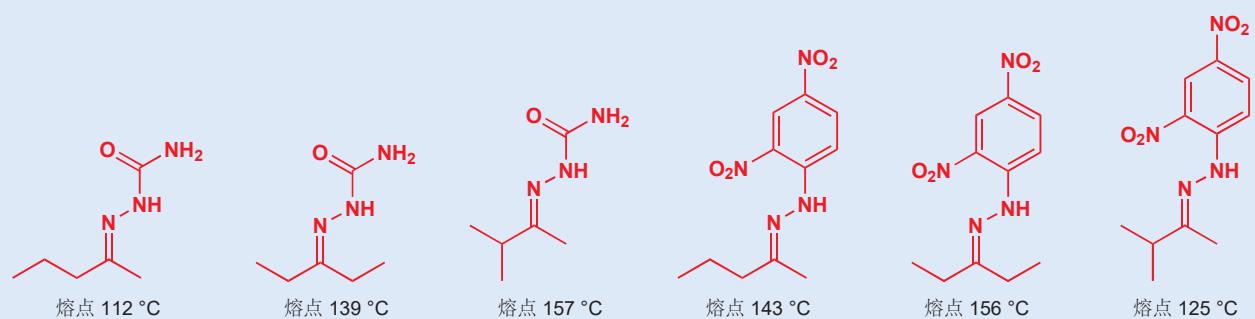
由于从羰基化合物衍生的腙和缩氨基脲通常是稳定的结晶固体，因此在过去，它们常被用作验证醛和酮的身份。例如，下面三种

五碳酮的异构体沸点相似，在 NMR 光谱法诞生以前，区分它们十分困难。



而在另一方面，它们的缩氨基脲与 2,4-二硝基苯腙 具有不同的熔点。因此通过制取这些衍生物，身份确认工作就容易得多了。当然，它们被用作分析方法的时代已经被 NMR 完全终结了！但这些

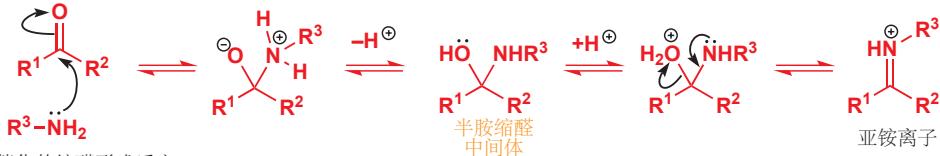
结晶固体，在纯化挥发性醛和酮的过程，以及用 X 射线晶体学解析结构时仍然有用。



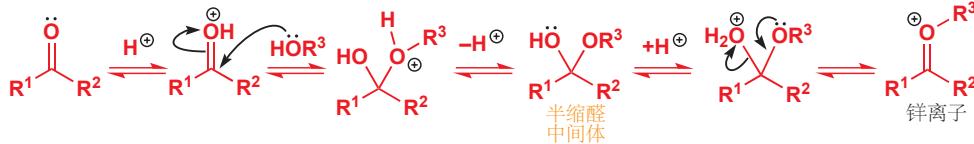
亚铵离子和锌离子

让我们回到形成亚胺的反应机理，并将其与形成缩醛的进行一下对比。反应开始时唯一的区别是，胺的加成无需酸催化，而醇是比胺弱得多的亲核试剂，加成时需要酸催化。

酸催化的亚胺形成反应



酸催化的缩醛形成反应



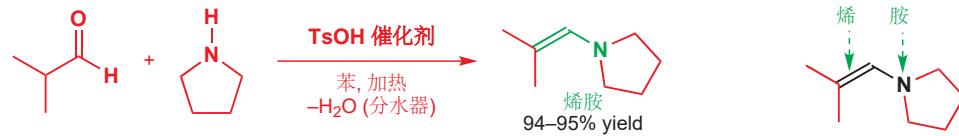
直到这里，这两个机理都遵循着非常相似的路径，其中间体，半缩醛和半胺缩醛，以及亚铵离子和锌离子都有明显的相似之处。但在这里，由于亚铵离子包含可以失去的质子，而锌离子没有，于是它们分道扬镳了。锌离子会扮演亲电试剂，被另一分子的醇加成，变为缩醛。



然而您可能已经猜到，如果有合适的亲核试剂存在，那么亚铵离子也会被说服，充当锌离子那样亲电试剂的角色。我们将用接下来的几页考虑亚铵离子扮演亲电试剂的反应。首先，我们将观察一个没有 N-H 质子可以失去的亚铵离子的反应。

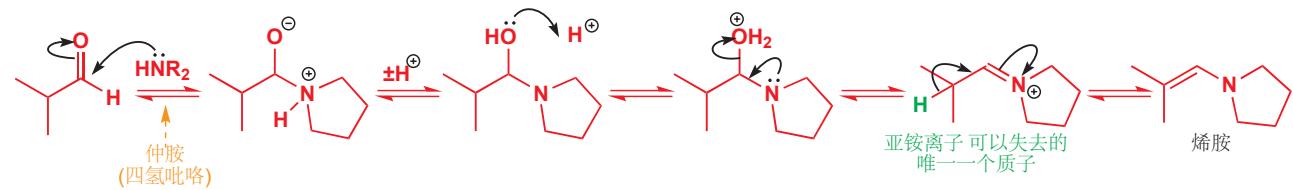
仲胺可与羰基化合物反应形成烯胺

四氢吡咯（也叫吡咯烷，pyrrolidine），一种仲胺，若您用于制取亚胺的条件下与异丁醛反应，您会得到烯胺（enamine）。英文名称 enamine 由“ene（烯）”（C=C 双键）和“amine（胺）”组成。



它的机理与由伯胺形成亚胺的机理，直到亚铵离子形成前都是相同的。但此亚铵离子没有能够失去的 N-H 质子，因此它会失去与 C=N 相邻的一个 C-H 质子并得到烯胺。烯胺与亚铵一样，在酸的水溶液中不稳定。

Interactive mechanism for enamine formation



● 亚胺和烯胺

- 醛或酮与伯胺形成亚胺。
- 醛或酮与仲胺形成烯胺。

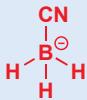
二者都需要酸催化并需要除水。

伯胺，甚至氨的烯胺也是存在的，但它们仅仅是与亚胺异构体处在平衡中。亚胺与烯胺之间的相互转化是烯醇化反应 (enolization) 的氮类似过程，我们将在 Chapter 20 中详细讨论这一反应。



亚铵离子可以作为亲电中间体反应

我们在上文中表达了一个观点，就是亚铵离子与锌离子的反应性差异，就来源于亚铵离子可以失去 H^+ 并形成亚胺或烯胺，而锌离子只能作为亲电试剂反应。然而，只要有合适的亲核试剂存在，那么亚铵离子也可以作为亲电试剂反应。事实上，它们是非常好的亲电试剂，比羰基化合物更加活泼。例如，亚铵离子会被温和的还原剂，如氰基硼氢化钠 (sodium cyanoborohydride), $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$ 还原而羰基化合物不会。对 $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$ 的另一种替代试剂是 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (三乙酰氧基硼氢化钠 sodium triacetoxyborohydride)——后者更安全，因为强酸可能会从 $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$ 中释放致命的 HCN 。



氰基硼氢化钠包含氰基三氢合硼阴离子，它的结构包含四面体型硼。

氰基硼氢化钠是硼氢化钠的“弱化”版本——氰基的吸电子性质减弱了负氢转移的容易程度。

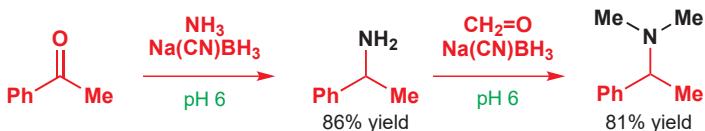


由亚胺形成胺：还原胺化反应

亚胺 (或亚铵离子) 的还原是制取胺的实用方法。由羰基化合物到胺的整个过程被称为还原胺化反应 (reductive amination)。事实上，这是少数制取仲胺的成功方法之一 (注：比如用伯胺和卤代烷反应就不成功，因为仲胺产物比原来的伯胺更活泼)。这应当是您制取胺的首选方法。

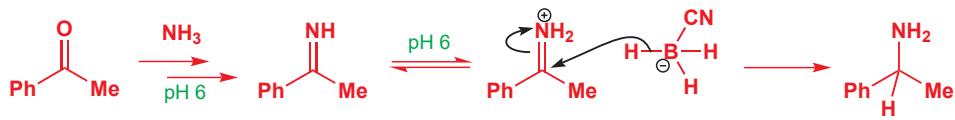


如果中间体是稳定的，那么这个反应可以分两步进行，但许多亚胺都是不稳定的，最方便的方法是将亚胺的形成与还原放在一个反应中完成。对亚铵离子 (而不会干扰羰基化合物) 的选择性还原方法，如氰基硼氢化钠使此方法可行。向典型的亚胺形成体系中加入 $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$ ，它只会与亚铵离子反应而不会与起始羰基化合物或者亚胺反应。下面是一个用还原胺化反应形成胺的例子。

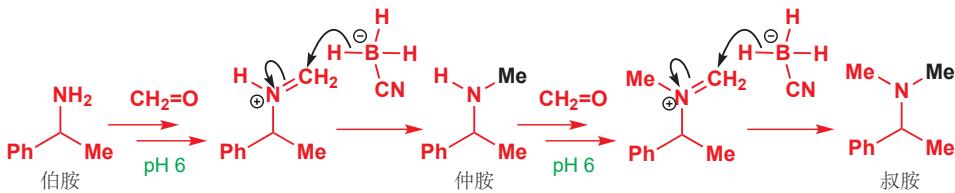


在第一步中，酮与氨和它们的亚胺处在平衡中，亚胺在 pH 6 下被部分地质子化为亚铵离子。亚铵离子会迅速地被氰基硼氢化钠还原得到胺。像这样使用氨的还原胺化反应，通常是用氯化铵或醋酸铵作为氨的方便来源而进行的。在 pH 6 下，大部分的氨都会被质子化， NH_4^+ 的 pK_a 约为 10。

► 在 Chapter 26 中，您会再次遇到由胺和甲醛产生的高度亲电的亚铵离子，我们会向您介绍 Mannich 反应。



在合成的第二步中，胺与甲醛加成得到亚胺，并以质子化的亚铵离子形式存在，继而被还原。甲醛非常活泼，它还会与所得的仲胺反应得到亚铵离子，并再被还原为胺。



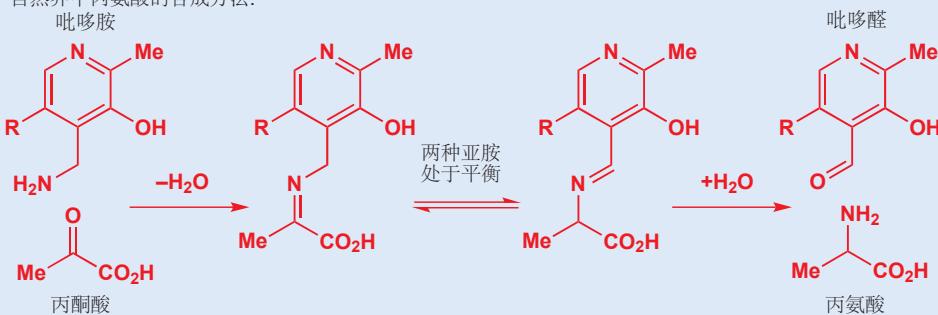
用亚胺制取氨基酸的生命体

在实验室中，用丙酮酸的还原胺化反应可以以中等产率制得氨基酸丙氨酸 (alanine)。



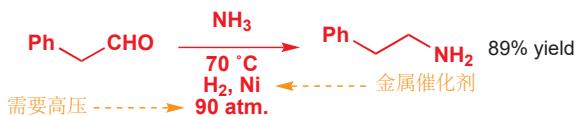
生命体也用非常相似的反应由酮酸制取氨基酸，但它们的反应效率高得多。关键步骤是丙酮酸与维生素 B₆ 衍生的胺，吡哆胺 (pyridoxamine) 成亚胺。

自然界中丙氨酸的合成方法：



此亚胺 (生物化学家称之为席夫碱 Schiff bases) 与一种与之异构的亚胺处在平衡中，后者可被水解为吡哆醛和丙氨酸。当然，这个反应全部是由酶控制的，并也与不需要的氨基酸的降解过程偶联 (后续过程会将吡哆醛再转换回吡哆胺)。自然界在氰基硼氢化钠发明以前就已经进行了很长时间的还原胺化反应！我们将在 Chapter 42, p.1150 进一步讨论这个反应。

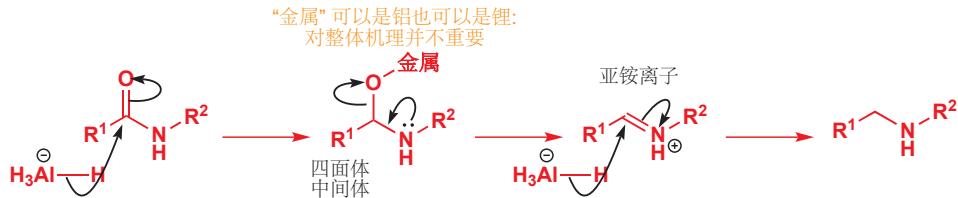
另一种完成还原胺化反应的方法是使用氢化反应 (氢气与金属催化剂)，它能在羰基化合物的存在下还原亚胺。大多数此类还原反应都不需要高温或高压。



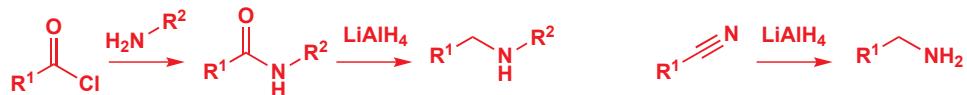
■ 氢化反应还原各种不同官能团非常好的方式，它(通常)还原不了羰基(碳氧双键太强)。在 Chapter 23 中，我们将更详细地考察还原剂(以及其他试剂类别)并展示这些试剂在另一个相似官能团存在下作用于一个官能团的选择性(化学选择性 chemoselectivity)。

氢化铝锂可将酰胺还原为胺

我们讨论了对由羰基化合物和氨形成的亚铵离子的还原。亚铵离子同样可以通过氢化铝锂还原酰胺形成。此反应先形成四面体中间体，然后坍塌成亚铵离子。



当然，亚铵离子比起始原料更亲电（酰胺的羰基是最不亲电的！），因此还会被进一步还原为仲胺。这个反应可用于由伯胺和酰氯制取仲胺。还有一个相似的还原反应，用氢化铝锂由腈制取了伯胺。



氰根进攻亚铵离子：氨基酸的 Strecker 合成法

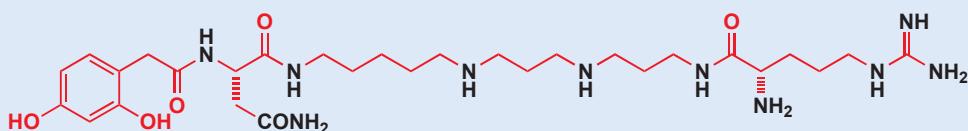
氰根可与亚铵离子反应形成 α -氨基腈。这种化合物本身不是很重要，但简单的水解步骤即可产出 α -氨基酸。这种制取氨基酸的路线被称为 Strecker 合成法 (Strecker synthesis)。当然，通常我们不需要这样制取氨基酸，因为大自然会在生命体中为我们生产：氨基酸可与蛋白质的水解提取。下面的 Strecker 合成法合成的是苯基甘氨酸 (phenylglycine)，一种不存在于蛋白质中的氨基酸。氰离子与第一步生成的亚铵离子反应得比与起始苯甲醛更快。

■ 请确保您能写出腈水解为酸的机理！(如果您需要提示，可与查阅 Chapter 10。)



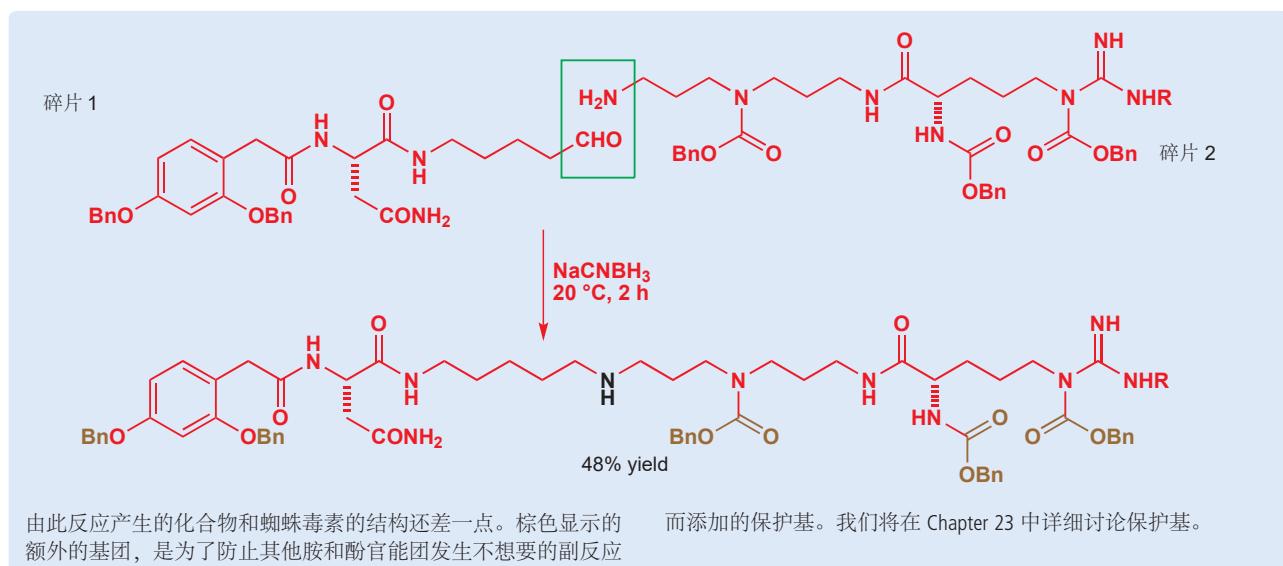
一种蜘蛛毒素的合成法：还原胺化反应

下面的化合物是圆蛛 (orb weaver spider) 用于麻痹猎物的毒素。注意观察它在右端具有一个胍 (guanidine)，胍一种稳定的亚胺，它



由于蜘蛛产生的化合物非常微量，因此巴斯大学的化学家需要在实验室中合成这种化合物以便研究其生物性质。这种毒素包含多

酰胺和胺官能团，化学家们认为最好的制取方法就是从一个仲氨基上将其分为两半，分开制取再通过还原胺化反应连接在一起。



C=O 被 C=C 所取代: Wittig 反应概述

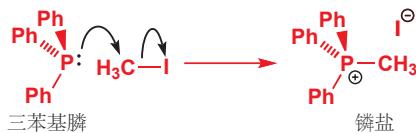
在离开羰基的取代反应前，还有一个反应是我们必须要介绍的。这个反应很重要，在本书的后面章节中，尤其是 Chapter 27 中，我们还会继续研究。它具有与近几章中您所遇到的大多数反应相当不同的机理，但由于它总体上是 C=C 键对 C=O 键的取代反应，因此我们也放在这里讨论（注：不过为什么要放在亚胺的标题下呢，奇奇怪怪），它就是 **Wittig 反应**（维蒂希反应，Wittig reaction）。

我们一般不会在告诉您反应如何进行之前，先说出它的名字，但这里是一个意外，因为它的试剂相当不寻常，并需要详细地解释。Wittig 反应是羰基化合物（只能是醛或酮）与一种被称为**磷叶立德**（phosphonium ylid）的物种之间的反应。叶立德（ylid，或 ylide，也称内𬭸盐）指在相邻的两个原子上具有正和负电荷的物种，磷叶立德由强碱对**磷盐**的去质子制得。

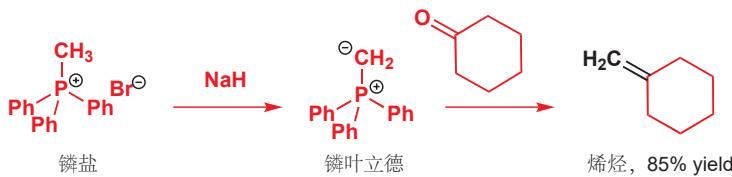
您已在 Chapter 5 中见过磷盐，您当时了解到，磷（三苯基磷）与卤代烃（碘甲烷）发生反应可得到四面体型的磷盐。



Wittig 反应以其发现者，诺贝尔奖获得者 Georg Wittig (1897–1987；1979 年因 Wittig 反应获诺贝尔奖) 命名。



如下所示就是一个典型的 Wittig 反应：由磷盐开始，它被强碱 BuLi 或氯化钠处理，然后与羰基化合物反应；烯烃以 85% 产率形成。

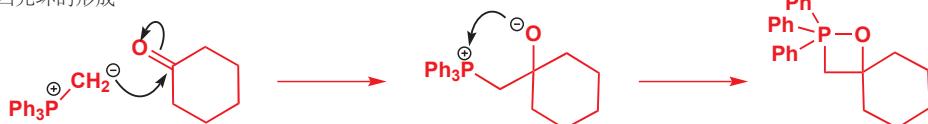


■ 带正电的 P 原子稳定了碳上的负电荷，使得磷盐成为了另一类“酸性碳”（加入您在 Chapter 8 中遇到的一类中），可被强碱去质子。负氢离子 H- 是 H2 的共轭碱，后者的 pK_a 约为 35。

机理是什么呢？我们警告过您，这个机理与您在本章中遇到的十分不同，不过反应的第一步仍然（符合羰基的基本反应性）是亲核试剂对羰基的进攻；亲核试剂是磷叶立德的碳阴离子部分。此反应

生成的带负电的氧会进攻带正电的磷，形成一个被称为氧磷丁环 (oxaphosphetane) 的四元环中间体。

四元环的形成



所得的四元环 (和许多其他四元环一样) 是不稳定的，它可以以一种形成两根双键的形式坍塌。下面展示了弯曲箭头：机理是绕环运作的，给出反应的产物，烯烃，以及氧化膦。

Interactive mechanism for the Wittig reaction



► 我们将在 Chapter 27 中再次，并且更加详细地考察 Wittig 反应。

某些元素的化学性质是受它们某一特别的属性所主导的，而贯穿磷化学的主题就是磷与氧格外的亲和性。 $\text{P}=\text{O}$ 键的键能为 575 kJ mol^{-1} ，它是化学中最强的双键之一，Wittig 反应也正因此是不可逆的，它是被这根 $\text{P}=\text{O}$ 键的形成所驱使的。在这里，并不需要像制取缩醛和亚胺时那样小心地控制平衡。

小结

在本章中，以及 Chapter 10 中，您遇到了大量异彩纷呈的反应，但是，我们希望您同样能够找出它们在机理上的相关性。当然，我们还没有详尽：现在我们还不可能涵盖所有羰基反应，以及它们的机理，但阅读过 Chapters 6、9 和 10 后，对于任何涉及对羰基亲核进攻的反应，您都应该自信于能推断出合理的机理。您应当对写出任何涉及对羰基亲核进攻的反应合理的机理感到自信。举个例子，您可以尝试下面的一个没有见过的反应。

■ 提示。请考虑硫在元素周期表中的位置。



在下一章中，我们将稍稍详细地考察“合理的机理”这一短语：我们如何得知我们写出的机理是合理的，我们又如何理解它们？我们将更为细致地观察这几张中产生的话题，如平衡，和反应的速率。羰基将在 Chapter 20 中再次成为亮点，在那里它们将展现出它们亲核的一面。

延伸阅读

S. Warren, *Chemistry of the Carbonyl Group*, Wiley, Chichester, 1974 中的 Section 3 (第 3 节), “Nucleophilic substitution to the c-carbonyl group with complete removal of carbonyl oxygen (伴随羰基氧失去的羰基亲核取代)”。

检查您的理解



为确保您真正掌握了这一章的内容,请尝试解决本书 Online Resource Centre (在线资源中心) 中的习题:

<http://www.oxfordtextbooks.co.uk/orc/clayden2e/>

12 平衡、速率和机理

联系

► 基础

- 分子的结构 ch4
- 绘制机理 ch5
- 碳基上的亲核进攻 ch6 & ch9
- 酸性和 pK_a ch8
- 碳基上的取代反应 ch11 & ch12

目标

- 什么控制着平衡
- 自由能，焓和熵
- 什么控制着反应的速率
- 中间体和过渡态
- 催化剂如何工作
- 温度对反应的影响
- 为什么溶剂很重要
- 速率方程及其与机理的联系

► 展望

- 饱和 C 上的取代反应 ch15
- 构象平衡 ch16
- 消除反应 ch17
- 机理如何被发现 ch39

“人们再也不能仅仅将东西混在一起了，物理化学中复杂的事物是所有化学家——包括有机化学家——研究的基础 (One could no longer just mix things; sophistication in physical chemistry was the base from which all chemists—including the organic—must start.)” Christopher Ingold (1893–1970)。Ingold 找出了很多个我们现在认为理所当然的有机反应机理。

如果您真正进入到化学实验室中，您会了解到，有些反应在沸腾的溶剂中加热进行 (也许在 80 到 120 °C)，而有些反应则可能在 -80 °C 或更低的温度下发生。有些反应在几分钟内就结束了，有些反应则持续几小时。有些反应的试剂按恰好比例加入，有些反应则需要某种试剂大大过量。有些反应用水做溶剂，有些反应则必须严格除水，使用甲苯、乙醚、乙醇或 DMF 是反应成功所必需的。我们如何选择有利于我们想要的反应的条件呢？为了阐释这一切，我们需要研究一些热力学 (thermodynamic) 原理。我们会避免琐碎的代数讨论，用实际而直观的方式讨论这个话题：关于详细的代数讨论，欢迎您阅读物理化学 (physical chemistry) 教科书——本章的结尾有一些建议。事实上，我们一共只会用到两个代数方程。它们都非常重要，您应当记住它们；其中第二个方程，在我们思考反应如何运行时尤其有价值。

多远与多快？

在之前几章中，我们讨论过一些有关反应的可逆性 (reversibility) 的事情：

“氰醇的生成是可逆的：只要把氰醇溶解在水中就能水解出作为原料的醛或酮，水体系中的碱就通常能将氰醇完全水解。” (Chapter 6); “HCl 几乎完全将其质子转移到了水上，它是一种强酸。但羧酸只会将部分质子转移到水上，这就是为什么羧酸是弱酸。” (Chapter 8); 由于“这一步是不可逆的，因为 SO₂ 和 HCl 都是气体，于是会离开反应混合物。” (Chapter 10); “四面体中间体可以按两种方式坍塌，一种得到酯，一种复原酸和醇的反应物。” (Chapter 10)。

也曾讨论过不同化合物的相对稳定性 (stability):

“酸强度最重要的影响因素是其共轭碱的稳定性。” (Chapter 8); “由于氟的电负性比碳大得多, 因而 F^- 比 CH_3^- 更稳定。” (Chapter 8); “负电性的羟基取代基可以参与亚胺双键上的离域, 因此肟比亚胺更稳定。” (Chapter 11)。

以及反应的速率 (rate):

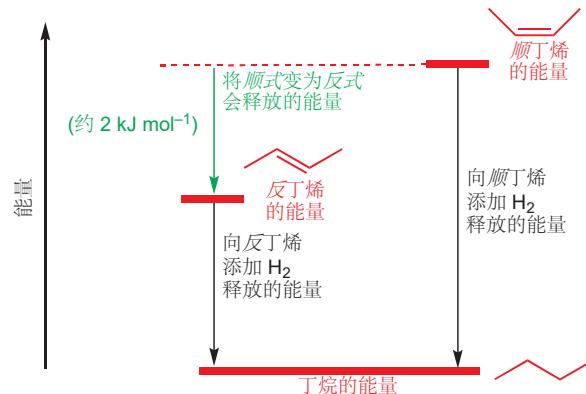
“苯甲醛的还原比乙酰基苯的还原快 400 倍。这是由于空阻所致。” (Chapter 6); “虽然胺与乙酸酐的反应在室温下就能很快地发生 (反应在几小时内完成), 但醇的反应在没有碱的存在下则极其缓慢。” (Chapter 10); “仲酰胺和叔酰胺难以水解, 但如果只用一点水并用大量的强碱, 那么相似的机理也能成功地发生。” (Chapter 10); “由醛或酮与醇形成非环状半缩醛的反应相对缓慢, 但通过加入酸或加入碱, 它们的形成速率会大幅提升。” (Chapter 11)。

现在, 我们将要细致地考虑为什么一个反应会向前运行或者向后运行, 为什么有些会不可逆地形成产物, 有些则会达成平衡, 为什么有些反应发生得快, 有些反应发生得慢, 稳定性和它们又有什么关系。理解了这些因素, 您就能知道如何让您想要的反应变快, 让您不想要的反应变慢, 于是得到高产率的产物了。我们将会把机理拆成几个步骤, 然后研究其中最重要的是哪个步骤。不过首先, 我们还需要考虑分子 “稳定性” 的真正含义, 以及当一种物质与另一种物质处于平衡时, 它们的占比由何决定。

► 在 Chapter 10, p. 218 中讨论由酯制取酮的方法时, 我们就使用了以另一个反应为代价的给一个反应提速的过程。

稳定性和能级

到目前为止, 我们对 “稳定性” 这一术语一直相当模糊, 仅仅说 “某种化合物比另一种化合物稳定”。这句话的真实含义其实是前面的化合物具有比后面化合物**更低的能量**。比如, 如您从 Chapters 4 和 7 中所知, 烯烃有两种形式, 我们称为顺式和反式。普遍来说, 反式烯烃都比顺式烯烃更稳定。我们如何得知? 嗯, 我们可以将两种烯烃都通过氢化反应转化为同一种烷烃, 丁烷。如果我们分别测得两个反应所释放出的能量, 我们就可以将两种烯烃的能量差求得, 大约为 2 kJ mol^{-1} 以上。**顺丁烯的能量较高, 因此较不稳定**。我们可以以右侧所示的能量剖面图表达上述内容。三条红线显分子的能级, 黑色箭头是氯化反应中释放的能量。

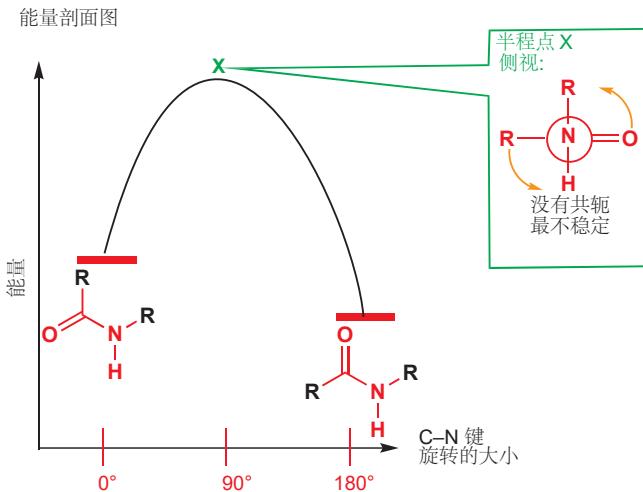
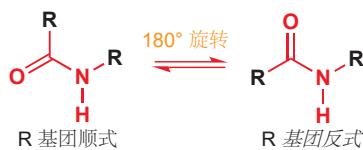


当两种化合物可以相互转化时, 能量差更有意思。例如, 您在 Chapter 7 中了解了绕酰胺 C–N 键旋转的缓慢性, 这是由于 N 上孤对电子的离域给了这根键一些双键特征。

C–N 键可以旋转, 但旋转缓慢的事实可以通过 NMR 光谱法测得。RNH–COR 酰胺的两个形式是两个 R 基彼此反式和顺式的两种。根据 R 的大小, 我们会认为其中一种比另外一种更稳定, 这可以由能量剖面图表达, 能量剖面图可以从能量角度表现出两个分子之间的关系。

► 我们曾使用类似的手段比较苯和环辛四烯的稳定性 (见 p. 157)。





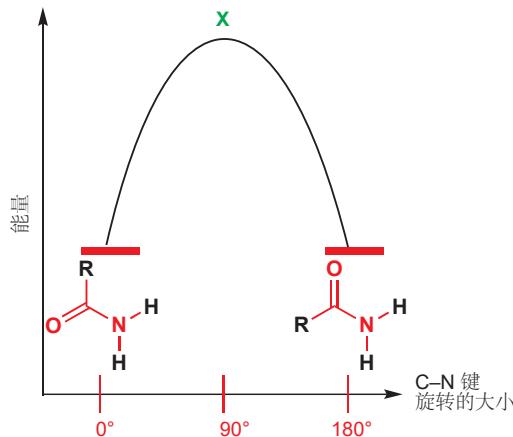
■ 在没有催化剂的情况下，顺式烯烃和反式烯烃不会像酰胺这样相互转化，我们在 p. 105 详细地讨论过。

这次，我们用横坐标轴表示绕 C–N 键旋转的程度。两条红线显示了分子的能量，弯曲的黑色线显示了在两种形式的转换中，能量必然发生的变化。当 C–N 键开始旋转时，能量不断提升，直到旋转了 90° 时，得到最大值点 X，这时所有的共轭恰好消失（氮上的孤对电子不能离域到 C=O 键中，因为它与 C=O π^* 键正交），接着旋转，重新获得共轭，因此能量又下降。

两种状态的相对能量取决于 R 的性质。我们所展示出的，顺式排列没有反式排列稳定的情况适用于较大的 R 基团。我们可以定义这一过程（由顺式转化为反式的过程）的平衡常数（equilibrium constant）K。当 R 基团较大时，K 会非常大：

$$K = \frac{[\text{R 基团反式的酰胺}]}{[\text{R 基团顺式的酰胺}]}$$

当氮上的两个取代基均为 H 时，另一种极端情况出现了。两种排列的具有相等的能量。使结构相互转化的过程与上同，但反应物和产物没有区别，因此如果您测量平衡常数，它会是 $K = 1$ 。



更普遍地将，酰胺的旋转是平衡 (equilibrium) 反应的一个简单例子。如果我们将“C–N 键旋转的大小”换成“反应坐标 (reaction coordinate)”，我们就可以得到一张典型的，试剂与产物处在平衡中的反应图示了。

平衡常数随反应物与产物的能量差变化

您会发现，如果酰胺的两种形式能量相同，那么相互转换反应的平衡常数 K 必定 = 1。当一方 (反应物) 的能量比另一方 (产物) 高时，我们会说 K 很“大”。我们可以说得更具体。对于任何处在平衡中的反应，平衡常数 K 都与起始原料和产物的能量差相关，并遵循下列方程：

$$\Delta G = -RT \ln K$$

其中 ΔG [反应的自由能(变) free energy] 是两种状态间的能量差 (单位 kJ mol^{-1})， T 是反应温度 (单位为开尔文 K，不是 $^{\circ}\text{C}$)， R 是被称为 (理想) 气体常数 (gas constant) 的一个常数，等于 $8.314 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ 。

有了这个方程，只要我们知道产物与试剂的能量差，我们就能计算出体系的平衡组成 equilibrium composition (平衡时两种组分各有多少)。

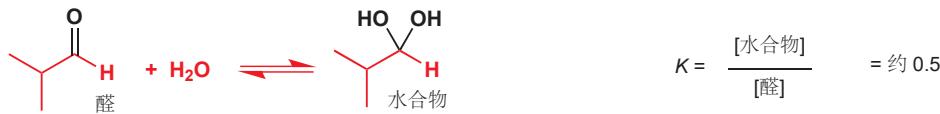
■ 反应进度是对从一分子的起始原料到一分子的产物的一个抽象而随意性的量度。您会在本章中见到多个以它为横坐标的图示。

此关系式是由美国物理学家 J. Willard Gibbs 在 1870 年代提出的

一个例子：醛的水合

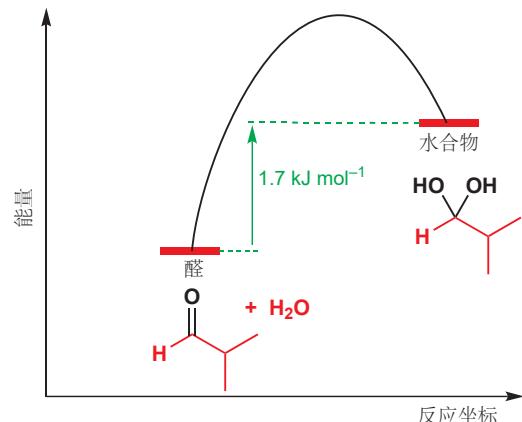
在 Chapter 6 中，我们向您展示了水可以可逆地添加到醛的羰基上：醛与醛的水合物处在平衡中。这里有一个异丁醛 (2-甲基丙醛) 水合的例子。平衡常数是水合物在平衡时的浓度/平衡浓度除以醛的平衡浓度。

■ 虽然反应涉及水，但水是溶剂，它的消耗可以忽略不计，通常保持在 55.5 mol dm^{-3} 处 (p. 169)，因此并不需要写入平衡常数中。



我们可以通过测量已知浓度的醛在水中，和在如环己烷这样不会形成水合物的溶剂中的 UV 吸收，对比它们来测定水合物与醛在水中的平衡浓度。上述实验揭示了此反应在水中， 25°C 下的平衡常数近似为 0.5，即在配合混合物中，醛的量大约是水合物的两倍。

使用上文的方程，我们发现对应的 ΔG 值为 $-8.314 \times 298 \times \ln(0.5) = +1.7 \text{ kJ mol}^{-1}$ 。换句话说，水合物的水溶液在能量上比醛的水溶液高 1.7 kJ mol^{-1} 。以上信息可以由能量剖面图展示。



ΔG 的符号告诉我们产物与反应物在平衡中哪一方更有利

在上文的平衡中，水合物的能量比醛的高：平衡时醛也比水合物多，平衡常数因此小于 1。当平

■ 反应进度只是用于图示化而可随意使用的标尺。

■ 反应 ΔG 的符号告诉我们在平衡中起始原料与产物哪一方更有利，但它不会告诉我们达到平衡需要多长时间，持续数百年的反应也是存在的！（区分热力学的平衡：多远，与动力学的速度：多快。）我们稍后将处理这个问题。

衡处在反应物而非产物的一侧时， K 都会小于 1，即它的对数小于零。这是 $\Delta G = -RT\ln K$ ， ΔG 为正使然的。相反，对于产物比反应物更有利的反应， K 必定大于 1，它的对数必定为正， ΔG 必定为负。当 K 恰好是 1 时， $\ln 1 = 0$ ， ΔG 也为零。

● ΔG 告诉我们平衡的位置。

- 如果反应的 ΔG 为负，产物在平衡中更有利。
- 如果反应的 ΔG 为正，反应物在平衡中更有利。
- 如果反应的 ΔG 为零，反应的平衡常数为 1。

ΔG 小的改变会造成 K 非常大的改变

水合物与醛在能量上的差异非常微小（ 1.7 kJ mol^{-1} ，典型 C–C 键的键能大约是 350 kJ mol^{-1} ）就能使平衡组成具有可察觉的差异。这是由于方程 $\Delta G = -RT\ln K$ 中的对数项所致的：相对较小的能量差对 K 的影响非常大。下表显示了 ΔG 在 0 和 50 kJ mol^{-1} 之间对应的 K 值。能量差很小，但平衡常数的改变十分巨大。

在旧版或美国书籍中的能量有时是以 kcal (千卡) mol^{-1} 为单位的， $1 \text{ kcal} = 4.184 \text{ kJ}$ (由水的比热规定)。营养学家以千卡记录热量，成年人每天的能量输出通常为 $10,000 \text{ kJ}$ (2.390 kcal)。

K 随 ΔG 的变化

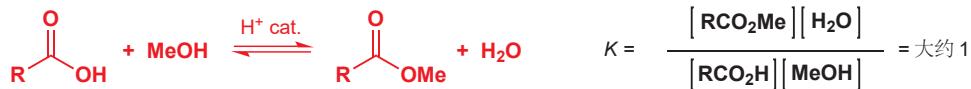
$\Delta G, \text{kJ mol}^{-1}$	K	更稳定组分的平衡占比 %
0	1.0	50
1	1.5	60
2	2.2	69
3	3.5	77
4	5.0	83
5	7.5	88
10	57	98
15	430	99.8
20	3200	99.97
50	580 000 000	99.999998

对于典型的化学反应，所谓“将平衡拉向产物”可能指的是比如得到 98% 的产物与仅 2% 的起始原料。您可以在表格中看出，这需要平衡常数超过 50，而能量差只要 10 kJ mol^{-1} 就足够。虽然能量差很小，但它足够我们在总体上得到相当好的 98% 产率！

如何使平衡有利于您的产物

直接成酯反应

酯的形成与水解反应已于 Chapter 10 中讨论过，当时我们提出，酸和酯是处在平衡中的，平衡常数约为 1。由于平衡的位置既不倾向于起始原料，又不倾向于产物，那么要想得到 100% 的酯，我们该如何控制条件呢？



重点在于，平衡常数在特定的温度下，是一个一一常数。因为反应物和产物的比例必定恒定，于是给了我们一种让平衡有利于它们中的一个的方法。想象当我们向上方的反应中加入更多的甲醇。 $[MeOH]$ 会增加，但总体 K 值不得不保持恒定，于是更多的酸会转化为酯。同样，如果我们从平衡中移去水， $[H_2O]$ 下降，若要让 K 回到 1，酸和甲醇的浓度同样要下降，这一过程是通过转化为更多的酯和水实现的。



这便是平衡在实际过程中使用的方法。在实验室中制取酯的一种方式就是使用大大过量的醇，并例如通过蒸馏，从反应体系中不断移去刚刚形成的水。这意味着平衡混合物中的水一直非常少，因此酯会很多，醇有很多，而羧酸也非常少；换句话说，我们已经将羧酸转化为了酯。我们还要使用酸催化剂，而我们不想有任何水存在——因而通常使用的酸是对甲苯磺酸 (tosic acid, TsOH)，浓硫酸 (H_2SO_4)，或 HCl 气体。酸催化剂不会改变平衡的位置，它只会加速反应的速率，使平衡更快速地达到。这时我们马上就要讲述的重点内容。

关于 $TsOH$ 更多的内容在 p. 227。

制取酯的典型方法

制取酯的典型方法是，将羧酸与过量的醇（或醇与过量的酸）在大约 3–5% 的无机酸（通常是 HCl 或 H_2SO_4 ）做催化剂，并将反应形成的水蒸出的条件下回流制取。例如，将丁醇与四倍量以上的乙酸在催化量的浓 H_2SO_4 的存在下回流加热，可以 70% 的产率给出乙酸丁酯。

“回流 (reflux)”的意思是在冷凝器下方蒸馏，沸腾的液体不断地流回反应混合物中而不失去。



蒸馏出反应形成的水，可能也会有所帮助：己二酸二乙酯可以在甲苯溶液中，用六倍量以上的乙醇，浓 H_2SO_4 做催化剂而制取，甲苯被加热时，水会通过分水器蒸出，产物向我们展示了平衡的有利性。

用于从回流混合物中移去水的分水器 (Dean Stark 装置) 已于 p. 228 中描述。



在这些情形中，我们是通过用过量的试剂，或及时移去产物而使平衡更加有利的。但平衡常数是保持不变的。

我们用高温和酸催化剂加速到达平衡的过程，若非如此，反应虽然有利，但可能持续数天。这是反应性的另一个方面——反应的速率，而非平衡的位置——我们马上将会处理。

酯水解的经典方法

几乎所有将酯水解回酸和醇的方法都利用了过量的水。提高 $[H_2O]$ 可以使得更多的酸与醇，为了回复平衡而得以生成，于是在有利的情况下高产率地得到酸与醇。

熵对于平衡常数的确定很重要

■ 再放送：
 $\Delta G = -RT \ln K$

我们于 p. 243 介绍的方程，告诉我们平衡会有利于反应物、产物中能量更低的一方。但您可能会问这样一个问题：为什么它只会有利于能量更低的组分呢？既然如此，您又为什么也会得到一些较高能的组分呢？以 p. 243 的水合反应为例，水合物的能量比起始原料高 1.7 kJ mol^{-1} ，那为什么醛还会去发生反应呢？当然，平衡仍然处于较低能的状态，但醛的量虽然多于水合物，却并不是根本没有水合物。

答案归结于熵 (*entropy*)，无序性的量度。即使起始原料和产物在平衡中能量有所差异，但您还是会得到一些较不稳定的组分。简单地说，拥有组分的混合物是比拥有一种纯化合物更有利的，因为前者的熵更高。这对您可能是一个新的概念，因此我们将逐步研究这些思路。

能量、焓和熵： ΔG 、 ΔH 和 ΔS

之前的这一个方程仅仅能告诉我们，能量 ΔG 的符号与程度是决定一个平衡，向这一侧还是那一侧进行的唯一因素。如果 ΔG 为负，那么平衡有利于产物，如果 ΔG (的绝对值) 还很大，那么这个反应会圆满完成。p. 244 的表格告诉我们， ΔG 只要大约 -10 kJ mol^{-1} 就足够反应完全进行了。不过，我们还没有考虑过 ΔG 在物理上，到底真实对应着什么。

为了这样做，我们需要引入第二个方程。反应的自由能， ΔG ，与另两个量，反应的焓(变) (*enthalpy*)， ΔH ，和反应的熵(变) (*entropy*)， ΔS 有关，方程如是：

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

■ 这一方程实际上表达的是热力学第二定律，如果您对它的推导感兴趣，您需要查阅物理化学的教科书。在不了解方程背景的情况下，您也可以跟上我们后续的阐释。

和先前一样， T 是反应温度，以开尔文计。焓， H ，是热的量度，焓变， ΔH ，在化学反应中指反应放出或吸收的热量 (*heat*)。放出热量的反应 (*exothermic*)， ΔH 为负；吸收热量的反应 (*endothermic*)， ΔH 为正。由于断键需要能量，成键释放能量，因此焓变指示了产物是否有比起始原料更稳定的键。

熵， S ，是体系无序性 (*disorder*) 的量度，因此熵变 ΔS 代表起始原料与产物间无序性的改变。正的 ΔS 对应无序性增大，负的 ΔS 对应无序性减小。

因此 ΔG 表达了热量变化与无序性变化的结合。不过作为化学家，要想使反应以我们想要的方式进行，我们需要做什么呢？我们知道，对于一个有利的变化 (即平衡有利于产物的反应)， ΔG 必须为负——事实上越负就越好，这样我们可以得到越大的平衡常数。由于 $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ ，因此要想得到更负的 ΔG ，最简单的办法如下：

1. ΔH 为负，即反应放热。

和

2. ΔS 为正 (于是 $-T\Delta S$ 为负)，即反应后体系更加无序。

于是，使吸热 (ΔH 为正) 反应 ΔG 为负同样可行，我们需要让反应产物比起始原料更加无序；同样，随着反应进行体系越来越有序的反应也能做到有利，但前提它需要是放热的，来弥补熵减造成损失。

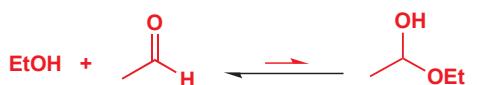
由于因素 T 会调控熵项的大小，平衡常数 K (基于 ΔG) 以及两个量 (ΔH 和 ΔS) 的相对重要性会随着温度而改变 (随着温度升高，熵项越来越重要)。我们将观察几个例子来了解这一研究在实践中的使用方法。

熵 vs 焓——一些例子

熵决定着分子内和分子间反应之间平衡常数的差异。在 Chapter 6 中，我们说到了半缩醛的形成反应通常处在平衡中，起始原料与产物都并非特别有利。举个例子，乙醇对乙醛的加成反应如左下所示，它的平衡常数在 1 左右。因此总体上说， ΔG 近似为 0 (事实上是正值)。与反应有关的焓变是成键的改变造成的结果：在此情形中，一根 $C=O$ 双键变成了两根 $C-O$ 单键，这两根单键比 $C=O$ 双键勉强更稳定些， ΔH 为(绝对值)较小的负值。但与此相反的是，每形成一分子半缩醛，都需要消耗两分子的原料，分子数目的减小 (即由醛和醇的混合物变为纯半缩醛的过程) 会导致体系有序度的增加——换句话说就是熵的减小。 ΔS 为负，因此 $-T\Delta S$ 为正，并且将抵消了负的 ΔH ， ΔG 为较小的正值。

混合物的排列方式比纯物质更多样，因此混合物比纯物质具有更多的熵。想象将一摩尔纯物质和一摩尔 1:1 混合物排成一排的结果。对于纯物质，只有一种排法，但对于混合物，每个位置都有两种排法，总体上的可能性便会非常多。

分子间半缩醛形成反应

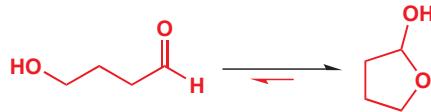


ΔH 是较小的负值，因为 $C=O$ 双键没有 $2 \times C-O$ 单键稳定

ΔS 为负，因为一分子的产物比两分子的起始原料有序

由于 $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ ， ΔG 为正
平衡处于左侧

分子内半缩醛形成反应



ΔH 同样是较小的负值，因为 $C=O$ 双键没有 $2 \times C-O$ 单键稳定

ΔS 的负值不再显著：此反应没有分子数目的减少

由于 $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ ，因此 ΔG 为负
平衡处于右侧

右侧的反应与之有所不同，因为它是一个分子内反应：羟基与醛基在同一个分子内。它的 ΔH 会与分子间反应的基本相同，不过，随着分子内反应的进行，一分子仍然得到一分子——熵的减小不再如先前一样显著 (译者注：成环过程限制了链的运动，有较小的熵减)。于是 $T\Delta S$ 项将不再能抵消负的 ΔH 项，总体上 ΔG 为负，平衡处在右侧。

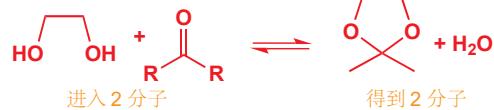
在 Chapter 11 中，我们向您展示了用缩醛作为对碱稳定的保护基，使羰基免受亲核试剂进攻的方法。我们选择使用的缩醛是被称为二氧戊环的环状化合物，其中存在一个重要的原因：环状缩醛相比于非环状缩醛对被碱水解的耐受能力更强，它们同样更容易被制取。对于它们的稳定性，我们也要感谢熵因素，对于非环状半缩醛的形成 (左下)，它是三分子变为两分子的过程，而对于环状半缩醛，则是两分子 (酮和二醇) 变为两分子 (缩醛和水) 的过程，于是通常不利的 ΔS 因素就不再与我们作对了。

若需要提醒这一内容，请回顾 p. 227。

非环状缩醛的形成

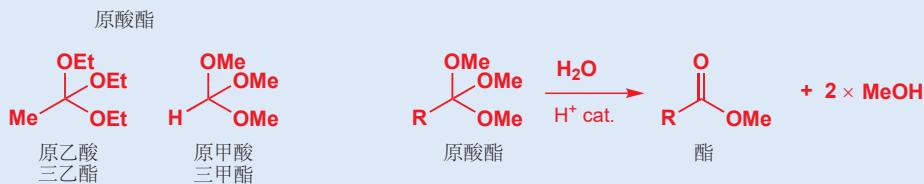


环状缩醛的形成



克服熵：原酸酯

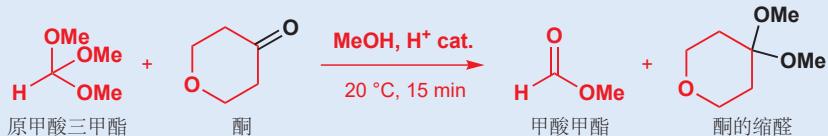
有一种克服在制取非环状缩醛时熵问题的巧妙方法：我们可以用原酸酯 (orthoester) 作为“醇”的来源。原酸酯可以看作是“酯的缩醛”，它们会被水在酸催化下水解，得到普通的酯和两分子醇。



这里是水解反应的机理——现在，您应当对这类变化感到很熟悉。



酮和醛可以与原酸酯发生缩醛交换反应。机理由原酸酯好像要被水解开始，但所释放的醇会加成到酮上并形成缩醛。然后原酸酯水解带走缩醛形成时产生的水，并拉动平衡。我们由两分子反应物得到两分子产物：熵没有成为我们的敌人。



平衡常数随温度变化

我们之前说过 (p. 245)，平衡常数只有在温度不变的情况下才是一个常数。现在，让我们来研究平衡常数到底如何随温度变化，我们需要将之前的两个重要方程 $\Delta G = -RT\ln K$ 和 $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ 结合，于是得到

$$-RT\ln K = \Delta H - T\Delta S$$

如果两侧同时除以 $-RT$ ，即可得到：

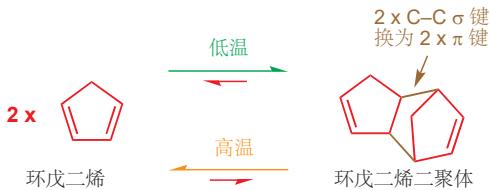
$$\ln K = -\frac{\Delta H}{RT} + \frac{\Delta S}{R}$$

此等式将平衡常数 K 分成了焓项和熵项，可以看出，焓项决定了 K 随温度变化的关系。用 $\ln K$ 对 $1/T$ 作图，则会得到一条直线，斜率为 $-\Delta H/R$ ，截距为 $\Delta S/R$ 。由于 T (以开尔文计的温度) 往往为正，因而斜率为正或为负取决于 ΔH 的符号：如果 ΔH 为正，那么随着温度的升高， $\ln K$ (以及 K) 会增加。换句话说，如果反应放热，那么温度越高，平衡常数越小。对于吸热的反应，则是温度越高，平衡常数越大。

一些在加热时逆向进行的反应：裂解反应

注意观察上文的方程同样告诉我们，随着温度的升高，焓在对平衡常数影响上的重要性将减小，也就是说温度越高，熵项就变得越重要。这一事实意味着某些反应的平衡在低温下处于一侧，而在高温下会处于另一侧。环戊二烯的二聚反应就是这样的一个例子。它的机理是 Chapter 34 中所讨论

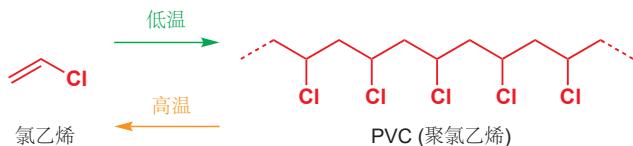
的一类反应的内容，但目前来说，我们还是可以将它看作一个简单的，两根 $C=C \pi$ 键被换为两根 $C-C \sigma$ 键的二聚反应——这是一个焓非常有利的过程，因为 σ 键比 π 键强。在低温下，即便两分子的单体比一分子的二聚体有更多的熵，但环戊二烯仍然愿意二聚。



但当加热时，二聚体就会裂解给出环戊二烯单体：平衡常数现在有利于起始原料。如我们所预测，二聚反应是放热的，因此加热会使反应进行不利。您同样可以从之前的方程 $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ 出发思考：在低温下，较大的负值 ΔH 项占主导， ΔG 较大且为负，但随着 T 升高，正的 ΔS 变得越来越重要，最终 $T\Delta S$ 超过 ΔH 使 ΔG 变为正，反应有利于起始原料。(译者注：无机化学中，C 的氧化产物低温下为 CO_2 ，高温下为 CO 与此类似。)

如果您想要使用环戊二烯，您就需要先将二聚体加热使之“裂解 crack”（“裂解”指由二聚体或多聚体得到单体的过程）。而如果您懒惰地将单体放置了一夜，计划第二天再继续实验，那么早上回来时，您会发现它们都变为了二聚体。

这一思想在我们研究聚合反应时更加彰显。聚氯乙烯是我们熟悉的塑料，PVC，它是由大量的单体聚氯乙烯分子反应制得的。当然，此过程有巨大的熵减，任何聚合反应在一定的温度以上都无法发生。有些聚合物会在高温下解聚，这成为了回收它们的基础。



所有物质在足够高的温度下都会分解给出原子。大量微粒都混合在一起的熵比少量大微粒的熵大得多。

● 总结: 热力学理论在实践上的观点

- 反应的自由能变 ΔG 与 $\ln K$ 成正比 ($\Delta G = -RT\ln K$, 温度一定时)。
- ΔG 和 K 由焓项和熵项组成 ($\Delta G = \Delta H - T\Delta S$)。
- 焓项 ΔH 是试剂与产物稳定性(键的强度)的差异。
- 熵项 ΔS 是试剂与产物无序性的差异。
- 焓项决定 K 随温度变化的方式。
- 随着温度的升高，熵项(对反应发生的方向)越来越占据主导。

勒沙特列原理

有一条规则能帮助预测一个处在平衡中的系统对外界条件的改变做出的反应——即勒沙特列/勒夏特列原理 (Le Châtelier's principle)。当我们干扰一个处在平衡中的系统时，它会做出反应并试图最小化干扰造成的影响(注：负反馈调节)。干扰包括向处在平衡中的反应混合物中加入更多的起始原料，会发生什么呢？体系会通过形成更多的产物来消耗额外的原料。其实，这是平衡常数存在的结果，嗯，是个常数，因此其实不需要任何原理解释。

干扰也包括加热。如果一个处在平衡中的反应被加热了，那么平衡的改变取决于反应吸热还是放热。勒沙特列原理要寻找能最小化这种干扰的过程，即一个吸热的过程，对于放热反应，这个过程是它的逆反应，于是会由产物生成更多的起始原料；如果是放热的，则会有更多产物生成。这同样不需要什么“原理”来说明——这些变化都是由于平衡常数随着温度的改变而发生的。请避免在不理解科学的本质时，一味地使用各种规则和原理避免在理解科学，您会有充分的理由发现自己就不符合勒沙特列原理。

动力学的介绍: 如何让反应更快和更干净地发生

在化学实验室中，您会发现许多反应都需要加热，不过这其中很少是用于改变平衡位置的。这是因为大多数反应的发生都不可逆的，产物与反应物的比例通常也不需要从平衡比的角度出发考虑。化学家加热反应的主要原因十分简单——加热可加速反应。对反应速率的研究与对反应平衡状态的研究相对，它被称为**动力学 (kinetics)**。

- 热力学关心平衡；动力学关心速率 (rates)。

反应发生得有多快？活化能

下图所示的烃类是汽油的主要成分，俗称为“异辛烷 (isooctane)”，它的燃烧过程在 298 K 下 $\Delta G = -1000 \text{ kJ mol}^{-1}$ 。

■ “异辛烷”是 2,2,4-三甲基戊烷的俗称。



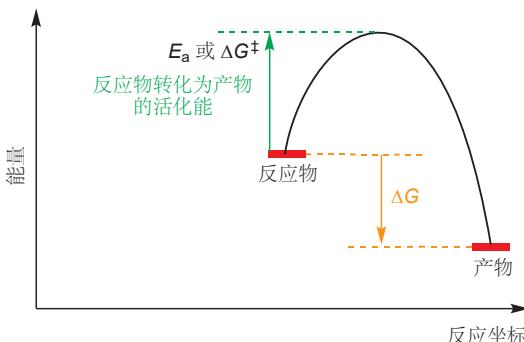
P. 244 的表格显示，即使 ΔG 只有 -50 kJ mol^{-1} ，也会产生非常大的平衡常数：而 $-1000 \text{ kJ mol}^{-1}$ 对应的平衡常数则为 10^{175} (298 K 下)，一个大到难以描摹的数字(在整个可观测宇宙中，一共“只有”大约 10^{86} 个原子)。 ΔG 值(或者对应的平衡常数值)表明，异辛烷并不能在有氧的环境中存在。不过我们每天都将它加入到汽车油箱中——很显然有什么东西出了问题。

由于尽管平衡常数完全处在燃烧产物的一侧，而异辛烷又可以存在于有氧的大气中，我们能得出的唯一结论是，异辛烷和氧的混合物并不能处于平衡中。让辛烷燃烧并达到平衡需要一股能量：在汽车引擎中，火花塞提供了这种能量，燃烧才得以发生。若没有这股能量，汽油很稳定，不会燃烧(如果您曾遇到过汽车电瓶没电的情况，您会意识到这一问题)。

汽油与氧气的混合物在热力学上远不及燃烧产物 CO_2 和 H_2O 稳定，但在动力学上却很稳定。我们可以肯定它们在热力学上不稳定，因为只要施加一点能量，它们就会全部转化为 CO_2 和 H_2O ，不再会变回汽油和氧气。

动力学稳定意味着混合物可以转化为更稳定的产物，但由于有能垒 (energy barrier) 将它们与产物分开，因此它们并不会这样做。像异辛烷的燃烧这样的反应的能级图如下所示。产物比反应物更稳定(能量更低)，但要变成产物，反应物不得不先克服一个反应能垒。此能垒被称为**活化能 (activation energy)**，通常用符号 E_a 或 ΔG^\ddagger 表示。

我们在此不用关心 E_a (注：表观活化能，实际是焓变) 和 ΔG^\ddagger 之间的区别；您在物理化学教科书上会找到更详细的说明。



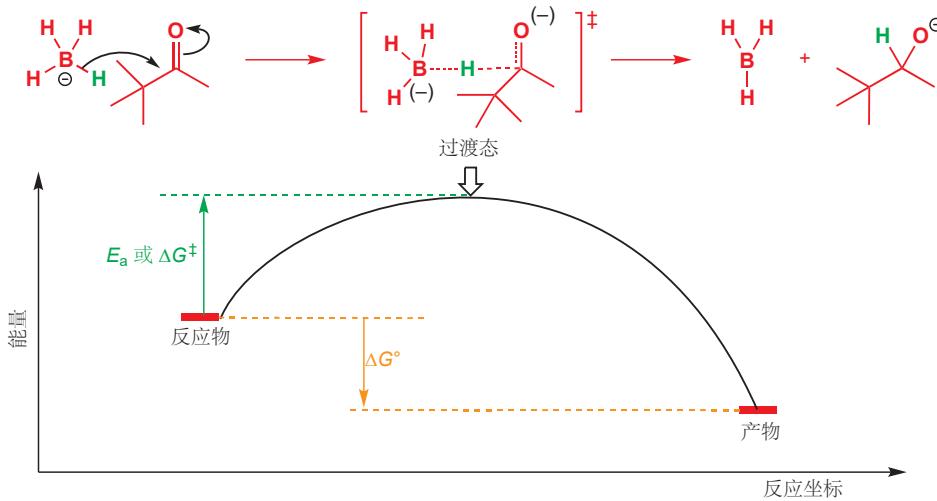
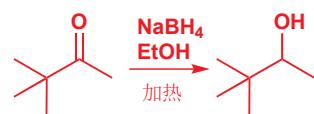
如果一个反应不能在试剂具有足够克服活化能垒的能量之前进行的话, 很显然, 能垒越小, 反应发生也就越容易。同样, 如果我们以温度的形式给予起始原料更多的能量, 它们也就越有可能具有足够的能量来越过能垒。和温度对平衡的影响——可能有利、可能不利——不同, 任何反应的反应速率都会在升温时提高。

然而我们要提醒一句话: 加热对于化学家来说, 并不都有好处——它不仅会加速我们想要的反应, 它还可能加速许多其他我们不想要的反应, 包括产物的分解! 我们之后将会了解如何解决这一问题, 但现在我们将仔细看看什么决定了反应发生的速率。

从反应物到产物的路线: 过渡态

动力学稳定的燃料燃烧释放能量的过程经历了非常复杂的机理。为了理解能量参与反应过程的方式, 我们将换一个机理更简单、更熟悉的反应为例分析, 酮被硼氢化钠还原为醇的反应。您在 Chapters 5 和 6 中见过这一反应, 现在应当已经是您化学积累中相当熟悉的一部分了。右侧显示了一个例子: 在这个例子中, 酮被邻位叔丁基所阻碍, 反应必须加热才能进行。显然, 这其中一个活化能类需要克服。

让我们想想这个能垒会是什么。虽然最终产物是一个醇, 但如您所知, 第一步会是从硼向羰基转移一个负氢的过程, 机理如下所示。如势能图所示, 总体上看, 这一步的产物比起始原料稳定 (ΔG 为负)。不过我们知道, 要让反应进行, 则还需要跨过一个活化能垒 (ΔG^\ddagger)——势能图中的最高点。这一能垒必定对应于某种氢原子只被部分地从 B 转移到 C, 羰基也只部分地断裂时的结构 (我们展示在方括号中)。我们可以将这一结构——由反应物到产物时, 分子必须经历的最高能形态——称为 **过渡态 (transition state)**。过渡态通常表达在方括号中, 并附有双剑标 \ddagger (与活化能的 ΔG^\ddagger 匹配)。



注意观察, 过渡态既有反应物的特征, 也有产物的特征。B-H 键部分断裂, 因此我们以虚线表示, 新的 H-C 键部分形成, 因此我们也以虚线表示, 部分断裂的 C=O 键同样如此。负电荷开始关联也是如此。负电荷由 B 上出发, 最后落在氧上, 因此在过渡态中这些位置上都有括号中的负电荷, 表明此时负电荷在两个原子间分享。由于 H 此时必须远离 B, 但并未获得显著的补偿, 因此达到过渡态

■ 绘制表达过渡态的结构很容易: 首先画出所有不受反应影响的键, 然后用虚线画出在反应过程中形成或断裂的键。您还需要将电荷分散在合适的原子上, 用在括号中的 + 或 - 表示部分电荷。

Interactive mechanism for borohydride reduction

习惯上, 以括号表示电荷表明它占重要比例, 通常大约 1/2, 这与 “ $\delta+$ ” 或 “ $\delta-$ ” 不同, 它们可以表示 1/10 或 1/5 的电荷。

需要能量。不过，一旦经过了过渡态，就会紧接着发生稳定 C–H 键的形成以及电荷迁移到负电性的氧上，这都意味着会重新获得稳定性。

过渡态往往是不稳定的，并且绝不能被分离：从此状态开始，无论是仅仅向前一点，还是仅仅向后一点，体系的能量都会更低。分离过渡态如同在保龄球上平衡一个弹珠。

● 过渡态

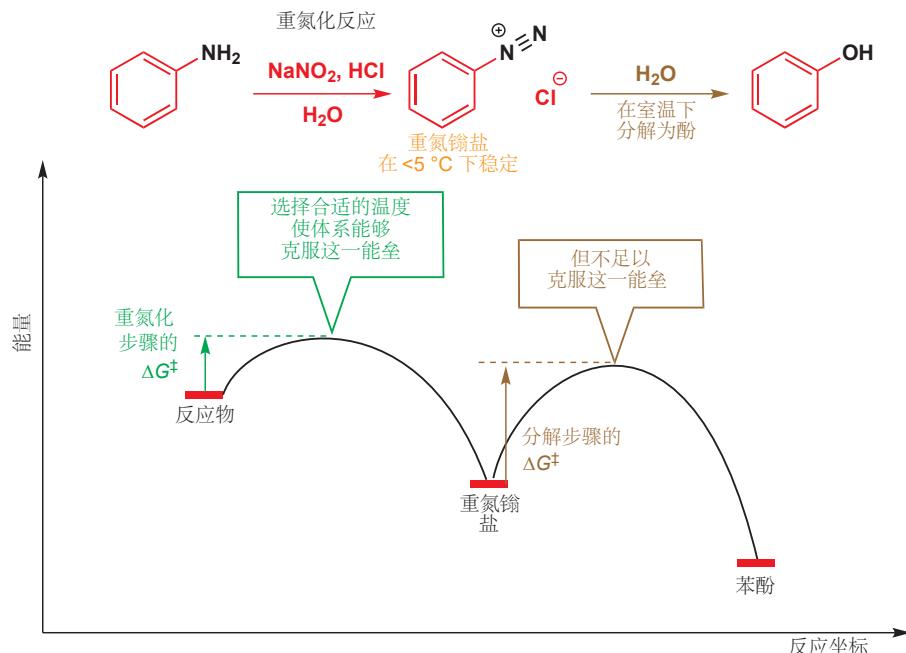
过渡态是表达从反应物到产物的过程中，能量最大值的结构。它含有部分形成或部分断裂的键，中心原子周围还含有不满足价键规则的更多原子，它不是一个真实的分子。它是能量最大值的状态，任何结构变化都会得到更稳定的排列，因此无法被分离。过渡态通常表示在附双剑标的方括号中。

为什么有些反应可以在低温下完成

到目前为止，您了解到了，加热不仅能改变平衡的位置，它寻常的原因是为了通过给反应物更多的能量来克服活化能垒而加速反应的发生。但本章开头引入部分所说，实验室中通常也有些反应在低温下进行。为什么化学家会想要减缓一个反应的发生呢？

嗯，分子通常可以以多种方式发生反应。一个好的反应具有比其他反应较低的活化能垒。但通常还有其他不可避免的反应伺机而动，并在分子有更高的、足以达到这些副反应活化能垒的时候，与主反应竞争。理想的情况是让起始原料恰好达到发生我们想要反应的能垒，而不足以达到任何其他副反应的能垒：这意味着也要保持低温。

一个著名的必须保持低温进行的反应是由苯胺制取重氮鎓盐的重氮化反应 (diazotization)。这个反应涉及用由 NaNO_2 和 HCl 制取的亚硝酸 (HONO) 处理苯胺。在此阶段，您不需要考虑机理——在 Chapter 22 中我们会仔细研究——目前的要点在于，产物是一个相当不稳定但又非常有用的化合物。重氮化反应在室温下很容易发生，但不幸的是，产物的分解反应也会在室温下发生，并会给出苯酚。通过降低温度，我们可以做到在不提供足以让苯酚形成的情况下，仍然很好地发生重氮化。

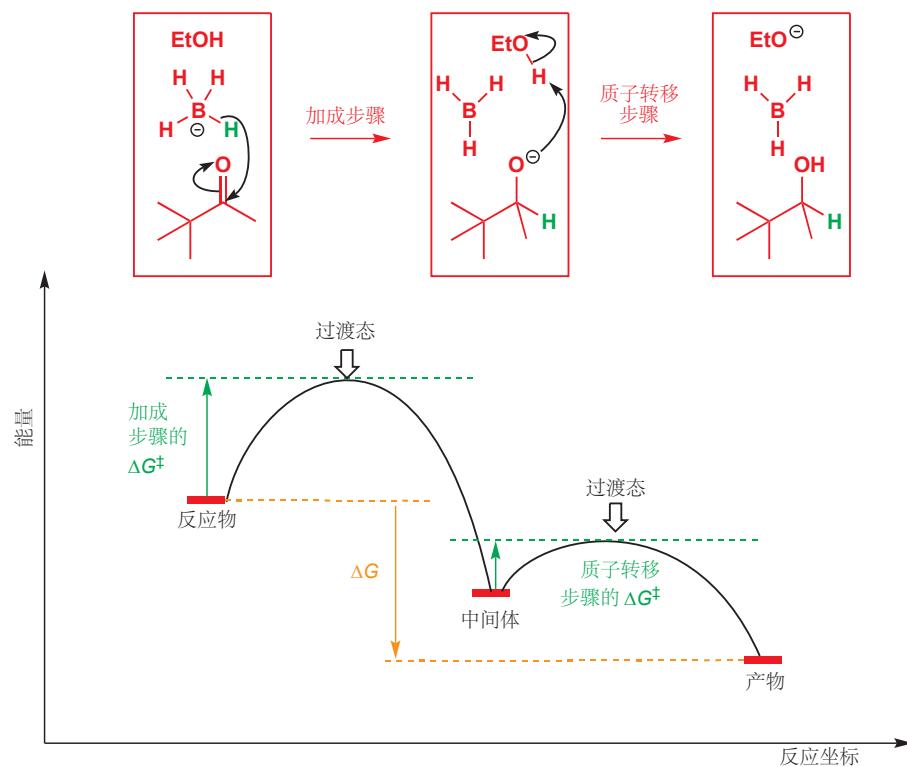
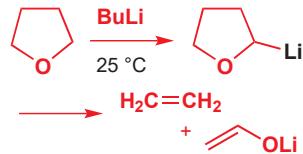


有机锂试剂(您在 Chapter 9 中了解)的使用通常涉及低温, 经常低至 -78°C 。有机锂非常活泼, 它们所能发生的加成反应、去质子反应所具有的活化能垒很低, 可以在这样的低温下发生。不过, 它们同样有进攻某些溶剂的趋势, 比如可以很好地溶解它们的 THF。如果在高温下进行锂化, 那么 THF 同样会与 $s\text{-BuLi}$ 反应, 得到我们将在 Chapter 34 (1,3-偶极环加成) 中讨论的意想不到的副产物。

-78°C 是一个十分方便使用的温度, 它是含有缓慢蒸发的固态 CO_2 粒(干冰)的丙酮浴的温度。

反应中间体

上文酮被四氢合硼还原的机理, 当然还未完成: 接下来还有另一个步骤——烷氧基阴离子被乙醇溶剂所质子化。我们可以将这一步骤放在势能图中。



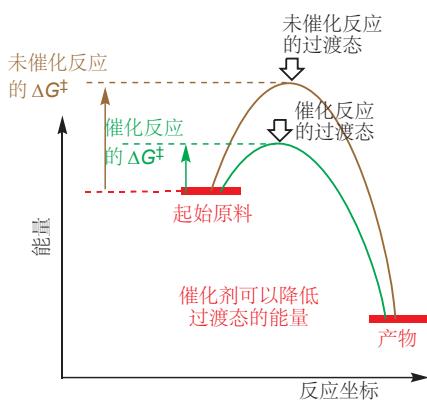
Interactive mechanism for borohydride reduction

现在, 第一步反应的产物是第二步反应的起始原料, 由于第二步反应, 质子转移过程的活化能小于第一步, 因此第二步反应会直接跟着发生。注意观察, 我们标出了第一步与第二步之间的这一组结构, 包含准备反应的烷氧基“中间体 (intermediate)”。中间体是反应途径中的一个中途站: 它在一个有限的周期中是稳定的。与过渡态不同, 它在势能图中是一个极小值点, 因而具有有限的存在时间——原则上, 中间体是可以得到分离的, 并且中间体被分离的例子很多(尤其在低温下)。

您可以将 p. 252 的重氮鎓盐想象成是由苯胺得到苯酚的过程中一个可分离的中间体。注意观察, 这一过程的能级图是与此处正文中讨论的所匹配的。

● 中间体和过渡态

- 过渡态表达能量的最大值——任何小的改变都会得到更稳定的产物。它不能被分离。
- 中间体是表达区域内能量的最小值的分子或离子——它在形成其他更稳定的分子前必须克服能垒。中间体原则上可被分离(不过在实践上, 由于它很高能, 分离它比较困难)。



催化

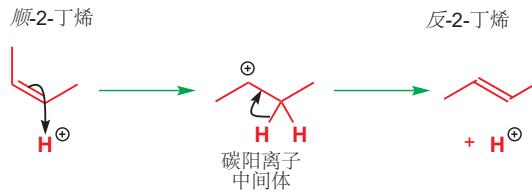
在本书的一些地方 (很可能还有其他地方), 您遇到过了催化剂 (catalyst) 增快反应速率的思想。由刚刚我们讨论的内容出发, 催化剂的作用一定是通过降低反应的活化能实现的。它可以以两种方式完成对活化能的降低: 它可以降低过渡态的能量 (如左侧所示), 也可以升高起始原料的能量。

- 催化剂通过降低反应活化能加速反应的发生。

让我们以一个没有催化剂就不能工作的反应为例, 简单地说明这一观点: 即丁烯的异构化反应。如您在 p. 105 中所见, 顺-2-丁烯的能量比 反-2-丁烯 高大约 2 kJ mol^{-1} 。能量差很小, 假如它们处于平衡, 则对应于 2.2:1, 70:30 的 反式:顺式 比例。但这是一个很大的假设: 从一个分子转换到另一个分子所需要的活化能在 260 kJ mol^{-1} 的量级, 实际上根本无法达到。快速计算 (quick calculation) 预测这个反应的半衰期在室温下近似是 10^{25} 年, 比宇宙的年龄要长很多个数量级。然而在 500°C 下, 半衰期是稍合适的 4 小时, 不过, 不幸的是, 大多数烯烃在加热到这个温度的时候都还会发生其他不想要的反应。

为了使顺式和反式异构体相互转化, 我们需要使用另一个策略: 催化 (catalysis)。在 Chapter 27 中, 您会遇到多种催化方法, 但现在我们只会使用其中一个: 酸催化。在 Chapter 5 中, 您已了解到烯烃具有亲核性, 2-丁烯的任意一种异构体都可以与酸产生的 H^+ 反应形成碳阳离子中间物种。形成碳阳离子的活化能比绕 C=C 键旋转的低得多。碳阳离子现在很容易又失去一个质子, 转化为顺、反-2-丁烯 中的任意一种, 重新生成催化剂并使相互转化过程得以发生。总体上看, 活化能比未催化反应的低得多。我们将在本章的后文见到更多催化反应的例子。

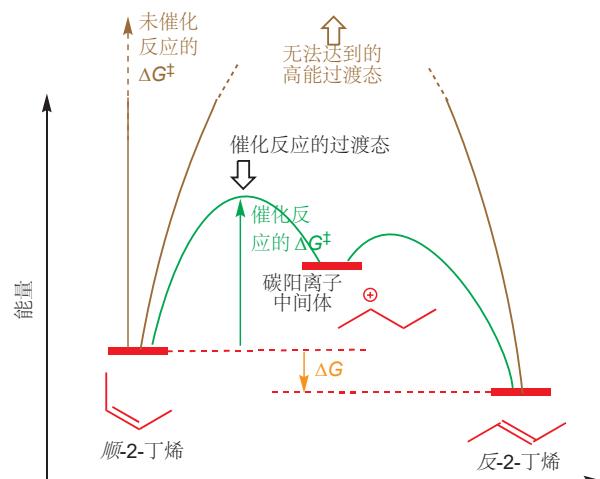
酸催化异构化反应:



有关溶剂对反应十分重要的影响的例子, 您已在本章中见过一个 (醛的水合), 而在 Chapter 9 中, 您还见过许多, 包括用 THF (或乙醚) 做有机锂反应的溶剂: 它们可以与 Li 络合并溶解有机金属化合物。我们不能用醇溶剂做有机锂的反应, 因为醇会被碱性非常强的有机锂去质子。

溶剂

反应所用的溶剂的性质通常对反应的进行也有深切的影响。有时, 溶剂就是其中一种试剂, 这样就很容易做选择: 比如在水中进行酯的水解, 在醇中进行酯的形成就很好, 因为溶剂的高浓度驱动



了反应朝产物方向进行, 如 p. 208 所阐释。同样, 溶剂可能会催化反应: 由酰氯与醇成酯的反应通常在吡啶溶剂中进行, 因为吡啶也能作为反应的碱催化剂 (p. 199)。

偶尔, 起始原料与产物的某些简单特征, 比如它们的溶解度或活性会限制溶剂的选择。用无机盐做试剂的情况就是简单的例子: 离子型化合物相对难溶于有机溶剂, 如溴化钠可溶于水, 适当溶于甲醇, 难溶于其他大多数有机溶剂。

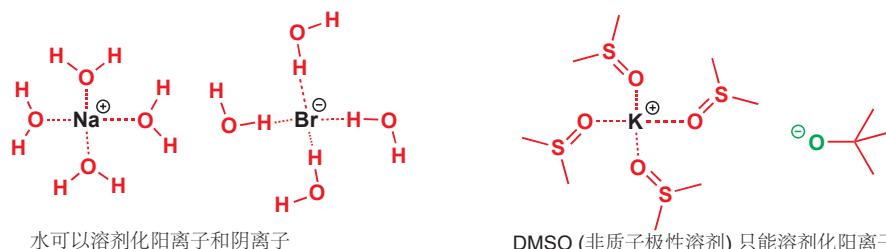
某些盐在有机溶剂中的难溶性, 可以被我们利用来驱使平衡向所需的方向发展。比如, 在由溴代烷与碘化钠的反应合成碘代烷时, 我们会用丙酮做溶剂。这是为什么呢? 嗯, 碘化钠在丙酮中的溶解度远大于溴, 因此溴化钠会沉淀出来, 也就是被从平衡混合物中移去, 这会导致有更多的起始原料转化为产物用以复原平衡常数。您在 Chapter 15 中还会遇到更多关于这个反应的内容。



溴化钠在极性溶剂中的溶解度

溶剂	溶解度, g/100 g 溶剂
H ₂ O	90
MeOH	16
EtOH	6

水可以很好地溶解溴化钠的原因是, 水可以溶剂化 (solvate) 阴阳离子: 它氧原子上的 $\delta-$ 可以稳定正电性的钠离子, 对它 $\delta+$ 的氢原子的吸引也可以稳定化溴离子。具有像水中 O-H 键这样的极性键的溶剂被称为 极性 (polar) 溶剂。水和其他醇具有的 $\delta+$ 质子很容易与阴离子相互作用, 它们还被称为质子 (protic) 溶剂。



另一组缺少 $\delta+$ 质子的极性溶剂是非质子极性溶剂 (polar aprotic solvents), 包括 DMSO 和 DMF。虽然它们有在氧上的 $\delta-$ 可以溶剂化阳离子, 但由于它们并没有可接近 $\delta+$ 区域, 因此溶剂化阴离子的能力会差得多。在 Chapter 10 (p. 213) 中您遇到, 一个专门的组合, *t*-BuOK 和 DMSO 可以帮助酰胺的水解。使用 DMSO 的原因就是: 它可以溶剂化 K⁺ 阳离子, 使 *t*-BuO⁻ 因没有得到溶剂化而不稳定。它非常渴望通过找到一个质子变为中性分子。DMSO 中的烷氧基金属极具碱性, 即使将氯化钠溶解于 DMSO 中, 也会使通常作为小透明出现的氯离子具有强大的亲核性, 您会在 Chapter 25 中了解到。

第三类溶剂是非极性 (non-polar) 溶剂, 它们不具有极性, 不过可以很好地溶解有机分子。它们包括烃类、氯化溶剂 chlorinated solvents (氯仿) 和芳香溶剂 (甲苯、苯)。

下面的表格将这三类溶剂按共同特征分类, 并表示了它们的极性。极性可以以多种方式测量——这里我们给出的是“介电常数”——您不需要记住具体数值, 不过花时间记住常见的溶剂在极性序列中的位置是值得的。

■ 如果可以用其他溶剂替代, 请不要使用苯和氯仿, 有证据表明这两种溶剂具有致癌性质。

一些常见溶剂的极性(介电常数)

质子极性溶剂		非质子极性溶剂		非极性溶剂	
水	80	DMSO	47	氯仿 (CHCl_3)	4.8
甲醇	33	DMF	38	乙醚	4.3
乙醇	25	乙腈	38	甲苯	2.4
		丙酮	21	苯	2.3
		二氯甲烷	9.1	环己烷	2.0
		四氢呋喃 (THF)	7.5	己烷	1.9
乙酸	6	乙酸乙酯	6.0	戊烷	1.8

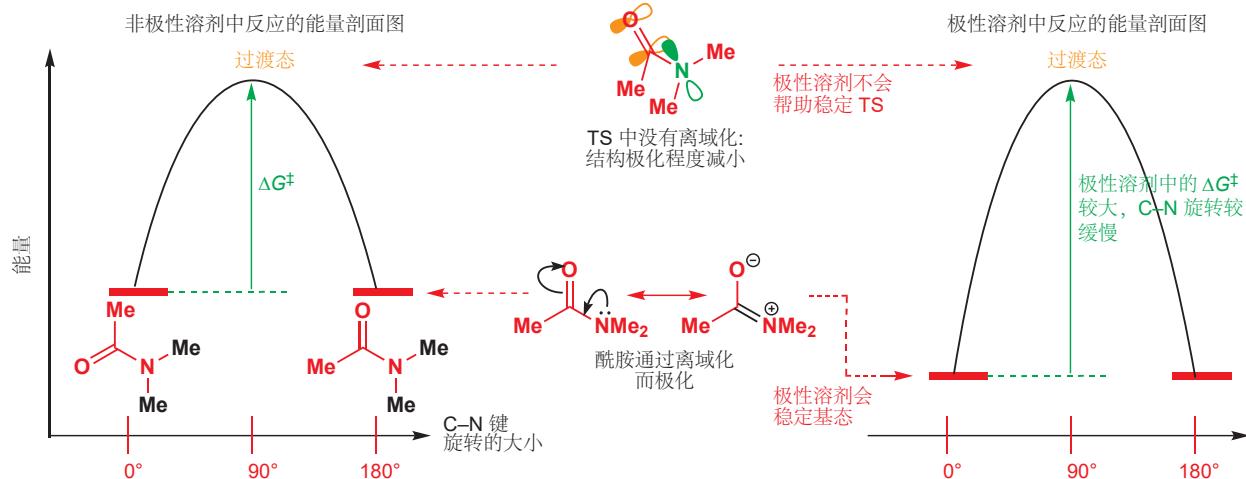
二甲基乙酰胺中
C-N 键旋转
的速率常数

溶剂	$\Delta G^\ddagger, \text{kJ mol}^{-1}$
水	80.1
DMSO	76.5
丙酮	74.5
环己烷	70.0

依靠它们溶解带电荷物种的能力，溶剂可以通过使过渡态或中间体稳定化或去稳定化，而影响反应过程。这里有一个非常简单的例子：溶剂对本章第一个“反应”——绕酰胺 C–N 键旋转——的影响。页边的表格显示了二甲基乙酰胺 (DMA) 在各种溶剂中发生 C–N 键旋转的活化能 ΔG^\ddagger 。您立刻可以看出，旋转的速率在极性最弱的溶剂，环己烷，中发生得最快（活化能最低）。这可能是什么导致的呢？

为了理解速率，我们必须得就着活化能思考，换句话说就是思考起始原料和过渡态之间的能量差异。如您所知，在基态 ground state (换句话说，在最低能状态) 的酰胺是离域的，因为氮上的孤对电子可以与羰基共轭。这种离域导致电荷的分离以及酰胺的极化。但当 C–N 键旋转时，共轭会被破坏，分子要跨过的过渡态就是 N 的孤对电子正好与羰基 π 体系正交的状态。因而过渡态的极性弱于基态。

现在，如果我们再去对比非极性试剂和极性试剂对此旋转的影响，我们就能发现关键点了。极性溶剂可以稳定极性的基态，以使之能量降低，如右侧图所示；不过与此同时，极性较弱的过渡态的能量无论溶剂的极性如何，都保持不变，因而在极性溶剂中，由基态到过渡态所需要获得的能量（活化能， E_a 或 ΔG^\ddagger ）相比于非极性溶剂中更多，旋转也更缓慢。



在 Chapter 15 中，您将会遇到一对由基态到过渡态极化程度的变化正好相反的反应 (S_N1 和 S_N2)，当这样的反应发生时，您也应当能够预料到，溶剂效应会非常显著。

● 溶剂可通过下列过程影响反应速率：

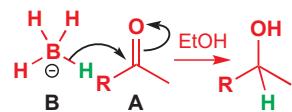
- 作为反应物参与
- 催化剂
- 溶解反应物
- 对基态和过渡态有不同的稳定化作用。

速率方程

我们曾经指出，高温下反应进行得更快是因为起始原料具有更多的能量。但温度并不是速率的唯一控制因素。两个具有大量能量的分子很容易相碰，但除非它们就是真正会发生反应的分子，否则能量会以热的形式失去。再次回到 p. 251 中的还原反应(页边有提示)，很明显只有酮 (A) 和四氢合硼 (B) 之间的碰撞有所成效——A 和 A 之间，或 B 和 B 之间还存在众多非生产性的碰撞。很明显，当有更多的 A 和更多的 B，尤其是有大量的 A 和 B 时，碰撞的机会就会增加。事实上，成功反应的机会与 A 和 B 浓度的乘积成正比，我们可以一个简单的速率方程(*rate equation*)表达：

$$\text{反应速率} = k \times [A] \times [B]$$

我们在 Chapter 5 的开头讨论了关于两分子在之间发生反应所必须经历的事情的简单思想。现在我们将为这些简单的概念增添细节。



其中 k 值代表反应的速率常数 (*rate constant*)。 k 值根据反应的不同而不同，并随着温度变化。 k 的大小同样包含关于有分子以正确取向碰撞的可能性的信息。对影响反应速率的因素进行分析被称为反应动力学。

当然，活化能 (表观活化能) 与速率之间存在联系，连接它们的方程被称为阿伦尼乌斯方程 (*Arrhenius equation*)，以阐释出这一方程的瑞典化学家斯万特·阿伦尼乌斯学家 (Svante Arrhenius, 1859–1927) 命名，他于 1903 年获得了诺贝尔奖 (因电离学说)。

$$k = Ae^{-E_a/RT}$$

其中 k 是反应的速率常数， R 是气体常数 (见 p. 243)， T 是温度 (开尔文为单位)， A 是被称为指前因子 (*pre-exponential factor*) 的量。由于次数带有负号，因而活化能 E_a 越大，反应发生得就越慢；温度越高，反应发生得就越快。

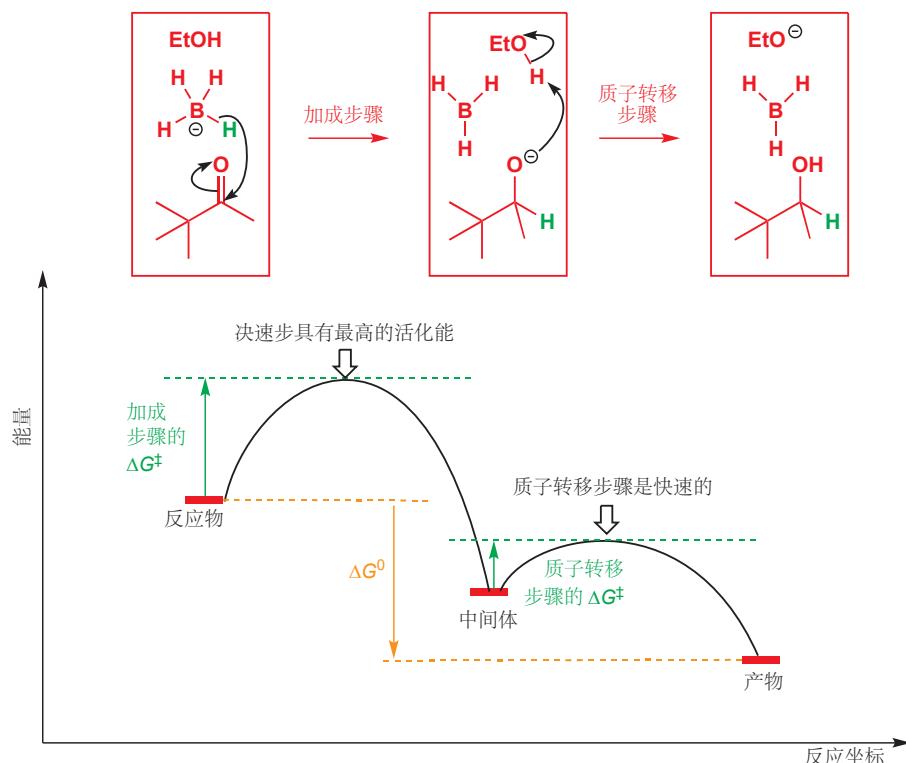
如我们在 p. 253 中所讨论，四氢合硼与酮反应得到烷氧基阴离子的过程只是反应的第一步。由于乙醇同样需要与烷氧基阴离子在第二步中碰撞，那么您有理由问自己，为什么形成醇产物的反应速率不也和 $[EtOH]$ 有关呢，为什么速率方程不是

$$\text{反应速率} = k \times [\text{酮}] \times [\text{四氢合硼}] \times [EtOH] \text{ 呢？}$$

答案藏在 p. 253 的能量剖面图中，我们在下一页已再次出示。质子转移步骤的活化能比加成步骤的低，因此它发生得更快。事实上，无论乙醇的浓度如何，它都可以发生得很快，因此速率方程不会涉及乙醇。任何反应的总速率都只由机理中最慢的一步，即**决速步 (速控步、rate-determining step、rate-limiting step)** 决定。这适用于许多由几个连续的步骤组成的事件：如果您想用一

译者注：想象您平时进公园的场景，排队总发生在售票处，检票口往往是空着的，因为售票的速度往往要比检票慢。游客只要买到了票，就无需考虑在检票口门口等候，而是可以顺利进入公园。于是我们说售票是决速的，而检票并不决速，增加售票处的数量可以加快进园速率，但增加检票口的数量则没有什么价值。

组闸机清空一个足球场的观众，那么限制清空速度的是闸机的运行速度——通过后的人走多快或多慢对速度并没有影响。(注：这例子好像不如我的。)



到碳上以及从碳上的质子转移可能会很慢。

在 Chapters 6、9、10 和 11 的几个地方，我们说过“不要过于担心质子转移的细节”，您现在已经知道这是为什么了：N 或 O 原子间的质子转移非常快速，往往决速的是其他步骤(注：质子转移是水到渠成的事情，和反应结果往往无关)。质子如何从一个负电性原子上转移到另一个负电性原子上并不重要——事实上质子会到处乱飞，任何合理的路径都有可能发生。

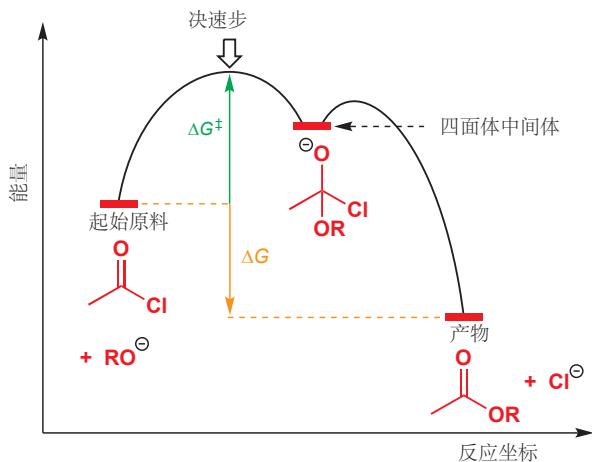
- 质子转移，尤其是 O 或 N 之间的，往往发生得很快，很少决速。

动力学让我们对反应机理有更深的理解

在 Chapters 10 和 11 中，我们遇到了一些具有中间体的多步反应。举个例子：烷氧基 RO^- 会与酰氯反应形成酯。如果我们测量成酯速率随着烷氧基和酰氯浓度的变化情况，我们会找到下面的速率方程

$$\text{速率} = k[\text{MeCOCl}][\text{RO}^-]$$

因此我们了解到，酰氯和烷氧基都被涉及到了决速步当中，而如您在 Chapter 10 中所知，决速步必定是形成四面体中间体的过程。四面体中间体没有起始原料稳定，因此反应能量剖面图会呈现出下一页的形式，加成步骤的过渡态最高。



速率方程中存在两个物种证实了这是一个双分子 bimolecular 反应(即涉及两个分子的反应)，我们称这样的速率方程为二级 (second order) 速率方程。

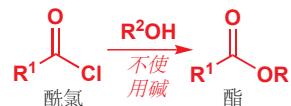
大量的动力学研究证实了，和我们在 Chapter 10 中所阐释的一样，这种包含四面体中间体的机理是在羰基上发生取代反应的一般途径。对于 p. 215 上的所有反应，您只需要稍稍调整分子结构，也都可以画出相似的路径和相似的能量剖面图，它们都是二级的，决速步是进攻羰基的第一步。

然而，偶尔也会有例外。它们的重要程度还不足以让您在书写取代反应机理时频繁考虑，但它们的出现说明了动力学让我们了解反应机理的观点，

此处有一个例子：当将酰氯和醇放在一起加热，并且不使用碱时，同样可以成酯。然而在这样的条件下，我们测得速率方程是一级的：它和醇的量无关，只由酰氯的浓度决定。

$$\text{反应速率} = k[\text{R}^1\text{COCl}]$$

很明显，由速率方程可知，让这个反应发生无需酰氯与醇之间的碰撞。决速步必定是单分子 (*unimolecular*) 过程。真正发生的是酰氯自身的分解，给出活泼阳离子并失去好的离去基团 Cl^- 。

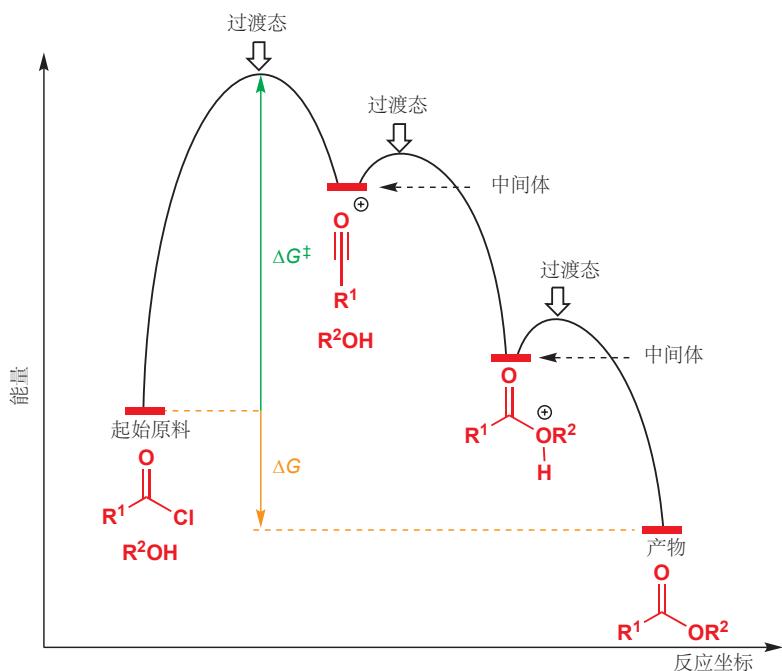


■ 这并不是制取酯的推荐方法：加入碱后，反应以寻常的加成-消除机理进行，此时效果好得多。

不寻常的单分子成酯机理



反应图示中存在三步，最后一步是不重要的去质子过程。能垒最高的必定是第一步，而第一步只涉及酰氯。阳离子是一个真实存在的中间体 (虽然寿命很短)，它下一步与醇的反应非常快速，因此不影响反应的速率。描述这些内容最简单的方法还是能量剖面图：



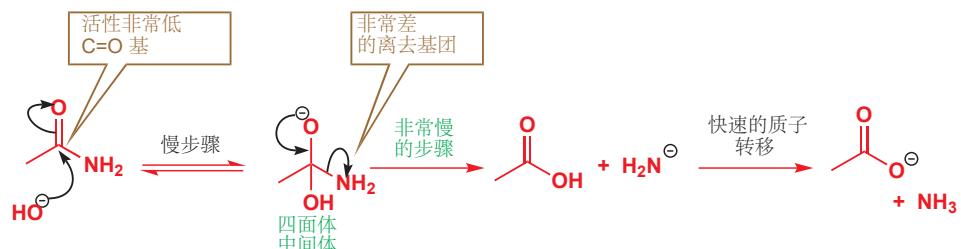
注意观察，产物的能量仍然低于起始原料，并且，虽然反应有三个过渡态，但决定反应速率的只有其中最高能的一个（第一个），反应还会经历两个中间体（局部最小值）。当反应存在中间体时，通常来说，形成最高能中间体的反应具有最高能的过渡态。

三级动力学的含义

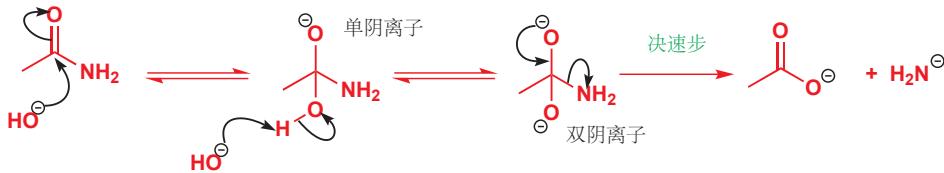
我们在这里展示了具有一级动力学的不寻常取代反应，这只是为了说明动力学暗示反应机理的观点，而不应当带跑您关于羧酸衍生物的大多数取代反应（您在 Chapter 10 遇到的反应）都是四面体中间体的形成作为决速步的双分子的反应的思路。



然而，当我们考察酰胺的反应时，又有一些更奇妙的事情发生了。由于酰胺孤对电子进入羰基的离域化作用，对酰胺羰基的亲核进攻非常困难。不过还有一点，离去基团 (NH_2^- , NH_3 的 pK_a 为 35) 也非常差。



最后的结果是，酰胺水解的第二步——四面体中间体的分解——成为了决速步。而这便为碱催化提供了机会。如果有第二个氢氧根阴离子从四面体中间体上移去质子，那么从双阴离子上失去 NH₂ 则会更快，也会直接形成稳定的羧酸根阴离子。



在 Chapter 10 (p. 213) 中，您遇到了一种利用第二次去质子水解酰胺的方法。

注意观察，在第一个机理中，只涉及一个氢氧根离子，而在现在的机理中，则涉及两个：一个消耗形成产物，另一个事实上则会由产物 NH₂⁻ 阴离子与水反应而重新生成——换句话说，第二个氢氧根离子做催化剂。

酰胺水解的速率方程反映了对两个氢氧根离子的涉及：速率取决于氢氧根浓度的平方，方程是三级方程。我们将速率常数标记为 k₃ 来强调这一点：

$$\text{速率} = k_3[\text{MeCONH}_2] \times [\text{HO}^-]^2$$

但您也许会问自己，氢氧根离子并没有真实涉及在决速步中，那么三级动力学又是从哪里来的呢？事实上，三级动力学几乎很少来源于决速步中真实存在的三分子碰撞——这样的事件太过稀少。

这里的决速步事实上是单分子的——即双阴离子的坍塌。因此我们预料到

$$\text{速率} = k[\text{双阴离子}]$$

我们不知道双阴离子的浓度，但我们知道它与单阴离子存在平衡（译者注：前两步反应比第三步反应快，因此研究第三步反应速率时我们可以认为前两步总是处在平衡中：物理化学中称为平衡态假设法。）——我们可以用平衡常数 K₂ 表示它们的关系：

$$K_2 = \frac{[\text{双阴离子}]}{[\text{单阴离子}][\text{HO}^-]}$$

于是 [双阴离子] = K₂[单阴离子][HO⁻]。

类似地，我们也不知道 [单阴离子]，它同样处在与酰胺的平衡中，用平衡常数 K₁ 表示：

$$K_1 = \frac{[\text{单阴离子}]}{[\text{酰胺}][\text{HO}^-]}$$

于是 [单阴离子] = K₁[酰胺][HO⁻]。

将这些值代入速率方程，我们发现

$$\text{速率} = k[\text{双阴离子}] \text{ 变为了}$$

$$\text{速率} = kK_1K_2[\text{酰胺}][\text{HO}^-]^2$$

三级动力学由从酰胺开始，涉及两个氢氧根的两个平衡关系阐释，这两步之后才是单分子的决速步骤，“三级速率常数” k₃ 通常由两个平衡常数和一个一级速率常数相乘得到：

$$k_3 = k \times K_1 \times K_2$$

上述现象对于决速步较晚出现的反应经常发生：速率常数可能取决于在决速步之前（并可能对决速步本身并不重要的）所涉及的任何物种的浓度，但绝不取决于决速步之后的步骤所涉及的物种浓度。

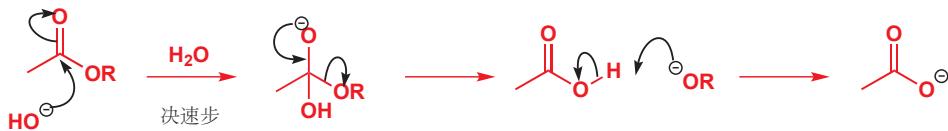
在 Chapter 39 中，我们将更细致地讨论如何设计这样的实验。而在 Chapter 15 中，您马上就会遇到另一组机理——一个一级、一个二级——并考察它们为我们提供的有关分子反应性的信息。

仅仅根据所提出的机理能给出符合实验数据的速率方程，并不足以说明机理的正确性；它只意味着这与迄今的实验事实吻合，并且还会有其他机理也符合这些事实。接下来要做的就是涉及一些巧妙的实验，并试图排除其他的可能性。

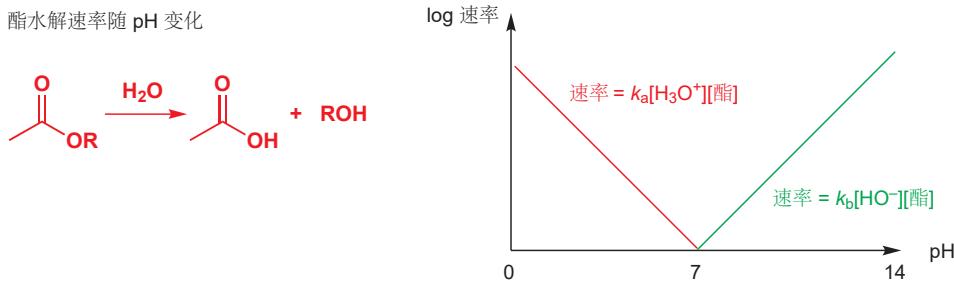
本书由机理贯穿——学到最后，您将能够预测给定反应可能遵循的机理，而这些机理，都是由早期的实验人员通过动力学研究和其他方法的研究所推测出的。

羧基取代反应中的催化

您刚刚遇到的酰胺水解反应，在碱中比在没有碱时进行得更快，这是因为碱（此情形中为氢氧根）能使中间体去质子并使之更加活泼。对于其他许多碱催化过程，事实同样如此：通常是亲核试剂被碱去质子后形成了活性更高的阴离子。例如，酯水解反应在较高的 pH 下发生得较快，这是因为 pH 越高，扮演亲核试剂的氢氧根离子就越多。

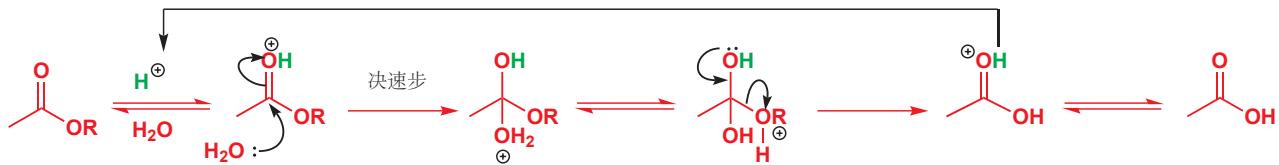


我们可以绘制出速率对 pH 的图像：



■ 注意观察，质子（绿色标出）得到循环，酸所做的确实是催化剂。（我们的命名是“酸催化水解”“碱促水解”。）

如您预料，在高 pH 下的速率方程是二级的，取决于氢氧根的浓度与酯的浓度。但注意观察，pH 低于 7 后，速率又随着 $[H^+]$ 的增加而开始提升。这是因为如您在 Chapter 10 中所见，酯水解反应同样可被酸催化。在酸性 pH 下，机理发生改变，其中羧基会被质子化来加速其被弱亲核试剂水的进攻。



■ 您同样会见到用其他方式标记的速率常数——这只是选择上的问题。比如用 k_1 表示一级，用 k_2 表示二级， k_3 表示三级就是一种常用的方法。

反应仍然是双分子的，但速率常数出现不同。我们可以用两个速率方程表示两个过程，并将速率常数用后缀“a”表示酸，后缀“b”表示碱，标记为 k_a 和 k_b 来更清晰地展示：

$$\text{酯在酸性 (pH < 7) 溶液中的水解速率} = k_a[\text{MeCO}_2\text{R}][\text{H}_3\text{O}^+]$$

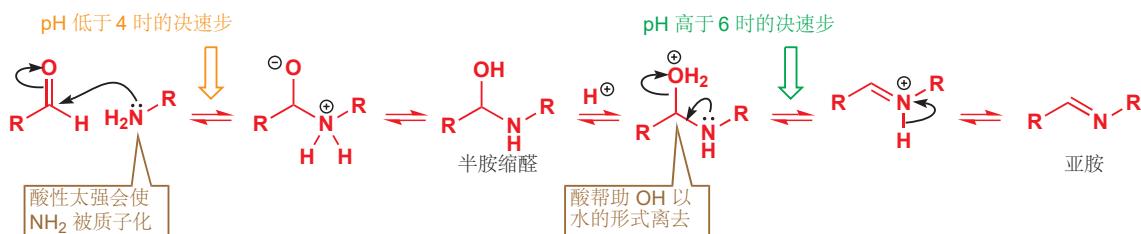
$$\text{酯在碱性 (pH > 7) 溶液中的水解速率} = k_b[\text{MeCO}_2\text{R}][\text{HO}^-]$$

这是一个典型的酸-碱催化过程，由于所涉及的碱是 H^+ （或 H_3O^+ ）和 OH^- ，因而被称为“特殊酸-碱催化（specific acid-base catalysis）”。速率对 pH 值的依赖形式告诉我们存在对两种机理的选择——所观察到的是在此条件下最快的那个。

您在 Chapter 11 中遇到过一个速率对 pH 的依赖关系与上述非常不同的反应：亚胺的消除反应。作为提醒，下一页给出了机理。我们在 Chapter 11 中指出，由于水的离去需要酸，因此这个

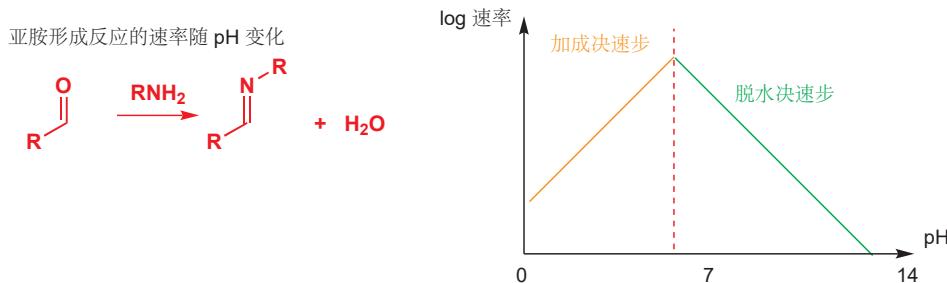
► 此机理已于 p. 231 中讨论。

反应是酸催化的。但是太多的酸也会成为问题，因为它会使起始胺被质子化并减缓反应。



由于这些原因，最终导致亚胺形成反应的 pH-速率关系图会如下面所示：在 pH 大约 6 处有速率的最大值，向两侧发展都会使反应减缓。

Interactive mechanism for imine formation



区别在于，在低 pH 下，决速步从脱水步骤（酸性强时可以非常快地进行）变为了加成步骤，酸性越强，胺越容易被质子化，反应也越缓慢。一个反应总会遵循可行的机理中最快的进行，而速率则一定由所有步骤中最慢的一步决定。

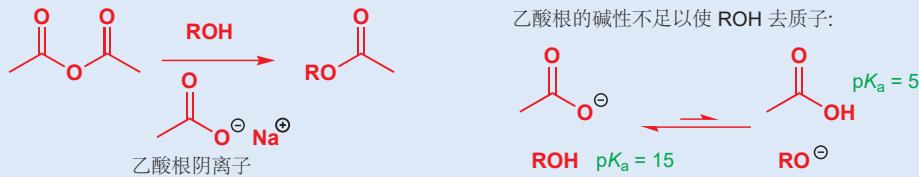
● 多步反应速率

多步反应的总速率取决于：

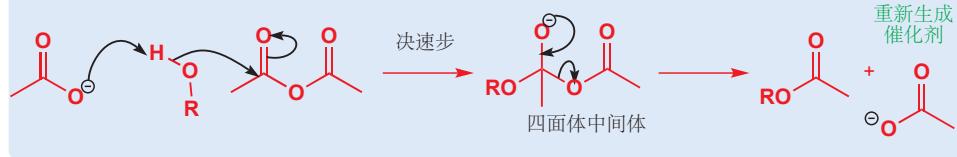
- 可行的机理中最快的机理
- 可能的决速步中最慢的决速步

弱碱催化

在 Chapter 10 中我们曾用吡啶催化羰基取代反应，而吡啶只是一种弱碱。吡啶的催化涉及两种机理，已于 p. 200 中讨论过。而乙酸根离子则是另一种可以催化酸酐成酯反应的弱碱：



问题在于，乙酸根的碱性（乙酸的 pK_{a} 为 5）要去给醇 (pK_{a} 15) 去质子形成烷氧基阴离子（按氢氧根催化的方式）是远远不够的。但它可以做到的是在反应发生的同时从醇上移去质子。



这种类型的催化过程，任何碱，不必是强碱都能够做到，它被称为一般碱催化 *general base catalysis* 并将在 Chapter 39 中更多地讨论。它不能大大加速反应的发生，但仍能避免醇加成时正电荷的积累并降低过渡态的能量。一般碱催化的缺点，首先在于决速步是真正的三分子过程（和您在 p. 261 遇到的酰胺水解机理不同）。三分子同时彼此碰撞固然几乎不可能，不过在此情况中，如果 ROH 是溶剂，总能出现在任何碰撞的附近，这样的碰撞也差不多可以接受。

动力学与热力学产物

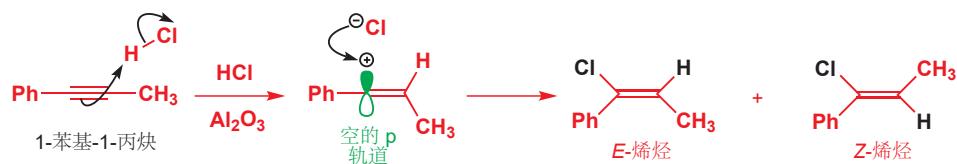
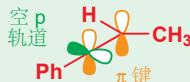
我们由对热力学的讨论——控制平衡的因素——开始这一章，然后我们转向讨论动力学——决定反应进行的速率的因素。根据反应的不同，二者的轻重程度也会变化，一般来说：

- 热力学控制下的反应结果取决于平衡的位置，因而取决于可能产物的相对稳定性。
- 动力学控制下的反应结果取决于得到可能产物的反应进行的速率，因而取决于这些反应的相对活化能。

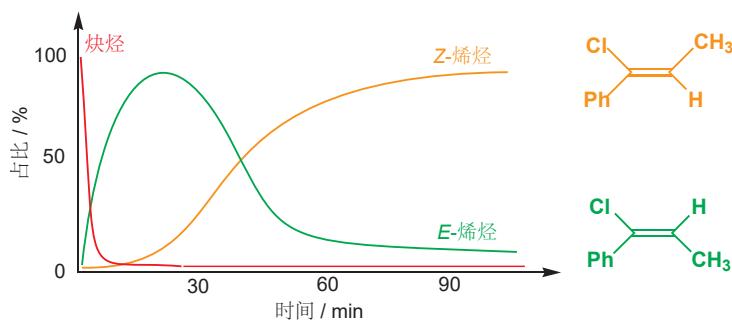
► 在 Chapters 19 和 22 还有更多关于动力学与热力学控制对比的例子。

氯化氢是一种气体，但它可以吸附到矾土的表面，方便处理。

中间体阳离子的结构值得花一点时间思考：阳离子碳是 sp 杂化的（直线型），存在一条与双键的 p 轨道正交的空 p 轨道（这条 p 轨道曾被用于形成炔烃的第二根 π 键）。



我们用 *E* 和 *Z* 标记这两种烯烃。在大约 2 小时后，主产物是 *Z*-烯烃，但这并不是反应开始阶段的主产物。下图显示了起始原料与两种产物随时间的变化。



注意观察：

- 10 分钟时，炔烃浓度降至大约零，唯一形成的烯烃是 *E*-烯烃。

- 随着时间的推移, *E*-烯烃减少, *Z*-烯烃增多。
- 最终, *E* 和 *Z*-烯烃的比例不再变化。

由于最终的平衡由 *Z*-烯烃主宰, 因此它的能量势必低于 *E*-烯烃。由于我们知道平衡时产物的比例, 我们便可以得出这两种异构体的能量差。

E:*Z*-烯烃平衡比例 = 1:35

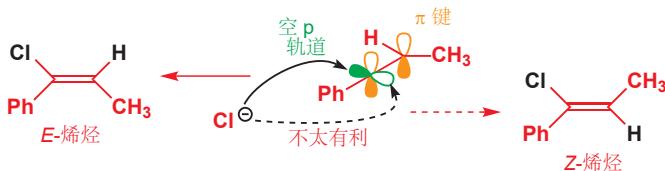
$$K_{\text{eq}} = \frac{[Z]}{[E]} = 35$$

$$\Delta G = -RT \ln K = -8.314 \times 298 \times \ln(35) = -8.8 \text{ kJ mol}^{-1}$$

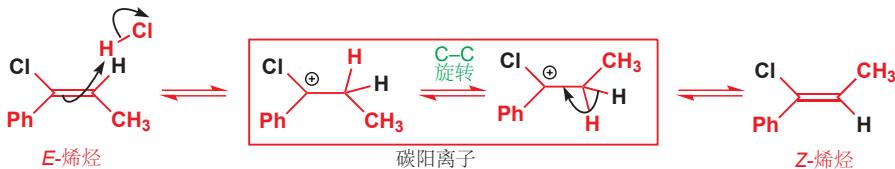
即 *Z*-烯烃的能量比 *E*-烯烃低 8.8 kJ mol⁻¹。

然而, 虽然 *Z*-烯烃更加稳定, 但 *E*-烯烃却在这些条件下更快地形成了: 得到 *E*-烯烃的途径(顺式加成)必定比反式加成具有更小的活化能垒。这其实很容易理解: 对于中间体阳离子, 由于阳离子 C 是 sp 杂化的(直线型), 因此它不具有双键几何结构。当氯离子进攻时, 它倾向于与 H 原子同侧, 而与(更大的)甲基异侧。

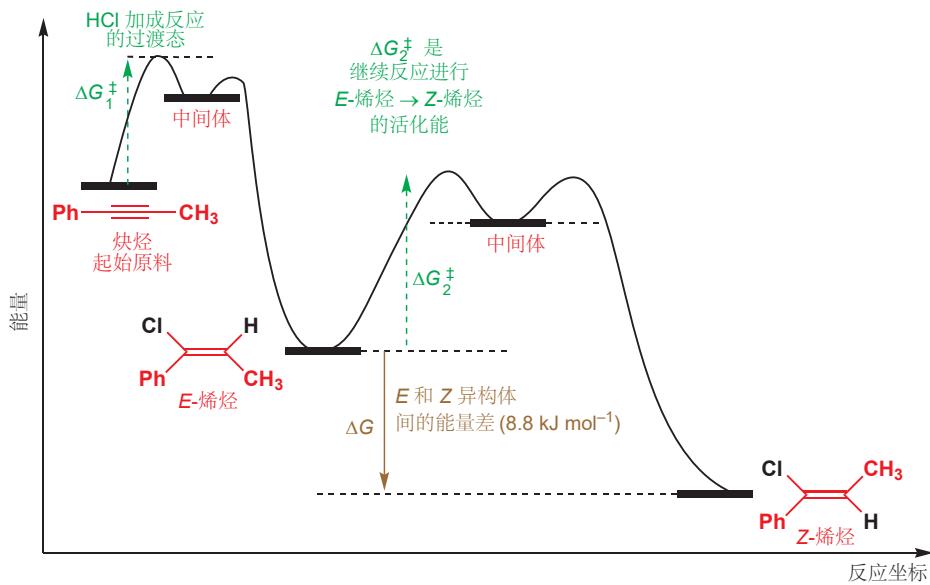
一般您都会认为 *E*-烯烃比 *Z*-烯烃更稳定——但在这里, Cl 的次序比 Ph 靠前, 但体积没有 Ph 大。
Z-烯烃中两个最大的基团(Ph 和 Me)相反式(见 p. 392 关于命名法的讨论)。



快速形成的 *E*-烯烃转化为更稳定的 *Z*-烯烃也有一些机理。由于反应条件是酸性的, 因此最有可能的机理是您在方才见过的酸催化烯烃异构化机理。



上述信息可以总结在能量剖面图中:



刚开始，炔烃会通过直线型阳离子中间体转化为 *E*-烯烃。这一步的活化能被标记为 ΔG_1^\ddagger 。*E*-烯烃可以通过中间体转化为 *Z* 异构体，这一步的活化能是 ΔG_2^\ddagger 。由于 ΔG_1^\ddagger 小于 ΔG_2^\ddagger ，因此 *E*-烯烃的形成要比它的异构化快，先开始所有的炔烃都会快速地转化为 *E*-烯烃。但在反应过程中，*E*-烯烃会缓慢地异构化为 *Z*-烯烃。最终达到的平衡有利于更稳定的 *Z*-烯烃（我们计算出来，能量低 8.8 kJ mol^{-1} ）。为什么 *Z*-烯烃形成得比 *E* 慢呢？我们在上文提出，由于空阻原因，由直线型阳离子形成它的过渡态必定比形成 *E*-烯烃的更高能。

● 动力学和热力学产物

- 更快地形成的 *E*-烯烃被称为动力学产物或动力学控制的产物 (**kinetic product, product of kinetic control**)。
- 更稳定的 *Z*-烯烃被称为热力学产物或热力学控制的产物。

如果我们想要分离动力学产物，*E*-烯烃，那么我们可以使反应在低温下进行，并缩短反应持续的时间，使之不达到平衡。另一方面，如果我们想得到热力学产物，*Z*-烯烃，我们会让反应在较高温度下持续较长的时间，来确保原料克服活化能垒产出更稳定的产物。

对 Chapters 6–12 中机理的总结

在 Chapter 5 中，我们介绍了基本的箭头绘制方法。从那之后，我们又介绍了许多内容，现在正是将一些线索放在一起的良好时机。您可能需要一些提示：

- 当分子们在一起反应时，一个是亲电试剂一个是亲核试剂。
- 电子由富电子中心流向缺电子中心。
- 电荷在反应的每一步中守恒。

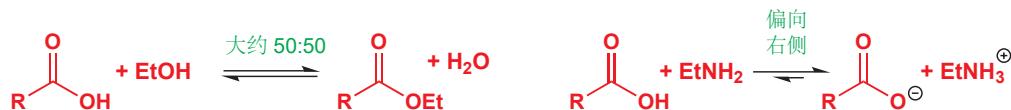
这三条考虑可以帮助您绘制之前未见过的反应的机理。

反应箭头的类别

- 简单的反应箭头，表示反应从左往右或从右往左进行。



- 平衡箭头，表示平衡的程度与方向。



- 离域化箭头或共轭箭头，表示绘制同一分子的两种不同方式。两种结构（“经典式 canonical forms”或“共振结构 resonance structures”）只能在电子位置上有所差异。



使用弯曲箭头

1. 弯曲箭头应当清楚地显示电子的来源和目的地。



2. 如果亲电试剂进攻 π 键或 σ 键并引起它们的断裂，箭头应当清楚地显示与亲电试剂连接的原子。



3. 羰基的反应被 π 键的断裂支配。面对羰基化合物不熟悉的反应，先这样也许能帮您找到合理的机理。



绘制机理的快捷办法

1. 最重要的快捷办法是用于羰基取代反应的双头箭头。



2. 符号 $\pm H^+$ 表示在同一步骤中得、失电子 (通常涉及 N、O 或 S: 这样的步骤在动力学上通常非常快速)。



延伸阅读

关于反应途径更深入的描述，请见 J. Keeler and P. Wothers, *Why Chemical Reactions Happen*, OUP, Oxford, 2003。关于本章中公式的更多数学细节，请与阅读物理化学教材，如 *Physical Chemistry*, 9th edn, by P. Atkins and J. de Paula, OUP, Oxford, 2011。

一本极好的，既现代，而又相当高级的物理有机书是 E. V. Anslyn and D. A. Dougherty, *Modern Physical Organic Chemistry*, University

Science Books, South Orange New Jersey, 2005 (译本：现代物理有机化学，高等教育出版社, 2009)。

半缩醛平衡反应的平衡常数: J. P. Guthrie *Can J. Chem.* 1975, 898。

酰胺中键的旋转对溶剂的依赖性: T. Drakenberg, K. I. Dahlqvist, and S. Forsen *J. Phys. Chem.*, 1972, 76, 2178。

检查您的理解



为确保您真正掌握了这一章的内容，请尝试解决本书 Online Resource Centre (在线资源中心) 中的习题：
<http://www.oxfordtextbooks.co.uk/orc/clayden2e/>

¹H NMR: 核磁共振氢谱

联系

→ 基础

- X 射线晶体学、质谱、NMR 和红外光谱法 ch3

目标

- 质子 (或 ¹H) NMR 光谱和它们的区域
- ¹H NMR 与 ¹³C NMR 的对比: 积分
- ¹H NMR 中的“偶合”是如何提供找到未知分子的结构所需的大多数信息的。

→ 展望

- 用 ¹H NMR 和其他光谱方法迅速解决结构 ch18
- 用 ¹H NMR 调查分子的详细形状 (立体化学) ch31
- 本书中大多数章都会提及 ¹H NMR 光谱法, 因为它是确定结构最重要的工具; 进一步阅读之前您必须理解本章。

碳和质子 NMR 的区别

我们在 Chapter 3 中, 向您介绍了核磁共振 (NMR, 它是三种确定), 它是确定分子结构的三管齐下战略中的一个部分。我们展示了称量分子的质谱法, 提供关于官能团的信息的红外光谱法, 以及提供烃骨架信息的 ¹³C 和 ¹H NMR。我们着重考查了 ¹³C NMR, 因为它比较简单, 但我们必须承认, 我们将所有之中最重要的技术——质子 (¹H) NMR——留到了本章, 它比 ¹³C NMR 更加复杂。在本章中, 我们也需要处理一些复杂问题。我们希望您了解到, ¹H NMR 确凿是一种美丽而强大的技术, 它是化学家在解决结构的战争中首要的武器, 因而这些困难也值得被我们掌握。

- 在本书后面的章节中, 我们将利用 ¹H 和 ¹³C NMR 作为结构的证据, 在进一步阅读前, 熟悉本章的阐释对您来说是必要的。

质子 NMR 与 ¹³C NMR 在一些地方有差异。

- ¹H 是氢的主要同位素 (99.985% 天然丰度), 而 ¹³C 只是次要同位素 (1.1%)。
- ¹H NMR 是定量的: 峰下面积告诉我们氢原子核的数量; ¹³C NMR 对于同样数目的 ¹³C 原子核可能会给出强峰, 也可能会给出弱峰。
- 质子的磁相互作用 (“偶合 couple”) 可揭示结构的连接方式, ¹³C 太稀少, ¹³C 核间的偶合很难被发现。

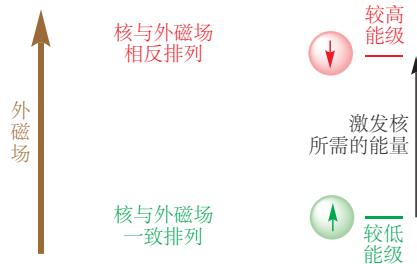
■ “¹H NMR”和“质子 NMR”是可以互换的说法。虽然所有的原子核都包含质子, 但化学家常用“质子”专一地指代氢原子核, 无论它是分子的一部分还是 H⁺ 的“自由”形式。本章中将依此使用。

- ^1H NMR 位移对于局部化学的指示比 ^{13}C 光谱法可靠。

我们将详细考察这些要点，并帮您建立对质子 NMR 光谱法的完整理解。

► 在 Chapter 3 中，我们用磁场中的指南针作为类比，说明了原子核的排列。

质子 NMR 光谱法的记录方式与 ^{13}C NMR 光谱法相同：用电磁波研究原子核在磁场中的能级差异，此时的原子核是 ^1H 而不是 ^{13}C 。磁场中的氢核具有两种能级：与外磁场一致，或与外磁场相反。

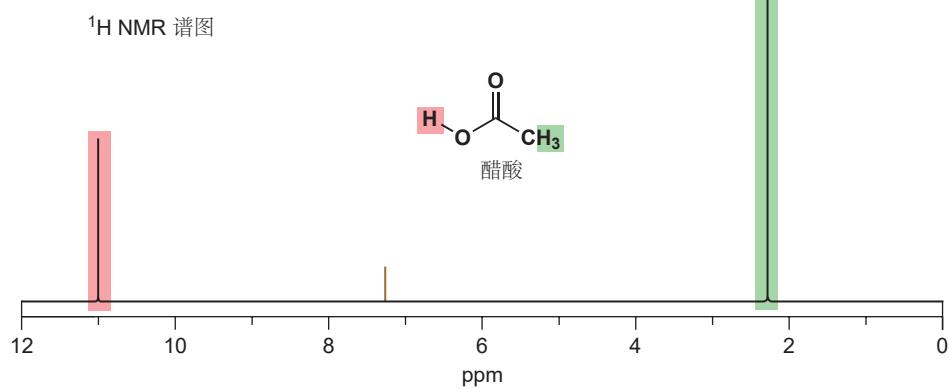


■ 所有原子核都有特征的“核自旋”，被称为 I 的量。一个自旋为 I 的原子核可用能级的数目是 $2I+1$ 。 ^1H 和 ^{13}C 的 I 均 = $1/2$ 。

■ 此 10 ppm 尺度与 ^{13}C NMR 谱图的任一部分都不一样。它们的频率完全不同。

■ 回顾 Chapter 3：忽略棕色所示的在 7.25 ppm 处的峰。在 p.272 阐释过，它属于溶剂。

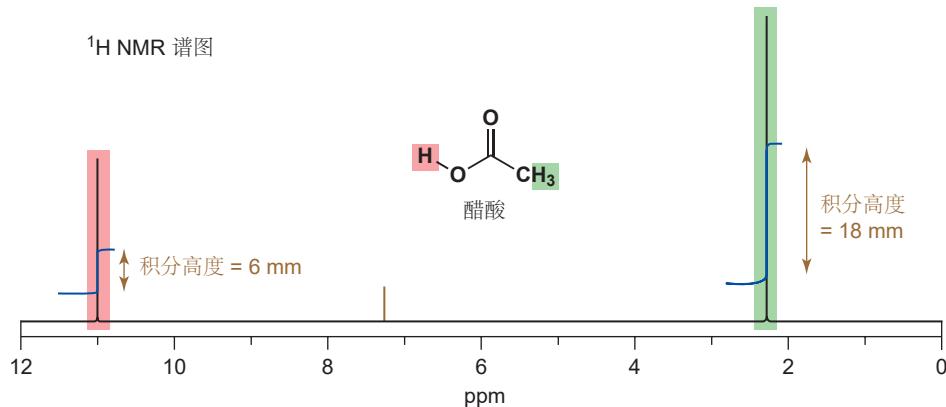
^1H 和 ^{13}C 光谱法有很多相似之处：刻度从右到左，零点由同样的参照化合物给出，这次用的是 Me_4Si 的质子共振而不是它碳的共振。您一下就会注意到，尺度相当地小，只需要大约 10 ppm 的范围，而碳则需要 200 ppm 。这是因为化学位移的变化，其实是对原子核周围电子的屏蔽效应的量度。氢原子核周围只有两个电子，相比于碳的八个价电子，很明显，它们的分布可以变化的范围很小。下面是醋酸的 ^1H NMR 谱图，您在 Chapter 3 中首次见到了它。



积分告诉我们每个峰对应的氢原子数量

■ 仅仅测量峰的相对高度是不够的，因为，一些峰可能比其他峰宽。真正应当测量峰下的面积。

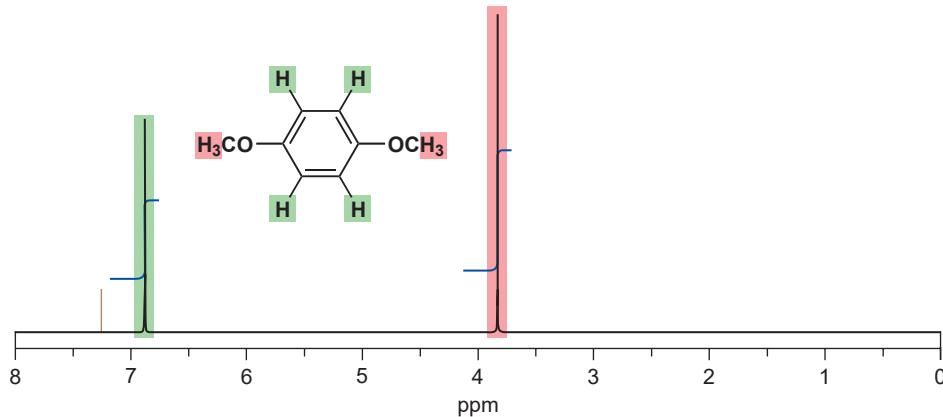
从 Chapter 3 中，您知道，NMR 谱图中信号的位置告诉了我们它们的环境。在醋酸中，甲基与吸电子的羧基相连，因此它被稍稍去屏蔽，出现在大约 $\delta 2.0 \text{ ppm}$ ，酸性氢本身，则连接在 O 上，因而被非常去屏蔽，处在 $\delta 11.2 \text{ ppm}$ 。相同的效应也使这个质子酸性更强——O—H 键向氧极化——也使之在低场共振。到目前为止，事情都与 ^{13}C NMR 中相同。对于它们的区别。 ^1H NMR 中峰的大小同样是重要的：峰下面积与质子的数量成比例。质子光谱一般会被电脑积分，峰下面积会被记录为一条分岔的线，分岔对应于峰下面积。



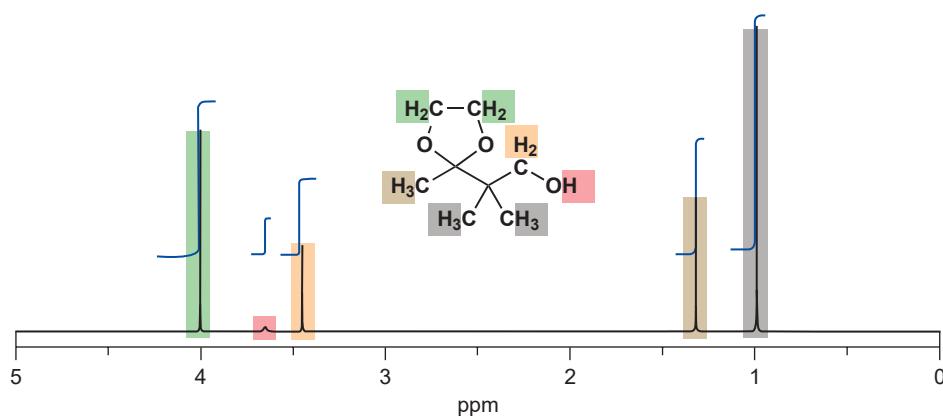
仅仅用尺子测量分岔的高度，即可告诉您每个峰所表达的质子数目之比。发表报告时这些测量结果常需要标注在谱图下方。现在，我们不光知道原子组成（由质谱），还知道了各种质子的分布。此图中两个高度分别为 6 mm 和 18 mm，比例大约 1:3。由分子式 $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$ ，我们可知共有四个 H 原子，峰分别包含 $1 \times \text{H}$ 和 $3 \times \text{H}$ 。

在 1,4-二甲氧基苯 的谱图中，有两种信号，比例为 3:2。这次化合物是 $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2$ ，因此真正的比例应当是 6:4。两种信号的位置，正符合我们在 Chapter 3 中对 NMR 谱图区域做出的讨论：4H 芳香信号在谱图的左侧，在 5 和 10 ppm 之间，我们认为这属于连接在 sp^2 C 上的质子；而 6H 信号在谱图的右侧，我们认为这属于连接在 sp^3 C 上的质子。

► 虽然，过一会我们才会回到 ¹H NMR 谱图的区域上，并更加细致地考察，但在 Chapter 3 p. 60，我们介绍过它们。



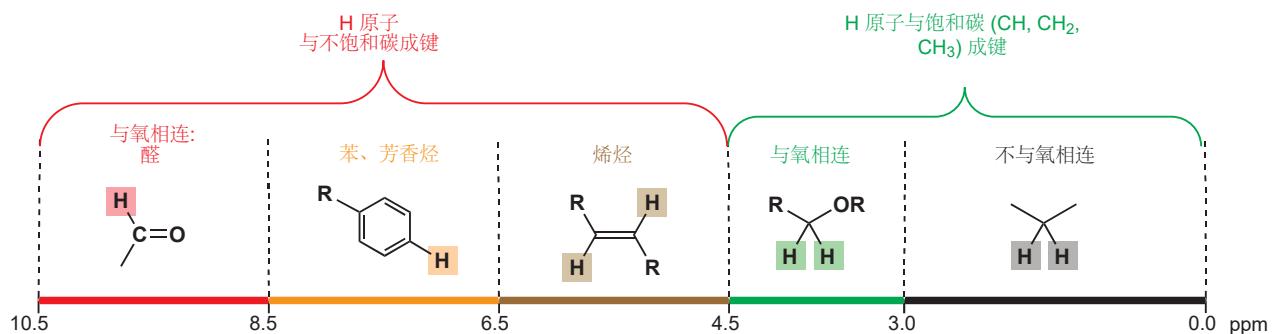
下一个例子，通过测量积分，我们很容易分配谱图。有两个完全相同的甲基 (CMe_2) 具有六个 Hs，还有一个甲基具有三个 Hs，还有一个 OH 质子 (1 H)，与 OH 相连的 CH_2 基 (两个 Hs)，最后还有在环内氧原子间的 CH_2CH_2 基 (四个 Hs)。



在继续之前, 请注意这些谱图中棕色所示的溶剂峰。质子 NMR 光谱普遍是在氘代氯仿 (CDCl_3) 溶液中记录的——氘代氯仿是 ^1H 被 ^2H (氘) 所取代的氯仿 (CHCl_3)。峰的大小与氢的数量之间的相称性告诉了您原因: 如果您在 CHCl_3 中运行光谱, 您会看到所有溶剂 Hs 占据了一个巨大的峰, 因为溶剂比您想要观察的化合物多得多。用 CDCl_3 即可去除所有多余的质子。 ^2H 原子具有不同的核性质, 因而它们不会再 ^1H 光谱中表现出来。尽管如此, CDCl_3 常常仍不可避免地带有少量的 CHCl_3 , 并产生在 7.25 ppm 处的小峰。在其他氘代试剂, 例如重水 (D_2O)、氘代甲醇 (CD_3OD), 或氘代苯 (C_6D_6) 中, 光谱也可得到记录。

质子 NMR 谱图的区域

上个例子中所有的 H 都连接在 sp^3 碳上, 因此如您所料, 它们都会落在 0 和 5 ppm 处。很明显, 您也见到了, 与氧相邻的 H 原子向低场区位移, 不出 0~5 ppm 区域, 到达了较大的 δ 值处 (此处为 3.3 和 3.9 ppm)。我们可以运用这一事实, 对我们 ^1H NMR 谱图区域的图片建立更多的细节。



这些区域适用于连接在 C 上的质子: 连接在 O 或 N 上的质子几乎会出现在谱图的任何地方。即使对于 C—H 信号, 这些区域也是近似的, 会很大程度地重叠。您应当将它作为您的基本指南, 您也应当了解这些区域; 但您同样需要对影响质子化学位移的因素, 建立更细致的理解。为了帮您达成这样的理解, 现在我们需要更细致地考察质子的类型, 以及它们特定位移的成因。抓住这些成因对您来说是重要的。

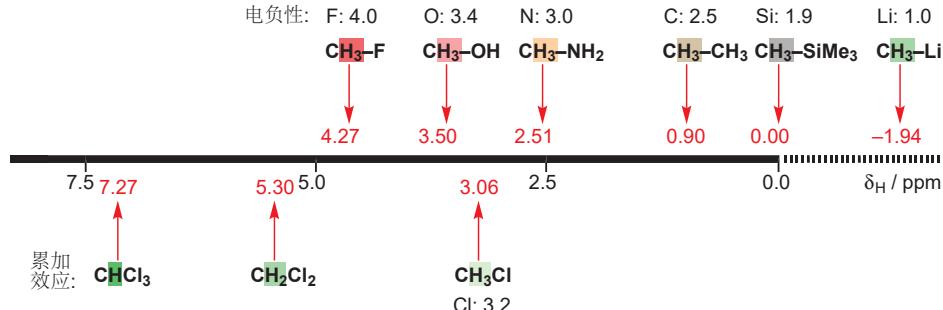
► 表格可以在 pp. 422–426 找到。

您将在本章中见到很多数字——化学位移以及化学位移的差异。我们需要用它们展示 ^1H NMR 背后思想的牢靠性, 但您不需要记忆这些数字。Chapter 18 的末尾可以找到更复杂的表格, 我们希望它们成为你解决问题时有用的参考。

饱和碳原子上的质子

化学位移与取代基的电负性有关

我们会由在饱和碳原子上的质子开始。下面图表上面的一半, 显示了当甲基上的取代基越来越负电性时, 甲基上质子的位移会越来越大。



当我们处理作为取代基的单一原子时，这些影响很干脆，也或多或少是可累加的。如果我们继续向碳原子上添加负电性氯原子，电子密度会被逐渐移去，碳原子核与之相连的氢原子核也会逐渐被去屏蔽。您可以从上图的下面一半看出这一现象。二氯甲烷， CH_2Cl_2 ，和氯仿， CHCl_3 ，常被用作溶剂，如果您经常观察谱图，您会对它们的位移感到越来越熟悉。

质子位移提供有关化学性质的信息

事实上，位移与电负性并不完美地对应。取代基关键性的特征确实是吸电子性，但吸电子性指的是整个取代基与 CH 骨架中的碳和氢原子相比的吸电子能力。与相同元素——比如说氮——相连的甲基可能具有非常不同的位移，比如取代基是氨基 ($\text{CH}_3\text{—NH}_2$ 中 CH_3 基的 $\delta_{\text{H}} = 2.41 \text{ ppm}$) 或取代基是硝基 ($\text{CH}_3\text{—NO}_2$ 的 δ_{H} 为 4.33 ppm) 时。硝基的吸电子能力远比氨基强。

我们需要的是快速的指导，而不是详细的对应关系，最简单的是这样的：除了非常吸电子的取代基，所有官能团都会将甲基由 1 ppm （当甲基不与官能团相连的时候）向低场区移动到大约 2 ppm 。非常吸电子的基团会将甲基位移到大约 3 ppm 。这是值得记忆的。

■ 您已经了解到， δ 被用于化学位移的符号。而现在，我们有两类化学位移—— ^{13}C NMR 光谱法中的位移和 ^1H NMR 光谱法中的位移——我们需要能区分它们。 δ_{H} 表示 ^1H NMR 光谱法中的化学位移， δ_{C} 表示 ^{13}C NMR 光谱法中的化学位移。

● 估算甲基的化学位移

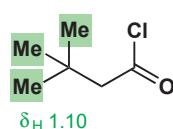
		不与吸电子官能团相连的甲基
与非常吸电子的官能团相连的甲基	向低场区移动 2 ppm	标准 Me 信号位于大约 1 ppm
Me—X 信号位于大约 3 ppm	X 可以是... 氧中心官能团: 醚 (OR)、氧一侧的酯基 (OCOR)	与吸电子或共轭官能团相连的甲基
氮的一侧的酰胺基 (NHCOR)、硫酰基 (SO_2R)		与吸电子或共轭官能团相连的甲基
		标准 Me 信号位于大约 2 ppm
		X 可以是... 羧基: 羧基 (CO_2H)、酯基 (CO_2R)、酮 (COR)、氰基 (CN)
		胺基 (NHR)、硫醚 (SR)
		烯基, 芳基, 炔基

我们不应该试图将这些数据与一些原子性质，或者更有用的，原子的电负性相匹配，而应该将位移，作为对所涉及的基团吸电子能力的有用量度。NMR 谱图可以为我们提供有关化学性质的信息。您或许看到，一个甲基最大的位移， 3.43 ppm 会在它与硝基相连时出现，这至少是它与羧基相连时位移的两倍。这给了我们关于一些重要化学性质的一个提示：硝基的吸电子能力相当于两个羧基。您已经了解到，吸电子性与酸性有关 (Chapter 8)，在后面几章中，您会了解到，我们还可以将羧基、硝基和硫酰基的阴离子稳定性与质子 NMR 相对应。

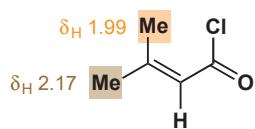
甲基向我们提供有关分子结构的信息

不起眼的甲基能告诉我们很多关于分子结构的重要信息，听起来是不可能的——但请您等一下。我们马上就会着眼于四种简单化合物和它们的 NMR 光谱——仅它们甲基的数据。

第一种化合物，是页边所示的酰氯，它只表现出一种包含九个 Hs 的甲基信号，位于 $\delta_{\text{H}} 1.10$ 。这



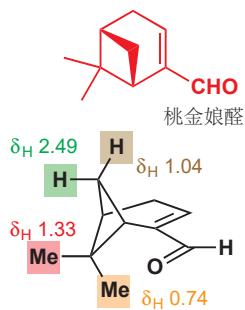
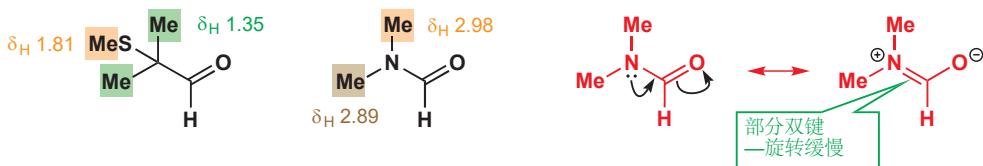
■ 绕单键的旋转普遍是非常快的(您将会看到一个例外); 绕双键的旋转普遍是非常非常慢的(它不会发生)。我们在 Chapter 12 中讨论了旋转速率。



告诉我们两件事。首先，每个甲基上所有的质子都是完全相同的，其次，叔丁基(*t*-butyl, $\text{Me}_3\text{C}-$)中所有的甲基都是完全相同的。这有赖于绕 C-C 单键的旋转是快速的，包括绕 CH_3-C 键的和绕 $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{C}$ 键的旋转。虽然在每一瞬间，甲基上的氢原子，或叔丁基上的甲基可能是不同的，但在平均上说，它们是相同的。时间平均过程(time-averaging process)是绕 σ 键的快速旋转。

第二种化合物表现出两个 3H 甲基信号，一个在 1.99，另一个在 2.17 ppm。与 C-C 键不同的是，C=C 双键根本不会旋转，因此两个甲基会是不同的。其中一个在烯烃与 $-\text{COCl}$ 基相同(或与之“顺式 *cis*”)的一侧，另一个则在与之相反(或与之“反式 *trans*”)的一侧。

下一对化合物包含 CHO 基团。一个是一种简单的醛，另一个是甲酸的一种酰胺：DMF，二甲基甲酰胺(dimethylformamide)。前一个具有两种甲基：一个位于 δ_{H} 1.81 的 3H 信号，属于 SMe 基；一个位于 δ_{H} 1.35 的 6H 信号，属于 CMe_2 基。6H 信号中的两个甲基是相同的，这同样是因为绕 C-C σ 键的自由旋转。第二种化合物同样具有两个甲基信号，位于 2.89 和 2.98 ppm，均为 3H，它们属于氮上的两个甲基。绕 N-CO 键的旋转受限制，这导致了两个 Me 基的不同。您会回想起 Chapter 7 (p. 155)，N-CO 酰胺键，由于共轭——氮上的孤对电子离域到羰基中——而具有相当大的双键成分。

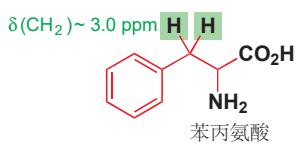
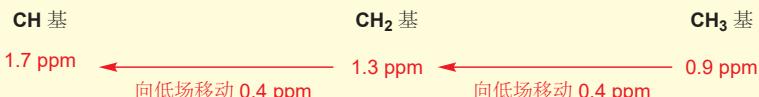


与双键一样，笼式结构也会阻碍键的旋转，并可以使 CH_2 基上的两个质子表现得不一样。很多从草本植物中得到的香味化合物(萜类 terpenoids)都具有像这样的结构。在此处的例子——从桃金娘灌木中得到的桃金娘醛(myrtenal)——中，有一个桥连在六元环上的四元环。另一个桥上的两个甲基是不同的，因为其中一个在烯烃的下面，另一个则在 CH_2 的下面。在这种笼状结构中，旋转是不可行的，因此这两个甲基会在不同频率处共振(0.74 和 1.33 ppm)。对于 CH_2 基上的两个 H 原子也是如此。

CH 和 CH_2 基比 CH_3 基的化学位移高

负电性取代基对于 CH_2 基和 CH 基上质子所发挥的作用是相似地，但复杂的是， CH_2 基具有两个其他取代基， CH 具有三个。简单的 CH_2 (亚甲基)会在 1.3 ppm 处共振，大约比可比较的 CH_3 基进一步低场大约 0.4 ppm (0.9 ppm)，简单的 CH 基则会在 1.7 ppm 处共振，又低场大约 0.4 ppm。将 CH_3 基中的每个氢原子换为碳原子，因为碳比氢的电负性稍大(C 2.5; H 2.2)，因而会导致向低场区的位移，但效果不显著。

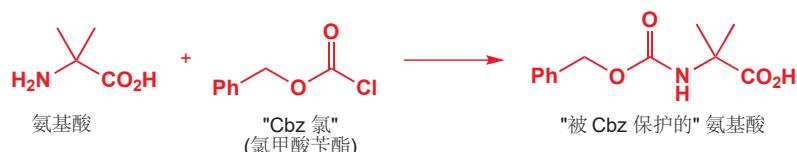
- 没有邻近吸电子基的 CH 、 CH_2 和 CH_3 基中质子的位移。



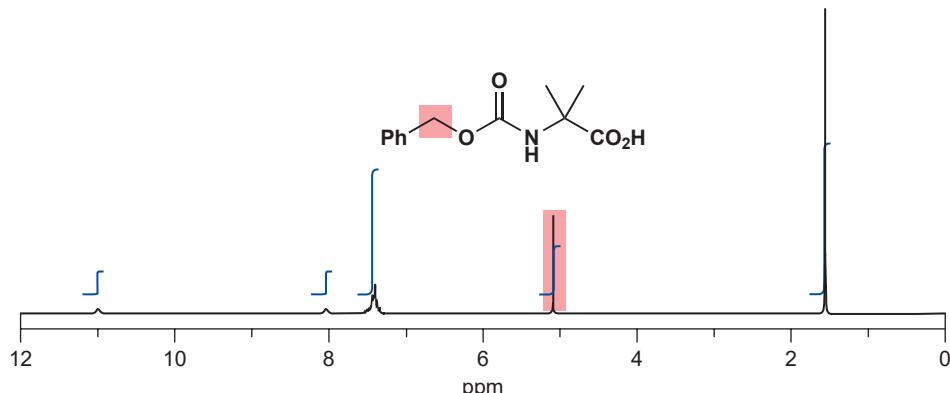
苄基(PhCH_2-)在有机化学中是非常重要的。它天然地出现于氨基酸苯丙氨酸中，您在 Chapter 2 中遇到了它。苯丙氨酸具有位于 3.0 ppm 处的 CH_2 信号，它由 1.3 ppm 向低场移动主要是苯环造成的。

氨基酸常通过与酰氯的反应，被“保护”为 Cbz(苄氧羰基 carboxybenzyl)衍生物(我们会在 Chapter 23 中讨论细节)。产物的 NMR 谱图如下一页所示。现在，由于 CH_2 基同时与苯和氧相连，

它也向低场区移动到了 5.1 ppm 处。

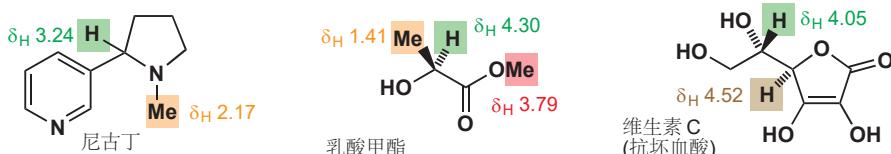


您会在 Chapter 10 中遇到这类酰胺形成反应——这里的酰胺实际上是一种氨基甲酸酯，因为 $\text{C}=\text{O}$ 基同时被 O 和 N 相伴左右。



CH 基的化学位移

在碳骨架中间的 CH 基会在大约 1.7 ppm 处共振——比 CH_2 基再低场 0.4 ppm。它可以具有多达三个取代基，它们会导致进一步向低场的位移，大约与我们之前了解的 CH_3 和 CH_2 数值相同。有三个来自大自然的例子，尼古丁 (nicotine)，乳酸甲酯，和维生素 C。尼古丁是来自烟草的化合物，并会导致成瘾（但不会致死，致死的是一氧化碳和烟中的焦油），具有一个被捕捉在叔胺和芳环间的氢原子，在 3.24 ppm 共振。乳酸酯的 CH 质子在 4.3 ppm。您可以用 pp. 273 和 274 的两张总结表估算到可以接受的精确程度。用 1.7 (CH) 加 1.0 (C=O)，再加 2.0 (OH) = 4.7 ppm——差得不远。维生素 C (抗坏血酸) 有两个 CHs。在 4.05 ppm 的与 OH 基相连（估算 1.7 + OH 的 2.0 = 3.7 ppm），与双键和氧相连的在 4.52 ppm（估算 1.7 + 双键的 1 + OH 的 2 for = 4.7 ppm）。同样，作为粗略的估算还是不错的。



一个有趣的例子来自氨基酸苯丙氨酸，我们不久前考虑过它的 CH₂ 基。它同样具有一个在氨基和羧基之间的 CH 基团。在 D_2O 中记录它的 ^1H NMR 光谱，分别用碱性 (NaOD) 溶液和酸性 (DCl) 溶液，我们发现 CH 基有很大的位移。在碱性溶液中，CH 在 3.60 ppm 共振，在酸性溶液中，它在 4.35 ppm 共振。这里存在着双重效应： CO_2H 和 NH_3^+ 都比 CO_2^- 和 NH_2 更加吸电子，因此它们都会使 CH 基向低场移动。

为避免 H_2O 质子对光谱的干扰，我们不得不用 D_2O 、 NaOD 和 DCl 替代它们的 ^1H 等价物。过程中所有的酸性质子都被氘所取代了——之后还会更多地提及这件事。



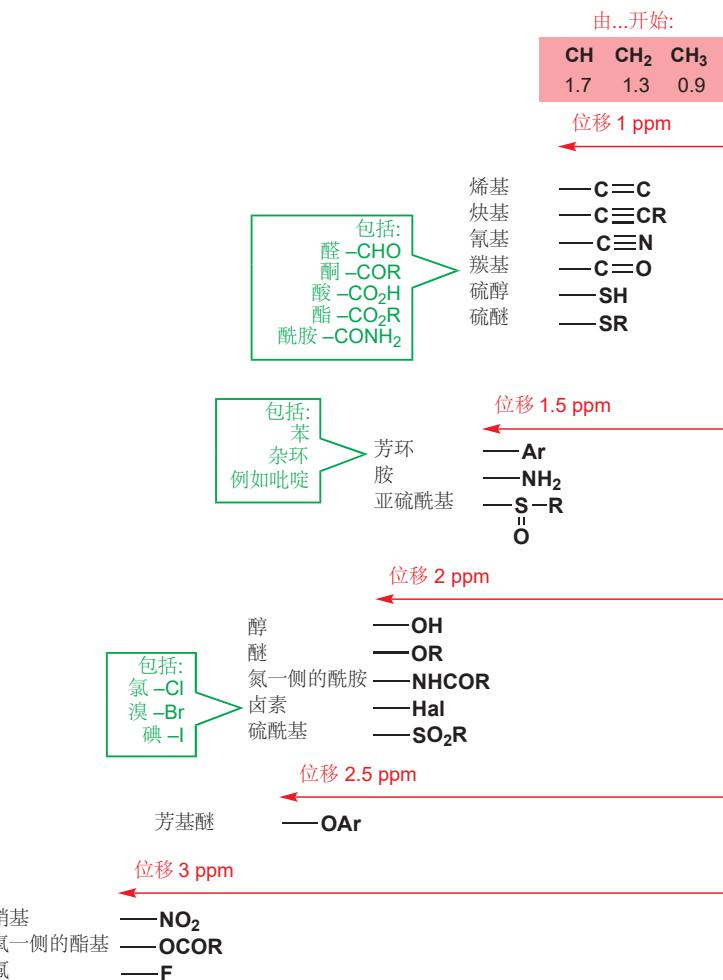
● 估算化学位移的小指南

我们建议您由一副非常简单的(不可避免是过度简化的)图表开始,作为基础再在上面进行进一步的完善。由在 0.9 的甲基, 在 1.3 的亚甲基(CH_2), 在 1.7 ppm 的次甲基(CH)开始。其他官能团都会导致 1 ppm 的低场化, 氧、卤素会导致 2 ppm。下表总结了此方法。

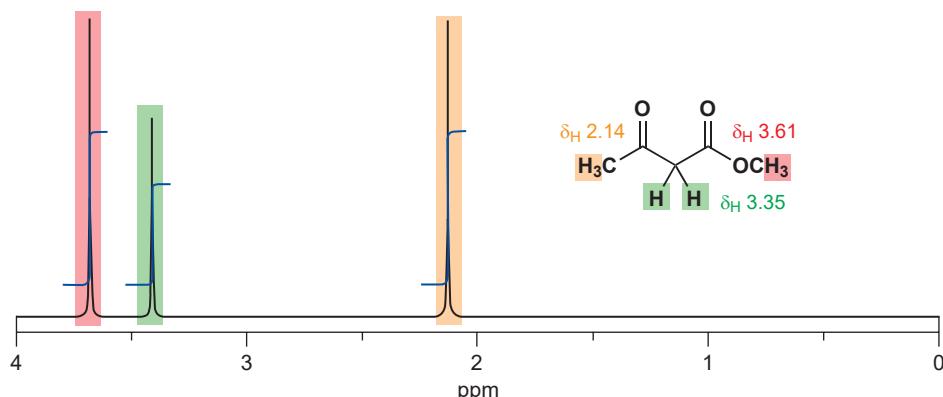
			由...开始:
CH	CH_2	CH_3	
3.7	3.3	2.9	向低场移动 2 ppm
连接: 氧 卤素 硝基 NCOR			
	2.7	2.3	向低场移动 1 ppm
	1.9		
			连接: 烯基, 芳基 羰基, 氨基 硫 氮

上表非常粗略,但却非常容易记住,您应当将它背下来。除此之外,您还可以使之稍稍更精确一些,进一步细分,把会导致 3 ppm 的位移的非常吸电子的基团划分出去(硝基, 氧一侧的酯基 OCOR, 氟)。本页给出了总结,但我们建议您只作为参考。如果您还想要更详细的信息,您可以参考 Chapter 18 中的表格,或从专业文本中获得更复杂的表格(见延伸阅读一节)。

质子 NMR 位移总结

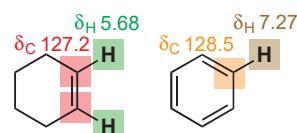


从此表中推断出的结果不会是完美的，但会给出很好的指导。记住——这些位移都是可累加的。拿下面的酮酯做一个例子。共有三个信号，积分可以将两个甲基与 CH_2 基区分开。由甲基的 0.9 ppm 开始，一个甲基位移了大约 1 ppm，另一个则位移了超过 2 ppm。第一个会是与 $\text{C}=\text{O}$ 相连的甲基，另一个则是与氧相连的甲基。更精确地来说，2.14 ppm 与甲基的标准值相比 (0.9 ppm) 位移了 1.24 ppm，与我们期待的酮甲基的位移一致，另一个 3.61 ppm 位移了 2.71 ppm，接近于通过氧连接的酯的 3.0 ppm。 CH_2 基与酯基和酮羰基相连，我们认为它在 $1.3 + 1.0 + 1.0 = 3.3$ ppm 处共振，此估算十分精确。在观察未知化合物的光谱时，我们还会使用这样的估算。



烯烃区域和苯区域

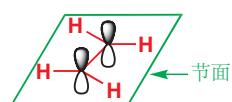
在 ^{13}C NMR 中，烯烃和苯上的碳会进入光谱的相同区域，但在 ^1H NMR 光谱中，连接在芳烃 C 和烯烃 C 原子 H 原子会将它们自己归入两类。为了说明这一点，请着眼于页边所示的，环己烯和苯的 ^{13}C 和 ^1H 化学位移。二者的碳信号几乎是相同的 (1.3 ppm 的区别 < 200 ppm 尺度的 1%)，但质子信号非常不同 (1.6 ppm 的区别 = 10 ppm 尺度的 16%)。必定有一个根本性的原因存在。



苯的环电流导致芳香质子较大的位移

简单烯烃在分子平面上具有一个低电子密度的区域，因为 π 轨道在这里由一个波节，而处在该平面上的碳和氢原子核，不能从 π 电子上获得任何的屏蔽效应。

苯环，第一眼看上去似乎是相似的，对于所有 π 轨道，分子平面确实也是一个波节。然而，如我们在 Chapter 7 中所讨论的，苯是芳香的——由于六个 π 电子都填入到了三个非常稳定的轨道中，并围绕整个环离域，它具有额外的稳定性。外磁场会在这些离域的电子中建立一个环电流，环电流会产生与绕核电子相当像的定域磁场。在苯环内部，这个磁场与外加磁场相反，但在苯环外部，这些磁场加强了外加磁场。碳原子就是环本身，因而没有获得任何效果，但在环外的氢原子则感受到了更强的外加磁场，并表现出较小的屏蔽 (即较大的去屏蔽，较大的化学位移)。

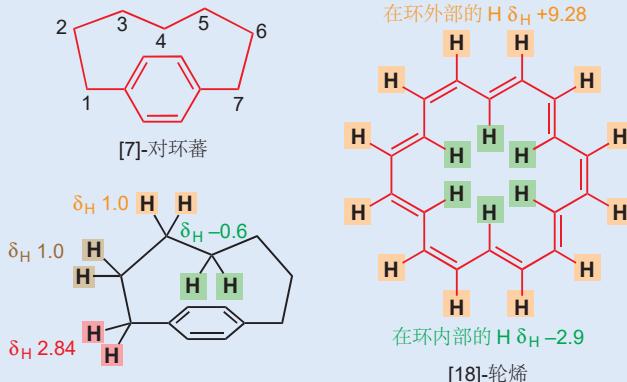


■ 绕环电子产生的磁场就在您身边：电磁铁和螺线管就是这样的。



环蕃和轮烯

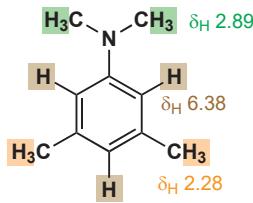
您可能会认为，想象在芳环内部发生的事是没有意义的，因为我们无法将氢原子放在苯环内部。然而，我们可以接近那里。被称为环蕃/环芳烷(cyclophanes)的化合物，具有连接在同一苯环的两端的一圈饱和碳原子。下面的结构是[7]-对环蕃，它具有连接在同一苯环的对位的一条七个 CH_2 基的链。苯环上的四个H原子在7.07 ppm表现出一个峰——典型的被苯环的环电流去屏蔽的数值。连接在苯环上的两个 CH_2 基(C1)同样被环电流去屏蔽，在2.64 ppm处共振。C2和C3上的两组 CH_2 基既不被屏蔽，也不被去屏蔽，在1.0 ppm共振。但在链中间的 CH_2 基(C4)指向了环 π 体系的中间，并被环电流屏蔽到了-0.6 ppm。



Interactive structures of cyclophane and annulene

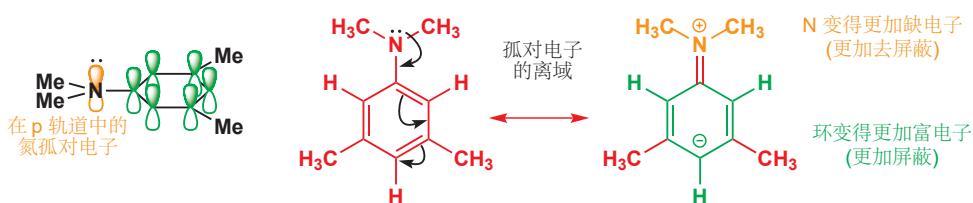
芳环较大时，使氢原子真正处在环的内部是可能的。如果一个化合物在环中有 $4n+2$ 个离域电子，它就是芳香的，上图的环具有九根双键，即18个 π 电子，是芳香的。环外的氢在相当低场的(9.28 ppm)芳烃区域共振，在环内的氢原子在惊人的-2.9 ppm处共振，这显示了环电流强的屏蔽作用。这样扩展的芳环被称为轮烯(annulenes)：您已经在Chapter 7见过它们。

芳环中不规律的电子分布



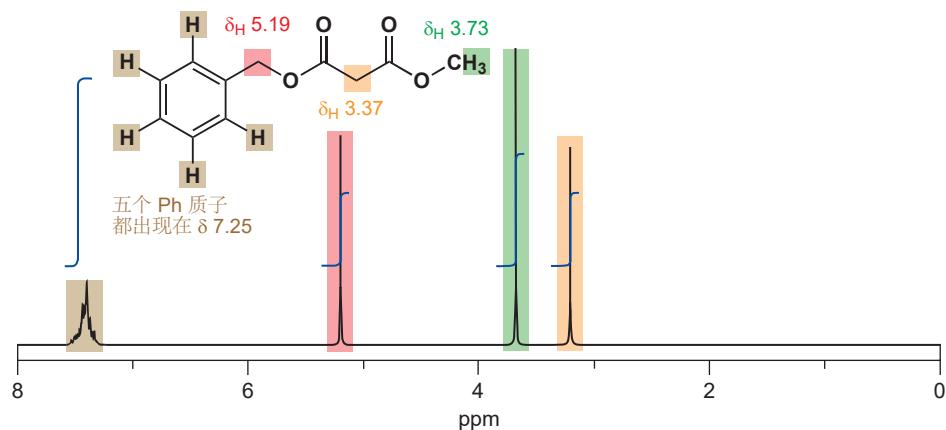
■ 环上更大的电子密度可以弥补环电流带来的任何改变。

这种简单的芳香胺的 ^1H NMR光谱具有比例为1:2:2的三个峰，它们对应于3H:6H:6H。6.38 ppm信号很明显属于苯环上的质子，但为什么它们在6.38而不是7.2 ppm左右呢？我们同样需要区分2.28 ppm和2.89 ppm处的两种甲基。根据p. 276的图表，它们都应该在大约2.4 ppm，这足够接近2.28 ppm但并不接近2.89 ppm。这些困扰的答案是芳环中的电子分布。氮将电子填入 π 体系中，使之更加富电子：环上质子更加被屏蔽，氮原子变得正电性因而使其甲基更被去屏蔽。在2.89 ppm处的峰必然属于 NMe_2 基。



■ 为什么您通常应该期待单取代苯环应有三种类型的质子？

其他基团，例如烷基，对芳香体系的影响较小，常见情况是，烷基苯上的五个质子表现出同一种信号，而非我们可能期待的三种信号。下面是也包含一些非芳香质子的例子：p. 275还有另一个例子——被Cbz保护的氨基酸。



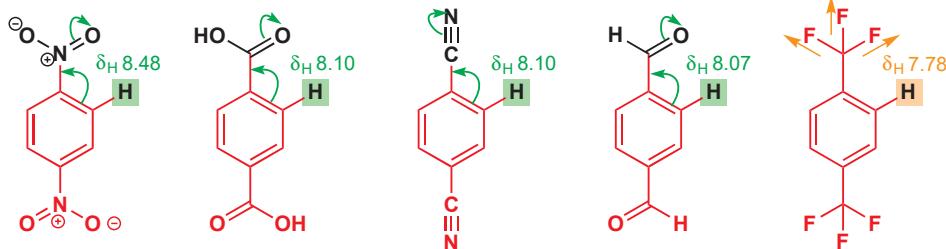
芳环上的五个质子都具有相同的化学位移。请检查您是否可以分配其余的位移。 OCH_3 基 (绿色) 是典型的酯甲基位移 (p. 276 表格估算为 3.9 ppm)。在两个羰基间有一个 CH_2 基 (黄色, 将其与 p. 277 相似的 CH_2 基的 3.35 ppm 对比)。剩下的亚甲基 (红色) 与一个酯和一个苯环相连: 计算结果为 $1.3 + 1.5 + 3.0 = 5.8$ ppm——和所观察到的 5.19 ppm 很接近。注意观察, Ph 和 O 一同作用, 使连接在这个 sp^3 C 上的 Hs 向低场位移到了我们通常期待是烯烃区域的位置。不要对 p. 272 的区域划分太较真!

给电子和吸电子如何改变化学位移

我们可以通过观察在 1 和 4 位具有相同取代基的苯环, 考察电子分布对化学位移的影响。此取代模式使环上的四个氢完全相同。下面是按化学位移列出的几个化合物: 最大的位移 (最低的场; 最大的去屏蔽) 在最前面。用常规的弯曲箭头表示共轭, 用在基团边上的直箭头表示诱导效应。只示出一个氢原子和一组箭头。

→ 在 Chapter 7 中讨论了共轭, 它是沿着 π 键传递的, 而诱导的吸电子和给电子效应只是通过分子中 σ 键的极化传递的。见 p. 135。

吸电子基团的影响
通过共轭

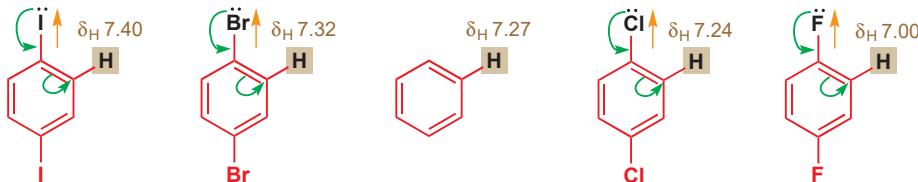


最大的位移来自通过共轭吸电子的基团。硝基是最强的——这不会令您惊讶, 因为非芳香化合物在 ^{13}C 和 ^1H NMR 光谱中都有同样的现象; 然后是羧基和氨基; 最后跟着仅仅通过诱导吸电子的基团, CF_3 是这类基团最重要的例子——三个氟原子的结合可以发挥强大的效应。

这对于不同取代的苯环的反应性是非常重要的结果: Chapter 21 中会讨论它们的反应。

在序列的中部, 苯本身的 7.27 ppm 位移周围, 是卤素, 它们的诱导吸电子和孤对电子的给电子几乎平衡。

诱导吸电子与孤对电子的共轭给电子之间存在平衡

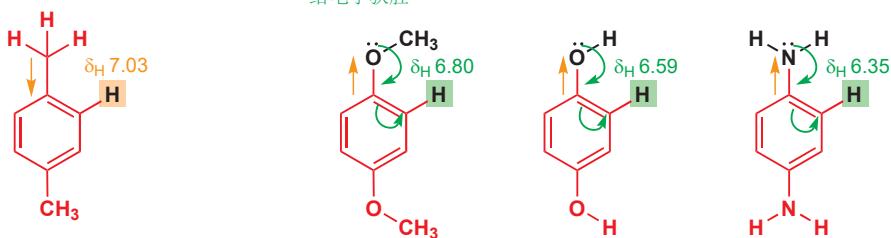


烷基是弱的诱导给体; 而给出最多屏蔽的——也许令人惊讶的——是负电子原子 O 和 N 的基团。尽管它们是诱导吸电子的 ($\text{C}-\text{O}$ 和 $\text{C}-\text{N}$ σ 键极化, C 带 $\delta +$), 但这与它们孤对电子对环的共轭给电子相平衡 (如您在 p. 278 所见), 净效果为给电子。它们会增加环上氢的屏蔽效应。氨基是最好的。注意, 氨基官能团包含最好的吸电子体 (NO_2), 也包含最好的给电子体 (NH_2)。

给电子基团的影响

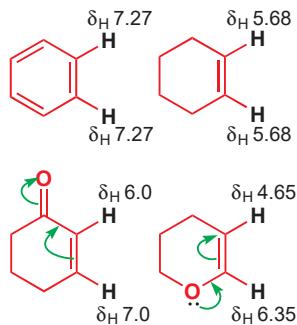
通过诱导效应

诱导吸电子与孤对电子的共轭给电子之间存在平衡
—给电子获胜



对于具有孤对电子的给体 (卤素加 O 和 N), 有两点因素是重要的——孤对电子的大小和元素的电负性。如果我们观察本页上方的四种卤素, 它们的孤对电子分别在 2p (F)、 3p (Cl)、 4p (Br) 和 5p (I) 轨道。所有情形中, 苯环的轨道均为 2p , 因此氟的轨道在合适的大小, 而其他的轨道则太大了。即使氟是电负性最大的, 它仍是最好的给电子体。其他卤素不会将电子密度推出去太多, 但它们同时也拿不回来多少。

如果我们横向对比第二周期的 p 区元素——F、OH, 和 NH_2 ——它们都具有在 2p 轨道上的孤对电子, 因而电负性会是唯一的变量。如您所料, 电负性最大的元素, F, 是其中最弱的给体。

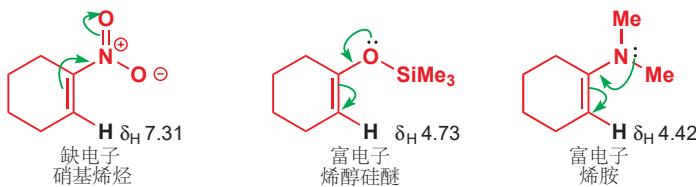


富电子和缺电子的烯烃

这样的事也发生在烯烃上。我们会聚焦于环己烯, 以与苯环做出很好的对比。苯上六个完全相同的质子在 7.27 ppm 处共振, 环己烯上的两个完全相同的烯烃质子则在 5.68 ppm 处共振。酮等共轭和吸电子基团会如您所料地——对两侧不同等地——从双键上移去电子。与 $\text{C}=\text{O}$ 基邻近的质子只由环己烯稍稍向低场一点, 但较远的质子则向低场移动了超过 1 ppm。弯曲箭头可以显示的电子分布同时也可从 NMR 光谱中推断出。

氧作为共轭给电子体是十分戏剧性的。将它连接在双键上, 它会通过诱导效应, 将与之相连的质子向低场移动, 但同时也会通过共轭给电子, 将较远的质子向高场移动整整 1 ppm。这两个质子间分隔了将近 2 ppm。

这两类取代基的效应, 都在较远的 (β) 质子上最为显著。如果这些位移反映真正的电子分布, 我们应当能推断出下面三种化合物的一些化学性质。您可能料到, 亲核试剂会进攻硝基烷烃的缺电子位点, 而亲电试剂会进攻烯醇硅醚或烯胺的给电子位点。它们都是重要的试剂, 也确实如我们所预测地反映, 您会在后面的章节中遇到。请观察区别——硝基烯烃和烯胺上相同位置质子的位移差了将近 3 ppm!



从烯烃区域得到结构信息

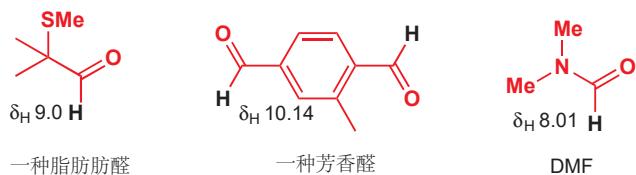
如果烯烃两端的碳原子不同, 它们上的质子也会很明显地不同, 我们已经见到了这样的例子。如果质子连在烯烃的同一个碳原子上, 它们也可以是不同的。所需的只是双键另一端的取代基不同。下面的烯醇硅醚和不饱和酯就属于这一类。双键上的质子, 与不同的基团顺式, 因而必然是不同的。我们也许不能分配哪个是哪个, 但仅仅是差异就能告诉我们一些事。第三种化合物是一个有趣的情形: 环上两个质子具有不同的位移, 这证实了 N–Cl 键处在 C=N 键的键角。如果它们呈直线, 那么这两个氢就应当是相同的。C=N 键的外侧被孤对电子占据, 氮原子是三角型的 (sp^2 杂化)。



醛区域: 与氧相连的不饱和碳

醛质子是独特的。它直接连接在羰基——存在的最吸电子的基团——上, 并且被非常地去屏蔽, 在任何 CH 质子中最大的位移处, 9–10 ppm 区域共振。下面的例子都是我们之前遇到过的化合物。其中两个是简单的醛类——芳香醛与脂肪醛。第三个是溶剂 DMF。它的 CHO 质子比大多数醛去屏蔽得少——酰胺的离域将电子填入羰基, 并提供了额外的屏蔽。

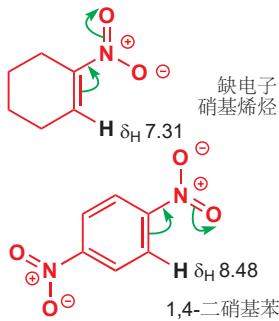
■ 脂肪(族) (Aliphatic) 是对所有非芳香化合物的统称。



与氧孤对电子的共轭有相同的效果——甲酸酯在大约 8 ppm 共振——但与 π 键的共轭并非如此。上方的芳香醛，和下方仅有共轭的醛，以及桃金娘醛都具有在一半区域共振的 CHO 质子 (9–10 ppm)。



处在醛区域的非醛基氢：吡啶



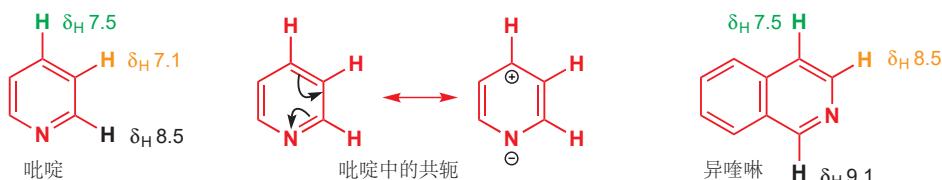
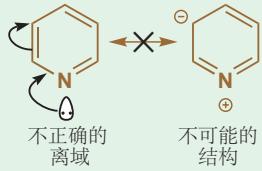
► P. 176 还有关于硝基吸电子性质的其他内容。

还有两类其他的质子也在 9–10 ppm 左右的区域共振：一些芳香质子，和连接在某些杂原子，像 OH 和 NH 上的质子。我们会在下一节处理 NH 和 OH 质子，但首先，我们必须着眼于一些具有特殊的大位移的缺电子芳环。

在双键上的质子，即使在硝基烯烃上非常吸电子的双键上，也很难到达醛基区域。然而，有些具有非常吸电子的基团的苯环却可以达到，因为它还有环电流造成的额外的低场位移，留心，硝基苯可能具有在 8–9 ppm 区域内的信号。

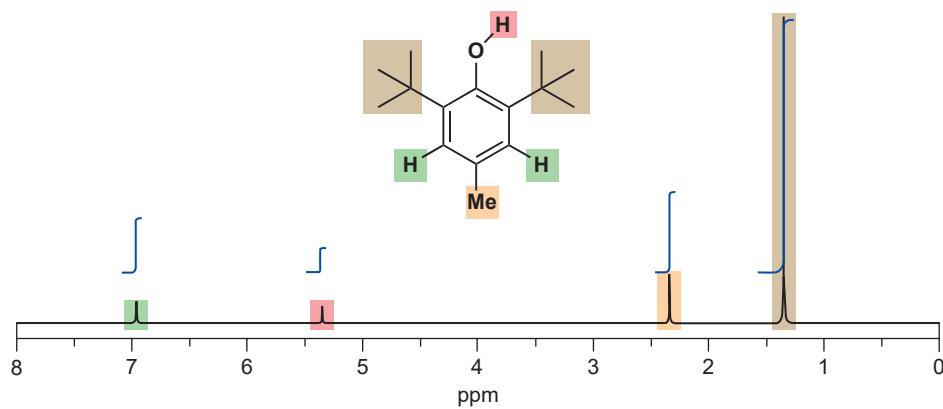
具有在此区域的信号的更重要的分子是吡啶等芳杂环，您在 Chapters 8 和 10 曾见过它们做碱。NMR 位移很明显地显示出，吡啶是芳香的：有一个质子位于 7.1 ppm，基本上与苯的相同，其他质子还要更低场，C2 处的一个在醛区域中。这并不是因为吡啶比苯“更芳香”，而是因为氮比碳的电负性更大。C2 位和醛是很像的——质子连在与杂原子相连的 sp^2 C 上。而 C4 则因为共轭(负电性氮是吸电子的)而缺电子。异喹啉 (isoquinoline) 是吡啶与苯的稠合环，它具有一个在更低场的 9.1 ppm 共振的质子——这是一个感受到了苯环的环电流的亚胺质子。

■ 注意，下面所示的“另一种”共轭方式是错误的。让两根相邻的双键存在于六元环中是不可行的，并且如您在 Chapter 8 中所了解，氮的孤对电子处在与环的 p 轨道正交的 sp^2 轨道中。正交的轨道间没有相互作用。

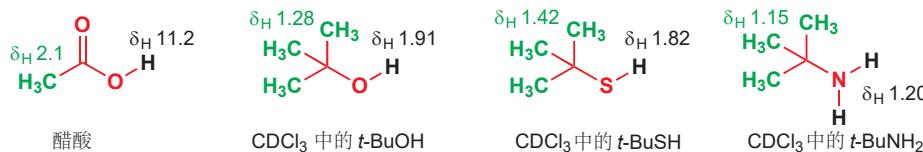


杂原子上质子的位移比碳上的多样

直接连接在 O、N 或 S (其他杂原子也行，但这些最为重要) 上的氢在 NMR 光谱法中同样具有信号。我们之前避开了它们，是因为这些信号的共振位置，受交换所影响，因而可靠性较小。



在 Chapter 2 中，您了解了抗氧化剂 BHT。它的质子 NMR 非常简单，仅由四条线组成，积分为 2、1、3 和 18。叔丁基 (棕色)，苯环上的甲基 (橙色)，以及两个等价的芳香质子 (绿色) 的化学位移应当不会让您感到惊讶。所剩下的是在 5.0 ppm (粉色) 处的 1 H 信号，这必然是 OH。在本章的早期，我们见到了醋酸的谱图， $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ ，它表现出在 11.2 ppm 共振的 OH；简单醇，如叔丁醇在 CDCl_3 (常用 NMR 溶剂) 中的 OH 信号位于 2 ppm 左右。为什么差距这么大呢？



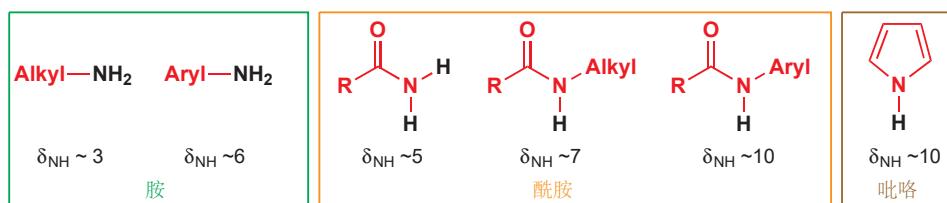
这是酸性的问题。质子的酸性越强——它就越容易以 H^+ 逃离 (这是 Chapter 8 中酸性的定义) ——OH 键也就越向氧极化。 $\text{RO}-\text{H}$ 键越极化，我们也越接近游离的 H^+ ，后者根本不具有屏蔽电子，因而会越向低场移动。OH 化学位移和 OH 基的酸性——至少在粗略程度上——是相关的。

硫醇 (RSH) 与醇的行为相似，但如您对电负性较小的硫所期待的，它们比醇去屏蔽得少 (苯酚都在大约 5.0 ppm， PhSH 在 3.41 ppm)。烷基硫醇出现在大约 2 ppm，芳基硫醇在大约 4 ppm。胺和酰胺，如根据所涉及的官能团的多样性预料的一样，它们也表现出巨大的多样性/变化性，如下所总结。您在 Chapter 8 中了解到，酰胺稍具酸性，而酰胺的质子也在很低场共振。吡咯是特殊的——环的芳香性使 NH 质子不寻常的具有酸性——它们在大约 10 ppm 处出现。

	ROH^{a}	ArOH^{b}	$\text{RCO}_2\text{H}^{\text{c}}$
pK_a	16	10	5
$\delta_{\text{H}}(\text{OH})$, ppm	2.0	5.0	>10

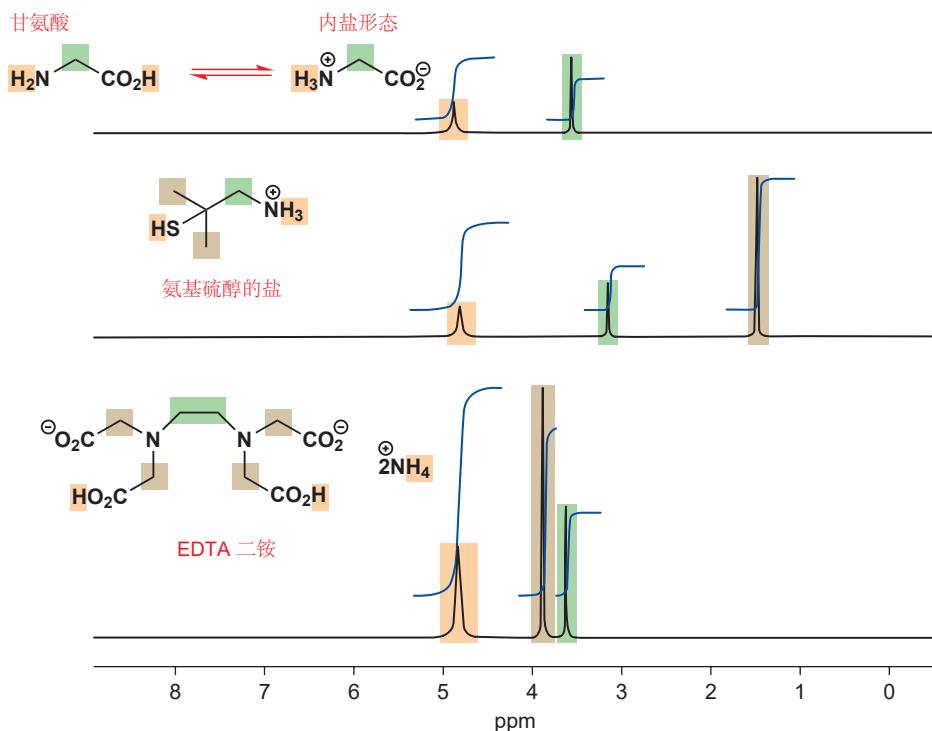
^a醇 ^b酚 ^c羧酸

NH 质子的化学位移



酸性质子的交换会被质子 NMR 谱图所揭示

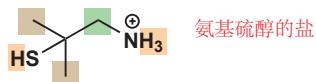
具有极性非常强的基团的化合物，在水中通常会极好地解离。NMR 通常是在 CDCl_3 中运行的，不过重水， D_2O 同样是极好的 NMR 溶剂。这种介质会导致一些结果的产生。



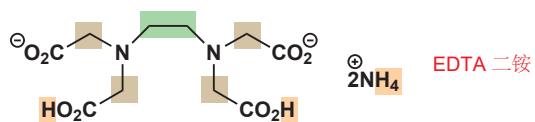
甘氨酸被认为以内盐形式存在 (Chapter 8, p. 167)。它，在两种形态下，两个官能团间的 CH_2 都具有一个 2H 信号 (绿色)，但在 4.90 ppm 的 3H 信号 (橙色) 可能告诉我们 NH_3^+ 基团的存在。在您这样决定之前，再思考片刻。



氨基硫醇盐具有 CMe_2 和 CH_2 基，它们处在我们预期的位置上 (棕色和绿色)，但 SH 和 NH_3^+ 质子是以一个 4H 信号出现的。

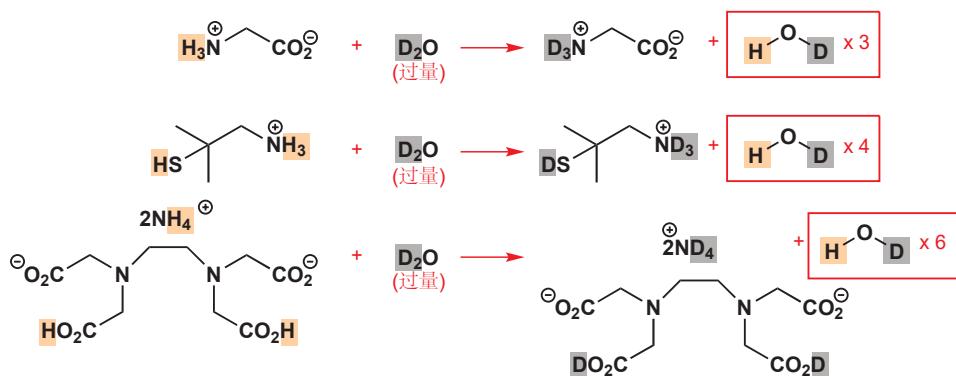


EDTA 的二盐具有不少有趣的特征。中间两个 (绿色的) CH_2 基是很好的，但剩下的四个 CH_2 (棕色) 基则都完全相同地出现， CO_2H 和 NH_3^+ 基中的氢也是如此。



■ EDTA 是乙二胺四乙酸 (ethylenediamine tetraacetic acid)，一种常用的金属络合剂。此处用的是它与两当量氨所成的盐。

对其原因最佳的证据，来源于这些分子中 OH 、 NH 、 SH 质子奇怪的巧合。在实验误差内，它们都是相同的：甘氨酸中为 4.90 ppm ，氨基硫醇中为 4.80 ppm ，EDTA 中为 4.84 ppm 。事实上它们都对应于相同的物种： HOD ，半重水 (单氘代水, monodeuterated water)。 XH (其中 $\text{X}=\text{O}, \text{N}$, 或 S) 质子的交换是及其快的，溶剂 D_2O 会提供大大过量的可交换氘。D 会立即取代分子中所有的 OH 、 NH 和 SH 质子，并在过程中形成 HOD 。请回想，我们不会看到氘原子的信号 (这也是为什么使用氘代溶剂)。它们在其他频率具有它们自己的光谱。



与之同种的，在 OH 或 NH 质子之间的交换，或与样品中痕量的水间的交换，都意味着在 CDCl_3 中测得的大多数谱图中，OH 和 NH 峰都比 CH 质子的峰宽。

还剩下两个问题。首先，我们如何分辨甘氨酸在水中是否是一种内盐？不见得：谱图对二者都符合，对它们之间的平衡也符合——其他证据会让我们认为水中存在内盐。其次，为什么 EDTA 中全部的四个 CH_2CO 基是相同的呢？我可以给出答案。和 CO_2H 与溶剂间的质子交换平衡一样，在 CO_2D 和 CO_2^- 之间的质子交换平衡也是同样快速的。这使得 EDTA 全部的四只“胳膊”是相同的。

在离开本节前，请在脑海中牢牢记住这样一条重要的化学原理。

● 杂原子间的质子交换是快速的

杂原子，尤其是 O、N 和 S 之间的质子交换，与其他化学反应相比，是非常快速的过程，通常导致 ^1H NMR 光谱中平均化的峰。

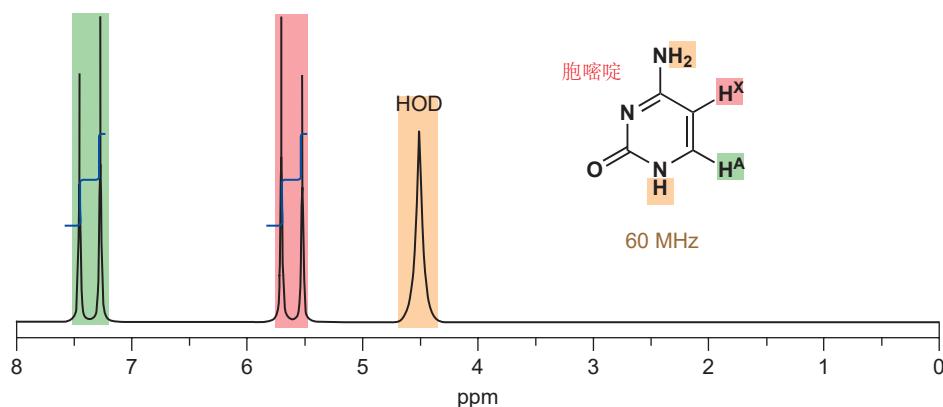
我们在对 $\text{C}=\text{O}$ 基的加成反应的机理的文段中 (p. 136) 提及过这一事实，在整本书中，我们还会继续探索它从机理意义上的结果。

质子 NMR 光谱中的偶合

邻近的氢原子核会相互作用并给出多重峰

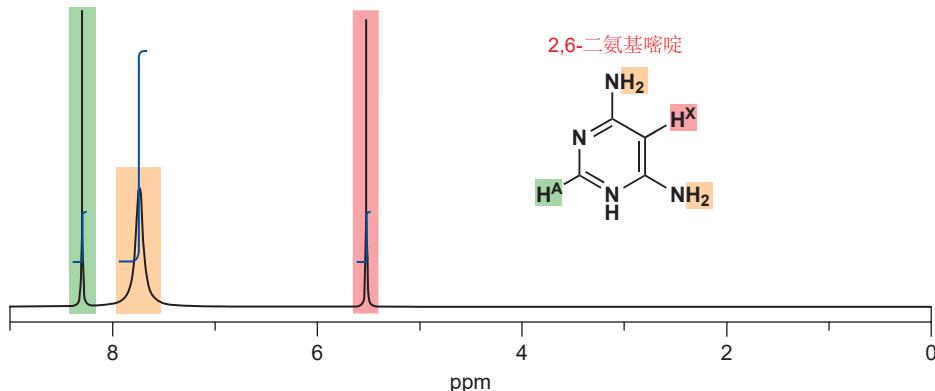
目前为止，质子 NMR 除了尺度较小以外，与碳 NMR 似乎没什么不同。然而，我们事实上还没有讨论到质子 NMR 真正的实力所在，它比化学位移更重要的，并且让我们不仅看到单个原子，而且还能看到 C–H 骨架连接的方式。这是邻近质子之间相互作用，即偶合/耦合 (coupling) 的结果。

核酸的组成部分胞嘧啶 (cytosine) 是我们可以在上一节选做例子的化合物，它具有交换中的 NH₂ 和 NH 质子，并会在 4.5 ppm 给出 HOD 的峰。我们没有将它选做例子，是因为另两个峰可能会让您困扰，每个质子并非只给出一条线，它们都给出了两条线——您会学着称之为双重峰 (doublet) ——是时候讨论此“偶合”的来源了。



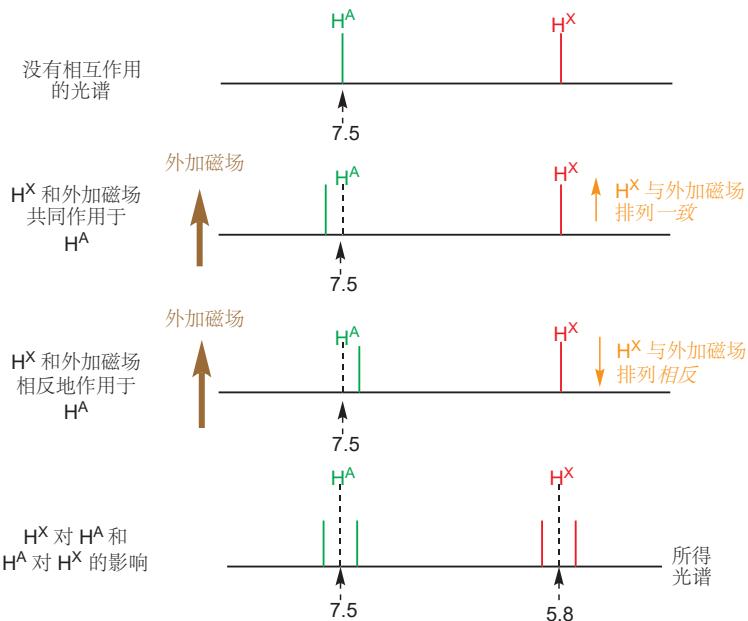
■ 胞嘧啶是与脱氧核糖 (deoxyribose)、磷酸酯基 (phosphate) 一同组成 DNA 的四种碱基 (bases) 之一。它是被称为嘧啶的一类杂环的成员。我们将在本书的末尾，Chapter 42 中研究 DNA 的化学。

您可能会认为，下面的杂环，和胞嘧啶一样也是嘧啶， NH_2 质子与杂环上的质子也同样处于交换中，因而也会给出像胞嘧啶的谱图。但环上的两个质子，没有给出胞嘧啶谱图中那样的四条线，而是给出了预期的两条线。分配此谱图很容易：标记 H^A 的绿色质子连接在类醛基的 $\text{C}=\text{N}$ 上，因此在最低场；标记 H^X 的红色质子与两个给电子的 NH_2 基邻位，因此在芳香质子中处于高场（p. 272）。这些质子彼此间不发生偶合，因为它们离得太远。它们被五根键所分割，而胞嘧啶上的环质子仅相隔三根键。



理解此现象是很重要的，我们将会以三种不同的方式阐释——请您选取最吸引您的一种方式。每种方式都提供了不同的视角。

您方才看到的二氨基嘧啶的光谱具有两条单线（之后我们会称之为单重峰 *singlets*），这是因为， H^A 或 H^X ，每个质子都可以与外加磁场排列一致或排列相反。胞嘧啶的光谱与之不同，这是因为每个质子——比如说 H^A ——都与另一质子 H^X 离得足够近，因而它不但能感受到外加磁场，还能感受到 H^X 产生的小磁场。下图显示了结果。



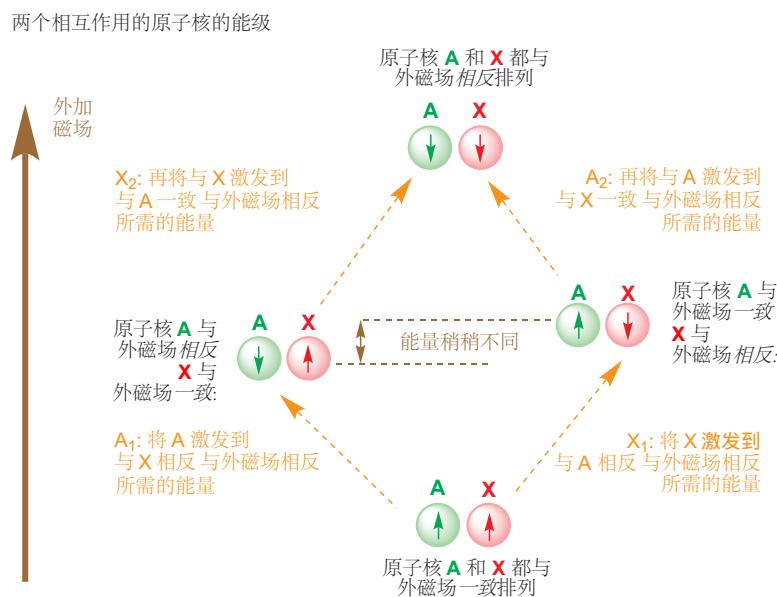
如果每个质子都只与外加磁场相互作用，那么我们会得到两个信号。但是 H^A 质子事实上感受

到的是两个稍有不同的磁场：外加磁场加 H^X 的磁场，和外加磁场减 H^X 的磁场。 H^X 既会加强，也会减弱 H^A 所感受到的磁场。共振的位置取决于质子感受到的磁场，因此两种情况会产生两个稍有不同的峰——得到我们称为双重峰的谱图。 H^A 所经历的事， H^X 也会经历，因而谱图会具有两个双重峰，每个质子各一个，都与彼此偶合。质子产生的磁场相比于磁铁产生的磁场确凿非常小，因而双重峰两条线间分离得也非常小。后文我们会讨论偶合的大小 (pp. 294–300)。

第二种阐释考虑到了原子核的能级。当我们在 Chapter 4 中讨论化学键时，我们想象了相邻原子彼此发生相互作用，裂分 (split)，产生新的分子轨道——有些在能量上下降，有些在能量上上升——的过程中涉及的电子能级。当一个分子中的氢原子核彼此接近时，核的能级也会相互作用，裂分，产生新的能级。如果单个氢核与磁场相互作用，我们就会得到本章 p. 270 的图片：产生两个能级，原子核可以与磁场方向一致，也可以相反，于是有一种可能的能量跳跃，因而存在在某一个频率下的共振。这样的论述您已经见过多次，可以总结为下图。



P. 286 中二氨基嘧啶的谱图就显示了这种情况：两个质子在分子中分隔得很开，它们都独立地表现它们的行为。每个质子都具有两个能级，也都给出单重峰，谱图中便出现了两条线。但在谱图示出于 p. 285 的胞嘧啶中，情况就不同了：每个氢原子都具有另一个邻近的氢原子核，并且有四个能级。 H^A 和 H^X ，每个原子核都可以与外加磁场一致或相反地排列。当它们都与磁场一致地排列时，存在一种(较低的)能级；当它们都相反地排列时，存在一种(较高的)能级；在它们中间，还有一个原子核一致，一个原子核相反的两种不同能级。有两条稍稍不同的路径，都可完成将 H^A 从与外加磁场相反的排列方式中激发的过程，分别在下图中显示为 A_1 和 A_2 。结果便是谱图中非常靠近的两种共振。

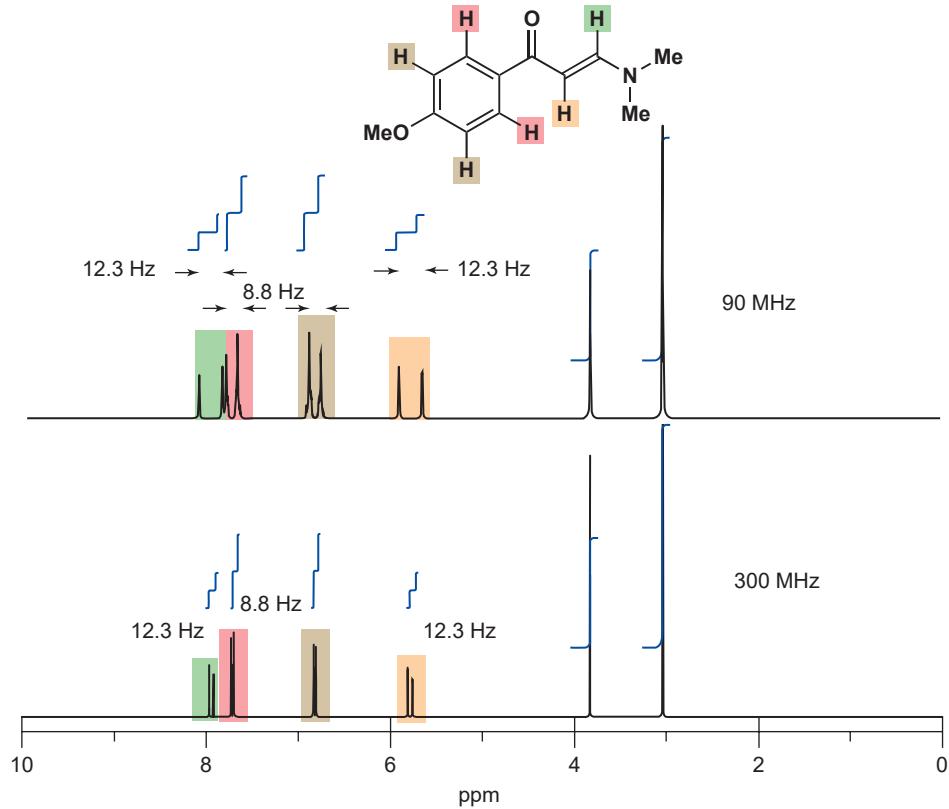


请注意，我们对 H^{A} 的讨论，离不开对 H^{X} 以相同方式的讨论。如果有两种稍稍不同的，激发 H^{A} 的能级跳跃，那么也必然有两种稍稍不同的，激发 H^{X} 的能级跳跃。 A_1 、 A_2 、 X_1 和 X_2 都是不同的，但 A_1 和 A_2 的差距与 X_1 和 X_2 的差距是相同的。现在，每个质子都在 NMR 谱图中给出两条线（一个双重峰），而它们的间隔应该是相同的。我们称这种情况为偶合。我们会说“ A 和 X 偶合”或“ X 被 A 所偶合”（当然反过来也一样）。自此之后，我们会使用这一语言，您也需要如此。

现在请回顾本节开始的胞嘧啶的谱图。您可以看出两个双重峰，属于芳环上的两个质子。它们都分隔开相同的数值（用尺子很容易检查），这被称为偶合常数（coupling constant）即 J 。在此情况下， $J = 4 \text{ Hz}$ 。为什么我们不用 ppm 而要用赫兹衡量 J 呢？在 p. 55 (Chapter 3)，我们指出，用 ppm 衡量化学位移，是因为在 NMR 机器的 MHz 数量级下，我们会得到相同的数值。而我们用 Hz 衡量 J 则是为了在不同的机器下得到相同的数值。

光谱仪通常使用 200–500 MHz 强度的磁场。

下面展示了同种化合物在两台不同的 NMR 机器上运行得到的两幅 ^1H NMR 谱图——其中是 90 MHz 光谱仪，另一个是 300 MHz 光谱仪（这是通常使用的磁场强度范围的上限与下限）。注意，在化学位移尺度（ppm）上，峰都处在相同的位置上，但偶合的大小看上去发生了改变，因为 1 ppm 在上面的谱图中值 90 Hz，而在下面的谱图中值 300 Hz。



以赫兹测量偶合常数

若要测量偶合常数，最基本的是了解 NMR 机器的 MHz (兆赫兹) 数量级。这就是为什么我们在说明一副谱图时，会告诉您它是“400 MHz ^1H NMR 谱图”。电子设备可能会直接将偶合标注在谱图上，如果没有，则需要用尺子和水平刻线以 ppm 量出间隔。将百万分之一兆赫兹转换为赫兹是很容易的，您只需要将百万忽略掉就可以了！因此 300 MHz 机器上的 1 ppm 是 300 Hz；500 MHz 机器上的 10 Hz 偶合会呈现出 0.02 ppm 的分割。

● 不同机器所得的光谱

当您改变机器，比如从 200 MHz 换用 500 MHz NMR 机器时，化学位移 (δ) 会在 ppm 上保持相同，偶合常数 (J) 则会在 Hz 上保持相同。

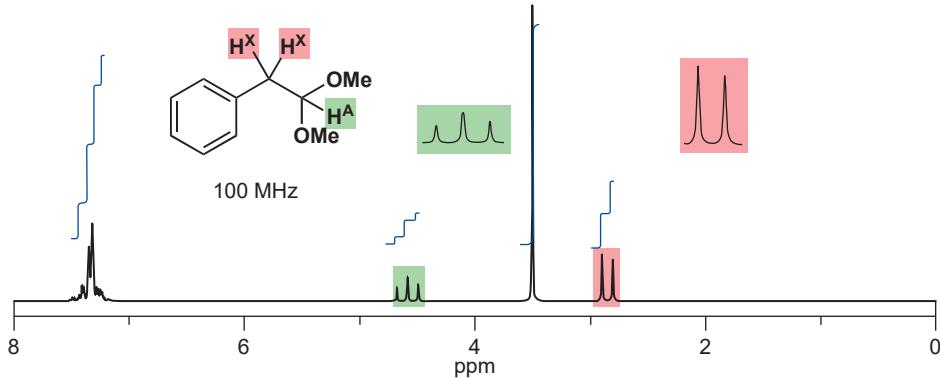
现在，到了描述偶合的第三种方式。如果您再次观察 H^A 和 H^X 间没有偶合的光谱，您会发现如右侧所示的模式，每个质子的化学位移都清晰明了。

但您并没有看到它，因为每个质子都与另一质子偶合，并将其信号从真正的化学位移处向两侧分隔开相等的数值。真正的谱图具有两对双重峰，都分隔开完全相同的数值。注意观察，在真正的化学位移处没有出现线，但通过取双重峰的中点，很容易测得化学位移。

因此这一谱图应该描述为 $\delta_H 7.5$ (1H, d, J 4 Hz, H^A) 和 5.8 (1H, d, J 4 Hz, H^X)。主数是以 ppm 为单位的化学位移，在括号中，是以 Hs 的数量计算的积分数值，信号的形状（“d”代表双重峰），以 Hz 为单位的偶合常数，以及通常与一个图表关联的分配方式。积分是双重峰两条峰下面积的加合，如果双重峰完全对称，那么每个峰的积分都为半个质子。无论有多么复杂，组合后信号的积分对应正确的质子数目。

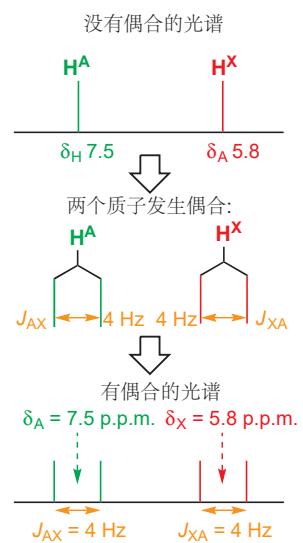
我们把这些质子描述为 A 和 X 是有目的的。有两个等同双重峰 (equal doublet, 指间隔等同) 的光谱被称为 AX 光谱。A 总是指您正在讨论的质子，X 则是有不同化学位移的另一个质子。然后用其他字母作为标尺：近处（在化学位移尺度上——而不是在结构上相近！）的质子被称为 B、C 等，远处的被称为 X、Y 等。您马上就会了解原因。

如果涉及更多的质子，裂分过程则还会继续。下面是一种著名的，具有“绿叶丁香”气味的香水化合物的 NMR 光谱。该化合物是一种缩醛，在正常的苯位置具有五个邻近的完全相同的质子 (7.2–7.3 ppm) 和在两个完全相同的 OMe 基上的六个质子。

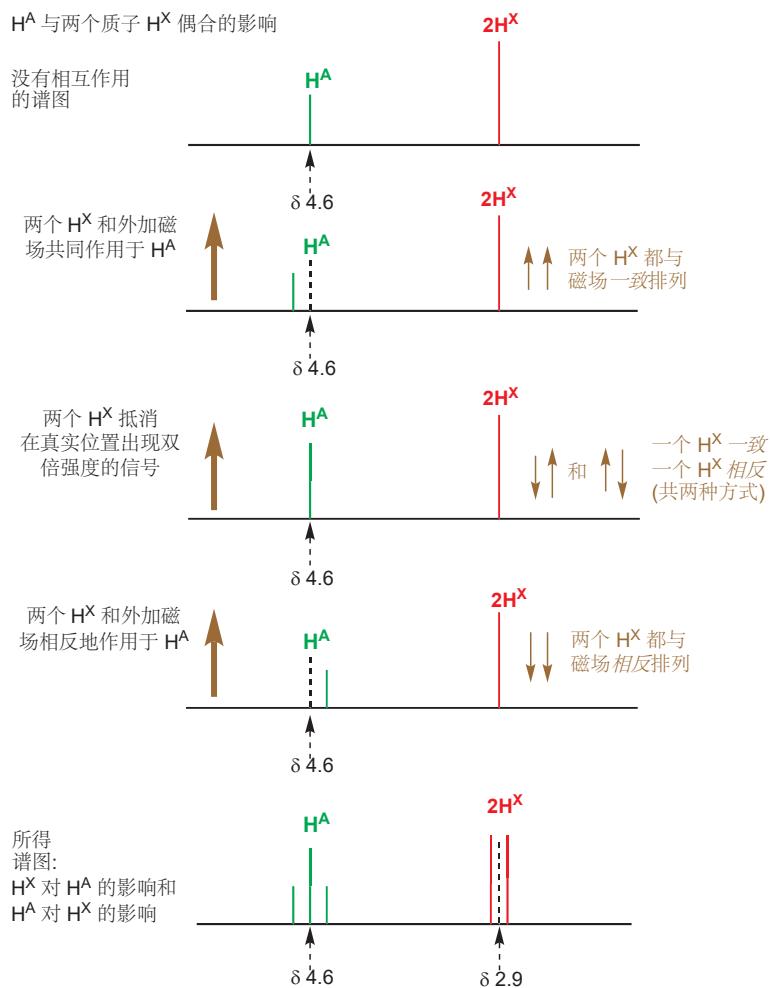


所剩的三个质子吸引了我们。它们表现为在 2.9 ppm 的一个 2H 双重峰，和在 4.6 ppm 的一个 1H 三重峰 (triplet)。在 NMR 讨论中，三重峰的意思是三个以等同距离分割的线，积分比例为 1:2:1。三重峰产生于 CH_2 基上两个完全相同质子的三种可能状态。

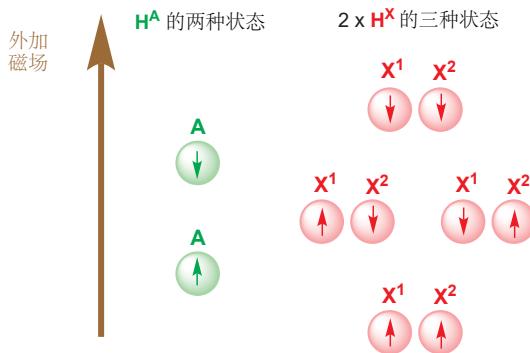
如果质子 H^A 与两个 H^X 质子相互作用，它就可以感受到三种不同的可能状态的 H^X : 都一致，都相反，或一一致一相反。两个 H^X 都与磁场一致，或都与磁场相反的这两种状态，都会增强或减弱原有的外磁场。但如果一个质子 H^X 一致排列，另一个质子相反排列，那么 H^A 就没有感受到外磁场的净变化。这样的排列方式有两种（见下一页的图），因而我们会看到 H^A 在正确的化学位移处表现出了双倍强度的信号，在更低场和更高场各有另两个信号，也就是一个 1:2:1 三重峰。



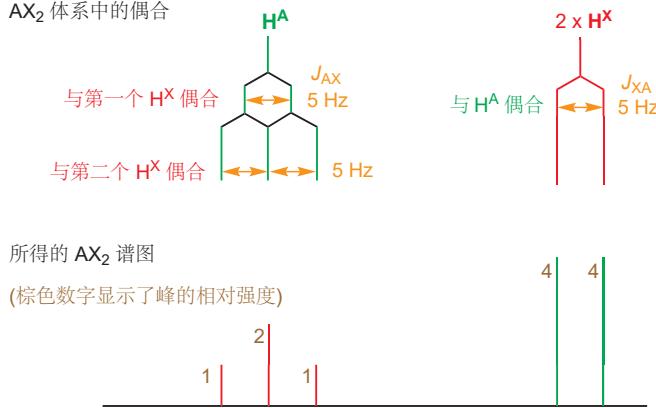
→ 我在 p. 270 介绍了 ${}^1\text{H}$ NMR 谱图上的积分。



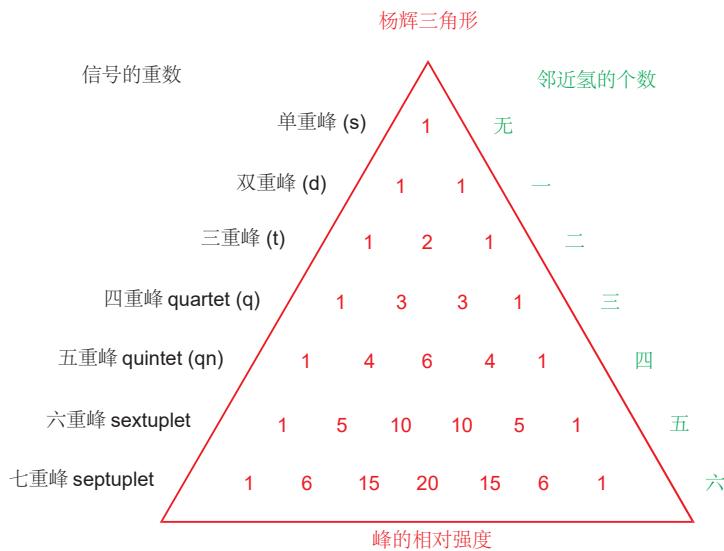
我们还会用另一种方法观察这个结果。两个原子核都与外磁场一致排列的有一种方式，都相反排列的有一种方式，但一个一致排列、一个相反排列的有两种方式。质子 H^{A} 会与每种状态相互作用，结果便为 1:2:1 三重峰。



用我们了解偶合的第三种方式来看三重峰的形成，我们可以画出峰在连续的步骤中裂分的过程：

AX_2 体系中的偶合

如果还涉及更多的质子，我们还会继续得到更复杂的体系，体系中峰的强度可以由给出二项式展开系数的杨辉三角形 (Pascal's triangle) 简单地推断出来。如下图所示。



■ 构建杨辉三角形

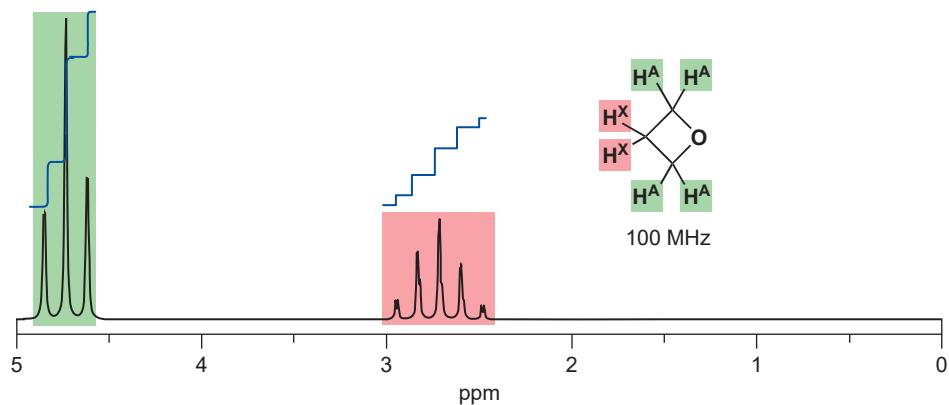
首先在顶部放上“1”，然后在每一行，通过将上一行两侧的数字加起来添加新的数字。如果一侧没有数字，则记为零，每行的第一个和最后一个数字始终是“1”。

您可以从杨辉三角形上读出与 n 个等价的邻近氢偶合的质子会表现出的模式，模式始终是按杨辉三角的强度排列的 $n + 1$ 个峰。目前为止，您已经见过了与 1 个质子偶合产生的 1:1 双重峰 (杨辉三角的第 2 行)，与 2 个质子偶合产生的 1:2:1 三重峰 (第 3 行)。您经常会见到乙基 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{X}$)，其中与三个等价质子偶合的 CH_2 基就表现为一个 1:3:3:1 四重峰，而甲基则表现为一个 1:2:1 三重峰。在异丙基， $(\text{CH}_3)_2\text{CHX}$ 中，甲基表现为一个 6H 双重峰，CH 基表现为七重峰。

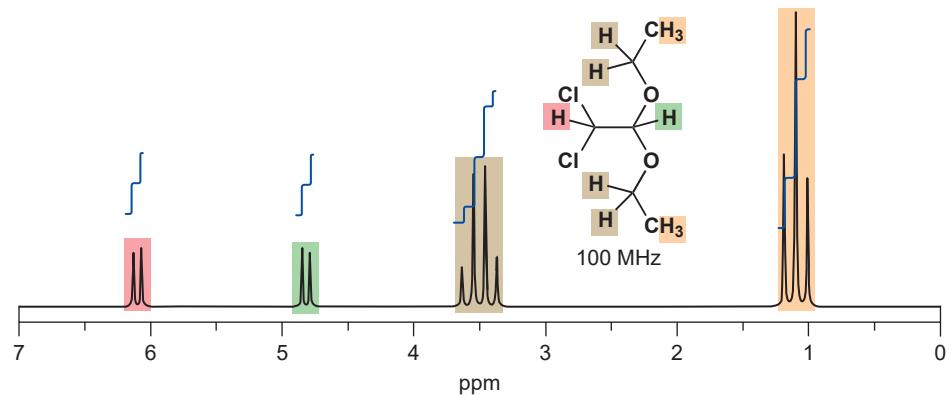
这里有一个简单的例子：四元环状醚恶丁环 (oxetane)。它的 NMR 谱图具有一个属于与氧相邻的两个完全相同的 CH_2 基的 4H 三重峰，以及一个属于中部的 CH_2 的 2H 五重峰。每个质子 H^x 都会“看到”四个完全相同的邻近 H^a ，并被它们同等地裂分，给出 1:4:6:4:1 五重峰。每个质子 H^a 都会“看到”两个完全相同的邻近 H^x ，并裂分为 1:2:1 三重峰。五重峰中所有线积分的和为 2，三重峰中所有线积分的和为 4。

■ 完全相同的质子不与它们自身偶合

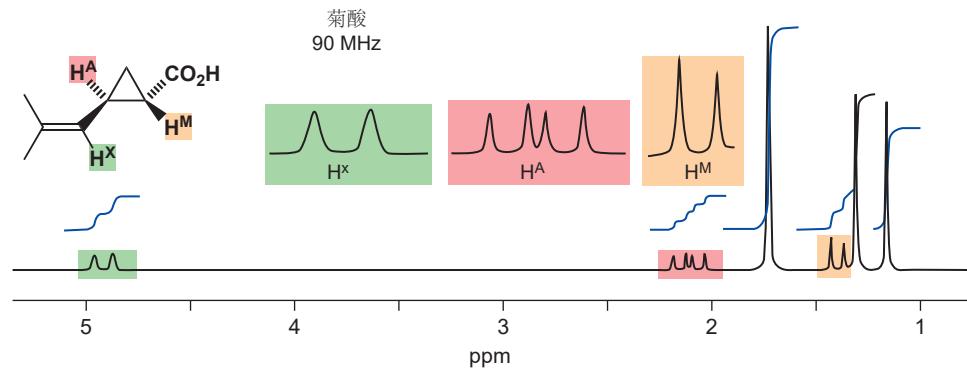
记住，偶合只来自于邻近的 (*neighbouring*) 质子：信号自身有多少个质子 (H^X 有 2 个, H^A 有 4 个) 并不重要——重要的是有多少个在它邻位 (有 4 个与 H^X 相邻, 有 2 个与 H^A 相邻)。每个 CH_2 基中的质子是完全相同的，它们不能与彼此偶合。重要的是氢看到了什么，而不是氢本身是什么。



一个稍稍复杂的例子是下方所示的二乙缩醛 (diethyl acetal)。它具有一对属于“骨架”上的两个质子 (红色和绿色) 的简单的 AX 双重峰，和一个典型的乙基信号 (2H 四重峰和 3H 三重峰)。乙基通过它的 CH_2 基只能与一个取代基相连，而 CH_2 基的化学位移会告诉我们它连着什么样的原子，在这里，峰处在 3.76 ppm，这意味着乙基与氧相连构成 OEt 基。当然此分子中有两个完全相同的 CH_2 基。



在上述所有的分子中，质子可能拥有多个邻近氢，但这些邻近氢都是相同的，因此所有的偶合常数也都是相同的。当偶合常数不同时，会发生什么呢？菊酸 (chrysanthemic acid)，除虫菊 (pyrethrum) 花产生的杀虫剂的结构核心，提供了关于最简单的情况——拥有两个不同的邻近氢的质子——的例子。

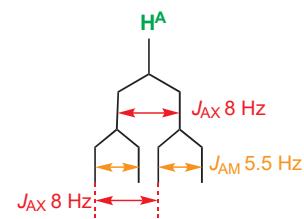


菊酸在三元环上有一个羧基、一个烯基，和两个甲基。质子 H^A 拥有两个邻居， H^X 和 H^M 。与 H^X 的偶合常数是 8 Hz，与 H^M 的是 5.5 Hz。我们可以构建出如右侧所示的裂分模式。

结果是四条强度相同的线，被称作是**双重双重峰 double doublet**（有时也称为**双重峰的双重峰 doublet of doublets**），简作 dd。线 1 和线 2，或线 3 和线 4 之间的分隔是较小的化学位移，线 1 和线 3，或线 2 和线 4 之间的分隔是较大的化学位移。中间两条线之间的分隔并不代表任何偶合常数。您可以将双重双重峰视作是第二个偶合太小，不能将中间两条线带到一起的，不完美的三重峰：同样，您也可以将三重峰视作是两个偶合完全相同，中间两条线重合了的双重双重峰的特殊情况。

偶合是一种沿键效应

邻近原子核是沿空间相互作用的，还是沿键上的电子相互作用的呢？我们知道，偶合事实上是一种“沿键效应 (through-bond effect)”，因为偶合常数是会随分子形状的变化而变化的。最重要的例子是来自双键两端质子的偶合，如果这两个氢是顺式的，那么偶合常数 J 通常在大约 10 Hz；但如果它们是反式的，那么 J 会大得多，通常在 15–18 Hz。下面的两种氯代酸是好的例子。



信号形式的简称

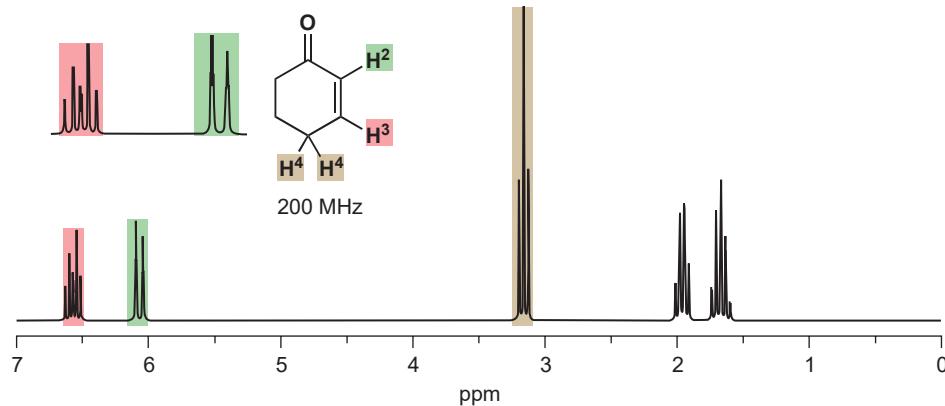
简称	含义	备注
s	单重峰	
d	双重峰 在高度上相同	
t	三重峰 应当是 1:2:1	
q	四重峰 应当是 1:3:3:1	
dt	双重 也有其他组合 三重峰 如 dd, dq, tt	
m	多重峰 复杂而难以描述的信号*	

* 要么是包含复杂的偶合模式，要么是不同质子的信号发生了重叠。

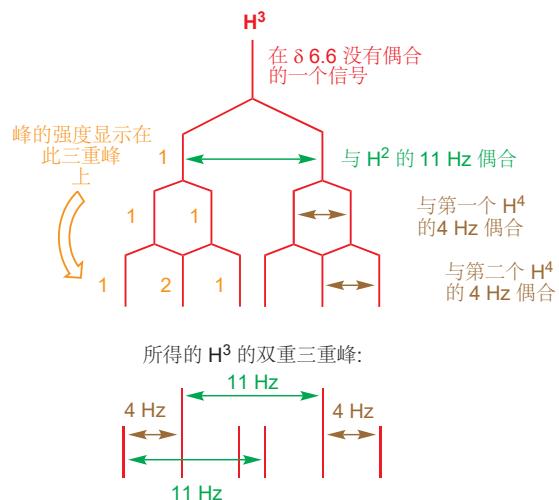


如果偶合是沿空间的，那么相距较近的顺式氢会给出较大的 J 。但事实上，偶合沿键发生，在反式化合物中，键完美的平行排列提供了更好的交流，并给出了更大的 J 。

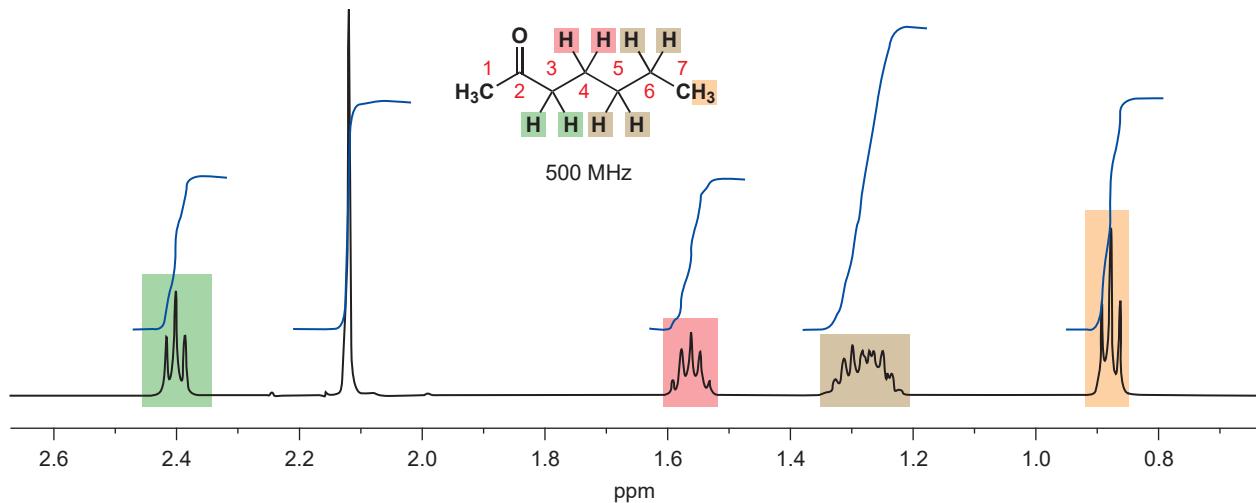
在分配光谱时，偶合至少是和化学位移一样重要的。当我们说环己烯酮中的质子具有某个化学位移时 (p. 280)，我们是如何知道的呢？是偶合告诉了我们答案。与羰基相邻的质子 (图中 H^2) 具有一个邻居 (H^3) 并且以 $J = 11$ Hz 的双重峰出现，这正表明了双键上的，具有顺式邻氢的质子。质子 H^3 本身，以双重三重峰出现。在每个三重峰内部，线的分隔都是 4 Hz，两个三重峰分隔 11 Hz。



H^3 的偶合比您之前见过的复杂，但我们还是可以用之前所用的方法，将其图示化地表达出来。



随着偶合变得越来越复杂，对结果的诠释也会变得越来越困难，但如果您知道要寻找的是什么，那么事情就会变得简单。下面是一个 2-庚酮的例子。与羰基相邻的绿色质子是一个 $J = 7 \text{ Hz}$ 的 2H 三重峰（与两个红色质子偶合）。红色质子本身与四个质子相邻，虽然这四个质子并不完全相同，但偶合常数大约是相同的：因而红色质子以一个 2H 五重峰出现，偶合常数也是 7 Hz 。棕色信号更加复杂，我们必须称其为一个“ 4H 多重峰”，因为 5 号碳和 6 号碳上四个棕色质子发生了重叠，多重峰由一个 2H 五重峰（C5 上的质子）和一个 2H 六重峰（C6 上的质子）组成。我们可以看出 C6 上质子与末端甲基的偶合，因为甲基（橙色）以一个 3H 三重峰出现（同样是 7 Hz 的偶合常数）。



偶合常数取决于三个因素

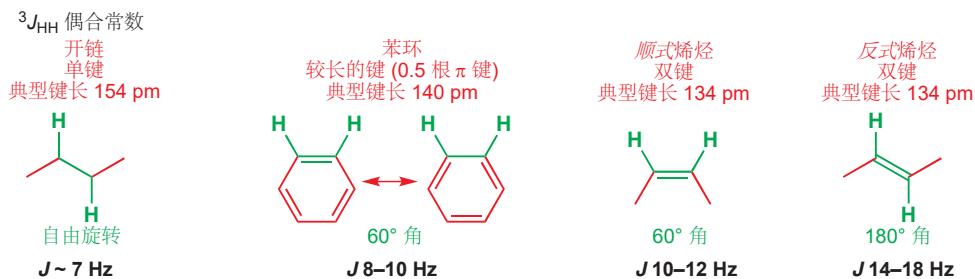
环己烯酮中的偶合常数是不同的，但为什么庚酮中所有的偶合常数都大约是相同的一—围绕 7 Hz 呢？

● 影响偶合常数的因素

- 质子间的沿键距离。
- 两根 C-H 键间的角度。
- 负电性取代基。

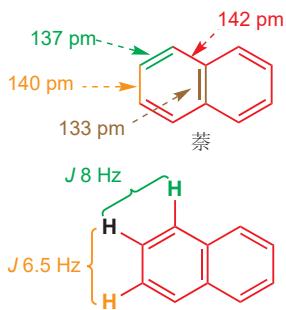
我们目前所见过的偶合常数，都发生于邻位碳原子上氢原子之间——换句话说，这种偶合途经三根键 ($\text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{H}$)，用 ${}^3J_{\text{HH}}$ 特指之。 ${}^3J_{\text{HH}}$ 偶合常数在如庚酮那样可自由旋转的开链体系中，通常在 7 Hz 左右。庚酮中 C–H 键键长的差异很小，但由于环己烯酮中的 C–C 键是一根双键，因而它显著地短于单键。跨双键的偶合 (${}^3J_{\text{HH}}$) 通常会大于 7 Hz (环己烯酮中为 11 Hz)。由于质子在相邻的 α -碳原子上，因而 ${}^3J_{\text{HH}}$ 偶合也被称作邻偶 (*vicinal couplings*)。

还存在其他的不同：开链体系具有所有旋转构象的时间平均（我们会在下一章中研究），而当跨一根双键时，旋转将不再能进行，两根 C–H 键间的角度也被固定了：它们始终处在同一平面上。在烯酮的平面上，C–H 键与彼此或处在 60° (顺式)，或处在 180° (反式)。苯环上的偶合常数会比跨顺式烯烃的稍小，因为苯的键比烯烃的长 (键级为 1.5 而非 2)。



在萘的两个环中，存在不相等的键长。两个环共有的键是最短的，其他的键长如右侧所示。跨较短的键的偶合 (8 Hz) 显著地比跨较长的键的偶合 (6.5 Hz) 大。

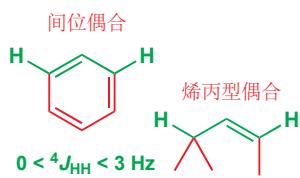
第三种因素，电负性的影响，很容易从普通烯烃和烷氧基取代的烯烃，烯醇醚之间的对比上看出。我们将要对比两对带有顺式或反式双键的烯烃，一对在烯烃一端都具有苯基，另一对则具有 OPh 基。在每一对中，如您所料，反式偶合都比顺式偶合大。但如果您对比这两对，您会发现烯醇醚具有比烯烃小得多的偶合常数。烯醇醚的反式偶合仅仅比烯烃的顺式偶合大一点。负电性的氧原子从烯醇醚的 C–H 键上吸电子，并弱化了经由这根键的交流。



→ 萘中的共轭已于 Chapter 7, p. 161 中讨论过。

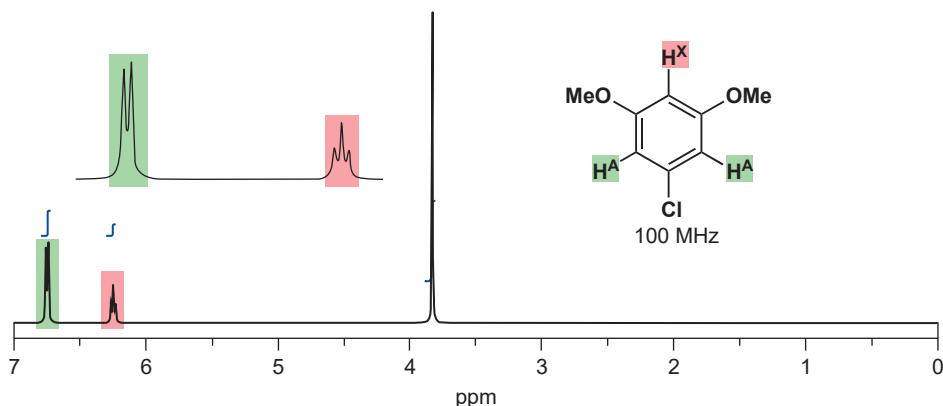
长程偶合

当一种偶合要经过三根键以上的距离发生时，通常就观察不到它了。换种说法就是，四键偶合 ${}^4J_{\text{HH}}$ 通常为零。然而，在有些物种中也可观察到这种情况，最重要的例子是芳环上的间位偶合，和烯烃上的烯丙型偶合。在这两种情况中，两个氢原子间的轨道都可以排列成锯齿形，以使相互作用

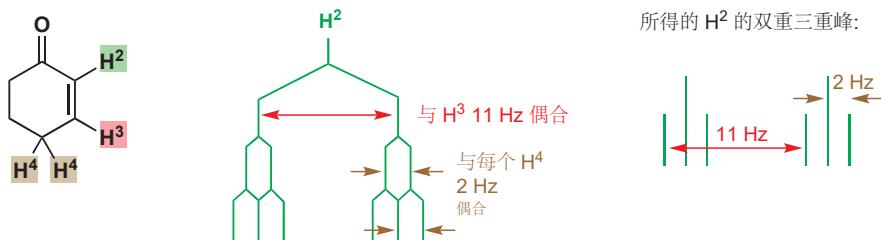


最大化。排列看上去很像字母“W”，这类偶合被称为 W-偶合。即使有了这样的优势， ${}^4J_{HH}$ 值通常仍很小，大约为 1–3 Hz。

当同时存在邻位偶合时，间位偶合非常常见；而这里有一个例子，其中的芳基质子没有邻位质子，因而没有邻位偶合，只存在间位偶合。有两个完全相同的 H^{A} s，它们都具有一个间位邻近氢，并以 2H 双重峰出现。在两个 MeO 基之间的 H^{X} 有两个等价的间位邻近氢，因而以 1H 三重峰出现。偶合非常小 ($J \sim 2.5 \text{ Hz}$)。



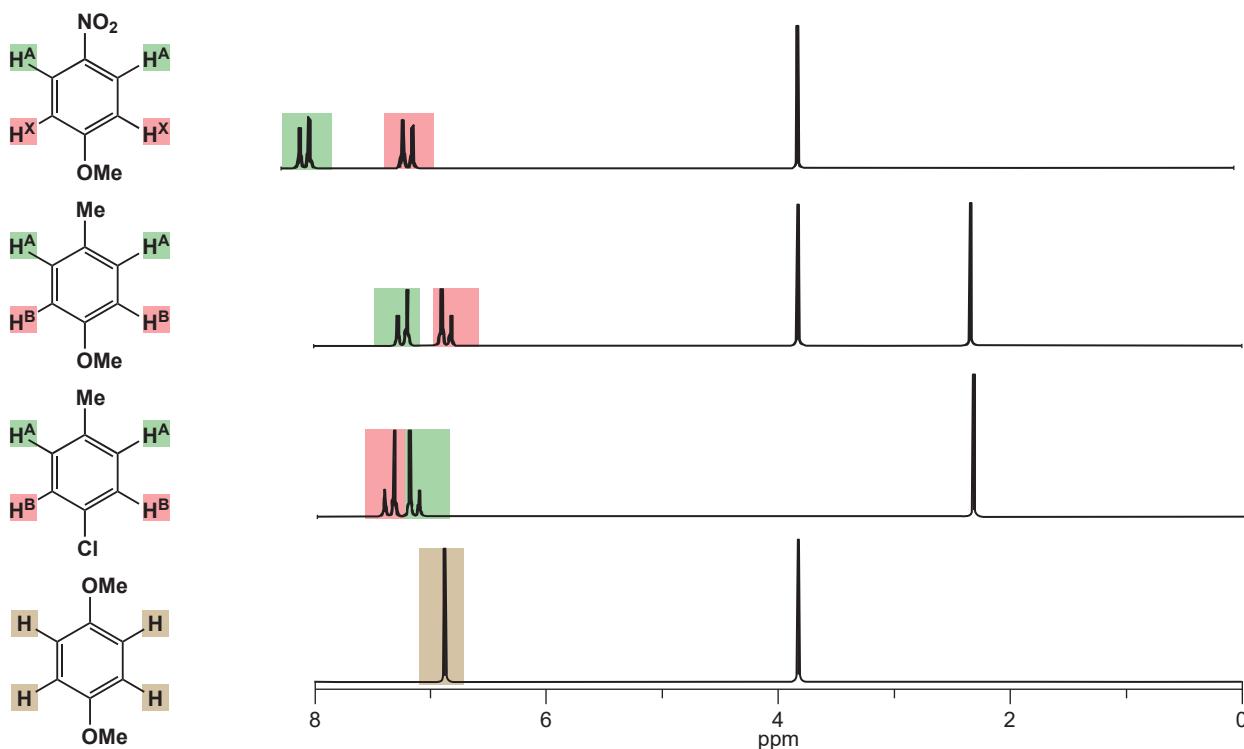
我们之前见过的环己烯酮就有烯丙型偶合存在。上文中，我们较详细地讨论了环己烯酮的 H^3 具有双重三重峰的原因。但 H^2 也具有双重三重峰则较不明显。三重峰偶合不明显， J 较小（大约 2 Hz）是由于它是一个 ${}^4J_{HH}$ ——与 C4 上 CH_2 基的烯丙型偶合。下面是偶合的图示，您能够在 p. 293 环己酮光谱的放大图中看出。



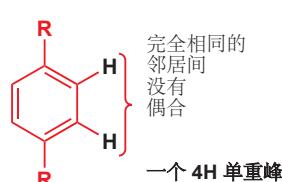
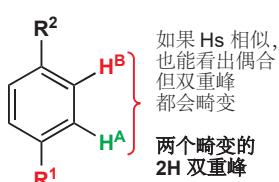
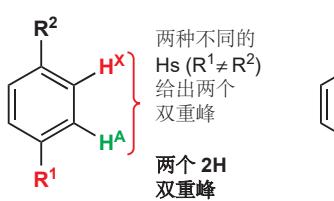
相似的质子间的偶合

完全相同的质子不与彼此偶合。同一个甲基上的三个质子可能与其他某些质子偶合，但绝不会彼此偶合。它们是一个 A_3 体系。完全相同的邻居也不会偶合。回到 p. 271，您会发现对二取代苯上的四个氢都各自具有一个邻居，但它们只以一个单重峰出现，因为每个质子都与它们的邻居完全相同。

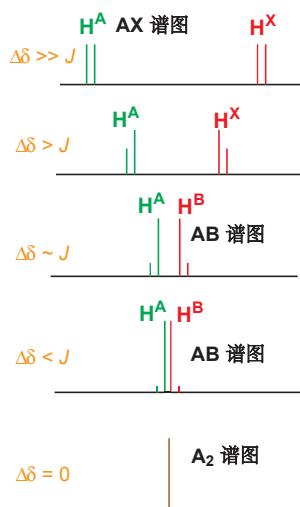
我们也见过了两个不同质子形成 AX 体系并给出两个分立的双重峰的情况。而现在，我们需要观察在这两个极端的中间的情况。相似的一对邻居间会发生什么呢？当两个质子越来越接近时，您在 AX 体系中观察到的两个双重峰会突然地坍缩 (collapse) 成 A_2 体系的单重峰吗？您可能已经猜到，它们不会。这种转变是逐渐发生的。假设我们在一个芳环上拥有两个不同的质子。我们看到的光谱会如下所示，它们全都是在 1 和 4 位有不同取代基 (最后一幅相同) 的 1,4-二取代苯。



您会注意到，在第一幅光谱中，两个双重峰相隔很远，它们看上去像一般的双重峰。但随着它们越来越接近，双重峰也会逐渐畸变 (distort)，最终当它们完全相同时，便会坍缩成一个 4H 单重峰。



对峰形来说，关键性的因素是两个质子在所用的机器中化学位移的差异 ($\Delta\delta$) 与它们偶合常数 (J) 的比较。如果 $\Delta\delta$ 比 J 大得多，就不会出现畸变：比如说，在 500 MHz 的机器中， $\Delta\delta$ 为 2 ppm (= 1000 Hz)，偶合常数是一般的 7 Hz，条件满足，我们会拥有包含两个 1:1 双重峰的 AX 谱图。如果 $\Delta\delta$ 在大小上接近 J ，两个双重峰内部的两条线就会增大，外部的线会减小；当 $\Delta\delta$ 为零时，外部的线会消失，同时我们会得到完全重合的两条内部线——即 A_2 谱图的单重峰。您可以在右侧的图示中看出这一过程。



您可能会见到将此情况描述为“AB 四重峰”的情形。它不是这样的！四重峰是与三个完全相同的质子偶合产生的间距完全相同的 1:3:3:1 体系，您应当避免使用这种误导性用法。

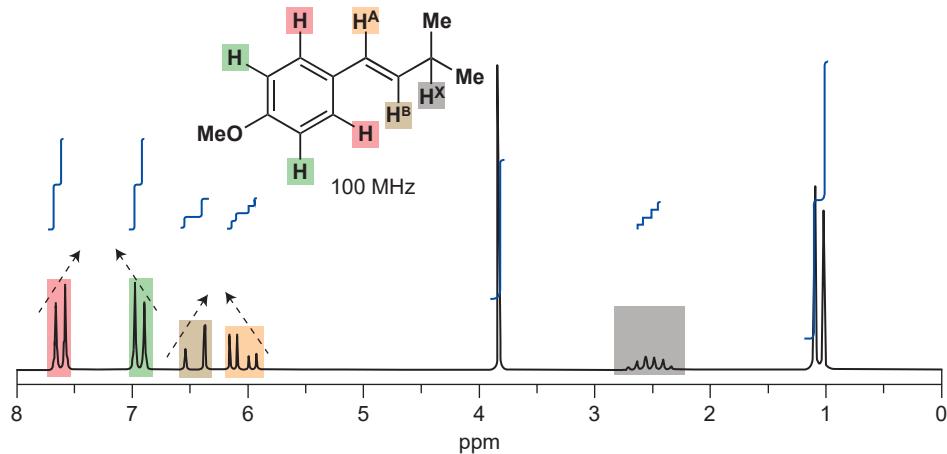
我们称畸变很大，但质子仍然不同的阶段为一个 AB 谱图，在这样的情况下，您对 H^{A} 的讨论离不开对 H^{B} 的讨论。两条内部线靠近得，可能比双重峰间的间隔还要近，四条线的间隔还有可能均匀分配。AB 体系的两种版本已在上一页的图示中展示了出来——还有更多种变体存在。

有一个常用而实用的技巧是，畸变双重峰总是“指向”与它偶合的质子。



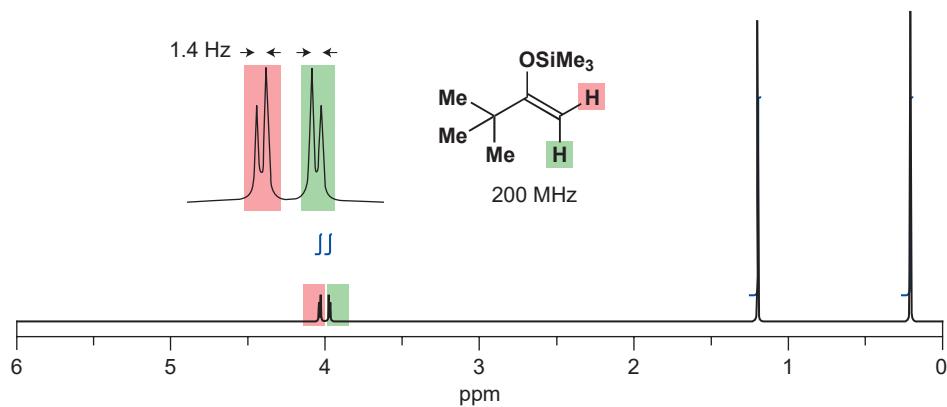
或者，换一种方式讲，AB 体系是“带屋顶的 (roofed)”，它具有在两边较低的墙，和在中间较高的屋顶。请注意观察这样的双重峰(或其他任何偶合信号)。

我们将用最后一个，包含对二取代苯、ABX 体系，和一个异丙基的例子结束这一节。该化合物的芳环质子形成了一对畸变双峰 (每个双重峰有 2H)，这显示它是一个对二取代苯。然后，烯烃质子形成了 ABX 谱图的 AB 部分；它们以较大的 (反式) $J = 16 \text{ Hz}$ 彼此偶合，其中一个与远距离的质子发生烯丙型偶合；大的双重峰存在畸变 (AB)，而 AB 体系右半边内部的两个双重峰则几乎等高。远处的质子 H^{X} 是一个 $i\text{-Pr}$ 基的一部分，它与 H^{B} 和六个完全相同的质子偶合。这两个 J_{s} 几乎相同，因此它被七个质子裂分并得到八重峰。它看上去像一个六重峰，因为八重峰中线强度的比例会为 1:7:21:35:35:21:7:1 (由杨辉三角形)，外部的两条线自然会在图中几乎消失。



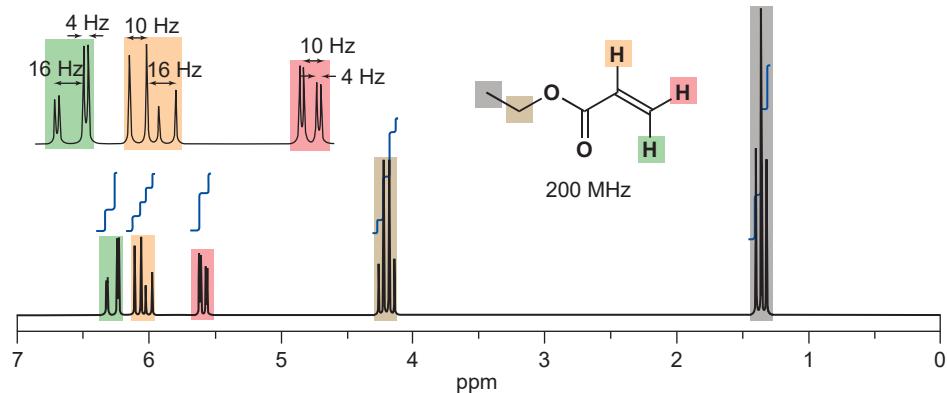
偶合可以发生在同一个碳原子上的两个质子间

我们了解过处在同一个碳原子上的质子不相同的情况：在一端未被取代的烯烃。如果质子是不同的 (它们当然也离得很近)，它们就应当偶合。事实如此，但在这种情况下，偶合常数通常非常小。下面是您在 p. 281 遇到的例子的谱图。



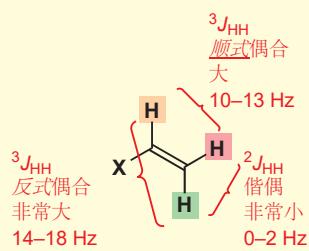
较小的 1.4 Hz 偶合是同一个碳原子上，由于双键不能旋转而不同的两个质子间的 ${}^2J_{HH}$ 偶合。
 ${}^2J_{HH}$ 偶合被称为偕偶 (*geminal coupling*)。

这意味着单取代烯烃 (乙烯基) 对双键上三个质子具有特征性的信号。下面是丙烯酸乙酯 (形成非环状聚合物的单体) 的例子。谱图第一眼看上去相当复杂，但运用偶合常数就会很容易归类。

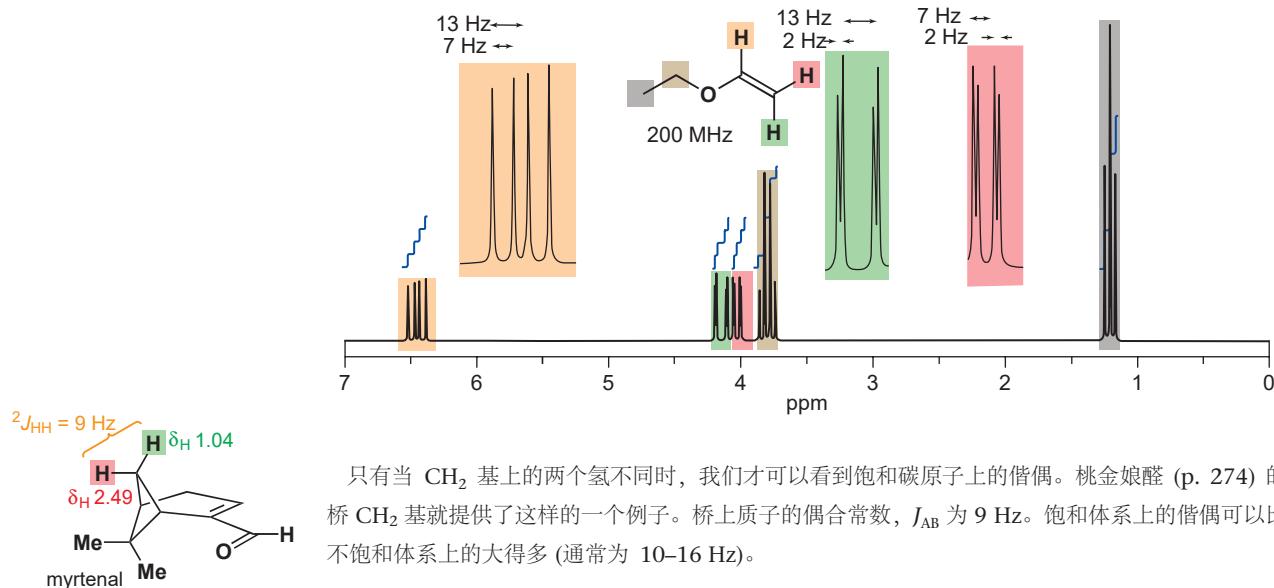


最大的 J (16 Hz) 很明显属于橙色和绿色质子之间 (反式偶合)，中等的 J (10 Hz) 属于橙色和红色之间 (顺式偶合)，较小的 J (4 Hz) 必定属于红色和绿色 (偕偶)。这便分配了全部的质子：红色 5.60 ppm；绿色 6.40 ppm；橙色 6.11 ppm。基于偶合的分配，比只基于化学位移的分配更加可靠。

● 乙烯基中的偶合常数



乙基乙烯基醚是常用作醇的保护的试剂。由于负电性的氧原子直接与烯烃相连，它所有的偶合常数都比烯烃通常的小。分配乙烯基的质子仍然很简单，因为 13、7 和 2 Hz 的偶合必定分别为反式、顺式偶合，和偕偶。另外，在与氧相连的碳原子上的橙色 H 非常低场，而红色和绿色质子从氧原子孤对电子的共轭作用上获取了额外的屏蔽（见 p. 281）。

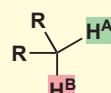


只有当 CH_2 基上的两个氢不同时，我们才可以看到饱和碳原子上的偕偶。桃金娘醛（p. 274）的桥 CH_2 基就提供了这样的一个例子。桥上质子的偶合常数， J_{AB} 为 9 Hz。饱和体系上的偕偶可以比不饱和体系上的大得多（通常为 10–16 Hz）。

● 典型偶合常数

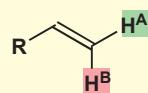
● 偕偶 $^2J_{HH}$

饱和



10–16 Hz

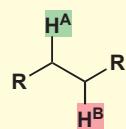
不饱和



0–3 Hz

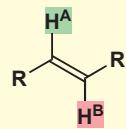
● 邻偶 $^3J_{HH}$

饱和



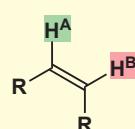
6–8 Hz

不饱和反式

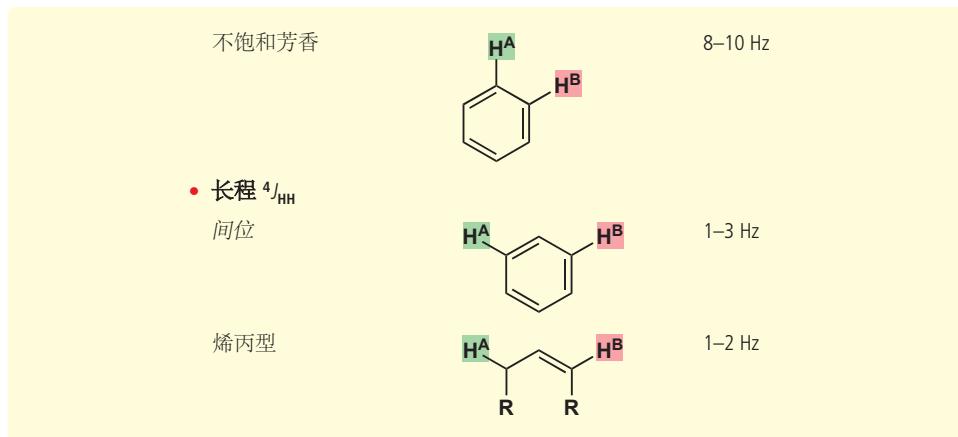


14–18 Hz

不饱和顺式



10–12 Hz



小结

通过 Chapter 3 和本章，您已经了解了用于研究有机分子结构的所有重要的光谱技术。现在，我们希望您能够理解，为什么迄今为止，质子 NMR 会是这些技术中最强大的一个，我们也希望您在阅读本书的其余部分时能够回来再参考本章。我们还将大量地讨论质子 NMR，专门讨论它的还有 Chapter 18，我们将会在那里着眼于这些光谱技术的结合，在 Chapter 31 中，我们还会讨论 NMR 提供有关分子形状的信息的方式。

延伸阅读

提醒：如果您手边有一本关于光谱分析的短书，这会有好处的，因为它可以给您全面的数据表、问题和解释。我们推荐 *Spectroscopic Methods in Organic Chemistry* by D. H. Williams and Ian Fleming, McGraw-Hill, London, 6th edn, 2007。

牛津初级读本 *Introduction to Organic Spectroscopy*, L. M. Harwood and T. D. W. Claridge, OUP, Oxford, 1996 提供了简单的介绍。对立体化学实践性使用更高级的资源是 *Stereoselectivity in Organic Synthesis*, Garry Procter, OUP, Oxford, 1998。

检查您的理解



为确保您真正掌握了这一章的内容，请尝试解决本书 Online Resource Centre (在线资源中心) 中的习题：

<http://www.oxfordtextbooks.co.uk/orc/clayden2e/>

14 立体化学

联系

基础

- 绘制有机分子 ch2
- 有机结构 ch4
- 对羰基的亲核加成 ch6
- 羰基上的亲核取代 ch10 & ch11

目标

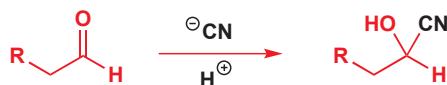
- 分子的三维形状
- 带有镜像的分子
- 带有对称性的分子
- 如何分离镜像分子
- 非对映异构体/非对映体
- 形状和生物活性
- 如何绘制立体化学

展望

- 饱和 C 上的亲核取代 ch15
- 构象 ch16
- 消除反应 ch18
- 控制烯烃几何结构 ch27
- 控制环状化合物的立体化学 ch32
- 非对映选择性 ch33
- 不对称合成 ch41
- 生命的化学 ch42

有些化合物可以以一对镜像的形式存在

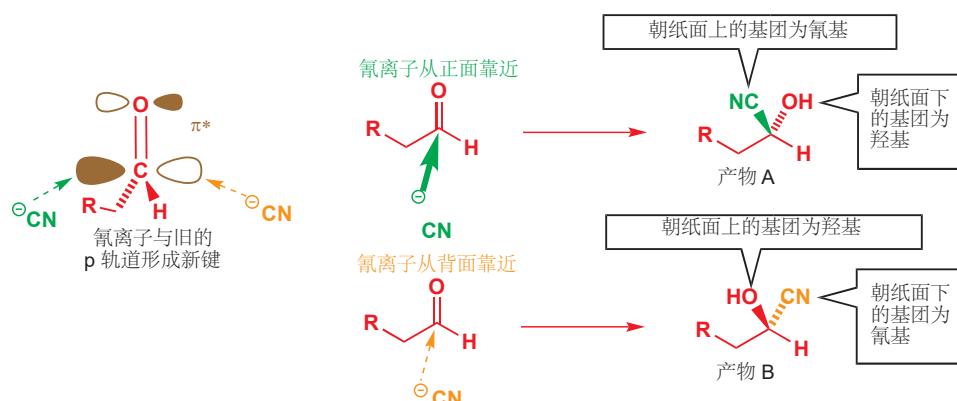
回想您在很早 (Chapter 6) 就遇到的一个反应，醛与氰离子反应，生成一个包含氨基和羟基的化合物。



这个反应生成了多少个化合物？您可能会直率地说是一个——只有一种醛、一种氰离子，和一种可能的机理。但这种分析并不完全正确。我们第一次讨论这一反应的时候忽略了一点，那就是醛的羰基有两个可被进攻的面，而这一点是当时的我们认为无关紧要的。如下所示，氰离子从这两种侧面进攻得到的产物，是截然不同的。

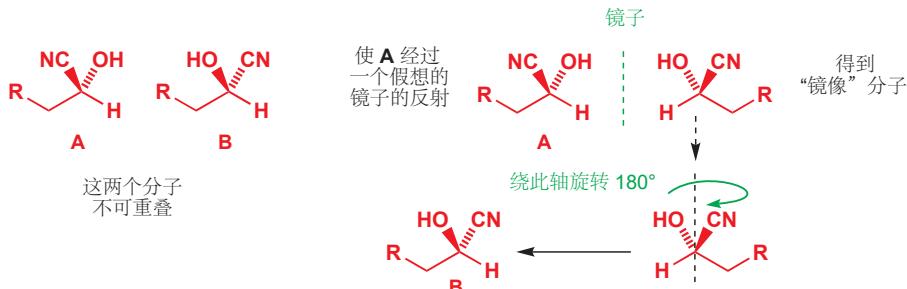
Interactive results of cyanide addition to carbonyls

■ 实楔形键朝向纸面前方，指向我们；虚楔形键朝向纸面后方，远离我们。

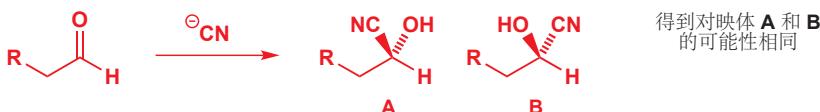


Chapter 6 (pp. 125–7) 中介绍过此反应的原理, 即氰离子进攻垂直于醛分子平面的 π^* 轨道(以和 C 原子旧的 p 轨道成键). 假如平面三角型的醛在纸平面上, 那么它有两个面都可以接受进攻, 氰离子从纸面上, 或下进攻, 很自然地会使之转变为氰基凸出, 或凹下纸平面的两种形式。

这两者是不同的化合物吗? 您可以通过搭建模型尝试, 无论如何排列, 这二者都不能完全重叠, 因此虽然它们的原子相对位置(构造)相同, 但它们的立体结构(构型)是相区别的。它们是两种不同的结构, 也是两种不同的化合物。而每一个都是另一个的镜像(mirror image): 让其中一个结构, A, 在镜子中反射, 得到的图像与 B 的结构是一样的。



对于这样的一对构造相同、构型不同, 且互为镜像的异构体, 我们称之为**对映异构体 (enantiomer, 简称对映体)**。一个不能和其镜像完全重叠的结构, 会同时存在与其构造相同的一对对映体, 这样的结构是**手性的 (chiral adj., chirality n.)**。在这个反应中, 氰离子从“正面”、“背面”进攻的可能性没有任何区别, 因此我们得到的产物是两个对映体的 50:50 混合物。



■ 本章涉及了大量的三维空间中的操作, 而本书只能以二维平面的形式展现。在学习初期, 我们建议您通过制作分子模型参与我们的讨论。这种练习也能锻炼您的空间想象能力, 最终您将能够不依靠模型, 想象这些内容。

Interactive aldehyde cyanohydrin structures—chiral

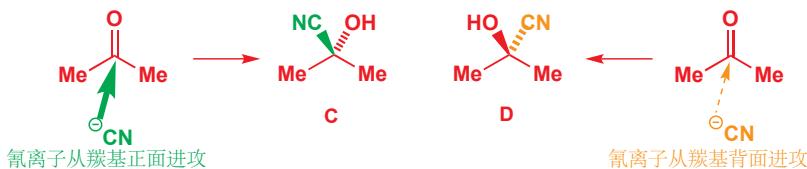
● 对映体和手性

- 对映体指一对互为镜像的结构, 它们的构造相同, 构型相反。
- 手性的结构不能与其镜像完全重叠。

如果说我们对这个反应稍稍变动, 改为氰离子对丙酮的加成。



同样生成了一个氰醇分子。您可能会设想: 这个反应仍然会由于进攻方向的不同而产生两种结构, 如下图 C 和 D.



然而, 与上一个反应不同的是, 第一种结构经过旋转是可以与第二种结构(其镜像)完全重叠的, 因此它们事实上是一模一样的结构。

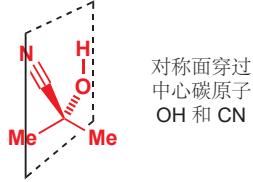


Interactive acetone cyanohydrin structure—achiral

请确保您明白了这一点：**C** 和 **D** 是完全一样的分子，与互为镜像的 **A** 和 **B** 不同。真实世界中的分子可以平移和旋转，但不能反映（镜像）；而能否在真实世界中能否将两种形式完全重叠，是界定它们是否为同一结构的根本方法。仅通过第一类对称操作（实际操作）就可以完全重叠的两种形式，只是同一结构的不同画法。和自己的镜像可以完全重叠的结构是非手性的（achiral）。

● 非手性的结构可以与其镜像完全重叠。

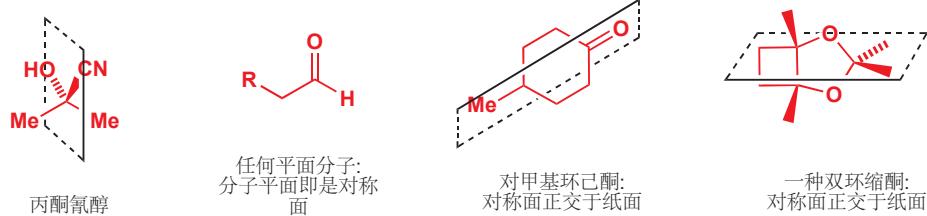
手性分子中不存在对称面



有些化合物可以与其镜像完全重叠，而有些不能，它们最本质的区别是什么？答案是对称性（主要是对称面），含对称面的分子都不具有手性，具有手性的分子都不含有对称面。最左侧图的丙酮氰醇有一个穿过分子的对称面，这个对称面将中心碳原子及其取代基分成了两个部分，OH 和 CN 基各自与一个甲基在一侧。另外，一切平面型分子（例如简单的醛）都不存在手性，因为分子平面同时也是一个对称面。一部分环状分子有贯穿相对的两个原子的一个对称面，如下图的对甲基环己酮结构，它的对称面贯穿甲基、羰基，以及这两个氢原子（没有画出）。最右侧的双环缩酮看起来十分复杂，但仍可发现一个将分子一分为二的对称面。这些分子都是非手性的。

Interactive molecules with a plane of symmetry

含有对称面的分子



另一方面，醛氰醇分子中不含任何对称面：对于纸平面，则 OH 在一端而 CN 在另一端；对于垂直于纸平面的屏幕，则 H 在一端而 RCH₂ 在另一端。这个化合物没有对称面，因此它和另一结构互为对映异构体。



■ 稍后我们会介绍一个稍微不那么重要的分子对称性，即对称中心。没有对称面，而有对称中心的分子也不具有手性。

● 对称面与手性

- 任何没有对称面的分子是手性的（并不严谨），存在两种互为镜像的分子（对映异构体）。
- 任何含有对称面的分子是非手性的，它们与它们的镜像为同一分子。

说到“结构”，我们并不仅仅指化学结构：以上的规则同样适用于生活用品。从我们熟悉的一些物件中找到例子也能加深我们的理解。看看您的周围，找到一个手性的物件——一把剪刀，一个螺丝钉，一辆汽车，任何写了字的东西，比如这张纸。再找找那些非手性的，有对称面的物件——一个普通的杯子，一口平底锅，一把椅子，以及大多数没有写过字的简单产品。在这其中，您身边最重要的手性的物件是您互为一对对映体的两只手。

手套，手和袜子



大多数手套以一套镜像的形式出现：只有左手套适合左手，只有右手套适合右手。手套，以及其中的手的这种性质，就是“手性 (chiral)”这一词的最初来源——“cheir”在希腊语中指“手”。手和手套都是有手性的，它们不含对称面，左手套也不能与其镜像（右手套）完全重叠。但袜子（通常）和前面两者不同：虽然有时候，我们很难找到两只颜色匹配的袜子，但一旦您找到了，您从来不会顾及哪只袜子对应哪只脚，这是因为袜子是非手性的。一对袜子由两个完全相同的物品组成，每个物品都含有一个对称面。

古埃及人不太注意手的手性，它们画作中的人，甚至是法老，都经常有两只左手或者两只右手——它们似乎没有注意到这一特点。



网球拍和高尔夫球杆



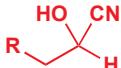
如果您是想玩高尔夫球的左利手者，那么您要么适应用右手打球，要么去找一套左手杆。如果您看过高尔夫球杆，那么您会明白，它没有对称面，因此显然是手性的；它们可以以两个对映体存在。但网球球拍与之相反。左手持拍的运动员和右手持拍的运动员使用完全相同的球拍，一些运动员交替使用左右手持同一球拍。任何一款网球拍的镜像与其本身是一致的，它含有一个对称面，因而没有手性。

■ 虽然如上结论可以在大多数情况下帮您判断，但它并不完整（严谨）：我们很快会来到有关对称中心的介绍（p. 321）。

● 总结

- 含有对称面的结构是非手性的，可以与其镜像完全重叠，无对映体之分。
- 不含对称面的结构是手性的，不能与其镜像完全重叠，因此它们是两种不同的化合物（一对对映体）。

手性中心



回到氰离子和醛的反应，上文我们已经解释了其产物的手性，它以一对对映体存在。对映体显然是一类异构体，而且，它们是一对以不同方式连接相同部分而得到的化合物。对于这类仅在空间排列上不同的异构体，我们称其为立体异构体（stereoisomers，也称构型异构体）。立体异构体间的区别不表现于原子的连接次序、连接方式上，仅表现在分子的整体形状上。

● 立体异构体（构型异构体）和构造异构体

异构体（同分异构体）描述的是每种原子数目相同，但排列方式不同的化合物。如果原子连接次序和连接方式（构造），它们被称为构造异构体（constitutional isomers）。如果连接次序和

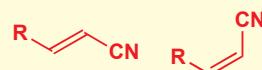
连接方式均相同（而构型不同），它们才是立体异构体。对映体是立体异构体，双键的E、Z构型也是立体异构体。我们稍后会遇到其他一些立体异构体的例子。



构造异构体：每种原子数目相同
但连接次序或连接方式不同。



对映体



E/Z 异构体（双键异构）

立体异构体：连接次序和连接方式相同，但在空间上排列方式不同。

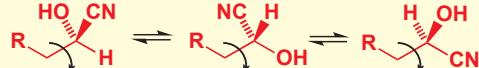
现在我们会简要地向您介绍另一组概念，即构型（configuration）和构象（conformation），您会在 Chapter 16 中学习有关它们更多的细节。所谓的异构体即指两个真正不同的分子：它们不能在不破坏化学键的情况下相互转化，立体异构体（构型异构体）具有这一特点。构象指的是分子的空间排布形象；分子绕单键旋转就会产生另一种构象；构象的不同也是排列方式的暂时不同，任何分子都具有多种构象（本书中不将构象作为一种异构体）。类比，每个人类都有一种构型：手臂分别连在两个肩膀上；但每个人类都可以摆出不同的构象：例如手臂交叉、举起，指向某一位置，挥手等等。

● 构型和构象

- 分子构型的转变通常需要经过键的断裂（和重组）。
- 有不同构型的结构是不同的分子。
- 分子构象的转变意味着绕键旋转，而不是键的断裂。
- 有相同构型、不同构象的结构是易于转化的，它们不是不同的分子。



两种构型：手性分子转化为自己的
对映体需要一根键的断裂



同一对映体的三种构象：
由其一转化为另一个需要绕键旋转
全部三个都是同一分子

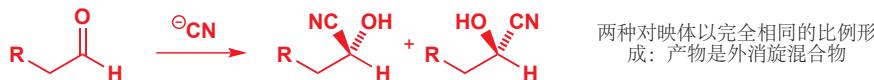
刚刚，我们判断醛氰醇具有手性，依据的是分子中没有对称面。事实上，对于分子中任意一个四面体碳原子，只要它所连的四个基团是不同的，那么这个分子自然没有对称面，因而就是手性的。例如醛氰醇中同时连有 OH, CN, RCH₂, 和 H 的碳原子使氰醇有手性。对于这样的碳原子，我们称其为手性中心（stereogenic/chiral centre），有手性中心的分子就是手性的。丙酮氰醇是没有手性的，这是因为它的中心碳原子上有两个相同甲基（其他的碳原子也不是手性中心）。



- 如果一个分子中含有携带四个不同基团的碳原子，分子中就不会出现对称面，因此分子具有手性。携带四个不同基团的碳原子是手性中心。

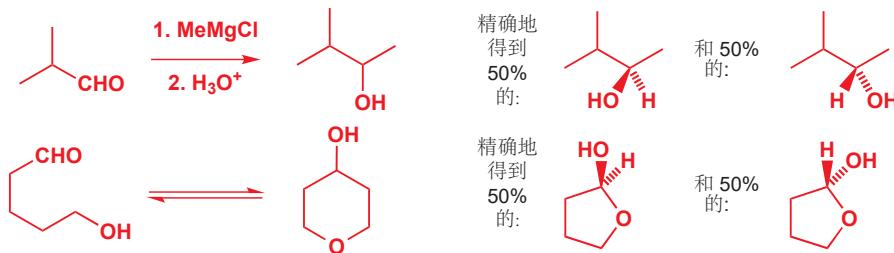
您不久后会看到包含多个手性中心的化合物不都是手性的(内消旋化合物)。

上文中我们还分析了产生醛氰醇两种对映体的原因，即氰离子进攻醛羰基的两个面。对于这两个面，氰离子没有理由更偏爱某一个，因此该反应得到的是相同比例的两种对映体的混合物。我们将一对对映体同等比例的混合物称为外消旋混合物 (racemic mixture)，意思是每个分子都有旋光性，但混合物整体的旋光性在外部消失，旋光性即手性)。



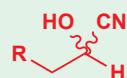
- 外消旋混合物指一对对映体以相同比例组成的混合物。这一原则十分重要：如果一个反应的原料是非手性的，而其产物却是手性的，那么该反应的产物以两种对映体的外消旋混合物存在。

下面是更多的通过非手性原料合成手性产物的反应例子。每种情况都坚守如上原则——得到相同比例的两种对映体的混合物(外消旋混合物)。



自然界中的许多手性分子只以其中一种对映体存在

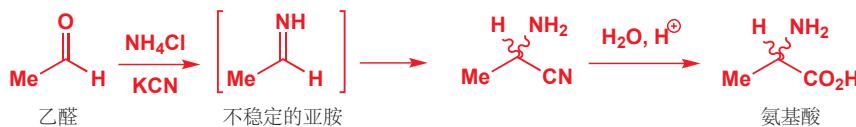
当我们不用楔形键表示分子的三维结构时，就意味着我们在同时讨论其两种对映体。另外也通常使用波浪线表示如上这种情况，即模棱两可的，两种异构体(构型)均存在的情况。不过，有的时候波浪键也会被用于表示一种单一，却未知的构型(即其中一种对映体)。

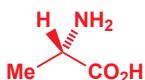


甘氨酸(例外)——包含 C, N, 和 CO₂H 的纸平面是一个对称面

氨基酸可以在实验室中直接地合成，比如下面的图示是一种使用 Strecker 氨基酸合成法(您已在 Chapter 11 遇到)合成丙氨酸的方法：

实验室中以乙醛为原料合成外消旋丙氨酸





植物中提取的丙氨酸只有如上(两种对映体中的)一种

使用这种方法合成的丙氨酸必定是外消旋的, 因为原料是非手性的, 而产物是手性的。然而, 我们从自然资源——例如通过水解植物蛋白——得到的丙氨酸仅有左图的一种立体构型(并不是外消旋的)。类似的, 如果一份样品仅含该手性化合物一对对映体中的一种, 那么这份样品是光学纯/对映纯的(enantiomerically pure, 或 optically pure)。我们通过观察 X-ray 晶体结构来判断。

丙氨酸的对映体

事实上, 自然界有时候也(但很少)使用丙氨酸的另一种对映体, 例如在细菌细胞壁的构建中。一些抗生素(例如万古霉素)就利用对这些“非自然的”丙氨酸的识别, 以达到破坏细菌细胞壁的目的。

手性和光学纯

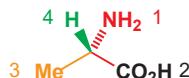
继续学习之前, 我们需要再次强调这一对易混淆的概念。手性是针对一个分子而言的: 任何不含对称面的分子就是手性的。而外消旋与光学纯是针对一份包含手性化合物的样品的, 如果它仅包含同一种构型的对映体, 则它是光学纯的, 反之是外消旋的。任何丙氨酸都是手性的(由于分子中没有对称面), 但实验室制得的丙氨酸是外消旋的(对映体 50:50 的混合物), 而自然界中分离的丙氨酸是光学纯的。

● “手性”不意味着“光学纯”。

记得我们用构型一词描述键的三维排列。不破坏化学键不能改变一个分子的构型。



天然的丙氨酸



Interactive configuration assignment

命名烯烃的 E, Z 构型时, 同样需要使用这种次序规则排序。我们有时称其为 Cahn-Ingold-Prelog (CIP) 规则。您也可以选择使用原子量排序, 这还能解决同位素的排序问题(D 优先级高于 H)——前提是手性碳不连有极少出现的 Te 和 I 原子(观察元素周期表看看为什么)。

R 和 S 可以被用于描述手性中心的构型

讨论立体化学时, 化学家们如何说清楚自己描述的哪一种对映体呢。当然, 画出结构图并且标明朝向纸面前和朝向直面后的基团就可以了。这对于复杂的分子是方便的。对于简单的分子, 我们同样可以用文字来叙述它们的手性。由于分子的手性是由手性碳引起的, 因此将两种立体构型的手性碳分别用 R 或 S 表示。

以从生命体中提取到的丙氨酸的构型作为例子:

1. 给手性中心上连有的取代基排序(1–4)。首先, 按照所连原子(元素)的原子序数排列, 原子序数大的序号小(优先)。丙氨酸的手性碳连有一个 N 原子(原子序数为 7), 两个 C 原子(原子序数为 6), 和一个 H 原子(原子序数为 1)。由于 N 的原子序数最大, H 的原子序数最小, 因此我们给 NH₂ 基标号为 1, 给氢原子标号为 4。

其次, 我们还需要确定 CO₂H 和 CH₃ 基的顺序。对于所连原子的原子序数相同的情况, 我们将继续比较所连原子的所连原子的原子序数。在本例中, 羧基连有氧原子(原子序数为 8)而甲基仅连有氢原子(原子序数为 1)。因此 CO₂H 的优先级高于 CH₃, 分别标号 2 和 3。

2. 重新排列分子结构, 让最小的(次序最低的)基团远离您。在本例中, 您应当让序号为 4 的 H 远离您, 即从 H 朝向纸面内的方向看这个分子, 如右下图所示。

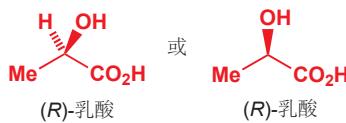


3. 观察，如果由 1 到 2, 再到 3 的旋转方向是顺时针的，那么在手性中心上标注 R；如果是逆时针的，则标注 S。

您可以形象地理解为将方向盘按次序方向转动，如果您的车会右转，那么它是 R；如果您的车会左转，那么它是 S。对于我们的分子，转动的方向由 NH₂ (1) 到 CO₂H (2) 再到 CH₃ (3)，是逆时针的，因此这个对映体为 (S)-丙氨酸。

将这个过程反过来，您还需要练习从构型类型推测结构。以乳酸为例，乳酸是牛奶被细菌作用而产生的；您的肌肉在氧气供应不充分的情况下工作时也会产生，例如在您剧烈运动时。某些细菌仅产生 (R)-乳酸，但大多数通过发酵得到的乳酸是外消旋的；不过，肌肉中无氧呼吸产生的乳酸通常是 S 构型的。

请试着画出 (R)-乳酸的三维结构。您可以先将这一对对映体都画出来，然后再标出构型类型。



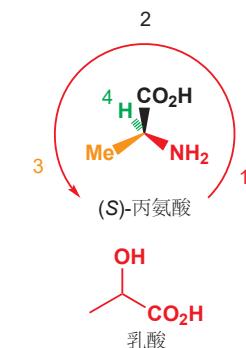
回忆一下，如果我们在实验室中使用非手性原料制备乳酸，那么得到的一定是 (R)- 和 (S)-乳酸的外消旋混合物。生命体产生光学纯的化合物，其核心是利用酶的催化，而酶本身是光学纯的 (S)-氨基酸。

两种对映体在性质上有什么不同吗？

简短的回答是：没有。^{*}以 (S)-丙氨酸（从植物中提取的）和 (R)-丙氨酸（从细菌细胞壁中发现的）为例，它们有完全相同的 NMR 光谱，完全相同的 IR 光谱，完全相同的物理性质。唯一重要的区别在于当平面偏振光通过这二者的溶液时，在 (S)-丙氨酸 中会向右旋转，而在 (R)-丙氨酸 中会向左旋转；二者的旋转幅度相同，而外消旋的丙氨酸不会旋转通过它的偏振光。

平面偏振光的旋转被称为旋光性

观察平面偏振光通过溶液的旋转，可以直接地测定一个样品是外消旋的，还是一种对映体比另一种多的，这种方法被称为旋光法 (polarimetry)。测定旋光的仪器为旋光仪，其中，由光源发出单色光，通过盛有溶液的测量管，随后探测器可以探测到光旋转的角度，向右偏移角度为正，向左偏移为负。

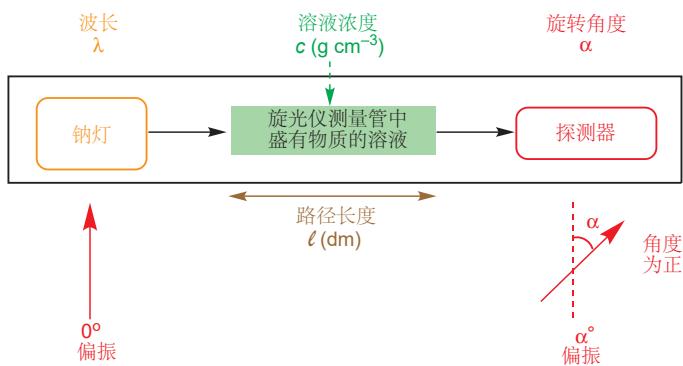


■ 还记得在 Chapter 2 (p. 21) 中我们是如何省略手性碳上的氢原子吗——四面体碳原子上的取代基占据四面体的四个顶点，因此我们自动想象氢原子填充了剩余的位置。

这同样是绘制分子的一个技巧，即将该分子手性中心所连的碳骨架画在纸平面上。如画成：



这二者都是正确的，但对于有多个手性中心的分子，第一种会更加方便。



■ 平面偏振光可以理解为所有波的振动方向都平行的一束光。将光通过偏振滤光片可以得到平面偏振光。

* 在 Chapter 41 中我们会讨论这一问题较长、较复杂的回答。

平面偏振光通过化合物样品产生的旋转角由多种因素决定，最主要的是路径长度（光通过溶液行进了多少距离）、溶液浓度、温度、溶剂和偏振光的波长。通常，测定实验是在 20 °C 下的乙醇或氯仿中进行的，偏振光由钠灯产生，波长为 589 nm。

符号 α 表示偏振光通过溶液旋转的角度，这个数值除以路径长度（in dm）和浓度 c (in g cm⁻³) 得到一个新的数值，即 $[\alpha]$ ，这个数值在不同化合物的情形下是不同的。事实上 $[\alpha]$ 被称作化合物的 **比旋度 (specific rotation)**。这几个单位的选择都是古怪而武断的，但它们却是普遍的，因此我们必须接受它。

$$[\alpha] = \frac{\alpha}{c}$$

大多数情况下，我们使用的是 $[\alpha]_D$ (D 表示波长为 589 nm，即钠灯的“D 谱线”）或 $[\alpha]_{D^20}$ (20 °C)，于是去掉了其余的变量。



■ 请注意，旋转角 α 以角度制表示；按照正确的单位计算得到的比旋度 $[\alpha]$ 无量纲。

下面是一个例子。苦杏仁酸，一种简单的酸，可以从杏仁中获得它光学纯的一种对映体（左侧）。将 28 mg 样品溶解在 1 cm³ 的乙醇中，并放入 10 cm 长的测量管中，旋光仪在 20 °C, 589 nm 下测量的旋转角 α 为 -4.35°（向左旋转 4.35°）。那么这种酸的比旋度是多少呢？

$$[\alpha]_{D^20} = \frac{\alpha}{c} = \frac{-4.35}{0.028 \times 1} = -155.4$$

对映体可以用 (+) 或 (-) 描述

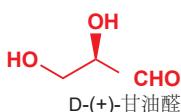
■ $[\alpha]_D$ 值可以阐明一份样品中的光学纯度，换种说法是，它可以阐明两种对映体的比例。我们会在 Chapter 41 中回到这一讨论。

对于两种对映体标识的选择，可以从构型入手，也同样可以从性质入手。即我们可以将两种对映体按平面偏振光旋转的方向（比旋度的正负）标记，这种标记方法不考虑分子的微观构型。我们把会导致偏振光向右旋转（正旋转）的对映体标记为 (+)-对映体（或右旋对映体 *dextrorotatory enantiomer*）；把会导致偏振光向左旋转（负旋转）的对映体标记为 (-)-对映体（或左旋对映体 *laevorotatory enantiomer*）。偏振光的旋转方向不依赖于手性中心的 *R, S* 构型。一种 *(R)* 型手性化合物既可能是 (+)，又可能是 (-)——当然，如果它是 (+)，那么它的对映体（相同构造的 *(S)* 型化合物）必定是 (-)。举个例子，刚才提到的一种苦杏仁酸的比旋度为负，因此为 *(R)-(-)*-苦杏仁酸；而 *(S)*-丙氨酸为 *(S)-(+)*-丙氨酸。*(+)* 和 *(-)* 的标记在 X-ray 晶体学出现之前十分有用，当时的化学家并不知道他们研究的分子的微观构型是什么样的，只能通过比旋度对两种对映体加以区分。

对映体可以用 D 或 L 描述

X-ray 晶体学作为分析工具出现之前，化学家必须通过一系列复杂的拆分过程研究分子的详细结构和立体化学。就结构而言，他们通过将分子分解成许多组成部分，然后从已知的组成部分推导未知的分子的可能情况；就立体化学而言，他们可以测定化合物的比旋度，但不能知晓它们的具体构型。然而，通过一系列的拆分过程，也可以分析出两种化合物有相同还是相反的构型。

甘油醛是自然界最简单的手性化合物之一。因此，化学家将它作为拆分分子的目标，并用甘油醛的立体化学衡量未知分子的立体化学。甘油醛的两个对映体分别被标记为 D (标记右旋 (*dextro*) 的 (+)-对映体) 和 L (标记左旋 (*laevo*) 的 (-)-对映体)。通过拆分过程，任何能与 D-(+)-甘油醛建立联系的分子被标记为 D，任何能与 L-(-)-甘油醛建立联系的分子被标记为 L。这种标记方法费时费力



(下面的图表中展示了 $(-)$ -乳酸 被标记为 $D(-)$ -乳酸 的过程)，因此在如今已经不再使用。目前，D 和 L 只用来标注那些众所周知的天然分子，以保留传统，例如 L-氨基酸 或 D-糖。D 和 L 的标记使用小号的大写字母书写。

- 记住，R/S, +/−, 和 D/L 来自对分子不同方面的观察结果。这意味着，知道一个分子是 R 构型的并不能直接推断出它的旋光性是 + 或是 −，也不能推断出它是 D 还是 L。另外，永远不要仅通过观察结构就断言分子的 D/L 或 +/− 标记。同样，不要妄图观察一个分子的结构就得出它的旋光性 + 或 −。

D-(−)-乳酸 和 D-(+)-甘油醛 的关系研究

作为例子，我们将向您展示如何将 $(-)$ -乳酸 与 D-(+)-甘油醛 建立联系。我们不指望您记住这其中用到的反应。



注意图中有三个中间体都有“相同的”立体化学，但它们中有一个为 (R) ，两个为 (S) ，这是不同元素优先级的不同而导致的。这更加印证了三种标记方法无任何联系， (R) 既可以是 D，又可以是 L；即可以是 $(+)$ 又可以是 $(-)$ 。

另一种立体异构体：非对映异构体

两个互为对映异构体的分子，由于一个是另一个的镜像，因此在化学性质上完全相同。但其他立体异构体之间有可能在化学性质（和物理性质）上产生区别。例如下图的两种烯烃，它们互为几何异构体 geometrical isomers (或顺反异构体 *cis-trans isomers*)。由于分子形状上的区别，它们的物理性质也有很大的区别。不过由于它们是平面分子，因此都没有手性。



环状化合物中还存在另一种类似的立体异构类型。下图的 4-叔丁基环己醇 中，两个取代基可以处于环的一侧，也可以分别处于环的上下两侧。同样，这两个化合物在化学和物理性质上也有显著的区别。



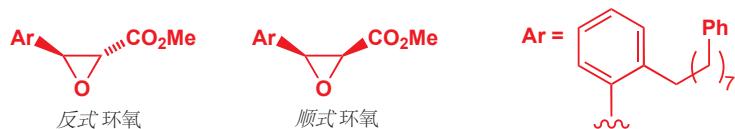
■ 我们通常并不画出全部的氢原子。如果叔丁基在三维结构中指向纸面外，那么氢原子只能指向纸面内。

并不互为镜像的一对立体异构体被称为非对映异构体 (*diastereoisomers*, 简称非对映体)。以上两类异构体都属于这一分类。请注意一对非对映异构体的化学和物理性质是如何不同的。

- 对映异构体间的物理和化学性质完全相同，但非对映异构体间的物理和化学性质不同。“Diastereoisomer”常被简化为“diastereomer”。

非对映异构体可以是手性的或非手性的

如下的一对化合物是宾夕法尼亚州的化学家在研究缓解哮喘的药物时生产的。很明显，它们同样是非对映异构体，并同样有不同的性质。生产过程会同时产生两种非对映异构体，但化学家仅需要第一种(反式的)环氧。由于这两种化合物的极性不同，因此可利用色谱法(chromatography)分离。



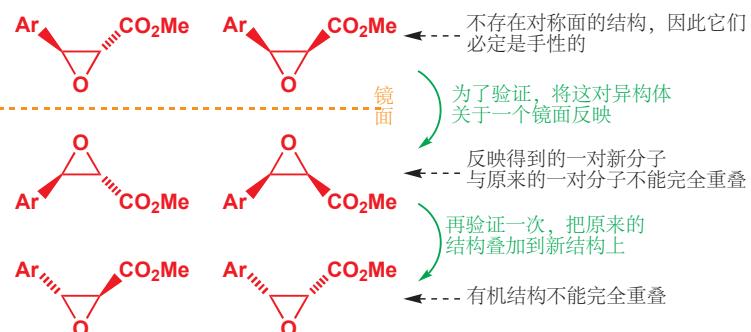
下面我们要讨论一些有关非对映异构体的复杂问题。首先来看，我们最先了解的这两对非对映异构体都是非手性的——因为它们都含有一个穿过分子的对称面。

两对非手性的非对映异构体

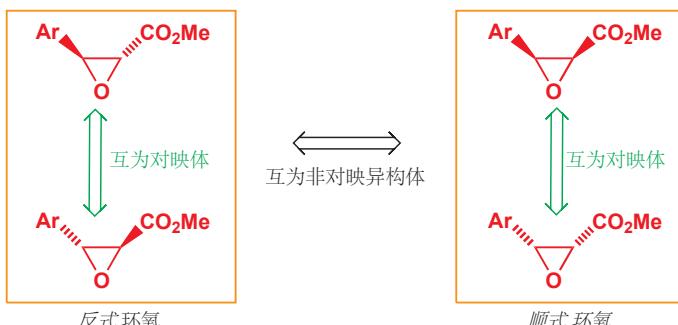
Interactive structures of achiral diastereoisomers



然后，我们后来了解了一对环氧化物。它们都是手性的，我们不能画出其分子中的对称面。为了验证这一点，我们可将其关于一个镜面反映，然后就会观察到镜像分子与原分子不能完全重叠。



如果一个化合物是手性的，那么它就可以以一对对映体的形式存在。而我们刚刚已经画出了这两种环氧化物的对映体。因此这种构造可以分为四种不同的构型，其中有两组非对映异构体(不互为镜像的立体异构体)，每组又有两个对映异构体(互为镜像的立体异构体)。非对映异构体是顺式和反式两种环氧，它们在性质上有很大区别；对映异构体间则只能以旋光性加以区分。当您考虑一个化合物的立体化学时，应当先区分非对映异构体；然后，如果化合物有手性，再分别讨论每个非对映异构体的对映体。



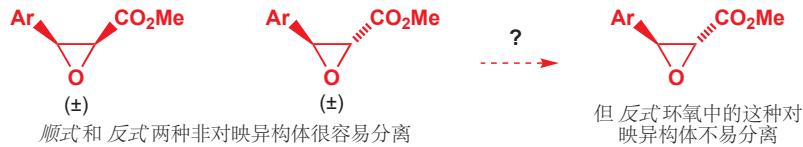
Interactive structures of epoxide diastereoisomers

事实上，研究它们的化学家仅需要反式环氧中的一种对映体——即左上方的异构体。虽然可以通过色谱法分离非对映异构体，即顺式和反式环氧；但对映体具有相同的物理和化学性质，分离它们就困难许多。实验室中由非手性的原料制备它们时，得到的必定是外消旋混合物，因此为了得到光学纯的一种化合物，化学家需要开发全新的化学方法，并使用从自然界中获得的光学纯化合物作为原料。

本章末尾我们会介绍分离对映体得到光学纯化合物的方法，然后我们在 Chapter 41 学习更多细节。

绝对立体化学和相对立体化学

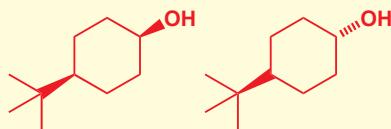
为了严谨，我们必须画出四个分子，包括非对映异构体和其对映异构体。但当我们想讨论非对映异构体间的区别，而对映异构体间只是简单的外消旋混合时，我们可以使用一种新的记号，即画出对映体中的一种，并在其旁边标出“ \pm ”（表示外消旋），它表示的是“这种非对映异构体”而非“这种非对映异构体的这种对映体”。这种画法在实验上也有意义，它代表化学家可以区分两种非对映异构体，但不能仅通过化学方法分离某一种对映体。



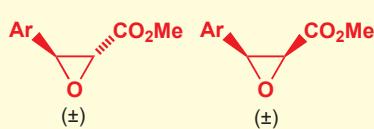
当我们强调非对映异构体间的立体化学时，我们讨论的是**相对立体化学** (*relative stereochemistry*, 也称**相对构型** “*relative configuration*”), 即分子内多个手性中心的相对位置和联系；当我们强调对映异构体间的立体化学时，我们讨论的是**绝对立体化学** (*absolute stereochemistry*, **绝对构型** “*absolute configuration*”), 即两个分子内所有手性中心都是同时反转的，但相对位置相同。

● 对映异构体和非对映异构体

- 对映异构体是互为镜像的一对立体异构体。一对对应异构体是相同的化合物，但它们有不同的绝对立体化学。
- 非对映异构体是不互为镜像的立体异构体。一对非对映异构体是不同的化合物，它们有不同的相对立体化学。
- 非对映异构体既可以是手性的(不含对称面)，也可以是非手性的(含对称面,这样的非对映异构体不能继续拆分为两个对映异构体)。



非手性的一对非对映异构体



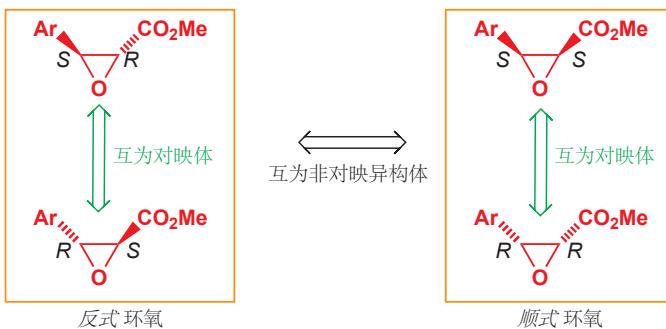
手性的一对非对映异构体

当立体中心有一个以上时就会出现非对映异构体

让我们继续深入考察之前的环氧的四个立体异构体。您可能发现每个结构都包含两个立体中心。请回到 p. 312 的底部，独立给每个立体中心标出 R 或 S 标签，请不要先参看下一页的答案。

您应该这样完成 R 和 S 的安排。

您必须要掌握 R 和 S 的标记方法。如果您遇到了问题或者标错了，请回顾 p. 308 的内容并确保您知道原因。



● 互为非对映体、对映体的分子间的关系

- 如果一个分子是另一个分子的对映体，那么它们两个立体中心都是相反的。
- 如果一个分子是另一个分子的非对映体，那么仅有其中一个立体中心相反。

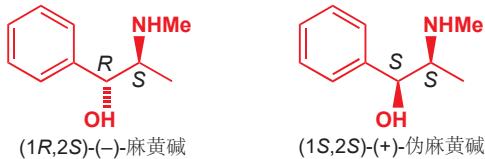
■ 如给考试里要求您阐释一些立体化学要点，请选择一个环状例子——最容易说清楚。

到目前为止，我们讨论的全部化合物都是环状的，因为环状化合物的非对映异构体比较容易考虑：立体中心上的两个取代基指向相同或相反的方向（纸面上或纸面下）就是一对非对映异构体（**顺式**或**反式**）。但链状化合物同样也可以以非对映异构体的形式存在。下面的麻黄碱和伪麻黄碱都属于安非他命类兴奋剂，它们都起到模拟肾上腺素的作用。



麻黄碱和伪麻黄碱是不互为镜像的立体异构体——麻黄碱中的其中一个立体中心翻转得到伪麻黄碱——因此它们互为非对映异构体。从立体中心的角度看分子十分有必要，这种含有两个立体中心的化合物可以以两个非对映异构体存在；而排列组合告诉我们，任何含有一个以上立体中心的化合物都可以以一个以上的非对映异构体存在。

麻黄碱和伪麻黄碱都是植物生产的光学纯产物，因此不同于前文抗哮喘药物的中间体，我们讨论的是非对映体中的一种中的对映体中的一种。肾上腺素同样是手性的，但由于它仅含一个立体中心，在自然界中它只能以对映体中的一种存在，而不能以其他的“非对映异构体”存在。



麻黄碱和伪麻黄碱

麻黄碱是中草药“麻黄”的提取物，它还被用做减充血的鼻喷剂（治疗鼻黏膜充血）。伪麻黄碱是减充血药速达菲（Sudafed）的有效成分。

这两种非对映体的“天然”对映体分别是（-）-麻黄碱和（+）-伪麻黄碱，但您并不能从其中获得有关结构的任何消息，但如果告诉您分别是（1R,2S）-（-）-麻黄碱和（1S,2S）-（+）-伪麻黄碱，您就可以

推断出相应的结构了。

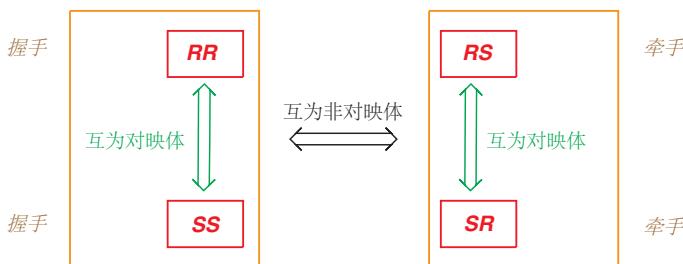
下面是 $(1R,2S)$ -(-)-麻黄碱, $(1S,2S)$ -(+)-伪麻黄碱, 以及它们的“非天然”对映体(需要在实验室中合成得到), $(1S,2R)$ -(-)-麻黄碱和 $(1R,2R)$ -(-)-伪麻黄碱的一些性质。

	$(1R,2S)$ -(-)- 麻黄碱	$(1S,2R)$ -(+)- 麻黄碱	$(1S,2S)$ -(+)- 伪麻黄碱	$(1R,2R)$ -(-)- 伪麻黄碱
mp	40–40.5 °C	40–40.5 °C	117–118 °C	117–118 °C
$[\alpha]_D^{20}$	-6.3	+6.3	+52	-52

■ 回忆一下, (+) 和 (-) 反映的是特征的旋光性的信息, 而 R 和 S 由观察化合物的结构直接得到。两种对映体间两个信息均相反, 但它们之间没有简单的联系。

- 两种非对映异构体是不同的化合物, 有不同的名称和不同的性质; 而一对对映异构体具有相同的性质, 仅仅在旋光方向上相反。

我们可以通过考虑您与他人的握手, 来说明同一化合物中含有两个手性中心的情况。显然, 只有双方使用同一侧的手时, 握手的过程才是成功的! 按照习惯, 您通常使用右手; 当然, 用左手握同样是可能的; 这两种握手的总体模式是相同的: 右手与右手握手, 左手与左手握手, 这二者是一对对映体, 区别仅仅在于它们互为镜像。然而, 如果您不小心使用右手握了别人的左手, 这时握着的手包含一只左手和一只右手; 这时并不是握手, 而是牵手。两种牵手的过程和两种握手的过程的互动效果是截然不同的, 我们可以说它们是非对映异构体。我们用可能是 R 或 S 构型的两个手性中心代表我们的两只手。



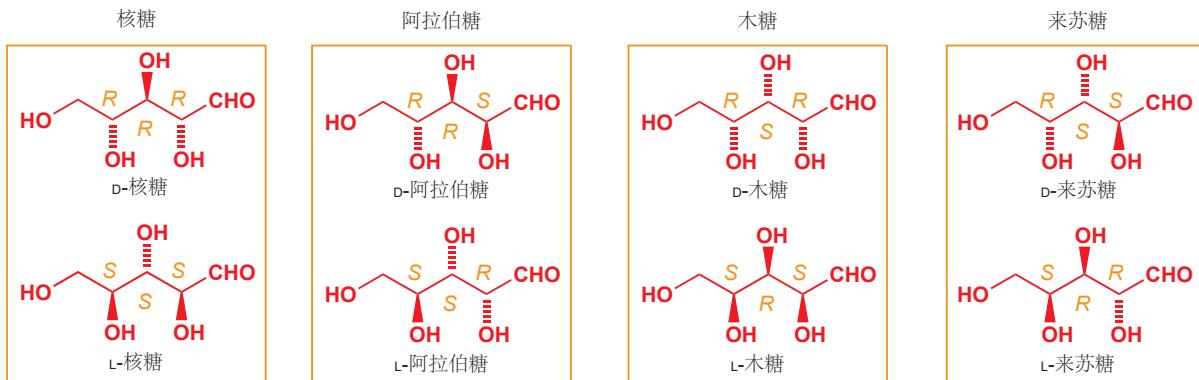
那么有两个以上立体中心的化合物呢? 糖家族提供了很多例子。核糖是一种含有三个立体中心的五碳糖, 下图所示的是核糖的一种对映体, 在任何生命体的新陈代谢中都是必须的, 习惯称之为 D-核糖。D-核糖的三个立体中心全部为 R 构型。为了方便起见, 我们考虑开链形式的核糖, 但它们通常以第二张图所示的环状形式存在。



在理论上，我们只需知道有几个立体中心，就可以通过 Rs 和 Ss 的排列组合，知道该分子有多少个“立体异构体”，本情境中为 8 (= 2³)。

RRR	RRS	RSR	RSS
SSS	SSR	SRS	SRR

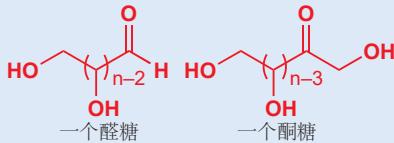
但这种算法模糊了非对映异构体和对应异构体间的区别。观察这八种情况，同一列的两个构型是一对对映体（全部三个中心都翻转），而四列之间则是非对映异构体。三个立体中心实际是产生了四种非对映异构体，每种非对映异构体包含一对对映体。在这个 C₅ 醛糖的例子中，每个非对映异构体都是一种不同的糖（有不同的名字）。下面的图表绘制了上面八种情况的结构，上方的是 (D) 构型的，而下方的是 (L) 的。



■ 您不需要记住这些糖的名字。

糖类的结构

糖类的实验式为 C_nH_{2n}O_n，由碳链构成，其中一个碳是羰基的一部分，其他碳连有 OH 基团。如果羰基在碳链的末端（换句话说，是一个醛），我们叫它醛糖（aldose）；如果羰基不在碳链末端，我们叫它酮糖（ketose）。我们将会在 Chapter 42 中详细讨论。碳原子的总数 n 为 3-8：醛糖含有 n - 2 个立体中心，酮糖含有 n - 3 个立体中心。事实上，大多数糖是以开链形式和环状形式的平衡混合物存在的 (Chapter 6)。

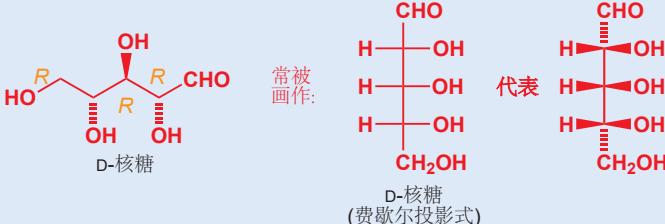


■ 这是一种过于简单化的算法，它默认了所有的非对映异构体均有手性，对于对称的分子无效，因此在使用时需要谨慎。

您可能已经发现，一个结构的立体中心的数目和立体异构体的数目之间，存在一个简单的数学关系式。通常情况下，一个包含 n 个立体中心的结构有 2ⁿ 个立体异构体（包括它本身）。这些立体异构体包含 2ⁿ⁻¹ 个非对映异构体，每个非对映异构体包含一对对映体。

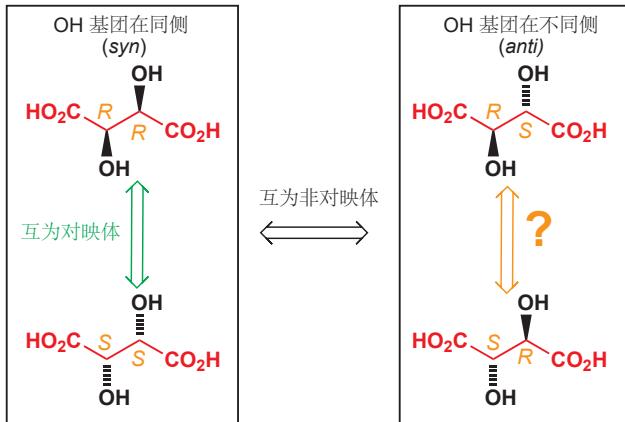
费歇尔投影式

糖类的立体化学常常通过费歇尔投影式 (Fischer projections) 表示。首先竖直的直线表示碳原子，然后整个分子随之扭曲，使得取代基都朝向纸面前方，即朝向我们的方向。费歇尔投影式和真正的分子差异十分大，因此您可能永远不需要使用它们。但您仍会在一些旧书中遇到它们，因此您至少需要掌握如何识别它们。您只需要记住，连在中间主干上的所有分支，实质上都是粗楔形键（朝向纸面前方），而中间主干处于纸平面上。通过想象将主干扭曲成锯齿状，您就会得到熟悉的糖分子。



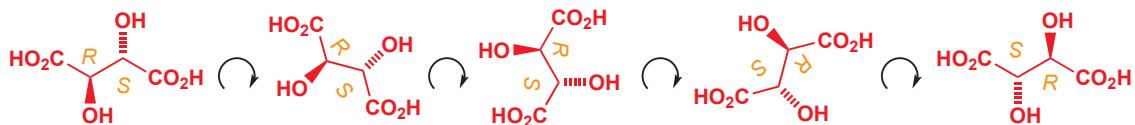
非“通常情况下”——含多个立体中心的非手性化合物

有时，分子的对称性会导致一些立体异构体的简并，或者说“抵消”——立体异构体的数目并没有您期待的那么多。以酒石酸为例，这种酒石酸的立体异构体存在于葡萄中；它的盐，酒石酸氢钾，可以在葡萄酒的底部析出形成晶体。它有两个立体中心，因此您会期待它有 $2^2 = 4$ 个立体异构体：两个非对映异构体，每个含有一对对映体。



Interactive stereoisomers of tartaric acid

左边的一对结构显然就是一对对映体，但当您仔细看右边的一对结构时，您会发现它们其实是一模一样的结构，而不是对映体。您只需要将上方的结构在纸平面上旋转 180° 即可证明这一点。



Interactive display of meso form of tartaric acid

(1R,2S)-酒石酸 和 (1S,2R)-酒石酸 不是一对对映体，而是完全相同的。这是因为虽然它们具有手性中心，但它们是非手性的。将 (1R,2S)-酒石酸 的一侧绕中心的键旋转 180° 后，您会发现该分子具有一个对称面，因此它必定是非手性的。由于分子含有一个对称面，而且 R 是 S 的镜像，因此构型为 R,S 非对映异构体不能是手性的。



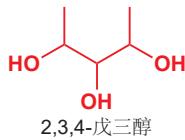
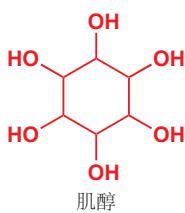
这两个结构是同一分子的两种不同构象——只需要绕着中心键旋转整个分子的一半就可以由其中一种得到另外一种。

- 含有手性中心，但是非手性的化合物被称为内消旋化合物 (*meso compounds*)。这表示该分子中含有一个对称面，两个手性中心分布在对称面两侧并分别具有 R 和 S 的立体化学。

因此酒石酸可以以两个非对映异构体存在，其中一个包含两对对映体，另一个是非手性的（内消旋化合物）。值得注意的是，“含有 n 个立体中心的化合物含有 2^{n-1} 个非对映异构体”的公式仍然成立，仅是“含有 2^n 个‘立体异构体’”的公式不成立了。一般来说，相比于直接计算“立体异构体”的数目；更安全的方法是先计算非对映异构体，再人工判断哪个非对映异构体有手性，即具有一对对映体。

内消旋的握手

我们也可以将握手与非对映体间的类比也推广到内消旋化合物。想象一对双胞胎兄弟握手，我们可以区分它们分别都握左手，或都握右手时的情形，因为这二者是一对对映体。但当他们牵手的时候（一人的左手握另一人的右手），我们就无法区分是左手拉右手还是右手拉左手了，因为兄弟二人本身就无法区分——这就是内消旋的牵手！



■ *syn* (顺式) 和 *anti* (反式): 它们反映取代基在碳链、碳环的同侧(顺式)或异侧(反式)。它们只能用于参考图表。

	手性的非对映体		非手性的非对映体
	(+)-酒石酸	(-)-酒石酸	内消旋-酒石酸
$[\alpha]_D^{20}$	+12	-12	0
熔点	168–170 °C	168–170 °C	146–148 °C

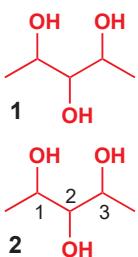
肌醇的内消旋非对映体

注意到，内消旋的非对映体在其分子整体上具有一定程度的对称性。肌醇有六个立体中心，其中一种非对映体是一种重要的生长因子。或许考察它有多少个立体异构体是有挑战性的——事实上除了一种非对映体外，其余的都是内消旋的。

化合物立体化学的研究方法

当您想讨论一个化合物的立体化学时，我们建议您先识别非对映异构体，然后再逐一考察它们是否有手性。请不要直接计算“立体异构体”的数目——一直截了当地认为一个含有两个立体中心的化合物就是含有四个“立体异构体”。分清主次是根本要求，就像是当您说两个人要结婚了的时候，不要说“四只手结婚了”一样。

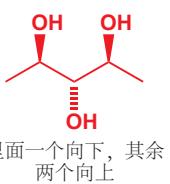
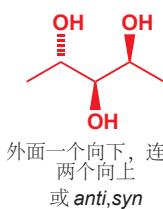
让我们通过一个简单的例子，直线型的 2,3,4-三羟基戊烷或 2,3,4-戊三醇来巩固研究一个化合物立体化学的基本方法。下面是您需要做的事：



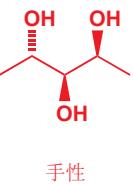
1. 在纸上画出化合物的结构，其中碳链表示为锯齿形，如图 1.



2. 识别全部手性中心，如图 2.



3. 判断非对映异构体的数目。每对手性中心上的两个取代基可以在同侧(*syn*)或是在异侧(*anti*)，写出每个非对映异构体的构型类型会对您有所帮助。本例有三个非对映异构体：三个 OH 基团可以都在同侧，也可以是两侧的 OHs 与中间的在异侧，还可以是一侧的与其余的在异侧。我们称第一种为 *syn,syn*，因为两对手性中心(1 & 2, 和 2 & 3)都将各自的两个 OHs 排列在同一侧(顺式)。



4. 通过检查是否存在对称面，确定非对映异构体是否有手性。本例中，只有穿过中心的平面可能成为对称面。

5. 画出手性的非对映异构体的对映体，即将其全部立体中心上的构型翻转。纸平面就是为我们准备的镜面，做分子关于纸平面的镜像，得到的就是对映体，全部“朝上”的基团都“朝下”，反之亦然。

6. 得出最终结论。最普通的表述是，本例中有四个“立体异构体”。更有价值的表述是，本例中有三个非对映异构体，即 *syn,syn, syn,anti*，和 *anti,anti*；其中 *syn,syn* 和 *anti,anti* 是非手性的(内消旋)，而 *syn,anti* 是手性的，并包含两个对映体。

费斯特酸 (Feist's acid) 的奥秘

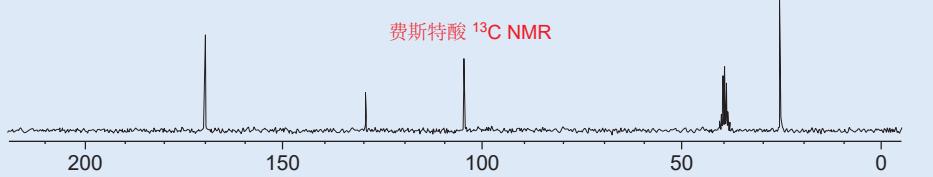
现在的我们无法理解在光谱法诞生之前求解结构的困难性。一个著名的例子是“费斯特酸”，1893年由费斯特(Feist)通过一个看似简单的反应合成并发现。不包含光谱法的早期研究指向两种可能的结构，这二者都是建立在一个三元环的基础上的。三元环的出现给了这个化合物很多名声，因为不饱和的三元环是十分稀少的。最受人喜爱的是第一种环丙烯式结构。

对于该物质结构的争论即使到1950年代第一台NMR光谱仪出现时仍在继续。虽然红外观察支持了环丙烯式的结构，但原始的40MHz仪器显示，该分子没有甲基，并且双键连有两个质子。这一研究佐证了第二种环外亚甲基式的结构。

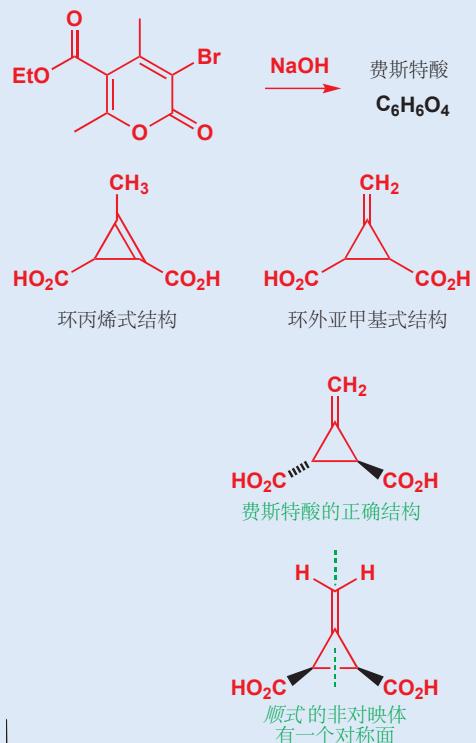
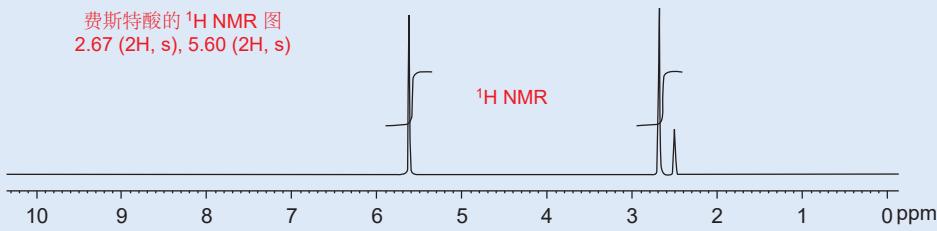
这一结构含有两个手性中心，那么会有多少非对映异构体呢？答案很简单：由于费斯特酸是手性的，因此(环上的两个羧基)必然是反式构型(顺式构型有一个对称面)，因此它以一对对映体的形式存在。另外，虽然费斯特酸没有对称面，但它有对称轴，学完后面您会知道，对称轴和手性是可以共存的。

现代的NMR光谱的方法大大简化了推断流程。氢谱：仅有两个 CO_2H 上的两个质子会与溶剂DMSO中的交换；而双键上的两个质子等价(5.60 ppm)，环上两个羧基上的质子也等价，与预期的强场相符(2.67 ppm)。碳谱共四个：一个 $\text{C}=\text{O}$ 碳的信号在170 ppm处，双键两侧碳的信号介于100和150 ppm之间，环上另两个等价碳的信号在25.45 ppm处。

费斯特酸的 ^{13}C NMR图
170.3, 129.8, 105.05, 25.45



费斯特酸的 ^1H NMR图
2.67 (2H, s), 5.60 (2H, s)

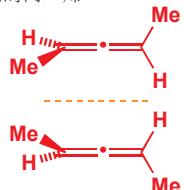


没有立体中心的手性化合物

有一少部分手性化合物并没有立体中心。例如右侧展示的丙二烯，它没有立体中心，但它不能与其镜像完全重叠，因此它也是手性的：这种化合物存在两种对映体。一些联芳类化合物(biaryl compounds)也与之相似，例如下面所示的双膦(bisphosphine)结构，被称为BINAP，由于围绕绿色的联芳键的旋转受到阻碍，因此也以两个独立的对映体存在。所谓的阻碍在于，如果您沿着这根键向下看这个分子，您会看到两个环所在的平面实际上是互相正交的，整个分子与丙二烯一样处于 90° 扭曲的状态。像这样的，由于单键的旋转受阻导致的手性/对映体，我们称之为阻转异构体(atropisomers，来自希腊语“不会旋转”)。

Interactive possible structures for Feist's acid

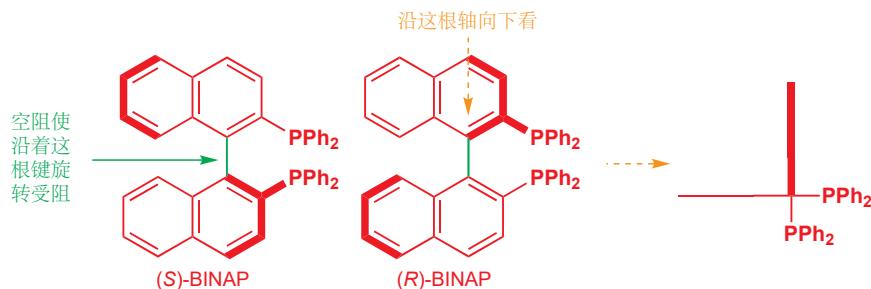
一种手性的丙二烯



Interactive chiral compounds without stereogenic centres—allenine

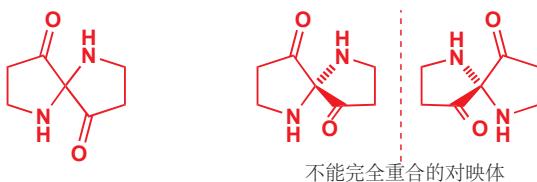
► 我们会在 Chapter 41 中继续了解 BINAP。

Interactive chiral compounds without stereogenic centres—BINAP

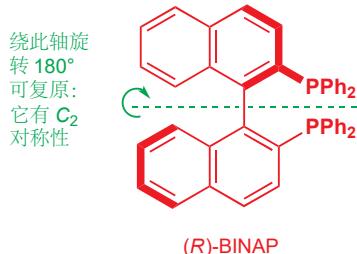


以上两个例子都依赖于 π 体系的刚性，如下简单的不饱和体系也同样是手性的。由于中心碳原子是四面体构型，因此两个环必须是正交的。由此，虽然分子中没有立体中心，但分子中也同样没有对称面。像这种，包含两个环通过单个 C 原子连接起来的化合物称为螺环化合物 (spiro compounds)。对于螺环化合物，虽然您一眼看过去它们都很对称，但它们常常是手性的；当您想研究它们的立体化学时，请从对称面出发仔细考察。

Interactive chiral compounds without stereogenic centres—spiro amide



对称轴与对称中心



Interactive BINAP showing C_2 axis of symmetry

■ 下标 2 代表“二重”对称轴。化学中也包含其他重数的对称轴，但在一般的有机物中它们却十分稀少。

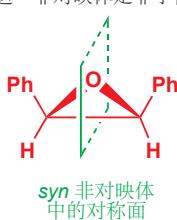
Interactive epoxide diastereoisomers showing plane of symmetry

■ 我们之前曾提醒过您，这种表述是不完整的 (pp. 304 和 312)：现在我们将要完善它。

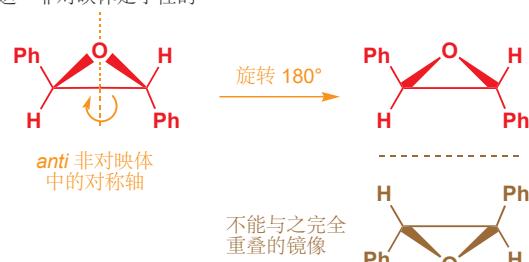
您可能会纳闷为什么刚刚这三个化合物 (连同 p. 319 文字框中的费斯特酸) 是手性的，因为它们看上去是如此的“有对称性”。事实上，它们含有的唯一对称元素是对称轴，而对称轴恰恰是唯一的不对分子的手性产生影响的对称元素。如果一个分子可以绕一轴旋转 180° 后能复原回原分子。那么称它有二次对称性 (twofold axial symmetry)，或 C_2 对称性。只要不含对称面或对称中心，那么无论化合物有没有对称轴，它都是手性的。

除去上节举的例子外， C_2 对称性在日常分子中也是很普遍的。下面是一个拥有两种对映异构体的化合物的例子。一种 (我们称其为 *syn* 非对映体——由于两个苯环在同一侧) 包含对称面——因此它是非手性的 (尽管整个分子非手性，但它含有手性中心，我们可以叫它内消旋非对映体)；另一分子仅有对称轴作为对称元素，因此它是手性的。橘色展示了其 C_2 对称轴，绕此轴旋转 180° 可以得到相同的结构。但关于一个镜面做它的镜像则不能与之重合。

这一非对映体是非手性的



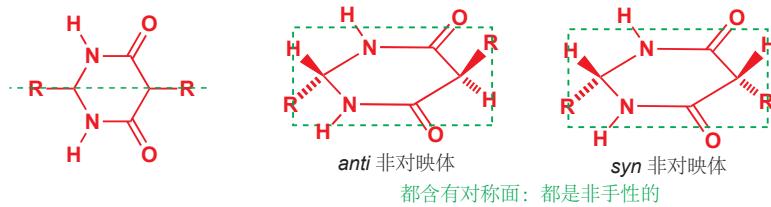
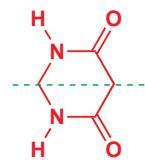
这一非对映体是手性的



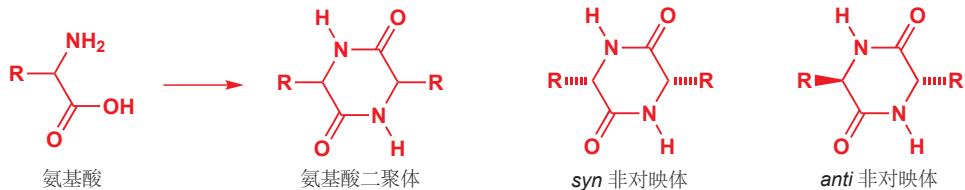
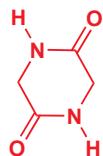
到目前为止，我们一直在使用对称面作为衡量一个分子是否具有手性的特征：我们已经说过多此，如果一个分子没有对称面，那么它就具有手性。但现在我将向您介绍另一个与分子手性不兼

兼容的对称元素类型。如果一个分子含有对称中心，那么它也是非手性的。现在我们将解释如何注意到分子的对称中心。

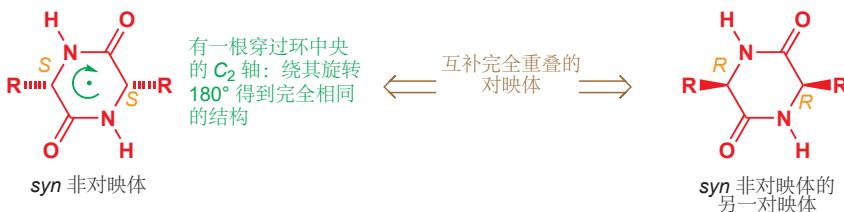
右侧的二酰胺骨架具有两个对称面，一个是纸平面，另一个是与纸平面垂直的，穿过两个饱和碳原子的平面（图中绿色标出的）。如果我们在这个结构中加入两个 R 取代基，我们可以得到两个非对映异构体，R 基分别在环平面的同侧 (*syn*) 或异侧 (*anti*)。虽然纸平面不再是一个对称面，但由于原先的另一对称面在此时仍然将两个取代基平分，因此它仍然是非手性的。到目前为止还没有新知识。



现在，请考虑右侧的一个二酰胺。这次纸平面仍然是一个对称面，但垂直的另一对称面却不存在了。这种杂环被称为“二酮哌嗪”，它可以由一种氨基酸二聚得到：右侧的二酮哌嗪是由甘氨酸二聚得到的。对于有取代的氨基酸，例如 $R \neq H$ 时下图所示的情况，又会产生两种非对映异构体，*syn* 和 *anti*。这二者的对称性是不同的，其中 *syn* 异构体是手性的，而 *anti* 异构体是非手性的。

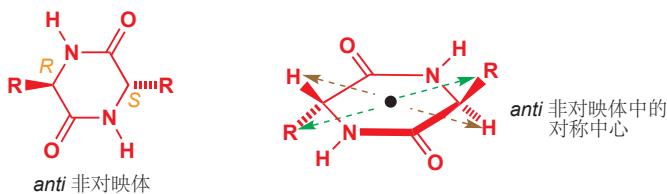


对于手性的 *syn* 非对映体，它不含任何对称面，但您可以找到一个穿过环中央的 C_2 对称轴。当然，对称轴是与手性相兼容的。在这个化合物中，两个手性中心都是 *S* 构型，而它的对映体则都是 *R* 构型。



Interactive diamides showing centre of symmetry

非手性的 *anti* 非对映体，既不含对称面，也不含对称轴，但它含一个对称中心（下一页图中黑点标出的）。这意味着，当从该中心出发，沿一个方向能遇到一个事物，例如一个 R 基团时；仍从该中心出发，沿相反的方向也同样能得到相同的事物（绿色箭头）。同样的道理也适用于棕色箭头，还使用与环本身。在 *syn* 异构体中不存在这种对称中心，因为这里的绿色、棕色箭头，在该分子中均连接的是一侧的 R 和另一侧的 H。因为对称中心的存在，*anti* 异构体能与其镜像完全重叠，并因此是非手性的。



● 从对称面、对称中心、对称轴的角度看手性

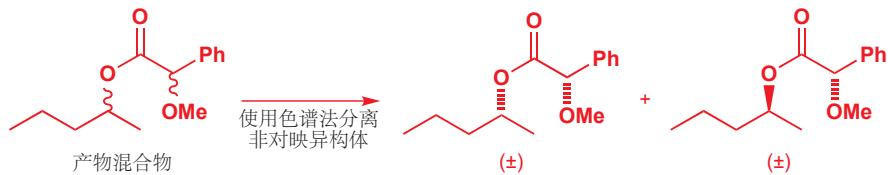
- 任何含有对称面或对称中心的分子是非手性的。
- 如果不含对称面或对称中心，含有对称轴的分子仍是手性的。对称轴是唯一与手性相兼容的对称元素。

对映体拆分

本章的早期内容谈到过，自然界产生的分子大多是手性的，而且自然界通常仅生产单一一对映体。我们已经讨论过氨基酸、糖类、麻黄碱、伪麻黄碱和酒石酸——自然资源经过分离得到的这些化合物均为单一一对映体。而另一方面，在实验室中使用非手性原料合成的手性化合物，注定是外消旋混合物。那么如果不从自然资源中提取，化学家是如何分离得到单一一对映体的化合物的呢？我们将在 Chapter 41 更详细地讨论这一话题，而现在我们将以一种简单的方式考察：使用自然界中的光学纯化合物，帮助我们分离自己的外消旋混合物。这一过程称为拆分。现在，请您想象一下在普通的酸催化酯化机理下 (Chapter 10)，手性但外消旋的醇和羧酸，生成酯的过程。

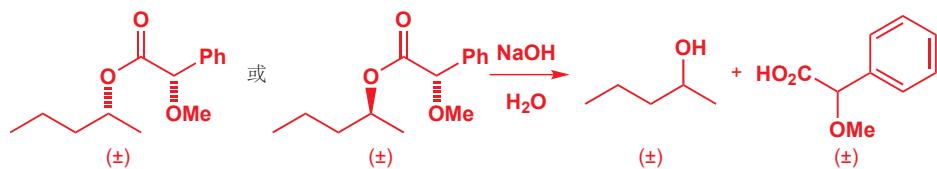


产物有两个手性中心，因此我们预计它会产生两种非对映异构体，每种非对映异构体都是各自的一对对映体的外消旋混合物。而非对映异构体间有不同的物理性质，可以使用例如色谱法等手段分离。

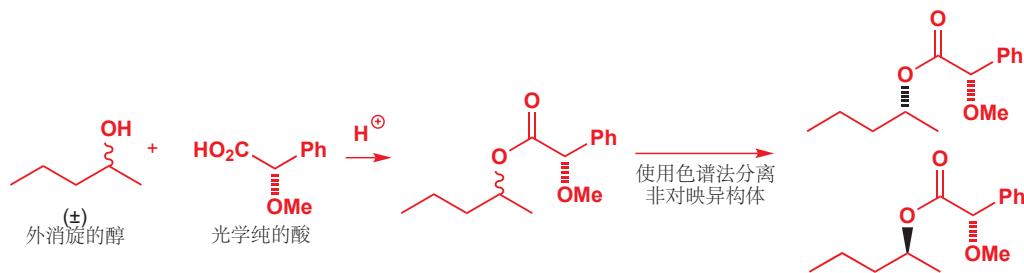


然后我们可以进行逆酯化过程，水解这两种非对映异构体中的任意一个，则可以重新得到外消旋的醇和外消旋的酸。

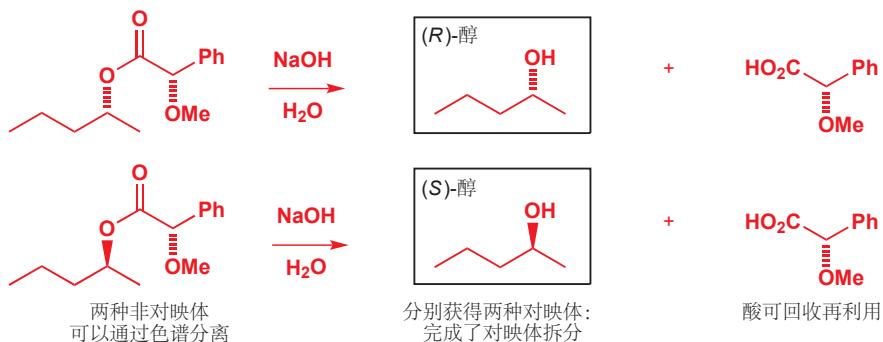
■ 回忆：(±) 代表以外消旋混合物存在：于是我们可以舍弃绝对立体化学，仅展示相对立体化学。



如果我们用光学纯的羧酸重复这一反应，例如用您在 p. 310 看到的杏仁提取物，(R)-苦杏仁酸。产物同样是两种非对映体，但与之前不同的是，这两种非对映体都是光学纯的。注意下图中最右侧的产物结构，它的立体化学是绝对立体化学。



现在，如果我们将每种非对映体分离后分别水解，那么我们就完成了一件非凡的事情：我们将起始的外消旋醇，分离为了两种单一的对映体。



一对对映体的分离被称为**拆分 (resolution)**。拆分过程需要利用一种已经达到光学纯的化合物（**旋光性拆分剂 optically active resolving agent**）：大自然给我们提供了这样的便利；拆分过程几乎总是在使用从自然界中分离的化合物。

大自然的手性

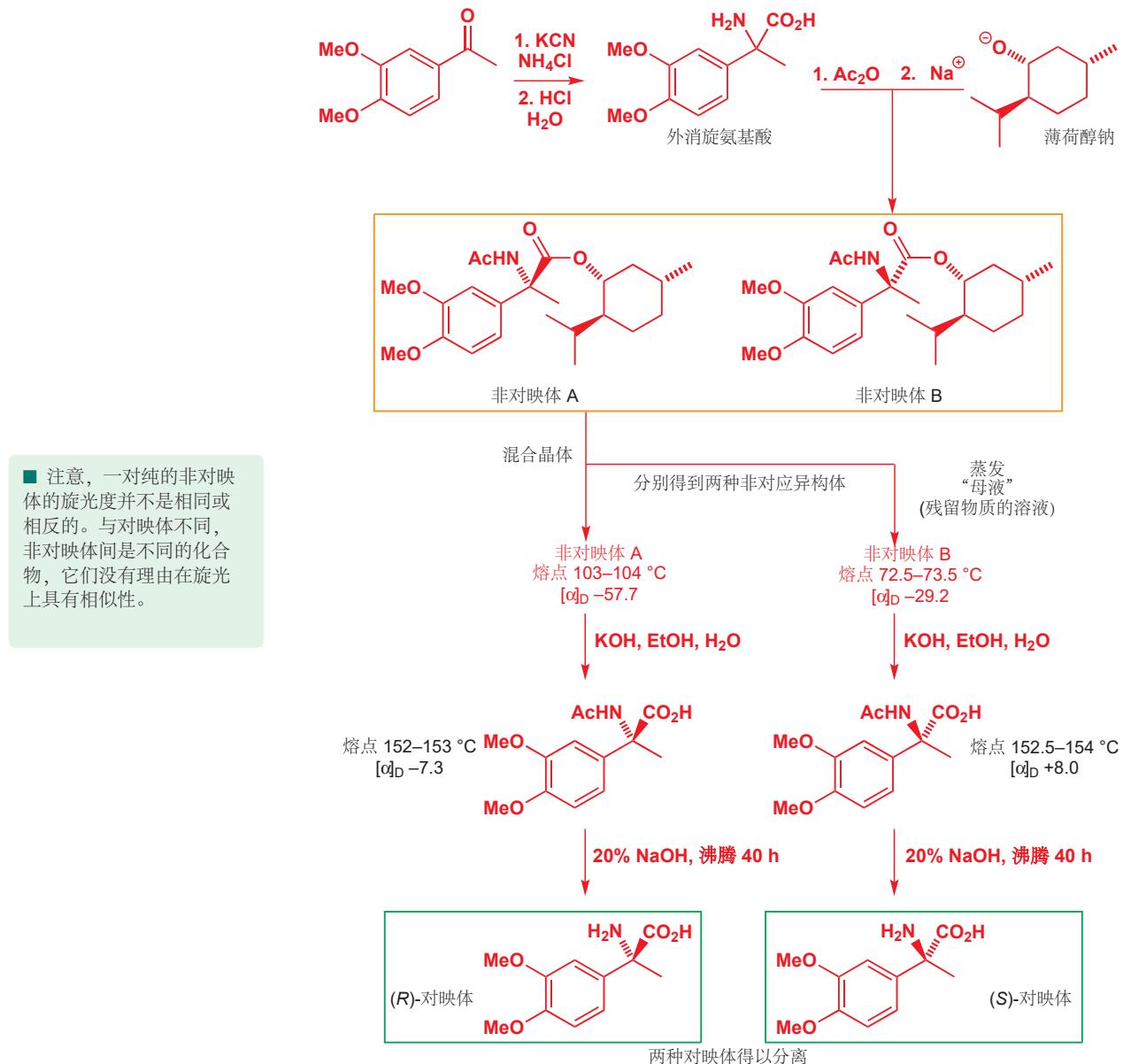
为什么大自然对于那些重要的生化物质的使用，仅钟情于一种对映体。当您了解了不对称性是如何第一次进入分子世界的，或者了解了 L-氨基酸 和 D-糖 相比其另一对映体更具有的优势是什么时，这个问题可能变得简单。例如，如果有大量非对映异构体的存在，外消旋的氨基酸样品可能会产生十分复杂的蛋白质。有关起源问题，有人认为生命产生于单手性的石英晶体的表面，它为生命体所需的光学纯分子提供了不对称的环境；又有人认为这种不对称性最初起源于伽马射线释放的电子的自旋不对称性；还有人考虑到，光学纯的生命系统比外消旋的更加简单，也许是偶然的机会让 L-氨基酸 和 D-糖 胜出了。

现在让我们考察一个真实的例子。研究氨基酸在脑功能中的作用的化学家，需要分离右侧的氨基酸的两种非对映体。通过您在 Chapter 11 学过的 Strecker 合成法，可以得到外消旋混合物。然后他们用乙酸酐处理，得到混合酸酐，再用从自然界中获取的光学纯的薄荷醇钠，得到两个非对映的酯。

在这两种非对映体中，其中一种比另一种更易结晶（即有更高的熔点），化学家可以通过逐渐结晶它们的混合物，得到前者；然后蒸发剩余的溶液（“母液”），进而得到后者。



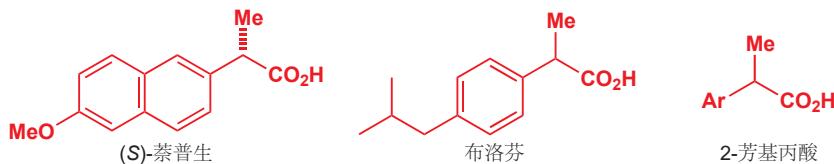
然后将两种非对映酯分别溶于 KOH 溶液煮沸，使之水解。两个体系分别得到了两种对映体，从其产物（几乎）相反的旋光度和相似的熔点可以证明这一结论。最后，对酰胺进行更剧烈的水解（用 20% 的 NaOH 煮沸 40 小时），可以得到生物研究中需要的氨基酸（见 p. 322 底部）。



通过非对映盐拆分

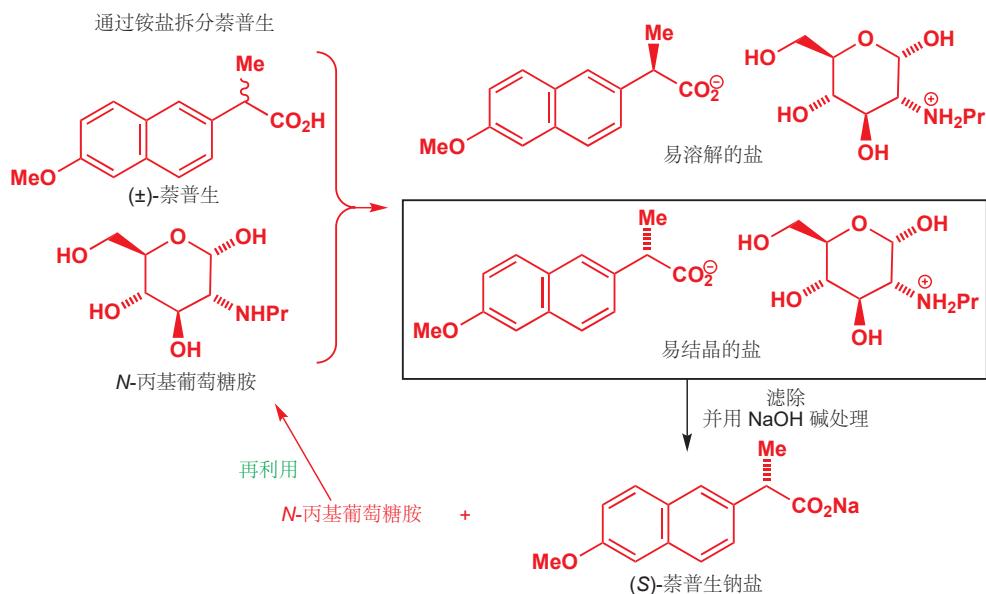
对映体拆分的关键点是我们必须将两个立体中心联系起来：可分离的非对映异构体是由不可分离的对映体产出的。在上两个例子中，两个立体中心被联系到了一个共价化合物中，即酯中。而离子化合物也可以很好地完成这项工作——事实上，如果使用离子化合物，还有拆分后便于回收的优点。

一个重要的例子是萘普生对映体的拆分。萘普生是非甾体抗炎药 (NSAIDs, 2-芳基丙酸) 中的一员。由博姿公司 (Boots) 开发的布洛芬 (商品名为诺洛芬 Nurofen) 的止痛药也属于这一类。



萘普生和布洛芬都是手性的，它们也都是仅有 (S) 对映体有止痛，或抗炎作用。布洛芬在人体内会外消旋化 racemize (见 Chapter 20)，因此分离它的对映体没有什么意义。但萘普生的对映体则会在发售前被美国制药公司 Syntex 所拆分。

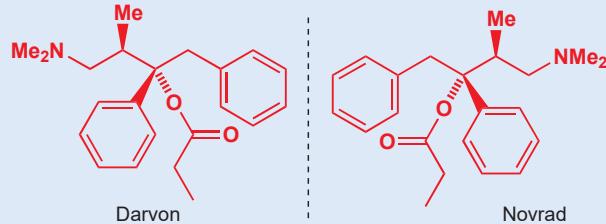
由于萘普生是一个羧酸，因此他们选择使用一种光学纯的胺产出羧酸盐，他们发现最有效的试剂是葡萄糖衍生物。羧酸与胺的反应产生了 (S)-萘普生铵盐 和 (R)-萘普生铵盐，后者更易溶解，因此在逐渐结晶时留在了溶液中。将晶体滤出，用碱洗涤后可重新得到胺 (回收再利用)，并得到想要的 (S)-萘普生 的钠盐。这次拆分过程所用的胺类是不寻常的，因为我们通常使用简单的胺类；但为了找到合适的拆分试剂，化学家需要经过多次尝试。



手性药物

您可能会纳闷，对映体总是有相同的性质，而萘普生却需要在上架前拆分对映体。虽然萘普生的两个对映体确实在实验室中具有相同的性质，但当它们进入一个生命系统后，它们就会与生命系统中原有的其他手性分子 (光学纯的) 相互作用，于是就自然产生了区别。比方说一对手套，它们有相同的重量，用相同的材料制成，也有相同的颜色——在这些方面它们是相同的；但如果试图将它们戴在一只手上 (外在的手性环境)，却只有其中一只手套是合适的。

药物与受体的结合十分接近手套与手的结合这一类比。药物受体，几乎都是由纯 L-氨基酸 形成的光学纯的蛋白质。因此药物的一种对映体往往比另一种对映体与之相互作用的效果好得多，或者干脆以完全不同的方式相互作用，因此手性药物的两种对映体在药理效果上往往完全不同。对于萘普生来说，(S)-对映体 要比 (R)-对映体 高效 28 倍。另一方面，布洛芬仍然以外消旋体 (racemate) 的形式出售，因为这种化合物在血循环中会外消旋化。

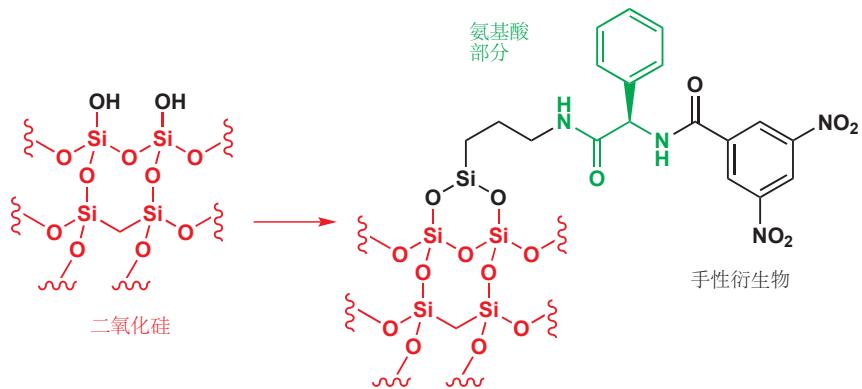


有时候，一种药物的两种对映体可能具有完全不同的治疗性质。例如止痛药 Darvon，它的对映体 Novrad 却是一种止咳药。注意高于它们结构之上的对映体关系！在 Chapter 41 中，我们会详细讨论两种对映体具有完全不同生物效果的情况。

通过基于手性原料的色谱法拆分

■ 二氧化硅, SiO_2 , 是硅原子和氧原子组成的大分子体系。它的表面分布着游离OH基团, 可以与手性衍生试剂相结合。

对映体的拆分还可利用比离子键更弱的相互作用进行。色谱(也称层析, chromatographic)分离依赖于物质与固定相(stationary phase, 通常是二氧化硅)和物质与流动相(mobile phase, 流过固定相的溶剂, 被称为洗脱液eluent)之间亲和性的差异, 此亲和性是由氢键或范德华相互作用产生的。当固定相与光学纯化合物(通常是氨基酸的衍生物)结合后, 它便会具有手性, 这时就可以用色谱法分离对映体了。

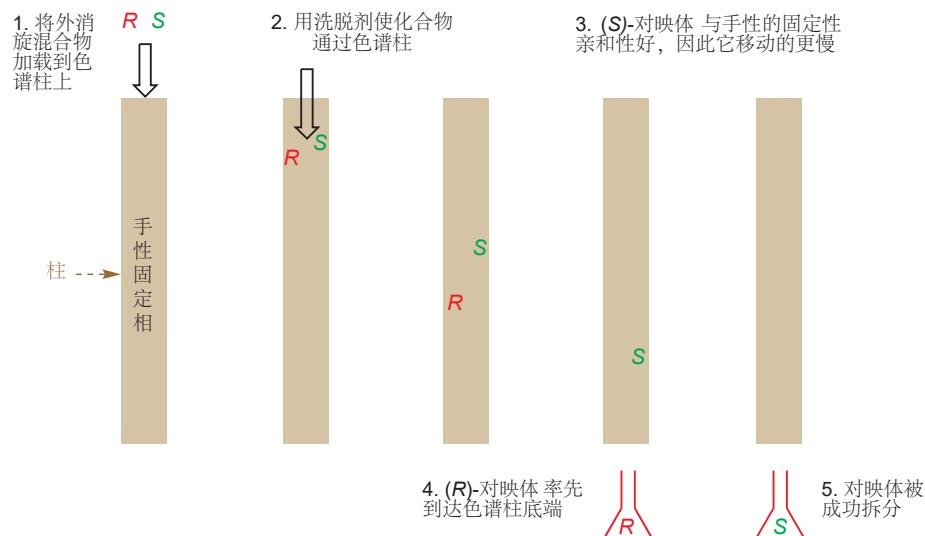


当待拆分的化合物没有合适于制取经典拆分衍生物（酯或盐）所需的官能团时，手性固定相的色谱法就显得尤为重要。例如，一种镇静剂安定（地西泮）的类似物有两种对映体，它们具有完全不同的生物活性，因此必须被拆分。

一种安定的类似物



要进步研究这些化合物的性质，则必须获得光学纯的两种对映体。将外消旋混合物的溶液加载到与手性的氨基酸衍生物成键后的二氧化硅（固定相）色谱柱（column）上，然后使用洗脱剂洗涤；这时，由于(R)-(-)-对映体对固定相的亲和性很差，因此率先被从色谱柱上洗脱（elute）下来，而(S)-(+)-对映体则最后才被洗脱下来。



一个分子的两种对映体或许是相同的化合物，但它们仍在有限的情境下表现出差异。比如它们与生物体系的作用方式是不同的；比如它们与另一光学纯的（单一对映体的）化合物反应时，会得到性质差距较大的两种盐或化合物。实质上，互为对映体的两种化合物在手性环境中表现得不同，在非手性环境中表现得相同。在 Chapter 41 中我们会了解利用这一事实制取单一对映体的情形，而接下来，我们将开始讨论立体化学在其中扮演决定性作用的三类反应：取代反应、消除反应和加成反应。

■ 您可以这样考虑手性色谱法。考虑下列情形，您要帮助一位在战争中失去左腿的退休朋友找鞋（仅需右鞋）。此时，一爿本地鞋店愿意捐给您他们多余的鞋，其中既有左鞋又有右鞋，都适合他的尺码（同时也适合您的）。您需要挑出右鞋，但这时候突然停电了，您要怎么挑呢？您会依次用右脚去试每双鞋，如果它合适（和流动相亲和性更好），那么您会把它拿走，如果不合适，则还会放回原处（和固定相亲和性更好）。

固定相就像很多只伸出来的“右脚”（用于吸附的光学纯手性分子），外消旋混合物就是各种“鞋”，“右鞋”会和固定相紧密地结合，而“左鞋”则一经洗涤就流到色谱柱的下端去了。

延伸阅读

关于立体化学的书很多。最详尽的大概是：E. L. Eliel and S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley Interscience, Chichester, 1994。在此阶段，详尽的内容可能不适合您。牛津初级读本 *Organic Stereochemistry*, M. J. T. Robinson, OUP, Oxford, 2001 中有更加易懂的介绍。

Feist 酸正确结构的首次发表：M. G. Ettinger, *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, 74, 5805 还有一篇很有趣的补充文章，给出了其 NMR 光谱：W. E. von Doering and H. D. Roth, *Tetrahedron*, 1970, 26, 2825。

检查您的理解



为确保您真正掌握了这一章的内容，请尝试解决本书 Online Resource Centre (在线资源中心) 中的习题：
<http://www.oxfordtextbooks.co.uk/orc/clayden2e/>

15

饱和碳上的亲核取代

联系

基础

- 在羰基上的亲核进攻 ch6 & ch9
- 羰基上的取代反应 ch10
- 羰基氧原子的取代反应 ch11
- 反应机理 ch12
- ^1H NMR ch13
- 立体化学 ch14

目标

- 在饱和碳原子上的亲核进攻，导致取代反应
- 饱和碳原子上的取代反应与 $\text{C}=\text{O}$ 上的取代反应的不同
- 亲核取代反应的两种机理
- 取代反应的中间体和过渡态
- 取代反应如何影响立体化学
- 什么样的亲核试剂可以取代，什么样的离去基团可以被取代
- 可以通过取代反应制取的分子，和它们可以由什么制取

展望

- 消除反应 ch17
- 芳香化合物作为亲核试剂的取代反应 ch21
- 烯醇盐作为亲核试剂的取代反应 ch25
- 逆合成分析 ch28
- 参与、重排和碎片化反应 ch36

亲核取代的机理

Chapter 10...



本章...

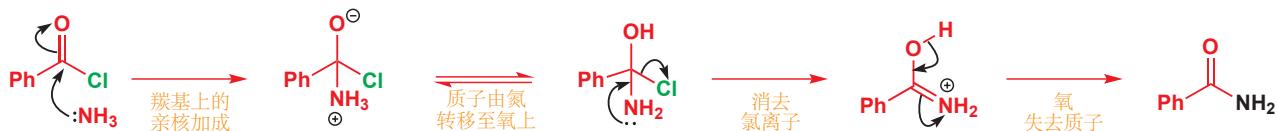


取代反应是一个基团被另一个基团取代的过程。您在 Chapter 10 中遇到过如左图所示的反应，反应中 Cl 被 NH_2 基团所取代，因此它是一个取代反应。当时您还学过，我们管反应中的氨 (NH_3) 叫做亲核试剂 (nucleophile)，管氯离子叫做离去基团 (leaving group)。在 Chapter 10 中，亲核取代通常发生在羰基的三角型 (sp^2) 碳上。

而在本章中，我们将要了解的是左图的第二种反应。这同样是取代反应，因为 Cl 被 PhS^- 基团取代。不同的是，这个反应发生在 CH_2 基的四面体型 (sp^3)，或者说饱和的碳原子上。从表面上看，这两个反应好像是相同的，但它们在机理上有相当大的区别；它们对好的试剂的要求也是不同的——这也是为什么我们将亲核试剂从 NH_3 换成了 PhS^- ：氨在第二个反应中生成 PhCH_2NH_2 的过程不会有好的产率。

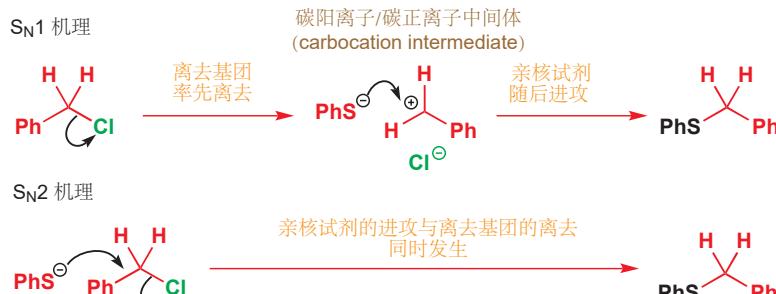
让我们来看一看为什么这两个取代反应的机理必须是不同的。下面是第一个反应的机理。

羰基上的亲核取代机理



相反，另两种新的机理是可能的。其一是离去基团先自己离去，然后亲核试剂再加成到原来的位置上；其二是加成和离去两步在同时发生。我们常称第一种可能性为 S_N1 机理，第二种为 S_N2 机理，第二种机理展示了中性分子如何在接受电子的同时失去另一对电子。您接下来会发现，对于这个分子，苄基氯，这两种机理都是可行的。

Interactive mechanism for amide formation



Interactive mechanisms for S_N1 and S_N2

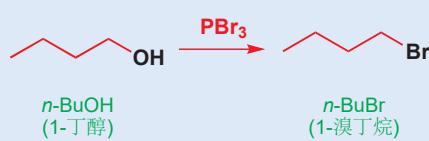
为什么了解这两种取代机理很重要？

如果我们知道一个化合物以哪种机理反应，我们就会知道用哪种条件可以得到高产率。例如，醇中的 OH 被 Br 取代的反应是一个十分常见的亲核取代反应；而您会发现，取决于醇的结构，叔丁醇与伯醇使用了两种完全不同的反应条件。叔醇与 HBr 迅速反应得到叔丁基溴；而另一方面，伯醇与 HBr 仅缓慢地反应，常常通过 PBr_3 使其转化为溴代烃。原因在于，前者是 S_N1 反应的例子，而后者是 S_N2 反应的例子：在本章的结尾，您会对如何预测机理，和选择合适的反应条件有一个清晰的描绘。

叔丁醇的取代反应



伯醇的取代反应



对于 则是二级反应
(速率与 $[R-Br]$ 和 $[OH^-]$ 均有关系)

对于 则是一级反应
(速率仅取决于 $[R-Br]$ ，而与 $[OH^-]$ 无关)

 S_N1 和 S_N2 机理的动力学证据

在我们继续深入前，我们要更详细地看看这两种反应，因为它们允许我们解释和预测取代反应的很多方面。动力学证据让化学家确信，饱和碳原子的亲核取代有两种不同的机理：反应速率，例如右边氢氧根取代溴离子的反应速率。

这一理论主要由 Hughes 和 Ingold 在 1930s 发现：有些亲核取代反应是一级反应（即速率仅取决于

Edward David Hughes (1906–63) 和英果尔德 (Sir Christopher Ingold, 1893–1970) 在 1930s 年间在伦敦大学工作。他们首创了当今有机化学家认为理所当然的很多机理性想法。

■ 在 Chapter 12 中有更多关于机理与反应速率之间关系的描述。方括号表示浓度，比例系数 k 被称为速率常数。

■ 请注意如何书写这个符号，S 和 N 均为大写字母，其中 N 是下标。

于卤代烃单分子的浓度，与亲核试剂的浓度无关)，还有一些是二级反应（速率与卤代烃、亲核试剂的浓度都有关系）。我们如何解释这一现象？p. 329 中我们称为“ S_N2 ”的机理仅包含一步，下面是正丁基溴被氢氧根取代的一步 S_N2 机理。



由于仅有一步，那么它同时也是决速步 (rate-determining step)。整个反应的速率都取决于决速步的速率，动力学理论告诉我们，一个反应的速率与其反应物的浓度成比例：

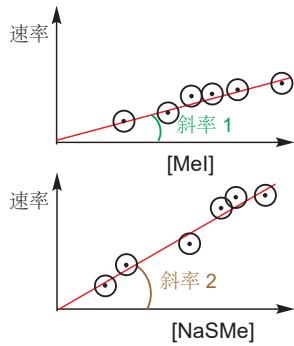
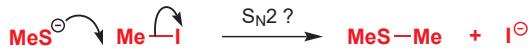
$$\text{速率} = k[n\text{-BuBr}][\text{HO}^-]$$

如果机理是正确的，那么反应速率将仅简单地与 $[n\text{-BuBr}]$ 和 $[\text{HO}^-]$ 成线性比例关系。事实也是如此，Ingold 测量了反应速率，并发现它们确实与这两种反应物的浓度都成正比——换句话说，这个反应是二级反应。因此该反应是二级亲核取代反应 (Substitution, Nucleophilic, 2nd order)，简写作 S_N2 。速率方程如下所示， k_2 为二级反应速率常数。

$$\text{速率} = k_2[n\text{-BuBr}][\text{HO}^-]$$

S_N2 速率方程的意义

这个方程之所以有用，是在于两个地方。其一是，它验证了 S_N2 机理；让我们用另一个例子来说明这一点： NaSMe (一个离子盐——亲核试剂是阴离子 MeS^-) 与 MeI 生成 Me_2S (二甲硫醚) 的反应。



为了研究速率方程，我们首先要控制 NaSMe 的浓度恒定，并在一系列实验中改变 MeI 的浓度，观察速率的变化。另一组实验则是保持 MeI 浓度恒定，改变 MeSNa ，观察速率的变化。如果反应确实是 S_N2 ，那么我们在两种情况下都得到线性关系：第一张图展示了一组典型数据。

第一张图告诉我们，速率与 $[\text{MeI}]$ 成正比，即 速率 = $k_a[\text{MeI}]$ ；而第二张图告诉我们速率与 $[\text{MeSNa}]$ 成正比，即 速率 = $k_b[\text{MeSNa}]$ 。但为什么它们的斜率不同？仔细考察这两个速率方程您就会发现我们将每组实验中，控制恒定的那个反应物的浓度混入了速率常数中。正确的速率方程是：

如果 $[\text{MeSNa}]$ 恒定，则方程变为 速率 = $k_2[\text{MeSNa}][\text{MeI}]$

$$\text{速率} = k_a [\text{MeI}], \text{ 其中 } k_a = k_2[\text{MeSNa}]$$

如果 $[\text{MeI}]$ 恒定，则方程变为

$$\text{速率} = k_b [\text{MeSNa}], \text{ 其中 } k_b = k_2[\text{MeI}]$$

如果您仔细观察左图，就会发现两个变量分别恒定时简化得到的方程斜率不同，因为

$$\text{斜率 } 1 = k_a = k_2[\text{MeSNa}], \text{ 而斜率 } 2 = k_b = k_2[\text{MeI}]$$

我们可以很容易地从这些结论中得到这真正的速率常数 k_2 ，因为我们知道第一个实验中控制的 $[\text{MeSNa}]$ 的数值，和第二个实验中控制的 $[\text{MeI}]$ 的数值。两个实验中得到的 k_2 应当相等。这个反

应的机理确实是 S_N2 : 亲核试剂 MeS^- 进攻, 伴随着离去基团 I^- 的离去。

S_N2 速率方程的第二个有用之处在于, 它证实了, S_N2 反应的效果同时取决于**亲核试剂和碳亲电试剂**。因此我们可以通过改变其中任何一个, 来使反应进行得更好 (加速反应, 或增加产率)。例如, 如果我想用氧亲核试剂取代 MeI 中的 I^- , 那么我们会考虑下表中的任何一种。

S_N2 反应的氧亲核试剂

氧亲核试剂	共轭酸的 pK_a	S_N2 反应速率
HO^-	15.7 (H_2O)	快
RCO_2^-	大约 5 (RCO_2H)	适中
H_2O	-1.7 (H_3O^+)	慢
RSO_2O^-	0 (RSO_2OH)	慢

→ 见 Chapter 8 对 pK_a 值的讨论。

氢氧根有碱性, 和好的亲核性是同一原因造成的 (主要由于负离子状态不稳定, 因此活泼)。碱性可以看作是对质子的亲核性, 与对碳原子的亲核性必定是有一定联系的。因此如果我们想让反应加速, 我们就应该用 NaOH , 而不是例如 Na_2SO_4 做亲核试剂。因为即使在相同浓度下, HO^- 作为亲核试剂的速率常数 k_2 也远大于 SO_4^{2-} 做亲核试剂的速率常数 k_2 。

但这不是我们唯一可做选择的地方。亲电碳的反应性和结构也对反应效果产生影响。如果我们想让在甲基上的取代速率更快, 我们虽然不能改变碳链结构, 但我们可以改变离去基团。下表展示了使用不同的甲基卤与 NaOH 反应的情况。使反应快速进行的最佳选择 (k_2 的最大值) 是 MeI 与 NaOH 得到甲醇。



您在 Chapter 10 中曾看到, 亲核试剂对羧基的进攻与碱性的联系十分密切。但对饱和碳原子的进攻与碱性的关系与其不同, 但我们可以知道, 仍有一些联系。

■ 我们会在稍后更详细地讨论亲核性和离去基团的离去性。

S_N2 反应的卤素离去基

MeX 中的卤素 X	共轭酸 HX 的 pK_a	与 NaOH 的反应速率
F	+3	确实非常慢
Cl	-7	适中
Br	-9	快
I	-10	非常快

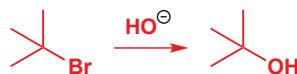
● S_N2 反应的速率取决于:

- 亲核试剂
- 碳骨架结构
- 离去基团

当然, 通常还有温度和溶剂因素。

S_N1 速率方程的意义

如果将正丁基溴换成叔丁基溴, 那么我们可以得到如右图所示的取代反应。动力学结果表明, 这个反应是一级反应: 它的速率仅取决于 tert-BuBr 的浓度——而与所加入的氢氧根的浓度无关: 速率方程为



$$\text{速率} = k_1[t\text{-BuBr}]$$

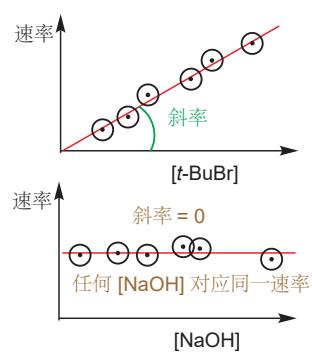
原因在于，这个反应分两步进行：第一步中溴离子离去，生成一个碳阳离子；然后氢氧根才去进攻，生成醇。

S_N1 机理： $t\text{-BuBr}$ 与氢氧根离子的反应



在 S_N1 机理中，碳阳离子的生成是决速步。这很有道理：碳阳离子是不稳定的物种，因此由稳定的中性有机分子生成碳阳离子是很缓慢的；一旦碳阳离子生成，它就会立刻反应，不管亲核试剂是什么。因此， $t\text{-BuBr}$ 消失的速率仅是缓慢的第一步的速率：亲核试剂氢氧根并没有参加这一步，因此也不含出现在速率方程中，更不会影响反应速率。如果这个观点对您来说不好理解，那么想象一下，一簇人群正在通过几个闸机 (turnstiles) 离开火车站或者球赛场，无论他们能走多快，能跑多快，或者之后坐的出租车能开多快，但仅有闸机开合的速度可以决定火车站或球赛场的散场速率。

再重复一遍，速率方程让我们方便地判断反应是 S_N1 还是 S_N2 。之前我们画了 S_N2 机理速率随浓度变化的图，我们也可以画出 S_N1 的变化图，如左侧所示。一张图是 $[NaOH]$ 恒定时速率随 $[t\text{-BuBr}]$ 的变化规律，另一张图是 $[t\text{-BuBr}]$ 恒定时速率随 $[NaOH]$ 的变化规律。



图一的斜率是简单的一级速率常数，因为 $\text{速率} = k_1[t\text{-BuBr}]$ ；但图二的斜率是零。这是由于决速步不含 $NaOH$ ，因此添加再多也不会加速反应。这个反应的表现是一级动力学的（速率仅与一种物质的浓度成正比），因此该机理被称作 S_N1 ，即一级亲核取代 (Substitution, Nucleophilic, 1st order)。

这种观察十分有价值。亲核试剂并没有出现在速率方程中，这意味着它的浓度在反应速率上是无关紧要的——它的反应性同样无关紧要！如果我们为了完成这个反应而打开一瓶 $NaOH$ ，那我们完全是在浪费时间——用水就能办到同样的事。前面提到过的所有强亲核试剂与 $t\text{-BuBr}$ 反应的速率都是相同的（虽然与 MeI 反应的速率天差地别）。实际上， S_N1 取代反应通常使用亲核性较弱的、无碱性的亲核试剂，这是最好的，目的是为了避免与消除反应的竞争，我们会在 Chapter 17 详细讨论。

● S_N1 反应的速率取决于：

- 碳骨架结构
- 离去基团

当然，通常还有温度和溶剂因素。
不取决于亲核试剂。

如何判断给定有机物会采取的机理 (S_N1 或 S_N2)

综上所述，饱和 C 上的亲核取代反应会遵循两种机理中的一种反应，这两种机理对亲核试剂的性质的依赖程度完全不同。能够预测每个此类的反应所遵循的机理是十分重要的，与其通过动力学实验探究，我们可以给您一些关于哪类情况适用哪类机理的简单观点。影响反应采用哪种机理的因素

会帮我们解释为什么这种机理会被适用。

最重要的因素是碳骨架的结构。一个泛论是，能够形成相对稳定的碳阳离子的化合物倾向于采取 S_N1 机理，而其他的化合物别无选择，不得不采取 S_N2 机理。您马上就会看到，最稳定的碳阳离子通常是带正电的碳上所连取代基最多的一个，因此反应中心上的取代基越多，越容易采取 S_N1 机理。

恰巧，使碳阳离子稳定的结构因素通常也会减缓 S_N2 反应的速率。反应中心取代基多的化合物在 S_N1 中表现很好，同时也在 S_N2 反应中表现得很不好，这是因为亲核试剂必须通过拥挤的取代基抵达反应中心。 S_N2 反应的底物最好在反应中心上仅有氢原子——甲基代物在 S_N2 机理中反应迅速。最简单的结构变化产生的影响，可以总结为下表 (R 是一个简单的烷基，例如甲基、乙基)。

● S_N1 还是 S_N2 ?

简单的结构和对 S_N1 或 S_N2 机理的选择

结构 类型	$\text{Me}-\text{X}$	伯碳	仲碳	叔碳
S_N1 反应?	不	不	适中	非常好
S_N2 反应?	好	好	适中	不

The diagram illustrates the reaction pathways for S_N1 and S_N2 reactions on primary, secondary, and tertiary carbons.

- Primary Carbon ($\text{Me}-\text{X}$):** Labeled "甲基碳". A Nu^- ion attacks the methyl carbon from below, labeled "无阻碍地进攻" (unimpeded attack). A curved arrow shows the electron pair from the nitrogen lone pair attacking the carbon. Another curved arrow shows the C-X bond breaking, with electrons moving to form a methyl cation. This process is labeled "被迫生成碳阳离子" (forced to form a carbocation).
- Secondary Carbon (伯碳):** Labeled "伯碳". A Nu^- ion attacks the secondary carbon from below, labeled "被迫生成碳阳离子". A curved arrow shows the electron pair from the nitrogen lone pair attacking the carbon. Another curved arrow shows the C-X bond breaking, with electrons moving to form a secondary carbocation.
- Tertiary Carbon (仲碳):** Labeled "仲碳". A Nu^- ion attacks the tertiary carbon from below, labeled "有阻碍地进攻" (obstructed attack). A curved arrow shows the electron pair from the nitrogen lone pair attacking the carbon. Another curved arrow shows the C-X bond breaking, with electrons moving to form a tertiary carbocation.
- Tertiary Carbon (叔碳):** Labeled "叔碳". A Nu^- ion attacks the tertiary carbon from below, labeled "很容易生成碳阳离子" (easily forms a carbocation). A curved arrow shows the electron pair from the nitrogen lone pair attacking the carbon. Another curved arrow shows the C-X bond breaking, with electrons moving to form a tertiary carbocation.

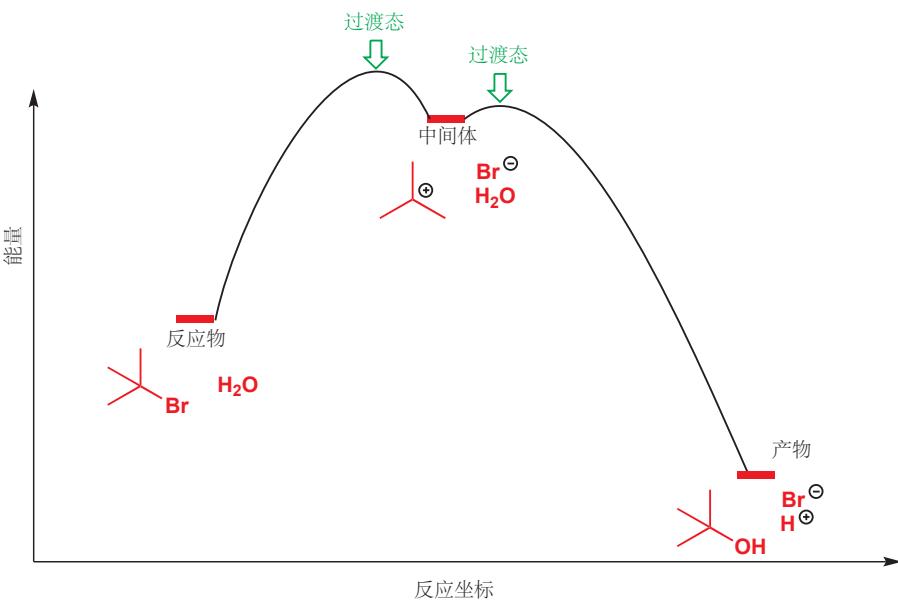
唯一值得怀疑的是仲烷基取代物，因为这两种机理它们都可以采用，然而在每一种机理中反应都不是特别好。当您面对一个新的亲核取代反应时，您首先要问的问题是“亲电碳是甲基碳，伯碳，仲碳还是叔碳？”这会让您对那个反应的研究有一个好的开始，这也是为什么我们在 Chapter 2 中向您介绍这些重要的术语。

在本章的后面，我们将更详细地探讨这两种机理的差异，和倾向于按各自反应的结构，但一切内容都建立在上面的表格上。

细看 S_N1 反应

在上面关于 S_N1 反应的讨论中，我们提到，叔丁基溴通过先离去溴离子，得到一个合理的中间体，叔丁基碳阳离子。而我们现在需要解释碳阳离子如何存在，以及为什么叔丁基碳阳离子相比于例如正丁基碳阳离子等等其他的碳阳离子稳定很多。

在 Chapter 12 中，我们介绍了用反应能量变化图跟踪反应进程的思路，包括从反应物、产物、过渡态、中间体的能量相对关系。叔丁基溴与水发生 S_N1 反应的反应能量变化图如下页所示：



碳阳离子在图中被表示为一个中间体——一个寿命有限的物种，原因我们稍后讨论。因为我们知道，反应的第一步，即碳阳离子的生成是缓慢的，因此过渡态的能量很高。过渡态的能量，决定了反应速率，同时也与碳阳离子中间体的稳定性密切相关；正是由于这个原因，决定一个 S_N1 反应效果的最重要因素，是可能作为中间体生成的碳阳离子的稳定性。

碳阳离子的形状和稳定性

我们在 Chapter 4 (p. 103) 讨论了甲基阳离子的平面型形状，而叔丁基阳离子也与其相似：中心碳原子是六电子构型的，来自三根 σ 键，因此它还含有一个空的 p 轨道。任何碳阳离子都表现为平面型中心碳，和其上的一个空 p 轨道。用下列方式思考：只有填充了电子的轨道会对分子的能量产生影响，因此如果一个原子不得不有一个空轨道（碳阳离子通常有的），那么空轨道最好在能量上尽可能高，这样充满轨道的能量就随之变得最低了。p 轨道的能量高于 s 轨道（也高于 sp , sp^2 , 和 sp^3 杂化轨道），因此碳阳离子通常让一个 p 轨道空置。

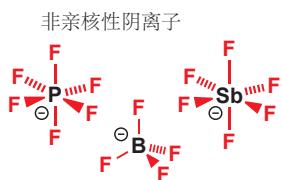
碳阳离子稳定性

叔丁基阳离子比其他碳阳离子稳定很多很多，但仍不足以让您将它们存在一个瓶子里并摆在架子上！碳阳离子稳定与否的概念在理解 S_N1 反应时很重要，但您要知道这些比较都是相对的：最稳定的碳阳离子也是活泼的缺电子物种。



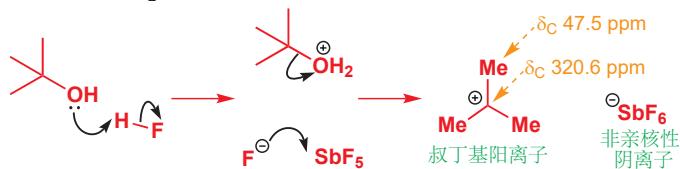
叔丁基阳离子足够稳定，以至于可以被观察到。George Olah 曾对此进行研究，并于 1994 年获诺贝尔化学奖。这个实验所面临的挑战是，碳阳离子是十分活泼的亲电试剂，解决这个问题，Olah 的想法是使用没有亲核试剂的溶液。而任何阳离子都需要相对应的阴离子来平衡电荷，因此他使用了由卤素包裹住中心原子的阴离子，它们有负电荷，但很稳定，不会作为亲核试剂。例如 BF_4^- , PF_6^- ，和 SbF_6^- 。第一种是小体积的四面体型，后两者是大体积的八面体型。

在这些阴离子中，负电荷不等于一对孤电子（例如 BH_4^- 中负电荷所表示的），并且它们中也没有高能的充满轨道，可以作为亲核试剂。使用非亲核性溶剂，液态 SO_2 在低温下观察，Olah 能够将醇转化为碳阳离子与这些负离子的盐。下面是叔丁醇与 SbF_5 , HF 在液态 SO_2 中的变化。酸使羟基质子化



化，进而离去水分子；这时 SbF₅ 紧紧抓住氟离子，使其不能充当亲核试剂。碳阳离子现在孤立无援。

Olah 在液态 SO₂ 中制备叔丁基阳离子



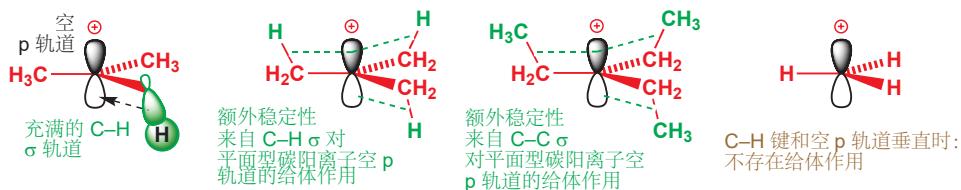
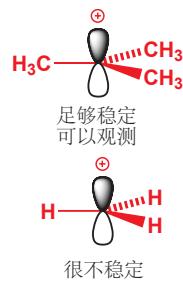
叔丁基阳离子的质子 NMR 表明，三个甲基只有一个在 4.15 ppm 处的信号，与 C-Me 基的低磁场相距很远。则远低于此信号。¹³C 光谱也显示了在 47.5 ppm 处的低磁场 Me 信号，但证实阳离子形成的关键证据在于中心碳原子的位移达到了惊人的 320.6 ppm，比任何您之前见过的物种都低磁场。这个碳去屏蔽性很强——它带正电，极度缺电子。

从 Olah 的工作中，我们知道叔丁基阳离子在 NMR 中的样子，那么我们可以通过 NMR 证实它是取代反应中的中间体吗？如果我们在 NMR 管中混合 *t*-BuBr 和 NaOH，并让它们在 NMR 仪中反应，我们不会观察到属于碳阳离子的信号。这没有证明任何问题。我们不能指望一个活泼的中间体以明显的浓度出现。原因很简单。如果碳阳离子不稳定，它就会迅速与周围的任何亲核试剂发生反应，溶液中则不会出现任何可观浓度的碳阳离子。碳阳离子生成的速率会比反应掉的速率慢很多。

烷基取代使碳阳离子稳定

Olah 发现，他可以测出叔丁基阳离子的光谱，但他一直无法在溶液中测出甲基阳离子。为什么中心碳上取代基的增多会使碳阳离子稳定呢？

任何带电荷的有机中间体都天生不稳定。碳阳离子也仅仅在有一些额外的稳定性的帮助下，才会生成。额外的稳定性可以来源于 σ 键对空 p 轨道的给体作用 (σ -共轭, σ -conjugation)，这种作用较微弱。在叔丁基阳离子中，这种作用同一时间存在三个：C-H 键指向上方还是下方并不产生影响；在任何时间，每个甲基中必定有一个 C-H 键平行于空 p 轨道的一个瓣。第一张图使用轨道图表示了其中一个重叠，第二、三张用虚线表示了同时存在的三个重叠。

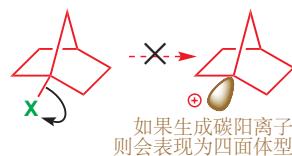


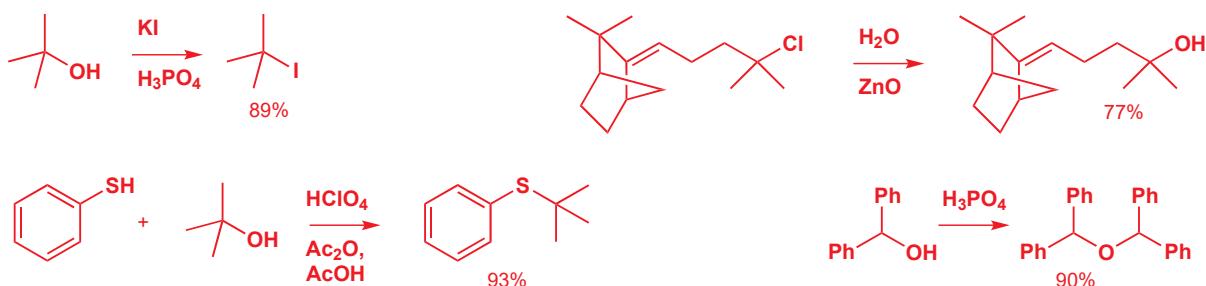
C-H 键对空轨道的给体作用并没有什么特别的：C-C 键同样可以，其他一些键还会作用得更好（例如 C-Si）。但它们必定都属于一类——如果直接连氢原子，则既没有孤对电子，也没有 σ 键可以稳定碳阳离子。

碳阳离子的平面型是非常重要的结构特征，如果叔碳阳离子不能形成平面型，那么它也不会形成。一个经典的例子是右侧的结构，它不能与亲核试剂通过 S_N1 或 S_N2 机理反应。它不能通过 S_N1 反应是因为不能生成平面型的碳阳离子；不能通过 S_N2 反应是因为亲核试剂不能从正确的方向接近碳原子。

一般来说，简单的叔碳取代会以 S_N1 机理有效地发生。在有好的离去基团，例如卤素的情况下，取代反应可以在中性条件下进行；离去基团较差，例如反应物是醇类或是醚类的时候，则需要酸催化。下面给出了 S_N1 反应可以很好地发生的几种不同情形。

Interactive display of stability and structure of carbocations





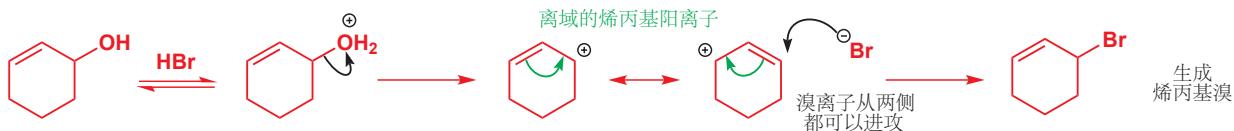
相邻的 C=C π 体系使碳阳离子稳定：烯丙基阳离子和苄基阳离子

我们在 Chapter 7 中讨论过了烯丙基阳离子的共轭作用。

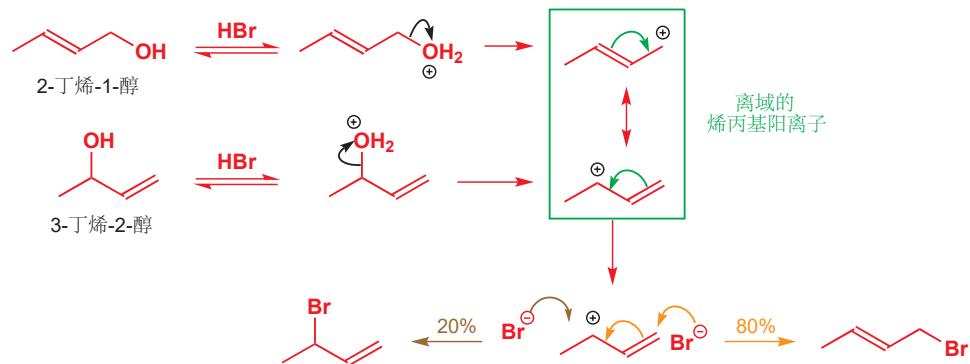
叔碳阳离子比伯碳阳离子要更稳定，但当空 p 轨道与相邻的 π 键或孤对电子产生名副其实的共轭时，则会提供更强大的稳定性。烯丙基阳离子含有一个充满的轨道，这个轨道上的两个电子离域在三个原子之间，而正电荷离域在两端的碳原子上。这个轨道是会被亲核试剂进攻的轨道，弯曲箭头告诉我们相同的事情。



烯丙基亲电试剂会很好地以 S_N1 机理反应，因为烯丙基阳离子相对稳定。下面是一个与您目前看到的大多数反应相反方向进行的例子——我们开始于醇，并得到溴代物。环己烯醇和 HBr 的反应中给出了烯丙基阳离子的溴化物。

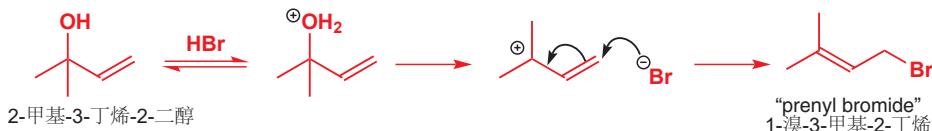


在这个情形中，只生成了一种化合物，因为进攻烯丙基阳离子的两端都给出相同的产物。但当烯丙基阳离子是不对称的时候，就会得到烦人的混合产物。下面两种丁烯醇与 HBr 反应的效果是相同的，因为它们会经历相同的离域的烯丙基阳离子中间体。

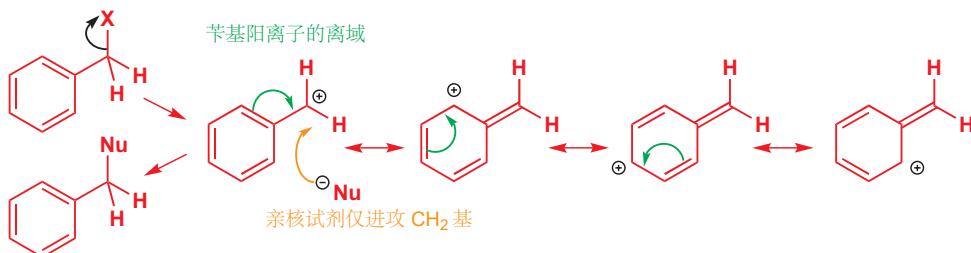


当这个阳离子与 Br⁻ 反应时，大约 80% 进攻一侧，而 20% 进攻另一侧，得到两种丁烯基溴的混合物。这种**区域选择性 regioselectivity**（亲核试剂进攻位置的选择性）来源于空间位阻：在烯丙基体系中阻碍小的地方进攻快，在阻碍大的地方进攻慢。

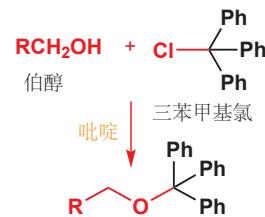
这种选择性的分析是模棱两可的，但有时却很有用。叔丙烯基醇 2-甲基-3-丁烯-2-二醇 很容易通过 S_N1 机理的反应制备，因为制备反应所经过的碳阳离子既是叔的，又是烯丙基的。烯丙基碳阳离子中间体是不对称的，溴仅进攻取代少的一端得到“prenyl bromide”。



苄基阳离子与烯丙基阳离子一样稳定，但并不能像烯丙基阳离子一样得到混合产物。虽然正电荷被离域到整个苯环上，尤其是在下图所示的三个位置，但苄基阳离子通常还是会在侧链上反应，这样可以保护芳香性。



当三个苯环用于稳定同一个正电荷时，所得到的碳阳离子，即三苯甲基阳离子 (triphenylmethyl cation, 简写作 “the trityl cation”)，就会异常稳定。通过 S_N1 反应，三苯甲基氯可以与伯醇制备醚。在这个反应中，我们用吡啶作溶剂。不过，吡啶 (一个弱碱：它的共轭酸的 pK_a 为 5.5——见 Chapter 8) 并不足以去掉伯醇的质子 (pK_a 大约 15)，因此没有足够强的碱性生成 RCH₂O⁻ 作为亲核试剂，并没有影响 S_N1 反应的发生。相反，TrCl 会先电离成三苯甲基阳离子，然后捕获伯醇，并生成锌离子，这时吡啶就有能力从锌盐上移去质子了。吡啶并不是反应的催化剂；它的作用在于除去生成的 HCl，使体系不会随着反应进行而逐渐变酸。吡啶也是被用于离子反应的一种方便的有机极性溶剂。



■ 符号 Tr 代表 Ph₃C 基。



下一页的表格展示了在 50% 的乙醇水溶液中取代的烯丙基氯、苄基氯和简单氯代烃的溶剂解 (即溶剂充当亲核试剂的反应) 速率。这些数值可以帮助您建立一个对不同种类化合物之间相对反应性的印象。这些速率大多反映的是 S_N1 的，但其中有一些是伯醇，有 S_N2 反应性。

50% 乙醇水溶液, 44.6 °C 下氯代烃的溶剂解速率

化合物	相对速率	注释
	0.07	伯氯代物: 很可能仅发生 S_N2
	0.12	仲氯代物: 可以发生 S_N1 但不是很好
	2100	叔氯代物: 在 S_N1 上表现很好
	1.0	伯烯丙基氯: S_N1 是好的
	91	其中一端是仲碳的烯丙基氯
	130000	其中一端是叔碳的烯丙基氯: 与简单叔氯代物的 2100 进行对比
	7700	伯碳, 但既是烯丙基阳离子也是苄基阳离子

相邻的孤对电子使碳阳离子稳定

被称为甲基氯甲基醚的卤代烷, MeOCH_2Cl , 可以很好地与醇反应生成酯。作为一个伯卤代烷, 您会想这个反应是遵循 $\text{S}_{\text{N}}2$ 机理的, 但事实上它有 $\text{S}_{\text{N}}1$ 的特征反应性。通常来说, 它倾向于 $\text{S}_{\text{N}}1$ 机理的原因, 在于它有生成稳定碳阳离子的能力。在相邻的氧的孤对电子的帮助下, 可以脱去氯离子, 我们可以将所生成的阳离子画成锌离子, 也可以将其画成碳阳离子。



甲氧基甲基阳离子



Olah 也曾使用上述方法在溶液中制造甲氧基甲基阳离子。虽然这个阳离子既可画作锌离子, 又可以画作伯碳阳离子, 但锌离子的结构更贴近真实。将这个阳离子的质子 NMR 光谱与异丙醇的对比 (我们可以做的最适合的对比) 显示 CH_2 基上的质子在 9.9 ppm 处共振, 而不是真正的碳阳离子的 13.0 ppm 处。

回想 Chapter 11, 您会回忆起缩醛水解的第一步反应与之相似, 水代替烷氧基得到半缩醛。我们在 Chapter 11 中考虑这个反应的机理时, 没有考虑关注第一步反应所属的分类。它其实是一种 $\text{S}_{\text{N}}1$ 取代反应: 质子化的缩醛分解产生锌离子。如果您将这一步与刚才氯醚的反应对比, 就会发现它们在机理上十分相似。



Interactive mechanism for acetal hydrolysis

常见错误

请不要试图走捷径，水直接通过 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应取代甲醇的机理是错误的。



在此如此拥挤的碳上不会发生 $\text{S}_{\text{N}}2$ 机理。然而，主要原因在于，由于 MeO 上孤对电子对碳阳离子中间体的稳定作用， $\text{S}_{\text{N}}1$ 机理已经十分有效了， $\text{S}_{\text{N}}2$ 机理并没有机会实施。

同一个碳原子上，一个负电性基团作为亲核试剂，通过 $\text{S}_{\text{N}}1$ 机理取代另一个负电性基团的例子十分常见。您应该在一个碳原子上连有两个，例如 O, N, S, Cl, 或 Br 的基团时注意这个问题。很好的离去基团（例如卤素）不需要酸催化，稍微差些的离去基团（N, O, S）则需要酸。



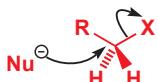
对于氮的例子，请回顾 Chapter 11 中亚胺离子的生成。

下面较完整地梳理了一般会通过 $\text{S}_{\text{N}}1$ 机理（而非 $\text{S}_{\text{N}}2$ ）发生反应的结构种类。

$\text{S}_{\text{N}}1$ 反应中作为中间体的稳定碳阳离子		
碳阳离子类型	例子 1	例子 2
简单烷烃	叔 (好) 叔丁基阳离子 $\text{Me}_3\text{C}^+ = \text{Me}-\overset{\oplus}{\text{C}}(\text{Me})_2$	仲 (不是很好) 异丙基阳离子 $\text{Me}_2\text{CH}^+ = \text{H}-\overset{\oplus}{\text{C}}(\text{Me})_2$
共轭	烯丙基阳离子 	苄基阳离子
杂原子	氧 (锌离子) 	氮 (亚胺离子)

细看 S_N2 反应

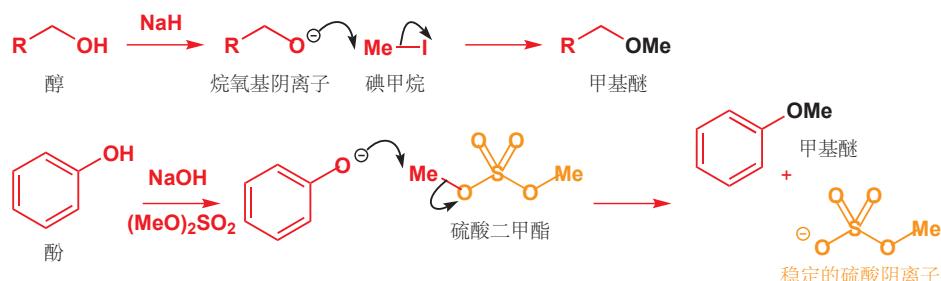
注意到我们说的是“简单的烷基化合物”：当然，伯烯丙基，伯苯基和 RO 或 R₂N 取代的伯碳也可能通过 S_N1 反应！



亲核试剂通过 S_N2 反应利落地进攻甲基化合物 ($R=H$) 和伯烷基化合物 ($R=\text{烷基}$)

简单的烷基化合物中，甲基碳和伯碳通常通过 S_N2 机理反应，从不通过 S_N1 机理反应。一部分是因为碳阳离子的不稳定性，一部分是因为氢原子的空阻小，使亲核试剂很容易穿过。

醚类通常可以通过烷氧基阴离子和一个烷基卤代物的反应制备。如果是甲基卤代物，那么我们可以肯定地说，反应会通过 S_N2 机理进行。我们还需要一个强碱，例如此处的 NaH，用来生成烷氧基阴离子 (alkoxide ion)，因为醇的酸性很弱 (pK_a 大约 16)。碘甲烷是一种合适的亲电试剂。

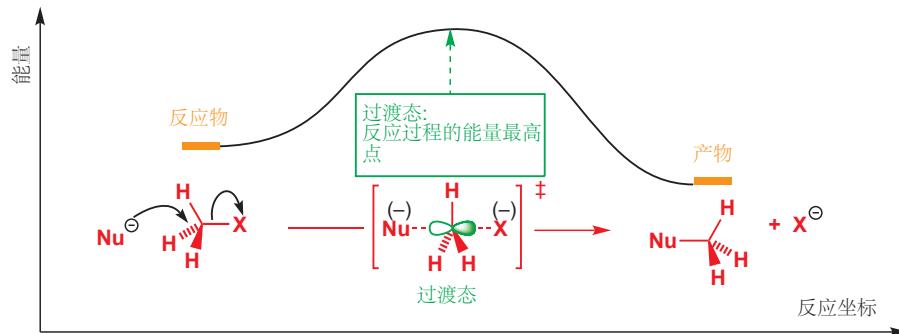


对于酸性较强的苯酚 (pK_a 大约 10)，NaOH 就足以作为生成烷氧基阴离子的碱。硫酸二甲酯 (dimethyl sulfate) 常被用作亲电试剂。使用强碱，来让醇成为更好的亲核试剂是十分值得的，因为 p. 331 关于 S_N2 反应的速率方程的描述告诉我们：亲核试剂的能力和浓度对于反应的速率是会产生影响的。

S_N2 反应的过渡态

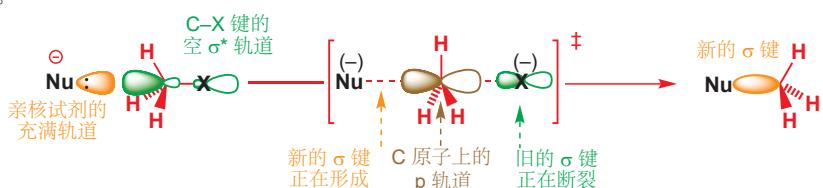
我们在 Chapter 12 中介绍了过渡态 (transition state) 和中间体 (intermediate) 的术语。

有关这一机理，我们还可以从过渡态予以讨论，亲核试剂、甲基和离去基团都在过渡态中出现。过渡态是反应过程的能量最高点。在 S_N2 反应中，它会是亲核试剂将要形成的新键还未完全形成，而离去基团的旧键还未完全断裂的时刻。如下所示：



过渡态中的虚线表示半键 partial bonds (即 C–Nu 键断裂一半，而 C–X 键形成一半)，而括号中的电荷表示部分电荷 partial charges (本情形中两个基团都带半个单位负电荷)。过渡态通常画在方括号中，并用符号 \ddagger 即标记。

轨道也可以作为一种理解方式。亲核试剂必定有孤对电子，正是孤对电子与 C–X 键的 σ^* 轨道相互作用。

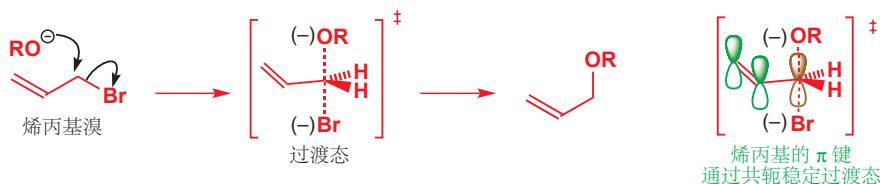


在过渡态中，中心碳原子有一个 p 轨道在旧键、新键之间共享一对电子。这两幅图都表明，S_N2 反应的过渡态在中间有一个近似平面的碳原子，亲核试剂和离去基团分别排列在其两侧，成角 180°。这幅图可以帮助我们解释对 S_N2 反应的观察得到的两个重要结论——第一是可以有效反应的结构种类，第二是反应的立体化学。

相邻的 C=C 或 C=O π 体系可以提高 S_N2 反应的速率

我们认可：甲基和伯碳化合物通过 S_N2 机理反应良好，而仲碳化合物则只是勉强能通过 S_N2 反应。但同样有一些重要的结构特征会促进 S_N2 机理的发生。烯丙基和苄基化合物的出现会促进 S_N1 机理，然而它们也可以促进 S_N2 机理。

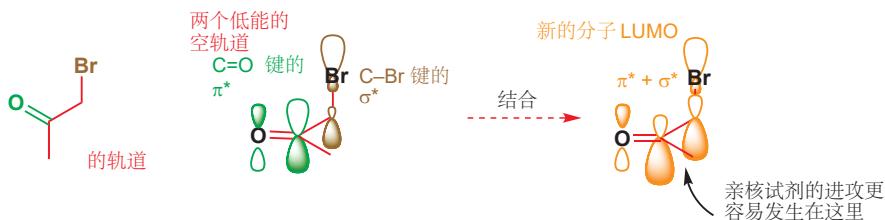
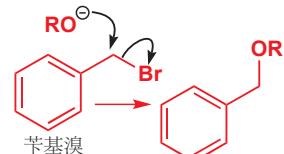
烯丙基溴可以很好地与醇盐反应生成醚，此过程是一个典型的 S_N2 机理，如下所示。观察反应过渡态可以发现，烯丙基化合物通过 S_N2 反应十分迅速的原因是邻位双键的 π 体系通过共轭对过渡态的稳定作用。反应中心的 p 轨道（图中以棕色表示，和 p. 340 中棕色表示的轨道相同）通过两个电子成两根半键——它是缺电子的，因此相邻的 π 体系所提供的额外的电子密度，会对过渡态有稳定作用，并且加快反应速率。



Interactive S_N2 mechanism at allylic and benzylic centres

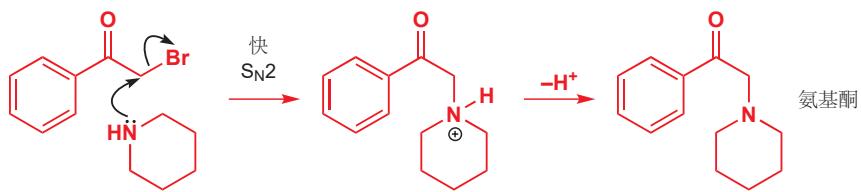
苄基的作用与其大同小异，苯环的 π 体系会通过与 p 轨道的共轭稳定过渡态。苄基溴可以很好地与醇盐反应生成苄醚。

在所有的 S_N2 反应中，离去基团与羰基相邻的情况反应速率最快。对于 α-溴代羰基化合物，如图中的两个相邻的碳原子都是强的亲电位点；都有低能的空轨道——C=O 的 π* 和 C-Br 的 σ*（这两个碳原子亲电性的具体体现）。它们可以结合生成一个新的 LUMO (π* + σ*)，它在能量上比两个轨道都要更低，而亲核试剂则会进攻这个轨道的系数最大的位点，如下图橘色。



这两个反键轨道之间相互作用的效果是：由于另一个基团的存在，每个基团的亲电性都有所增强——C=O 的存在使 C-Br 键更加活泼，而 Br 使 C=O 更加活泼。事实上，亲核试剂确实可能会进攻羰基，但这种情况可逆的，而对溴的进攻则是不可逆的。

这类反应有很多例子，例如胺就可以很好地反应，而氨基酮 (aminoketone) 产物也被广泛地应用于药物合成。



结构对 S_N2 反应的定量影响

一些真实数据可能会帮助您理解。以下是烷基氯与 KI 中 $50^\circ C$ 丙酮中反应的反应速率，大致反映了我们刚刚分析的 S_N2 反应方式。它们都是将 $n\text{-}BuCl$ 看作典型的伯卤代物（为 1）从而得到的相对速率。您不应该过分注意它们确切的数值，而是应该从趋势上考察，并注意大的变化——最差到最好的变化是从 0.02 到 100,000，大约是十的八次。



烷基氯与碘离子发生取代反应的相对速率

烷基氯	相对速率	注释
$\text{Me}-\text{Cl}$	200	空阻最小的烷基氯
	0.02	仲烷基氯；由于空阻比较慢
	79	过渡态中的共轭加速烯丙基氯反应
	200	苄基氯比烯丙基稍稍活泼：苯环提供的 π 共轭稍好于孤立双键提供的
	920	氧原子孤对电子通过共轭加速反应（这是一个 S_N1 反应）
	100,000	羰基提供的共轭比简单的烯烃或苯环都要有效； α -卤代羰基化合物是最活泼的烷基氯

S_N1 与 S_N2 之间的对比

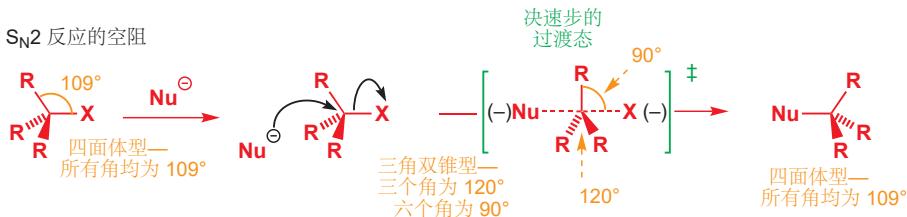
目前为止，这两种重要的取代机理的关键特征都呈现在您面前了；阅读到此处时，您应当对 S_N1 和 S_N2 反应过程的动力学，过渡态和中间产物的性质，以及电子因素、空间因素有所把握。

本节，我们将继续更详细地探讨这两种机理中的重要差异，要么是因为某种差异会导致不同的结果产生，要么是因为它会让遵循两种机理发生反应的反应性变化。

空间因素

我们已经指出，反应中心上的烷基取代基越多，就越倾向于通过 S_N1 而非 S_N2 机理反应，有两点原因：首先是碳阳离子随着碳级数的增大而稳定，随之更倾向于 S_N1 ；其次是因为 S_N2 反应的决速步涉及亲核试剂对中心碳的进攻，而取代基越多，则由于空间原因亲核试剂越难靠近。让我们更详细地讨论这两个反应中最缓慢的一步的过渡态，来考察空间是如何影响它们的。

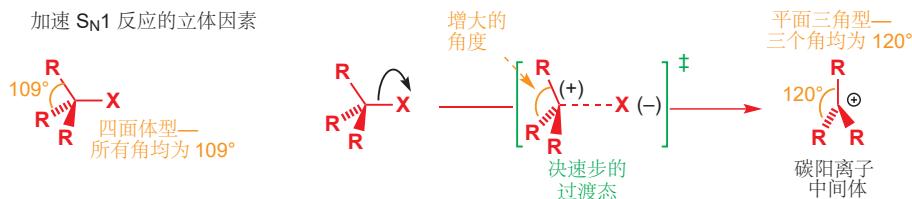
在 S_N2 的过渡态中，被进攻的碳原子接受新的取代基，并（短暂地）处于五配位/五价（five-coordinate）。取代基之间的键角由四面体角减少为 90°。



在起始物中，所有的四个角均为 109°。而在过渡态（使用 \ddagger 标记的方括号中的）中则有三个角是 120°，另六个角是 90°，拥挤程度显著增加。取代基 R 的体积越大，拥挤的严重程度就越大，而过渡态的能量也随之越高。比较如下三种结构发生反应的效果，我们可以很轻易地看出空阻的影响。

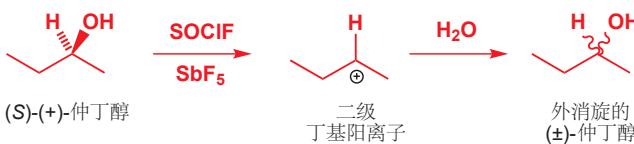
- 甲基: CH₃-X: 很快的 S_N2 反应
- 伯碳: RCH₂-X: 较快的 S_N2 反应
- 仲碳: R₂CH-X: 较慢的 S_N2 反应

S_N1 反应的情况则恰恰相反。这类反应的决速步是离去基团的离去，其过渡态如下图所示——有相比于起始物更长、更脆弱、更极化的 C-X 键。起始物中的四个键角仍是四面体角 109°，而中间体阳离子中的三个键角是 120° ——更大的角度，意味着拥挤程度的缓解，因此过渡态会向阳离子的方向转变。正是由于过渡态中的 R 基团间的距离比起始物中的远，因此 R 基团越大，过渡态和起始物间的活化能则会越低。烷基取代加快 S_N1 反应的原因，是碳阳离子的稳定性，和拥挤程度的缓解所共同导致的。



立体化学

请回到 p. 340 重新考察 S_N2 反应的过程图，您会发现，亲核试剂总会从离去基团的反位（正好相对的位置）进攻碳原子。然后，仔细观察受进攻的这个碳原子，在反应前后，它的所有取代基都发生了由内而外的翻转，就像大风中的雨伞一样。如果这个受进攻的碳是一个立体中心（Chapter 14），那么反应的发生会导致构型翻转（inversion of configuration）。而在 S_N1 反应中，这件事则完全不同，我们会通过一个简单的例子说明这种差别。

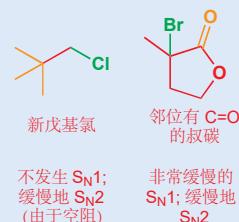


由正旋光性的仲丁醇（2-丁醇，一种二级醇）出发，可以按 p. 338 叙述的方法得到二级碳阳离子。然后用水淬灭（quench）碳阳离子，就会得到得到无光活性的醇。在这一过程中，水分子必然会以

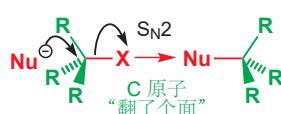
虽然叔碳化合物由于空阻，根本无法通过 S_N2 机理发生反应；但事实上它们通过 S_N1 反应的速度是其他一切通过 S_N2 反应的化合物，甚至是甲基化合物，所不能望其项背的。您可以参考 p. 338 的数据。

有一些叔碳化合物也可以缓慢地，勉强发生 S_N2 反应；例如如果邻位有吸电子的羰基，那么 S_N1 反应的发生会被阻止，而与之对应的 S_N2 反应则略有优势。

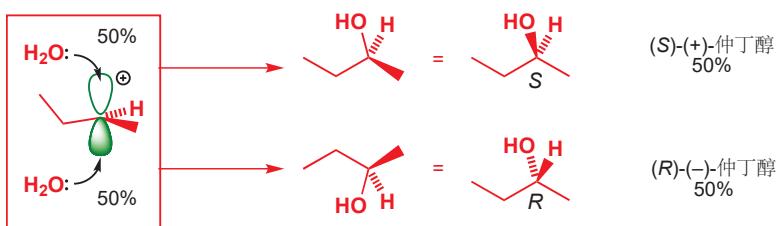
另一类特例，由于其他原因而导致空间位阻增大的伯烷基卤，既不能通过 S_N1 反应（因为是伯碳），也不能通过 S_N2 反应（因为空阻）——“新戊基卤化物”就因此不具反应性。



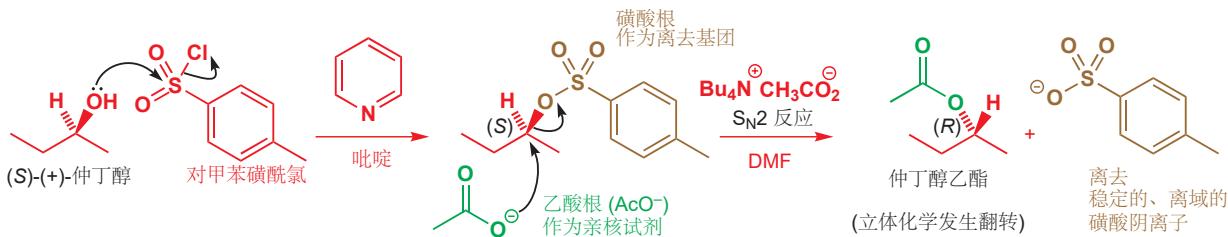
注意到 S_N1 反应过渡态的结构很接近于碳阳离子的结构，在 p. 334 的能量分布图上它们也是离得很近的。当我们说到碳阳离子的稳定性对 S_N1 反应速率的影响时，就意味着我们其实是在说即将生成碳阳离子的过渡态的稳定性。然而，由于它们的结构十分相似，您完全可以假设它们的空间因素、电子因素都是相似的。



相同的可能性进攻平面型碳阳离子的两个面：因此其产物是 50:50 的 (*S*)-仲丁醇与 (*R*)-仲丁醇的混合物，即外消旋。



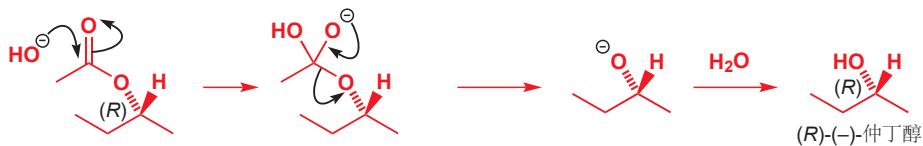
或者，我们还可以将羟基做成一个好的离去基团，使仲丁醇发生 S_N2 反应。几页后我们会向您介绍我们将要用的离去基团，即一个磺酸酯，的具体内容；但现在您只需要接受以下观点：在吡啶中，磺酰氯可以通过对 OH 的亲核取代得到如下图棕色所示的磺酸酯；在手性碳原子上没有任何键的形成和断裂，也就是说该手性碳仍是 (*S*) 立体化学。



于是，醋酸根离子就可以通过 S_N2 反应进攻。我们将醋酸根以季铵盐 (tetra-alkyl ammonium salt) 的形式溶解在 DMF 中，有效地避免了溶剂化，增强了其作为亲核试剂的反应活性，这在作为 S_N2 反应的试剂时是十分有用的。而磺酸根阴离子是一个极好的离去基团——因为负电荷离域在三个氧原子上。

► 旋光性的描述在 p. 309.

产物仲丁醇乙酯是有光活性的，我们可以测量其旋光度。但就目前来说，这是毫无意义的，因为我们无法通过旋光度的正负判断构型，除非我们知道其中一种仲丁醇乙酯纯品的旋光度。在理论上，我们期待它是 (*R*) 立体化学的，以下方法可以轻易地证实这一结论。我们将酯水解，重新得到醇。醇是我们的起始原料，因此我们知道醇旋光度的正负与其构型的对应关系；而且我们也知道酯水解 (Chapter 10) 发生在羰基碳上，对我们要研究的手性中心的立体化学无影响。



现在事情解决了。得到的仲丁醇样品与我们的起始样品的旋光度正好互为相反数。它是光学纯的 (*-*)(*R*)-仲丁醇，因此反应过程经历了构型翻转。我们知道构型翻转并不发生在硫酸酯的形成、乙酯的水解，这些在手性中心上没有键的形成或断裂的步骤上。因此它发生在 S_N2 反应的过程本身。

● S_N2 反应会导致被进攻的碳原子构型翻转，而 S_N1 反应通常得到外消旋产物。

溶剂效应

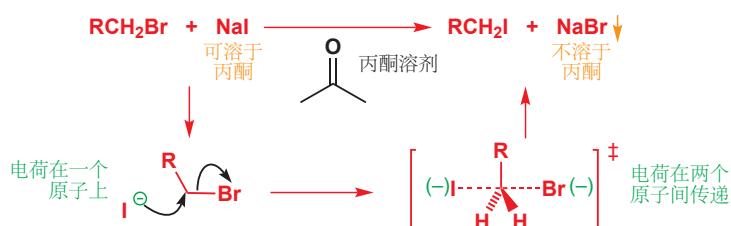
► Chapter 12 叙述了不同种类的溶剂。

为什么刚刚的 S_N2 反应在 DMF 中进行？您会发现， S_N2 反应通常发生于非质子，极性较小的溶剂中；而 S_N1 反应则典型地发生在质子偶极溶剂中。 S_N2 反应的一个常用溶剂是丙酮——弱极性

足以用来溶解离子性试剂，而极性又比不上醋酸，S_N1 反应的常用溶剂。

S_N1 反应需要极性溶剂的原因十分明显：其决速步包含离子的生成（通常是离去基团阴离子，和碳阳离子/阳离子），因此作为可以溶剂化这些离子的极性溶剂，当然有增快反应速率的作用。更准确地讲，反应的过渡态比反应物更加极化（之前的图中括号中的电荷），因此会被极性溶剂所稳定。因此水或者羧酸 (RCO₂H) 是理想的。

然而 S_N2 反应为什么需要弱极性溶剂的原因，就不那么明显了。最寻常的 S_N2 反应需要一个阴离子作为亲核试剂，而其过渡态则比反应物更不极化（电荷由定域在一个原子上，到在两个原子间传递）。下面是一个例子：烷基溴被取代为烷基碘。由于丙酮不能溶剂化碘离子，因此使得它的反应活性很高，而过渡态对溶剂化的需求很少，所以总体上反应速度加快。



这个反应还利用了碘化钠、溴化钠在丙酮中的溶解度区别，使生成物溴化钠从溶液中沉淀出来，以防止溴离子竞争亲核试剂的地位。

DMF 和 DMSO，都是我们在 Chapter 12 讨论过的非质子极性溶剂 (p. 255)，它们也是 S_N2 反应很好的溶剂，因为它们可以很好地溶解离子化合物，但却不能很好地溶解阴离子，进而使阴离子更加活泼。选择 Bu₄N⁺ 的原因则是因为它是一个大的、非配位性 (non-coordinating, 指与反号离子作用弱的) 阳离子。

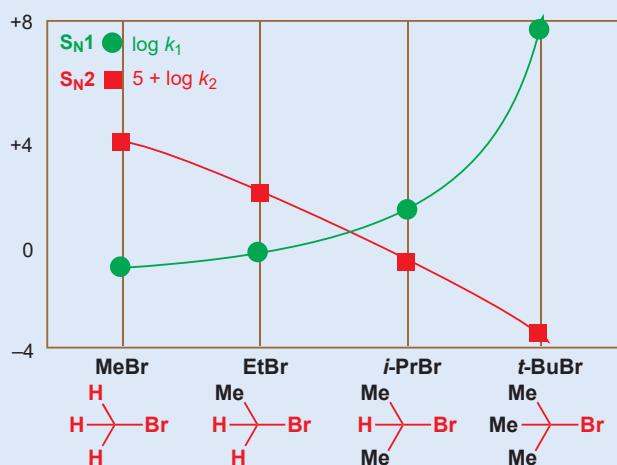
量化 S_N1 和 S_N2 反应的速率

下面的数据说明了结构对 S_N1 和 S_N2 反应速率的影响。图中绿色曲线显示了一个 S_N1 反应的速率 (k_1)：100 °C 下甲酸中烷基溴转化为烷基甲酯的反应。甲酸是一个极性溶剂，也是一个弱亲核试剂，十分有利于 S_N1 反应。红色曲线显示了 25 °C 的丙酮中 Br⁻ 被放射性的 ⁸²Br⁻ 取代的速率。丙酮溶剂和亲核试剂 Br⁻ 都有利于 S_N2。其速率 (k_2) 需要乘以 10⁵ 才能使对应的曲线被画在同一幅图中。



两条曲线都以对数标尺绘制，真实速率的 log₁₀ 被画在 y 轴上，x 轴没有真实含义，仅给出四种简单结构：MeBr, MeCH₂Br, Me₂CHBr, 和 Me₃CBr 所对应的四个点。

简单烷基溴的 S_N1 和 S_N2 反应速率



下表也总结了这几个值，相对速率是以仲烷基溴 $i\text{-PrBr}$ 为 1.0 得出的相对值。

简单烷基溴的 $S_{N}1$ 和 $S_{N}2$ 反应速率、

烷基溴类型	CH_3Br 甲基	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br}$ 伯碳	$(\text{CH}_3)_2\text{CHBr}$ 仲碳	$(\text{CH}_3)_3\text{CBr}$ 叔碳
$k_1 (\text{s}^{-1})$	0.6	1.0	26	10^8
$10^5 k_2 (\text{M}^{-1} \text{dm}^{-3} \text{s}^{-1})$	13,000	170	6	0.0003
相对的 k_1	2×10^{-2}	4×10^{-2}	1	4×10^6
相对的 k_2	6×10^3	30	1	5×10^{-5}

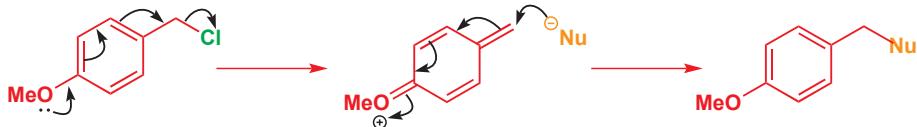
尽管某种情况下会较多地发生 $S_{N}1$ 反应，另一种情况下会较多地发生 $S_{N}2$ 反应，但当然，我们无法阻止分子“错误地”发生反应！ MeBr 和 MeCH_2Br 有“ $S_{N}1$ ”反应发生，事实上是由于弱亲核试剂 HCO_2H 对溴离子 $S_{N}2$ 取代稍缓导致的，而 $t\text{-BuBr}$ 发生“ $S_{N}2$ ”也许是由于丙酮减缓了 $t\text{-BuBr}$ 的电离。

电子因素

上文中我们提到过，相邻的 π 体系会通过稳定过渡态增加 $S_{N}2$ 反应的速率，也会通过稳定碳阳离子增加 $S_{N}1$ 反应的速率。 G-C （富电子）和 G-O （缺电子）两种 π 体系都对 $S_{N}2$ 反应的速率产生影响，但仅有 C=C 的 π 体系对 $S_{N}1$ 反应的速率产生影响。事实上，相邻 C=O 的存在还会显著地减慢烷基卤的 $S_{N}1$ 反应速率，因为羰基的吸电子效应会显著地使碳阳离子不稳定。

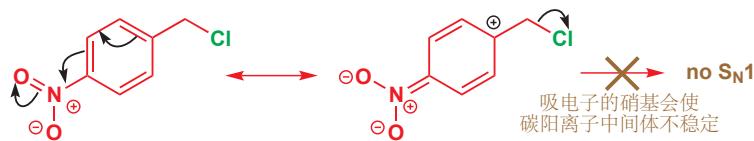
在一个将两种机理平衡地很好的物种上添加吸电子基或给电子基，就会使其倾向于其中一种机理。例如，苄基化合物不论 $S_{N}1$ 还是 $S_{N}2$ 都能反应地很好，溶剂的更换就可能会使其反应从一个机理切换至另一个。而如果在合适位置上放置给电子基团，则可以使其倾向于 $S_{N}1$ 机理。**4-甲氧基苄基氯** 就因此按 $S_{N}1$ 机理反应；下图是甲氧基帮助氯离子离去，并稳定阳离子的过程。

给电子物种喜欢 $S_{N}1$ 机理



另一方面，如果将甲氧基换做一个吸电子基团，例如一个硝基，那么苄基化合物发生 $S_{N}1$ 反应的速率就会减慢，进而 $S_{N}2$ 机理占据上风。

吸电子物种不喜欢 $S_{N}1$ 机理



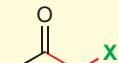
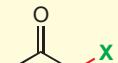
相反，它以 $S_{N}2$ 机理反应



对苄基氯的速率测量验证了这一影响。我们可以使用甲醇作溶剂（甲醇是弱的亲核试剂，也是极性溶剂：都不利于 $S_{N}2$ ），从而强迫它们都按 $S_{N}1$ 机理反应。将二者的速率与苄氯， PhCH_2Cl 其自身对比：4-甲氧基苄基氯与甲醇的反应比苄氯快 2500 倍，而 4-硝基苄基氯则慢 3000 倍。

● 结构变化与亲核取代机理的总结

现在，我们可以梳理一下前面几页我们讨论过的，结构对于两种机理的影响。下表列出了结构类型，以及定性的速率比较。

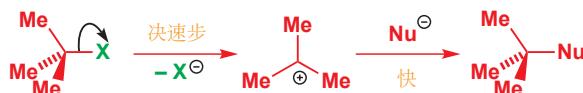
亲电试剂	Me-X	R-CH ₂ -X	R-CH(X)-CH ₃	R ₂ CH-X	R ₃ C-X
	甲基	伯碳	仲碳	叔碳	“新戊基”
S _N 1 机理？	差	差	一般	极好	差
S _N 2 机理？	极好	好	一般	差	差
亲电试剂					
	烯丙基	苄基	α -烷氧基 (孤对电子)	α -羰基	α -羰基 并且是叔碳
S _N 1 机理？	好	好	好	差	差
S _N 2 机理？	好	好	还行，但 S _N 1 更好	极好	可行

我们已经考虑了基本碳骨架和溶剂对 S_N1 和 S_N2 反应的重要影响，而现在话题将转向最后的两种结构因素：亲核试剂和离去基团。我们首先要应对离去基团的问题，因为它在不论 S_N1 还是 S_N2 反应中都发挥着重要作用。

S_N1 和 S_N2 反应中的离去基团

离去基团对于不论 S_N1 还是 S_N2 反应都是重要的，因为这两种机理的决速步都包含离去基团的离去。

S_N1 反应中的离去基团



S_N2 反应中的离去基团



到目前为止，您见到的反应基本上都是以卤离子或者水（醇的质子化产生）做离去基团。卤素和氧原子是十分重要的离去原子。现在我们将要找到影响离去基团好坏的因素，并建立理论。离去基团的好坏取决于它的离去性；但作为一个化学家，我们当然也要让反应物不那么不稳定，因此离去基团也要有适当的持久性。

卤离子作为离去基团

当卤素作为离去基团时，有两个发挥作用的因素：C–卤键的强度和卤素阴离子的稳定性。C–X 键的强度可以很容易地测量（键能），但我们如何测量离子的稳定性呢？一个您在 Chapter 8 遇到过的方法，是使用 HX 酸的 pK_a ， pK_a 量化了阴离子相比于其共轭酸的稳定性。虽然我们希望了解的是阴离子相比于其与 C 成键时的稳定性，而不是其与 H 成键的稳定性，但 pK_a 仍然有其指导作用。

S_N1 和 S_N2 反应中的卤素离去基团

卤素	C-X 键的键能, kJ mol ⁻¹	HX 的 pK_a
氟	118	+3
氯	81	-7
溴	67	-9
碘	54	-10

■ 在 Chapter 10 中对于 C=O 的亲核取代上您接受了相同的观点：氢氧根从来不做离去基团。在 Chapter 17 中的 E1cb 反应出现了这一规则的特例，但特例确实很稀少，您有足够的理由在此阶段忽略它们。

页边的表格显示了它们共轭酸的 pK_a 。断裂一根 C-I 键很容易，但断裂 C-F 键是最困难的。碘似乎是最好的离去基团。我们从 pK_a 值的比较中也得到了相同的结论：HI 是其中最强的酸，因此它很容易电离成 H^+ 和 I^- 。结果很清楚——碘是一个极好的离去基团，而氟是一个很差的离去基团，其他卤素的离去能力位于二者之间。

醇上的亲核取代：如何让 OH 基离去

那么对于以 C-O 键连接的离去基团呢？这种离去基团有很多类，其中最重要的是 OH 自身、羧酸酯和磷酸酯。首先我们必须先明确一点：醇不会与亲核试剂反应。换句话说， OH^- 从来不会作为离去基团。其原因在于，氢氧根阴离子的碱性很强，如果亲核试剂的碱性强到足以取代一个氢氧根下来，那么它首先就必然能够使醇去质子。

氢氧根的 S_N2 取代从不发生



如果亲核试剂真的发生反应，它会进攻质子

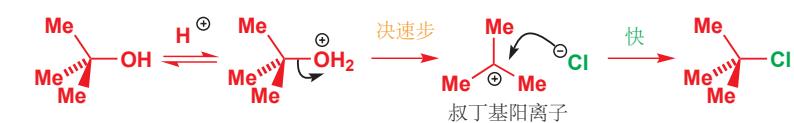


由于醇很容易制得（例如用 Chapter 9 中的方法），我们是很想让其能够参与亲核取代反应的。最简单的方法是使用强酸质子化 OH 基。您需要注意亲核试剂是否与强酸兼容（很多是可以的）。例如，由 *t*-BuOH 制备 *t*-BuCl 的办法就是将其与浓 HCl 在一起振荡。这是很明显的 S_N1 反应，叔丁基阳离子作为中间体。

叔丁基醇 转化为 叔丁基氯

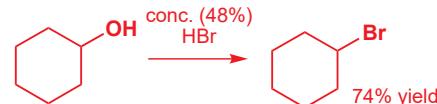


机理

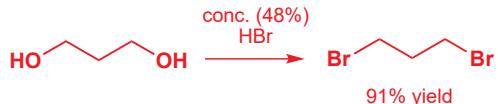


相似的方法可以用于其他情形，仲溴代烷只需要用 HBr 就可以制得，而伯溴代烷需要 HBr 和 H_2SO_4 混合使用。

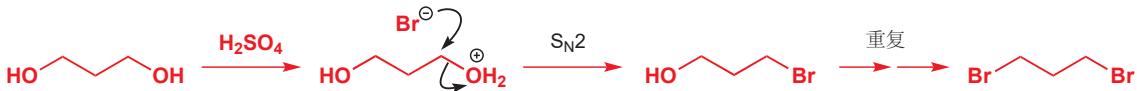
酸中仲醇的取代



酸中伯醇的取代

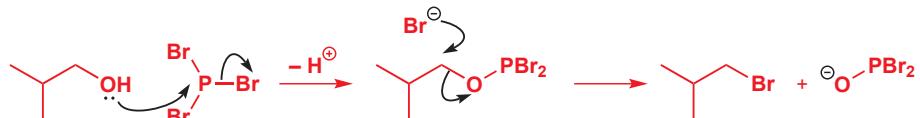
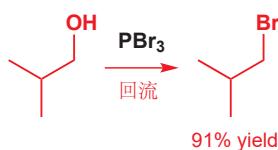


伯醇取代的机理必定是 S_N2 ，羟基先被质子化，再被溴直接取代。



使用一个能够与氧成十分强的键的元素处理 OH，则也可以将其转化为一个好的离去基团，进而使亲核取代能在羟基上发生。最受欢迎的选择是磷和硫。使用 PBr_3 制备伯溴代物的方法效果很好。

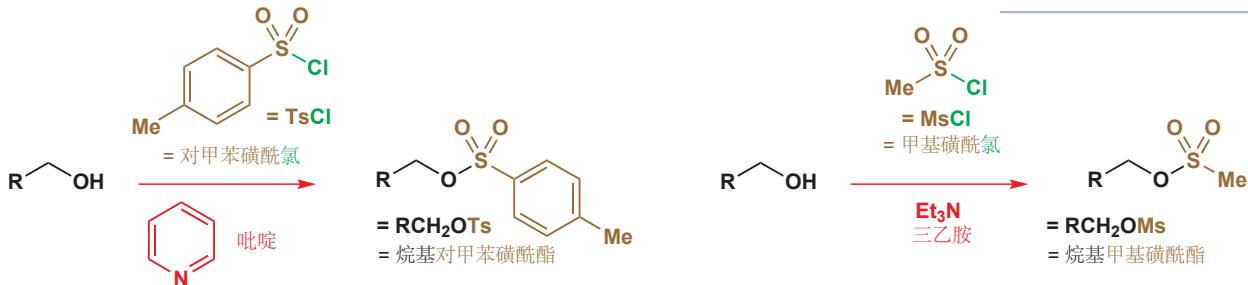
磷试剂首先被 OH 基进攻（一个在磷上发生的 S_N2 反应）。然后此时取代反应就可以很好地发生了，因为氧阴离子被磷所稳定。



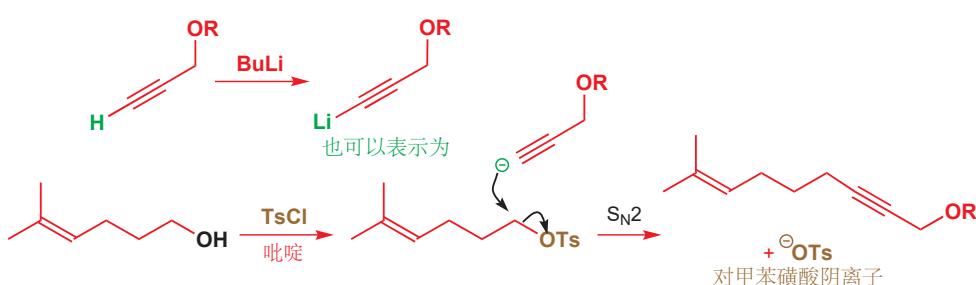
由醇制备磺酸酯(对甲苯磺酸酯和甲磺酸酯)

将羟基转化为一个好的离去基团最广泛使用的方法是将其做成磺酸酯。伯醇和仲醇可以在碱性下使用磺酰氯轻易地被转化为磺酸酯。磺酸酯通常是结晶状的。另外，正是由于其使用广泛，两种最常用的磺酸酯有它们自己的俗称——其中对甲苯磺酸酯(*p*-toluenesulfonates)被称作“tosylates”，甲基磺酸酯(methanesulfonates)被称为“mesylates”——这两种酰基(对甲苯磺酰基“tosyl”和甲基磺酰基“mesyl”)也有它们的“有机元素”符号，即 Ts 和 Ms。

对甲苯磺酸酯由醇和对甲苯磺酰氯在吡啶的存在下制得，而甲基磺酰氯也可以以类似的方法与醇制得甲基磺酸酯。这两个反应十分类似，但机理却不同，我们会在 Chapter 17 具体讨论。



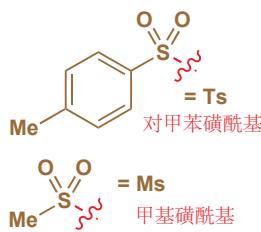
磺酸 RSO₃H 是强酸 (pK_a 大约为 0)，因此任何的磺酸阴离子 RSO₃⁻ 都是一个好的离去基团：对甲苯磺酸和甲基磺酸可以被几乎任何亲核试剂所取代。在 Chapter 8 中您知道，通过强碱丁基锂的去质子作用，可以制备炔烃的锂衍生物(炔锂)。在下面的例子中，伯醇的对甲苯磺酸酯可以与炔锂发生 S_N2 反应。注意对甲苯磺酸阴离子的离去基团是 TsO⁻(而非 Ts⁻)！



在 p. 344 有一个醋酸根阴离子通过 S_N2 反应取代对甲苯磺酰基(即磺酰基)的过程。醋酸根不是一个好的亲核试剂，通常难以发生 S_N2 反应，于是这也印证了磺酸酯发生取代反应的能力。

通过光延反应取代醇

与其用两步，先将 OH 基转化为磺酸酯，然后再取代，不如试试另一种可行的方法，我们直接将醇加入反应混合物中，并且仅需一步操作即可得到 S_N2 产物。这就是光延反应(Mitsunobu 反应)。在这个反应中，醇做亲电试剂，而亲核试剂通常相对较弱(例如羧酸的共轭碱)，我们需要额外加入两种试剂。



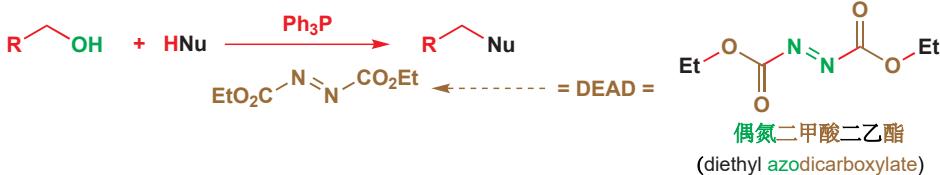
► 磺酸酯生成的机理会在 Chapter 17 中详细地讨论。



对甲苯磺酸和甲基苯磺酸阴离子：极好的离去基团

光延旺洋(Oyo Mitsunobu, 1934–2003)在东京的青山学院大学工作。西方化学家经常拼错他的名字(指英文)：请确保您不会！

一个光延反应



偶氮化合物

化合物 DEAD 名称中的“偶氮(azo)”代表一类包含两个氮原子由一根双键连接起来的化合物，例如广为人知的偶氮苯。很多染料的结构中都有偶氮基团——您在 Chapter 1 看到过。另有一类重氮化合物 Diazo compounds (我们会在 Chapter 38 研究)，也含两个氮原子，氮仅有一个与碳相连。



其中一个试剂， Ph_3P ，三苯基膦，是您在 Chapter 11 中遇到过的简单磷化物(膦)。膦做亲核试剂，而不像胺做碱。另一个试剂值得进一步解释。它的全称是偶氮二甲酸二乙酯，简写作 DEAD.

那么光延反应是如何运作的呢？虽然它的机理很长，但请不要气馁：每一步都有其内在逻辑，我们会引导您一步一步地完成它。第一阶段既不包含醇，也不包含亲核试剂。而是膦加成到脆弱的 $\text{N}=\text{N}$ π 键上，并且得到由其中一个酯基稳定的阴离子。

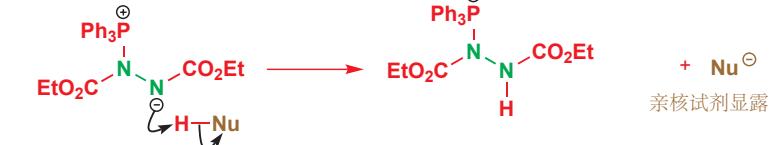
光延反应的第 1 步

Ph_3P :



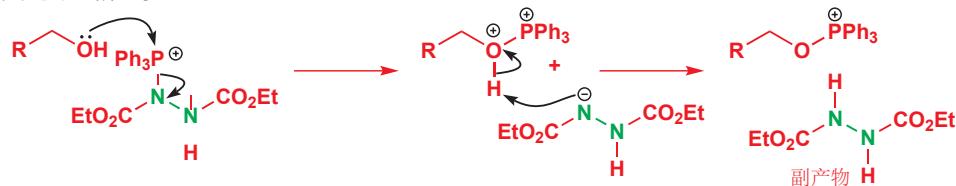
您会注意到，亲核试剂是以其共轭酸 “ HNu^- ” 的形式添加的——通常可能是羧酸，例如苯甲酸。第一阶段得到的阴离子有足够的碱性，可以将该酸的质子去除，并得到准备参与反应的 Nu^- 。

光延反应的第 2 步



氧与磷的亲和性很强，这一点我们可以在 PBr_3 下醇转化为溴代物的反应 (p. 348)，以及 Wittig 反应 (Chapter 11, pp. 237–8) 中都可见一斑。而回到此处，带正电荷的磷也因此会被醇所进攻，并在磷上发生取代氮阴离子 (第二个氮阴离子) 的 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应 (三苯基膦本身是亲核性而不是亲电性的，因此若想利用磷氧的亲和性，我们利用了 DEAD)。这一步生成的氮阴离子还会被酯基的共轭所稳定，但它也能很快地去除另一生成物的质子，并得到亲电试剂 $\text{R}-\text{O}-\text{PPh}_3^+$ ，而其自身变为整个反应的一个副产物，即被还原了的 DEAD.

光延反应的第 3 步



最终，亲核试剂阴离子可以通过一个普通的 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应进攻醇的磷衍生物中的碳原子，使氧化膦 (三苯氧磷) 作为离去基团。我们得到了最终产物。

光延反应的第 4 步

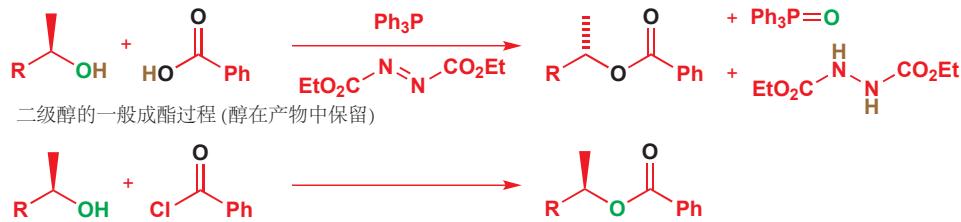


整个过程在一步操作下完成。四个试剂都被加入同一个烧瓶中，产物则是氧化膦、还原后的偶氮酯 ($\text{N}=\text{N}$ 键被两个 NH 键所替代)，和醇上 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应的产物。这个反应的另一种看法是，一分子水会被脱去——一个来自醇的 OH 和一个来自亲核试剂的 H ；氢和氧原子最终结束于很稳定的分子—— $\text{P}=\text{O}$ 和 $\text{N}-\text{H}$ 都是强键，而 $\text{N}=\text{N}$ 是弱键，它们之间的转换所造成的稳定性提高，弥补了醇中 $\text{C}-\text{O}$ 强键断裂的牺牲。

如果上述分析是正确的，那么关键的 $\text{S}_{\text{N}}2$ 一步应该导致构型的翻转 ($\text{S}_{\text{N}}2$ 反应通常所包含的)。这也是光延反应的一大优点——这一反应也是在构型翻转的要求下，用亲核试剂取代 OH 的一

一个可靠方法。这个反应用于成酯是十分引人注目的。相比于一般的成酯过程，它经历了构型翻转。另外，在一般的成酯过程中，都是酸的 C—O 键而不是醇的断裂，而在应用本反应进行的成酯过程中，则恰恰相反；对比下列两个成酯反应，注意有颜色标识的氧和氢原子的去处。

二级醇经历构型翻转成酯：光延反应



醚做亲电试剂

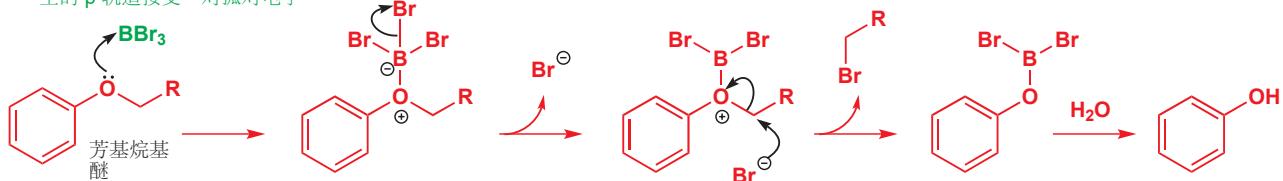
醚是不与亲核试剂反应的稳定分子：正是这个原因，THF 和 Et₂O 是广泛使用的溶剂。想让它们反应，我们需要让氧带正电荷，使它更乐意接受电子了，而且还要选用好的亲核试剂。一个能够同时满足这两种需求的方法是使用 HBr 和 HI 处理；酸用于质子化氧原子，而碘离子、溴离子都是 S_N2 反应极好的亲核试剂 (见上文)。这一反应更倾向于在更易于发生 S_N2 反应的碳原子上进行 (通常是空阻较小的一个)。芳基烷基醚仅在烷基一侧发生碳氧键的断裂——您总不能让苯环接受进攻。



目前为止，我们只使用了质子酸来帮助氧原子离开。但 Lewis 酸——也有 H⁺ 的能接受电子的空轨道的物种——也可以发挥作用，芳基烷基酯与 BBr₃ 的反应是一个好例子。三价硼化合物有一个非常亲电的空 p 轨道，很乐于进攻氧。得到的锌离子可以被 Br⁻ 通过 S_N2 反应进攻。

我们在 Chapter 8, p. 180 介绍了 Lewis 酸。

BBr₃ 充当 Lewis 酸
—空的 p 轨道接受一对孤对电子



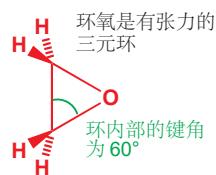
环氧做亲电试剂

有一类醚可以在甚至没有质子酸或 Lewis 酸的存在下发生亲核取代反应。他们就是三元环醚，也被称为环氧 (epoxides, 环氧乙烷为 oxiranes)。离去基团着实是难以离去的烷氧基阴离子 RO⁻，因此很明显有一些特殊的特征使这类醚不稳定。这个特征就是环张力，即三元环中的键角不得不不是 60°，而不是理想的四面体角 109°。相减得到，每个原子都有“49°”的张力角度，整个分子共有 150° 的张力角度。因此当环被打开，并使得所有原子恢复理想的四面体角时，分子会稳定许多。这就是亲

你会在 Chapter 19 看到如何从烯烃得到环氧。

核取代的同时所做出的贡献。

► Chapter 16, p. 368 讨论了环张力。

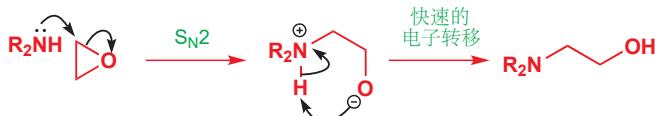


S_N2 对环氧的进攻解放了环张力

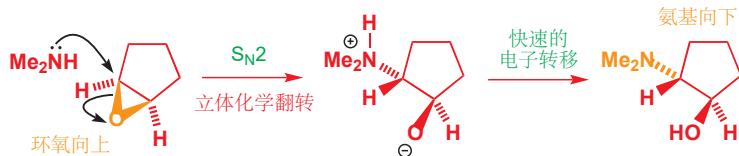


环氧利落地与胺反应得到氨基醇 (amino alcohols). 到目前为止我们还没有讨论过胺做亲核试剂的情况，因为它们与卤代烃的反应经常被反应过度所困扰 (见下一节)，但它们却能与环氧反应得到很好的结果。

■ 亲核试剂进攻环氧的哪一侧是有选择的，控制其选择性的因素会在 Chapter 24 讨论。



当环氧接在 (或“稠和”) 在另一个环上时，您就能很轻易看出 S_N2 反应中发生的构型翻转了。下列五元环上的亲核进攻就经历翻转，得到了反式产物。由于起始物中的环氧是向上的，那么亲核试剂一定从下方进攻，因此新的 C–N 键就会是向下的(向上的氧变为向下的氨基，发生了构型翻转)。



S_N1 反应中的亲核试剂

我们在之前讨论 S_N1 反应时已经确定，亲核试剂在速率方面并不重要。反应的决速步是离去基团的离去，离去后无论亲核试剂好与坏都可以得到产物。我们不需要让亲核试剂去质子化以增强反应性 (水和氢氧根的效果是相同的)，因此我们通常采用酸性条件完成 S_N1 反应，目的是协助离去基团的离去。

作为对比，以下是制备甲基醚和叔丁基醚的典型条件。甲基醚 (p. 340 曾出现过) 由碘甲烷通过 S_N2 反应制备，它需要一个好的亲核试剂，因此需要在 DMF (p. 345 讲过的， S_N2 反应的良好溶剂) 中加入氢化钠，使醇去质子得到烷氧基阴离子。然而叔丁基醚仅需要叔丁醇和一些酸搅和搅和即可得到；不需要任何碱，反应发生得十分迅速。

制备甲基醚



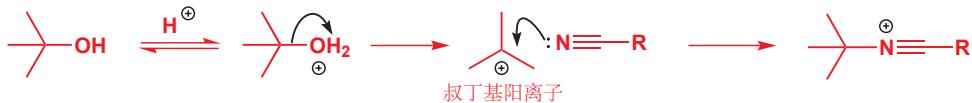
制备叔丁基醚



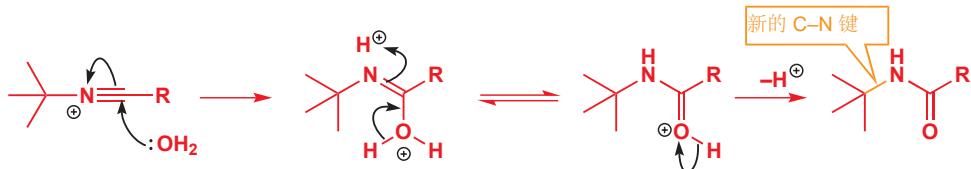
S_N1 反应在亲核试剂很差时也能很好地进行：Ritter 反应

亲核试剂对于 S_N1 反应速率的不重要性引起了一个十分有趣的结果，即在没有更好的亲核试剂存在时，非常差的亲核试剂也能参与反应。例如腈就是非常弱的碱，和非常差的亲核试剂，因为氮原子上的孤对电子在低能的 sp 轨道上。然而，当用腈作溶剂溶解叔丁醇，并加入强酸后，也会发生反应。强酸并不会质子化腈，而会质子化醇，并通过一个非常寻常的 S_N1 反应的第一步得到叔丁基阳离子。阳离子的反应性足够使其与腈这样弱的亲核试剂相结合。

腈的碱性很弱
亲核性也很差
 $\text{R}\equiv\text{N}$ 
sp 轨道含有孤对电子



所得到的阳离子会被第一步反应所释放的水所捕获，然后质子交换产生二级胺。整个过程被称为 Ritter 反应 (reaction)，它是为数不多的在叔碳中心成 C–N 键的方法。

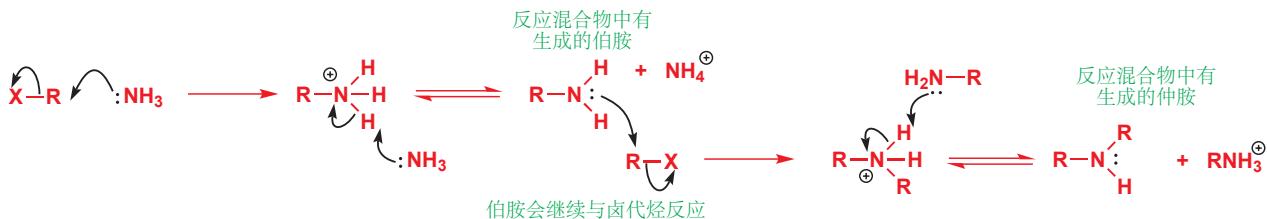


S_N2 反应中的亲核试剂

在一个 S_N2 反应中，好的亲核试剂是最基本的要求。在本章结束之际，我们将对通过 S_N2 反应与 sp³ 碳成新键的有效选择做一个调查，并且描述决定亲核试剂好坏的因素。

氨亲核试剂：一个问题和一个解决方案

胺是很好的亲核试剂，但胺与卤代烃间的反应几乎不会干净利落地得到单一产物。得到的产物是同样具有亲核性的伯胺，它会与起始物的胺竞争与卤代烃的反应。

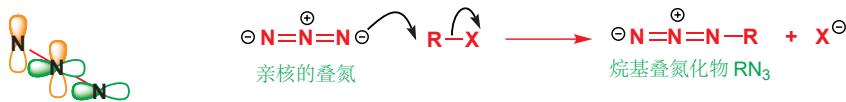


这不只是全部！烷基化 (alkylation) 会继续进行，得到仲胺、叔胺，只会在得到没有亲核性的季铵盐 R₄N⁺ 后才会终止。要点在于，当胺被一次次烷基化的同时，新加的烷基也会给予 N 更多的电子密度，使每个产物都比从前的更加活泼。您虽然可以通过加入大大过量的卤代烃 RX 得到纯净的季铵盐，但事实上我们需要的是更多可控的合成伯、仲、叔胺的方法。

一个对于伯胺合成的解决方案是用叠氮根阴离子 (azide ion) N₃⁻ 替代胺。这种直线型的三氮物种，其两端都是亲核位点，就像一根细长的电子棒，可以将其自身插入几乎一切亲电位点。我们常用其水溶性钠盐 NaN₃。

有时候这种烷基化反应也是可以使用的，但通常只有在烷基化试剂或者胺有非常大的空阻，或者当烷基化试剂含有吸电子基团时（例如环氧开环得到的羟基：环氧是可选的胺烷基化试剂）才可以。尽管如此，您也应当对于陌生的胺烷基化反应保持最坏的看法。

叠氮根阴离子 N_3^- 的结构



■ 叠氮根与二氧化碳是等电子体，具有相同的直线型形状。

叠氮根只会和卤代烃反应一次，因为其产物，烷基叠氮化物不再是亲核试剂。然而，我们很少需要叠氮化物的产物：通常通过催化氢化（Pd 催化剂上有 H_2 ——见 Chapter 23）， LiAlH_4 或三苯基膦将其还原为伯胺。

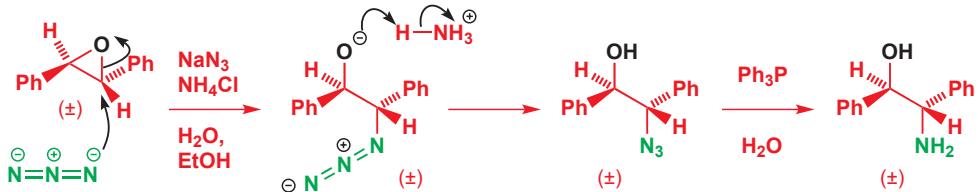
关于叠氮化物的警告

叠氮化物可以通过加热——有时甚至只是一次重击——瞬间爆炸为氮气。换句话说，它们是潜在易爆的，尤其是无机（即离子状态的）叠氮化物和小分子量的共价有机叠氮化物。

▶ 叠氮化物被三苯基膦还原的机理可以在 p. 1176 找到。



叠氮根也与环氧发生反应。下图所示的环氧是一种非对映体的外消旋混合物，结构下方的 (\pm) 符号会提示您这一点 (Chapter 14)。叠氮根可以进攻三元环的任意一端（两端是相同的），并得到羟基叠氮化物。这个反应在水和有机溶剂的混合溶剂中进行，加入氯化铵作为缓冲物，为中间体提供质子。水中的三苯基膦被用于将叠氮化物还原为伯胺。

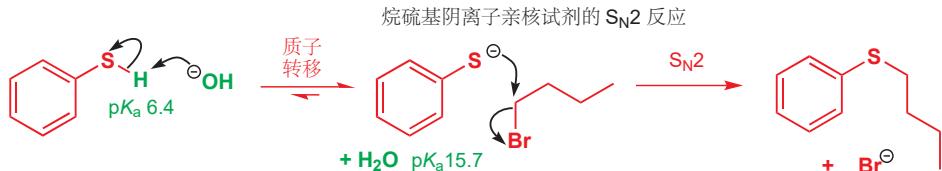


硫是 S_N2 反应中比氧强的亲核试剂

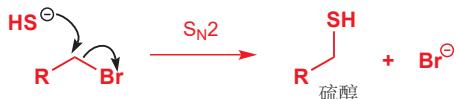
烷硫基阴离子 (Thiolate anions) RS^- 是对于卤代烃上的 S_N2 反应极好的亲核试剂。将硫醇 (thiol)、氢氧化钠和卤代烃混合在一起，可以获得高产率的硫醚 (sulfide)。



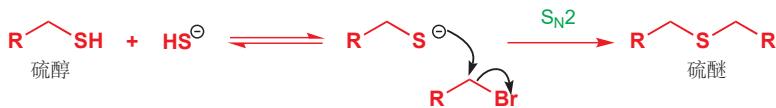
硫醇比水的酸性强 (RSH 的 pK_a 通常是 9–10, PhSH 的 pK_a 是 6.4, H_2O 的 pK_a 是 15.7)，因此氢氧根与硫醇之间发生快速的电子转移，并得到即将扮演 S_N2 反应的亲核试剂的烷硫基阴离子。



如何制备需要用到的硫醇呢？最明显的制备脂肪硫醇的方法是使用 NaSH 取代卤代烷的 S_N2 反应。



这种方法看起来效果很好，但不幸地，其产物很容易失去质子，做亲核试剂进攻另一分子卤代烃，因此这一反应通常得到对称的硫醚——想一想胺取代时发生的事情！



解决方案是使用硫代乙酸 (通常使用其钾盐). 它通过具有亲核性的硫原子干净俐落地进攻得到酯，而酯可以在碱性下水解以释放硫醇。

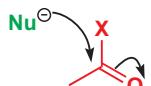


S_N2 反应中不同亲核试剂的效果比较

在 Chapter 10 中我们指出，碱性 (basicity) 就是对质子的亲核性 (nucleophilicity). 在那里，我们说过：对羰基亲核加成的亲核性与碱性几乎是完全对应的。我们可以使用 pK_a 作为比较羰基上亲核取代反应的亲核试剂的效果的依据。

在本章中，我们曾向您提到：对饱和碳原子的亲核性并不如此直接地与碱性联系。现在我们得郑重其事地考察这一问题，并向您给出有帮助的参考准则。

HNu^- 的 pK_a 是研究此类反应速率的一个依据



C=O 上的亲核进攻

但这一类反应要更加复杂



饱和 C 上的亲核取代

- 对于亲电位点 (与碳原子成新键的原子) 为同一原子的几种亲核试剂——例如 OH⁻, PhO⁻, AcO⁻ 和 TsO⁻ 的亲电位点均为氧——那么亲核性就与碱性对应。最弱的酸的负离子是最好的亲核试剂。我刚刚提到的几种亲核试剂的亲核性顺序为：HO⁻ > PhO⁻ > AcO⁻ > TsO⁻. 它们在 EtOH 中对 MeBr 真实的进攻速率相比于水的进攻速率 (= 1) 如下表所示。

在 EtOH 中与 MeBr 反应的相对速率 (水 = 1)

亲核试剂 X ⁻	HX 的 pK_a	相对速率
HO ⁻	15.7	1.2×10^4
PhO ⁻	10.0	2.0×10^3
AcO ⁻	4.8	9×10^2
H ₂ O	-1.7	1.0
ClO ₄ ⁻	-10	0

- 如果比较亲核位点不是同一原子的亲核试剂，则还需要考虑另一种重要的因素。在一个很早之前提到的例子中，我们强调过 RS⁻ 是对饱和碳原子极好的亲核试剂。换种方式说，就是：RS⁻ 是一个比 RO⁻ 更好的亲核试剂。这种情况是在 RO⁻ 比 RS⁻ 的碱性强 (见下表) 的情况下出现的。

在 EtOH 中与 MeBr 反应的相对速率 (水 = 1)

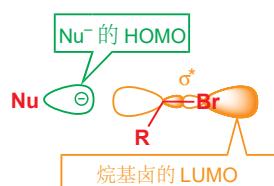
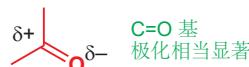
亲核试剂 X ⁻	HX 的 pK_a	相对速率
PhS ⁻	6.4	5.0×10^7
PhO ⁻	10.0	2.0×10^3

对于饱和碳原子，硫显然是比氧更好的亲核试剂。但这是为什么呢？正如我们在 Chapter 5 讨论过的，双分子反应受两种因素控制：(1) 静电吸引 (相对的电荷、相对的部分电荷之间的吸引) 和 (2) 亲核试剂的 HOMO 与亲电试剂的 LUMO 间的成键相互作用。

质子当然是带正电的，因此静电吸引是碱性(对 H^+ 的亲核性)，或者说 pK_a 最重要的影响因素。由于 $\text{C}=\text{O}$ π 键不均匀的电子分布，碳原子承载了羰基大部分的正电荷，因此亲核试剂与羰基的反应也很大程度地受静电吸引的影响， HOMO-LUMO 相互作用同样在其中发挥很小的作用。

电负性：

$\text{C}: 2.55 \text{ I}: 2.66 \text{ Br}: 2.96 \text{ O}: 3.44$

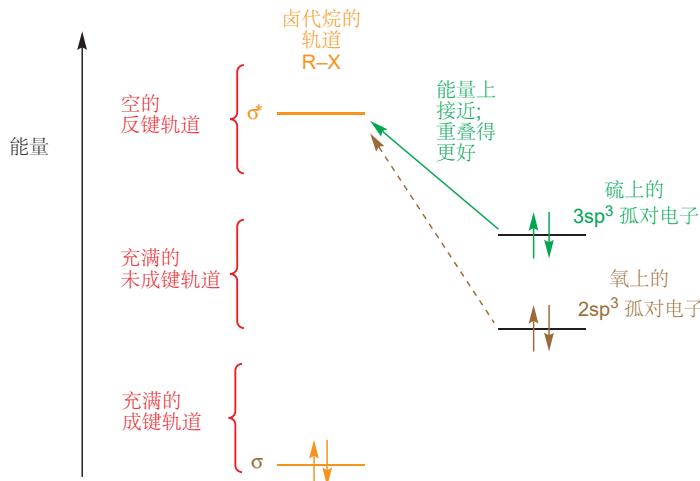


而到了携带离去基团的饱和碳原子这里，极化通常就很不显要了。当然，饱和碳与溴原子之间的键也有一些极性，但 C 与 Br 的电负性差异小于 C 与 O 间差异的一半。在碘代烷， $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应的一类重要的亲电试剂中，事实上偶极近乎并不存在—— C 的电负性是 2.55，而 I 是 2.66。

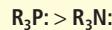
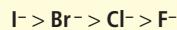
● 静电吸引在 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应中通常不重要。

而真正有用的是 HOMO-LUMO 相互作用的强度。在对羰基的亲核进攻中，亲核试剂进入的是低能的 π^* 轨道；而在对饱和碳原子的亲核进攻中，亲核试剂必须将电子贡献给 C-X 键的 σ^* 轨道，例如左侧显示的烷基溴与亲核试剂的非键孤对电子的反应。

σ^* 反键轨道当然在能量上高于非键孤对电子的轨道，因此亲核试剂的孤对电子能量越高，两个轨道重叠得就越好。硫的 3sp^3 孤对电子与 C-X 的 σ^* 轨道重叠得比氧的 2sp^3 孤对电子好，因为硫的轨道能量高，与 C-X σ^* 轨道接近。结论是，周期表下方元素的亲核试剂在 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应中比周期表上方元素的亲核试剂更好。



● 一般来说，对饱和碳的亲核能力大致如下顺序：



取代反应中的亲核试剂

EtOH 中 MeBr 的相对速率 (水 = 1)

亲核试剂	F^-	H_2O	Cl^-	Et_3N	Br^-	PhO^-	EtO^-	I^-	PhS^-
相对速率	0.0	1.0	1100	1400	5000	2.0×10^3	6×10^4	1.2×10^5	5.0×10^7

软硬亲核试剂

事实上一些亲核试剂，像 R_3P 和 RS^- ，与饱和 C 原子的反应十分迅速（它们有高能的孤对电子），但面对 C=O 基却很糟糕，这是由于它们要不就是不带电，要不就是电荷被分散在大的轨道中；这与另一类强碱性的亲核试剂，例如 HO^- 不同，它们可以十分迅速地进攻 C=O 基。我们称易于进攻饱和碳原子的亲核试剂是**软的 (soft)** 亲核试剂；称那些有较强碱性，并能与羰基很好地反应的亲核试剂为**硬的 (hard)** 亲核试剂。这一术语能很好地反映他们的特征，软的亲核试剂的轨道是大而松散的，其携带的电子是被分散开的；而硬的亲核试剂的轨道则是小而尖锐的，其携带的电子十分紧密，有较高的电子密度。

当我们说“硬的”（亲核试剂或亲电试剂）时，我们指的是那些反应时受制于静电吸引的物种；而当我们说“软的”（亲核试剂或亲电试剂）时，我们指的是那些反应时受制于 HOMO–LUMO 相互作用的物种。

(注：英文中通常先说“hard”再说“soft”，而中文则喜欢先说“软”再说“硬”。)

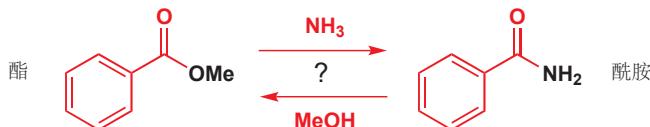
● 两类亲核试剂特征的总结

硬亲核试剂 X	软亲核试剂 Y
小	大
带电	中性
有碱性 (HX 酸性弱)	碱性弱 (HY 酸性强)
HOMO 低能	HOMO 高能
乐于进攻 C=O	乐于进攻饱和碳
例如 RO^- , NH_2^- , MeLi	例如 RS^- , I^- , R_3P

■ 提醒您：受制于静电吸引的反应仍需要 HOMO 向 LUMO 的电子流动，但受制于 HOMO–LUMO 相互作用的反应不受静电吸引的影响。

亲核试剂与离去基团的对比

在 Chapter 10 中我们曾解释过，在对羰基的亲核加成上，一个好的亲核试剂同时也是一个差的离去基团，反之亦然。我们给您的挑战是预测下列反应会向哪一侧进行。

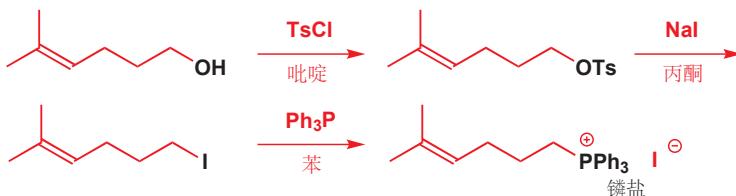


现在您应该很清楚，反应由酯向酰胺进行，而不是反过来，因为 NH_3 是比 MeOH 更好的亲核试剂， NH_2^- 也是比 MeO^- 更差的离去基团。

但在 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应中就不同了：一些最好的亲核试剂同时也是最好的离去基团。最重要的例子是溴离子和碘离子。正如 p. 356 的表格所示，碘离子是对饱和碳原子最好的亲核试剂之一，因为在周期表中，它是卤族底部的元素，它的孤对电子能量很高。氯代烷或者对甲苯磺酰代烷能轻而易举地转化为碘代烷。下面是两个例子。其一是在溶剂丙酮的协助下，使 NaCl 沉淀并推动反应向前进行。



第二个例子是在萜烯合成中磷盐的制备。一个不饱和伯醇首先被制成对甲苯磺酰酯，然后对甲苯磺酰酯转换为碘代烷，最后碘代烷再转为磷盐。



我们在 p. 347 解释了为什么 I^- 是一个好的离去基团：C-I 是特别脆弱的。C 与 I 的原子轨道重叠很差，也意味着 σ^* 处于较低的位置上，很容易被亲核试剂的 HOMO 接近。

溶剂二甲苯 (xylene, dimethyl benzene) 也需要一些解释。二甲苯有三种异构体，混合形态的二甲苯可以很方便地从石油中分离，通常作为一个相对的高沸点溶剂 (沸点大约 140°C)，用于高温反应。在本情况中，起始物可以溶于二甲苯，但盐类的产物则很容易在反应过程中沉淀出来。非极性的二甲苯也有利于 S_N2 反应 (p. 345)。



亲核催化剂通过其既是好的亲核试剂，又是好的离去基团的性质加速反应。在 Chapter 10 中，您已见过在酸酐 C=O 基的亲核取代中发挥相似作用的吡啶。

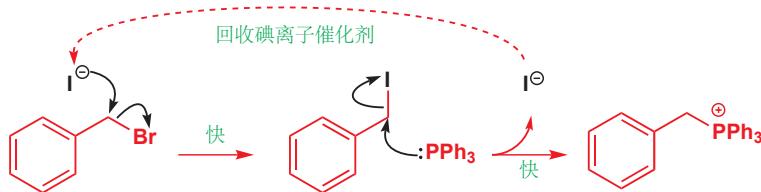
译者注： S_N2 反应的决速步包含离去基团的离去，而羧基取代的决速步是亲核加成的步骤。因此 S_N2 反应的亲核催化剂需要亲核性好和离去性好，而羧基加成反应的亲核催化剂需要的是亲核性好和可以增强羧基亲电性。勿混淆。

为什么要通过碘代烷，绕一个圈子呢？回答是，碘是一个极好的亲核试剂，也是一个不错的离去基团。卤代烷经常作为促进其他亲核试剂取代的中间体。绕圈子的制法往往比用最终的亲核试剂直接与对甲苯磺酸酯反应产率高。

然而，碘离子是很贵的，但我们可以只使用催化量的碘离子。通过苯溴合成下面的磷盐十分缓慢，但添加少量的 LiI 后，速率则大大提升。



碘离子既是比 Ph_3P 更好的亲核试剂，也是比 Br^- 更好的离去基团。每个碘离子都作为亲核催化剂 (nucleophilic catalyst) 在下列过程中循环。



展望：消除反应和重排反应

简单的饱和碳原子上的亲核取代是进行有机化学的基本反应。它们被广泛应用于工业生产和实验室药物合成。它的重要性和意义值得您认真学习。

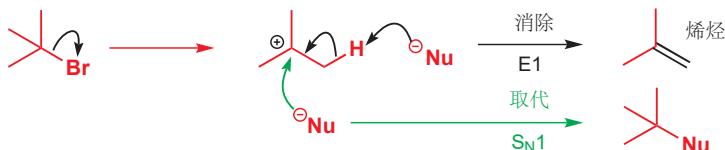
这幅简单的图画还有其另一面。它们是第一批被彻底研究了机理的反应，它们的机理由 Ingold 在 1930s 年提出，从此以后，对它们的研究可能比任何其他反应都要多。我们对有机反应的理解也开始于 S_N1 和 S_N2 反应，您需要正确地理解它们的基本机理。

本章中您遇到的碳阳离子并不仅仅是 S_N1 取代，而且也是其他的一些反应的活性中间体。对于它们的形成的最有力的证据是，除了被亲核试剂加成外，它们还会发生其他的一些反应，例如碳阳离子的碳骨架会发生重排 (rearrange)，我们会在 Chapter 36 中讨论。

一个重排反应



碳阳离子的另一个常见的命运，也是可能替代我们想要进行的 S_N1 或 S_N2 反应的，是消除 (elimination)。下面是亲核试剂不添加到分子上，而是扮演碱，消去 HX 并得到烯烃的一个反应。

一个消除反应 ($E1$)

在我们对于立体化学作进一步的探索后，您会在接下来的一章 (17) 遇到消除反应。

延伸阅读

每本有机化学教科书都会涉及这一主题，通常作为第一个描述的反应，例如：J. Keeler and P. Wothers, *Why Chemical Reactions Happen*, OUP, Oxford, 2003,

chapter 11 和 F. A. Carey and R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry A, Structure and Mechanisms*, 5th edn, Springer, 2007, chapter 4.

检查您的理解



为确保您真正掌握了这一章的内容，请尝试解决本书 Online Resource Centre (在线资源中心) 中的习题：
<http://www.oxfordtextbooks.co.uk/orc/clayden2e/>

16 构象分析

联系

► 基础

- 如何确定一个分子的结构 ch3 & ch13
- 一些分子以立体异构体形式存在 ch14

目标

- 如果我能看到分子，它的三维形状(构象)会是什么样的呢？
- 分子的形状对它的反应有什么影响？
- 单键可以自由旋转，但大多数时间却只停留在两三种确定的排列方式上
- 原子通常并不是平面型的，而是“折叠的”
- “折叠的”六元环中原子确定的排列方式
- 如何准确地绘制六元环
- 如何运用已知的原子在六元环中的排列方式，预测和解释它们的反应

► 展望

- 原子的构象和对准如何影响消除反应 ch17
- 用 NMR 光谱法证实本章内容 ch31
- 分子的构象如何支配它们的反应，例如它们会被试剂从哪个方向进攻 ch32 & ch33
- 键的对准如何允许基团在分子中移动(重排反应)，如何允许 C-C 键的断裂(碎片化反应) ch36
- 轨道的对准如何控制反应性(立体电子效应) ch31
- 精确绘制环状过渡态 ch32, ch34, & ch35

键的旋转使原子链采取不同构象

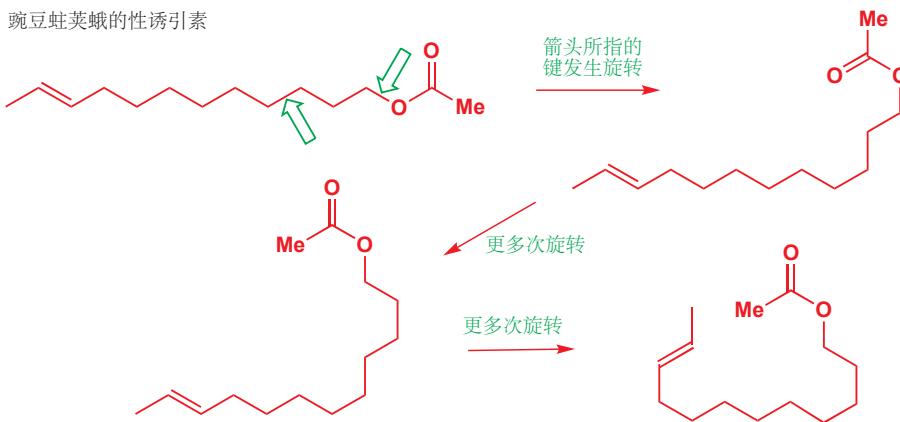
本书中有好几章都在讨论如何找出分子的结构。X-ray 晶体学图像可以揭示晶体中原子的确切位置；IR 光谱可以告诉我们有关于分子中化学键的信息；NMR 光谱则为我们提供了分子中原子，以及它们结合方式的信息。到目前为止，我们兴趣的重点一直聚焦于哪个原子与哪个原子相连，以及基团局部的情况。例如，一个甲基基团包含三个氢原子和一个碳原子相连，该碳原子周围的四个原子占据一个四面体的四个顶角；一个酮包含一个碳原子与其他两个碳原子成单键，再与一个氧原子成双键，这几个原子都在同一平面内。

但是，如果研究较大范围的形状，就不能很明确地界定了。因为单键的旋转是允许的，所以当分子局部的形状不变(饱和碳原子始终是四面体型)时，整个分子的形状却会千变万化。下一页展示了同一分子可能形成的多种姿势——这是豌豆蛀莢蛾用于吸引配偶的性诱引素。虽然这几个结构看上去如此的不同，但仔细观察会发现仅仅是一个或多个单键发生了旋转造成的。整个分子的形状是不

同的，但局部仍然是相同的：四面体型 sp^3 碳原子；平面三角型 sp^2 碳原子。注意另一点我们之后还会继续提及的：由于双键的是不能旋转的，因此双键两侧基团的排列方式始终是相同的。

■ 在 Chapters 4 和 12 中我们也谈到了这一点。

豌豆蛀荚蛾的性诱引素



Interactive conformations of pea moth pheromone

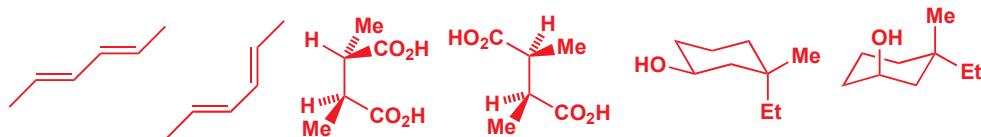
在室温下的溶液中，分子内的一切单键都始终在旋转——两个分子在同一时间处于完全相同的形状的机会是很小的。

虽然两个分子不会在同一时间处于完全相同的形状，但它们仍然是同一化合物——它们有相同的原子，这些原子也都以相同方式链接。我们称同一化合物处于的不同形状为它们不同的构象 (conformations)。

构象与构型

使分子从一个构象转换为另一个构象，我们可以旋转任意多的单键；但唯一不能做的是破坏化学键。这也是为什么我们不能旋转双键——因为这样做的同时需要破坏和重新形成 π 键。下面每对结构都可以通过旋转单键加以转换：它们是同一分子的不同构象。

三种化合物，每种都以两个不同的构象呈现

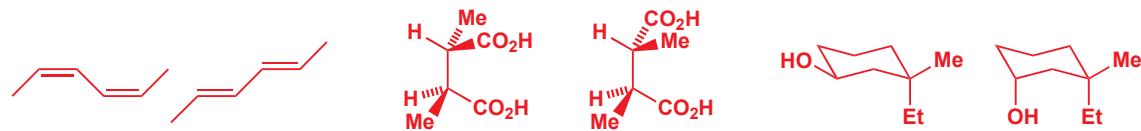


而在下面的这几对分子都是完全不同的：每一对之间的转换都需要破坏化学键。这说明它们有不同的构型 (configurations)——构型之间的转换必须经历化学键的破坏。我们在 Chapter 14 中已经讨论过了：具有不同构型 (但有相同构造) 的化合物是一对立体异构体。

■ 搭建模型

如果您觉得这很难理解，请搭建每一对结构的模型；您会轻易地发现如何旋转单键以达到它们之间的转换。对于本章，我们的建议是：当您对由于二维书的限制我们仅能展示的二维图感到难以理解时，请建立三维模型。

三对立体异构体：每对中的两个结构都有不同的构型



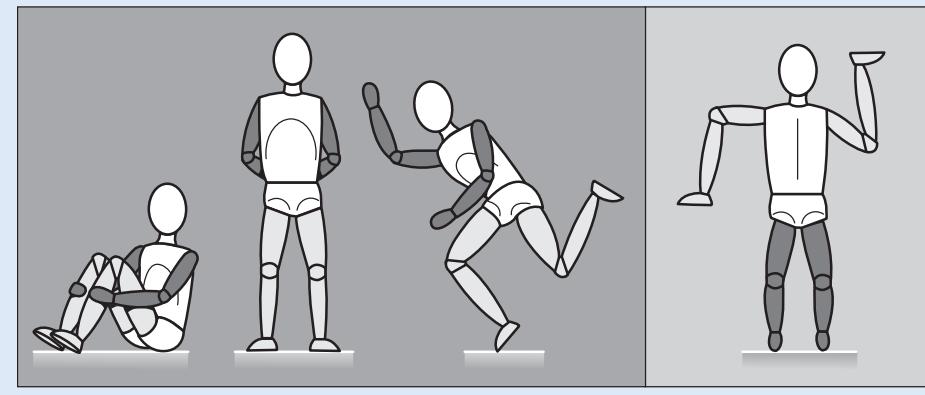
● 旋转还是断键？

- 仅通过单键的旋转就能完成转换的结构是同一分子的不同构象。
- 必须经历断键才能完成转换的结构有不同构型，它们是一对立体异构体。

构象和构型

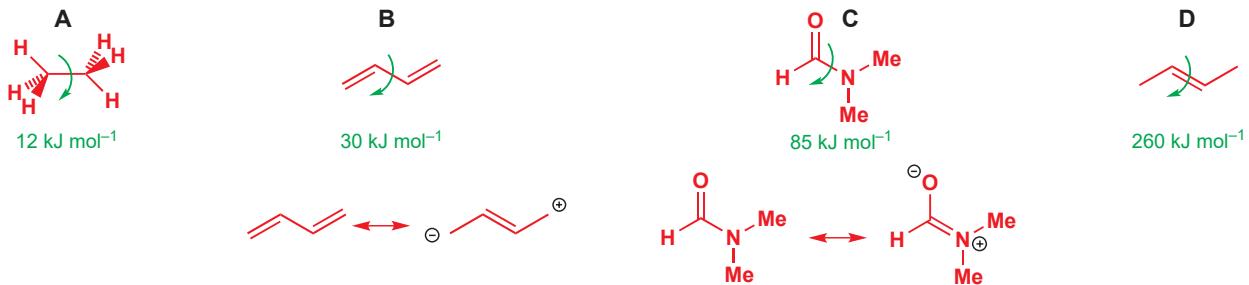
同一个人的不同构象——其中一些会比另一些更稳定 ...

与之不同的构型



旋转能垒

在 Chapter 7 中我们曾看到：室温下酰胺的 C–N 键旋转相对缓慢—DMF 的 NMR 谱清楚地显示了两个分开的甲基信号 (p. 156). 在 Chapter 12 中我们谈到：一个化学过程的速率与其能垒密切相关（这一结论不但适用于反应，也适用于键的旋转）：速率越慢，能垒越高。例如乙烷 (A) 中单键在室温下的旋转速率很快，它的能垒约为 12 kJ mol^{-1} .



丁二烯 (B) 中单键旋转的能垒略大，这源于双键的共轭作用，但在这个分子中此作用较微弱。对比 2-丁烯 (D) 中名副其实的双键，则能垒很大，不能自发旋转。但 DMF (C) 中绕 C–N 键旋转的能垒约为 80 kJ mol^{-1} ，在 20° 下的旋转速率约为 0.1 s^{-1} ，比丁二烯要更困难，这是由于酰胺中的共轭作用产生的影响较大，使得 C–N 键具有显著的双键特征。

速率和能垒

让我们回忆一下 Chapter 12 中关于速率和能垒之间关系的几个简单结论。例如：

- 25 °C 下 73 kJ mol^{-1} 的能垒允许其每秒旋转一次 (即速率为 1 s^{-1})。
- 25 °C 下能垒每增加 6 kJ mol^{-1} , 速率相应减小到 $1/10$ 。

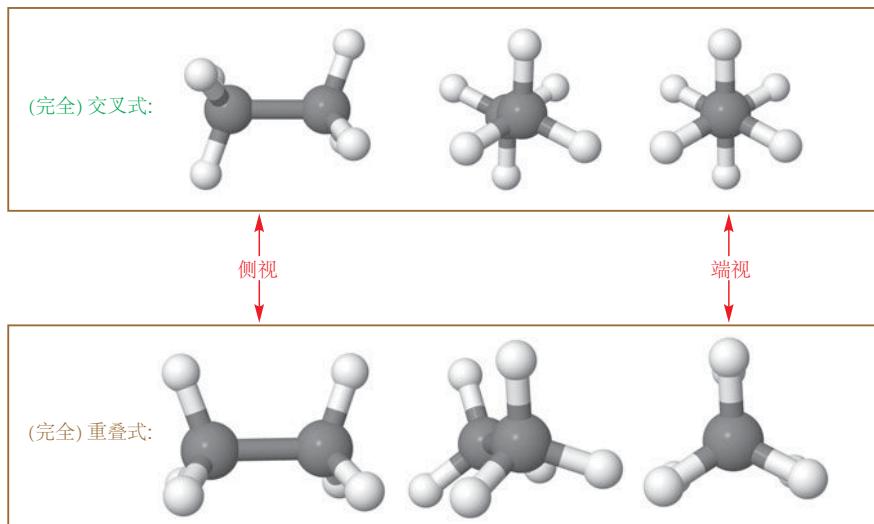
为了在 NMR 光谱中看到两种不同的构象，它们的旋转速率不能超过 (非常粗略地) 1000 s^{-1} ——25 °C 下跨越 55 kJ mol^{-1} 能垒旋转的速率。这就是为什么 NMR 可以分别检测到 DMF 中的两个甲基信号，但却只能在丁二烯中检验到一组信号。

为了使旋转速率慢到将二者区分成两个不同的化合物，能垒必须超过 100 kJ mol^{-1} . C=C 双键旋转的速率是 260 kJ mol^{-1} ——这也是为什么我们将 E 和 Z 异构体分开。

乙烷的构象

为什么单键的旋转存在能垒呢？为了回答这个问题，我们会从最简单的 C–C 键开始研究——也就是乙烷中的。乙烷有两种极限构象，分别为完全交叉式 (staggered) 和完全重叠式 (eclipsed) 构象，下图以三种不同的视角分别展示了这两种构象。

乙烷的两种极限构象，完全交叉式和完全重叠式，
每种以三种视角展现

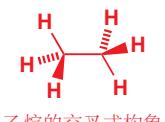


请观察端试图，您会明白这两种构象名字的由来。重叠式构象中，离镜头近的三个 C–H 键完全挡住了离得远的三个，就像一次日食 (solar eclipse) 中，地球上不能看到被挡月球挡住的太阳。在交叉式构象中，离得远的 C–H 键处于离得近的 C–H 键组成的缝隙中——这些键是交叉排列的。

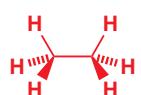
化学键有两种不同的方式用于快速表示这些构象，每种都有各自的优点。右侧展示的是第一种方法，即表示分子的侧视图，其中在纸面上和下的键分别用实楔形键和虚楔形键 (Chapter 14 中介绍过) 形象地画出来。特别需要注意哪些键在平面中，哪些在其上方和下方。

第二种方法表示的是分子的端视图，沿着 C–C 键从一端看。这种观察方法被称为纽曼投影式 (Newman projection)，绘制纽曼投影式有下列习惯：

- 靠近观察者的碳原子以三根键的交汇点表示。
- 远离观察者的碳原子 (我们不能在端视图中看到的哪一个) 被表示为一个大圆。这种表示方法并不严谨，但它是一种习惯。

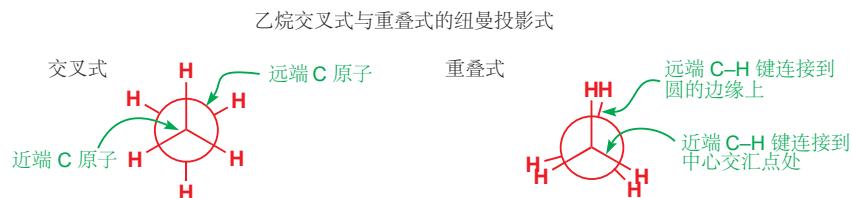


乙烷的交叉式构象



乙烷的重叠式构象

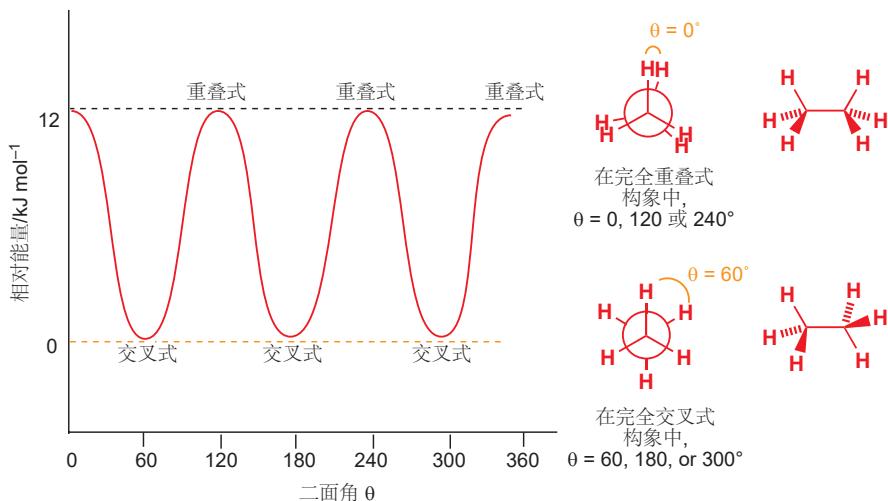
- 远端碳原子成的键连接在圆的边缘上，并不相交到中心。
- 为了清晰起见，重叠式中重叠的几对键均需要略微偏离——就好像旋转了一小点。



■ 画出二面角有时候很难——有一种方法是想想两个C-H键分别被画在一本书的两个对着的页上。而二面角即为垂直于书脊测量的两页之间的夹角。见 Chapter 31.

乙烷的交叉式和重叠式构象在能量上并不完全相等：交叉式构象的能量比重叠式构象的能量低 12 kJ mol^{-1} ，这一值即为旋转能垒。当然，在这两种极限式之间还有很多其他可能的构象，我们可以用一个图表表示C-C键旋转时系统能量的变化。我们将近端与远端C-H键的夹角称为二面角(dihedral angle), θ (或称为扭转角torsion angle)。在交叉式构象中, $\theta = 60^\circ$ ；而在重叠式构象中, $\theta = 0^\circ$ 。

能级图显示：交叉式构象是最低能的状态，重叠式构象是最高等能的状态。这意味着重叠式构象并不是一个稳定的构象，任何轻微的旋转都会使之转变为一个更低能的构象。事实上，分子大多数时候都会处于完全交叉式构象，或者近似完全交叉的构象，而重叠式仅仅作为前往下一个交叉构象过程中的短暂经历。



Interactive conformations of ethane

但是为什么重叠式构象比交叉式构象能量高呢？共有两点原因。第一点原因是两对成键电子之间的排斥，这种排斥在重叠式构象中达到了最大值。第二点原因是一个碳原子上的C-H σ 成键轨道和另一个碳原子上的C-H σ^* 反键轨道可能存在一种使体系稳定的相互作用，当两个轨道平行时这种作用达到最大值：即发生在交叉式中。一切键的旋转引起的构象稳定性都同样受这两种效应影响——成键轨道间的排斥作用(空间效应的一种，见p. 129)和对反键轨道贡献引起的稳定作用。



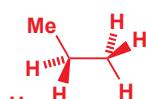
丙烷的构象

丙烷是第二简单的烃类。在考虑丙烷可能的构象前，我们首先要了解这个分子中最基本的几何要求。C–C–C 键的夹角并不是我们预想的 109.5° (即四面体角, 见 Chapters 2 和 4), 而是 112.4° 。随之, 中心碳原子的 H–C–H 键角同时会比理想的 109.5° 要小, 仅为 106.1° 。这一特征不能用空间位阻 (中心碳原子上的两个甲基相互抵触) 简单地解释, 而应当解释为两根 C–C 键间的排斥比两根 C–H 间键的排斥大。

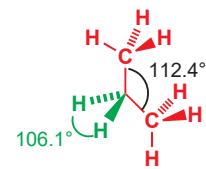
和乙烷的情况一样, 丙烷也存在两个极限构象——其中一个是 C–H 和 C–C 键完全交叉, 另一种是完全重叠。



丙烷的交叉式构象



丙烷的重叠式构象



两个 C–C 间的排斥比两个 C–H 键间的排斥大

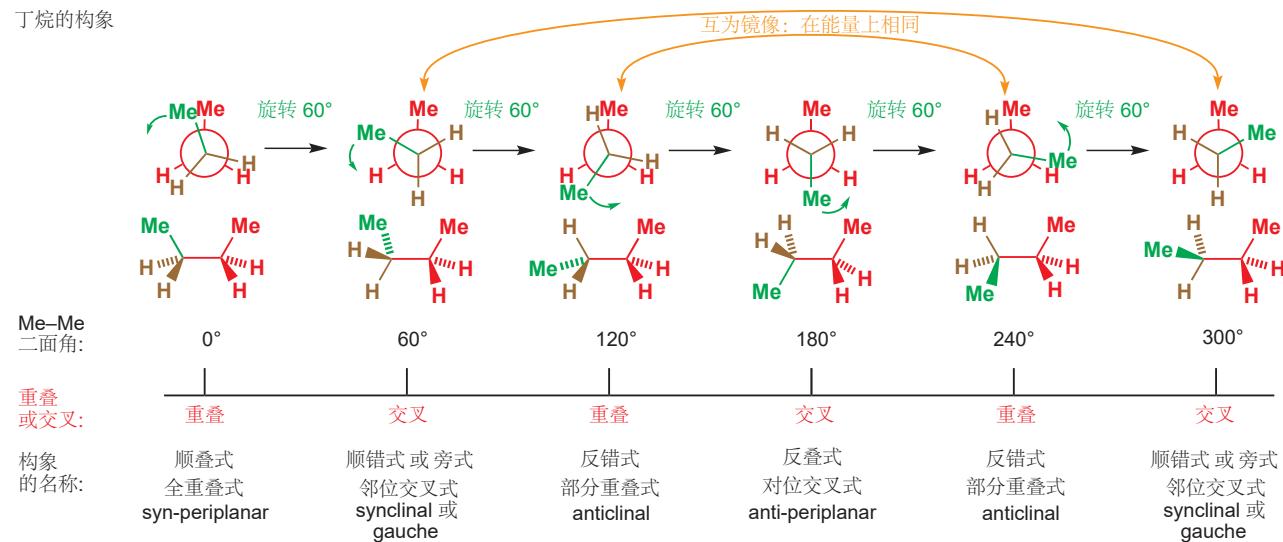
■ 注意: 在画重叠式构象的纽曼投影式时, 虽然我们要将前后两根键稍稍偏移, 但事实上, 一个是在另一个的正后方。

丙烷的旋转能垒比乙烷稍高: 14 kJ mol^{-1} (乙烷为 12 kJ mol^{-1})。这再次反映了重叠式构象中共面键的电子排斥 (而非空阻效应)。丙烷中键旋转的能级图, 除去能垒变为 14 kJ mol^{-1} , 其余与乙烷完全一致。

丁烷的构象

由丁烷开始, 事情变得稍稍复杂。我们现在将丙烷中的两个氢都换成了较大的甲基, 它们足够产生相互的排斥, 近而空阻效应成为了控制能垒的一个显著因素。然而, 最能使问题复杂化的地方其实在于, 并不是所有的重叠式都相同, 也并不是所有的交叉式都相同。当中心以 60° 的间隔旋转时, 丁烷会产生如下六种构象。其中绿色的 Me 基和棕色的氢原子在旋转, 而另一个碳原子上保持静止。

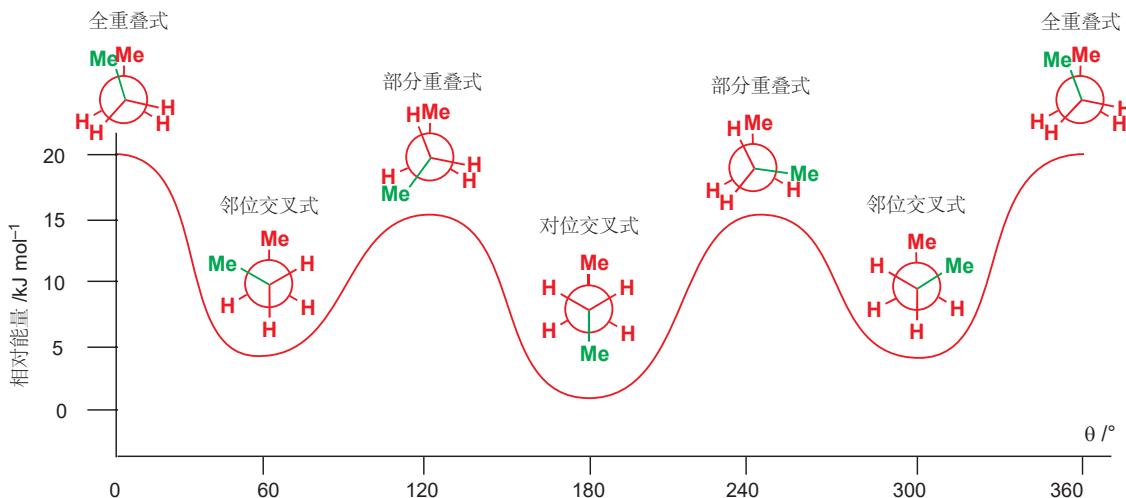
丁烷的构象



仔细观察这几种不同的构象。其中二面角为 60° 和 300° 的两个, 和 120° 和 240° 的两个都是彼此的镜像。这意味着如果画出能级图, 将会有四个峰: 两个重叠式构象形成高峰, 两个交叉式构象形成低谷。上图最底下一行是这些构象的名字, 在顺叠式构象 (注: 分析反应原理时有时被称作“两个基团处于顺式共平面”, 反叠式同理“反式共平面”, 英文为同一词) 中, 两个 C–Me 键位于同一平面中; 在顺错式和反错式构象中, 它们朝向同一方向 (syn) 或朝向不同方向 (anti)。

注: “构象的名称”的第二行是常会被用到代替指它们的中文名称, 但由于太过冗长, 本译本后文不采用, 但您需要知道如何对应。

在画能级图前，让我们先停下来想象一下，它会是怎么样的。两个重叠式构象都处在高峰上，其中顺叠式构象 ($\theta = 0^\circ$) 会比两个反错式构象 ($\theta = 120^\circ$ 和 240°) 更高：顺叠式构象中，两个甲基彼此重叠；而在反错式构象中，每个甲基与一个氢重叠。两个交叉式构象都处在低谷上，其中反叠式中两个甲基距离最远，因此比顺错式低能。



Interactive conformations of butane

■ 这种旋转着实很迅速：
20 kJ mol⁻¹ 的能垒对应室温下 2×10^9 s⁻¹ 的速度。不同异象体间的转化速度已经快到 NMR 无法区别了（见 p. 363）：丁烷的 NMR 光谱仅能看到由全部构象的平均值构成的一组信号。

■ 在 Chapter 17 的消除反应中，您会看到详细的构象分析对于无环化合物有多么重要；因为消除反应的产物仅能通过考虑反应物和过渡态的构象解释。但接下来，我们首先要使用以上思路来解决另一个分支——环状结构的构象。

与乙烷一致：在继续旋转到一个更稳定的构象前，两种重叠式构象都是不稳定的；而处在势阱中的两个交叉式构象都是稳定的。两个甲基在其中处于对面位置的反叠式是最稳定的。由此我们可以想象，丁烷分子始终迅速地在顺错式、反叠式两种构象间转换，而停留在两种能量很高的重叠式的时间很短，它们仅作为转换到另一稳定状态途中的过渡状态。

如果我们尽可能减缓烷构象转换的速度（例如降低到十分低的温度），我们就可以分离出三种稳定的构象——一种反叠式和两种顺错式。与乙烷不同的是，丁烷的稳定构象（处在势能极小值处的）有三种，它们在某种程度上可以被称为异构体，即构象异构体（conformational isomers，简称异象体 conformers）。

● 构象和异象体

丁烷有无数种构象（我们仅选择了六种最主要的），但仅有三个异象体（势能的三个低谷）——两种顺错式，和一种反叠式。

我们在 Chapter 2 中曾向您介绍，将碳链画作锯齿状是贴近现实的，而到目前为止，您对这一结论已经有了更全面的理解。如果您将全部的 C—C 键排列成反叠式，即锯齿状形状，那么这将是任何线性烷烃最稳定的构象。

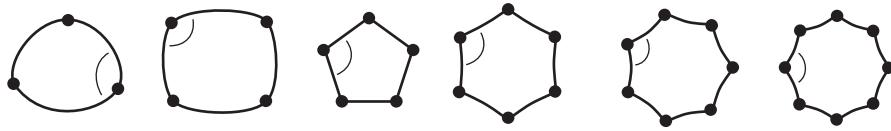
环张力

到目前为止，我们对环状化合物都还没有一个完全准确的印象。我们一直将它们视作平面型的，但事实上这并不贴切。在本节中，您会学习如何更准确地绘制环，并理解其所采用的不同构象的性质。

如果我们假设饱和碳环中的碳原子都是 sp³ 杂化的，那么每个键角都最好是 109.5°。然而在一个平面环中，碳原子并没有决定自己键角的自由：因为多边形的内角已经由顶点原子数决定好了。如

过内角偏离理想的 109.5° , 分子中就会存在某种张力 (strain). 下图中的原子被强制排列成平面型的, 它们形象地展示了这一特点。分子的张力越大, 键便会越弯曲——在无张力的分子中, 键是直的。

■ 我们之前已经多次使用环张力解释环状分子的反应性了 (p. 352).



所有内角均为 109.5°

注意在超小的环中键向外形成张力, 而在超大的环中键向内形成张力。右表给出了规则的平面多边形的内角值; 并给出了这些大小的环为了形成理想的四面体角 109.5° , 每个碳原子所均分到的张力角度。

这一数据最好用图来表示, 下一页展示了一直到 17 元碳环中每个碳原子所均分到的环张力角度。键的张力到底向内还是向外并不重要, 重要的是其大小。

从这些数据 (在 p. 368 中呈现的), 整理得:

- 它们都是假设的平面环的计算数据。如您所见, 真实的碳环与之大不一样。
- 计算的环张力在三元环时最大, 并在四元环处迅速下降, 在五元环时达到最小。
- 计算的环张力在超过 5 元环的最小值后又重新增加 (虽然比之前缓慢)。

环中的 原子个数 ring	规则 平面环 的内角	109.5° - 内角 ^a
3	60°	49.5°
4	90°	19.5°
5	108°	1.5°
6	120°	-10.5°
7	128.5°	-19°
8	135°	-25.5°

^a 每个碳原子均分的张力量。

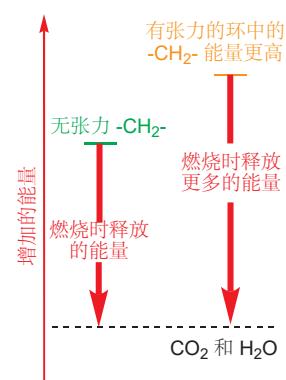
相比于假想的平面环, 我们更需要一个对真实化合物中环张力的量度。燃烧热就是一种很好的量度。下表中展示了直链烷烃的燃烧热; 最引人注目的是, 每增加一个原子, 随之增加的燃烧热几乎是一个常数, 在 -660 kJ mol^{-1} 附近。

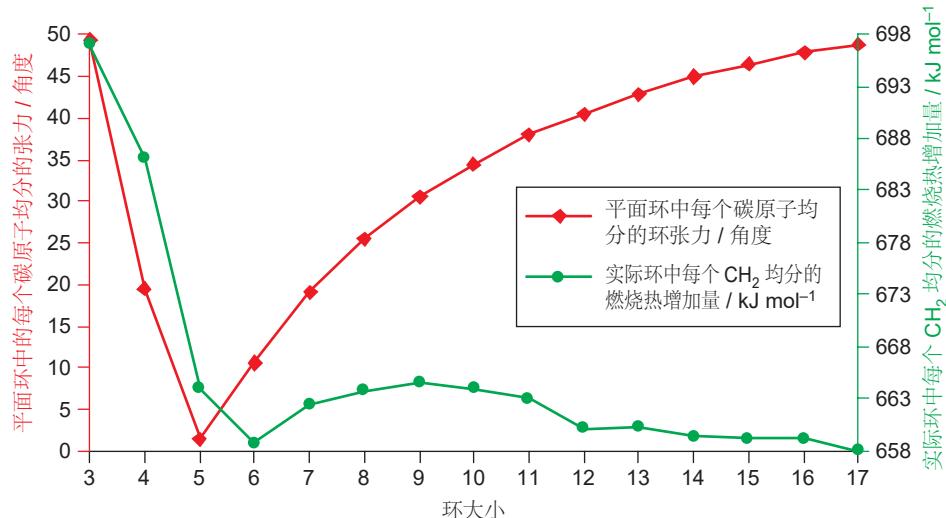
■ 在 Chapter 7 中我们为了探究苯的芳香性所造成的稳定性, 也用了燃烧热作为量度。

一些直链烷烃的燃烧热

直链烷烃	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3, n =$	$-\Delta H_{\text{燃}}$, kJ mol^{-1}	差值, kJ mol^{-1}
乙烷	0	1560	
丙烷	1	2220	660
丁烷	2	2877	657
戊烷	3	3536	659
己烷	4	4194	658
庚烷	5	4853	659
辛烷	6	5511	658
壬烷	7	6171	660
癸烷	8	6829	658
十一烷	9	7487	658
十二烷	10	8148	661

如果我们假设直链烷烃没有张力 (这是合理的), 那么每增加一个亚甲基, $-\text{CH}_2-$, 对烷烃燃烧热的贡献就为 $658.7 \text{ kJ mol}^{-1}$ (平均值)。环烷烃 $(\text{CH}_2)_n$ 不过是由数个亚甲基组合而成的: 因此如果某个环烷烃没有张力, 它的燃烧热应当是 $n \times 658.7 \text{ kJ mol}^{-1}$; 而如果有张力, 则会导致环不稳定 (也就是增加它的能量), 燃烧时也会释放更多的能量。现在让我们将它们放入一个图中, 对于每一种大小的环: (a) 每个 CH_2 基团均分的张力角度和 (b) 每个 CH_2 基团均分的燃烧热增加量。





从上图中观察到的几个要点：

- 环丙烷远远比其他环的环张力都大 ($n = 3$).
- 环张力迅速下降，并在环己烷处达到了最大值（而不是计算中预测的环戊烷）.
- 随后环张力开始增加，比计算的结果要缓慢；在 $n = 9$ 时达到最大值并再次开始下降。
- 环张力不再随着环的扩大而增大，在 $n = 14$ 之后大致保持恒定。
- 环己烷 ($n = 6$) 和较大的环烷烃 ($n \geq 14$) 中每个 $-\text{CH}_2-$ 的燃烧量都处在与直链烷烃等同的 658 kJ mol^{-1} 左右，也就是说它们是基本无环张力的。

化学家根据环的大小，将其分为小环、普通环、中环和大环。

小环, $n = 3, 4$

普通环, $n = 5, 6, 7$

中环, $n = 8$ 到大约 14

大环, $n >$ 大约 14

这是由于这几组环之间的性质和合成方法都是各不相同的。上图中的张力变化的规律也与这种分类方式相吻合。

您可能会问自己一些问题：

为什么六元环和较大的环几乎无环张力？

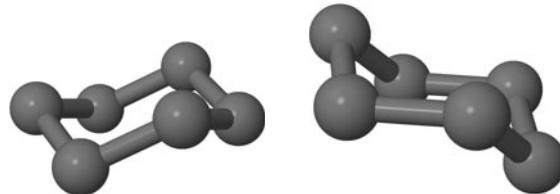
为什么纵使平面五元环的键角如此贴近 109.5° ，它却仍然有一些环张力？

也许您已经猜到这两个问题的答案了，也就是，我们初期对于“碳环在一个平面上”的假设是错误的。很容易看出，较大的环也可以像无环化合物那样扭出多种多样的构象；但对于六元环，就不太容易猜出来了。

六元环

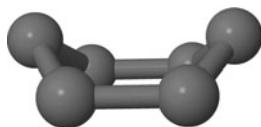
如果您将六个四面体型的碳原子放在一起，您大概会发现得到了如下形状的产物。

■ 掌握这些形状最最最简单的办法是建立模型。我们强烈地建议您这样做！



所有的碳原子并不在同一个平面上，所有的键角都是 109.5° ，因而也没有环张力。如果您将一个六元环的模型压在桌上，强迫它保持一个平面，那么在您松手的时候，它就会自动弹成如图的形状。如果您从模型的侧面看（上图中第二张），您会发现有四个碳原子在同一平面内，第五个在平面上方，第六个在平面下方（不过六个原子是完全等价的，认识到这一点很重要——请旋转自己的模型）。它有一个十分创造性的名字——**椅式构象 (chair conformation)**——正是来源于此。

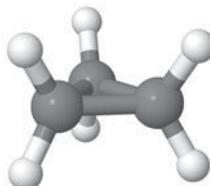
环己烷还有如下的另一种构象。



这种构象被称为**船式构象 (boat conformation)**。在这种构象中，仍然有四个碳原子在同一平面内，但剩下的两个碳原子则都在平面的上方。现在，所有的碳原子就不完全等价了——四个在平面内的碳与两个在平面上方的碳是不同的。然而，虽然同样没有环张力 (所有的键角均为 109.5°)，但这并不是环己烷的一个稳定的构象。为了知道这一问题的原因，我们首先要回到之前的另一个问题：为什么在平面型构象中没有环张力的环戊烷，在真实情况下仍然受环张力？

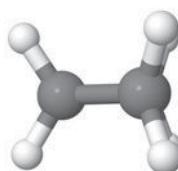
小环 (三、四、五元环)

在任何位置点三个点都必有一平面同时穿过，因此环丙烷中的三个碳原子必然是平面型的。三根 C–C 等长，这也意味着三个碳原子在正三角形的三个顶点处。从每个亚甲基均分到的巨大的燃烧热看 (p. 368)，我们知道这个分子中存在相当大的环张力。主要是由于键角偏离理想的四面体角 109.5° 太大，但只是主要原因——而不是全部。如果我们沿着其中一根 C–C 键观察，我们会看到更深层次的原因——所有的 C–H 键都是彼此重叠的 (后文简称重叠式相互作用)。

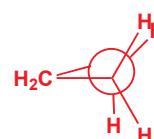


环丙烷的侧视图

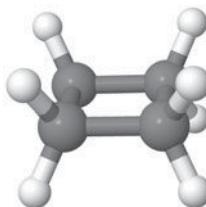
沿着 C–C 观察



沿着一根 C–C 键可以观察到所有的 C–H 键都是彼此重叠的



乙烷的重叠式构象能量最高，任何旋转都会使其进入一个更稳定的构象；但环丙烷的 C–C 键则根本没有机会旋转，因此 C–H 键是被强制彼此重叠的。事实上，在任何平面型的构象中，C–H 键都会与相邻的一个重叠。环丁烷会扭曲，不形成平面型；即使这样做会由于减小键角而增大环张力，但为了减弱重叠式的相互作用，它仍然这样做了 (全面考虑)。环丁烷采用折叠式构象 (puckered conformation, 也称“翼式”构象 “wing-shaped” conformation)。

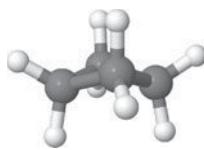


平面型环丁烷 (并非真实构象)

沿着 C–C 观察

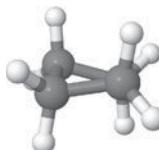


环丁烷的侧视图展示了彼此重叠的 C–H 键



环丁烷的折叠式构象

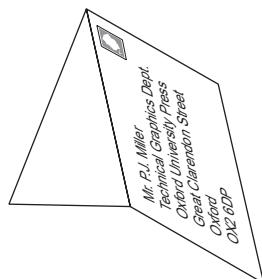
沿着 C–C 观察



C–H 键不再完全重叠



环戊烷的
信封式构象

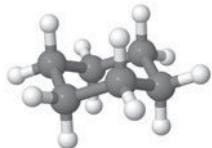


这也解释了为什么环戊烷并不完全没有环张力，因为即使平面型的构象内保证 C–C–C 键角接近 109.5° ，但仍然存在邻位 C–H 键重叠的相互作用问题。燃烧热的数据给了我们综合全部因素的总指标，但键角的计算只是其中一个方面。就像环丁烷中一样，环会扭曲以减少重叠式的相互作用，同时免不了增加张力角度。无论如何，系统中总是会有一些张力；最低能的构象是两种效果相反的因素的平衡结果。环戊烷采用了一种类似于“打开的信封”的形状（称为信封型构象 envelope conformation），其中四个 C 原子在一个平面上，另一个在平面上方或下方。这些原子迅速地轮流处在平面上，或不在平面上。环戊烷的构象性质远没有环己烷定义明确，我们接下来要回到环己烷了。

细看环己烷

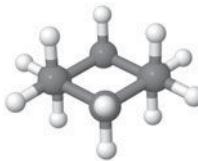
■ 我们将会在 Chapter 32 继续讨论环戊烷的构象和反应性。

在 p. 368 的燃烧热数据显示，环己烷几乎无环张力。这说明无论是张力角度，还是重叠式的相互作用都不存在。环己烷的椅式构象所包含的氢原子如下模型所示。

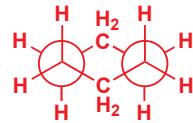


环己烷椅式构象的侧视图

沿着 C–C 看

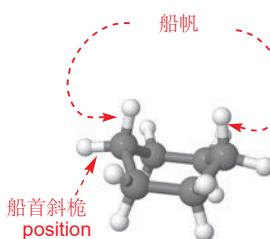


沿着相对的两根 C–C 键
看环己烷的椅式构象



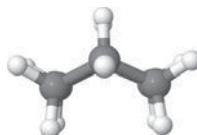
绘制成组曼投影式

沿着两根 C–C 键的试图显示了，环己烷的椅式构象中没有任何重叠式的 C–H 键——事实上，所有的键都是交叉式的，进而给出了可能的最低能量。这就是为什么环己烷是无环张力的。而在船式构象中，四对 C–H 键都是重叠式的，而且在“船帆”位置的两个 C–H 键还有相互作用。

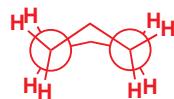


环己烷船式构象的侧视图

沿着 C–C 看

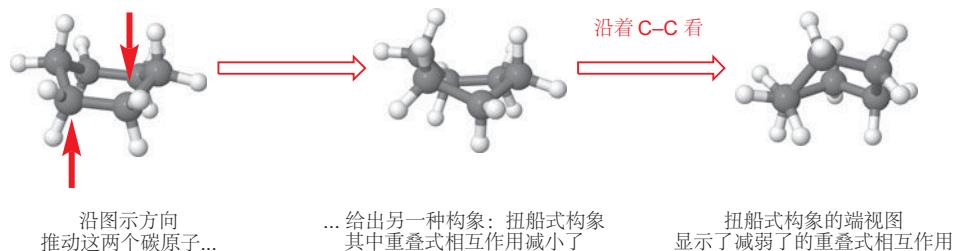


沿着相对的两根 C–C 键
看环己烷的船式构象



绘制成组曼投影式

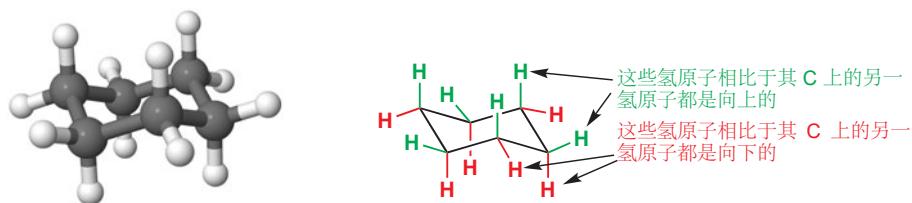
这解释了为什么船式构象没有椅式构象重要。虽然两种构型都不存在张力角度，但船式构象的重叠式相互作用导致了大约 25 kJ mol^{-1} 的能量上升。事实上，我们会在将来看到，环己烷的椅式构象是能量最低的构象，而船式构象是能量最高的构象。之前说过，环丁烷和环戊烷可以通过扭曲减小重叠式的相互作用，这一点同样适用于船式环己烷。如果一条“页边”的两个 C–C 键可以都朝反方向扭曲，那么重叠式相互作用会稍稍减小。



船式构象的扭曲得到了环己烷的另一种构象，它被称为**扭船式构象 (twist-boat conformation)**，虽然舍弃了在张力角度上的优势，但最终结果却比船式稳定（能量低 4 kJ mol^{-1} ），而且它是一个局部能量最小值（我们接下来会了解）。环己烷有两个稳定的异象体，椅式和扭船式，其中椅式大约比扭船式低能 21 kJ mol^{-1} 。

直立式和平伏式

重新回到 p. 368 的椅式构象。全部的六个碳原子都是等同的，但却有两种类型的氢原子——一种是竖直地向下或向上插上去的，被称为**直立 (axial) 氢原子**；另一种从侧面伸出来的，被称为**平伏 (equatorial) 氢原子**。如果您环视整个环，就会发现每个 CH_2 基都有一个直立的氢原子和一个平伏的氢原子。然而，所有的直立键（简称直键）和平伏键（简称平键）都在不断交替。



在继续学习之前，您首先要知道如何准确地画环己烷。为了不使 Cs 和 Hs 杂乱，化学家会将其画成如下三种结构中的一种。



到目前为止，我们一直在使用六边形 A 的表示方法来表示环己烷。我们会看到，虽然这是这三种画法中能传递的信息最少的，尽管如此它仍然是有用的。信息量更大的结构 B 和 C（实际上同一分子的不同视角）需要一些练习才能画的准确，但您必须掌握如何画出令人信服的环己烷，因此花费这些时间去学习是值得的。

环己烷绘制准则

碳骨架

试图一笔画出环己烷的椅式构象时，可能会得到一些糟糕透顶的图。绘制环己烷的椅式构象最简单的方法是由其中一端出发。

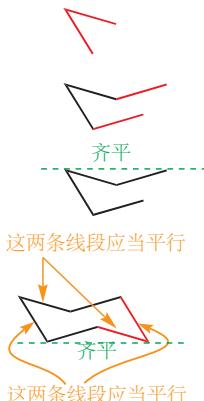
然后画两条等长的平行线段。

在这一阶段，新线段的顶部应与第一次画的一端的顶部齐平。

最后，添加最后两条线，补全另一端。如图所示，此端的两条线段应与另一端的两条线段分别平行，底端也要与第二步线段的底端齐平。

■ 一个局部能量最小值 (local energy minimum) 是一个势阱的底端，但并不一定是最深的势阱，最深的势阱的底端称为全局能量最小值 (global energy minimum)。对于处在局部能量最小值的构象，任何小的能量变化都会增加能量，而大的能量变化才有可能减小能量。例如邻位交叉式是丁烷的一个局部能量最小值，而对位交叉式是丁烷的全局能量最小值。

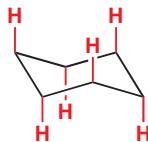
■ 可以与地球的赤道 (equator) 和地轴 (axis)：平伏键 (equatorial bonds) 是环绕在分子的赤道的一周。注意拼写 (不是 equitorial!)。



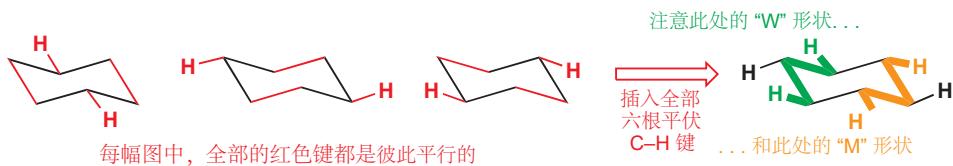
添加氢原子

这是最棘手的部分。请记住您需要将每个碳原子都表示作四面体型（注意，在画椅式构象时，我们通常不使用楔形键表示键的前后顺序，那样的话会使事情变得混乱。）

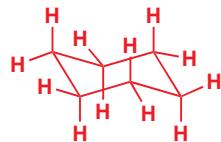
直立键相对好画一些。先围绕整个环，上下交替画出，使其竖直整齐地排列。



画平伏键时需要多一点点注意。需要注意的是每个平伏键都需要与两根 C–C 键平行。



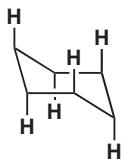
下图是包含全部氢原子的成品图。大多数时候您并不想画出全部 Hs，但为了不时之需，您需要知道它们的位置在哪里。



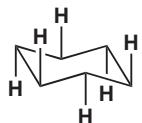
常见错误

如果您按照上述规则绘制，您很快就会得到很好的构象图。然而，有一些常见的错误是您需要注意的！

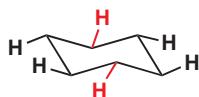
如何错误地画环己烷...



当椅子中间两根键被画成水平的后，两个顶端和两个底端都不再齐平。这意味着直立氢不能再被画成竖直的。



直立氢的上下与碳的走势有关，本图中全部画反了。这一结构是不存在的，因为任何一个碳都不是四面体构型。



红色的氢伸出的角度错误了——请找找平行的先线，以及“W”和“M”形状。

环己烷的环翻转

鉴于椅式构象是环己烷的理想构象，那么您希望它的 ^{13}C NMR 光谱是什么样的呢？全部的六个碳原子都是相同的，因此应当只有一个信号（确实是，在 25.2 ppm）。但对于 ^1H NMR 光谱呢？两种不同的质子（直立键和平伏键的）应该会在不同频率处共振，因此会出现两个信号（一个碳上的两个氢分别在两组中）。但事实上，氢谱仅有一组共振信号，在 1.40 ppm。在单取代的环己烷中会出现两个可检测到的异构体，一个是取代基处于直立键的，一个是取代基处于平伏键的。但在室温下仍然同样仅有一组信号。

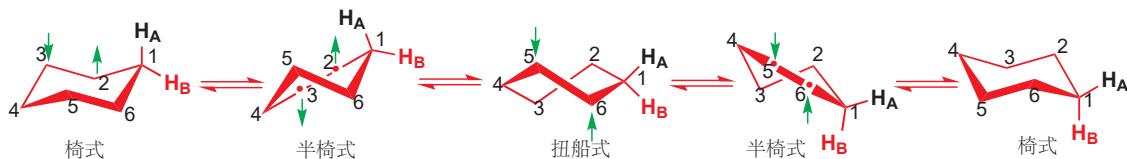


单取代环己烷的环翻转
注意氢原子在直立到平伏的转换过程中变化

在低温下的 NMR 光谱中这一现象会有所影响。这时两种异构体是可区分的，这给了我们对于刚刚的事实解释的线索：两种异构体是会相互转化的异构体，在室温下转化迅速，在低温下放缓。回想一下，NMR 不能区分丁烷的三种异象体（两种邻位交叉式和一种对位交叉式），因为它们的转化速率太快了，只能观测到平均值。环己烷与之相同——也是通过键的旋转（即不需要断键！），即可发生环翻转。在环翻转发生时，所有原先直立的键现在都平伏了，反之亦然。

整个环翻转的过程可以拆分成如下几种构象。绿色箭头表示为了到达下一个构象，某些碳原子需要移动的方向。

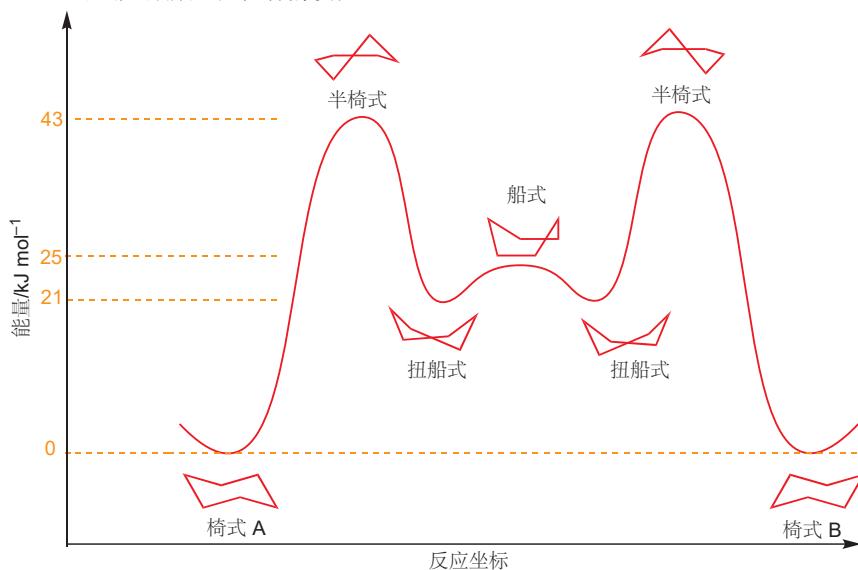
■ 建立环己烷的模型，并自行体验环翻转。



环翻转过程中能量变化大致如下示意图所示，半椅式构象是能量最高点，是由椅式向扭船式转换的过渡状态。船式构象也是能量最高点，是两种扭船式之间转换的过渡状态。

Interactive conformations of cyclohexane

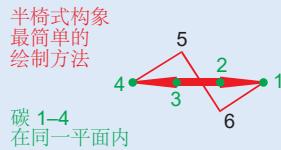
环己烷环翻转过程中的构象变化



■ 正好领您回顾 Chapter 12。这张能量示意图展示了两种椅式构象，经历一个扭船式过渡状态（局部能量最小值）实现转化的过程。在两个能量最小值之间，是能量最大值，也就是过程的过渡态。环翻转反应的过程由较随意的“反应坐标”展示。

画出其他的环己烷构象

在环己烷的半椅式构象 (half-chair conformation) 中，四个相邻的碳原子在同一平面上，而第五个在平面上方，第六个在平面下方。您会在将来再次遇到它——例如对于环己烯，这种构象是其能量最小值。



绘制扭船式异象体也有许多种方法，下面是最简单的一种：



从图中可以清楚地看到，环己烷环翻转的势垒为 43 kJ mol^{-1} ，因此在 25°C 下速率为 $2 \times 10^5 \text{ s}^{-1}$ 。环翻转同样可以交换直立键和平伏键上的质子，因此它们在 25°C 下也会以 $2 \times 10^5 \text{ s}^{-1}$ 的速率交换——超过了 NMR 可区分的速率，这就是为什么它们以平均信号的形式出现的原因。

转换速率和光谱法

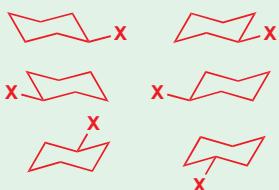
NMR 光谱仪就像照相机一样，它的快门速度是 $1/1000 \text{ s}$ 。任何比这个间隔快的变化在照片中都难以区分；事情发生的越慢，在照片上就越清晰。事实上，NMR 光谱仪的“快门速度”有一个精确的数值（不是真正的快门速度——是比喻的说法），由下列等式给出：

$$k = \pi \Delta v / \sqrt{2} = 2.22 \times \Delta v$$

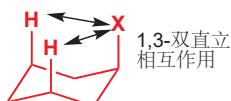
其中 k 是能使两种信号独立的转换速率的最大值， Δv 是 NMR 光谱上可以分开显示的两个信号的间隔，以赫兹为单位。例如在一个 400 MHz 的光谱仪上，可以分开显示两个间隔为 0.25 ppm 也就是 100 Hz 的信号，那么任何慢于 222 s^{-1} 的转换过程会分成两个信号，任何快于 222 s^{-1} 的转换过程会显示一个平均信号。

上述等式适用于任何光谱方法，只需要我们具体考虑两个信号或峰的间隔即可。例如，两个 100 cm^{-1} 的 IR 吸收可以显示 $0.01 \text{ cm} (1 \times 10^{-4} \text{ m})$ 的波长或 $3 \times 10^{12} \text{ s}^{-1}$ 的频率。因此 IR 可以侦查的转换速率要可以比 NMR 的快很多——它的“快门速度”在十万分之一秒数量级。

■ 单取代环己烷只有一种平伏键异象体，和一种直立键异象体。说服自己，下列图片均是同一种构象，仅观察角度不同：



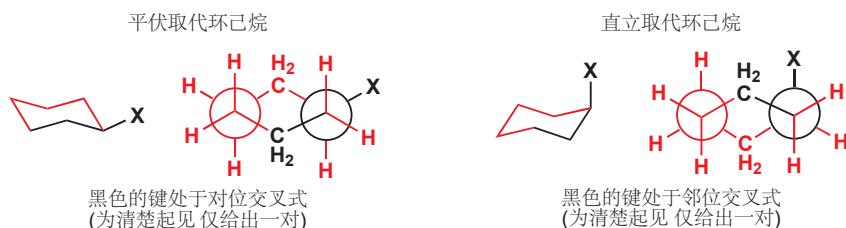
我们在 Chapter 12 中讨论过能量差与平衡常数的关系。



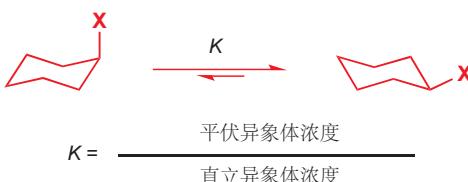
例如，对于甲基环己烷 ($X=\text{CH}_3$)，甲基处于直立键的构象比处于平伏键的构象高能 7.3 kJ mol^{-1} 。这种能量差导致在 25°C 下前者和后者的比例为 20:1。

关于直立构象比平伏构象能量高，有两种原因。其一是，直立构象中，直立的 X 基团与环上处于同侧的另两个直立的氢存在排斥，使得体系不稳定，这种相互作用被称为 1,3-双直立相互作用（或 1,3-二直键相互作用）。X 基团越大，这种相互作用就越严重，直立键构象占比也就越小。第二个原因是在平伏键构象中，

C–X 键与两个 C–C 键处于对位交叉式；而在直立键构象中，C–X 键与两个 C–C 键处于邻位交叉式。



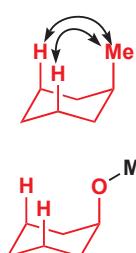
下表展示了多种单取代环己烷在 25°C 下平伏异象体比直立异象体的优势。

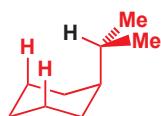


X	平衡常数 K	直立取代与平伏取代的能量差, kJ mol ⁻¹	平伏取代的百分数
H	1	0	50
OMe	2.7	2.5	73
Me	19	7.3	95
Et	20	7.5	95
i-Pr	42	9.3	98
t-Bu	>3000	>20	>99.9
Ph	110	11.7	99

注意以下几点 (在 Chapter 12 中提到过的思路)。

- 表格中三列是相同信息的不同表达侧面。然而，只看百分数这一列，并不能马上准确地看出平伏构象有多少优势——甲基、乙基、异丙基、叔丁基和苯基环己烷的平伏构象都占 95% 或更多。平衡常数的观察相对更清晰。
- 平伏异象体的数量确实按序列 Me < Et < i-Pr < t-Bu 增加，但并不完全在意料之中。乙基的体积比甲基大很多，但在平衡常数上却上升不明显。从 Et 到 i-Pr 取代的平衡常数仅上升了两倍；但对于叔丁基取代，平伏异象体的浓度却是直立异象体的大约 3000 倍。
- 在甲氧基的位置也出现了反常——甲氧基取代的直立异象体比甲基取代的直立异象体多。这违反了甲氧基比甲基体积大的事实。
- 平衡常数并不取决于取代基的具体体积，而是取决于它与另两个直立氢相互作用的大小。在甲基环己烷的直立异象体中，甲基与另两个氢间有直接的相互作用。
- 而在甲氧基环己烷的直立异象体中，氧原子将甲基拽离了环，因此减弱了相互作用。





- Me, Et, *i*-Pr, 和 *t*-Bu 都需要将一些原子推向另两个直立的氢。在 Me, Et, 和 *i*-Pr 中, 这个原子是 H.

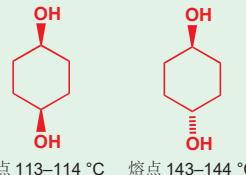


- 而只有在 *t*-Bu 取代的直立异象体中, 一个甲基被推向了环中央, 因此 *t*-Bu 比其他基团更倾向于处在平伏键上。事实上, 直立的 *t*-Bu 基团与直立氢原子间的相互作用十分严重, 以至于这种基团总是处在平伏键位置上。在后面的学习中, 这一点十分有用。

环上有一个以上取代基时

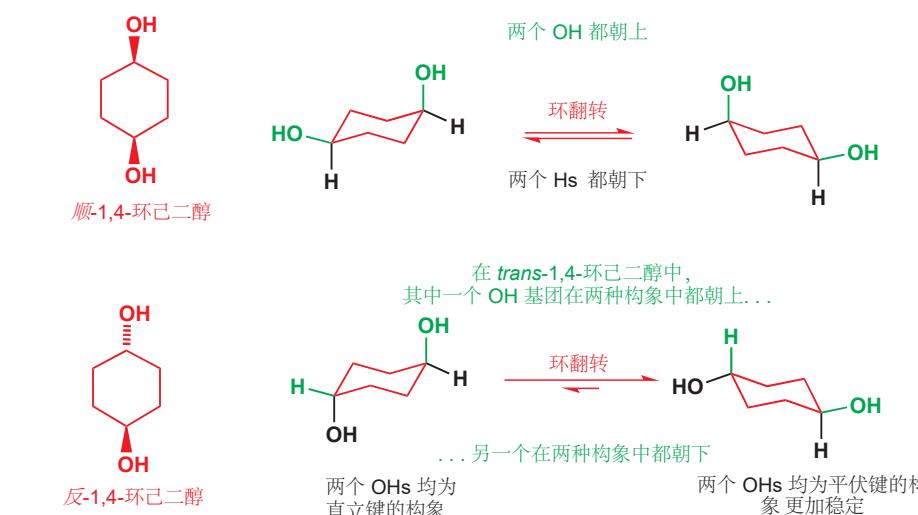
■ 环翻转时所有的平伏键和直立键互换, 但不会改变它们相对于环的朝向。如果一个平伏取代基翻转前朝上(与附着在同一个 C 上的氢相比); 那么翻转后, 它仍然朝上, 只是由平伏键变成了直立键。平伏键和直立键是构象的规定, 而朝向则取决于化合物的构型。

■ 顺式和反式的化合物互为非对映异构体。因此, 它们有不同的化学和物理性质, 并不能仅通过键的旋转而转化。



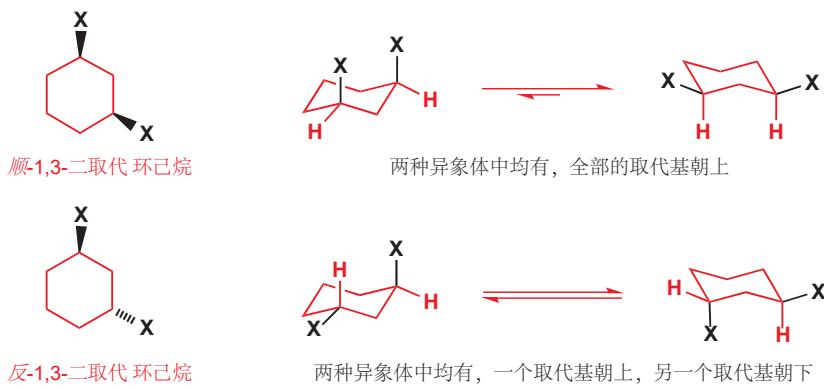
熔点 113–114 °C 熔点 143–144 °C

这与 反-1,4-环己二醇 (的双直立或双平伏的两种异象体) 形成了对比它们可以在室温下迅速地转化, 并不需要破坏任何键。



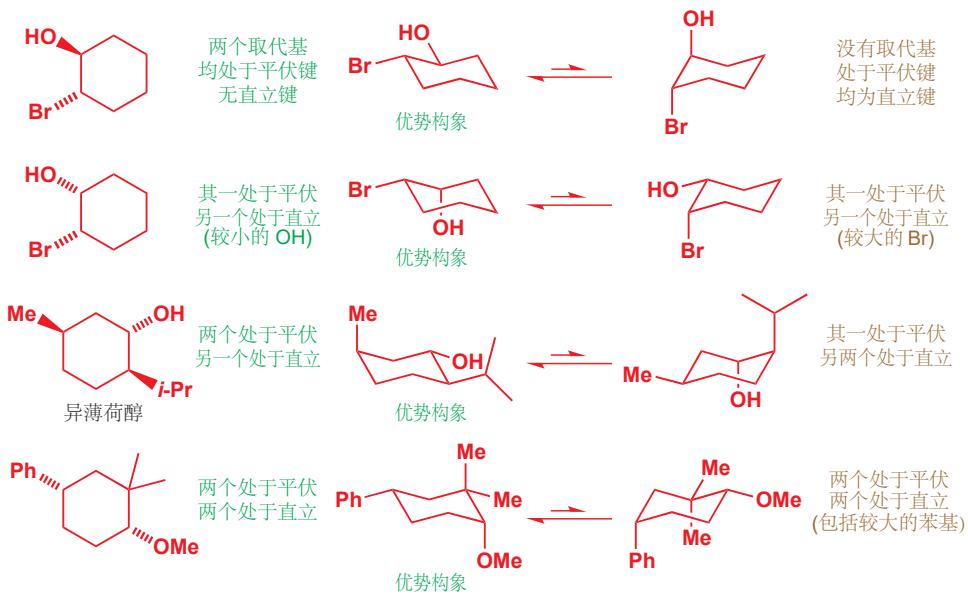
椅式结构图包含了比简单的六边形结构图更多的信息。前者同时表达了构型和构象——它既能表达我们讨论的是哪种立体异构体 (顺式的还是反式的), 还能表达这种立体异构体所采用的构象 (例如在反式异构体中, 是双直立还是双平伏)。相比之下, 简单的六边形结构图不能表达任何关于构象的信息——只能说明我们讨论的是哪种异构体。在讨论化合物的构型, 而不需要具体说明构象时, 这种图示更加实用; 而当您需要通过原料所采用的构象, 预测反应产物的构型时, 则通常由椅式结构图出发, 在结束时重新整理成六边形结构图。

在 顺-1,4-二取代 环己烷的椅式异象体中, 有一个取代基平伏, 一个取代基直立。这一点并不适用于其他位置的二取代环己烷, 例如 顺-1,3-二取代 环己烷的两个取代基或全直立, 或全平伏。记住, “顺式” 和 “反式”的前缀仅表示取代基处在环己烷的同侧或异侧 ; 而取代基是一直立一平伏, 还是全直立/平伏, 是取决于取代方式的。每当您遇到一个分子的时候, 先绘制构象图或者做一个模型, 来找出处于直立的、和处于平伏的键。



决定平伏键取代基是朝上还是朝下总是不容易的。判断的关键在于将其与相同 C 原子上的氢原子相比较——直立键的氢原子的朝向是非常好判断的。如果它的直立键同伴朝上，那么这个平伏键取代基就必定朝下；反之亦然。

那么，当环上的两个取代基不相同的时候呢？例如在 顺-1,3-二取代 环己烷中，优势构象无疑是两个取代基均为平伏键的构象。但在两个取代基必定一直立一平伏的时候（例如反式构型中），优势构象取决于这两个取代基本身。一般来说，平伏键取代基多的构象更有利；而两个有同样多数平伏取代基的构象中，大取代基处于平伏键的构象更有利，这种情况下小取代基可以屈居直立键。下面展示了很多个可能的例子。



这只是一个参考，而在很多情况下，优势构象都不是那么容易确定的。相比于将自己困扰在这些不确定的问题中，我们不如了解一些能够确定优势构象的、特殊取代的环己烷。

锁定基——叔丁基

我们知道，一个环中的叔丁基总是倾向于处在平伏键位置上。这使得判断下一页的两个化合物所采用的构象十分容易。

顺-4-叔丁基环己醇



在顺式非对映体中，羟基会被强制处于直立键

两个化合物中，叔丁基都处于平伏键

反-4-叔丁基环己醇

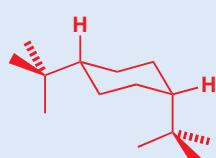
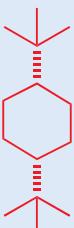


在反式非对映体中，羟基会被强制处于平伏键

顺-1,4-二叔丁基环己烷

一个直立的叔丁基真的很不舒服。在 顺-1,4-二叔丁基环己烷 的椅式构象中，一个叔丁基会被强制处于直立键。为了避免这种情况，这一化合物更倾向于折叠成一个扭船式构象，这样两个大基团就均可处在平伏键位置（平伏键是椅式构象中的称呼，此处应称之为“假平伏键 (pseudoequatorial)”。

顺-1,4-二叔丁基环己烷



扭船式构象（其中两个叔丁基都处在假平伏键位置）比椅式构象能量低。

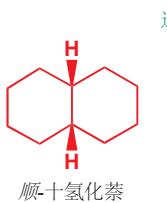
十氢化萘



十氢化萘

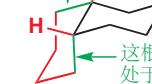
环己烷的构象还可以通过与另一个环稠合得以锁定，两个环己烷在一根普通的 C–C 键处稠合得到的化合物称为十氢化萘。基于桥头的两个氢原子的顺式或反式构型，十氢化萘有两种非对映异构体。在顺-十氢化萘中，两个环连接的键必有一根直立键和一根平伏键；而在反-十氢化萘中，这两根键则同时处于平伏键。

Interactive conformations of decalins

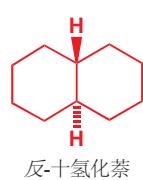


顺-十氢化萘

这根键在黑色环上
处于平伏键

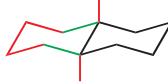


这根键在黑色环上
处于直立键



反-十氢化萘

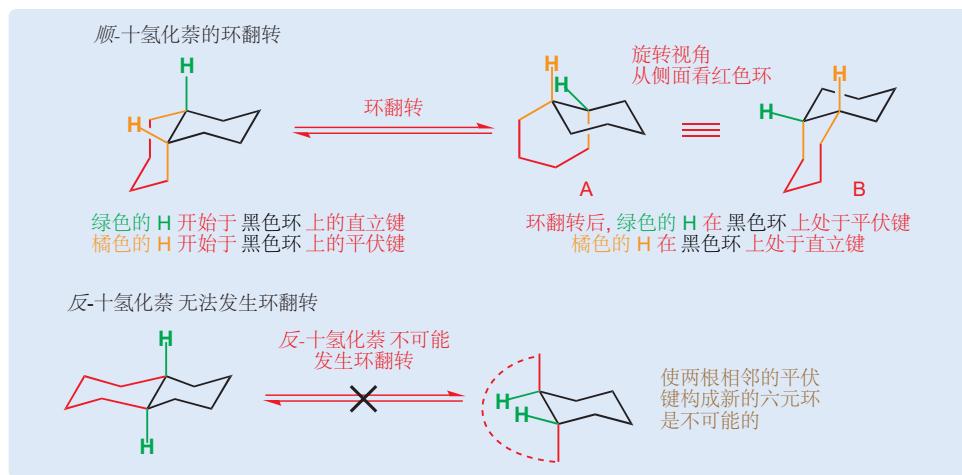
两根绿色的键
在黑色环上
都处于平伏键



当环己烷发生环翻转时，原来处于平伏键的取代基转变为了直立键，反之亦然。这对于顺-十氢化萘是可以的，因为它的两个桥头（junction）是一组可交换的直立—平伏式；但这对于反-十氢化萘就行不通了。如果让反-十氢化萘发生环翻转，那么两个桥头会变成直立—直立式，六元环相邻的两个直立键是无法连接在一起的。另一方面，顺-十氢化萘的环翻转十分容易。

顺-十氢化萘的旋转：并不困难的原因

如果您发现自己很难想象顺-十氢化萘的环翻转过程，您并不孤单！最好的办法是在思考过程中始终忽略红色的环，仅关注黑色环上发生的事情，即桥头上的氢原子、橘色的键。翻转黑色的环，橘色键和氢原子都会从直立键翻转到平伏键，或从平伏键翻转到直立键。画出结构，但不要补全红色的环，因为在这个时候补全它，常常会得到一个平面六边形（如图 A）。相反，绕纵轴将黑色的、已经画好的环旋转 60°，这时再补全红色的环就会顺利地得到椅式（如图 B）。想要画出椅式而不是正六边形，您需要先让橘色的两根键朝内摆放，即 B 中而不是 A 中的摆法。

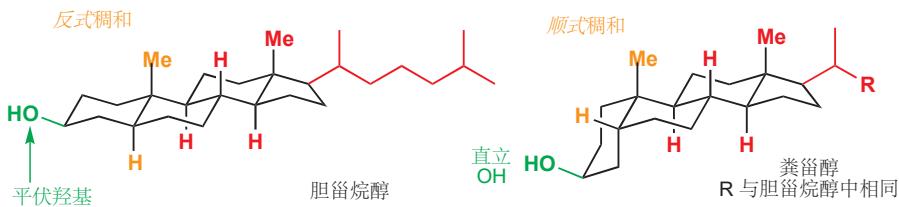


Interactive ring inversion of cis-decalin

甾族

甾族/类固醇 (Steroids) 是存在于动植物体中的一类重要化合物，对于从调节生长 (促蛋白合成甾族)，性冲动 (所有的性激素都是甾族)，到植物、青蛙、海参的自我防卫机制都有重要的作用。甾族的性质由其结构决定：甾族化合物的骨架包含四个稠和的环——三个环己烷环和一个环戊烷环——如右图所示连接。

正如十氢化萘的体系一样，每对桥头都可以是顺式，或是反式；但事实证明，除了环 A 和环 B 连接的地方有时会是顺式，其他地方全部都是反式的。下面分别是胆甾烷醇 cholestanol (均为反式) 和粪甾醇 coprostanol (A 和 B 顺式稠和)。



因为甾族 (包括 A-B 顺式稠和的) 本质上是取代的反-十氢化萘，因此它们不能翻转。因此，胆甾烷醇中的羟基在环 A 上永远处于平伏键，而粪甾醇中的羟基在环 A 上处于直立键。甾族化合物的骨架相当稳定——有 1.5×10^9 年历史的底泥样本中的甾族化合物，稠和处仍然保持相同的立体化学。

直立键和平伏键取代基反应性的不同

我们将在本书的其余部分使用环结构，您需要学习它们的构象如何广泛地影响它们的化学性质。很多包含六元环的反应的结果，往往取决于官能团在直立键或是平伏键。我们将用两个例子结束这一章的讨论，例子中的官能团会被叔丁基，或者通过稠环体系 (如反-十氢化萘) 锁定在直立键或平伏键位置。

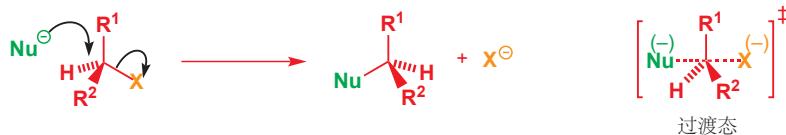
在上一章中我们谈了两个亲核取代反应的机理： S_N1 和 S_N2 。其中 S_N2 反应涉及中心碳的构型翻转。回想一下，亲核试剂进攻 $C-X$ 的 σ^* 轨道，意味着它必须从离去基团的反方向接近，导致了构型翻转。



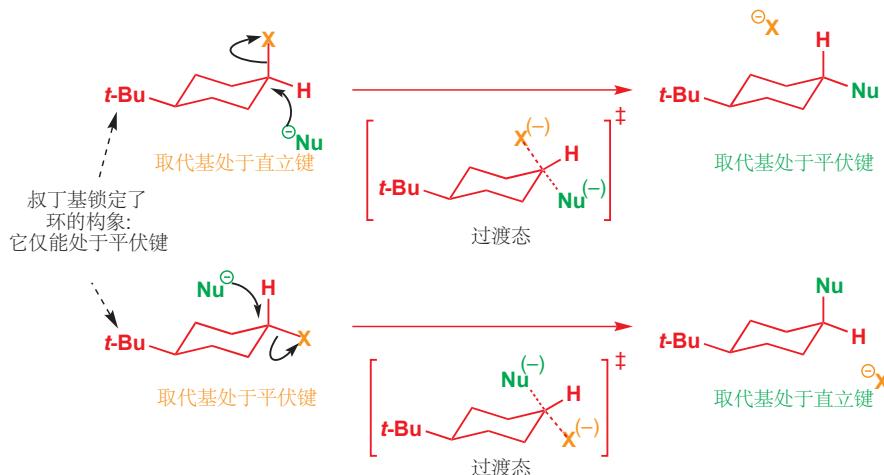
巴顿爵士 (Sir Derek Barton, 1918–98) 正是出于对自己发现的甾族化合物的反应性进行解释的渴望，于 1940s 和 1950s 描述了本章所讲的构想分析原则。他于 1969 年因此工作获得诺贝尔化学奖。

■ 叔丁基不能处于直立键 (p. 375)，反-十氢化萘不能发生环翻转 (p. 378)，这是它们锁定构象的方法。

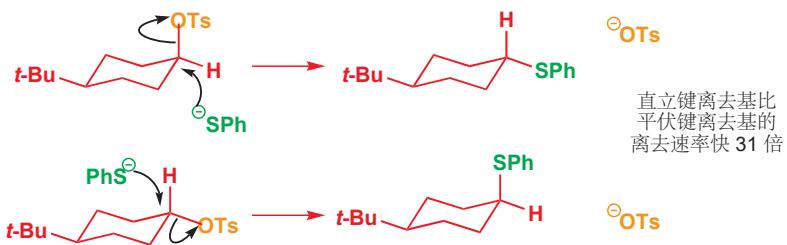
饱和碳上的亲核取代 中的构型翻转



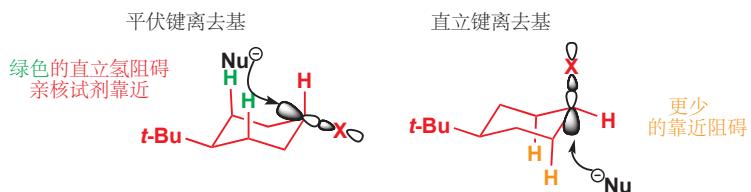
对于环己烷衍生物的 S_N2 反应，如果分子的构象被锁定基所固定，那么 S_N2 反应的构型翻转机理就意味着：如果离去基团原来处于直立键，那么亲核试剂进攻后就会停在平伏键，反之亦然。



环己烷上的取代反应并不常见。环己烷上的亲电碳是一个仲碳——在上一章中我们看到仲中心并不能通过 S_N1 或 S_N2 机理很好地反应 (p. 347). 为了促进 S_N2 机理的发生，我们需要一个好的亲核试剂和一个好的离去基团。下面是一个可行的例子—— PhS^- 进攻，离去对甲苯磺酸负离子。

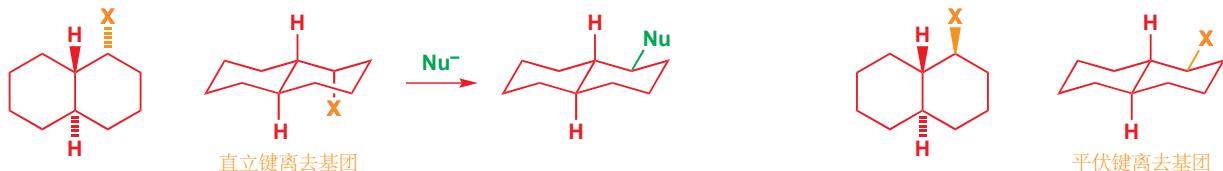


直立键取代基比平伏键取代基反应进行得快。造成这一速率差异的贡献因素有一些，其中最重要的是亲核试剂靠近的方向。亲核试剂必须进攻离去基团的 σ^* ，因此必须恰好从 $\text{C}-\text{X}$ 键的背后进攻。对于平伏键取代的化合物，进攻路线被 (下图中绿色的) 直立氢原子所阻碍——它需径直穿过这些氢原子占据的空间区域；而对于直立键取代的化合物，进攻方向是与 (橘色的) 直立氢原子平行的——直立氢原子与离去基团对位交叉式，因此亲核试剂靠近的过程阻碍少了很多。



我们必须假设即使在简单的未取代环己烷中也是如此，例如环己基溴的取代反应，大多数发生在其镜像，即直立异象体上。这一现象减慢了反应速率，因为它们必须先从更为普遍的平伏异象体翻转到直立才可以发生反应。

如果离去基团无法翻转到直立键，可能这个反应干脆不能发生。这正是常在反-十氯化萘中发生事情，下面有两种反-十氯化萘的取代物（互为非对映异构体）：其一的离去基团处于平伏键，另一个则处于直立键（X 可以是 Br, OTs, 等）。



对于后者的进攻是直接的，亲核试剂直接沿着 C-X 键的轴靠近，并发生伴随着翻转的普通 S_N2 反应即可——得到的产物是平伏化合物。而另一边，对于前者的取代，则要求亲核试剂从分子的中间靠近，这是无法做到的，相反，这个分子会发生一个完全不同的反应——一个您会在 Chapter 36 中遇到的重排反应。

小结

您可能会不解：为什么我们在六元环上花了这么多时间，而几乎完全忽略了其他尺寸的环。除去六元环是有机化学中分布最广的环尺寸的理由外，六元环的反应也是最好解释和理解的。我们之前略述的六元环的构象规则（环张力的缓解，交叉式优于重叠式，平伏键优于直立键，进攻方向等）在稍加修改后也同样适用于其他环尺寸。这些环表现的不如六元环好，因为它们缺少六元环幸运地享有的，无环张力的构象。我们现在会暂时离开立体化学；在 Chapters 31 和 32，关时于环状化合物立体化学的两章，我们会重新讨论一些更难的内容。

延伸阅读

关于构象，请主要参考：E. L. Eliel and S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*. Wiley, New York, 1994.

更加详细的分析烷烃构象偏好的原因：V. Popovitsic and L. Goodman, *J. Phys. Chem. A*, 2002, 106, 1642–1646.

检查您的理解



为确保您真正掌握了这一章的内容，请尝试解决本书 Online Resource Centre (在线资源中心) 中的习题：
<http://www.oxfordtextbooks.co.uk/orc/clayden2e/>

17 消除反应

联系

基础

- 立体化学 ch14
- 饱和碳原子上亲核取代反应的机理 ch15
- 构象 ch16

目标

- 消除反应
- 什么因素使消除反应有利于取代反应
- 三个重要的消除反应机理
- 构象在消除反应中的重要性
- 如何用消除反应制备烯烃(和炔烃)

展望

- 对烯烃的亲电加成(本章反应的逆反应) ch19
- 如何控制双键几何结构 ch27

取代与消除

想想火车站闸机的例子(见 p. 332).

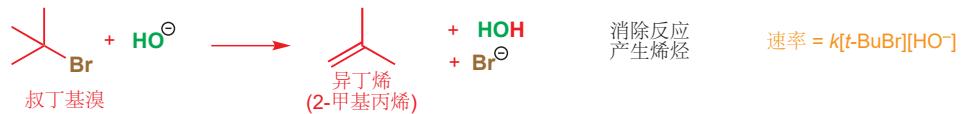
您应当还记得在 Chapter 15 中我们提到, 叔丁基卤的取代反应一贯遵循 S_N1 机理, 这类反应的决速步是单分子的——决速步仅涉及卤代烃这一个反应。这意味着, 无论使用什么亲核试剂, 发生取代反应的速率都是相同的。例如, 若使用氢氧根离子代替水, 或者增加氢氧根的浓度, 都不能加速 S_N1 反应的发生。我们说, 这只是浪费时间。(见 p. 332).

$t\text{-BuBr}$ 的亲核取代反应



当您使用氢氧化钠的浓溶液, 试图完成取代反应时。不仅会浪费您的时间, 事实上, 还会浪费您的卤代烃。

$t\text{-BuBr}$ 与 NaOH 的浓溶液发生的反应



反应已不再是取代反应，而是生成了一个烯烃。大体上，可以说是从卤代烃上脱去了 HBr，这种反应称作消除反应 (elimination, 也称消去反应)。

本章中我们会讨论消除反应的机理——就像取代反应一样，消除反应也不只有一种机理。我们会对比消除与取代反应——这两种反应在几乎完全相同的反应物体系下进行，您会学习如何预测更倾向于发生哪一种。大多数机理的讨论与 Chapter 15 关系密切，我们建议您在处理本章之前先确保自己理解了那一章的所有重点。本章还会讲述消除反应的应用，除去在 Chapter 11 中略略谈到的 Wittig 反应，本章将是您遇到的第一种构筑简单烯烃的反应。

当亲核试剂进攻氢而不是碳时，发生消除反应

叔丁基溴发生消除反应，是由于亲核试剂的碱性。请回顾 Chapter 10 中的内容，碱性和亲核性间有一些联系：强碱通常是好的亲核试剂。氢氧根，作为好的亲核试剂，并不对取代反应的速率产生影响，因为它并未出现在决速步的速率等式中。而作为好的碱，它却对消除反应的速率产生了贡献，因为它参与了消除反应的决速步，也出现在了速率表达式中。这就是机理。

■ 在对 C=O 的亲核进攻上，碱性和亲核性之间的相关性得以体现。在 Chapter 15 中您见过的对于饱和碳原子亲核取代好的亲核试剂 (例如 I⁻, Br⁻, PhS⁻) 都不是强碱。



氢氧根在消除反应中充当碱的角色，因为它进攻的是氢原子，而不是取代反应中进攻的碳原子。氢原子并不是酸性的，但由于溴是一个好的离去基团，在溴离子离去的同时，氢原子便可以以质子形式离开。当氢氧根进攻时，溴携带着负电荷，被迫离开。这两个分子——叔丁基溴和氢氧根——都涉及在反应的决速步中。这意味着这两者的浓度都会出现在速率等式中 A，因此这是个二级反应，这种消去机理被称作 E2，代表双分子消除 (Elimination, Bimolecular)。

■ 注意：没有上标或者下标，只有非常朴素的 E2。

$$\text{速率} = k_2 [t\text{-BuBr}][\text{HO}^-]$$

现在让我们看另一种类型的消除。我们可以通过思考另一种 S_N1 取代反应来认识它，即与本章开头的反应相反的：醇转变为卤代烃的反应。

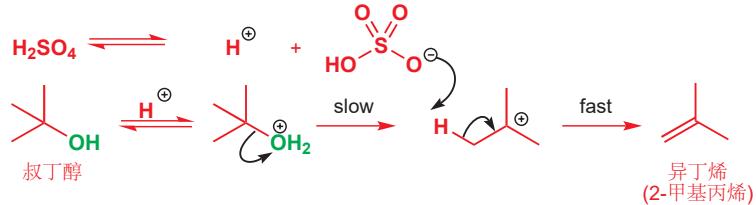
HBr 对 t-BuOH 的亲核取代



决速步中不涉及亲核试剂溴离子，因此我们知道这一反应的速率也不受 Br⁻ 浓度的影响。第一步生成阳离子的反应，也确实与根本没有溴时发生的一样快。但在这种情形下，消除反应的发生是不同的。为了找到答案，我们需要用一种酸，要求其共轭碱的亲核性很弱，无法进攻碳阳离子中的正电碳的。例如，叔丁醇在硫酸中不会发生取代反应，仅能发生消除反应。

 Interactive E1 elimination mechanism

E1 消除: H_2SO_4 中的 $t\text{-BuOH}$



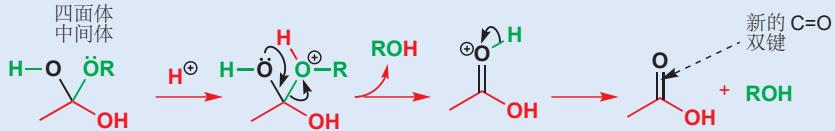
碳阳离子生成的决速步中并不涉及 HSO_4^- 离子。而且它也是一个很差的亲核试剂，并不能进攻碳阳离子中的 C 原子；它的碱性也十分弱；但在机理中您看到，由于它实在不能做亲核试剂，因此它勉强充当了碱（拔去质子）。速率方程中也不涉及 HSO_4^- 的浓度，决速步与 $\text{S}_{\text{N}}1$ 反应类似——质子化的 $t\text{-BuOH}$ 单分子脱水。这种消除机理因此称为 E1 (*Elimination, unimolecular*)。

我们不久会回到这两种消除机理，还有第三种；但在此阶段值得注意的是，选择发生 E1 和 E2 机理与从前选择发生 $\text{S}_{\text{N}}1$ 和 $\text{S}_{\text{N}}2$ 需要考虑的理由是不同的：您刚刚见到，分别发生 E1 和 E2 的两个底物都仅发生 $\text{S}_{\text{N}}1$ 。这两个反应的区别在于碱的强度，因此我们需要首先回答一个问题：什么时候亲核试剂会充当碱？

羰基化学中的消除反应

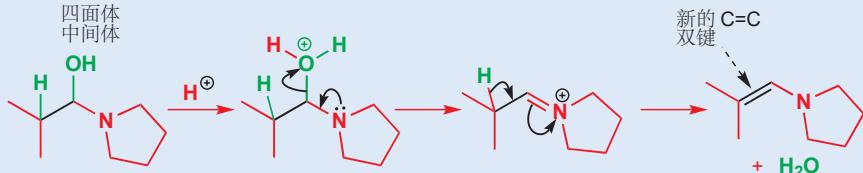
本章中我们会详细讨论烯烃的生成，但此前我们已经在 Chapters 10 和 11 中使用过“消去”一词来描述四面体中间体上的离去基团的离开。例如，在酸催化的酯水解的最后一步就涉及 ROH 的 E1 消除，所生成的双键是 $\text{C}=\text{O}$ 而不是 $\text{C}=\text{C}$ 。

E1 消除：酯水解中消去 ROH



在 Chapter 11 中您也见过 E1 消除得到烯烃的过程。得到的烯烃是烯胺。

E1 消除：得到烯胺的同时消去 H_2O



亲核试剂对取代、消除竞争的影响

碱性

带有离去基团的分子会在两个不同类的亲电位点被进攻：连接离去基团的碳原子，或与该碳相邻的碳上的氢原子。进攻碳原子导致取代反应，进攻氢原子导致消除反应。一般来说，“亲核试剂”的碱性越强，越容易进攻质子，即消除反应相比于取代反应占据主要。

下面是应用这一思路的一个例子：弱碱 (EtOH) 导致取代反应，而强碱 (乙氧基阴离子) 导致消除反应。



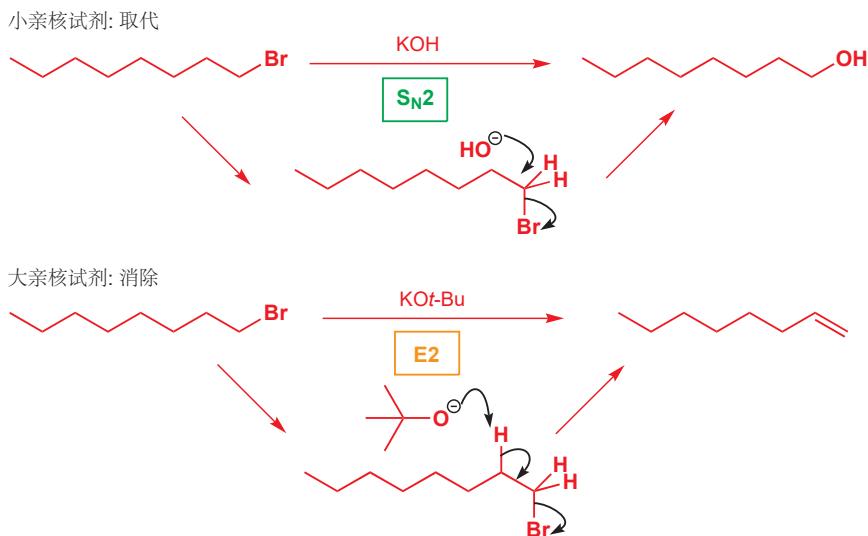


消除、取代和软硬度

我们还可以通过亲电试剂的软硬 (p. 357), 来解释发生消除还是取代的选择性, 即进攻 H 还是 C 的选择性。在一个 S_N2 取代反应中, 中心碳是软的亲电试剂——它基本上不带电, 并且其与离去基团, 例如与卤素的 C-X σ^* 是相对低能的 LUMO; 因此当亲核试剂的 HOMOs 与其 LUMO 最容易相互作用——即亲核试剂较软时, 就会倾向于取代。相比之下, C-H σ^* 的能量更高, 因为两个原子的电负性都很小, 再加上氢体积小, 使得 C-H 键是一个硬亲电位点; 因此硬的亲核试剂更倾向于消除。

大小

对于一个亲核试剂, 攻击碳原子就意味着挤掉它原有的取代基——甚至对于伯卤代烃, 仍然有一个烷基予以阻碍。这是在有阻碍的卤代烃上发生 S_N2 反应十分缓慢的原因之一——亲核试剂很难到达反应中心。但在消除反应中得到更加暴露的氢原子就很容易了, 这意味着, 如果我们使用个头很大的碱性亲核试剂, 消除反应就会更倾向于发生, 即使在伯卤代烃中也是一样。叔丁醇钾是一个常用的, 避免取代反应, 而促进消除反应的碱; 大的烷基取代基使带负电的氧难以进攻碳, 导致取代反应, 但对于进攻氢原子并无大碍。



温度

在决定发生消除反应还是取代反应时, 温度起很重要的作用。两个分子通过消除反应产生了三个分子 (数一数); 而在取代反应中, 则是两个分子产生了两个新分子。因此两个反应过程的熵变不同: 消除反应的 ΔS 高于取代反应。在 Chapter 12 中, 我们讨论了如下方程:

■ 这个解释被简化了, 因为重要的是反应速率而不是产物的稳定性。更详细的解释超出了本书的讨论范围, 但总体观点仍然成立。

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

► 相关的例子见 Chapter 12, p. 247

● 消除还是取代

- 强碱性的亲核试剂倾向于消除。
- 大体积的亲核试剂(碱)倾向于消除。
- 高温倾向于消除。

E1 和 E2 机理

现在您已经见识了一些消除反应的例子了，是时候回到我们对于消除反应的两种机理的讨论了。总结我们之前所说的：

- E1 描述的是决速步是不包含碱参与的单分子反应(1)的消除反应(E). 离去基团在这一步离去，而质子的去除则在与之分开的第二步中。

E1 消除的一般机理



■ 在 E2 消除中，离去基团的离去与质子的去除是协同的 (concerted).

E2 消除的一般机理



有很多因素会影响消除反应按 E1 还是 E2 机理进行。其中一个是从速率方程中一看就明白的：只有 E2 机理受碱的浓度的影响，因此高浓度的碱有利于 E2. 而 E1 反应的速率不受碱的影响——因此 E1 无论面对强碱还是弱碱都不会求全责备，而 E2 在强碱中要比弱碱中进行得快：任何浓度的强碱都相较 E1 更有利于 E2. 如果您看到一个消除反应依赖强碱，那么它无疑是一个 E2 反应。下面是本章介绍的第一个例子。

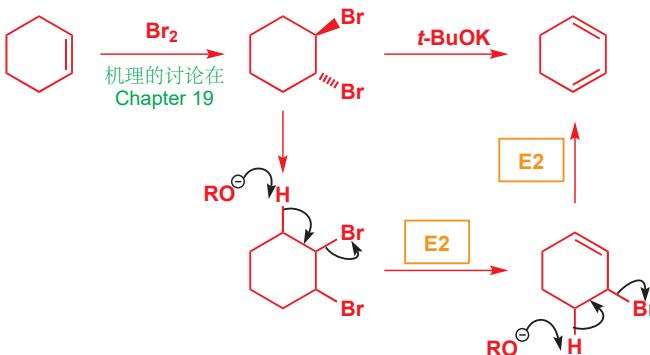
叔丁基溴与高浓度氢氧根的反应



阻碍较小的烷基卤代物不是与氢氧根发生消除反应的好选择，因为氢氧根的体积相当小，在此情境下很乐意进行 S_N2 取代反应（甚至是叔烷基卤代物，在碱的浓度低时，取代反应也会超过消除反应）。

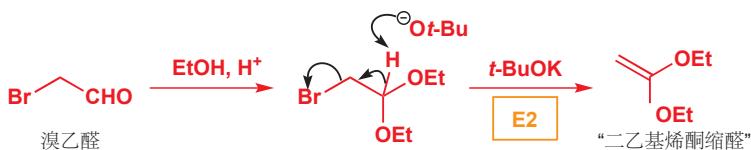
我们之前提到过，大块头的叔丁氧基阴离子——是理想的 E2 反应试剂，因为它既庞大又是强碱 (pK_a of $t\text{-BuOH} = 18$). 在下面的过程中，连续两次的 E2 消除使二溴代物 (dibromide) 转化为了双烯/二烯 (diene)。由于二溴代物可以通过烯烃制得（下下章中），下面的过程也是一个通过两步将烯烃转化为双烯的实用反应。

通过两步 E2 反应的双烯合成



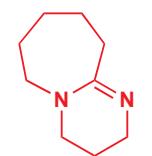
Interactive mechanism for double E2 to form diene

下一个反应的产物被称为“烯酮缩醛 (ketene acetal)”。与其他缩酮不同的是，它不能直接由烯酮 (ketene, $\text{CH}_2=\text{C=O}$, 十分不稳定) 制备，因此这种缩醛的制备通常按下列方法，即使用 $t\text{-BuOK}$ 从溴乙醛上消除 HBr.



→ 下一章简要地介绍了烯酮。

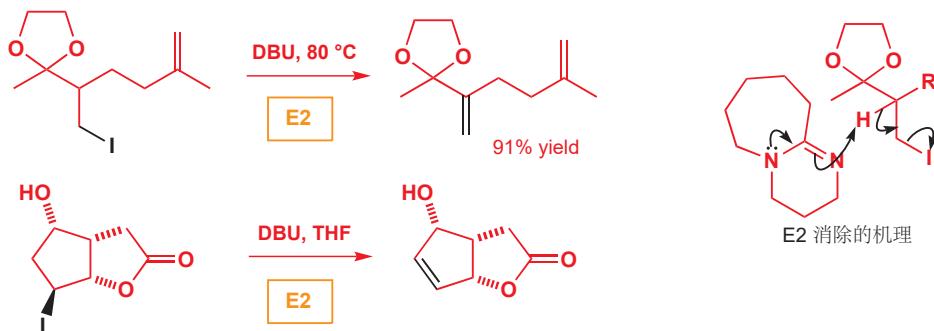
卤代烷转化为烯烃所常用的碱是您在 Chapter 8 见过的: DBU. 这种碱是一种脒 (amidine)——其中一个氮上的孤对电子在其与另一个氮之间离域，质子化后的镁阳离子/脒𬭩离子 (amidinium ion) 的稳定性使脒的碱性增强，镁阳离子的 pK_a 大约为 12.5. 而且，它庞大的稠环结构使其不易进入那些狭小的角落——因此相比于抵达碳原子发生取代反应，它们先抵达质子。



DBU
1,8-二氮杂双环-[5.4.0]-7-十一碳烯

→ 在 p. 175 了解 DBU.

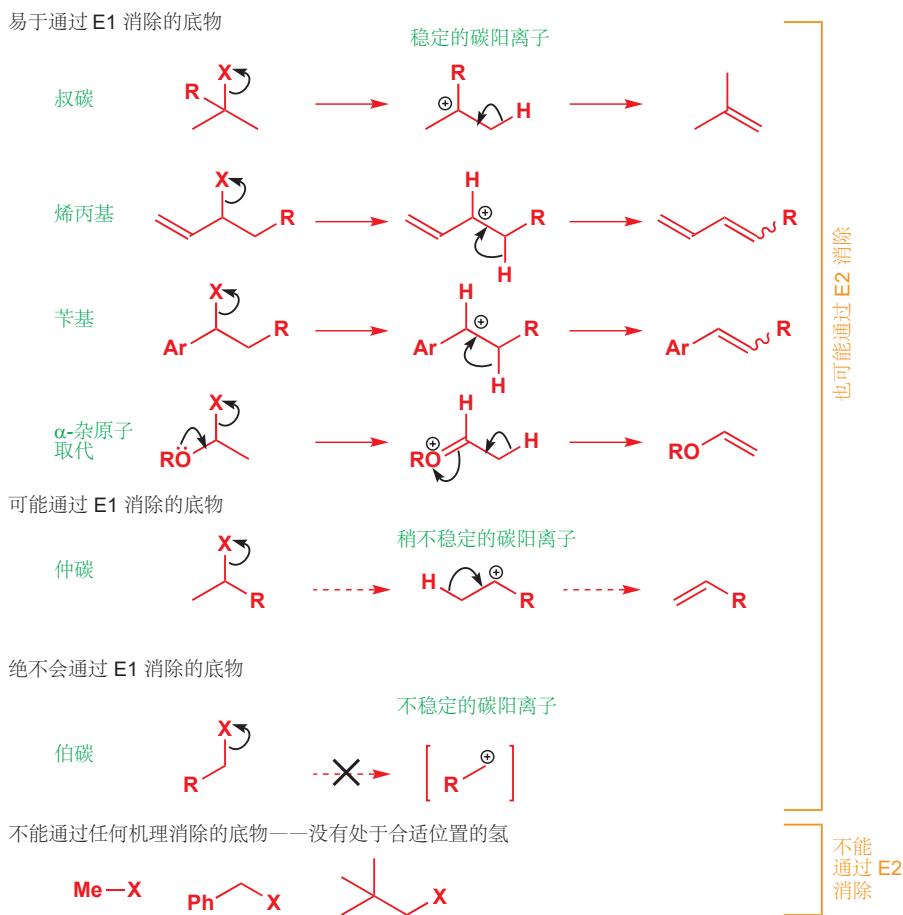
DBU 通常会从卤代物中消去 HX 从而生成烯烃。在下面的两个例子的生成物，都是某两个天然产物合成的中间体。



■ 注意，高温驱动消除反应。

允许 E1 的底物结构

本章提到的第一个消除反应 (*t*-BuBr 加氢氧根) 说明了一件非常重要的事情：叔烷基卤代烃的起始物仅会通过 S_N1 取代，但却能既通过 E2 (与强碱) 又能通过 E1 (与弱碱) 消除。不利于 S_N2 的立体化学因素，即反应中心的空阻并不影响消除反应。尽管如此，E1 仍只能在底物可以电离生成稳定的碳阳离子的情况下才能发生——例如叔烷基、烯丙基或者苄基卤。仲卤代烃可能通过 E1 消除，而伯卤代烃无论如何只能通过 E2 消除，因为发生 E1 所要求的伯碳阳离子太不稳定了。下图总结了可以采用 E1 消除的底物——但要记住，下列底物中的任何一种，在合适的情况下 (例如强碱的存在下) 都仍然可能采取 E2。最后一行列举了三种卤代烃，由于它们的离去基团所在碳原子的邻位根本没有氢原子，进而不能发生任意一种机理下的消除反应。



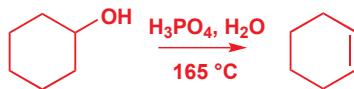
质子可以从阳离子上直接“脱落”吗？

在 E1 机理中，当离去基团离去后，几乎任何东西都可以充当碱移去碳阳离子中间体的质子。例如溶剂分子 (水或醇)，作为一种弱碱就足够了。您会在反应机理中经常看到质子直接“脱落”，这种表示方法就是假定有来自某个地方的弱碱捕获了它。在上个例子和本页的图表中我们都使用了这种省略方法。

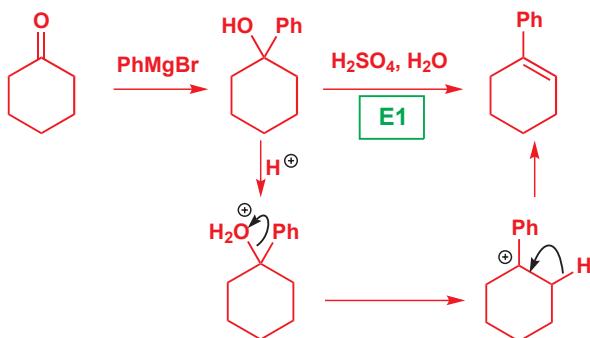


在极其稀少的情况下，例如在 Chapter 15 (p. 335) 中我们描述的强酸性溶剂中，碳阳离子被例如 BF₄⁻ 或 SbF₆⁻ 的反荷离子稳定，这样的反荷离子没有亲核性，并且也没有碱性，因此它们不会接受质子。这一事实告诉我们，尽管通常不用考虑 E1 机理中质子的去处，但弱碱的存在也是必要的。

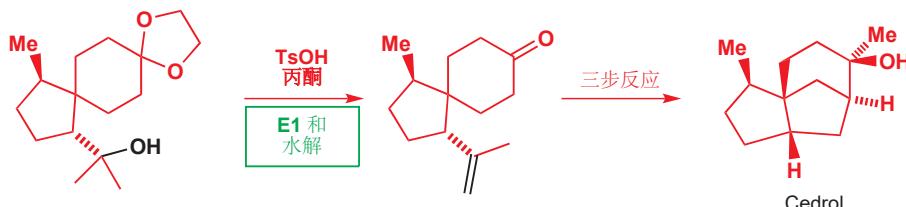
极性溶剂也有利于 E1 反应，因为它们能够稳定中间体碳阳离子。水溶液或者醇溶液中进行的醇的 E1 消除尤其常见，而且十分实用。这个反应需要用酸性催化剂以促进水（质子化后的羟基）的离去，例如在稀的 H_2SO_4 , H_3PO_4 和 HCl 中，都没有好的亲核试剂会导致取代反应的发生。在磷酸的存在下，二级的环己醇可以得到环己烯。



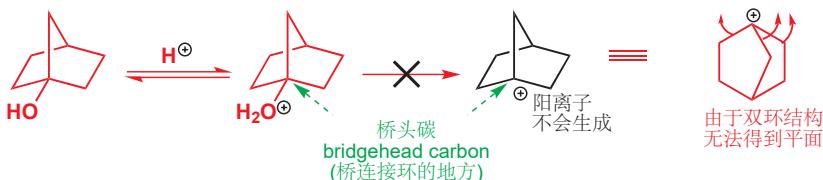
但最好的 E1 消除是叔醇发生的。这种醇可以使用 Chapter 9 中的方法制备：有机金属化合物亲核进攻羰基化合物得到。亲核加成，随后 E1 消除，是制备例如这种取代的环己烯极好的方法。注意羟基离去所需的质子在消除后得以回收——整个反应仅需催化量的酸。



雪松醇 (cedrol) 在香水工业中十分重要——它有雪松的香味。雪松醇的合成就包含下列步骤——酸催化下 (对甲苯磺酸，见 p. 227) E1 消除与缩酮的水解一同发生。



在上一章的末尾，您见到了一些双环 (bicyclic, 或二环) 结构。它们在发生消除反应时，有时会引起问题。例如下面的化合物就既不能通过 E1，也不能通过 E2 机理发生消除。



我们马上将会看到 E2 反应在这种结构中遇到的问题，但 E1 的问题很清楚，就是在生成平面型碳阳离子时遇到了问题。双环的结构会阻止桥头碳转变为平面型，因此即使这个阳离子将会是稳定的叔碳，它也是非常高能，而且无法得到的。您可以说，非平面的结构迫使碳原子有一个空的 sp^3 轨道，而不是一个空的 p 轨道，而我们在 Chapter 4 曾说过，空置最高能的轨道往往是最好的。

► 在 p. 335 (Chapter 15) 中，您看到过一个与之类似的例子，即非平面的碳阳离子使 S_N1 反应无法进行。

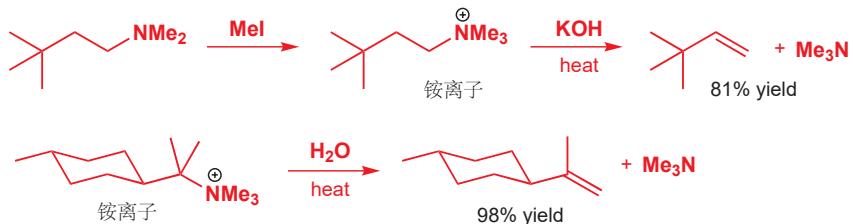
Bredt 规则

平面桥头碳阳离子的不现实，也意味着桥头碳上双键的生成几乎不可能。这一规则被称为 Bredt 规则 (Bredt's rule)。就像其他所有的规则一样，知道其名称远没有知道其背后的原因重要，而 Bredt 规则仅仅是对平面桥头碳引起的张力的总结。

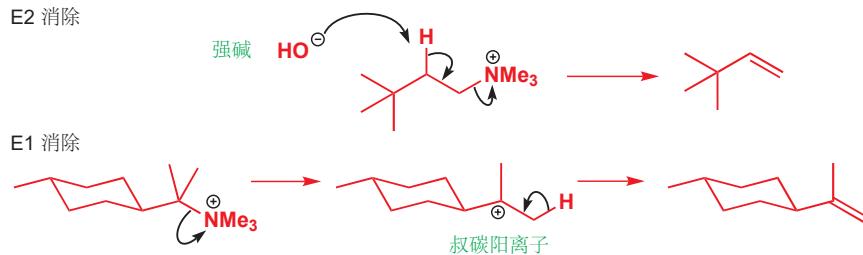
离去基团的角色

我还没有对消除反应离去基团的选择做出探讨：目前为止您看到的 E2 反应都来自卤代烃，E1 反应都来自质子化的醇。这两种选择都是经过了思考的：这两类消除反应中的绝大多数都采用这两种起始原料中的一个。因为 E1 和 E2 的决速步速率方程都包含离去基团，一般来说，好的离去基团导致快的消除反应。您可能会看到例如季铵盐的消除中，胺作为离去基团的情况。

铵离子的消除



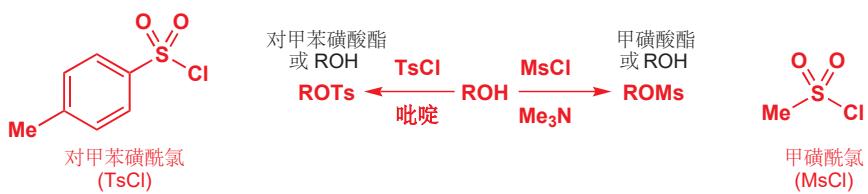
E1 和 E2 都是可能的，从您目前读到的内容分析，下列两种情况分别为其中一种机理：第一个例子中，无法生成稳定的碳阳离子 (因此 E1 是不可能的)，而所添加的强碱也促使 E2；在第二个例子中，可以生成稳定的叔碳阳离子 (因此 E1 或 E2 都可能发生)，而由于没有强碱的参与，因此为 E1.



在之前的例子中，羟基有过在酸性下作为好的离去基团的情况，这种情况仅会发生在允许 E1 消除的底物中。而羟基永远不会在 E2 消除，即碱性下作为离去基团。强碱反而会移去 OH 基的质子。

- OH^- 绝不会作为 E2 反应的离去基团。

对于伯醇和仲醇，羟基可以先与 对甲苯磺酰氯 (TsCl) 或甲磺酰氯 ($\text{MeSO}_2\text{Cl}/\text{MsCl}$) 发生磺酰化 (sulfonylation) 转化为一个好的离去基团后，再进行消除。



您在 Chapter 15 (p. 344) 学习了这些磺酸酯——甲基磺酸酯和对甲苯磺酸酯。

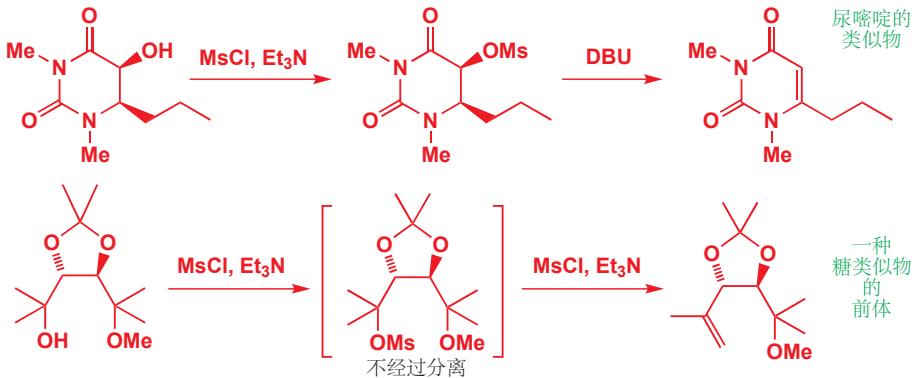
对甲苯磺酸酯可以由醇 (吡啶中与 TsCl 反应) 制备。我们在 Chapter 15 中介绍了磺酸酯，因为它们在非碱性的亲核取代反应中，是一类相当好的亲电试剂。在 *t*-BuOK, NaOEt, 或 DBU 的参与下，它们会非常效率地发生消除反应。下面是两个例子。

对甲苯磺酸酯的 E2 消除



甲磺酸酯 (Chapter 15) 可以使用 DBU 发生消除，而使用醇制备烯烃的一种好方法，是直接在体系中混入 MsCl 和同一种碱 (*t*-₃N)，这样甲磺酰化和消除反应都可以进行。下面是制备生物学上重要分子的两个例子。在第一个例子中，甲磺酸酯被分离出来，然后再通过 DBU 下的消除得到尿嘧啶 (RNA 中核苷酸碱基的一种) 的合成类似物 (synthetic analogue)。在第二个例子中，则使用 *t*-₃N 同时进行甲磺酸酯的生成和消除，得到一种糖类似物的前体。

在 Chapter 42 中有更多关于 RNA 中的碱基、糖类的内容。



第二个例子中我们要消除的是叔醇——那么为什么不能用酸催化的 E1 反应呢？问题在于该分子含有一个对酸敏感的缩醛官能团，而这个问题被甲磺酸酯的使用所解决了。酸催化的反应也可能从右侧的叔碳中心消去甲醇。

E1 反应可以是立体选择性的

有些化合物的消除反应结果仅有一种可能，但还有一些，则有烯烃位置不同，或双键的立体化学不同的两种 (或以上) 选择。接下来我们将要对控制 E1 反应产物烯烃的立体化学 (几何构型——顺式或反式)，和区域化学 (regiochemistry, 双键的位置) 的因素展开讨论。

只有一种可能的烯烃(产物)



有两种可能的区域异构 (regioisomeric) 烯烃

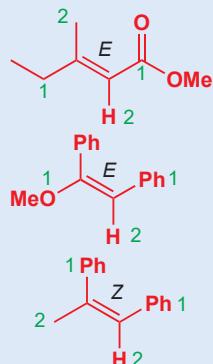


有两种可能的立体异构 (stereoisomeric) 烯烃

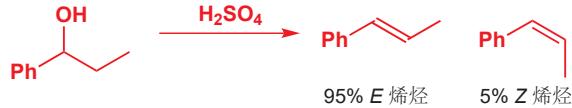


E 和 Z 烯烃

Chapters 3 和 7 中, 我们向您介绍了烯烃在几何上的顺反 (*cis*, *trans*) 异构体, 但当您阅读到现在, Chapter 14, 我们需要使定义变得更加明确。虽然顺和反在很多时候十分管用, 但它们是十分不严谨的定义 (就像 *syn* 和 *anti* 一样). 对几何结构更正式的表示, 是立体化学描述符号 *E* 和 *Z*. 对于双取代的烯烃, *E* 对应反式, 而 *Z* 对应顺式。对于三或四取代的烯烃, 则需首先按 Chapter 15 中判断 *R* 和 *S* 使所用的次序规则给双键每一边的两个基团排序。如果两个高次序的基团相对是顺式的, 那么烯烃的构型为 *Z*; 如果它们是反式的, 则为 *E*. 当然, 分子并不懂得这些规则, 有时 (第二个例子中) *E* 型烯烃可能比 *Z* 型更不稳定。



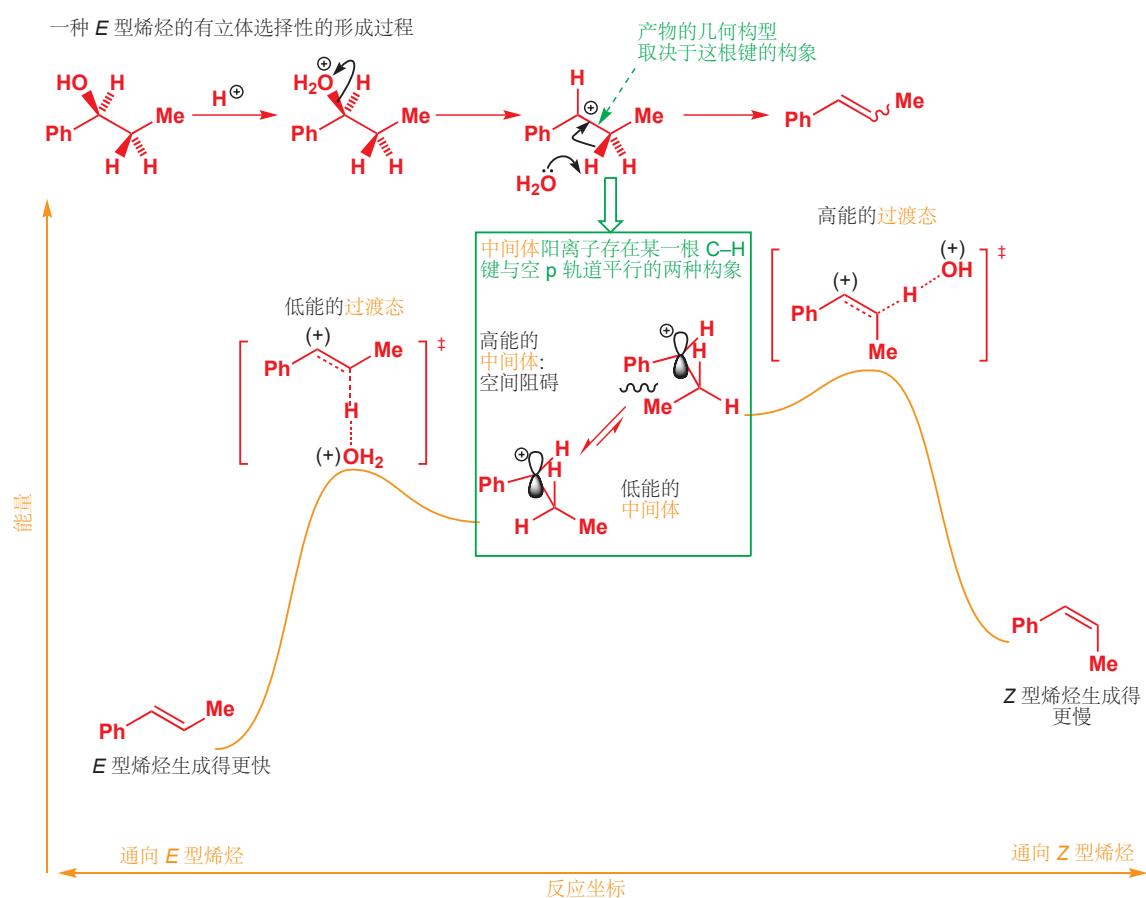
E 烯烃 (和通向 *E* 烯烃的过渡态) 通常比 *Z* 烯烃 (和通向它们的过渡态) 能量低, 这是由于立体原因: 取代基可以彼此离得更远。因此, 可以选择生成这两种产物的反应, 通常倾向于生成 *E* 型。例如 E1 消除生成的烯烃就正是如此: 小空阻的 *E* 型烯烃是有利的。下面是一个例子。



产物的几何构型在碳阳离子中间体离去质子的一步被决定。新的 π 键只能在碳阳离子的空 p 轨道与将要断的 C–H 键平行时, 才可能形成。在下面的例子中, 碳阳离子中间体有两种可以消除的 (有与空轨道平行的碳氢键的) 可能构象, 由于空阻原因, 其中一个比另一个稳定。这两种构象生成烯烃时的过渡态的稳定性关系也与上述一致——通往 *E* 型烯烃的过渡态能量较低, 因此这一反应生成的 *E* 型烯烃要比 *Z* 型多。这一反应是立体选择性的 (stereoselective), 因为反应主要选择生成两种可能的立体异构产物中的一种。

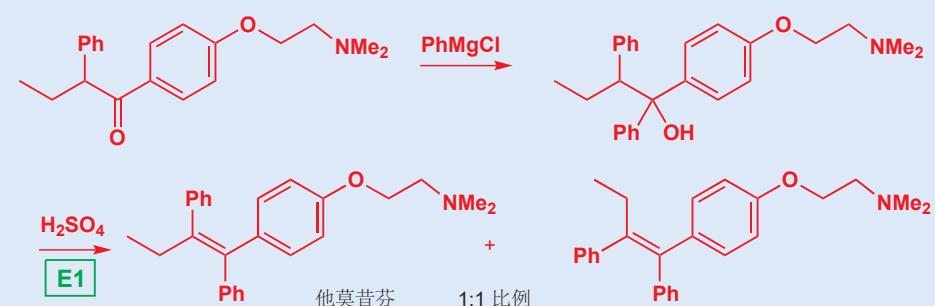
译者注: *Z* 为“在一起”的拼音首字母。p.1145 还提供了另一种记忆方法。

► 在 Chapter 39 中, 我们会讨论为什么碳阳离子这种高能的中间产物, 分解时的过渡态与其本身在结构上非常相似。



他莫昔芬

他莫昔芬 (Tamoxifen) 是一种对抗最常见的癌症之一，乳腺癌的重要药物。它通过阻断女性激素雌激素 (oestrogen) 的活动而发挥作用。该分子中的四取代双键可以通过 E1 消除引入：这一过程会得到双键的位置没有区别的两种立体异构体，它们以大约相同的数目生成。他莫昔芬是 *Z* 异构体。

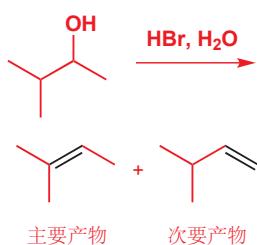


► 我们会在 Chapter 27 中介绍如何控制双键生成的几何构型的方法。

E1 反应可以是区域选择性的

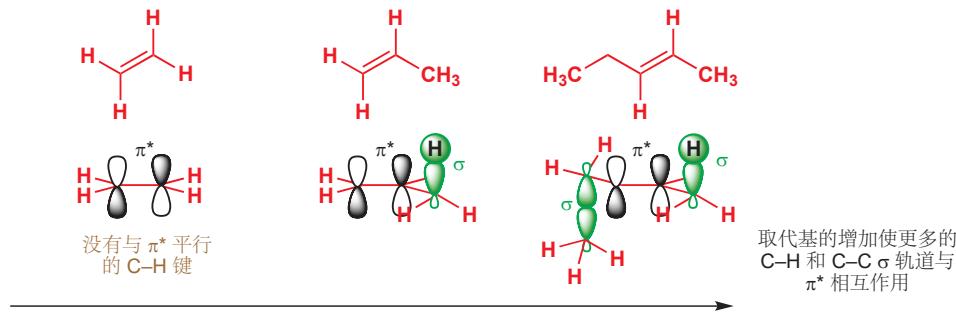
我们可以以相同的思路思考 E1 消除会得到的多个位置异构烯烃。下面是一个例子；其主要产物是有较多取代基的烯烃，因为它在两种可能的产物中较稳定。

- 越多取代基的烯烃越稳定。

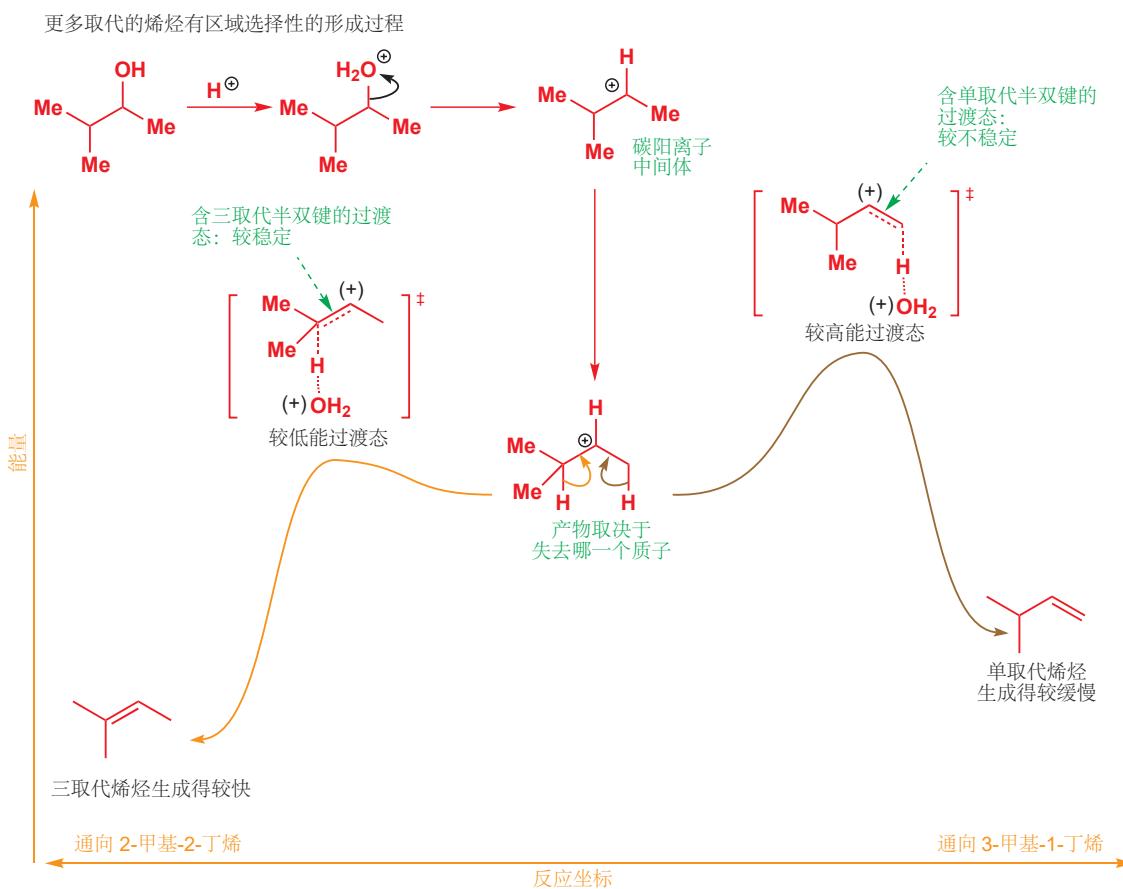


这是一个相当普遍的原则。但为什么它是正确的？其原因与多取代的碳阳离子稳定密切相连。在 Chapter 15 中我们说过，当碳阳离子的空 p 轨道可以与与之平行的充满的 C–H 和 C–C 键相互作用时，碳阳离子会更加稳定。双键的 π 体系与之类似——当空的 π^* 反键轨道可以与与之平行的充满的 C–H 和 C–C 键轨道相互作用时，烯烃会更加稳定。因此有越多的相邻碳可以提供 C–C 或 C–H 键（与之相互作用），烯烃就会越稳定。

■ 对于 E1 反应的立体和区域选择性——哪一种烯烃生成得更快的解释都是基于动力学 (kinetic) 论证的。但事实上也有一些 E1 消除是可逆的：烯烃会被酸重新质子化，并生成回碳阳离子（您将在下章看到的内容）。这种重质子化 (reprotonation) 过程允许在热力学 (thermodynamic) 控制下，更有倾向地/更多地生成更稳定的产物。在任何一个案中，可能都不清楚到底是哪一方在运作。然而，对于接下来的 E2 反应，仅有动力学控制——E2 反应永远不会是可逆的。



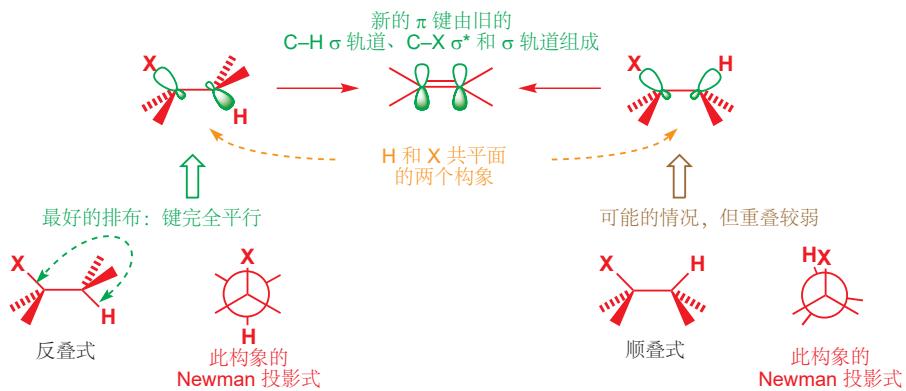
我们知道了，更多取代的烯烃更稳定，但这不见得能解释为什么它生成得更快。相反，我们应该看向导致这两种烯烃生成的过渡态。它们都是由同一个碳阳离子形成的，而生成哪种过渡态取决于失去哪一个质子。失去右侧的质子（棕色箭头）会导致单取代双键部分地形成；而失去左侧的质子（橘色箭头）则会导致三取代半双键(partial double bond)的形成。含三取代半双键的过过渡态比含部分单取代半双键的过渡态稳定，这解释了为什么多取代的烯烃生成得更快。



E2 消除有反叠式过渡态

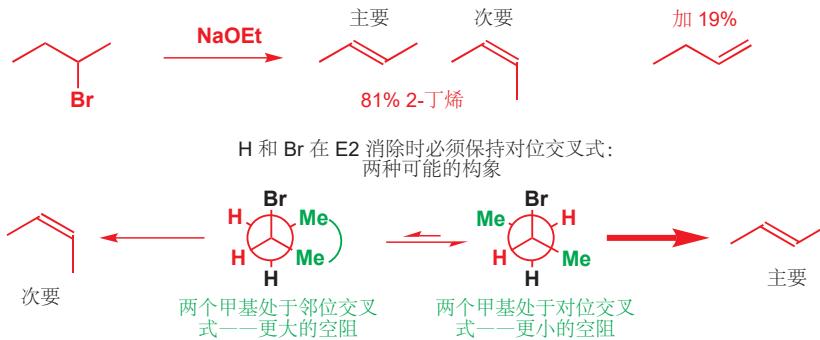
虽然 E1 反应表现出了一些立体和区域选择性，但 E2 反应选择性的程度要比它高很多，这是由于 E2 消除对过渡态的要求更加严苛所导致的。在 E2 消除中，新的 π 键在 C–H σ 键和 C–X σ^* 反键轨道重叠时形成。最好的重叠，要求这两个轨道处于同一个平面上，现在则有两种构象符合这一要求。其中一种是 H 和 X 处于反叠式（反式共平面）的构象，另一种则是它们处于顺叠式（顺式共平面）的构象。其中反叠式比顺叠式稳定，因为两个基团处于交叉而不是重叠；但最重要的是，只有反叠式构象中的两根键（和它们所在的轨道）是彼此平行的。

如果您需要回顾 C–C 单键各种构型的形状和名称，请回到 p. 365.



因此 E2 消除倾向于发生在反叠式构象中，等会儿也会有很多例子证明情况属实。现在我们要讨论的是一个会生成两种立体异构体的 E2 消除反应。2-溴丁烷 有两种 H 和 Br 处于反叠式的构象，其中一个又因比另一个空阻小，而作为通向主要产物 (E 型烯烃) 的构象。

Newman 投影式是分子的某一种构象，由一根键的侧端观察得到的投影图。如果您需要回顾如何绘制和领悟它们，请回到 p. 364.



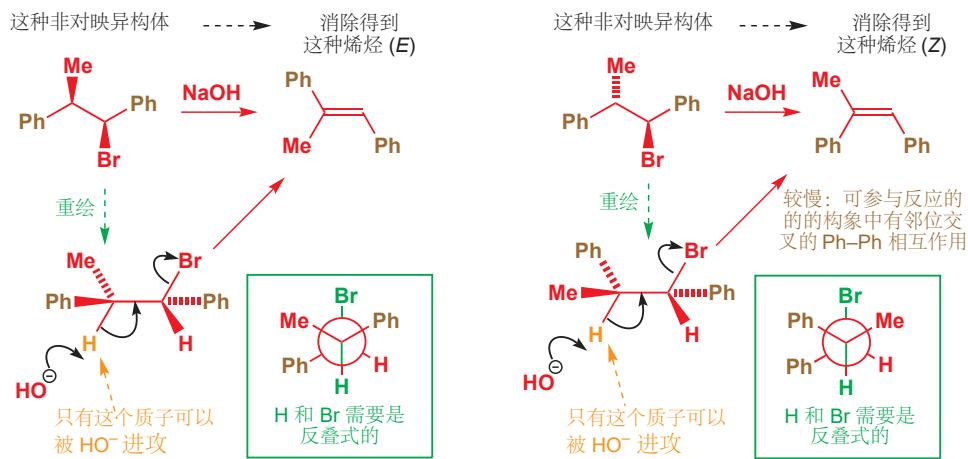
哪一个质子与离去基团处于反叠式，哪一个质子就会参与消除。但这存在一个选择，而且这种选择直接决定产物的立体化学。因此这一反应是立体选择性的。

Interactive mechanism for stereoselective E2

E2 消除可以是立体专一性的

在下一个例子中，仅有一种质子可以参与消除反应。反叠式过渡态的要求是没有可选择的余地的，不论产物会是 E 还是 Z，E2 反应都必须遵守这个原则。其结果的立体化学取决于起始原料使用的是哪种非对映异构体。我们首先需要将非对映异构体结构重绘（旋转），使质子和溴处在所需的反

叠式构象上。这时，左侧的非对映异构体中，两个苯基一个在纸平面上方，一个在纸平面下方。当氢氧根进攻 C–H 键并消去 Br⁻时，这种排列被保留了下来，并且得到两个苯基处于反式(烯烃构型为 E)的产物。这一点在 Newman 投影式中更为直观。



Interactive mechanism for stereospecific E2

而右侧的非对映异构体则会以相同的原因，最终生成 Z 型烯烃：在可参与反应的构象中，两个苯基现在在 H–C–C–Br 平面的同一侧，因此产物烯烃为 顺式 构型。上述两种非对映异构体各自得到了不同几何结构的烯烃，而它们的反应速率也不同。第一个反应的速率大约是第二个反应的速率的十倍。这是因为虽然反叠式始终是唯一可反应的构象，但它不见得是最稳定的。第二个反应中，可参与反应的构象的 Newman 投影式很清楚地显示了，两个苯基需要以反叠式排列：这两个大基团的空间相互作用很大，这意味着消除反应所能采取的构象在任何时间占比都很少，故减缓了反应速率。

产物立体化学取决于起始物立体化学的反应被称为有立体专一性 (stereospecific) 的。

立体专一性反应并不是指立体选择性强的反应！这两个术语有在机理层面上不同的涵义，而不是相同含义的不同程度。

● 立体选择性和立体专一性

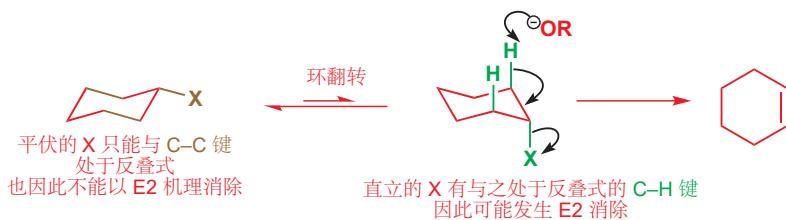
- 立体选择性反应可以由于在反应进程中存在的选择，有倾向地得到某一产物。要么选择活化能较低的路径 (动力学控制)，要么选择会得到较稳定产物的路径 (热力学控制)。
- 立体专一性反应直接地由反应机理和起始物的立体化学，单一地得到某一异构体。没有选择的余地。起始物的每一种异构体定向地得到生成物的每一种非对映异构体。

环己烷的 E2 消除

刚才这些反应的立体专一性，都是 E2 反应经历反叠式过渡态的证据。我知道反应由哪种非对映异构体起始，也知道了我们会得到哪一种烯烃，因此在反应过程上已经没有疑问了。

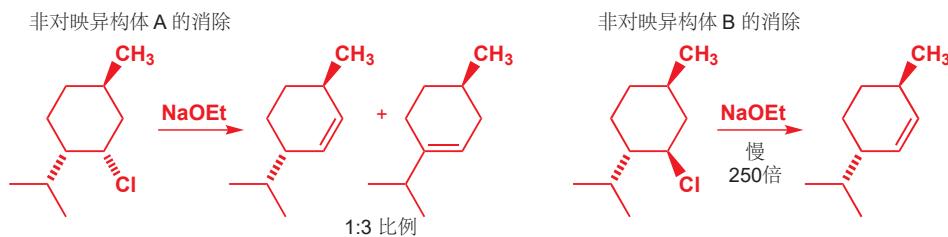
取代环己烷的反应会给我们更多证据。在 Chapter 16 中您看到，环己烷的两个取代基如果想要彼此平行，那么它们必须都处于直立键。一个平伏的 C–X 键只可能与 C–C 键处于反叠式，并因此不能参与消除反应。用碱处理一卤代环己烷时，这不构成一个问题，因为虽然直立键构象较不稳定，但仍会以显著的数目存在 (见 p. 375 表格)，而消除反应可以在这种构象上发生。

► 在下一章中 (p. 415)，您会看到，轨道重叠的一对直立键也会鲜明地产生大的 ¹H NMR 耦合常数。



● 对于环己烷上的 E2 消除, C-H 和 C-X 都必须处于直立键。

在乙醇钠做碱的相同条件下, 下面的两种非对映异构体环己基氯却已完全不同的方式反应。它们都消去了 HCl, 但非对映异构体 A 迅速地反应, 并给出两种产物的混合物; 而非对映异构体 B (只有氯原子所连的碳的构型有所区别) 却非常缓慢地得到单一产物烯烃。我们可以放心地将 E1 机理排除, 因为这两种起始物所得的碳阳离子是相同的, 这意味着产物和产物的比例都应该是相同的 (速率不见得相同)。



解释这类反应的关键在于画出分子的构象。两种都采用椅式构象, 并且通常最大的取代基处于平伏键 (或更多数目的取代基处于平伏键) 是最稳定的。在这两个例子中, 异丙基都是最有影响力的基团——它是带有支链的, 因此如果占据直立键, 则会产生十分严重的 1,3-二直立相互作用。在这两种非对映异构体中, 平伏的 *i*-Pr 都意味着平伏的 Me: 唯一的区别在于氯原子的朝向。对于非对映异构体 A, 氯原子被迫在主要构象中处于直立键: 构象被异丙基锁定, 无法被改变。直立键对 Cl 原子本身, 与平伏键相比较不稳定, 但这对于 E2 消除十分理想。另外, 有两个氢原子与其处于反叠式, 在碱的作用下可以被夺去。夺去这两种质子所形成的两种烯烃, 由于多取代烯烃稳定的缘故以 3:1 的比例形成。

对于非对映异构体 B, 氯原子在最低能构象中处于平伏键。同样由于锁定而无法被改变。但平伏的离去基团无法通过 E2 消除: 在这个构象中, 没有与之处于反叠式的质子。这说明了这两种非对映异构体速率上的差异。A 在几乎任何时间里, 都有准备参与 E2 的直立氯; 而 B 只能在极小比例的, 不但不是最低能, 而且全部三个取代基都处于直立键的构象里, 才能使离去基团处于直立。全直立 (all-axial) 的异象体在能量上高不可攀, 但只有这一种才能使 Cl⁻ 被消去。可反应的分子浓度越低, 速率就越低。另外, 只有一个质子与之处于反叠式, 因此消除反应得到单一烯烃。

■ 这是检验您是否能以椅式构象画出环己烷的好时机。如果您忘记了, 我们在 pp. 371–2 的准则会指导您。

Interactive mechanism for diastereoisomer A

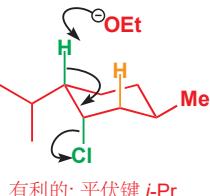
Interactive mechanism for diastereoisomer B

非对映异构体 A 的构象

没有 C-H 键与 C-Cl
键处于反叠式:
没有消除发生

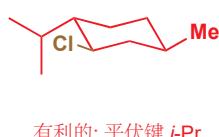


两个反叠式 C-H 键:
都可以消除
并会得到不同的产物

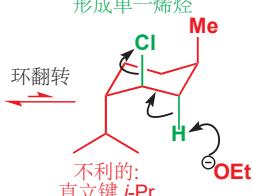


非对映异构体 B 的构象

没有 C-H 键与 C-Cl
键处于反叠式: 没有
消除发生



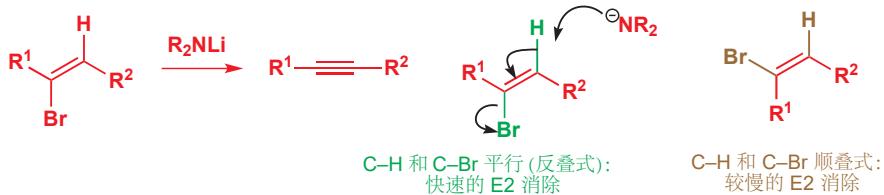
只有一个反叠式
C-H 键:
形成单一烯烃



乙烯基卤的 E2 消除：如何制备炔烃

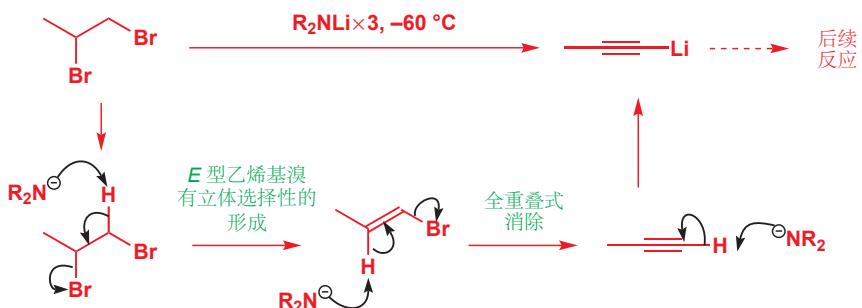
乙烯基溴也有 C–Br 和 C–H 反叠式排列的情况，即在 Br 和 H 彼此反式时。由乙烯基溴的 Z 型异构体发生 E2 消除得到炔烃的反应，要比由 E 型异构体快很多，因为 E 型异构体中的 C–H 和 C–Br 键处于顺叠式。

■ 此处使用的碱是 LDA (二异丙基氨基锂, lithium diisopropylamide), 它由 *i*-Pr₂NH 在 BuLi 去质子制得 (见 p. 174). LDA 是一种强碱, *i*-Pr₂NH 的 pK_a 大约 35; 且由于空阻较大, 不易做亲核试剂——理想的 E2 消除试剂。



乙烯基溴本身可以通过 1,2-二溴丙烷的消除反应制备。下面是 1,2-二溴丙烷在三当量的 R₂NLi 处理下所发生的变化: 首先, 消除得到乙烯基卤, 然后乙烯基卤消除得到炔烃。终点炔烃充足的酸性足够使其被 R₂NLi 质子化, 这是第三当量的角色。总地来说, 这个反应有一个饱和起始物, 得到了一个炔锂 lithiated alkyne (并为后续反应做准备). 这可能是您遇到的第一个从不含三键的起始物合成炔烃的反应。

由 1,2-二溴丙烷 制备炔烃



E2 消除的区域选择性

下面是两个看起来很相似的消除反应。离去基团和反应条件都不相同，而整体上看都是消除 HX，并生成两种烯烃中的一个的过程。



第一个是酸催化下叔醇上水的消除，得到三取代烯烃。第二个反应则是相应的叔碳上 HCl 的消除，使用了空阻非常大的烷氧基碱 (比 *t*-BuOK 的空阻更大，因为三个乙基内部需要保持距离)，反应专一地得到较不稳定的二取代烯烃。

这两个反应区域选择性的区别，其原因在于机理上的区别。我们已经讨论过了，酸催化下叔醇上水的消除通常是 E1，而您也知道了为什么在 E1 反应中，形成多取代烯烃的过程速率快 (p. 394). 而您也应该不会感到奇怪，第二种在大空阻强碱下的消除是一个 E2 反应。但为什么 E2 会给出少取代的产物呢？毫无疑问，如果消除反应在环上发生，则环需要处于 C–H 键与离去基团反叠式的构

象中：Cl 处于直立键时，环上有两个等价的氢可用于消除，对任意一个氢的消除都会得到三取代的烯烃。但此外要考虑到，无论 Cl 在环上处于平伏键还是直立键，甲基上的三个等价氢都可用于 E2 消除，并得到双取代烯烃——大位阻碱夺去并且只夺去这三个氢中的一个。下面的图表总结了这两种可能性。



由于甲基氢所处的伯碳空阻较小，碱进攻甲基氢，并不会靠近环上的直立氢。通常，大位阻碱进行的 E2 消除得到较少取代的双键，因为最快的 E2 反应需要在最少取代的一侧去质子。并且，在少取代碳上的氢原子酸性也更强。考虑它们的共轭碱：叔丁基阴离子的碱性比甲基阴离子更强（三个给电子的烷基使叔丁基阴离子不稳定），因此对应的烷烃，叔丁烷就比甲烷酸性更弱。下面几个 E2 反应也有显而易见的空间因素，当将乙醇钠换成叔丁醇钾后，主要产物也从多取代烯烃转变为少取代烯烃。



● 消除反应的区域选择性

- E1 反应给出多取代烯烃。
- E2 反应可能给出多取代烯烃，但在更大位阻的碱下对少取代烯烃有更强的区域选择性。

Hofmann 和扎伊采夫

传统上，这两个相反的倾向性——生成少取代烯烃还是多取代烯烃——分别被称作扎伊采夫规则 (Saytsev's rule) 和 Hofmann 规则 (Hofmann's rule)。您会看到这些名称的出现 (Saytsev 是俄文的音译，因此还会出现不同的拼写；请勿拼错 Hofmann，这个 Hofmann 有一个 f 和两个 n)，但记住它们的名字（或者它们的拼写）意义并不大——更重要的是理解烯烃生成的倾向性的原因。

阴离子稳定基的存在准许另一机理—E1cB

在本章结束之际，我们要来考虑一个乍一看似乎与我们之前所说相矛盾的反应。它是强碱 (KOH) 催化下的消除反应，因此看起来像是 E2，但离去基团是氢氧根，我们断然地（也是诚实地）告诉您，氢氧根无法成为 E2 消除的离去基团。



关键在于羧基的变化。在 Chapter 8 中我们提到，羧基可以稳定负电荷，p. 176 也有事实证明了羧基邻位质子的酸性。上述消除反应中，羧基邻位的质子也有相当强的酸性 (pK_a 大约 20)，因此首先会被夺去。这意味着质子的去除与羟基的离去不在同一时间——所生成的阴离子由于能在羧基上

■ 去质子后的阴离子被称为烯醇 (enolate) 阴离子，我们会在 Chapter 20 和后面的章中介绍。

离域，因此足以稳定存在。



虽然阴离子被羰基所稳定，它仍然愿意失去离去基团，并得到一个烯烃。这是下一步的反应。

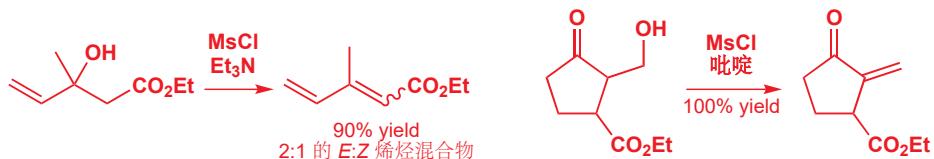


此消去过程是整个消除过程的决速步，它是单分子的，因此这类消除反应也是 E1 反应的一种。但离去基团并不是起始物分子失去的，而是其共轭碱失去的，因此我们称这一类由去质子化开始的消除反应为 E1cB (cB 指共轭碱 conjugate base)。下面是完整的机理，是其他羧基化合物普遍适用的机理。

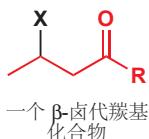
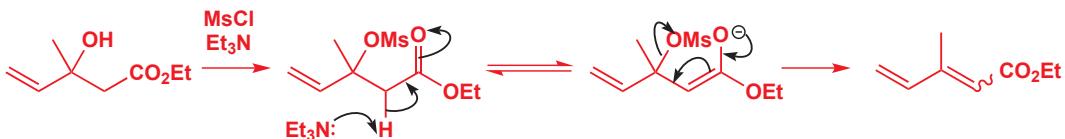


■ “E1cB”没有上下标，其 c 为小写，B 为大写。

一定要记得， HO^- 绝不会成为 E2 反应的离去基团，但它可以是 E1cB 反应的离去基团。失去氢氧根的阴离子本身已经是一个烷氧基阴离子（醇阴离子）——并不会因为 HO^- 的离去，伴随氧阴离子的生成而不易进行。并且 HO^- 的离去还会在产物中形成共轭。上述图表也暗示了，其他的离去基团也是可行的。下面是两个甲磺酸离去基团的例子。

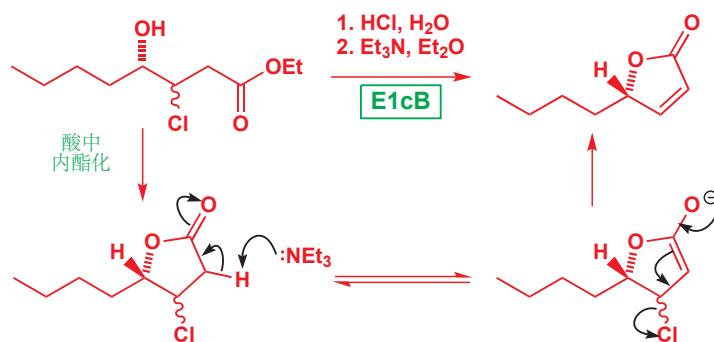


前一个看起来像 E1 (稳定的碳阳离子)，而后一个看起来像 E2——但事实上这两者都是 E1cB 反应。判断一个消除反应是否为 E1cB 机理最可靠的办法，是观察产物烯烃是否与一个羰基共轭，如果是这样，那么机理有可能就是 E1cB。

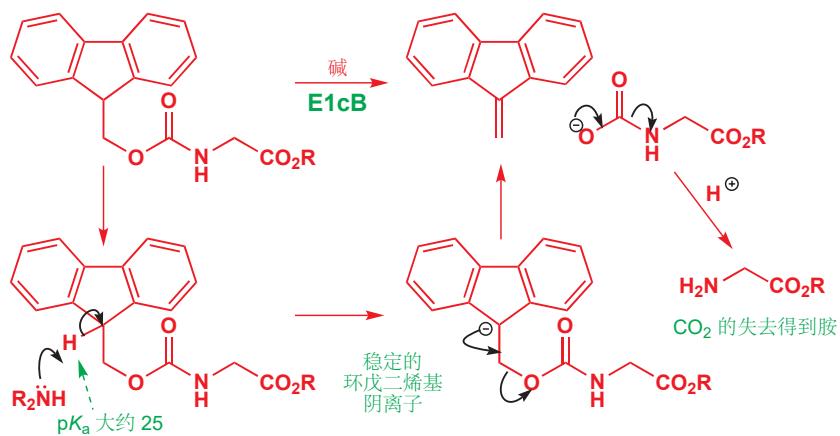


β -卤代羰基化合物 可以是相当不稳定的——一个好的离去基团，与一个酸性的质子的结合，将使 E1cB 机理极其容易进行。此非对映异构体混合物的起始物（下一页），会首先在酸性下内酯化（Chapter 10），然后再在三乙胺的作用下发生 E1cB 消除，得到一种被称作丁烯酸内酯（butenolide）的产物。

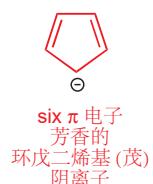
丁烯酸内酯在天然产物的结构中很常见。



您会注意到，我们将上面几个机理中去质子的步骤，都画成了一个平衡。它们都更偏向平衡左侧，因为无论三乙胺 (Et_3NH^+ 的 pK_a 大约 10) 还是氢氧根 (H_2O 的 pK_a 为 15.7) 的碱性都不足以完全夺去羧基邻位的质子 ($pK_a > 20$)。然而，由于离去基团离去的步骤是基本不可逆的，于是少量去质子后的羧基化合物就足以使反应一直进行下去了。底物能够进行 E1cB 最重要的一点，是在要夺去的质子的邻位，有某种形式的阴离子稳定基 (anion-stabilizing group)——不需要特别好地稳定阴离子，只要它能使质子酸性增强，那么 E1cB 机理就有可能发生。下面是一个两个苯环稳定阴离子，氨基甲酸阴离子 ($\text{R}_2\text{N}-\text{CO}_2^-$) 作为离去基团的例子。

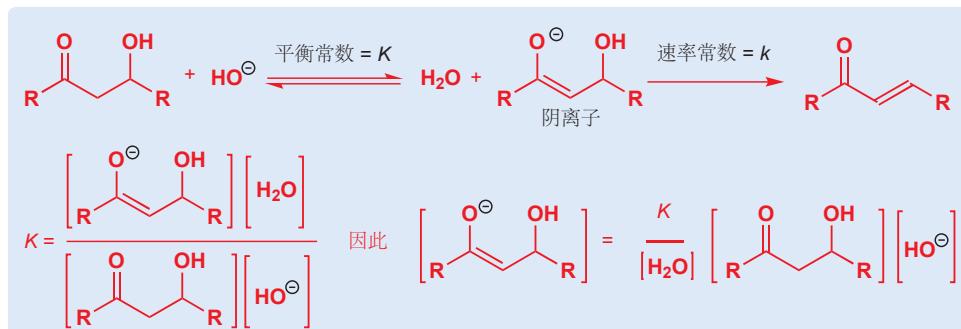


要夺去的质子有大约 25 的 pK_a ，这是因为它的共轭碱是一个有芳香性的环戊二烯基阴离子 (我们在 Chapter 8 中讨论过)。在仲胺或者叔胺做碱的情况下，发生 E1cB 消除。随后消除产物还会自发地失去 CO_2 ，并得到胺，这是 Fmoc 保护基脱除的过程，我们会在 Chapter 23 讨论它的具体应用。



E1cB 的速率方程

E1cB 反应的决速步，是单分子的消去过程，因此您可以想象，它会有一个一次的速率方程。事实上，速率也依赖碱的浓度，因为单分子消去过程包含的阴离子物种，其浓度在刚才我们所说的平衡中，是由碱的浓度决定的。在下面的常规 E1cB 反应中，阴离子的浓度可以被表示：



速率正比于阴离子的浓度，而我们知道其浓度的表达式。其中水分子的浓度效果上是恒定的，那么我们就可以将此类消除反应的速率方程简化为如下形式：

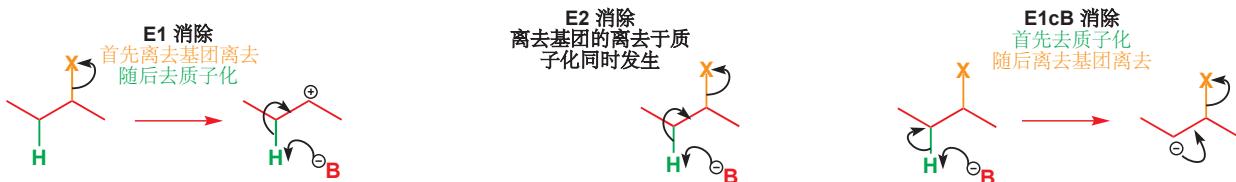
$$\text{速率} = k \frac{K}{[\text{H}_2\text{O}]} \left[\text{2-hydroxy ketone} \right] [\text{HO}^-] = \text{常数} \times \left[\text{2-hydroxy ketone} \right] [\text{HO}^-]$$

碱（氢氧根）仅仅是出现在了速率方程中，但这并不意味着它参与了决速步。碱浓度的增加，通过随之增加可用于消除的阴离子浓度，从而使反应加快。

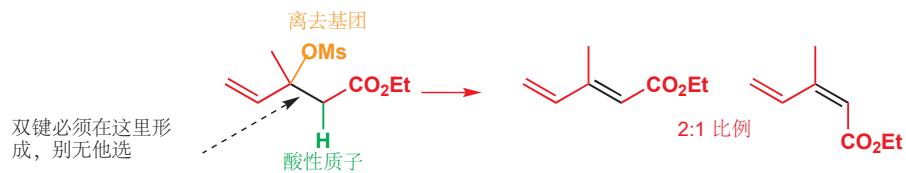
您在 Chapter 12 中三級速率方程的内容那里，曾遇到过这种思路。

E1cB 消除的横向比较

我们可以将 E1cB 机理和其他消除机理，从离去基团和质子相对的离去时间的方面展开考虑。如果用三个刻度递变地表达这三种情况，那么 E1 就会在刻度的其中一侧：离去基团在第一步离去，而质子在第二步被夺去。在 E2 反应中，这两件事同时发生：质子的被夺去和离去基团的离去。而在 E1cB 反应中，质子在离去基团离去前被夺去。



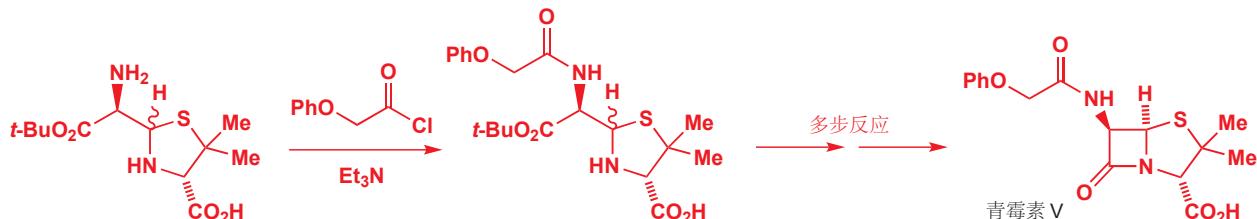
我们之前探讨过有关 E1 和 E2 反应的区域和立体选择性。对于 E1cB 反应，它的区域选择性非常直截了当：双键在 (a) 具有酸性的质子和 (b) 离去基团之间。



E1cB 反应也可能是立体选择性的——例如刚才的反应，主要得到的是 E 型烯烃 (2:1 与 Z)。中间体阴离子是平面型的，因此起始物的立体化学是无关紧要的，我们仅需要关心产物的位阻，较小的位阻是较好的 (通常是 E 型)。例如下面的双 E1cB 消除，仅得到 E,E 产物。



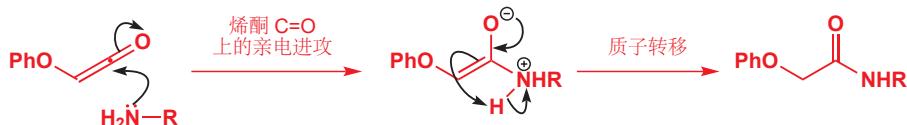
我们将向您介绍两个在意想不到的场合出现的 E1cB 消除，来完成这一章的内容。这两个不寻常的反应中，离去基团也是阴离子稳定基的一部分。首先，请尝试从青霉素 V (即盘尼西林 V, penicillin V) 首次全合成的路线中找到 E1cB 消除。



这个反应看似很简单——酰胺在碱性条件下形成——您或许期望机理如我们在 Chapter 10 中所说的一样进行。但事实上，酰氯的亲核取代是由 E1cB 消除所引起的一——无论什么时候，当您看到羧基邻位有质子的酰氯，并且有如三乙胺的碱存在时时，就应当先想到这种机理。



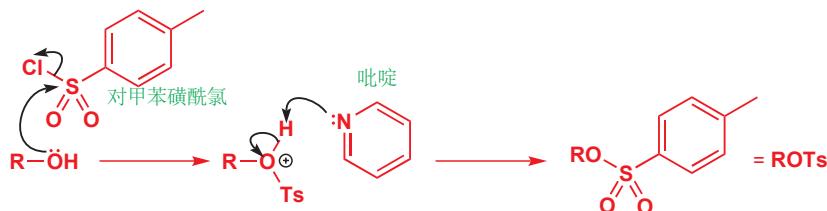
消除的产物是一个取代的烯酮——一个高反应性的物种，其父结构为您将在下下章遇到的 $\text{CH}_2=\text{C=O}$ 分子。正是烯酮与胺反应，产生酰胺。



第二个“协同的” E1cB 消除在甲磺酰酯的形成反应中隐蔽地出现。我们在 Chapter 15 中就引入了磺酸酯，而在本章的 p. 391 又用到了它们，但我们一直避开（您可能会说，是一反常态的）对由磺酰氯制备它们的机理的解释。这是有意而为之的，因为 TsCl 与醇的反应按您之前可能预测过的机理进行，但 MsCl 与醇的反应则有消除的参与。

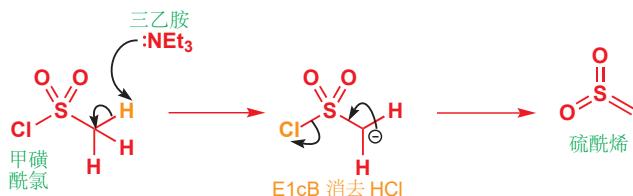
下面是由醇得到对甲苯磺酸酯的过程。醇作亲核试剂，进攻亲电的磺酰氯，而吡啶则负责移去质子以得到产物。

对甲苯磺酸酯的形成：试剂 $\text{ROH} + \text{TsCl} + \text{吡啶}$

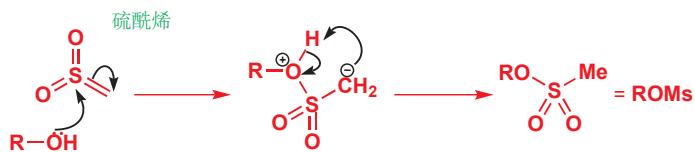


相比之下，甲磺酰氯与青霉素合成中的酰氯有一个共同的特征：都有一个相对酸性的质子，可以在碱的作用下被移去。去质子化过程后，发生氯离子的离去，这是甲磺酰酯生成的第一步，也是一个 E1cB 消除反应，其产物被称作硫酰烯 (sulfene)。

甲磺酸酯的形成: 试剂 ROH + MsCl + 三乙胺



硫酰烯的亲电性质和上面提到的烯酮稍稍有所区别: 醇做亲核试剂, 进攻硫并得到一个碳阴离子, 然后在经历质子转移得到甲磺酰酯。在硫的邻位形成阴离子并不罕见, 您会在 Chapter 27 再次看到。注意, 整个机理和上面我们提到的用酰氯进行酰化的机理是多么相似。



小结

我们将对本章讨论的三个重点进行梳理。

消除与取代的竞争

下面的表格总结了各种结构类型的卤代烃 (或对甲苯磺酸酯, 甲磺酸酯) 在具有代表性的几种亲核试剂 (也可能做碱) 下反应的一般模式。

		弱亲核试剂 (e.g. H ₂ O, ROH)	弱碱性 亲核试剂 (e.g. I ⁻ , RS ⁻)	强碱性 无空阻亲核试剂 (e.g. RO ⁻)	强碱性 大空阻亲核试剂 (e.g. DBU, t-BuO ⁻)
甲基	H ₃ C-X	不反应	S _N 2	S _N 2	S _N 2
伯碳 (无阻碍的)		不反应	S _N 2	S _N 2	E2
伯碳 (有阻碍的)		不反应	S _N 2	E2	E2
仲碳		S _N 1, E1 (慢)	S _N 2	E2	E2
叔碳		E1 或 S _N 1	S _N 1, E1	E2	E2
阴离子稳定基的 β 位		E1cB	E1cB	E1cB	E1cB

表格中的一些要点:

- 甲基卤不能消除，因为相应位置上没有质子。
- 分支的增加有利于消除胜过有利于取代；强碱性的大空阻亲核试剂通常参与消除，除非像甲基卤那样除了取代别无选择。
- 除非底物是叔碳，好的亲核试剂经历 S_N2 ；叔碳生成阳离子中间体既可以通过 $E1$ 消除，又可以作为通过 S_N1 取代。
- 高温通过增加反应自由能中的熵 ($\Delta G = \Delta H - T\Delta S$) 以有利于消除反应。这在两种消除方式模棱两可的情况下确保进行 $E1$ 的好方法。

烯烃的稳定性

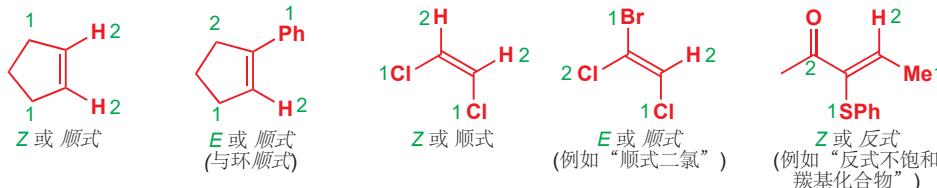
稳定化烯烃的因素：

- **共轭**——任何可以与烯烃共轭的事物都可以稳定它，包括羰基、腈、苯环、 RO 、 RNH 或其他双键。这是最强的一类稳定因素，通常占主导地位。
- **取代基**——烷基通过弱的 σ -共轭 稳定系统，因此更多烷基取代的烯烃更好——但要小心下一条。
- **空阻效应**——由于烯烃是平面型的、较大的，并且尤其是有带支链的取代基，和取代基 *syn* 排列时，烯烃变得不稳定，因此四取代烯烃通常比三取代烯烃不稳定。如果烯烃是一个稳定的环，这就不再适用了，因为环本身的其他部分与碳中心相连的两根键必须为 *syn* 型。

烯烃立体化学：术语的总结

对烯烃几何结构的正式描述方法是 *E* 和 *Z*. *Z* 来源于德语 “zusammen (在一起)”，意味着两个次序 (与 Chapter 14 中 *R* 和 *S* 命名时相同的次序规则) 最高的基团在烯烃的同侧。给反式烯烃标 *Z* 则是十分不幸的选择！*E* 来源于德语 “entgegen (相反)”，意味着两个次序最高的基团在异侧 (同样对于顺式烯烃是不幸的)。下面的结构上，双键每端的两个取代基都用绿色标注了相对次序，结构底端也有最终得到的几何结构的标记。

■ 这个术语只可以被用在烯烃上，也不能用于三维立体化学。



但谈论烯烃的几何结构时，*顺式*和*反式*仍可能是最常用的表达方法。通常说话者可以选择烯烃两侧最有意义，或参与正在讨论的反应的两个取代基，不考虑次序规则地说它们处于同侧（*顺式*）或异侧（*反式*）。这种表达方法更加灵活和用途广泛，可以配合画图，您只需要避免不出现歧义即可。

■ 我们在 p. 317 介绍的，用于表达相对立体化学的术语 *syn* 和 *anti* 也差不多。没有正式的定义，为了清晰也需要画图。

延伸阅读

取代和消除反应的对比, 请见: J. Keeler and P. Wothers, *Why Chemical Reactions Happen*, OUP, Oxford, 2003, chapter 11 和 F. A. Carey and R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry A, Structure and Mechanisms*, 5th edn, Springer 2007, chapter 5.

涉及对 DBU 和其他强碱的描述: T. Ishikawa, ed. *Superbases for organic synthesis: guanidines, amidines and phospha-zenes and related organocatalysts*, Wiley, Chichester, 2009. 关于保护基的描述: P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, 3rd edn, Thieme, 2003.

检查您的理解



为确保您真正掌握了这一章的内容, 请尝试解决本书 Online Resource Centre (在线资源中心) 中的习题:

<http://www.oxfordtextbooks.co.uk/orc/clayden2e/>

18

光谱法综述

联系

► 基础

- 质谱法 ch3
- 红外光谱法 ch3
- ^{13}C NMR ch3
- ^1H NMR ch13
- 立体化学 ch14
- 构象 ch16
- 消除反应 ch17
- 羰基化学 ch10 和 ch12

目标

- 如何用光谱法解释 $\text{C}=\text{O}$ 基的反应
- 光谱法告诉我们共轭 $\text{C}=\text{C}$ 和 $\text{C}=\text{O}$ 键的反应性和所得产物。
- 光谱法告诉我们环的大小
- 光谱法可测定未知化合物的结构
- 处理位置结构的一些准则

► 展望

- 光谱法的最终回顾，以及光谱法告诉我们的分子的立体化学信息 ch31
- 光谱法是一种基本工具，本书余下的部分会不断地使用它

这是将光谱分析法视为一个整体进行回顾的两章中的一章。在 Chapter 31 中，我们将会处理有机化合物的完整鉴定，包括关于我们在 Chapters 14 和 17 介绍立体化学的关键部分。在本章中，我们会将前面介绍光谱分析方法和机理的章节所介绍的思想汇聚起来，并展示出它们关联的方式。随着进行，我们还将阐释本章的结构。

设置本章的三个原因

1. 回顾我们在 Chapters 3 和 13 中学习的确定结构的方法，来稍作进一步的延伸，并考虑它们之间的关系。
2. 展示如何将它们结合起来，并确定未知分子的结构。
3. 提供实用的数据表格，为您在确定未知结构时使用。

本章主要的数据表格在结尾出现 (pp. 423–425)。在阅读本章时，您可能愿意连同正文中的表格，也查阅它们。

我们将一并处理第 1 点和第 2 点，首先着眼于羰基化学 (Chapters 10 和 11 中讨论的) 和光谱法之间的相互关系，解决一些结构问题，然后再移向对例如用同一分子中多种元素的 NMR 解决数

个问题及其他们的讨论。我们希望每一节都能帮助您加深对解决结构这一问题的总体性理解。第一节将处理羰基化合物各种类别的分配。

光谱法与羰基化学

Chapters 10 和 11 完成了我们对于羰基化学的系统性调查，现在，我们可以将这种最重要的官能团的化学性质与光谱放在一起。

我们将羰基化合物分成了两大类：

1. 醛 (RCHO) 和酮 (R^1COR^2)
2. 羧酸 (RCO_2H) 及其衍生物 (按照活性的顺序):
 - 酰氯 ($RCOCl$)
 - 酸酐 (RCO_2COR)
 - 酯 ($R^1CO_2R^2$)
 - 酰胺 ($RCONH_2$ 、 R^1CONMe_2 等)。

哪种光谱方法能最可靠地区分这两大类？哪种又能帮我们将醛和酮分开？哪种能让我们区分各种羧酸衍生物？什么为羰基化学提供了最可靠的证据？这些都是我每种本节要处理的问题。

区分醛酮和羧酸衍生物

一贯最可靠的方法是 ^{13}C NMR。化合物是环状的、不饱和的，还是具有芳基取代基都没有关系，它们都会在大约同一区域给出羰基 ^{13}C 位移。下一页挑选了一些可供我们现在讨论的例子。首先，请关注每个结构上箭头所指的羰基得以。无论其他结构如何，所有醛和酮都落在 191 到 208 ppm 之间，而所有的羧酸衍生物（种类非常丰富）都落在 164 到 180 ppm 之间。这两组区域不相互重叠，因而很容易区分。举个例子，分配页边的酮酸的光谱是很简单的。

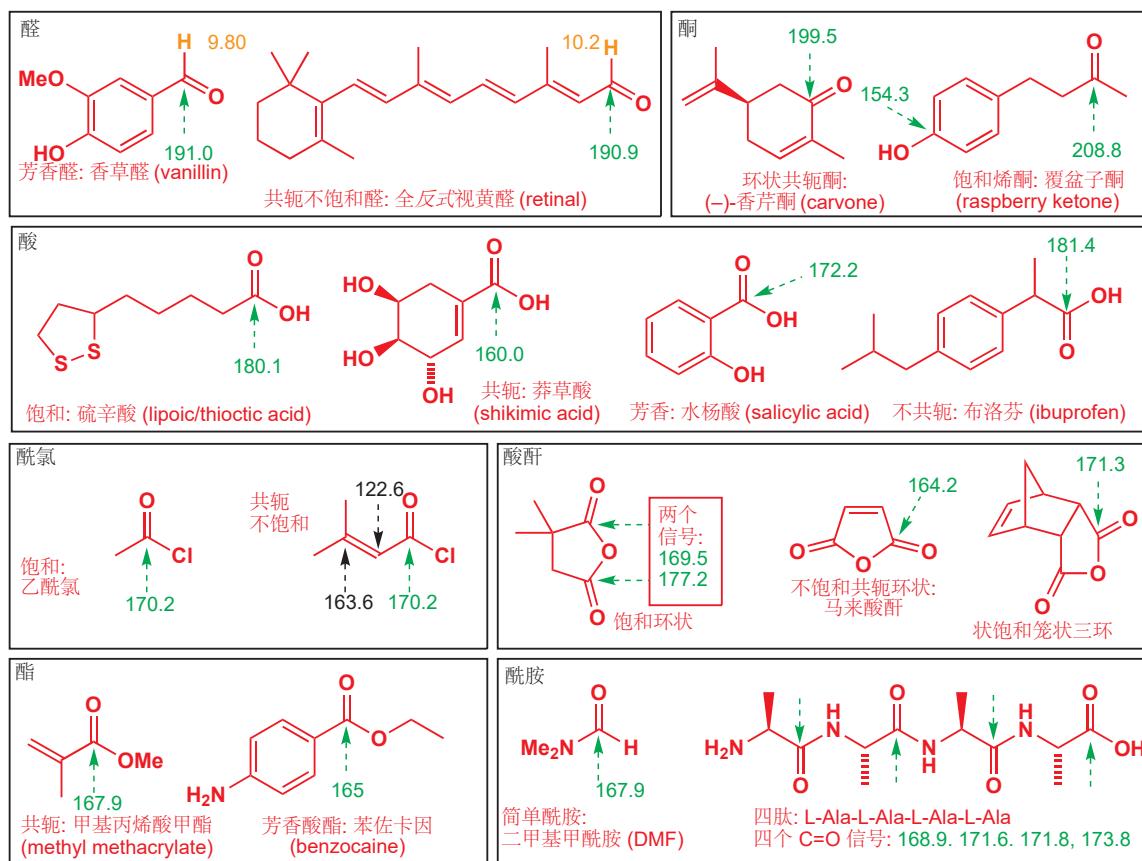


● ^{13}C NMR 区分醛酮和羧酸衍生物

所有醛酮的羰基碳都在大约 200 ppm 处共振，而羧酸衍生物通常在大约 175 ppm 处共振。

羰基的 ^{13}C NMR 位移

羰基	δ_C , ppm
醛	195–205
酮	195–215
酸	170–185
酰氯	165–170
酸酐	165–170
酯	165–175
酰胺	165–175



关于它们结构的更多信息

醛酮

第一种醛是香草醛，它来源于香草荚，是比如冰激凌中特征性的香草风味的来源。香草是一种北美兰花植物的种茎。“香草精 (Vanilla essence)”由人工合成的香草醛制得，由于从植物中提取的香草醛还具有少量的其他香味化合物，它们的味道略有不同。第二种醛是视黄醛。当您用眼睛看这些结构时，照进您眼睛中的光线会使视网膜上的它们在顺式和反式间转换，来产生神经冲动 (同样可见 Chapter 27)。

示出的两种酮均为香味化合物。第一种，(-)-香芹酮，是留兰香油 (spearmint oil) 的主要成分 (70%)。香芹酮是一种有趣的化合物：在 Chapter 14 中，您了解了对映体的概念，指一对互为镜像的异构体，(-)-香芹酮的镜像 (+)-香芹酮是莳萝油 (dill oil) 的主要成分 (35%)。我们的味觉可以尝出不同，但 NMR 机器不能区分，两种香芹酮都具有完全相同的 NMR 谱图。更多细节请见 Chapter 14！第二种酮是“覆盆子酮”，它是覆盆子香味大部分的来源，而很多“覆盆子”食品的香味则完全归结于它。与 OH 相连的芳香碳位于 154.3 ppm (它是与氧相连的不饱和碳原子，处于 100–150 ppm 区域)，它也不会干扰您对在 208.8 ppm 的酮信号的判断。酮的 C=O 位移都在大约 200 ppm 处，这两者都缺乏质子 NMR 中 $\delta > 8$ 的信号。

羧酸衍生物

硫辛酸会在氧化还原反应中 (Chapter 42) 中使用它们的 S-S 键，而莽草酸则是生命体中很多具有苯环的化合物，如苯丙氨酸的形成中间体 (Chapter 42)。水杨酸的醋酸酯为阿司匹林，和最后一个例子，布洛芬一样是止痛药。

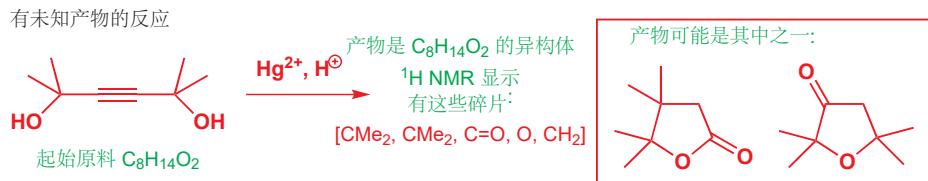
第一种酰氯是醋酸酯合成的流行试剂，您在 Chapter 10 中见过它的反应。我们选取了三种环状酸酐作为例子，它们都与一个重要的反应 (Diels–Alder 反应) 相关，您将在 Chapter 34 中学习。

第一种酯，甲基丙烯酸甲酯是一种散装化学品 (生产量大)。正是它作为单体生产了聚合物亚克力/有机玻璃 (Perspex)，是被用于窗户和屋顶的透明刚性塑料。第二种酯是小手术使用的重要局部麻醉剂。

其中一种酰胺是我们现在熟悉的 DMF，另一种则是一种四肽，因而它具有一个在末端的羧基和三个酰氨基。虽然此肽中的四种氨基酸完全相同 (丙氨酸，简写作 Ala)，但碳 NMR 忠实地接收到了四种因与链末端的距离不同而不同的 C=O 信号。

这种区别在结构问题的解决上至关重要。下面对称的炔二醇在酸中可与 Hg(II) 催化剂发生环化，所得产物从 NMR 获知有如下的结构碎片。产物是不对称的，两个 CMe₂ 基仍然存在，但却有所区别。此外，CH₂ 基的化学位移显示它与 C=O 相连，但不与氧相连。这为我们留下了两种可能的结构。一种是酯，一种是酮。但由于 C=O 位移位于 218.8 ppm，因而第二种结构毫无疑问是正确的。

■ 在此阶段，您不需要了解反应发生的方式。意识到光谱法可以让我们在了解反应发生的方式前（正推），先知道反应的结果（逆推）是更为重要的。尽管如此，第二种结构的碳骨架与起始原料相同，在化学上更像是正确的。



提供质子 NMR 区分醛和酮很简单

现在，请关注前面两组，醛和酮。两种醛的化学位移都比两种酮小，但它们太相近，这种区分不太可靠。能非常明白地区分出醛的方法，是 CHO 会在 9–10 ppm 出现特征性的质子信号。因此，您应当先通过碳 NMR 从 C=O 位移中区分中醛和酮，然后再通过质子 NMR 区分它们二者。

● 醛质子具有特征性

位于 9–10 ppm 的质子表明醛。

通过碳 NMR 区分羧酸衍生物很困难

现在，请考察 p. 409 的其他区块。四种羧酸都在生物或医药下十分重要。它们的 C=O 位移，不但与醛和酮的不同，它们与彼此也非常不同。

接着的五种化合物（两种酰氯和三种酸酐）都是活泼的羧酸衍生物，再下面的五种酯和酰胺都是不活泼的羧酸衍生物，但这十种化合物的 C=O 位移全都落在了同一范围之中。C=O 化学位移显然与不是检查化学活性的好方法。

碳 NMR 不能做到的是区分这几类羧酸衍生物。所展出的四种羧酸之间的差异要比不同类别的羧酸衍生物之间的还要大。如果我们向您展示一些包含其中两种基团的化合物，那么您能够分配它们的信号吗？



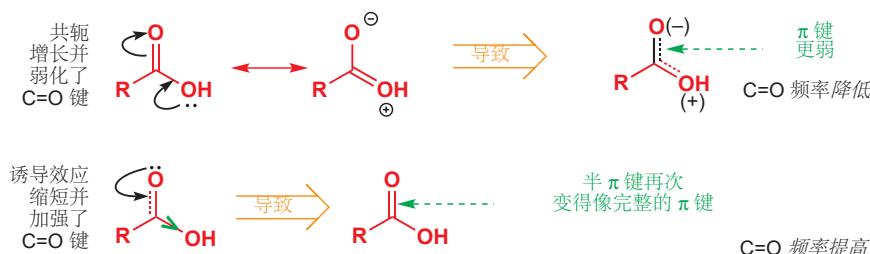
不，我们做不到。每种情形中，羰基信号间的差异都仅有几 ppm。虽然酰氯与酯和酰胺对比活性极强，但 NMR 光谱法通过去屏蔽所测量的羰基碳原子的缺电子性，很明显没有反映这样的特点。碳 NMR 可靠地将羧酸衍生物作为一个整体与同样作为一个整体的醛酮区分，但在羧酸衍生物

组内，它甚至无法区分最活泼的和最不活泼的。那么我们该如何区分羧酸衍生物呢？

红外光谱极好地区分羧酸衍生物

更好的测定方式利用 C=O 基在 IR 伸缩频率上的差异。我们在 Chapter 10 中讨论过这个问题 (p. 206)，我们注意到，OCOR、OR 或 NH₂ 上的孤对电子有将电子放入羰基的给电子作用，而它们的负电性也导致了从 C=O 基中拿出电子的诱导吸电子作用，这两种效应存在竞争。共轭将电子给进 π 键的 π^* 轨道，于是键长会变长，强度会减弱，C=O 双键会变得更像一根单键，它的伸缩频率也会向单键区域移动，即变小。诱导吸电子则使 π 键更短，更强，频率亦变大。

回顾共轭和诱导效应之间的区别请见 Chapter 8, p. 176.



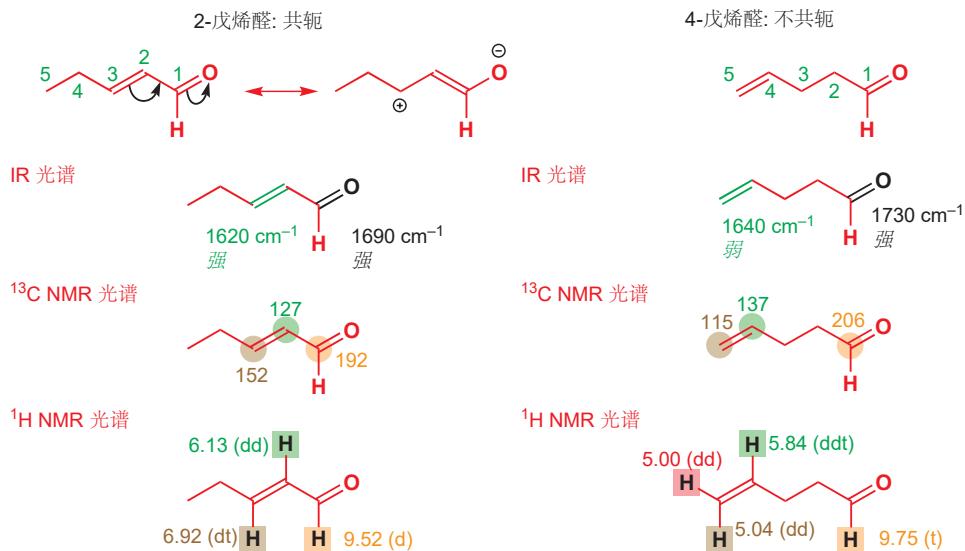
这些效应根据取代基的不同，以不同方式达到了平衡。氯是弱的孤电子给体（孤电子位于较大的 3p 轨道中，并与碳的 2p 轨道交叉地重叠）和强的吸电子体，于是酰氯在高频率吸收，几乎位于三键区域。酸酐则在两个羰基间有一个氧原子，诱导吸电子仍然很强，但由于孤对电子要给向两个方向，因而共轭很弱。在酯中，这两种效应得到了很好的平衡，诱导效应稍强（虽然氧与 2p 轨道匹配，但它的负电性非常强，同样会很强地吸电子）。最后，酰胺主要受共轭影响，因为氮电负性比氧小，是强得多的电子给体。

酰氯	酸酐	酯	酰胺
诱导效应主导 1815 cm ⁻¹	孤对电子处在拔河中： 诱导效应主导 两个峰: ~1790, 1810 cm ⁻¹	诱导效应稍强 1745 cm ⁻¹	强烈地受共轭主导 ~ 1650 cm ⁻¹

■ 酸酐的两个峰来自 C=O 基的对称伸缩和反对称伸缩，见 Chapter 3, p. 70。

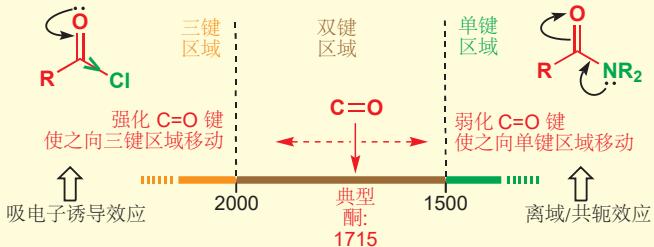
与 π 电子或孤电子共轭可影响 IR C=O 伸缩

我们还需要关注当共轭来自 π 键而非孤电子时所起到的作用。这会使此概念更一般化，除羧基外也适用于醛酮。我们如何检测不饱和羰基化合物是共轭的还是非共轭的呢？请对比下面两种不饱和醛。



IR 中关键的区别在于 C=O 伸缩的频率 (受共轭降低了 40 cm^{-1}) 和 C=C 伸缩的强度。在 ^{13}C NMR 中, 共轭烯醛的 C3 从烯烃区域移到了羰基区域, 这表明碳原子必然变得缺电子。在质子 NMR 中, 有很多的影响存在, 很可能最有用的是, 共轭烯烃中质子向低场区移动, 尤其是 C3 上的质子 (和碳谱一样!)。

● 取代基对 C=O 伸缩频率的效应总结



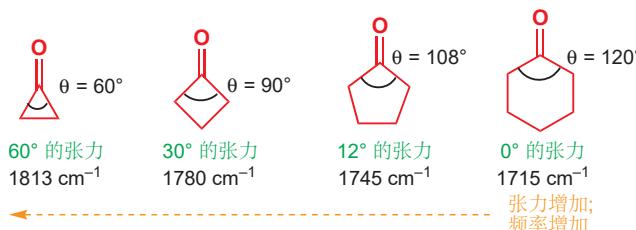
由于羰基的红外频率遵从这样一种可预测的模式, 建立关于它的简单对应表格是可行的, 我们仅需要三种因素。其中的两种我们已经讨论过——共轭 (使频率降低) 和诱导效应 (使频率升高)。第三种是小环造成的效果, 这需要我们有更广阔的背景来审视。

小环向环内引入张力并在环外具有更高的 s 成分

■ 三元环当然是平面状的。但其他的环则不是, 四元环有轻微的弯曲, 五元环和六元环则更甚。Chapter 16 已有关于环的构象, 张力更细致的讨论。

只有至少六元环状的酮可以在羰基处达到完美的 120° 角。在较小的环中, 由于轨道必须在小于理想角度的情况下重叠, 因而会是“有张力的 (strained)”。

对于四元环, 角度实为 90° , 在羰基上存在 $120^\circ - 90^\circ = 30^\circ$ 的张力。五、四、三元环张力的效果如下所示。

**内酰胺 C=O 伸缩频率**

一个很好的延伸例子是环状酰胺，即内酰胺 (lactams) 间 C=O 伸缩频率的差异。盘尼西林类抗生素都包含被称为 β -内酰胺的四元环。这些化合物中的羰基伸缩频率都超过六元环内酰胺，也是您应当认为无张力酰胺所具有的 1680 cm⁻¹。



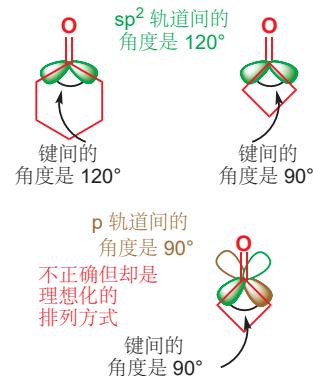
但为什么张力会导致羰基频率的上升呢？伸缩频率的上升，显然意味着 C=O 键的缩短和加强，即向着三键区域移动。在六元环中，由于轨道的角度和键角相同，形成羰基周围的 σ 骨架的 sp² 轨道可以完美地与它们要连接的碳原子的 sp³ 轨道重叠。但在四元环中，轨道并不指向邻位碳原子，轨道指向环外，这有效地迫使键弯曲并降低了重叠的程度。

在理想上，我们希望轨道角也是 90°，以于键角相同。但在理论上，只有我们使用纯 p 轨道而非 sp² 杂化轨道时，得到 90° 的键角才是可能的。侧边的图中显示了这一的假设情况。如果这样做，那么与氧成 σ 键的就是纯 s 轨道。极端情况不可能，但真实情况会是它们之间的妥协（即键角越小，杂化轨道的 p 成分越多）。环上的键会具有更多的 p 成分——也许变为 s^{0.8}p^{3.2}——以使它们更接近所需的 90° 角，于是与氧成的 σ 键就具有了少量额外的 s 成分。由于 s 轨道比 p 轨道小得多，因而有更多的 s 成分便意味着所成的键更短。

IR 光谱法中 C=O 伸缩频率的简单计算

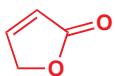
最好的方法是将所有的羰基频率与饱和酮 (1715 cm⁻¹) 关联。我们可以将所了解到的信息总结在一个表格中。

注意观察，在这个简单的表格中（对于完整信息，您同样应该查阅专业书籍），“30 cm⁻¹”的调整算是较多的（如烯烃和芳烃导致的 -30 cm⁻¹），但环的每一次减小所造成的增加达到 35 cm⁻¹（30 调到 65 cm⁻¹，然后 65 调到 100 cm⁻¹），Cl 和 NH₂ 则分别有 +85 和 -85 cm⁻¹ 这样极大的影响。如果您想要估算您所提出的结构中的 C=O 频率，那么请在 1715 cm⁻¹ 的基础上加或减相应的调整，您会得到合理的结果。

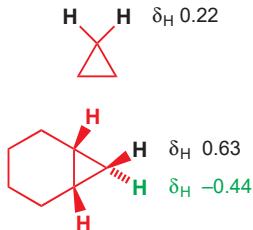
**取代基对 IR 羰基频率的效应**

效应	基	C=O 伸缩频率, cm ⁻¹	频率改变量 ^a , cm ⁻¹
诱导效应	Cl	1800	+ 85
	OCOR	1765, 1815	+ 50, +100
	OR	1745	+ 30
	H	1730	+ 15
共轭	C=C	1685	-30
	芳基	1685	-30
	NH ₂	1630	-85
环张力	五元环	1745	+ 30
	四元环	1780	+ 65
	三元环	1815	+ 100

^aC=O 伸缩频率与典型饱和酮频率 (1715 cm⁻¹) 的差值。



请以页边的五元共轭不饱和内酯为例试一试。需要加酯基的 30 cm^{-1} , 减双键的 30 cm^{-1} , 再加五元环的 30 cm^{-1} 。前两个抵消了, 剩下 $1715 + 30 = 1745 \text{ cm}^{-1}$ 。此化合物实际上在 $1740\text{--}1760 \text{ cm}^{-1}$ 吸收, 估算是准确的!



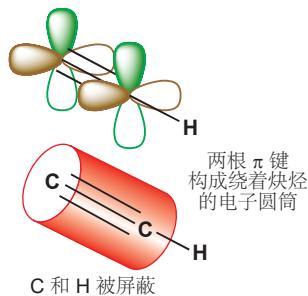
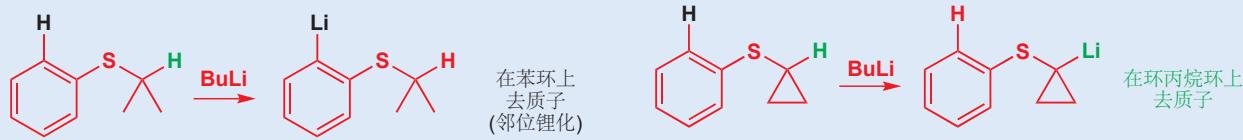
炔烃和小环的 NMR 光谱

小环在环内具有更多 p 成分, 在环外具有更多 s 成分的思想同样也可以解释小环的质子 NMR 位移。小环上的氢会不寻常地在更高场共振, 我们一般认为 CH_2 基位于 1.3 ppm , 但环丙烷上的氢介于 0 和 1 ppm 之间, 甚至可能表现出负的 δ 值。小环在骨架上更多的 p 成分同样意味着环外 C-H 键有更高的 s 成分, 这意味着键更短, 屏蔽更大, δ 值更小。

三元环和炔烃

三键(如炔烃和 HCN)的 s 成分较多, 我们在 Chapter 8 中用此解释了它们上 C-H 质子不寻常的酸性, 在 Chapter 3 中, 我们也曾解释过这些 C-H 键的伸缩频率。和炔烃一样, 三元环也具有第一种特点, 即在碱中不寻常地容易被去质子。下面的两个分子, 除了右

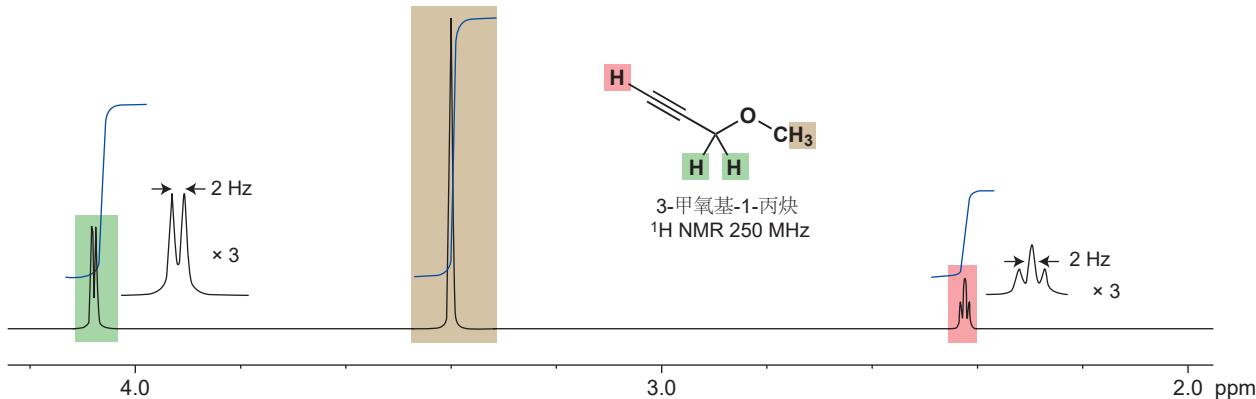
侧分子中了 C-C 键关成了一个三元环, 其他完全相同, 但它们发生去质子的位置却有所不同。第一种是一个邻位锂化反应, 我们在 Chapter 24 中讨论过。



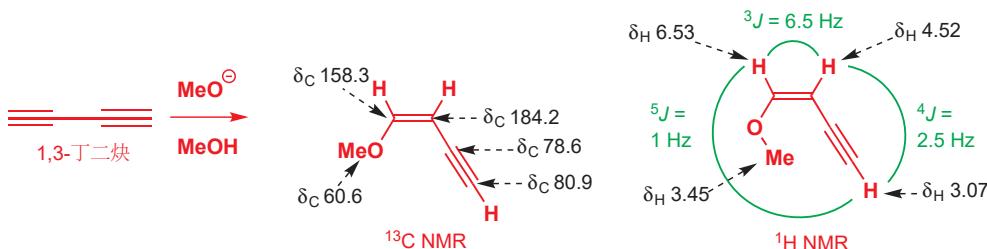
那么, 炔烃的 NMR 光谱如何呢? 凭借相同的论证思路, 由于 C 原子为 sp 杂化, 并用 sp 轨道(即 50% 的 s 成分)成它的 σ 键, 因而炔烃上的质子应该会出现在 NMR 的很高场区。烯烃上质子的 δ_H 通常约为 5.5 ppm , 而炔烃上的质子则落在它与饱和碳原子之间, $\delta_H 2\text{--}2.5 \text{ ppm}$ 。位移有所降低, 屏蔽有所增强, 这来源于感应电流的产生, 不含节面的两根 π 键所产生的感应电流构成一个圆筒, 环绕着直线型的炔烃, 而质子正好在圆筒的内部, 即感应电流与外磁场同向的屏蔽区域(与处在去屏蔽区域内的烯烃质子正好相反)。圆筒所起到的屏蔽作用固然应当很好, 由此再与烯烃比较, 也可说明 s 成分的增多在升高位移上起到的举足轻重的作用了。

这意味着, 炔烃上的碳原子也同样会在比预期更高的场出现, 此场达不到烯烃区域, 但也在大约 $\delta_C 60\text{--}80 \text{ ppm}$ 成分的论证思路是重要的, 与此同时, 在屏蔽不能起到影响的 IR 伸缩频率上, $\text{C}\equiv\text{C-H}$ 伸缩非常强, 在大约 3300 cm^{-1} , 对应于非常强的 C-H 键。

一个简单的例子是一种醚, 3-甲氧基-1-丙炔。只看积分, 我们便可以分配谱图, 在 2.42 ppm 处的 1H 信号, 最高场的信号, 很明显是炔烃质子。注意观察, 它同时也是一个三重峰, OCH_2 基上的质子则是双重峰(说明炔烃质子与绿色氢偶合)。此处出现的 $^4J_{\text{HH}}$ 较小(大于为 2 Hz), 虽然在键的排列上并不能找到“W”的形状, 但这样的偶合在炔烃中是常常能够找到的。



一个更有趣的例子来自甲醇对 1,3-丁二炔 (也叫二乙炔, diacetylene) 的碱催化加成反应。形成的产物具有一根双键和一根三键, 其 ^{13}C NMR 很清楚地表现出了双键更大的去屏蔽能力。

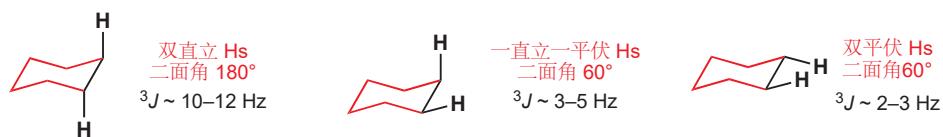


您可能已经注意到, 我们将双键画成了顺式 (Z) 构型。我们通过质子 NMR 获知了这一结果, 前者显示出烯烃两端质子存在一个 6.5 Hz 偶合 (相比于反式偶合小得多, 见 p. 295)。同样还有刚刚描述过的一个长程偶合 ($^4J = 2.5 \text{ Hz}$) 和一个炔烃质子与烯烃末端质子之间小的非常长程的偶合 ($^5J = 1 \text{ Hz}$)。

质子 NMR 可区分环己烷上的直立和平伏质子

偶合是一种沿键 (through-bond) 现象, 我们知道顺式和反式烯烃中的偶合是有所差异的, 反式烯烃中的轨道完美地平行, 于是偶合常数会大得多。环己烷中反式的双直立质子也存在这样完美平行的轨道。因而双直立质子的偶合常数通常在 10–12 Hz 之间, 直立/平伏质子和平伏/平伏质子间的偶合远小于此 (2–5 Hz)。

烯烃中的偶合已于 p. 295 阐述。



这使得对构象的分配十分容易。下面简单的酯中的黑色 H 表现为一个三重三重峰, 包含两个较大的偶合常数 (8.8 Hz), 这必然是与直立质子 (绿色) 形成的, 还有两个较小的偶合常数 (3.8 Hz), 与平伏 Hs (棕色) 形成的。出现这样的情况所必须具备的前提条件, 是黑色 H 本身直立, 因而酯基必然平伏。右侧的乙酸酯则非常不同: 其谱图仅存在一个简单的三重峰和两个较小的偶合常数 (3.2 Hz), 不是直立/直立偶合。因而唯一的可能性是黑色质子平伏, 两个 3.2 Hz 偶合分别是它与它平伏的邻居以及它直立的邻居造成的, 酯基在此化合物中直立。

烯烃中的 质子–质子偶合已于 Chapter 13 中讨论, 环己烷的构象于 Chapter 16 中讨论。能精确地阐释影响环己烷中偶合的因素的 Karplus 关系将于 Chapter 31 中讨论。



在 Chapter 31 中, 您会了解为什么在此化合物中, 酯基倾向于直立。

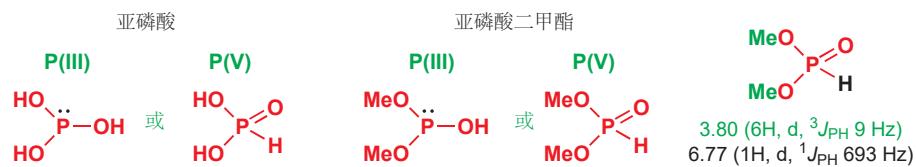
不同核之间的相互作用会给出巨大的偶合常数

我们之前都在考虑氢原子间的偶合, 您可能疑惑, 为什么我们要忽略其他 NMR 活性核间的偶合呢? 为什么 ^{13}C 不会引起相似的偶合现象呢? 在本节中, 我们将不但考虑同种原子核, 如两个质子

间的偶合，称为同核偶合 (**homonuclear coupling**)，还将考虑不同种原子核间的偶合，比如质子核氟原子间，或 ^{13}C 和 ^{31}P 间的偶合，称为异核偶合 (**heteronuclear coupling**)。

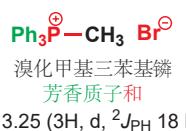
有两个原子核尤为重要，那就是 ^{19}F 和 ^{31}P ，由于很多有机化合物都包含这两种元素，它们的天然丰度基本上都是 100%，并且自旋 $I = 1/2$ 。我们将开始于包含它们中一个的有机化合物，并考察 ^1H 和 ^{13}C 谱图所发生的变化。事实上，在分子中找到 ^{19}F 或 ^{31}P 原子是很容易的，因为它们会与几乎所有邻近碳、氢原子发生偶合。它们可以成很多种键，因此存在 1J 偶合，例如 $^1J_{\text{CF}}$ 或 $^1J_{\text{PH}}$ 都是可能的，不过更“一般”的偶合是 $^2J_{\text{CF}}$ 或 $^3J_{\text{PH}}$ ，相比之下， 1J 偶合常数太大了。

我们会由一个简单的磷化合物，亚磷酸 (H_3PO_3) 二甲酯，开始。这种酸，以及它的酯的结构是不确定的。它们可以在磷上有一对孤电子的 P(III) 化合物存在，也可以以具有 $\text{P}=\text{O}$ 双键的 P(V) 化合物存在。



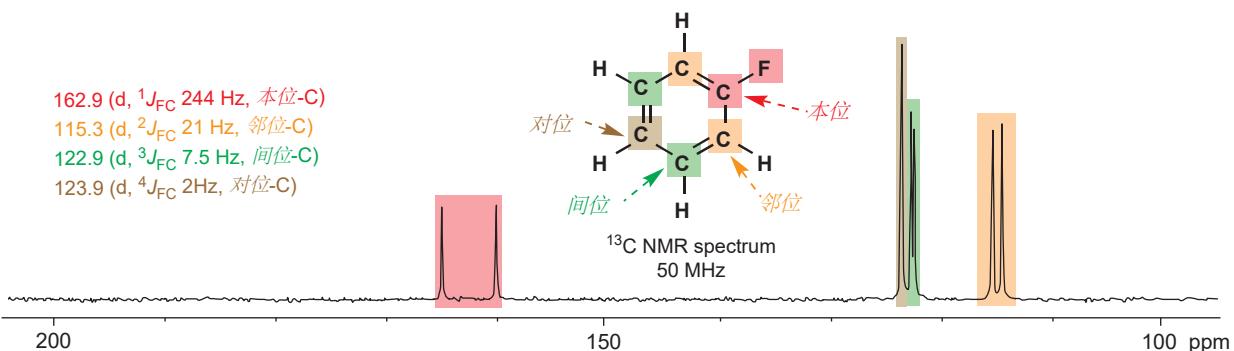
事实上，亚磷酸二甲酯具有一个 ^1H 双重峰，偶合常数是惊人的 693 Hz：在 250 MHz 机器上，两条线分开超过 2 ppm，很容易忽视它们属于同一个双重峰。这只会是非常巨大的 $^1J_{\text{PH}}$ 造成的。此化合物具有一根 P-H 键，因而 P(V) 结构是正确的。甲基中质子的偶合小得多，但对于沿三根键的偶合来说仍然是较大的 (18 Hz 的 $^3J_{\text{PC}}$)。

接下来，请考虑您在 Chapter 11 的结尾遇到的用于将醛和酮转化为烯烃的 Wittig 反应的𬭸盐。它的结构并不存在质疑，举这个例子仅仅为了说明，碳谱中也存在与磷的偶合：甲基在 $\delta_{\text{C}} = 10.6$ ppm 出现，包含 57 Hz 的 $^1J_{\text{PC}}$ ，这比典型的 $^1J_{\text{PH}}$ 小。我们从没有讨论过与 ^{13}C 的偶合：这是我们将来要做的。



碳 NMR 谱图中的偶合

我们会用与氟的偶合引入这一节。氟苯是很好的例子，它具有各种都与氟原子偶合的碳原子。

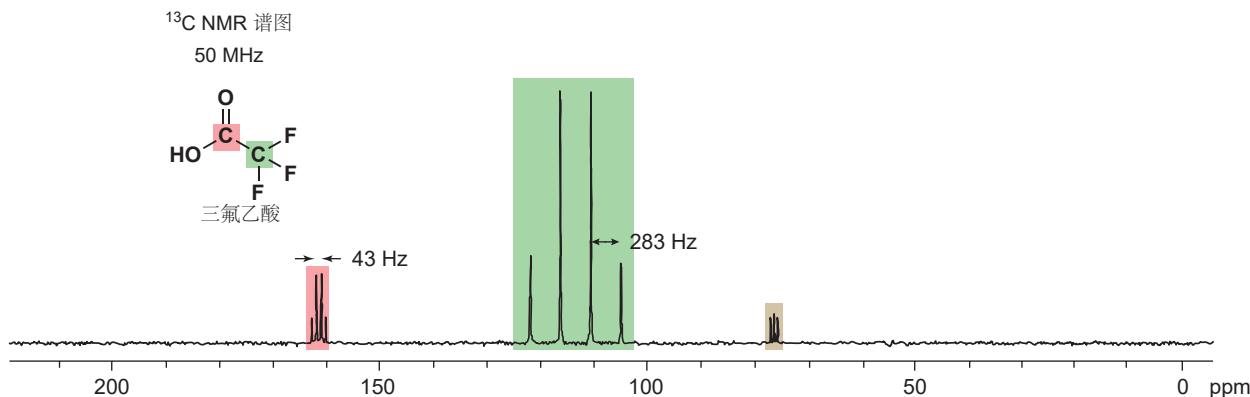


■ 本位 (*lipo*) 也可以加入到取代苯上位点的俗称序列 (邻位 *ortho*, 间位 *meta*, 对位 *para*) 中。本位碳是直接与取代基相连的碳。

直接与氟相连的碳 (本位碳) 具有一个非常大的 $^1J_{\text{CF}}$ 值，大约为 250 Hz。更远距离的偶合仍然显著：PhF 中环上所有的碳都会与氟偶合，随着碳越来越远， J 值逐渐衰减。

三氟乙酸是一种重要的有机酸 (Chapter 8)，也是 ^1H NMR 的良好溶剂。 CF_3 基团中的碳原子同样地与全部三个氟原子偶合，于是表现为一个四重峰，有较大的 $^1J_{\text{CF}}$ 283 Hz，与 PhF 中的大致相

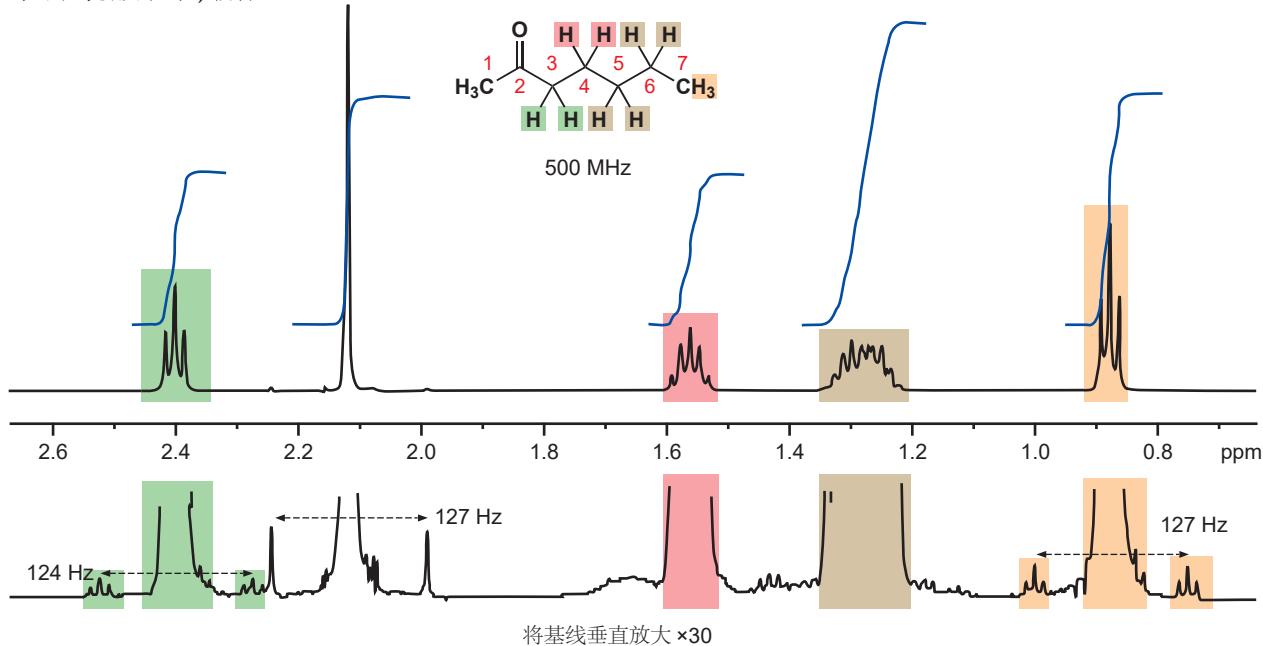
同。甚至是羧基碳，也表现为一个四重峰，不过偶合常数小得多 ($^2J_{CF}$ 是 43 Hz)。也注意观察， CF_3 碳原子有多么低场！



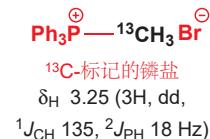
质子和 ^{13}C 之间的偶合常数

这样说来，您可能会问，为什么无论在碳谱还是在氢谱中，我们都不能很明显地看到 ^{13}C 和 ^1H 之间的偶合呢。在氢谱中，问题的答案很简单：由于 ^{13}C 丰度很低（1.1%），大多数质子都与 ^{12}C 成键；只有 1.1% 的质子会与 ^{13}C 成键。但如果您仔细观察氢谱中的基线 (baselines，即通常看到的氢原子峰)，您会在强峰的两边看到大约为 0.5% 峰高的小峰。它们便是属于这些与 ^{13}C 原子成键的质子的 ^{13}C 伴线 (satellites)。

作为例子，请再次观察我们在 p. 294 见过的 2-己酮的 500 MHz ^1H NMR 谱图。当将谱图中的基线垂直放大时，我们便能看到 ^{13}C 伴线了。属于甲基质子的单重峰事实上在属于 1% 的与 ^{13}C 偶合的质子的小双重峰之间。相似地，谱图中的每个三重峰也都有两个小三重峰伴随左右。这两个小三重峰组成了一个双重三重峰，包含一个较大的与 ^{13}C 的 1J 偶合常数（在 130 Hz 左右）和一个较小的与两个等价质子的 3J 偶合。



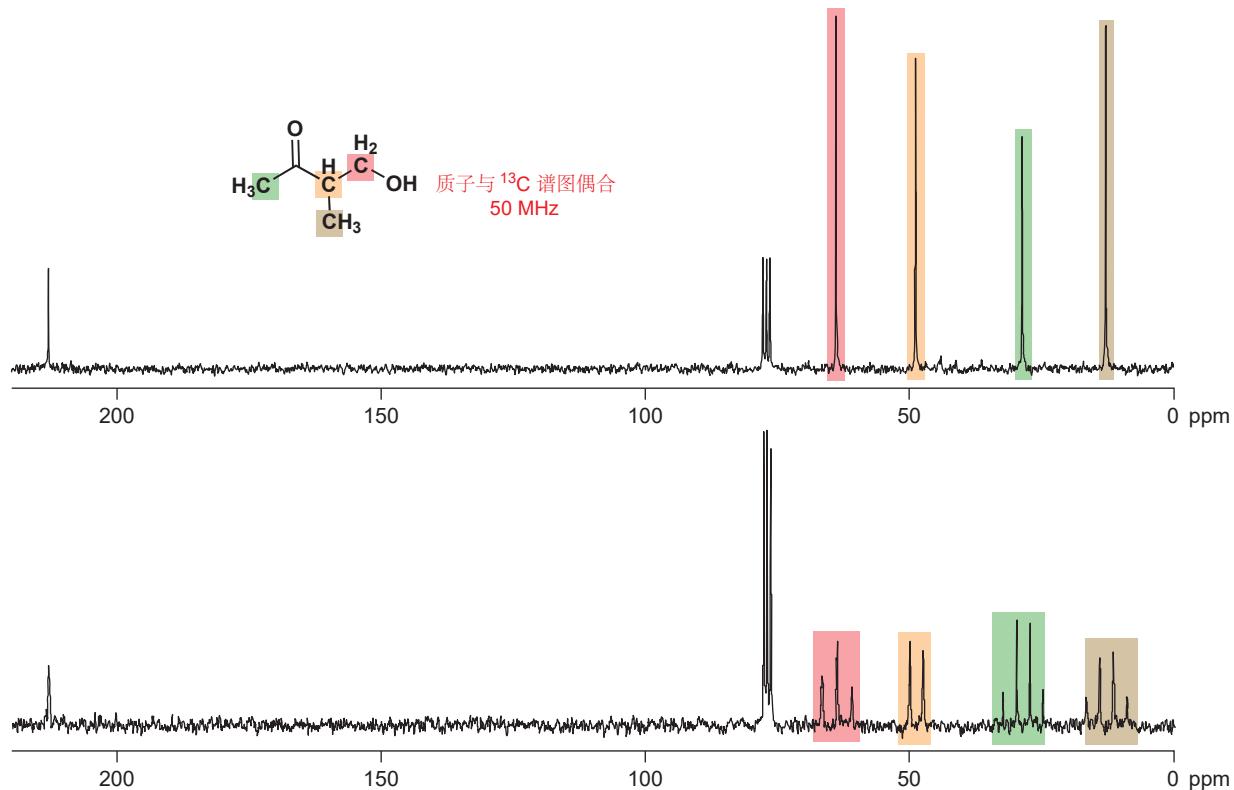
^{13}C 伴线常常会被遗失在谱图的背景噪音 (background noise) 中，因而我们不需要关心。然而，在故意用 ^{13}C 标记的化合物的 ^1H NMR 谱图中， ^{13}C 丰度达到了 100%，于是您可以看到偶合的存在。对于方才我们见到的 Wittig 试剂，当将甲基用纯 ^{13}C 标记时，便能表现出一个 3H 双重双重峰，有典型的大 $^1J_{\text{CH}}$ 值 135 Hz。



这便提出了另一个问题——我们能在 ^{13}C NMR 谱图中看到 135 Hz 偶合吗？我们肯定也应该在 ^{13}C NMR 谱图中看到与质子的偶合。

为什么在一般的 ^{13}C NMR 谱图中看不到与质子的偶合呢？

在碳谱中，我们始终都只能看到单重峰。而这是由于我们记录谱图的方式所致的。 $^1J_{\text{CH}}$ 的值太大了，如果我们记录包含所有偶合的 ^{13}C 谱图，那么相互重叠的峰就会给我们造成麻烦。在相同的光谱仪上运行时， ^{13}C 核共振的频率大约是质子的四分之一。因此“400 MHz 机器”（记得，磁场强度是以质子共振的频率描述的）会在 100 MHz 给出 ^{13}C 谱。100–250 Hz 的偶合常数 ($^1J_{\text{CH}}$) 会覆盖 2–5 ppm 的区域，具有 $^1J_{\text{CH}}$ 的大约在 125 Hz 的 CH_3 会给出几乎覆盖了 8 ppm 的四重峰。



因此，质子偶合 ^{13}C 谱图可以帮我们非常容易地区分 CH_3 、 CH_2 、 CH 和季碳，那为什么它们得不到广泛地使用呢？上方的例子是我们精挑细选出来的，是说明质子偶合光谱的最佳形式。但不幸的是，这并不是典型的例子。更常见的原因是，交叠的峰的混淆让它的使用显得并无价值。因此 ^{13}C NMR 谱图通常是在用次级无线电波频率源 (secondary radio frequency source) 照射整个 10 ppm 质子谱时被记录的（注：质子去偶）。在此过程中，质子的能级会被平均化，偶合也会全部消失，便得到了我们通常见到的单重峰。

对于本章的剩余部分，我们将不再引入新的理论或新的概念。我们会将之前的知识应用在一系列例子上，说明化学家用光谱法识别化合物的过程。

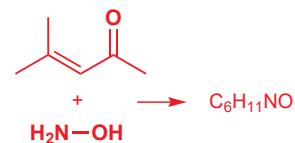
通过光谱法识别产物

含糊的反应产物

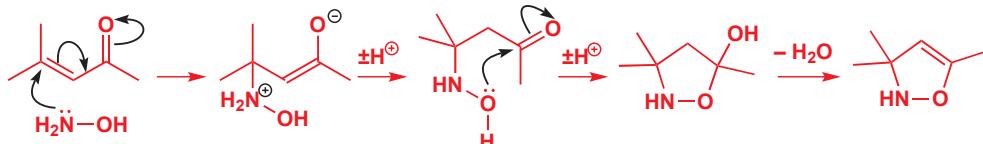
在 Chapter 3 中，我们给出了一个被错误识别的化合物，人们用 X-射线晶体学分析，但把化

▶ 指 diazonamide A 的例子
(p. 45)。

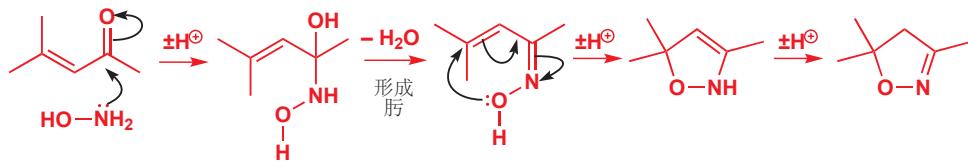
合物中的一个 O 原子和一个 N 原子被搞反了。另一个在包含 O 或 N 的结构之间产生的模糊，是由羟胺 (NH_2OH) 对简单烯基酮的加成反应引起的。此缩合反应会给出一个分子式为 $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}$ 的化合物。但它的结构是什么呢？首先，我们可以想想我们认为它会是什么：在识别结构的过程中这并不是必须的，但它会提供帮助。氮比氧更加亲核，因此我们可能认为是它先发生了加成。但是，它究竟会直接加成到羰基上，还是按我们将在 Chapter 22 中描述的共轭方式加成呢？这两种方式都会形成一个可以发生环化的中间体。



羟胺氮原子的共轭加成



羟胺氮原子的直接加成



■ 不要关心机理的细节：我们使用了在 Chapter 11 中介绍的“ $\pm \text{H}^+$ ”的缩写，并将水被消除，或肟形成的机理进行的简化——亚胺(和肟)形成的完整机理可以在 Chapter 11, p. 229 上找到。但在本章中，我们更关心的是产物的结构。

两种可能的异构体产物是一次长久辩论的主题，但若有了产物的 IR 和质子 NMR 谱图，质疑就会消失了。IR 表明不存在 NH 伸缩。NMR 则表明没有烯烃质子，但有一个在 2.63 ppm 的 CH_2 基。只有第二种结构是可能的。

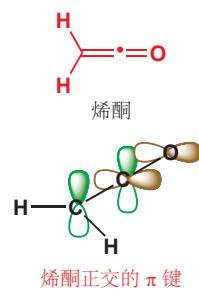
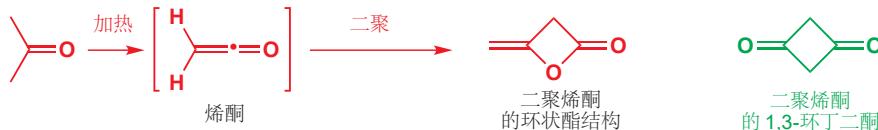
现在，我们需要着眼于一些不同类的问题，并体会各种光谱法在结构确定中合作的方式。

光谱法可以检测活泼中间体

有些在反应机理中提出的中间体看上去并不现实，如果它们可以得到分离，或者它们的结构可被确定，便会令人舒服。当我们要提出一种中间体时，如果我们确认它真的被制出来了，那么我们会更有信心。当然，确认中间体的形成并不是必要的证据，即便我们不能分离出中间体，也并不代表它不参与反应的发生。我们将以烯酮作为例子。

烯酮 (ketene) 看上去便十分不现实。它是具有连在同一个碳原子上的两根 π 键的 $\text{CH}_2=\text{C=O}$ (C=C 和 C=O)。由于中心碳原子是 sp 杂化的，具有两根直线型 σ 键和两条互相成直角，并都与 σ 键成直角的 p 轨道，因而上述两条 π 键的轨道必须正交。这样的分子能够存在吗？当将丙酮蒸汽加热到非常高的温度 ($700\text{--}750^\circ\text{C}$) 下时，便可以蒸出甲烷，人们认为另一个产物便是烯酮。所分离出的是烯酮的二聚体 ($\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_2$)，并且即使是最稳定的，其结构也存在争议。

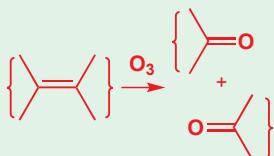
■ 在 Chapter 15 中，我们就用过这一逻辑：在碳阳离子被从光谱上观察到之前很久，它便被假设是 $\text{S}_{\text{N}}1$ 反应的中间体，但是，当设计出合适的条件，并在 NMR 上看到它后，才令人放心（见 p. 335）。



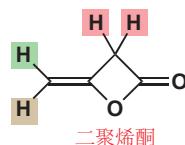
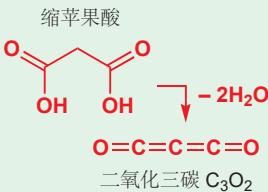
谱图很好地符合了酯结构，而不是更对称的二酮结构。谱图显示，存在三种质子（1,3-环丁二酮只存在一种），双键上的一个质子和环中 CH_2 基中的质子存在烯丙型偶合。羰基具有羧酸衍生物的位移 (185 ppm) (酮会在大约 200 ppm 处)，并且全部四个碳原子都不同。

■ 烯酮的结构是 Chapter 7, p. 146 讨论的丙二烯 (allene) 结构的类似物。烯酮也是 CO_2 和叠氮根 N_3^- 的等电子体 (p. 354)。

■ 臭氧解/臭氧化 (ozonolysis/ozonation) 是烯酮被臭氧 (O_3) 分解的反应。反应和机理将在 Chapters 19 和 34 中讨论：目前，您唯一需要注意的是臭氧是一种强力的氧化剂，会将烯烃分解为两个羰基化合物。同样，在本章中我们只关心产物的结构以及它们被确定的方式。



■ 缩苹果酸酐不能由缩苹果酸直接制取，试图将其脱水会制得奇异的分子二氧化三碳 (carbon suboxide) C_3O_2 。

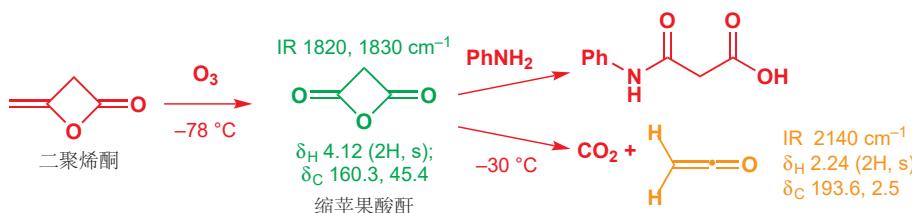


1H NMR 谱图:
4.85 (1H, 窄 t, $J \sim 1$)
4.51 (1H, s)
3.90 (2H, d, $J \sim 1$)

^{13}C NMR 谱图:
185.1, 147.7, 67.0, 42.4

烯酮二聚体的臭氧解反应会给出一种非常不稳定的化合物，只能在低温下观察到 ($-78^\circ C$ 或更低)。它的 IR 中具有两条羰基带，并会与氨反应给出酰胺，因此它很像是一种酸酐 (Chapter 10)。它会是以前未知的缩苹果酸的环状酸酐吗？

两条羰基带都在较高频率处，我们认为这是四元环造成的一一运用 p. 413 的表格，我们估算 $1715 + 50 \text{ cm}^{-1}$ (酸酐) + 65 cm^{-1} (四元环) = 1830 cm^{-1} 。质子和碳 NMR 都十分简单：仅在 4.12 ppm 有一个 2H 单重峰，因两个羰基而位移到低场；还有一个在 160 ppm 的 C=O 基，这适合于羧酸衍生物，还有一个位移到低场，但不足 CH_2O 基那么多的饱和碳。



这都是合理的证据，将酸酐加热到 $-30^\circ C$ 也可以证实此结论，在此温度下，它会失去 CO_2 (用在 124.5 ppm 的 ^{13}C 峰检测到) 并给出另一种具有奇怪的 IR 频率 2140 cm^{-1} 的不稳定化合物。这会是烯酮的单体吗？我们还知道它的 NMR：只有一个在 2.24 ppm 的 2H 单重峰，有在 194.0 的和，引人注目地在 2.5 ppm 的 ^{13}C 峰。它确实是烯酮单体。

方形与立方体：具有不寻常结构的分子

有些结构很有趣，我们相信它们会告诉我们关于成键的一些根本特点；有些结构又很有挑战性，很多人争论它们不能被制得。对于制取环丁二烯 (cyclobutadiene)，一种共轭四元环，或四面体烷 (tetrahedrane)、立方烷 (cubane) 这些具有完美对称的欧几里得体的前景，您会怎么想呢？

环丁二烯具有四个电子，它是反芳香性的—— $4n$ 而非 $4n + 2$ 。在 Chapter 7 中您了解到，具有 $4n$ 个电子的环状共轭体系 (如环庚四烯) 会通过折叠避免参与共轭。环戊二烯无法这样做：它或多或少必须是平面型的，因此我们认为它会非常不稳定。四面体烷是四个耦合的三元环。虽然整个分子的形状是四面体，但每个碳原子无论如何也不接近四面体，它们都有三个 60° 的键角。具有六个耦合四元环的立方烷同样高度具张力。

事实上，立方烷已经被制得了，环丁二烯短暂存在，但可以以铁络合物的形式得以分离，带有一些取代的四面体烷也已经被制得。您真正制得了这些化合物最令人信服的证据是它们极其简单的谱图。它们都只具有一种氢和一种碳。它们都属于 $(\text{CH})_n$ 家族。

立方烷在质谱中具有位于 104 的分子离子，对应于 C_8H_8 ，在 IR 中也只有位于 3000 cm^{-1} 的 CH 伸缩，在质子 NMR 中有位于 4.0 ppm 的单重峰，在碳 NMR 谱中有位于 47.3 ppm 的单线。



环丁二烯



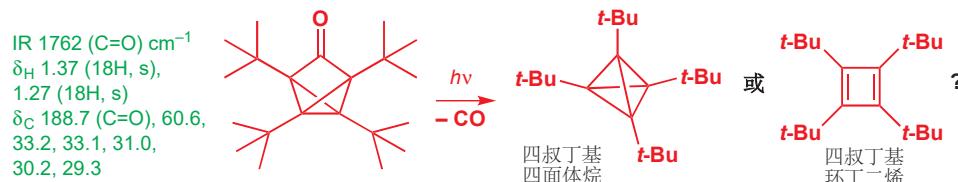
四面体烷



立方烷

它是一个非常对称的分子，尽管有全部这些四元环存在，也比较稳定。

当将环丁二烯、四面体烷上的每个氢原子都用叔丁基取代，就可以制得带有这些核心的稳定化合物。环绕分子边缘的非常大的基团会彼此排斥，使内部核心紧紧结合。由此便产生了另一个困难之处——这两种化合物很难区分，它们都包含具有四个完全相同的碳原子的核心，和环绕边缘的四个完全相同的叔丁基。这两种化合物成功的合成方法的起始原料都是下面的三环酮，可以通过有张力的 C=O 伸缩和部分对称的 NMR 光谱识别。当用 UV 光激发（在图示中用 “ $h\nu$ ” 表示）此化合物时，会脱出一氧化碳并形成高度对称的化合物 $(t\text{-BuC})_4$ 。它究竟是哪一种化合物呢？



在 Chapter 36 中讨论重排反应时，您会读到更多关于立方烷合成方法的内容。

人们发现，这个化合物在加热时还会转化成另一种非常相似的化合物，这使得故事更加复杂（但最后是简单的！）。 $(t\text{-BuC})_4$ 只有两种可能的结构，因此很明显，其中一种化合物是四面体烷，另一种是环丁二烯。问题被简化成了这两种可能性间的区分，您可以在两组谱图中制造对比。在此，两种化合物在质谱中都给出了同一个分子离子，在 IR 上也没有有趣的吸收，质子 NMRs 同时符合这两种化合物，它们都表现出四个完全相同的叔丁基。碳 NMR 当然也是如此，但它也表达出了核心信息。第一种产物只具有饱和碳原子，而第二种则在不饱和碳的 152.7 ppm 处具有一个信号。三环酮在激发时形成了四面体烷，但它会在加热时异构化为环丁二烯。

识别自然界的化合物

我们需要知道如何识别的下一种化合物是从自然界中发现的——它是一种天然产物 (natural product)。这些天然产物通常具有生物活性，有很多有用的药物都是由天然产物开始发现的。我们将关注来源于不同领域的一些例子。第一种是特立尼达蝴蝶，中美长袖斑蝶 (*Lycorea ceres*) 的性信息素。雄性蝴蝶会通过释放少量的这种挥发性化合物来求偶。用一般的识别方法识别这类化合物十分困难，因为我们只能获得到微量，但此化合物可以结晶，并且足以完成质谱和 IR。质谱中的最高峰出现于 135。这是一个奇数，可能具有一个氮原子，可能的组成是 $\text{C}_8\text{H}_9\text{ON}$ 。IR 在 1680 cm^{-1} 表现出一个羰基峰。仅根据这些微薄的信息，第一种吡啶醛的结构变得以提出。

最后，人们获得了更多的化合物 (6 mg!) 并运行了质子 NMR 光谱。这一下子就表明，该结构是错误的。其中没有醛质子，并且只有一个甲基。更有用的信息是一对三重峰，表明在两个吸电子基团 (N 和 C=O?) 之间有 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 单元，这对双重峰对应的邻近质子在一个芳环上，但化学位移和偶合常数都比苯环小。

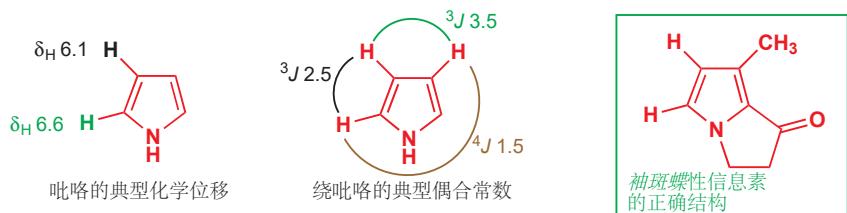
整理所得到的信息，我们已经说明了其中的四个碳原子，甲基上的一个，羰基上的一个，还有 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 单元上的一个。现在只剩下四个芳环上的质子，我们还必须用到氮，因此唯一的可能性是一个吡咯环。下一页显示了我们得到的碎片（黑色虚线表示与另一个碎片相连）。于是我们说明了分子中全部的原子，并提出了如下的两个结构。



吡咯已于 Chapter 7, p. 162 介绍。



现在，我们需要使用已知的化学位移和偶合常数。N-Me 基团一般会具有超过 2.2 ppm 的化学位移，因此我们倾向于甲基连在吡咯环的碳上。绕吡咯的典型位移和偶合常数如下所示。化学家当然不会去记忆这些数字，我们会在表格中查阅。我们的数据是 6.09 和 6.69 ppm，还有一个 2.5 Hz 的偶合常数，氢原子在 2 和 3 号位更符合这样的特点，由此便提出了此性信息素的结构，它已被合成证实并被接受为正确结论。



表格

本章的最后一节包含一些 NMR 数据表格，我们希望它们对您解决问题有所帮助。在 Chapter 13 中就有一些关于化学位移的指南——对您可能需要记忆的模式的总结。但我们将您不需要记忆的一些具体数值留了下来。表格中包含一些用于解释的备注，但您知道，本节是用于参考的，而不是用作睡前阅读的。四张表格中的第一张提供了各种各样化合物细致的数值，最后一张则提供了简单的总结。我们希望您发现，最后一张表格尤为实用。

电负性的影响

下表展示了直接与甲基相连的原子的电负性，对 CH_3 质子化学位移 (δ_{H}) 和 CH_3 碳原子化学位移 (δ_{C}) 在各自 NMR 谱图中的影响。

与不同原子相连的甲基的化学位移

元素	电负性	化合物	$\delta_{\text{H}}, \text{ppm}$	$\delta_{\text{C}}, \text{ppm}$
Li	1.0	$\text{CH}_3\text{-Li}$	-1.94	-14.0
Si	1.9	$\text{CH}_3\text{-SiMe}_3$	0.0	0.0
I	2.7	$\text{CH}_3\text{-I}$	2.15	-23.2
S	2.6	$\text{CH}_3\text{-SMe}$	2.13	18.1
N	3.1	$\text{CH}_3\text{-NH}_2$	2.41	26.9
Cl	3.2	$\text{CH}_3\text{-Cl}$	3.06	24.9
O	3.4	$\text{CH}_3\text{-OH}$	3.50	50.3
F	4.0	$\text{CH}_3\text{-F}$	4.27	75.2

官能团的影响

很多取代基的复杂程度都不止是一个原子的电负性所能概括的。接下来，我们需要观察所有常见取代基，并了解它们对分子 CH 骨架的位移产生的影响。在讨论时，我们应该抛弃原先武断地设定的 Me_4Si 为零点，而使用乙烷 ($\text{CH}_3\text{--CH}_3$) 共振的位置作为新的零点，对于质子是 0.9 ppm，对于碳是 8.4 ppm，这是因为如此统计的规律具有可加和性。

有官能团成键的甲基的化学位移

	官能团	化合物	δ_{H} , ppm	$\delta_{\text{H}} - 0.9$, ppm	δ_{C} , ppm	$\delta_{\text{C}} - 8.4$, ppm
1	硅基	Me_4Si	0.0	-0.9	0.0	-8.4
2	烷基	Me--Me	0.86	0.0	8.4	0.0
3	烯基	$\text{Me}_2\text{C}=\text{CMe}_2$	1.74	0.84	20.4	12.0
4	苯基	Me--Ph	2.32	1.32	21.4	13.0
5	炔基	$\text{Me--C}\equiv\text{C--CH}_2\text{OH}$	1.86	0.96		
6	氨基	Me--CN	2.04	1.14	1.8	-6.6
7	羧基	$\text{Me--CO}_2\text{H}$	2.10	1.20	20.9	11.5
8	酯基	$\text{Me--CO}_2\text{Me}$	2.08	1.18	20.6	11.2
9	酰胺基	Me--CONHMe	2.00	1.10	22.3	13.9
10	酮羰基	$\text{Me}_2\text{C=O}$	2.20	1.30	30.8	21.4
11	醛基	Me--CHO	2.22	1.32	30.9	21.5
12	硫醚	Me_2S	2.13	1.23	18.1	9.7
13	亚硫酰基	$\text{Me}_2\text{S=O}$	2.71	1.81	41.0	32.6
14	硫酰基	Me_2SO_2	3.14	2.24	44.4	36.0
15	氨基	Me--NH_2	2.41	1.51	26.9	18.5
16	酰胺 (从氮)	MeCONH--Me	2.79	1.89	26.3	17.9
17	硝基	Me--NO_2	4.33	3.43	62.5	53.1
18	铵基	$\text{Me}_4\text{N}^+\text{Cl}^-$	3.20	2.10	58.0	49.6
19	羟基	Me--OH	3.50	2.60	50.3	44.3
20	醚	Me--OBu	3.32	2.42	58.5	50.1
21	烯醇醚	Me--OPh	3.78	2.88	55.1	46.7
22	酯 (从氧)	$\text{Me--CO}_2\text{Me}$	3.78	2.88	51.5	47.1
23	𬭸	$\text{Ph}_3\text{P}^+-\text{Me}$	3.22	2.32	11.0	2.2

基于碳的基团 (甲基与另一个碳原子直接相连) 的效应出现在第 2 到第 11 项。所有基于羰基和氰基的吸电子基团都与几乎相同的效应 (由 0.9 ppm 向低场位移到 1.1–1.3 ppm)。基于氮的基团 (Me--N 键) 表现出由胺、铵、酰胺，到硝基的逐渐变化情况 (第 15–18 项)。最后，所有基于氧的基团 (Me--O bond) 都表现出较大的位移 (第 19–22 项)。

取代基对 CH_2 基的影响

为 CH_2 基给出完整可靠的列表较为困难，因为它们具有两个取代基。在下表中，我们仅仅从容易获得的角度将一个取代基定为了苯基 (Ph)，并给出质子的真实位移与 PhCH_2CH_3 (2.64 ppm)，碳与 PhCH_2CH_3 (28.9 ppm) 的相对值，同样与烃骨架取代基进行对比。

如果您将下表中每个官能团对 CH_2 基位移造成的影响与 p. 423 表格中同样的官能团对 CH_3 基的影响，您会发现，它们大体上是相同的。

与苯基和官能团成键的 CH_2 基的化学位移

	官能团	化合物	δ_{H} , ppm	$\delta_{\text{H}} - 2.64$, ppm	δ_{C} , ppm	$\delta_{\text{C}} - 28.9$, ppm
1	硅基	$\text{PhCH}_2-\text{SiMe}_3$?	?	27.5	-1.4
2	氢	PhCH_2-H	2.32	-0.32	21.4	-7.5
3	烷基	$\text{PhCH}_2-\text{CH}_3$	2.64	0.00	28.9	0.0
4	苯基	PhCH_2-Ph	3.95	1.31	41.9	13.0
5	烯基	$\text{PhCH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	3.38	0.74	41.2	12.3
6	氰基	PhCH_2-CN	3.70	1.06	23.5	-5.4
7	羧基	$\text{PhCH}_2-\text{CO}_2\text{H}$	3.71	1.07	41.1	12.2
8	酯基	$\text{PhCH}_2-\text{CO}_2\text{Me}$	3.73	1.09	41.1	12.2
9	酰胺基	$\text{PhCH}_2-\text{CONEt}_2$	3.70	1.06	?	?
10	酮羰基	$(\text{PhCH}_2)_2\text{C=O}$	3.70	1.06	49.1	20.2
11	巯基	PhCH_2-SH	3.69	1.05	28.9	0.0
12	硫醚	$(\text{PhCH}_2)_2\text{S}$	3.58	0.94	35.5	6.6
13	亚硫酰基	$(\text{PhCH}_2)_2\text{S=O}$	3.88	1.24	57.2	28.3
14	硫酰基	$(\text{PhCH}_2)_2\text{SO}_2$	4.11	1.47	57.9	29.0
15	氨基	$\text{PhCH}_2-\text{NH}_2$	3.82	1.18	46.5	17.6
16	酰胺 (从氮)	$\text{PhCH}_2-\text{NHCOH}$	4.40	1.76	42.0	13.1
17	硝基	$\text{PhCH}_2-\text{NO}_2$	5.20	2.56	81.0	52.1
18	铵基	$\text{PhCH}_2-\text{NMe}_3^+$	4.5/4.9		55.1	26.2
19	羟基	PhCH_2-OH	4.54	1.80	65.3	36.4
20	醚	$(\text{PhCH}_2)_2\text{O}$	4.52	1.78	72.1	43.2
21	烯醇醚	$\text{PhCH}_2-\text{O}(p\text{-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Cl})$	5.02	2.38	69.9	41.0
22	酯 (从氧)	$\text{MeCO}_2-\text{CH}_2\text{Ph}$	5.10	2.46	68.2	39.3
23	𬭸	$\text{Ph}_3\text{P}^+-\text{CH}_2\text{Ph}$	5.39	2.75	30.6	1.7
24	氯	PhCH_2-Cl	4.53	1.79	46.2	17.3
25	溴	PhCH_2-Br	4.45	1.81	33.5	4.6

CH 基的位移

我们可以用 CH 基完成同样的操作，下表的左侧由一系列异丙基化合物组成，数据由中心质子 (CHMe_2) 或中心碳 (CHMe_2) 与 2-甲基丙烷 对比得到。我们将两个取代基设为甲基，并变换第三个取代基。同样，相同取代基的位移大体相同。

α 和 β 取代基对 Me_2CHX 中 ^1H 和 ^{13}C NMR 位移的影响^a

X	对 C_α 的影响 ($\text{Me}_2\text{CH}-\text{X}$, ppm)				对 C_β 的影响 ($\text{Me}_2\text{CH}-\text{X}$, ppm)			
	δ_{H}	$\delta_{\text{H}} - 1.68$	δ_{C}	$\delta_{\text{C}} - 25.0$	δ_{H}	$\delta_{\text{H}} - 0.9$	δ_{C}	$\delta_{\text{C}} - 8.4$
Li			10.2	-14.8			23.7	17.3
H	1.33	-0.35	15.9	-9.1	0.91	0.0	16.3	7.9
Me	1.68	0.00	25.0	0.0	0.89	0.0	24.6	16.2
$\text{CH}=\text{CH}_2$	2.28	0.60	32.0	7.0	0.99	0.09	22.0	13.6
Ph	2.90	1.22	34.1	9.1	1.24	0.34	24.0	15.6
CHO	2.42	0.74	41.0	16.0	1.12	0.22	15.5	7.1
COMe	2.58	0.90	41.7	16.7	1.11	0.21	27.4	19.0
CO_2H	2.58	0.90	34.0	4.0	1.20	0.30	18.8	10.4
CO_2Me	2.55	0.87	33.9	8.9	1.18	0.28	19.1	10.7
CONH_2	2.40	0.72	34.0	9.0	1.08	0.18	19.5	11.1
CN	2.71	1.03	20.0	-5.0	1.33	0.43	19.8	11.4
NH_2	3.11	1.43	42.8	17.8	1.08	0.18	26.2	17.8
NO_2	4.68	3.00	78.7	53.7	1.56	0.66	20.8	12.4
SH	3.13	1.45	30.6	5.6	1.33	0.43	27.6	19.2
Si-Pr	3.00	1.32	33.5	8.5	1.27	0.37	23.7	15.3
OH	4.01	2.33	64.2	39.2	1.20	0.30	25.3	16.9
O-i-Pr	3.65	1.97	68.4	43.4	0.22	0.22	22.9	14.5
O_2CMe	5.00	3.32	67.6	42.6	1.22	0.32	21.4(8)	17.(0/4)
Cl	4.19	2.51	53.9	28.9	1.52	0.62	27.3	18.9
Br	4.29	2.61	45.4	20.4	1.71	0.81	28.5	20.1
I	4.32	2.36	31.2	6.2	1.90	1.00	21.4	13.0

^a CH 基和 Me_2 基在质子 NMR 中存在偶合。

质子 NMR 中的位移比碳 NMR 中的容易计算并具有更多信息

最后的表格，位于 p. 426，帮我们解释了我们刚才避免谈及的某些东西。在质子 NMR 中，取代基与取代基对位移造成的影响之间的对应关系，真的工作得非常好。而 ^{13}C NMR 中的对应关系则远差于它，并需要更复杂的等式。更引人注目的是，质子位移通常能很好地符合我们对化合物化学性质的理解。对此，有两点主要原因。

首先，碳原子与氢原子相比，离取代基近得多。在 p. 423 表格中的化合物中，甲基碳直接与取代基相连，而质子与取代基之间则被甲基碳原子所隔开。如果官能团基于一个强吸电子原子，如硫，那么质子会感受到更小的诱导吸电子，并具有相称的低场位移。但是，碳原子与硫原子足够近，还会被硫较大的 3sp^3 轨道中的孤电子所屏蔽。 Me_2S 中的 S 所引起的质子位移 (1.23 ppm)，大约或多或少地与同样强的吸电子取代基，如 CN 基 (1.14 ppm) 或酯基 (1.18 ppm) 相同。对于碳的位移，硫 (9.7 ppm) 所造成的比酯基 (11.2 ppm) 的少，并且远大于 CN，事实上，氰基相较于甲基，让碳向高场 (-6.6 ppm) 位移了。

官能团 (X) 对 ^1H NMR 光谱位移的近似可加和值

项	官能团 X	^1H NMR 位移改变量 ^a , ppm
1	烯基 ($-\text{C}=\text{C}-$)	1.0
2	炔基 ($-\text{C}\equiv\text{C}-$)	1.0
3	苯基 ($-\text{Ph}$)	1.3
4	氰基 ($-\text{C}\equiv\text{N}$)	1.0
5	醛基 ($-\text{CHO}$)	1.0
6	酮羰基 ($-\text{COR}$)	1.0
7	羧基 ($-\text{CO}_2\text{H}$)	1.0
8	酯基 ($-\text{CO}_2\text{R}$)	1.0
9	酰胺基 ($-\text{CONH}_2$)	1.0
10	铵基 ($-\text{NH}_2$)	1.5
11	酰胺 (由氮) ($-\text{NHCOR}$)	2.0
12	硝基 ($-\text{NO}_2$)	3.0
13	巯基 ($-\text{SH}$)	1.0
14	硫醚 ($-\text{SR}$)	1.0
15	亚硫酰基 ($-\text{SOR}$)	1.5
16	硫酰基 ($-\text{SO}_2\text{R}$)	2.0
17	羟基 ($-\text{OH}$)	2.0
18	醚 ($-\text{OR}$)	2.0
19	芳基醚 ($-\text{OAr}$)	2.5
20	酯 (由氧) ($-\text{O}_2\text{CR}$)	3.0
21	氟 ($-\text{F}$)	3.0
22	氯 ($-\text{Cl}$)	2.0
23	溴 ($-\text{Br}$)	2.0
24	碘 ($-\text{I}$)	2.0

^a对于 MeX , 由 0.9 ppm 开始加, 对于 CH_2X 由 1.3 ppm, 对于 CHX 由 1.7 ppm。

其次, 对碳位移的强烈影响, 不仅会被与它们直接相连的原子 (α 位) 引起, 还会被下一个原子 (β 位) 引起。p. 424 表格的右半部分显示了当将取代基放到与甲基相连的碳原子上时, 甲基位移发生的变化。此举对于氢谱的影响很小: 所有值都远小于 p. 423 的表格中, 当将同样的基团直接连在甲基上时所造成的位置。当直接连在甲基上时, 羰基会给出大约 1.2 ppm 的低场位移, 但连在一个原子远的位置上时位移只有大约 0.2 ppm。与之相比, 碳谱上这两种方式造成的位移处在同一数量级, 有时 β 位移还会比 α 位移更大! CN 基使与之直接相连的甲基向高场位移 (-6.6 ppm) 但却会使一个原子远的碳向低场位移 (14.4 ppm)。这是一个夸张的例子, 但要点在于, 这样的碳位移必然不能用于说明, CN 基在 α 位是给电子的, 而在 β 位是吸电子的。碳位移是不规则的, 但质子位移会提供实用的信息, 它值得我们将它当作在确定结构和研究化合物化学性质时的指南来学习。

当您使用这张表格, 并试图解释, 比如说在 4.0 ppm 的甲基时, 您不会有任何的问题。只有一个连接在甲基上的基团, 因此做差可知, 可能属于一个甲酯。但当您有一个在 4.5 ppm 的 CH_2 基时, 您需要试图找到 3.2 ppm 的低场位移, 这时, 您必须当心。 CH_2 基的两侧都可连接基团, 因此可能是一个大约 3 ppm (比如说还是酯基) 的位移, 也可能是两个 1.5 ppm 的位移, 等等。位移是具有加和性的。

延伸阅读

提醒: 如果您手边有一本关于光谱分析的短书, 这会是有好处的, 因为它可以给您全面的数据表, 问题和解释。我们推荐 *Spectroscopic Methods in Organic Chemistry* by D. H. Williams and Ian Fleming, McGraw-Hill, London, 6th edn, 2007。

其他书籍还包括 R. M. Silverstein, F. X. Webster, and D.J. Kiemle, *Spectrometric Identification of Organic Compounds* Wiley

2005 和一本由问题组成的书: L. D. Field, S. Sternhell, and J. R. Kalman, *Organic Structures from Spectra*, 3rd edn, Wiley, 2003。

烯酮 ^{13}C NMR 的报道: J. Firl and W. Runger, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1973, **12**, 668, 四面体烷/环戊二烯故事的阐述: G. Maier, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1988, **27**, 309, 蜜蜂蝶性信息素的故事: G. Meinwald and team, *Science*, 1968, **164**, 1174。

检查您的理解



为确保您真正掌握了这一章的内容, 请尝试解决本书 Online Resource Centre (在线资源中心) 中的习题:
<http://www.oxfordtextbooks.co.uk/orc/clayden2e/>

烯烃的亲电加成

联系

基础

- 形成烯烃的消除反应 ch17
- 碳阳离子的稳定性，它们在 S_N1 中的反应 ch15

目标

- 简单、未共轭烯烃与亲电试剂的反应
- 将 $C=C$ 双键用亲电加成转化为其他官能团
- 如何预测不对称烯烃在哪一端与亲电试剂反应
- 烯烃的立体选择性、立体专一性、区域选择性反应
- 如何通过亲电加成反应制备卤代烷、环氧、醇和醚
- 如何将烯烃断裂为两个羰基化合物

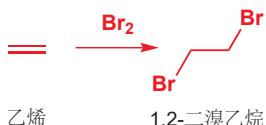
展望

- 对带有氧取代基的烯烃(烯醇和烯醇盐)的亲电加成 ch20
- 对芳环的亲电加成 ch21
- 对缺电子烯烃的亲核加成 ch22
- 烯烃的周环反应 ch34
- 重排反应 ch36

烯烃与溴反应

溴(Br_2)是棕色的，也是烯烃的经典检验方法之一，烯烃会使棕色的溴的水溶液转变为无色。烯烃使溴水褪色：烯烃与溴发生反应。这个反应的产物是二溴烷烃，右侧的反应展示了最简单的烯烃，乙烯的情况。

为了理解这个反应，以及本章中您会遇到的其他类似反应，您需要像我们在 Chapter 5 中那样思考，从亲核试剂、亲电试剂的角度考察反应性。每当您遇到一个新的反应，您应该立刻忖度，“哪个试剂是亲核试剂，哪个试剂是亲电试剂？”很明显，烯烃和溴都不带电，但 Br_2 有一个低能的空轨道($Br-Br \sigma^*$)，并因此是亲电试剂。 $Br-Br$ 键格外脆弱，溴与很多亲核试剂按如下方式反应。



在与乙烯的反应中，烯烃一定是亲核试剂，它的 HOMO 是 $C=C \pi$ 键。其他简单烯烃也类似地富电子，通常作为亲核试剂来进攻亲电试剂。

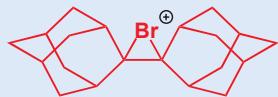
- 简单的非共轭烯烃是亲核试剂，并与亲电试剂反应。

当它与 Br_2 反应时，烯烃充满的 π 轨道 (HOMO) 会与溴空的 σ^* 轨道反应，给出产物。那么产物会是什么样的？首先请考察涉及到的轨道。



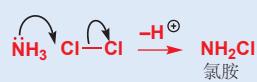
我们怎么知道溴𬭩离子的存在？

空阻大的烯烃形成的溴𬭩离子对亲核进攻有抗性。在下面这个大空阻的离子中，溴𬭩离子足够稳定，可以被 X-射线晶体学表征。



氯胺

您有没有对普遍观点(和厂商的商标上)关于不能将两种不同类型的清洁剂混合的警告存疑？这种危险源于亲核试剂对氯单质(亲电试剂)的进攻。一些清洁溶液包含氯单质(漂白剂，用于杀死霉和细菌，通常用于浴室)，还有的清洁剂含有氨(溶解脂类沉淀，通常用于厨房)。氨是亲核的，氯单质是亲电的，它们的产物是高毒且易爆的氯胺(chloramines)， NH_2Cl ， NHCl_2 ，和 NCl_3 。



Interactive mechanism for reaction of ethylene with bromine

► 将第二步与亲核试剂进攻环氧的方式对比，Chapter 15, p. 354.

π 轨道最高的电子密度就分布在两个碳原子之间，因此这是我们预料的溴会进攻的位置。 π HOMO 能与 σ^* LUMO 唯一的成键相互作用方式是 Br_2 以其一端接近——这是产物形成的方式。对称的三元环产物被称作溴𬭩离子(𬭩离子，bromonium ion)。



我们如何绘制溴𬭩离子形成的机理？我们有两种选择。最简单的方式是表现 π 键的中间进攻 $\text{Br}-\text{Br}$ ，以反映我们在轨道上观察到的变化。

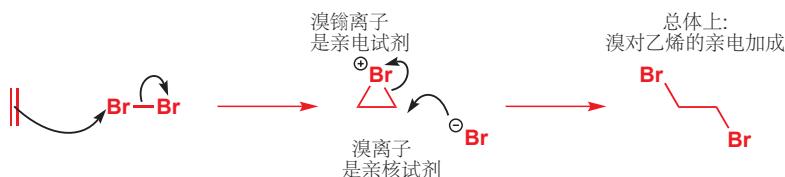


但这种表示方式有一个问题：由于只有一对电子发生转移，我们又是如何形成两根新的 C–Br 键的呢？因此我们需要将 C–Br 键都表示成半键。但溴𬭩离子是一个带有两根真正 C–Br 键的中间体(页边的文字框提供了证据)。因此一种可替代的表述方式包含溴的孤对电子所发起的箭头。



我们认为，第一种表示方法更准确地涉及了关键的轨道相互作用，因此我们会使用第一种，而第二种也是可接受的。

当然，这个反应的最终产物并不是溴𬭩离子。这个反应的第一步会马上发生：溴𬭩离子本身作为亲电试剂，与溴单质加成步骤中失去的溴离子反应。我们现在可以画出整个反应正确的机理，它被称作对双键的亲电加成(electrophilic addition)，因为溴单质(Br_2)是一个亲电试剂。总体上，溴分子添加到了烯烃的双键上。



Br^- 对溴𬭩离子的进攻是一个常规的 $S_{\text{N}}2$ 取代反应——关键的轨道包括溴离子的 HOMO 和有张力的三元环中其中一根 碳–溴 键的 σ^* 。和所有 $S_{\text{N}}2$ 反应一样，亲核试剂通过从离去基团的正后方接近，以保持与 σ^* 的最大重叠，并使受进攻的碳上发生构型翻转。更复杂的反应（后文讨论）的立体化学结果是这种机理的一个重要证据。

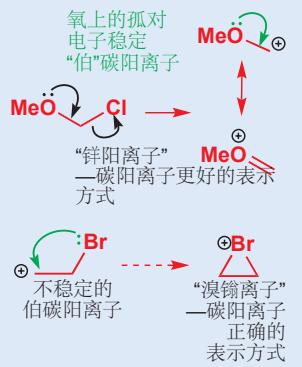
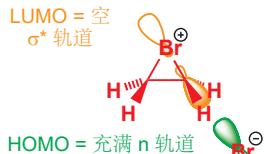
您可能不解，为什么溴进攻溴𬭩离子中一个碳原子，而不是带有正电荷的溴原子。事实上，它可以这样做，但这样只会重新生成溴单质和烯烃：即反应的第一步是可逆的。

另一种思考溴𬭩离子的方式

您可以将溴𬭩离子想象为被与临近的溴原子的相互作用所稳定的碳阳离子。您已经看到过，氧对碳阳离子有相似的作用——例如氯化 MOM 的 $S_{\text{N}}1$ 取代中的锌离子中间体，p. 338, Chapter 15。

溴原子的距离较远，且三元环存在环张力，但由于溴在周期表中周期数较高，并含有较分散的孤对电子，它于是也可有相似的稳定化效应。

这两种类型的稳定化不是等价的：碳阳离子与溴𬭩离子是两种不同的分子，形状也不同；而锌离子与其碳阳离子只是同一分子的两种表示方式。杂原子对其邻位阳离子中心，通过用至少一对孤电子形成三元环中间体的稳定化作用，不局限于溴或其他卤素，在氧、硫、硒化合物的化学中也是一个重要的方面，您会在 Chapter 27 中看到它们。

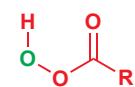


烯烃氧化生成环氧

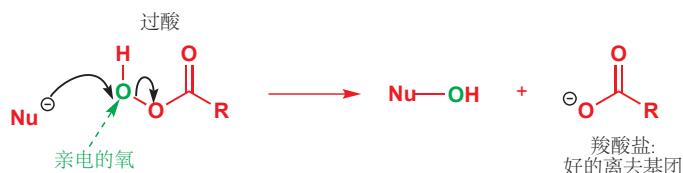
溴对烯烃的亲电加成是一个氧化反应。开始的烯烃的氧化程度（oxidation level）与醇相同，而产物则有两个与醇的氧化程度相同的碳原子——况且二溴代物的消除给出的是炔烃（Chapter 17, p. 398）。有大量的其他氧化剂，包含亲电的氧原子，可以与亲核的烯烃反应，产出环氧 epoxides（氧丙环，oxiranes）。您可以将环氧视作溴𬭩离子的氧类似物，但和溴𬭩离子不同的是，它们还算稳定。



这个反应最常用的氧化剂是过羧酸：



最简单的环氧，环氧乙烷 (ethylene oxide, 或 oxirane 本身)，可以由乙烯与氧在高温，银催化下的直接氧化，以吨量级生产。这些条件很难适合一般实验室采用，而实验室最常用的环氧化试剂是过羧酸 peroxy-acids (或称过酸 peracids)，过酸中羧基与酸性氢间有一个额外的氧原子——它们是过氧化氢 (H_2O_2) 的酯。它们的酸性比羧酸弱，因为它们的共轭碱不再能因到羧基上的离域而稳定。但它的氧原子（绿色所示的）是亲电的，因为亲核试剂的进攻会取代羧基，一个好的离去基团。过酸的 LUMO 是弱的 O–O 键的 σ^* 轨道。



■ 您已经见过，环氧可通过分子内取代反应形成，但烯烃的环氧化是更加重要的方式。环氧的另一种名称（氧丙环，oxirane），来源于环的系统命名方法：“ox”（氧/𫫇）表示 O 原子，“ir”表示三元环，而“ane”表示饱和。您可能会遇到氧丁环 oxetane（记得 Wittig 反应中的氧磷丁环，Chapter 11, p. 238），而 THF 从不被称作氧戊环/𫫇戊环 (oxolane), 二氧戊环 (dioxolane) 是五元环状缩醛的另一个名称。

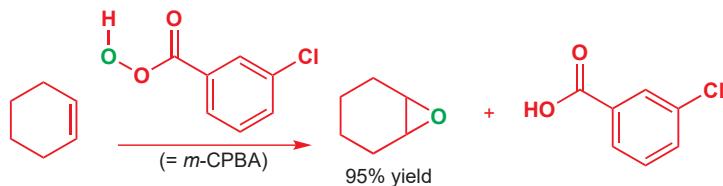


制备过酸

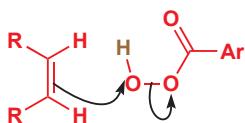
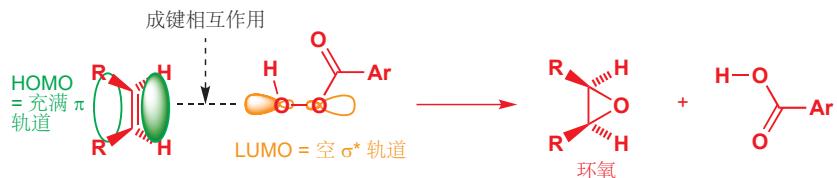
过酸是由其相应的酸酐和高浓度的过氧化氢制备的。通常，过酸的母体酸酸性越强（酸根离子离去性越好），过酸的氧化性就越强：有最强氧化性的过酸之一是三氟过乙酸 (peroxy-trifluoroacetic acid)。过氧化氢在很高浓度下 (> 80%) 潜在易爆，难以运输。



最常用的过酸被称作 *m*-CPBA, 或*间*氯代过氧苯甲酸(*meta*-chloroperoxybenzoic acid). *m*-CPBA是一种安全的结晶固体。下面是它与环己烯反应以95%产率给出环氧的过程。

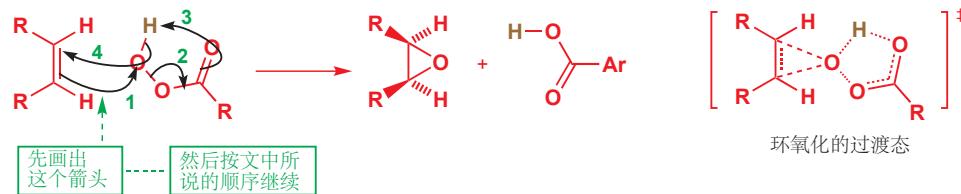


如您所料，亲核性的烯烃从其 HOMO，即 π 轨道的中心进攻过酸。首先，所涉及的轨道如是。



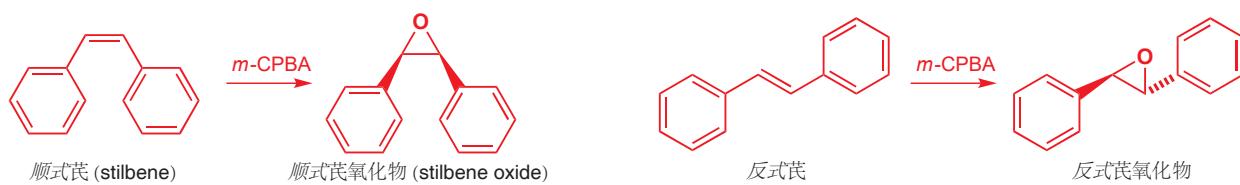
下面是弯曲箭头的机理。机理的本质是烯烃的 π 轨道对弱的、极化的、亲电的 O—O 键的进攻，我们可以像页边栏中所示的那样画得更简单。但在真实的反应中，有一个质子(棕色所示)从环氧转移到羧酸副产物中。小心地绘制弯曲箭头，您可以将它们在一步中表示。由亲核的 π 键出发：将电子送至氧，断裂 O—O 键，在原来的羰基中的电子去夺质子时形成新的羰基键，并用旧的 O—H 键的电子形成环氧中的第二根 C—O 键。不要对意大利面式的外观 (spaghetti effect) 感到为难——当您思考过程的机理时，每个箭头都很合乎逻辑。这个反应的过渡态将成键和断键过程显示得更清晰。

Interactive mechanism for epoxidation of ethylene



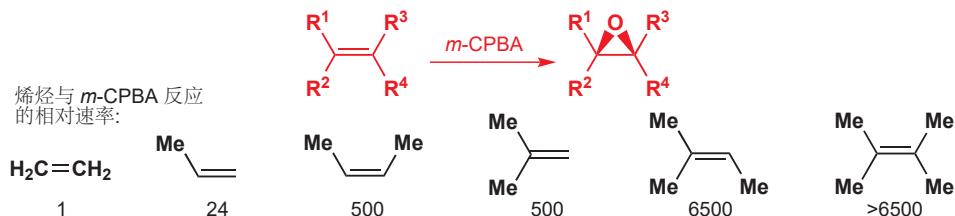
环氧化是立体专一性的

由于环氧中两根新的 C–O 都在烯烃 π 键的同一面形成，烯烃的几何结构会在环氧的立体化学中得以反映。这个反应因此是立体选择性的。下面是两个展现这一特点的例子：其中顺式烯烃给出顺式环氧，而反式烯烃给出反式环氧。

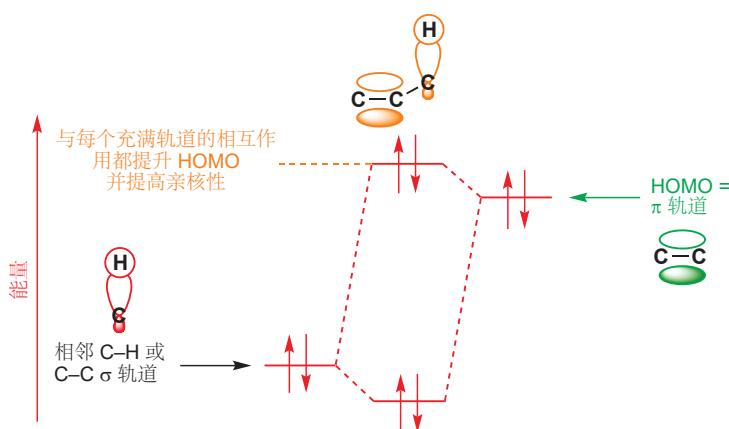


多取代的烯烃环氧化进行得快

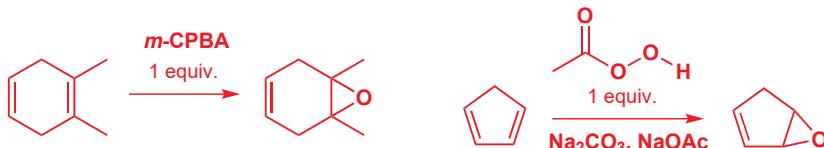
过酸可以与带有任何取代模式的烯烃 (除去与吸电子基团共轭的，它们需要另一种试剂：Chapter 22) 给出环氧，而下方的数据显示，根据双键上取代基数目不同，环氧化的速率多种多样。



现在，不仅多取代的烯烃更加稳定 (Chapter 17)，而且多取代的烯烃也更加亲核。我们在 Chapter 15 中向您介绍，烷基是给电子的，因为它们能稳定碳阳离子。相同的给电子效应提升了双键 HOMO 的能量，使之更加亲核。您可以用这种方式思考：每根允许其 σ 轨道和烯烃的 π 轨道相互作用的 C–C 或 C–H 键都会稍稍提高烯烃的 HOMO，如下能级图所示。烯烃取代得越多，能量上升得也就越多。



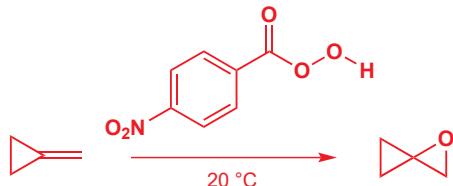
烯烃不同取代模式反应性的差异，可以通过用限量的氧化剂，仅在一对烯烃中更高活性的一个上环氧化以得到利用。在下面的第一个例子中，一个四取代的烯烃优先于另一个顺式二取代烯烃反应。当两个烯烃取代数相同时，其中一个发生的环氧化会减弱另一个的亲核性（新的氧原子是吸电子的，并且双烯烃通常也比烯烃更加亲核：后文）。环戊烯的单环氧化是一个有用的中间体，可以在有保障的条件下由双烯直接环氧化制备。



■ 此处的碳酸钠/乙酸钠用作缓冲，以阻止反应混合物太过酸性——记得，环氧化反应有羧酸作为副产物。一些环氧在酸中是不稳定的，我们稍后会见到。

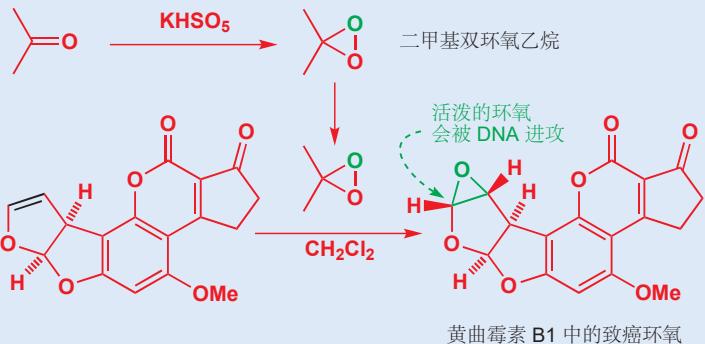
对硝基过苯甲酸是危险而易爆的，它的活性足以生产这种引人注目的高张力螺环环氧 (氧杂螺戊环 oxaspiropentane)，生产它是为了研究它与亲核试剂的反应。

■ 螺环化合物是有两个环以一个原子连接的化合物。与 **稠环** (两个相邻原子连接的) 和 **桥环** (两个不相连原子连接的) 对比 (见 p. 653)。

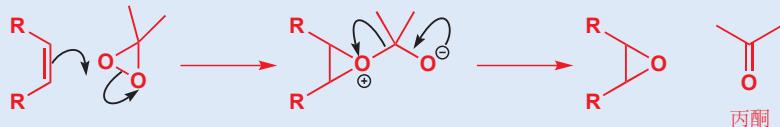


二甲基双环氧乙烷和致癌的过氧化物

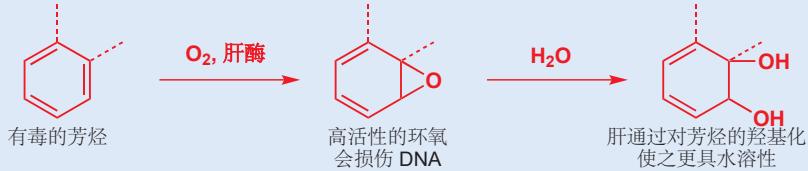
某些真菌，尤其是曲霉菌种 *Aspergillus* sp. (在潮湿谷物上生长的一种)，会生产一类人类已知的最致癌的物质，黄曲霉素 (aflatoxins)，其中一种 (当然，完全天然的) 在人体中会代谢为如下所示的环氧。一些美国化学家决定合成这种环氧，以调查它与 DNA 的反应，并希望能确切地了解它们导致癌症的原理。这种环氧太过活泼，不能通过过酸制备 (由于酸性副产物)，它们使用了一种称为二甲基双环氧乙烷 (二甲基过氧化酮, dimethyldioxirane) 的试剂制备。



二甲基双环氧乙烷由丙酮被 KHSO₅ 氧化得到，但它太过活泼，因此不能在溶液中储存超过很短的一个周期。在环氧化步骤中转移了一个氧原子后，剩下的只是无害的丙酮，如下机理所示。

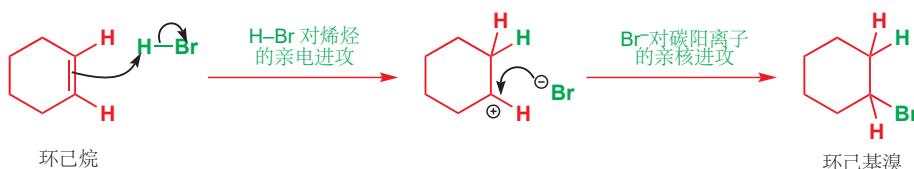


肝是各种进行氧化反应的酶的场所——其目的是通过添加羟基，使不想要的非水溶性分子变得更加极性，以使之溶于水。不幸的是，氧化过程的一些中间体是高活性的环氧，会损伤 DNA。这也是芳香碳氢化物可能导致癌症的原因。注意，用化学 (而不是生物) 方法氧化芳烃是十分困难的。



不对称烯烃的亲电加成是区域选择性的

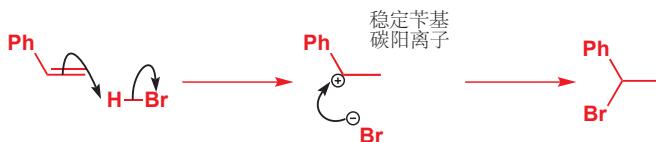
在环氧化反应、溴单质的亲电加成反应中，烯烃的两端都添加了同类的原子 (Br 或 O)。但在对其他亲电试剂，例如 H–Br 的亲电加成反应中，就会出现选择：哪个碳得到 H，哪个又得到 Br？您将需要预测和解释不对称烯烃和 HBr 的反应的能力，但我们的考察应该从一种对称烯烃开始——环己烯。下面是发生的变化。当 H–Br 作为亲电试剂时，被进攻的是 H，而失去 Br⁻。与溴原子不同的是，氢原子不能形成三元环阳离子——它没有可用的孤对电子。因此一个质子（加成的实质是质子）加成到烯烃上所给出的产物，最好表示为一个碳阳离子。这个碳阳离子迅速地与刚形成的溴离子反应。总体上，H–Br 加入到了烯烃上。这是制备简单溴代烃的一个使用方法。



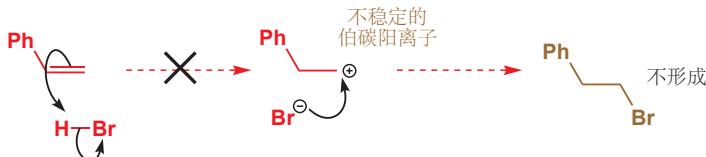
下面是另两个溴代烃的合成，而这时，由于烯烃是不对称的（两端有不同的取代基），我们就需要问了，烯烃的哪段被进攻呢。首先，结果如下。



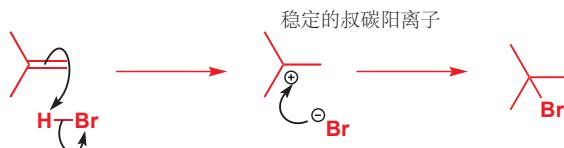
每种情况下，溴原子都结束于较多取代的碳原子，如下的机理解释了原因。苯乙烯 (styrene) 有两种被 HBr 质子化的结构，即使您不知道反应的结果，您也应该能立刻找到，哪个结构是有利的。在一端得质子化给出一个稳定的苄基阳离子，其正电荷离域在苯环中。



在另一端的质子化会给出一个高度不稳定的伯阳离子，因此这个过程不会发生。



在异丁烯那里，您也能得到相同的结果：较稳定的叔碳阳离子导向产物；另一种伯碳阳离子则不会形成。

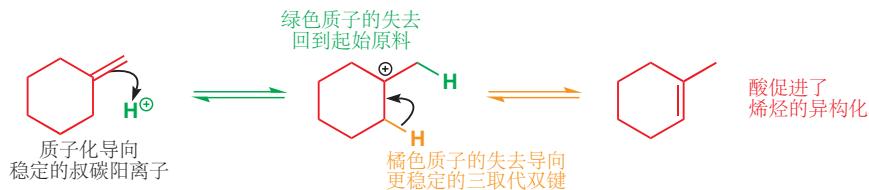


马氏规则 (马尔科夫尼科夫规则, Markovnikov's rule)

对于 H-X 对烯烃的亲电加成，有一个传统的准则被称作马氏规则，它这样规定：“质子最终连接在原来双键有较多氢的一侧的碳原子上（氢加氢多）。”虽然这个规则会被人谈起，但我们不建议您去背它。因为就像所有的“规则”一样，理解其背后的原因远比背诵重要得多。例如，您可以预测下面反应的产物；但恕我直言，马尔科夫尼科夫却不能。

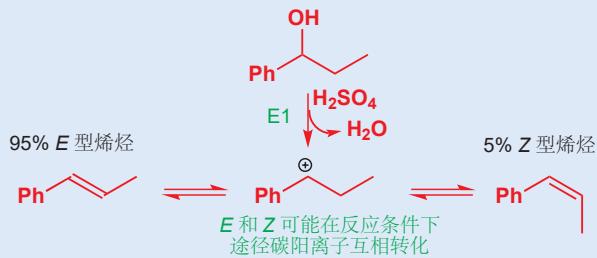


烯烃的质子化得到碳阳离子是无庸赘述的。碳阳离子可能如您所见，捕获一个亲核试剂；它们也可以失去一个质子并重新得到烯烃。与之相同的说法是，质子化是可逆的。但失去的不必是相同的质子，可能通过与所得不同的质子的失去得到一个更稳定的烯烃。这意味着，酸，可以催化烯烃的异构化——包括 Z 和 E 之间的几何异构体，以及区域异构体。

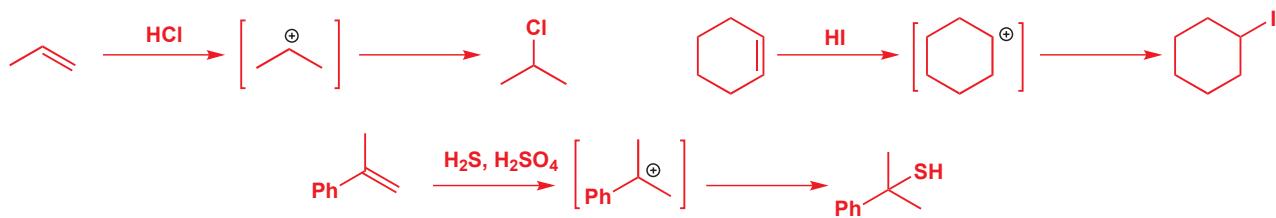


E1 和异构化

烯烃在酸中的异构化可能是酸性下的 E1 消除通常给出 E 型烯烃的很大一部分原因。在 Chapter 17 中，我们阐释了动力学控制条件是如何导向 E 型烯烃的：在反应条件下，E 和 Z 型烯烃会互相转化，使热力学产物占据上风。同样在 Chapter 12 中也有讨论。

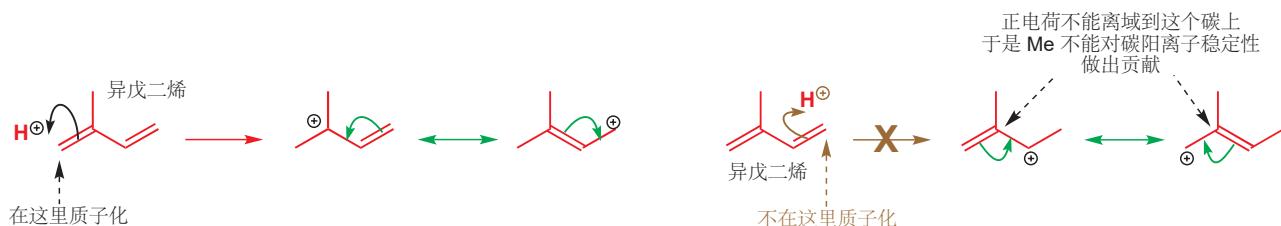


其他亲核试剂也可拦截碳阳离子，例如用 HCl 处理烯烃给出氯代烃，用 HI 则给出碘代烃，用 H₂S 则给出硫醇。



双烯的亲电加成

本章的前文内容中，您见到双烯/二烯 (diene) 的环氧化给出单环氧：只有其中一根双键反应。这是一个很常见的观察结果：双烯要比孤立烯烃更加亲核。这很容易通过对烯烃、双烯 HOMO 相对能量的考察给出解释——在 p. 148, Chapter 7 的讨论。双烯烃因此对在酸中质子化给出阳离子很敏感。下面是用酸处理 2-甲基-1,3-丁二烯 (异戊二烯 isoprene) 时其发生的变化。质子化给出一个稳定的离域烯丙基阳离子。



为什么在左侧双键质子化而非右侧？两侧的双键质子化的产物都是烯丙基阳离子，但在右侧质子化得到的阳离子不能从甲基附加的稳定化作用中受益，因为正电荷不能离域到带有甲基的碳上。

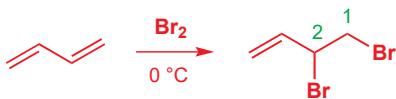
如果酸是 HBr，那么 Br 对阳离子的亲核进攻紧随其后。阳离子在空阻最小的一端被进攻，得到一种重要的化合物异戊烯基 (prenyl) 溴。这很像您在 Chapter 15 中遇到的反应——在烯丙基化合物上的 S_N1 取代反应的后半部分。



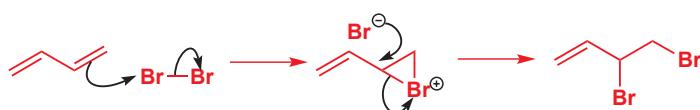
整体上看，H 和 Br 加入到了双烯体系的两端。用 Br₂ 溴化双烯，也会发生相同的变化。



稍稍改变反应条件则会给出不同的结果。如果反应在低温下完成，溴仅仅会加入其中一根双键，并给出一种 1,2-二溴代物。



这个化合物是溴化反应的动力学产物。1,4-二溴代物 只在反应被加热时才生成，是热力学产物。对于反应机理，先是在双烯上的亲电加成，给出一个溴𬭩离子，然后溴离子使之开环，并得到二溴代物。下图所展示的，溴离子进攻的是溴𬭩离子较多取代的一端——这是下一节的内容，我们目前还不能确定(因为在哪一端的进攻都给出相同的产物)。



如果您需要回顾动力学和热力学控制，请回到 p. 264, Chapter 12.

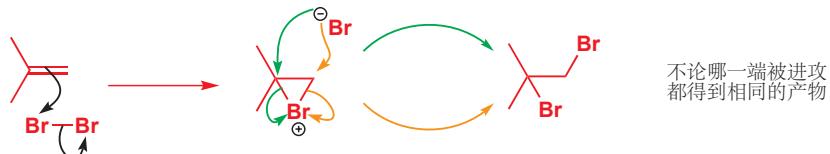
这个 1,2-二溴代物 仍可以通过亲核取代，继续反应。溴离子是一个好的亲核试剂，也是一个好的离去基团，有如此的烯丙基体系，可以发生亲核试剂和离去基团都是溴离子的 S_N1 反应。中间体是一个阳离子，由于溴的孤对电子可以帮助稳定正电荷，该碳阳离子伪装成了溴𬭩离子。一个伪装成溴𬭩离子的碳阳离子。溴离去后，溴又可以进攻，在原位进攻返回产物，而在烯丙基体系的较远端进攻则给出 1,4-二溴代物。这些步骤在高温下都是可逆的，因此 1,4-二溴代物 在这些条件下得以生成的事实，就意味着它比 1,2-二溴代物 更稳定。其原因不难看出：双键的取代基更多，且两个较大的溴原子相距较远。



Interactive mechanism for bromination of butadiene

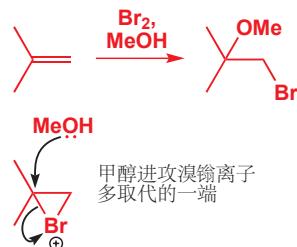
不对称溴𬭩区域选择性地开环

我们在讨论烯烃的溴化反应时，忽略了烯烃在对称性上的问题，因为即使是不对称的烯烃，溴离子以任何方式进攻溴𬭩，都会给出相同的 1,2-二溴代物。



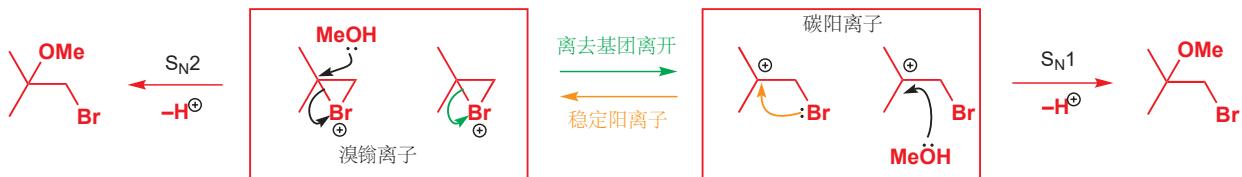
但当溴化反应在亲核性的溶剂——例如水或甲醇——中完成时，溶剂分子会与溴离子竞争对溴𬭩的开环。如您所知醇是比溴差很多的亲核试剂，但由于溶剂的浓度很高（记得——水体系中，水本身的浓度是 55 M），大多数时候溶剂都会抢在前面。当用甲醇中的溴处理异丁烯时，甲醇仅会进攻溴𬭩离子多取代的一端以得到一种醚。当一个官能团可以在不止一处反应，对反应点的选择被称作反应的区域选择性 (regioselectivity)。我们会在 Chapter 24 中回到这一概念。

我们在 Chapter 8 中推出了这个数字。



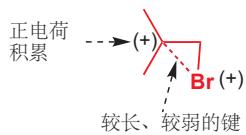
甲醇进攻的是溴𬭩离子空阻最大的位点，因此必然有一些比空阻更强有力的效果影响着它。看问题的一个角度是重新考虑我们对于溴𬭩离子开环为 S_N2 过程的假设。这个情况下，它看起来并不像 S_N2 ；我们有一个叔中心，您自然料到是 S_N1 ，并因此经历如下的阳离子。但我们已经说过，这个阳离子通过三元环溴𬭩离子的形成而稳定，但如果形成了三元环，则我们必须进攻溴𬭩离子，这使我们回到开始的地方：一个 S_N2 机理！

两种在溴𬭩离子上取代的极限机理



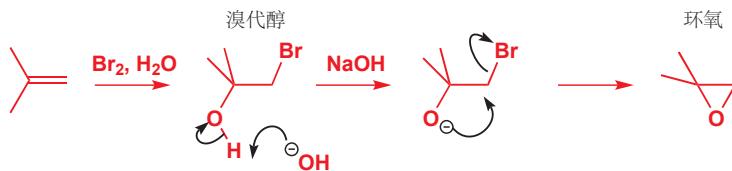
这个难题的答案是，这个取代反应往往并不是纯 S_N1 或纯 S_N2 机理：有时，机理是二者之中的某个位置。也许在离去基团开始离开时，在碳上形成了一个部分正电荷，并被亲核试剂拦截。这对所发生的变化提供了一个很好的解释。溴开始离开，而与此同时一个部分电荷在碳上积累。溴在叔端上的离开比在伯端上的离开发展得更好，因为前者能够稳定逐渐积累的正电荷。对溴𬭩离子更好的表达方式位于边栏，一根 C–Br 键比另一根长，也比另一根更加极化。

亲核试剂现在有了选择：进攻更容易接近的溴𬭩离子的伯端，还是电荷更多，C–Br 键更脆弱的叔端呢？后者显然是更快的反应。过渡态中，碳上有相当大的正电荷，也被称为一个松散的 (loose) S_N2 过渡态。



Interactive mechanism for
regioselective addition to
unsymmetrical alkenes

在水中溴化（注：即次溴酸化）的产物为溴代醇（bromohydrins）。用碱处理它们，可以在醇上去质子，并立竿见影地发生分子内 S_N2 反应：溴作为离去基团被逐出，并生成一个环氧。这是避免使用过酸的环氧合成有用的一种替代方法。



烯烃溴化的速率

烯烃与过酸发生环氧化时，取代基越多反应越快，这种模式同样适用于溴化。溴𬭩离子是一个活泼的中间体，因此溴化反应的决速步是溴单质的进攻。下图显示了当取代基由无（乙烯）增加至四个的过程中，对其在与甲醇中的溴反应的速率的影响。每增加一

个取代基，速率上都会产生极大的影响。取代基内部带支链的程度（Me 与 *n*-Bu 与 *t*-Bu 的对照）产生较小的负面影响；几何结构 (*E* 与 *Z* 对照) 和取代模式 (1,1-二取代与 1,2-二取代对照) 也有较小的影响；这两点也许来源于空阻因素。

各种烯烃与甲醇中溴反应的相对速率

	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$	$t\text{-Bu}-\text{CH}_2$	$n\text{-Bu}-\text{CH}_2$					
最慢	1	27	100	1750	2700	5700	13000	1900000

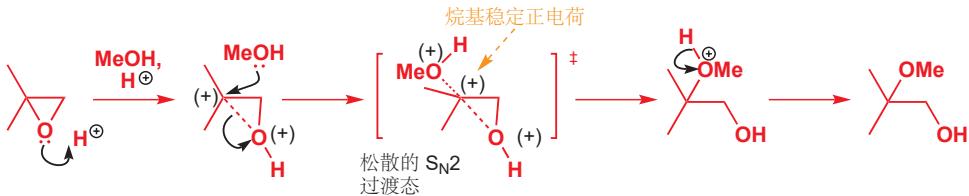
环氧开环的区域选择性可以取决于反应条件

■ 烷氧基阴离子绝不是 S_N2 反应中的离去基团：环氧的活性（与溴𬭩离子相比）仅因环张力而产生。

虽然环氧同溴𬭩离子一样，带有含张力的三元环，但它们的反应若想进行得好，则要么需要酸催化化，要么需要强大的亲核试剂。对比如下的两个与 1,1,2-三取代环氧 的反应。它们是与我们在 Chapter 15 (p. 352) 中引入的反应有关的亲核取代反应，但在那一章，我们小心避开了对不对称类环氧的讨论。在这个例子中，区域化学随着反应性的变化而彻底改变。这是为什么？

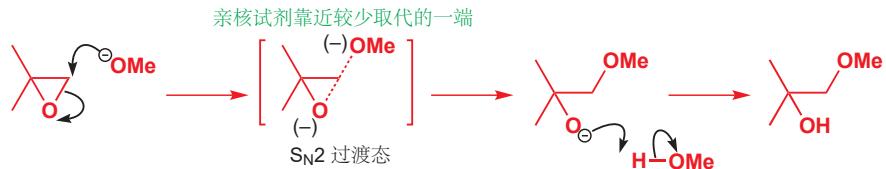


我们将由酸催化反应开始，因为这与我们刚刚讨论的例子更加相似——在多取代的一端开环。酸的质子化产生了一个带正电的中间体，与对应的溴𬭩离子具有相似性。两个烷基使质子化的环氧在叔端碳上积累正电荷，于是甲醇进攻这里，就像是进攻溴𬭩离子一样。甲醇原本活性很低，但您可以这样想，质子化的离去基团将其“拉”来参与反应。

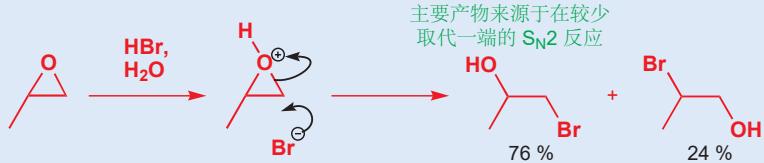


■ 记得， S_N1 只在离去基团较好时发生得快 (Chapter 15)。

在碱中，环氧氧化物不能质子化，也不能积累正电荷。而没有质子化的情况下，环氧氧原子是一个差的离去基团，只在当强的亲核试剂“推”着其反应时才可反应：这个反应变成了纯 S_N2 。空阻也成为了控制因素，甲氧基阴离子只进攻环氧的伯端。



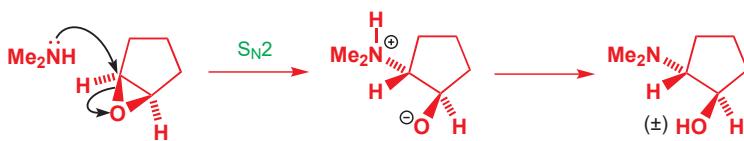
上述例子让问题看似很明确。但环氧开环的区域选择性并不像所属的那样简单，因为即使是用酸催化剂，在伯中心上的 S_N2 取代仍是快的。例如， Br^- 在酸性下进攻如下的环氧较少取代的一端，只有 24% 的产物来源于“被稳定的阳离子”的路径。推翻有一端未取代的环氧在该端的反应偏好，而使之在另一端反应是很困难的。



对于大多数环氧的取代反应，如果您屈服于它在较少一端的反应偏好，给予其碱性条件与强的亲核试剂，那么区域选择性会大大提高。

烯烃的亲电加成可以是立体专一性的

(烯烃亲电加成的立体专一性建立在溴𬭩离子中间体的立体专一性上。)下面有几个环氧开环的例子，它们本应属于 Chapter 15 的范畴，但它们与溴𬭩离子的反应性十分相似。而本节我们则需要类比，以考察溴𬭩离子反应的立体化学的另一方面。首先是下面的几个例子，帮您回忆 Chapter 15 有关环氧的内容。



环氧的开环是立体专一性的： S_N2 反应，并且经历翻转。环氧若在环的顶面，那么氨基就需要从底面进攻，两个基团最终在环上处于 *anti* 构型。用环戊烯和 *m*-CPBA 可制备环氧，而如下的两步反应则可以让您在双键上加入一个 OH 基和一个 Me_2N 基，并且它们处于 *anti* 构型。



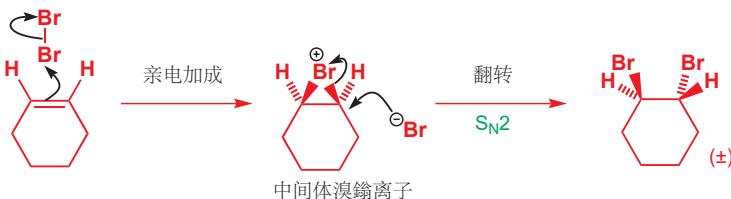
现在我们可以着眼于烯烃亲电加成的立体化学了。

对烯烃的亲电加成可产生立体异构体

当用溴的四氯化碳溶液处理环己烯时，得到的产物完全是外消旋的 *anti*-1,2-二溴环己烷



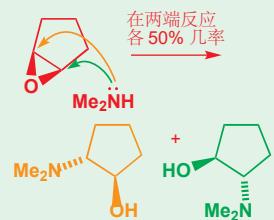
结果出乎意料之外，首先形成溴𬭩离子，然后是经历构型翻转的 S_N2 反应。



烯烃的溴化是立体专一性的，因为起始烯烃的几何结构决定了产物的立体化学。我们不能通过环己烯论证这一结论，因为六元环中仅能存在 *Z* 双键。而 *Z* 和 *E*-2-丁烯在乙酸中的溴化和氯化，产生的都是单一产物，每种情形都发生 *Anti* 加成——溴𬭩离子做中间体的又一证据。

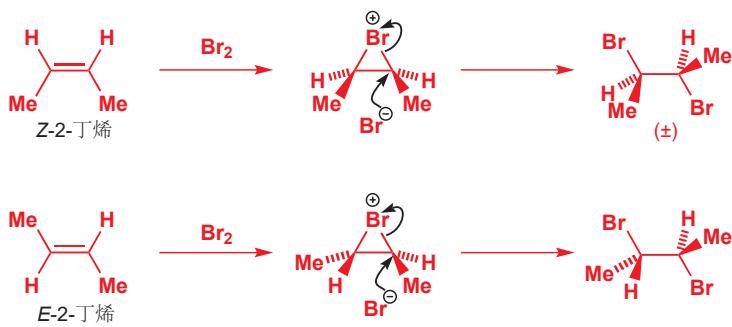
■ 立体专一性，指的是这个反应的结果的立体化学取决于环氧本身的立体化学。 S_N2 反应别无选择，必须经历构型翻转。我们在 p. 396 讨论了“立体专一性”和“立体选择性”的术语。

■ 注意产物下方的 (\pm) 符号。如我们在 Chapter 14 所讨论，它们仅是单一的非对映体，而不可避免地以对映体的外消旋混合物形成。您可以用下面的方式看这个问题： Me_2NH 会以相同的可能性进攻环氧等价的两端。每种都给出相同的非对映体，但会给出相反的对映体。两种对映体会恰恰以相同数量形成。

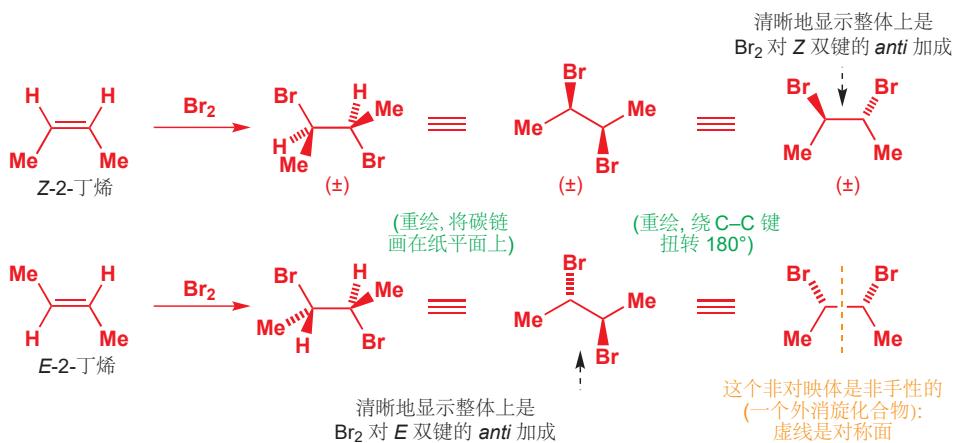


■ 右边这种“不生成”的结构不需要标 (\pm) ，因为它是非手性结构——它包含一个对称面，因此是内消旋化合物(见 p. 317)。

Interactive mechanism for reaction of cyclohexene with bromine



如果我们重新画这两种产物，它们的立体化学就会呈现得更加清晰，如下图中，两个反应的产物都以两种不同方式画出。第一种画法（构象）中的产物通过旋转，使碳链位于纸平面上：您可以从中很清晰地看出对 E 双键的 *anti* 型加成。第二种，则是将中心键扭转 180° 并给出一个（不现实的）重叠式构象；展示这种构象有两个原因：首先您可以清晰地看出对 Z 双键的 *anti* 型加成，其次，从中观察到 E -丁烯溴化产物的非手性也相当容易，这就是为什么我们没有在 E 烯烃的产物标注 (\pm) 。



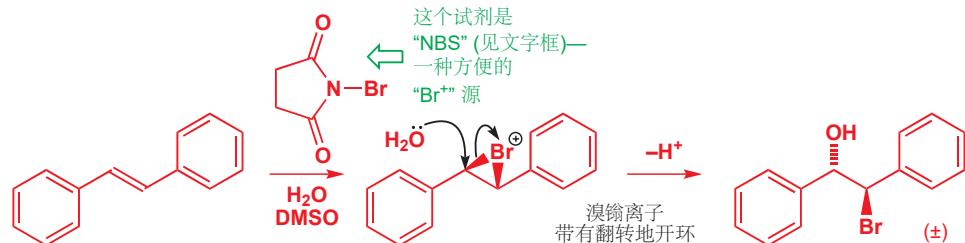
Interactive mechanism for stereospecific *anti* addition to alkenes

注意，每个产物的三种不同视角都表达的是相同的立体异构体；在构型上没有改变，仅仅是通过构想上的改变，帮您理解所发生的变化。如果您没跟上“重绘”的步骤，就请制作模型。通过实践，您将很快能在头脑中构建模型，并能思考出键旋转时取代基发生的变化。不要让它们掩盖了更重要、更简单的结论：

● 溴对烯烃经历 *anti* 加成。

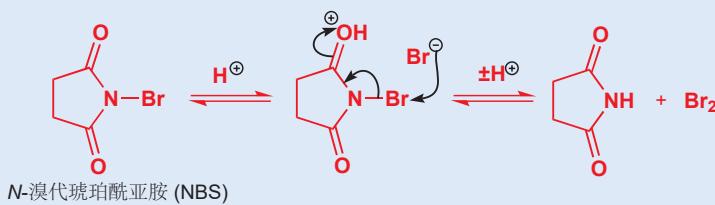
立体选择性合成中的溴𬭩离子中间体

意想之中，其他您在本章中见过的可拦截溴𬭩离子的亲核试剂（水和醇）也会立体专一性地反应。下面的反应可大规模地应用，水分子带有构型翻转地给溴𬭩离子开环，以生产一种简单的非对映体产物（当然是外消旋的）。

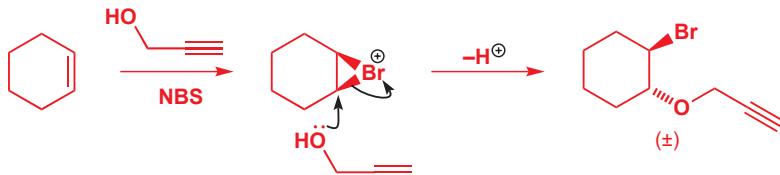


N-溴代琥珀酰亚胺, NBS

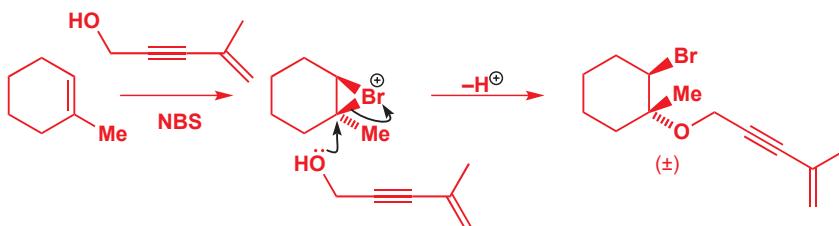
这里用于形成溴𬭩离子的试剂称为 *N*-溴代琥珀酰亚胺 (*N*-溴代丁二酰亚胺, *N*-bromosuccinimide), 简写作 NBS。与有毒的液溴不同的是, NBS 是一个很容易处理的晶体, 并且在您不打算让 Br^- 来开环时可以得到很完美的使用。它通过在溶液中产生很少浓度的 Br_2 起作用: 小量的 HBr 就足够使反应进行, 而此后每次加成反应都产生另一分子的 HBr , 于是便从 NBS 中释放更多的 Br_2 。在某种意义上, NBS 是一种 “ Br^+ ” 源。用作 Br_2 源是其家喻户晓的用途, 这是因为低浓度下 NBS 和 Br_2 的反应是等同的。



试剂 NBS 只生成低浓度的 Br_2 , 因此 Br^- 的浓度往往很低; 于是, 即使醇不作溶剂, 也有能力与 Br^- 竞争给溴𬭩开环。在下个例子中, 所用醇是“炔丙基 (propargyl) 醇”, 2-炔-1-丙醇。它与环己烯和 NBS 反应给出预料中的 *anti*-二取代产物。

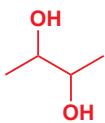


当 1-甲基环己烯作为起始原料时, 还另有区域选择性的问题。醇进攻溴𬭩离子较多取代的一侧——在“松散的 S_N2 ”过渡态中部分正电荷稳定性最佳的一种(见 p. 437)。这个反应的确说明了机理介于 S_N1 和 S_N2 之间的结论。构型翻转, 暗示 S_N2 反应了; 而在叔碳上反应, 则会让您想到 S_N1 。



■ 注意(本例中)溴单质只与最富电子的三取代烯烃反应, 而不在乎二取代烯烃和炔烃。

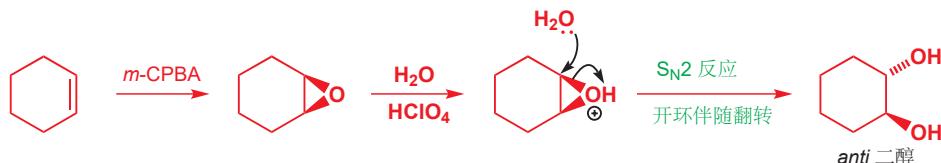
添加两个羟基: 双羟基化反应



一个 1,2-二醇

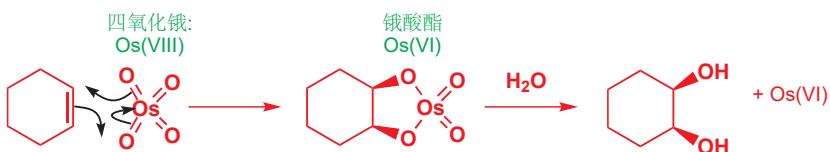
很多重要的化合物——例如碳氢化合物——都含有在相邻碳原子上的两个羟基。它们被称作 1,2-二醇(邻二醇)。制备 1,2-二醇的方法是在双键的两侧加入两个羟基。这件事可以用两种方式完成，并且这两种方法给出的产物是不同的非对映体。

第一种方法用到的都是您已学过的内容。当亲核试剂进攻环氧时，就会生成醇。而如果亲核试剂是水，则产物为二醇。环氧的开环是一个 S_N2 反应，伴随立体化学翻转；因此在这个例子中，两个羟基在六元环的不同侧：产物是一个 *anti* 二醇。环氧开环可以在酸或碱中完成。

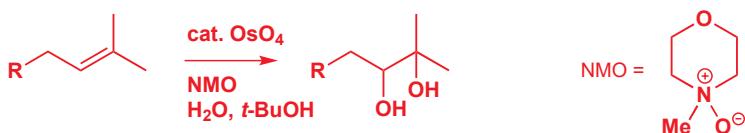


Interactive mechanism for dihydroxylation of alkenes

■ 这个反应的机理中，箭头呈环状，并结束于它们的出发点；这样的机理叫做周环(*pericyclic*)机理：我们会在 Chapter 34 详细讨论。

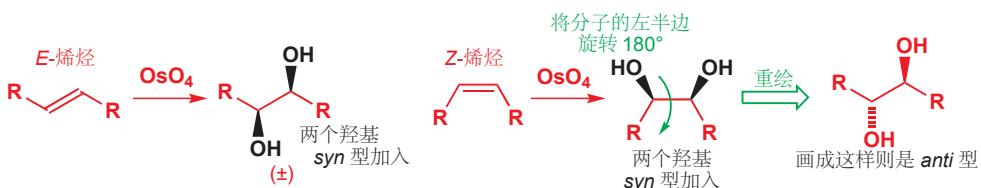


因为反应中生成了 $Os(VI)$ ，而添加一个简单的氧化过程则可以将其复原为 $Os(VIII)$ ，这个反应最有效的版本是利用仅催化量的 $Os(VIII)$ 以及化学计量的再氧化剂(氧化助剂, reoxidant)，通常是化合物 NMO，即 *N*-甲基吗啉-*N*-氧化物。在下面的例子中，只有一个新的手性中心，因此不存在非对映体。



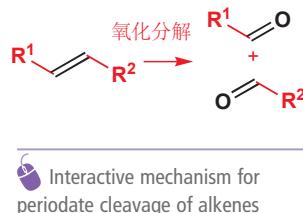
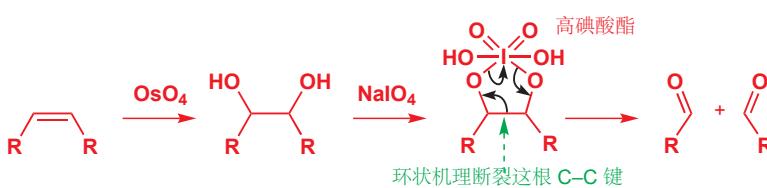
■ 这种思路在 p. 440 关于烯烃溴化的内容中有更多的讨论。想象这两种产物的手性也是值得的：第一种是手性的，没有对称面(符号 (±))提醒您我们没有必要画出第二种对映体，因为必然是外消旋的)；第二种是非手性的，在所示的第一种构象中有一个对称面，第二种中则有一个对称中心。如果您感到不清楚，请回到 Chapter 15。

因为 OsO_4 *syn* 型地给烯烃添加两个羟基，全过程的产物取决于起始原料烯烃的几何结构：它是立体专一性的。这方面与溴化反应类似(p. 439)，溴化反应是一个 *anti* 加成。下面的两个例子，是不同的烯烃产生两种不同的非对映体的过程：机理上讲，双羟基化都是 *syn* 型的，但将 *Z* 烯烃画作它更伸展的形式，则呈现出 *anti* 立体化学。



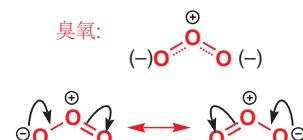
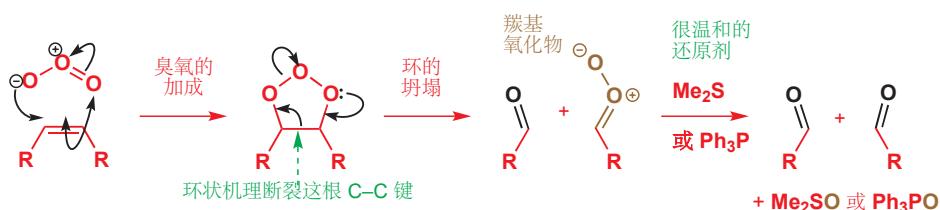
彻底断裂双键: 高碘酸解和臭氧解

有时, 我们有必要彻底地断裂烯烃双键, 换句话说就是不仅氧化其 π 键 (如您所见, 用 Br_2 或 OsO_4), 而且也氧化其 σ 键, 如页边栏所示。这可以通过 OsO_4 连同高碘酸钠, NaIO_4 引发的两步反应完成。邻二醇产物生成一个高碘酸酯, 随后以与 OsO_4 步骤相似的环状机理分解, 形成两个醛。 NaIO_4 也可以将 Os(VI) 重新氧化为 Os(VIII), 因此仅需要催化量的 Os.



这个过程由两个连续发生的氧化反应完成——第一个是 π 键的, 第二个是 σ 键——试剂不同 (既可以在一步中, 也可以在两步中加入——您可以使用 NaIO_4 断裂任何邻二醇, 无论是不是用 OsO_4 制备的). 但还有另一个试剂, 可以在一步中完成这两个氧化反应: 那就是臭氧 (ozone).

臭氧是一个对称的弯曲分子, 居中是一个带正电的氧原子, 两端则是两个共享负电荷的氧原子。臭氧是不稳定的, 可在反应前由氧制备 (用一种称为“臭氧发生器 ozonizer”的设备), 并立即通入反应混合物。像 OsO_4 一样, 它通过一个环状机理加入烯烃: 产物是一个含有三个氧原子的五元环。它非常不稳定, 通过一根弱的 O-O 键和一根 C-C σ 键的断裂迅速坍塌 (collapse), 过程中获得两根强的 C=O 键。

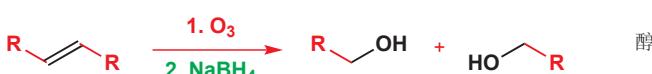
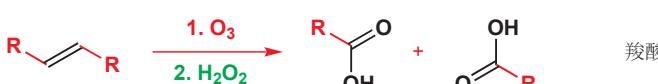
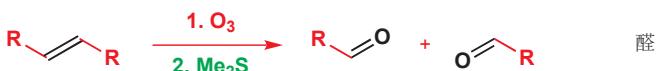


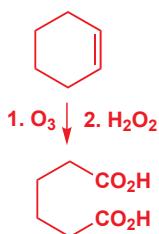
中间体产物是一个简单的醛 (左侧) 和一个新的, 看起来相当不稳定的分子, 被称作羧基氧化物 *carbonyl oxide* (右侧)。用非常温和的还原剂, 如二甲硫醚, Me_2S , 或三苯基磷, Ph_3P , 都可以移去“空余的”氧, 以得到两分子醛。

烯烃在臭氧下的分解反应是一个重要的反应, 被称作臭氧解 (ozonolysis)。臭氧解不仅可用于生成去醛, 还可用于其他官能团。用氧化剂, 如 H_2O_2 来竞争反应, 则给出羧酸; 更强的还原剂, 如 NaBH_4 则会给出醇。下面给出了总反应变化:

■ 羧基氧化物被还原的机理比此处所展示的更复杂, 我们会在 Chapter 34 中考察。

烯烃臭氧解...





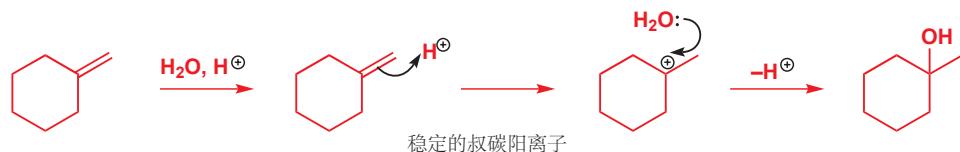
环己烯的臭氧解是尤其有用的，它给出 1,6-二羧基化合物，其他方法很难制备。最简单的情形中，我们得到的是 1,6-己二酸 (肥酸 adipic acid)，批量生产尼龙的一种单体。

添加一个羟基：如何在双键上加水

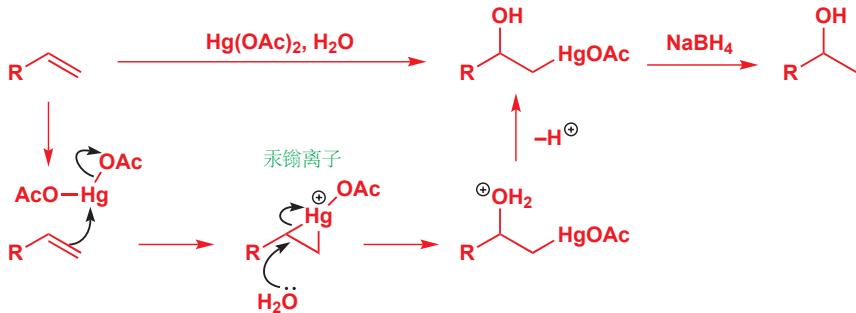
在 Chapter 17 中您已见到，烯烃可以通过醇的 E1 消除——酸催化下脱水——制备。而本节，我们要问的问题是：如何使消除逆向进行呢——换句话说，如何使双键水化呢？



偶尔，简单地用酸的水溶液就可以完成。这个反应仅在烯烃的质子化可给出一个稳定的叔阳离子时可工作。这个阳离子然后被溶剂水捕获。



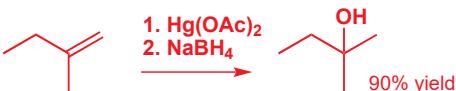
不过，通常很难预测酸的水溶液会水化烯烃，还是给醇脱水。我们即将要展现给您的是另一种更可靠的方法。关键在于用过渡金属帮您解决困境。烯烃是软的亲核试剂 (p. 357) 并可以很好地与软的亲电试剂，例如过渡金属阳离子相互作用。例如页边栏所示的是烯烃与 **汞(II)** 阳离子形成的配合物。这个配合物应当让您回忆起溴𬭩离子，因为它们的反应也是相似的。即使是相对无力的亲核试剂，例如水、醇，用作溶剂时，也可以给“**汞𬭩 (mercurinium)**”离子开环，以生成醇、醚。下面的方案中，**汞(II)** 由醋酸汞(II)， $Hg(OAc)_2$ 提供，我们可以用两根共价的 $Hg-O$ 键表示它。不出所料的，水进攻带正电的汞𬭩离子多取代的一侧。



■ 脱汞的步骤包含自由基化学，会在 Chapter 37 中讨论。您会在 Chapter 40 中学习更多有机金属和它们的反应。

我们在烯烃上加入了 OH 和 Hg(II) ，此反应也被称作“羟汞化 (oxymercuration)”。但仍遗留一个问题：如何赶走金属。 $\text{C}-\text{Hg}$ 键很弱，最简单的办法是将 Hg 用 H 代替，即使用还原剂： NaBH_4 能不错地工作。

下面是一个羟汞化-脱汞 (oxymercuration–demercuration) 反应工作的例子。汞化合物中间体不经分离。

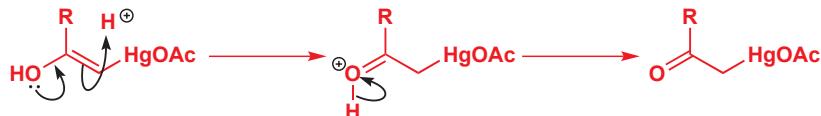


炔烃的水化

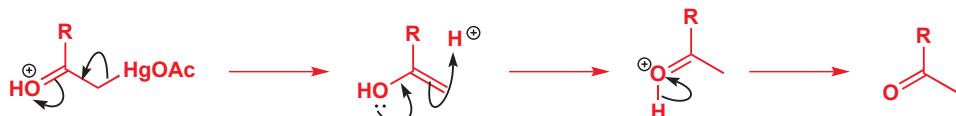
羟汞化对于炔烃工作得尤其好。与烯烃的羟汞化类比，可以得到如下条件、产物，产物为最右侧的分子。



但从炔烃羟汞化体系中分离出的产物事实上是一个酮。如果您允许初期产物上的一个质子，从氧转移至碳上——先在 C 上质子化，然后在 O 上去质子——那么您就能看到其原因。C=O 键比 C=C 键强，这个简单的反应也进行得快。



我们现在有了一个酮，但我们仍旧含有汞。相邻的羰基并不构成麻烦，因为此时任何弱的亲核试剂都可以在酸的存在下去除汞，如下所示。最后，另一个质子转移 (再次由 O 到 C) 给出反应的实际产物：一个酮。



这是一个制备甲基酮非常有用的方法，而末端炔烃可用 Chapter 9 中的方法制备 (炔基金属对亲核试剂的加成)。



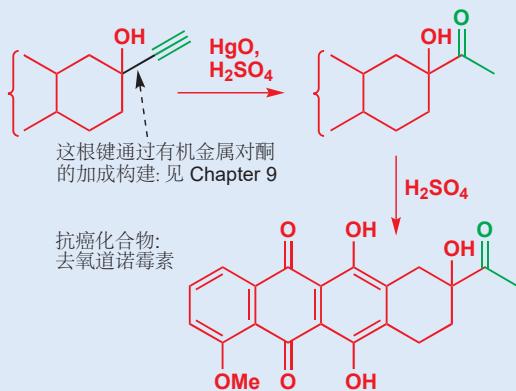
烯醇

这种带有羟基的烯烃被称为烯醇 enols (ene + ol)，它们是化学上最重要的中间体之一。这个反应凑巧包含了它们，因此我们向您简短地介绍了，但在下一章及今后，您会遇到更多烯醇 (和它们的去质子姊妹，烯醇盐) 在化学上发挥的深远意义。

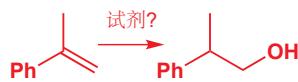


抗癌化合物

蒽环类 (anthracycline class) 抗癌药物 (包括道诺霉素 daunomycin 和阿霉素 adriamycin) 可以用汞(II)催的炔烃水化生产。所用的炔烃通过您在 Chapter 9 中所学的方法，即炔基金属对酮的加成合成。下面是抗癌化合物去氧道诺霉素 (deoxydaunomycinone) 合成的最后一步：炔通过 Hg^{2+} 在稀硫酸中水化，给出最终产物。



硼氢化



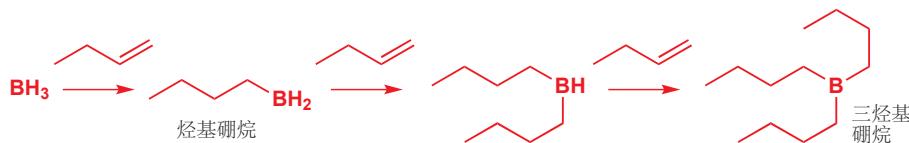
上述对双键或三键的加水方法，都涉及阳离子中间体，新的羟基往往结束于更能稳定正电荷的一边（见 p. 433，即马氏规则加水）。但如果我们恰恰想反过来加水呢（反马氏规则加水）？例如，您该如何合成页边栏中的分子呢？

答案是利用另一种元素：硼。硼烷（Boranes），包括 BH_3 本身和带有一个或两个烃基的类似物， HBR_2 （页边栏展示了一个重要的例子），可通过可写作如下形式的机理，加入烯烃形成一根新的 C–H 键和一根新的 C–B 键。烯烃将电子推向硼的空 p 轨道，与此同时硼上的氢转移到烯烃上。



■ 为什么 B 结束于较少取代的碳上？部分地因为电子效应——这个反应由烯烃 π 电子对硼原子上空 p 轨道的给电子过程驱动，因此硼加在烯烃堆积正电荷（较多取代）的另一端；还部分地因为空阻效应—— BR_2 比 H 大，因此它加在较小空阻的一端，上方的 9-BBN 会被选用的原因，就是因为其中的 B 原子被双环体系变得更大。

重要的是，如果烯烃是不对称的，硼倾向于加在少取代的碳原子上。这个反应可以多次发生，因此如果您用烯烃和 BH_3 开始反应，最后得到的会使三烃基硼烷。

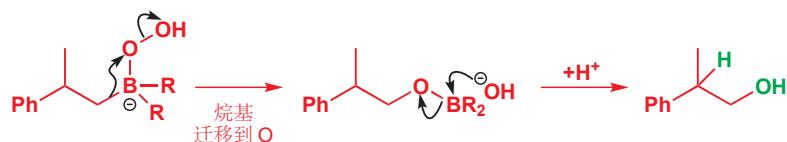


如果您想制备的是硼烷的话，那么目前为止都很好；但本节我们向自己提出的问题是，如何在双键上加水。这时需要的是硼化学中一个古怪的知识。我们刚刚构建的 C–B 键可以被 NaOH 和 H_2O_2 的混合物氧化为 C–O。混合物会生成过氧氢根阴离子 HO^-O^- ，会加入硼上重要的空 p 轨道。产物是一个带负电的结构，如下所示。

过氧氢根阴离子



这个产物不稳定，会通过一个您应当仔细观察的机理分解。您对这个反应并不熟悉，但如果您用心想想，就会觉得它有道理。 $\text{O}-\text{O}$ 键很弱，断开时失去 HO^- ；与此同时，硼上其中一个烷基可以由 B 迁移（migrate）到 O 上，以解除硼原子上的负电荷，给出如下所示的结构。



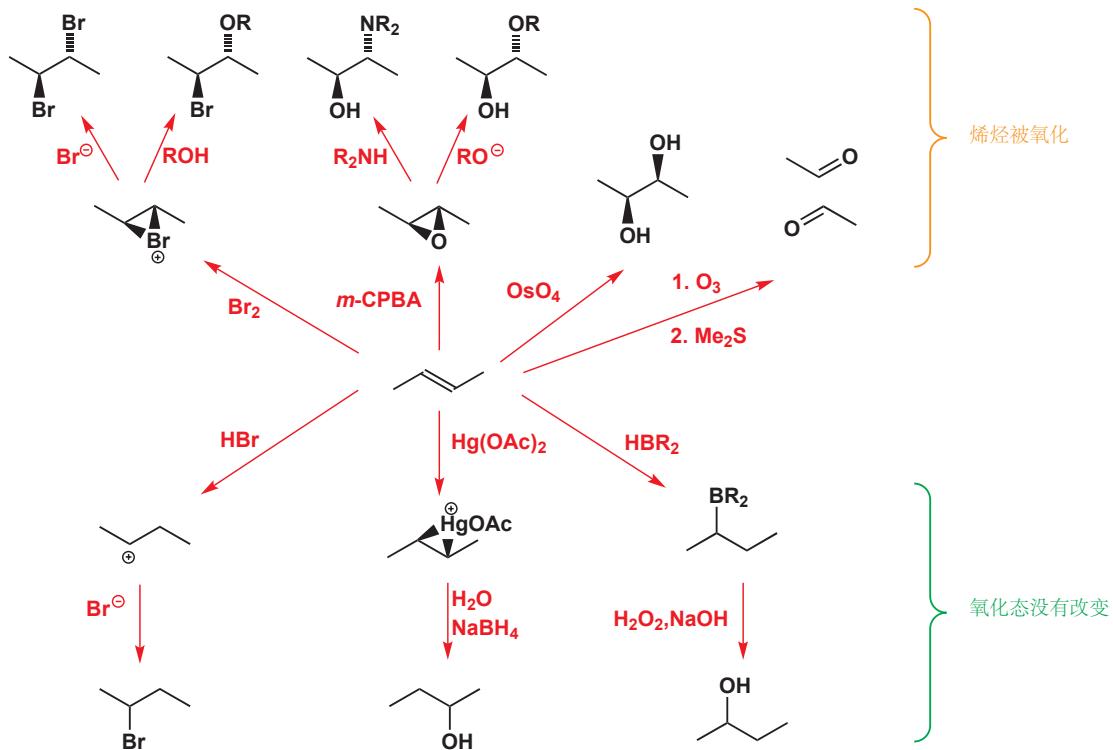
Interactive mechanism of hydroboration

► 这个机理，C–B 键转化为 C–X 键的过程，是硼的典型反应性。它也与 Chapter 36 中的 Baeyer–Villiger 氧化反应有一些相似性。

我们现在有了我们想要的 C–O 键，唯一需要的就是氢氧根卷土重来，从醇产物中移去 B。产物经质子化即为我们的醇。我们如何确保迁移的 R 基是正确的呢？嗯，如果我们用 BH_3 ，那么我们会得到三个取代基相同的三烃基硼烷，三根 C–B 键可以依次被氧化；如果我们用 HBR_2 试剂 9-BBN，那么也只有硼氢化反应中新生成的非环状取代基可迁移，选择性地得到我们想要的产物。

小结...亲电加成反应概述

Br_2 , Hg^{2+} , 以及过酸对烯烃的亲电加给出三元环中间体(与过酸给出的稳定的三元环, 环氧化). 这三类三元环都可与亲核试剂反应给出 1,2-双官能团产物; 开环过程受(1)区域选择性、(2)立体专一性的控制。双键的质子化得到一个阳离子, 可捕获亲核试剂, 这个反应用于制备卤代烷。一些您可以通过本章的方法制备的化合物种类如下所示。



延伸阅读

本章对轨道的论述, 也在 *Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions: Student Edition* by Ian Fleming, Wiley, Chichester, 2009 中有所涉及。F. A. Carey and R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry A, Structure and Mechanisms*, 5th

edn, Springer, 2007, chapter 5, 中处理了消除和加成反应的内容。
p. 428 页所展示的稳定溴𬭩离子的表征: R. S. Brown et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116, 2448.

检查您的理解



为确保您真正掌握了这一章的内容，请尝试解决本书 Online Resource Centre (在线资源中心) 中的习题：
<http://www.oxfordtextbooks.co.uk/orc/clayden2e/>

20

烯醇和烯醇盐的形成和反应

联系

→ 基础

- 羰基化学 ch6, ch9, ch10, & ch11
- 对烯烃的亲电加成 ch19

目标

- 羰基如何与另一种被称为烯醇的异构体处于平衡存在
- 酸和碱如何促进烯醇及其共轭碱，烯醇盐的形成
- 烯醇和烯醇盐有固有的亲核反应性
- 利用这种反应性可以在羰基旁边引入官能团
- 烯醇硅醚和烯醇锂可用作稳定烯醇盐等价物

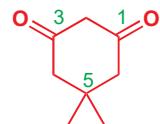
→ 展望

- 芳香化合物作为亲核试剂 ch21
- 烯醇盐在 C-C 键构筑上的用途 ch25 & ch26
- 烯醇盐化学在化学家用以制备分子的方法中处于的中心位置 ch28

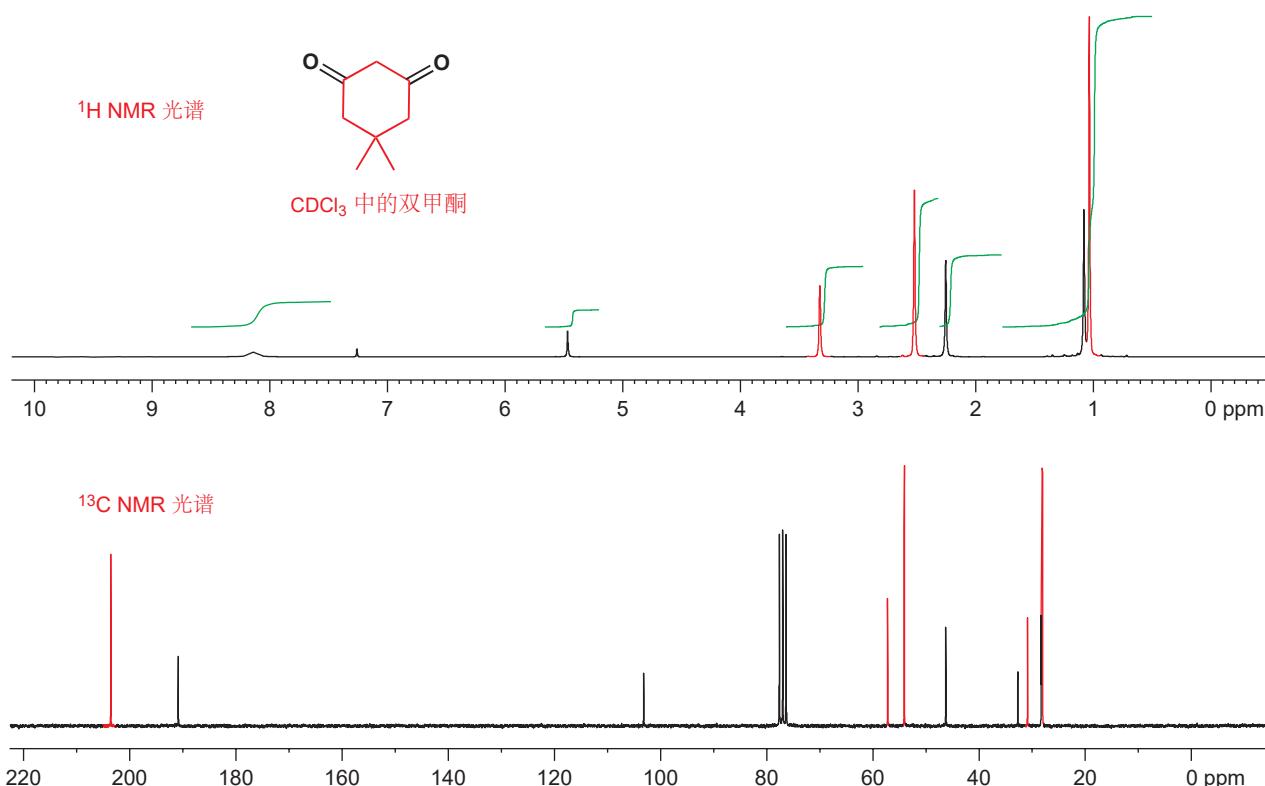
我们在羰基化学上花费了悬河泻水之篇幅，但我们认为这是值得的。您在 Chapter 6 中遇到了本书中的第一类反应，即羰基上的亲核加成。然后在 Chapters 9, 10, 和 11 中我们考虑了对羰基亲核进攻的各个方面。这两类反应中，羰基化合物都体现亲电性，但事实上，它们还有与之对立的另一性质，亲核性：对醛、酮和羧酸衍生物的亲电进攻也是使用的反应。但相同的一类化合物，是怎么接受亲核、亲电两类进攻的呢？本章要所要解决的矛盾就要于此，我们将会看到大多数羰基化合物，可以以两种形态存在——一种亲电的和一种亲核的。羰基化合物的亲电形态就是它们本身，而亲核形态被称作 **烯醇 (enol)**。

化合物的混合也能算做是纯净物吗？

您可以从化学品供应商那里买到双甲酮 (5,5-二甲基-1,3-环己二酮)。当您买到任何一种化合物的时候，明智的做法都是通过 NMR 光谱来检验这个化合物的纯度。我们对新买的双甲酮也做了在 CDCl₃ 溶液中的 1H 和 13C NMR 光谱，下一页图中红色的峰为二酮。光谱很清晰地告诉我们，我们买到的是两种化合物的混合物，如果是您，可能很倾向于退货。



“双甲酮 (dimedone)”
5,5-二甲基-1,3-环己二酮



记得要忽略 CDCl₃ 溶剂的峰: δ_H 7.25 和 δ_C 77.

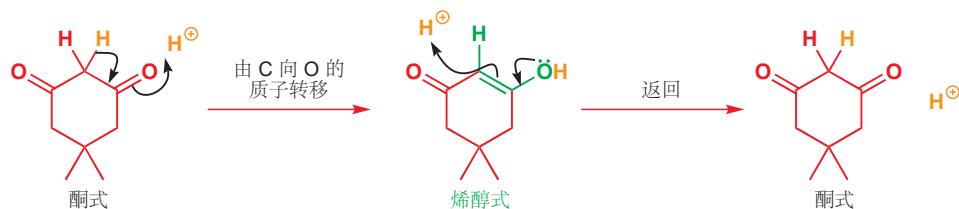
样品的绝大部分确实都是 5,5-二甲基-1,3-戊二酮。但剩下的是什么呢？剩下的一种化合物与双甲酮的光谱很像，结构上也很像：它有 CMe₂ 的 6H 单峰，也有环两侧的两个 CH₂；在 ¹³C NMR 光谱中有五个信号。其不同之处在于：在 δ_H 8.15 处有一个宽信号，看上去像 OH 基，更重要的是在 δ_H 5.5 处，双键区域内，出现尖锐的峰。它有两个不同的 sp² 碳原子。这都与下方所示的烯醇 (enol) 结构匹配。

如果您需要回忆有关化学位移，和 ¹H NMR 中不同种类的质子的内容，可以翻回 Chapter 13, p. 272.



互变异构现象：烯醇通过质子转移生成

烯醇正如其名所指：烯-醇 (ene-ol)；即有一个 C=C 双键，双键上又有一个 OH 基取代。刚刚的情形中，烯醇式的双甲酮由酮式位于中间的 CH₂ 向其羰基氧的质子转移得到，这一反应被称作烯醇化 (enolization).



注意，烯醇化的反应在 pH 上没有变化——质子被碳失去，又被氧获得。这是个仅发生微小变化的奇怪反应：唯一的变化是质子的转移，和双键的转移。这样的互相转变被称为互变异构现象 (ta-

utomerism).

互变异构现象 (Tautomerism)

任何仅包含分子内质子转移的反应，都被称作互变异构现象。下面有两个例子。



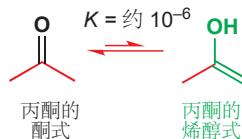
我们在 Chapter 8 曾讨论过这类反应，其中原子的酸性和碱性是主要考虑因素。在第一个例子中，两个互变体 (互变异构体, tautomers) 是完全相同的，平衡常数是确切的 1 (而混合比例也是 50:50)。而在第二个例子中 (含咪唑化合物在 p. 178 出现)，平衡则会偏向一侧，这取决于 R 的性质。

为什么简单的醛和酮不以烯醇式存在呢？

Chapters 13 和 18 中，我们也观察了一些羰基化合物，但并没有在 IR 或 NMR 光谱中发现烯醇的信号，双甲酮的现象十分罕见 (我们稍后会讨论)。虽然任何邻位有质子的羰基化合物都能发生烯醇化，但像环己酮、丙酮这类简单的羰基化合物，在通常条件下都只有痕量的烯醇式存在。这平衡完全趋向于酮式的形成 (丙酮烯醇化的平衡常数 K 大约是 10^{-6})。

这是因为一根 C=C 双键加一根 O-H 单键 (稍稍) 不如一根 C=O 双键加一根 C-H 单键稳定。一方面，烯醇式中的 O-H 键比酮式中的 C-H 键稳定，另一方面，酮式中的 C=O 键又比烯醇式中的 C=C 键稳定。右侧显示了它们的键能，这样悬殊并不大的键能使它们之间建立了很好的平衡。

一般情况下的一般酮，溶液中烯醇式的含量都为酮式的 10^5 分之一。那我们为什么还认为它们那么重要呢？这是因为烯醇化只是电子转移的过程，即使我们不能检测烯醇式微小的占比，它仍然在每时每刻发生着。接下来我们将讨论这一说法的证据。



酮式和烯醇式中具代表性的键能 (kJ mol^{-1})

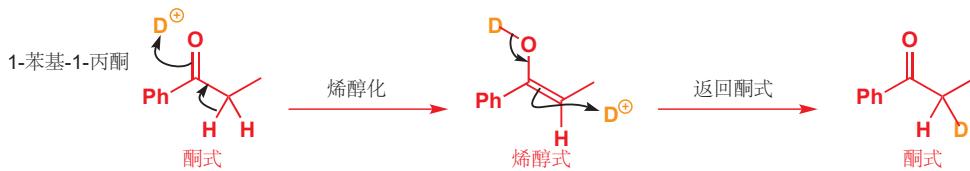
	与 H 的键	π 键	和
酮式	440 (C-H)	720 (C=O)	1160
烯醇式	500 (O-H)	620 (C=C)	1120

羰基化合物与烯醇平衡的证据

如果您将简单的羰基化合物 (如 1-苯基-1-丙酮，“苯丙酮 propiophenone”) 溶于 D_2O ，并使 ^1H NMR 光谱运行一段时间，您会发现与羰基毗邻的质子的信号会非常缓慢地消失。如果随后又将这个化合物分离出来，质谱则会显示，那些氢原子比氘原子取代了：在 $(M + 1)^+$ 或 $(M + 2)^+$ 处，而不是 M^+ 处有峰值。

烯醇化通常意味着在 C 处失去一个质子，并且在 O 处得到一个。但在 D_2O 中，所有的“质子”事实上都是“氘离子”(D^+ ，或 $^2\text{H}^+$)，因此开始时生成的是带有“OD”基团的烯醇。这并不是问题，因为烯醇式返回酮式时 O 上的 D 就会失去。真正发挥作用的是，在返回酮式的过程中，C 抢取了氘离子而不是质子。

■ 注意，烯醇中的双键既可以是 E，也可以是 Z。在这里我们画作 Z，但实际上它可能是两者的混合物。但这与烯醇的反应无关，在本章中我们不要求考虑烯醇的几何结构；但在后面的章节中，有几个反应是需要您用考虑到这一问题的。



这一过程现在还可以重复：烯醇化时 D 和 H 都可以离去，但可以肯定的是，由于溶剂中远多于 H 的、大量而过剩的 D，会使得化合物中与羰基毗邻的两个 H 原子最终都被 D 取代。



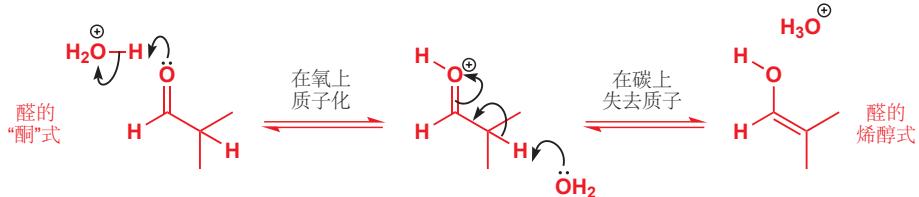
■ 还有一些会在质子 NMR 光谱中发生的事情。 CH_3 基的信号在原本的酮中表现为三峰，但它的两个 H 会被 D 取代，进而变成单峰。在碳谱中，还会发生对氘的耦合：您还记得 CDCl_3 峰的形状吗 (Chapter 18)。

我们可以从羰基邻位碳原子上 2H 信号的缓慢消失察觉这种交换现象。当然，分子中剩余的八个氢原子并不受烯醇化的影响。

平衡由酸或碱催化

事实上，在中性溶液中烯醇化是一个相当缓慢的过程。上文描述的在 D_2O 中的同位素交换过程，在室温下，每个周期可能需要持续数小时至数天。如果我想使其更加迅速地发生，可以使用酸或碱催化。在酸催化反应中，分子首先会在羰基氧上被质子化，第二步则是在 C 上失去质子。下面以一个醛为例展示了酸性下烯醇的生成，酸、碱催化的烯醇化反应在任何羰基化合物中都分别以相同的方式进行。

一种醛的酸催化烯醇化



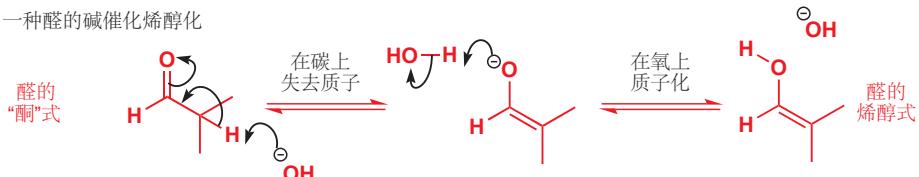
■ 在 Chapter 17 (p. 388) 中我们讨论了，机理中所画的质子直接“脱落”，其实代表着它被碱性的溶剂分子夺去。在本章和本书的其余部分，您会持续看到这种写法及其变种，它们代表的都是同一件事。

Interactive mechanism for base-catalysed enolization

这是比我们从前画过的更为详细的烯醇化机理，因为它显示了从碳上移去质子的物质（本例中为水分子）。虽然这个反应比在未催化条件下快，但平衡并不会因此而改变，我们也不能在其光谱上察觉到烯醇。

碱催化反应中，C–H 质子首先被碱（例如氢氧根离子）去除，然后在第二步中又有质子添加到氧原子上。

一种醛的碱催化烯醇化



这也是一个很好的机理，因为显示了必须有某物从碳上夺去质子，也显示了氧质子化时质子的来源（本例中为水分子——碱性溶液当然不能直接提供质子）。

注意到，这两个反应中的酸和碱都是只起催化作用的。在酸催化机理的结尾，又重新生成了质子（以 H_3O^+ 的形式）；而在碱催化机理的结尾，也重新得到了氢氧根阴离子。

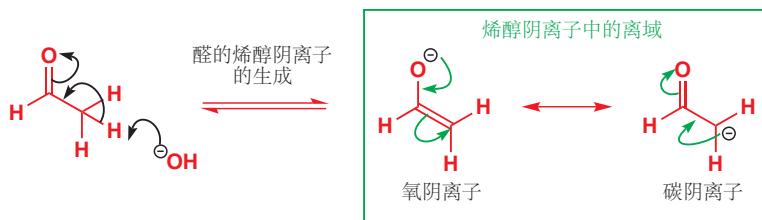
碱催化反应的中间体为烯醇阴离子

您还能从碱催化反应中洞悉到更多的见解。其中间体离子被称为 **烯醇阴离子 (enolate ion)**。它是

烯醇的共轭碱，即可以通过羰基化合物直接失去 C–H 质子形成，也可以通过烯醇失去 O–H 质子形成。



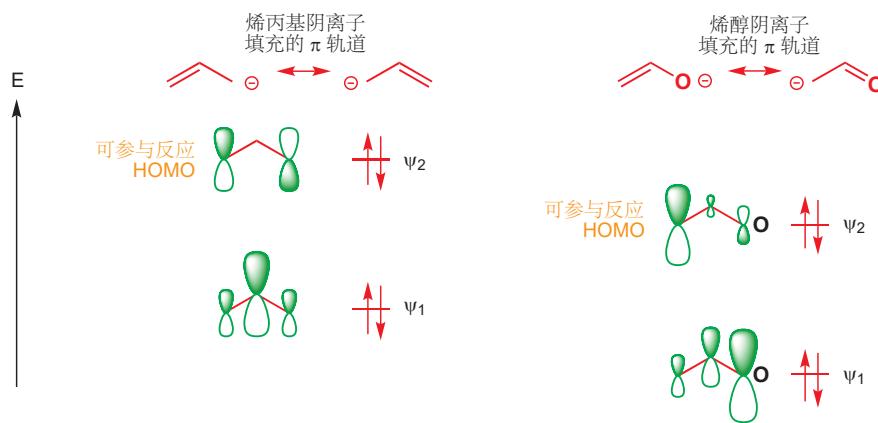
烯醇阴离子是与您在 Chapter 7 中所遇到的烯丙基阴离子有联系的三原子四电子体系。负电荷主要分布在氧，最具电负性的原子上。以最简单的 (MeCHO 生成的) 烯醇阴离子为例，我们可以用弯曲箭头说明这一点。



烯醇阴离子是一个离域体系，负电荷在 C 和 O 上均有分布——我们使用共轭双箭头连接两种极限式，碳阴离子和氧阴离子，同一事物的两种表达。我们通常倾向于使用氧阴离子的形式，因为它更接近实际。

■ 认识到共轭和互变异构 (羰基化合物酮式与烯醇式的相互转化) 的区别是很重要的。互变异构是两个不同的结构之间存在的真实平衡，必须以平衡箭头表述。

我们可以用轨道说明同样的事情。



如果您不知道这些轨道是从哪里来的，请参看 Chapter 7.

左侧表示的是烯丙基阴离子的充满轨道，右侧表示的是与之对应的烯醇阴离子。烯丙基阴离子固然是对称的，然而当我们用氧原子取代其中一个碳原子后，会有两种改变发生。其一是氧更加负电性，因此两个轨道的能量都被降低了，轨道也发生了变形。其二是低能的原子轨道，即氧的原子轨道对低能分子轨道 (ψ_1) 的贡献更大，与之相应，也对 ψ_2 的贡献更小。电荷来自两个充满轨道，因此分布于所有三个原子上，但却绝大部分地分布在两端。最重要的是，烯醇阴离子可参与反应的 HOMO (ψ_2) 轨道，在末端的碳原子上具有更大的占比。

注：酸性烯醇化得到的物种是中性的烯醇 (enol)，碱性得到的是烯醇阴离子 (enolate anion)，英文常见用“enolate”直接表示烯醇阴离子的情况，于是我会译为“烯醇盐”。

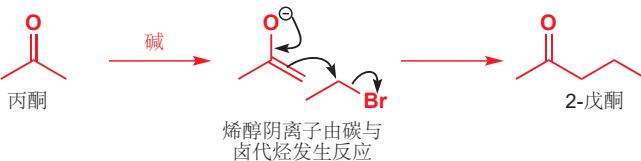
在烯醇阴离子中，氧原子最多的负电荷，而碳原子则分布有最多的 HOMO。因此我们可以期待，以电荷和静电吸引为主导因素的反应发生在氧上，而以轨道相互作用为主导因素的反应发生在邻位碳上。对羰基化合物 (酰氯) 的亲核进攻是以静电吸引为主导因素的，于是烯醇盐对酰氯的进攻发生在氧上，得到烯醇酯。

■ 换句话说，氧是一个硬的亲核位点，而碳是一个软的亲核位点。见 Chapter 15, p. 357.

译者注：此处作者为了帮助读者理解软硬，引入了烯醇与酰氯得到烯醇酯的反应，但此反应产率较低，制取烯醇酯的标准方法是在弱碱的存在下与酰氯反应（利用羰基氧的硬亲核性，不经过烯醇盐中间体）。



而对卤代烃的亲核取代反应则发生在碳原子上。

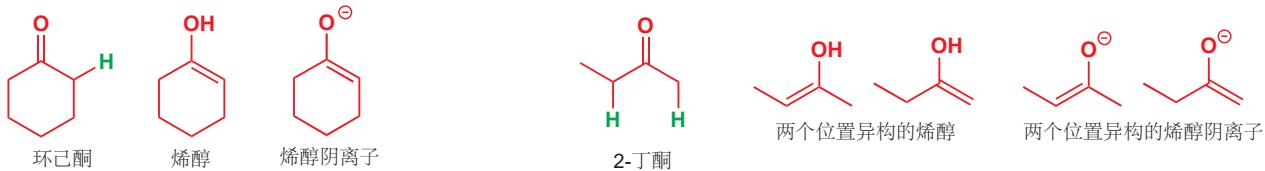


我们会在 Chapter 25 更细致地讨论这一反应。而本章的剩余部分，我们会转向烯醇化导致的一些更简单的结果，和一些烯醇盐与简单的杂原子亲电试剂的反应。

烯醇和烯醇盐的种类

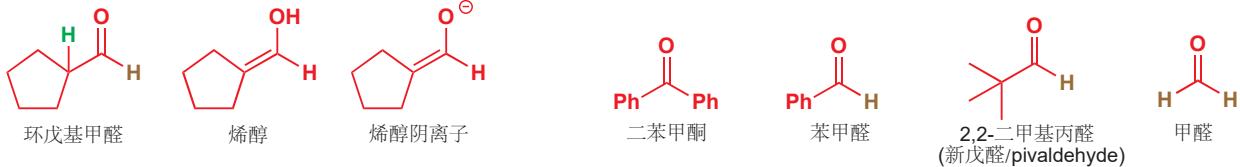
是时候总结和概括由羰基化合物生成的烯醇、烯醇盐的种类了。您已经看到过酮和醛的烯醇化。对于一个不对称的酮，可能生成两种不同的烯醇或烯醇盐。

可烯醇化的(enolizable) 酮



醛也可以烯醇化。但，当然，邻位没有氢原子的羰基化合物是不可能发生烯醇化的。

可烯醇化的醛



无法烯醇化的羰基化合物

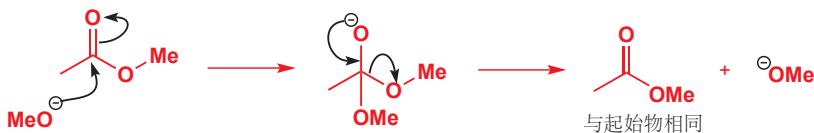


■ 注意，醛基上的质子（棕色所示）是不会发生烯醇化的。它的机理不能被画出。

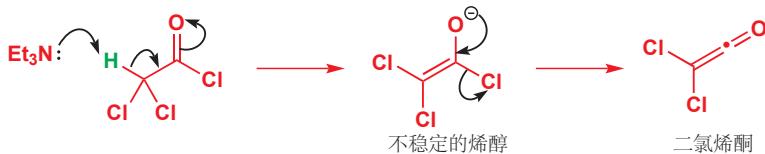
所有羧酸衍生物都具有生成烯醇的这一性质。对于酯则尤为重要，酯的烯醇和烯醇阴离子都可以很轻易制得。显然，酸碱催化时有必要避免水的出现，否则酯在这些条件下水解。一种解决办法是使用酯所对应的醇的烷氧基阴离子做碱（例如甲酯中用 MeO^- ，乙酯中用 EtO^- ），来生成烯醇阴离子。



然后，即使烷氧基阴离子做亲核试剂了，也会生成与起始物相同的酯，而对体系没有任何影响。



羰基化合物的烯醇化和被亲核进攻这两个过程中，都有羰基接受电子的一步。因此最亲电的化合物同样是最容易烯醇化的，这使得酰氯非常容易烯醇化。我们不能因为要避免被亲核进攻，而使用氯离子作为碱，因为氯离子并不是碱性的，我们必须找到一个非亲核性碱，例如叔胺。所得烯醇并不稳定，它会消去氯离子，并形成烯酮。这在使用二氯乙酰氯制备二氯烯酮的反应中效果尤为突出，因为要移去的质子酸性很强。

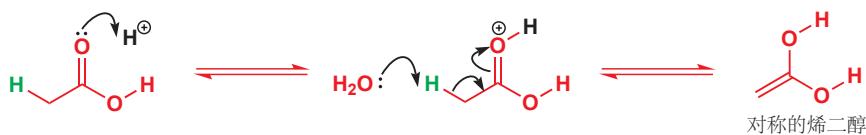


烯酮 (ketene, p. 403) 是有一个同时与一个 O 和一个 C 成两根双键的碳的化合物。这是一个 E1cB 消除，您在 Chapter 17 以及看到了这类内容。

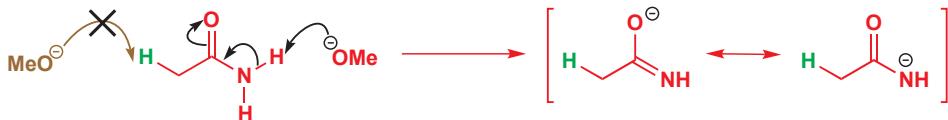
羧酸不能轻易地形成烯醇阴离子，因为碱首先会移去酸性的 OH 质子。这种性质也保护了羰基，使其不受绝大部分亲核试剂的进攻。



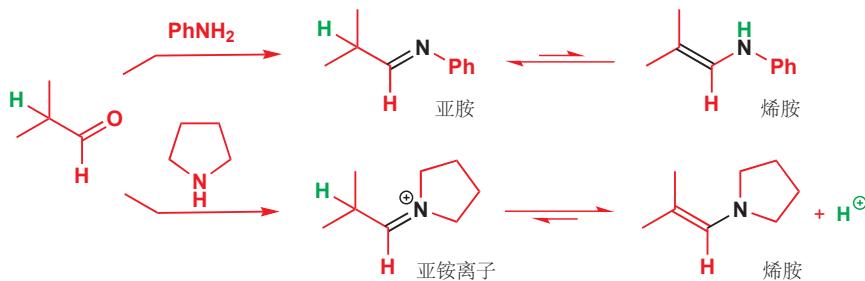
在酸性溶液中没有这一问题，并能够形成“烯二醇 (ene-diols)”。



酰胺 (除了叔胺) 氨基上的质子，虽然比不上羧基质子，但仍有相当强的酸性。试图形成烯醇阴离子时，碱依然会先移去 N–H 质子而不是 C–H 质子。酰胺也是所有的羧酸衍生物中最不活泼 (受亲核进攻时)、最不易烯醇化的，它们对应的烯醇和烯醇盐很少被用于反应。



很多相似的反应甚至没有必要有羰基。亚胺 (Imines) 和烯胺 (enamines) 之间也是类似的互变异构平衡。



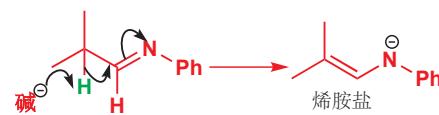
■ 您要确保您能写出醛转变为亚胺的机理：我们在 Chapter 12 中讨论过它们。

对于伯胺(此处的 PhNH_2)，可以形成较稳定的亚胺；但对于仲胺(此处简单的环胺)，却不能形成亚胺本身，只能形成比没有亚胺稳定的亚铵盐。

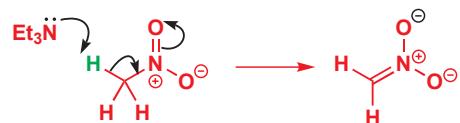
烯胺是烯醇的氮类似物，与之类似，烯醇盐也有氮类似物，**烯胺盐(aza-enolates, 氮杂烯醇盐)**。烯胺盐可由烯胺在强碱下去质子得到。另一种类似物，硝基烷烃也有类似的套路，但硝基烷烃酸性较强，在相当弱的碱性下，它也可以互变为阴离子。

您会在 Chapters 25 和 26 中看到烯胺和烯胺盐所起的作用。硝基烷烃的去质子化在 Chapter 8 (p. 177) 已经讨论过。

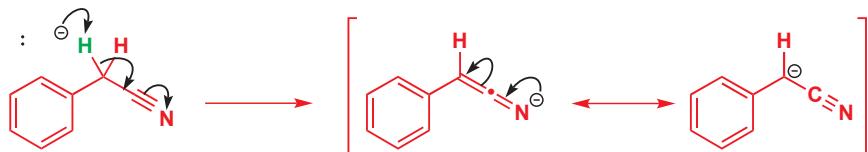
烯胺盐的形成



硝基甲烷阴离子的形成



腈也可以生成阴离子，但由于负电荷仅能离域到氮原子上，因此需要强碱生成。这个离子是类似烯酮、累计双烯和二氧化碳的直线型物种。



● 烯醇化的需求

任何有吸电子官能团的有机化合物，在一个至少含有一个氢的饱和碳原子上连有一个以上的 π 键，就可以在中性或酸性溶液中生成烯醇。其中的很多还可以在碱性溶液中生成烯醇盐(除去羧酸，伯胺，仲胺)。

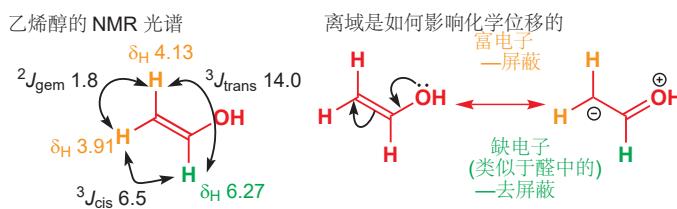
绝大部分化合物的烯醇式在溶液中都不大可能被检测到($10^4\text{--}10^6$ 份的酮式中有一份的烯醇式)。而有些化合物则有相比之下很稳定的烯醇，这就是下一节的主题，过后我们会回到烯醇和烯醇盐的反应性上来。

稳定的烯醇

我们已经确认过，同一分子的烯醇式一般都不如酮式稳定。探索稳定的烯醇有两种方法，其一是在分子上增添一些能使烯醇式稳定的特征，即在热力学上稳定烯醇。其二则是寻找向酮式转化的速率较慢的烯醇——换句话说，就是在动力学上稳定。本节首先考察后者。

动力学稳定的烯醇

烯醇式的生成由酸或碱催化。因此这个反应的逆反应——由烯醇式转化到酮式的过程——也一定会被相同的酸或碱催化。如果您在严格的不含酸碱的条件下制备简单的烯醇，当然要使用除去互变异构的其他方法制备，那么它们就会有很长的寿命了。一个很有名的例子是最简单的烯醇，乙烯醇的合成：通过在低压下高温(900°C)加热1,2-乙二醇(甘醇，glycol——一种防冻剂)即可获得。乙二醇失去水，得到乙醛的烯醇式。它的寿命足以让质子NMR光谱观测到，但也会缓慢地转变为乙醛。



光谱说明了双键上氧原子的电子效应。就像您期待的，OH 基会不断地向双键放入电子，因此烯烃中紧挨着 OH 的质子（绿色）被去屏蔽，而另一个碳原子上的两个质子则被屏蔽。双键的耦合常数也如同预期：较大的反式耦合（14.0 Hz）和较小的顺式耦合（6.5 Hz）。极小的偕偶则是末端双键 CH_2 基的典型特征。

碳原子很难被质子化是这类烯醇稳定的原因。右侧的例子中，两个苯环取代基包围了烯醇，并阻止了电子化试剂的靠近。环扭曲出双键的平面两侧，并在两个方向阻碍质子的进攻。

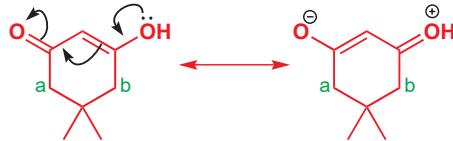
烯烃中的耦合常数在 p. 293 已经解释。

热力学稳定的烯醇：1,3-二羰基化合物

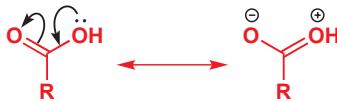
本章是由一个热力学上较稳定的烯醇开始的，即双甲酮的烯醇式，在溶液中占比 33%（如右侧所示）。然而，这只是 1,3-二羰基化合物（1,3-dicarbonyl compounds）中的一个例子而已（也称为 β -二羰基 β -dicarbonyls 化合物）；这类化合物很多都可以形成大量的烯醇，有些甚至可以在极性溶剂中完全烯醇化。

我们现在需要考察为什么这些烯醇是如此的稳定。主要原因是两个羰基独特的（1,3）排列，使烯醇式中存在共轭——很像羧酸中的共轭。

双甲酮烯醇式中的离域

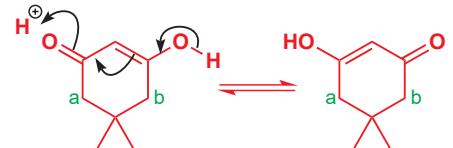


羧酸中的离域

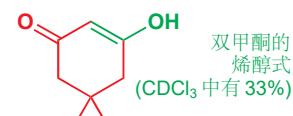
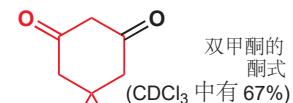
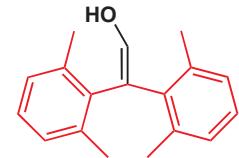
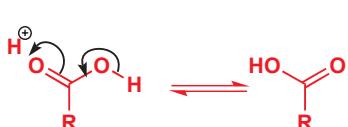


回头看看双甲酮的 NMR 光谱（p. 450），在烯醇式中，环内的两个 CH_2 基（a 和 b）显然是不相同的，但在光谱中它们却表现为等价的——我们刚才提出的离域观点并不能解释这一现象。这只能意味着烯醇与另一与之完全相同的烯醇处在快速的平衡中。并非离域——由于有质子在移动——因此它也是一种互变异构现象。

双甲酮烯醇式中的互变异构



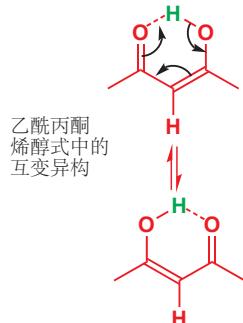
羧酸中的互变异构



我们在 Chapter 16, p. 374. 中谈论到了 NMR 光谱“平均信号”的问题。

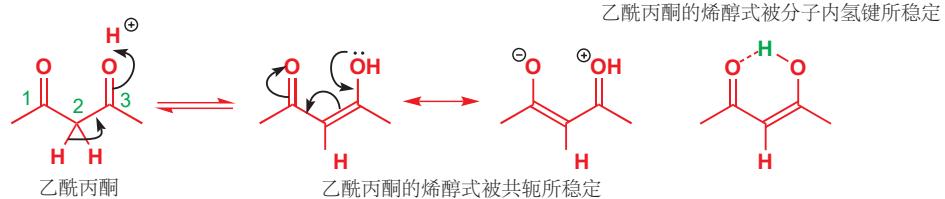
请再次仔细互变异构和离域(共轭)的区别。此处几个例子中两种烯醇的转化,由于质子在分子中的移动,因而是互变异构,用平衡箭头连接;而离域则是电子的移动(当然,不是真实发生的移动),两种结构是同一事物的不同描述方法,之间应用双向箭头链接。

这种氢键在双甲酮中是不存在的。



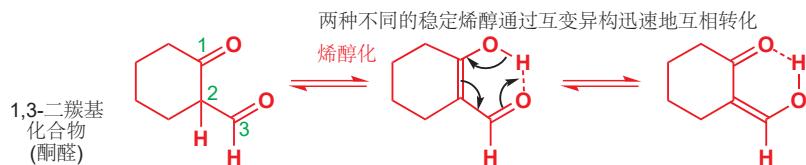
这与羧酸中的情况也是类似的。两种烯醇在 CDCl_3 溶液中迅速达到了平衡(互变异构平衡),以至于 NMR 光谱仪记录的是平均信号。相比之下,本例中烯醇式和酮式之间的平衡则会慢到可以被 NMR 光谱仪记录为分开的信号。

其他的 1,3-二羰基化合物 也大量以烯醇式存在。一些例子中会有额外的稳定化因素,例如分子内氢键。乙酰丙酮 (Acetylacetone, 2,4-丙二酮) 对称烯醇式的稳定化因素,不仅有共轭,还有十分有利的六元环分子内氢键。



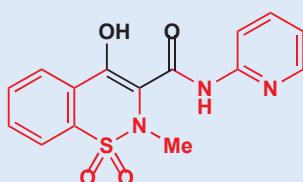
有氢键的烯醇结构看上去不对称,但事实上,就像在双甲酮中的一样,质子转移会导致两种等价的烯醇式结构迅速地转化,即通过互变异构现象。

1,3-二羰基化合物 不需要是对称的,如果它们不对称,那么两种不同的烯醇式会通过质子转移相互转化。下面的环酮醛,几乎完全以一对迅速平衡的烯醇存在。这三个物种的比例可以通过 NMR 测量得到: 酮醛占 <1%, 第一种烯醇占 76%, 第二种占 24%.

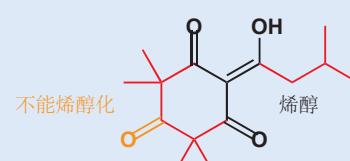


更多稳定的烯醇的例子

辉瑞公司开发的消炎药“费啶”(用于治疗关节炎,商品名为吡罗昔康)是一种基于 1,3-二羰基化合物的稳定烯醇。它也含有酰胺基和磺酰胺基,但您应该能找出烯醇的部分。



Piroxicam (Feldene®)
治疗关节炎 每日一次



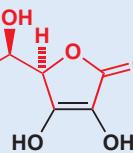
Leptospermone (Callisto®)
瓶刷状植物美花红千层生产的除草剂

自然界中也存在稳定的烯醇。美花红千层 (*Callistemon citrinus*),一种瓶刷状植物 (bottle-brush plant) 可产生用于抑制竞争的除草剂成分纤精酮 (Leptospermone), 目前在玉米保护领域有商品名“Callisto”。它是一种四酮,但几乎完全以互变着的烯醇式存在。注意橘色的羰基并不能形成烯醇: 它没有 α -氢。维生素 C 有一个包含两个羰基的五元环,但它一般以一个共轭得十分好的烯二醇(ene-diol)存在。

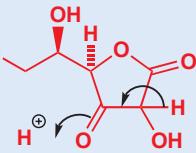
一种不稳定的酮式



维生素 C 的稳定烯二醇式



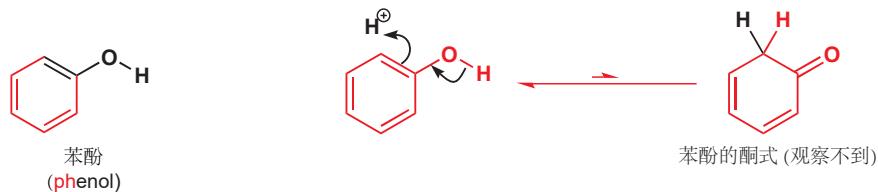
另一种不稳定的酮式



我们可以画出离域，并同时解释为什么维生素 C 被称为抗坏血酸(ascorbic acid)。去掉绿色质子后，得到能在 1,3-二羰基体系中离域的离子，因此绿色的质子是有酸性的。



稳定烯醇的极限是“苯-烯醇”(Ph-enol)。芳香醇，亦称酚，它们更倾向于选择芳香性的实质优势，而不是 C=O 比 C=C 双键略占的一点优势。它们完全以酚的形态存在。就像抗坏血酸，苯酚也颇具酸性 (pK_a 10)——它过去常被称为石碳酸 (carabolic acid)。

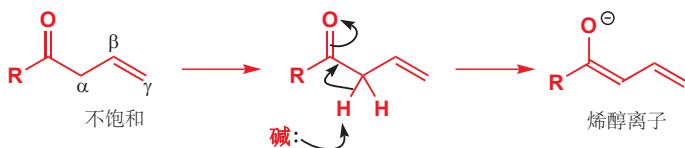


您会在 Chapter 21 看到，这种“酮式”结构会作为苯酚在苯环上的一些反应的中间体。

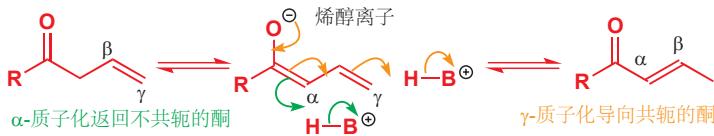
烯醇化导致的结果

不稳定的羰基化合物喜好共轭

保持 β,γ -不饱和羰基化合物的存在是很困难的，因为在有痕量酸或碱的存在下，这种化合物就会通过转变为有共轭的中间体。即在酸性下的烯醇，或者在碱性下的烯醇盐。



然后，如果在 α 位质子化，分子会转换回不共轭的酮，而在 γ 位的质子化则会得到其更稳定的、共轭的异构体。这些反应都处在平衡中，因此这一共轭的异构体则会最终占主导地位。

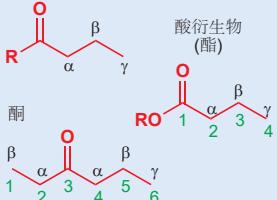


外消旋

任何在羰基邻位的立体中心(包含氢)都是不稳固的，因为羰基的烯醇化会摧毁它。尝试制备有光活性的 β -酮酯是十分愚蠢的事情，因为唯一的立体中心在两个羰基之间。虽然酮酯是手性的，但烯醇却是平面型的，因而不能有手性，这样在烯醇化和逆烯醇化的平衡中就会最终导致有光活性的酮酯的外消旋。

希腊字母 α, β, γ 等被用作标记与羰基(或其他官能团)相连的碳链上的位置，以邻位开始计算。

标记羰基化合物中的碳原子



烯醇化位点通常是 α ，在不对称的烷基酮中有两个。 α, β, γ 系统独立于 IUPAC 系统命名规则，系统命名按照如图绿色的序号标记碳链中的原子。

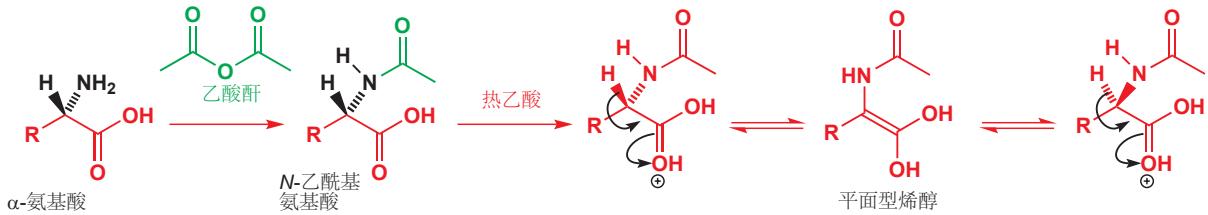
相同的术语规则也可被用于例如氨基酸和酮酯中。





在立体中心旁边有一个羰基的化合物是可以合成的，但需要非常小心。 α 氨基酸，蛋白质的组成化合物，就是这样的化合物；但它们非常稳定，在酸或碱的水溶液中不会外消旋化。在碱中，它们以羧酸阴离子的形态存在，如上文所说，不发生烯醇化。酸性下的烯醇化则又会被 $-\text{NH}_3^+$ 基的形成而阻止，它会抑制烯醇化中十分必要的质子化。

氨基酸可以与乙酸酐反应，得到它们的 *N*-乙酰基衍生物。这些 *N*-乙酰基酰胺在热乙酸下重结晶，则会发生外消旋化，这无疑是烯醇化导致的。乙酰化后，氨基不再具碱性，不会在酸中质子化，因此对羰基的质子化与由此进行的烯醇化，现在就是可行的了。



■ 我们在 Chapter 14 中讨论了用旋光性拆分剂将对映体转化为非对映体的拆分方法。

将有活性的氨基酸外消旋化，这是个疯狂的主意，看似没有什么用处。然而，假设您正在从外消旋的氨基酸中拆分您想要的纯净 *(S)*-氨基酸，那么这一过程结束后一半的原料则会是您不想要，因此只能丢掉的 *(R)*-对映体。但如果此时您将它们外消旋化，并加入下一次的拆分中，那么您还可以得到占其中一半的 *(S)*-酸。如果您的产物很多，您可以这样一步步外消旋化直到满意。

发生在体内的外消旋化

一些化合物会在人体内发生外消旋化。细菌细胞壁的一部分是由人类无法消化的“非自然”*(R)*-氨基酸组成的。但我们可以用酶使其外消旋化。

下面是一种重要的止痛药物，布洛芬，包含基于芳香丙酸的结构。它可以以 Nurofen 为名在药店的柜台上买到。布洛芬仅有 *(S)*-对映体 是有效的止痛药，但该化合物则是以外消旋体的形式提供的。这是由于即使提供了光学纯的对映体，人体本身也会做余下的工作，通过烯醇化使其外消旋化。

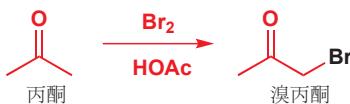


烯醇或烯醇盐做中间体的反应

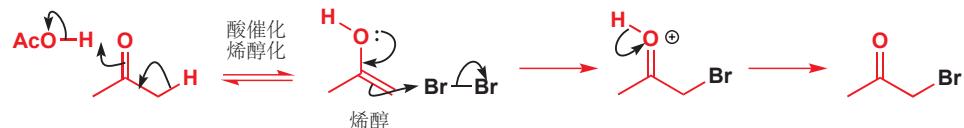
关于烯醇，我们已经看到了同位素交换，双键的移动和共轭，以及烯醇作为中间体的外消旋化过程。而现在，我们要来考察一些经历烯醇的中间体，并且有显著变化的羰基化合物的反应。

卤代(酸促)

羰基化合物可以在酸或碱性溶液中与卤素单质(例如溴, Br_2)反应, 在 α 位发生卤代。酸催化的反应更加简单, 我们将首先进行讨论。乙酸溶剂下, 酮通常可以干净利落地发生溴代。

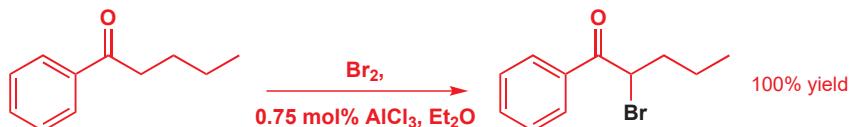


反应的第一步是酸催化的烯醇化, 然后亲电的溴分子进攻烯醇上亲核的碳。箭头可以表示出进攻位点特别地在其中一个碳原子上的原因。

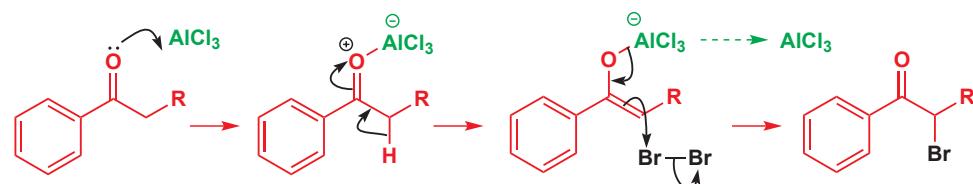


Interactive mechanism for acid-catalysed ketone bromination

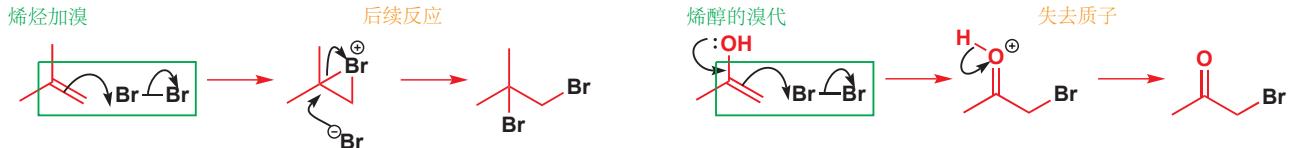
注意, 酸催化剂在反应的最后一步重新生成。这个反应并不需要在酸性溶液, 甚至是质子酸中进行。Lewis 酸既可作为酮溴代的良好催化剂。下面是一个不对称酮在乙醚作溶剂, AlCl_3 催化的条件下 100% 地转化为溴代酮的例子。



溴代不会发生在分子中的其他位置——不会发生在苯环上 (您会在下一章学习的反应, 也许会在上述条件下发生), 因为烯醇比芳香环更加活泼; 也不会发生在脂肪侧链的其他原子上, 因为只有一个位点可以生成烯醇。



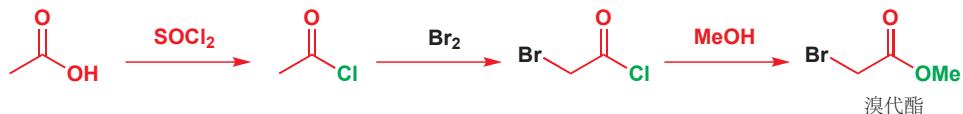
这是这个反应机理的一种不重要的变种写法。从前, 我们用氧的孤对电子协助烯醇对 Br_2 的进攻, 然后在另一个单独的步骤中失去酸催化剂。但左侧的机理意思是 AlCl_3 的离去和来自 Br_2 的进攻同步发生, 这当然是省略步骤的简写。但区分这一点是不必要的, 这两种机理在未来您都会遇到。



羧酸衍生物的溴代反应通常不使用羧酸本身发生, 而是先将其转化为酰氯或酰溴, 不经分离, 直接用其烯醇式制备 α -溴代酰卤。这一过程过去常常直接用红磷和溴单质一步完成, 但现在则通常

■ 在溴代酰氯与甲醇的反应中，进攻发生在羰基上。因为亲核试剂甲醇，是“硬的”亲核试剂（受电荷吸引控制）。如果我们想取代 α -溴，那么我们需要使用软的（轨道主导的）亲核试剂。三苯基膦(Ph_3P)可以做这种情况的亲核试剂——产物为可用于Wittig反应的𬭸盐（在Chapters 11和27讨论）。软硬亲核试剂在亲核取代反应中的区别在Chapter 15中已被讨论。

倾向于使用两步；并且溴代酯的制备也不需要任何中间体的分离。我们可以整个过程总结如下。



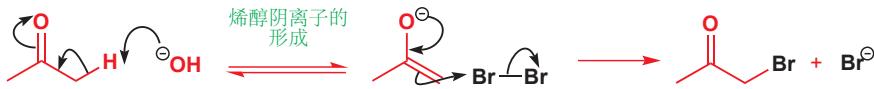
与 SOCl_2 反应转化为酰氯的过程，和与 MeOH 反应，将 α -溴代酰氯转化为溴代酯的过程，都是我们在Chapter 10中讨论过的很简单的羰基上的亲核取代反应。居中的过程，很容易烯醇化的酰氯的溴代反应，是一个很典型的烯醇溴代。



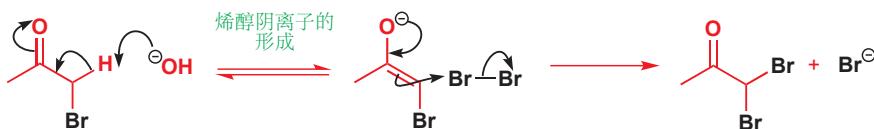
碱促卤代(卤仿反应)

碱性下的溴代反应与酸性下的不同，而且较复杂，因为反应通常不会随着仅一个溴原子的引入而终止。我们将以丙酮的溴代为例：第一步是碱催化下的烯醇化，得到烯醇阴离子；烯醇阴离子对溴的进攻与烯醇对溴的进攻相似，烯醇阴离子当然会比烯醇更加活泼（烯醇阴离子带有负电荷）。

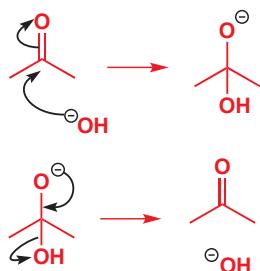
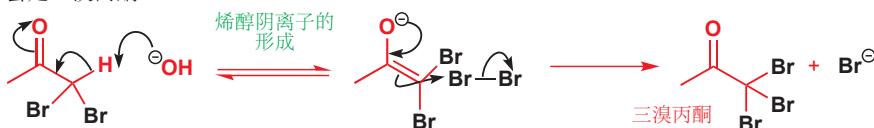
■ 注意，这个反应中的氢氧根离子不会再生——溴离子并不具有碱性，无法和水反应以再生氢氧根离子（Chapter 8）。我们因此需要加入完全等量的氢氧根。



问题在于，反应不会就此而终止。刚刚反应的第一步为去质子，而此时在羰基与溴原子之间的质子比原始的酮中的质子更加具有酸性，因为溴原子有吸电子作用。溴代酮比酮更容易形成烯醇盐。



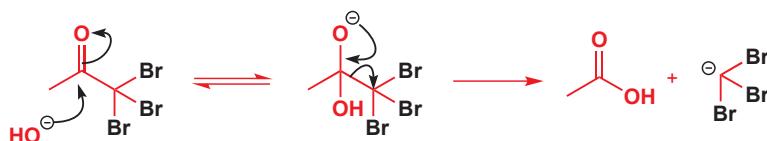
于是形成了二溴丙酮。现在我们还剩一个质子（在羰基与两个溴原子间）。这个质子的酸性又得到了增强，因此会更加快速地生成新的烯醇离子。因此无论溴单质的添加量如何，第一个观察到的产物都会是三溴丙酮。



但这也还不是故事的结局。我们需要稍微回溯一点，来探寻它的原因。对于碱性下的烯醇化，您都可以问这样一个问题：“为什么氢氧根作为亲核试剂，不去进攻羰基呢？”答案是，它确实会进攻，左页边栏是反应的过程。生成四面体中间体。

但接下来会发生什么？四面体中间体会通过逐出一个最容易离去的基团，而转换回羰基化合物。 Me^- 不可能做这个离去基团，唯一可能的离去基团还是氢氧根离子（水的 $pK_a = 15.7$ ），因此氢氧根离去，和没进攻时一样。

这种情况持续到三溴代酮的生成。此时 CBr_3^- 的碳阴离子被三个溴原子所稳定，可以作为离去基团离去。真正意义上的反应发生了：



然后所得的两个产物交换质子，进而得到反应的最终产物——羧酸根离子和三溴甲烷 (CHBr_3).



与碘也会发生类似的反应，我们可以用一般结构，含甲基的羰基化合物，总结整个过程。羰基化合物必须含甲基，这是因为碳阴离子离去基团的生成，需要有三个卤原子的参与。

这一反应通常被称作“碘仿”反应 (iodoform reaction). 碘仿是三碘甲烷的旧称，如同氯仿 (chloroform) 直至现在还一直被用于指代三氯甲烷。这是羰基上的亲核取代中，最后导致 C–C 单键断裂的罕见情形之一。



● 卤代反应的最佳条件是酸性

羰基化合物的卤代反应应当在酸性溶液中进行。试图在碱性溶液中进行，则会导致多取代和 C–C 键的断裂。

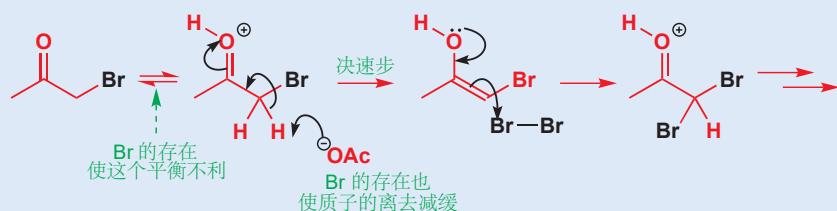
为什么酸促卤代反应能很好地进行？

碱促卤代反应会导致所有的氢原子被卤代，其原因已经很清楚了：每一次卤代都会使剩余的质子更具酸性，进而更容易烯醇化。但为什么酸促卤代反应在引入一个卤原子后就停止了呢？更准确的说法是，如果仅加入一当量的卤单质，是可以在单卤代后停止的；如果体系中有更多的卤单质，则卤代反应还会继续。



然而，第二个卤原子在羰基的另一侧取代。很明显，第二次卤代比第一次卤代慢。酸促卤代的大多数中间体都是带正电的，因此卤素的存在会使它们不稳定。溴丙酮的碱性比丙酮弱，因此会更少地生成可反应的质子化形态，这从第一步上就减缓了后续的亲电进攻。

酸性溶液中相同位置上第二个溴的加入 (通常不发生的过程)



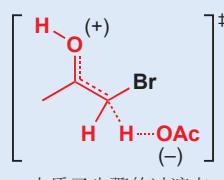
α 位溴原子的存在还减缓了第二步，即烯醇化的决速步的速率：如果可以从另一个没有 Br 存在的 α 位去质子，那么反应更倾向于走那一条路。过渡态表明了溴原子减缓这一步骤的原因，因为结构中邻近溴原子的部分被富集了正电荷。

译者注：

此处涉及了烯醇(酸性下)和烯醇盐(或烯醇阴离子,强碱性下)形成时重要的区域选择性问题,即烯醇倾向于多取代,烯醇盐倾向于少取代。

文中的观点是,二者都是动力学的。由于烯醇形成时先在羰基上得质子,因而在过渡态中,羰基部分带部分正电,电荷匹配可以导致成键效果好,它会选择在带更多负电的一侧成烯醇,由于烷基给电子,成烯醇的一侧便是多取代侧。而在烯醇盐形成的过渡态中,羰基部分带部分负电,电荷匹配会导致它在不那么负电的少取代一侧成键。

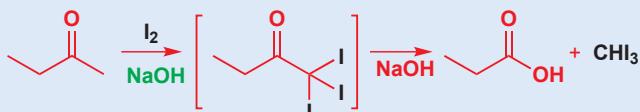
根据扎伊采夫规则,多取代的烯烃更稳定,热力学烯醇应是多取代的。有些书中也用酸性下发生热力学反应,来解释此现象。这一事实有意义的应用是,如果酮过量,能建立有效的平衡,烯醇阴离子也会倾向于多取代(比如弱碱三乙胺下烯醇硅醚的形成是多取代选择性,而过量的强碱 LDA 下烯醇锂的形成是少取代选择性的),见 p.599.



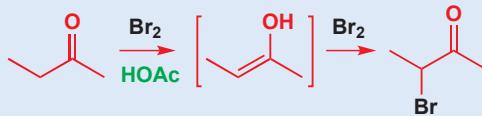
去质子步骤的过渡态

我们可以用一个证据证明这个听起来比较弱的解释:不对称二烷基酮的卤代反应在酸性和碱性下得到不一样的结果,碱促卤代倾向于发生在甲基,取代较少的一侧上;而与之对比,酸促的反应首先(或只)发生在多取代的一侧。这是由于烷基与溴原子取代的效果正好相反——烷基能稳定正电荷。因此烯醇的,有带正电的过渡态的反应,在多取代的位点发生得更快;而烯醇阴离子的,有带负电过渡态的反应,则在少取代的碳原子上发生得快。

碱促卤代

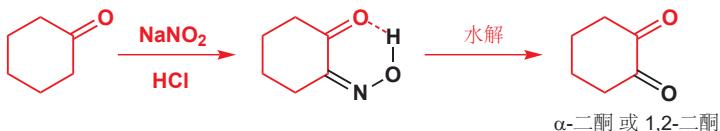


酸促卤代

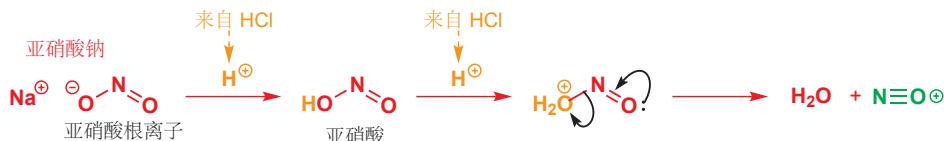


烯醇的亚硝化

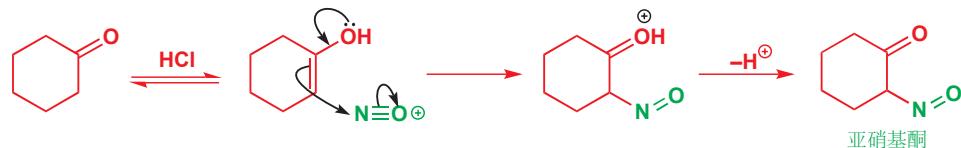
下面是一个氯做亲电试剂的反应,这既是一个有关烯醇反应性的例子,又能提醒我们,除去羰基外的其他官能团(如亚胺)也能发生互变异构。现在,假设您有一个羰基化合物,并想在原先的羰基的邻位引入一个另一个羰基。那么下面是您可能会选择的一种方法:



第一步包含弱酸亚硝酸 nitrous acid (HNO_2 , 或 HONO) 在其钠盐与强酸 HCl 的存在下形成的过程。亚硝酸随后会质子化,并失去水,生成可反应的亲电试剂 NO^+ .

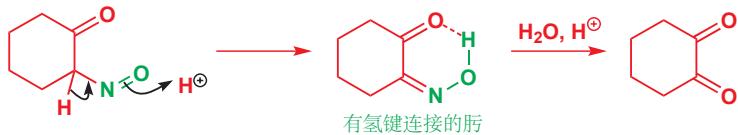


这个双原子阳离子,与一氧化碳等电子。它以氮做亲电位点,进攻酮的烯醇式,得到一个不稳定的亚硝基化合物(nitroso compound).

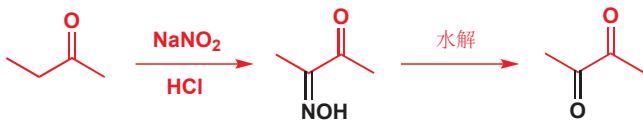


亚硝基化合物不稳定，可以通过质子由碳向氧的转移互变异构化。这一过程很与烯醇化很相似，仅是将 C=O 换做了 N=O，产物“烯醇”则换做稳定的肟（oxime）。肟上的 O—H 可以与邻位的酮羰基形成分子内氢键。肟的水解得到第二个酮。

亚硝基官能团， $-N=O$ ，可能对您来说是陌生的；氮您在 Chapter 11 曾遇到过肟。亚胺（或肟）的水解在 Chapter 11 中也已讨论过。



这个反应在酸性下进行，因此如果酮是不对称的，它就会以与酸促卤代反应相同的原因在多取代的一侧进行（见 p. 463 文字框）。

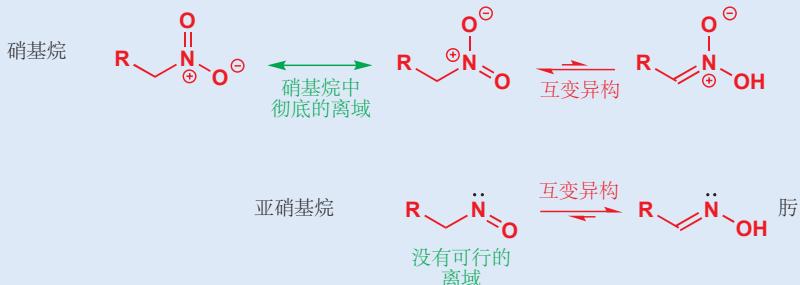


学习更多反应之前，我们希望您从烯醇、烯醇盐与 Br_2 和 NO^+ 的反应中总结一些信息：

- 烯醇和烯醇盐通常在碳上与亲电试剂反应。

亚硝基

硝基（nitro）和亚硝基（nitroso）的区别在于氧化态和共轭。更稳定的硝基有一个没有孤对电子，三角型的氮原子； $N=O$ 键是离域的。而亚硝基官能团则有一个有孤对电子在平面上的三角型氮原子； $N=O$ 键不是离域的。它们都可以形成“烯醇”，但平衡偏向不同方向。



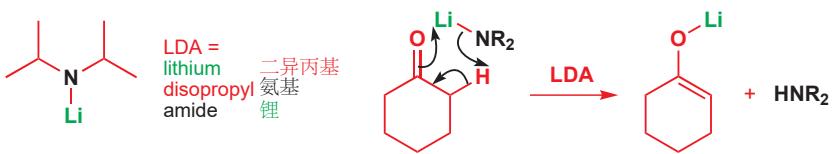
稳定烯醇等价物

烯醇锂

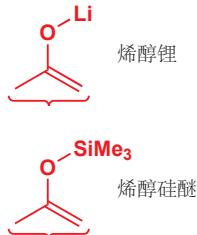
即使是像氢氧根，或者烷氧基阴离子这样比较强的碱，都只能使大部分羰基化合物烯醇化很少的程度。有代表性的羰基化合物中，羰基邻位（ α ）质子的 pK_a 大约在 20–25，而甲醇的 pK_a 为 16，因此理论上每 10^4 份羰基化合物会烯醇化 1 份。用更强的碱会改变这种情况，烯醇会定量地由羰基化合物生成，我们会在 Chapters 25 和 26 中利用这一重要的结果。这种碱通常是 LDA（二异丙基氨基锂），它按如下方式作用：

■ 您已经在 Chapter 17 中遇到过 LDA 催化的消除反应（p. 398），但这种碱的其他各用途都比不上我们现在要告诉您的这个重要。目前为止，LDA 最大的用途就是制备烯醇锂。

 Interactive mechanism for lithium enolate formation with LDA



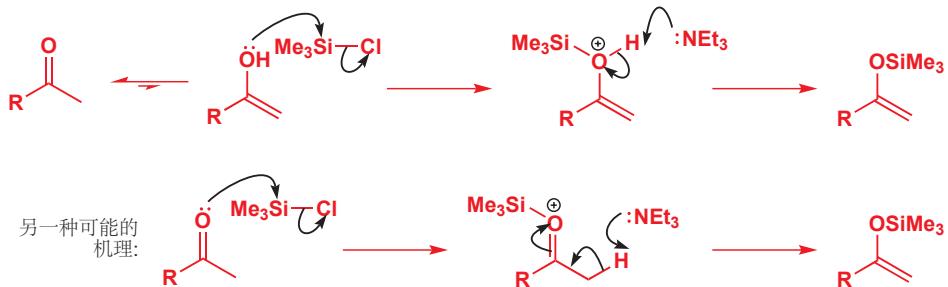
■ 不要用 BuLi 作为羧基化合物的去质子试剂。因为 BuLi 一贯会作为亲核试剂进攻羧基。



烯醇硅醚

仅次于烯醇锂的稳定烯醇等价物是烯醇硅醚 (silyl enol ethers). 硅和锂相比亲电性较弱，而烯醇硅醚也更加稳定，反应性较差。它们通过烯醇盐与硅亲电试剂的反应制备。硅亲电试剂与烯醇盐的反应一贯首先发生在氧上，第一个原因是因为硅亲电试剂较硬 (见 pp. 357 和 467)，第二个原因是因为非常强的 Si—O 单键。最常见的硅亲电试剂是三甲基氯硅烷 (Me_3SiCl)，一种在工业上批量生产的中间体，常被用于制造 NMR 标准，四甲基硅烷 (Me_4Si)。

硅—氧 键很强，因此即使在没有强碱催化烯醇的形成时，也可以与羧基化合物在氧上反应：反应很可能是通过中性溶液中存在的较少量的烯醇分子进行的，然后需要弱碱 (Et_3N) 从产物中移去质子。另一种看法是烯醇直接与羧基氧反应，然后碱用于将锌离子转化为烯醇硅醚。下方展示了这两种机理——它们都可能是正确的。这是由几乎任何可烯醇化的羧基化合物，制备稳定烯醇等价物的两种最佳方法之一。

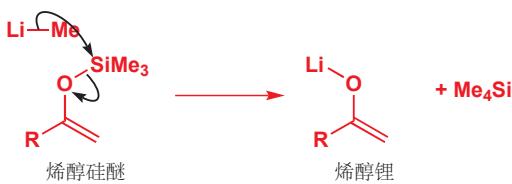


烯醇硅醚也可以由烯醇锂与三甲基氯硅烷的反应制备。



► 在 Chapter 25 中，您会了解执行这一看起来毫无意义的反应的原因 (为了制备多取代区域选择性的烯醇锂)。

偶尔，我们也需要进行这一反应的逆过程，由烯醇硅醚生成烯醇锂。我们可以用甲基锂完成这一过程，甲基锂会亲核进攻硅原子，并得到烯醇锂和四甲基硅烷。



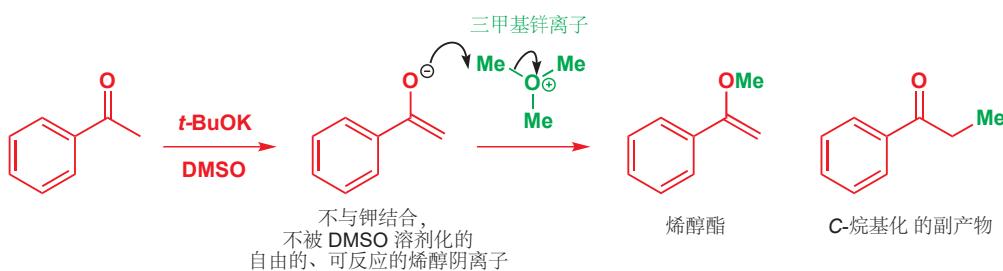
我们还会在本书中继续讨论烯醇硅醚和烯醇锂，但此时您只需要将其简单地看作足够稳定的，可以定量地由羧基化合物形成的，能进行烯醇的后续反应的烯醇盐生物即可。

烯醇和烯醇盐氧参与的反应：烯醇醚的制备

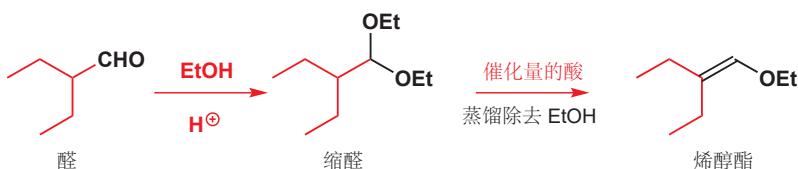
您刚刚已经看到了烯醇硅醚可以很容易地制得。如果烯醇离子的氧原子上带了其大部分的负电荷，它就应当也能够用于制备普通的，基于碳的醚。但通常烯醇和烯醇盐倾向于与烷基化试剂（例如烷基卤）在碳原子上反应（Chapter 25）；在氧原子上反应则需要异常的条件。如果烯醇离子处于有钾盐碱的非质子偶极溶剂（例如二甲亚砜，DMSO），即不能溶剂化氧阴离子的溶剂中，就可以与硫酸二甲酯或三甲基锌离子——最好是有带正电原子的，很强的甲基化试剂反应，得到烯醇醚。 Me_3O^+ 出现于较稳定（但也很活泼）的化合物三甲基锌四氟合硼酸盐（trimethyloxonium tetrafluoroborate），或 Meerwein 盐（Meerwein's salt）， $\text{Me}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ 中。这一化合物和硫酸二甲酯， Me_2SO_4 ，都是有高度极化的 C–O 键的硬亲电试剂，因此可以与烯醇盐在较硬的 O 上，而不是较软的 C 上反应。



→ 软硬试剂的概念在 Chapter 15, p. 357 讨论过。



这一反应的产率大约为 60–70% 的烯醇酯，剩余的大体上是 C-烷基化 产物。制备烯醇酯更可靠的方法是在严格除水、酸催化的条件下分解缩醛。



■ 缩醛的生成已在 Chapter 11 中讨论过。第二步中如果有水存在，则体系会水解回最初的醛。

反应的开始（阳离子的生成）也出现于缩醛的水解中，但此情况下由于没有水的存在，替代水的进攻的是质子的离去。换句话说，如果没有合适的亲核试剂用作 $\text{S}_{\text{N}}1$ 取代，那么 E1 消除就会发生。



烯醇醚相当不稳定，在酸性催化下尤其如此（下一节将介绍的），因此并不如烯醇硅醚一样有用。我们接下来将考察这两类烯醇醚的类烯醇反应。

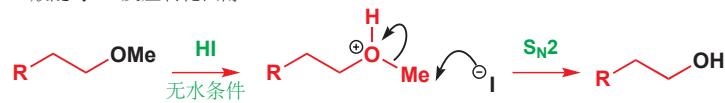
烯醇醚的反应

烯醇醚的水解

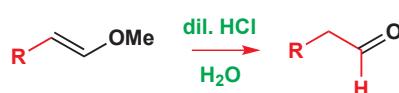
见 p. 351 中关于“一般”醚的不反应性的讨论。

烯醇有 OH 基，也属于一类醇。一般的醇在生成稳定醚后都很难再转化回醇，我们在 Chapter 15 中讨论过这一过程，它需要很强的试剂例如 HI 或 BBr_3 ，与 HI 的反应是对质子化的醚上甲基的 $\text{S}_{\text{N}}2$ 攻击，因此需要对饱和碳原子反应性好的亲核试剂，例如碘或溴离子的参与。与之对比，烯醇醚相对不稳定，在酸性水溶液中——例如稀 HCl 或 H_2SO_4 中就轻易地转化回羰基化合物。

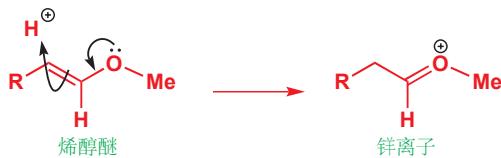
一般醚与 HI 反应转化回醇



烯醇醚与酸的水溶液反应水解



这种差异来源于何处？原因在于，烯醇醚可以通过氧原子上孤对电子的离域，使碳原子质子化，进而得到一个易反应的锌离子。



随后锌离子可以以与一般的醚相同的方式，在甲基上被进攻。

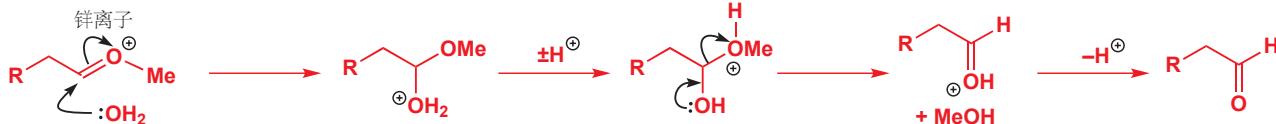


我们看不出这一过程比普通醚上的同一过程要快多少，因此必定有另一个更好的、更快的机理存在。这种机理是对 π 键的进攻，而不是对 σ 键的进攻。

■ 对 π 键的进攻比对 σ 键的进攻天生的速率优势，这是因为较弱的 π 电子更容易因 C 和 O 电负性的差异而极化。

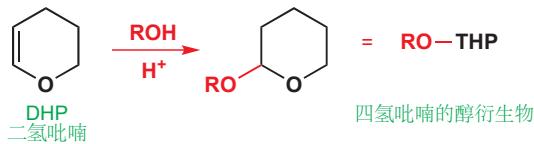


在酸的水溶液中，亲核试剂 X^- 就是水，这与缩醛的水解 (Chapter 11, p. 226) 是十分一致的，这两个反应机理都有作为中间体的锌离子。

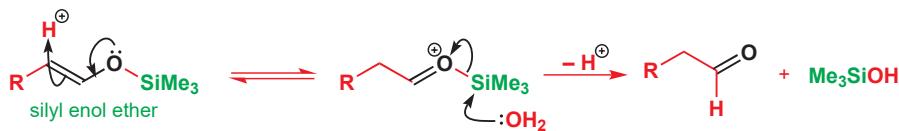


在酸性的醇溶液，没有水的存在下，也会发生另一个类似的反应。这也是缩醛水解的机理，只不过正好反过来，是生成缩醛的机理。下面是 THP (四氢吡喃，tetrahydropyran) 的醇衍生物生成的实用例子；您会在 Chapter 23 中看到 THP 的醇盐生物用作保护基。

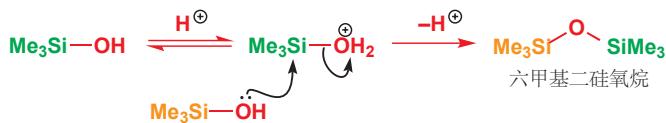
→ 这一反应的机理可以参考 p. 550 中 THP 保护基的内容，然而您应当是可以独立写出的。



烯醇硅醚的水解是通过一个略有不同的机理完成的，虽然第一步——氧上孤对电子协助的碳的质子化是相同的。我们之前已经看过，亲核试剂对硅的进攻是十分容易的，尤其是以氧或卤素作为亲核原子的亲核试剂。因此下一步中最快的过程是水直接进攻硅的反应。



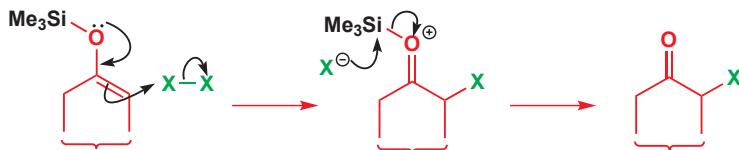
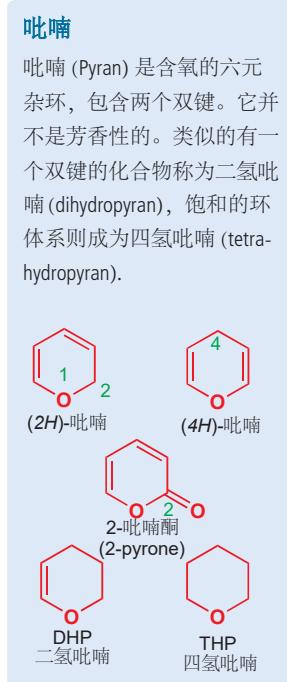
醛立即生成。而另一个产物则会与另一个同样的分子结合，给出二硅基醚 (disilyl ether, 也称二硅氧烷 disiloxane)，这一后续过程也说明了硅容易被亲核进攻的本质。



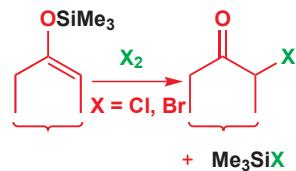
烯醇硅醚与卤素和硫的亲电试剂的反应

作为醚，任何种类的烯醇醚都比其他醚活泼。而作为烯烃，由于有带孤对电子的氧原子，它们的反应性也比普通烯烃强。它们也与亲电试剂例如溴、氯单质在 α 碳原子上反应，这是烯醇衍生物的行为方式，而并不类似于普通烯烃。

亲电进攻发生在 α 碳上，在同一步中卤素离子被释放，然后卤素离子会进攻硅原子，并得到产物分子和会在后处理中被水解的 Me_3SiX 。

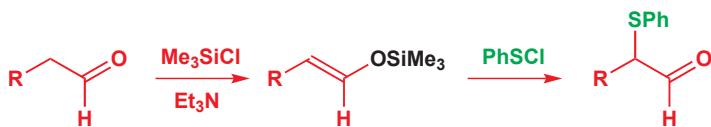


这一程序避免了我们先前描述的醛酮卤代的一大困难。即它可以用于制备在羰基化合物较少的一侧卤代的卤代酮。

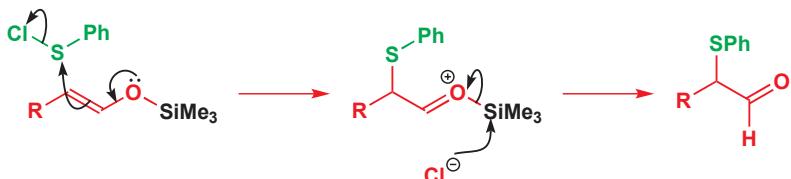


→ LDA 移去羰基较小空阻的质子，这一性质 p. 600 还有更多讨论。

用类似的方法，换成另一个较好的软亲电试剂 PhSCl ，则还可以在羰基邻位硫基化 (sulfenylation)。



机理十分相似：亲电的硫原子进攻 烯醇硅醚的 α 碳原子，失去的氯离子移去中间体中的 Me_3Si 基。



小结

现在您已经看到了烯醇和烯醇盐如何与基于氢 (氘)、碳、卤素、硅、硫和氮的亲电试剂反应。以通常的亲电模式，与烷基卤或另一羰基化合物反应，形成新的 碳–碳 键的过程还有待考察，这是 Chapters 25–26 中要讨论的主题。接下来我们将着眼于芳香化合物与亲电试剂的反应，您会感受到它与烯醇行为方式的相似性。

延伸阅读

S. Warren, *Chemistry of the Carbonyl Group*, Wiley, Chichester, 1974; of Practical Organic Chemistry, Longman, 5th edn, 1989, 在 pp. 722–725 有关于羧酸卤代的描述，在 pp. 782–783 有亚胺和烯胺生成的描述，在 pp. 627–631 有烯醇亚硝化的描述。

检查您的理解



为确保您真正掌握了这一章的内容，请尝试解决本书 Online Resource Centre (在线资源中心) 中的习题：
<http://www.oxfordtextbooks.co.uk/orc/clayden2e/>

芳香亲电取代

联系

基础

- 分子结构 ch4
- 共轭 ch7
- 机理和催化剂 ch12
- 对烯烃的亲电加成 ch19
- 烯醇和烯醇盐 ch20

目标

- 苯酚，芳香烯醇
- 苯和烯烃的对比：芳香化合物的特点是什么？
- 苯上的亲电进攻
- 对苯环的活化和钝化
- 取代的位置
- 详细描述芳香结构：竞争与合作
- 一些芳香取代反应的问题与解决的方法

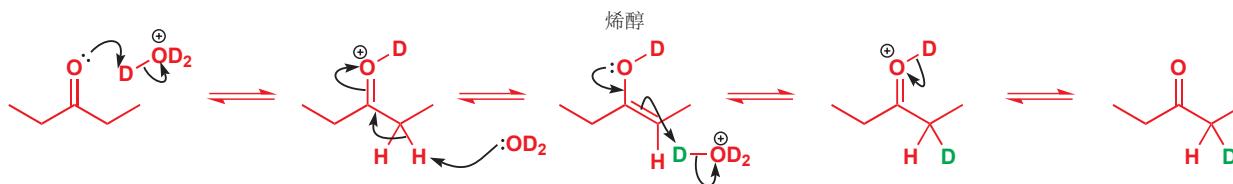
展望

- 芳香亲核取代反应 ch22
- 氧化和还原 ch23
- 区域选择性和邻位锂化 ch24
- 逆合成分析 ch28
- 芳杂环 ch29 & ch30
- 重排 ch36
- 过渡金属催化的芳香化合物的偶联 ch40

引入：烯醇和苯酚

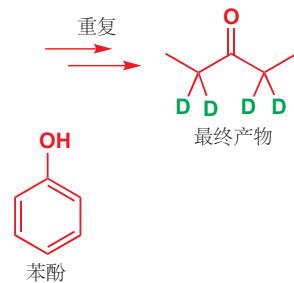
在上一章中，您看到很多酮都有一个有亲核性的“他我(alter ego)”，称为一个烯醇互变体。烯醇互变体的生成由酸或碱催化。并且，由于酮和烯醇处于平衡，在 D_2O 存在下的酮的烯醇化会导致其 α 位的质子被氘原子所取代。以下是 3-戊酮在酸性 D_2O 中的变化：

■ 如果您还没有阅读 Chapter 20，请至少先翻到 p. 451 了解烯醇互变的原理。

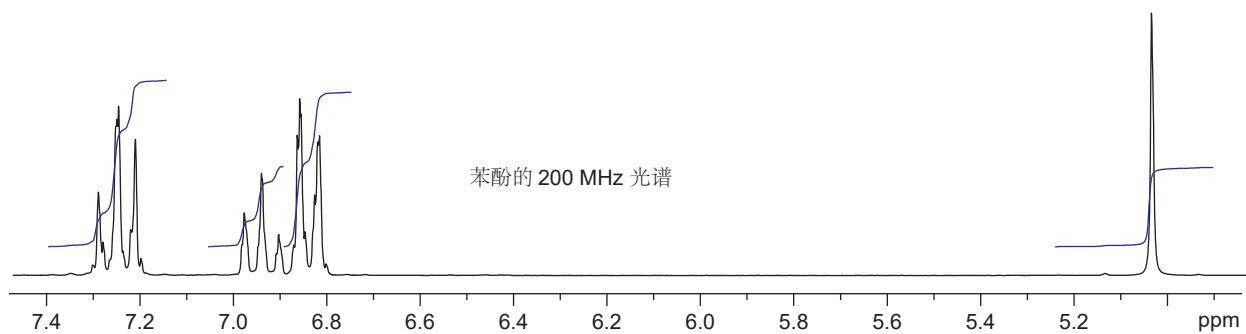


由于烯醇化和氘代的过程可以重复，最后全部的 α -质子都会被氘原子取代。

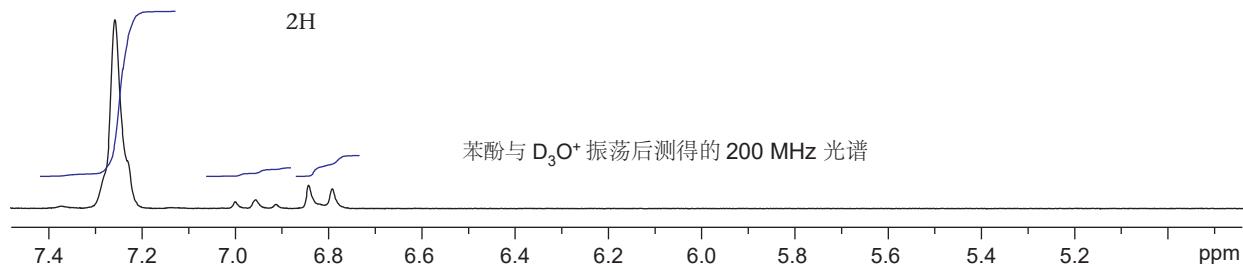
酮氘代的过程证实了烯醇式的存在，而 酮/烯醇平衡 往往会偏向酮式的一侧。在本章中我们将要讨论与上一章类似的一类反应，但其中的化合物却是完全以其烯醇式存在的。这种稳定的烯醇就是苯酚(phenol)，它稳定存在的原因是苯环的芳香性所导致的。



苯酚的质子 NMR 光谱如下所示。在阅读本页阐释的其他内容前，请确保您能分配光谱。

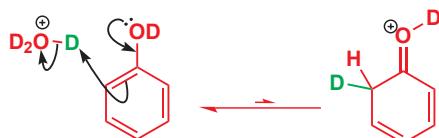


下一幅图为用酸性 D_2O 振荡苯酚后所得的 NMR。大多数峰几乎都消失了，因为 H 原子被 D 原子所取代。只有一个信号仍保持相同的尺寸，由于它失去了原有的与相邻质子的偶合，因此也被简化了。

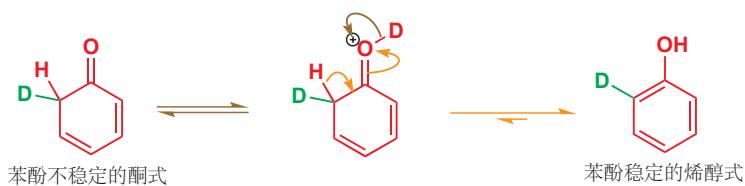


剩下的信号是芳环 3 和 5 号位质子的信号，因此产物应如边栏所示。我们可以用前一页酮的反应的相同机理解释这一现象。苯酚与其他烯醇以相同方式被氘代，唯一的区别是得到的酮式产物会回到非常稳定的、芳香的烯醇式。第一步（不算 OH 初期被 OD 取代）是 D_3O^+ 对烯醇的加成。

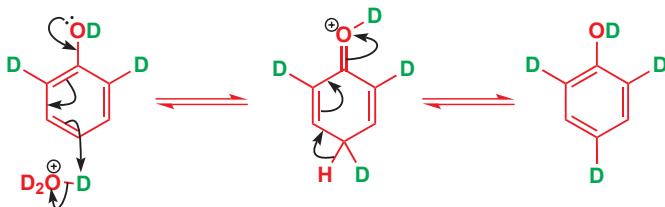
这个平衡已在 p. 456 讨论。



现在，这个阳离子可以从氧上失去 D 以留下一个酮（棕色箭头），也可以从碳上失去一个质子得到苯酚（橘色箭头）。或者，它也可以从碳上失去 D，但这会回到起始原料，这也是为什么上方图表中用的是平衡箭头。



光谱告诉我们，三个质子被 D 取代——在 2, 4, 和 6 号位的三个。OH 另一侧的邻位，C-6 上的质子如何被取代是不难被看出的。但 4 号位的 D 是如何得到的呢？苯酚的烯醇是共轭的，我们可以像下图这样，将弯曲箭头再往前推一步。

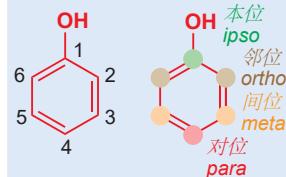


在 D_3O^+ 中处理苯酚得到的最终产物，是在 2, 4, 和 6 位 (即邻位 *ortho* 和对位 *para*) 的质子被氘原子取代的产物。 D_3O^+ 做亲电试剂，整个过程被称为亲电取代 (*electrophilic substitution*)。这不仅是苯酚的特征反应，而且也适用于其他芳香化合物，这就是本章的主题。

- 芳香化合物与亲电试剂，往往通过芳香亲电取代反应。

芳环上的取代基

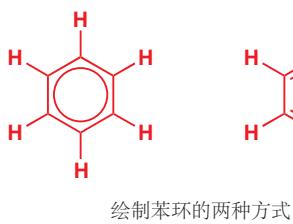
提醒，苯环上相对于某一取代基的其他位点有自己的名称 (见 pp. 36 和 416)：



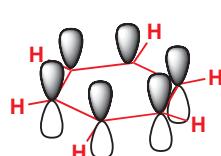
Ortho, *meta*, 和 *para* 有时缩写作 *o*, *m*, 和 *p*。

苯及其与亲电试剂的反应

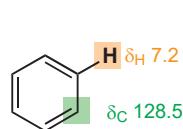
我们将从最一般的芳香化合物——苯开始。苯是一个对称的平面六边形，有六个三角型 (sp^2) 碳原子，每一个碳都带有一个位于环平面上的氢原子。所有的键长均为 1.39 \AA (对比 $C-C$ 1.47 \AA 和 $C=C$ 1.33 \AA)。每个 ^{13}C 位移都相同 ($\delta_{\text{C}} 128.5$)。



绘制苯环的两种方式



π 体系



NMR 数据

苯特殊的稳定性 (芳香性) 来源于由六个碳的 p 原子轨道重叠构成的，带有六个 π 电子的三个分子轨道。这些轨道的简并为分子提供了额外的稳定性 (理论上比有三根共轭的双键的分子稳定 140 kJ mol^{-1})，六个等价氢在 NMR 光谱中的位移 ($\delta_{\text{H}} 7.2$) 也是有位于离域 π 体系中的环的证据。

■ 芳香性的概念是本章的核心内容：我们将在 Chapter 7 对芳香化合物的介绍的基础上精致这一理论。

► Chapter 7 中讨论了苯的分子轨道。

如何绘制苯环

苯是对称的，在结构中画一个圆圈，最能说明这一特点。然而，这种表示方法不允许我们绘制弯曲箭头的机理，因此我们通常会使用三根双键交替的 Kekulé 式 (Kekulé form)。但这并不代表我们认为双键是定域的！您可以随意选择两种 Kekulé 结构——任何机理在两种结构上都同样可以画的很好。

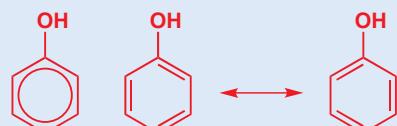
圆圈结构式可以很好地表示离域的 π 电子。



这两种 Kekulé 结构都是用于绘制机理的最好表达。它们也是等价的。



三种可以接受的苯酚画法。
Kekulé 画法是等价的。



萘 (Naphthalene)。中间的结构是最好的表达；第一种结构不能准确地表示电子数；最后一种结构不能清楚地表达中间的短键。

在有取代基的芳香分子，例如苯酚中，环上的 C-C 键长不再完全相等。然而，基于绘制的目的，使用哪种表达也都是正确的。而对于另一些芳香化合物，例如萘，由于键长的交替分布，就需要合理地选择 Kekulé 结构式了。只有第一种 Kekulé 式表达了中心键是整个分子中最强、最短的，而 C1-C2 键又比 C2-C3 键短。如果在环中画圆圈表示六个 π 电子，那两个圆圈就应表示 12 个，不过萘只有 10 个，这使圆圈表达式不再令人满意。

对苯和环己烯的亲电进攻

简单的烯烃，包括环己烷，都可以与溴、过氧酸 peroxy-acids/peracid (Chapter 19) 等亲电试剂反应。溴给出反式加成的产物，环己烷给出顺式加成的环氧化物。但在相同条件下，苯却不能与这些试剂反应。



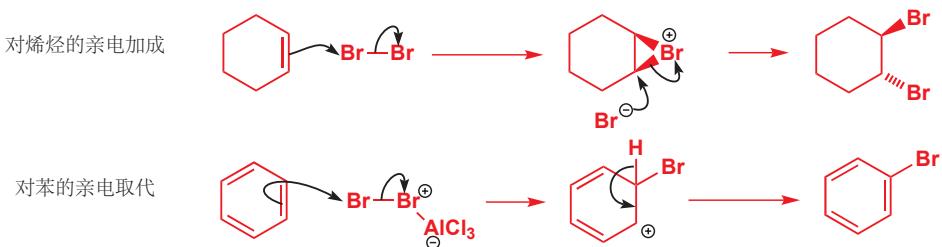
► p. 180 介绍了 Lewis 酸。

如果加入 Lewis 酸催化剂，例如 AlCl_3 ，苯则勉强可以与溴反应。产物包含溴原子，但其过程既不是顺式加成，也不是反式加成。



溴原子取代了其中一个氢原子，因此这是一个取代反应。溴 (Br_2) 是亲电试剂，苯是芳香化合物，因此这个反应是本章在讨论的，**芳香亲电取代 (electrophilic aromatic substitution)**。

我们可以将环己烯与苯的溴化反应进行对比。



两个反应的中间体都是阳离子，但环己烯的反应随后是阴离子的加入，而苯的反应随后则是质子的离去，以恢复芳香体系 (regenerate/restore aromaticity)。另外要注意到，烯烃直接与中性的溴反应，而苯的反应，则需要阳离子 AlCl_3 配合物。溴本身就是很活泼的亲电试剂，它是一种需要特殊预防措施的危险化合物。就算如此，它仍然不能直接和苯反应。这说明了苯与任何试剂反应的困难性。

● 苯十分不活泼

- 它只与非常活泼 (通常是阳离子的) 亲电试剂反应。
- 它给出取代产物，而非加成产物。

芳香亲电取代的中间体是一个离域的阳离子

我们将在本章中反反复复地提到芳香亲电取代的机理。其机理最一般的形式包含两个阶段：亲电试剂进攻得到中间体阳离子，和阳离子中质子的离去以恢复芳香性。

芳香亲电取代的一般机理



阳离子中间体，当然与起始原料、产物相比，都是不稳定的。但它归根结底被离域所稳定。下方共振式展示了正电荷在两个邻位和一个对位离域的情况，也可以用带有半键的离域结构式表示，这三个碳原子，每个带三分之一个单位的正电荷 (+).



画出棕色的 H 是为了强调，这个离域的阳离子是非芳香性的。

很重要的一点是，虽然这个阳离子是离域的，但它并不具有芳香性：环包含一个四面体型 (sp^3 杂化的) 碳原子，因此并没有环状排列的 p 轨道。这个碳原子就是取代位点的碳原子，在上图中，我们通过画出其上的氢原子来强调它是四面体型原子——这个氢原子会伴随芳香性的恢复而离去；我们建议您在绘制芳香亲电取代的机理时，也这样做。由于这一步 (阳离子的生成) 包含芳香性的丧失，因此它理所当然是芳香亲电取代的决速步。

我们怎么知道阳离子中间体的存在？

在强酸中，亲电试剂是质子，并且这种阳离子事实上可以被观察到。我们需要选用一个既没有亲核性，也没有碱性的反荷离子 X^- ，例如 SbF_6^- 。在这个八面体型阴离子中，中心锑原子被氟原子环绕，负电荷分布于七个原子上。质子化的过程在 -120°C 的 FSO_3H 和 SbF_5 混酸中进行。在 Chapter 15 中，我们用相似的方法证明了 S_N1 机理中阳离子中间体的存在。



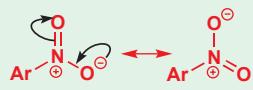
这些条件允许我们记录阳离子的 ^1H 和 ^{13}C NMR 光谱。位移表明，正电荷分布在环上，并在邻位和对位分布最密(即电子密度最低)。用 ^1H 和 ^{13}C NMR 位移的数值(分别是 δ_{H} 和苯的 δ_{C})，可以计算出电荷分布的多少，这与我们用共振式预测的高度吻合。

	位置	δ_{H}	δ_{C}
0.26+ 0.26+	1	5.6	52.2
0.09+ 0.09+	2,6	9.7	186.6
0.30+ 0.30+	3,5	8.6	136.9
	4	9.3	178.1
苯 (用作对比)		7.33	129.7

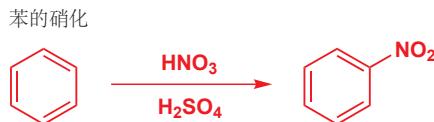
苯的硝化

刚才介绍的是芳香亲电取代的一般规则，现在我们需要着眼于细节，探究一些苯的真实反应。每个情形中，为了使苯做亲核试剂参与反应，都需要很强的阳离子亲电试剂。

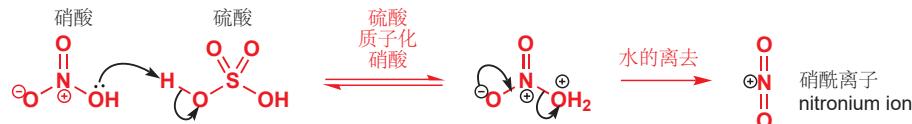
■ Chapter 2 讨论过硝基的离域结构。



我们将以硝化反应，硝基(nitro , NO_2)的引入开始。硝化反应需要很强的试剂，最典型的是浓硝酸和浓硫酸的混酸。



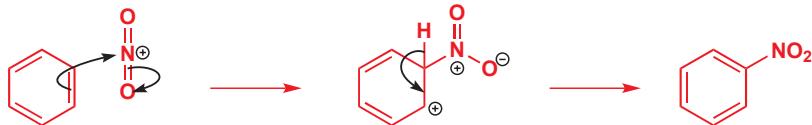
硫酸做强酸，用于质子化硝酸，离去水后产生强亲电试剂 NO_2^+ .



硝酰离子(NO_2^+)是直线型的——与 CO_2 等电子，中心氮原子为 sp 杂化。苯进攻这个氮原子，然后为避免五价氮(five-valent nitrogen)的产生，断裂其中一根 $\text{N}=\text{O}$ 键。

Interactive mechanism for nitration of benzene

■ 提醒您：画出取代位点的 H ，这能帮助您完成芳香亲电取代的机理。



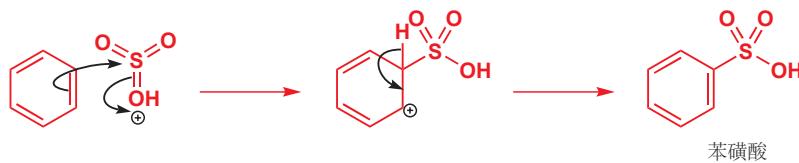
● 硝化反应指芳香化合物(ArH)向硝基芳香化合物(ArNO_2)的转化，试剂为由 $\text{HNO}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4$ 产生的 NO_2^+ .

苯的磺化

苯与硫酸给出苯磺酸(benzenesulfonic acid)的反应进行得很慢。一分子的硫酸被另一分子的硫酸质子化，然后离去水。这一步与上文硝化反应的第一步是相似的。



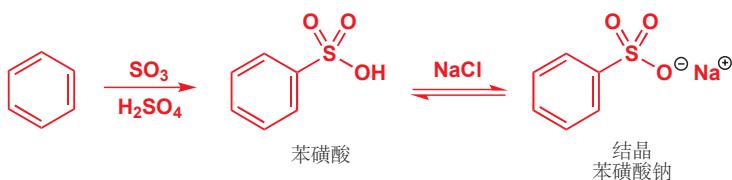
生成的阳离子非常活泼，与溴化、硝化反应以相同的机理进攻苯环——对 π 体系缓慢的加成，和随后发生的，伴随芳香性恢复的快速的质子离去。



Interactive mechanism for sulfonation of benzene

产物包含磺酸基(sulfonic acid group)—— SO_3OH 。磺酸是强酸，大约与硫酸本身相同。它们比 HCl 酸性强，可以通过加入过量的 NaCl 以其钠盐的形式从混合溶液中结晶分离出来。能与 NaCl

反应的化合物并没有多少！

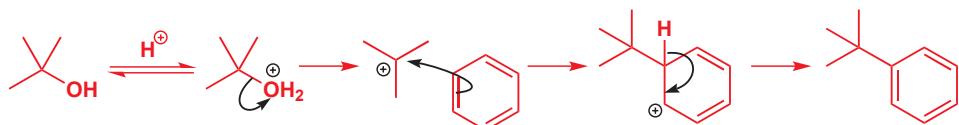


在 Chapter 15 中，您遇到过以极好的离去基团出现过的对甲苯磺酰基，也是与之相关的磺酸根离子。

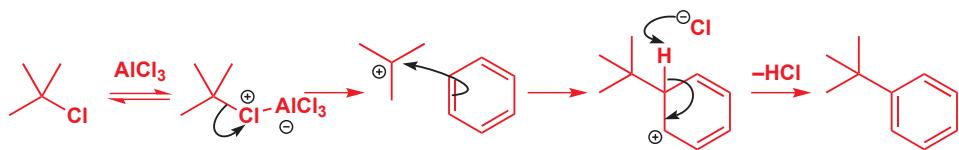
- 磺化反应是 H_2SO_4 或 SO_3 在 H_2SO_4 中将芳香化合物 (ArH) 转化为芳香磺酸 (ArSO_3OH)。其中亲电试剂为 SO_3 或 $\text{SO}_3^{\text{H}+}$ 。

苯环可以通过 Friedel–Crafts 反应添加烷基或酰基取代基

到目前为止，我们所添加的都是杂原子——溴、氮，或硫。但如果想在此不情愿的芳香亲核试剂上，添加碳取代基，那么就需要高活性的碳亲核试剂，即碳阳离子。在 Chapter 15 中曾提到，任何亲核试剂，无论有多弱，都会与碳阳离子发生 $\text{S}_{\text{N}}1$ 反应：苯环也毫不例外。由叔丁醇在酸性下生成的叔丁基阳离子，就是经典的 $\text{S}_{\text{N}}1$ 亲电试剂。

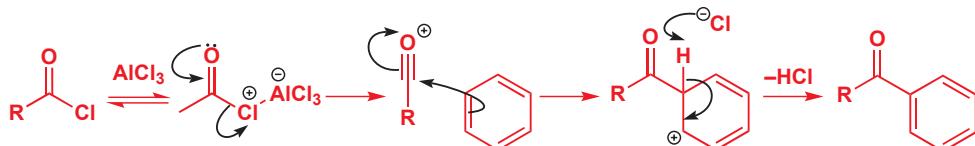


这种反应的一种更为普遍的变体被称作 Friedel–Crafts 烷基化反应 (傅-克烷基化反应, Friedel–Crafts alkylation)，方法是用叔烷基氯与 Lewis 酸 AlCl_3 处理苯。与苯溴代的反应不同， AlCl_3 先从 $t\text{-BuCl}$ 上移去氯，并释放 $t\text{-Bu}^+$ 阳离子，以进行烷基化反应。



我们通常不会去追究移去中间体质子的，是哪一种碱。上个例子中，这种碱是氯离子，生成副产物 HCl ，您也能发现，多么弱的碱都可以胜任这份工作。水、氯离子，或者其他强酸的共轭碱，都是可以的，您不需要考虑确切的试剂。

比起烷基化更加重要的，是 Friedel–Crafts 酰基化反应 (傅-克酰基化反应, Friedel–Crafts acylation)，试剂为酰氯和 AlCl_3 。三氯化铝于酰氯的反应类似于其与氯代烷的反应——移去酰氯的质子，并留下一个阳离子。此时，阳离子是直线型的酰基𬭩离子 (acylium ion)，并且相邻氧上的孤对电子还对碳阳离子起稳定化作用。当酰基𬭩离子被苯环进攻时，得到的是芳香酮：苯环于是被酰基化了。



法国化学家 Charles Friedel (1832–1899) 和美国的采矿工程师 James Crafts (1839–1917)，都曾在 Wurtz 的实验室学习，后来它们一起在巴黎工作，并在那里，于 1877 年发现了这两个反应。

Interactive mechanism for Friedel–Crafts alkylation

Interactive mechanism for Friedel–Crafts acylation

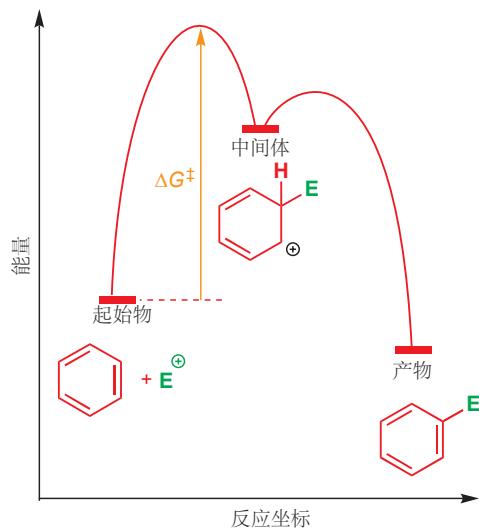
► 我们稍后(在 p. 492)将回到此处,讨论为什么这样,以及我们能做什么。

酰基化比烷基化更加好用,这是因为它对酰氯的结构特征没有特殊要求——R 可以是任何基团。而在烷基化中,最基本的要求是烷基阳离子可以形成,否则后续的反应都不能很好地进行。另外,酰基化反应会在一次取代后便停止,而烷基化反应通常给出混合的产物,这是我们接下来要探索的内容。

● Friedel-Crafts 反应

Friedel-Crafts 烷基化: 叔丁基氯与 Lewis 酸(通常是 AlCl_3)参与反应,给出叔丁基苯。更可靠的 Friedel-Crafts 酰基化反应: 酰氯与 Lewis 酸(通常是 AlCl_3)参与反应,给出芳基酮。

总结苯上的亲电取代



现在我们已经对芳香亲电取代的几个重要反应有了初步认识。而接下来,我们将着眼于苯环本身,并考察其上不同类别的取代基对这些反应的影响。我们也将回到每个主要反应当中,并讨论更加详细的内容。首先,我们希望结合反应能量变化图分析取代的过程。

由于第一步的过程,暂时地破坏了芳香 π 体系,因此它是决速的,进而也有高能的过渡态。中间体是不稳定的,相比于起始物和产物都有更高的能量,因此两个过程的过渡态都与这一中间体能量接近,进而两个过渡态的结构也应与这一中间体相近,因此我们接下来讨论的重点将放在这一中间体上,用它来作为代替决速步过程过渡态的模型。

■ 这一结论是建立在 **Hammond 假说**(哈蒙德假说, Hammond postulate)的基础上的,该假说认为,能量上相近(能够直接在彼此间转化)的两个结构,在结构上也是相近的。更多讨论见 Chapter 39.

● 苯环亲电取代的主要反应

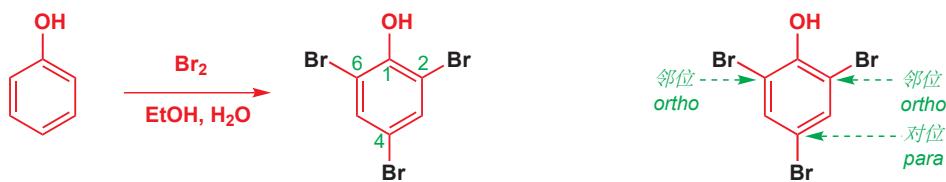
反应	试剂	亲电试剂	产物
溴代	Br_2 和 Lewis 酸 e.g. AlCl_3 , FeBr_3 , Fe 粉		
硝化	$\text{HNO}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4$		
磺化	浓 H_2SO_4 或 $\text{H}_2\text{SO}_4 + \text{SO}_3$ (发烟硫酸)		
Friedel-Crafts 烷基化	$\text{RX} + \text{Lewis 酸}$ 通常是 AlCl_3		
Friedel-Crafts 酰基化	$\text{RCOCl} + \text{Lewis 酸}$ 通常是 AlCl_3		

苯酚上的亲电取代

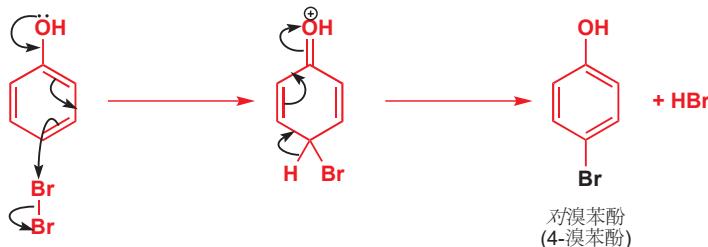
本章是以酚和烯醇的对比开篇的，而现在我们将重回到酚亲电取代的讨论，并且会更加具体。您会发现它的反应比苯本身的反应更容易理解，因为酚就像是烯醇，而酚进行的同样的反应（溴代，硝化，磺化，以及 Friedel-Crafts 反应）也都更容易发生。并且，有一个新的问题油然而生了：酚环上的各个位点不再等价——那么取代该发生在哪呢？

苯酚与溴迅速反应

苯只会在 Lewis 酸催化作用下才能和溴反应，但酚与之截然不同：不需要 Lewis 酸的催化，反应也能很迅速地发生，产物为在三个特定的位点溴代的三溴苯酚。将溴滴入苯酚的乙醇溶液中就可以开始这个反应。起初，溴的黄色消失，当颜色稳定时加入水，白色沉淀 2,4,6-三溴苯酚就随时生成了。



产物表明，溴代发生于对位和两个邻位。这与苯形成了多么鲜明的对比呀！苯酚在室温下，不需要催化剂，反应三次；而苯则需要 Lewis 酸的催化，才能勉强时使反应进行一次。这种区别的原因在于苯酚的烯醇性质。氧非键轨道上孤电子对的参与，使苯上原本低能的成键轨道成为更高能的 HOMO。我们将用机理展示这一理论，由对位的溴代开始：

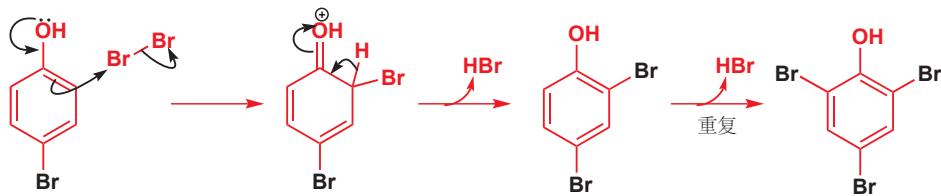


为什么在一些描述中，我们既然用了数字表示位点，例如 2,4-二溴苯酚，但还是要用邻位和对位这样的用语呢。命名化合物时，用数字是最好的选择；但在叙述取代基间的相对位置时，对位、邻位这些用语就很有用了。如果我们想说两个邻位溴代的苯酚，在这个分子中它们可能是位置 2 和 6，但如果 OH 基不在 C1，它们又会有其他编号，这时用邻位就能叙述更加普遍的规律。您应在叙述时选择适合自己观点的描述方式。

■ 这一机理会让您想起 Chapter 20 中烯醇的溴代。

注意，箭头发端于 OH 基上的孤对电子，这对电子穿过环，在对位出现，并进攻溴分子。这个过程中，苯环起了导体 (conductor) 的作用，使得 OH 上的电子可以流向溴分子。

反应再次进行，这时电子对出现的位点变为了两个等价的邻位中的一个：



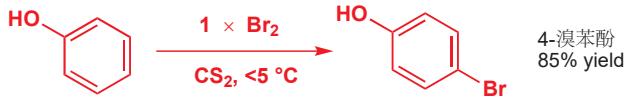
OH 基的孤对电子再次穿过苯环，并出现于邻位。第三次的溴代发生于剩下的邻位——您可以画出机理用作练习——得到最终产物 2,4,6-三溴苯酚。

与氯发生的类似反应用做生产一种广为人知的防腐剂 TCP (2,4,6-三氯苯酚)。TCP 独有的味道也是很多其他酚类的特征气味。

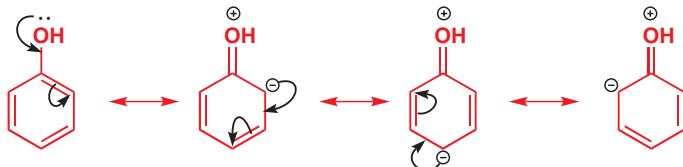


2,4,6-三氯苯酚 (TCP)

如果您仅想在苯酚上加入一个溴原子，那么您必须在低温 ($<5^{\circ}\text{C}$) 下进行反应，并只加入一当量的溴。最好的溶剂是相当危险的挥发性二硫化碳 (CS_2)、 CO_2 的硫代物。在这些条件下，可以以很好的产率生成主产物对溴苯酚（这也是为什么我们刚刚画三溴代机理时由对位出发）。次要产物为邻溴苯酚。



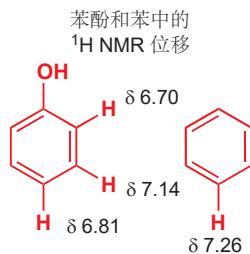
我们称 OH 基对亲电试剂有 邻对位定位 (*ortho*, *para*-directing) 作用，此之谓定位效应 (directing effect, 或 orientation). 取代不发生与任何一个间位。我们可以通过观察弯曲箭头，或者观察分子轨道来理解这一现象。在 Chapter 20 (p. 453) 中我们考察了一个烯醇阴离子的 π 体系，它的电子密度主要集中于末端原子 (氧和碳)。在酚中，富电子的原子是邻位和对位的原子 (当然还要氧本身)。我们可以用弯曲箭头表示这一特征。



弯曲箭头的表述可以反映 HOMO 的电子分布。这是因为，HOMO 轨道系数的分布是交替的 (alternate)，就像是烯丙基阴离子在两端，而不是中间有较大的系数 (Chapter 7)。

NMR 对电子分布的验证

苯酚的¹H NMR位移反映了π体系的电子分布。某一核周围的电子密度越大，它受屏蔽就越多，进而位移也就越小(见Chapter 13)。酚中所有环质子的化学位移都比在苯中的(7.26 ppm)小，这意味着总体上酚环的电子密度大于苯。邻位和对位间的区别很小：它们都是电子密度最大的地方，因此也是亲电进攻的位点。间位的化学位移与原本的苯环相比，区别都不显著——这是电子密度最低的地方。



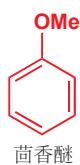
● 苯酚上的亲电进攻

苯环上的 OH 基是邻对位定位基、活化基。

如果您将箭头始于 OH 基上的孤对电子，您会得到正确的产物。

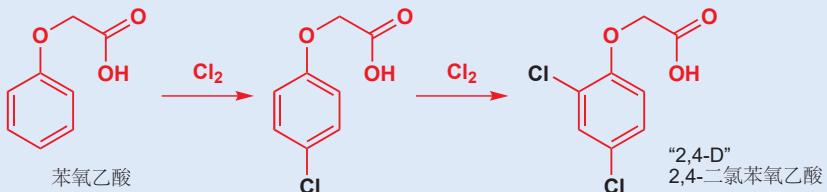
氧取代基活化苯环

想使苯酚溴代，我们只需要将溴与苯酚混合就可以了一——但如果我们将苯酚换做苯，那么什么也不会发生。因此我们说，相比于苯，苯酚中的 OH 基活化 (activate) 了面对亲电进攻的环。OH 基既是活化 (activating) 基，又是邻对位定位基，其他可以给出电子的基团同样有这两点性质。茴香醚 (苯甲醚) 是苯酚的“烯醇醚”。它与亲电试剂的反应比苯快。

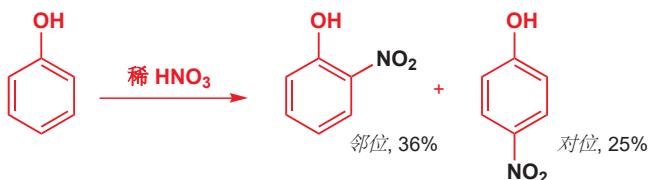


2,4-D

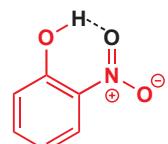
另一种氧取代化合物，苯氧乙酸的多氯代可以得到一种有用的产物。用两当量的氯来氯代可得到2,4-二氯苯氧乙酸，也就是除草剂2,4-D。氧取代基再一次活化了环，并将氯代位点定位在邻、对位。



苯酚的硝化也进行的非常快，但在通常的硝化条件 (conc. HNO_3 , conc. H_2SO_4) 下会出现问题，因为浓硝酸会氧化苯酚。解决方案是使用稀硝酸。虽然此时 NO_2^+ 的浓度小，但对于活化的苯环仍然是足够的。



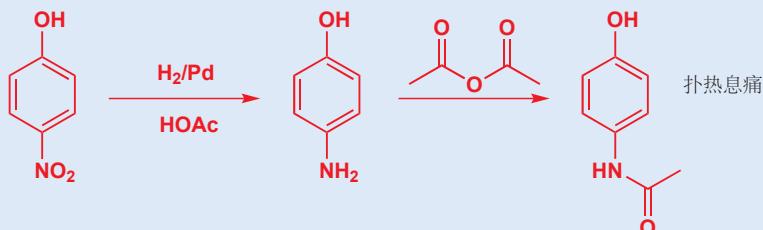
产物是邻、对-硝基苯酚的混合物，其中，邻位化合物可以通过水蒸气蒸馏（steam distillation）蒸出以分离。强的分子内氢键降低了 OH 形成分子间氢键的可行性，因此邻位化合物有较低的沸点。



强的分子内 H 键

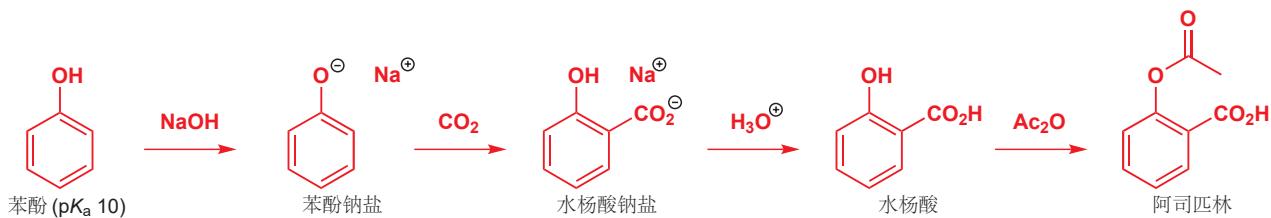
由酚生成扑热息痛

剩下的对-硝基苯酚可用于批量生产止痛药扑热息痛 paracetamol (也被称作对乙酰氨基酚 acetaminophen)。

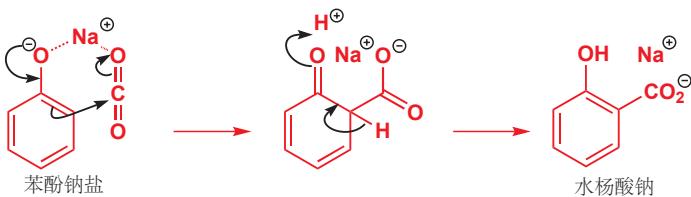


苯氧基离子 (phenoxide ion) 面对亲电进攻甚至有比酚更强的反应性。它甚至于二氧化碳这样弱的亲电试剂发生反应。这一反应被称作 **Kolbe–Schmitt 过程** (**Kolbe–Schmitt process**)，工业上被用于制备水杨酸 salicylic acid (2-羟基苯甲酸)，合成阿司匹林的前体。

■ 水杨酸 (Salicylic acid)
即 2-羟基苯甲酸，首次分
离于柳树 (柳属, *genus Salic-*
x)，进而得名。

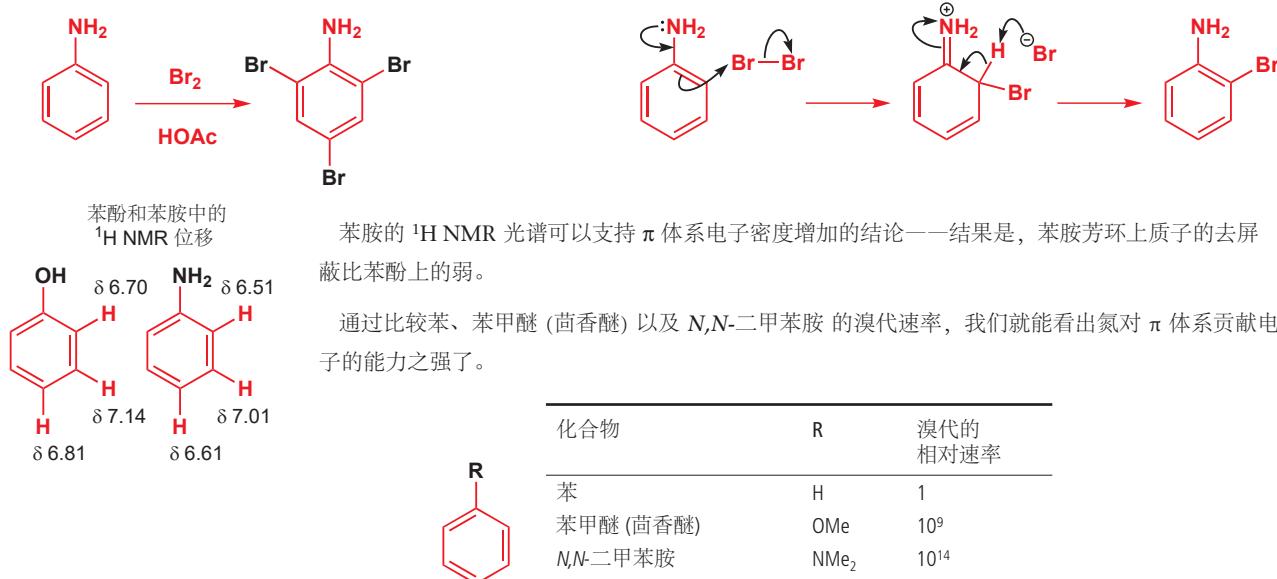


O^- 取代基是邻对位定位基，但与 CO_2 的亲电取代则主要是邻位产物。这是因为钠离子同时与酚氧原子、 CO_2 存在配位作用，进而将亲电试剂送至邻位。



氮上的孤对电子有更强的活化作用

苯胺 (Aniline) 对于亲电试剂的反应性比苯酚、苯酚醚甚至苯氧基离子都要强。这是因为氮的电负性比氧小，进而，相比于氧，其孤对电子的能量更高，因此也更容易与 π 体系相互作用。苯胺与溴的反应非常剧烈，迅速地给出 2,4,6-三溴苯胺。这个反应的机理与苯酚溴代的机理类似，因此我们仅展示邻位取代的机理用于提醒，您应当熟悉这种套路。

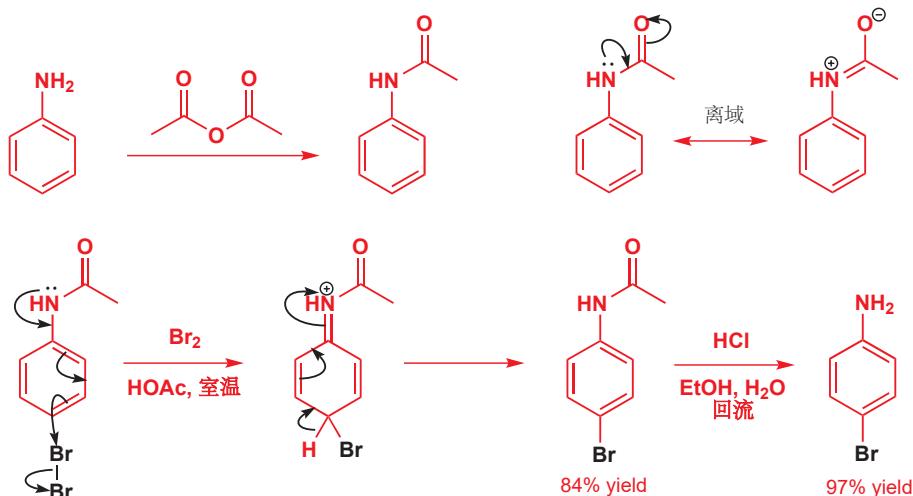


使芳香胺反应性降低

芳香胺的高反应性也会成为一个问题。假设我们只希望在环上加入一个溴原子。对于苯酚是可行的 (p. 480)，只要我们缓慢地将溴加入苯酚的二硫化碳溶液中，并将温度保持在 5 °C 以下，即可使对溴苯酚作为主要产物。但如此操作苯胺是行不通的，其主要产物仍然是三取代的。



那么我们如何防止过度取代的发生呢？我们的思路必然是减弱氮上的孤电子与 π 体系的相互作用。幸运的是，这一点很容易办到。在 Chapter 8 (p. 175) 中，我们曾看到酰胺上的氮原子由于能于羰基共轭，因此比普通氮原子碱性弱得多。此处也应用相同的战略——乙酰化氨基，得到一个酰胺。氮原子上的孤电子照例与羰基共轭，但在苯环上的离域就比苯胺中的弱了。酰胺氮仍然有孤电子，可以起到氮应有的作用，只是相对来说，向环贡献的电子较少，亲电芳香取代被控制住了。反应在邻位和对位进行（主要在对位），只进行一次。



■ 由苯胺酰化生成的酰胺有时也被称作酰苯胺(anilides)。如果它们是乙酰衍生物，则被称为乙酰苯胺(acetanilides)。

反应结束后，酰胺可以通过水解（此处使用酸的水溶液）回到胺。

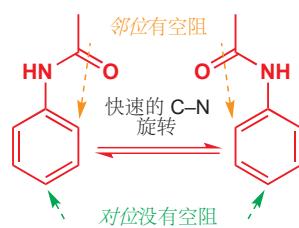
- 苯胺迅速地与亲电试剂反应，得到多取代产物。它们的酰胺衍生物以更加可控的方式，得到对位取代产物。

邻位和对位的选择性

酚和苯胺由于电子因素(electronic reasons)都在邻位和/或对位反应。这是决定苯环上亲电取代位点最重要的因素。当我们面对邻位和对位内部的抉择时，就应当也将空阻因素纳入考虑。您会注意到，我们只见过一个邻位选择性的反应——由苯酚生成水杨酸的反应（事实上似乎还有苯酚的硝化）——但却见过诸多对位选择性的反应，例如我们才讨论的酰苯胺的溴代。

如果反应仅仅按统计学规律发生，那么我们应当期待邻位的产物是对位的两倍，因为邻位本身有两个。然而，在邻位取代意味着新的取代基与旧的一个待得很近，即空阻很大。对于大的取代基，例如酰胺基，空阻会变得很显著，因此我们更高得到占比很大的对位产物，也不值得奇怪。

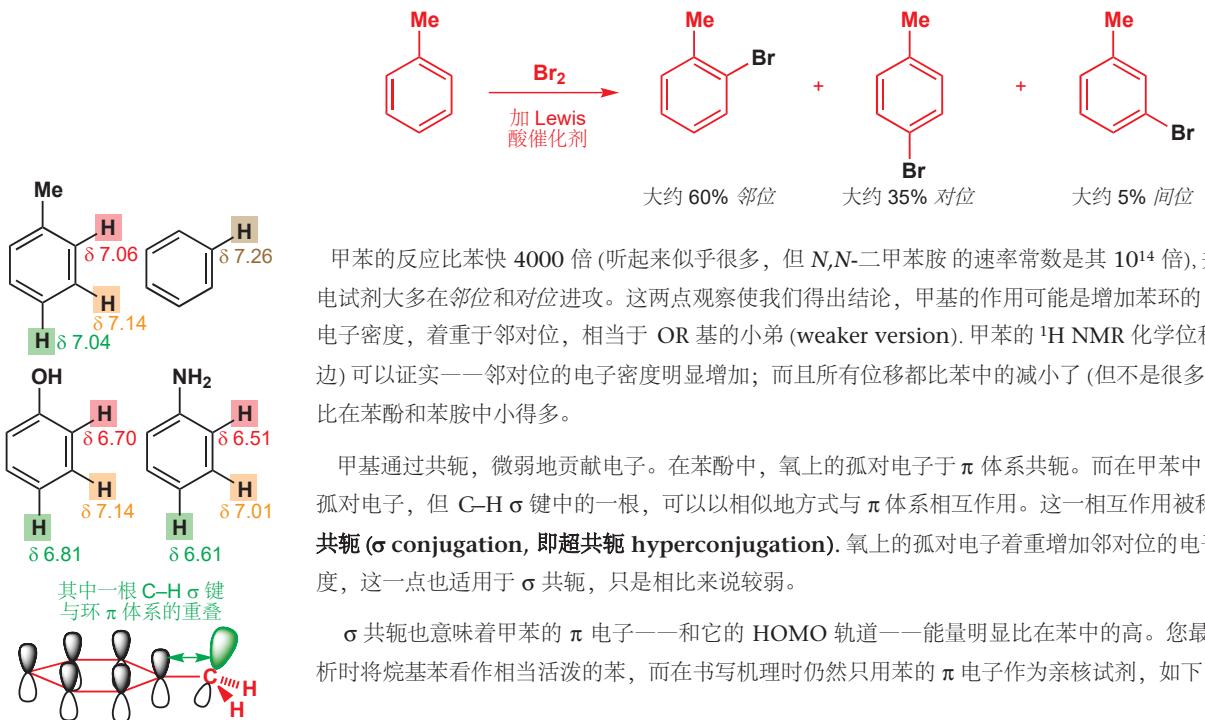
另有一种降低邻位取代的因素，即负电性取代基的吸电子诱导(inductive)效应。如您所见，氧、氮，虽然它们是负电性的，但却通过它们的孤电子贡献 π 电子密度，以活化苯环。但在同时，C–O 或 C–N σ 键也会极化偏向 O 或 N 原子——换句话说，它们向 π 体系贡献电子密度的同时，也在从 σ 骨架吸取电子密度。这是吸电子诱导效应——对与 O 或 N 原子离得最近的原子影响最大，影响随距离增长而减弱；受影响深的地方，即邻位，比对位进攻的可能性小。



→ 诱导效应的介绍在 p. 135.

烷基苯也在邻位和对位反应

这是甲苯 (toluene) 遇上溴时发生的变化:

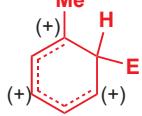


甲苯的反应比苯快 4000 倍(听起来似乎很多, 但 N,N -二甲苯胺的速率常数是其 10^{14} 倍), 并且亲电试剂大多在邻位和对位进攻。这两点观察使我们得出结论, 甲基的作用可能是增加苯环的 π 体系电子密度, 着重于邻对位, 相当于 OR 基的小弟 (weaker version)。甲苯的 ^1H NMR 化学位移 (见页边) 可以证实——邻对位的电子密度明显增加; 而且所有位移都比苯中的减小了 (但不是很多), 屏蔽比在苯酚和苯胺中小得多。

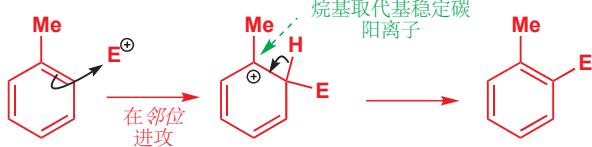
甲基通过共轭, 微弱地贡献电子。在苯酚中, 氧上的孤对电子于 π 体系共轭。而在甲苯中, 没有孤对电子, 但 C-H σ 键中的一根, 可以以相似地方式与 π 体系相互作用。这一相互作用被称作 σ 共轭 (σ conjugation, 即超共轭 hyperconjugation)。氧上的孤对电子着重增加邻对位的电子密度, 这一点也适用于 σ 共轭, 只是相比来说较弱。

σ 共轭也意味着甲苯的 π 电子——和它的 HOMO 轨道——能量明显比在苯中的高。您最好在分析时将烷基苯看作相当活泼的苯, 而在书写机理时仍然只用苯的 π 电子作为亲核试剂, 如下:

邻位取代的有利中间体

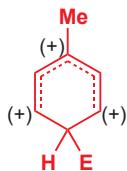


对于: 取代越多的碳阳离子稳定 (Chapter 15, p. 335)
取代越多的烯烃稳定 (Chapter 17, p. 394)。这些观点您已经很熟悉了。我们在这里讨论也是这个。

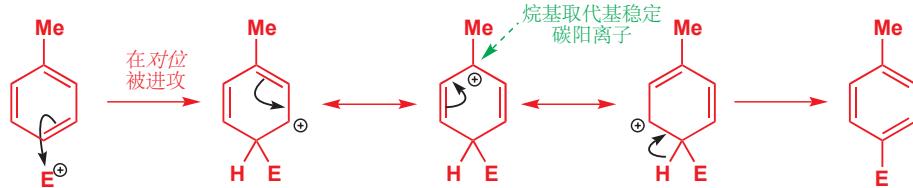


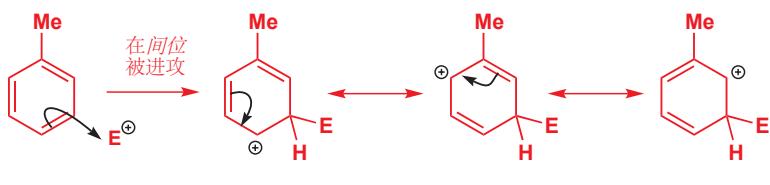
亲电试剂进攻烷基苯后, 正电荷落在带有烷基的碳上。这个碳是叔碳, 因此所生成的碳阳离子更稳定。甲苯在邻位被进攻满足上述描述, 上面已经给出演示, 而甲苯在对位被进攻也是满足上述描述的; 因为这两种情况下, 正电荷都会离域在同样的三个碳原子上。

对位取代的有利中间体

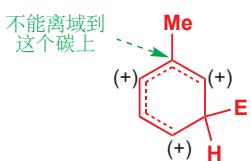


如果, 换一种情况, 亲电试剂在间位进攻, 那么正电荷则会结束于在另三个原子间的离域上, 而其中没有一个是叔碳, 因此并不能获得附加的烷基的稳定化效果, 这种情况并不比苯本身好到哪里去。反之, 在邻对位进攻的反应却比苯的反应快 10^3 倍。尽管如此, 和苯酚不同的是, 甲苯仍然会给出痕量的间位取代产物。





间位取代的不利中间体



用超强酸(superacid)使甲苯质子化

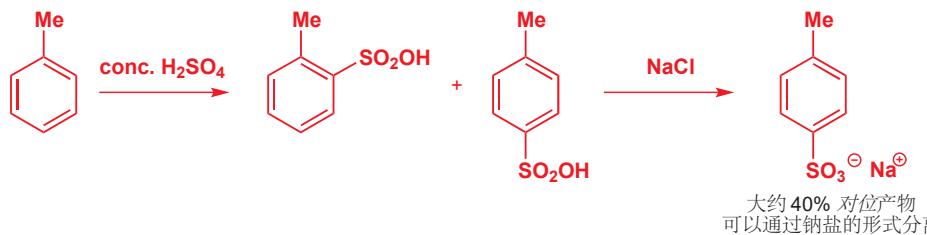
在 p. 475 我们描述了如何用超强酸在 NMR 管中观察苯被质子化的亲电取代反应的阳离子中间体。用甲苯做类似的实验，则会发现取代发生在对位。



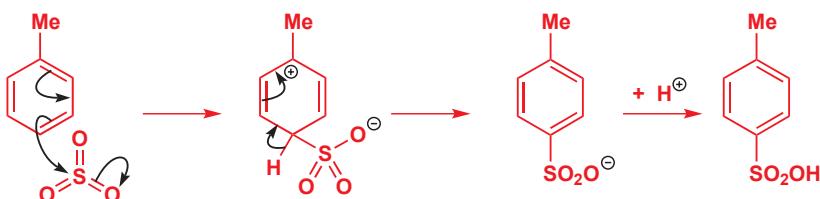
邻位碳(与 Me 基处于邻位)的位移(δ 139.5)仅比苯(δ 129.7)高 10 ppm,而本位和间位碳都有很大的位移,这使我们联想到阳离子。电荷主要离域在这些原子上,并集中于本位。

甲苯的磺化

用浓硫酸直接磺化甲苯,会得到邻位和间位取代的混合磺酸,其中大约占 40% 的对甲苯磺酸可以以其钠盐的形式分离。



在此情况下,我们将用 SO_3 作为亲电试剂,来画出本位碳带正电荷的中间体,并展示甲基提供的稳定化效果。



对甲苯磺酸

产物对甲苯磺酸作为方便使用的固体酸,常用于做酸催化反应中的强酸。它十分重要。比起粘稠的、有腐蚀性的硫酸,和浆状的磷酸来说非常容易处理。(下一页:同时由于是糖精生产的副产品因此容易获得。)它在缩醛的形成(Chapter 11)以及醇通过 E1 机理的消除(Chapter 17)上很有价值。简称为 tosic acid, TsOH, 或 PTSA, 其硫酰氯衍生物是我们曾见过的对甲苯磺酰氯(tosyl chloride), TsCl(Chapter 15)。



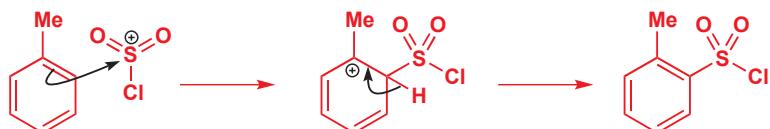
对甲苯磺酰基(tosylate, OTs)是欲在醇上进行 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应(Chapter 15, p. 349)所必需的重要的离去基团,用于生成对甲苯磺酰基的对甲苯磺酰氯(tosyl chloride, TsCl)可以通过对甲苯磺酸与 PCl_5 反应的常规方法(p. 215)制备,也可以直接通过氯磺酸(chlorosulfonic acid) ClSO_2OH 直接磺化甲苯制备。这个反应更倾向于邻位磺化,主产物可通过蒸馏分离。



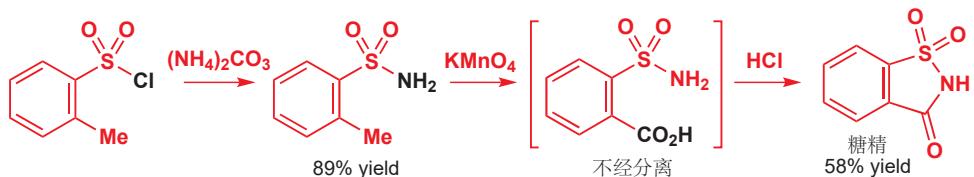
这一过程不需要其他酸的加入，因为氯磺酸本身就是很强的酸，可以质子化它本身并给出亲核试剂。这也解释了为什么 OH 是离去基团，而 Cl 并不是；即为什么结果是氯磺酰化 (chlorosulfonylation) 而不是磺酰化 (sulfonation)。



在绘制机理时，我们又可以将正电荷生成在本位叔原子上。这个反应不需要加入 NaCl 处理，因为主要产物（邻甲苯磺酰氯）是通过蒸馏分离的。



氯磺酰化过程的主要产物是邻位取代的酰氯，这也是一件幸运的事，因为它可以用于糖精 (saccharin)，首个无热量甜味剂的合成。磺酰胺的形成于普通酰胺是一样的，但高锰酸钾氧化甲基的过程可能对于您是新鲜的。这是一个相当剧烈的反应，但它却是一个将甲苯衍生物转变为苯甲酸衍生物非常实用的方法。



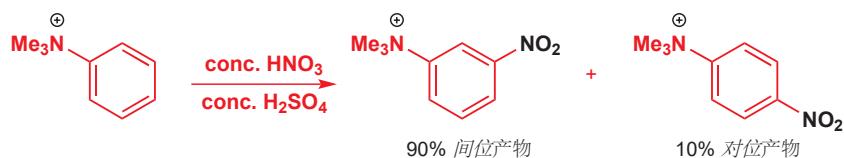
● 烷基苯与亲电试剂的反应比苯快，并给出邻对位取代产物的混合。

吸电子取代基给出间位取代产物

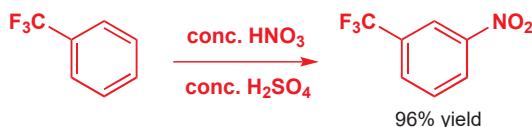
到目前为止，所有我们考虑过的苯环取代基都具有贡献环电子密度的能力：尽管是氧、氮这样负电性原子都有可以与环 π 体系共轭的孤对电子；甲基的 σ 共轭也有类似，但更微弱的作用。这类取代基的出现会导致两个结果：环比苯环更加活泼，取代发生于邻位和对位。

那么当我们把环电子拉向环外时，会发生什么呢？例如三甲铵取代基：氮是负电性原子，但与苯胺不同的是，这个负电性并不会与孤对电子的给电子作用抵消——因为氮是四面体型的，不再有任何可以给出的孤电子。苯基三甲基铵离子的硝化产率集中于间位。并且它进行的也很慢——硝化

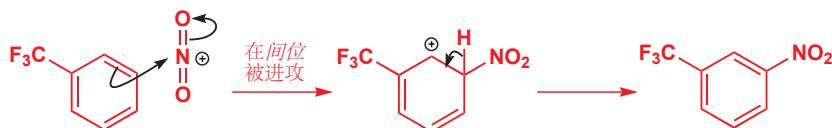
的速率比苯慢 10^7 倍。



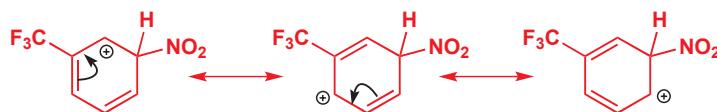
同样的事情发生于 CF_3 基取代时。三个非常负电性的氟原子使 $\text{C}-\text{F}$ 键强烈极化，进而使 $\text{Ar}-\text{C}$ 键也发生极化。三氟甲基苯的硝化几乎定量地给出间位硝基化合物。



画出这一反应的机理，您就会知道这个反应切换为间位选择性的原因。

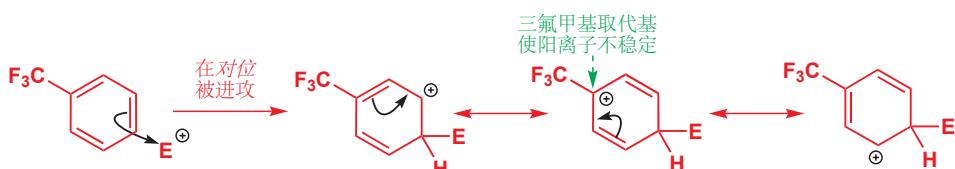


中间体阳离子再一次离域于三个原子之间，但更重要的是，其中没有一个原子与 CF_3 基相连。

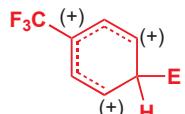


电荷可以避免
出现于这个原子上
间位取代的有利中间体

而在另一方面，亲电试剂如果进攻邻位或者对位(假定的对 CF_3 对位的进攻机理如下所示)。那么在中间体中，与 CF_3 相连的碳原子就得带有正电荷，这对于吸电子基是不稳定的，因此会使这一中间体高能。



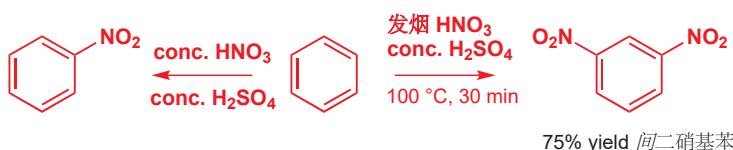
对位取代的不利中间体



换种方式思考：缺电子环会相当不愿意和亲电试剂反应（因此这里的速率缓慢），但如果它必须这样做（亲电试剂非常活泼时），那么它会选择糟糕的结果中最不糟糕的一个，即将正电荷原理吸电子基——这意味着间位取代。

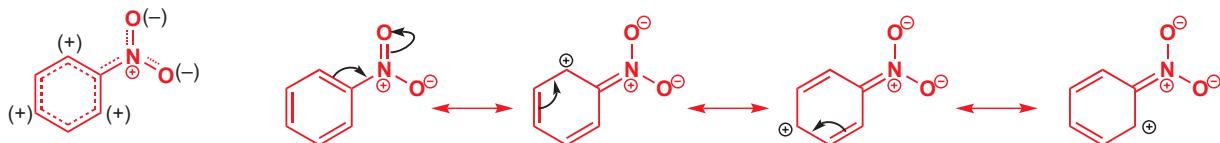
通过共轭吸电子的取代基

芳香硝化反应是一个十分方便地在环上加入硝基取代基的反应，它能干净地停留在单取代物，这也是这个反应重要的原因。双取代的硝基苯是可能的，但需要非常强硬的条件——用发烟硝酸(fuming nitric acid) 替代普通的浓硝酸——并且将混合物置于 100°C 左右回流。



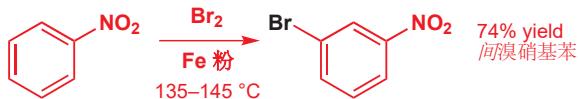
第二个硝基的引入发生在第一个的间位：显然，硝基是钝化(deactivating)基和间位定位(meta-directing)基。

硝基与苯环的 π 体系共轭，并且它强烈地吸电子——尤其在邻位和对位吸电子。我们可以用弯曲箭头表示：

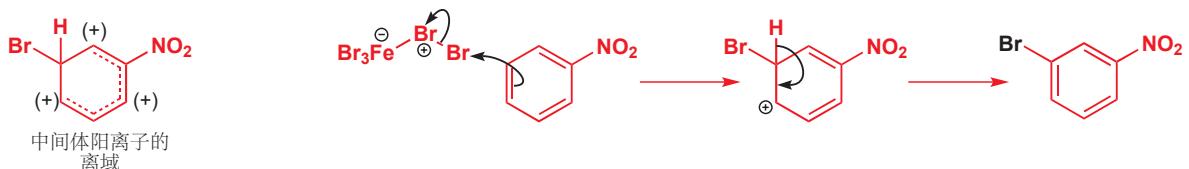


硝基吸取环 π 体系的电子密度，因此使环面对亲电试剂的活性降低。由于邻位和对位被吸电子的效果最显著，因此间位成为最不缺电子的位点。于是硝基是间位定位基。在苯环的硝化中，第二次添加硝基困难许多，如果我们坚持这样做，那么第二个硝基在第一个的间位加入。

另一个反应与之类似：硝基苯的溴代反应高产率地得到间溴硝基苯。这个不利的反应需要铁粉和溴结合提供的必要的 Lewis 酸催化剂 (FeBr_3)，还需要在高温下进行，由于硝基苯的沸点超过 200°C ，这个反应的高温也容易提供。



在绘制机理时，最好将中间体画出来，并强调正电荷无法离域到承载硝基的碳原子上。



硝基只是由于共轭吸电子作用，面对亲电试剂，起钝化作用、间位定位作用的取代基中的一个。另外还有羰基(醛、酮、酯，等)，腈和磺酸酯。带有这类取代基的苯的 ^1H NMR 位移验证了：它们原则上从邻位和对位移去(吸)电子。

^1H NMR 化学位移	硝基苯	苯甲醛	苯甲酸甲酯	苯磺酸甲酯	苯甲腈
nitrobenzene					
	δ 7.26	δ 7.52 δ 7.64 δ 7.66 δ 7.76 δ 8.21	δ 7.48 δ 7.55 δ 7.82	δ 7.37 δ 7.47 δ 7.97	δ 7.44 δ 7.54 δ 7.62

需要注意的点：

- 每个化合物都包含 Ph-X=Y 的单元，其中 Y 是一个负电性元素，通常是氧。
- 每个化合物中，所有的质子都有比苯大的化学位移，因为碳上电子密度小。
- 间位质子有最小的化学位移，因此它们是相对来说电子密度最大的位点。

硝基是这些基团中最吸电子的，而其他的一些化合物几乎与苯本身势均力敌（指在间位的）。例如，硝化苯甲酸甲酯是很容易的，然后间硝基的酯可以非常容易地水解得到间硝基苯甲酸。

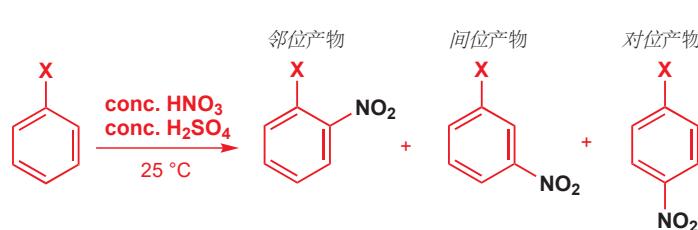


- 吸电子基团使芳环更加不情愿进行亲电取代，但如果它们这样做了，则会在间位反应。

我们还剩一类有点古怪，进而没有讨论的取代基。它们是邻对位定位基，但也是钝化基。它们就是卤素。

卤素既有吸电子又有给电子的特征

到目前为止，我们都在避开谈论苯的卤素衍生物的反应。在我们解释这些反应前，请先观察右侧关于各个卤素取代的苯环，与苯环相比硝化速率的表格，并对产物情况给出预言。



化合物	生成的产物 (%)			硝化速率(与苯的相对值)
	邻位	间位	对位	
PhF	13	0.6	86	0.18
PhCl	35	0.9	64	0.064
PhBr	43	0.9	56	0.060
PhI	45	1.3	54	0.12

我们将会在下一页及以后探讨这个表格，而现在我们该做的第一件事就是记住，所有的卤苯（halobenzenes）都比苯本身反应得慢。显然，这些负电性的卤原子对环的吸电子作用可以作为原因。而第二件事需要记住的事可能会让您有点惊讶，不像我们从前讨论的那些钝化基，卤素是邻对位定位的——只会生成很少的间硝基产物。

对于这一现象，唯一说得通的解释是，卤素存在两种相反的效应：通过共轭的给电子效应和通过诱导的吸电子效应。卤素有三对孤电子，其中的一个可能会像苯酚、苯胺中的一样与环共轭。然而这种共轭远比不上苯酚和苯胺中的好。当 Cl, Br, 或 I 作为取代基使时，问题出在其大小上：碳的 2p 轨道与这些卤素更大的 p 轨道（氯为 3p，溴为 4p，碘为 5p）重叠得差。大小的不匹配很明白地解释了苯胺与氯苯活性的对比：氯和氮的电负性相差无几，氯苯胺比氯苯活性强，这是因为碳与氮

的 2p 轨道重叠得更好。氟的 2p 轨道有匹配的尺寸，并能与碳的 2p 轨道很好地重叠，但现在又有另一个问题：由于氟电负性之高，氟的轨道远比碳的低能。

因此，四个卤素在向环贡献电子时不及 OH 或 NH₂ 基；但卤苯不光是比苯酚、苯胺活性低，它甚至比苯本身也活性低。现在，当我们看苯胺和苯酚时，我们不会考虑诱导的吸电子效应，这是因为虽然氧和氮是负电性原子，但 N 和 O 孤对电子的共轭给电子作用显然重要得多。但在卤苯中，共轭给电子作用很弱，因此诱导吸电子会接替决定反应性的职务。

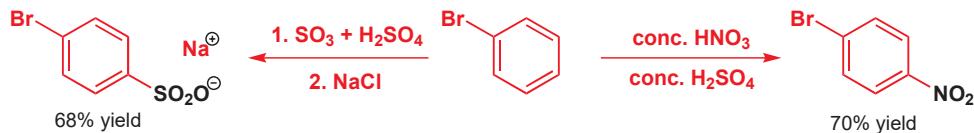
知道了这些，您会期望氟苯如何反应？通过诱导，大多数电子密度首先从邻位被移去，然后是间位，最后是对位。氟上的孤对电子的任何共轭都会在邻位和对位增加 π 体系的电子密度。这两种效应都有利于对位（邻位仅有第二种有利），而这正是取代发生的位置。但这个环比苯环更活泼还是更不活泼？这个问题很难下定论，有时会氟苯在对位会比苯活泼（例如在质子化、酰基化时——后面见到），有时氟苯也显著地比其他卤苯活泼。对位定位的结论有证据作为支撑，例如氟苯在有铁做催化剂时与溴反应（确实需要催化剂，因为它的活性仍比不上苯酚），在 -20 °C 只给出对溴衍生物。

我们现在可以解释上一页表格中结论中的两项：

- 邻位产物的百分率虽氟苯到碘苯增加。由于卤素大小的增加，我们可能期望邻位因为空阻效应的增加而比重降低，但事实正好相反。这是由于吸电子诱导效应主要作用于邻位，进而减弱它们的反应性，这一点随着氟到氯电负性的降低而缓解。
- 反应速率“U-形”排列：氟苯硝化最快，碘苯紧随其后，氯苯和溴苯的硝化速率在它们的一半左右。氯苯和溴苯都有相当大的电负性，然而却没有很好的孤对电子重叠：氟中，至少在重叠上是好的；在碘中，至少有较小的电负性。

我们在 p. 483 介绍了诱导效应影响在邻位和对位之间选择。

在实际应用中，通常有可能通过卤苯的亲电取代反应得到高产率的对位产物。溴苯的硝化和磺化都会得到足够的产物，使合成值得采用。虽然混合的产物难以用于合成，但亲电芳香取代的产物通常能找到可大规模进行的主产物分离方法，理想情况下是结晶。68% 产率的对溴苯磺酸钠可以通过在水中重结晶，70% 产率的对溴硝基苯可以通过在 EtOH 中重结晶，使它们与它们的邻位异构体分离。



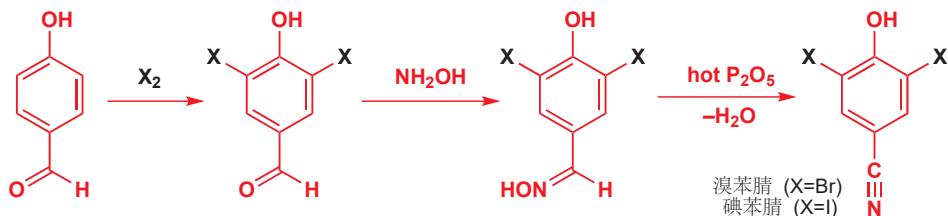
● 定位和活化效应的总结

现在我们可以总结，在这两种效应上，我们目前完成的阶段。

电子效应	离子	活化	定位
共轭给电子	$-\text{NR}_2, -\text{OR}$	很活化	仅邻对位
诱导给电子	烷基	活化	大部分邻对位, 有一些间位
共轭给电子并诱导吸电子	F, Cl, Br, I	钝化	绝大部分的对位和少量邻位
诱导吸电子	$-\text{CF}_3, -\text{NR}_2^+$	钝化	仅间位
共轭吸电子	$-\text{NO}_2, -\text{CN}, -\text{COR}, -\text{SO}_3\text{R}$	很钝化	仅间位

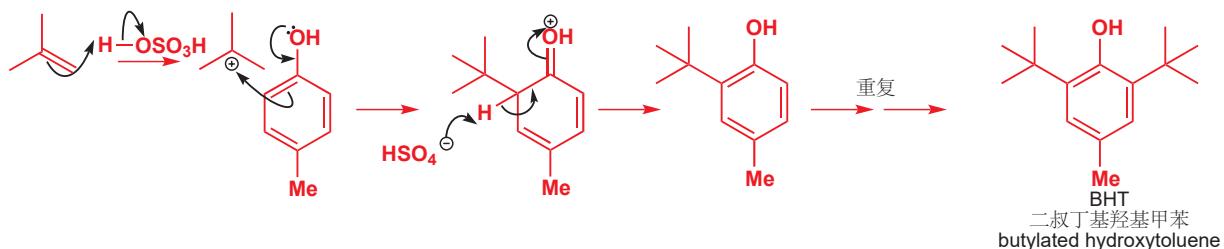
两个或多个取代基可能合作或竞争

两个或多个取代基的定位效应可能一同工作，或彼此对抗。溴苯腈（为俗称，Bromoxynil）和碘苯腈都是接触性除草剂（contact herbicides），尤其用于春季谷物中，控制杂草对其他除草剂的抵抗力，这两种化合物都是通过对羟基苯甲醛两次卤代获得的。醛基定位在间位，而 OH 基定位在邻位：两种效应合作，控制卤代发生于两个相同的位置上。



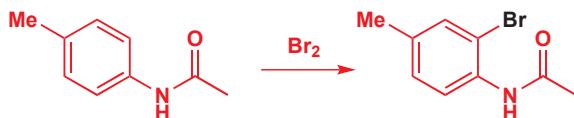
与 NH_2OH 的反应是醛和羟胺生成肟的反应，在 Chapter 11 中处理过。 P_2O_5 是一个脱水剂——使肟脱水成腈。

其他情况下，如果取代基定位的位点不同，它们则会发生竞争。抗氧化剂 BHT (p. 58) 是由 4-甲基苯酚（通常称为对甲酚, *p*-cresol）通过 Friedel–Crafts 烷基化生产的。通常，甲基和 OH 基都是邻对位定位基，很明显，两个取代基的对位显然都被阻挡了，然而它们的邻位又都是不同的。由于 $-\text{OH}$ 基比甲基的定位能力更强，因此它在竞争中胜出了，亲电试剂（叔丁基阳离子）进攻羟基的邻位。

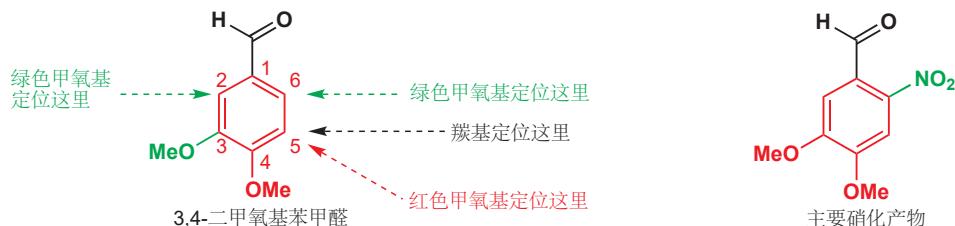


这个情形中，叔丁基阳离子是通过烯烃和质子酸生成的；也可以用叔丁醇和质子酸，叔丁基氯和 AlCl_3 这两种试剂替代。

即使是酰胺 $-\text{NHCOMe}$ 这样“打了折扣”的活化基团，也能提供额外的一对电子，这就胜过了钝化基，或者弱活化的烷基。下面的酰胺的溴代发生在 $-\text{NHCOMe}$ 基的邻位，尽管那也是甲基的间位。



当我们考察任何有竞争问题的化合物时，明智的做法是先考虑电子效应，再考虑空阻效应。对于电子效应，通常来说，任何活化效应都比钝化效应更为重要。例如，下面的醛有三个取代基——两个邻对位定位的甲氧基，和一个间位定位的醛基。



如果您在一个酒吧里，有人要与您打架，也许这时候角落里一个温文的小子并不想看到争端，但这是无济于事的。好斗的 $-NR_2$ 和 $-OR$ 基都不会太多地受到在分子的角落中的温文的 $-Br$ 或羧基的影响。

问题与机会

在本章中您已经看到了大量的、形形色色的芳香亲电取代反应，它们都是可靠并被广泛应用着的——例如溴代和硝化。但仍有下列问题：

- Friedel–Crafts 酰基化反应仅在中间体阳离子稳定时才工作，那么我们如何在芳环上加入正烷基链呢？
- 目前还没有在芳环上引入氧原子的好方法，那么我们如何构建 Ar–O 键？
- 给电子基通常定位在邻对位，那么我们如何在氨基的间位引入一个基团呢？

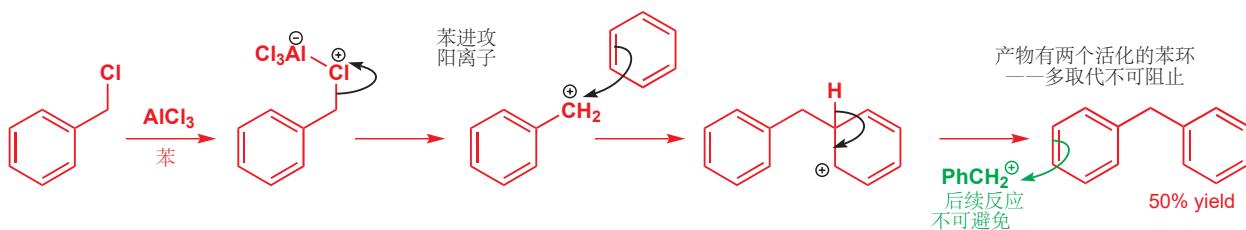
我们将在本章的最后一节对这些问题予以考虑。

细看 Friedel–Crafts 化学

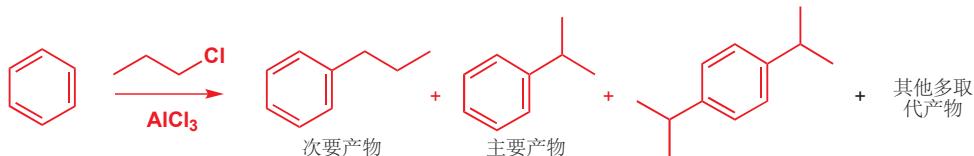
像硝化、磺化这样的反应都在引入强有力的钝化基团。这些反应通常干净地在单取代后就停止了，除非还有一个非常强的活化基存在，但即使那样控制在单取代也是可能的。弱的吸电子基团，例如卤素可以只添加一个，如果起始芳环上有强的活化基，例如 OH 和 NH₂ 则多取代更为常见。

回避使用 Friedel–Crafts 烷基化的两个原因

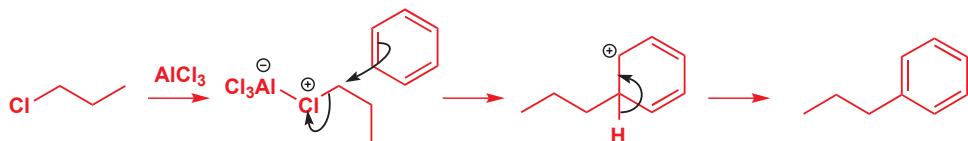
当芳环上加入了给电子取代基，多取代往往就会构成威胁。多取代成为真正问题的主要反应，是 Friedel–Crafts 烷基化反应。下面是一个例子：由苯和苄氯制备二苯甲烷的反应是一个很实用的反应，但其产物有两个比苯本身更活泼的苯环，这将与苯竞争与苄氯的反应。我们能做到的最好产率是 50%，这需要苯大大过量，以确保它能竞争过更为活泼，更为富电子的产物。



多取代只是 Friedel–Crafts 烷基化反应的潜在隐患之一。另一个重要的注意点是：Friedel–Crafts 烷基化反应仅适用于稳定阳离子。下面是当我们试图用正丙基氯完成 Friedel–Crafts 反应时，真正发生的变化。

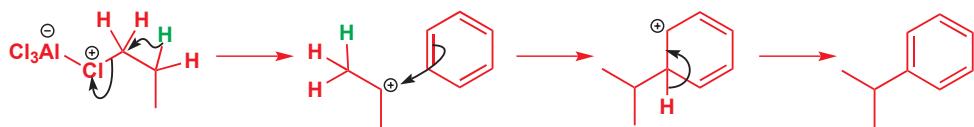


记得 Chapter 15 提过，伯卤代烃不能容易地生成碳阳离子，因此正丙基氯的 Friedel–Crafts 反应需要通过 S_N2 机理进行。



那么这个反应的主要产物是怎么形成的呢？三个碳并不以正丙基的方式排列，而是以异丙基的方式排列：这是因为发生了重排。下面是机理：

导致异丙基苯生成的重排 (绿色 H 的迁移)



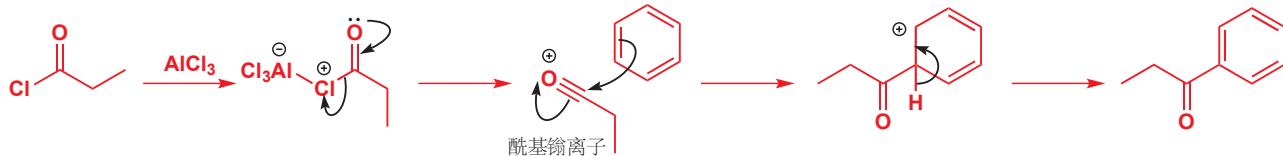
绿色的氢通过迁移使仲阳离子 (而非伯阳离子) 得以生成，异丙基苯便是其结果。这为我们留下了问题：我们如何在苯环上添加伯烷基呢？

→ 我们将在 Chapter 36 更加深入地讨论重排反应。

解决方案: 使用 Friedel–Crafts 酰基化替代

对于前面的两个问题，我们可以用 Friedel–Crafts 酰基化替代烷基化，并一石二鸟地解决。首先，酰基化的产物是一个酮：向芳环引入的是一个钝化基、吸电子基，而且羰基能与环共轭。因此产物比起始原料更加不活泼。反应会干净地停留在一次酰化。下面是苯与丙酰氯的反应。

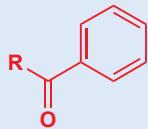
→ 我们在 p. 477 介绍了 Friedel–Crafts 酰基化。



如果我们本就想要酮，那到此便十分圆满地完成了。而如果我们想要烷基化产物，那么简单的还原原则也能完成任务——这个化合物 (俗称苯丙酮, propiophenone) 可以用不计其数的还原反应中的

Interactive mechanism for Friedel–Crafts acylation

您可能也会遇到苯乙酮 (acetophenone), 二苯甲酮 (benzophenone) 这样的俗称。



R = Me: 苯乙酮
R = Ph: 二苯甲酮

▶ 更多能很好地找羰基麻烦的还原反应在 Chapter 23 中会讨论。

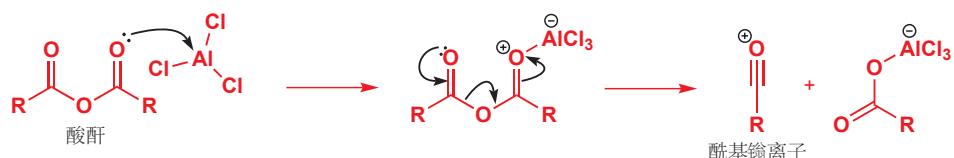
■ 注意 AlCl_3 需要多少量:
Friedel–Crafts 烷基化使用烷基氯, Lewis 酸需要催化量。然而在酰基化中, Lewis 酸可以与任何氧原子配位, 包括产物中的羰基。因此, 酰基化反应需要更多的 Lewis 酸添加——比每个羰基配一个略多一些。

■ 确保您了解这些反应如何工作。

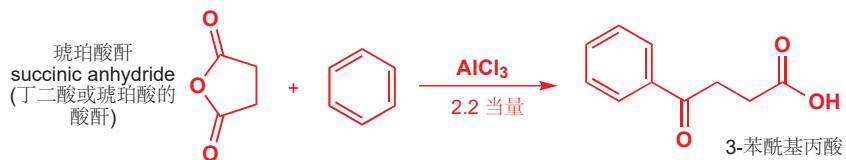
任意一种并还原为丙基苯, 例如使用盐酸中的锌汞齐 (zinc amalgam).



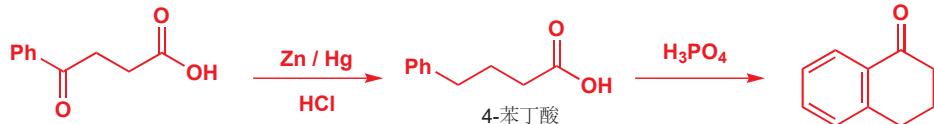
类似这样的 Friedel–Crafts 酰基化产物的还原通常给出正烷基苯, 这正是让 Friedel–Crafts 烷基化反应遇到麻烦的那一类化合物。当用酸酐替代酰氯时, Friedel–Crafts 酰基化也能很好地进行。酰基𬭩离子以相同的方式生成:



如果用环状的酸酐, 产物会是一个酮酸 (keto-acid).



这个酮的还原可以得到一种简单的羧酸, 然后我们可以更进一步, 再进行一次酰基化——分子内的反应, 甚至在仅有强酸 (磷酸) 加入时也能发生: 强酸用于将 OH 转换为好的离去基团 (水), 水离去后再次生成酰基𬭩离子中间体。



● 酰基化相比烷基化的优点

Friedel–Crafts 烷基化中出现的两个问题在酰基化中并不存在。

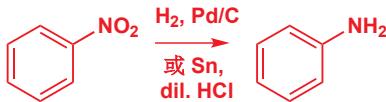
- 产物中的酰基吸取 π 系统电子, 使多取代难以发生。确实, 如果起始物环非常钝化, 那么 Friedel–Crafts 酰基化可能根本无法发生——硝基苯对 Friedel–Crafts 酰基化是惰性的, 它通常被用作这些反应的溶剂。
- 重排也不再是个问题, 因为亲电试剂, 酰基𬭩阳离子, 已经相对稳定了。
- 产物中的酰基可以通过还原得到伯烷基, 通过 Friedel–Crafts 烷基化干净地得到伯烷基是不可能的。

对硝基化学的利用

硝基出乎意料的实用性体现在如下几个方面:

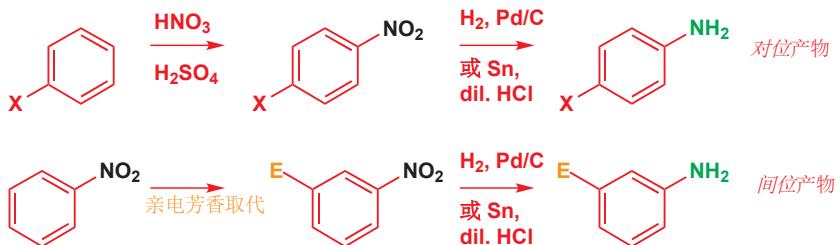
- 通过硝化反应 (p. 476), 硝基的引入非常容易。
- 与其它基于 N 或 O 的官能团不同, 它是间位定位基 (p. 488)。
- 可以通过还原转化为氨基。
- 通过重氮 (diazonium) 化学, 可以转化为其他取代基。

您已经见过了前两个方面，但后两个对您来说是新鲜的。一个芳香硝基可以通过不计其数的试剂还原为氨基，其中最常见的是锡+稀HCl，或者搭载在碳上的钯催化剂（写作Pd/C）的催化氢化。



▶ 这些选择性还原剂在 Chapter 23 会被具体讨论。

这个简单的反应非常重要，因为它将间位定位的硝基转化为了一个邻对位定位的氨基（在 p. 483 我们还提到了苯胺的反应性可以被控制，这使得苯胺的生成更为重要）。硝化-还原的过程，是向芳香分子引入一个有用的 NH_2^+ 的等价方式，除此之外，在还原前进行其他取代，则可以让我们值得难以直接生成的 *间*取代氨基化合物。



氨基的进一步还原，还开放了用其他原子完全取代氨基的可能性，这一过程通过重氮基的中间体完成。用亚硝酸处理胺可以将其转化为不稳定的重氮盐（diazonium salt），重氮苯生成和反应的机理我们将在下一章讨论（反应的机理包含对芳环的亲核取代）。但并不意外的是，重氮盐很容易失去氮气，即用其他亲核试剂取代 N_2 ，这一过程为由硝基苯衍生物生成其他苯衍生物化合物提供了更多可能。



▶ 重氮盐的讨论在 p. 520。
Chapter 40 介绍了与芳环成键的方法中过渡金属的应用，而 Chapter 24 则重拾了当需要控制立体化学（即邻位、间位，或对位选择性）时所需要用的可行方法。

小结

● 芳香亲电取代产物

产物	反应	试剂	页码
	溴代	Br_2 和 Lewis 酸, e.g. AlCl_3 , FeBr_3 , Fe 粉	474
	硝化	$\text{HNO}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4$	476
	硝基化合物的 还原	由 ArNO_2 ; Sn, HCl 或 $\text{H}_2, \text{Pd/C}$	495

(接上页) 芳香亲电取代产物

产物	反应	试剂	页码
	重氮盐的取代	由 ArNH_2 ; 1. NaNO_2 , HCl ; 2. X^-	见 Chapter 22, p. 520
X = OH, CN, Br, I...			
	磺化	浓 H_2SO_4 或 $\text{H}_2\text{SO}_4 + \text{SO}_3$ (发烟硫酸)	476
	氯磺化	ClSO_3H	486
	Friedel-Crafts 烷基化	$\text{RX} + \text{Lewis 酸}$, 通常是 AlCl_3	477
	Friedel-Crafts 酰基化	$\text{RCOCl} + \text{Lewis 酸}$, 通常是 AlCl_3	477
	Friedel-Crafts 酰基化后还原	由 ArCOR : Zn/Hg, HCl	493

● 芳香化合物底物

底物	样例	活化/钝化	定位效应	页码
苯, PhH		-	-	474
苯酚, PhOH		活化	邻位, 对位	479
苯甲醚, PhOMe		活化	邻位, 对位	480
苯胺, PhNH ₂		活化	邻位, 对位	482
ArNHCO _R (酰苯胺)		活化	邻位, 对位	483
烷基苯, PhR		活化	邻位, 对位	484

(接上页) 芳香化合物底物

底物	样例	活化/钝化	定位效应	页码
硝基苯, PhNO_2		钝化	间位	488*
酰基苯, PhCOR (苯甲酮, 二苯甲酮)		钝化	间位	489
苯腈, PhCN		钝化	间位	488
卤苯, PhX		钝化	邻位, 对位	489

* 对于将硝基取代基还原为其他基团的方法, 重氮化 (diazotization) 和取代, 请见 pp. 520 和 567, Chapters 22 和 24.

延伸阅读

任何大部头的有机化学教科书都有这一主体的内容, 其中最好的一个
是: F. A. Carey and R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry A, Structure and Mechanisms*, 5th edn, Springer, 2007, chapter 9 and B, *Reactions and Synthesis*, chapter 11. B. S. Furniss,

A. J. Hannaford, P. W. G. Smith, and A. T. Tatchell, *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, Longman, 5th edn, 1989, sections 6.1–6.4 and 6.10–6.13 给出了很多本章涉及过的反应的实例。

检查您的理解



为确保您真正掌握了这一章的内容, 请尝试解决本书 Online Resource Centre (在线资源中心) 中的习题:
<http://www.oxfordtextbooks.co.uk/orc/clayden2e/>

22

共轭加成和芳香亲核取代

联系

基础

- C=O 和 ch10 饱和 C 上的亲核取代 ch15
- 对烯烃的亲电加成 ch19
- 芳环上的亲电取代 ch21

目标

- 共轭加成: 与吸电子基团共轭使烯烃亲电，并可接受亲核进攻
- 共轭取代: 亲电烯烃带有的离去基团可促进在 C=C 上相比于在 C=O 上的取代反应
- 芳香亲核取代: 一些缺电子芳环，可允许亲核试剂而不是通常的亲电试剂取代
- 特殊的离去基团和亲核试剂，允许芳香亲核取代在富电子环上发生

展望

- 区域选择性 ch24
- 烯醇盐的共轭加成 ch26
- 芳杂环化合物的反应 ch29 & ch30
- 这也是本书第二个章节系列的最后一章，我们完成了对于重要而基本的有机反应类型的概述。下两章将由选择性方面着手对前文进行回顾。后续将会更细致地考察烯醇盐化学，以及制取分子的方法。

与羰基共轭的烯烃

在本章的开始，让我们先来回顾一下我们向您介绍的第一个反应：对羰基的亲核加成。有两个例子，都给出如您所料的产物。这里同样有产物的 IR 光谱的细节，以此来验证：第一，羰基在反应中失去；第二，烯烃仍然在原处。

■ 如果您需要回顾 IR 光谱法，请返回 Chapter 3。任何 C=O 的峰都会在 1700 cm⁻¹ 左右。产物中没有这样的峰，替代的是 O-H 在 3600 cm⁻¹ 处的峰。而 2250 cm⁻¹ 处的为 C≡N；C=C 在 1650 cm⁻¹ 处。

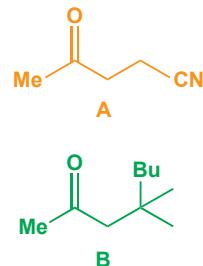
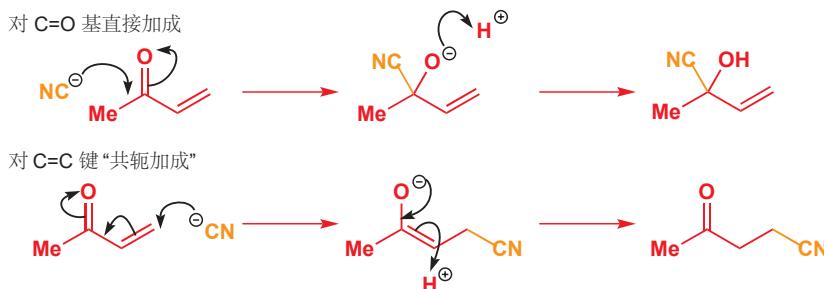


现在，让我们对条件进行调整：重复一个反应时，改在高温下；而在第二个反应中，则加入少许铜盐。此时产物就有所不同了：



产物 A 和 B 都保留了羰基 (IR 峰出现于 $1710\text{--}1715\text{ cm}^{-1}$)，但它们却失去了 $\text{C}=\text{C}$ 。但对于 A，毫无疑问的是，它至少是一个加成产物，因为它保留了 $\text{C}\equiv\text{N}$ ，在 2250 cm^{-1} 处有峰。

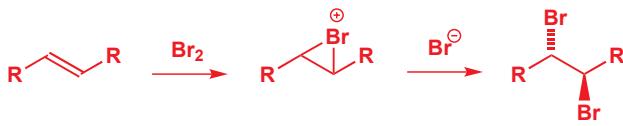
那么，A 和 B 的共性已经在此揭示出来了：它们都是加成的产物，但加成不是对于羰基，而是对于 $\text{C}=\text{C}$ 键。如下是两种氰离子反应的机理：第一种是对 $\text{C}=\text{O}$ 的直接加成，而第二种则对 $\text{C}=\text{C}$ 键加成。



Interactive mechanism for conjugate addition of cyanide

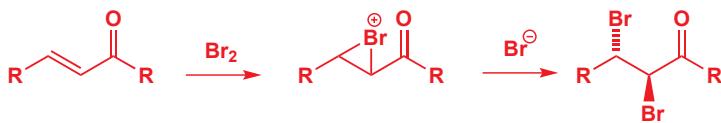
亲核试剂加入 $\text{C}=\text{C}$ 双键的这种反应，被称作**共轭加成 (conjugate addition)**，而本章将要讨论的就是可以完成这种反应的烯烃（或芳烃）。我们也会解释，反应条件上如此小的改变（温度，或 CuCl 的存在）是如何神奇地改变反应结果的。

而首先，我们需要讨论共轭加成的情况。如您在 Chapter 19 中已经得出的结论，**烯烃是亲核性的**。几乎无论取代基如何，与它们反应的都是亲电试剂，例如溴，以生成烯烃的 π 键被两个 σ 键替代的加合物。



这类反应的讨论位于 Chapter 19.

即使是烯烃与一个吸电子基团共轭，像我们上一页所示的烯烃，虽然不容易，但它与溴的加成都仍然会发生。永远不要忘记：烯烃是亲核的。



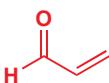
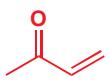
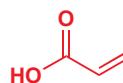
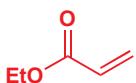
但如您所见，这种烯烃也可以与亲核试剂反应（例如氰离子，格氏试剂，后文中还有更多），现在我们需要考虑原因。

共轭烯烃可做亲电试剂

共轭加成仅在 $\text{C}=\text{C}$ 双键与 $\text{C}=\text{O}$ 基紧邻时才可发生。它们不会发生在不共轭的 $\text{C}=\text{C}$ 键上 (p. 501 的文字框会说明这一点)。

双键与一个 $\text{C}=\text{O}$ 基相邻的化合物被称作 α,β -不饱和羰基化合物 (α,β -unsaturated carbonyl compounds)。很多 α,β -不饱和羰基化合物 有它们的俗称，下一页列出了一些。有一些由 α,β -不饱和羰基化合物 细分的小类别也有自己的名称，例如“烯基酮 (enone)”，由“ene”（烯，指双键）+ “one”（酮）。(注：烯基酮的命名中会出现“烯酮”二字，但切勿将烯基酮与双键、羰基共用一个碳原子的烯酮 ketene 混淆。)

α 和 β 指示双键到 $C=O$ 基团的距离: α 碳上挨着 $C=O$ 的碳原子 (不是羰基碳本身), β 碳为沿着链的下一个, 以此类推。

 α,β -不饱和醛
(烯基醛 enal) α,β -不饱和酮
(烯基酮 enone) α,β -不饱和酸 α,β -不饱和酯丙烯醛
(俗称 = acrolein)3-丁烯-2-酮
(俗称 = methyl vinyl ketone 甲基烯丙基酮)丙烯酸
(俗称 = acrylic acid)丙烯酸乙酯
(俗称 = ethyl acrylate)

大多数种类的亲核试剂都可以通过共轭加成与 α,β -不饱和羰基化合物 反应, 下面举出了三个例子。注意, 这其中有很多并不与简单的羰基反应: 我们不就会做解释。共轭加成也被称作 Michael 加成 (迈克尔加成, Michael addition), 如下所示的可反应的 α,β -不饱和羰基化合物 通常被称作 Michael 受体 (Michael acceptors)。

亲核试剂:

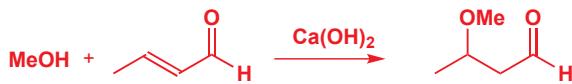
氰离子



胺



醇



硫醇



溴离子



氯离子



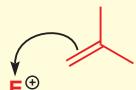
苯



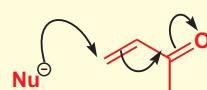
α,β -不饱和羰基化合物 反应性差异的原因是共轭, 这是我们在 Chapter 7 中讨论过的一个现象。那时我们向您介绍的观点, 是两个 π 体系若放在一起 (例如两根 $C=C$ 键, 或一根 $C=C$ 键和一根 $C=O$ 键) 会得到一个使稳定的相互作用。它同时也修饰了反应性, 因为共轭 π 键不再作为独立的官能团, 而是作为单一的共轭体系作用。

● 共轭使烯烃更加亲电

- $C=C$ 双键是亲核的

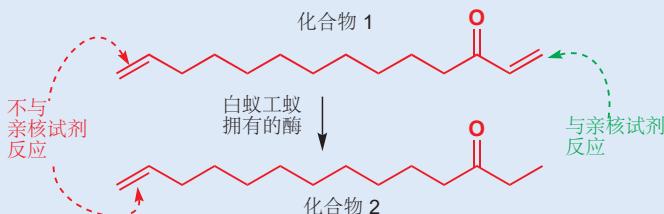


- 带有羰基的 $C=C$ 双键可以是亲电的



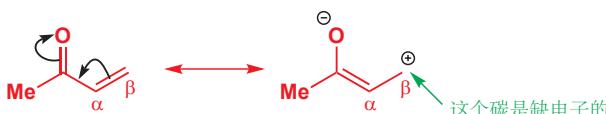
白蚁的自卫和烯烃的反应性

长鼻白蚁属 油梨长鼻白蚁种 (*Schedorhinotermes lamanianus*) 的白蚁兵蚁，通过带有下面所示的烯基酮(化合物 1)的分泌物保卫它们的巢穴，这种化合物能非常有效地参与与硫醇 (RSH) 的共轭加成。很多重要的生物化学物质都带有 SH 基 (在 p. 508 中举了一个例子)，因此这种烯基酮有很高的毒性。相同物种的工蚁——筑巢者——需要避免在交叉火力中被抓住，因此它们装备了一种酶，可以将化合物 1 还原为化合物 2。这个化合物仍具一个双键，但因为它不与羰基共轭，因此并不能与亲核试剂反应。因此工蚁安然无恙。



与羰基共轭的烯烃存在极化

为了显示与羰基共轭的烯烃与非共轭烯烃的不同，我们用弯曲箭头表示了 π 电子在四个原子间的离域情况。这两个表达都是极限式，真实结构位于它们之间，但极化结构表明了为什么共轭的 C=C 键具有亲电性，也表明了 β 碳会被亲核试剂进攻的原因。



极化可以被光谱法观察到

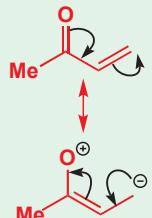
IR 光谱法为我们提供了与 C=O 共轭的 C=C 键发生极化的证据。一个不共轭的酮的 C=O 在 1715 cm^{-1} 处吸收，一个不共轭烯烃的 C=C 大约在 1650 cm^{-1} 处吸收 (通常很弱)。而将这两个基团组成共轭的 α,β -不饱和羰基化合物则分别观察到了在 1675 和 1615 cm^{-1} 处的两个峰，并且都相当强。两个峰频率的降低和两个 π 键的同时减弱是一致的 (注意有一定贡献的极化结构中 C=O 和 C=C 双键原来的位置只有一根单键)。而 C=C 吸收强度的增加与和 C=O 共轭带来的极化是一致的：共轭的 C=C 键的偶极矩显著地比不共轭的大。

C=C 键的共轭同样可以被 ^{13}C NMR 光谱验证，其中离羰基最远的 sp^2 碳的信号相对未共轭烯烃要显著地下降到大约 140 ppm ，而另一个双键碳原子则仍保持在大约 120 ppm 。

分子轨道控制共轭加成

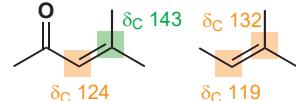
我们已经从光谱上证明了共轭的 C=C 键发生极化，并且我们也可以用弯曲箭头表示这一点，但真正的成键步骤需要包含亲核试剂 HOMO 中的电子向不饱和羰基化合物 LUMO 流入的过程。下面是一个很有效的 (即使在 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 下也能发生) 共轭加成的例子，为甲氧基阴离子作亲核试剂对丙烯醛的加成。

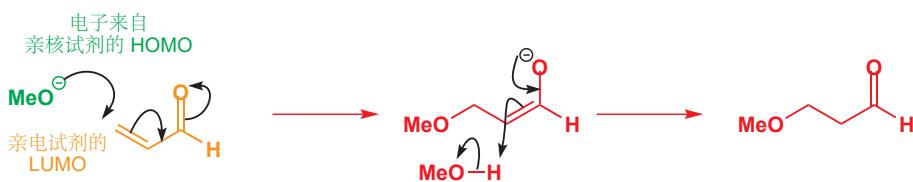
■ 您可能会问您自己，为什么我们不能像下面这样移动电子，以表示共轭结构呢。



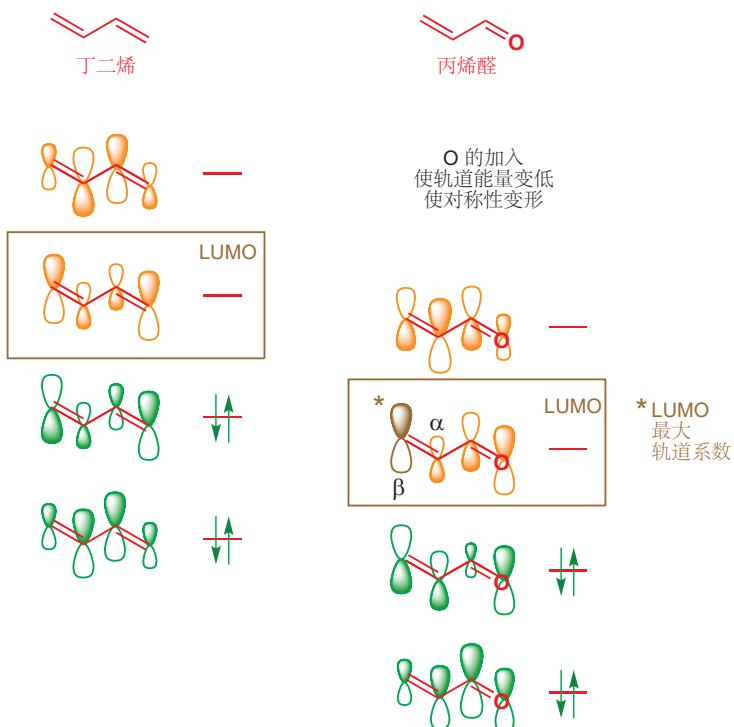
请从电负性上思考：O 的电负性远远大于 C，因此它很容易接受电子，而在上图中我们则夺走了它的电子，使之剩下六个电子。这个结构因此不能表示共轭体系中的电子分布。

^{13}C NMR 化学位移：
共轭烯烃 非共轭烯烃





但 LUMO 是什么样子的？它无疑会比简单羰基的 π^* LUMO 更复杂。目前为止（指在 Chapter 7 中）您分析过的最接近的物质是丁二烯（C=C 与 C=C 共轭），我们可以将其与 α,β -不饱和醛 丙烯醛（C=C 与 C=O 共轭）做对比。丁二烯和丙烯醛 π 体系中的轨道如下所示。它们是不同的，因为丙烯醛的轨道被氧原子扰乱了（键变形，Chapter 4）。您目前不需要关系轨道的大小是如何确切地得出的，只需要关心当亲核试剂进攻时，接受电子的 LUMO 的形状。



■ 在丙烯醛中，HOMO 事实上并不是您在此看到的最高占据的 π 轨道，而是氧上的孤电子。然而，这不重要，因为我们在考虑丙烯醛作亲电试剂的情况，我们感兴趣的只是它的 LUMO。

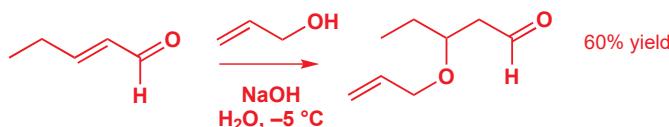
在 LUMO 中，最大轨道系数位于 α,β -不饱和体系的 β 碳上，图中标了星号。因此，亲核试剂的进攻发生于那里。刚刚的反应中，(亲核试剂的) HOMO 是甲氧基阴离子的孤对电子，因此关键的轨道相互作用会产生新的共价键。



第二个最大的轨道系数位于 C=O 碳原子上，因此有些亲核试剂同样进攻羰基碳，也不会令您感到奇怪——记住本章开始的例子，氰离子进攻双键还说羰基取决于反应条件。在考察亲核进攻发生未知的问题前，我们将先看一些醇或胺做亲核试剂发生共轭加成的例子。

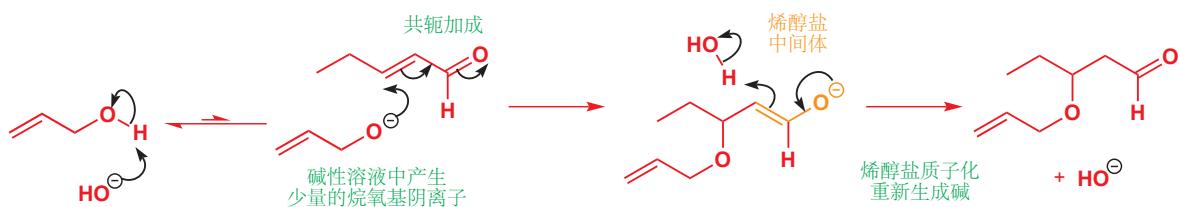
共轭加成有烯醇盐或烯醇的中间体

加成步骤的产物当然不是反应的最终产物——它事实上是一个烯醇盐。我们希望您能认出 Chapter 20 中所讲的这种物种，它当时由碱处理羰基化合物生成。共轭加成是另一种生成烯醇盐的方式，并且和其他的烯醇盐一样，质子化即可使之转化回羰基化合物。质子必须来自某个地方，因此共轭加成通常在质子溶剂（例如醇或水）中进行。下面是一个醇做亲核试剂的例子：

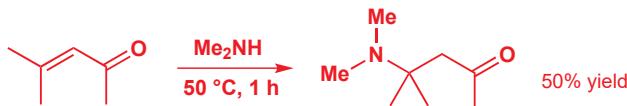


烯醇和烯醇盐的介绍位于 Chapter 20.

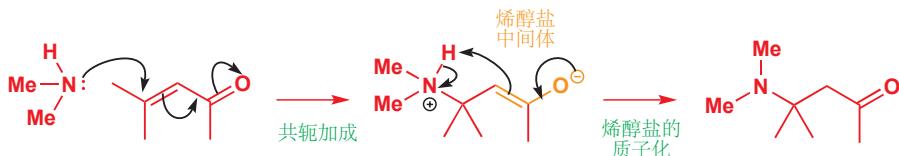
在碱性溶液中，少量的烷氧基阴离子会产生（醇的 pK_a 稍比水高），并会通过共轭加成进攻 C=C 双键。产物是一个烯醇盐，会被质子化以给出最终产物醛，同时也重新生成了氢氧根离子：此类反应仅需催化量的碱。



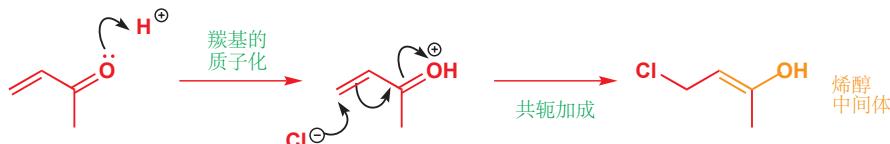
胺是对于共轭加成良好的亲核试剂。下面的反应在封闭系统中使用二甲胺的水溶液，以阻止二甲胺的挥发（二甲胺即使在室温下也是气体）。



胺是中性亲核试剂，而胺本身可以提供质子给烯醇盐。



如果您调查了 p. 500 中给出的共轭加成的初步概括，您会发现其中一部分在酸性条件下进行。例如用 HCl 处理下面的 α,β -不饱和酮，会给出氯代酮。第一步一定是羰基上的质子化，烯基酮带上正电荷后会更加亲电。氯离子进攻它的 β 碳并给出烯醇。



► 互变异构的定义在 p. 451.

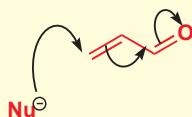
现在所剩下的，就是质子由 O 转移到 C 上，烯醇互变回其酮式。



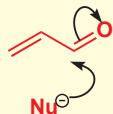
对羰基共轭加成还是直接加成？

我们已经向您展示了不少共轭加成的例子，有各种各样的亲核试剂和 α,β -不饱和羰基化合物，但我们还没有处理一个重要的问题。那就是，亲核试剂与羰基，什么时候发生共轭加成（也被称作 1,4-加成），什么时候又发生直接加成（1,2-加成）？答案包含如下三个因素，我们会在下文中逐一讨论它们进行讨论。

- 对 $C=C$ 共轭加成
(也被称作 1,4-加成)



- 直接对 $C=O$ 加成
(也被称作 1,2-加成)



亲核试剂进攻的方式受决定于：

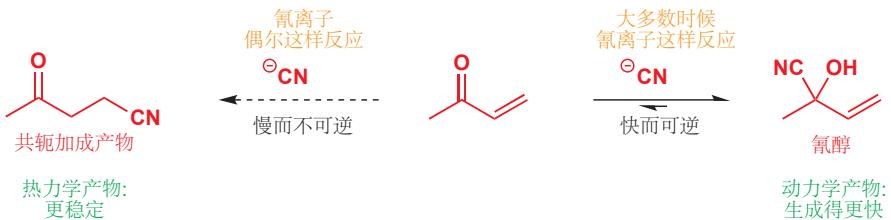
- 反应的条件
- α,β -不饱和羰基化合物 的性质
- 亲核试剂的种类

反应条件

本章最初的一个共轭加成反应就基于反应条件。用氰离子和酸性催化剂处理烯基酮时，低温下进行发生对 $C=O$ 的直接加成，并给出氰醇，而如果加热反应混合物，则导致共轭加成。这是怎么回事？



我们会先考虑低温反应。如您在 Chapter 6 中了解的，氰离子在这样的条件下与酮反应形成氰醇是相当普通的。即使氰醇形成的平衡再偏向于产物的一侧，仍然会有少量的起始烯基酮剩余。大多数时候，会同时发生烯基酮反应形成更多的氰醇，以及氰醇分解回烯基酮和氰离子的两个过程——这是动态平衡的特征。不过起始烯基酮也会时不时地——以远远更慢的速度——与氰离子发生共轭加成。



而共轭加成的情况就不同了：它是一个基本上不可逆的反应，因此一旦有烯基酮转化为了共轭加成产物，那么它的命运就已经注定了：它不能重新变回烯基酮了。那么混合物中共轭加成产物会非常缓慢地积累。为了保持 烯基酮-氰醇 的平衡，任何因参与共轭加成而消耗掉的烯基酮，都会通过直接加成的逆反应予以补充。因此，即使在室温下，如我们所料，氰醇也会一点一点地转化为共轭加成产物，但这需要很长时间。而在高温下，速率得以提升，在 80 °C 下这个过程并不会持续太久，仅几个小时，氰醇就全部转化为共轭加成产物了。

这两个产物的对比是这样的：氰醇比共轭加成产物生成得快，被称作动力学控制（或动力学产物），而共轭加成产物则更加稳定，被称作热力学控制（或热力学产物）。一般来说，动力学控制的过程在较低温、较短的反应时间下进行，以确保只发生速率最快的反应；而热力学控制的过程在较高温、较长的反应时间下进行，以确保即使是慢的反应也有机会发生，而产物最终会都转变为最稳定的那个化合物。

▶ 动力学和热力学控制的介绍位于 Chapter 12.

● 动力学和热力学控制

- 生成得更快的产物被称作动力学产物。
- 更稳定的产物被称作热力学产物。

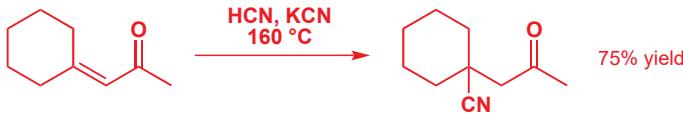
相似地，

- 产生动力学产物的条件被称作动力学控制。
- 产生热力学产物的条件被称作热力学控制。

为什么直接加成快于共轭加成？虽然在 C=O β 位的碳原子带有一些正电荷，但羰基碳原子带得则更多，因此对带电荷的亲核试剂的静电吸引会促使其直接进攻羰基，而不是经历共轭加成。

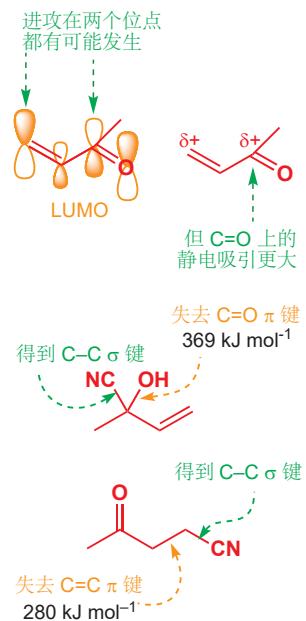
那么为什么共轭加成产物更加稳定呢？在共轭加成产物中，我们得到了一根 C–C σ 键，失去了 一根 C=C π 键，但保留了 C=O π 键。而在直接加成中，我们也得到了一根 C–C 键，但我们失去了 C=O π 键，而保留了 C=C π 键。C=O π 键比 C=C π 键更强，因此共轭加成产物更稳定。

在实际中，如果想要使共轭加成发生，您需要给反应大量的能量，或许也要大量的时间令其能找到最稳定的产物。下面是一个例子：注意温度！

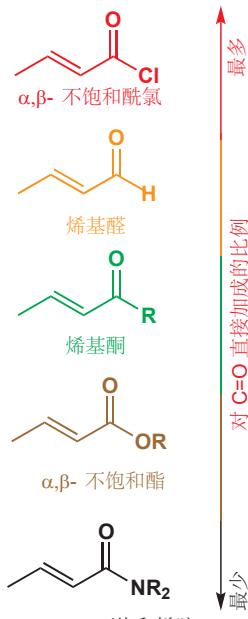
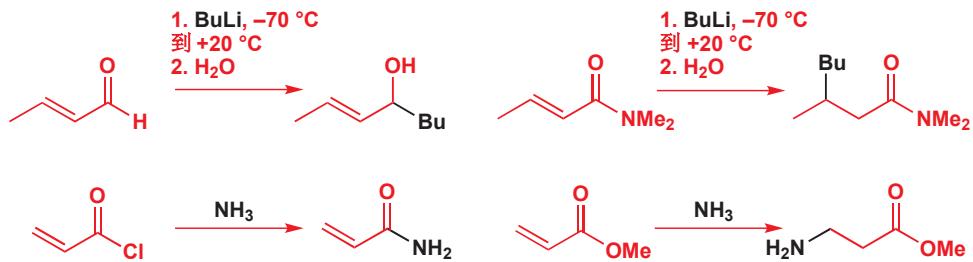


结构因素

到目前为止，我们主要向您展示的是 α,β-不饱和醛 和 α,β-不饱和酮 的共轭加成。而您不会感到意外的是，不饱和酸、酯、腈——事实上所有的羧酸衍生物——都可以参与共轭加成反应。下图中的右侧展示了了一个酰胺和一个酯的例子。这里反应的选择性取决于不饱和化合物的结构：对比丁基锂加入 α,β-不饱和醛 和 α,β-不饱和烯胺 的方式可知。两种加成都是不可逆的，但 BuLi 倾向于进攻醛上更活泼的羰基，而与较不活泼的酰胺发生共轭加成。相似地，氨与酰氯反应给出直接进攻衍生



的酰胺产物，却与酯经历共轭加成给出一个胺。

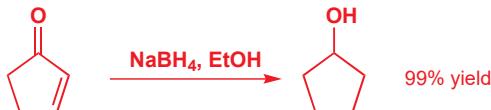


在这两个例子中，亲核进攻的位点仅仅取决于活性：羰基越活泼，越容易得到对 $\text{C}=\text{O}$ 的直接加成。最活泼的羰基，如您在 Chapter 10 遇到的，是那些不与 O 或 N 共轭的（就像酯和酰胺），尤其活泼的是酰氯和酸酐。通常来说，对羰基直接加成的比例遵循页边栏的反应性顺序。

硼氢化钠是一个您在将简单醛酮还原为醇时见过的亲核试剂，但它也会参与共轭加成。选择哪种方式取决于 $\text{C}=\text{O}$ 基的反应性。 NaBH_4 通常与 α,β -不饱和醛通过对羰基的直接加成，给出醇。



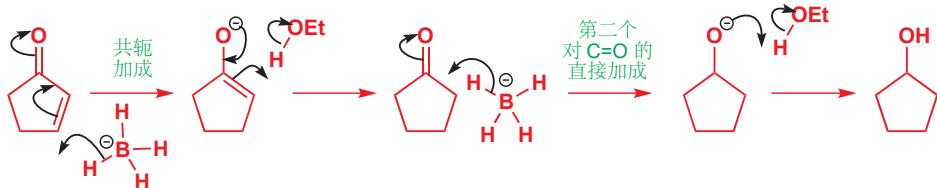
与酮的反应也很常见，结果如下。



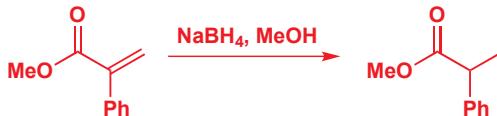
四氢合硼酸根不仅会还原羰基，也会还原双键。事实上，是双键先通过共轭加成被还原，然后才是羰基的还原。

Luche 还原

使 NaBH_4 仅进攻 $\text{C}=\text{O}$ 是可能的，需要向反应混合物中加入 CeCl_3 ，这种改进被称为 Luche 还原 (Luche reduction)，以纪念它的发现者。



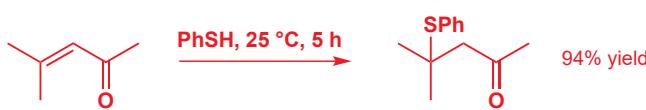
对于酯和其他较不活泼的羰基化合物，共轭加成是唯一发生的反应，因为 NaBH_4 不能还原酯或酰胺。



亲核试剂的性质：硬或软

用作共轭加成最好的亲核试剂是硫醇，醇的硫类似物。在下面的例子中，亲核试剂是苯硫酚（将苯酚中的 O 用 S 替换）。非凡地，不需要酸或碱的催化（就像醇的反应条件那样），在相当温和的反应条件下。

件下产物以 94% 产率获得。



那么为什么硫醇如此特别呢？之前我们考察过，亲核试剂与亲电试剂之间的相互作用是由两种相关的相互作用控制的——静电吸引（正负电荷之间）和轨道重叠（亲核试剂的 HOMO 与亲电试剂的 LUMO）。成功的反应通常是二者结合的结果，但有时反应性也可被其中一个支配。这个支配因素是静电还是轨道控制，取决于参与反应的亲核试剂和亲电试剂。亲核试剂包含小、负电性的原子（例如 O 或 Cl）时，我们称其为“硬的”，倾向于主要在静电控制下反应，而包含较大的原子的“软的”亲核试剂（包括硫醇中的硫，以及 P, I, 和 Se 等）的反应则主要受轨道重叠的控制。

下面的表格将一些亲核试剂划归到了这两个分类中（有一些居中）——不要试图背诵它！宁可那样，不如考察表中每项的性质，让自己相信它们处于正确的位置上。其中有很多亲核试剂，您并没有见过它们参与反应，而在此阶段最重要的几个，已被**粗体**标出。



■ 我们在 Chapter 15, p. 357, 中介绍了描述亲核试剂的术语**软**和**硬**。

软硬亲核试剂

硬的亲核试剂	分界	软的亲核试剂
F^- , OH^- , RO^- , SO_4^{2-} , Cl^-	N_3^- , CN^-	I^- , RS^- , RSe^- , S^{2-}
H_2O , ROH , ROR' , RCOR'	RNH_2 , $\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$	RSH , RSR' , R_3P
NH_3 , RMgBr , RLi	Br^-	烯烃, 芳环

不光亲核试剂可用软硬来分类，亲电试剂也可以。例如， H^+ 是一个非常硬的亲电试剂，因为它体积小且带电荷；而 Br_2 是一个软的亲电试剂，因为它的轨道分散，而且不带电。您在本章的早期又见到了烯烃与 Br_2 的反应，我们在 Chapter 5 中阐释了，这个反应仅仅由于轨道相互作用而发生：因为并没有电荷参与。

● 软/硬反应性

- 硬的物种的反应由电荷和静电效应支配。
- 软的物种的反应由轨道效应支配。
- 硬亲核试剂倾向于与硬亲电试剂反应。
- 软亲核试剂倾向于与软亲电试剂反应。

这和硫醇共轭加成又有什么关系呢？嗯，一个 α,β -不饱和羰基化合物 会不寻常地有两个亲电位点，一个更硬，一个更软。羰基在羰基碳上有更高的部分电荷，并倾向于与硬的亲核试剂，例如有机锂和格氏试剂，这种在亲和碳原子上也有很高的部分电荷的试剂反应。相反地， α,β -不饱和羰基体系的 β 碳并不具有很高的部分电荷，但这里却是 LUMO 最大的轨道系数所在的位点；这使得 β 碳是一个软的亲电试剂，因此很可能与硫醇这样的软的亲核试剂很好地反应。

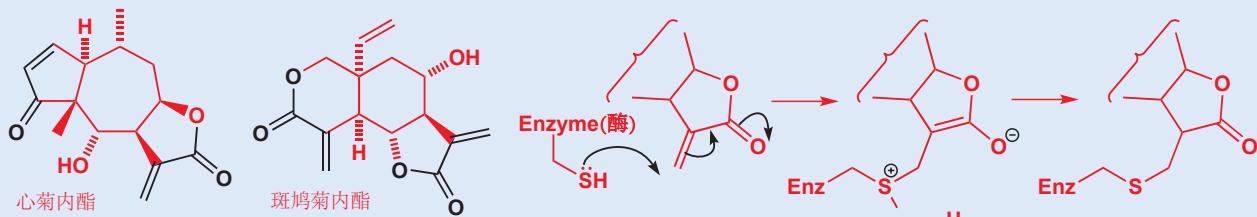
● 软/硬——共轭/直接 加成

- 硬的亲核试剂倾向于在烯基酮的羰基碳（硬）上反应。
- 软的亲核试剂倾向于在烯基酮的 β 碳（软）上反应，导致共轭加成。

利用硫醇的共轭加成的抗癌药物

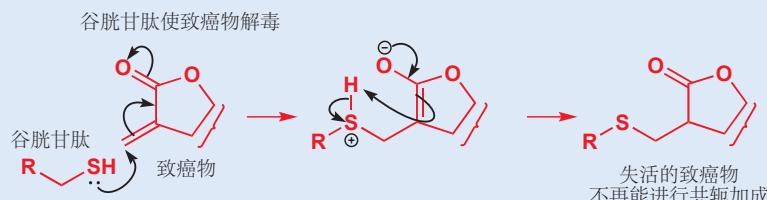
抗癌药物作用于一系列的生物化学途径，其中最常见的是作用于癌细胞迅速增殖所需的过程。其中一类进攻的是 DNA 聚合酶，这种酶用于产生新细胞所需的 DNA 的复制。心菊内酯 (Helenalin) 和斑鸠菊内酯 (vernolepin) 就属于这类化合物，如果您仔细观察它们

的结构，您应该能发现，它们中的每一个都含有两个 α,β -不饱和羰基。生物化学就是在很小的容器，即细胞中进行的化学；DNA 聚合酶与这些药物的反应即是硫醇 (该酶半胱氨酸残基上的 SH) 和不饱和羰基的反应。反应是不可逆的，并完全停止该酶的功能。



也正是因为这个原因，任何共轭加成的受体化合物都对生命体有潜在的危险。即使是像丙烯酸乙酯这样的简单化合物都被标记为“可疑致癌试剂”。它们通过对巯基、氨基的共轭加成进攻酶，尤其是参与细胞分裂的 DNA 聚合酶。幸运的是，人体中大多

数组织都包含一种可以起到一定程度的保护作用的重要化合物。这个化合物是谷胱甘肽 (glutathione)，一种三肽——由三个氨基酸形成的化合物。本书中我们还会更加细致地讨论这类化合物 (Chapter 42)，但在此时，请注意这个化合物可以在酰胺键处拆分为三个氨基酸。

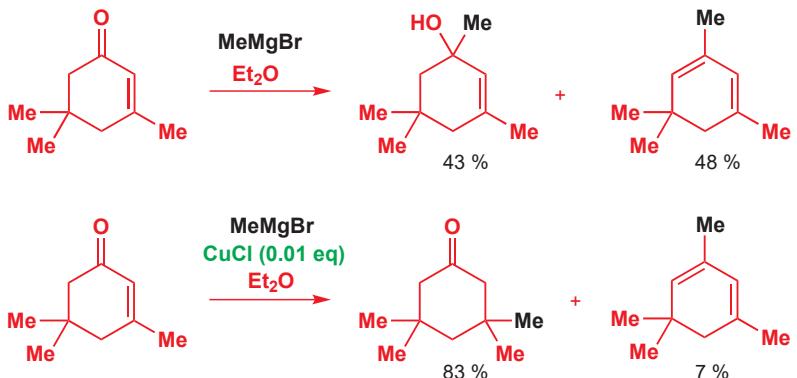


谷胱甘肽发挥作用的一端是巯基 (SH)，通过共轭加成清扫了致癌化合物。如果我们以一种“外亚甲基内酯 (exomethylene lactone)”——一种高活性的 Michael 受体——作为例子，并用 RCH_2SH 代表谷胱甘肽，您会理解所发生的事情。如果通常很充裕的谷氨酸被

氧化 (Chapter 42) 去除了，那么毒素就不再能被清除，有机体也继而变得危险。这是像维生素 C 这样的“抗氧化剂”有益的原因之一——它们可以清除离群的氧化剂，并保护谷胱甘肽的供应。因此请继续吃水果和蔬菜！

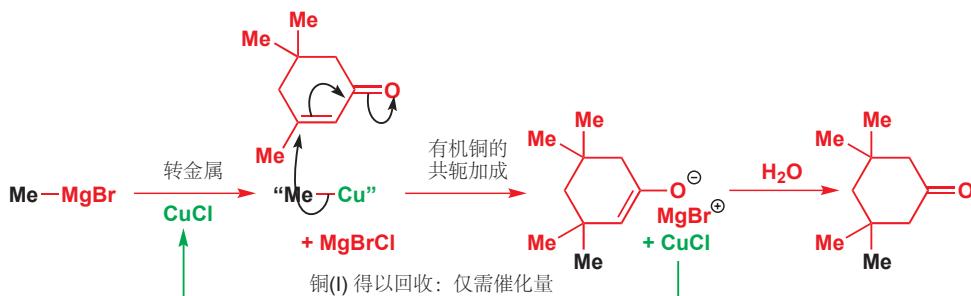
用铜(I) 盐促进共轭加成

格氏试剂对 α,β -不饱和醛酮 的加成通常直接发生在羰基上，并给出烯丙基醇：您已经看到了不少此事的例子，而现在您可以解释说，格氏试剂是硬的亲核试剂，倾向于进攻较硬的 $\text{C}=\text{O}$ 而不是较软的 $\text{C}=\text{C}$ 亲电中心。下面是一个延伸例子—— MeMgBr 对一个环状酮的加成，给出烯丙基醇，和一些通过这种醇脱水得到的双烯。而在下面的例子中，仅加入了非常少量 (仅 0.01 当量，即 1%) 的 氯化铜(I)。亚铜盐产生的效果是激动人心的：它使格氏试剂参与共轭加成，而仅生成痕量的双烯。



有机铜试剂参与共轭加成

亚铜盐通过格氏试剂的转金属过程 (*transmetalation*), 生成有机铜试剂——仅是将镁换成了铜, 来发挥作用。有机铜比格氏试剂更软, 并以对较软的 C=C 双键的共轭方式加成。一旦有机铜加成完成, 重新生成的亚铜盐就又可以用于更多格氏试剂的转金属, 因此仅需催化量。



这里的有机铜被表示为 “ Me-Cu ”, 这是因为它的精确结构还尚未得知。但也有其他的有机铜试剂同样进行共轭加成, 并且更好理解。最简单的一种是在低温下, 由两当量的有机锂与一当量的铜(I) 盐, 例如 CuBr 在乙醚或 THF 溶剂中产生。所生成的铜酸锂 lithium cuprates (R_2CuLi) 并不稳定, 必须立即使用。

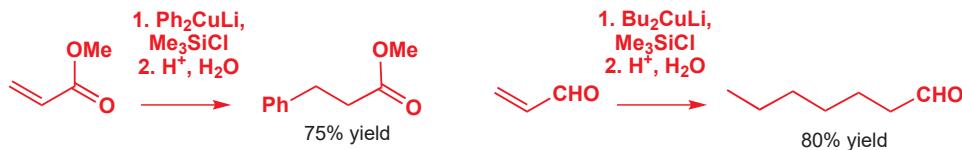
■ 有机铜比格氏试剂更软, 是因为铜的电负性比镁小, 因此 C–Cu 键相比 C–Mg 键极化得也少, 于是碳原子的部分负电荷也少。

电负性: $\text{Mg}, 1.3; \text{Cu}, 1.9$.

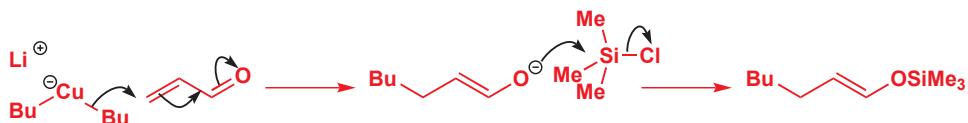
■ 和其他很多有机金属化合物一样, 有机铜的确切结构比我们这里说明的要复杂得多: 它们可能是四聚体 (四个 R_2CuLi 紧密连接), 但简单起见我们将其画作单体。我们有一章单独讨论有机金属 (含有金属–碳键的化合物, Chapter 40).



如果在反应中加入三甲基氯硅烷, 则铜酸锂对 α,β -不饱和酮的加成会进行得更好——我们马上会解释其原因。下面是两个铜酸锂加成的例子。



硅通过与共轭加成产生的带负电的中间体反应, 给出烯醇硅醚——我们在 Chapter 20 遇到的一类分子, 以发挥作用。下面是一个在 Me_3SiCl 的存在下, Bu_2CuLi 和一种 α,β -不饱和醛的反应。



总结: 控制共轭加成的因素

在这里, 我们有必要评估一下控制对 α,β -不饱和羰基化合物 加成的两种方式的因素。

● 共轭(1,4 或 Michael)与直接(1,2)加成

	有利于共轭加成的	有利于对 C=O 直接加成的
反应条件(用于可逆加成):	热力学控制: 高温、长时间	动力学控制: 低温、短时间
α,β -不饱和化合物的结构:	不活泼的 C=O 基(酰胺、酯) 无空阻的 β 碳	活泼的 C=O 基(醛、酰氯) 有空阻的 β 碳
亲核试剂的种类:	软亲核试剂	硬亲核试剂
有机金属:	有机铜或催化量的铜(I)	有机锂、格氏试剂

将反应扩展到其他缺电子烯烃

不仅是羰基可以使烯烃反常地与亲核试剂反应，其他吸电子基团也可以起相同的作用。下面是两个例子：一个带有氰基，一个带有硝基。这些种类的化合物在 Chapter 21 关于芳香取代反应的内容中也有涉及，它们会从环上吸取电子密度。同样的事情也发生于此。

不饱和腈和硝基化合物

最简单的共轭腈是丙烯腈(acrylonitrile)。这个化合物可以很轻易地添加胺。想要促进在 C=C 上，而不是在 C≡N 的进攻并不需要特别的条件，这是因为氰基碳是相当不活泼的亲电位点。

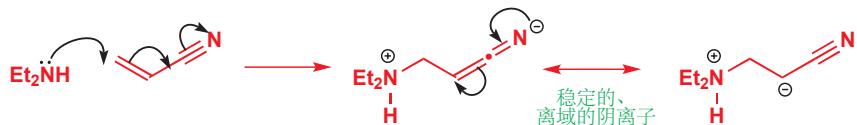
▶ 一些强亲核的试剂，也会部分地因为没有其他可以进攻的事物而进攻 C≡N—见 pp. 220 和 231.

Conjugate addition of amines to acrylonitrile

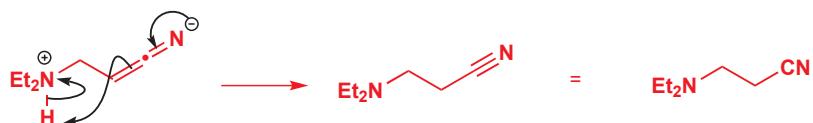
本章中，我们会几次使用分子内的机理表达质子转移的过程。本情形中，就节省了两个步骤的书写——烯醇盐的质子化，和在氮上的去质子——但很有可能这不是真实的质子转移机理。任何质子都在不停地到处跳跃，因此任何质子转移都不会严格按照字面上箭头指示的过程发生。我们在 Chapter 12, p. 267 讨论了质子转移机理可替换而又等价的几种表述。



胺首先以一个经典的共轭加成进攻烯烃，并生成被邻位氰基所稳定的阴离子。这个阴离子的电荷可以画在 C 或 N 上：就像烯醇盐一样，是离域的。不要因为这种“烯醇盐”的古怪外观而感到反感。两根双键之间的点是为了提醒，这个位置有一个直线型 sp 碳原子。



在碳上的质子化复原了氰基，并给出产物——一个胺基腈(aminonitrile)。整个过程将一个 2-氰基乙基添加到了胺上，在工业上被称为氰乙基化(cyanoethylation)。



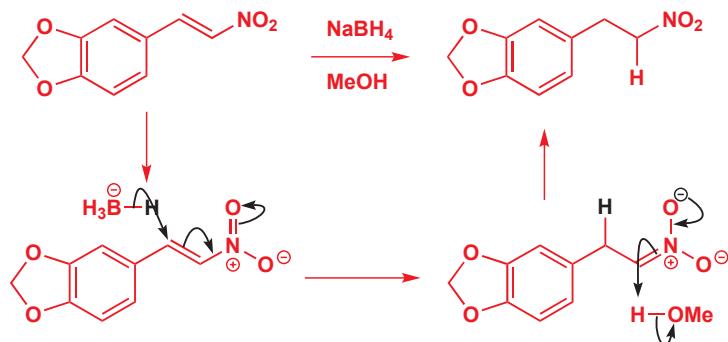
如果用伯胺，反应不会再这一阶段停止，因为产物仍具亲核性，进而还能发生第二个加成，并将氮上的第二个氢原子替换。



其他元素，例如 O, S, 或 P 也可以加成。苯基膦可以像上个例子那样，加成两次；而醇可以加成一次。如果有第一周期（例如 N 或 O）和第二周期（例如 S 或 P）元素之间的竞争，第二周期元素一般会获胜，原因在上文已讨论（p. 507，周期数越大越软）。

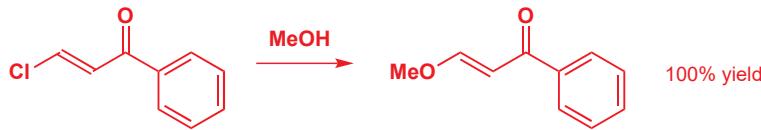


硝基 (NO_2) 是非常吸电子的——大约相当于两倍的羰基的吸电子性。它同样是一个不活泼的亲电位点，并使得对硝基烷烃的共轭加成是一个非常可靠的反应。在这个例子中，硼氢化钠通过共轭方式进攻 $\text{C}=\text{C}$ 键，给出一个看起来很像烯醇阴离子的中间体，包含带负电的氧原子，与一个 ($\text{N}=\text{C}$) 双键共轭。它也像烯醇盐那样反应，从碳上拔取质子，重新生成硝基并给出一个稳定的产物。



共轭取代反应

就像对 $\text{C}=\text{O}$ 的直接加成 (Chapter 6) 在有离去基团存在时转变为了在 $\text{C}=\text{O}$ 上的取代 (Chapter 10) 一样，如果有离去基团的存在，例如在 β 碳上有 Cl，共轭加成也会变为共轭取代 (conjugate *s*-substitution)。下面是一个例子：Cl 被 OMe 取代，这与我们考察过的，酰氯被取代的反应异曲同工。



就像在 $\text{C}=\text{O}$ 上的取代一样，这个看起来很简单的反应并不包含在单一的一步中对离去基团的直接取代。机理的开始与共轭加成的方式完全一样，给出烯醇中间体。



现在离去基团可以被烯醇排出：双键在一个消除反应中，回到原始的位置上——这个流程通常被称作加成-消除反应 (addition-elimination reaction)。“新”的双键有较稳定的 *E* 构型。在下一个



插烯 (Vinlogous) 行为

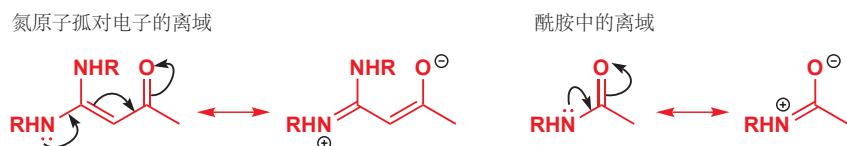
像这样的化合物被称作插烯酰胺——共轭的双键充当连接羰基与杂原子的电子桥，使其化学与光谱性质都和相应的含简单官能团的分子相同。您可以将本节开始时讨论的 β -氯代烯基酮想成插烯的酰氯，并会与甲醇反应得到插烯的酯。



的插烯版本，
与之反应方式相似

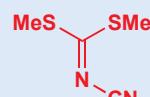
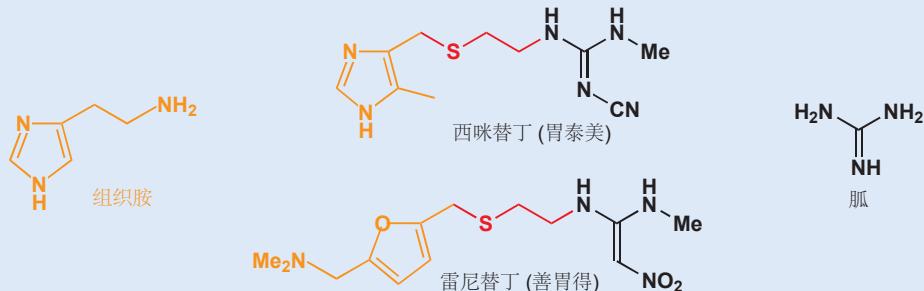


乍一看，这个产物看起来相当不稳定——对水，或痕量的酸敏感。但事实上，它对二者的反应都有明显的抗性。原因在于共轭：它事实上并不是一个胺（或二胺），因为氮原子上的孤对电子与羰基离域，非常类似于酰胺中的。这使得胺的碱性更弱，羰基的亲电性也更弱。

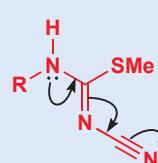
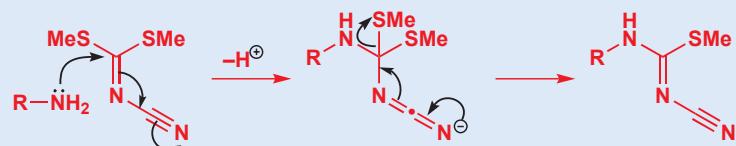


抗溃疡药物合成中的共轭加成

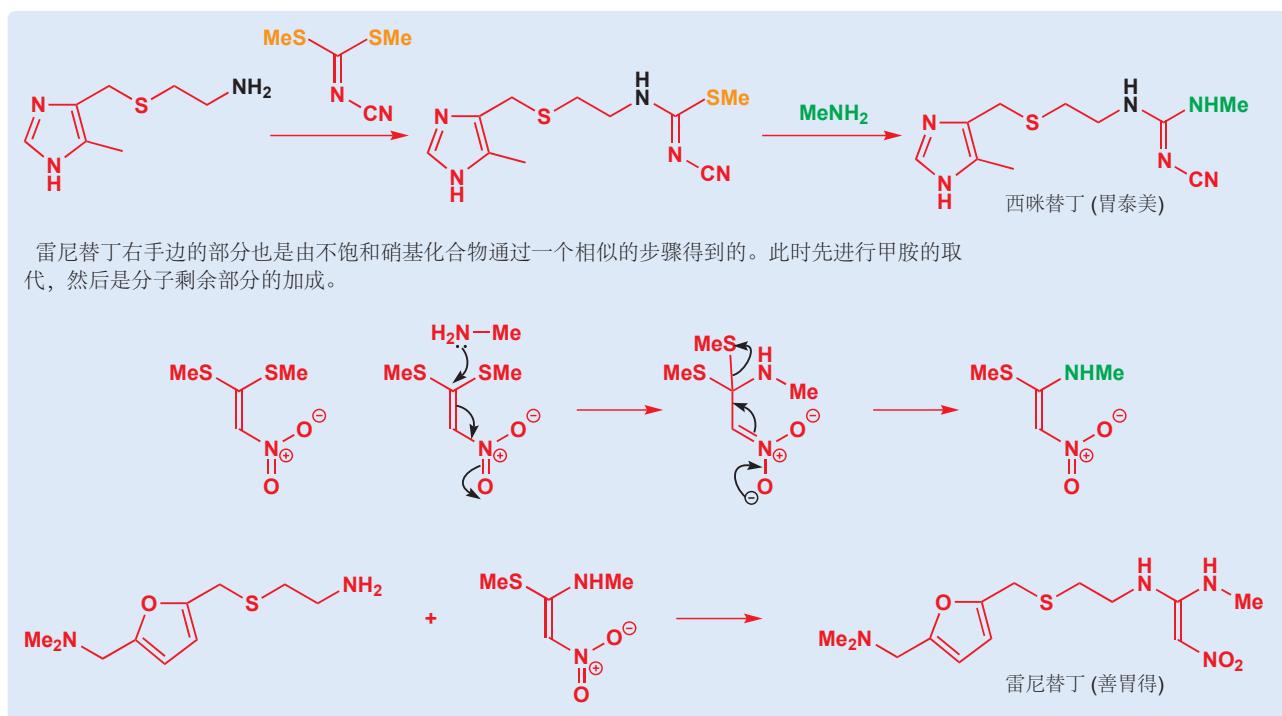
就像氰基 (CN^-) 和硝基 (NO_2^-) 可以引起共轭加成一样，它们也可以发起共轭取代。下面例子中的反应在两种药物的合成中起到重要作用，它们都是现代医药化学的发展中具有重大意义的药物：它们是抗溃疡化合物西咪替丁 cimetidine (商品名胃泰美 Tagamet) 和雷尼替丁 ranitidine (善胃得 Zantac)。我们在 Chapter 8 (p. 178) 中考察过了这些药物结构的一些方面，而现在我们将着眼于共轭加成在它们的合成中的应用。



最简单的氰化亚胺 (cyanimine) 位于左侧，有两个 $SM\bar{e}$ 基作为内置的离去基团，并能很轻易地在两个阶段与胺反应给出胍 (guanidines)。每个反应都是一个共轭加成。如果我们先用概括性的伯胺 RNH_2 绘制反应，那么它就会清晰很多：共轭加成，正如丙烯腈的一样，紧跟着最好的离去基团的排出。硫醇是酸性化合物， MeS^- 是比 RNH^- 更好的离去基团。



反应用于此处干净地停止，而取代第二个 MeS^- 基则需要更有力的条件。这是因为第一个产物相比于起始原料活性更低：新加入的氨基是给电子的，共轭也在它与氰基间建立，这钝化了面对第二次共轭取代的分子（图示位于左侧）。换用更加有利的条件，可以将一个不同的胺引入，并取代第二个 MeS^- 基。在西咪替丁的合成中，第二个胺是 $MeNH_2$ ，由此合成完毕。

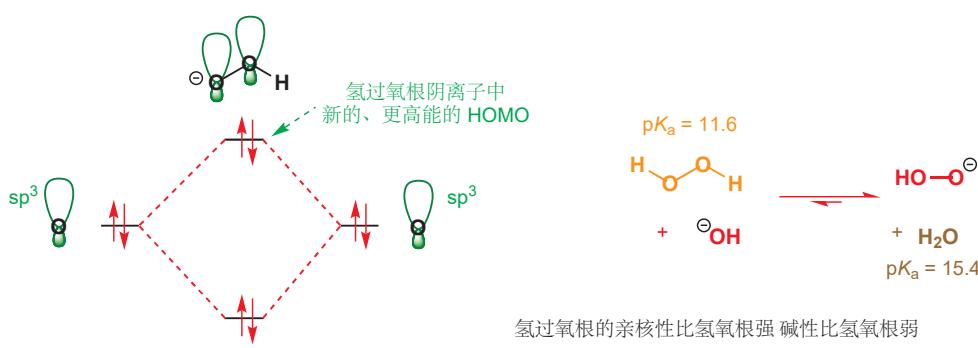
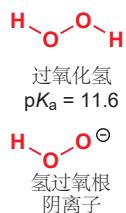


亲核环氧化

我们刚才所讨论的共轭取代反应依赖于带离去基团的起始原料。在本节中，我们将考察当离去基团不带在不饱和羧基化合物上，而是带在亲核试剂上时会发生的事。对于带离去基团的亲核试剂，我们会在 Chapter 38 中深入讨论，而在此刻，您需要了解的是其中最重要的一种，氢过氧根 (hydroperoxide), 过氧化氢的阴离子。

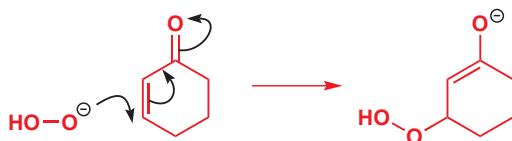
由于 **α 效应 (alpha effect)**, 过氧化氢是一个很好的亲核试剂：两个相邻氧原子上孤对电子的相互作用提高了阴离子 HOMO 的能量，使其成为一个比氢氧根更好，同样也更软的亲核试剂（译者注：问题的关键是，决定反应速率的是 HOMO 的能量而非整个体系电子的能量）。由于第二个氧原子的诱导吸电子效应，氢过氧根的碱性还比氢氧根弱。碱性和亲核性通常携手变化——但此处并不如此。这意味着氢过氧根阴离子可以通过用氢氧化钠的水溶液处理过氧化氢得以生成。

注：“氢过氧根”的翻译采取类推翻译法。“bi-”译为“某氢根”，“hydro-”译为“氢某根”。



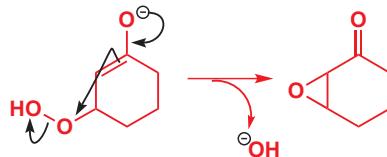
■ 这一效应也可解释为什么羟胺和肼的亲核性比氨强（见 p. 232）。

下面是将其加入一种烯基酮时发生的变化。首先，发生共轭加成。



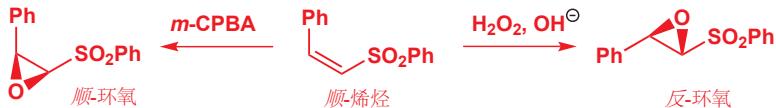
但产物并不稳定，因为常做亲核试剂的氢氧根可以从氧原子上掉下来。氢氧根在当下可以很好地作为离去基团——总之，氢氧根会通过 E1cB 消除从烯醇盐上失去，并且此时断裂的是一个弱的 O–O 键。产物是一个环氧。

Interactive mechanism for nucleophilic epoxidation



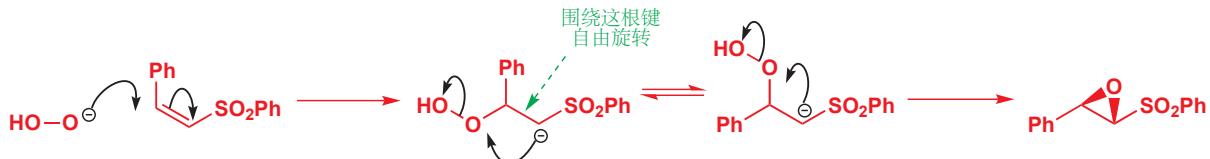
亲电的环氧化试剂，例如 *m*-CPBA，您已在 Chapter 19 中遇到，在亲核性的烯烃上可靠地工作；而对于 α,β -不饱和羧基化合物和其他缺电子的烯烃，过氧化氢——一个亲核的环氧化试剂——通常代替使用。

还有一个过氧化氢和 *m*-CPBA 的显著区别，以下面的一对反应呈现。



► 如果需要回顾术语立体专一性的含义，请见 p. 396.

m-CPBA 环氧化的立体专一性，是由于其一步完成的特点实现的。而氢过氧化物完成的亲核环氧化，则是一个两步的反应：阴离子中间体中存在一根能自由旋转的键，在图中已经标出；因而不管起始烯烃的几何结构如何，最终得到的都是更稳定的反式环氧。

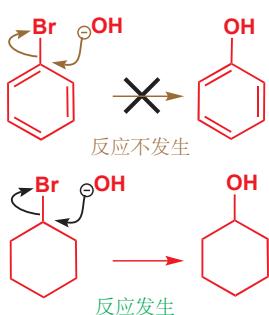


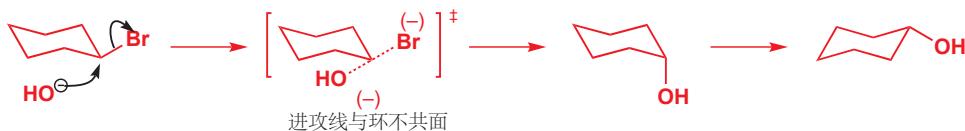
芳香亲核取代

在下一节中，我们将考虑一种与共轭取代相关的反应，其中的双键是一个芳环的一部分。我们在 Chapter 21 中花费了相当多的时间来解释芳环的亲核性：亲电试剂进攻它们，而经典的芳香反应性也是经历亲电取代。

通常来说，芳香卤的亲核取代反应——例如氢氧根试图取代溴的反应——**不会发生**。您可能会问“为什么？”这个反应看似很正确，如果环是饱和的，将不会有任何问题。

这是个 S_N2 反应，如我们所知 (Chapter 15)，进攻必须发生在 C–Br 键的正后方，也就是 σ^* 轨道最大的波瓣所处的位置。这对脂肪环来说十分完美，因为碳原子是四面体型的，C–Br 键与环也并不共面。平伏溴的取代反应如下所示：





但对于芳香化合物，碳是三角型的，C–Br 键是在环平面当中的。为了从后方进攻，亲核试剂必须在苯环内部出现，并且以一种荒唐的方式进攻碳原子。这个反应当然是不可能的。

这是此条一般规则的又一例子：



● sp² C 上的 S_N2 反应不发生。

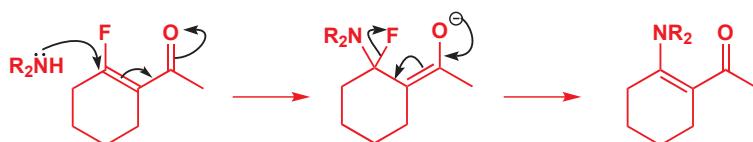
如果 S_N2 是不可能的，那 S_N1 怎么样呢？这是个可能的反应，但除非离去基团格外地好（见下面的例子），它会是非常不利的。它会包含离去基团的独自离去，和芳基阳离子的生成。任何我们在 S_N1 反应中见到的碳阳离子中间体（Chapter 15）都是平面型，带有空的 p 轨道的。而这个阳离子虽是平面型，但 p 轨道是充满的——它是芳环的一部分——于是空轨道是在环外部的 sp² 轨道。

但是一些芳香化合物确实发生亲核取代反应。就像通常亲核的烯烃，在带有吸电子取代基的情况下同样可以发生共轭取代一样；通常亲核的芳环也可以在有适当的取代基是表现亲电性。它们经历亲核取代反应的机理与您刚刚看到的共轭取代机理十分相似。

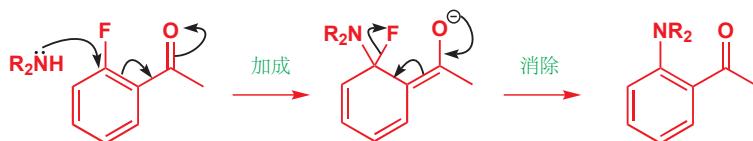


加成-消除机理

想象一个环状的 β -氟代烯基酮与一个仲胺发生共轭取代反应的过程。通过一般的加成形成烯醇盐，紧跟着负电荷的返回以排出负离子，并给出产物。



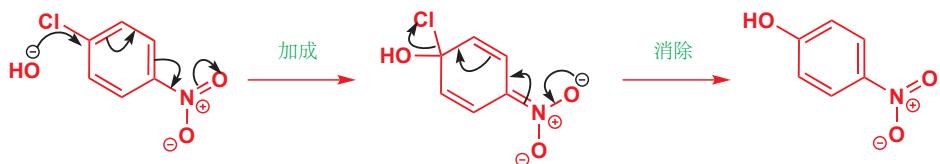
现在请想象仅将两根额外的双键添加到环上的同一反应。它们在我们的机理中不起任何作用；仅仅是使一个脂肪环变成了芳香环。共轭取代也转变为了芳香亲核取代（nucleophilic aromatic substitution）。



这个机理包含亲核试剂的加成，以及离去基团的消除——故被称作 加成-消除机理（addition-elimination mechanism）。羰基不是必要的——任何吸电子基团都可以完成工作——唯一的要求是，电子必须能脱离环，进入这个阴离子稳定基中。下面是一个对应硝基参与的例子。

■ 机理也被缩写作 S_NAr (即取代、亲核、芳香 Substitution, Nucleophilic, Aromatic)。

 Interactive mechanism for aromatic addition-elimination



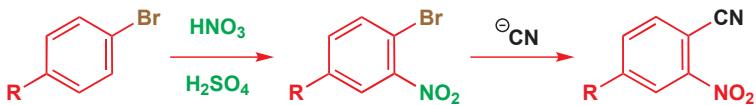
在这个例子中，所有情景都发生了变化——包括亲核试剂 (HO^-)、离去基团 (Cl^-)、阴离子稳定基 (NO_2)，以及阴离子稳定基所处的位置 (对位)——但反应仍然进行。亲核试剂的亲核性很好，负电荷可以一直推到硝基的氧原子上，氯离子是一个比 OH 更好的离去基团。

● 典型的芳香亲核取代包含：

- 一个基于氧原子、氮原子的，或氰根亲核试剂；
- 一个卤素作为离去基团；
- 离去基团的邻和/或对位有一个羰基、硝基或氰基。

由于硝基通常可以通过芳香亲电取代 (硝化反应, Chapter 21) 引入到卤素的邻对位。如下是一个常见的流程，先硝化，随后亲核取代。

如果您将阴离子稳定基置于间位，那么这个反应将不能工作。您不能画出将电子推到氧原子上的箭头。试试看。



这个流程的实用之处还在于，硝基的引入只能在卤代后、亲核取代前，因为其他情况会导致硝基的位置错误。氰基是间位定位的，而烷基 (R) 则是邻对位定位的。

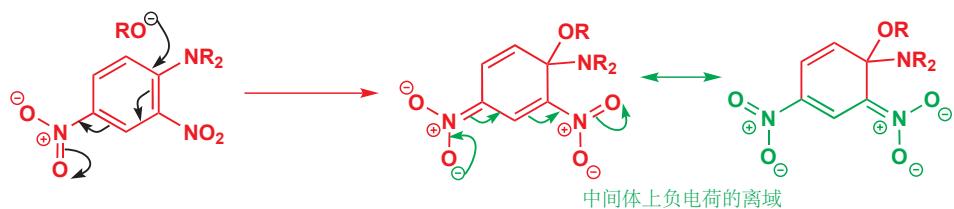
有两个吸电子的活化基 (硝基) 的苯比只有一个的更好，因此氯苯的二硝化可以得到一个非常亲电的芳基卤。它可以与肼反应给出一个非常有用的试剂。

有用，但也十分有毒！这个化合物——2,4-二硝基苯肼——是致癌的。它会和羰基化合物形成带颜色的亚胺晶体 (腙)——在光谱法出现前，它被用于检验醛和酮 (并不能区分醛酮，见 p. 232)。

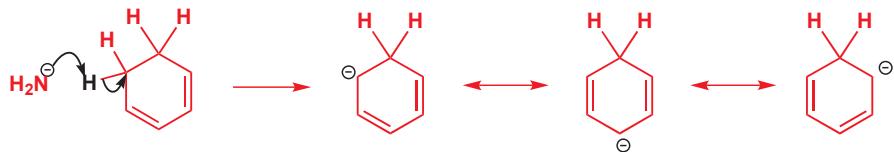


加成-消除机理的中间体

有什么证据证明本节中我们讨论的中间体存在？当上一个反应的例子发生时，通常会在反应混合物中出现紫色，随后紫色消失。在一些情况下，紫色是持久的，这被认为是中间体导致的。下面的 RO^- 攻击硝基苯胺的例子就是这样的情况，因为可能的离去基团 (NR_2 或 OR) 都不是很好。



中间体的特点是什么？本质上讲，它是一个离域在六元环中的五个 sp^2 杂化碳原子上的阴离子（第六个碳原子，即亲核试剂进攻的碳原子是 sp^3 杂化的）。通过环己二烯的去质子也能得到它的一个简单的同系物。离域的阴离子生成如下三个结构。



我们从前使用过的， ^{13}C NMR 光谱可用于揭示电荷分布，这个阴离子的 ^{13}C NMR 光谱细节如下所示，也一并有苯本身的，和苯的质子化得到的阳离子的（回忆 Chapter 21，芳香亲电取代生成得中间体）。

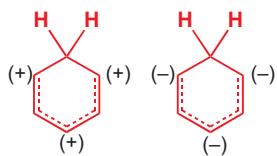
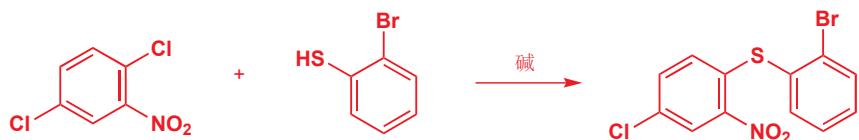


■ 回顾：较大的位移意味着较少的电子屏蔽，较小的位移意味着较多的电子屏蔽。

结果非常显著。两个离子间位的位移与苯本身的差距都很细微（均为大约 130 ppm）。而阴离子中邻位和对位的碳进入高场区，位移大大减小，暗示更高的电子密度；与之对照的，阳离子的邻对位碳进入低场区，位移大大增大。

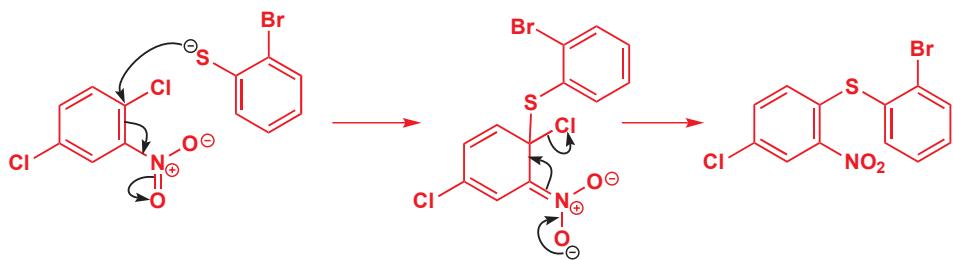
差距十分大——阳离子与阴离子几乎相差 100 ppm！从这些光谱上能十分明显地得知，两种情形中的离子电荷几乎都完全离域于邻位和对位。边栏的可替代结构展示了这一离域。

这意味着，在阴离子的情形中，如硝基或氰基的稳定基，只有处于被亲核试剂进攻的位点的邻对位碳上才能发挥作用。下面的选择性取代的例子很好地说明了这一点，亲核试剂仅取代两个氯原子中的一个，即硝基邻位的氯原子失去了，而间位的一个得以保留。



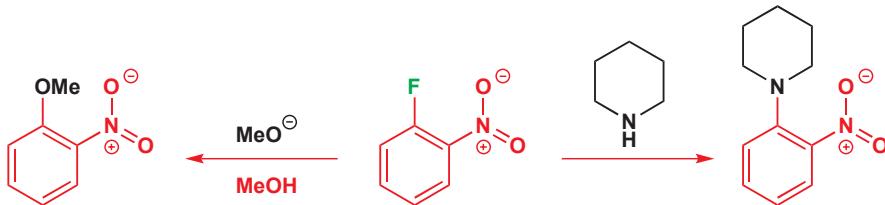
■ 记住，括号中的部分电荷显示了一个电荷所分成的主要组成部分（此处约 1/3）。对照 δ ，这意味着更小的极化。

如果亲核试剂（硫醇衍生的阴离子）进攻带有硝基邻位氯原子的碳时，机理可以很好地工作，因为负电荷可以推到硝基上。如果进攻另一个氯原子，则不能做到这一点。这个例子是一个真实反应，它被用作一种镇定剂的批量生产。

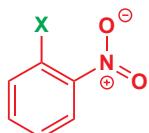


离去基团和机理

我们向您展示的首个芳香亲核取代中，离去基团就是氟离子。氟离子在这些反应中能很好地运作，包含氟离子的简单的化合物，如 2-氟代硝基苯可以很有效地与大量的亲核试剂作用，如下例子。



2-卤代-1-硝基苯
在芳香亲核取代中的活性



$F \gg Cl \sim Br \gg I$

其他 2-卤代-1-硝基苯也可以完成相同的反应，但并没有氟化合物有效。氟代化合物的反应比氯或溴代化合物的速度快 $10^2\text{--}10^3$ 倍，而碘化物甚至更慢。

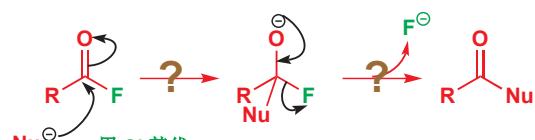
这应该令您感到惊讶。当我们提到其他亲核取代反应，例如羰基化合物上的，或饱和碳原子上的时，我们从不使用氟作为离去基团！C–F 键非常强——所有与碳成的单键中最强的——它很难断裂。因此，下面这些反应的前途并不好：

从不使用的反应：



用 Cl, Br, 或 I (I 是最好的) 替代

很少使用的反应：



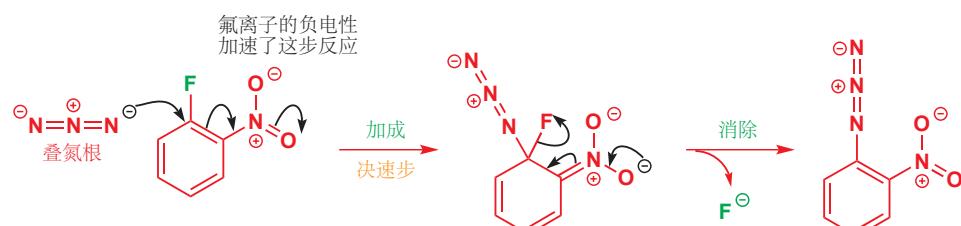
用 Cl 替代

► 您在 Chapter 15, p. 354 遇到了叠氮阴离子。

那么为什么氟在芳香亲核取代反应中运作得如此好，而在其他反应中却恰恰相反呢？您会注意到，我们并没有说氟在芳香亲核取代中是一个较好的离去基团。它不是！而解释建立在对这个反应机理更好的理解上。我们将以叠氮根阴离子作为亲核试剂，因为它已经被很好地研究过，也是最好的亲核试剂之一。

机理与我们一直讨论的完全相同——一个两阶段的 加成–消除 流程。在两步机理中，第一步很慢，也是决速的；而第二步对速率不重要。您可能已经猜到，芳香亲核取代第一步较慢的原因是它干扰了芳香性；而第二步反应则因为芳香性的恢复而较快。氟和其他离去基团（对芳香亲核取代）的效果仅来源于它对第一步反应的影响。离去基团的离去性并不重要：离去性仅影响第二步反应的速率——氟离子离去的困难性，对总反应速率没有影响。

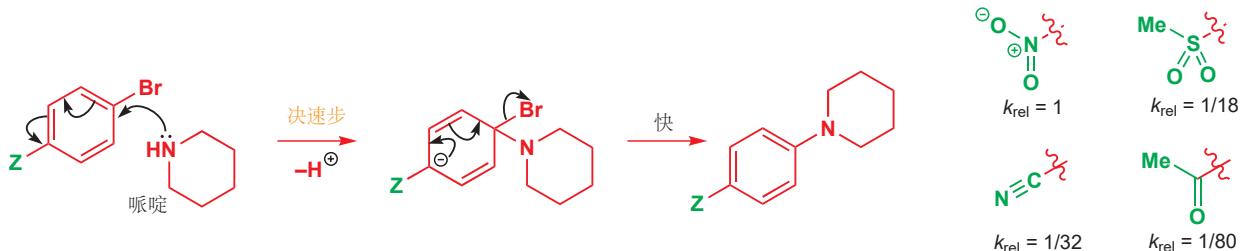
■ 仔细地记住，这里是诱导效应：氟离子吸电子的方式不能用箭头表示——仅仅是通过 C–F 键向氟本身极化体现。请于（主要）通过共轭吸电子的硝基对比。



氟离子通过诱导效应加速第一步的发生。它是电负性最大的元素，并可以稳定阴离子中间体，帮助苯环接受电子。

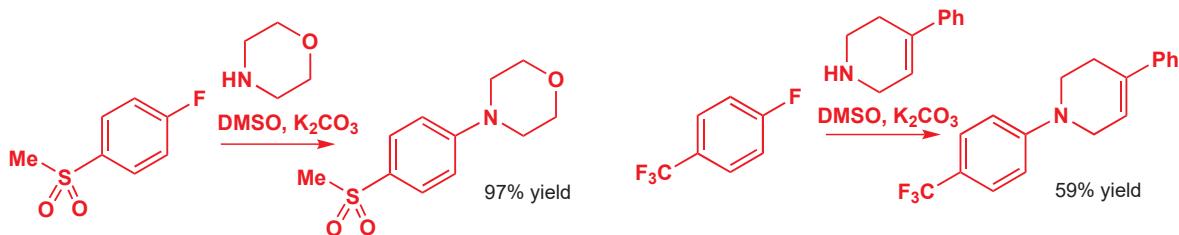
阴离子稳定活化基

目前为止我们已经多次使用硝基，因为它们在稳定阴离子中间体的职务上是最好的。其他可以工作的包括羰基、氰基，基于硫的砜和亚砜。不同的 Z 基团可以通过比较它们对溴代（这个例子中通过仲胺哌啶）的帮助（相对速率常数）以直接比较好坏。



其他所有化合物都比硝基化合物反应得慢。我们从前就提及过硝基强大的吸电子能力（Chapters 8 和 21）——此处又出现了它能力的又一量度。砜比其慢 18 倍，氰基慢 32 倍，酮慢 80 倍。

硝基是最好的活化基团，而其他的也都很好，尤其是与作为离去基团的氟，而不是溴结合使时。下面是两个选用其他阴离子稳定基的，在制备意义上很好地工作的反应。注意，三氟甲基运作时所用的仅有其强大的吸电子诱导效应。



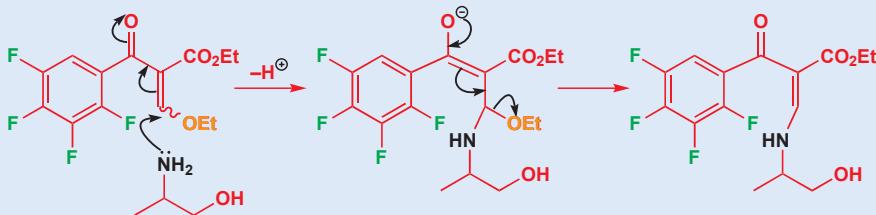
● 总结

在潜在的离去基团邻对位添加阴离子稳定基（吸电子基）可促进芳香亲核取代反应。

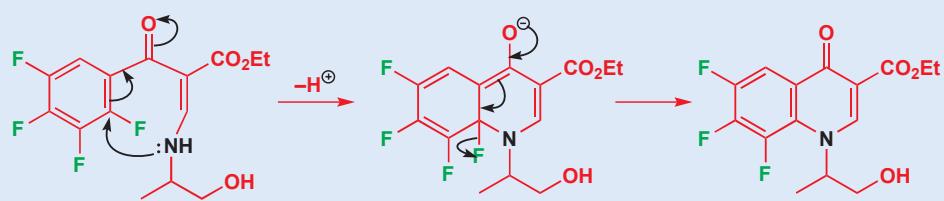
共轭取代和芳香亲核取代的使用：一种抗生素的合成

我们想让您相信，化学是有用的，包括在一些复杂分子中，因此我们将描述一种抗生素，氧氟沙星（oxacin）制备中的一部分。流程始于一个带有四个氟原子的芳香化合物。其中三个被亲核试剂循序地取代，而最后一个在抗生素本身中。

第一个反应是一个对用橘色标出的甲氨基的共轭取代。用一种氨基醇作为亲核试剂，此时是亲核性更强的氨基（而不是羟基）加成到烯烃（烯基酮）上。



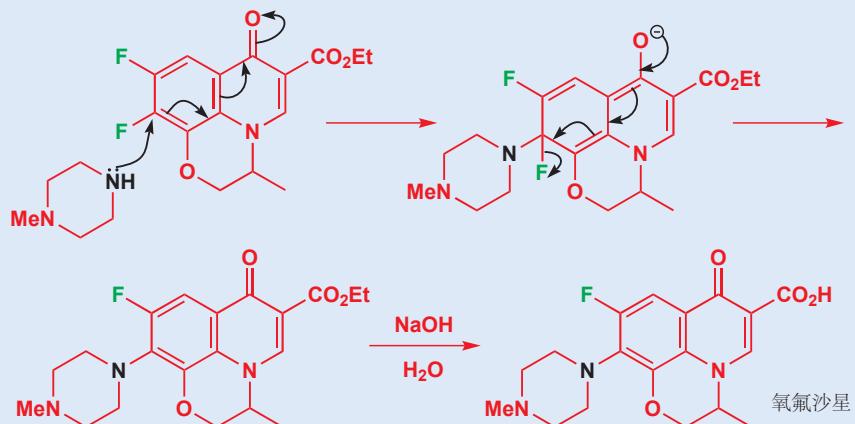
现在轮到第一次芳香亲核取代了。氨基进攻羰基的邻位，并形成烯醇盐中间体（被羰基稳定的阴离子）。消除后第一个氟被排出。



现在用碱处理 (可用 NaH) 可以将 OH 基转化为烷氧基阴离子，并参与下一次芳香亲核取代。这个反应中，进攻位点为酮的间位，因此我们不能将负电荷推至氧原子上。起稳定阴离子作用的是剩下三个氟原子的诱导效应。



现在只剩下两个氟原子，其中一个会被外来的亲核试剂——一个胺所取代。胺进攻的位点现在由带电中间体，即一个烯醇盐所需的稳定化因素决定了。



现在所剩下的就是在碱的水溶液中水解酯，以释放酸 (Chapter 10)。整个复杂的流程所包含的都是您曾学过的简单反应，这说明简单的有机机理也能以其强大的能力让化学家合成重要的救命化合物。

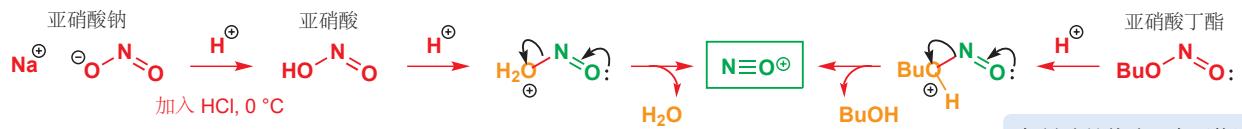
芳环上的亲核取代反应也能通过其他可替代的机理实现，这是我们下面要讨论的内容。

芳香亲核取代的 $\text{S}_{\text{N}}1$ 机理：重氮化合物

如果我们果真想用亲核取代反应制备芳香化合物，而且想要一种通用方法，那么当然这种方法所要用到的是最好的离去基团——氮气。事实上，下面的重氮化合物 (diazonium compound) 是芳香亲核取代中十分好的亲核试剂，即便没有吸电子活化基也可以有很好的效果。加热时，氮气分子离开，剩下一个阳离子以被亲核试剂捕获，此情形中为水分子。它让您回忆起 $\text{S}_{\text{N}}1$ 反应了吗？我们希望如此。



在我们更详细讨论这类芳香 S_N1 反应前, 让我们先来看看如何制备重氮盐。我们需要的试剂是活泼的氮亲电试剂 NO⁺。您在 Chapter 20 中已经遇到过 NO⁺, 再次提醒您, 它是通过用酸在 0 °C 左右处理亚硝酸根阴离子 (通常是亚硝酸钠) 获得的。亚硝酸根的质子化给出亚硝酸, HONO; 继续质子化则给出阳离子, 随后阳离子离去水形成 NO⁺。亚硝酸丁酯 (或其他亚硝酸烃基酯) 也可被用作 NO⁺ 源。



当 NO⁺ 与一个胺反应时, 重氮盐就会生成。胺上的孤对电子进攻 NO⁺ 阳离子, 并失去水。这个机理事实上相当简单, 但它包含了很多电子转移过程。当然, 有一个阴离子与重氮阳离子关联, 这通常是形成 NO⁺ 时所用的酸的共轭碱 (通常是 Cl⁻)。这个反应被称作重氮化 (diazotization)。

如果胺是仲胺, 水不能消去, 形成的是亚硝胺 (nitrosamine)。



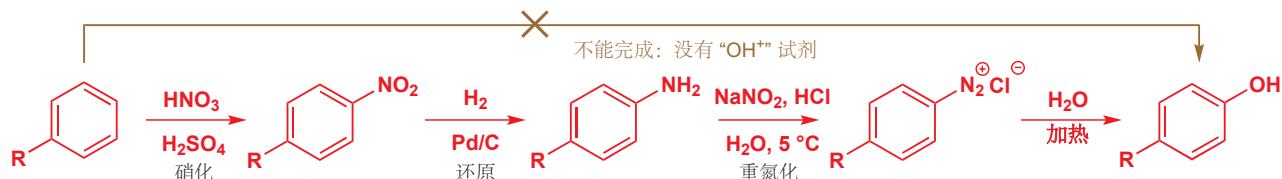
如果胺是一个烷基胺, 重氮盐会非常不稳定, 立即失去氮气并给出平面型碳阳离子, 继而通过 S_N1 过程与一个亲核试剂反应 (Chapter 15), 通过 E1 过程脱去质子 (Chapter 17), 或者发生重排 (Chapter 36)。例如, 它也许会与水反应给出醇:



如果胺是一个芳香胺, 本节开头的反应就会发生, 并形成苯酚。这事实上是一个相当有用的反应, 因为我们很难通过一般的亲电取代向苯环添加氧原子: 没有好的提供 OH⁺ 的试剂。而氮原子则可以轻易地通过硝化加入, 随后的还原和重氮化提供了用羟基取代硝基的方法。

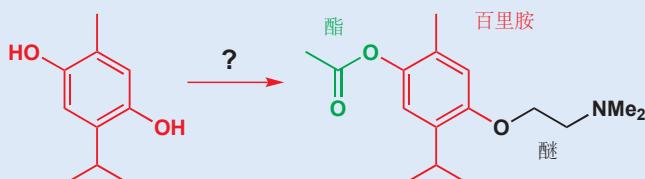
Interactive mechanism for formation of diazonium salt

我们在 Chapter 21 的结尾略微提到了这个反应。

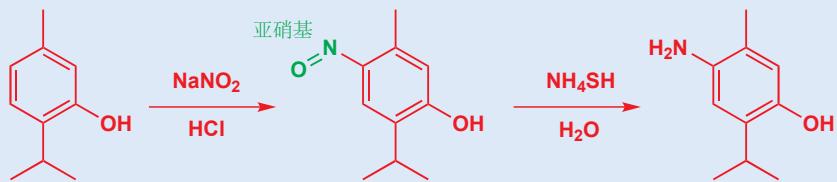


一种药物的合成中的取代反应

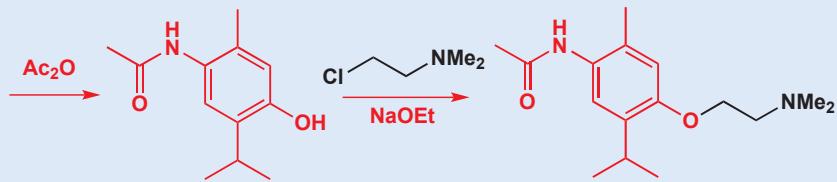
药物百里胺 thymoxamine (莫西塞利 Moxyslyte) 的合成提供了一个本反应的实际应用。



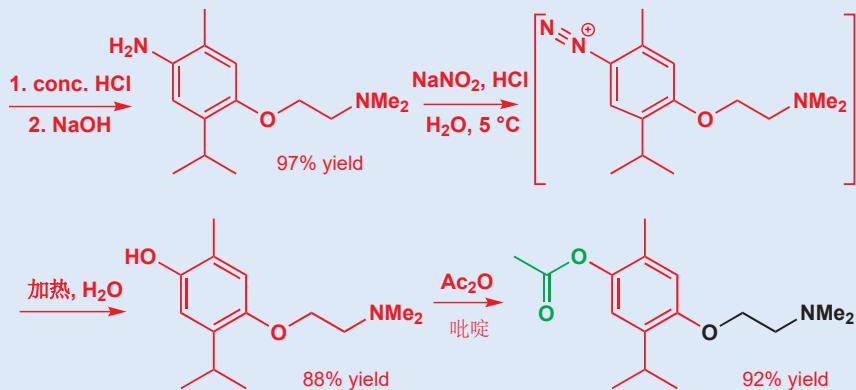
放眼看去，也许很明显这个反应可以用二羟基苯的烷基化和酰化制备，但我们如何保证酰化和烷基化都在正确的 OH 基上呢？法国的制药化学家设计了一个精巧的方案：由只有一个 OH 基的化合物开始，先烷基化，然后再用重氮盐的方法引入第二个羟基。它们引入氮原子时，用的是亚硝基（NO）而非硝基（NO₂），试剂是与我们重氮化相同的试剂。下面是前两步。



NO 的还原比 NO₂ 简单，H₂S 就足以完成这份工作。现在可将胺转化为酰胺来减弱其亲核性，以便苯酚的烷基化能干净地进行——保护（见 Chapter 23）。



最后，胺通过水解释放，然后通过重氮化和水解转化为 OH 基来参与酰化。

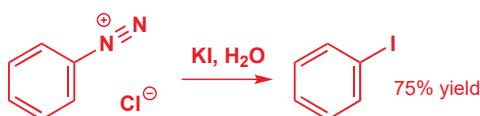


然而，一个芳基碳阳离子要比烷基碳阳离子更不稳定，因为它的空轨道是一个 sp^2 轨道，而不是一个 p 轨道。这使氮气的离去减慢。如果重氮化在 0 °C 左右（经典条件为 5 °C）完成，重氮盐就是稳定的，不会立即与水反应，而可以根据需要选择多种多样的亲核试剂。

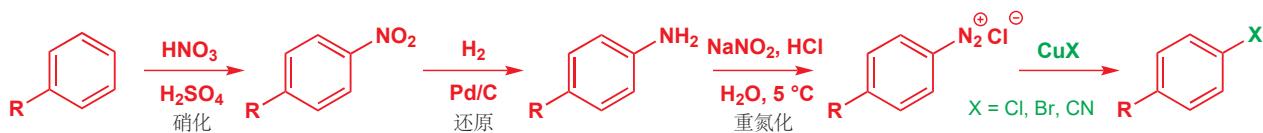
其他亲核试剂

芳基碘不容易通过像芳基氯、芳基溴那样的亲电取代反应制备，因为碘单质的活性不足以进攻苯环。但通过向重氮盐中加入碘化钾，则可以通过芳香亲核取代得到芳基碘。

■ 芳基碘在用 Pd 和其他过渡金属催化偶联化学中有非常广泛的用途，的见 Chapter 40。



其他亲核试剂，例如氯、溴、氰根，都可以以其 铜(I) 盐的形式很好地添加。由于芳基胺通常通过硝基化合物的还原制取，因此可以总结出如下的一般流程：

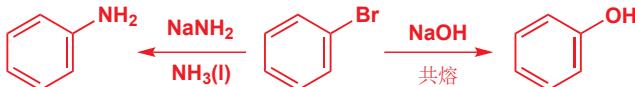


在芳香化学中，硝基经常出现，这大概归功于如上流程使其具有的多功能性——流程即为，容易通过亲电取代引入，容易还原，其重氮盐衍生物容易亲核取代。

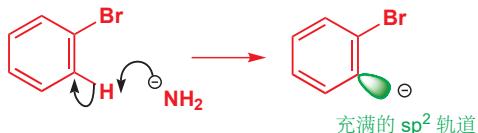
苯炔机理

现在我们将向您介绍最后一个芳香亲核取代的机理，而这个也会是您在目前见过的所有反应中，感到最离奇的一个机理，其中包含从来难以想象的中间体！而我们的工作，是希望让您相信，这个机理不但可能发生，而且是有用的。

在本章的早期，我们曾说过溴代苯上的溴被亲核试剂取代的反应不能发生。事实上，溴代苯的取代反应可以发生，但所需的条件十分猛烈，例如使溴代苯和 NaOH 在很高温下共熔 (fused) 用非常强的试剂 NaNH_2 (提供 NH_2^- 例子)，以相当低的温度，也可发生一个类似的反应。

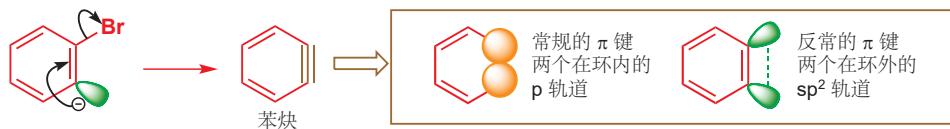


在反应历程被发现前，这个反应就已经长时间为人所知了。如我们之前解释过的，它们并不以 S_N2 机理反应，它们也不能以加成-消除机理反应，因为中间体中没有用于稳定负电荷的结构。找出真实机理的第一个线索是，所有以这种方式反应的亲核试剂碱性都很强。它们从移去离去基团邻位的质子开始反应。



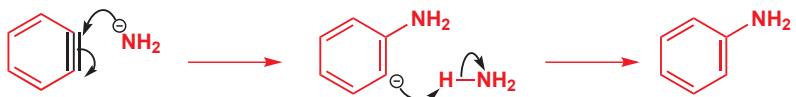
碳阴离子位于环平面上的 sp^2 轨道中。委实，这个中间体很像重氮盐在 S_N1 机理中生成的芳基阳离子中间体，它的 sp^2 轨道中没有电子；而这里的芳基阴离子则有两个。为什么是这个质子被移去，而不是其他的？由于溴原子具有负电性，而 C–Br 键位于 sp^2 轨道平面上，可以从其中吸取电子。尽管如此，稳定化因素都是微弱的，只有格外强的碱可以完成这一反应。

下一步是在消除反应中溴离子的失去。这一步很难想象，因为我们假定其所生成的中间体是看起来不可能存在的。轨道对于消除反应也是不利的——处于顺叠 (顺式共平面) 而非反叠 (反式共平面)。但它还是发生了。



这个中间体被称作苯炔 (benzyne)，它是一个有位于苯环中的三键的炔烃。但这根三键意味着什么？它不是直线型的，当然不是一个常规的炔烃。事实上其中一根 π 键是常规的——它正好是芳环的一部分。另一根 π 键——新形成的一——是反常的，它是通过两个在环外的 sp^2 轨道的重叠形成

的。这根外部 π 键是很脆弱的，苯炔也是一个很不稳定的中间体。委实，当这个结构被提出时，但却还没有确凿的证据时，很少有化学家相信它。我们不久将了解这个证据，但先让我们完成机理的书写。不同于一般的炔烃，由于苯炔中脆弱的第三根键，苯炔具有亲电性。



整个由溴苯到苯胺的机理，包含了苯炔通过消除形成，和苯炔三键上的亲核加成。在许多方面，这个机理都如同加成–消除机理的逆序，并且有时也被称作消除–加成机理 (elimination-addition mechanism)。

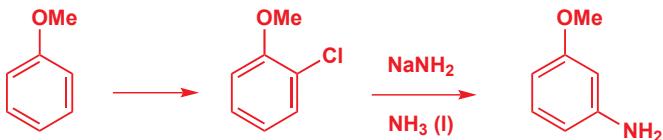
任何碱性足以移去邻位质子的亲核试剂都可以完成这个反应。已知的例子包括氧阴离子、胺阴离子 (R_2N^-)，和碳阴离子。相当碱性的烷氧基阴离子，叔丁氧基以论证，可以在使用其钾盐，并于非质子偶极溶剂 DMSO 中使活性最大化的情况下与溴苯反应。

■ DMSO (see p. 255) 可溶剂化 K^+ 而不能溶剂化 RO^- .

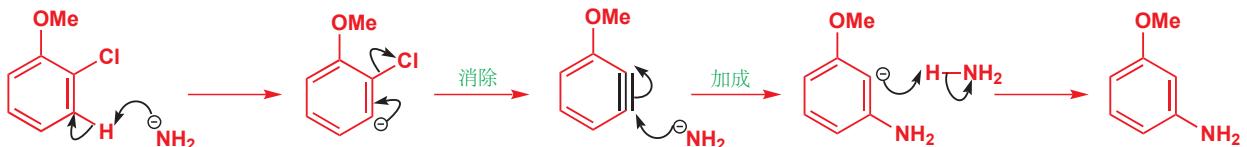


Interactive mechanism for benzene formation and reaction

这个反应有一个相当特殊的特征，这让我们确定了苯炔机理的正确性的。即在事实上，三键的两侧原则上都可以被亲核试剂进攻。这在溴苯上没有体现，因为产物都是一样的，而我们可以将三键的两侧设计的不同，进而看到一些有趣的事物。邻氯芳基醚很容易通过芳基醚的氯代制备 (Chapter 21)。而当我们在液氨中用 NaNH_2 处理它们时，仅以好产率得到一个单一的胺。



纵使起始物中的氯处在邻位，而产物中的氨基则处在间位。不用苯炔机理很难解释这一点。按照消除–加成流程，机理应当如下：



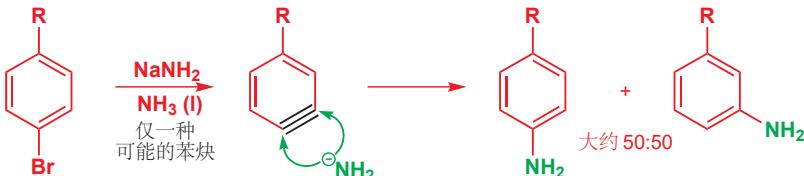
■ 空阻在亲电取代反应，和加成–消除机理的亲核取代反应中远不及如此重要。在这两个反应中，试剂都以合适的角度进攻环上的 p 轨道，这和邻位取代基之间是有一段距离的。

这展示了间位产物生成的历程，但为什么它应当生成呢？进攻也会发生在邻位，那为什么没得到邻位产物呢？有两个原因：电子因素与立体因素。对于电子因素，由于负电性的氧原子的吸电子诱导效应，阴离子倾向于更贴近它生成。同样的因素，氯的吸电子效应也促进了苯炔生成时，其邻位的去质子过程。对于立体因素，于其和氧原子相邻，氨基阴离子更愿意进攻远离 OMe 基的位置。苯炔上的亲核进攻发生在苯环的平面中，因为这是轨道所处的位置；因此亲核试剂进攻时必须与取代基共面，这使得这个反应对于空阻非常敏感。

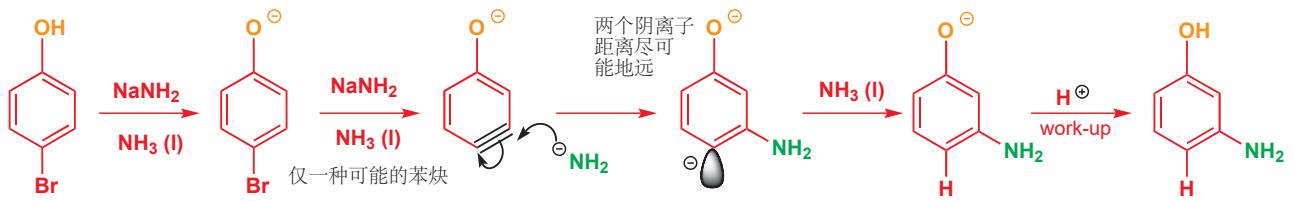


由于两个基团均为邻对位定位基，间位取代的化合物不能通过亲电取代获得(译者觉得有点问题)，因此这是一个很好的制备间位相对关系的氨基醚的方法。

对应取代的芳基卤也可以得到单一的一种苯炔，它们中的大多数都给出产物的混合。一个简单的烷基取代基距离三键太远，很难发挥空间效应。

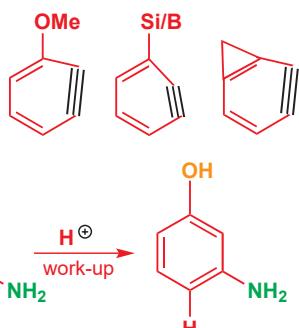


如果取代基是一个给电子基团，那么生成的就完全是间位产物，因为这样得到的产物的阴离子距离原本存在的阴离子尽可能地远。这也是有用的，可以制备两个邻对位定位基以间位相对关系出现的分子。



■ 氧在这里是一个吸电子基团，因为阴离子是在环平面上形成的，与苯的π轨道没有任何关系。

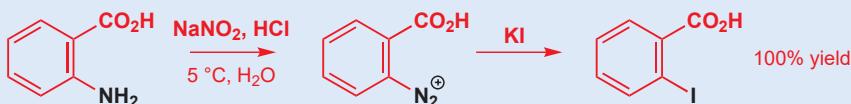
译者注：由苯炔得到苯基阴离子中间体的过程是放能的，因此根据 Hammond 假说，此过程的动力学选择性应由原料而非中间体决定。目前对于苯炔电子因素的选择性更妥当的解释是，不同电子因素的取代基影响轨道的 s、p 成分，此影响表现在键角上，s 成分更大的、键角更大的地方可以更好地提供空 p 轨道给亲核试剂进攻，如下图所示。当苯炔与小环稠合时，也同样会因为这种因素产生选择性。



其他苯炔做中间体的证据

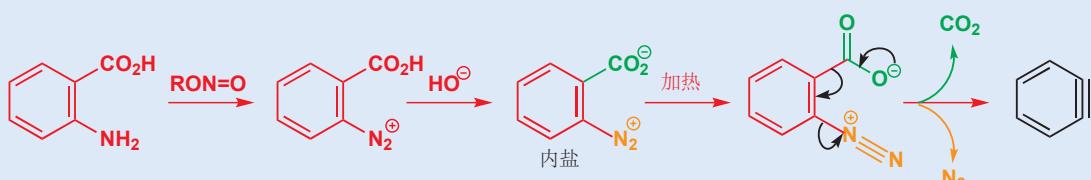
如您所料，苯炔的形成是反应中的慢步骤，因此从反应混合物中分离苯炔，甚至在光谱法上观察它都是没有希望的。然而，可以

通过在其中没有亲核试剂捕获它的其他反应制备，例如由下面的重氮化反应。



这个重氮化反应非常有效，您可以看到当用碘离子捕获重氮盐时，以定量的产率给出 2-碘代苯甲酸。然而，如果相同的重氮盐改用 NaOH 中和，则可以给出一个内盐 (zwitterion)，在羧基上带负电荷以平衡重氮基上的正电荷。这个重氮化反应可以通过在有机溶

剂中用亚硝酸酯完成，以避免常规条件下氯离子或水做亲核试剂捕获产物。当加热内盐，它将熵驱动地分解为二氧化碳、氮气和苯炔。



您仍不能分离出苯炔，因为它会与自己反应得到苯炔二聚体，在两个苯环之间有一个四元环。如果在质谱仪中观察内盐，则会观察到二聚体在 152 处的峰，而更加强的峰是苯炔本身在 76 处

的。质谱仪中微粒的寿命大约 2×10^{-8} 秒，这说明苯炔在气相中至少可以存在这么长时间。



小结

烯烃和芳烃通常是亲核的。而本章则讨论了它们不亲核，反倒亲电的场景。记住，虽然这一章的反应很重要，但见到这些化合物，您想到的反应性原则仍应当时亲核性。

下表总结了所涉及的反应，也包含您会在本书的其余部分遇到的类似反应。

页码	烯烃类型	例子	反应
500	不饱和羰基化合物		共轭加成
510	不饱和腈和硝基烷烃		共轭加成
511	带有β离去基团的烯基酮等		共轭取代
513	不饱和羰基化合物		亲核环氧化
515	邻对位有吸电子基团的芳基氯/氟		芳香亲核取代: 加成-消除机理
520	芳基阳离子 (来源于重氮盐)		芳香亲核取代: S_N1 机理
525	苯炔		芳香亲核取代: 消除-加成机理
ch. 26	烯醇盐和烯醇盐等价物作为亲核试剂		共轭加成

延伸阅读

F. A. Carey and R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry A, Structure and Mechanisms*, 5th edn, Springer, 2007, chapter 9 和 B, *Reactions and Synthesis*, chapter 11 也有关于芳香亲核取代的讨论。B. S. Furniss, A. J. Hannaford, P. W. G. Smith, and A. T. Tatchell, *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, Longman, 5th edn, 1989, 6.6–6.7 提供了很多芳香亲核取代的实际例子。P. Wyatt and S. Warren, *Organic Synthesis: Strategy and Control*, Wiley, Chichester, 2007, chapter 9 (译本: 有机合成: 切断法, 科学出版社, 2010).

检查您的理解



为确保您真正掌握了这一章的内容, 请尝试解决本书 Online Resource Centre (在线资源中心) 中的习题:

<http://www.oxfordtextbooks.co.uk/orc/clayden2e/>

23

化学选择性和保护基

联系

► 基础

- 羰基加成和取代 ch6, ch10, & ch12
- 醇的氧化反应 ch9
- 机理和催化剂 ch12
- 对烯烃的亲电加成 ch19

目标

- 区域、立体和化学选择性
- 用于还原烯烃和羰基化合物的试剂
- 移去官能团
- 苯环的还原
- 用于氧化醇的试剂
- 用于氧化烯烃的试剂
- 醛、酮、醇，和胺的保护
- 肽合成

► 展望

- 区域选择性 ch24
- 烯醇盐的反应 ch25 & ch26
- 硫化学 ch27
- 逆合成分析 ch28
- 环加成 ch34

选择性

大多数有机分子包含的官能团不止一个，大多数官能团的反应方式也同样如此，因此有机化学家通常需要预测，哪些官能团会参与反应，它们在哪里反应，以及如何反应。这些问题被我们称为选择性(selectivity)。

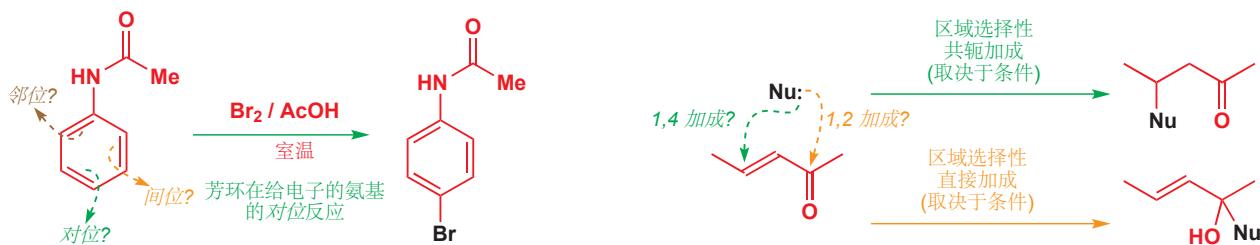
选择性可分为三种：化学选择性(chemoselectivity)，区域选择性(regioselectivity)，和立体选择性(stereoselectivity)。化学选择性描述哪些基团会反应，区域选择性描述它们在哪里反应，而立体选择性则描述为了得到产物的立体化学，官能团如何反应。

● 选择性

选择性主要包含三类：

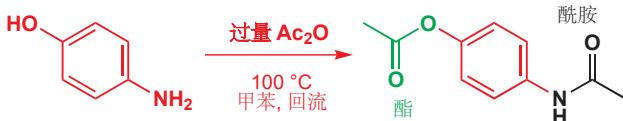
- 化学选择性：哪些官能团会反应(本章)
- 区域选择性：它们在哪里反应(Chapter 24)
- 立体选择性：它们如何反应(产物的立体化学)(Chapters 32, 33, 和 41)

在前两章中，我们已经谈论了很多关于区域选择性的内容。在 Chapter 21 中您学习了如何预测和解释从芳香亲电取代反应中得到的产物。此处的官能团是芳环：区域选择性描述它在哪里反应。在 Chapter 22 中，您见到了对不饱和酮的亲核加成，有 1,2- 和 1,4- 方式两种——哪一种真正发生(不饱和酮在哪里反应)就是区域选择性的问题。我们将在下一章中更加详细地处理区域选择性的问题。



但本章的内容是化学选择性——一个化合物会包含不止一个官能团，它们中的哪个会参与反应？

让我们由一个简单易懂的例子开始——止痛药扑热息痛的合成。4-氨基苯酚可以在氧和氮上同时与乙酸酐反应，得到一个包含酰胺和酯官能团的化合物。将其与过量的乙酸酐 (Ac_2O) 在甲苯中加热即可得到如是结果。



但如果在碱的存在下（吡啶）仅加入一当量的乙酸酐，那么仅有 NH_2 基会被酰化，产物即是扑热息痛。这就是化学选择性，意料之中， NH_2 基比 OH 基的亲核性强。用氢氧化钠水解双酰化的产物，甚至也可以得到扑热息痛；酯比酰胺更活泼，更容易水解。这是另一个化学选择性的反应。

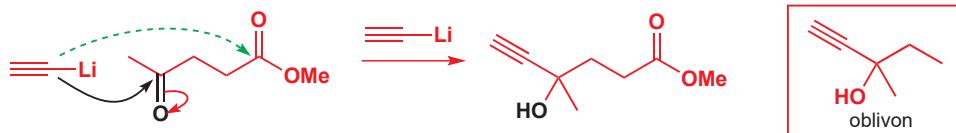
► 胺的亲核性比醇强，以及酯比酰胺更活泼的原因都在 Chapter 10 中有所阐述。



我们知道，面对格氏试剂和有机锂，酮的活性比酯更高，因为您不能在让酯与格氏试剂、有机锂反应时把酮排除在外。制药公司 Pfizer 中的化学家，在开发与镇静剂 *oblivon* 相关的抗惊厥药物时利用了这一点。将乙炔锂加入酮中，它们可以在另一个酯基的存在下，化学选择性地与酮反应给出叔醇。

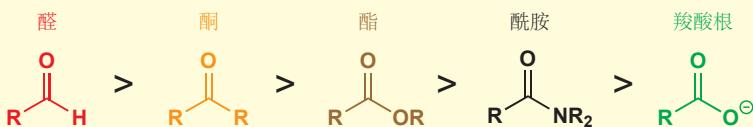
► 在 Chapter 10 中，我们用一些时间考察了可以用什么与有机金属化合物反应得到酮 (p. 218)。

酮比酯更加亲电



前两个反应都能发生，因为虽然每个起始原料都包含两个羰基，但面对亲核试剂（前一个中为 OH^- ；后一个中为乙炔锂），其中一个比另一个活泼。我们可以将羰基化合物排出如下序列，通常可以在右侧的某一项存在的情况下在左侧的某一项上反应。

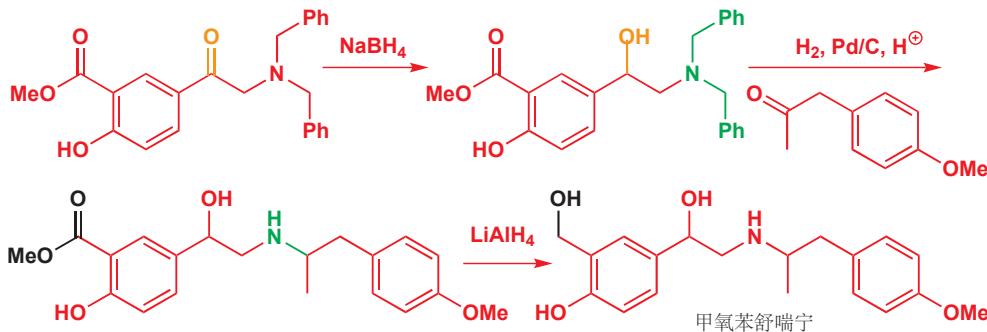
● 对亲核试剂的反应性



我们已经在 Chapter 10 中讨论了这一序列，即羧酸衍生物的反应性——请确保您理解 酯 > 酮 > 羧酸根 这一顺序的原因。此处我们向表中添加了醛 (最活泼，由于空间因素——空阻最小) 和 酮 (比酯更活泼，因为羰基不因与孤对电子共轭而稳定；注：但与烷基有超共轭，不如醛活泼)。

还原剂

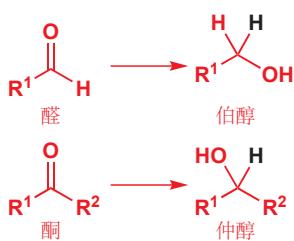
葛兰素 (Glaxo) 的化学家在平喘药物甲氧苯舒喘宁 salmefamol (畅销药沙丁胺醇 salbutamol 的姊妹药物) 的合成中利用了这一选择性序列。流程中加入了三种还原剂：硼氢化钠 (NaBH_4)，钯催化剂上的氢气，和氢化铝锂 (LiAlH_4)。



为什么不从始至终使用 LiAlH_4 ?

通常来说，用可行的条件下最温和的完成反应是最好的——减少潜在的不需要的副反应发生。另外， NaBH_4 比 LiAlH_4 容易处理很多——例如，它可以溶解在水中，而 LiAlH_4 潮湿时就会着火。即使 LiAlH_4 也可还原醛和酮，但通常这些工作由 NaBH_4 完成。

■ 值得注意的是，本节描述的所有对羰基的还原剂，都是硼或铝的氢化物 (负氢)。

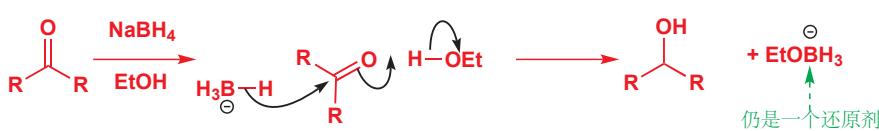


羰基的还原

现在，我们应当更详细地考察羰基化合物的还原反应，其中我们会介绍几种专门的还原剂。然后我们会回到甲氧苯舒喘宁所用的另一种还原方法——催化氢化。

如何将醛和酮还原为醇

我们不需要在此耗费太多时间——您在 Chapter 6 中遇到的硼氢化钠，就能很好地做到这一点。硼氢化钠的还原反应，只会在质子溶剂中 (通常是乙醇或甲醇)，或亲电的金属阳离子，例如 Li^+ 或 Mg^{2+} 的存在下发生 (例如 LiBH_4 可以在 THF 中使用)。所遵循的机理可以如下表示。

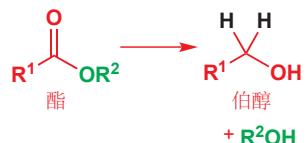


反应的本质是带着两个电子的氢原子，由硼到碳的转移 (称为**负氢转移 hydride transfer**)，但反应

中并不涉及真正的负氢离子)，在氧上出现的负电荷被醇质子化，所得的烷氧基阴离子在反应时，或紧跟在反应后添加到硼上。副产物，烷氧基氢合硼阴离子，本身是一个还原剂，可以继续还原三个羰基化合物分子，渐进地转移它的氢原子。

如何将酯还原为醇

LiAlH_4 通常是最好的试剂，按我们在 Chapter 10 (p. 217) 中讨论的机理得到醇。更温和的替代品 (由于对 LiAlH_4 的不慎处理，已经引发了无数次失火)，醇溶液中的硼氢化锂可以还原酯——事实上，它对酯的选择性高于酸或酰胺，而 LiAlH_4 并无此选择性。硼氢化钠对大多数酯的还原非常缓慢。

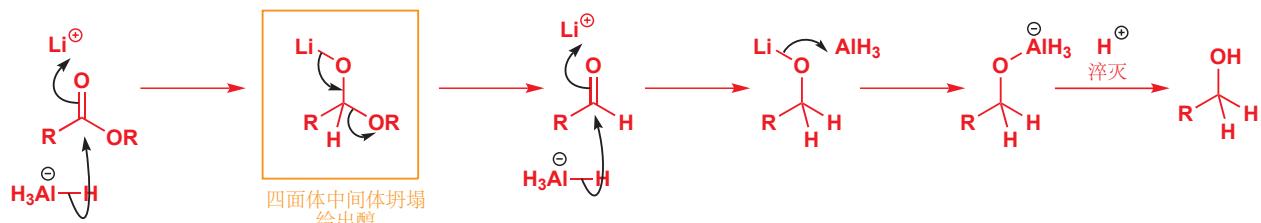


■ 为什么不写出这个机理以确保您理解了呢，然后您可与 p. 217 页对照。稍后，我们将向您展示一个稍稍复杂的版本，其中我们将说明 Li 和 Al 物种的命运。

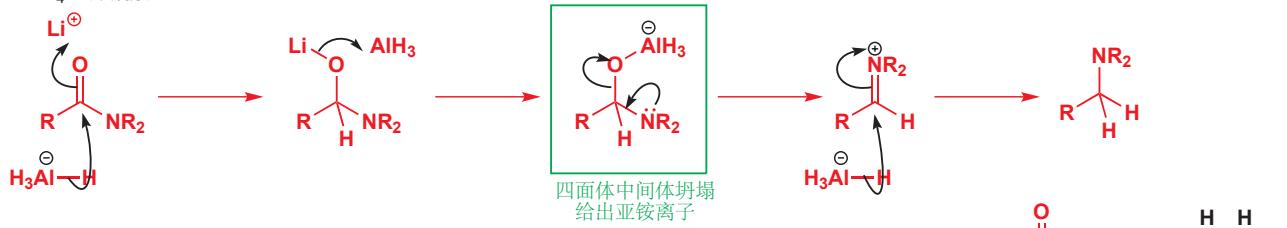
如何将酰胺还原为胺

再一次， LiAlH_4 是完成这种转换的一个好的试剂。其机理与酯还原机理遵从相似的过程：下方都已详细地给出，关键的区别在橘色和绿色框出的步骤。橘色框中，四面体中间体坍塌给出醇；绿色框中，四面体中间体坍塌给出亚铵离子。

LiAlH_4 还原酯



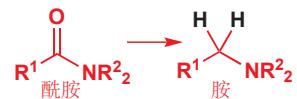
LiAlH_4 还原酰胺



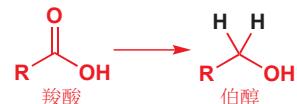
如何将羧酸还原为醇

这个用途最好的还原剂是硼烷， BH_3 ，硼烷，事实上是一种结构为 B_2H_6 的气体，通过与乙醚 (Et_2O)，THF，或二甲硫醚 (DMS, Me_2S) 络合，可以将其“驯服”为液体。

虽然硼烷表面上与四氢合硼酸根相似，但它不带电，这使得它的反应性与后者完全不同。四氢合硼根与最亲电的羰基反应，而硼烷的反应性则受控于硼的空 p 轨道想接受一对电子的渴望。受控于。在羰基还原的领域，这就意味着富电子羰基最快地被硼烷还原。酰氯和酯都相对缺电子 (Cl 和



■ 此处酯还原的机理，比我们在 Chapter 10 中展示给您的简化版本含有更多的细节。



当 BH_3 ，一个 Lewis 酸从醚或硫醚——一个 Lewis 碱处接受一对电子时，这些配合物得以形成。Lewis 酸、碱的描述在 p. 180.

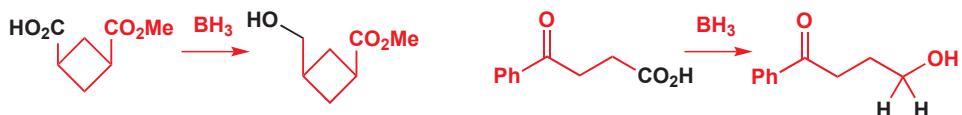
OR 都非常负电性); 于是硼烷不会与酰氯反应, 并只会很缓慢地还原酯。但它对羧酸和酰胺的还原却非常有效。

■ 酸酐比酯活泼, 也是由于其孤对电子需要“分享”给两个共轭基团(见 p. 206)。

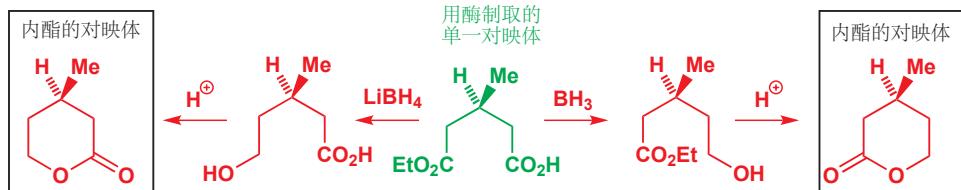
硼烷与羧酸的反应, 首先形成三酰基硼烷, 同时放出氢气。酯的亲电性通常弱于酮, 这是由于酯中的羰基与 sp^3 杂化的氧原子上的孤对电子共轭所导致——但在这些硼酯中, 硼旁边的氧原子上的孤对电子, 既需要分享给羰基, 又需要分享给硼的 p 轨道, 因此它们相比于普通的酯来说, 相当地活泼。



硼烷是在其他可还原的官能团, 例如酯, 甚至酮的存在下, 高化学选择性的羧酸还原试剂。



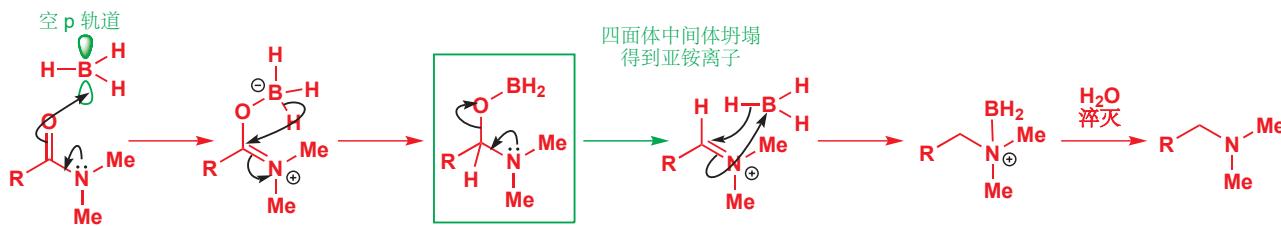
硼烷和硼氢化锂是最实用的一对还原剂, 其选择性正相反。日本化学家用酶制取了如下单一对映体的酸, 并既能够用硼氢化锂, 选择性还原酯, 也可以用硼烷选择性还原羧酸, 如此得到的两种内酯(黑色框中的)是一对对映体。



因为硼烷会与富电子羰基很好地反应, 它也被用作选择性还原酰胺的试剂 ($LiAlH_4$ 的方法没有这种选择性), 这种选择性可在酯的存在下体现:

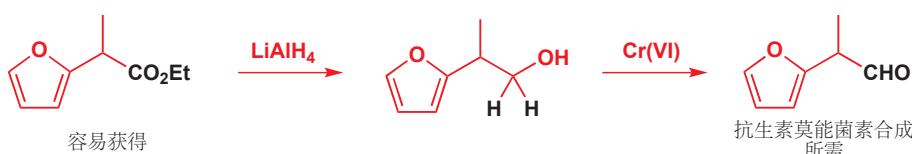
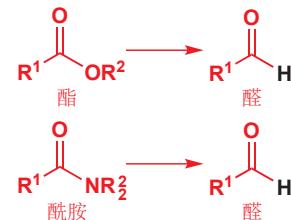


由于来自离域的 N 孤对电子的电子密度, 酰胺的羰基是富电子的。因此它可与 Lewis 酸硼烷上的空 p 轨道很好地结合。然后就可以发生由阴离子硼到亲电的碳原子上的负氢转移。所得的四面体中间体坍塌为亚铵离子, 继而再被硼烷还原为胺。



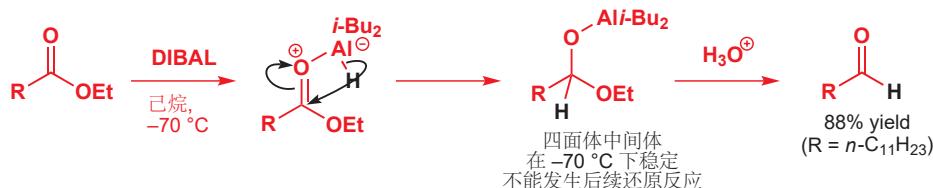
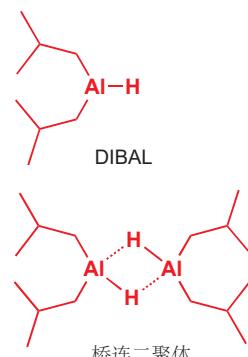
如何将酯或酰胺还原为醛

p. 531 中的图表显示，酯的还原(橘色四面体中间体的坍塌)给出醛。但由于醛比酯更容易被还原，因此还原反应不会终止，而是继续发生到醇氧化程度。那么如何将酯还原成醛呢？这是合成化学上的实际问题——如下的酯，可以通过您会在 Chapter 25 中遇到的办法容易地制备，但抗生素莫能菌素 (monensin) 一个重要的合成则需求其衍生的醛。



在这个例子中，化学家决定简单地忍受事实，用 LiAlH_4 将其还原为醇，再用 铬(VI)，您在 Chapter 9 (p. 194) 中遇到的氧化剂将其氧化回醛。然而，有一种试剂有时可以将这份工作在一步内完成，但这种您必须牢记，这并不是一个通用反应。这个试剂是 DIBAL，亦称 DIBALH——二异丙基氢化铝 (diisobutyl aluminium hydride), *i*-Bu₂AlH.

DIBAL 是一种铝烷 (alane): 它的结构如边栏所示。它的化学性质在很多方面与硼烷相像——它以桥连二聚体存在，它仅在形成 Lewis 酸–碱 配合物时才可参与还原，并且它对富电子的羰基还原得最快。DIBAL 可以在甚至 -70°C 下还原酯，在这个温度下，通过由铝到碳的负氢转移形成 (如下所示) 形成的四面体中间体也许是稳定的。只有当用水溶液后处理时，它才会坍塌为醛；后处理时过量的 DIBAL 也被破坏，因此不进行后续的还原反应。



由内酯制备内半缩醛

内酯被还原时更有可能生成稳定的四面体中间体，因为环状的半缩醛比开链的更稳定。DIBAL 是将内酯还原为环状半缩醛 (也被称为内半缩醛 lactols) 最可靠的办法，如下这个反应来源于 E. J. Corey 对前列腺素的合成。



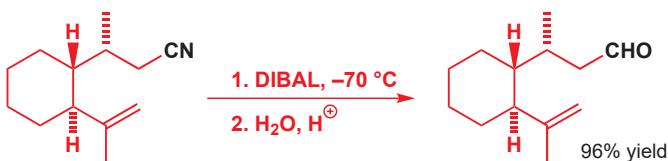
■ 亚铵的坍塌需要高温促进。

在 p. 533 所示的酰胺还原中，绿色框出的步骤给出亚铵例子。在亚铵离子形成前使反应停下，如果没有铝的存在，四面体中间体会坍塌为醛，这也就会成为由酰胺制备醛的方法。由于酰胺还原中的四面体中间体相比于酯还原中的来说，相当地稳定，因此，仅仅在 0 °C 下进行反应，并用水淬灭即可实现。



DIBAL 也可很好地用于将腈还原为醛。委实，将腈还原为醛和将内酯还原为内半缩醛的反应（见上文的文本框）是 DIBAL 完成得最好的工作。

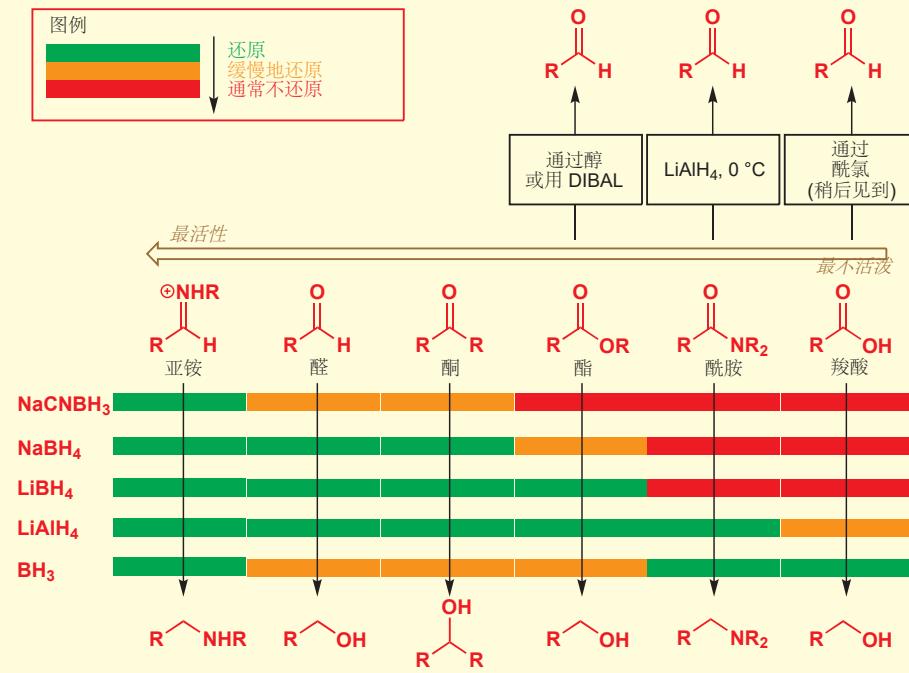
■ 羰酸也可被还原为醛，这是通过其酰氯进行的 Rosenmund 反应——见下文。



如下总结了全部这些试剂的化学选择性。

■ 也包含了您在 Chapter 11 见过的氰基硼氢化钠（当时还提到了避免 HCN 危险使用的 NaBH(OAc)3），它能够还原亚铵，而不能还原电中性羰基化合物。

● 对羰基的还原剂的总结

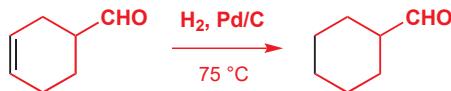


氢气作为还原试剂：催化氢化

最简单的还原试剂是氢气本身，H₂。氢气通常不能用作羰基化合物的还原试剂——它没有足够的

► 您会在 Chapter 41 遇到一些例外。

亲核性。然而，它可作为其他的、更弱的双键和三键，例如 C=C, C=N, C≡C 和 C≡N 的还原试剂。这些反应的进行需要一种金属催化剂，这个过程也被称作催化氢化 (catalytic hydrogenation)。氢气或由钢瓶提供，或通过气球，或通过电解制备并和底物一起泵送到催化剂上。在下面的离子中，烯烃被还原，而醛则原封不动。



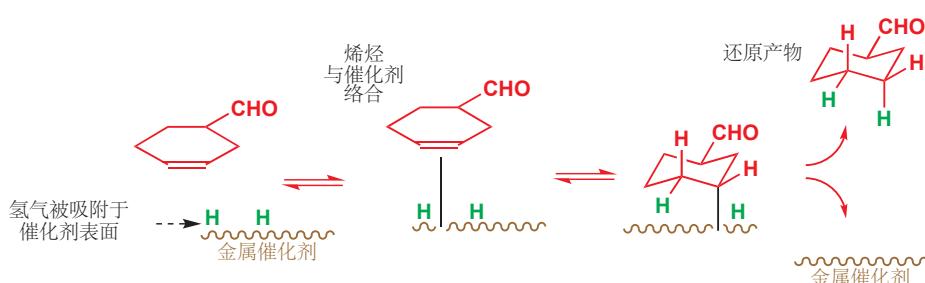
用于使氢气和双键反应的催化剂是过渡金属：通常用钯（如这个例子中）或铂，有时也用镍、铑，或钌。本节中我们将讨论几种不同的还原反应，但它们的机理彼此之间都很相似，然而却与羰基还原所涉及的那些机理大相径庭。

催化氢化在金属的表面发生。因此金属必须分散得很细小，通常是将其分散于一种惰性载体上。这就是“Pd/C”所表示的含义——钯细小地分散于碳载体上。第一步是一个氢气在金属表面的化学吸附 (chemical absorption)，这一过程导致 H–H 键的断裂，并将氢原子分散于可与有机底物反应的位置上。此时烯烃也可与金属成键，氢于是从金属转移到烯烃上。

钯碳

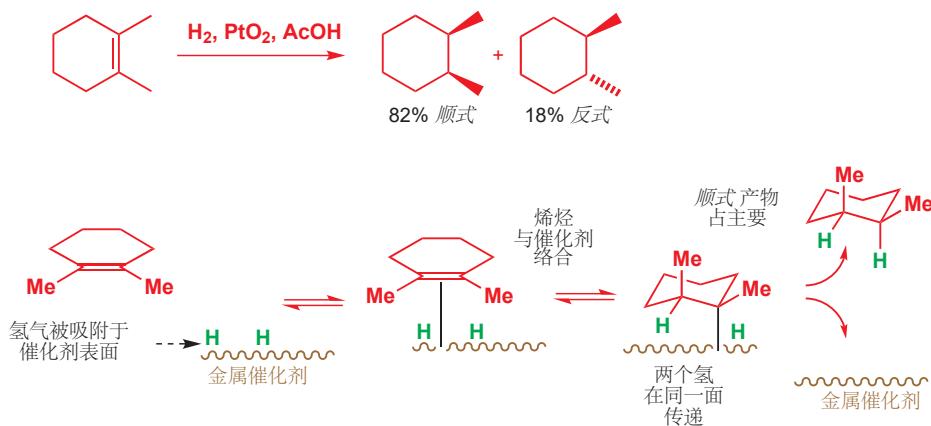
钯碳 (Palladium on charcoal, Pd/C) 以质量计的成分通常为 5–10% 的 Pd 和 90–95% 的 C。它通过将碳粉悬浮于 PdCl_2 溶液中，再将 PdCl_2 还原为金属 Pd 制取，还原过程通常用 H_2 气，有时也用甲醛， HCHO （被氧化为甲酸， HCO_2H ）。金属钯沉淀在碳上，然后可过滤和烘干。细小的 Pd 颗粒可提供催化反应发生时的最大表面积；Pd 是一种昂贵的金属，由于 Pd/C 不溶性，可以通过过滤回收。

► 我们将在 Chapter 40 更详细地考察烯烃与金属成键的方式。



如何将烯烃还原为烷烃

钯或铂催化的氢化反应是还原烯烃最常用的方法。您可能认为我们示出的机理不尽人意，但用弯曲箭头表示此处涉及的反应是很困难的。然而，大量的证据都表明氢化反应按此方式发生，例如下面烯烃的氢化产物主要为两个氢原子在分子同一侧的一种——这正是我们从反应在表面发生可以料到的结果。

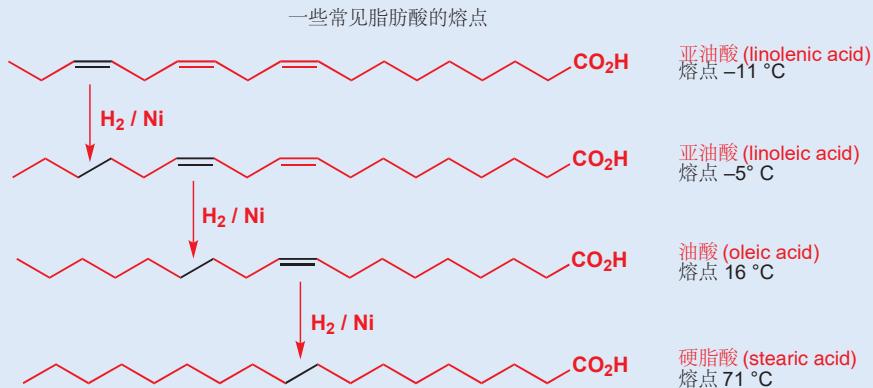


■ PtO_2 ，二氧化铂，被称作 Adam 催化剂 (Adams' catalyst)。实际发挥催化作用的是氢化过程中 PtO_2 被还原产生的金属 Pt，而不是氧化物本身。

氢化植物油

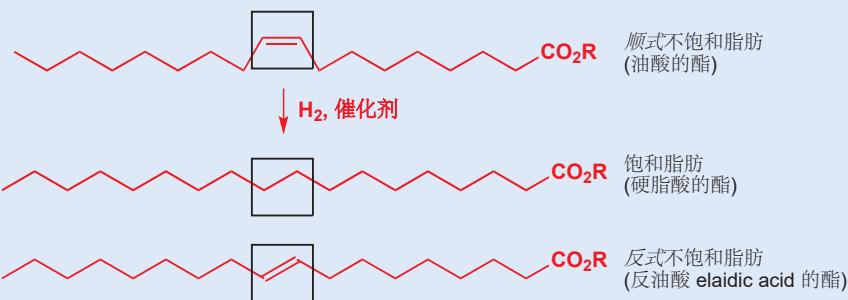
大豆、油菜籽、棉籽和向日葵等植物是食用植物油有用的来源，但这些油不适合作为黄油的替代品，因为它们的熔点太低。它们比动物脂肪低的熔点，很大程度上是由于顺式双键干扰了固态中

烷基链的排列。将粗植物油用金属催化剂上的氢气处理，可以移去一些这种双键，增加油中饱和脂肪的比例，提高其熔点，使其适于制造人造黄油。



当然，反应通常会在所有双键都被氢化前停止：人造黄油厂商极力地告诉我们，他们的产品仍“富含不饱和脂肪酸”。很多还

宣称“反式不饱和脂肪酸含量低”，这是因为人们认为冠心病的发生率和反式不饱和脂肪酸的摄入量有联系。

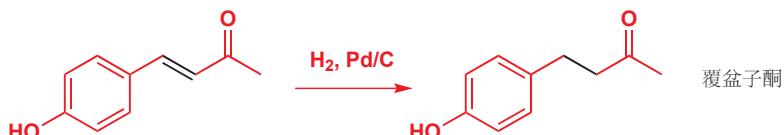


那么这些反式双键是从哪里来的呢？嗯，部分氢化过程会导致

显著的双键异构化，既包括区域异构体，也包括几何异构体。

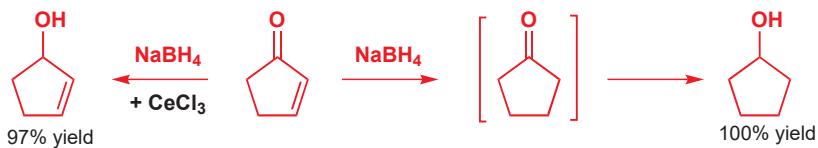
如何还原 α,β -不饱和羰基化合物

不出您意料地，催化氢化可以很好地完成 α,β -不饱和羰基化合物 C=C 双键的还原，因为 C=C 键相比 C=O 键更易受氢化反应的影响。调味剂覆盆子酮 (raspberry ketone) 就通过这种方法制取。



► 见 Chapter 22 关于 α,β -不饱和羰基化合物 反应性的讨论。

但如果想选择性地还原 C=O 基该怎么办？您可能立刻会想到 NaBH₄。但在 Chapter 22 中我们指出，氢化物还原剂通常不是用于不饱和羰基化合物 C=O 键的选择性还原的好选择，因为它们同样倾向于加成双键，先给出饱和羰基化合物，然后再将其还原为醇。选择性还原羰基的方法是在硬的、Lewis 酸性的金属盐，例如 CeCl₃ 的存在下使用 NaBH₄。这种试剂的结合被称作 **Luche 还原 (Luche reduction)**。



如何将苯环还原为环己烷

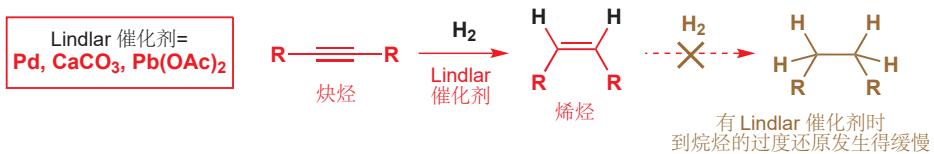
甚至是芳环，都可以在 C=O 基的存在下被氢化：这些例子中，苯基被还原为环己基，而酯和酸仍存活。



每个还原反应所用的催化剂都需要反复试错，很难预测哪种金属是最成功的——通常用于芳烃的是 Pt, Rh, 或 Ni.

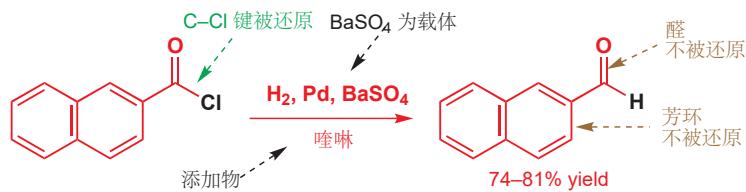
如何将炔烃还原为烯烃

有一种被称作 **Lindlar 催化剂** (**林德拉催化剂**, **Lindlar's catalyst**) 的催化剂可被用于将炔烃还原为烯烃, 但却不容易将烯烃还原为烷烃 (您会在 Chapter 27 再一次遇到)。这需要相当微妙的化学选择性: 烯烃氢化通常发生得至少和炔烃一样快, 因此我们需要确保反应在烯烃一经生成时就停止。**Lindlar 催化剂** 是故意用铅使之中毒钯催化剂 (Pd/CaCO_3)。铅减弱催化剂的活性, 并减缓烯烃产物发生的后续还原反应: 大多数钯催化剂会将烯烃一直还原至烷烃。如果同时向反应中加入喹啉, 选择性则会最好, 并且炔烃到烯烃的还原反应也可用 $\text{Pd/BaSO}_4 + \text{喹啉}$ 催化进行。即便如此, **Lindlar 反应** 通常也需要仔细地监控, 以确保不发生过度还原。



如何将酰氯还原为醛

催化氢化通常作为对 $C=C$ 基超过对 $C=O$ 基化学选择性的还原方法被选用，一个重要的氢化反应包含羰基化合物，事实上并不是对于 $C=O$ 双键的还原，而是由酰氯得到醛的反应，它被称作 **Rosenmund 反应 (Rosenmund reaction)**——是一个 $C-Cl$ 键的氢解 (hydrogenolysis) 过程。



这是一个将羧酸氧化程度的化合物还原为醛氧化程度的好方法，这就是为什么我们将其纳入了 p. 534 羰基还原的总结表中。同样需要喹啉中和反应产生的 HCl，并使催化剂活性适度，阻止过度还

氯化反应有时需要高压氢气——左侧的反应需要 100 大气压。这些反应于一个被称作 Parr 氢化器 (Parr hydrogenator) 的密闭容器中进行，或使用电解生成的氢气在高压下在流动系统中泵送。

Raney 镍

镍通常以被称作 Raney 镍(兰尼镍, 雷尼镍, Raney nickel)的细小分散形式用于催化氢化。Raney 镍由镍-铝合金制取, 用浓氢氧化钠水溶液处理, 可将铝溶解, 留下以细小的粉末存在的镍。铝溶解的过程会释放 H₂, 一些氢原子仍会吸附在镍催化剂上。这意味着一些氢化反应, 尤其是对于本章后面要遇到的 C-S 键的氢化反应, 可以用新制的 Raney 镍直接进行, 不需要外加 H₂。Raney 镍缩写作 RaNi——注意, 与镭无关。



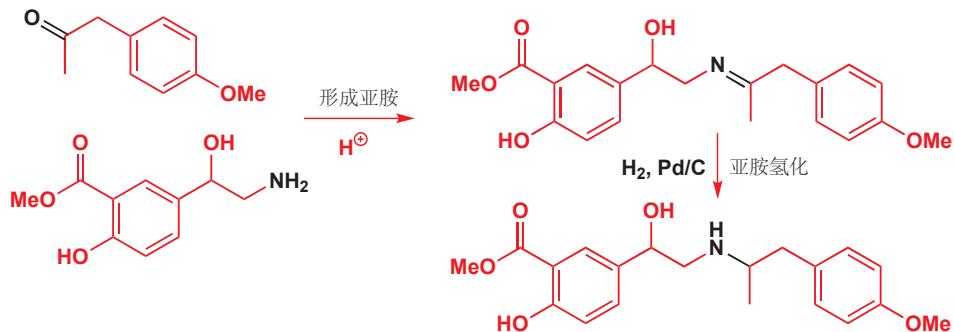
- 您会注意到，催化剂的载体发生了变化： $Pd/BaSO_4$ 而非 Pd/C . $BaSO_4$ (和 $CaCO_3$) 对于较容易被还原的底物是常用的载体，因为它们会让产品迅速从催化剂处逃离，以阻止过度反应 (使催化剂中毒)。

原。

通过催化氢化进行的还原胺化反应

羰基对于催化氢化的不反应性允许我们像用氰基硼氢化钠那样，用催化氢化进行胺和羰基化合物的还原胺化 (reductive aminations) 反应。例如我们在 p. 530 展示的甲氧苯舒喘宁的合成中，其中一步就涉及胺和酮在酸、氢气，和钯催化剂的存在下形成亚胺的过程。亚胺 (以质子化的亚铵形式) 会被氢化，产出胺，而酮 (和芳香体系) 都毫发无损。

► 您在 Chapter 11, p. 234 认识过用氰基硼氢化钠进行的还原胺化。



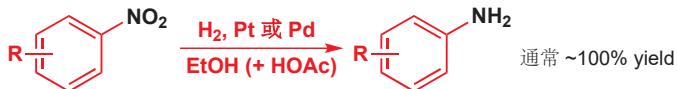
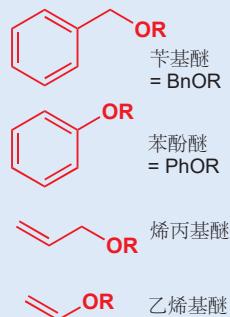
如何将硝基还原为氨基

► 对于硝基芳烃在芳香化合物合成上的用途，请见 pp. 521 和 576.

在 Chapters 21 和 22 中，我们见到了对芳环紧跟着硝化的还原是得到芳香胺的有效途径。硝基的还原可以通过 Sn/HCl 进行，但催化氢化要简单得多。这个反应通常在乙醇中，有 Pd 或 Pt 催化剂下进行，可能需要加入弱酸，以防止产生的胺使催化剂中毒。超过 Sn/HCl 方法的优势在于后处理上：无需分离和处置大量有毒的锡残留物，简单地过滤除去催化剂，然后蒸发、结晶，或蒸馏即可得到胺。

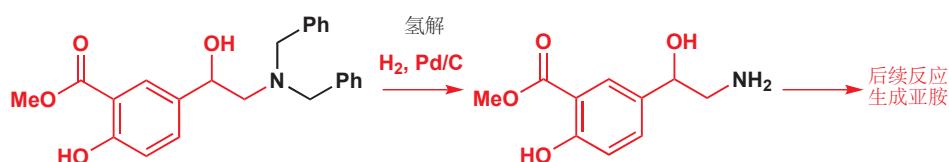
苄基和烯丙基

这是一个好的机会，以提醒您这几个基团的区别，苄基和烯丙基都是通过一个 sp^3 C 原子相连的，而苯基和乙烯基则直接与 sp^2 C 原子成键。您在 Chapter 2, p. 42 第一次遇到它们。

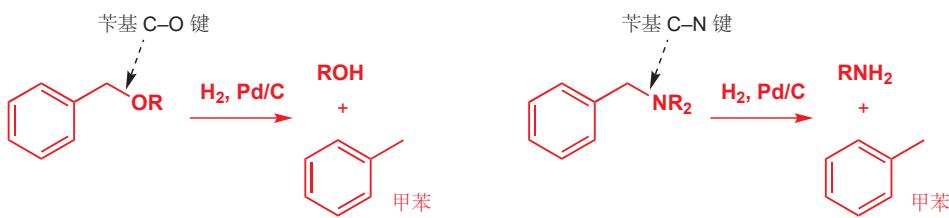


氢解：断裂 C–O 和 C–N 键

在如上所示的还原胺化例子中，我们略去了甲氧苯舒喘宁合成中起始胺带有两个苄基的事实 (回看 p. 530)，它们实际上会在氢化过程中消失。

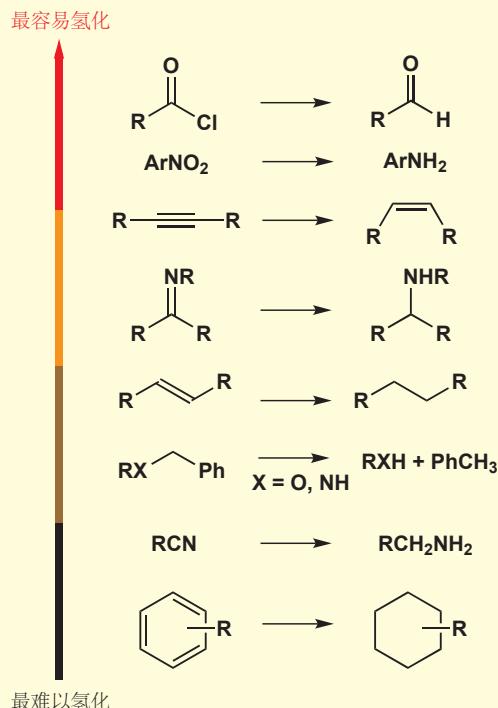


它们发生的变化是一次氢解 (hydrogenolysis)——当一个杂原子 (尤其是 O 或 N) 与与苯环相连的碳原子相连时，换句话说就是苄胺，苄醇及苄醚，容易在催化氢化的条件下发生这种反应。



氢解与烯烃氢化反应在相似的条件下发生，但所包含的是 C–O 或 C–N σ 键的断裂，而不是 C=C π 键的断裂。它对于苄基保护基的脱除尤为重要，我们稍后就会着眼于该问题。

- 我们可以绘制出对于氢化反应的反应性的序列。用不同催化剂得到的确切排序是不同的，一些催化剂对于某种特定类别的化合物尤其有选择性——例如，Pt, Rh, 和 Ru 会在在苄基 C–O 键的存在下选择性地氢化芳环，而 Pd 催化剂下苄基 C–O 键则还原得更快。



赶走官能团

官能团在用于组合分子时十分重要，但它们往往在最终产物中并不被需要。我们需要赶走它们的方法。烯烃的氢化是您已经看到的其中一种。由炔烃到烷烃的氢化十分有用，因为我们可以用炔烃的烷基化构建碳原子长链，然后再通过氢化隐藏证据：



■ 氢化反应当然使用 Pd/C，而非 Lindlar 催化剂，因为我们想要它一直还原到烷烃。

醇的去除，既可以通过先消除为烯烃，再氢化；也可以通过碘酰化，再用提供亲核氢原子的硼氢化物取代实现。

■ 此处使用了三乙基硼氢化锂——它能很好地用于 S_N2 取代反应——但那些强的氢化还原剂也同样可以工作。

■ 这个反应有时被称作 **Mozingo 反应 (Mozingo reaction)**。

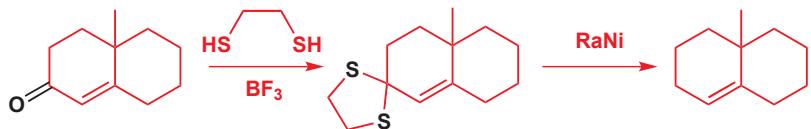
注：这个反应最初需要用碱金属在高温高压密闭容器中完成，后来我国科学家黄鸣龙用二甘醇 (DEG) 做溶剂大大改善了反应条件，只需氢氧化钠或氢氧化钾就可以催化反应发生，而且不需高温高压密闭容器。后来使用此反应的科学家几乎都使用了黄鸣龙的方法，如本书中所示，因此这个反应被广泛地称为 Wolff–Kishner–黄鸣龙还原反应。黄鸣龙发现改进方法的过程类似于 Friedel–Crafts 反应的发现过程，也是出于偶然，但黄鸣龙凭借严谨的治学精神从废弃混合物中发现了 Wolff–Kishner 产物，从而继续研究探索出了国际闻名的改进方案。

 Interactive mechanism for Wolff–Kishner reduction

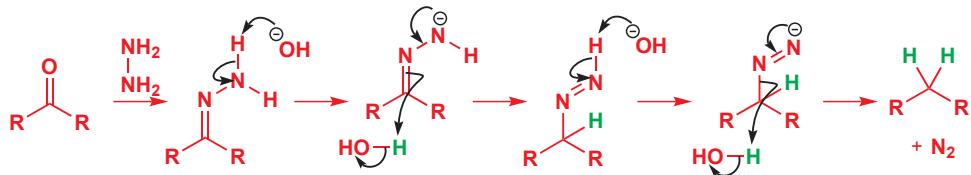
■ 您在 Chapter 21 中见过此反应，我们将其作为可将容易通过 Friedel–Crafts 酰基化制备的酰基芳烃转换为难以用 Friedel–Crafts 烷基化制备的烷基芳烃的实用方法。



羰基的去除是相对困难的，但仍有几种可行的方案。C–O 键很强，而 C–S 键却弱得多，通常可被 Raney 镍容易地还原。我们可以通过将醛酮羰基制成 **硫缩醛 (thioacetals)** 然后再去除，硫缩醛是缩醛的硫代类似物，可通过类似于缩醛形成的反应 (见 Chapter 11) 消除，使用二硫醇和 Lewis 酸催化剂。新制的 Raney 镍带有足够的 H_2 (p. 537) 可在无外加氢气的条件下还原硫缩醛。



还有另一种更强力一点的方法，被称作 **Wolff–Kishner 还原 (Wolff–Kishner reduction)**，由腙消去氮气驱动。热的浓氢氧化钠溶液可为腙去质子，继而失去氮气以形成烷基阴离子，烷基阴离子立即被水质子化。



第三种方法是最简单的方法，但它的机理是最复杂的。**Clemmensen 还原 (克莱门森还原, Clemmensen reduction)** 是相当暴力的方法，当化合物只有一个官能团 (羰基) 时才可合理地选用。它使用溶解在浓盐酸中的金属锌。当金属溶解时，会释放出两个电子——没有其他事可以做时，这两个电子会将酸中的 H^+ 还原为 H_2 ，即得到 $ZnCl_2$ 和 H_2 。但在羰基化合物的存在下，这两个电子可以前去还原 C=O 键。

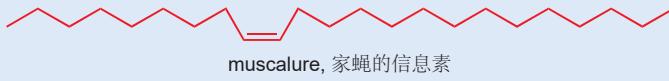


这个反应的机理与一大类还原反应有许多共同之处，Clemmensen 还原是 **溶解金属还原 (dissolving metal reductions)** 的成员之一。我们现在会将其作为还原剂的第三种重要类别 (前两个是氢化物和催化氢化) 展开讨论。

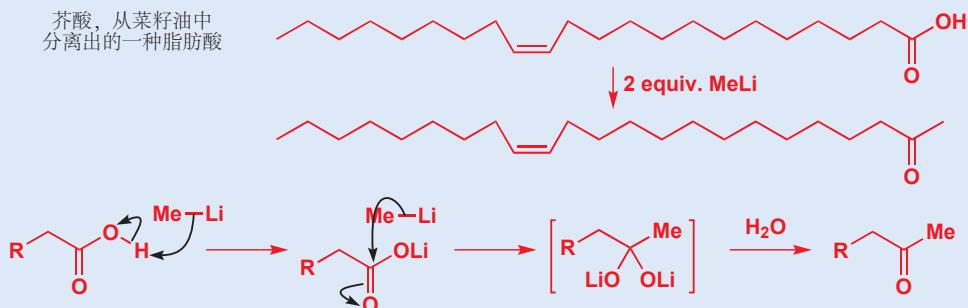
Muscalure—家蝇信息素的两条合成路线

许多昆虫通过分泌一种被称为信息素 (pheromone) 的挥发性有机物来吸引配偶。信息素对物种有高度的特异性/专一性，因此对于害虫防治也有巧妙的意义：将一块浸过雄性信息素的棉花放入陷阱中，所有的雌性害虫都会落网——由此防止下一代。如果昆虫控制依赖于信息素，那么信息素需要被合成——从昆虫中大量提取是不现实的。

一种非常常见的昆虫——家蝇——非常简单的信息素的两种合成路线，分别为我们刚刚描述的还原方法中的两种提供了说明。这种被称为 muscalure 的信息素，是一种 Z-烯烃。



美国化学家在 1970s 初使用了一种非常简单的方法。这些化学家注意到了 muscalure 和一种名为芥酸 (erucic acid) 的，富含于菜籽油中的脂肪酸在结构上的相似性，并决定由芥酸制取 muscalure。它

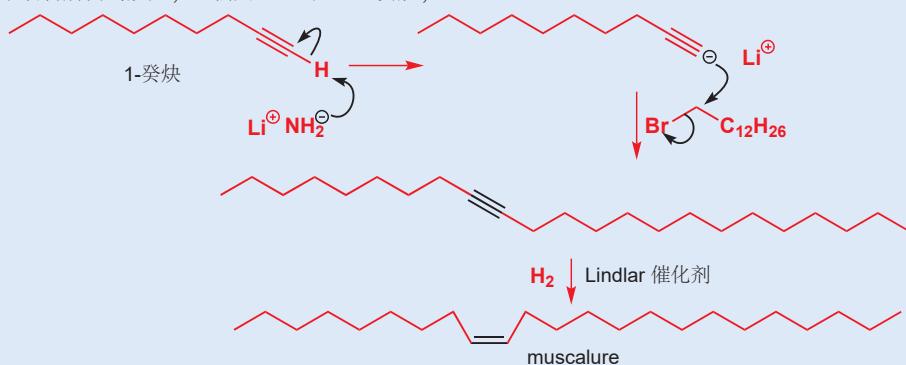


下一步是移去酮官能团。选用的方法是 Wolff-Kishner 反应，我们在 p. 540 中叙述了这个反应：制取腙，并在碱的存在下加热。所



后来，一些俄罗斯化学家用另一种不同的路线制取了相同的化合物。它们引入 Z 双键的方法是炔烃在 Lindlar 催化剂上的催化氢化反应 (p. 537)。为了制备所需的炔烃，它们用 LiNH₂ 处理 1-癸炔，

移去酸性质子，使阴离子与一个正烷基溴反应。将炔烃与 Lindlar 催化剂在氢气氛围中搅拌，成功制备了 muscalure。

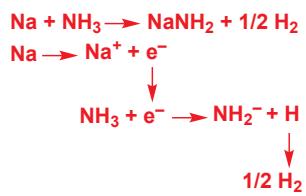
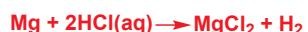


溶解金属还原

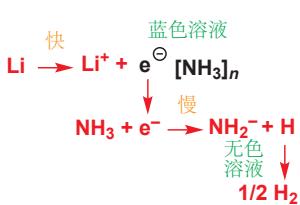
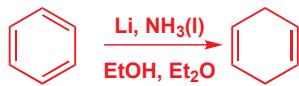
很多金属会与酸反应，放出氢气并同时得到盐，这一观点对您来说非常熟悉。页边栏就是其中一个例子。金属阳离子 (这个例子中为 Mg²⁺) 由金属失去电子得到，这些电子将 $2 \times \text{H}^+$ 还原为 H₂。

如果金属非常活泼 (比如钠、钾)，这个反应即使在很弱的酸中也能进行 (水、醇，甚至液氨)。您可以将其过程想象为如下两步：第一步中钠释放电子，电子被 NH₃ 中质子捕获，质子变为 H，继而形成 H₂。乙醇钠 (NaOEt) 和氨基钠 (NaNH₂, p. 171) 都是通过将金属分别溶于乙醇、液氨而制取的。

但如果，我们不仅仅用电子还原溶剂放出氢气，而是通过给予一个更容易被还原的底物来利用它们。结果便是一次溶解金属还原 (dissolving metal reduction)：注意 dissolving (进行时)。金属溶解时释放的电子必须被捕获，否则它们会仅仅还原溶剂，得到 H₂。



事实上您已经见到了很多溶解金属还原，例如用于硝基还原的 Sn, HCl(p. 495) 和上文提及的 Clemmensen 还原。



氨基钠， NaNH_2 ，您在本书中之前遇到过的一种碱，就是通过将 Na 溶于液 NH_3 并等到溶液不再显蓝色而制得的。

最终产物的立体化学(无取代基时)取决于最后的质子化步骤——阴离子本身，当然可以离域在两个位置上，即可以给出一个更稳定的共轭双烯产物。但为什么它在中间拔取质子，而给出一个较不稳定的异构体呢？戊二烯基阴离子与亲电试剂动力学控制的反应通常在中心碳原子上发生，这是轨道相互作用所致。更多的信息，请见本章结尾的延伸阅读。

▶ 术语本位、邻位、间位和对位的定义位于 Chapter 18, p. 416.

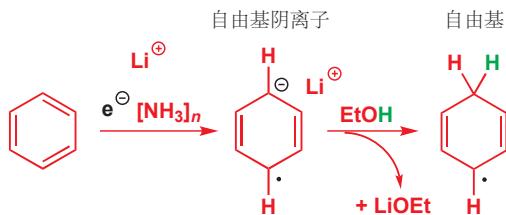
溶解金属还原的工作原理，是活泼金属形成可溶性阳离子时，释放的电子可以被利用于其他用途的还原反应。电子是最简单的还原剂，它们会还原羰基化合物、炔烃或芳环——事实上任何有低能 π 轨道的官能团都是电子的目标。

芳烃的 Birch 还原

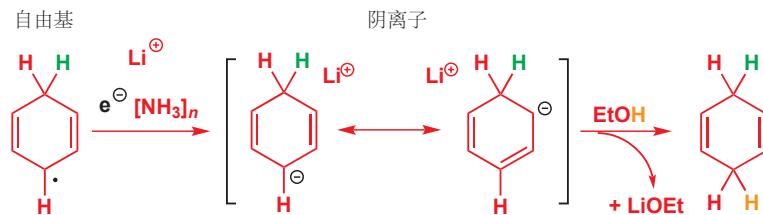
我们会以芳烃的溶解金属还原，即 **Birch 还原 (伯奇还原, Birch reduction)** 还原开始论述。边栏显示了苯与液氨中的锂的反应。您第一眼可能认为它是荒谬的，因为一个苯环最终变为了不共轭的双烯。这种区域化学，以及反应就此停止的原因——换句话说就是芳环比烯烃更易被溶解锂还原的原因，都可以通过机理得以解释。

需要注意的第一件事是当锂或钠溶解在液氨中时，会得到一种深蓝色 (intense blue) 溶液。蓝色是溶剂化电子 (solvated electrons) 的颜色：这些第 1 族金属离子化会给出 Li^+ 或 Na^+ 和 $\text{e}^-(\text{NH}_3)_n$ 。随着时间的推移，蓝色会褪去，这是由于电子将氨还原为 NH_2^- 和 H_2 。

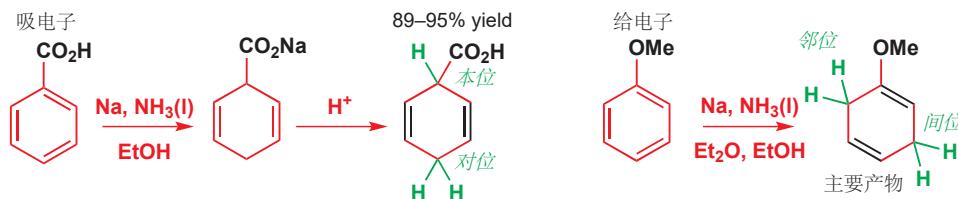
Birch 还原所用的是那种蓝色溶液，带有作为还原剂的溶剂化电子。由 NH_3 到 NH_2^- 和 H_2 的还原反应很慢，更好的电子接受体则会在蓝色溶液中被率先还原。对于苯，电子进入最低能的反键轨道 (苯的 LUMO)。由此得到的物种可以以很多种方式表示，它们都是自由基阴离子 radical anions (含有一个附加的未成对电子的分子)。自由基阴离子碱性非常强，可从反应混合物中的乙醇上拔取一个质子。



分子已不再是阴离子，但仍是自由基。它可以取走另一个电子，与自由基成对，以得到一个阴离子，继而又被质子源(乙醇)猝灭。整体上，我们通过循序地添加两个电子和两个质子，达到了添加两个 H 原子的目的。



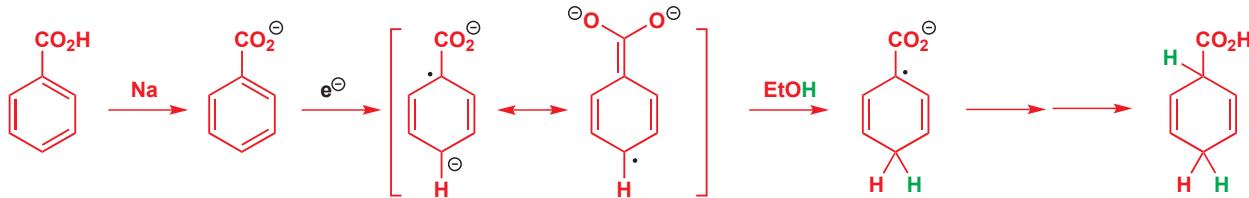
当芳香环上有取代基时，会引发更多的区域选择性烷烃。如下是两个例子。



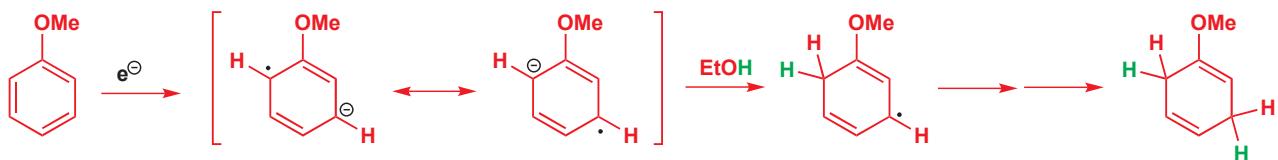
这些例子服务于说明一个普遍的原则：

- 吸电子基促进本位、对位的 Birch 还原。
- 给电子基促进邻位、间位的 Birch 还原。

这一原则的解释建立在自由基阴离子中间体的电子密度分布上。吸电子基稳定本位和对位的电子密度，并在对位发生质子化。



而给电子基则稳定邻位和间位的电子密度：



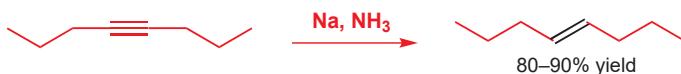
如果您想要共轭双烯作为产物，那么简单地用酸催化剂使之异构化即可。事实上，如上的苯甲醚在反应中也会产生少量的共轭产物（大约 20%）。对于苯胺，则难以阻止异构化在反应进行时发生，它的 Birch 还原往往给出共轭双烯胺。



■ 确保您可以写出异构化为共轭结构的机理。提示：将其想作烯醇醚，机理由烯醇醚在碳上的质子化开始。此为您在 Chapter 20 所学。

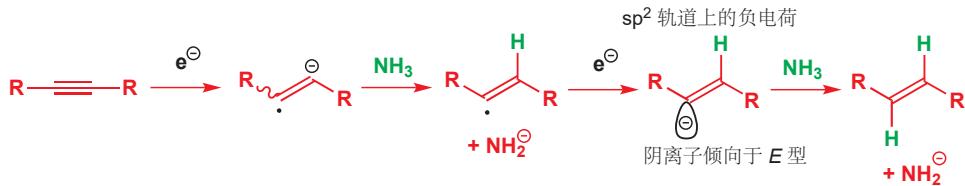
炔烃的 Birch 还原

Birch 还原也可用于炔烃，并可将其还原为反式烯烃。



■ 注意这个反应的区域选择性，正好与在 Lindlar 催化剂上氢化 (p. 537) 的选择性互补。

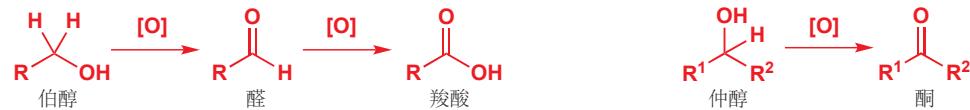
机理遵从与芳环还原相同的过程，但烯基阴离子的碱性足以让氨去质子，因此不需要额外的质子源。烯基阴离子在几何上也不稳定，并且选择 E 型。再次，两个绿色的 H 原子来源于两个电子和两个质子。



氧化反应中的选择性

如果您需要回顾醇的氧化，请回到 p. 194 (Chapter 9 章末)。

■ [O] 代表不特指的氧化剂。



那以后，您又遇到了许多其他氧化剂，尤其在 Chapter 19 中有：

- p. 429: 过酸氧化 C=C 双键，给出环氧。
- p. 442: 四氧化锇 (OsO_4) 氧化烯烃，给出邻二醇。
- p. 443: 臭氧 (O_3) 通过臭氧化，裂解烯烃，给出羰基化合物。

与 Cr(VI) 不同的是，这些试剂中没有一个是氧化羟基的：它们是对于 C=C 双键化学选择性的，并不会与羟基反应。与之对比，Cr(VI) 则氧化醇，而不氧化烯烃。

氧化剂

对于 C=C 双键化学选择性	对于醇或羰基化合物化学选择性
过酸， RCO_3H (Chapter 19)	Cr(VI) 化合物
四氧化锇， OsO_4 (Chapters 19 和 34)	Mn(VII) 化合物
臭氧， O_3 (Chapters 19 和 34)	一些高氧化态卤素、N, 或 S 化合物

本节中，我们将会着重考察醇和羰基的氧化剂；并且尤其会着眼于伯醇的氧化中，选择性地停在醛的阶段，或继续氧化为羧酸的方法。

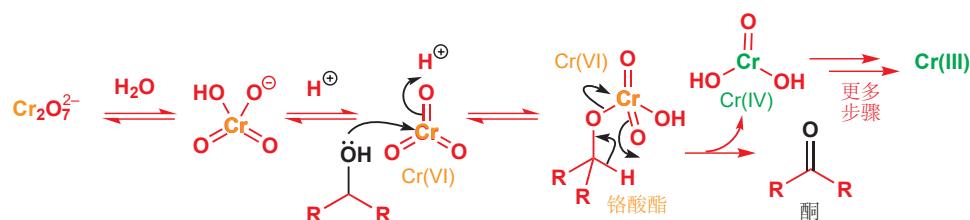
醇的氧化中最常用的方法，都以高氧化态金属为基础，通常是 铬(VI) (您在 Chapter 9 中遇到的) 或 锰(VII)，您还会发现在机理上它们是很相似的——它们都依赖于羟基和金属键键的形成。另一类氧化反应，基使用高氧化态的卤素、硫，或氮的反应，则将会相对简短地处理。

如何将仲醇氧化为酮

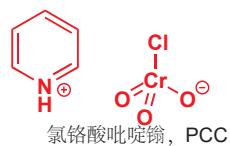
您在 Chapter 9 遇到过这个反应，当时所用的方法中 Cr(VI) 以 CrO_3 的形式提供。这个反应的一个常见版本是 Jones 氧化 (琼斯氧化, *Jones oxidation*)，如页边栏所示。这个机理由 HCrO_4^- 离子的形成开始，即，由溶液中 Cr(VI) 的存在形式，重铬酸根离子形成。在酸中，这些 Cr(VI) 物种会与醇形成铬酸酯。铬酸酯分解，消去一个 Cr(IV) 物种，该物种接着与 Cr(VI) 反应，产出 $2 \times \text{Cr(V)}$ 。这些 Cr(V) 物种可以以相同的方式氧化醇，并随之被还原为 Cr(III) (最终的含金属副产物)。Cr(VI) 是橘色的，而 Cr(III) 是绿色的，这个反应的进行也跟随着颜色的变化。

Interactive mechanism for chromium(VI) oxidation of alcohols

我们在 p. 195 讨论了这个机理。



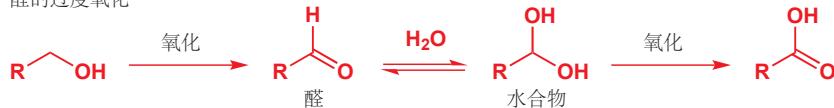
对于敏感酸性的醇，铬酸是最好的选择。另一种替代试剂是 PCC (氯铬酸吡啶𬭩/吡啶氯铬酸盐)，可以在二氯甲烷中使用。



如何将伯醇氧化为醛

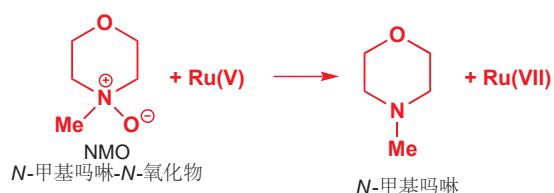
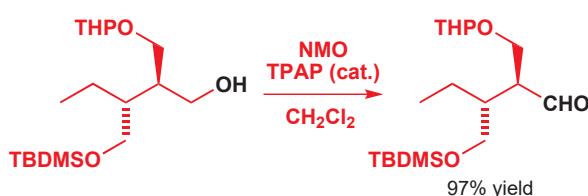
水溶液方法，例如 Jones 氧化不适用于此，因为形成的醛会通过其水合物被进一步氧化。氧化剂将其水合物视作醇处理，将其氧化为酸。

醛的过度氧化



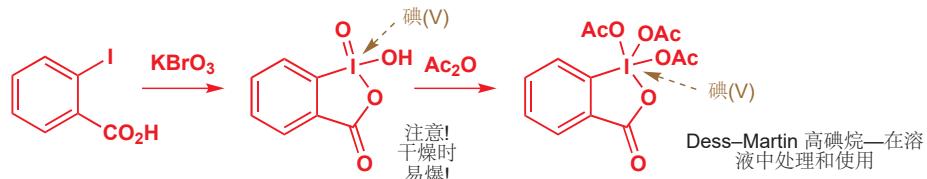
关键在于避免水，因此二氯甲烷中的 PCC 可以很好地工作。相关的试剂 PDC (重铬酸吡啶𬭩) 也尤其适用于醇到醛的氧化。

一些非常温和的氧化剂，在非常敏感的醛的合成中，也被越来越广泛地使用。其中一个被称作 TPAP (高钌酸四正丙基铵/四正丙基高钌酸铵, tetra-*n*-propylammonium perruthenate, 读作“tee-pap”)。TPAP 可以作为催化剂使用，避免大多数铬氧化剂生成的大量的有毒重金属副产物。这个反应中按化学计量的氧化剂是 NMO (*N*-甲基吗啉-*N*-氧化物)，可以被还原为胺，将钌重新氧化为 Ru(VII)。



另一种重要的温和氧化剂是一种高价的碘化合物，被称为 Dess–Martin 高碘烷 (Dess–Martin periodinane)。它可以由 2-碘苯甲酸制备。

► 缩写 THP 和 TBDS 将会在本章中阐述 (p. 550)。



它可用于将非常敏感的醇氧化为羰基化合物——例如，页边栏中展示了其将一个 顺-烯丙基醇 氧化为 顺- α,β -不饱和醛 的例子，中途不会使之异构化为反式，或产生其他的副产物，这一点很少有氧化剂能做到。

我们将把另一种方法的详细讨论移至后面的 Chapter 27，因为它的机理包含您会在那里系统学习的硫化学；而现在我们则将介绍它在合成上的重要性。这个反应是 Swern 氧化 (斯文氧化, Swern oxidation)，它使用一种亚砜 [硫(IV)] 作为氧化剂，亚砜被还原为硫醚时，醇被氧化为醛。



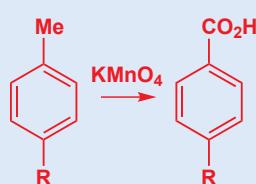
► 更多关于 Swern 氧化的细节，及其机理，见 p. 667。



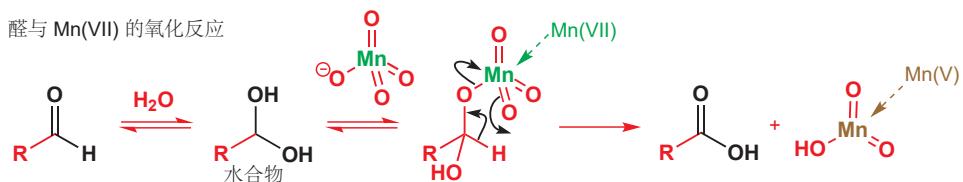
如何将伯醇或醛氧化为羧酸

有时，我们在将伯醇氧化为醛时努力要避免的所谓“过度氧化”，也有可能是您事实上需要的反应。它很容易通过 Cr(VI) 或 Mn(VII) 的水溶液完成。酸性或碱性的高锰酸钾水溶液即使一个好选择。在酸性溶液中，由醇反应的机理与与铬酸反应的基本一致，由醛反应的机理也很相似。

高锰酸钾是一个很强的氧化剂，也会将苯型甲基（即甲苯衍生物）氧化为羧酸。您在 p. 486 糖精的合成中见过了此反应的应用。



醛与 Mn(VII) 的氧化反应



竞争反应性：选择反应的基团

我们希望如上关于氧化、还原中的重要方法的概述，能让您明白，您可以通过选择合适的试剂，来达到仅让自己想让的某个基团发生反应。这些化学选择性，都是动力学化学选择性——由于在一处反应比其他处快而引起的。

而现在我们将着眼于一种在酸性下，用苯甲酰氯完成的一种氨基醇的酰胺化反应（事实上，是一种止痛药 isobucaine 的合成）。羟基被酰基化形成酯。但如果在碱性下反应，选择性则很不相同，得到的是酰胺。



关于选择性逆转的原因的一条线索如下所示——事实上，仅仅在酸性下处理酰胺，或在碱性下处理酯，都可以实现相互转化。



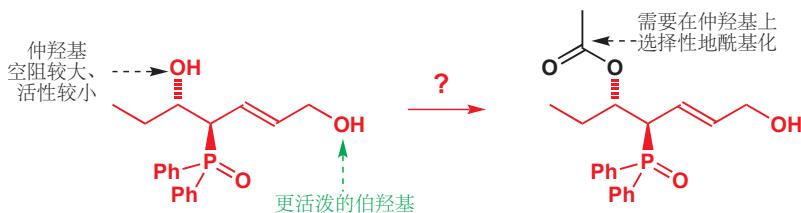
这个反应的选择性是热力学化学选择性。在酯和酰胺存在平衡的条件下，获得的产物是其中更稳定的一个，并不一定是生成得快的一个。在碱性下更稳定的酰胺会占主要；而在酸性下由于酯中有可被质子化的胺，胺质子化后可将酯移出平衡，于是使之占主要。

我们在 Chapter 12 (p. 264) 中讨论了热力学和动力学控制，而在 pp. 435 和 505 又涉及了它们。

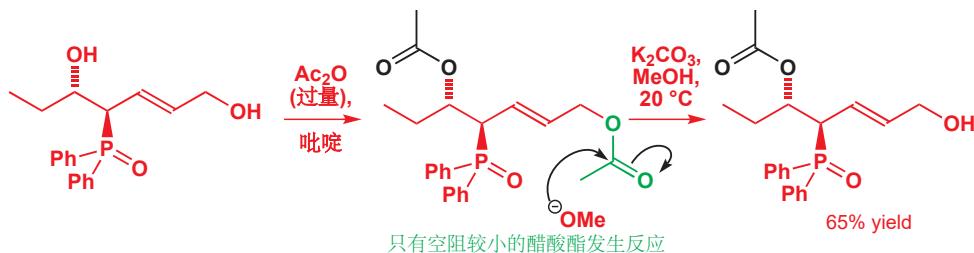


如何在较不活泼的基团上反应 (I): 先都反应, 再“不反应”一个

刚才给出的例子中, 通过在热力学控制下进行反应, 醇和胺的相对活性可以被颠覆。在动力学控制下, 在一对官能团——例如基于羰基的几种官能团——中较活泼的一个上, 发生化学选择性的反应是很简单的。那么如果您想在这一对官能团中较不活泼的一个上反应呢? 有两种常用的解决方案。第一种可以通过剑桥大学的化学家学习环氧化合物时需要的一个化合物说明。它们可以制得下面的二醇, 但只想在空阻较大的仲羟基上反应。



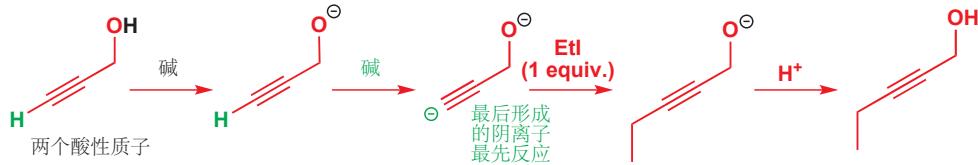
用一当量的酰基化试剂处理, 结果并不会理想, 因为伯羟基较为活泼; 相反, 化学家会先将两个羟基都酰基化, 然后再用温和的碱性乙醇 (K_2CO_3 , MeOH , 20°C) 处理所得的双醋酸酯, 只有较小空阻的醋酸氧基 (acetoxymethyl, OMe) 发生反应, 并以 65% 的产率给出我们所需的化合物。



换句话说, 先让两个基团都反应, 然后再倒退, 让反应逆向进行, 但仅限于两个基团中的一个。由于两个基团的区别是空阻, 那么就意味着在较不活泼的基团上, 发生的较不有利的反应, 其逆反应也同样是较不容易的。

双阴离子反应的化学选择性

与之相似的观点也是双阴离子引起的, 一种实用的化学选择性的中心。1-炔丙醇可在强碱下被两次去质子——第一次在羟基上去质子, 得到烷氧基阴离子 (OH 的 $\text{p}K_a$ 大约 16); 而第二次, 则在炔烃上去质子, 得到双阴离子 ($\text{p}K_a$ 大约 25)。(当然, 后引入的负电荷是更活泼的), 因此当这个双阴离子与亲电试剂反应时, 往往在炔基阴离子上反应, 而不是烷氧基阴离子上反应。

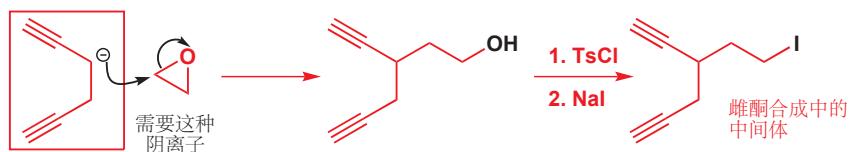


- 双阴离子的反应性
最后生成的阴离子最先反应。

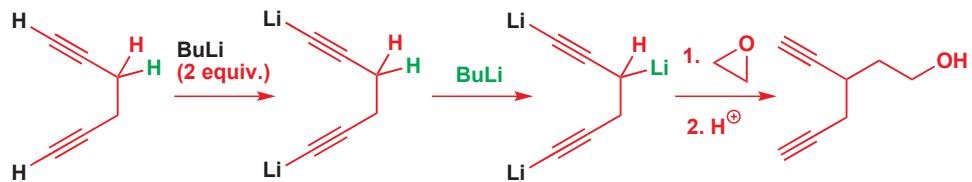
这个反应在香水化合物 顺-茉莉酮 (*cis*-jasmonate) 的合成中是重要的。炔烃是顺-茉莉酮的烯烃侧链的前体。



Vollhardt 将这种化学选择性用在了他在 1977 年关于雌性激素雌酮 (oestrone) 的合成上。合成中需要一种烃基碘，可通过一种二炔烃的一种阴离子与环氧乙烷制取。



虽然炔烃旁边可以直接地形成阴离子，但分子中另有两个酸性质子（黑色）会先于绿色质子被碱拔去。然而，用三当量的叔丁基锂则可以移去全部三个质子，所得的三阴离子可以与环氧乙烷在其最后形成的阴离子中心反应，给出所需的化合物。

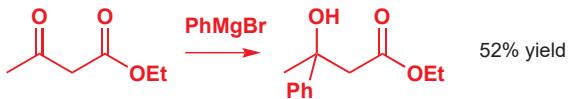


如何在较不活泼的基团上反应 (II): 保护基

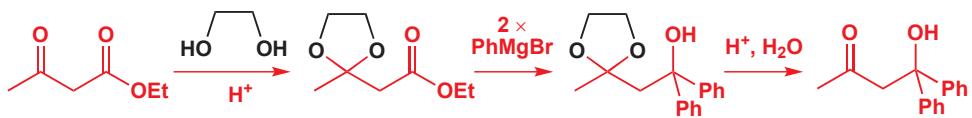
为达到在较活泼的基团存在下，使较不活泼的基团反应的目的，更惯常的方法是使用**保护基 (protecting group)**。例如，如果我们使溴化苯基镁在如下酮酯（乙酰乙酸乙酯）的酯上，而不是酮上反应，则会得到一种叔醇。



如您所料，仅仅将溴化苯基镁加入乙酰乙酸乙酯中，则主要会加成在较亲电的酮上。



制取我们想要的醇的一种方式，通过亲核试剂将其掩蔽，以**保护**酮不受进攻。所用的是一种缩醛保护基（黑色所示）。



第一步是将保护基放在（较亲电的）酮羰基上，使其不再具有对亲核加成的反应性。然后格氏试剂加成到酯上，经过一个“脱/去保护 (deprotection)”步骤，即缩醛的酸催化水解，可将酮恢复。缩醛在这里是一个理想的选择——缩醛在碱性下（我们想做的反应中）稳定，但在酸性下却容易断开。

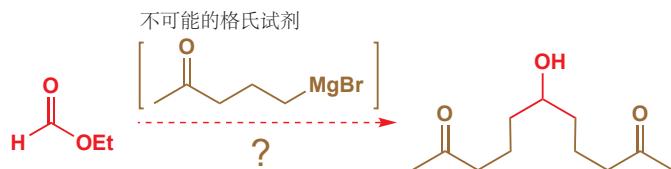
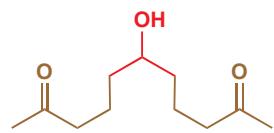
- 像这种的五元环缩醛也被称作二氧戊环 (dioxolane-s)。在 Chapter 11 关于缩醛形成和水解的讨论中，您首次遇到他们。

保护基纵览

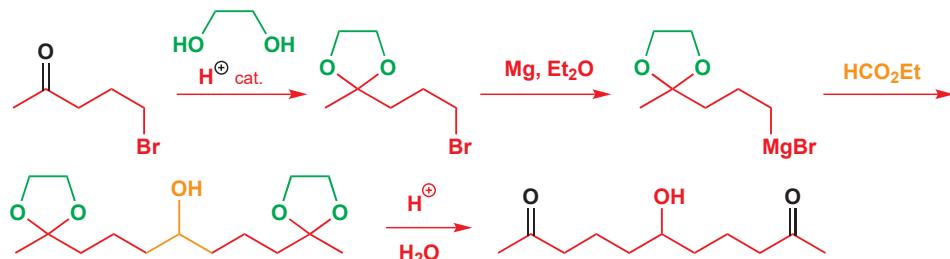
二氧戊环可以在非常强的碱性亲核试剂下，保护醛和酮。这也是我们将在下面的几页中讨论的内容，保护基，中的首个例子。

保护基	结构	保护对象	面对	保护方法	脱保护方法
缩醛(二氧戊环)		酮、醛	亲核试剂、碱		H ⁺ , H ₂ O H [⊕] cat.

通过对像酮这样的敏感基团的保护，使我们能够制备除此之外会不稳定的试剂。在天然产物 porantherine 的合成中，需要基于如页边栏所示的一种结构的化合物。由于它是一个对称的仲醇，我们会想到用甲酸乙酯被格氏试剂加成两次的方法制备(见 p. 216)。

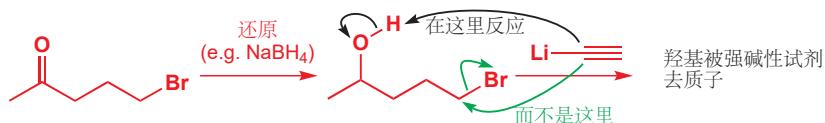


但，当然，一个带有酮的格氏试剂是不可能的，因为它会发生自缩合，因此选用的是缩醛保护的化合物。加成后。再酸催化水解两个绿色的二氧戊环，会重新得到二酮。



像格氏试剂、有机锂这样的强亲核试剂，同样也是强碱，因此不但亲电的羰基需要保护，酸性质子也应当被保护。其中最麻烦的莫过于羟基上的质子。当一些美国化学家想制备一种抗病毒剂 Brefieldin A 时，他们需要页边栏中的一种简单炔醇。

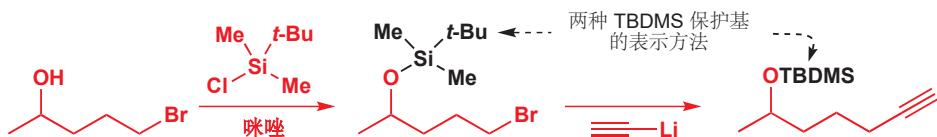
一种合成路线可以由与上文相同的溴代酮开始：还原给出醇后，它与炔基阴离子的烷基化就不可能发生了，因为炔基阴离子会先使羟基去质子。



咪唑 =
(一种弱碱)

答案是，先用一个对碱有抗性的基团保护羟基，这里选择的基团是硅醚(silyl ether)。这种醚可通过将醇与三烷基氯硅烷/三烷基硅基氯(这里所用的是叔丁基二甲基氯硅烷 *tert*-butyldimethylsilyl chloride, 简写作 TBDMSCl) 在弱碱下反应制得，弱碱常用咪唑，一种也作为亲核催化剂的物质(Chapter 12)。

您在 p. 178 见过了咪唑。



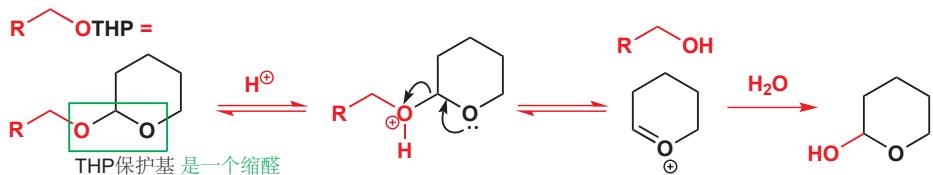
硅对负电性元素，尤其是 O, F, and Cl, 有很强的亲和性 (affinity)，所以三烷基硅基醚会被氢氧根离子、水，或氟离子进攻（脱保护），但对碳碱、氮碱，或其他亲核试剂则较稳定（起到的保护作用）。它们的去除，通常使用酸的水溶液或氟盐，尤其是可溶解在有机溶剂中的 $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$ (氟化四正丁基铵/四正丁基氟化铵, tetra-*n*-butylammonium fluoride, 缩写 TBAF 读作“tea-baff”)。事实上，TBDMS 是三烷基硅基保护基家族中的一员，而这类保护基面对各种各样的亲核试剂的相对稳定性由硅带有的三个烷基决定。最不稳定的，三甲基硅基 tri-methylsilyl (TMS)，仅仅用甲醇处理即可去除；而最稳定的则需要用氢氟酸脱除。

■ 虽然不重要，但我们还是应提及，这里的取代反应不是简单的，它们看起来也许像是 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应 (Chapter 15)。亲核试剂先加到硅上，形成五价阴离子，继而分解失去醇。



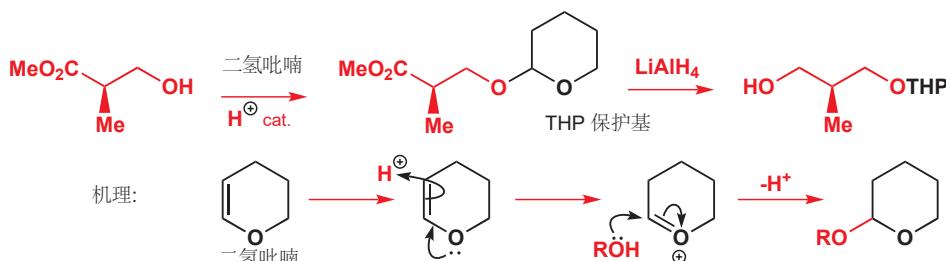
保护基	结构	保护对象	面对	保护方法	脱保护方法
三烷基硅基 $\text{R}_3\text{Si}-$, e.g. TBDMS	$\text{RO}-\text{SiMe}_3$ $\text{RO}-\text{SiMe}_2-t\text{-Bu}$	醇 (OH 一般而言)	亲核试剂, C 或 N 碱	R_3SiCl , 碱	H^+ , H_2O , 或 F^-

为什么我们不能直接用简单的烷基（比如甲基）来保护羟基呢？得到醚并没有任何问题，并且它能在大多数反应中存活——但有一个问题就是，如何脱去醚。这是保护基化学常常要思考的一个问题——您想得到的是一个能在您要做的任何反应的条件下（上述离子中的强碱和亲核试剂）都保持稳定的基团，但与此同时，也得是一个能在温和的条件，即不会导致敏感分子分解的条件下轻易脱去的基团。因此我们所需的醚要有阿喀琉斯之踵（唯一的致命伤）——易受某些特定试剂进攻，或在特定反应条件下易被进攻。这样的基团中，其中一种是四氢吡喃 (tetra hydropyran, THP) 基。作为醚，它在碱性下稳定；但它还是个缩醛，第二个氧原子的存在就是它的阿喀琉斯之踵，使 THP 保护基易在酸性下水解。您可以看到，第二个氧原子上的孤对电子作为为了仅在酸存在下会松开的保险栓。



► 在 Chapter 20 有更多关于烯醇醚的化学。

THP 缩醛的制取需要用一种陌生的方法完成，因为通常的“羰基加两个醇”的方法不适用于此（思考为什么！）。用一种烯醇醚，即二氢吡喃在酸催化剂下处理，即可使醇得以保护。注意氧盐中间体（通过 Chapter 12 涉及的一个熟悉的机理形成）——与一般的缩醛形成反应中的一致。这个例子中，THP 基的作用是防止羟基干扰酯的还原。

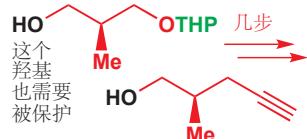
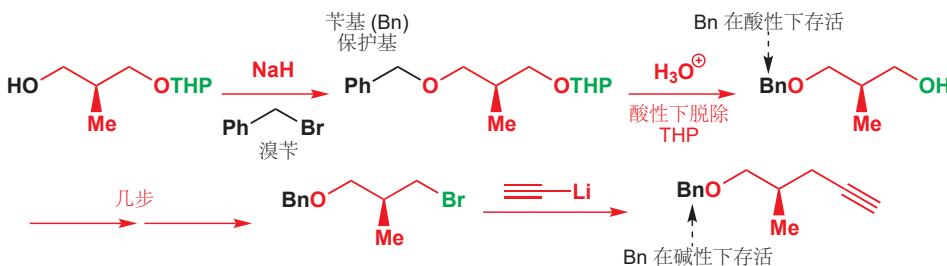


保护基	结构	保护对象	面对	保护方法	脱保护方法
四氢吡喃 (THP)		醇 (OH 一般而言)	强碱		H+, H2O

进一步的审视会展现给您，这里的 THP 基团不但阻止了 OH 对 LiAlH_4 还原的干扰，同时对化合物手性的保留也是至关重要的。粗浅形键告诉您，起始原料是一个单一对映体：如果不对其中一个羟基进行保护，那么手性中心将会出现两个完全相同的基团，并不再具有手性。THP 基团通过引入一个额外的手性中心使情况更加复杂，由此会出现两个潜在的非对映体，我们会忽略。

上方 THP 所保护的化合物，被用作一种杀虫剂米尔倍霉素（也称倍脉心，milbemycin）合成中的中间体。它需要被转化为页边栏所示的炔烃——三键通过碱性下炔基锂的反应得到，因此另一个羟基也需要被保护。

然而，这一次，不能使用 TBDMS 保护基，因为随后 THP 保护基的脱去需要酸性环境（会脱去硅基！）另外，这种保护基也需要能在这种杀虫剂合成的剩下几步中所需的酸性条件下存货。因此答案是选用第三种羟基保护基，苄醚。苄基（Benzyl, Bn）保护基用强碱（通常是氯化钠）加溴苄上保护，并在酸性和碱性下都稳定。



您在 Chapter 15 中见到了这种用 S_N2 反应制取醚的方法。

苄基和苯甲酰基

注意苄基醚， ROCH_2Ph 的缩写是 ROBn 。请与苯甲酸酯， ROCOPh ，也许会被缩写作 ROBz 对比。

苄醚的阿喀琉斯之踵是芳环，并且阅读本章的上半部分后，您应当能想到脱去它的条件：钯催化剂上的氢化（氢解），可断裂苄基 C–O 键。



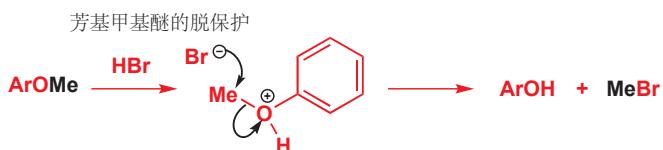
■ 必须用钯催化剂——铂则会先催化氢化芳环。

苄醚有时也可通过带有亲核的共轭碱的酸去除。例如 HBr 可以去除苄醚，因为 Br^- 是一个对于（也仅仅对于）苄基中心的 ROH 的取代足够好的亲核试剂。

保护基	结构	保护对象	面对	保护方法	脱保护方法
苄醚 (OBn)		醇(OH一般而言)	几乎任何事	NaH, BnBr	H ₂ , Pd/C, 或 HBr
甲醚 (ArOMe)		酚(ArOH)	碱	NaH, MeI, 或 (MeO)2SO2	BBr3, HBr, HI, Me3SiI

我们之前说过，简单的烷基醚不容易脱去，因而不适合做 OH 的保护基。这通常是正确的，但不包括 OH 为酚羟基的情况——ArOH 是一个比 ROH 好的离去基团，因此 HBr 也会从芳基甲基醚上脱去甲基。

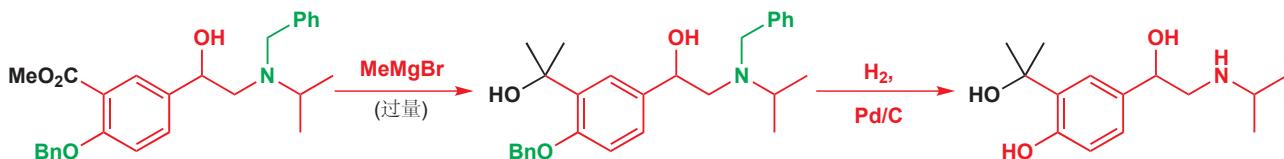
■ HBr 可用 BBr₃ 替代，而通常最称心的试剂是 HI 和 Me₃SiI。



保护基也许是有用的，但它们也是一种浪费——对时间和原料的浪费，使用它们需要两个额外的步骤（上保护和脱保护过程），并且这些步骤可能都不是 100% 产率。下面是一种避免使用它们的方法。在定喘药物沙丁胺醇（salbutamol）的后续开发中，需要如下的三醇。由于大量的沙丁胺醇已经可以获得，最直接的制备方法看似就是直接在由叔丁胺醇得到的酯上添加溴化苯基镁。不幸的是，这种酯也包含三个酸性质子，看起来所有的羟基和氨基都需要被保护。但事实上，仅仅通过加入大量的格氏试剂——足够移去所有酸性质子，并加成到酯上的量——则可以进行这个反应。



尝试这种策略很容易，因为格氏试剂并不值钱（您可以买到瓶装的 PhMgBr），远比先放上保护基，再脱去它们实惠得多。但这并不总能工作——除非在实验室亲自尝试，否则没有任何方式能说明它是否能工作。如下这个十分相近的反应，同一拨化学家尝试时发现，他们需要先以苄基醚保护苯酚羟基（另一个醇 OH 则无需保护），并用苄基胺保护胺 NH。这两者都在随后的氢化步骤中脱去。



苄基是在也许可将仲胺去质子的强碱下保护仲胺的一种方式。但造成化学选择性问题的通常是胺的亲核性而不是 NH 基的酸性。在合成生物分子中最重要的类别之一，肽时，这个潜在的隐患会

更加尖锐。

肽合成

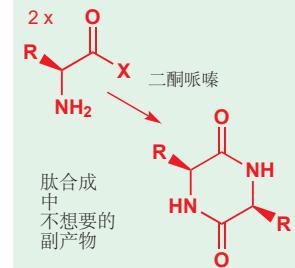
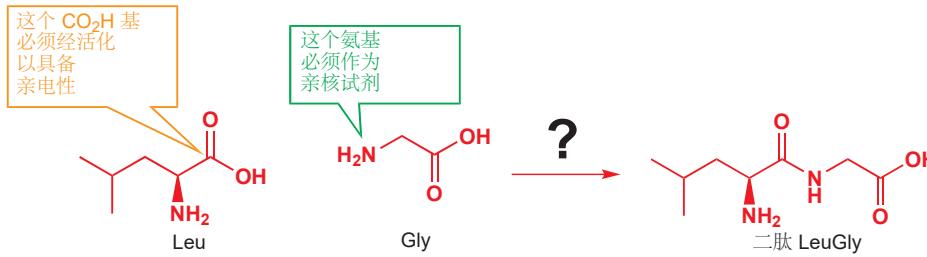
肽合成已经成为了实用有机化学 (practical organic chemistry) 中可靠并且可预测的领域之一，原则上是因为保护基在其中运用的效果所致。由于这个原因，肽也是为数不多的可被机器例行制造的复杂有机分子种类之一，右图所示是一种多肽合成仪，我们将要讨论的内容中大多是在没有人为干预下发生的。

生理上，肽和蛋白质是通过 20 或更多种氨基酸选择性地偶联得到的。在实验室中完成相同的工作，则需要面对很多困难。我们将从如何让两个氨基酸反应在一起，以得到二肽 (dipeptide) 开始——如亮氨酸和甘氨酸的组合。如果我们想让甘氨酸的 NH_2 基与亮氨酸的 CO_2H 基反应，那么我们首先就得活化亮氨酸中的羧酸面对亲核取代的能力——如将其做成酰氯，或某种异乎寻常的酯，以 RCOX 表示。



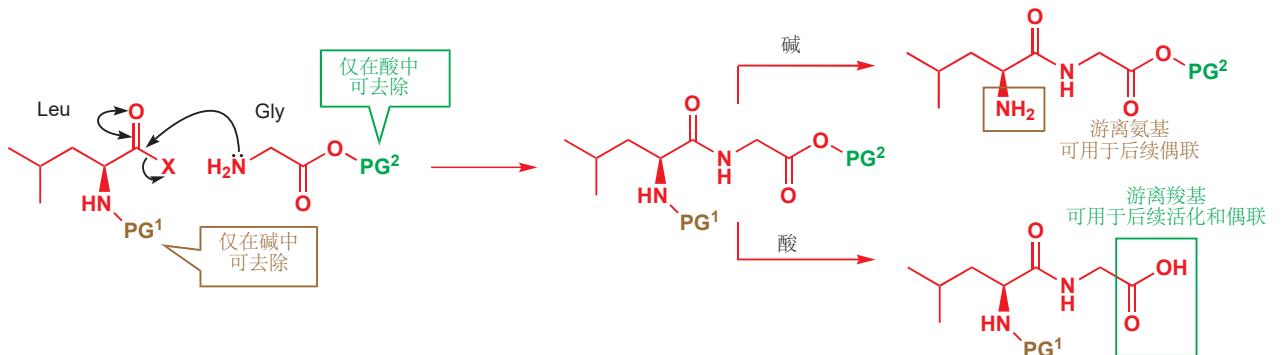
■ 在 p. 554 有关于用于组成大多数肽的全部氨基酸的名称、结构和缩写的列表。

■ 事实上，肽合成并不使用酰氯，因为酰氯的使用会导致很多潜在的副反应，包括外消旋化和二聚(生成名二酮哌嗪的产物)。



将甘氨酸加入其中后，主要的问题出现了，也就是，甘氨酸游离的 CO_2H 能与 COX 基反应形成酸酐，并且两种分子都有游离的氨基，会同时给出 LeuLeu (我们所不需要的) 和 LeuGly (我们所需要的)。

面对这个问题，我们需要保护亮氨酸的 NH_2 基和甘氨酸的 CO_2H 基。它们需要变为哪类保护基呢？它们完成自己的工作后，我们还需要能轻易地将它们脱除，因此毫无疑问的是：如果用酰胺来保护胺，我们就会在之后面临在两个酰胺存在下选择性脱除其中一个的难题。并且我们不仅希望保护基可以在温和条件下被脱除，而且还希望两个保护基 (NH_2 的和 CO_2H 的) 的脱除发生在不同条件下。这样我们就有机会随心所欲修饰二肽的任意一端了。



对于这对脱保护条件，一个好的选择或许是酸性和碱性——我们或许会用一个只能在碱性下去除的保护基来保护 NH_2 基，并用一个只能在酸性下去除的保护基保护 CO_2H 基。

氨基酸

供参考，如下给出了大多数肽结构中出现的全部氨基酸，附带有可描述它们的缩写符号。侧链都以黑色展示，侧链官能团以绿色展示。更多氨基酸的化学会在 Chapter 42 中给出。

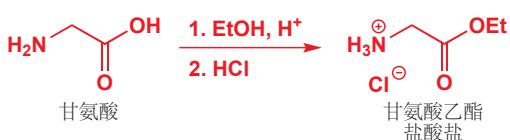
名称	三字母缩写	单字母缩写	结构
甘氨酸 (glycine)	Gly	G	
丙氨酸 (alanine)	Ala	A	
缬氨酸 (valine)	Val	V	
亮氨酸 (leucine)	Leu	L	
异亮氨酸 (isoleucine)	Ile	I	
苯丙氨酸 (phenylalanine)	Phe	F	
色氨酸 (tryptophan)	Trp	W	
脯氨酸 (proline)	Pro	P	
丝氨酸 (serine)	Ser	S	
苏氨酸 (threonine)	Thr	T	
酪氨酸 (tyrosine)	Tyr	Y	

名称	三字母缩写	单字母缩写	结构
半胱氨酸 (cysteine)	Cys	C	
甲硫氨酸 (methionine)	Met	M	
组氨酸 (histidine)	His	H	
赖氨酸 (lysine)	Lys	K	
精氨酸 (arginine)	Arg	R	
天冬氨酸 (aspartic acid)	Asp	D	
天冬酰胺 (asparagine)	Asn	N	
谷氨酸 (glutamic acid)	Glu	E	
谷氨酰胺 (glutamine)	Gln	Q	

Cbz 保护基—催产素



前文我们举出了二肽 LeuGly 的例子，这是由于它出现在多肽激素催产素 (oxytocin) 的一端。催产素合成的第一步确实就是甘氨酸（由其氨基）与亮氨酸的偶联。下面是 du Vigneaud 和 Bodanszky 完成这一步的方法。首先，甘氨酸的羧基被用乙酯保护。成酯是防止 CO_2H 作为酸或亲核试剂干扰反应很明显的方法。然而，简单的甲酯、乙酯可能也会引发问题——它们仍能和像胺这样的亲核试剂反应。因此氨基酸的乙酯仅在 NH_2 基被保护时稳定。甘氨酸乙酯可用以其盐酸盐的形式储存： $-\text{NH}_2$ 基被“保护”为 $-\text{NH}_3^+$ 。

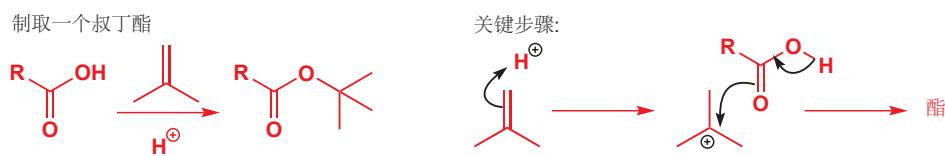


催产素是在对女性分娩开始，和随后乳汁分泌的控制中所涉及的一种激素。它是第一种被合成的多肽类激素，与 1953 年被 du Vigneaud 合成，他也因多肽合成上的工作而获得 1955 年的诺贝尔奖。这种激素的“合成”版本（和自然界中分离得到的当然完全相同，但不具有生物污染的危险）在现代产科学中经常被用作为过期分娩的女性引产。

一个更常用的羧基保护基是面对亲核进攻相当稳定的叔丁酯。叔丁酯可用通过羧酸与异丁烯在硫酸中生成的阳离子反应制取。

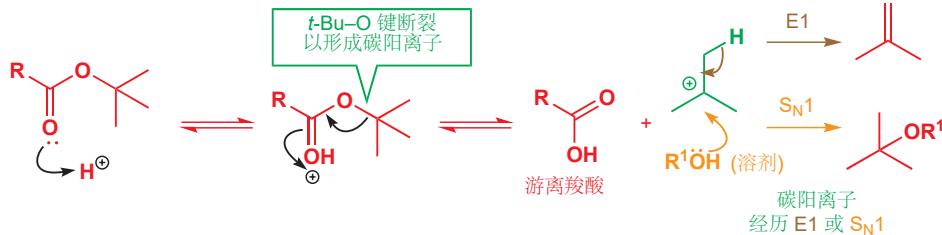
■ 这是比通常的方法，即酰氯加醇（见 Chapter 10）更受欢迎的方法，因为受空间影响，与叔丁醇的反应会非常缓慢。

► 您在 Chapter 15, p. 558 和 Chapter 17, p. 384 中看到过这个反应。



叔丁酯的大空间意味着，在羰基上的亲核进攻受到阻碍，这也包含在碱性下的水解 (HO^- 的亲核进攻)。但它在酸性下水解则相对容易，因为叔丁酯在酸性下水解的机理很不同。它并不经历对羰基的亲核进攻，而是通过一个稳定碳阳离子的失去进行的，这个碳阳离子会被溶剂捕获，发生 $\text{S}_{\text{N}}1$ 反应，或失去一个质子发生 $\text{E}1$ 反应。

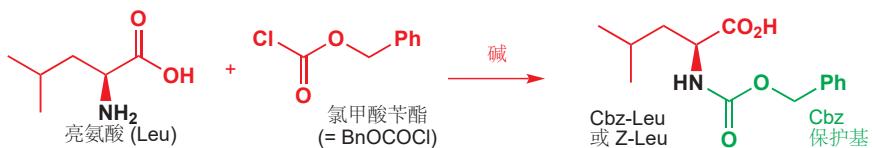
叔丁酯在酸性下水解：



保护基	结构	保护对象	面对	保护方法	脱保护方法
叔丁酯 ($\text{CO}_2\text{t-Bu}$)		羧酸	亲核试剂	异丁烯, H^+	强酸

不过到头来，在催产素的合成中，甘氨酸的羧基最后还要被做成伯酰胺，即需要能与氨反应。因此化学家需要一个在温和的酸性下稳定的基团——因此他们最终选择的是乙酯。

而对于亮氨酸一侧，则需要使其 NH_2 基在碱性下稳定的保护基保护，这是因为甘氨酸盐酸盐释放 NH_2 基的过程在碱性下进行。所选用的基团是最重要的氮保护基之一，被称作 Cbz 基 (Cbz 代表苄氧羰基 carboxybenzyl)。Cbz 基通过氯甲酸苄酯 benzyl chloroformate (BnOCOCl) 和碱的处理上保护。



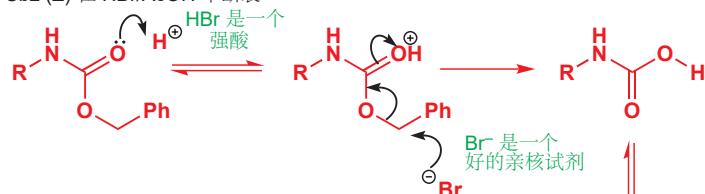
■ 您偶尔会看到 Cbz 被缩写为 Z。

■ 氨基甲酸酯是酯和酰胺的结合，它们的化学性质大多与酰胺相近。

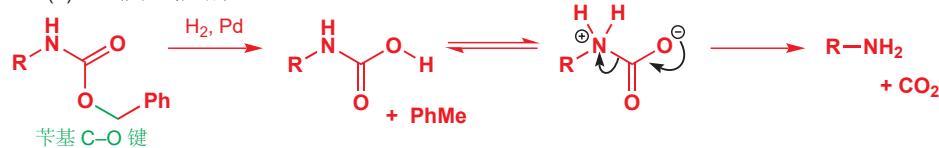


Cbz 保护的胺事实上是氨基甲酸酯 (carbamates)：与酰胺相似，不再具有亲核性，因为氮原子的孤对电子被束缚在了和羰基的共轭中。它们对于酸的水溶液和碱的水溶液都具有抗性，但类比于我们从前发展的一种阿喀琉斯之踵——苄基，释放保险栓并脱去 Cbz 的方法，正是苄醚脱保护的两种方法 (p. 551)：

Cbz (Z) 在 HBr/AcOH 中断裂



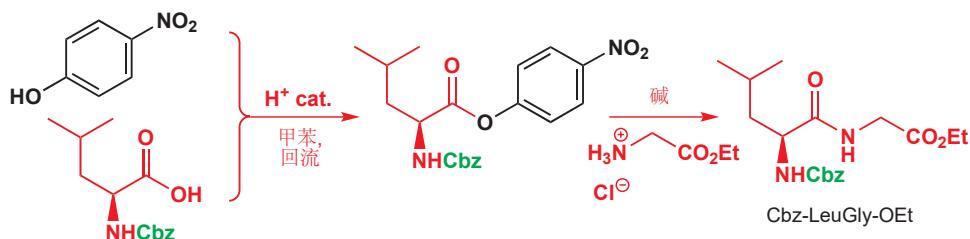
Cbz (Z) 通过催化氢化断裂



保护基	结构	保护对象	面对	保护方法	脱保护方法
Cbz (Z) (OCO^{Bn})		胺	亲电试剂	BnOCOCl , 碱	HBr, AcOH; 或 H_2 , Pd

Cbz 保护的亮氨酸上的羧基接下来需要被活化，以与甘氨酸反应。酰氯太不稳定，不适合做这份工作，肽化学中的一个替代方法是制成 对硝基苯酚酯 或 2,4,6-三氯苯酚酯。酚氧基阴离子，尤其是当它们带有吸电子取代基时，可用作为一个很好的离去基团。Cbz-亮氨酸对硝基苯酚酯 与 甘氨酸乙酯盐酸盐 在弱碱的存在下反应 (三乙胺，用于释放甘氨酸的 NH_2 基).

■ 酚较低的 pK_a 使酚氧基阴离子成为比烷氧基好的离去基团；而一个缺电子的酚氧基阴离子则更好 (see p. 173).



■ 注意这一步中的化学选择性——甘氨酸的 NH_2 基带有三个可选择反应的羰基，但仅与最亲电的一个——离去基团离去性最好的一个反应。

现在二肽的偶联就完成了——但仍然被保护着。氨基的脱保护 (HBr/AcOH) 可给出 LeuGly 乙酯的 HCl 盐，以进行在亮氨酸一侧继续连接的后续反应。多肽的余下部分可通过大致相同的方式游刃有余地构筑——每个氨基酸都通过 Cbz-保护的对硝基苯酚酯 引入，产物经酸性脱保护继续用于下一次偶联，直到催产素的全部九个氨基酸都被引入。

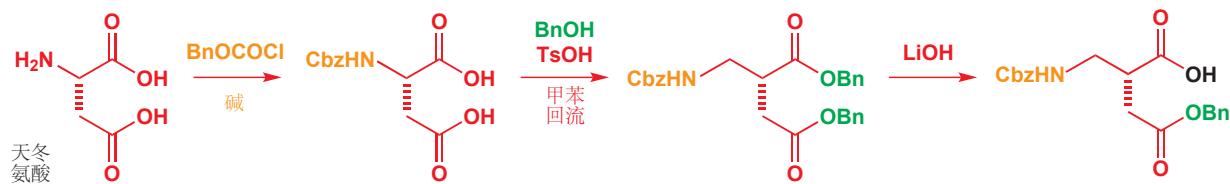
Boc 保护基—胃泌素和阿斯巴甜

胃泌素 (Gastrin) 是一种由胃分泌的激素，用于控制消化过程。对于这种激素的早期工作表明，只有多肽中 C-端/羧基端的四个氨基酸 (C-端四肽) 对它的生理学或许是必要的。

$\text{H}_2\text{N-Tyr-Met-Asp-Phe-CONH}_2$
胃泌素 C-端四肽

合成开始于两种新的氨基酸的偶联：天冬氨酸 (由羧基) 和苯丙氨酸 (由氨基)。如您所料，苯丙氨酸的羧基被保护，这次所用为甲酯；而天冬氨酸的 NH_2 基则被保护为 Cbz 衍生物。由于天冬氨酸含有两个羧基，而其中末端羧基恰恰需要反应，而侧链羧基恰恰不需要反应。保护的方法如是一一首先用 Cbz 基保护氨基，然后将两个羧基都被保护为苄醚，然后再水解其中一个苄醚。此处的化学选择性水解是出人意料的，不在实验室亲自尝试是无法预测这种结果的。

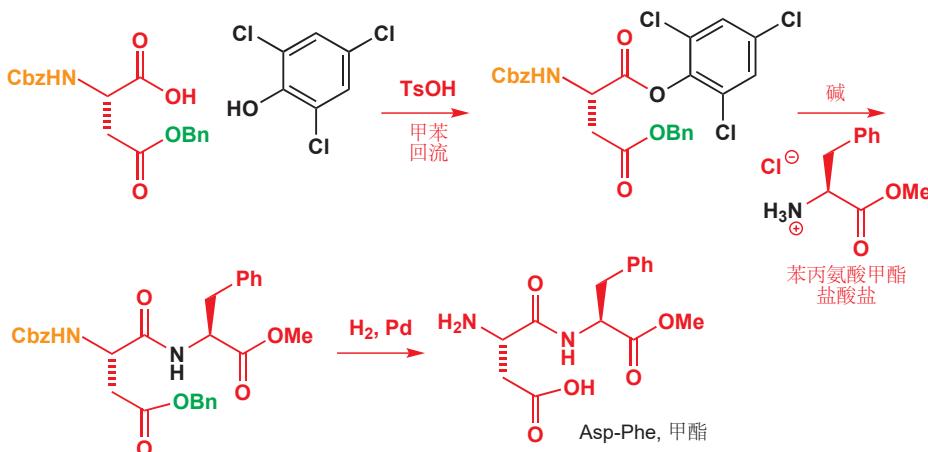
C-端 (terminus) 意为多肽带有末端 CO_2H 基的一端。另一带有 NH_2 基的端，为 N-端。习惯上，端往往写在左侧而 C-端写在右侧。



意外的阿斯巴甜

在 Searle, 现已倒闭的美国制药公司的实验室中, 一次对该四肽的合成, 做到此时此刻, 有了惊人的发现。实验员意外发现 AspPhe 单甲酯尝起来是甜的——大约是蔗糖甜度的 200 倍。AspPhe 单甲酯现在被称为阿斯巴甜 (aspartame), 并以商品名 NutraSweet 出售。尽管这个非凡的发现正出于此, 但在实验室中品鉴任何事物, 无论有意无意都是不明智、欠考虑、绝对危险的。唐纳德·拉姆斯菲尔德 (Donald Rumsfeld, 政治家) 曾是 Searle 的首席执行官。

被保护的酸随后被活化为 2,4,6-三氯苯酚酯, 并已准备好与苯丙氨酸甲酯在碱中反应。现在您可看出, 为什么要选用苯醚来保护 Asp 的侧链羧基——通过氢解, 可用使 Cbz 基和苯醚同时断裂。



多肽中的下一个氨基酸是甲硫氨酸, 理所当然, 它需要 N-上保护 和 C-活化。这回使用的 N-保护基有所不同——仍是一个氨基甲酸酯, 但不是 Cbz——是 Boc, 代表叔丁氧羰基 (*t*-butyloxycarbonyl) 读作 “bock”。Boc 基团, *t*-BuOCO, 通过 (*t*-BuOCO)₂O 即 Boc 的酸酐引入。

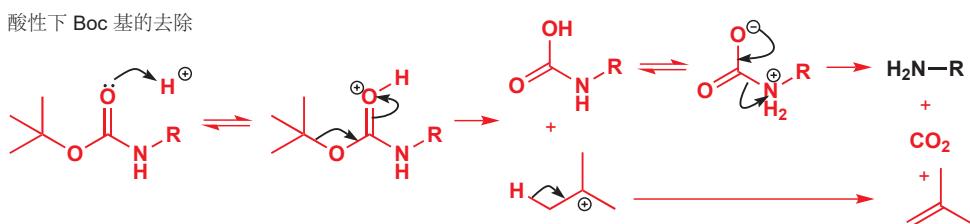
■ Cbz 基的引入所用的是氯代甲酸酯 (BnOCOCl)。而对在此处, 相应的氯代甲酸酯, *t*-BuOCOCl 是不稳定的, 因此选用的是 Boc₂O。请自行书写反应机理, 这是个很好的练习。



与 Cbz 一致, Boc 基是一个氨基甲酸酯保护基。但与 Cbz 不同的是, 仅仅用稀酸水溶液不能去除它。只有 3M HCl 可用水解它, 再一次, 通过质子化, 叔丁基阳离子的失去, 和脱羧完成。另一方面, 碱无法触及 Boc 基——羰基空阻太大, 不能被甚至 OH⁻ 进攻, Boc 对碱性水解具有很强的抗性。

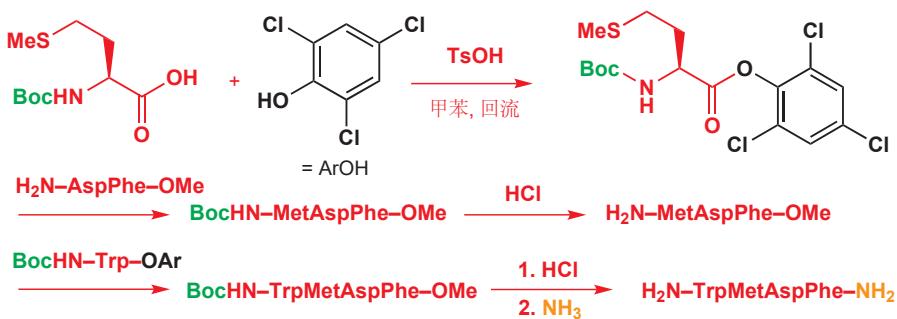
■ 您可将这个水解机理与 Cbz 基的酸催化断裂机理对比, 但在此要注意, *t*-Bu 基以 S_N1 步骤离去 (因此任何强酸工作)。而 Cbz 基则需要好的亲核试剂, Br⁻, 的辅助, 因为它所涉及的是 S_N2 步骤。

酸性下 Boc 基的去除



保护基	结构	保护对象	面对	保护方法	脱保护方法
Boc (<i>t</i> -BuOCO)		胺	亲电试剂	(<i>t</i> -BuOCO) ₂ O, 碱	H ⁺ , H ₂ O

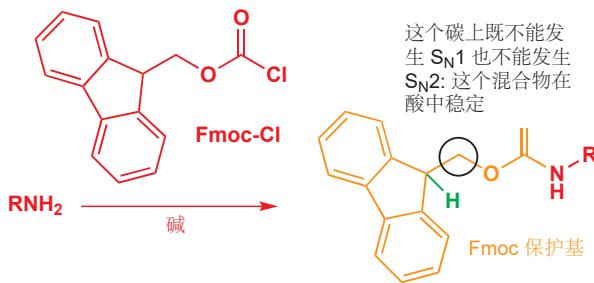
回到四肽的合成上，甲硫氨酸 (Met) 已被 Boc 保护，并准备好活化——这次是 2,4,6-三氯苯酚酯 (上文缩写作 Ar)——继而与脱保护的 AspPhe-OMe 反应。酸性水溶液可在不水解肽键、酯键的情况下脱去 Boc 基。然后再用 Boc-色氨酸 三氯苯酚酯 (BocHN-Trp-OAr) 重复这一循环，最后与氨反应制得酰胺以完成四肽的合成。



Fmoc 保护基

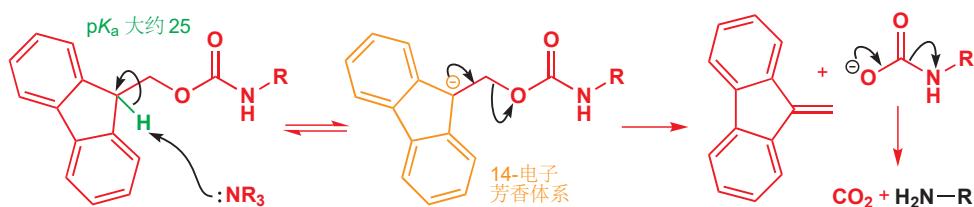
我们最后要考察的一个保护基，与 Boc 的敏感性 (susceptibility) 正颠倒。Fmoc (读作 “eff-mo-ck”)，或芴甲氧羰基 (fluorenylmethyloxycarbonyl)，是一个不能通过 Cbz 或 *t*-Boc 的取代反应的方式脱去的保护基，因为无论是 S_N1 还是 S_N2 反应都不能在与环相连的碳原子上进行：因为它既是伯碳，还具有很大的空阻。

► 在 Chapter 15 我们仔细地分析了有利和不利于两种取代反应的结构特征。



因此，保险栓在哪里呢？Fmoc 的阿喀琉斯之踵是它相当具有酸性的质子 (pK_a 大约 25)，如绿色所示。它具有酸性的原因是，它的去质子产物具有芳香性。虽然任何时候生成的芳香阴离子浓度都非常小，但仍会经历消除反应，因此 Fmoc 保护的胺可轻易地在碱性下脱保护。

► 对这种类型的芳香性，有代表性的是 Chapter 17, p. 401 讨论过的茂离子。



本章不紧不慢地建立起来的保护基表，现在已经完成了。此时此刻，您应当能写出如下所列出的任意一个成员的结构，也应当熟悉它们的保护和脱保护所必要的条件。

保护基	结构	保护对象	面对	保护方法	脱保护方法
缩醛(二氧戊环)		酮, 醛	亲核试剂, 碱		H ⁺ , H ₂ O
三烷基硅基 R ₃ Si (e.g. TBDMS)	RO-SiMe ₃ RO-SiMe ₂ -t-Bu	醇(OH一般而言)	亲核试剂, C 或 N 碱	R ₃ SiCl, 碱	H ⁺ , H ₂ O, 或 F ⁻
四氢吡喃 (THP)		醇(OH一般而言)	强碱		H ⁺ , H ₂ O
苄醚(OBn)		醇(OH一般而言)	几乎任何事物	NaH, BnBr	H ₂ , Pd/C, 或 HBr
甲醚 (ArOMe)		酚(ArOH)	碱	NaH, MeI, 或 (MeO) ₂ SO ₂	BBr ₃ , HBr, HI, Me ₃ Sil
叔丁酯 (CO ₂ t-Bu)		羧酸	亲核试剂	异丁烯, H ⁺	强酸
Cbz (Z) (OCOBn)		胺	亲电试剂	BnOCOCl, 碱	HBr, AcOH; 或 H ₂ , Pd
t-Boc (OCOt-Bu)		胺	亲电试剂	(t-BuOCO) ₂ O, 碱	H ⁺ , H ₂ O
Fmoc		胺	亲电试剂	Fmoc-Cl	碱, e.g. 胺

化学选择性的氧化和还原方法，和帮助控制化学选择性而使用的保护基，会在本书中不断地出现，而对于肽和它们在生物上的功能，我们将会在 Chapter 42 中更详细地讨论。那以前，我们还会详细考察立体选择性(在 Chapters 32, 33, 和 41)，而离我们最近的一章则在讨论选择性的另一方面——区域选择性。

延伸阅读

基础的介绍: S. Warren and P. Wyatt, *Organic Synthesis: the Disconnection Approach*, Wiley, Chichester, 2008, chapter 5 (译本: 有机合成: 切断法, 科学出版社, 2010)。

Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions: Student Edition by Ian Fleming, Wiley, Chichester, 2009 on pentadienyl anions, pp. 126–128.

Birch 还原: P. W. Rabideau, and Z. Marcinow, *Org. React.* 1992, 42, 1. Lindlar 还原: H. Lindlar and R. Dubuis, *Org. Synth. Coll.* 1973, vol 5, 880.

肽合成: N. L. Benoiton, *Chemistry of Peptide Synthesis*, Taylor and Francis, 2005. J. Jones, *Amino Acid and Peptide Synthesis*, Oxford Primer, 2nd edn, OUP, Oxford, 2002.

保护基: 基础介绍, Jeremy Robertson, *Protecting Group Chemistry*, Oxford Primer, Oxford, OUP, 2000. 更多进阶书籍: P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, 3rd edn, Thieme, 2003. P. G. M. Wuts and T. Greene, *Greene's Protecting Groups in Organic Synthesis*, Wiley, 2007. 一个不同的视角: T. Newhouse, P. S. Baran, and R. W. Hoffmann, *The Economies of Synthesis*, *Chem. Soc. Rev.* 2009, 38, 3010.

检查您的理解



为确保您真正掌握了这一章的内容, 请尝试解决本书 Online Resource Centre (在线资源中心) 中的习题:

<http://www.oxfordtextbooks.co.uk/orc/clayden2e/>

24 区域选择性

联系

基础

- 化学选择性 ch23
- 芳香亲电取代 ch21
- 对烯烃的(亲电)加成 ch19
- 在饱和 C 上的取代反应 ch15
- 亲电的烯烃和芳香亲核取代 ch22

目标

- 由机理决定的新的一类选择性
- 试剂和底物都很重要
- 控制芳香取代基的重排
- 如何得到 邻位选择性：邻位锂化和磺酰化占位
- 自由基与离子型反应
- 烯丙基化合物的反应
- 回顾共轭加成

展望

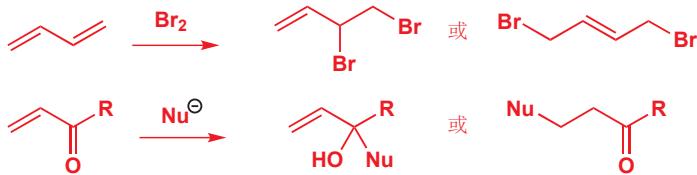
- 立体选择性 ch32–ch33
- 烯醇和烯醇盐的反应 ch25 & ch26
- 杂环的反应与合成 ch29 & ch30
- 自由基反应 ch37

引入

我们在上一章研究了化学选择性——哪个基团参与反应。化学选择性意味着，分子中存在两个独立的官能团，试剂必须从它们中做选择。与之相比，区域选择性 (regioselectivity) 则表明，分子中存在一个可在不同位点反应的官能团，试剂必须选择在哪里反应。简单的例子包括 HX 对烯烃的加成 (Chapter 19) 和对环氧的亲核进攻 (Chapter 15)。



区域选择性也讨论：两个官能团被结合为一个单一的共轭体系时，引发的两种（或多种）反应位点的问题。例如溴对双烯/二烯（两个烯烃共轭）的加成，和亲核试剂对不饱和羧基化合物（羧基与烯烃共轭）的加成。

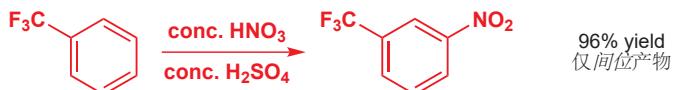


对苯环亲电进攻时，邻对位还是间位取代的选择（Chapter 21）也是区域选择性研究的问题。我们将在本章中详细地讨论全部这些内容，并将研究思路拓展到更多新的反应上。

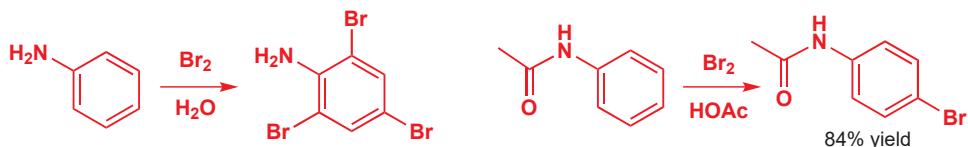


芳香亲电取代中的区域选择性

我们将由芳香亲电取代开始。在 Chapter 21 中我们提出了这个观点：给电子取代基有利于邻对位，而吸电子取代基有利于间位。并且，虽然间位取代的速率通常要慢于邻对位取代（因为吸电子基团同时也钝化苯环），它仍通常单一地给出间位产物。



大多数带有给电子取代基的苯环会给出邻对位产物的混合物；如果取代基非常给电子，那么还可能导致同一分子既在邻位，又在对位取代。使对位产物有利的控制，通常是通过减弱定位基的活性，并增大它的大小来完成的。



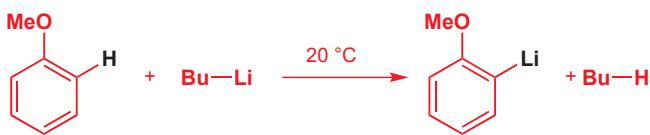
当然，如果对位被阻挡，那么邻位就是唯一的选项，这是我们稍后会回来考察的占位基（blocking substituents）的内容。但首先我们将考虑通过金属化对邻位的活化，这是将亲电试剂定位在邻位的一种一般方法。



▶ 这些例子都取自 Chapter 21.

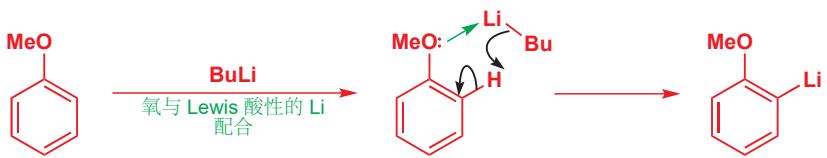
芳环去质子得到有机金属：邻位锂化

看向下面的反应：丁基锂给一个 sp^2 杂化碳原子去质子，给出一个芳基锂。这个反应能够发生，是由于 sp^2 碳上的质子比 sp^3 碳上的质子酸性更强（它们都比炔烃质子的酸性弱）。

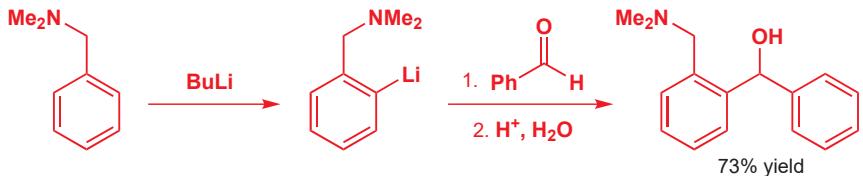


但仍需要另一个因素来解释这种专有的邻位取代，因为邻位是所有位点中空阻最大的一个。包含氧（有时还会是氮）的官能团与被移去的质子相邻；正是这个官能团“指引了”丁基锂，使其进攻邻位的质子。这一过程是通过与 Lewis 酸性锂原子形成配合物完成的，这种配合物与乙醚通过与格

氏试剂中的 Lewis 酸性金属离子配合，使之溶解的道理相似。这种机理意味着，仅有与官能团处于邻位的质子可以被移去，这个反应被称作是邻位锂化 (ortholithiation)。



下面是一个通过叔胺上的氮原子活化而完成的邻位锂化反应，用于形成新的 C–C 键。此处是氮原子定位了丁基锂的进攻，同样是通过与 Li 原子形成配合物。

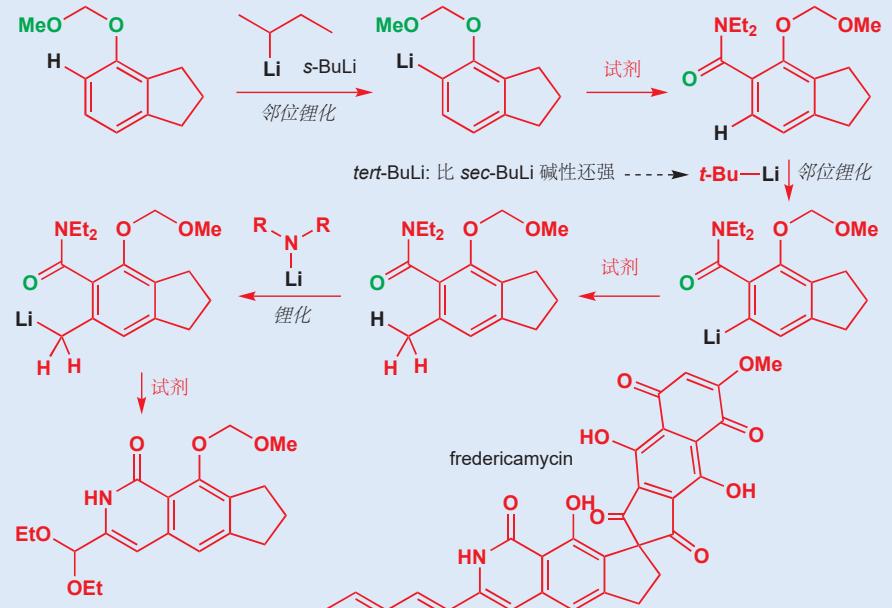


■ 与您在 Chapter 9 学过的制备有机锂、格氏试剂的方法对比——那些方法中有机金属的形成大多依赖于烷基卤或芳基卤的还原。

邻位锂化反应是一种制备活泼的有机锂试剂的实用方法，因为起始物并不需要包含一个卤原子。但它们远不及我们之前告诉过您的制备有机锂的方法通用，因为它们对于芳环上携有哪类基团有十分严格的限制。最好的邻位锂化定位基包含用于向 Li 给电子的孤对电子，并且也应是负电性的，这样才可从苯环吸电子，并帮助稳定在邻位形成的阴离子。

Fredericamycin

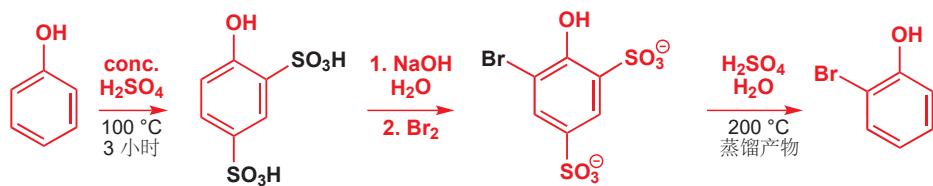
Fredericamycin 是于 1981 年从土壤细菌灰色链霉菌 (*Streptomyces griseus*) 中提取的一种古怪的芳香化合物。它是一种强大的抗生素和抗肿瘤剂。它的首次实验室合成，于 1988 年由波士顿化学家完成，合成开始于三次相继进行的锂化反应：两次是邻位锂化，第三次稍有不同。您不需要考虑与有机锂反应的试剂，仅仅考察锂化反应本身就可以了。每一次锂化反应中，都以一个或多个氧原子（绿色）定位强碱性试剂来移去邻近的质子（黑色）。它们都没有用 *n*-BuLi 本身，而是用了它更活泼的兄弟，仲丁基锂/*sec*-BuLi 和 叔丁基锂/*tert*-BuLi (见 p. 186 的表格)。第三次锂化选用了另一种不同的，与 LDA 类似的碱，通过一种胺 (pK_a 大约 35) 的去质子得到。黑色质子与芳环相连，酸性较强，在第三次锂化中失去。



磺化可用于邻位取代

我们在 Chapter 21 中介绍了磺化 (sulfonation) 反应，但并非徒有其表，磺化反应有一些我们没有讨论过的特征使其变得很有趣。它与其他亲电取代例子的一个重要的区别在于，磺化反应是可逆的。加热芳香磺酸可以使之分解，释放气态的 SO_3 。

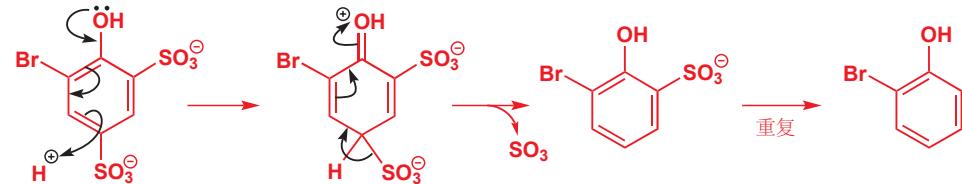
下面是一个例子，我们可以利用这一特点，在不诉诸于锂化的情况下得到对区域选择性的控制。第 1 阶段，苯酚被磺化两次——第一个磺酸基(在 OH 的对位)是吸电子的，会钝化苯环，使第二个磺酸基(OH 的邻位，同时是磺酸基的间位)的引入更难，第三个磺酸基还要更难，这就是为什么我们能分离出二磺化的苯酚。



磺化试剂

磺化反应中，亲电试剂的确切属性似乎随水的量变化而变化。无疑，对于发烟硫酸 (oleum, 浓硫酸中加入三氧化硫)，和三氧化硫的有机溶剂溶液，亲电试剂是三氧化硫， SO_3 本身。而有水环绕时，则有表明或许是 H_3SO_4^+ 和 $\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_7^-$ 。

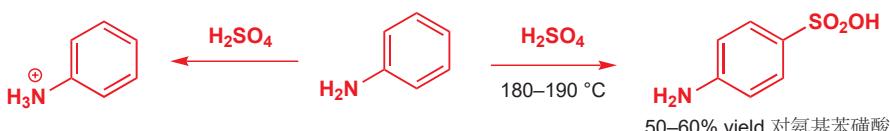
第二阶段为溴代，OH 基使之定位于邻位和对位，但溴仅能进攻唯一一个未被占据的邻位。需要使用氢氧化钠使磺酸基去质子，减弱其钝化作用。磺化反应是可逆的，而第三阶段可以通过在高温下蒸馏出相对挥发性的 2-溴苯酚以驱动反应进行。 SO_3 的失去包含 H^+ 对芳环的进攻。



■ 根据我们在 p. 248 对于熵和温度的讨论，您或许能理解磺化在高温下可逆的原因。

纵观全过程，我们成功地制取了 2-溴苯酚，而苯酚本身直接溴化(在低温下)则主要会给出对溴苯酚，在较高温下溴化则会给出 2,4,6-三溴苯酚。磺酸基是一个很实用的可逆的占位基。

由于芳香胺也可进行对位磺化，相同的方法也可以用于苯胺。这或许是您没料到的，因为基本所有的胺都会在硫酸中被质子化，因而变为间位定位的铵基 (NH_3^+ 不再是富电子的)；不过事实上，仍然生成了对磺酸(对氨基苯磺酸 sulfanilic acid)。在高温下完成这个反应时，可能，任何间位取代的产物都重新转化回了起始原料，而对磺酸则因此积累，因为它通过离域而稳定，并且空阻也更小。



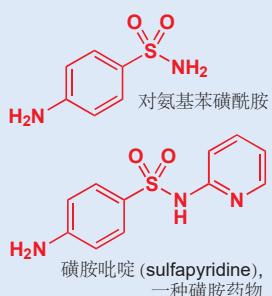
萘的区域选择性反应

我们在 Chapter 7 中向您介绍了萘的 10-电子芳环。如您所料，它们也可以与您在 Chapter 21 中遇到的试剂经历芳香亲电取代反应，但它的反应的选择性却与苯的“邻、间、对位”不同。萘含

■ 磺化反应的可逆性也许是甲苯与 H_2SO_4 的磺化反应，与其与 ClSO_2OH 的氯磺化反应相比，对位选择性更高的原因 (p. 485)。

磺胺类药物

所得的产物是重要的，它衍生的酰胺(对氨基苯磺酰胺)是首个抗生素，也是磺胺类 (sulfa) 药物之一。



在 Chapter 7 中，我们指出，中间的键比其余的几根短，也正是因为，我们建议您将萘中间的键画作双键——这使机理更为真实。

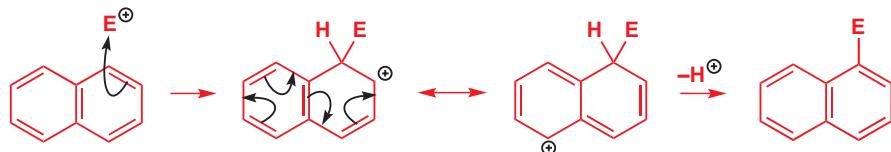


未活化的环，例如苯，溴代时需要 Lewis 酸催化：见 p. 474.

考察这两种离域阴离子的区别另一种方式是：使第一种阳离子挨着双键，并不需要破坏剩下的芳环；而在第二种中，若想得到阳离子进入共轭体系的离域极限式，那么芳环都会失去。

有 10 个碳原子：其中两个形成环的公共边，并不能发生取代反应；而另八个则分为两类，一类为 α (1-位，与公共边相邻) 和 β (2-位置)。

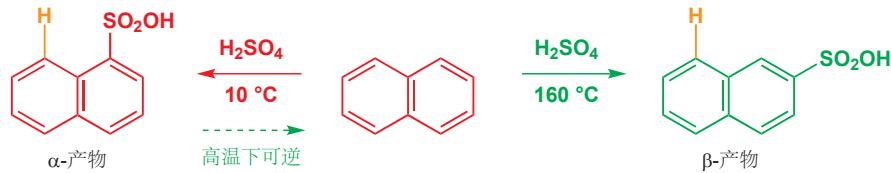
萘上的亲电取代一般发生在与公共边相邻的位点 (α) 上。这是因为，HOMO 在此处有最大的轨道系数，您可以通过一串相连的箭头将其表示为一个长的、线性的离域结构。长共轭体系对阳离子的稳定化作用也使萘比苯更亲核。因此，即使没有 Lewis 酸的催化，溴代也能在 α -位上以很好的产率发生。



在另一类位点的反应 (β) 较不利，因为中间体阳离子是交叉共轭的 (cross-conjugated，区别于线性共轭 linear-conjugated)。交叉共轭指阳离子虽然能离域到两个环中，但是不能画出长串连续的箭头。



如果反应是不可逆的，则通常形成 α -产物。但如果反应是可逆的，比如碘化反应中，取代为点则或许会由温度决定。低温下的碘化反应通过动力学控制给出 α -产物，而高温下的碘化反应则通过热力学控制给出 β -产物。 β -产物形成得更慢，但却是更稳定的，因为其中大的磺酸基与另一个环上橘色的氢之间空阻更小。在碘化反应可逆的条件下，最终全部产物都会终止于 β 。

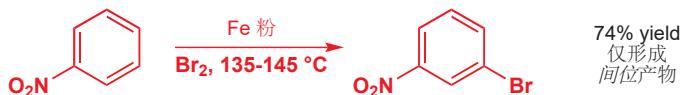


通过路线选择完成的区域控制

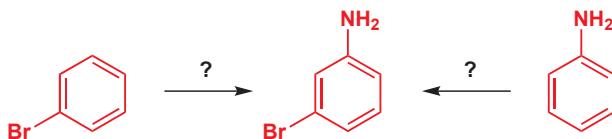
如果您想得到芳环的一种特定的异构体，那么选择合适的路径是最基本的。我们可以用溴代硝基苯的一种异构体的合成为例说明这个问题。由于溴取代基是邻对位定位基，而硝基是间位定位基，因而如果我们利用好亲电取代的区域选择性，制备全部的三种异构体都是可能的。溴代苯的硝化会给出邻对位异构体，而硝基苯的溴代则会给出间位异构体。第一个反应的选择性不是太好：溴很小，负电性并不显著，因此空阻的影响是很小的，邻位并不会被钝化。再者，邻位有两个，而对位只有一个：因此一贯会给出大约 37% 邻位，1% 间位，和 62% 对位产物。这些化合物都是工业产品，通过硝化后的分离得到。



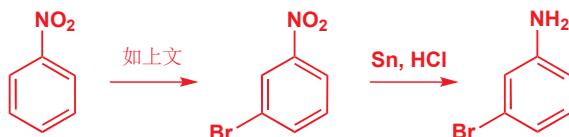
考虑到硝基苯在芳香亲电取代反应中的不活泼性，它的溴代会进行得很好。一种配方是使用铁粉和溴在 140 °C 下反应，会给出 74% 的间位产物。我们将在下一节中需要这种反应。



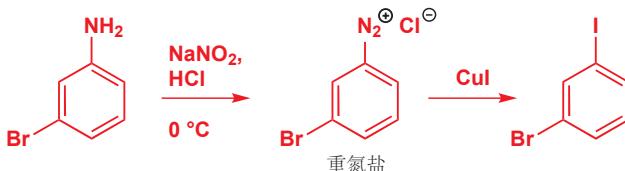
在我们继续前进之前，请思考这种选择性得以工作的原因：由于分子中既有邻对位定位基，又有间位定位基，因此我们可以得到全部的三种异构体。但如果两种取代基都是邻对位定位基——比如氨基和溴——并且我们想得到间位异构体，该怎么办？



上述情境的解决方案，是使用通过还原，由硝基(间位定位基)到氨基(对位定位基)的转化。



由于氨基可以再通过重氮化被取代 (p. 520)，很多其他区域选择性的问题也可以通过用硝基化合物做中间体而解决。例如，您可以用上文的产物，制备如果用其他方法就会很有挑战性的 3-溴代碘苯：

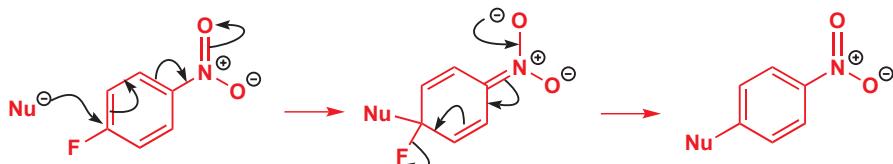


► 重氮盐和它们在芳香化合物合成上的应用，我们在 pp. 495 和 520 讨论过。

芳香亲核取代中的区域选择性

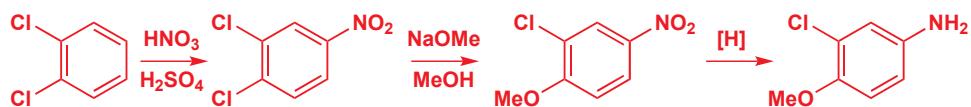
如您在 Chapters 21 和 22 中所学，重氮盐不需要活化即可发生芳香亲核取代反应，但对于其他基团，一般则需要用硝基作为活化基。三种氟代硝基苯都是商业化产品，但只有邻位和对位异构体可以发生亲核取代反应。这使因为，硝基必须能够通过接受负电荷，来稳定加成中间体。

► pp. 514–526 描述了发生芳香亲核取代反应的多种方式。

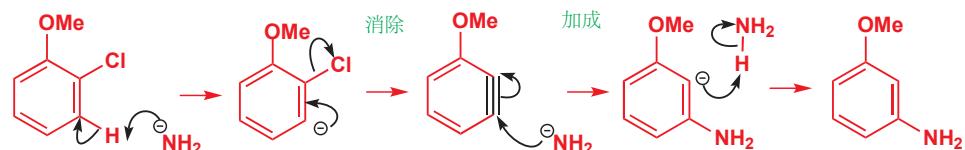


通过亲电取代与亲核取代的仔细结合，能够让我们以精确而可预测的方式，制取芳香化合物。因此，如果我们硝化邻二氯苯，所有的位置都是可能的，但硝基进入的是其中一个 Cl 原子的对位，这是由邻位的空阻导致的。虽然氯很小，但两个相邻的氯之间存在：能将它们与彼此推开的 **buttermressing effect**。在苯环上得到三个相邻的取代基是很难得。现在，再进行芳香亲核取代反应，则只有

硝基对位的 Cl 被取代。我们还可以将硝基还原为对应的胺。

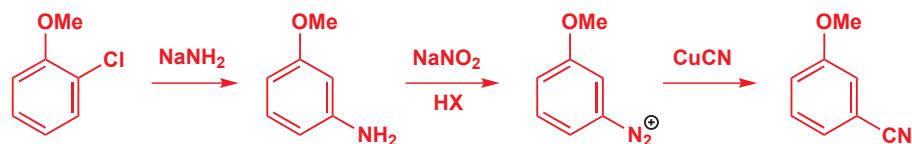


最后一种芳香亲核取代反应的成功方法使用苯炔作为中间体——在 p. 524 中您学习了用苯炔化学制备间氨基苯甲醚的反应，如下所示：



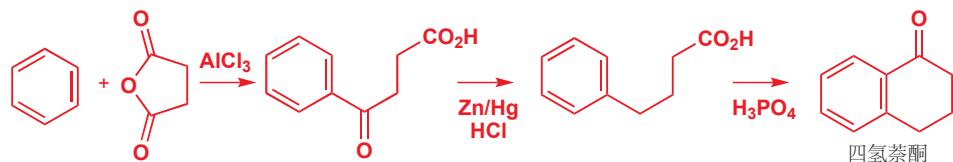
这个反应的区域选择性已在 Chapter 22 中阐述过。

于是我们装上了一个氨基；我们可以通过重氮盐将其转化为任何亲核试剂——以氰化亚铜为例：



分子内反应的区域选择性

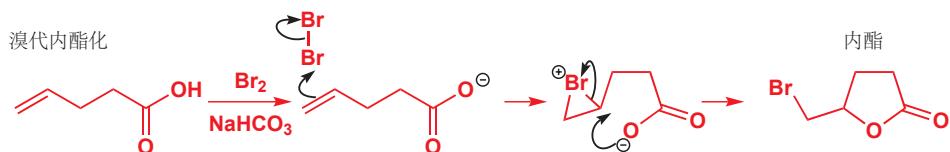
一个狡猾的，得到反常区域选择性的方法是使反应在分子内进行。由苯合成一种被称为四氢萘酮 (tetralone) 的方法也许看起来很困难，因为我们我们必须在苯环上得到邻位关系。但如果我们将 Friedel-Crafts 酰基化反应完成环最后一根键的形成，则没有任何问题。烷基是邻对位定位的，而在分子内反应中，羧基无法到达对位。



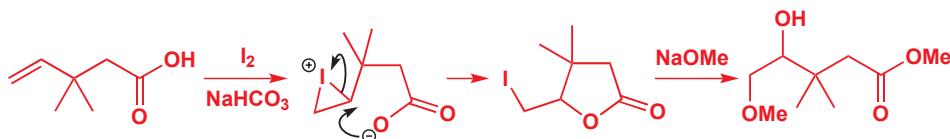
■ 通常需要更强的催化剂 (AlCl_3)，但分子内的酰基化不需要它也可以足够快速地进行。

注意第一种 Friedel-Crafts 酰基化反应中环状酸酐的用途。酰化在何处发生并不重要，而由于酮的钝化作用，以及反应中释放的羧基远远没有酸酐亲电，这个反应在酰化后就会停止。随后酮可通过 Clemmensen 方法被还原为 CH_2 基（见 Chapter 23），分子内酰基化步骤用多聚磷酸引发。

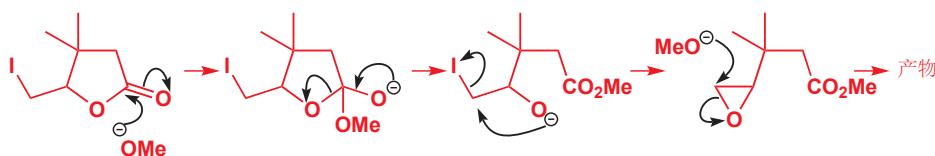
一个更微妙的方法是用一个“拴绳”——先将两种试剂结合在一起，然后再断裂的方法。其中一个例子是卤代内酯化 (halolactonization)。这种思路很简单。卤素，比如溴可以进攻烯烃，所得的溴𬭩离子可以被羧酸根阴离子在分子内捕获。这个反应因此选用溴单质和 NaHCO_3 ——一种足够给羧酸去质子的弱碱。如 Chapter 19 中阐释的一致，阴离子进攻溴𬭩离子较多取代的一侧，并形成五元环。



虽然任何卤素也许都可用于这个反应，但其中碘是最万能的，它的反应通常被称作碘代内酯化。所谓的拴绳，是内酯的 C–O 键，可以与烷氧基阴离子反应而断裂。

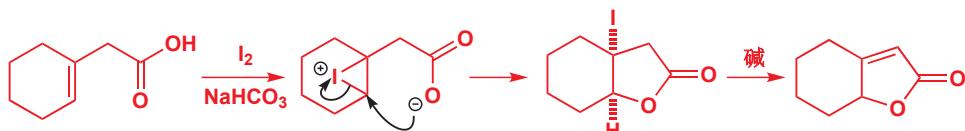


烷氧基阴离子的反应需要一些解释。进攻羰基，断裂内酯，释放一个烷氧基阴离子来形成环氧。第二分子的甲氧基阴离子现在，从较少空阻的一端进攻，使环氧开环（阴离子使环氧开环的选择性，Chapter 19）。



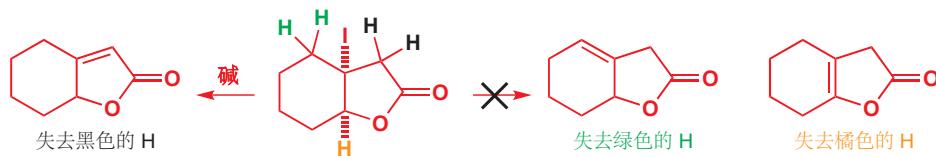
下一个例子中，羧酸根阴离子进攻的位点是碘𬭩离子的另一端。进攻叔碳的空阻较大，并且无论如何会给出一个不稳定的四元环。形成的内酯包含在羰基 β 位的碘原子，因此可以在碱中（吡啶就很好）通过 E1cB 机理（Chapter 17）容易地消除，并给出不饱和内酯。虽然碘代内酯的相对立体化学（非对映构型）由碘𬭩离子开环时的翻转控制，但由于立体化学在消除步骤中消失，它便是无关紧要的了。

我们将 在 Chapter 32 中利用碘代内酯化来控制立体化学。

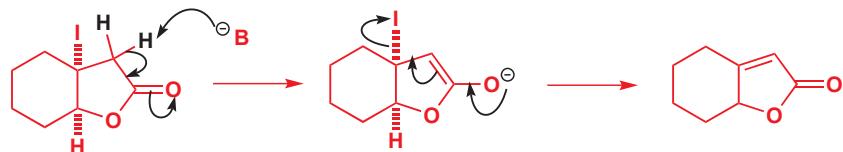


消除反应中的区域选择性

这个问题已在 Chapter 17 中讨论过，但在这里我们可以讨论一些更复杂的例子。上一个反应的区域选择性决定了产物中烯烃的位置。所有与碘相连的质子中，只有黑色的一个会被移去：



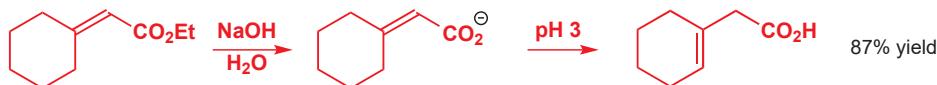
橘色的氢不能通过 E2 移去，因为它与碘处于顺式，而 E2 反应较喜欢的是反式（反叠式/反式共平面排列）。绿色的氢不被移去，是由于它们比黑色的氢酸性弱。事实上这并不是一个 E2 消除，因为黑色氢可以通过烯醇盐的消除而消除，即 E1cB 机理。



但现在却引发了另一个区域选择性的问题：如果消除反应更喜欢在羰基旁边发生，那么碘代内酯化流程的起始原料，即一个不与羧酸共轭的烯烃是如何得到的呢？首先，不符合如上区域选择性的酯可以很容易地用磷酸酯通过 Horner–Wadsworth–Emmons 反应制得。这种 Wittig-方式 的反应已在 Chapter 27 中阐释过。



现在来到了引人注目的区域选择性这里。酯照例在 NaOH 中被水解。酸化至 $\text{pH } 3$ ，游离羧基被释放，双键移入环中。



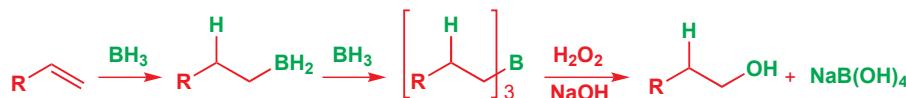
烯烃喜欢羰基共轭；但同样，相较于在环外，它们也喜欢处于六元环内——这个例子中，很有可能是因为除此以外的其他情况，酯基必会与环上的一个碳处于重叠式。与酯基的共轭，会将烯烃从环中拉出（如上一页中的内酯）；但如果是羧基阴离子，则共轭很弱，双键会移入环中。

烯烃上的亲电进攻

您在 Chapter 19 中遇到了烯烃上的亲电进攻，我们会简要地回顾它的区域选择性。不对称烯烃与 HBr 的反应，给出两种可能的阳离子中更稳定的一个。如果 R 是烷基或芳基，则指较多取代的阳离子。



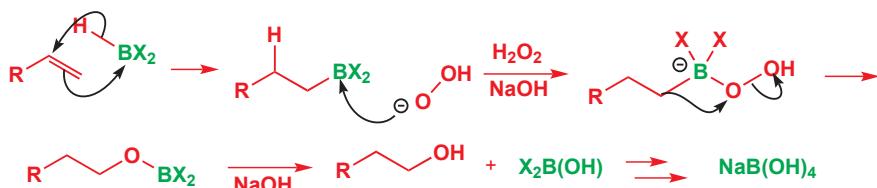
如果您想得到另一种区域异构体，杂原子处在端位，那么您可以使用硼氢化（Chapter 19）或下一节将描述的自由基反应。下面是一个对硼氢化反应的简短回顾。带有至少一根 $\text{B}-\text{H}$ 键的硼烷与烯烃反应，给出全部氢原子被烷基取代的烷基硼烷。后续进行的氧化反应将其转化为目标醇。



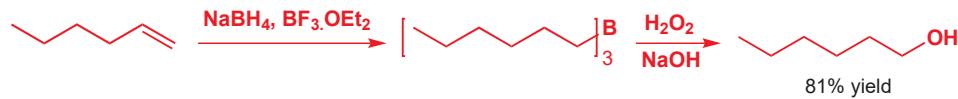
区域选择性来源于第一步。硼的空 p 轨道与烯烃较亲核的一端成键，负氢转移以得到硼烷。与含碱的 H_2O_2 反应，导致硼上一个烷基迁移到氧上，以最终转化为醇。

■ 结构中的 X 可以是 R 或 H.

Interactive mechanism for hydroboration



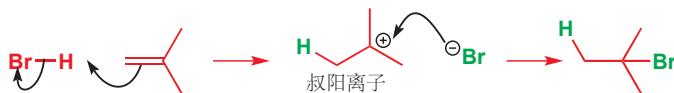
硼烷通常不稳定，但可以很容易地通过 NaBH_4 和 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 制备。在由 1-己烯 合成 1-己醇 的过程中，一个水分子被加成到了烯烃上，但与其与酸中的 H_2O 或 HBr 反应的区域选择性恰恰相反。



自由基反应中的区域选择性

到目前为止，我们讨论过的反应大概都是离子型的，但在本短节中，我们需要对我们将在 Chapter 37 中考察的另一类反应给出预告——即自由基 (radicals) 的反应。当 HBr 加成到烯烃上时，我们可用箭头表示两个电子的移动，随之形成的两个带电荷的中间体，会在第二步中结合为中性产物。强 $\text{H}-\text{Br}$ 键断裂给出一个溴离子和一个稳定的烷基阳离子。这个键发生的是异裂 (heterolytically adv., heterolysis n., heterolytic adj., heterolyze v.)——即(电子对)不对称地断裂——烯键同样为异裂。我们可以通过找出最稳定的阴离子、阳离子来预测这些反应的区域选择性，在这个例子中它们是叔烷基阳离子和溴阴离子。

您会在 Chapter 37 中更详细地了解自由基。

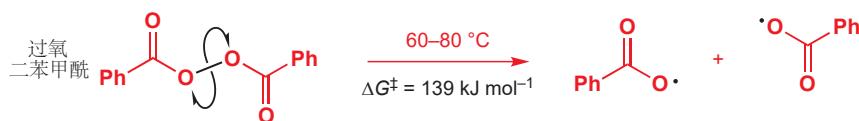


自由基加成

如下反应的区域选择性是与之相反的：通过一种自由基参与的不同种机理，形成了一个烷基溴。



在自由基反应中，键发生均裂 (homolytically adv., homolysis n.)，一个电子朝一个方向走，另一个电子则朝向另一个方向。所生成的自由基包含奇数个电子，其中一个必然是未成对的。这使它们很活泼，通常不经分离。即使是强键，它们如果是极化的也可以断裂为离子；但自由基的制取则需要弱而对称的键，例如 $\text{O}-\text{O}$, $\text{Br}-\text{Br}$ 或 $\text{I}-\text{I}$. 过氧(二)苯甲酰 (dibenzoyl peroxide), 这个反应中的 $\text{Ph}(\text{CO}_2)_2$ 催化剂，可以轻而易举地像下面这样均裂——单电子移动用“鱼钩”箭头表示，奇数电子用点表示。



现在，我们可用我们刚刚获得的自由基来均裂 HBr 键，这个过程会形成非常亲的 OH 键，因此能够进行。如图开始反应所用的含有一个未成对电子的自由基中间体一样，我们应当以另一个带一个未成对电子的自由基的形成结束反应。此情境中，则为一个溴自由基。



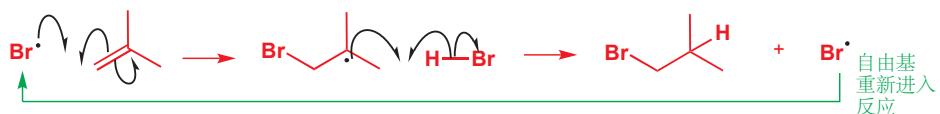
如果我们在刚刚与 HBr 反应所用的的烯烃的存在下做这个反应，溴自由基则会以两种可能的方式

加成到烯烃上。虽然自由基是中性的，但它们是缺电子的（C原子缺少一个电子），并且与阳离子非常像，连有的取代基越多越稳定。因此形成叔自由基而非伯自由基，溴于是就处在伯位置上了。

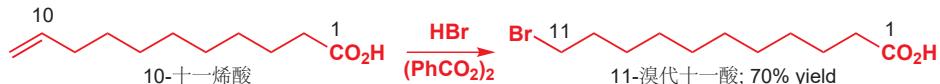


现在的产物仍是一个自由基，我们的反应也仍然没有结束。它如何变为只有成对电子的分子呢？答案很简单。它会与另一分子的 HBr 反应，并产出更多的溴自由基。现在您已了解到了自由基反应中的某个重要内容：所需的仅是很少量的自由基，更多的自由基又反应在每时每刻，伴随着产物的形成而产出。整个过程是一个自由基链(式)反应 (radical chain reaction)。

Interactive mechanism for radical addition of HBr to alkenes



由于这一点，我们也只需要非常少量的过氧化二苯甲酰，自由基引发剂 (radical initiator)，像很多自由基生成剂一样，它也有潜在的爆炸性。下面是用于制备溴代酸的反应：



自由基攫取反应



我们在那个序列中偷偷加入了一个新的反应。氢原子（注意：不是质子）被过氧自由基从 HBr 上移去的反应是一个攫取反应 (abstraction reaction)。如页边栏所示，溴自由基从我们刚刚用过的同一种烯烃上攫取质子，但得到不同的结构。

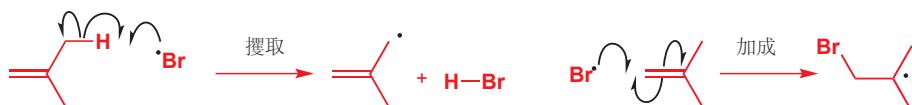
当光照射到溴单质时，弱 Br–Br 键会断裂以给出两个溴自由基。加热也可以完成这份工作，但光照则更加干净/彻底。溴是棕色的，这说明它吸收绝大多数波长的可见光。

■ 注意，Br–Br 键相比过氧化物中的 O–O 键要更稳定些。

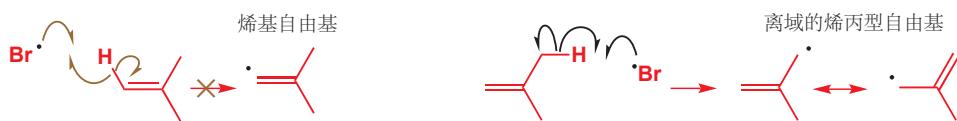
译者注：目前有人将离子型的，用碱去质子的过程也称作“攫氢”，这是不严谨的。



自由基都非常活泼、不稳定，这些溴自由基也许会仅仅重新结合，也许会与其他化合物反应。您已经知道，溴阴离子是 S_N2 反应中好的亲核试剂，但溴自由基则发生两种很不同的反应：攫取和加成。Br 自由基可能从烯烃上攫取一个氢原子（简称攫氢），也可能加成到 π 键上。注意每个反应都生成一个新的碳自由基，第一种情况下还得到 HBr 分子。与离子反应不同的是，自由基反应受键能主导，上述情境中 Br–Br 键弱，而 H–Br 键则强得多 (366 kJ mol⁻¹)。

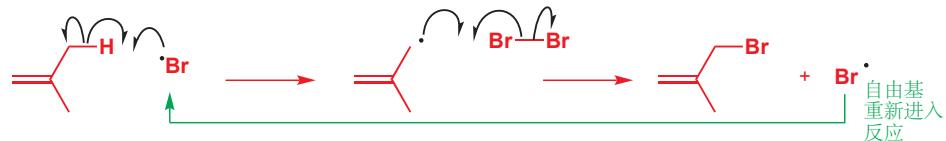


第一个反应引出了另一个重要的区域选择性方面：为什么自由基攫取这个 H 原子，而不是烯烃上的一个？



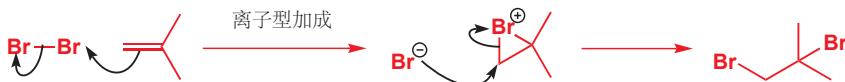
若移去烯烃 H，则会给出一个定域在 sp^2 原子上的碳自由基；而移去甲基 H，则会给出稳定得多的离域烯丙型自由基。另外，这样的 H 原子有六个，而烯烃 H 原子仅有两个。

虽然生成了较稳定的自由基，但反应很明显不会结束于此，烯丙型自由基会从溴分子上采集一个溴原子。注意，烯丙型自由基并不与溴自由基在这一步中反应：自由基非常不稳定，每一时刻自由基的浓度都很小，很少有两个自由基能遇到彼此。

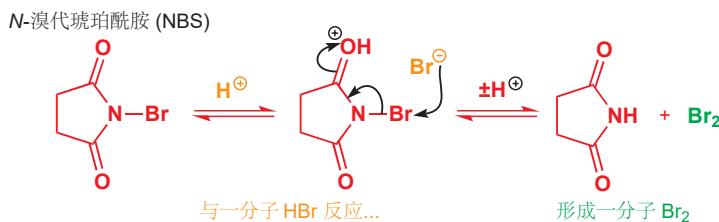


Interactive mechanism for allylic bromination

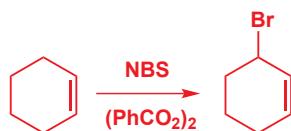
这一步同样产生了新的溴自由基，可用重新开始一系列反应。如同上文 HBr 的加成一样，这个反应是一个自由基链式反应，仅有少量的 Br_2 需要断裂为 Br^\cdot 来使反应进行。这一点很重要，因为您知道：如果加入过多的 Br_2 ，则会以离子型机理发生加成反应，并没有对 H 原子攫取的过程。



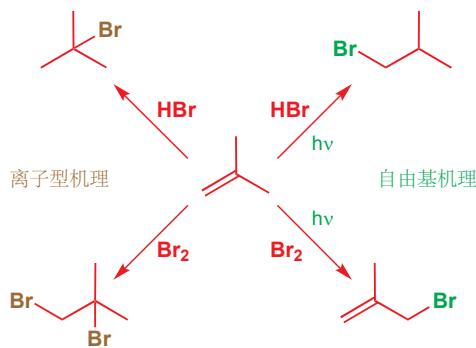
如果我们想要制取二溴代物，我们需要用大量的溴单质；但如果我们要用自由基过程制备烯丙型溴化物，我们必须充分利用自由基的高活性，使溴单质浓度低。其中一种方法是使用您在 Chapter 19 见到的化合物 NBS (*N*-溴代琥珀酰胺)。NBS 起到了一种闸机的作用，仅当反应生成一分子 HBr 时，释放一分子 Br_2 (当然，HBr 是自由基溴代反应的副产物)。



Br_2 会随着反应进行，被缓慢地释放，它的浓度永远不会累计到足以形成二溴代物。在下面的例子中，过氧化二苯甲酰是引发剂，反应为烯丙型溴代反应 (allylic bromination) 给出有用的环己烯基溴。



这些自由基反应将在 Chapter 37 中详细得多地描述。对于当下，您仅需要注意，用相同的试剂，它们与离子型反应可以有很不同的区域选择性。



烯丙型化合物上的亲核进攻

可通过自由基反应制取的烯丙型化合物表现出很有趣的区域选择性。我们会从您在 Chapter 15 中熟悉的一些取代反应例子开始。那时，我们曾说过，烯丙基溴比丙基溴，或其他饱和烷基卤面对普通 S_N2 反应的活性要高上 100 倍。

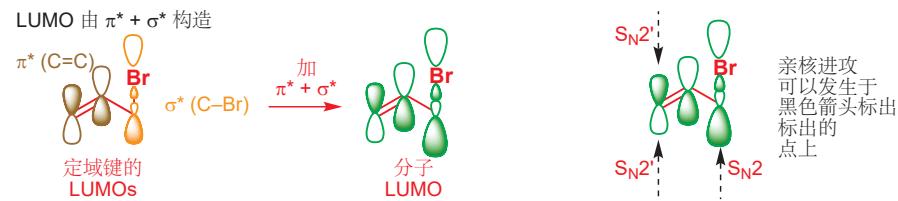
双键通过与被进攻的碳原子的 p 轨道共轭稳定了 S_N2 过渡态。这个填满的 p 轨道（下图中橘色）在过渡态中与亲核试剂、离去基团同时成半键。任何对过渡态的稳定化作用，都当然会通过降低能垒，加速反应发生。



对于这个反应，有一个可替代的机理，包含对烯烃，而不是饱和碳原子的亲核进攻。这个机理会导向相同的产物，这个机理通常被叫做 $S_{N}2'$ （读作“S-N-two-prime S-N-二撇儿”）机理。

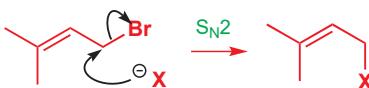


我们可以用一种统一的方式，即通过观察所涉及的前线轨道，来解释这两个反应。亲核试剂必然进攻一个空轨道（LUMO），我们可能觉得仅仅是 σ^* （C–Br）参与了一个简单的 S_N2 反应。但这却忽略了烯烃。 π^* （C=C）和相邻 σ^* （C–Br）的相互作用会照例产生两个新的轨道，一个更高能，一个更低能。低能轨道， $\pi^* + \sigma^*$ ，会成为 LUMO。为了构造这个轨道，我们必须使所有原子轨道平行排列，并使 $\pi^* + \sigma^*$ 之间的联系成为成键相互作用。



如果烯丙型卤被不对称地取代，那么就会产生一个区域选择性的问题。 S_N2 和 S_{N2}' 的产物是不同的，而一般的结果会是对烯丙型体系较小空阻一端的亲核进攻，无论这意味着 S_N2 还是 S_{N2}' 。这种重要的烯丙型溴，被称作异戊烯基(prenyl)溴，通常完全通过 S_N2 反应。

异戊烯基溴像这样反应

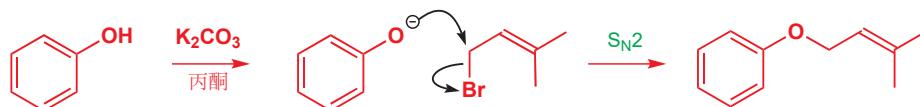


而不像这样



烯丙型体系的两端从空间对比：直接(S_N2)进攻发生于一个伯碳上，而烯丙型(S_{N2}')进攻发生在一个叔碳上，因此空阻有利于 S_N2 反应。另外，烯烃产物上取代基的数量也意味着 S_N2 产物几乎往往是所偏好的—— S_N2 给出一个三取代的烯烃，而 S_{N2}' 产物则含有较不稳定的单取代烯烃。

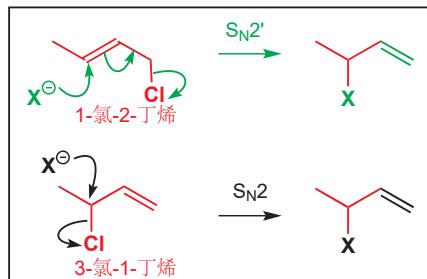
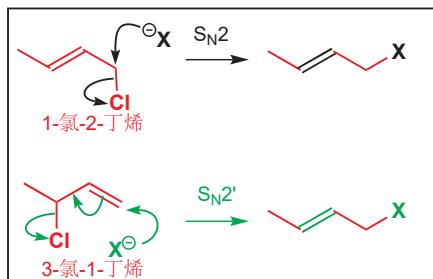
一个重要的例子是异戊烯基溴与苯酚的反应。这个反应可以简单地在丙酮中的 K_2CO_3 下发生，因为苯酚的酸性足够($pK_a \sim 10$)被碳酸根大体上地去质子。产物几乎完全由 S_N2 路径形成，产物被用于Claisen重排(Chapter 35)。



如果我们让烯丙基体系的两端更相似，比如一端是伯，一端是仲，那么情况会近乎相等。我们可以考虑丁烯基氯的两种异构体的反应。

目前为止，我们用“烯丙基(allyl)”描述了这些化合物。严格意义上这个词特指除氢外没有任何取代基的化合物 $CH_2=CH-CH_2X$ 。但它也经常被宽松地用于描述在烯烃旁边的碳原子上连有官能团(基本基团)的化合物。我们将用“烯丙型(allylic)”替代如上所述的这种功用，而“烯丙基(allyl)”则仅指未取代版本。

Interactive mechanisms for various nucleophilic substitutions

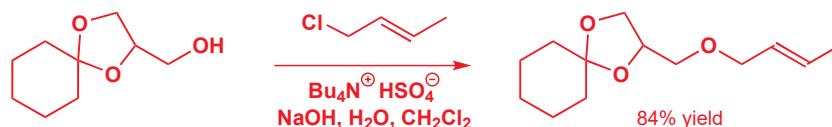


所有路径看起来都是合理的，并且我们会认为在伯碳上进攻得快。左侧框中的反应比右侧框中的更有利。而对于 S_N2 还是 S_{N2}' 机理，并没有特别的偏好——取决于具体情况(空阻)。如果我们使仲丁烯基氯与胺反应，则会完全地得到 S_{N2}' 机理。



如果选用的是伯氯，那么同样，亲核试剂进攻在伯中心上。这次则通过 S_N2 反应，形成带有更多取代的烯烃的更稳定的产物。下面是一个稍微更高级的例子：

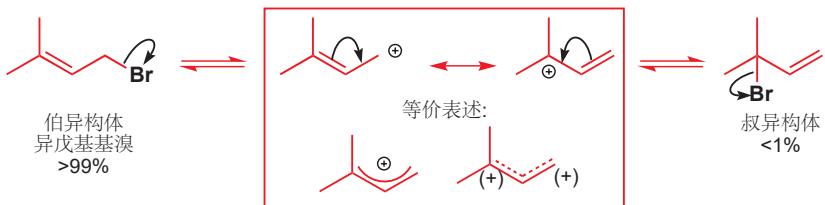
Interactive mechanism for S_{N2}' nucleophilic substitutions



我们在 p. 341 中解释了相邻双键协助 S_N2 反应的原因。

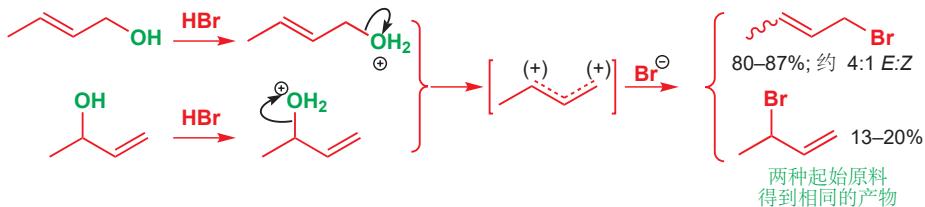
注意，这些反应都发生于烯丙型氯代物上。通常，我们不应当期待一个烷基氯能发生尤其好的 S_N2 反应，因为氯离子仅仅是一个适中的离去基团；相反，我们应当倾向于选用烷基溴或烷基碘。但烯丙型氯化物却因为烯烃的存在而较活泼。即使是通过简单的 S_N2 机理，不含重排地发生反应，烯烃也能使分子更加亲电。

您可能会问出一个很好的问题。我们如何知道这些反应，真的以 S_N2 或 S_N2' 机理发生，而不是通过稳定的烯丙基阳离子发生 S_N1 机理的呢？事实上，对于异戊烯基溴的反应，我们不知道！我们怀疑阳离子可能确实作为了反应中间体，因为异戊烯基溴在室温下的溶液中，和其叔烯丙型异构体处在快速的平衡中。

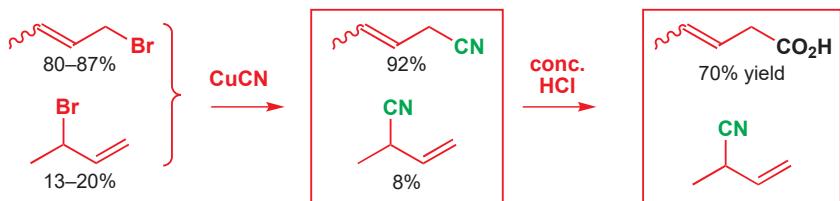


平衡完全偏向于异戊基溴，这是因为其更多取代的双键所致的。在叔烯丙型异构体上的反应，十分倾向于以 S_N1 机理发生：中间体阳离子既是叔的，又是烯丙型的，平衡告诉我们它已经存在了。即使说，反应是双分子的，那叔溴也不必要通过 S_N2' 机理发生，因为它通过平衡转化为伯异构体的速率要比 S_N2 或 S_N2' 反应发生的速率快。

当离去基团是溴时，甚至是仲体系，我们也考虑它处在快速平衡中。这个时候，两种烯丙型异构体都存在，伯烯丙型异构体（被称作巴豆基溴 crotyl bromide）是一个 *E/Z* 混合物。通过这两种酸中的任何一种，与 HBr 反应，得到的产物中的两种溴代物比例都是相同的，这暗示两个反应的机理都包含一种一般的中间体。您在 Chapter 15 的开头曾学到，这个反应仅限于能通过 S_N1 反应的醇。



将溴换作氰离子，即用铜(I) 盐作试剂，会得到腈的混合物，其中较稳定的伯腈占主导，且主导得更明显。产物可以用一种巧妙的方式分离。占主导的伯腈可以成功地在浓 HCl 中水解，但空阻更大的仲腈则并不发生水解。分离两种带有不同官能团的化合物就很简单了：这个情境中，酸可以被碱的水溶液萃取，剩下中性的腈留在有机层中。



再一次，我们并不确信，氰离子的取代反应以 S_N1 还是 S_N2' 机理发生，因为试剂会在反应条件下处于平衡。然而，底物是氯代物时，并没有平衡存在，如果我们想用明确的起始原料得到明确的结

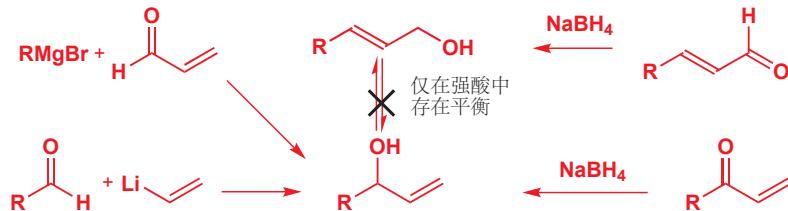
果，那么应当选用的是氯代物。但无论如何，您已看到烯丙型化合物的区域选择性，会取决于空间阻、反应速率，和产物的稳定性（烯烃取代数）。

烯丙型氯代物的区域专一性制备

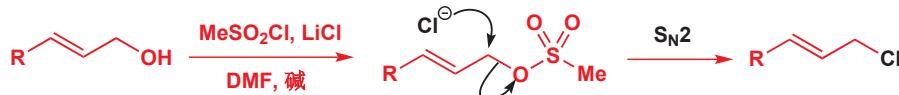
烯丙型氯代物是制备烯丙型化合物好的起始原料，它可以支配双键和离去基团将处于的位置。烯丙型醇，很容易通过格氏试剂或有机锂化合物对烯基醛或烯基酮的直接加成（Chapter 9）或烯基醛、烯基酮的还原（Chapter 23）制备。更重要的是，除非在强酸溶液中，它们并不处于平衡，因此我们预知自己将得到的烯丙型异构体。



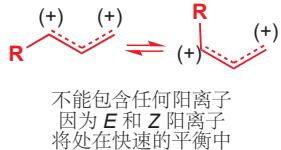
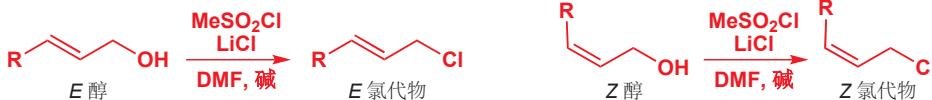
■ 类比立体专一性，我们可以定义区域专一性（*regiospecific*），用于表示产物的区域化学（即官能团的位置）完全取决于起始原料的区域化学。



将伯醇转化为氯代物比将仲醇转化为氯代物更容易。我们需要将 OH 转化为一个离去基团，并提供一个充当亲核试剂的氯离子源。一种完成方式是使用甲磺酰氯 (MeSO_2Cl) 和 LiCl 。



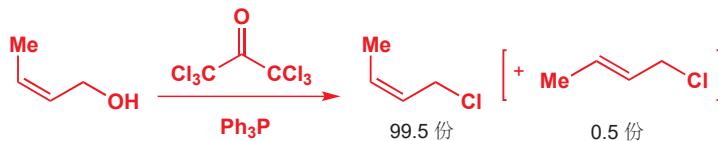
结果看上去并不值得汇报，不过，我们是怎么知道平衡，或者 $\text{S}_{\text{N}}1$ 反应不发生的呢？嗯，这个反应必然是 $\text{S}_{\text{N}}2$ ，因为 Z -烯丙型醇反应得到的产物维持了烯烃的构型。如果存在任何形式的平衡，那么 Z -烯烃会变为 E -烯烃，因为烯丙基阳离子并不能稳定 E -、 Z -几何构型。



不幸的是，这种方法并不能使仲烯丙型醇维持完好，而是会给出烯丙型氯的混合物。



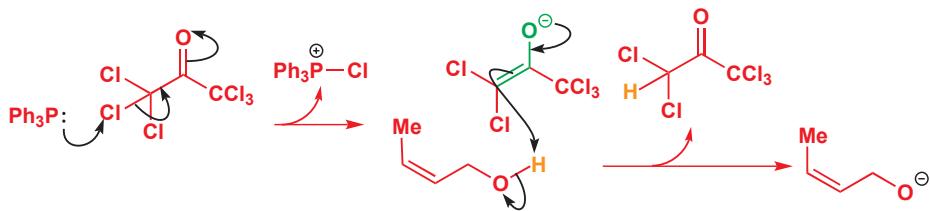
仲烯丙型醇可靠而干净的 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应仅能通过光延化学达到。下面是一个 Z -烯烃 表现良好的例子。其试剂与您上一次遇到的 类光延反应 有些许差别：没有用到 DEAD 和羧酸，而是用了六氯丙酮；当然还有三苯基膦。



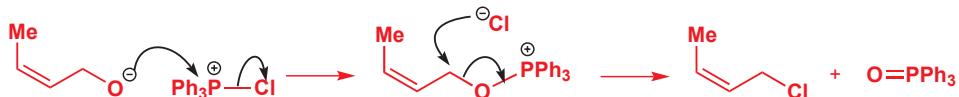
→ 对光延反应的讨论在 Chapter 15, p. 349. 光延化学包含一个用于移去 OH 基的磷原子， PBr_3 样式的试剂用于由醇制备烷基溴。

第一件发生的事，是磷上的孤对电子进攻氯代酮中的一个氯原子。这个在氯上的 S_N2 反应的离去基团是一个烯丙基醇盐，是一个可从烯丙基醇的 OH 基上移去质子的碱性物种。

■ 磷在 C–Cl 键上发生了错误方向的取代反应吗？但 P 是软的，因此它不太在意键的极化，只是在意 $C-Cl\sigma^*$ 的能力。不管键的哪段被进攻，能力都是一样的。您可能见到 PPh_3 与 CBr_4 或 CCl_4 发生的相似反应：生成稳定碳阴离子。



现在，烷氧基阴离子可以进攻带正电的磷原子。这个反应由于两点原因是一个好的反应。第一，这是很明显的对电荷的中和；第二，形成非常强的 P–O 键。

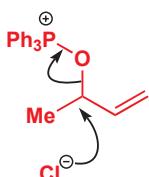


■ 在溴鎓离子和质子化的环氧的反应中有正好相反的情况——“松散的” S_N2 过渡态，和显著的 S_N1 特点 (Chapter 17)。

下一步是一个在碳上的真正的 S_N2 反应，因为取代了非常好的离去基团。已经很强的 P–O 单键变成了一个更强的 P=O 双键，这可以弥补强 C–O 单键断裂的损失。这步取代反应，毫无疑问没有 S_N1 成分 (否则 Z-烯烃会部分地异构化为 E-烯烃)， S_N2' 也非常少，大约仅生成 0.5% 的重排产物。 $Ph_3P=O$ 的取代反应通常是“最严格的” S_N2 反应。

现在，对于最令人瞩目的结果。即使醇是仲醇，重排产物在热力学上更稳定情况下，也仅很少地形成，而大多数反应则是干净的 S_N2 。

S_N2 比 S_N2' 有利



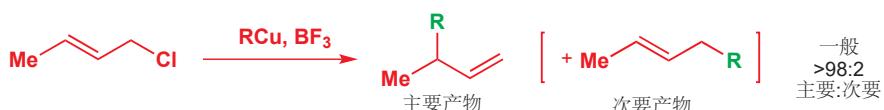
重排产物稍有点多，但这都在意料之中。直接发生 S_N2 的产物占高比例，这表明这个取代反应对于 S_N2 比 S_N2' 真的更有利。

现在，我们知道如何制备有可预知结构的烯丙基氯了——不管是伯还是仲——现在我们需要探索的是，如何在可预知区域选择性的条件下，用亲核试剂取代氯。到目前为止，对于碳亲核试剂（除去氧离子）我们谈论的很少，因此我们将着重考察烯丙型氯代物的 S_N2' 反应中，简单的碳亲核试剂。

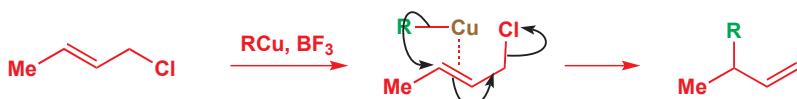
碳亲核试剂在烯丙型氯代物上的 S_N2' 反应

普通的碳亲核试剂，如氰离子、格氏试剂、有机锂化合物，符合我们已经描述过的反应模式。它们的反应模式是给出更稳定的产物，而究竟是 S_N2 还是 S_N2' 反应则取决于起始原料。如果我们用铜化合物，那么就会有一些倾向性产生了一只——倾向于 S_N2' 反应。您可能会回忆起，我们过去常常用铜(I)来确保对烯基酮的共轭加成 (Chapter 22)，而它在 S_N2' 反应中的应用很明显与之相关。简单的烷基铜试剂 (RCu ，被称作 Gilman 试剂) 一般倾向于 S_N2' 反应，而用与 BF_3 络合的 RCu 则可做得更好。

► 金属-烯烃配合物的性质
将在 Chapter 40 中讨论。



铜必然会与烯烃络合，将烷基转移至 S_N2' 位置，并随之与氯聚集。如下可能是其机理；通常，绘制有机金属反应的确切机理是困难的。



► 金属-烯烃配合物的性质
将在 Chapter 40 中讨论。

仲烯丙基异构体也几乎完全地给出经重排的产物。这也许不太令人惊讶，因为主要产物恰恰也是较稳定的异构体。这意味着，仅仅通过选择正确的异构体（或者我们应当说是错误的异构体，因为反应过程中包含一个烯丙型重排），我们就可以以高产率得到任何产物。

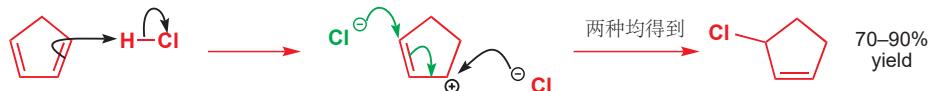


所有结果中最引人注目的一个，当属异戊烯基氯的反应，它也以好产率给出重排产物。这大约是当这个化合物能伯中心上完成 S_N2 反应的情况下，却在叔中心上通过 S_N2' 反应被进攻的唯一方法。

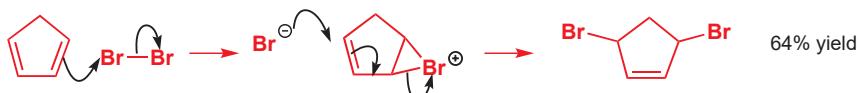


共轭烯烃上的亲电进攻

另一种制备烯丙型氯代物的方式，是用 HCl 处理双烯。亲电试剂对共轭双烯的进攻比对孤立烯烃的容易。Chapter 19 中有关于这个问题的讨论，所提出的主要观点是：进攻最亲核的碳原子，最初反应产生一个烯丙型阳离子。下面是 HCl 对环戊二烯加成的一个简单例子。



虽然在最初的质子化步骤中，有区域选择性的问题，但烯丙型阳离子是对称的，因此在任何一端被氯离子进攻都得到相同的产物。然而，如果亲电试剂是卤素而不是氢卤酸，那么中间体阳离子就不再是对称的，反应也因此是区域选择性的了。发生的变化如下：

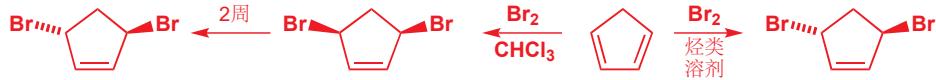


另一种方式是直接进攻溴𬭩离子中间体（图在下一页），我们认为这个过程会发生在烯丙型位点（黑色箭头），而不是普通位点（绿色）。这种 1,2-二溴代物 产物并没有被观察到，这是由于虽然它可以进行，但 1,2-产物 可以通过溴交换 (bromide shift) 重排为所观察到的 1,4-二溴代物。

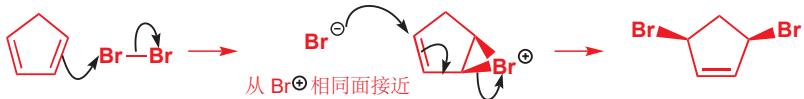
► “溴交换” 指的是您在 p. 576 遇到的烯丙型溴代物可逆的异构化过程。



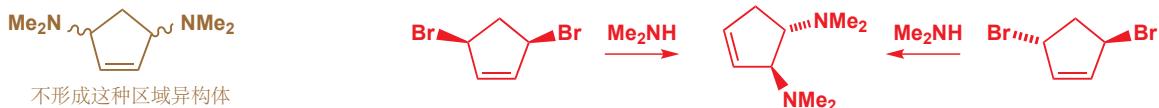
这个反应的最终产物事实上可能是下面两种产物中的任意一种，因为两个溴原子既可以是顺式也可以是反式。在 -20°C 下的氯仿中溴代，给出的主要的是液态的顺式二溴代物，转化为反式异构体的过程持续而缓慢地发生；而在烃类溶剂中的反应，则直接给出结晶的反式异构体。



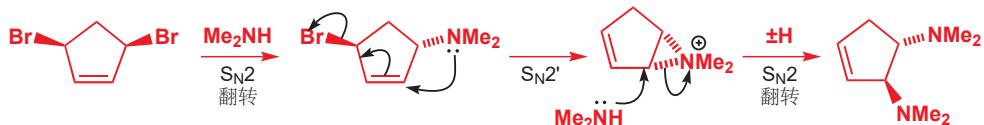
这说明，顺式二溴代物是动力学产物，而反式化合物则是更稳定的热力学产物；它是通过可逆的溴离子的失去，和溴𬭩离子的重新形成的过程得到的。



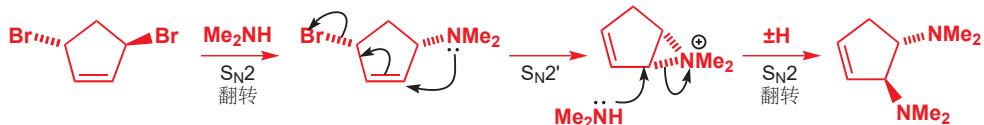
二溴代物若发生亲核取代，则也会引发类似问题。二甲胺与顺式或反式的二溴代物反应，都给出反式的二胺异构体。着眼于区域化学——这不是您所料到的。唯一的解释，是一个 $\text{S}_{\text{N}}2$ 取代和一个 $\text{S}_{\text{N}}2'$ 取代。



但对于立体化学呢？由顺式异构体出发，会发生伴随构型翻转的 $\text{S}_{\text{N}}2$ 取代，然后也许会有分子内的 $\text{S}_{\text{N}}2'$ 取代紧跟其后，最后则是另一个在烯丙型中心上伴随反转的 $\text{S}_{\text{N}}2$ 取代。



反式异构体的反应几乎是完全相同的：两种流程中都有相同的三元环中间体，因此产物终归是相同的。

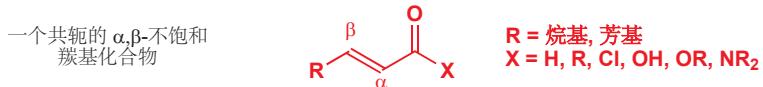


如果亲核试剂与亲电试不同，我们就可以得到更多的一点关于反应过程的信息。当用溴在甲醇溶剂中处理丁二烯时，以 15:1 比例生成两种加合物，还随同一些二溴代物。甲醇是一个弱的亲核试剂，主要在烯丙型位点进攻溴𬭩离子（如下黑色）；仅有很少量的产物，又甲醇进攻烯丙型体系的远端得到。注意，没有对溴𬭩离子另一端的进攻（绿色虚线箭头）。

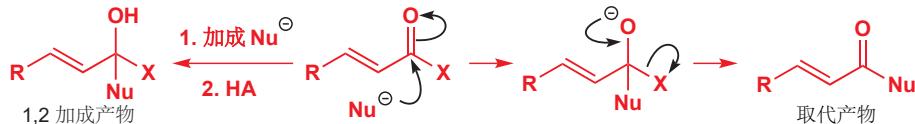


共轭加成

在 Chapter 22 中，我们将相当多的篇幅献予了对共轭加成，以及对为什么有些反应通过对羰基的直接甲醇发生，而有些反应则共轭加成 α,β -不饱和羰基化合物的原因的讨论。我们将简要地回顾这些反应的区域选择性方面。



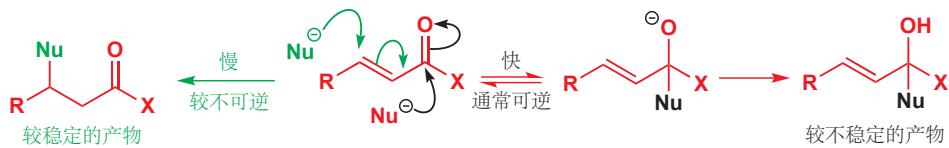
直接 (或 1,2) 加成，意味着亲核试剂直接进攻羰基。形成一个加成化合物；如果 X^- 是一个离去基团，或者质子化后可以给出醇，则可能随后失去。



共轭 (或 1,4) 加成则意味着，亲核试剂进攻离羰基最远的烯烃端。电子穿越共轭体系，进入羰基，形成烯醇阴离子，通常会被质子化以给出酮。



两种路径的第一点区别是，直接加成得到的产物保持了烯烃，但失去了羰基；而共轭加成的产物保持了羰基，失去了烯烃。因为 $C=O$ π 键比 $C=C$ π 键强，共轭加成给出的是热力学产物。但因为羰基比烯烃远端更加亲电，尤其是对于带电的、硬的亲核试剂，动力学产物由直接加成给出。因此由于 1,2 加成是可逆的，低温和短反应时间有利于直接加成，高温和长反应时间有利于共轭加成。



第二点区别取决于 α,β -不饱和羰基化合物 亲电性的强弱。越亲电的，例如酸酐和酰氯倾向于使直接加成有利；而较不亲电的，例如酮或酯倾向于使共轭加成有利。



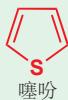
亲核试剂的选择也与之类似：越亲核的物种，例如 MeLi 或格氏试剂，尤其当它们的反应不可逆时，倾向于直接加成；而较不亲电的物种，例如胺、硫醇倾向于共轭加成，这些亲核试剂可逆地加成到 $\text{C}=\text{O}$ 基上，为直接加成产物转化回起始原料，再进行共轭加成提供机会。



实践中的区域选择性

我们将用一个例子说明区域选择性的几个方面，并介绍接下来两章的主题。糖精 (saccharin) 是第一种合成甜味剂，新的甜味剂，例如 BASF 化合物噻吩糖精 (thiophenesaccharin) 比它的需求量大得多。其钠盐是活性物质，而中性化合物可以经由较简单的噻吩中间体制备。

■ 噻吩 (Thiophene) 是如下含硫芳香化合物的名称。在 Chapter 29 中有更多关于它的内容。

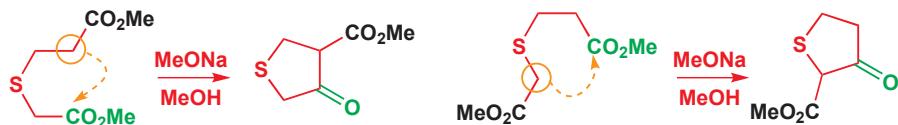


合成开始于一种硫醇对不饱和酯的共轭加成。硫醇很明显是亲核试剂，区域选择性选择共轭加成，而不是在两种酯基中任何一个上的直接加成。

■ 噻吩可以进攻它自己的酯基（一种直接加成），并导致聚合，但这并未发生。



下一步中，二酯被用碱处理，然后发生一个您将在 Chapter 26 中学习的羧基缩合反应。此时有一个真正的区域选择性问题：烯醇盐可以在任何一个酯基旁生成（如橘色所示），随后会作为亲核试剂进攻另一个酯基。这两种酯基间的区分很小，我们所需的仅是第一种，这是通过小心的实验条件控制的，不过到头来产率只有 50%；由于产物可经过重结晶，所有方法中最实用的一个，分离，此过程的产率在大规模生产上是可以接受的。



像这样的反应——烯醇盐对羧基亲电试剂的进攻——是下两章的主体，我们将在那里详实地研究这类反应的细节。

延伸阅读

基本介绍: S. Warren and P. Wyatt, *Organic Synthesis: the Disconnection Approach*, Wiley, Chichester, 2008, chapter 3 (译本: 有机合成:切断法, 科学出版社, 2010)。

邻位锂化: P. Wyatt and S. Warren, *Organic Synthesis: Strategy and Control*, Wiley, Chichester, 2007 (译本见上) 和 J. Clayden, *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*, Pergamon, 2002.

硝基的还原: L. McMaster and A. C. Magill, *J. Am. Chem. Soc.*, 1928, **50**, 3038. 硝基苯的溴代: B. S. Furniss, A. J. Hannaford, P. W. G. Smith, and A. T. Tatchell, *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, Longman, 5th edn, 1989, p. 864.

重氮盐的形成, 和到芳基卤的转化: B. S. Furniss, A. J. Hannaford, P. W. G. Smith, and A. T. Tatchell, *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, Longman, 5th edn, 1989, pp. 933, 935. 碘代内酯化: B. S. Furniss, A. J. Hannaford, P. W. G. Smith, and A. T. Tatchell, *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, Longman, 5th edn, 1989, p. 734.

Wittig-方式的 Horner-Wadsworth-Emmons 烯烃合成: W. S. Wadsworth and W. D. Emmons, *Org. Synth. Coll.*, 1973, **5**, 547. 和 P.

Wyatt and S. Warren, *Organic Synthesis: Strategy and Control*, Wiley, Chichester, 2007. 非共轭化合物的合成: C. W. Whitehead, J. J. Traverso, F. J. Marshall, and D. E. Morrison, *J. Org. Chem.*, 1961, **26**, 2809.

在双烯上区域选择性的亲电进攻: R. B. Moffett, *Org. Synth. Coll.*, 1963, **4**, 238. K. Nakayama, S. Yamada, H. Takayama, Y. Nawata, and Y. Itaka, *J. Org. Chem.*, 1984, **49**, 1537.

加有缓冲碱的(芳基)环氧化, 以避免酸性下产物的重排: M. Imuta and H. Ziffer, *J. Org. Chem.*, 1979, **44**, 1351. 双烯的单环氧化和双环氧化: M. A. Hashem, E. Manteuffel, and P. Weyerstahl, *Chem. Ber.*, 1985, **118**, 1267.

双烯区域选择性的溴代反应: A. T. Blomquist and W. G. Mayes, *J. Org. Chem.*, 1945, **10**, 134. 烯丙型溴代物上区域选择性的亲核取代反应: A. C. Cope, L. L. Estes, J. R. Emery, and A. C. Haven, *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, **73**, 1199. V. H. Heasley and P. H. Chamberlain, *J. Org. Chem.*, 1970, **35**, 539. 但请忽略理论部分, 尤其是三个“different”中间体。

检查您的理解



为确保您真正掌握了这一章的内容, 请尝试解决本书 Online Resource Centre (在线资源中心) 中的习题:

<http://www.oxfordtextbooks.co.uk/orc/clayden2e/>

25

烯醇盐的烷基化

联系

基础

- 烯醇和烯醇盐 ch20
- 对烯烃的亲电加成 ch19
- 亲核取代反应 ch15
- 共轭加成 ch22

目标

- 如何用作为亲核试剂的羰基化合物构筑新的 C–C 键
- 如何防止羰基化合物与自身反应

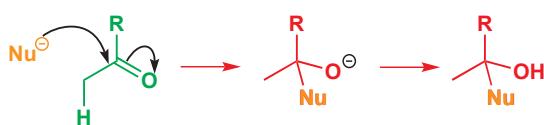
展望

- 通过与亲核的烯醇盐与亲电的羰基化合物反应构筑 C–C 键 ch26
- 逆合成分析 ch28

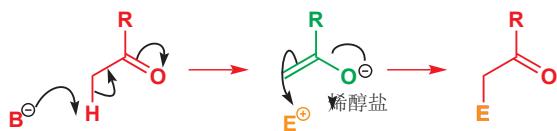
羰基表现出不同的反应性

在较早的几章中，我们讨论了羰基会表现出的两种不同类型的反应性。我们首先讨论了包含在羰基上亲核进攻的反应，并在 Chapter 9 中告诉过您，这是构筑新 C–C 键的最好方法。本章中我们还将构建新的 C–C 键，但使用的确实羰基化合物上的亲电进攻：换句话说，羰基化合物在反应中做亲核试剂。我们在 Chapter 20 中已经介绍了羰基的亲核形态——烯醇和烯醇盐，那时所遇到的都是碳与基于其他元素的亲电试剂的反应，经过精心谋划，也可以得到基于碳的亲电试剂。本章的大部分内容都在关注这个短语，“精心谋划 (thoughtfully devised)”。

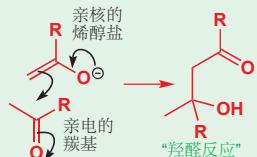
羰基化合物做亲电试剂



烯醇盐做亲核试剂



■ 下一章中，我们将讨论如何促进或控制羰基化合物与其本身发生反应（缩合），即羟醛反应。



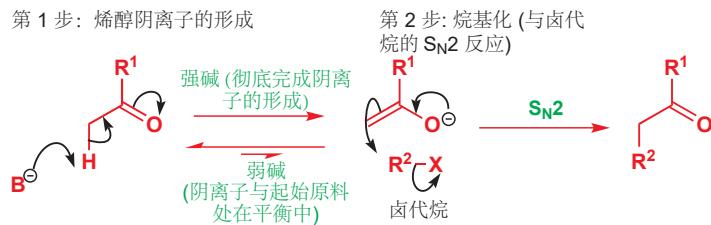
我们需要谋划，以确保羰基化合物表现出正确的反应性种类。特别的，如果我们打算让其称为亲核试剂，那我们就必须控制羰基化合物不作为亲电试剂。如果它这样做了，那么它可能与自身反应，生成二聚体——甚至是聚合物——而不是进攻我们需要的亲电试剂。本章会考虑避免在羰基 C=O 键上发生我们不期望发生的亲核进攻的方式。

幸运的是，在过去的四十年中，烯醇盐与碳亲核试剂反应这一领域已经涌入了很多的想法。这意味着这些问题都有很多绝妙的解决方案：本章的任务就是帮助您理解可以用哪些解决方案，以及什么时候去用它们，以设计出有用的反应。

一件会影响所有烷基化反应的因素

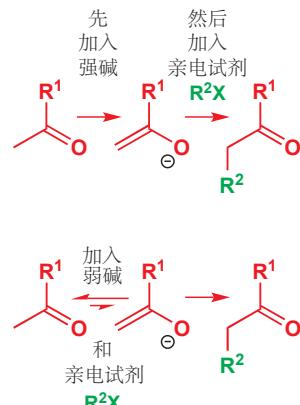
本章中的烷基化反应分为两步。第一步是一个稳定阴离子的生成——通常（但不是往往）是烯醇阴离子——通过碱性下的去质子化形成。第二部是一个取代反应：亲核的阴离子进攻亲电的卤代

烷。所有我们在 Chapter 15 讨论过的，控制 S_N1 和 S_N2 反应的方法，在这里都是适用的。



在每种情况下，我们都要从以下两种中选择一种碱。

- 强碱 (其共轭酸的 pK_a 比羰基化合物小) 可以用做彻底地为起始原料去质子。亲电试剂在下一步加入，而在亲电试剂加入之前，起始物就完全转化为了阴离子。
- 或者，在亲电试剂的存在下加入弱碱。弱碱不能彻底地为起始原料去质子，因为它的共轭酸比羰基化合物的 pK_a 大：只生成少量的阴离子，但这少量的阴离子会与亲电试剂反应，烷基化将其消耗掉后再继续形成更多的阴离子。



第二种实行起来更简单 (将起始原料、碱、亲电试剂混合就可以了)，但只有当碱和亲电试剂可兼容，并不会发生反应时才可行。对于第一种操作要求更高的方法，亲电试剂和碱并不会遇到彼此，因此不需要考虑兼容性的戊酮。我们将从一些不那么亲电的化合物说起，这是为了避免它们自己与自己的亲核形态反应，即不发生羟醛反应。

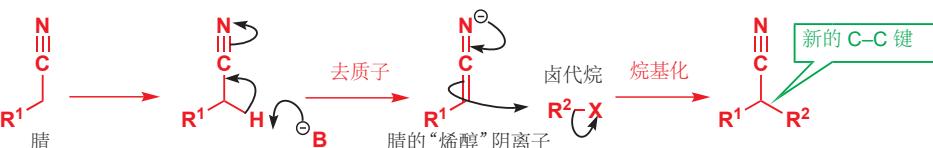
腈和硝基烷可以烷基化

由羰基的亲电性引发的问题可以通过用其他不那么亲电，但又能稳定邻位的阴离子的官能团替代 C=O 得以避免。我们将考虑两个例子，它们都是您在 Chapter 20 遇到过的。

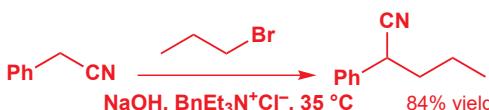
► 脂也有亲电性，您在 Chapter 10 遇到过脂的水解和加成反应。

腈 (nitriles) 的烷基化

氨基 (nitrile group) 在一些反应性中表现出羰基的性质，并且远不如羰基容易被亲核试剂进攻 (N 的电负性低于 O)。脂在强碱下去质子形成的阴离子不会与其他分子的脂反应，但却会很有效地与卤代烷反应。这种阴离子纤细的、直线型的结构使其成为 S_N2 反应很好的亲核试剂。



脂不必为了烷基化彻底地去质子：用氢氧化钠，使之形成少量的阴离子就足够了。在下面的例子中，一种脂与溴丙烷反应得到 2-苯基戊腈。

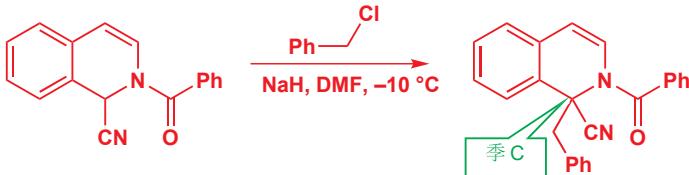


相转移催化剂 (Phase transfer catalyst)

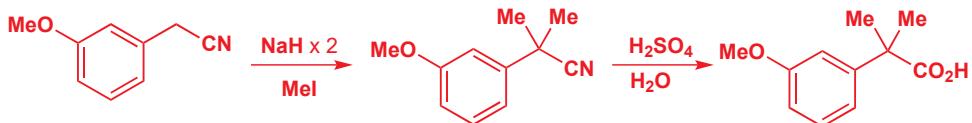
这个反应在两相的混合体系 (水 + 不互溶的有机溶剂) 中进行，这是为了避免溴丙烷与氢氧根反应得到丙醇。氢氧根处在水溶液层，而其他的试剂处在有机层。我们需要用到氯化季铵 (氯化三乙基丁基铵 BnEt₃N⁺Cl⁻) 做相转移催化剂，它使足够脂去质子的氢氧根进入有机层。

被腈稳定的阴离子非常亲核，以至于拥挤的季中心位点（形成阴离子后没有其他 H 原子）都可以与卤代烷相当好地反应。在这个例子中，用强碱氢氧化钠使带支链的腈彻底地去质子，并用氯化苄做亲电试剂。苄基亲电试剂极好的反应性弥补了离去基团较差的离去性。在 DMF 中，阴离子的反应性尤其强，因为它不会被溶剂化（您在 Chapter 12, p. 255 看到的，DMF 只溶剂化 Na^+ 阳离子）。

■ 还记得在 Chapter 6 中关于负氢离子 (H^-) 缺乏亲核性的论述吗？这就是一个例子，即使在有亲电试剂的存在下，氢负离子也仅做碱：这是一个并不需要分两步进行的反应，因为亲电试剂不会与任何其他的化合物反应。



氯化钠与亲电试剂是兼容的，这意味着如果我们加入两当量的碱，那么烷基化也可以再一次发生。这个二甲酸用于一种潜在的药物的合成，可以通过腈的两次甲基化得到。



■ 第二个和第四个结构中的“•”代表直线型碳原子，如果不额外点出来，就可能会忽略。

多烷基化

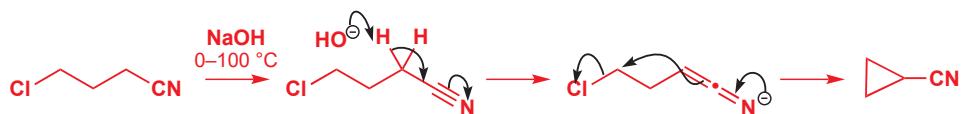
多烷基化并不总是我们需要的，而且双烷基化产物也会成为我们打算单烷基化的副产物之一。这种问题会在第一次烷基化的产物仍然有可去的质子时产生。很明显，这在存在的碱过量时才会真正成为问题，而我们通常可以只加入一当量的碱来避免。



如果反应中心连有两个氰基，那么离域阴离子就会非常稳定，这样即使是一个弱碱性的、中性的胺（三乙胺）都足以作为起始原料去质子。下面的例子也发生了双烷基化，而且以 100% 产率：注意亲电试剂擅长 S_N2 ，而且非质子极性溶剂 DMSO（和 DMF 一样）不能溶剂化“烯醇”阴离子，这使其更加活泼。



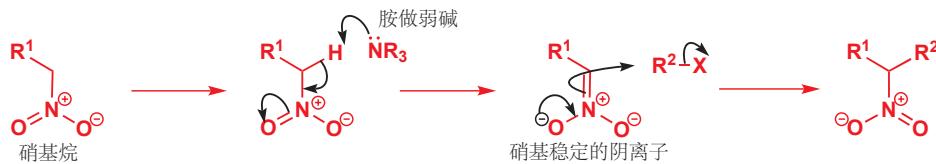
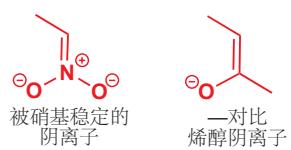
如果亲电试剂和腈在同一个分子中，而且它们之间的间距得当，那么它们就会发生分子内的烷基化，随之环化 (cyclization) 以成环。下面展示了环丙烷的一种制备方法，使用氢氧化钠做碱，氯离子做离去基团。对于分子内烷基化，碱和亲电试剂必然要共存，但相比分子间 S_N2 取代，环化是非常快的，因此并不构成 Cl^- 被 HO^- 取代的问题。



硝基烷 (nitroalkanes) 的烷基化

硝基强吸电子的性质，使其邻位的去质子可以在甚至碱性很弱的条件下发生。 MeNO_2 的 pK_a 为 10，大约与酚相同。硝基邻位质子的酸性事实上相当于与两个羰基相连的碳上质子的酸性；您

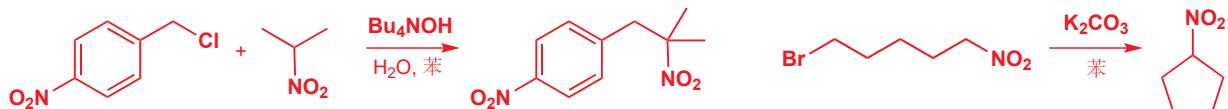
可以把硝基的吸电子能力想象为羰基的两倍。被硝基稳定的阴离子（“nitronate 阴离子”）与碳亲电试剂反应，可以产出很宽范围的含氮产物。右侧的对比图展示了这种阴离子与烯醇阴离子的密切相关性，它的烷基化反应也与后文将描述的烯醇的烷基化高度相似。



令人惊讶的是，市面上能买到的硝基烷是很少的，不过，有了硝基甲烷、硝基乙烷和 2-硝基丙烷做原料，剩下的硝基烷都很可以很容易地制得。例如，硝基丙烷在丁基锂作用下去质子，并随后于叔丁基碘反应，以好的产率给出 3-硝基庚烷。这个反应是要分两步进行的：BuLi 与卤代烷并不兼容！



氢氧根做碱时，硝基烷的烷基化可以一步完成：相转移条件（见 p. 585）使 HO^- 和亲电试剂分隔开，避免醇的生成。下面左边的反应尽管在产物包含季碳的情况下也能反应，而右侧的反应得到环状硝基烷：现在别无选择：碱和亲电试剂必须在反应混合体系中共存，因此必须使用一个较弱的碱，例如碳酸钾——氢氧根和胺都不是好的选择，因为它们会与卤代烷发生取代反应。



烷基化亲电试剂的选择

烯醇盐的烷基化是 S_N2 反应（极性溶剂，带电的亲核试剂），因此烷基化若想成功，亲电试剂需要是有 S_N2 -反应性的：伯卤代烷和苄卤都是其中最好的烯醇化试剂；多支链的卤代烃倾向于发生我们不想看到的 E2 消除反应，因为它们的阴离子是具有碱性的。结果是，叔卤代烷对于烯醇盐的卤代是无用的；本章中还会讨论这个问题的解决办法。

控制取代反应的因素已在 Chapter 15 详细介绍过，消除反应的内容在 Chapter 17 中。

甲基	烯丙基	苄基	伯烷基化物	仲烷基化物	叔烷基化物
$\text{H}_3\text{C}-\text{X}$					

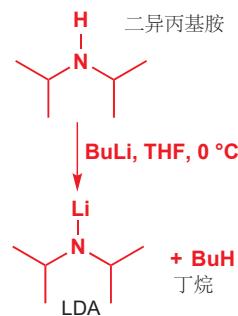
非常地烷基化 很好地烷基化 缓慢烷基化 不发生烷基化

羰基化合物的烯醇锂

羰基化合物存在自缩合的问题（即烯醇盐与未烯醇化的羰基反应），但如果根本没有未烯醇化的羰基化合物，就理所当然避免了这一问题。一种方法是使用很强的碱 (pK_a 至少比羰基化合物的 pK_a

► LDA 的描述位于 p. 465.

提醒: 如何制备 LDA

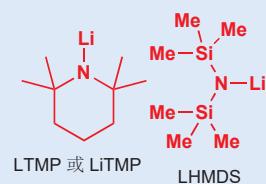


■ 烯醇是烯烃的一种，而且也许会包含两种可能的几何异构体。烯醇几何结构的重要性会在 Chapter 33 中讨论，它们并不是当前我们需要关心的。更重要的是不对称酮去质子时区域选择性的问题。我们将在本章中讨论这一方面。

Interactive mechanism for lithium enolate formation

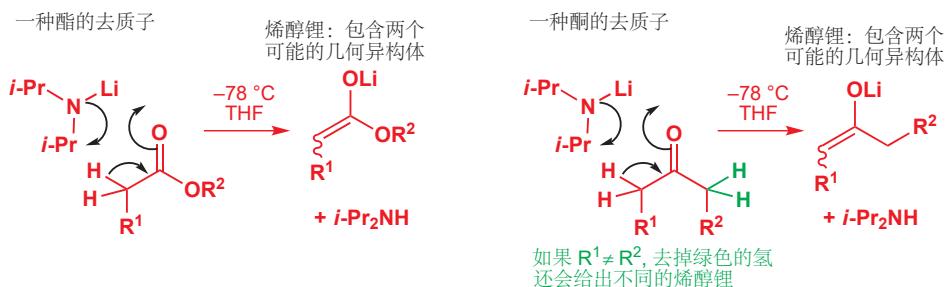
LDA 的变种

LDA 在 1970s 成为常用试剂，并且您会遇到其它它的变体，例如由丁基锂和 2,2,6,6-四甲基哌啶获得的四甲基哌啶锂 (lithium tetramethylpiperidide, LTMP)，和六甲基二硅基胺获得的六甲基二硅基胺基锂 (lithium hexamethyldisilazide, LHMDS)，都具有更大的空阻，因此有更小的亲核性。



高 3 或 4 个数量级) 确保全部的起始羰基都被转化为了对应的烯醇。并且这也需要所得的烯醇足够稳定，可以存活到烷基化完成。如同您在 Chapter 20 中看到的一样，烯醇锂是很稳定的，它是对于烷基化反应最好的烯醇等价物试剂。

制备烯醇锂最好的碱通常是 LDA，由二异丙基胺 ($i\text{-Pr}_2\text{NH}$) 和 BuLi 制备。LDA 几乎会为所有的酮和酯去质子，并迅速地、彻底地得到相应的烯醇锂，甚至在低温 (大约 -78°C , 某些活性物种存活的必要条件) 下也是不可逆的。去质子通过一个环状的机理发生，下面以酮和酯为例做出了说明。碱性的氮原子用做去质子，与此同时锂转移，形成氧阴离子。



烯醇锂的烷基化

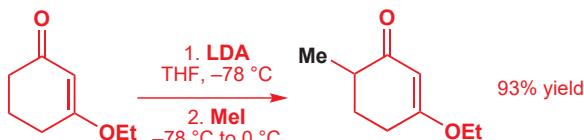
这些烯醇锂与卤代烷的反应是化学上最重要的形成 C–C 键的反应之一。非环状、环状的酮，非环状、环状的酯 (内酯) 都可以通过烯醇锂反应。一般的机理如下所示。



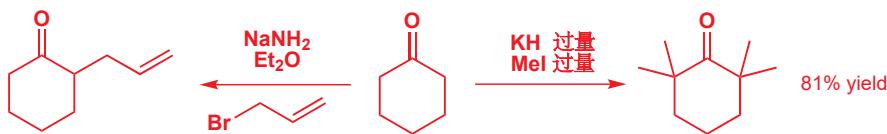
酮烯醇的反应 (涉及烯醇盐生成) 的典型实验条件是低温 (-78°C)，在 THF 中进行。强碱 LDA 用于避免羰基化合物的自缩合，但在烯醇生成时，仍常常有机会发生自缩合。越低的温度，自缩合的缩率越慢，因此也有越少的副产物。当烯醇的生成完成后，再加入亲电试剂 (仍在 -78°C 下：烯醇锂在高温下可能不稳定)，然后，通常允许反应混合物升至室温，以加速 $\text{S}_{\text{N}}2$ 烷基化的速率。

酮的烷基化

以上顺序原封不动地也用于甲基化下面的酮，LDA 做碱，然后碘甲烷做亲电试剂。



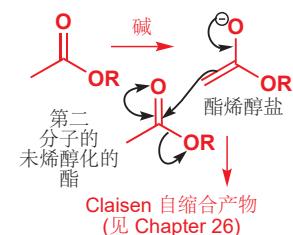
低温下的稳定性使烯醇锂通常作为我们的首选，但烯醇钠和烯醇钾也同样可以用强碱拔取质子获得。碱金属越大，金属阳离子与烯醇阴离子间的分离就越明显，这使其更易反应，也更不稳定。典型的 Na 和 K 的强碱包括氯化物 (NaH, KH)，由胺衍生的氨基化物 (NaNH₂, KNH₂) 或六甲基二硅基氨基化物 (NaHMDS, KHMDS)。烯醇盐的不稳定性意味着它们的制备和反应通常在同一步，因此碱和亲电试剂需要兼容。下面是两个环己酮烷基化的例子：烯醇钾的高反应性，在过量氢化钾与碘甲烷作用下有效的四甲基化上得以体现。



酯的烷基化

在 Chapter 26 中您会遇到一个酯和其自己的烯醇盐的反应：Claisen 缩合反应。这个反应会成为在渴望 酯烯醇锂 烷基化时，一个非常恼人的副反应，只有当酯被完全地转化为其烯醇盐时，Claisen 缩合便会慢下来，这一问题才可得到避免。阻止它发生的一个好方法是在 LDA 的溶液中加入酯(而不是在酯中加入 LDA)，这样就永远不会有过量的酯会与烯醇盐反应了。另一个成功的策略是使 R 基团尽可能地大，以阻止羰基的进攻。叔丁基酯的价值被淋漓尽致地体现了，也同样因为它们容易制得，但要注意，它们在酸的水溶液中，即使是温和的条件也会水解 (p. 556)。在这个例子中，叔丁基醋酸酯产生烯醇锂，并在反应混合物温度上升至室温时与丁基碘反应。

要避免的酯的 Claisen 自缩合



羧酸的烷基化

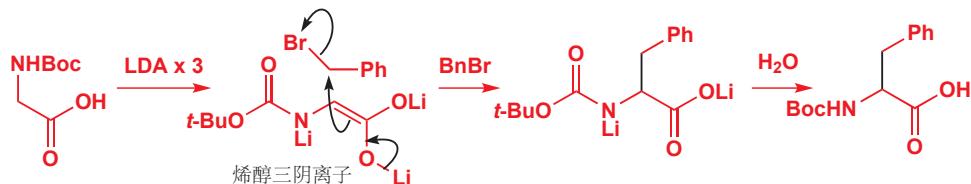
羧酸的烯醇锂可以通过加入两当量的碱制得：一份用于生成羧酸根阴离子，另一份用于生成烯醇盐。去掉第一个质子所用的碱不必要是强碱，但因为第二次的去质子需要如 LDA 的强碱，通常来说，生成双阴离子 (dianion) 方便的做法是加入两当量的 LDA。对于羧酸，即使是 BuLi 都可以偶尔使用，因为中间体羧酸锂要比醛或酮的亲电性小得多。



下一个酸烯醇的烷基化反应有关一个被氨基甲酸酯保护的甘氨酸。如您在 Chapter 23 所见，氨基甲酸酯保护在碱性条件下稳定。三个酸性质子都被 LDA 夺去，但烷基化仅发生在其中一个碳原子上——最后一个质子被去除的位点。发生烷基化反应，会使最后一个负电荷消失，仅剩下更稳定的两个电荷，因此如果分子有机会发生烷基化，它们就会如此做，来得到更稳定的阴离子。双阴离

■ 为什么 BuLi 不会像您在 Chapter 10 中看到的那样进攻羰基以形成酮？据推测，并不是由于羧酸不活泼导致的，而是由于芳环酸化了苯基质子，并使平衡偏向去质子过程。其他例子中，即使是羧酸，LDA 也应成为您用碱的首选。

► 在 Chapter 23 中我们考察过双阴离子的反应性：最后引入的负电荷是最活泼的。



- 酮、酯和羧酸的烷基化最好使用其烯醇锂完成。

为什么烯醇盐在碳上烷基化？

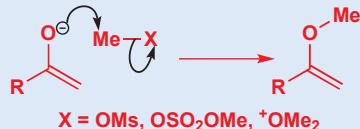
烯醇有两个亲核位点：碳原子和氧原子，在 p. 453 我们提到：

- 碳有更大的 HOMO 系数，是更软的亲核位点。
- 氧带有最多的负电荷，是更硬的亲核位点在 Chapter 20 中您看到硬亲核试剂倾向于在氧上反应——例如，这就是烯醇硅醚可以被制备的原因。一些带有非常好的离去基团的亲电试剂同样倾向于在氧上反应，但像卤代烷这样较软的亲电试剂在碳上反应，您会在本章中看到这类亲电试剂。

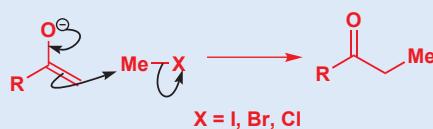
通常来说：

- 硬亲电试剂，尤其是烷基硫酸酯或磺酸酯(甲磺酸酯, 对甲苯磺酸酯)倾向于在氧上反应。
- 软亲电试剂，尤其是卤代烷 (I > Br > Cl)，在碳上反应。
- 非质子极性溶剂 (DMSO, DMF) 通过将烯醇阴离子与其反荷离子分开(增强键的极性，并增加在 O 上的电荷)以促进 O-烷基化；而醚类溶剂 (THF, DME) 促进 C-烷基化。
- 碱金属越大 (Cs > K > Na > Li)，离子对就越分离(键的极性越强)，它们更硬并更容易与氧反应

硬亲电试剂在 O 上反应



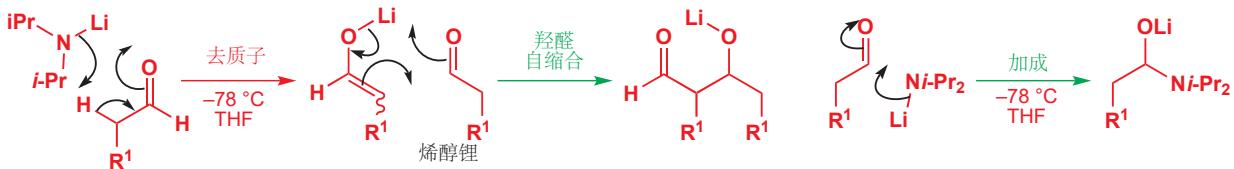
软亲电试剂在 C 上反应



醛的烷基化：避免 LDA

醛十分亲电，这使得即使是用 LDA 在 -78°C 下处理，去质子的速率仍然很慢，不足以超过生成的烯醇锂与混合物中剩余的还未去质子的醛反应。而且强亲电性也会造成碱直接加成，这也是个问题。

与醛烯醇盐的生成竞争的反应



- 请避免使用醛的烯醇锂。

特别的烯醇等价物用于烷基化醛和酮

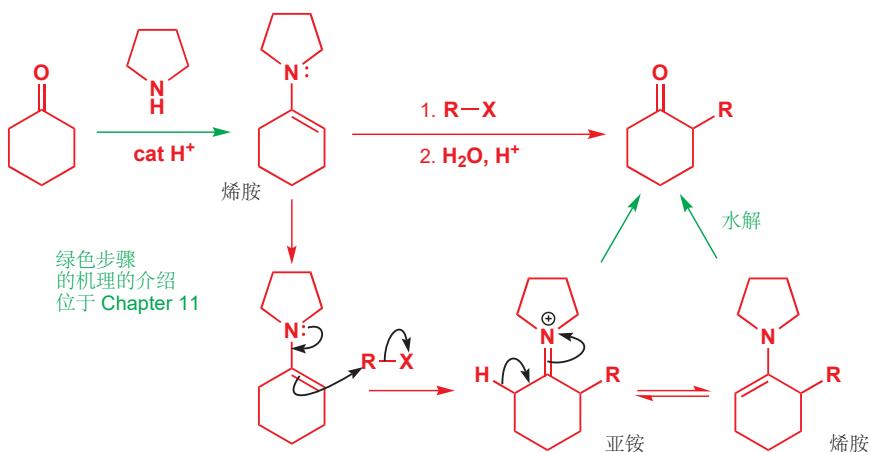
这些副反应意味着醛烯醇通常不是很好的反应中间体。相反，有很多醛烯醇等价物可以保证醛在烯醇化和烷基化步骤中全部以武装模式（masked form, 指烯醇式）出现。

- 烯胺 (enamines)
- 烯醇硅醚 (silyl enol ethers)
- 烯胺盐 (aza-enolates, 氮杂烯醇盐)

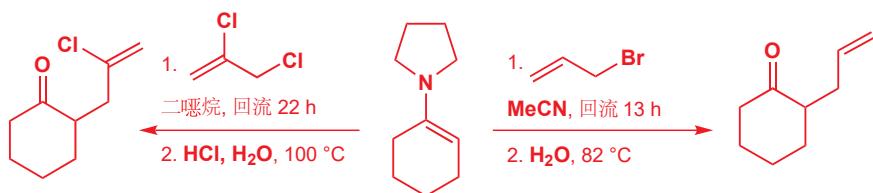
您在 Chapter 20 中简短地见到过这些烯醇等价物，而在此我们会将它们用于醛的烷基化上。这三种特别的烯醇等价物都不仅在醛上有价值，也可以很好地应用于酮；对于每种烯醇等价物的介绍，我们都将给出这两种类型的羰基化合物的例子。

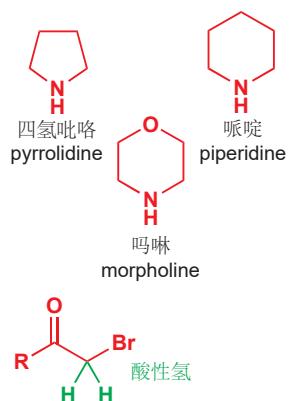
烯胺通过活泼的亲电试剂烷基化

醛或酮与仲胺反应可以形成烯胺。这一步骤的机理在 Chapter 11 已经提及。下方所展示的机理是它（环己烷与四氢吡咯衍生的）与烷基化试剂，形成新的 碳–碳 键的步骤。第一步的产物不是一个羰基化合物：是一个亚铵离子（iminium ion）或去除质子后得到的烯胺。然后酸性下温和地水解，可使其转化为对应的烷基化的羰基化合物。



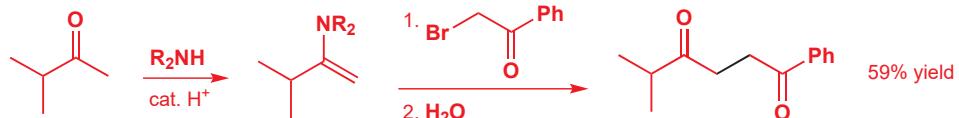
整个过程仍是由羰基化合物到羰基化合物，等同于烯醇盐的烷基化，但不需要强碱或烯醇盐的参与，也因此没有我们担心的自缩合发生。下面是两个用烯胺完成的环己酮的烷基化。注意这种方法需要相对高的温度，和较长的反应时间：烯胺是中性亲核试剂中反应性最强的，但和烯醇阴离子相比，仍然不能望其项背。





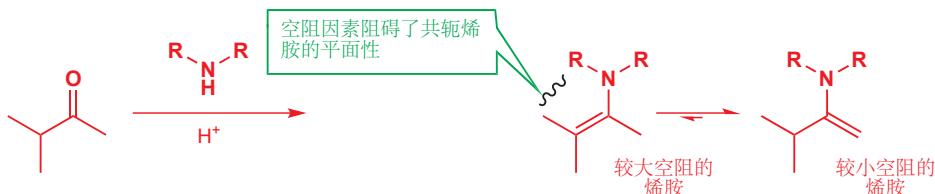
用于烯胺生成的二级胺，虽然不会在产物中体现，但对它的选择并不是完全是任意的。可以使用简单的二烷基胺，但环状胺，例如四氢吡咯、哌啶、吗啉是更为流行的，环状结构使起始胺与得到的烯胺都更加亲核（环状胺中的两个烷基被“扎在后面 tied back”，不再能阻碍胺）。这些胺的高沸点也允许我们在烯胺生成时加热。

由于羰基的活化作用， α -溴代羰基化合物是 S_N2 反应极好的亲电试剂（Chapter 15）。然而卤素和羰基之间的质子相比于那些仅连着羰基的质子，显著地具有酸性，这导致烯醇阴离子可能不做亲核试剂，只做碱。而烯胺的碱性很弱，亲核性却很好，对于与 α -溴代羰基化合物的反应是一个很好的选择。

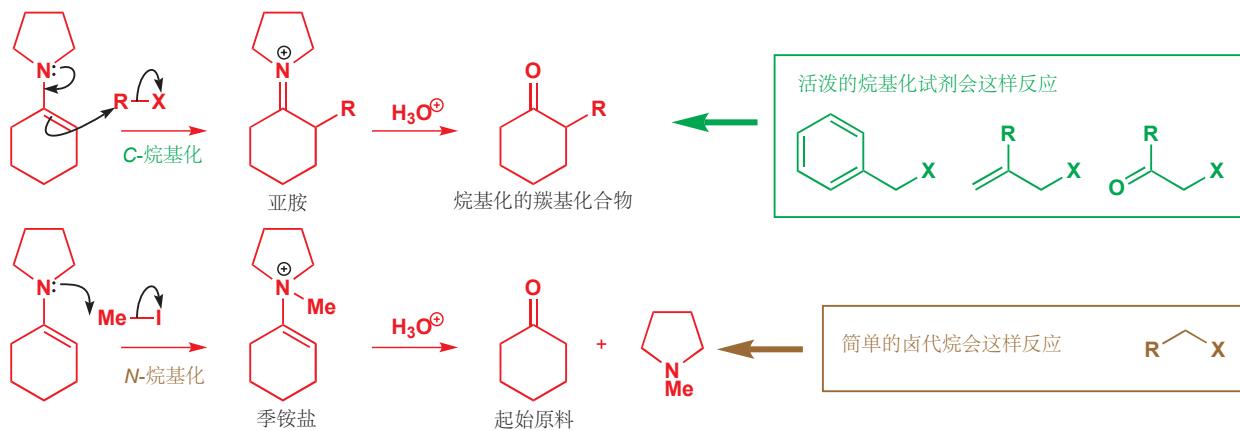


■ 烯醇倾向于多取代，烯醇阴离子倾向于少取代，回忆一下我们在 p. 464 讨论的内容。

这里的起始酮是不对称的，因此有两种可能的烯胺。通常的情况是只生成少取代的烯胺。这一结果可以被解释为热力学控制：烯胺的生成是可逆的，因此较少空阻的烯胺占主导地位。对于多取代的烯胺，空阻会使烯胺失去平面性，并因此使之不稳定；另一方面，少取代的烯胺就相当稳定了。（译者注：这也是为什么如果让伯亚胺形成烯胺的话，生成的是多取代的，见 Fischer 呀哚合成法中，p. 779.）



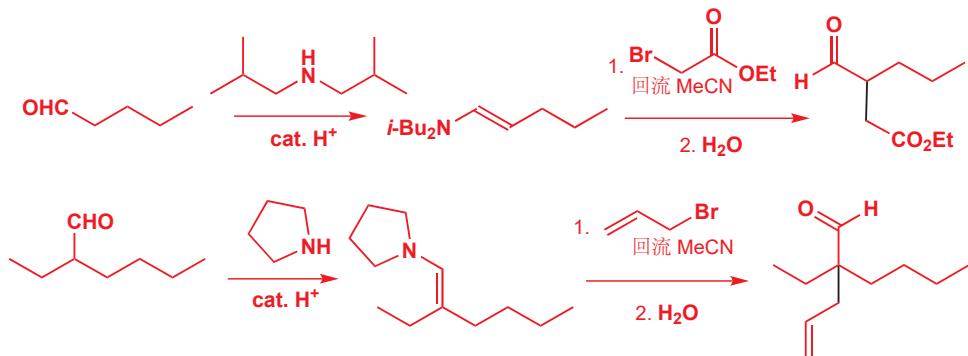
然而，烯胺面临的一个主要问题是：在氮上发生反应。反应性较弱的烷基化试剂——简单的卤代烷，例如碘甲烷——在 N 上反应的比例显著地比在 C 上大。产物是一个季铵盐，会水解为起始产物并导致低产率。



● 与烯胺配合最好的活泼烷基化试剂：

- 烯丙基卤
- 苄卤
- α -卤代羰基化合物

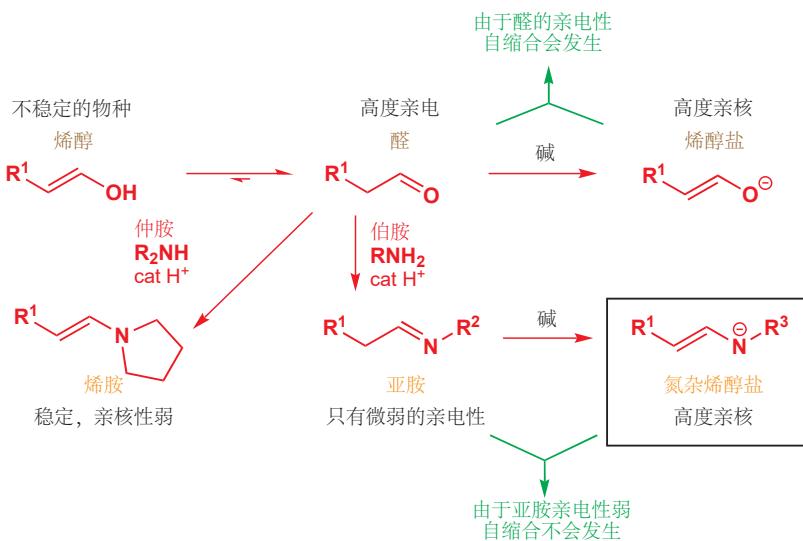
也就是说，烯胺是醛烯醇化问题的一个很好的解决方案。醛很容易形成烯胺（醛高亲电性的一个好处），并且烯胺也不受亲核试剂进攻（包括最重要的，受烯胺本身进攻）的影响。下面两个醛烷基化的例子都使用了烯胺的方法。它们所用的都得是高 S_N2 -反应性的亲电试剂，这是烯胺存在的最主要的局限性。



烯胺盐与更广范围的 S_N2 -反应性亲电试剂反应

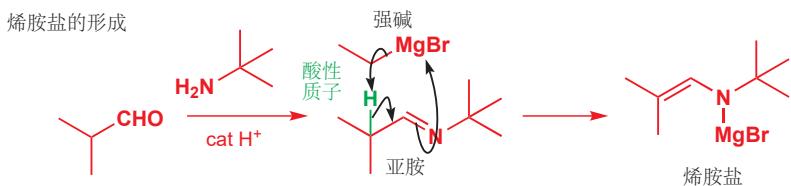
烯胺是烯醇的氮杂类似物，亚胺是醛和酮对应的氮杂类似物，用烯胺的方法解决了醛和酮高度亲电的问题，但由于烯胺的亲核性不够，又产生了其他问题。横向的思考会让您想到，用烯醇盐（烯醇阴离子）的氮杂类似物，烯胺盐来作为亲核试剂。用 LDA 或其他强碱处理亚胺可以使之形成烯胺盐。

在碱性和中性溶液中，亚胺仍比醛有更弱的亲电性：它们可以与有机锂反应，但对于其他较弱的亲核试剂却无动于衷（可以使其质子化的酸性溶液会令其更加亲电）。因此，不需要担心自缩合。

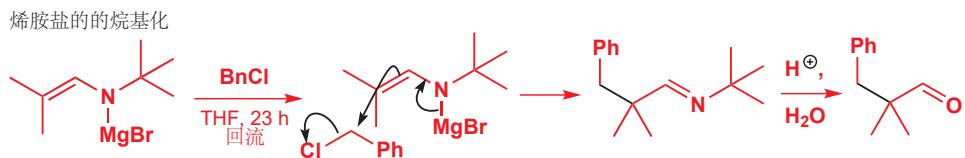


■ 注意，烯胺盐由伯胺与醛酮生成的亚胺去质子得到，而烯胺由仲胺与醛酮生成的亚铵去质子得到。

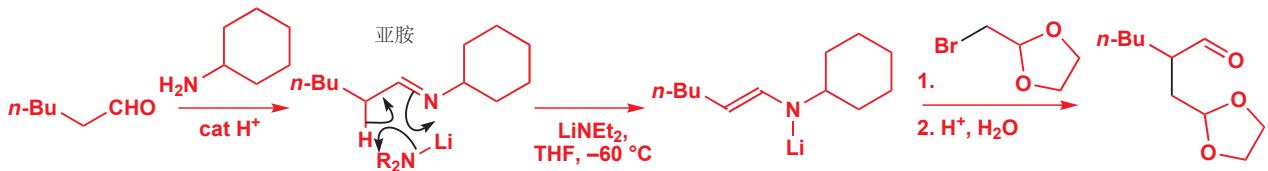
整个顺序包括由醛生成待烷基化的亚胺——通常用大空阻的伯胺，例如叔丁基胺或环己基胺，这也能抑制对亚胺碳的亲核进攻。亚胺通常不经分离，直接用 LDA 或格氏试剂去质子（它们不会加成到亚胺上，而是会去质子生成烯胺盐）。



所得的烯胺盐像酮的烯醇盐一样与 S_N2 -反应性 烷基化试剂——此处是苄氯反应——生成新的碳–碳 键并重新得到亚胺。烷基化的亚胺通常经温和的、酸性的后处理 (work-up) 水解得到烷基化的醛。



下一个例子使用锂碱 (二乙基氨基锂) 制备烯胺盐，所添加的烷基带有一个缩醛。亚胺在酸性下水解时，对缩醛没有产生任何影响，这也印证了亚胺水解的容易性。所得的产物是一个单保护的二醛，用其他方法是难以制得的。



烯胺盐的烷基化非常成功，不仅是醛烷基化的基本方案，而且也是酮烷基化时一个实用的选项。环己酮是简单的酮中亲电性最强的，也会面临我们不希望见到的副反应。由环己酮和环己胺得到的亚胺可以用 LDA 去质子，得到烯胺盐。在这个例子中，用碘甲基锡烷 (iodomethylstannane) 做烷基化试剂，经过水解最后得到含锡的酮。



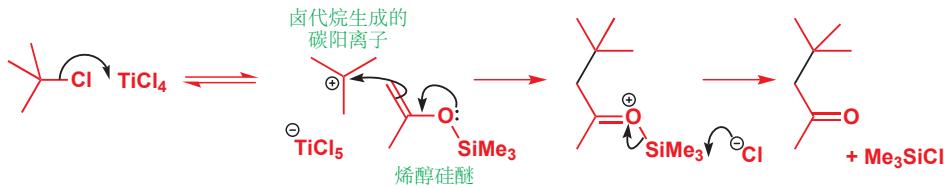
● 醛的烷基化

烯胺盐是醛与大多数亲电试剂发生烷基化时最好的通用解决方案。对于高 S_N2 -反应性的烷基化试剂，可以选用烯胺；对于高 S_N1 -反应性的烷基化试剂，可以选用烯醇硅醚。

烯醇硅醚可以在 Lewis 酸存在下用 S_N1 -反应性亲电试剂烷基化

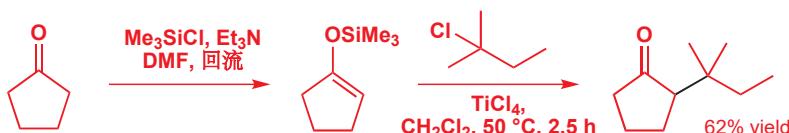
烯胺盐的强亲核性意味着它们能与很广泛的亲电试剂反应，它们的碱性也较强，与烯醇锂类似，这意味着它们不能与叔烷基卤等 S_N1 -反应性亲电试剂反应。这一问题的解决方案是使用烯醇硅醚，它们的反应性较弱，因此需要一个强有力的亲电试剂来引发反应。碳阳离子就符合上述要求，并且它们可随饱和碳原子上卤素或其他离去基团的离去，而在原位 (*in situ*, 指在反应混合物中现场生成) 生成。

您在 Chapter 20, p. 466 遇到过烯醇硅醚。



$TiCl_4$ 在此处做 Lewis 酸 (见 p. 180 关于 Lewis 酸的更多讨论)，接受来自 Cl 原子的一对电子。在 Chapter 15 有用相关的方法定量地得到碳阳离子的例子。

对于烯醇硅醚最好的烷基化试剂是叔烷基卤：它们在 Lewis 酸，例如 $TiCl_4$ 或 $SnCl_4$ 的存在下生成稳定的碳阳离子。更幸运的是，叔烷基卤对于烯醇锂或烯胺锂是不适合的，因为得到的会是消除产物，而不会发生烷基化：烯醇硅醚正好是与之互补 (complementary) 的选择。下面是一个例子：环戊酮与 2-氯-2-甲基丁烷 发生的烷基化反应。酮在三乙胺和三甲基硅基氯的作用下转化为烯醇三甲基硅醚：我们在 p. 466 (Chapter 20) 讨论过这一步。干燥二氯甲烷中的四氯化钛用于促进碳阳离子的生成 (也是在促进烷基化)。



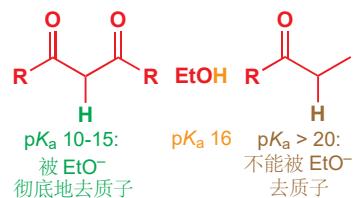
● 总结：用于醛和酮的特别的烯醇等价物：

- 烯醇锂可用于 S_N2 -反应性亲电试剂，但不能用于醛。
- 醛或酮的烯胺盐可用于相同的 S_N2 -反应性亲电试剂，相比烯醇锂可用于醛。
- 醛或酮的烯胺可用于烯丙基、苄基或 α -卤代羰基化合物亲电试剂。
- 醛和酮的烯醇硅醚可以用于 S_N1 -反应性亲电试剂，例如烯丙基、苄基或叔丁基卤。

β-二羰基化合物的烷基化

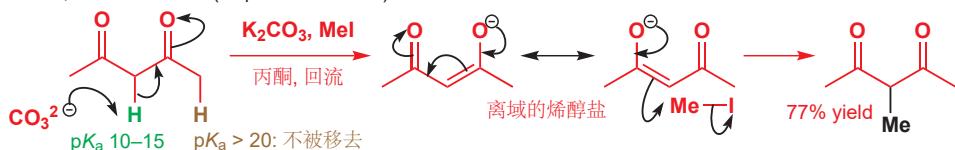
如果一个碳上同时存在两个，甚至三个吸电子基团，就会使余下的质子具有十足的酸性 (pK_a 10–15)，进而温和的碱都可以将其完全转化为烯醇盐形态。烷氧基阴离子的碱性 (ROH 的 pK_a = 约 16) 不足以彻底地夺去简单羰基化合物的质子 (pK_a 20–25)，但却很容易生成有多于一个吸电子基稳定的阴离子。具有上述性质的最重要的一类化合物是 1,3-二羰基 1,3-dicarbonyl (或 β -二羰基 β -dicarbonyl) 化合物。

所生成的阴离子能很有效地烷基化。甚至用碳酸钾都能烷基化这种二酮，继而与碘甲烷高产率地反应。碳酸根是很差的亲核试剂，因此碱和亲电试剂可以在同一步中添加。



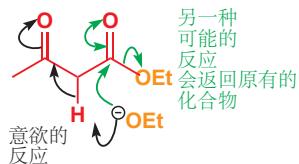
被两个以下的吸电子基团稳定的烯醇盐可以通过烷氧基阴离子生成: COR , CO_2R , CN , $CONR_2$, SO_2R , $(RO)_2P=O$ 。

一种 1,3-二羰基化合物 (或 β -二羰基化合物) 的烷基化



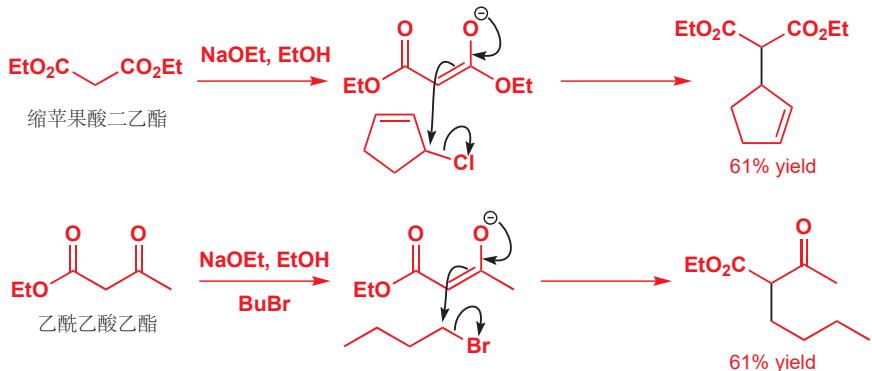
有两种 β -二羰基化合物 在重要性上最引人注目——缩苹果酸二乙酯 (或二甲酯) 和乙酰乙酸乙酯 (化工上简称“三乙”). 您应当确保记住它们的结构和俗称。

您在 Chapter 20 见到过相关的稳定烯醇。



这两种碱的反应中，碱的选择是很重要的：亲核加成可以在酯羰基上发生，这会导致酯交换 transesterification (烷氧基阴离子加成)，水解 (氢氧根加成) 的发生，或是酰胺的形成 (氨基阴离子进攻). 最好的选择是用与酯相同的烷氧基阴离子 (缩苹果酸二乙酯中用乙氧基，缩苹果酸二甲酯中用甲氧基). 烷氧基阴离子的碱性足够去除两个羰基间的质子，但也会在 C=O 上取代，不过这并不会构成完整的反应).

在下面的第一个例子中，亲电试剂是烯丙基的环戊烯基氯，碱是乙醇中乙醇钠——可以通过将一当量的钠加入干燥的乙醇中方便地制得。相同的碱用于第二个烷基化，乙酰乙酸乙酯与正丁基溴的反应。



各种各样的吸电子基团可以任意组合，大多数都能得到很好的结果。下面是一个酯基与氰基合作稳定阴离子的例子。氰基稳定阴离子的能力比不上羰基，因此这个烯醇盐的生成还需要在非质子溶剂 (DMF) 中完成，所用的碱是强碱氢氧化钠。伯烷基对甲苯磺酸酸酯用作亲电试剂。

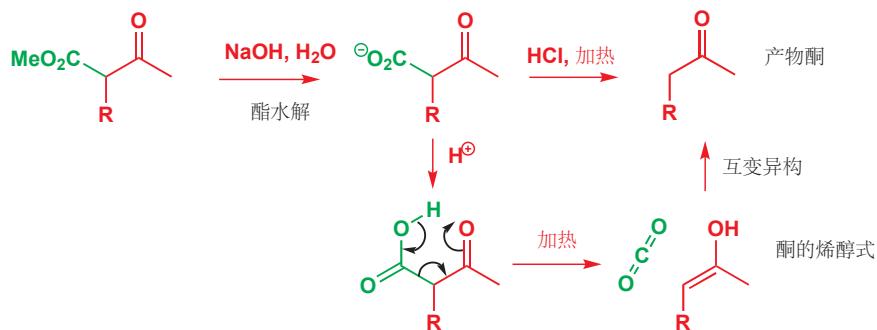
如果您需要回忆对甲苯磺酸离去基的内容，请返回至 p. 349.



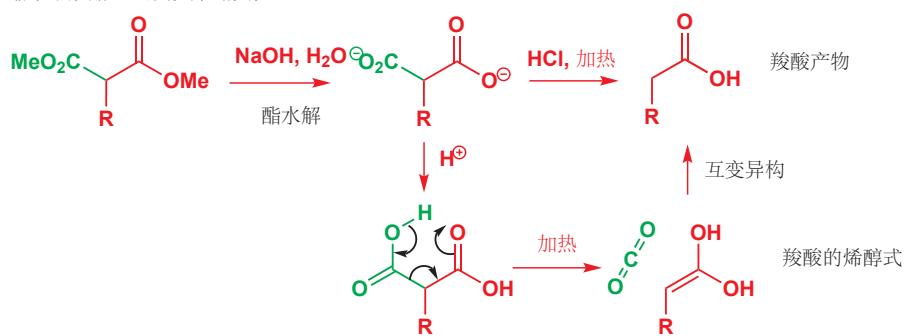
这些双重稳定的阴离子能很好地发生烷基化，因此也常用二羰基化合物发生烷基化，后面的阶段中再移去其一。这是由于加热时带有 β -羰基的羧酸会脱羧 decarboxylate (失去二氧化碳). 机理如下所示。这个例子中的二羰基化合物先发生烷基化，然后在碱性下水解掉不想要的酯，最后酸化并

加热，经过一个六元环过渡态脱羧：连接羧基的键断裂，同时质子转移到羰基上，释放一分子二氧化碳。最初得到的产物是一个羰基化合物的烯醇式，它会迅速互变为更稳定的酮式——现在只有一个羰基了。使用这种方法，可以由 β -酮酯得到酮，由缩苹果酸酯得到简单的羧酸（两个酯基都水解为羧基，其中一个羧基通过脱羧失去）。因为脱羧产物为烯醇，脱羧只可在第二个羰基处于羧基的 β 位时发生。

乙酰乙酸酯通过脱羧得到酮

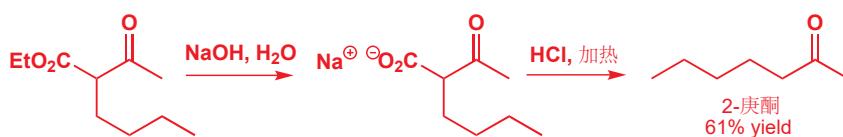


缩苹果酸酯通过脱羧得到羧酸

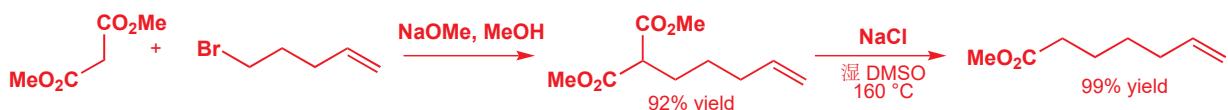


在 p. 596 有乙酰乙酸乙酯与正丁基溴烷基化的例子，此过程的目的是经过进一步的脱羧得到 2-庚酮。脱羧需要的条件是加热，这是为了增加熵项 (ΔS^\ddagger) 在活化能中侧重的比例（脱羧过程由一个分子生成两个分子），以从体系中赶走 CO_2 。

我们在 Chapter 12 中已经讨论了温度在驱动反应上扮演的角色。



酯远比羧酸容易脱羧，下面是一个能在不水解另一个酯基的条件下去除其中一个酯基的实用程序。缩苹果酸酯在非质子极性溶剂——通常是 DMSO——中加热，在氯化钠和少量水的存在下。不需要酸或碱，除了需要的高温，其他条件都还算温和。下面的图示展示了缩苹果酸二甲酯的烷基化（注意缩苹果酸二甲酯需要用 NaOMe 做碱）和其中一个甲酯基的去除。



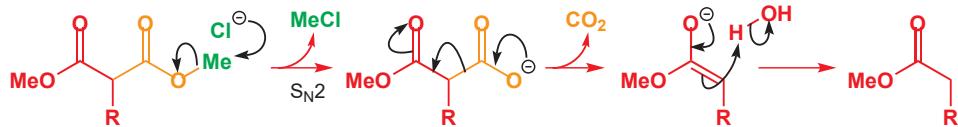
■ 叔丁基酯的水解也是通过 O–烷基键断裂而分解的经典机理之一，我们在 p. 556 曾向您介绍过。叔丁基导致机理必然为 S_N1。

酯脱羧的机理在所有酯分解反应中是相当不寻常的。所断裂的键并不是 MeO–CO 键，而是 O–烷基键：反应是 Cl⁻ 对羧基酯的 S_N2 取代。

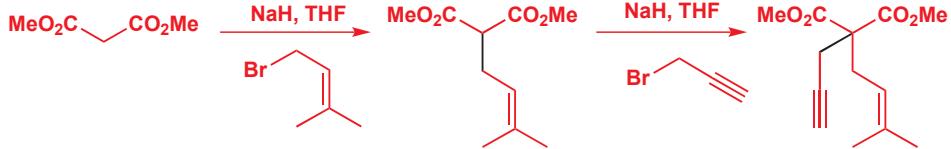
酯裂解的几种机理



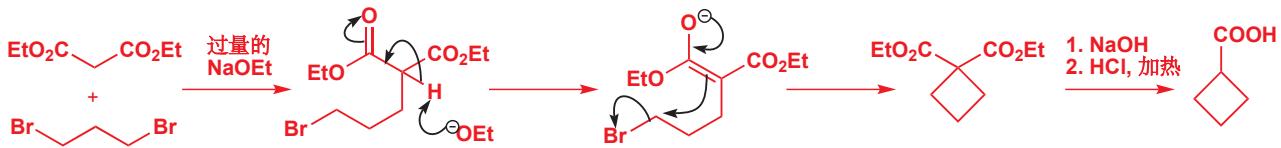
氯离子是很弱的亲核试剂，在 DMSO 中它不能溶剂化，进而反应性可被增加。并且，一旦羧酸酯被取代，高温就会驱动（熵驱动）不可逆的脱羧发生。另一个副产物，MeCl，也作为气体离去。这类“脱羧”过程（事实上是 CO₂Me 基的失去，而不是 CO₂ 的失去），被称作 Krapcho 脱羧（Krapcho decarboxylation）。由于经历 S_N2 步骤，这一过程在 *甲* 酯中最容易进行。



我们仅考察了二羰基化合物的单烷基化，但两个羰基之间应有两个酸性质子，因此双烷基化通常也是可能的。过量的碱和卤代烷的存在下，会发生第二次烷基化。更加实用的是，每一步中加入一当量的碱，并分别加入两种卤代烷，可以给出两次引入的烷基不同的双烷基化产物。

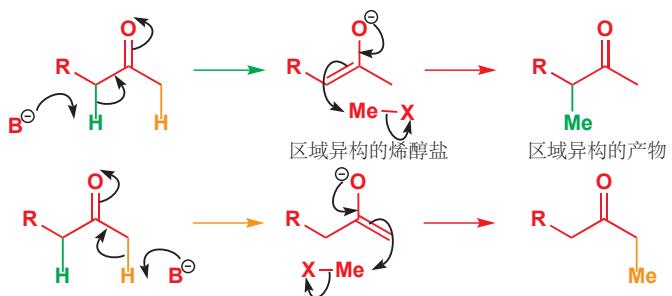


对于二卤代烷，还可以通过双烷基化成环：这是制备环烷基甲酸（cycloalkanecarboxylic acids）的一种重要方法。甚至，通常难以形成的（见 Chapter 31）四元环也可以通过这种方法制备。



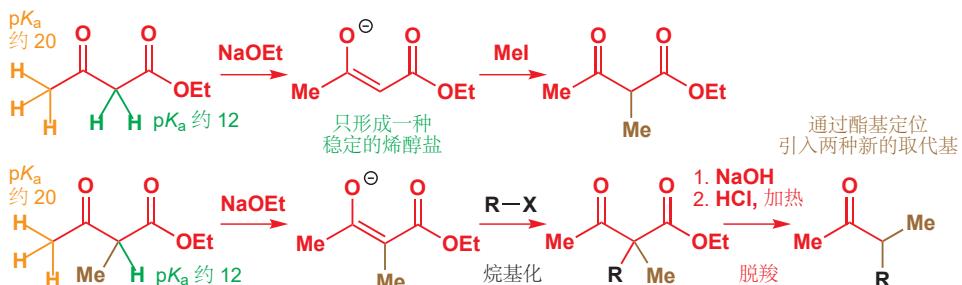
酮的烷基化引发区域选择性问题

酮在羰基的两侧都有可烯醇化的质子，因此它们是独一无二的。除非酮是对称的，或者酮在一侧的邻位没有质子，那么它都将有两种可能的烯醇盐，和两种可能发生得烷基化位置，这会导致区域异构的产物。我们需要能够控制烯醇盐生成的区域。如果我们想让酮的烷基化变得有用，那么必须做到的是控制其中一种烯醇盐的生成。



热力学控制的烯醇盐形成

如果酮一侧的质子比另一侧的质子显著地更具酸性，那么很明显，烯醇盐的生成是选择性的。这是您在乙酰乙酸乙酯的例子中已经见到过的：它是一个酮，但在较弱的碱（共轭酸的 $pK_a < 18$ ）下，仅在一侧烯醇化，因为该侧的质子被第二个吸电子基团酸化了。如果引入两个新的取代基，那么正如您看到的，它们都会加入到相同的碳原子上。这是热力学控制的一个例子：只有两种烯醇盐中更稳定的一个才能形成。



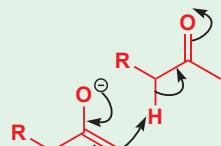
这一原则也可以拓展到两种烯醇盐稳定性差异不大的酮上。因为烯醇和烯醇盐都是烯烃，那么它们携带的取代基越多，也就越稳定。因此，原则上，如果是热力学控制，那么即使是烷基的存在都会导致烯醇形成的选择性。形成更稳定烯醇盐的条件是热力学控制，即两种烯醇盐间需要存在平衡，也就是质子转移的机理。如果有可用的质子源——可以是过量的酮——那么两种烯醇盐间的平衡就会建立。并且，平衡混合物的组成，很大程度地取决于酮本身，对于 2-苯基环己酮，平衡会保证只有一种烯醇盐生成。所用的碱是氢化钾：强碱，而且较小（对于移去较大空阻的质子没有困难），可在允许烯醇盐建立平衡的条件下使用。

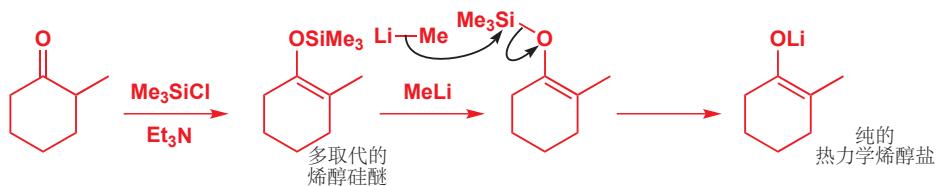
取代基对烯烃稳定性的影
响见 p. 394. 多取代的烯醇更
加稳定的事实在 Chapter 20,
p. 464 中曾经给出。



通过烯醇硅醚在硅上的取代（Chapter 20），多取代的烯醇锂（烯醇锂盐）也可以得以生成。这个反应的价值现在已经变得清晰了，因为不对称酮制备烯醇硅醚的条件 (Me_3SiCl , Et_3N) 通常得到两种烯醇醚中多取代的一个。因为烯醇硅醚（不像烯醇盐）无法提纯，平衡会建立，得到的便是区域选择性的产物。

■ 平衡的机理很简单，就是一分子的酮（所谓的质子源）被一分子的烯醇盐去质子：

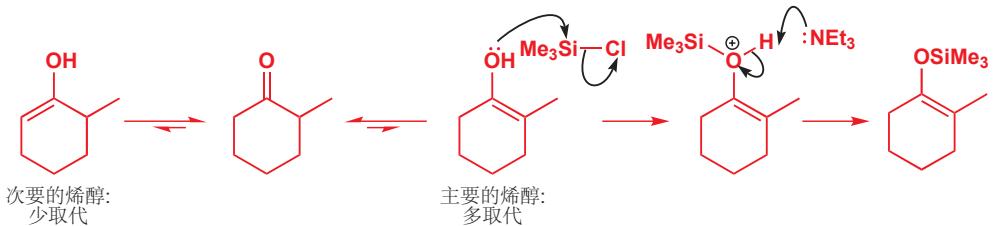




对于烯醇硅醚的生成中热力学区域选择性的一个合理解释，与我们在 p. 464 讨论过的酮的酸促溴代的区域选择性解释有关。三乙胺的碱性很弱 (Et_3NH^+ 的 pK_a 大约为 10)，不足以使起始的羰基化合物 (pK_a 约 20) 去质子，因此反应的第一阶段应是 氧–硅相互作用。然后去质子才能通过一个阳离子过渡态发生，而在甲基一侧去质子通过的是相比另一侧稳定得多的过渡态：如同甲基稳定阳离子一样，甲基同样稳定部分阳离子 (partial cations)。



另一种理解是，这个反应经历烯醇： $\text{Si}-\text{O}$ 键很强，中性的烯醇也可以在氧上与 Me_3SiCl 反应。烯醇的形成有多取代选择性，而烯醇作为中间体也主导整个过程的区域选择性，继而得到多取代的烯醇硅醚。

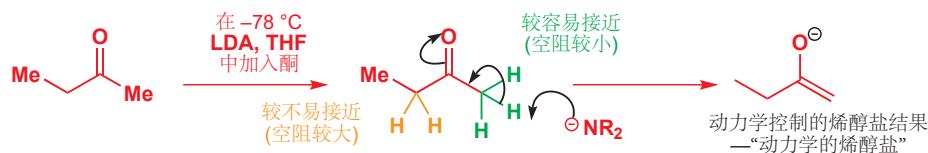


动力学控制的烯醇盐形成

► 在 Chapters 12, 23, 和 24, pp. 264, 546, 和 581 中，讨论了所谓的动力学和热力学控制。

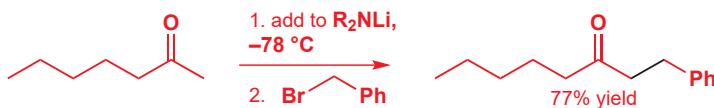
想要理解为什么越少取代的 C 原子上的 C–H 键酸性越强，那就想想共轭碱的碱性： MeLi 的碱性比 $t\text{-BuLi}$ 弱，它们共轭酸的酸性应是相反的。

混合物中酮的量一定要比碱少，否则就会有酮和烯醇盐的质子交换平衡，选择性就不再是动力学控制了。对于 LDA 控制的动力学过程，必须确保是将酮加入 LDA 完成，而不是反过来，以便在整个反应中都有过量的 LDA 存在。

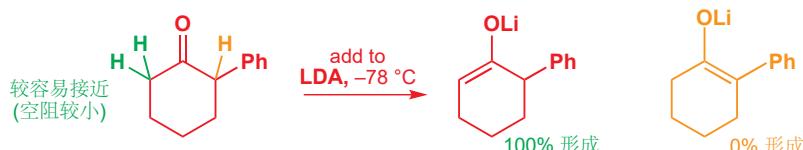


这些因素统统都在确保烯醇盐在少取代的一侧生成——尽管如此，由于少取代的烯醇盐并不是热力学稳定的，我们都需要确保没有之前所讲过的平衡建立。这意味着反应需要在低温下进行，经典的条件是 -78°C ，来确保反应在短时间内完成；还需要过量的强碱的加入，不可逆地去质子，来确保没有剩下任何酮可以作为质子源。我们由此得到的烯醇盐是在动力学控制下，形成得最快的一个——被称作“动力学烯醇盐”——它不一定是最稳定的一个。

通常来说，上述影响足以选择性地、动力学地为甲基酮去质子，即选择 Me 而舍弃烷基：



相同的方法在 2-取代环己酮 上也应用良好：形成较少取代的烯醇盐。甚至是对于我们刚才提到的，在多取代的一侧有强烈热力学偏好的 2-苯基环己酮，都可以形成少取代烯醇盐。



2-甲基环己酮可以通过此方法，用 LDA 和溴苯选择性地烷基化。



● 由酮生成烯醇盐的区域选择性

热力学的烯醇盐：

- 较多取代
- 较稳定
- 过量酮，高温，较长时间反应所得

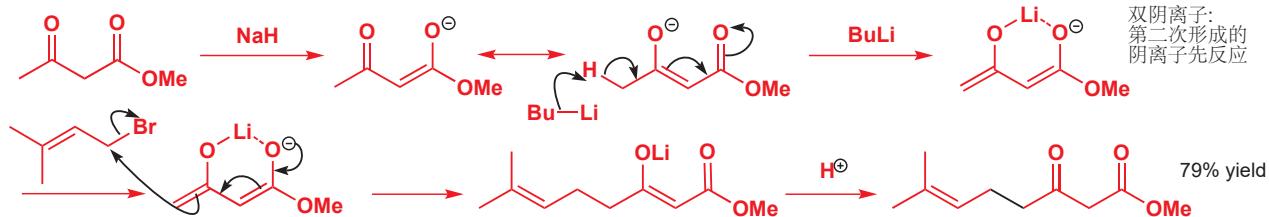
动力学的烯醇盐：

- 较少取代
- 较不稳定
- 强的、大位阻碱 (e.g. LDA)，低温，较短时间反应所得

乙酰乙酸甲酯烷基化中双阴离子引起的不寻常的区域选择性

在 Chapter 23 中，我们引入了一个观点，双阴离子或三阴离子中最后引入的一个负电荷都是最活泼的。乙酰乙酸甲酯通常在中心碳原子上烷基化，因为那是最稳定的烯醇盐生成的位置。但乙酰乙酸甲酯双阴离子——用非常强的碱（通常是丁基锂）处理通常的烯醇盐，以移去第二个质子——会首先在最不稳定的一个负电荷上反应：也就是甲基上。反应后再质子化较稳定的烯醇盐，得到产物。由于烯醇盐阴离子中间体不具亲电性，因此丁基锂可以用作此反应的碱。

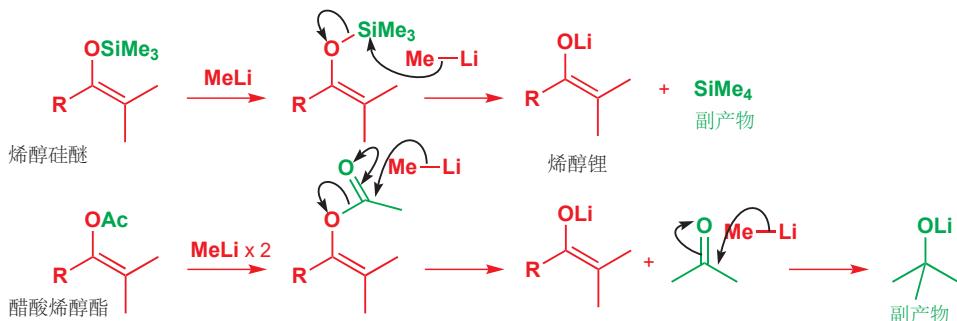
→ 在 p. 547 讨论了双阴离子。



烯基酮为区域选择性问题提供了解决方案

烯醇盐，可以通过用烷基锂处理醋酸烯醇酯或烯醇硅醚，选择性地得到。它们都是 RLi 取代烯

醇盐的反应：一个是 $S_N2(Si)$ ，另一个是对 $C=O$ 的进攻。在没有质子源的条件下，所得的烯醇盐产物的区域化学与其稳定前体的相同，形成单一的烯醇盐区域异构体。



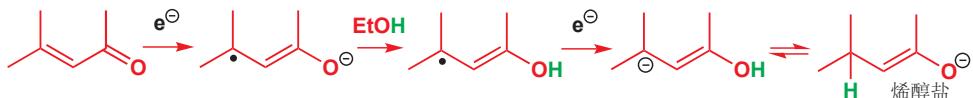
但有一个问题：烯醇醚和烯醇酯的生成本身也往往要求一个区域选择性的烯醇化过程！尽管如此，仍有会使之有用的情况：一个情况是我们需要多取代的烯醇锂（其他方法很难区域选择性地制得），另一个情况是我们可以通过不涉及去质子的方法形成烯醇硅醚——这就是我们现在要讨论的内容。

烯基酮通过溶解金属还原区域选择性地给出烯醇盐

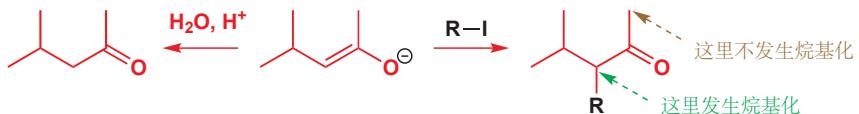


在 Chapter 23 中您曾遇到 Birch 还原：用溶解金属（例如液氨中的 K, Na, 或 Li）还原芳环和炔。与这些反应相类似，烯基酮与液氨中的锂可发生溶解金属还原（dissolving metal reduction）——还原烯基酮中的 $C=C$ ，而 $C=O$ 键原封不动。需要醇做质子源，总体上，逐步添加了两个电子和两个质子，在双键上获得了一分子氢的加成。

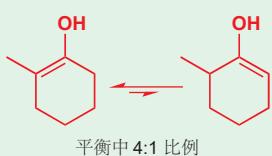
下面的机理已在 p. 543 中描述过：单个电子的转移得到自由基阴离子，自由基阴离子再被醇质子化生成自由基。第二个质子的转移形成阴离子，并可以通过互变异构转化为烯醇盐。



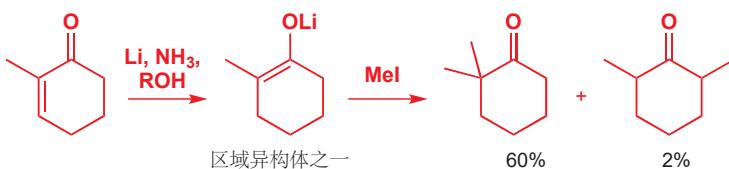
这个烯醇盐不会继续被还原，并可以通过后处理的质子化转化为酮。更有成效的操作是加入卤代烷：烯醇盐的双键仅在原先烯基酮的一侧形成，因此烷基化是区域选择性的。



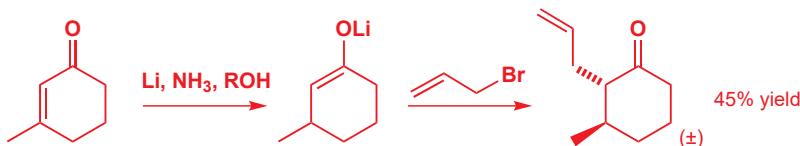
■ 甲基环己酮的两种烯醇，在热力学控制下选择性比例仅为 4:1。



下面的例子所得到的产物是甲基环己酮的区域选择性甲基化产物。仅形成了 2% 的次要区域异构体。



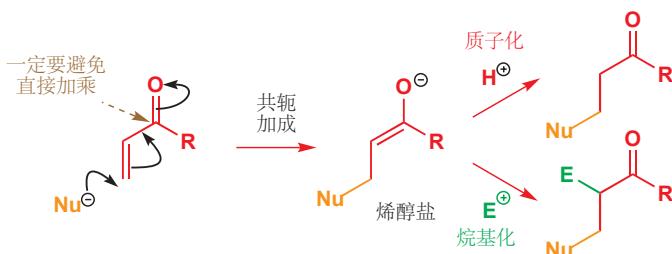
电子的转移不受空阻的影响，因此烯烃的取代会不构成问题。在下一个例子中，烯醇盐与烯丙基溴反应，得到产物的单一非对映体(烷基溴会从甲基的对侧进攻)。自然，仅有一种区域异构体很好地生成。



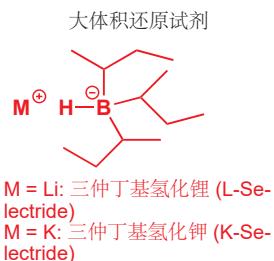
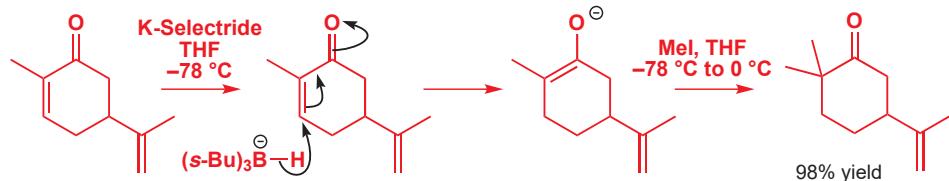
我们在 Chapters 32 和 33 更加详细地讨论单一非对映体立体选择性地生成的问题。

烯基酮的共轭加成区域选择性地给出烯醇盐

我们在 Chapter 22 中讨论了烯基酮的共轭加成 (conjugate addition)，这一反应首先给出的产物是烯醇盐，当时我们没有过多地涉及细节，因为烯醇盐通常会在后处理中直接质子化。但我们可以利用所生成的烯醇盐，在妥当的条件下做一件更有成效的事情。

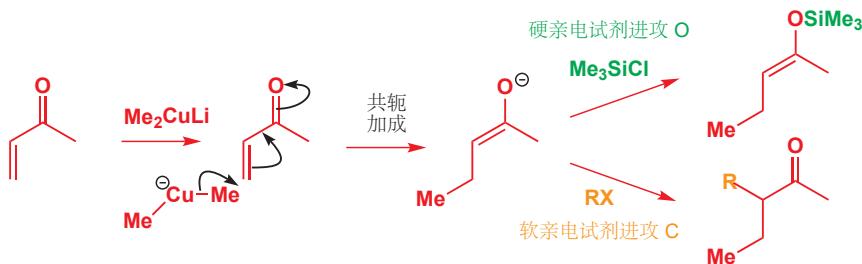


对于共轭加成的步骤，如果我们只想形成像普通的酮的烷基化那样最简单的产物，则 $\text{Nu}=\text{H}$ ，由此我们还面临一个加成的区域选择性的问题：我们需要亲核的负氢等价物走共轭加成的路线。通常选用的是非常大的氢化物试剂，例如三仲丁基硼氢化锂或钾 lithium 或 potassium tri(sec-butyl)-borohydride (通常分别以其商品名 L- 或 K-Selectride 称呼)。在下面的例子中，K-Selectride 将烯基酮还原为烯醇盐，然后再被碘甲烷烷基化，得到单一的区域异构体。



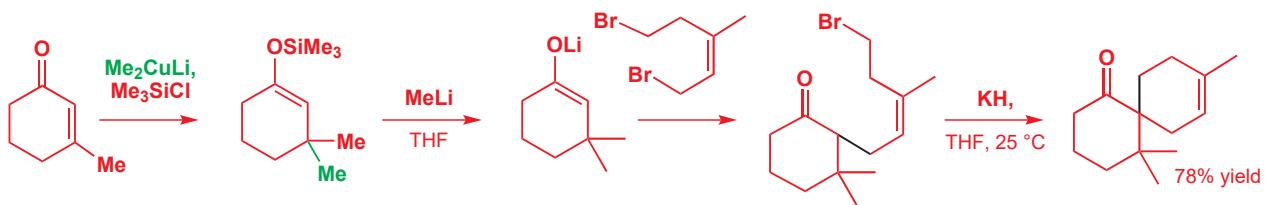
这个反应也说明了共轭双键和孤立双键的区别。

用有机铜试剂替代，可以共轭加成一个新的烷基，如果所得的烯醇盐再被烷基化的话，那么整个过程就在一步操作中形成了两个新的 C–C 键 (这是一个串联反应 tandem reaction: 一个 C–C 键紧随着另一个形成)。在 Chapter 22 中我们解释了，最好的有机铜锂的加成在 Me_3SiCl 的存在下进行：反应产物为烯醇硅醚，并且是区域选择性的 (“烯醇” 双键往往都在烯基酮原先的位置上)。



烯醇硅醚直接用于和卤代烃反应烷基化的反应性不高，可以将其转化为烯醇锂。这类反应是天然产物， α -花柏烯 (α -chamigrene) 的合成中关键的一步。 Me_2CuLi 发生共轭加成，得到烯醇盐，烯醇盐会被三甲基硅基氯捕获。甲基锂在 Si 上发生取代，将所得的烯醇硅醚转化为烯醇锂。这种天然产物含有一个螺 (spiro) 六元环，附着在烯醇盐的一侧，这是通过二溴代物参与的烷基化 (在 p. 598 有这类例子) 形成的。第一次取代发生在更活泼的烯丙基溴上。而第二次取代的发生还需要第二次烯醇化，两侧烯醇化没有区别，但两种情况所形成的产物分别是六元环和八元环，在热力学条件下六元环形成得更快。

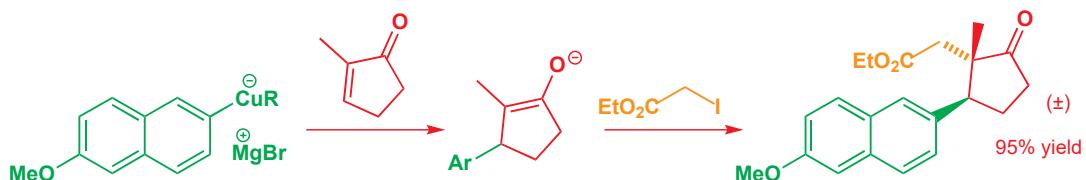
不同大小环形成的难易将在 Chapter 31 中讨论。



在这些串联的 加成–烷基化 反应当中，最重要的是环戊烯酮 (cyclopentenone) 的反应。对于环戊烯酮本身，通常所得的是反式对映体，因为烷基化试剂会进攻烯醇盐空阻较小的一侧。

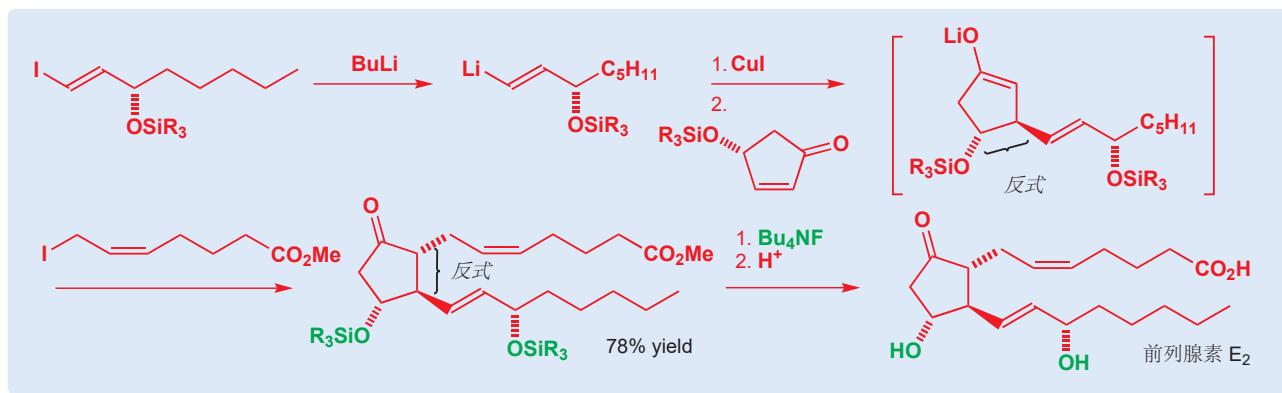


这种选择性在下一个例子中显而易见，虽然看起来很复杂，但实际上就是烷基铜试剂的加成，和紧跟着的与碘代酯发生的烷基化 (与大体积的 Ar 基反式)。



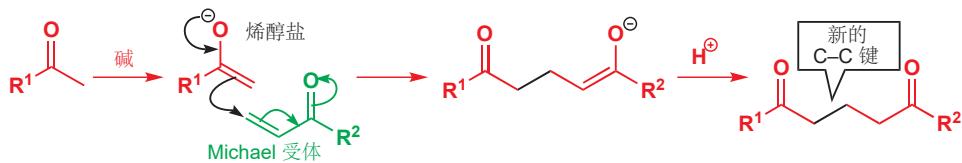
前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂) 的合成

将 共轭加成+烷基化 的实力体现得最好的例子，是由日本的 Ryoji Noyoridin 完成的，重要的生物分子前列腺素 E₂ 的简短合成。有机铜试剂和烷基化试剂分别包含了带有经保护的全部官能团的两个链。在它们相组装的关键的一步中，也得到了所需的反式立体化学，并在去除硅醚和酯保护基前，达到了 78% 的产率。有机金属亲核试剂通过 卤素–金属 交换反应 (Chapter 9) 由乙烯基碘制备。随后在碘化铜的存在下，将乙烯基锂加入环戊烯酮，并共轭加成给出中间体烯醇盐。因为起始的烯基酮已经含有一个立体中心，这一步是立体选择性的：进攻空阻最小的区域 (烯醇醚的对侧) 并给出反式产物。所得的烯醇盐再用带有端酯基的烯丙基碘烷基化：再次得到反式产物。尤其重要的是，要避免烯醇盐平衡的存在，以防止两分子的烯醇盐交换质子，通过不可逆的 E1cB 消除，消去硅氧基。用 TBAF (Chapter 23) 脱去硅醚保护基即可得到产物。

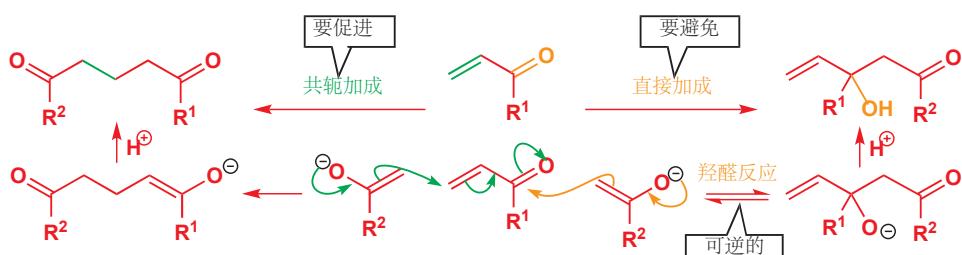


使用 Michael 受体做亲电试剂

如您已经看到的， α,β -不饱和羰基化合物是区域定位的 (regio-defined) 烯醇盐等价物极好的来源。它们也同样是与烯醇盐反应很有效的亲电试剂。在本节中，我们将考虑烯醇盐对这些化合物的共轭加成，这也是形成 C–C 键很好的方法。



和其他共轭加成一样，防止亲核试剂 (此处是烯醇盐) 直接进攻 C=O 基也很重要。支配最终产物的因素与我们在 Chapter 22 中论述的一致。热力学控制导向共轭加成，动力学控制导向直接加成，因此共轭加成成功的关键是确保对羰基的直接加成是可逆的。这样共轭加成才能被允许加入到竞争当中，于是，最终单一地形成更加稳定的产物 (共轭加成失去的是较弱的 C=C π 键而不是较强的 C=O π 键)。



使直接加成可逆的其中一种重要方法，是令起始烯醇盐更稳定，这样直接加成产物就更倾向于转换回稳定的阴离子。我们可以通过添加吸电子基团，例如 CO₂Et 解决这一问题。另外，添加新基团后直接加成的产物还比共轭加成的产物有更大的空阻 (并因此更不稳定)。



α,β -不饱和亲电试剂中的羰基还有一个特点，那就是较亲电的羰基给出更多的直接加成产物，较不亲电的羰基 (酯、酰胺) 给出更多的共轭加成产物。想要在醛和酮上共轭加成，需要仔细选择烯醇

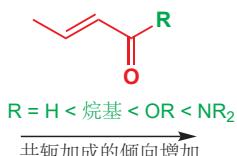
回忆 Chapter 22: Michael 受体 (Michael acceptor) 指的是一类可以进行共轭加成的化合物——例如 α,β 不饱和羰基化合物、腈。很多 Michael 受体都是有毒、致癌的化合物，处理时需要小心。

一些 Michael 受体...



► 烯醇盐对一个 C=O 基的直接进攻——称作羟醛反应 (aldol reaction)——也是我们在下一章的一个主题。

Interactive mechanism for conjugate addition of enolates



等价物，而酯和胺中羰基的亲电性远远小于醛、酮，因此是共轭加成很好的底物。

● 共轭加成是热力学控制的；直接加成是动力学控制的。

稳定的烯醇盐促进共轭加成，通过：

- 使直接加成（羟醛反应）更加可逆；
- 使直接加成的产物（羟醛）空阻更大。

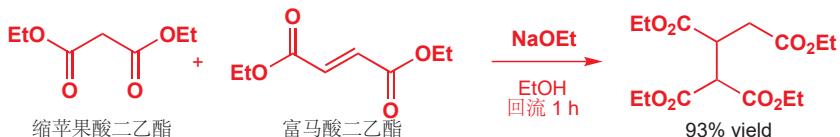
反应性较弱的 Michael 受体促进共轭加成，通过：

- 使直接加成（羟醛反应）更加可逆；
- 羰基亲电性较弱。

1,3-二羰基化合物发生共轭加成

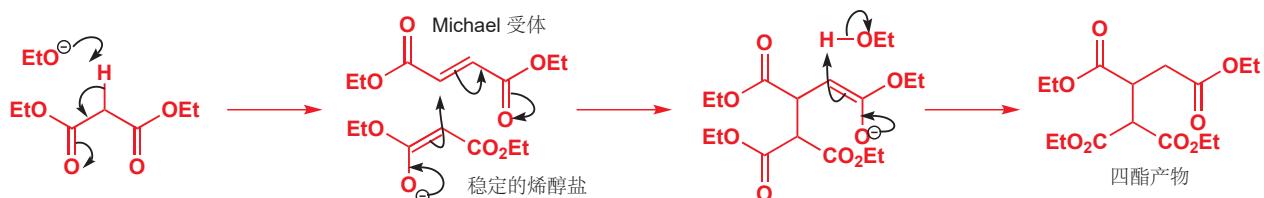
β -二酯 β -Diesters (缩苹果酸酯及其取代衍生物，见 p. 595) 的共轭加成包含三种有价值的特征：

- 它们形成能干净地进行共轭加成的稳定烯醇阴离子；
- 如果需要，其中一个酯基可以通过水解和脱羧去除；
- 剩下的酸或酯在转化为其他官能团上是理想的。

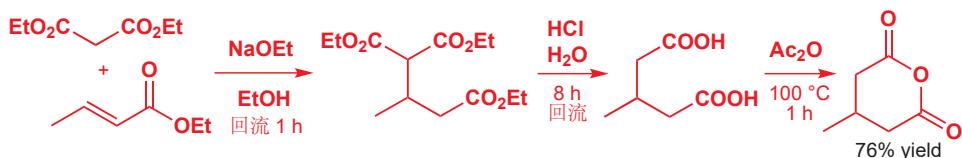


► 水解、脱羧及碱的选择
详见 p. 597 上的讨论。

缩苹果酸二乙酯在共轭加成反应中加入到富马酸二乙酯上，这一反应通过干燥乙醇中的乙醇钠促进，并给出一个四酯 (tetraester)。富马酸二乙酯是一个极好的 Michael 受体，因为两个酯基都从烯烃上吸电子。机理包含缩苹果酸的去质子，共轭加成，以及烯醇阴离子被溶剂乙醇重新质子化。在这个反应中，两个酯基用于稳定烯醇（缩苹果酸酯中的），而另两个酯基用于促进共轭加成（富马酸酯中的）。



缩苹果酸酯的价值在用巴豆酸乙酯 (ethyl crotonate) 合成环状酸酐的过程中得以体现，过程包含共轭加成、水解、脱羧，以及乙酸酐作用下的脱水。这套路径可适用的范围很广，仅仅通过选择合适的不饱和酯就可以制备一系列酸酐。



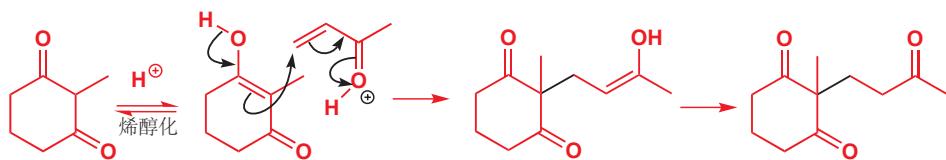
如果亲核试剂在反应条件下能够被充分地烯醇化，那么烯醇本身（酸性）都可以去进攻不饱和羰基化合物。烯醇是中性的、软的亲核试剂，因此倾向于共轭进攻。 $1,3$ -二酮可以很大程度地烯醇化

(Chapter 20), 并且在酸性条件下会很充分地进行共轭加成。在下面的例子中, 甲基烯丙基酮 methyl vinyl ketone (也称丁烯酮 butenone) 和环状的 β -二酮乙酸的促进下生成季中心。

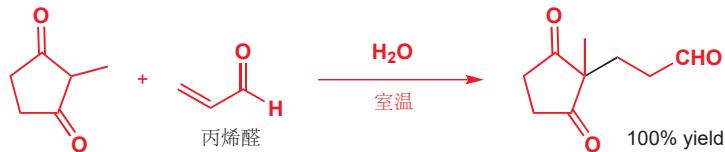


► 产物中的烯酮是甾族合成的重要中间体, 您会在 Chapter 26, p. 652 中见到。

机理包含酸催化下, 环状的 β -二酮由酮式转化为烯醇式, 继而能够进攻质子化的烯基酮。详细的机理和烯醇盐进攻的非常类似; 唯一的差异是所有的反应物都被质子化了。产物是三酮的烯醇式, 迅速互变异构化为更稳定的酮式。



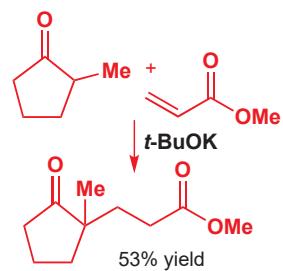
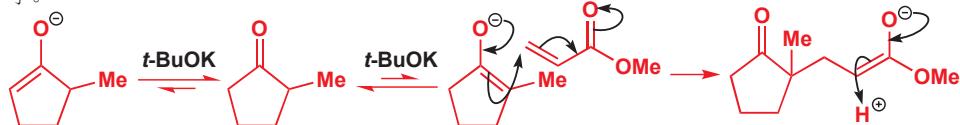
热力学控制下, 即使是羰基碳非常亲电的化合物, 例如 enals 都能成功地进行共轭加成。正如您在下一章会看到的, 羟醛反应 (直接对 $C=O$ 键加成) 在这里必然是可行的, 但是它是可逆的, 于是 1,4-加成最终胜出了。丙烯醛在非常温和的条件下, 和五元环二酮结合, 给出定量产率的产物。



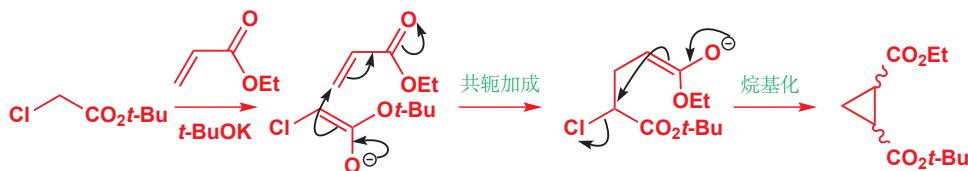
烯醇碱金属盐 (尤其是 Na, K) 可以发生共轭加成

用两个阴离子稳定基来推动共轭加成, 当然是可行的, 但这并不是必须的。对比直接加成产物 (羟醛) 和共轭加成产物, 羟醛的稳定性更差, 而共轭加成产物与碱金属阳离子更容易解离。这种现象在用烯醇锂时不能观察到, 因为锂与氧成的键较强, 可以用来稳定羟醛产物; 而如果用钠碱或钾碱, 则可以倾向于共轭加成。理想的碱是叔丁醇钾, 因为它的空阻较大, 不会进攻酯, 但却有足够的一定程度上为酮去质子的碱性。

有两种可能的烯醇盐, 但在热力学条件下, 只有最稳定的烯醇盐导向产物, 产物含有一个季碳原子。



如果烯醇盐带有离去基团, 共轭加成所生成的烯醇盐就可以发生烷基化, 于是我们获得了一个制备环丙烷很好的方法。

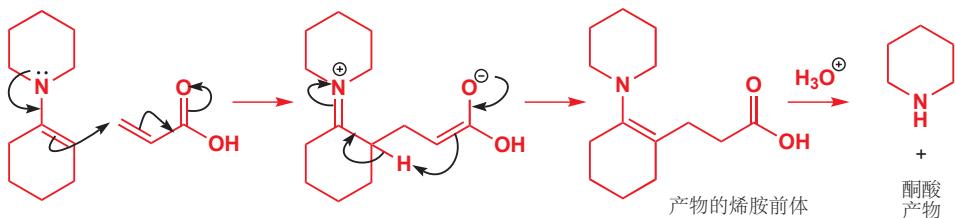


烯胺是用于共轭加成的方便的稳定烯醇等价物

如果您不想添加第二个阴离子保护基，更可靠的共轭加成方法是使用相对较不活泼的烯醇等价物。在 p. 591 中我们应用了烯胺，尤其是那些来源于环状仲胺的烯胺，对于烷基化反应都是实用的。这些中性的物种是软的亲核试剂，对于共轭加成是完美的，另外它们又比烯醇反应性强，且可以提前被定量地制备。烯胺较强的反应性使得，只需要将试剂混合并加热，有时需要无溶剂 (neat) 条件，即可反应。酸性催化剂也可以用于催化低温下的反应。



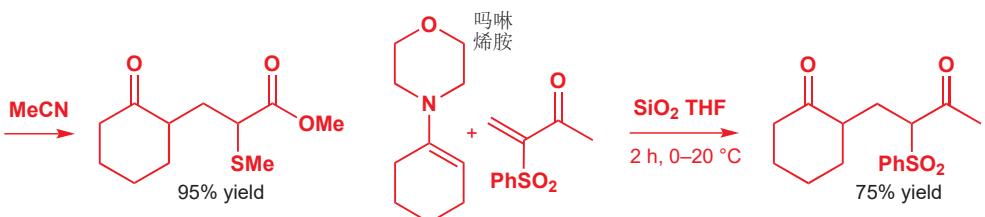
其机理相当地像烯醇的加成。区别在于，以氮替代氧后的烯胺的亲核性更强。反应的产物仍是个烯胺，可以通过温和酸性下的水解转化为羰基。这一过程通常在后处理中完成，并不需要实质上的额外步骤。胺以其盐酸盐的形式被洗去，分离过程是很直接的。共轭加成后所得的是烯醇盐-亚铵例子(enolate-iminium ion)，随即发生快速的质子交换转化为更稳定的 羰基-烯胺 (carbonyl-enamine) 互变体；既可以画作分子内过程，又可以画作外部碱和质子源参与的过程。所得的烯胺直到后处理前都是稳定的，酸的水溶液的加入完成了反应。水解通过亚铵离子的中间体发生，呈现第二个羰基，并释放仲胺。



► 在 Chapter 41 中我们将讨论手性胺在推动不对称的相关反应时催化作用的体现。



如下两个例子中，烯胺由环己酮与四氢吡咯 (吡咯烷) 或吗啉产生，它很好产率地加入到一个带有额外吸电子基团的 α,β -不饱和羰基化合物 中，吸电子基团分别为甲硫基 (methylthio) 和苯磺酰基 (phenylsulfonyl)。



► 烯醇硅醚的介绍参见 Chapter 20，Lewis 酸的描述参见 p. 466。您在 p. 604 看到过一个卤代烷做亲电试剂的类似反应。

烯醇硅醚的共轭加成给出产物的烯醇硅醚形式

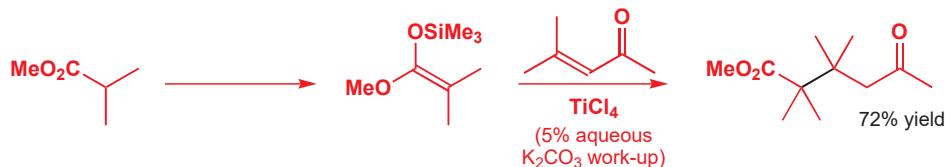
在醛、酮和羧酸衍生物的共轭加成中，烯醇硅醚是替代烯胺的最好选择。无论是使其自发反应，还是用 Lewis 酸 ($TiCl_4$) 催化低温反应，稳定的中性亲核试剂都可与 Michael 受体可以很好地作用。如果需要 1,5-二羰基化合物，那么可以用酸或碱的水溶液后处理，以断裂产物中的硅-氧键。



由苯乙酮 (PhCOMe) 衍生得到的烯醇硅醚，在四氯化钛的推动下与双取代的烯基酮反应，纵使共轭加成会形成一个季碳原子，这个反应仍然十分迅速，并以好产率给出二酮产物。这是这类非常强大的共轭加成反应 (烯醇硅醚参与的) 的一个典型例子。

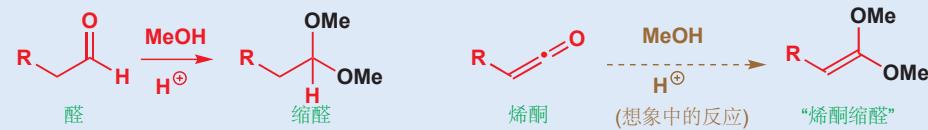


甚至，用烯醇硅醚形成一个连接两个季中心的新 C–C 键也是可能的。硅烯酮缩醛 Silyl ketene acetals (酯的烯醇硅醚) 比普通的烯醇硅醚更加亲核，在这个例子中，硅烯酮缩醛在 Lewis 酸 (TiCl₄) 催化下，共轭加成到一个不饱和酮上。

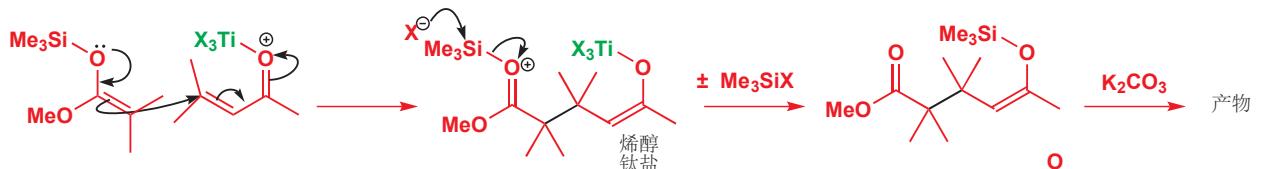


烯酮缩醛

由于酯的烯醇醚有两个等价的 OR 基处在同一根双键的同一段，因此它们被称作“烯酮缩醛 (ketene acetals)”，或是在这里特指的“硅烯酮缩醛”。这个描述是合理的，您可以想象烯酮 (ketene) 的羰基像醛中的羰基一样形成缩醛 (acetal)；虽然事实上烯酮缩醛并不是那样得到的。



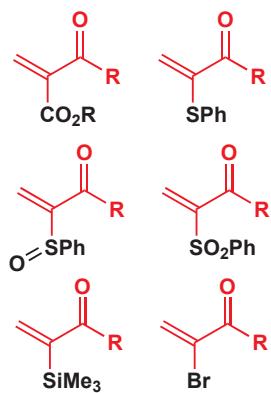
在这些反应中，亲电试剂先与 TiCl_4 Lewis 酸配位，生成一个活化的烯基酮等待硅基亲核试剂的进攻。三甲基硅醚何时经历分子内转移，从其原来的地方移动到产物中它位于的地方是我们不得而知的。很多时候，从 Lewis 酸中释放出来的阴离子 (Cl^- , RO^- , Br^-) 都是对于硅很好的亲核试剂，因此我们可以合理地假设先形成了游离的三甲基硅基物种 (Me_3SiX)，用于随后捕获烯醇钛盐。



种种可接受烯醇(盐)亲核进攻的烯烃

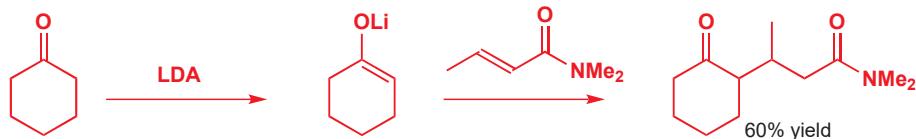
最简单的，也是最好的 Michael 受体是带有暴露的不饱和 β 碳原子的 α,β -不饱和羰基化合物，例如外-亚甲基酮、内酯 (*exo*-methylene ketones, lactones) 以及乙烯基酮。然而，它们极高的反应性也使它们难以处理 (它们很容易聚合)，而在下一章中 (p. 621) 您会遇到通过让它们原位生成而避免这些问题的方法。





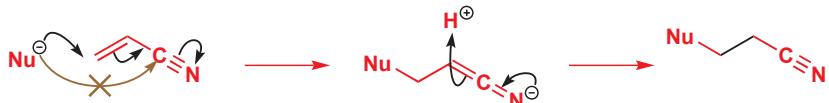
说服一个顽固的烯醇盐去共轭加成，而不是直接加成的技巧之一是在其 α 位加上一个吸电子基团。页边栏展示了几种用于这一用途的试剂。每种中额外添加的基团 (CO_2Et , SPh , SOPh , SO_2Ph , SiMe_3 , 和 Br) 都可以在共轭加成完成后被去除。

不饱和酯是很好的 Michael 受体，因为它们并不非常亲电。不饱和酰胺相比之下就更遑论亲电性了(叔胺，没有酸性的 NH 质子的条件下)，与烯醇锂反应会更多地给出共轭加成产物。

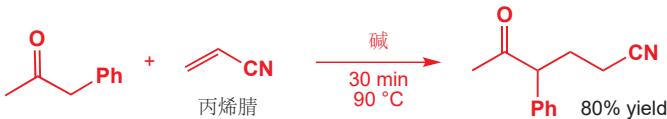


► 本章的开始就阐述了氰基对烯醇盐烷基化的选择性活化作用。

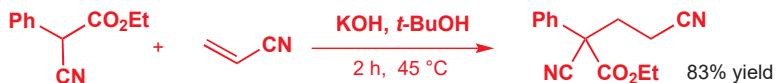
氰基相比于它羰基的兄弟，面对亲核试剂的直接进攻反应性并不高，但它却是可以稳定邻位负电荷的。因此，与腈共轭的烯烃面对亲核进攻是被活化了的，而且它还无需面临与直接进攻相竞争的麻烦。



碱性下，甲基苄基酮生成它烯醇盐中更稳定的一个，随后顺利且快速地共轭加成到丙烯腈。丙烯腈是对于烯醇盐，最好的 Michael 受体之一。



氰基同样可以作为亲核试剂中的阴离子稳定基。与酯基共同作用，使得烯醇化的质子酸性很强，仅用氢氧化钾做碱即可去除。



最简单的氨基酸，甘氨酸，会使合成其他更复杂的氨基酸的理想起始原料，但它生成烯醇或烯醇盐的过程不容易。将其转化为其苯甲醛亚胺的甲酯，于是就引入了两个帮助稳定烯醇盐的吸电子基，继而对丙烯腈的加成就是可能的了。所用的碱是固态的碳酸钾。烷基化产物经简单的水解，即可转化为扩展后的氨基酸。

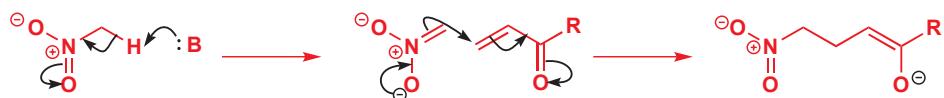


您在 p. 606 中看到了富马酸二酯中的两个酯基是如何促进共轭加成的，但如果 Michael 受体的两端是两个不同的基团呢？那么您需要比较它们吸电子能力的强弱。有一个情形是很清楚的。硝基的吸电子能力价值两个羰基 (p. 586) 因此下面的例子中共轭加成发生在硝基的 β 位。



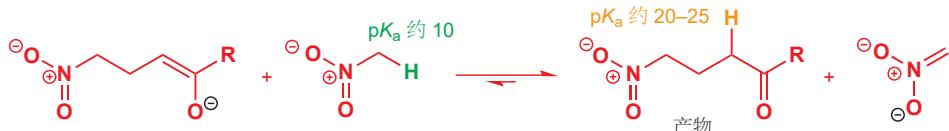
硝基烷烃是共轭加成极好的亲核试剂

本章到目前为止，您已经看到了很多高度稳定的阴离子，例如 β -二羰基化合物衍生的烯醇阴离子，是尤其好的亲核加成试剂，因为它们的稳定性有利于将不理想的直接 $C=O$ 加成产物（羟醛）转化回反应物，也促进了这个反应催化版本中的质子转移。硝基是很强大的吸电子基团，仅一个就与两个羰基在 pK_a 方面等价 (p. 586)。因此如果 β -二羰基混合物是共轭加成很好的亲核试剂，那么您会希望硝基烷烃也能以相同的方式参与共轭加成。好消息是它们确实如此，而且作用得很好。第一阶段是碱催化的共轭加成。

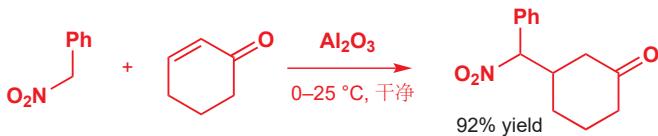


■ 在机理中，如果需要用到硝基，往往将其充分地画出来。

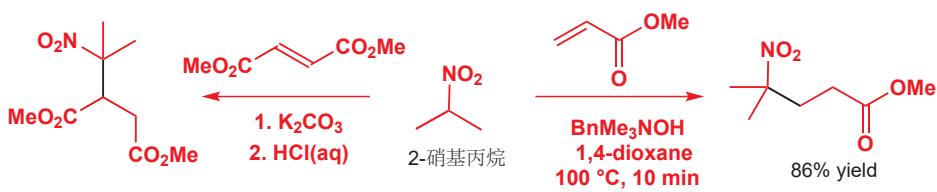
产物烯醇盐比硝基化合物阴离子的碱性更强，因此它会从另一分子的硝基化合物中夺去质子，自己变为产物，也为下一轮的反应提供另一分子的阴离子。



硝基的酸化效果（对质子）十分显著，因此它们的反应选用了很温和的碱来催化。这样做可以选择性地去除硝基旁边的质子，并避免羰基化合物的副反应发生。温和的碱常见的例子包括胺、季铵碱和氟化物。甚至是碱性氧化铝 basic alumina（一种通常惰性的粉末）都足以在室温下，催化这个几乎定量的，苄基硝基烷与环己烯酮的加成反应！



硝基化合物的阴离子很容易通过与 α,β -不饱和单、双酯的加成形成季中心。选用了很温和的碱性条件，为了确保通过酸性，将硝基的质子与产物中挨着酯基的质子区分开来。

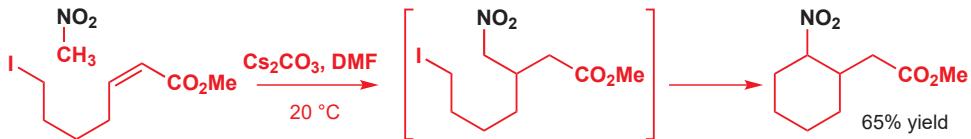


■ 如您会在 Chapter 26 中见到的，可烯醇化的酯、酮和醛在强碱的存在下，都很容易遭受与自己发生的缩合反应。

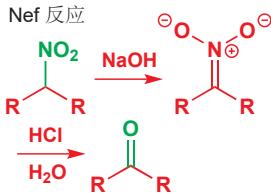
硝基化合物共轭加成的有效性，使其成为能与其他反应结合着，在一锅中形成多根键的理想方法。下一个例子将共轭加成与分子内共轭加成结合，制得了一个六元环。两步使用的碱都是

铯是易用的金属中最具电正性的：
电负性 = 0.79.

Cs_2CO_3 较大的铯阳离子形成完全离子化的化合物，碳酸根离子不能与之结合，因此它的碱性得到了最大程度的运用。共轭加成产物又在其硝基旁形成第二个阴离子，继而发生对碘的，分子内的 $\text{S}_{\text{N}}2$ 取代形成六元环。

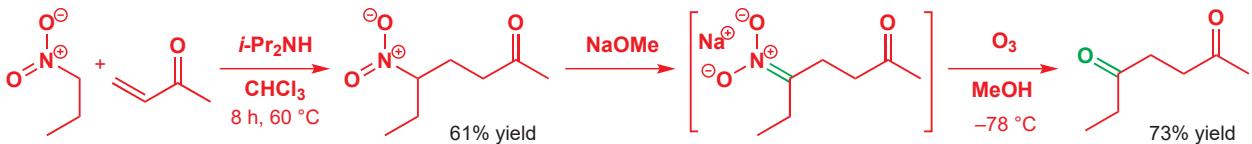


Nef 反应



有关臭氧解 (Ozonolysis) 反应的描述在 Chapter 19.

在共轭加成后，硝基可以转化为其他有用的基团。将其还原可以给出伯胺，将其水解可以呈现出酮。这种水解反应被称为 **Nef 反应 (Nef reaction)**，先通过例如氢氧化钠的碱，使之形成硝基稳定的阴离子，然后在加入硫酸水解来实现。这些条件对很多底物 (和产物) 都是相当苛刻的，因此以及开发出了更为温和的方法。其一是用硝基“烯醇盐”与臭氧在低温下发生的臭氧解反应替代酸处理。硝基丙烷在碱催化下顺利地共轭加成到甲基乙烯基酮上，给出硝基酮。然后用乙醇钠将其转化为盐，并通过臭氧化将 $\text{C}=\text{N}$ 键断裂，并连接到臭氧上。产物为 1,4-二酮，在此阶段分离，整个流程中没有羟醛副反应发生。

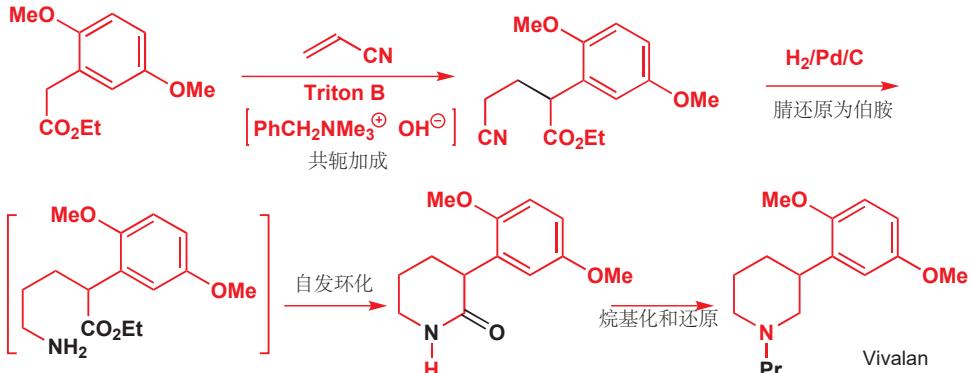


这是一种很好的合成 1,4-二酮 的通用方法，而其他方法却很难制备，烯基酮很容易被安置上额外的取代基——这是共轭加成的一个特定。

一种作用于脑化学的药物的合成

我们将以一个药物分子简单的商业化合成为本章的结尾——该分子为 **vivalan**——是一种“多巴胺拮抗剂 (dopaminergic antagonist)”。它用到了四种您见过的反应：烯醇盐对丙烯腈的共轭加成， CN 还原为伯胺，烷基化，和酰胺的环化生成——这个反应自发发生。

此处的共轭加成用了三甲基苄基氢氧化铵 (benzyltrimethylammonium hydroxide) 做碱，此物种以 Triton B 为商品名出售，用于将氢氧根溶解在有机溶剂中。



小结

我们以及考虑了烯醇盐及其等价物与卤代烷和亲电的烯烃的反应。在下一章中，我们将转向考虑从前总是故意要采取措施避免的反应。我们将考虑同样的几类烯醇盐等价物与羰基化合物本身的反

应。

● 烯醇盐烷基化的方法总结

特别的烯醇盐等价物	注意
用于酯的烷基化	
<ul style="list-style-type: none"> LDA → 烯醇锂 用缩苹果酸二乙酯、二甲酯并脱羧 	得到酸 (NaOH; HCl) 或酯 (NaCl, DMSO)
用于醛的烷基化	
<ul style="list-style-type: none"> 用烯胺 用烯醇硅醚 用烯胺盐阴离子 	与活泼烷基化试剂 与 S_N1 -反应性 烷基化试剂 与 S_N2 -反应性 烷基化试剂
用于对称酮的烷基化	
<ul style="list-style-type: none"> LDA → 烯醇锂 用乙酰乙酸酯并脱羧 用烯胺 用烯醇硅醚 用烯胺盐阴离子 	与丙酮发生烷基化等价 与活泼亲电试剂 与 S_N1 -反应性 烷基化试剂 与 S_N2 -反应性 烷基化试剂
用于不对称酮在多取代侧的烷基化	
<ul style="list-style-type: none"> $Me_3SiCl, Et_3N \rightarrow$ 烯醇硅醚 $Me_3SiCl, Et_3N \rightarrow$ 烯醇硅醚 → 烯醇锂和 MeLi 烷基化乙酰乙酸酯两次并脱羧 用烯基酮的加成或还原给出特定的烯醇锂或烯醇硅醚 	与 S_N1 -反应性 烷基化试剂 与 S_N2 -反应性 烷基化试剂 乙酰乙酸乙酯连续两次烷基化
用于不对称酮在少取代侧的烷基化	
<ul style="list-style-type: none"> LDA → 热力学的烯醇锂 LDA 然后 $Me_3SiCl \rightarrow$ 烯醇硅醚 用烷基化的乙酰乙酸酯的双阴离子并脱羧 用烯胺 	与 S_N2 -反应性 亲电试剂 与 S_N1 -反应性 亲电试剂 乙酰乙酸乙酯连续两次烷基化 与活泼亲电试剂

延伸阅读

P. Wyatt and S. Warren, *Organic Synthesis: Strategy and Control*, Wiley, Chichester, 2007, chapter 10 (译本: 有机合成: 切断法, 科学出版社, 2010). 此领域的先驱者所写的一篇早期文章: H.O. House, M. Gall, and H. D. Olmstead, *J. Org. Chem.*, 1971, 36, 2361. 特定的烯醇盐的形成与烷基化的一个很好的例子:

D. Caine, S. T. Chao, and H. A. Smith, *Org. Synth.*, 1977, 56, 52. F. A. Carey and R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry B, Reactions and Synthesis*, 5th edn, Springer 2007, chapter 1.

检查您的理解



为确保您真正掌握了这一章的内容, 请尝试解决本书 Online Resource Centre (在线资源中心) 中的习题:
<http://www.oxfordtextbooks.co.uk/orc/clayden2e/>

26

烯醇盐和羰基化合物的反应： 羟醛反应和 Claisen 反应

联系

基础

- 羰基化合物与氰离子、硼氢化物和亚硫酸氢盐反应 ch6
- 羰基化合物与有机金属亲核试剂反应 ch9
- 羰基化合物参与亲核取代反应 ch10 & ch11
- 烯醇和烯醇盐如何与杂原子亲电试剂，例如 Br_2 和 NO^+ 反应 ch20
- 烯醇盐和它的等价物如何与烷基化试剂反应 ch25

目标

- 羰基化合物既作为亲核试剂，又作为亲电试剂的反应
- 如何通过羟醛反应，制取羟基-羰基化合物（羟醛）或烯基酮
- 如何确保您在羟醛反应中得到了想要的产物
- 用醛、酮和酯的烯醇盐完成羟醛反应的可用的不同方法
- 如何用甲醛做亲电试剂
- 如何预测分子内羟醛反应的结果
- 酯如何与烯醇盐反应：Claisen 缩合
- 如何酰基化酯和酮的烯醇盐
- 如何得到获得 C-酰基化 而避免 O-酰基化
- 如何用分子内酰基化制备环状酮
- 酰基化反应中的烯胺
- 模拟自然界中的酰基化

展望

- 逆合成 ch28
- 芳杂环的合成 ch29 & ch30
- 不对称合成 ch41
- 生物有机化学 ch42

引入

上一章我们谈论了烯醇和烯醇盐与卤代烃、 α,β -不饱和羰基化合物等烷基化试剂的反应。我们强调了，避免在羰基上发生亲核进攻是多么重要。

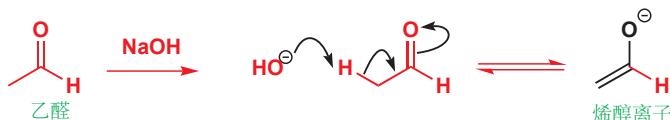
烯醇盐的烷基化



本章的设置也特意选择了烯醇和烯醇盐亲核进攻的反应，前半部分的羟醛反应 (aldol reaction) 是对醛或酮的进攻，而后半部分的内容是对酰基化试剂的进攻。

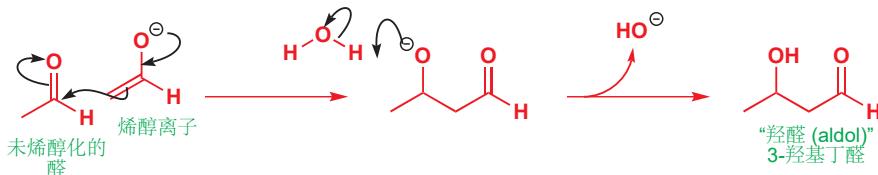
羟醛反应

最简单的可烯醇化的醛是乙醛 (ethanal, acetaldehyde, CH_3CHO)。如果我们在其中加入少量的碱，比如说 NaOH ，会发生什么呢？一部分的乙醛会形成烯醇离子。



仅生成了很少量的具亲核性的烯醇离子：如我们在 Chapter 25 指出的，氢氧根的碱性不足以将醛全部烯醇化。每个形成了的烯醇离子都被其他没有烯醇化的醛分子所包围着，这些醛分子都还含有具亲电性的羰基。烯醇离子会进攻这些醛中的一个的羰基，并生成烷氧基离子，继而再被第一步所生成的水质子化。

$\text{pK}_a \text{ H}_2\text{O} = 15.7$;
 $\text{pK}_a \text{ MeCHO} \sim 20$



产物是一个带有羟基 (*ol*) 的醛 (aldehyde)，因此我们将其俗称作羟醛 (aldol)。羟醛这一名称之所指包含烯醇 (或烯醇盐) 与羰基化合物反应 (羟醛反应 aldol reaction) 得到的一整类化合物。注意碱催化剂 (氢氧根离子) 在最后一步重新生成，因此它确实是催化剂。

这个反应十分重要，因为在亲核的烯醇盐进攻亲电的醛时，形成了 碳–碳 键，如图是羟醛反应最关键的一步，描黑的键即为新形成的 碳–碳 键。

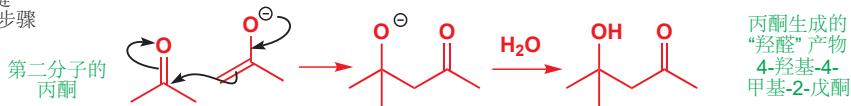


这个反应在酮上也能很好地发生。有一个很适合在开篇提的很好的例子，就是丙酮，它会给出一个重要的产物，而且它本身是对称的酮，这使得我们不需要被在哪边烯醇化所困惑。每一步都与醛的羟醛反应完全相同，其产物也是一个羟基-羰基化合物，是一个羟基-酮。

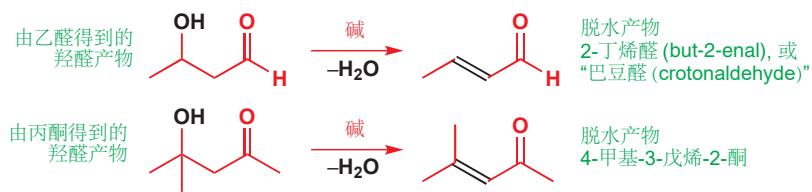
烯醇化的步骤



碳–碳键形成的步骤

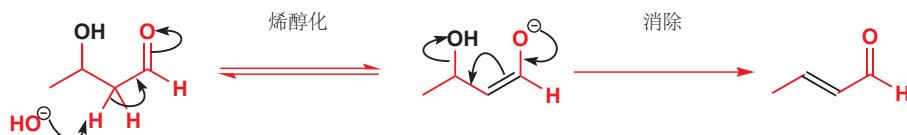


乙醛的反应在滴入一滴稀氢氧化钠后就可以很好地进行，而丙酮反应的最佳条件是使用不溶的氢氧化钡， $\text{Ba}(\text{OH})_2$ 。它们都要求保持碱的低浓度。如果没有这种预防措施，从反应体系中分离出来的就不再是羟醛产物了。有了更多的碱，羟醛产物就会相当容易地脱水 (dehydrate)，发生后续反应，并得到共轭的不饱和羰基化合物。



见 p. 399 关于 E1cB 机理的讨论。

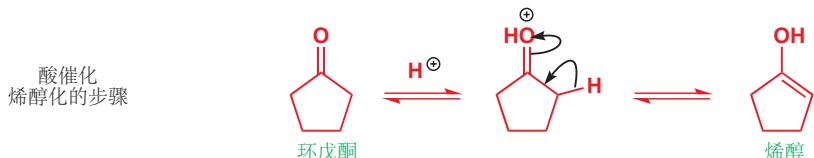
羟醛产物的脱水过程是您在 Chapter 17 已经遇到过的消除反应，当时讨论过其可能的机理。通常的机理不允许您在碱溶液中消去水，因为氢氧根是差的离去基团。此处的消除受羰基的帮助：它们是 E1cB 反应，烯醇化允许随后 OH^- 的离去。



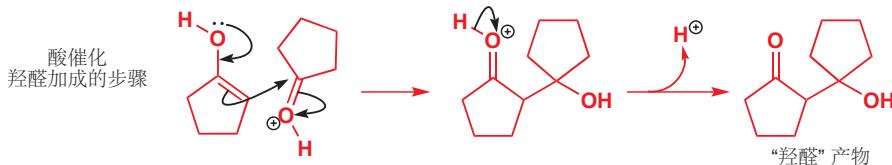
您当然不需要分别记住所有的条件所对应的结果：如果您需要做一个简单的羟醛反应，您可以查阅 1968 年 *Organic Reactions* 中的大量综述。

在下面的例子中，您会发现碱催化的羟醛反应有时给出烯醇，而有时却给出消除产物。这种选择部分地取决于条件——条件越强硬（强碱，高温，长时间反应），则更容易发生消除——也部分地取决于试剂的结构。

消除在酸催化的羟醛反应中甚至更容易，这一过程通常给出不饱和产物，而不是羟醛。在下面的对称的环状酮参与的简单例子中，不论碱性还是酸性都能高产率地得到烯基酮、烯基醛。我们会使用酸催化反应来说明机理。首先是我们在 Chapter 20 中讨论过的，酸催化烯醇化。

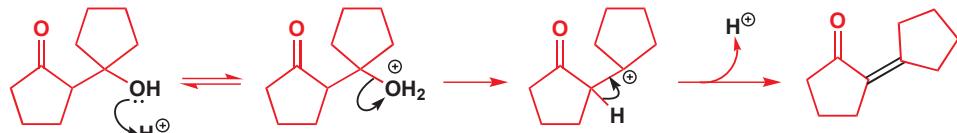


然后羟醛反应发生了。烯醇比烯醇盐的亲核性较弱，反应的发生是因为另一个亲电的羰基化合物已经被质子化了：此反应在酸催化下进行。酸催化的羟醛反应如下进行。



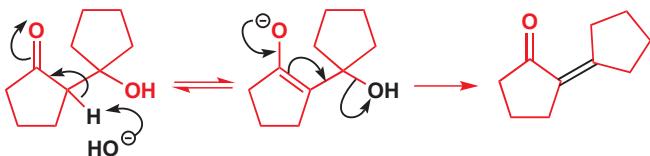
所生成的羟醛是一个叔醛，因而在酸性下会很乐意通过 E1 机理消除，即使没有羰基的参与消除也很容易，而羰基的作用只是确保最终生成的是唯一的、稳定的、共轭的烯基酮。同样要注意，脱水过程的酸也是真正的催化剂，因为它在最后一步重新出现。

酸催化脱水的步骤 (E1 消除)



在实践中，这些中间体都不需要被检测或者分离出来——只要简单地用酸处理酮，即可以很好的产率得到烯基酮。碱催化的反应也通过羟醛-E1cB 消除机理得到相同的产物。

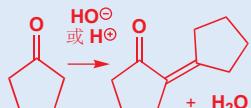
碱催化脱水的步骤 (E1cB 机理)



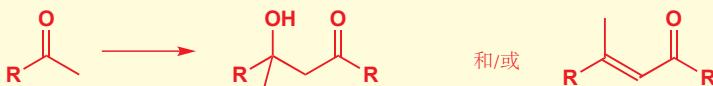
羟醛缩合 (Aldol condensations)

术语“缩合 (condensation)”所描述的就是这类反应。缩合指的是两个分子结合的反应，还要伴随着一个小分子的离去——通常是水。在这个情形中，两个酮伴随着水的失去而结合。这个反应被称作羟醛缩合，化学家可能这样描述：“两分子的环戊酮缩合 (condense) 并给出一个共轭的烯基酮。”并且您还会发现不论最后是否脱水，人们都会用“缩合”来形容羟醛反应。这种差别已经不再重要。

环戊酮的缩合



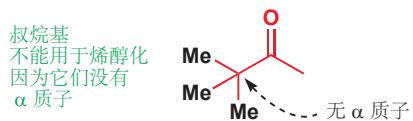
- 碱催化的羟醛反应可能得到羟醛产物，也可能通过 E1cB 机理脱水，得到烯基酮或烯基醛。
- 酸催化的羟醛反应可能得到羟醛产物，但通常得到的是通过 E1 机理脱水后的烯基酮或烯基醛。



不对称酮上的羟醛反应

如果酮在一侧被阻塞，不能烯醇化——换句话说就是没有质子——那么仅会有一种可能的羟醛反应。这种情况发生于带叔烷基或芳香取代基的酮。例如叔丁基甲基酮 (3,3-二甲基丁-2-酮)，在各种各样的碱中都能 60–70% 产率地发生羟醛反应。叔丁基的一侧不能烯醇化，因此烯醇化必定发生于甲基的一侧。

只能以一种方式烯醇化的酮

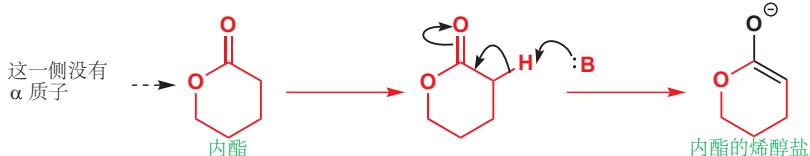


芳环上的三角型碳 无质子



另一个由其有趣的，被阻塞的羰基化合物是内酯 (lactone, 环酯 cyclic ester). 开链酯 (Open-chain esters) 并不发生羟醛反应：它们倾向于发生本章的后半部分所要讨论的反应。但内酯有些方面很像酮 (IR 中它们 C=O 基的伸缩频率相似，而且不同于酯，它们不能与 NaBH4 反应)，并会在碱催化剂下给出不饱和羰基化合物。由于酯基氧原子的阻塞，烯醇化的位置是非常清晰的。

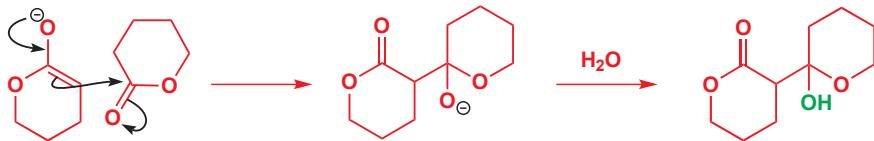
内酯生成的烯醇



■ 本图中的 B 代表碱 (base)。

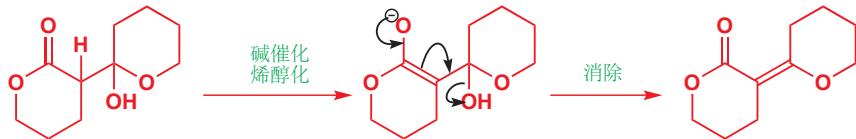
烯醇盐随后进攻另一未烯醇化的内酯分子的羰基，与醛和酮的反应一样。

内酯的羟醛反应



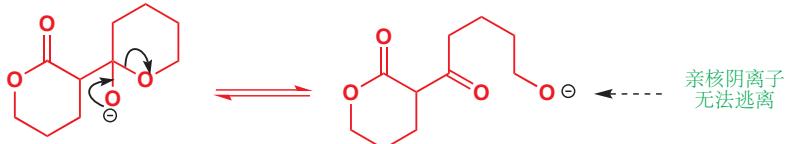
最后一步是我们熟悉的脱水。由于这个反应在碱中进行，于是我们最好用经历羟醛产物的烯醇化的 E1cB 机理表示。

脱水的步骤



您可能会对一件事感到意外，那就是为什么羟醛中间体不发生分解呢。羟醛中间体还可以被描述为羰基上的亲核取代 (Chapter 10) 的四面体中间体。那么为什么它不以四面体中间体的常规方式分解呢？

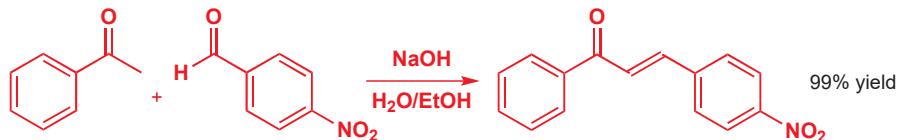
内酯的羟醛反应中的四面体中间体可能的断裂方式



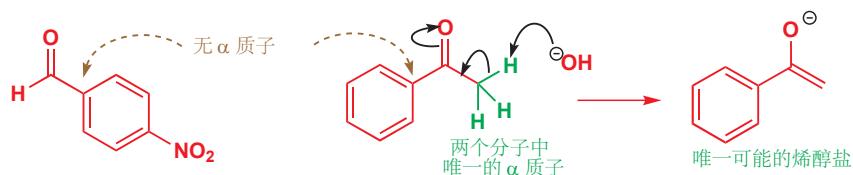
最好的离去基团是烷氧基阴离子，而产物也很有道理。但接下来会怎么样？唯能接下去的步骤就是重新进攻回来。因为内酯是一个环状的酯，离去基团无法逃离——它仍然附着在分子上。这个反应是可逆的，但脱水却是不可逆的，进而也是有效的，因为脱水得到的是一个稳定的共轭产物。通常，无环酯与之不同：它们的烷氧基离去基团可以离去，其结果正是本章后面会遇到的另一类反应。

交叉缩合

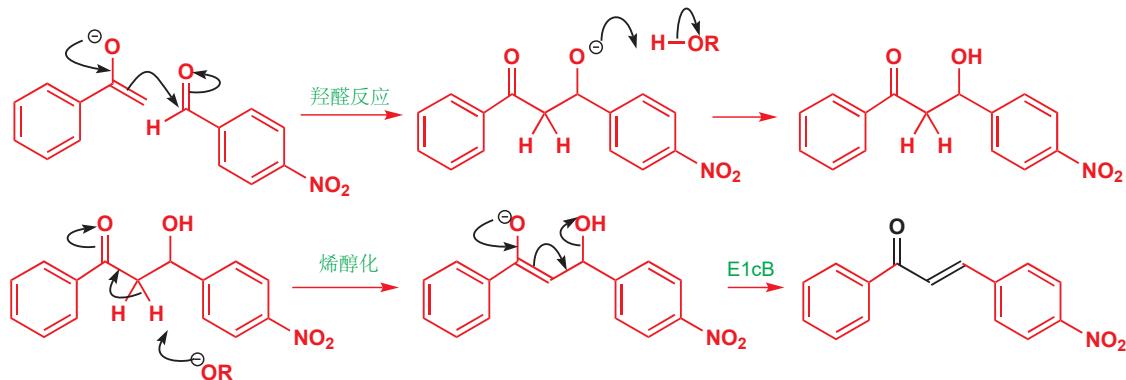
到目前为止，我们只考虑过“自缩合 (self-condensations)”——简单羰基化合物的二聚反应。这只是已知的羟醛反应，很小的一部分。而发生于两种不同的羰基化合物之间的反应，一种以其烯醇式做亲核试剂，而另一种做亲电试剂，被称为交叉缩合 (cross-condensations)。它们比其自缩合更加有趣，但是想弄清楚它们也需要更多的思考。我们会以一个运行良好的例子开始。酮 PhCOMe 与 4-硝基苯甲醛在乙醇水溶液中，NaOH 催化下给出定量产率的烯基酮。



第一步一定是 NaOH 做碱下烯醇阴离子的形成。两个羰基化合物都是不对称的，但即使这样仍然只有一个位点有 α 质子，继而可以烯醇化，这个位点就是酮上的甲基，而醛上根本没有 α 质子。



从产物的角度推断，烯醇盐进攻醛，并得到羟醛，然后再经 E1cB 机理脱水。

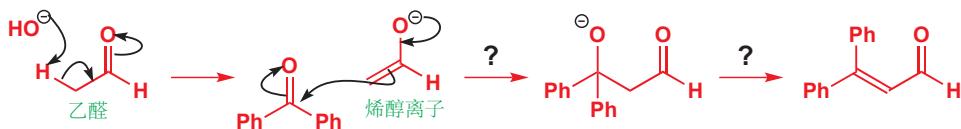


但在进攻时，烯醇盐却会面对选择，它还可以进攻另一分子未烯醇化的酮。但它没有，这是因为酮没有醛活泼 (Chapter 6)。在上述情形中，醛上还有吸电子的硝基取代基，这使其活性进一步增强。烯醇盐选择更加亲电的试剂——即醛。

在其他情形中，平衡有可能倾向于自缩合。您也许认为乙醛和二苯甲酮 ($\text{Ph}_2\text{C}=\text{O}$) 的交叉缩合能很好地发生。



无论如何，仅有醛可以烯醇化，得到的烯醇盐去以进攻酮。



但事实并非如此。酮的空阻很大，而且非常共轭。它相比于普通的酮亲电性较差，而普通的酮又比醛亲电性差。因此在做选择时，烯醇盐舍弃了酮，而进攻另一分子(未烯醇化的)乙醛；并且在每一次选择时都是如此。本章开头论述的反应发生了，而酮仅作为一个旁观者。

● 成功的交叉羟醛反应

这类交叉羟醛反应若想成功，必须具备以下两个条件：

- 仅有一个组分可以烯醇化。
- 另一个组分必须不能烯醇化，而且要比能烯醇化的组分的亲电性强。

所有人都会记得第一个条件，但却很容易忘掉第二个。

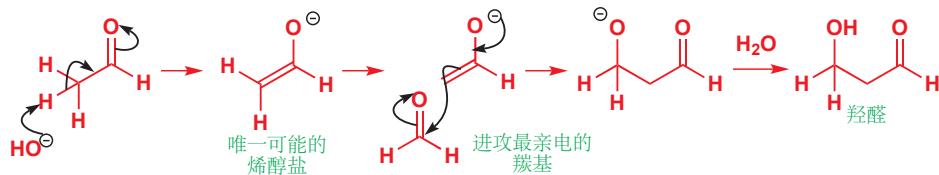
Mannich 反应

乍一看，甲醛 ($\text{CH}_2=\text{O}$) 像是混合的羟醛反应中理想的亲电组分。它不能烯醇化。(通常我们关心醛中的 α 氢原子，而甲醛中根本没有 α 碳原子。) 并且甲醛还是醛中独占鳌头的一个。醛比酮亲电性好的原因是因为一个氢原子替代了一个烷基，而甲醛中有两个这样的氢原子。

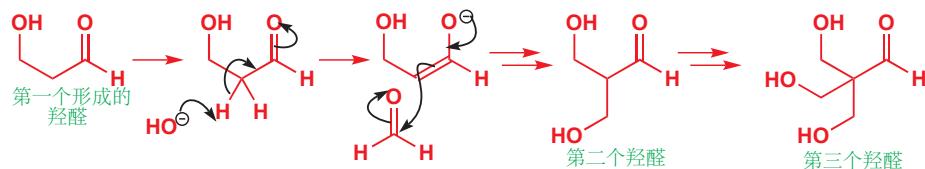
甲醛

纯净的甲醛不可获得，因为在纯净状态中它会形成三聚体或四聚体。可以获得的是其水溶液，即常用于保存生物标本的“福尔马林 (formalin)”——含 37% 的甲醛，大部分以水合物 $\text{CH}_2(\text{OH})_2$ 的形式存在；见 Chapter 6。纯净而干燥的聚合物“多聚甲醛 (paraform aldehyde)”也可获得，我们在 Chapter 9 中介绍过。这两种试剂在羟醛反应中都不很实用。其水溶液可用在我们将简短描述的 Mannich 反应中。短暂存在的甲醛单体可以制得，也可用烯醇锂将其捕获，但这是很复杂的实验。

乙醛与甲醛的交叉羟醛反应

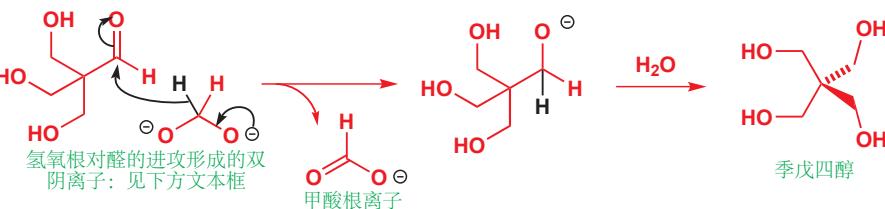


这个羟醛可以顺利地生成，但它并不是反应的最终产物。在像甲醛这样强的亲电性的试剂的作用下，第二个、第三个羟醛迅速地接踵而至。



这还没有完。第四分子的甲醛会与氢氧根离子结合，然后还原第三个羟醛。这个还原过程被称作 Cannizzaro 反应 (康尼查罗反应, Cannizzaro reaction)，在下方的文字框中有关于它的描述。最终产物是一个高度对称的“季戊四醇 (pentaerythritol)”， $\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_4$ ，同一个碳原子上四面体型排列着四个 CH_2OH 基。整个反应消耗了四分子的甲醛，可以以高产率 (典型的是 NaOH 参与的反应，产率为 80%；而用 MgO 可以达到 90%) 得到产物。

通过 Cannizzaro 反应还原

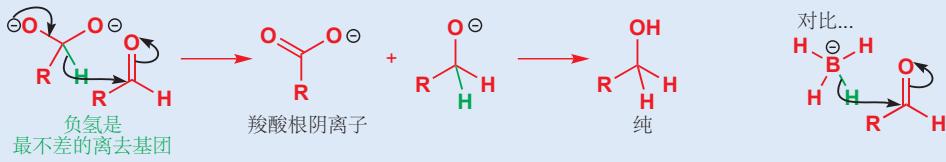


Cannizzaro 反应

如您所知，醛在水中通常至少部分地水合。水合受碱催化，我们可以将碱中水合的步骤如下表示。水合产物是一个单阴离子，但如果碱性足够强 (或浓度足够高)，只要醛不会被质子化，至少会有一部分以双阴离子存在。



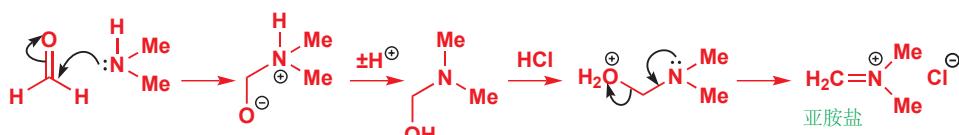
双阴离子十分不稳定，能使其稳定性大大提高的一种方法是像四面体中间体一样表现。那么谁是最好的离去基团？从 O^{2-} 、 R^- 和 H^- 中选择，正是 H^- （虽然勉强）需要离开。负氢离子不稳定，当然不能释放进溶液中，但如果手边就有一个合适的亲电试剂（例如另一分子醛），它就可以以如下类似于硼氢化还原的机理，转移到亲电中心上。



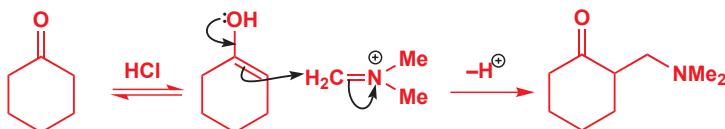
在 Chapter 39 中有更多关于 Cannizzaro 反应机理的内容。

在羟醛反应中使用甲醛的一种通用解决方案是使用 **Mannich 反应**（曼尼希反应，Mannich reaction）。页边栏展示了一个典型的例子：反应包含一个可烯醇化的醛或酮（此处为环己酮），一个仲胺（此处是二乙胺），水溶液形式的 Mannich 反应甲醛，和催化剂 HCl。产物是由甲醛和胺各加一分子到酮上所得的氨基酮。

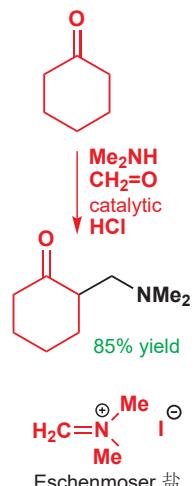
机理的开始是由胺和甲醛形成亚胺盐。胺是亲核试剂，进攻两个可用的羰基化合物中更亲电的一个，当然就是甲醛。在这步加成中，不需要酸的催化，但酸催化剂给加成产物去质子，并给出亚胺盐。在一般的 Mannich 反应中，这只是一个中间体，但由于它十分稳定，相应的碘化物也以 Eschenmoser 盐 (Eschenmoser's salt) 出售，并直接在 Mannich 反应中使用。



亲电的盐现在可以加成到酮的烯醇（现在处于酸性）上了，并给出反应的产物，一种有时被称作 **Mannich 碱** (Mannich base) 的胺。



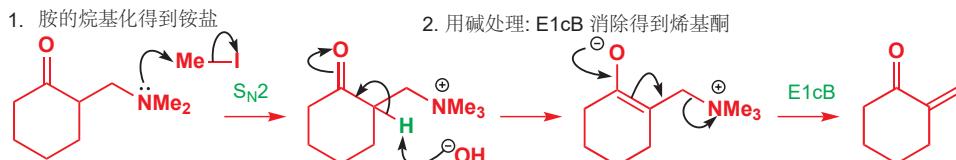
Mannich 反应



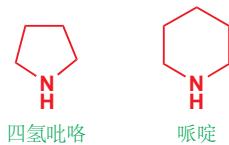
通过这个反应，您可以将一分子的甲醛——也仅有一分子——加到羰基化合物上。您也许，当然有理由反对这并不是羟醛产物——事实上，如果您想要羟醛产物，Mannich 反应对您的帮助并不会很大。尽管如此，这仍是一种很重要的反应。首先，它是制备氨基酮最简单的方法，很多药物分子都属于氨基酮。

其次，Mannich 产物可以转化为烯基酮。制备烯基酮最可靠的方式，是用 MeI 烷基化 Mannich 反应的胺产物得到铵盐，然后用碱处理。烯醇阴离子的生成导向 E1cB 反应，这与羟醛的脱水相当相似，但这里的离去基团更好。

Interactive mechanism for the Mannich reaction



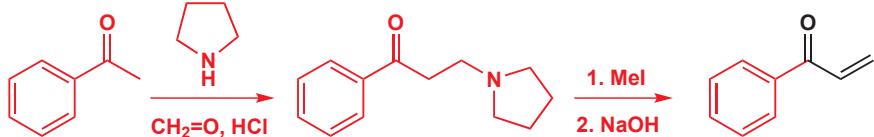
像这样的烯基酮，双键的末端有两个氢原子的，被称作 **外-亚甲基化合物** (exo-methylene compounds)；它们非常活泼，不容易简单地制备或储存。它们当然不能像我们之前见的烯基酮一样



由羟醛反应制备。解决办法是制备 Mannich 产物，将其储存，在需要时烯基化时再将其烷基化并消除。我们在 Chapter 25 中已经见到了，它在 Michael 反应中发挥了很大价值。

如果我们需要的是烯基酮，那么仲胺可以任意选择，因为它不会存在于最终的分子中，更方便（挥发性更低，气味更小）的是用环状胺，通常使用的是四氢吡咯和哌啶。带有单取代双键的，亲电性很强的烯基酮可以用此方法制备。

用四氢吡咯完成的 Mannich 反应



有亲电性但不能烯醇化的羰基化合物

好的交叉羟醛缩合，需要一种化合物可烯醇化，作为亲核试剂，另一种物质不可烯醇化，作为亲电试剂。下表显示了能阻止烯醇化的羰基取代基，它们迫使羰基化合物扮演亲电试剂的角色。大致按照活性的顺序排列，对于烯醇盐的亲核进攻最活泼的位于表格的最顶端。当然，您需要两个取代基阻止烯醇化，因此典型的羰基化合物也被列入表中。注意最后两个例子——酯和酰胺——它们通常不会与烯醇盐发生羟醛反应，而是会扮演酰基化试剂，您稍后会遇到这类内容。

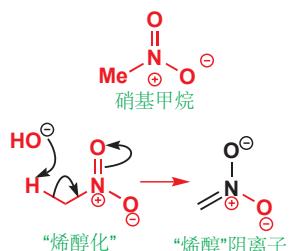
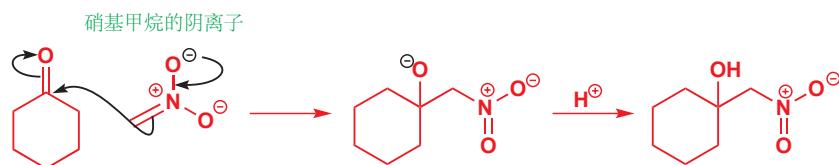
阻止烯醇化的羰基取代基

	取代基	典型化合物	注释
最亲电的	H		需要特殊方法： 见 Mannich 反应
	$\text{CF}_3, \text{CCl}_3$		烯醇卤代制得 (Chapter 20)
叔烷基	$t\text{-Bu}$		很多其他的叔烷基亦可
烯基	Ph-CH=CH_2		亲核进攻可能进攻烯烃： 见 Chapter 25
芳基	Ph		很多其他的芳香环也可 以，例如杂环
	OR		甲酯或甲酸酯
最不亲电的	NR_2		这是 DMF；其他的酰胺很 不活泼

可以烯醇化但不亲电的化合物

我们可以用相反的类型来补充这类选择性。有没有什么可以烯醇化，但不能作为亲电试剂的化合物呢？没有任何的羰基化合物可以填补这个角色，但在 Chapter 25 (p. 585) 中我们见到一些完全

没有羰基，但却可以“烯醇化”的化合物。这类化合物中最出名的是硝基烷烃。硝基烷烃的去质子过程不是烯醇化，所得产物也不是烯醇离子，但整个过程与烯醇化过程十分相似，并值得我们将它们放在一起考虑。所得的阴离子有时被称作 **nitronates**，您在 Chapter 25 中见过它们与 Michael 受体反应，另外，它们也可以和醛、酮很好地反应。

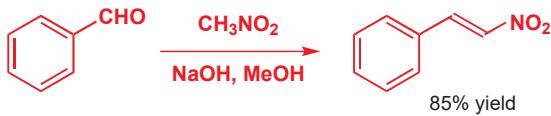


这个特别的例子，使用环己酮作为亲电试剂，硝基甲烷作为生成“烯醇盐”的原料，反应在 NaOH 做碱的甲醇溶液中很好地进行，并以可接受的产率得到“羟醛”产物。这个反应也包含一个选择。两个化合物确实都可以烯醇化，在基本相同的条件下，环己酮也可以很好地与自己反应。



虽然环己酮在没有硝基甲烷存在下会形成烯醇盐，但当酮和硝基烷烃同时存在时，碱会更愿意夺去硝基甲烷上的质子。这是一个可用 pK_a 值解决的简单问题。典型的酮的 pK_a 是 20，而硝基甲烷的则为 10。甚至用像 NaOH (H_2O 的 $pK_a = 15.7$) 这样的强碱来为硝基甲烷去质子都是多此一举的：胺就可以完成这份工作 ($R_2NH_2^+$ 的 pK_a 大约为 10)，通常使用的是仲胺。

硝基化合物消除的步骤也很容易发生，并且在芳香醛的反应中是很难避免的。现在您便知道了 Chapter 22 中我们用的硝基烯烃 Michael 受体是如何制造的了。

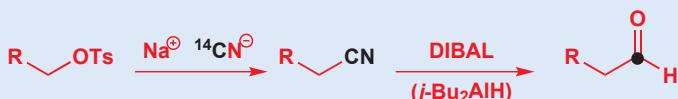


硝基烯烃作为白蚁防卫化合物 (termite defence compounds)

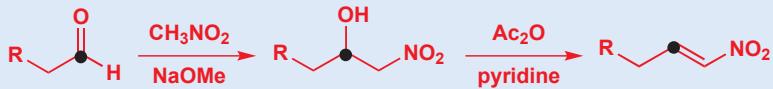
白蚁是群居昆虫，每个种都有自己的“士兵”白蚁来保卫巢穴。原鼻白蚁属 (*Prorhinotermes simplex*) 的兵蚁有巨大的头部，用于向它们的敌人喷射有毒的硝基烯烃。



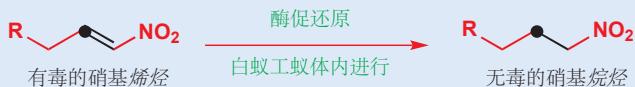
虽然这个化合物可以杀死其他昆虫，甚至其他种的白蚁，但它对于相同种的工蚁是没有效果的。为了了解原因，Prestwich 用羟醛反应制得了一些放射性的化合物。首先，通过放射性的 (^{14}C) 氯离子与对甲苯磺酸酯的 S_N2 反应制备腈，紧跟着 DIBAL 还原 (Chapter 23) 制得十二醛。每个化合物中 ^{14}C 原



子的位置都以黑色显示。然后用硝基甲烷和乙醇钠引发羟醛反应，给出硝基羟醛。最后用吡啶中的醋酸酐发生消除反应，得到需要的防御化合物 (*E*-硝基-1-十五烯)。四步产率为 37%。



当白蚁工蚁被喷上带有标记的的化合物后，它们用一种酶将其还原为硝基烷烃以使之无害。仅从同种的工蚁体内能重新分离得到仍具放射性的、带有标记的硝基烷烃：其他昆虫没有这种酶。



如果一个羟醛反应满足以下三个标准：

- 仅一个可烯醇化的化合物
- 仅一组可烯醇化的质子
- 一个比可烯醇化的化合物更活泼的羰基亲电试剂

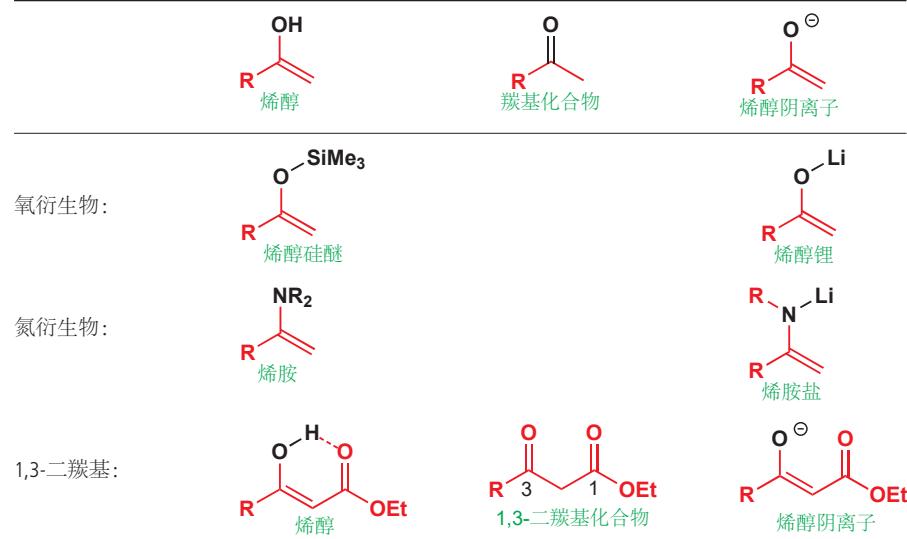
那么您十分幸运，交叉羟醛缩合的方法可以工作。但大多数羟醛反应并非如此：它们是有多种不同的可烯醇化质子，有各种各样的反应性的醛和酮发生的交叉缩合。大多数羰基化合物对的交叉羟醛反应会给出令人绝望的产物混合物。在所有不满足以上三个标准的情况下，都需要特别的烯醇等价物的帮助：一个化合物必须定量地转化为一种烯醇等价物，再在另一个单独的步骤中与亲电试剂反应。这就是下一节要叙述的内容——您会发现其中的一些方法与我们在 Chapter 25 中用于烷基化的方法有许多共同之处。

■ 这是一种泛论，我们在 Chapter 41 中讨论不对称合成时，会有它的反例。

特别的烯醇等价物用于控制羟醛反应

在 Chapter 25 中，我们看到，最简单的控制烯醇盐烷基化的方法是由羰基化合物制备特别的烯醇等价物。这同样是控制羟醛反应的最佳方法。下表将帮您回忆一部分最有用的特别烯醇等价物。

重要的特别烯醇等价物



(我们需要的) 特别烯醇等价物应当是具有烯醇或烯醇盐反应性的中间体，但又足够稳定，进而可以由羰基化合物以高产率制备。这是我们在 Chapter 25 中需要知道的。而当下，进一步的威胁是形成了一半的烯醇盐等价物，与其未烯醇化的母体之间的反应，我们应当补充给“在特别烯醇盐等价物的制备中，不应发生羟醛反应。”

- 特别烯醇等价物应当是有烯醇或烯醇盐反应性的中间体，并且有足够的高产率由羰基化合物生成的稳定性，而且在生成过程中没有任何羟醛反应发生。

对于合适的特别烯醇等价物，明智的选择将允许几乎任何羟醛反应成功地进行。刚才列表中的前两个化合物，烯醇硅醚和烯醇锂，有着尤其广泛的应用，我们会先着眼于它们的工作方式。如表所示，烯醇硅醚更像烯醇：它们都无碱性，且并不是非常活泼。烯醇锂更像是烯醇阴离子：它们是碱性的，而且活泼。它们适用于不同的情形。

羟醛反应中的烯醇锂

烯醇锂通常在低温下的 THF 中，用大空阻氨基锂碱(通常是 LDA) 制备，由于强的 O–Li 键，它在这些环境下稳定。烯醇盐的生成由 Li–O 键的形成开始，然后是碱性氮原子夺去邻位质子的过程。

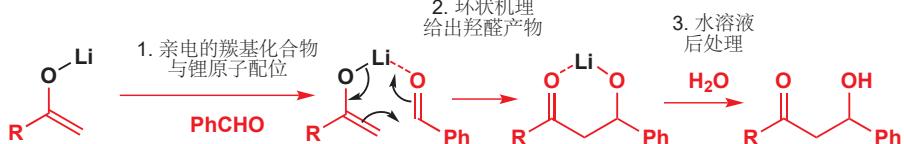


这个反应很快地发生——这种快速致使生成一半的烯醇盐并没有机会在质子的去除未完成时，与未烯醇化的羰基化合物反应。



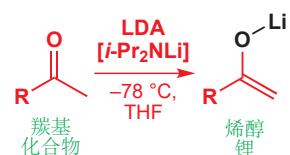
现在，如果加入一个仲羰基化合物，它也会与相同的锂原子络合。这使得羟醛反应在锂原子的配位层 (coordination sphere) 中以环状机理发生。现在的羟醛反应是一个很有利的，六元环过渡态的分子内反应。产物起初是羟醛的烷氧基锂盐，它在后处理中得到羟醛。

烯醇锂参与的羟醛反应



即使在亲电组分是一个可烯醇化的醛时，这个反应也能很好地工作。下一页的例子中，一个不对称醛(一侧被芳香环阻挡)做烯醇组分，以很好的产率与另一个非常容易烯醇化的醛反应。这是我们向您展示的第一个只能用特别烯醇等价物完成的羟醛反应：注意，最重要的一点是它以两步完成：

- 首先，形成特别烯醇等价物(此处是低温下形成烯醇锂)
- 然后，加入亲电试剂



► 烯醇锂的生成在 Chapter 25 中已经讨论。

► Interactive mechanism for lithium enolate formation

■ 醛是一个例外。您可以从例如 $i\text{-PrCHO}$ 的醛中制备烯醇锂，但通常自缩合很快地发生，因此不想要的羟醛自缩合产物仍会在烯醇锂制备时析出。制备醛的特别烯醇盐，我们需要用另一类衍生物：稍后会见到。

■ 一个锂阳离子含四个配位点——我们没显示出来的其他位点都被溶剂分子占据。羟醛反应发生前，其中一个溶剂分子被亲电的羰基组分替代。



这与本章早期论述的那些，可烯醇化的化合物、碱、亲电试剂在一步中混合的交叉羟醛反应不同。

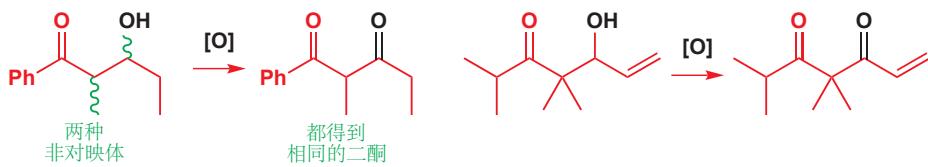
下一个例子尤其令人印象深刻。烯醇组分是一个对称的酮，有非常大的空阻——每侧仅有一个氢原子。亲电组分是一个共轭的烯基醛，不能烯醇化，但可以通过共轭加成接受一个亲核试剂。尽管有这些潜在问题，这个反应以极好的产率进行。

■ 烯醇锂的加成过程为六元环机理，因此它通常并不进行共轭加成。对于可以共轭加成的烯醇等价物，见 Chapter 25.

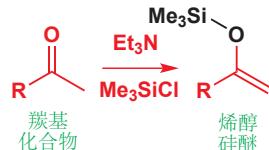
■ 符号 [O] 表示用常规但又含糊的氧化试剂氧化，这个符号来自著名威尔士化学家 Owen Brackets 的实验室。这里用 Swern 氧化是最佳的（见 Chapter 23）。



您可能想知道为什么在本页的第一个例子中我们没有提到立体化学。有两个新的立体中心形成了，产物是非对映体的混合。事实上，这两个反应的产物都用做氧化为 1,3-二酮，这样原本的立体化学也就无关紧要了。如下图所示，羟醛反应也（还有 Claisen 反应）可以用于制备二酮。



羟醛反应中的烯醇硅醚



烯醇硅醚可以由其母体羰基化合物，在弱碱，例如叔胺下形成少的平衡浓度的烯醇阴离子，并非常有效地被亲氧的亲电试剂 Me_3SiCl 捕获。烯醇硅醚的稳定性足以使其能够被分离，但通常它还是作为中间体使用，不会被储存。

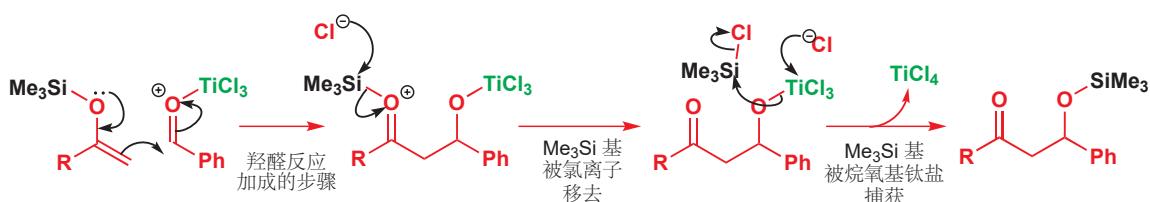
之前的内容中，烯醇硅醚是对于质子、溴相当活泼的烯烃（Chapter 20），但它们与醛和酮的反应则不能在没有催化剂的条件下进行：它们远没有烯醇锂活泼。与烷基化一样 (pp. 595 和 609)，需要 Lewis 酸催化剂推动羟醛反应进行，受欢迎的一种是 Ti(IV) 化合物 TiCl_4 .



中间体事实上是羟醛产物的烯醇硅醚，但它会在后处理中水解，并以好产率形成羟醛。过程中，Lewis 酸想必会与亲电试剂的羰基氧成键。

现在羟醛反应可以发生了：钛络合的羰基氧上的正电荷使醛足够活泼，足以被不那么亲核的烯醇硅醚进攻。氯离子移去硅基后，硅基又被烷氧基钛盐捕获。您不应当对最后一步惊讶，任何烷氧基

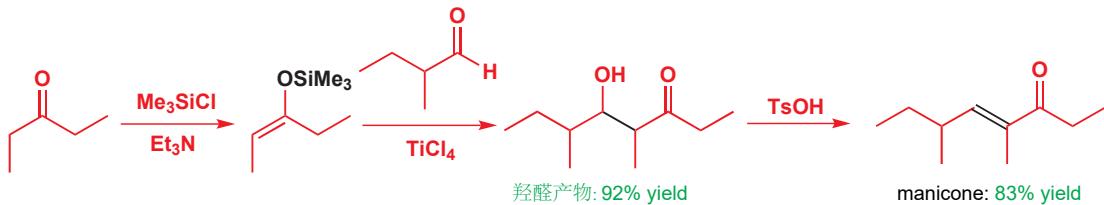
阴离子(例如 MeOLi)都会与 Me_3SiCl 反应以形成烯醇硅醚。



这个机理看似复杂，它也确实复杂。事实上，我们写下的这些细节也不一定正确：钛也许会在反应中与两个氧都很好地络合，我们分开表示的一些步骤可能会协同发生。然而，任何合理的机理都会同意以下两点，也是您必须理解的：

- 烯醇硅醚的反应需要 Lewis 酸的存在。
- 关键的步骤是烯醇硅醚与 Lewis 酸络合的亲电试剂发生的羟醛反应。

烯醇硅醚的使用可以在 manicone 的合成中得到说明，这是一种共轭的烯基酮，蚂蚁用它留下通向食物资源的轨迹。它可以通过 3-戊酮 (作为烯醇组分) 和 2-甲基丁醛 (作为亲电组分) 的羟醛反应获得。两个组分都可以烯醇化，因此我们需要由酮形成特别烯醇等价物。烯醇硅醚能很好地工作。羟醛产物会是非对映体的混合物，但可以通过消除得到单一化合物。



烯醇硅醚不经分离，而是立刻用酸处理，以极好的产率得到羟醛。酸性的对甲苯磺酸 (TsOH) 溶液下脱水给出烯基酮。您可以从羟醛反应的高产率中发现，其中任何一个组分都没有显著的自缩合发生。

共轭的 Wittig 试剂做特别烯醇等价物

我们介绍 Wittig 反应的时候 (Chapter 11) 只是把它简单地看作了烯烃合成反应。如下的一组由 α -卤代羰基化合物 衍生的 Wittig 试剂，还可以被我们看作是合成不饱和羰基化合物时可选用的烯醇等价物。

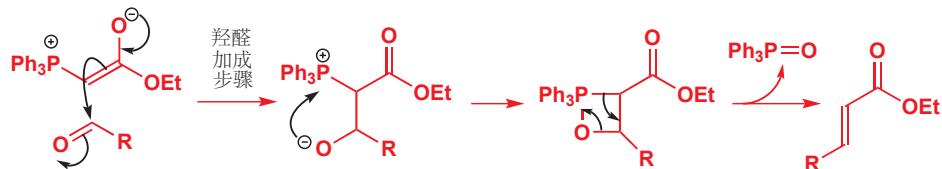


您注意到，我们将中间体叶立德画作烯醇盐的形式，这是为了强调它是一个烯醇盐衍生物：它同样可以表示为叶立德的形式，或与叶立德等价的 $\text{C}=\text{P}$ “正膦”结构。如果我们仔细观察这类 Wittig 反应的细节，我们会发现叶立德的形成就像是烯醇阴离子的形成 (事实上它就是烯醇阴离子的形成过程)。这种烯醇盐的生成仅需要弱碱，因为烯醇盐被 Ph_3P^+ 稳定。

► 我们将在 Chapter 27 再次讨论叶立德，和 Wittig 反应的详细机理。



Wittig 反应的第一步类似于羟醛反应，包含烯醇盐对亲电的羰基化合物的进攻。但由于形成“羟醛”产物不同的是，进攻所得的加合物直接形成了不饱和羰基化合物。



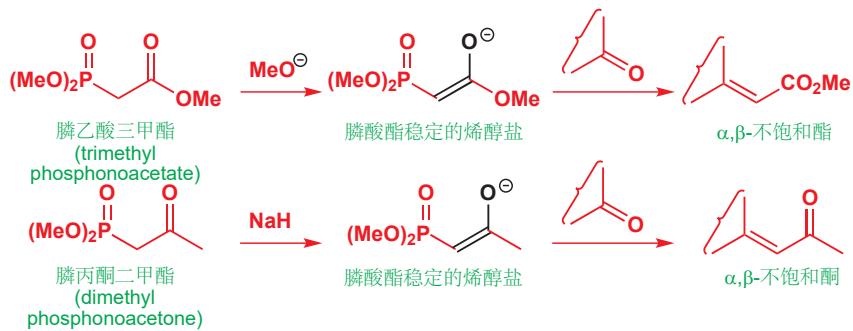
最后的一步，遵循您在 Chapter 11 已遇到过的 Wittig 机理：现在，您还可以把它们看作“羟醛”脱水的特殊情形，由氧化膦和不饱和羰基化合物的形成推动。

由醛、酮和酯衍生的共轭的叶立德，都足够稳定，可以在市面上买到——仅有的，您真正可以购买的特殊烯醇盐等价物中的一个例子。乙醛的烯醇盐对应的叶立德是一种固体，熔点 185–188°C，可以很好地与其他醛，包括可烯醇化的醛反应。



■ 用 $(RO)_2P=O$ 取代 R_3P^+ 的烯烃生成反应被称为 Horner-Wadsworth-Emmons 反应 (reaction)。Horner-Wadsworth-Emmons 反应只能用于生成共轭烯烃。

■ 这里所用的大括号 (brace) 通常像 “R” 一样使用——它表示分子的剩余部分对所讨论的反应不重要，可以是任何事物。



这几个试剂中的阴离子同时被邻位羰基 (以烯醇盐的形式) 稳定，也被邻位的 $P=O$ 基稳定，它们是两个吸电子基稳定的烯醇阴离子的众多例子中的一个。这类化合物中最重要的成员是 1,3-二羰基化合物的烯醇盐，它是下一节的主体。

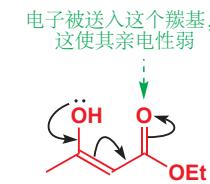
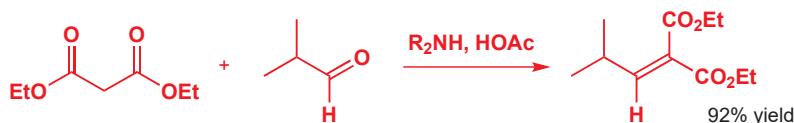
1,3-二羰基化合物 的特殊烯醇等价物

这类化合物是在特殊烯醇等价物的选用中最古老的，但如今它们仍然被广泛应用着，因为它们不需要特别的条件——不需要低温，也不需要严格的无水条件。最重要的两个是缩苹果酸衍生物和乙酰乙酸乙酯。



乙酰乙酸乙酯在一般条件下部分烯醇化。因此您会问，为什么它不会通过羟醛反应立刻与自己缩合呢？这个问题的答案包含两个方面。第一，生成的烯醇非常稳定（见 Chapter 20 中完整的讨论）；第二，未烯醇化的少部分样品中的羰基是亲电性很差的酯或酮羰基。当一个一般的羰基化合物用催化量的酸或碱处理时，会在大量的未烯醇化的亲电试剂中出现少量的可反应的烯醇或烯醇盐，这时羟醛反应（自缩合）就会发生了。而在 1,3-二羰基化合物中，占大部分的是稳定的（也因此不活泼）烯醇，仅有少量活泼的未烯醇化的化合物，因此没有羟醛反应发生。

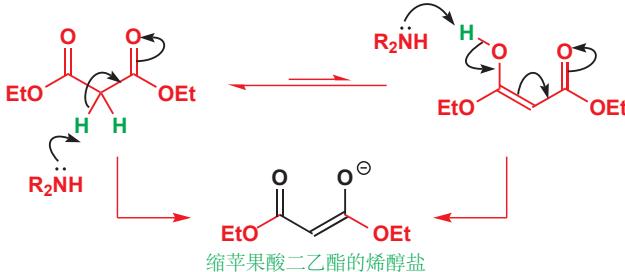
如果我们想用 1,3-二羰基化合物 完成交叉羟醛反应，我们只需要随同弱酸或弱碱，加入第二种亲电的羰基化合物，例如乙醛。催化剂通常用的是羧酸和仲胺的混合物。



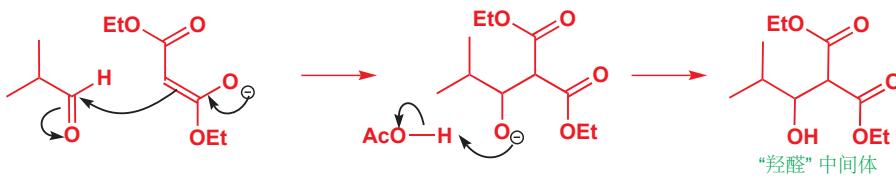
■ 这些条件下，1,3-二羰基化合物的羟醛缩合有时以其十九世纪的发现者命名为 Knoevenagel 反应 (Knoevenagel reaction).

毫无疑问，反应是通过胺产生的烯醇离子进行的，而羧酸用于缓冲溶液，中和产物并阻止醛的烯醇化发生。胺 (R_2NH_2^+ 的 pK_a 大约 10) 的碱性足够由 1,3-二羰基化合物 (pK_a 大约 13) 形成显著浓度的烯醇盐，但并不足以由醛 (pK_a 大约 20) 生成烯醇。烯醇盐的生成可以在缩苹果酸酯的两种互变异构体中的任意一种上画出。

→ 异构体指通过互变异构现象连接的两种异构体：见 Chapter 20, p. 451.

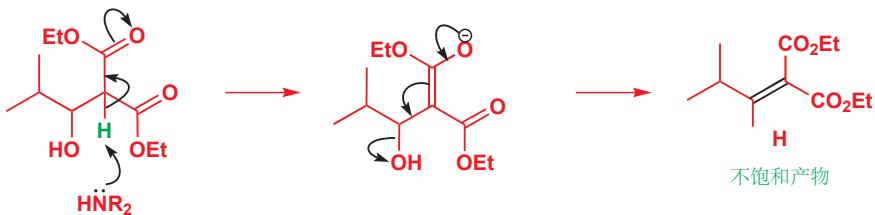


现在烯醇阴离子可以以通常的方式进攻醛，酸的缓冲作用在反应混合物中产出羟醛产物。

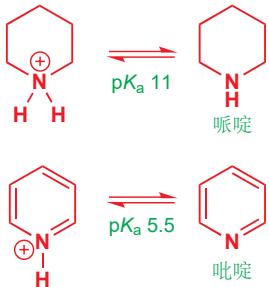


两个羰基间仍有一个质子很容易烯醇化，烯醇阴离子生成后脱水得到不饱和产物。

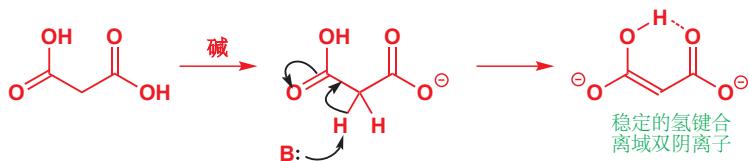
Interactive mechanism for the Knoevenagel reaction



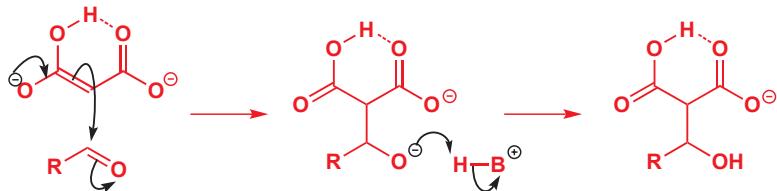
您也许不想要有两个酯基的产物，我们在 Chapter 25 中讨论了，两个 1,3-相关的酯基可以通过水解和脱羧的过程，去除其中一个。羟醛反应有一个更好的途径。如果，所用的不是缩苹果酸酯，而是缩苹果酸，那么在反应过程中脱羧就会自发进行。这时使用的催化剂通常要用碱性更强的哌啶、吡啶混合物。



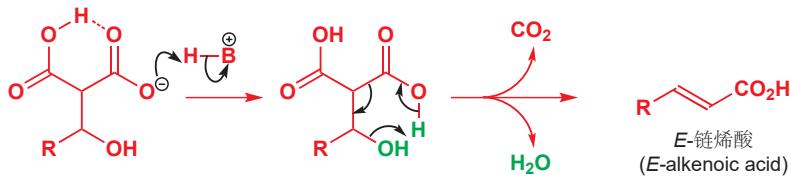
我们推测这个反应是由缩苹果酸单羧酸根阴离子的烯醇阴离子完成的。虽然这个烯醇阴离子是一个双阴离子，它广泛的离域作用和分子内氢键使其事实上相当稳定。



下一步是羟醛步骤。二阴离子进攻醛，质子转移后羟醛得以形成(在这个碱性溶液中，仍以单羧酸阴离子的形式存在)。



最后是脱羧的步骤，可以通过环状机理发生(与 Chapter 25 中的脱羧机理对比)。脱羧产物中的双键可以是 *E* 型也可以是 *Z* 型，这取决于以 CO_2 形式失去的羧基是哪一个。更稳定的 *E* 产物的过渡态是低能的，于是生成的产物具有 *E* 几何结构。

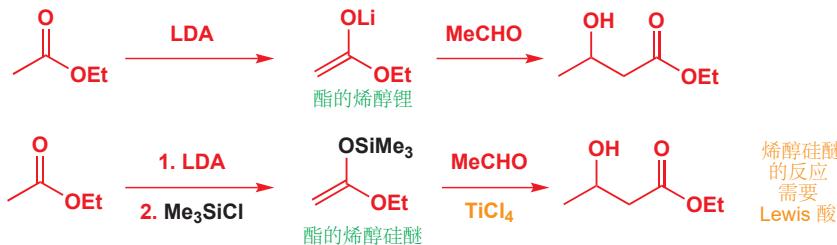


在本章的第一部分，我们考察了控制交叉羟醛反应的问题的一些通用解决方案。现在，我们将转向这些解决方案应用于不同类别的可烯醇化化合物时的细节。

如何控制酯的羟醛反应

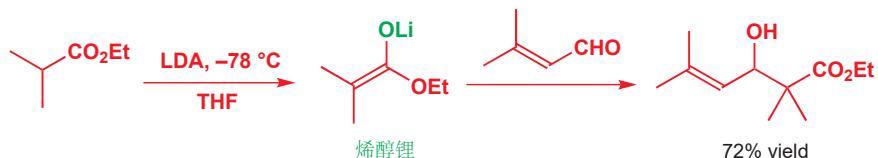
在羧酸衍生物的烯醇盐中，酯的应用最为广泛。酯的烯醇盐不能用于发生于醛的交叉羟醛反应，因为无论是烯醇化的能力还是亲电性，醛都超过酯。醛会自己发生缩合，并忽略酯。酮亦是如此。因此酯烯醇盐羟醛反应的成功，需要用到酯的特别烯醇等价物。

幸运的是，由于这是一个经典的问题。现在以及有了很多解决方案。您可以使用烯醇锂或者烯醇硅醚，通常通过烯醇锂的反应是最好的。

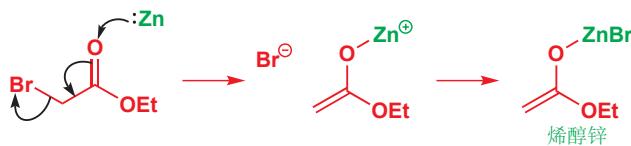


■ 上文中，我们已经介绍了苹果酸酯、膦乙酸酯这两种特例。现在我们要考虑的是更为普遍的酯烯醇盐。

一个好例子是由 Oppolzer 和 Snowden 完成的，天然产物 himalchene 的合成的第一步。虽然酯和醛都因为取代基而拥挤，但通过酯的烯醇锂，羟醛反应仍能很好地工作。(烯醇锂的) 环状机理确保了醛直接进攻，而非共轭 (Michael) 攻进羰基。

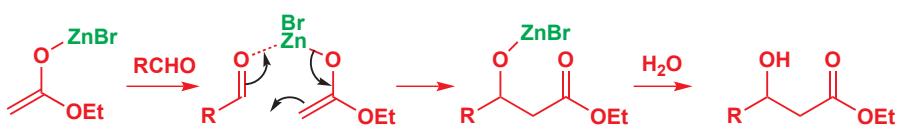


由溴代酯可以制备烯醇锌 (zinc enolates)，一种很好的酯烯醇锂的替代物。烯醇锌生成的机理应当能让您想起格氏试剂的形成过程。



使用烯醇锌时，不需要有任何关于自缩合的担心，因为烯醇锌不会与酯发生反应。它们会干净地与醛、酮反应，经过后处理得到羟醛。您会意识到，烯醇锌特别地只对酯适用：您不能从 2-溴代醛或 α -溴代酮制备烯醇锌，因为那样您会得到自缩合产物。

■ 如是的烯醇锌生成，与烯醇锌的羟醛反应被称作 Reformatsky 反应 (瑞福马斯基反应, Reformatsky reactions).



■ 如果想制备这种羟醛的脱水产物，则最好直接由我们之前讨论的 Wittig 变体 (p. 628) 制备。叶立德合成的起始原料是相同的溴代酯。

● 酯的烯醇盐等价物

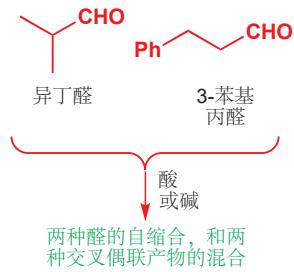
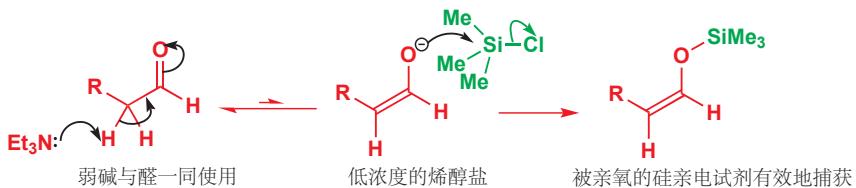
对于酯烯醇盐参与的羟醛反应，可选用：

- 烯醇锂 或
- 烯醇硅醚 或
- 烯醇锌。



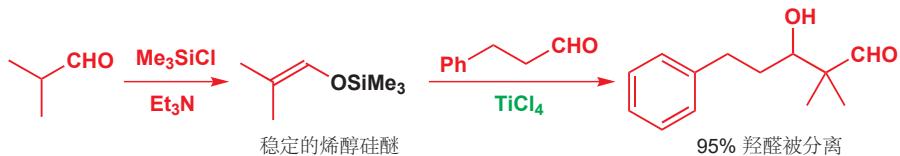
如何控制醛的羟醛反应

醛能很轻易地烯醇化，而自缩合同样相当容易。醛的烯醇盐不能干净地被制备，因为甚至在 -78°C 下，自缩合反应也能像 LDA 下的烯醇化一样快速地发生。烯醇硅醚是一个远远胜过它的选择。它们显然不能通过烯醇锂制备，通过选用胺做碱。每分子的烯醇盐都在平衡中产生，继而会被硅基化试剂有效地捕获。

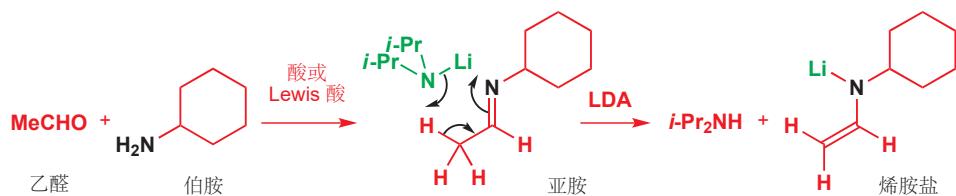


烯醇硅醚可能是发生醛做亲核组分（烯醇或烯醇盐）的羟醛反应最好的方法。一个例子是不太容易烯醇化的异丁醛和非常容易烯醇化的 3-苯基丙醛 间的反应。直接混合，然后加入碱，毫无疑问会导致放荡的自缩合和交叉偶联的混合。

烯醇硅醚可以由两个醛中的任一个，在另一个不存在的情况下提前制备，因为 Me_3SiCl 捕捉烯醇盐的速率要快于自缩合发生。这里我们需要由异丁醛制备烯醇硅醚。随后，另一个醛同必要的 Lewis 酸，这里是 TiCl_4 一起加入。机理在 p. 627 中已经给出，后处理后以极好的 95% 产率得到羟醛。其他反应的发生不超过 5%。

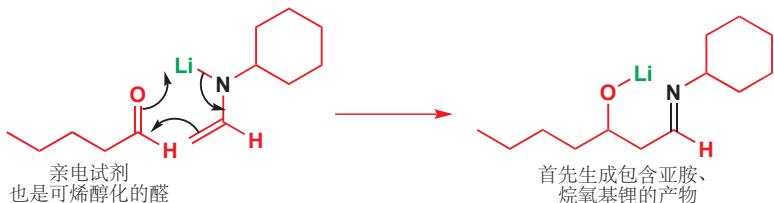


对于醛和酮，其他有用的烯醇等价物是烯胺和烯胺盐 (aza-enolates)，您在 Chapter 25 中的烷基化反应中已经用过的两个。烯胺盐——由醛衍生的亚胺的烯醇锂——在羟醛反应中也是很有用的。甚至是乙醛，也能与环己胺得到一个有理由稳定的亚胺，并可以得到分离，在 LDA 作用下锂化得到烯胺盐。机理与烯醇锂的形成相同，锂原子与烯胺盐中的氮原子成键，就像在烯醇盐中与氧成键一样。

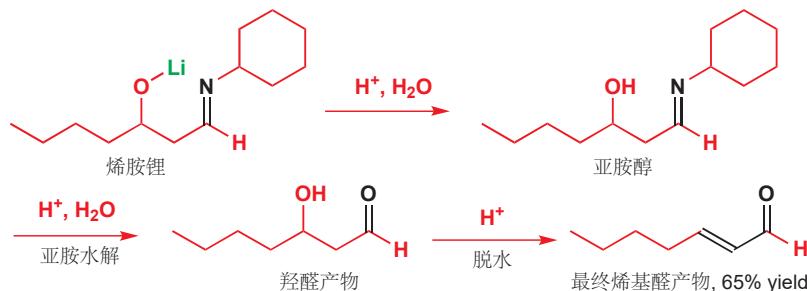


■ 亚胺对于水解非常敏感，最好不要经过储存，而应现制现用。想要完整地理解这些反应，您需要确保您对 Chapter 11 中亚胺的形成和水解熟悉。

烯醇盐干净地与另一个醛或酮反应，得到羟醛产物。甚至是最具挑战性的一种交叉偶联——进攻另一个相似的可烯醇化醛——都可以以很好的产率进行。



起初的产物是一个新的亚胺，在酸性水溶液的后处理中很容易水解。烷氧基被质子化，亚胺水解，所得的羟醛经脱水给出烯基醛——这个例子的全过程产率为 65%。



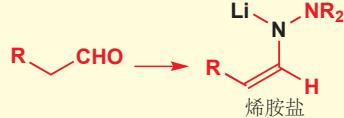
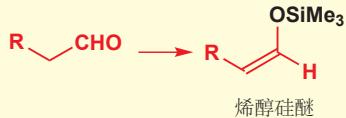
用烯胺盐时，成功的关键是在相对较弱的碱性下，先让醛和伯胺形成亚胺，在弱碱条件下亚胺的生成快于自缩合。等亚胺生成之后，再加入 LDA，这时自缩合仍然不能发生，因为已经没有剩余的醛了。

除了某些情况（您会在 Chapter 41 遇到其中的一些），烯胺并不是羟醛缩合中的通用方法，部分地因为它们活性不够，主要是因为它们与羰基化合物本身处在平衡中，这会导致自缩合，以及错误的交叉偶联。您不久会见到，当我们用更活泼的酰氯来酰基化烯醇时，烯胺就会发挥它们的用途。

● 醛的烯醇盐等价物

对于醛做烯醇组分的交叉羟醛反应，可选用：

- 烯醇硅醚 或
- 烯胺盐。



对于醛烯醇盐的酰基化（稍后见到），可选用烯醇硅醚或烯胺。

如果控制酮的羟醛反应

对于酮的烯醇化，除非它们是对称的，否则都会抛出一个特别的问题。除了要阻止它们自缩合（虽然这个问题比醛的稍微轻些），酮的烯醇化在羰基的那一侧发生也是我们需要考虑的。本节中，我们会介绍不对称酮的羟醛反应，必须控制生成两种可能的烯醇或烯醇盐中的一种。

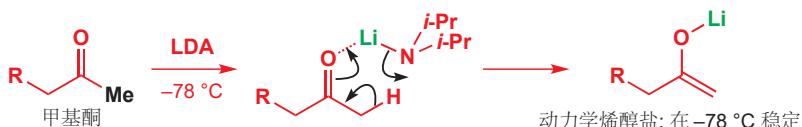
制取少取代烯醇盐等价物：动力学烯醇盐

用LDA处理甲基酮，通常给出的烯醇锂处在甲基一侧。这一侧的烯醇盐形成得最快，因此被称作动力学烯醇盐。它生成得快是因为：

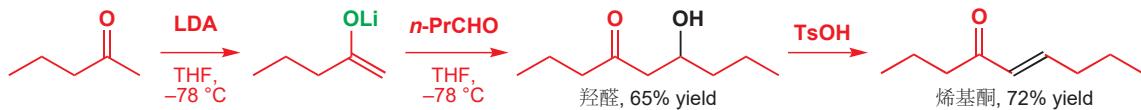
- 甲基一侧的质子酸性更强；
- 甲基一侧有三个质子，比另一侧多；
- 羰基另一侧受LDA进攻时存在空阻。

► 动力学烯醇盐和热力学烯醇盐的介绍在 Chapter 25, p. 601.

Gilbert Stork 出生于布鲁塞尔，在 1948 成为哈佛大学化学助理教授。从 1953 起，Stork 开始在纽约的哥伦比亚大学工作。他开创了一些新的合成方法，其中很多都包含烯醇盐和烯胺。

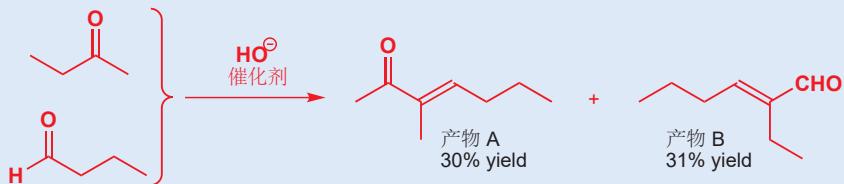


这一反应的首次报道，是 Gilbert Stork 和他的小组在 1974 年完成的，这是一个 2-戊酮和丁醛缩合给出羟醛，然后通过酸催化脱水得到烯基酮 4-壬烯-3-酮的简单例子。产率可能有点失望，但只是首个不饱和酮与可烯醇化的醛的交叉缩合，并以还算合理的产率，只给出一个羟醛产物的例子。

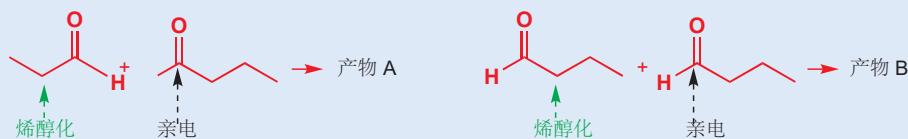


不受控制的酮的羟醛反应

在丁酮与丁醛通过烯醇盐等价物发生特定的羟醛缩合的方法被发明前，一个更典型的，用碱催化，试图交叉缩合的结果如下所示。两个产物都以低产率被分离。



产物 A 来源于酮在多取代侧的烯醇盐和醛的反应，产物 B 是醛自缩合的产物。



这些动力学的烯醇锂在 THF, -78°C 下短时间稳定，但可以以其烯醇硅醚形式在室温下保存。

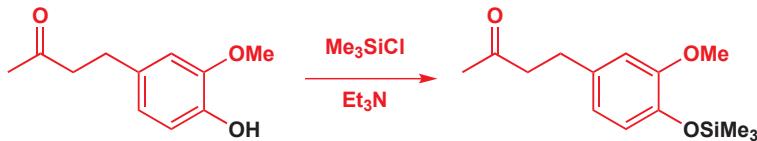


无论烯醇锂还是烯醇硅醚，都可以发生羟醛反应。我们将用姜的味道的化合物的合成作为例子。

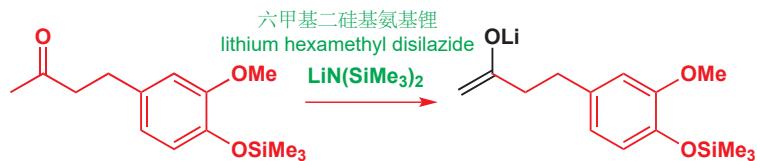
姜的辣味来源于“姜酚 (gingerol)”——姜“辛辣的来源”。姜酚是一种 3-羟基酮，因此我们会考虑用羟醛反应制备它。我们会需要在不对称酮甲基一侧生成烯醇（或烯醇盐），以与一个作为亲电组分的简单的醛（戊醛）发生羟醛反应。戊醛是一个可烯醇化的醛，因此我们必须阻止它烯醇化。下图总结了可能的羟醛反应。



我们会在烯醇锂和烯醇硅醚中考虑。由于我们需要的是动力学烯醇盐（烯醇盐在酮少取代的一侧形成），我们会使用烯醇锂来制备烯醇硅醚，率先尝试这种方法是明智的。另有一个问题。酮在环的远端有一个自由的 OH 基会妨碍反应。我们需要先将其保护为普通的硅醚（不是烯醇硅醚）。



现在我们可以用大空阻的氨基锂做碱，来制备动力学烯醇。事实上，这里选用的是比 LDA 空阻更大的碱，在氮原子上有两个 Me3Si 基。



六甲基二硅基氨基锂

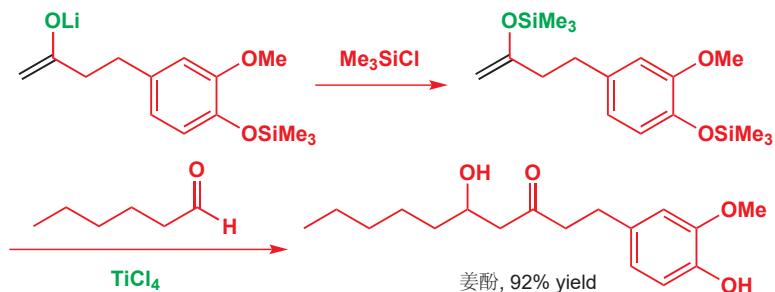
六甲基二硅基氨基锂 (Lithium hexamethyldisilazide, 简写作 LiHMDS) 比 LDA 的空阻稍大，碱性稍弱。它通过 BuLi 为六甲基硅基氨基 (hexamethyldisilazane) 去质子制得。



上述烯醇锂与戊醛的羟醛反应成功进行，保护基（硅醚）在后处理的水解过程中被请以去除，并得到姜酚本身。然而产率只有 57%。然而如果配合 TiCl4 做 Lewis 酸，并用烯醇硅醚参与反应，则

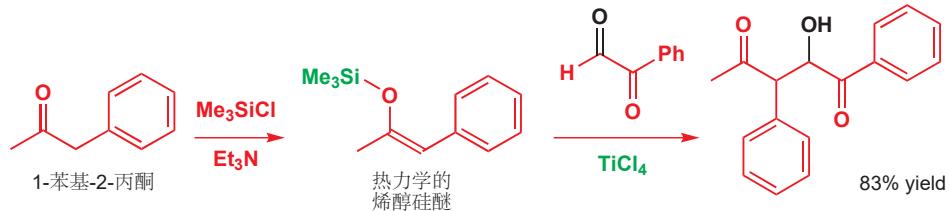
东京理科大学(从前在东京工业大学和东京大学)的 Teruaki Mukaiyama(向山光昭)是他所生活的年代最重要的日本化学家之一,他的工作显著地影响了羟醛反应,和其他有机合成领域的发展。

产率会跳至 92%。这是 Mukaiyama 所发明的羟醛反应方式的很多成功案例中的一个。



制取多取代烯醇盐等价物：热力学烯醇盐

作为一个烯烃, 烯醇和烯醇盐在取代基较多时也较稳定。因此在两种烯醇盐能相互转化的条件下, 所得的是多取代的烯醇盐等价物: 平衡会给出更稳定的形式。您在 Chapter 25 (p. 599) 中以及看到过, 如何通过用 Me_3SiCl 和一个弱碱处理酮, 得到其少取代的烯醇硅醚, 但这些热力学的烯醇硅醚在羟醛反应中应用较少。一个成功的案例是 1-苯基-2-丙酮的热力学烯醇硅醚: 在共轭的一侧烯醇化在热力学上压倒性地有利。与一个 2-酮醛 的羟醛反应也专一地在更活泼的醛基上进行。

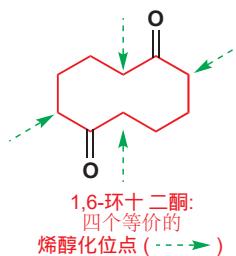


这就总结了我们对于羟醛反应中特别烯醇盐的普查。接下来您将看到, 很多相同的试剂也应用于碳上的酰基化。我们还剩下一些尤其容易解决的反应。

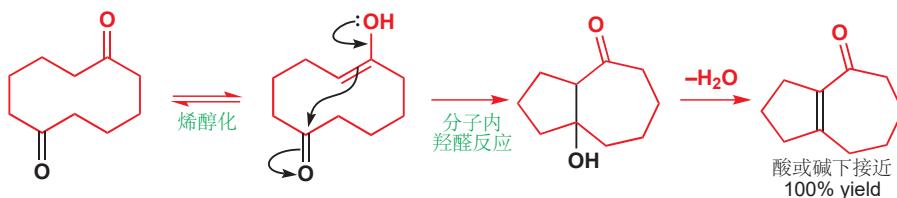
分子内羟醛反应

现在来看一些简单的内容。当一个羟醛反应可以以五元环或六元环发生时, 您将无需再担心用特别烯醇等价物或其他的什。由于分子内反应比分子间反应快, 用弱酸或弱碱建立平衡的方法, 对于通过分子内羟醛反应给出环状产物就是足够的了。我们将考察一系列越来越复杂的二酮的环化来说明分子内反应, 我们将以一个能形成四种等价的烯醇的二酮开始: 1,6-环十二酮。

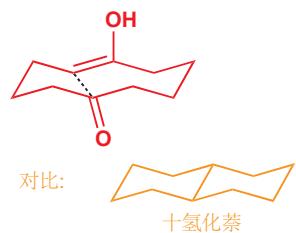
对于烯醇化无需过多考虑, 因为生成的都是同一种烯醇。烯醇生成的一刻, 也只有一种合理的将要做的事: 进攻另一个酮并形成稳定的五元环。它还会给出一个合理的稳定七元环, 但那是顺便进行的事。在弱酸或弱碱下, 仅有少比例的羰基会烯醇化, 因此两次烯醇化发生于同一分子的机会很少。没有发现分子间缩合, 而由分子内反应生成双环烯基酮的产率几乎是 100% (用 Na_2CO_3 贡献 96%)。



关于环的大小与稳定性
的讨论位于 Chapter 16.



看起来，烯醇穿过十元环抵达另一个酮的距离很远，但页边栏画出的构象显示了它们可以多近。您应当将这个构象与十氢化萘的构象 (Chapter 16) 对比。

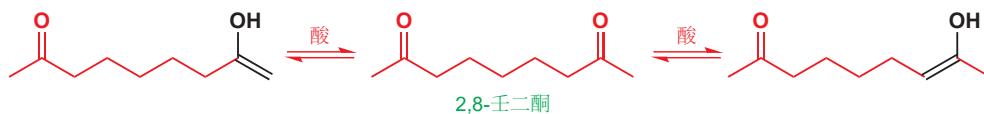


对于分子内羟醛反应，需要牢记的关键点是：

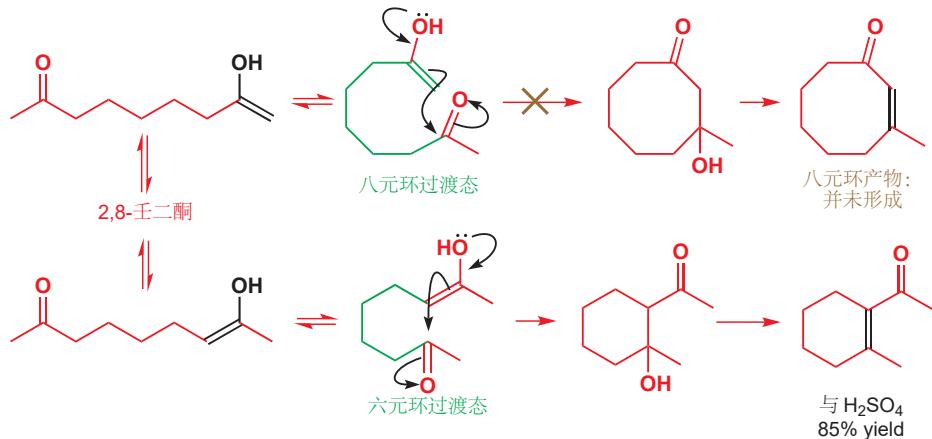
- 产生五元或六元环的分子内反应，比产生有张力的三元或四元环，或中环(八到十三元)的反应更加有利。

→ 我们将在 Chapter 31 重新回到对环大小的重要性的讨论。

对称酮 2,8-壬二酮 在酸催化下的环化反应会给出两种烯醇。

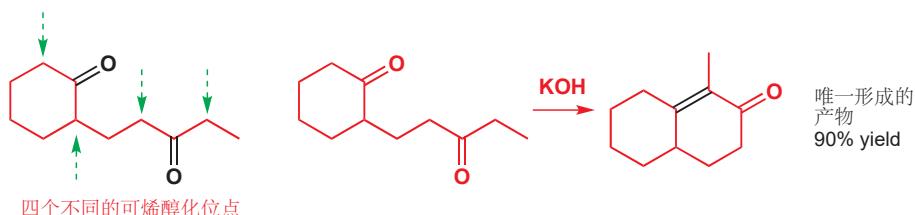


其中一个烯醇可以经八元环过度态环化，而另一个则经历六元环过渡态。两种情形都先生成羟醛，然后再水解为与刚才过渡态的环的大小相同的环状烯基酮。实践中，只生成较小张力的六元环，烯基酮以 85% 产率被分离。

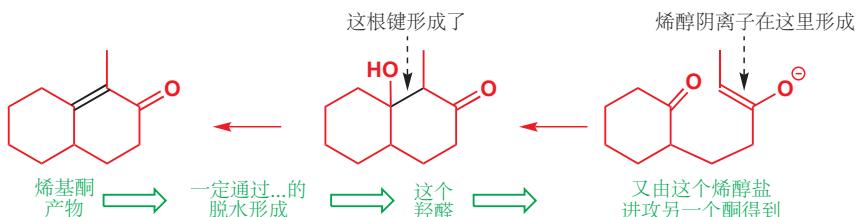


Interactive mechanism for
intramolecular aldol reactions

大多数二酮缺乏对称性，并会有四个潜在的烯醇化位点。请考虑当下面的二酮用 KOH 处理时发生的变化。同样，有两个不同的亲电羰基，因此会有很多种分子间或分子内的缩合方式。但其中只有一种产物得以形成，并以 90% 产率。



我们可以简单地从产物的结构逆推反应机理。双键由我们可以预言出的羟醛中的一种烯醇，由此我们又知道了形成哪种阴离子，和哪个酮做亲电组分。



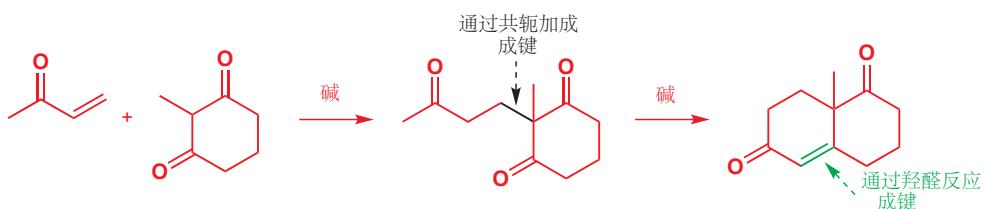
我们必须要论证是这个烯醇盐，比其他的三个都更容易形成吗？当然不是。四种烯醇盐的差异都较小，而其中三种由 CH_2 基生成的更是差异小。但我们可以论证只有这个羟醛反应，所得的产物是在六元环中的稳定的共轭烯基酮。下面是机理；其他的都因过于缓慢而难以完成。质子化和脱水照例发生。



其他的三种情况，给出的要么是不稳定的四元环，要么是不稳定的桥环体系，它们都会转化回烯醇盐的反应物。当反应在平衡条件下完成时，整个过程会退回初始的二酮，最终我们所观察到的环化（六元环的）会占主导。页边栏上的桥环化合物最终不生成的关键点，是因为它的脱水是不可能的。由于桥头碳不能处于平面型（Chapter 17, p. 389），烯基酮产物将不能存在：棕色结构中标记的（●）碳原子需要在同一平面内。羟醛完美地有一个可以接受的构象，但消除却不能发生。羟醛产物与其他产物保持平衡，但只有一种羟醛可以消除——并且那是不可逆的，因此最终原料结束与单一的烯基酮。

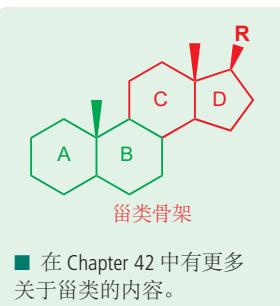
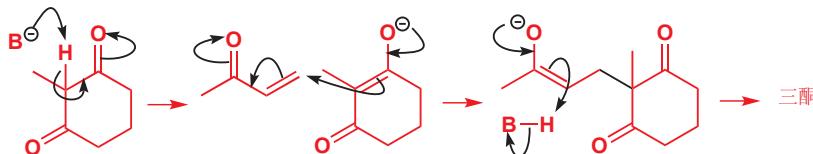
Robinson 增环反应 (罗宾森增环反应, Robinson annelation)

分子内羟醛反应最重要的应用之一是分两步进行的环合成（增环反应, annelation 或 annulation）。第一个例子中由 Robinson 合成的化合物，是一个包含甾类基本结构中环 A 和 B 的双环二酮。两步所形成的键在图中已被标记。

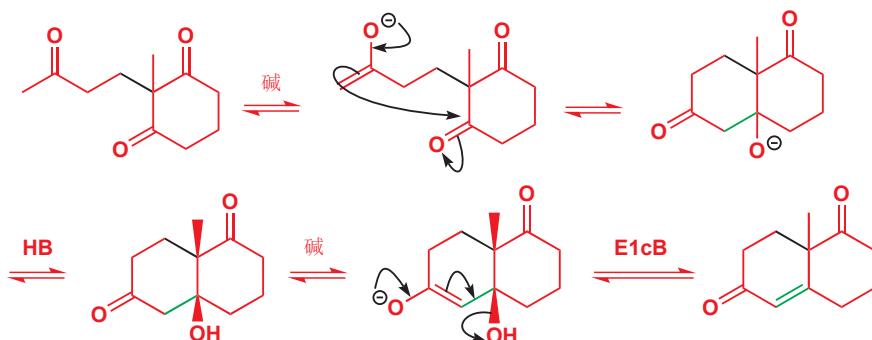


Robert Robinson (1886–1975), 英国化学家，于 1947 年因其在生物碱合成上所做的工作而获得诺贝尔奖。

由 1,3-二酮 形成稳定的烯醇盐仅需要弱碱，烯醇盐随后对烯基酮进行共轭加成 (Chapter 25). 中间体三酮可以被分离，但通常不这样做。

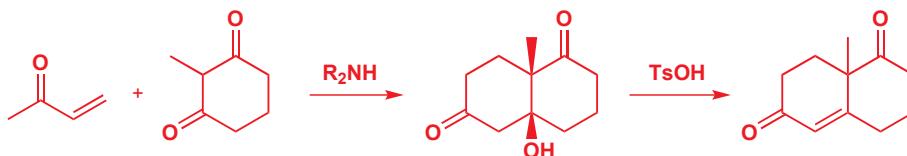


第二阶段开始于分子内羟醛反应。不同的进攻位置得到的六元环的替代品，要么是四元环，要么是桥环产物。所生成的顺式立体化学的羟基酮，也可以被分离，但通常经 E1cB 机理的消除完成羟醛流程。



Interactive mechanism for
Robinson annelation

完成同一反应的其他方法是使用仲胺作为弱碱。它以极好的产率给出羟基酮，继而可以与酸作用转化为烯基酮。



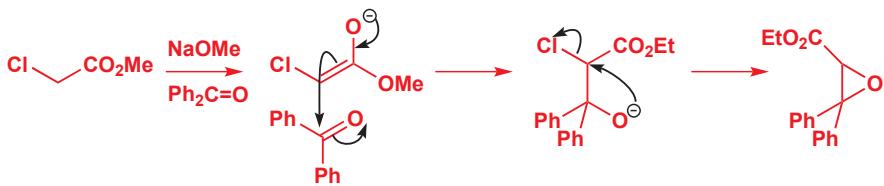
您会在 Chapter 41 中发现，使用天然氨基酸脯氨酸做碱，有利于产物形成一种单一对映体。

按照上述流程，新环一定要成在旧环的一侧，但这是不必要的。任何容易烯醇化的化合物(不需要有环)和一个烯基酮的组合都可能给出 Robinson 增环产物。一个简单的例子，将一个不能烯醇化的烯基酮与乙酰乙酸乙酯结合起来，以极好的产率给出环己烯酮 (cyclohexenone). 这些化合物都很结实，可以选用强碱。



Darzens 反应

从前我们接触过，用串联反应可以制取环丙烷，即第一个反应生成的烯醇盐发生紧接着发生 C-烷基化 (见 Chapter 25, p. 586); 而如果 O-烷基化 紧跟着羟醛反应，则可以制取环氧 (epoxide). 这种环氧应用于药物达卢生坦 (darusentan) 的合成中。



这种环氧生成方法是烯烃和 *m*-CPBA 反应的方法的补充，因为它包含 C–C 键的构建。由 α -卤代羰基化合物形成环氧的反应被称作 **Darzens 反应** (达森反应，Darzens reaction).

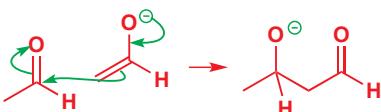
碳上的酰基化

引入: Claisen 酯缩合和羟醛反应的对比

我们曾以碱处理下乙醛的变化开始这一章。此变化的首步为烯醇阴离子的形成，然后发生羟醛反应。而本节则将开始于，当您用碱处理乙酸乙酯时，发生的变化。第一步上，这两者差异并不大。我们会用烷氧基阴离子而不是氢氧根做碱，因为氢氧根会使酯水解，但尽管如此第一步仍然是相似的。它们在就并排位于下面。



乙醛的羟醛反应步骤

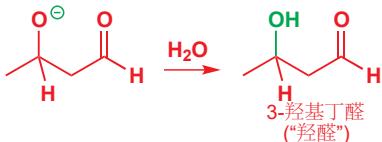


乙酸乙酯的“羟醛反应”步骤



只有现在，才会产生一些区别。醛的二聚物仅仅从溶剂中捕获质子，并给出羟醛产物。而酯的“羟醛”(事实上根本不是羟醛)有一个离去基团，EtO⁻，替代氢原子，它实质上是羰基亲核加成形成的四面体中间体。对比如下两个步骤。

乙醛以羟醛结束

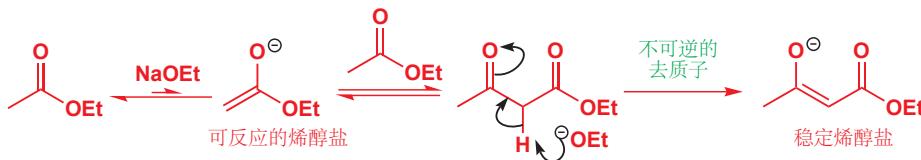


乙酰乙酸乙酯的 Claisen 缩合



虽然最后一步是不同的，但两个产物相当相似。它们都是原始的二碳链的二聚体，也都在链的一端带有羰基，在三号位带有氧取代基。它们显然是同一类的反应，但却通常用不同的名称描述。酯的反应有时被称为 **Claisen 酯缩合反应** (克莱森酯缩合反应, Claisen ester condensation)，有时还被称作 **Claisen-Schmidt 反应** (克莱森-施密特反应 Claisen-Schmidt reaction)。相比于记忆反应名称，更重要的是熟悉它的机理。

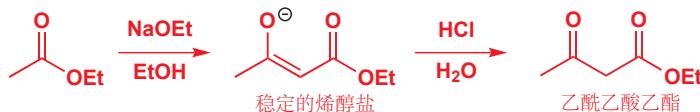
这是碱的强度不足以将酯全部转化为烯醇盐的另一个反应。仅产生少量平衡浓度的烯醇盐与酯亲电试剂反应。这个反应的副产物是乙氧基例子，因此乍一看我们重新得到了催化剂——如果您记得，羟醛反应的碱是催化剂。但在 Claisen 反应中不是这样。反应的第二步事实上也在一个平衡中，而正向进行的原因恰恰就是产物可以不可逆地被副产物乙氧基阴离子去质子，这个过程中小号乙氧基阴离子。回顾，羟醛反应在有一种附加的驱动力推动时，通常很好地工作——例如脱水成烯基酮。相似地，当产物与烯醇阴离子反应，得到稳定的烯醇阴离子时，酯的二聚反应进行得最好。



Interactive mechanism for Claisen ester condensation

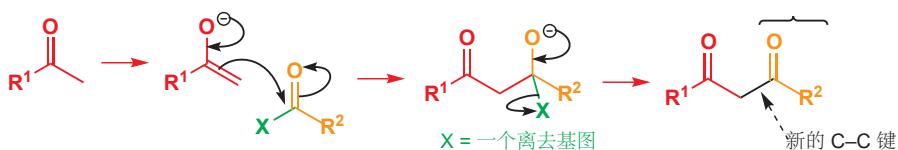
关键在于碱的选用，乙氧基阴离子 EtO^- 的碱性很弱 (EtOH 的 pK_a 大约 16) 不足以彻底地移去乙酸乙酯的质子 (pK_a 大约 25)，但却足以移去乙酰乙酸酯产物的质子 (pK_a 大约 10)。在反应条件下，产生少量的乙酸乙酯烯醇盐——就足够让反应发生——但产物则会彻底地转化为其烯醇盐。中性的产物，乙酰乙酸乙酯本身，会在酸性后处理中生成。

完整的 Claisen 酯缩合过程



最终产物通过酯的烯醇盐在碳上的酰基化形成。更普遍的过程——碳上的酰基化 (acylation at carbon)——是本章的第二个主题。在这个例子中，酰基化试剂碰巧是另一分子的相同酯，而对于普遍的过程，我们会用各种各样的烯醇、烯醇盐、特别烯醇等价物，以及各种各样的酰基化试剂完成，但最基础的思想仍是一种羰基化合物的烯醇盐在碳原子上加入一个酰基 (这里是橘色的 R^2CO 基)。

烯醇盐在 C 上酰基化



在碳上烷基化的问题

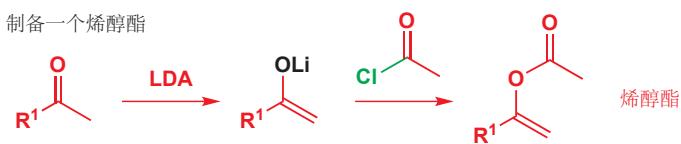
烯醇盐酰基化最主要的问题是，反应相比于在碳上进行，更倾向于在氧上进行。

烯醇盐在 O 上酰基化



■ 您之前已经见过了氧上发生的反应。烯醇盐与硅亲电试剂的反应发生在氧上，产物在很多延伸反应中有用的烯醇硅醚。烯醇酯也有它们的用处——例如作为烯醇锂的前体。您在 p. 454 见过烯醇酯生成的反应。

在氧上酰基化的产物为烯醇酯 (enol ester)。通过氧进攻的趋势，在活泼的烯醇与活泼的酰基化试剂间的反应上体现得最明显。例如，烯醇锂与一个酰氯的结合，毫无疑问给出烯醇酯。



如果我们想在碳上酰基化，则需要满足这两个条件中的一个：

- 活性较差的特别烯醇等价物，例如烯胺或烯醇硅醚，与活泼的酰基化试剂，例如酰氯反应；或
- 活泼的烯醇，例如烯醇阴离子本身，与活性较差的酰基化试剂，例如酯反应。

我们用第二类反应的一个例子开了头，而我们也将继续深入 Claisen 酯缩合和相关反应的细节。

在氧上反应—在羟醛反应中不成问题

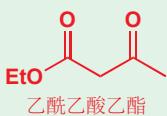
本章前期，我们提到羟醛反应中，并没有在氧上反应的麻烦。这听起来很令人震惊，但考虑到我们已经讨论过的酯亲电试剂，醛、酮做亲电试剂事实上并无两样。我们可以通过观察酮被烯醇盐中的氧原子进攻时的变化来解决这个问题。



中间体中，唯一有道理的离去基团是烯醇氧：返回反应物。

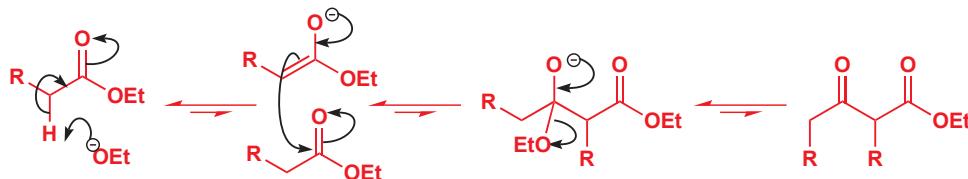
Claisen 酯缩合和其他自缩合

■ 我们曾考察过乙酰乙酸乙酯的反应：现在您知道它是如何合成的了。

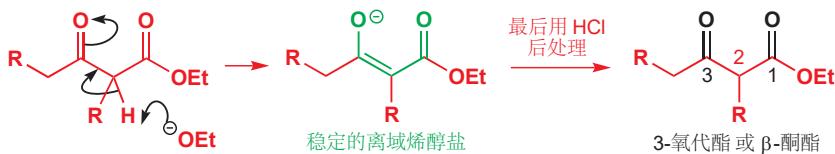


乙酸乙酯的自缩合是 Claisen 酯缩合最为著名的例子，它在方便的条件下以好产率工作。产物 (乙酰乙酸乙酯) 也正是因为这个原因可在市面上买到——因此您不太可能需要自行完成这个特定的例子。

一个更普遍的实用反应是简单的取代乙酸酯 $\text{RCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ 的自缩合。它在相同的条件下 (EtOH 中的 EtO^-) 很好地工作。首先在平衡中生成了低浓度的烯醇阴离子，它然后发动对充裕的未烯醇化酯分子的亲核进攻。



这些步骤本身都不利于平衡，得到很少量的产物。然而，我们刚才提到的，这个反应能够工作，是因为由产物生成稳定、离域烯醇盐的基本不可逆的过程拉动了平衡。

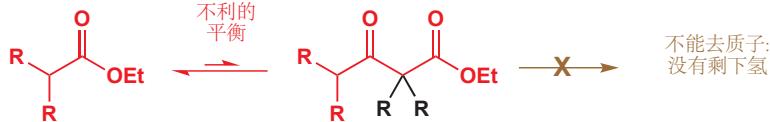


最终，反应在酸中后处理，并形成 β -酮酯产物。注意，Claisen 酯缩合的所有产物都以 1,3-二羰基关系。这些化合物在特定烯醇等价物的制备中十分有用，您在 Chapters 20、25，以及本章中都看到了它们的作用。

我们将 在 Chapter 28 中论述 1,3-关系的重要性。

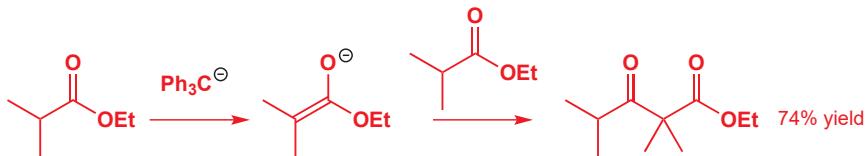
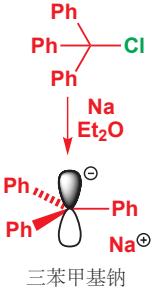
我们是如何知道去质子推动反应的？

如果最初的酯在 α 碳原子 (酯的 C2) 上有两个取代基，没有氢原子可以移去，产物稳定的烯醇盐形式就不再能够得以生成。



您也许料到了，所有的平衡现在都是不利的了，反应并不能在一般的平衡条件 (EtOH 中的 EtO^-) 下很好地进行。如果加入强碱，可以以合理的产率反应。传统上，选择的是三苯甲基钠 (triphenylmethyl sodium)。它通过金属钠与 Ph_3CCl 制备，是一个非常共轭的碳阴离子。

三苯甲基碳阴离子是一个强碱，可以将酯完全转化为其烯醇盐。烯醇盐与第二分子的酯以好产率给出酮酯。



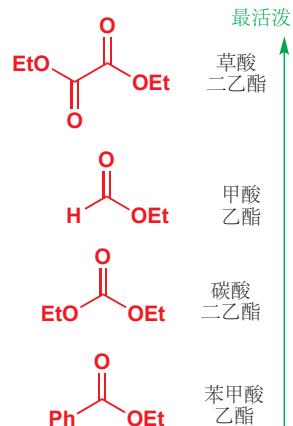
交叉酯缩合

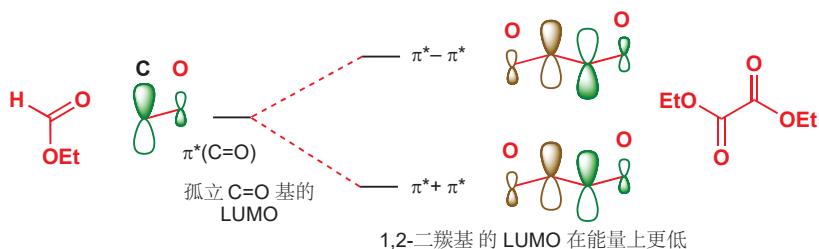
这里的大部分论证，都同样适用于羟醛反应。我们必须相当地确定自己知道哪个化合物将要做烯醇组分，哪个化合物将要做酰基化试剂组分。

不能烯醇化的活泼酯

有很多实用的这类酯，其中页边栏的四个最为重要。它们不能作为烯醇组分，而前三个还比大多数酯更加亲电，会比将被烯醇化的酯本身更快地酰基化酯烯醇盐。

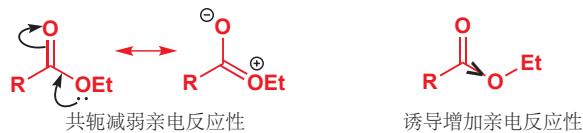
这四个化合物以其对于亲核试剂的活性型排序，最亲电的处在顶端，最不亲电的处在底端。草酸酯 (Oxalates) 非常活泼，因为每个羧基都使得另一个羧基更加亲电。LUMO 分子轨道是两个 π^* 轨道的总和，并会比先前任意一个都更低能。





甲酸酯看起来有点像醛，但它作为酯的身份占主导。氢原子只是让它更为亲电，因为它们缺乏一般酯的 σ 共轭（也缺乏一般酯的空阻）。

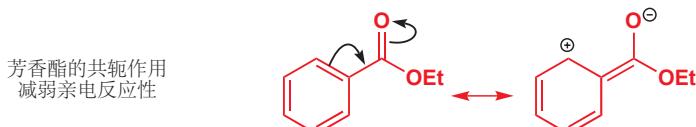
碳酸酯 (Carbonates) 尤其实用，因为它们在烯醇盐上引入了一个 CO_2R 基。它比普通酯更加亲电的原因可能不那么清晰。普通酯比酮的亲电性（稍）弱，其原因是氧原子贡献的孤对电子的钝化作用，在这里共轭作用要比氧原子的吸电子诱导作用更为重要。



结果来源于这两种效应发挥过程中的一点小差异。在碳酸酯中，两个氧原子位于同一个羰基上。此时它们仍都可以发挥全部的诱导效应；但由于 π^* 轨道仅能由一对孤对电子占据，两个氧原子不能同时发挥它们的共轭作用。平衡因此改变——结果是，诱导效应胜出了一——碳酸酯相比普通的酯更加亲电。



最后，芳香酸酯不能烯醇化，但由于芳环的共轭作用，它们比普通酯的亲电性弱。但我们还会见到，它们仍然有用。



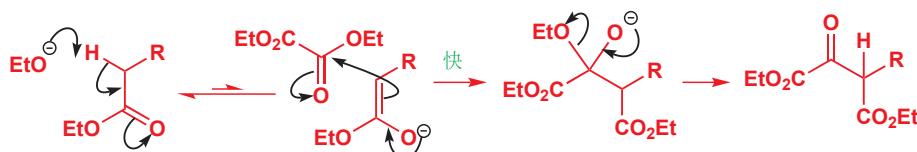
两种不同酯间的交叉 Claisen 酯缩合

为了说明几个容易进行的 Claisen 反应，我们现在将给出几个普通酯与我们刚刚讨论过的化合物间的交叉 Claisen 酯缩合。首先，是一个简单线性酯和草酸二乙酯，在烷氧基做碱的平衡条件下发生的反应。弱碱意味着烯醇盐的浓度较少。

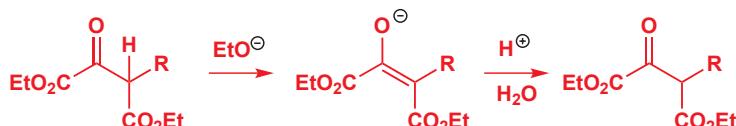


只有简单酯可以给出烯醇盐，低浓度的这种烯醇盐优先与更亲电的草酸二乙酯，通过经典的碳

上酰基化的过程反应。由于草酸酯更加亲电，不会有普通酯的自缩合发生。



产物含有一个酸性氢原子，因此它立即转化为稳定的烯醇盐，后续在酸的水溶液的后处理中质子化，重新给出三羰基化合物。



另一个重要的例子成为了苯基缩苹果酸二乙酯的制备方法。这个化合物不能通过缩苹果酸二乙酯的“烷基化反应”制备，因为芳香卤不能发生亲核取代反应 (Chapter 22)。

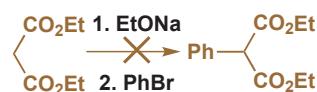
在平衡条件下，非常容易烯醇化的苯乙酸乙酯与不能烯醇化，但亲电性强的碳酸二乙酯，委实非常好地发生了交叉 Claisen 酯缩合。



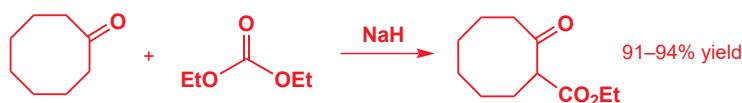
酮与酯间的 Claisen 缩合

Claisen 缩合通常是包含酯做亲电组分的酰基化反应，而另一个烯醇组分，则其他羰基化合物的烯醇盐——如酮的——也同样能胜任。在与碳酸酯的反应中，只有酮可以烯醇化，活泼的碳酸酯又比另一分子的酮更亲点。下面环辛酮的例子就很好。无需考虑在羰基的哪一侧烯醇化——它们都是一样的。

这个化合物在一种青霉菌的代谢物，multicolanic acid 的合成中被使用。很容易看出这个天然产物中的哪些原子（黑色所示）是通过我们刚刚得到的化合物经很简单的一步得到的。



■ 这里酯的所指也包括碳酸酯：它们是碳酸的酯。



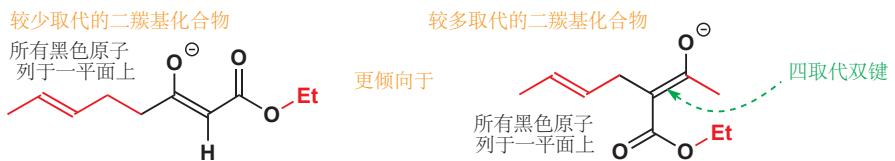
即使没有特别烯醇等价物的使用，不对称酮也通常给出单一产物，因为反应通常在较少取代的一侧发生。这是最终不可逆的烯醇化步骤带来的另一结果。在下面的例子中，两种产物都可能生成，但只有一个可以继续形成稳定烯醇盐。在反应的平衡条件下，只有最终的烯醇盐是稳定的，所有产物都会结束于所示的异构体。



不对称酮甚至在一侧是甲基，一侧是伯烷基链时也能很好地工作。这个反应给出令人赞叹的产率，并且如您所料，远端烯烃不会影响反应。



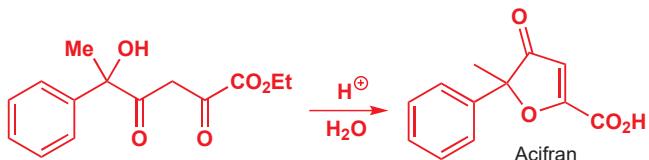
两种烯醇盐都能够形成，但更倾向于形成的是少取代的二羰基烯醇盐，这是因为在烯醇盐双键构成的有空阻的平面上，两种烯醇盐分别为三取代和四取代，少取代烯醇盐挤入其中的取代基更少。



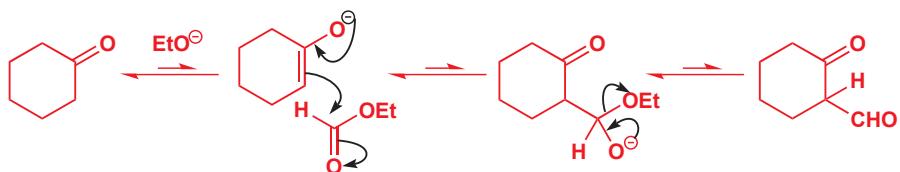
草酸二乙酯也可以与酮给出可控的缩合，我们将以一个新药的合成作为例子。预防心脏病的一种方式就是减少血液中“坏的”脂蛋白的含量。药物 Acifran 就是这样起到作用的。其合成的关键一步是草酸二乙酯与甲基酮的碱催化缩合。



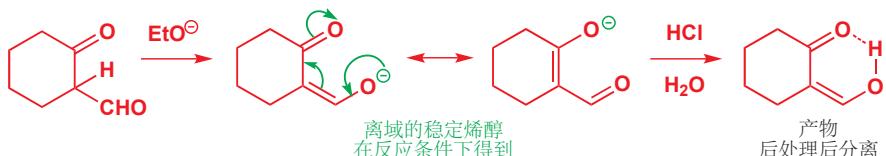
注意酮中的羟基不会干扰反应。毫无疑问，第一分子的碱移去 OH 质子，而第二分子则用于形成烯醇盐（两个分子中唯一可能的烯醇盐）。紧接着是与高亲电性的草酸二乙酯快速的缩合。所得产物简单地用酸处理即可得到药物本身。



另一个我们在 p. 643 提到的不可烯醇化的酯，也可以与酮进行交叉缩合。与甲醛不同的是，甲酸酯表现得很好——不需要像羟醛化学中对应的 Mannich 反应那样特殊处理。下面是它与环己酮反应发生的变化。



产物醛不会受到亲核进攻的威胁，因为它在碱中生成后就立即烯醇化。在后处理中，产物同样以稳定的烯醇生成，带有分子内氢键。



通过 Claisen 反应制备酮酯的总结

在这里，我们有必要停下来总结一下我们讨论过的两种简单的制备酮酯的方法，分别被称作：

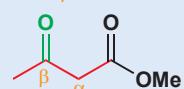
- Claisen 酯缩合
- 酮与碳酸酯的烷基化

乙酰乙酸乙酯（3-氧代丁酸乙酯）当然可以由乙酸乙酯的自缩合制备。这个酯很便宜，通常直接购买，而其同系物，可由其他酯自缩合的得到，则通常在实验室中制取。不管酯中酯化基团如何（OEt, OMe, etc.），需要保证的是使用与之相同的烷氧基阴离子做碱。

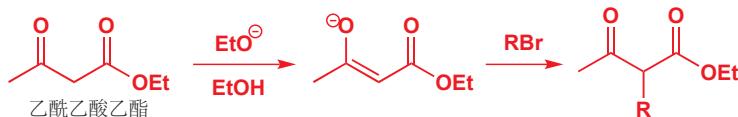
β -酮酯

我们在 p. 643 中已指出，Claisen 反应生成 1,3-二羰基化合物。下面的例子归属这类化合物的一个子集：它们是 β -酮酯。

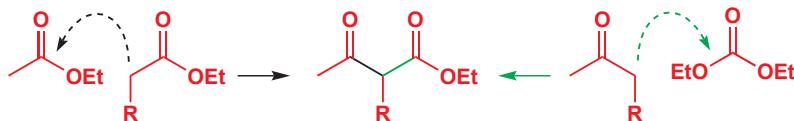
一种 β -酮酯



仅含有一个 R 取代基在这个结构中的化合物也很容易制备。如果 R 取代基在 C2 上，最好的引入方法是用未取代的酯烷基化（见 Chapter 25, p. 595）。



试图通过 Claisen 酯缩合制备这个化合物，则需要选择下图中的一种方式。虚线弯曲箭头显示了缩合需要进行的大致方向，染色的键代表如果反应进行，会形成的键。



但这两个反应都不会发生！黑色的路线需要控制的是两种可烯醇化的酯的缩合——给出产物的混合。而上文所示的简单烷基化则不需要控制。绿色的路线是不对称酮与碳酸二乙酯的缩合，这个反应不需要控制，但给出的产物恰恰是我们不想要的。如您在 p. 645 所见，Claisen 缩合倾向于给出少取代的二羰基化合物，因此缩合会发生在酮甲基的一侧，并给出另一种不对称酮酯。因此这种异构体也很容易值得。



● 制取 β 酮酯：清单

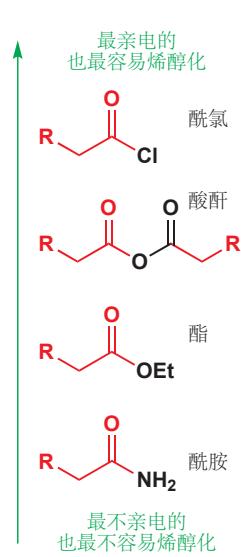
自缩合，与碳酸二乙酯的缩合，以及由这些方法制备的酮酯再发生烷基化，它们将允许我们制取大多数我们想要 β 酮酯。下面是您需要留意的，烯醇盐化学中的常见问题，如果有其中一个问题存在，请试试烷基化路线。

- 烯醇化的是正确的羰基化合物吗？
- 如果是一个酮，烯醇化发生在正确的一侧吗？
- 烯醇盐会与正确的烷基化组分反应吗？

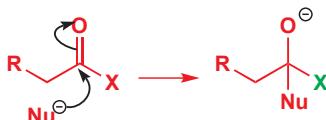
通过特别的烯醇等价物控制酰基化

在本章的第一部分，我们已经考察过特别烯醇等价物用于控制羟醛反应的情况了。现在我们要着眼于相同类型的等价物在控制烯醇盐酰基化上的情况，并将我们的讨论拓展到羰基衍生物的特别烯醇盐上。

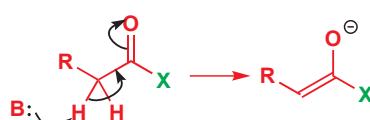
我们在 Chapter 10 中建立起了羧酸衍生物亲电性的等级制度，您现在应当很熟悉这个内容——酰氯位于顶端，而酰胺位于底端。但它们中位于 R 和羰基间的 CH₂ 基烯醇化的等级制度又如何呢？您现在可能能够解决这个问题。其原则基于这两个过程的机理。



亲核进攻的机理



烯醇盐形成的机理



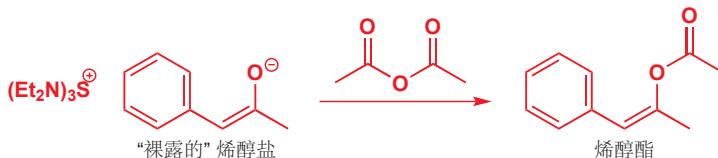
您会发现这两个机理的相似性。尤其是，在羰基本身的变化上是完全相同的。电子流入 C=O π* 轨道：C=O 键转变为 C—O 单键，同时负电荷出现于氧原子上。因此并不会让您感到惊讶的是，烯醇化的反应性次序与受亲核进攻的反应性次序相同。醛比酮更加亲电，也更容易烯醇化；酮比酯更加亲电，也更容易烯醇化，尽管确切地一对一对比醛和酮，一对一对比醛和酸衍生物是不明智的。

在 Chapter 20 我们曾说过，烯醇盐可以由酰氯生成，但它会分解为烯酮。由酰胺生成烯醇盐是很困难的，因为伯酰胺或仲酰胺中的 NH 质子很有可能替代它被移去。本节的剩余部分，我们将会看到酸、酯、醛和酮的特定烯醇等价物的制取。

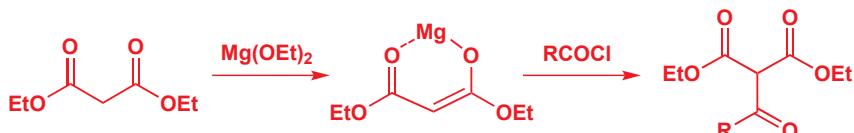


酯的定位 C-酰基化

我们需要面对的危险是，酰基化有发生在氧上的趋势，而不是发生在碳上。在极端条件下，裸露的烯醇盐 [完全非配位性 (non-coordinating, 指与反号离子作用弱的) 阴离子] 与酸酐或酰氯，干净地在氧上烯醇化。

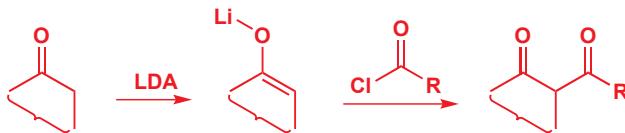


幸运的是，我们之前讨论过的用于羟醛反应的试剂 (烯醇锂和烯醇锌)，也在碳上酰基化而不是在氧上酰基化。即使与酰氯反应，烯醇镁，尤其是 1,3-二羰基化合物 的烯醇酶，会给出可靠的 C-酰基化。镁原子与氧原子紧密成键，降低了它们的有效负电荷。

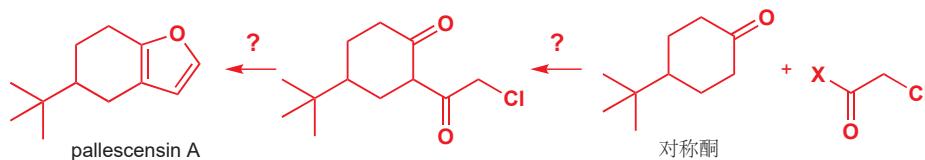


然后通过水解和脱羧的通常方法，可得到酮酯或酮酸。在较常见的用于烯醇烯醇盐的金属中，锂是最有可能给出好的 C-酰基化 过程的，就像镁一样，它能形成紧密的 O-金属键。用简单的烯醇锂与可烯醇化的酰氯进行酰基化是可行的。

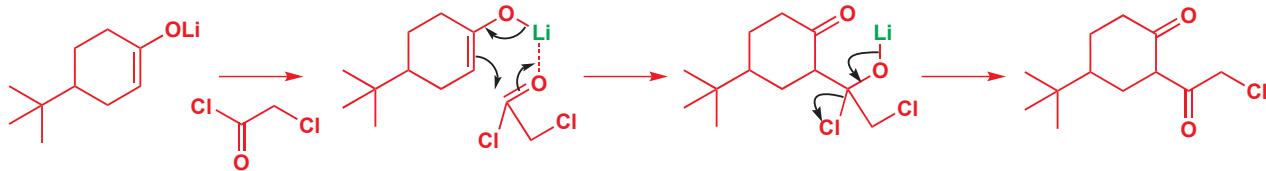
见 p. 597 对于脱羧的讨论。



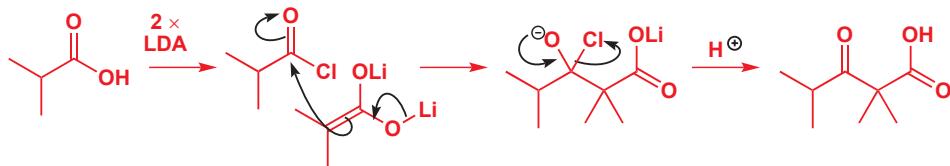
我们将描述两个将此反应应用于天然产物的合成中的例子。第一个是 pallescensin A，海绵的一种代谢物。这是一种相当简单的化合物，米兰的一些科学家设想它可由如下所示的氯代二酮合成的，而氯代二酮则可以通过一种对称酮的酰基化制得。



所选的路线是 4-叔丁基环己烷 的烯醇锂与正确的酰氯的反应。这个反应很好地工作，并一并完成了 pallescensin A 合成的剩余部分。关键的一步，烯醇锂的酰基化是很有趣的，因为烷基化反应可能替代它发生(酰氯做卤代烃)。而在这个反应，酰氯比氯代烷更加亲电，而烷基化则发生于下一步中发生。注意观察在反应中，锂原子是如何将两个分子团结在一起的。



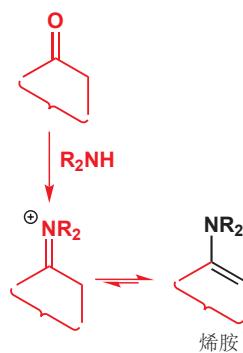
即使是羧酸，用两分子的 LDA 处理所得的二锂衍生物 (dilithio derivatives)，也可以与酰氯发生很好的反应。在这些反应中，不需要考虑最终产物里两个羰基间是否还留有质子，因为反应是强亲核试剂和强亲电试剂间发生的，它是动力学控制的。



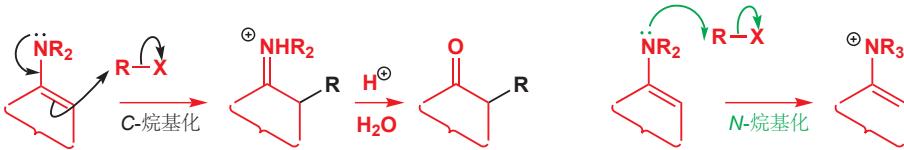
更常见的是用烯胺或烯醇硅醚与酰氯发生烯醇化。这是更通用的方法——醛和酮都能很好地用烯胺反应，而烯醇硅醚则适用于全部羰基化合物。将两个可烯醇化的分子用这些方法，专一地结合是可能的，我们接下来将考虑它们。

酮通过烯胺或烯胺盐的酰基化

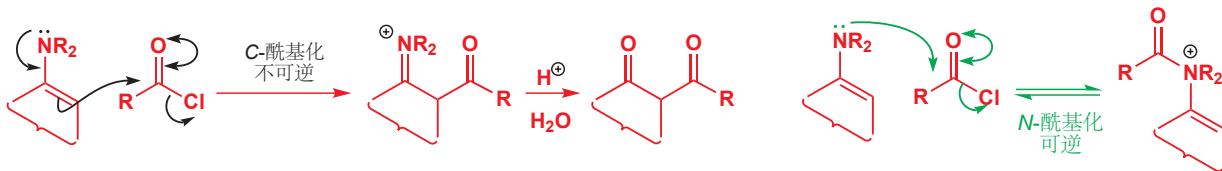
烯胺由醛或酮与仲胺通过亚铵盐制取：您在 Chapter 11 遇到了它们，并在 Chapters 20 和 25 考察了它们的功能。在 Chapter 25 中我们见到，烯胺可与活泼的卤代烃和 α -卤代羰基化合物发生可



靠的 C-烷基化，而对于简单的卤代烃(不活泼的)，则会出现不想要的 N-烷基化与它的竞争。本章早期我们也提到，由于它们不够活泼，因而很少用于羟醛反应。

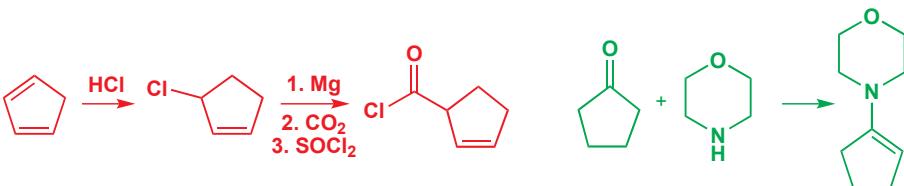


与大大活泼的酰氯发生的酰基化，也遵从上面两条，但有一个很大的不同。那就是 N-酰基化 的产物是一个不稳定的盐，N-酰基化 是可逆的。而在碳上酰基化，是不可逆的。由于这个原因，烯胺会可靠地结束于在碳上的酰基化。

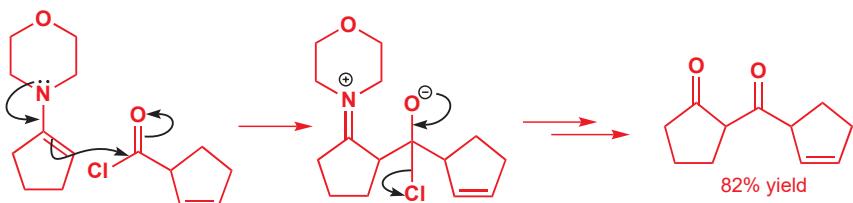


瑞士化学家 Oppolzer 将这个反应用在了天然产物长叶烯 (longifolene) 的合成中。他首先由环戊二烯制备了一个酰氯，并从环戊酮和仲胺吗啉制备了烯胺。

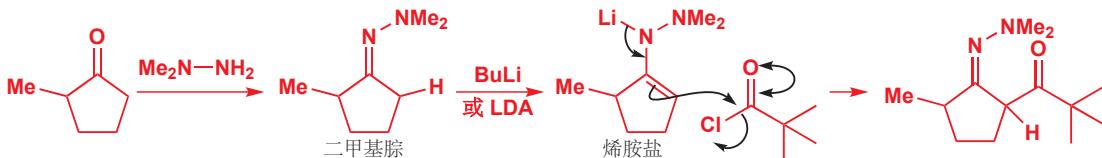
■ 吗啉在烯胺的制备中经常被选用。见 p. 592.



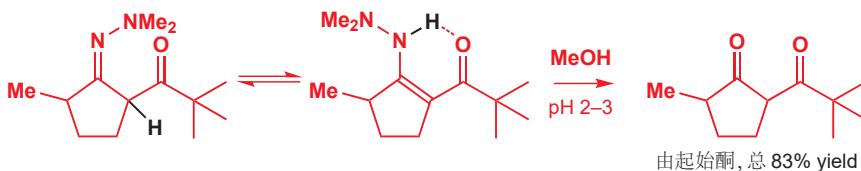
烯胺与酰氯的结合，以 82% 的产率给出干净的碳上的酰基化，最终成功合成了长叶烯。



烯胺盐也同样能与酰氯，干净地在碳上反应。一个好的例子来源于酮的二甲基腙 (dimethylhydrazone). 当酮不对称时，即使只是伯碳、仲碳的差异，烯胺盐也在较少取代的一侧形成。而我们从前最好的区域选择性酰基化反应，仅能区分甲基与较多取代的碳原子。



不会令您惊讶的，直接的产物会在后续互变为被分子内氢键所稳定的酰基烯胺。温和的酸性后处理可释放二酮产物。整个步骤可能听起来有些复杂—— Me_2NNH_2 ，然后碱，然后酰氯，然后酸性甲醇——但它们都在单个烧瓶中进行，而起产物，1,3-二酮，又以几好的产率生成了——上述情形总产率为 83%。

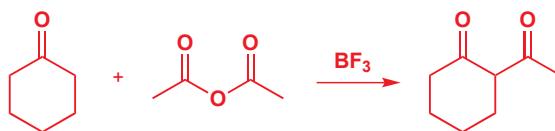


■ 脲的亲电性，我们在 p. 232, Chapter 11 曾阐述，远小于酮。甚至碱的使用可以是 BuLi ：它不会进攻 $\text{C}=\text{N}$ 键。

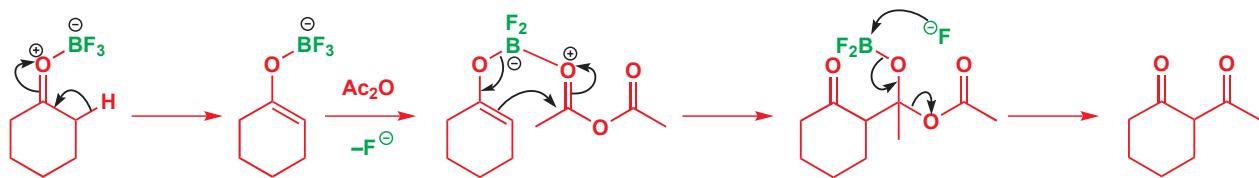
Interactive mechanism for hydrazone enolate alkylation

酸性条件下酮的酰基化

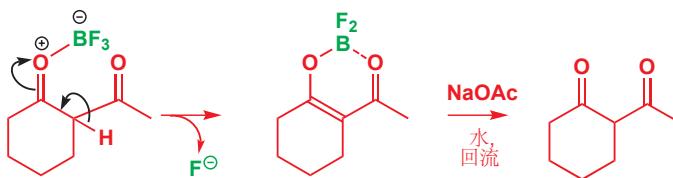
酮烯醇与酸酐的烯醇化被 Lewis 酸，例如 BF_3 催化。这个过程会让您想起 Friedel-Crafts 酰基化反应 (p. 477)，但更好的类比不如有金属 (如锂) 参与，将试剂团结在一起，并通过六元环进行的羟醛反应。



机理显然包含酮的烯醇 (或“烯醇硼 boron enolate”) 对酸酐发动的进攻，由 Lewis 酸催化。可能的过程是硼原子将试剂团结在一起，非常像烯醇锂的羟醛反应中锂原子的作用 (p. 625)。

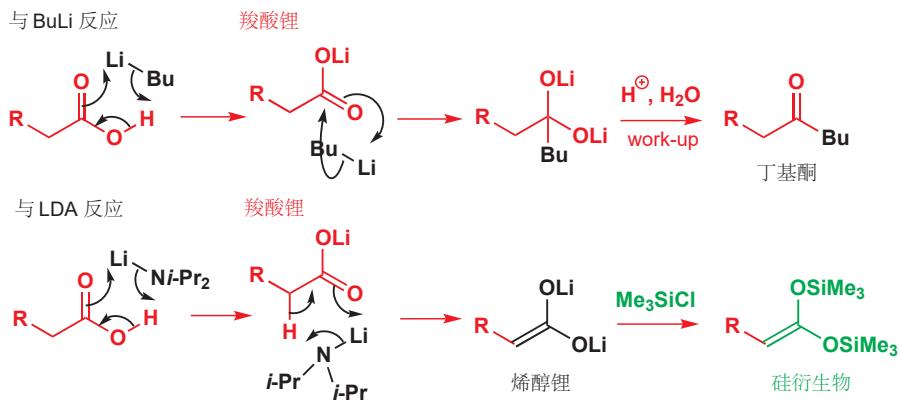


在反应条件下，产物以烯醇硼形式生成，并需要用回流的乙酸钠水溶液处理，以分解得到二酮。



游离羧酸的酰基化

您可能会认为，羧酸中酸性质子的存在，建立了一个任何烯醇衍生物的生成都不可逾越的屏障。事实上，这在烯醇锂和烯醇硅醚的生成上都不构成问题。向羧酸中加入 BuLi 或 LDA ，立即发生酸性质子的脱去，所得是羧酸的锂盐。如果用的是 BuLi ，下一步会是 BuLi 对羰基的进攻，最终形成酮 (见 Chapter 10, p. 218)。但如果用的是 LDA ，就可能形成羧酸锂 (衍生物) 的烯醇锂。



■ 酸或酯的烯醇硅醚被称作烯酮缩醛 (silyl ketene acetal)。详见 p. 609.

烯醇盐衍生物有两个 OLi 基在同一个双键上，这相当奇异，但它可以干净地转化为对应的烯醇硅醚。由酸得到的烯醇锂和烯醇硅醚都可以用于羟醛反应。

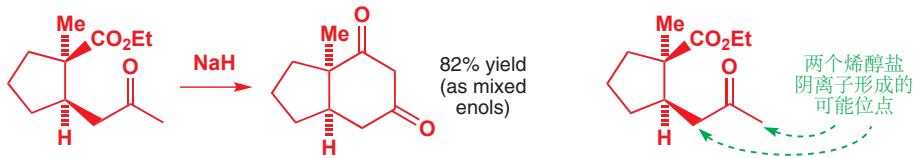
● 用于羟醛反应和在碳上的酰基化的实用的烯醇盐

烯醇盐类别	醛	酮	酯	酸
烯醇锂	×	√	√	√
烯醇硅醚	√	√	√	√
烯胺	√	√	×	×
烯胺盐	√	√	×	×
烯醇锌	×	×	√	×

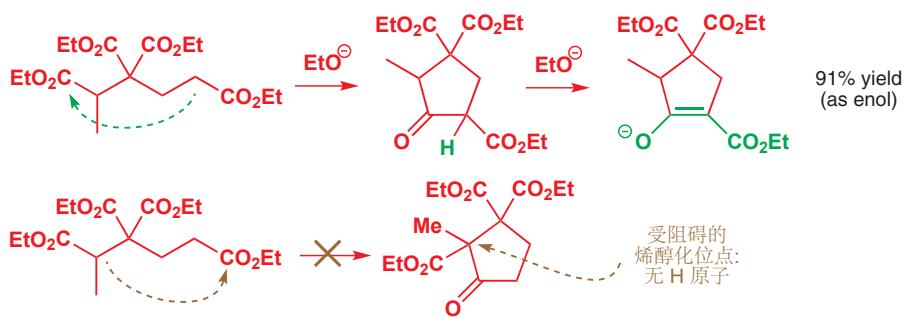
这就结束了我们对于碳上酰基化的特别烯醇盐的普查了。现在还剩下一些尤其容易处理的反应 (历史总是惊人的相似)。

分子内交叉 Claisen 酯缩合

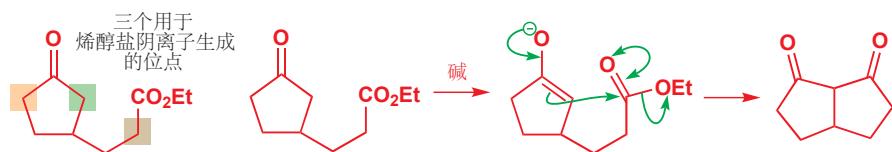
由于它与分子内交叉羟醛反应的反应方式相同，我们也不需要过多地考虑如何控制烯醇化位点，因为总有一种产物是比其他的产物都更稳定的一一例如，我们能得到五元或六元环的产物 (而不是得到四元环，或得到八元环的一个)一一并且我们在平衡条件下完成这个反应。下面的几个例子将说明我们的观点。虽然烯醇盐阴离子的形成有两个位点，但其中一个给出四元环，并因此可被我们忽略，而另一个则给出一个稳定的六元环。



在下一个例子中，两个烯醇盐阴离子形成的可能位点，都会导向稳定的五元环的生成。而正确的产物会在反应条件下形成稳定的烯醇盐阴离子，另一个则由于两个羰基间没有氢原子而不能如此。



在下一个例子中，有三个可用于烯醇阴离子形成的位点，但最终产物仍只有一个，且产率良好。如果我们考虑这三种可能的阴离子，那么就会很容易做出选择。首先，反应委实发生了。烯醇阴离子在酮的绿色位点形成，并紧跟着在碳上的酰基化。产物是一个稠环，而不是桥双环结构（橘色位点反应），因此很容易形成稳定烯醇阴离子。



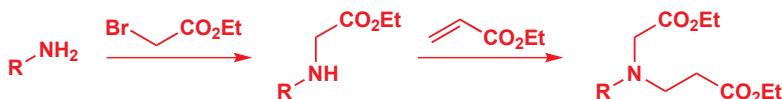
我们可在酮中橘色的位点生成烯醇阴离子，继而以相同的方式进攻酯。而产物会是一个桥双环二酮它并不会生成（见上文）。第三个可能的烯醇化位点（棕色）可能给出羟醛反应，但产物也会是桥双环化合物，并也不会生成。

分子内交叉 Claisen 缩合中的对称性

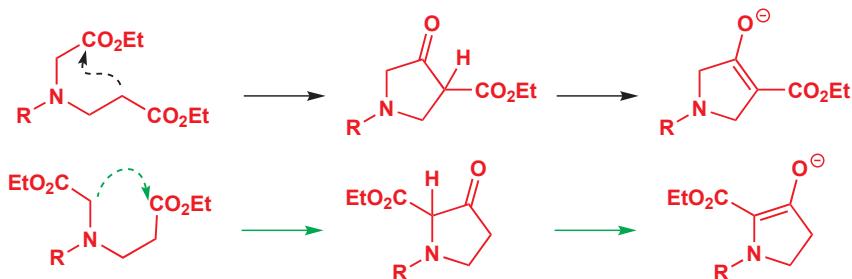
如果环化之后又有脱羧跟着，那么一个诡计就诞生了。通过 S_N2 反应向一个 α -卤代酯添加胺，紧跟着对不饱和酯的共轭加成，可由给出 Claisen 酯环化的底物。

桥环化合物

在 Chapter 32 中我们会讨论稠环化合物（共用一根键）、螺环化合物（共用一个院子），以及桥环化合物（两个环通过两个非相邻原子相连）的区别。下面每种化合物的例子都包含两个五元环。

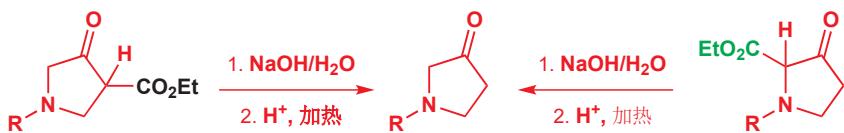


这个二酯是不对称的，因此很可能导致两种不同的酮酯的形成。每一种都可以形成稳定的烯醇盐，因此它们都委实形成了。产物是混合物，这听起来像个坏消息。

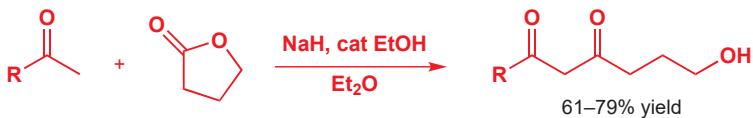


而我们的诡计在于，两个产物中，酮与氮原子在五元环中的相对位置是一样的。唯一有区别的是

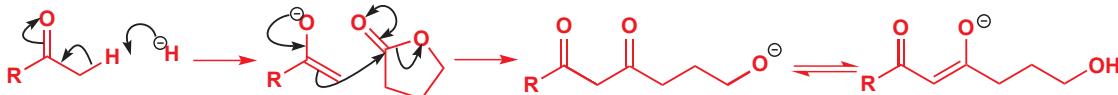
CO_2Et 基的位置。当这两种产物都水解、脱羧后，所得的是相同的氨基酮！



在平衡条件下，两种不同的自缩合都发生，并均给出可烯醇化的产物的情况偶尔发生。一个值得注意的例子是甲基酮和内酯的碱催化反应。用氢化钠——一个可以将这两种原料都完全转化为其烯醇阴离子的强碱——以良好的产率，获得了酮的烯醇盐对亲电的内酯进攻的产物。



在酮的甲基上形成动力学烯醇盐，并紧跟着与内酯的酰基反应。相比于非环状酯，内酯相当地亲电，但上述过程的控制仍然引人注目。注意稳定的烯醇盐是如何从首个形成的产物中通过质子转移形成的。



羰基化学——下一站？

本章总结了从 Chapter 6 开始，羰基化合物的反应，最初我们考察的是在 $\text{C}=\text{O}$ 基上的加成反应，然后接连完成下面几个阶段：

Chapter 9: 通过向 $\text{C}=\text{O}$ 添加有机金属来构筑 $\text{C}-\text{C}$ 键

Chapter 10: $\text{C}=\text{O}$ (羧酸衍生物) 上的取代反应

Chapter 11: 伴随羰基 O 离去的 $\text{C}=\text{O}$ 上的取代反应 (缩醛、亚胺，等等)

Chapter 20: 烯醇和烯醇盐

Chapter 25: 烯醇盐的烷基化

Chapter 26: 向 $\text{C}=\text{O}$ 基添加烯醇和烯醇盐：羟醛反应和 Claisen 反应

羰基是允许化学家将分子组合在一起的“挂钩 (hooks)”，在下下章中 (Chapter 28 逆合成分析)，我们会讨论如何用羰基化学思考合成的科学。我们会重新考察很多您见过的反应，也包含后面将要学的反应——尤其是杂环的合成 (Chapter 30)，以及非对映选择性、对映选择性的反应 (Chapters 33 和 41)。

延伸阅读

S. Warren, *Chemistry of the Carbonyl Group*, Wiley, Chichester, 1974: section 5 is ‘Building Organic Molecules from Carbonyl Compounds.’ 更后期的手段见：P. Wyatt and S. Warren, *Organic Synthesis: Strategy and Control*, Wiley, Chichester, 2007, chapters 3–6 (译本：有机合成：切断法，科学出版社，2010)。所有类型的羟醛反应的最终来源为 A. T. Nielsen and W. J. Houlihan, *Organic Reactions*,

1968, 16, whole volume. 对于 Claisen 方式的缩合，J. P. Schaefer and J. J. Bloomfield, *The Dieckmann Condensation: G. Jones, The Knoevenagel Condensation: Organic Reactions*, 1967, 15, whole volume.

F. A. Carey and R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry B, Reactions and Synthesis*, 5th edn, Springer 2007, chapter 2.

检查您的理解



为确保您真正掌握了这一章的内容，请尝试解决本书 Online Resource Centre (在线资源中心) 中的习题：
<http://www.oxfordtextbooks.co.uk/orc/clayden2e/>

27

有机化学中的硫、硅和磷

联系

→ 基础

- 羰基化学 ch6, ch10, & ch11
- Wittig 反应 ch11
- 动力学和热力学控制 ch12
- 立体化学 ch14
- 消除反应 ch17
- 共轭加成 ch22
- 还原反应 ch23
- 烯醇(盐)化学 ch25 & ch26

目标

- 有机 S 和 Si 化学
- 烯烃合成中的 S, Si, 和 P
- E/Z 控制的重要性
- 控制 E/Z 几何结构的方法
- 烯烃的平衡给出反式构型
- 光的作用和我们的视力
- 实践中的 Julia 成烯反应和 Wittig 反应
- 可靠的炔烃还原反应

→ 展望

- 非对映选择性 ch33
- 周环反应 ch34 & ch35
- 碎片化 ch36
- 自由基和卡宾 ch37 & ch38
- 不对称合成 ch41

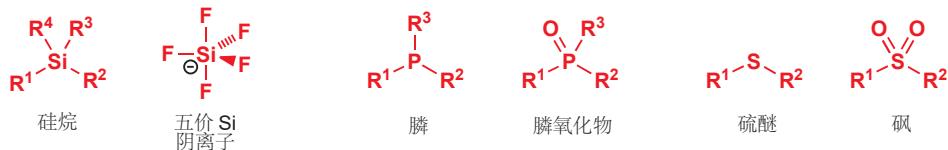
电负性

C (2.5)	N (3.0)	O (3.5)	F (4.0)
Si (1.8)	P (2.1)	S (2.5)	Cl (3.0)

有用的主族元素

有机化学家使用周期表中的大部分元素：您已经见到了包含 Li, B, F, Na, Mg, Al, Si, P, S, Cl, K, Cu, Br, 和 I 的有机化合物——但这仅仅是开始。其中三种最重要的，是硫、磷和硅。它们都可以形成稳定的有机化合物，并且在有机化学中起到像氧、氮和卤素一样重要的作用。它们是第三周期元素，紧挨在碳、氮、氧的下方，因而它们也有些相似之处。电负性（页边栏所示）从右上到左下递减。

与 C, N, 和 O 主要的区别在于，Si, P, 和 S 可以形成更多根键。这是因为它们有更多的轨道：在一个 3s 和三个 3p 的基础上还另有五个 3d 轨道。硅可形成与烷相当像的硅烷 (silanes)，但还可以形成稳定的五价阴离子。磷可形成类似于胺的膦 (phosphines)，但还可以形成四面体型的氧化膦。硫的配位数/价数可由零直到七，形成类似于醚的硫醚 (sulfides, thioether) 和四面体型，硫连接六根键的砜 (sulfones)。我们将从硫谈起。



硫的英文拼写

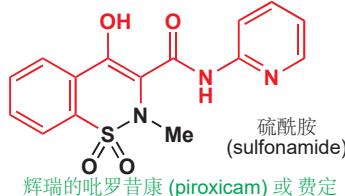
如果您查阅牛津英语词典，您会看到 "sulphur" 一词 (以及 "sulphuric", "sulphate"...)。它们是英式独有的拼写方式，几年前全世界的化学家已将其统一为：“sulfur”。

硫：充满不一致的元素

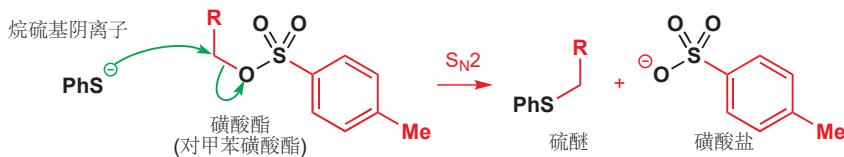
本书中最先涉及的有机硫化合物，是臭鼬的可怕味道和松露的绝妙味道。对于松露的味道，猪可用透过一米深的土壤侦察到这种气味，它的味道令人很愉悦，以至于它的价格超过等重的黄金。

硫化合物可以用作还原剂、氧化剂、阴离子、阳离子, 亲核试剂、亲电试剂, 以及, 它的味道可以是臭的, 也是可以是甜的。

有用的硫化合物, 包括麻风药物达普颂 dapson (Chapter 6), 关节炎药物费定 feldene (Chapter 20), 能保护大多数生命体面对氧化剂的, 包含天然氨基酸半胱氨酸的谷胱甘肽 glutathione (Chapter 22), 当然, 还有几章前提到的, 著名的抗生素盘尼西林 penicillins,.



硫的重要的反应, 包括在 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应中作为亲核试剂、离去基团, 包括芳环的碘化反应 (Chapter 21), 二硫缩醛的形成和还原反应 (Chapter 23). 如下的 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应使用了一个硫亲核试剂和一个含硫离去基团 (磷酸根)。



一些有关硫的事实

硫是位于 VI 族 (16 族) 的 p-区元素, 紧挨在氧的下方, 在磷和氯之间。我们自然会将其于氧比较, 但我们还会, 奇怪地, 将其与碳比较。

硫的电负性远低于氧; 事实上, 它与碳的电负性相同, 因此试图用 C–S 键的极性解释任何问题都是捕风捉影! 它能与碳成颇 (reasonably) 强的键——足够使化合物稳定, 但又在比它强得多的 C–O 键的存在下足够不稳定以被选择性断裂。它也能与自己成还算 (fairly) 强的键。黄色结晶硫单质以 S_8 分子形式存在——硫原子构成的八元环。

因为硫在周期表中处于第三周期, 因此它能形成许多氧不能形成的化合物种类。与很稳定, 可以被分离的 S–S 和 S–卤 键对比, O–卤 和 O–O 化合物是不稳定, 通常易爆的。硫的 d 轨道使其氧化态涵盖 0, 2, 4, 和 6, 配位数/价数由 0 到 7. 这里选择了一些化合物展示。



典型键能, kJ mol^{-1}

X =	C	H	F	S
C–X	376	418	452	362
S–X	362	349	384	301

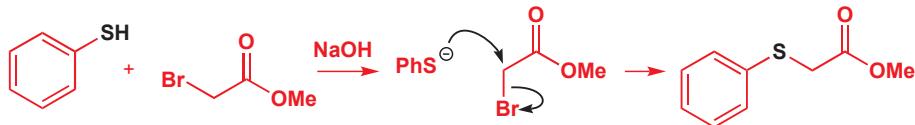
硫的化合物

氧化态	S(II)		S(IV)			S(VI)		
配位数	0	1	2	3	4	4	6	7
例子	S^{2-}	RS^-	R_2S	$\text{R}_2\text{S=O}$	SF_4	R_2SO_2	SF_6	SF_7^-

硫是一个多才多艺的元素

与氧化数的多样性一样, 硫在功能上也不时地展现出令人惊喜的多功能性。如您所预料的, 硫含

高能的非键孤对电子 ($3sp^3$ 而非氧上的 $2sp^3$)，因而简单 S(II) 化合物是好的亲电试剂。用硫醇 thiol (RSH, 醇的硫等价物) 和 NaOH 的混合物与卤代烷反应，可以单一地给出通过 RS^- 的亲核进攻得到的硫醚。



▶ 亲核试剂的“软或硬”性质随 S_N2 反应在 Chapter 15 中大致讨论。

■ 亚砜酰氯 $SOCl_2$ 在硫上亲电，而砜酰氯 SO_2Cl_2 则在氯上亲电。又一个不一致！

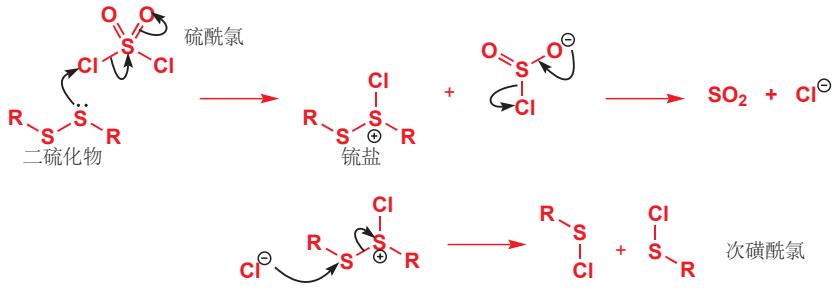
注：根据一般情况下“酸”与“酰氯”的关系，此化合物被命名为“次磺酰氯”（与英文中一致）。其硫上带有零个双键氧；有些人也称之为“硫基氯”“氯化胱”。

注：砜/砜，亚砜酰/亚砜分别是大同小异的。例如：砜/砜酰化合物 (sulfone)，亚砜/亚砜酰化合物 (sulfoxide)，简单化合物俗称亦可见砜酰基 (sulfonyl)、亚砜酰基 (thionyl)。

硫醇 thiol/mercaptan (RSH) 的酸性比醇强，因此第一步是由硫醇与氢氧根离子间快速的质子转移。随后烷硫基阴离子 (thiolate anion, 硫醇的共轭碱) 在烷基溴上发生一个非常有效的 S_N2 取代反应，以给出硫醚。注意，烷硫基阴离子不会进攻羰基。小的、碱性强的氧阴离子电荷密度高，而轨道低能——它们是硬亲核试剂，倾向于进攻质子和羰基。而大的、碱性弱的烷硫基阴离子的轨道高能，是软的亲核试剂，它们倾向于进攻饱和碳原子。硫醇和烷硫基阴离子都是好的软亲核试剂。

● 硫醇 (RSH) 比醇 (ROH) 酸性强，但硫化合物对于饱和碳原子 (S_N2) 是比氧化合物好的亲核试剂。

它们同样是好的软亲电试剂。次磺酰氯 sulfenyl chlorides (RSCl) 很容易通过二硫化物 disulfides (RS-SR) 和砜酰氯 sulfonyl chloride (SO_2Cl_2) 的反应制备。后者，S(VI) 的酰氯具有亲电的氯原子，可被亲核试剂二硫化物进攻，给出两分子的 RSCl 和一分子气态 SO_2 。这其中包含了许多硫化学内容！我们将从二硫化物中的一个硫原子发起的亲核进攻开始。中间体包含一个三配位的硫阳离子或称锍盐 (sulfonium salt)。然后氯离子进攻中间体的另一个硫原子，得到两分子 RSCl。起始二硫化物中的每个硫原子都形成了一根 S-Cl 键。一个硫原子是对氯的亲核试剂，另一个则是亲电试剂。

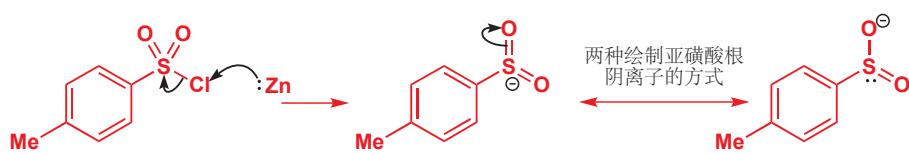


这个反应的产物，次磺酰氯，也是一个好的，对碳原子的软亲电试剂，尤其是对于烯烃。这个反应非常像 Chapter 19 中的溴化反应，只是将溴𬭩离子中间体换成了三元环锍 (硫𬭩) 离子。这个反应是立体专一性的，产物为 anti 构型。

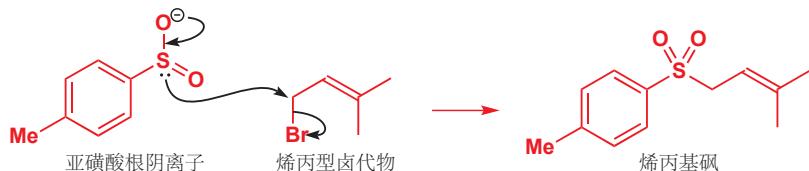


氧化态越高，硫上带有的正电荷就会越高，化合物就会变成越硬的亲电试剂。在本章和前面的章节中，我们提到过对甲苯磺酰氯 (tosyl chloride), $TsCl$ ，它可作为对烷氧基阴离子的亲电试剂。

在较高氧化态下，硫看起来并不像好的亲核试剂，但请思考 $TsCl$ 与金属锌反应的结果。锌提供两个电子，将化合物转化为一个阴离子。这个阴离子可以以两种方式绘制。



意外的是，这个阴离子也是一个好的、软的亲核试剂，并可从硫原子进攻饱和碳原子。在下面的情形中，进攻发生在烯丙型溴代物较少取代的一端，并给出烯丙基砜，我们稍后会用到。



- 硫化合物可以做好的亲核试剂和好的亲电试剂。

以硫为基础的官能团

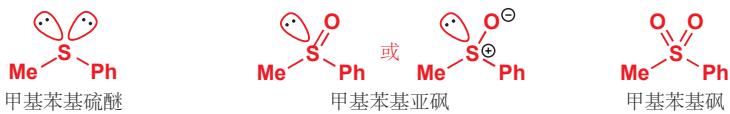
您已经遇到了不少含硫的官能团：下表将它们总结以用于参考。

名称	结构	价值	例子	注释
硫醇	RSH	味道浓郁，通常不好闻，但在低浓度下可能令人愉悦		咖啡和西柚的气味和味道
烷硫基阴离子	RS-	好的软亲核试剂		
二硫化物	RS-SR	蛋白质交联		胱氨酸
次磺酰氯	RS-Cl	好的软亲电试剂		
硫醚	R-S-R	连接分子		菠萝的气味和味道
锍盐	R ₃ S ⁺	重要的试剂		环氧化物中使用的叶立德
亚砜	R ₂ S=O 或 R ₂ S ⁺⁻ O ⁻	很多反应；可具有手性		DMSO (二甲亚砜)
砜	R ₂ SO ₂	阴离子稳定基		
磺酸	RSO ₂ OH	强酸		对甲苯磺酸，TsOH
磺酰氯	RSO ₂ Cl	将醇转化为离去基团		对甲苯磺酰氯，TsCl

随着本章的发展，您将看到硫多功能性的其他例子。您将看到，它可以通过氧化或还原从有机化合物中移除，您也会看到，它可以稳定邻位碳原子上的阴离子或阳离子。对阴离子的稳定化作用是本章的第一个主要节。

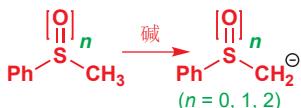
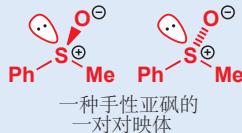
被硫稳定的阴离子

硫醚、亚砜和砜对阴离子的稳定化作用，是贯穿本章的主题。硫在其外壳层有六个电子。对于硫醚，则因此带有两对孤电子。在亚砜中，其中一对孤对电子用于与氧原子成键——亚砜可以表示为至少两种极限式，它们是等价的。砜中的硫原子用其全部孤对电子与氧成键，通常表示成含有两根 S=O 双键的结构。

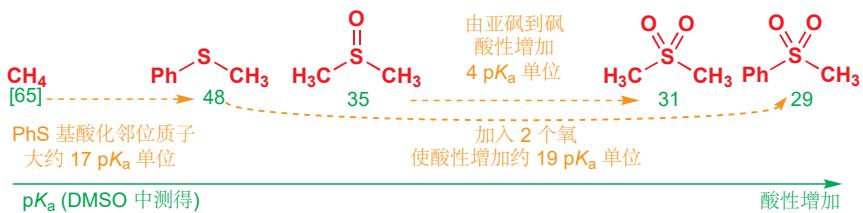


亚砜的手性

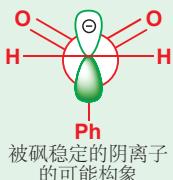
亚砜具有形成手性的潜力——四面体硫原子被四个基团包围（此例中为 Ph, Me, O, 和孤对电子）；并且不像胺中的四面体氮原子，亚砜的四面体构型较稳定。我们会在本章中回到有关亚砜手性的内容。



用强碱处理上面任意一种化合物，则都会在原先的甲基上产生阴离子。硫如何稳定阴离子？这个问题曾被多次作为辩论的主题，但我们并没有足够时间详细地一一讨论。包含至少两个因素，第一个是从对砜、亚砜、硫醚官能团旁边质子的 pK_a 数值的跟踪上得到的证据。



■ 在砜旁的碳阴离子是平面型的，而在亚砜、硫醚旁的则是金字塔型的 (sp^3 杂化)。



洞若观火，氧原子是重要的——最好的阴离子稳定体是砜，其次是亚砜，然后是硫醚。您可以对比砜的去质子和酮的去质子（给出烯醇阴离子，Chapter 20）。烯醇阴离子包含一个平面型的碳原子，其负电荷主要在氧原子上。被砜稳定的碳阴离子有两个氧原子，其阴离子型碳原子很有可能也是平面型的，带有负电荷的 p 轨道正对两根 S=O 键之间。



但附着于其上的氧原子，并不是导致与之相邻的阴离子稳定的唯一原因，因为即使是硫醚官能团，也能很显著地酸化邻位质子。对于这一现象的确切原因，有一些争议，但通常的解释是硫的 3s 和 3p 电子的极化作用（它们更加松散，因此比氧的 2s 和 2p 电子更易极化）对稳定化有所贡献。

邻位硫稳定阴离子

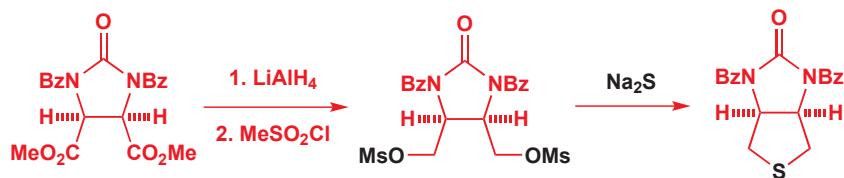
长期以来，人们认为进入硫的空 3d 轨道的离域提供了所需的对阴离子的稳定化作用，但近 20 年左右的理论工作提出，可能并非如此。从头计算法 (*ab initio* calculations) 提出， CH_2SH 中的 C-S 键比 CH_3SH 中的长。如果进入硫 d 轨道的离域是重要的，那么现象则应正好颠倒。离域起到半双键的作用，因而会使键缩短。更有可能作为附加因素的，是进入 C-S 键在硫原子另一端的 σ^* 轨道的离域现象——二噻烷（更多有关二噻烷请见 p. 662）中硫旁边的平伏质子比直立质子酸性更强，平伏阴离子也更加稳定，由于它可以离域入 C-S 键的 σ^* 轨道。

总结：硫稳定邻位阴离子的原因并不在于 d-p π 键的共轭作用（经典说法），而在于邻位阴离子对与硫相连的其他化学键的 σ^* -p 超共轭作用；本质上是因为硫相比于氮、氧这样的杂原子，与碳形成共价键时在硫的一端有较大系数的 LUMO 分布供阴离子填充。



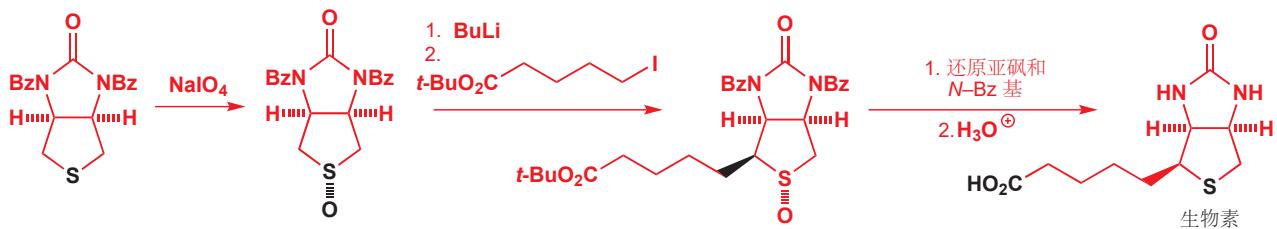
被亚砜稳定的阴离子应用于合成

亚砜组成了重要的维生素生物素 (biotin) 的合成中关键的一步。生物素包含一个稠合在另一个五元环上的五元杂环硫醚，这种双环结构容易由简单的对称酯制得。最重要的步骤是在两个伯碳原子上的两个 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应。



下一步是烷基链的引入——最好的做法是首先用高碘酸钠，将硫醚氧化为亚砜。亚砜随后被 *n*-BuLi 去质子，并与一个包含被叔丁酯保护的羧基的碘代烷发生烷基化。然后，经过亚砜的还原和叔丁酯的水解，给出生物素。

合成中还包含一些立体化学，我们会在 Chapter 32 中再访。

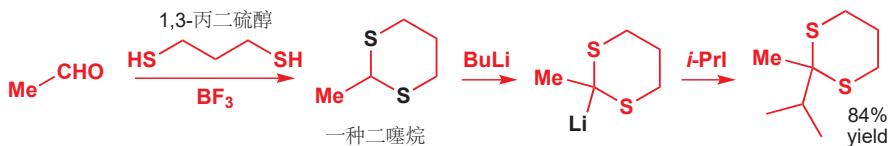


硫缩醛

尽管硫醚本身可以去质子，但与两个硫醚硫原子同时相邻的质子的酸性还要更强，硫缩醛 (thiaoacetal) 的烷基化相当容易发生。



一般而言，硫缩醛也可用与“一般”(氧基)缩醛相似的方式制取——用硫醇和酸催化剂处理醛或酮——对于酸性催化剂，相比于质子酸，更常用 Lewis 酸，例如 BF_3 。最容易制备的，面对水解最稳定的，面对烷基化最活泼的硫缩醛，是由 1,3-丙二硫醇衍生的，被称作二噻烷(dithianes)。



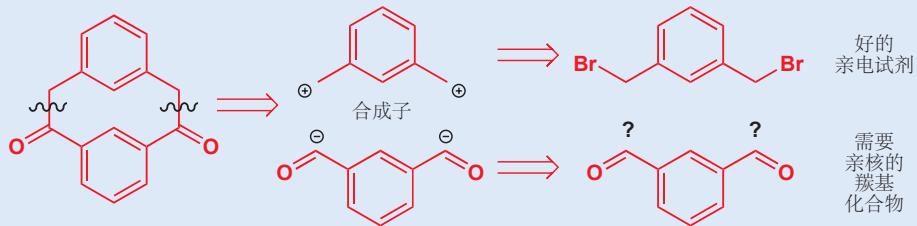
二噻烷在有机合成中是极其有用的化合物，因为由羰基化合物形成硫缩醛的过程会使携带官能团的碳原子极性翻转。您很清楚，醛在 $\text{C}=\text{O}$ 碳原子上是亲电的，但二硫缩醛，通过去质子化为阴离子，则可在相同的碳原子上做亲核试剂。



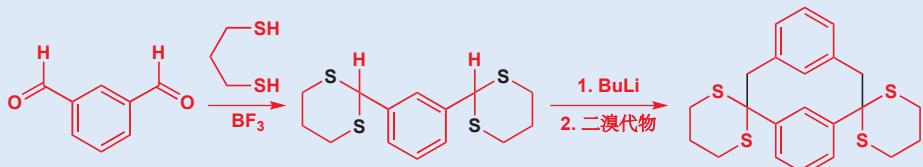
二噻烷应用于合成

一个例子：一些化学家想制取如下左侧这个化合物(一个“间环蕃/间环芳烷 metacyclophane”)以研究在小环中受阻的苯环的独立旋转。理想的方法是将亲电的溴苯添加到亲核的羰基上，这建立在羰基可亲核的情况下。

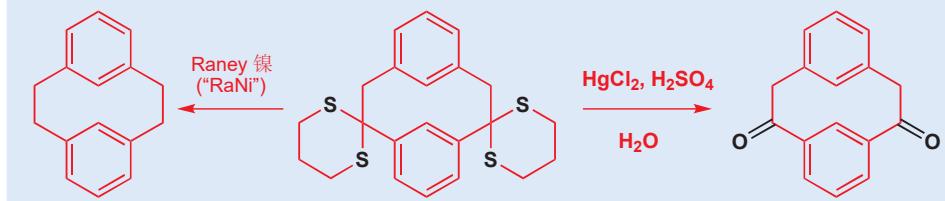
关于这些敞开的“逆合成”箭头以及“合成子”一词的阐释，请见 Chapter 28.



二溴代物和二醛都是可得的——他们真正需要的，是二醛的亲核等价物，以使之能与二溴代物反应。因此他们制取了二噻烷。硫的碱性比氧弱，在相同的 pH 下质子化的物种浓度更低；并且硫的 3p 孤对电子相比于氧的 2p 孤对电子，较不容易与碳形成稳定的 π 键(注：即相比缩醛不易水解)。

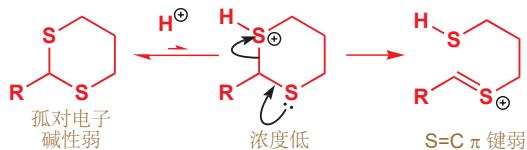


二噻烷被烷基化后，它们可以水解变回羰基。或者，用 Raney 镍催化氢化，可以将硫缩醛变为 CH_2 并给出未取代的环蕃。

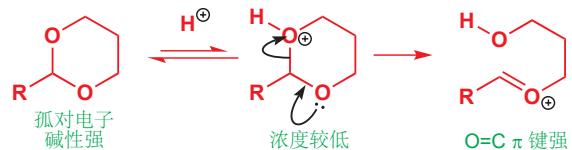


二噻烷相比缩醛稳定很多，它水解为羰基的过程需要特殊的试剂协助。硫比氧的碱性弱，在相同 pH 下质子化物种的浓度更低；而硫的 3p 孤对电子相比于氧的 2p 孤对电子与碳成的 π 键更不稳定。

反应得差...



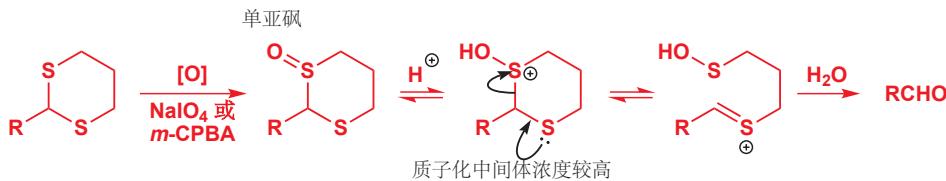
反应得好...



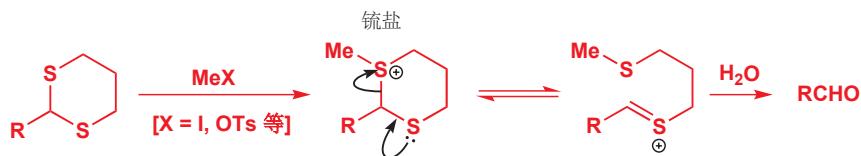
● 硫化合物的碱性弱于氧化合物， $C=S$ 化合物的稳定性差于 $C=O$ 化合物。

这个问题最显然的解决方法，是为硫提供一个相比于质子更好的亲电试剂。汞，Hg(II)，就是其中一种方法。另一种方法，则是将硫氧化为亚砜；这样质子化就可以发生在亚砜碱性较强的氧原子上，质子化的中间体的浓度得以提高。

由于硫醇 (Thiols) 捕获汞的倾向，它也被称作 **mercaptans** (mercury capture).



第三种解决办法是甲基化，这利用了硫比氧还好的对于饱和碳亲核性。所得的锍盐可以以缩醛分解的相同方式分解，以释放醛。二硫缩醛的水解还有更多其他方法，这种多样性会让您怀疑其中没有一个是非常好的。



硫醚和硫缩醛中 $C-S$ 键的氢化均使用 **Raney 镍** (用碱 alkali 处理镍–铝合金，以溶解其中的铝制得的细小分散状的镍) 完成。它既可以作为催化剂，和氢气一起完成氢化；由于它在新制时通常吸附有充足的氢 (由铝与碱的反应得到)，也可以单独完成还原。硫缩醛化反应加 Raney 镍还原是一种将 $C=O$ 基替换为 CH_2 的实用方法 (Mozingo 反应，p. 540)。

► Raney 镍的介绍：p. 537.

● 二噻烷是“酰基阴离子等价物”

羰基化合物先装扮为硫衍生物，与亲电试剂发生烷基化，然后再转变回羰基的流程是一次亲核酰基化 (nucleophilic acylation)。这些羰基化合物的亲核性等价物被称为酰基阴离子等价物 (acyl anion equivalents)。用 Chapter 28 中的逆合成术语来说，即是酰基阴离子合成子对应的 d^1 试剂。

砜的阴离子

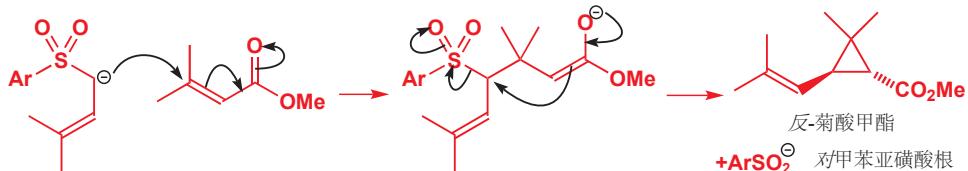
如果硫的氧化态较高，则邻位阴离子的形成会容易得多，砜便是如此。之前我们所制取的烯丙型砜 (p. 659) 可以通过去质子并加成到一个不饱和酯上，以得到环丙烷。注意，由于阴离子会被砜和烯烃共同稳定，这里所需的碱是很弱的 (MeO^-)。

■ 在锍盐的节中，您会看到更多这类，硫原子起到既扮演阴离子稳定基又扮演离去基团的双重角色的反应。



第一步是高度稳定的阴离子的共轭加成。中间体烯醇盐会通过十分有利的在烯丙型碳原子上的取代反应，使三元环关环。离去基团是一个亚磺酸根阴离子，立体化学来源于闭环过程的过渡态中最有利的构象。产物是在自然界中发现的重要的除虫菊杀虫剂，菊酸 (chrysanthemic acid) 的甲酯。

■ 在 Chapter 22 我们提出，亲核试剂越稳定，反应越可逆，也会越倾向于发生共轭加成。

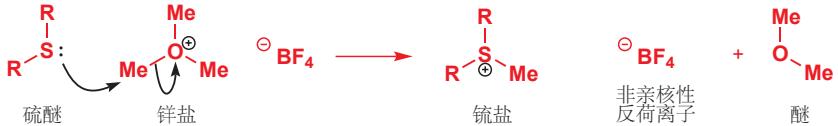


锍盐

硫醚在没有去质子时也是亲核试剂——硫原子可进攻卤代烷以形成锍盐。当然，这与您熟悉的胺的反应性模式相似，并且您也曾见过，𬭸以类似的方式形成。



这个反应是一个平衡，对于活性较弱的硫醚(例如空阻较大的)的锍盐的制取，可用较强的，带有非亲核性反荷离子的烷基化试剂，例如 $\text{Me}_3\text{O}^+ \text{BF}_4^-$ ，四氟合硼酸三甲基锌(也被称作 Meerwein 盐)完成。硫原子从 O^+ 上捕获一个甲基，其逆过程不会发生，并且 BF_4^- 阴离子也不是一个亲核试剂。二甲醚不仅是一个弱的亲核试剂，并且也是会从反应混合物中离去的气体。相同的原则也被用于由一种硫醚制备另一种硫醚。



锍盐最重要的化学性质基于以下两种属性中的一条或两条：

1. 銀盐是亲电试剂：亲核取代掉一个中性的硫醚离去基。
2. 銀盐可被去质子以给出锍叶立德 (sulfonium ylids)。

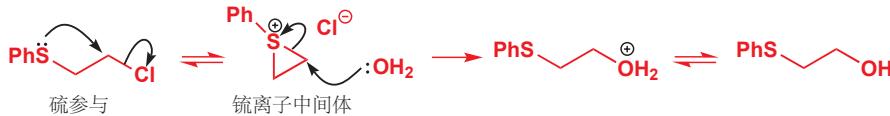
锍盐做亲电试剂



一战期间，芥子气 (mustard gas) 被发展为一种化学武器——它会导致皮肤出现水泡，并对呼吸道有强烈刺激作用。它对于人体组织的活性与如下观察有关，这也是对于锍离子强大的亲核性的恐怖证据。



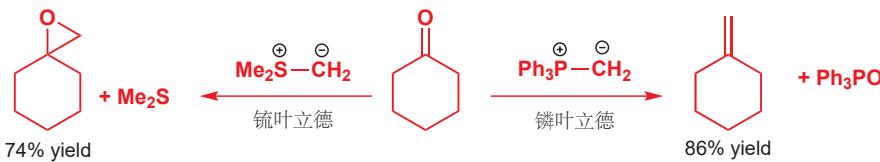
芥子气与人体组织的反应与如上反应的活性，均为硫原子对氯离子离去基的分子内取代所致——或者我们可以称其为**硫参与 (participation by sulfur)**——给出一个三元环锍离子中间体（或**环锍乙烷离子 episulfonium/thiiranium ion**）。在这个亲电的锍离子上，水或皮肤中结构蛋白的亲核进攻，都非常快。当然，芥子气可以如是反应两次。下一节中，您会看到更多锍离子中间体在其中做亲电试剂的例子。



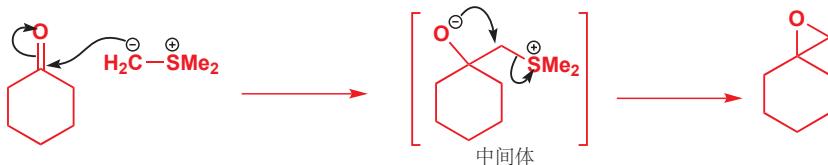
锍叶立德

锍盐中的硫原子带有正电荷，这意味着与之相邻的质子酸性显著地比硫醚中的更强，因而锍盐可被去质子以给出**锍叶立德/sulfonium ylids**。

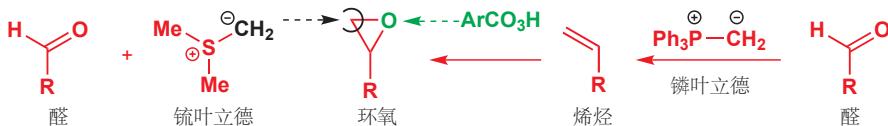
在 Chapter 11 中我们讨论了𬭸叶立德与羰基化合物发生的 Wittig 反应。锍叶立德也能与羰基化合物反应，但反应方式却很不同——对比如下两个反应。



𬭸叶立德给出烯烃，而锍叶立德给出环氧。这是为什么？Wittig 反应的驱动力是强 P=O 键的形成——但对于硫类似物来说，驱动的能力就小得多了 (Ph_3PO 中 $\text{P}=\text{O}$ 键的键能为 529 kJ mol^{-1} ； Ph_2SO 中 $\text{S}=\text{O}$ 键的键能为 367 kJ mol^{-1})。反应的第一步是相同的：叶立德的阴离子进攻羰基，发生亲核加成反应。Wittig 反应的中间体会环化给出四元环，但在锍叶立德中并不会如此。相反，中间体会通过氧阴离子对 Me_2S 的亲核取代反应直接分解。（注：此反应被称为 Corey-Chaykovsky 反应。）

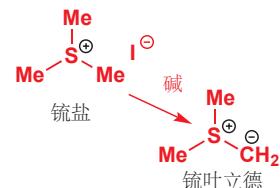


锍叶立德因此适用于由醛、酮制备环氧的过程；另一种您学过的，制备环氧的反应可用由可通过𬭸叶立德制备的烯烃开始 (Chapter 19)。



在研究一些潜在 β -受体阻滞剂 药物的化学家需要如下的环氧，由于 4-环丙基苯甲醛 比 4-环丙基苯乙烯更易得，它们计划用醛作为起始原料，并用锍叶立德完成的一步反应制备环氧。

➡ 参与 (Participation) 将在 Chapter 36 中更详细地讨论。

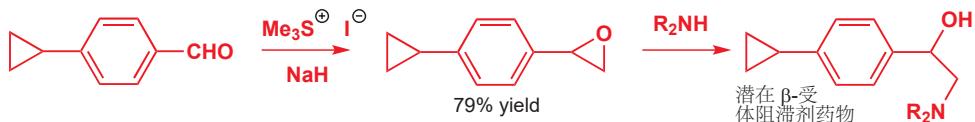


注：有时也被称作“硫叶立德 (sulfur ylides)”，包括本书原书中也是如此，译本中一律改作“锍叶立德”。

■ 提醒。叶立德指带有在相邻两个原子上的正电荷和负电荷的物种。

➡ 铩叶立德的 Wittig 反应于 p. 237 被介绍，并会在本章的结尾，p. 689 再次出现。

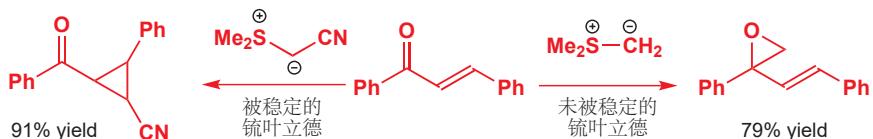
Interactive mechanism for epoxide formation using sulfonium ylids



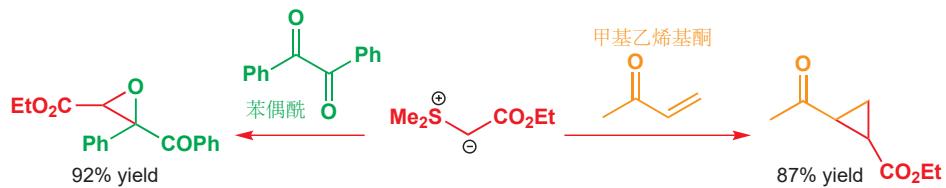
“被稳定的” 镜叶立德

如果叶立德的阴离子碳与一个基团共轭，那么叶立德就比较稳定，它的反应性也可能改变。如您已经学过的，由这个 α,β -不饱和酮 和简单锍叶立德的反应，可给出环氧；但“被稳定的 (stabilized)” 叶立德则会给出环丙烷。

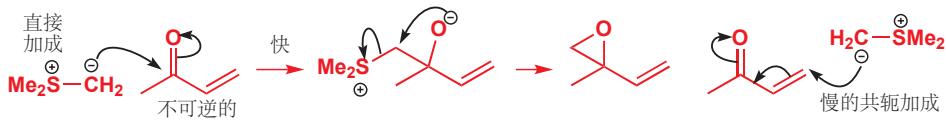
→ 在 Chapter 26 中您遇到了烯醇盐反应形成环氧 (Darzens 反应, p.639) 或环丙烷的相似反应。



若无与羰基共轭的烯烃存在，则两种类型的叶立德都给出环氧——例如被酯稳定的叶立德，会与被称作苯偶酰（benzil）的二酮反应给出环氧，但会与甲基乙烯基酮（3-丁烯-2-酮）反应给出环丙烷。

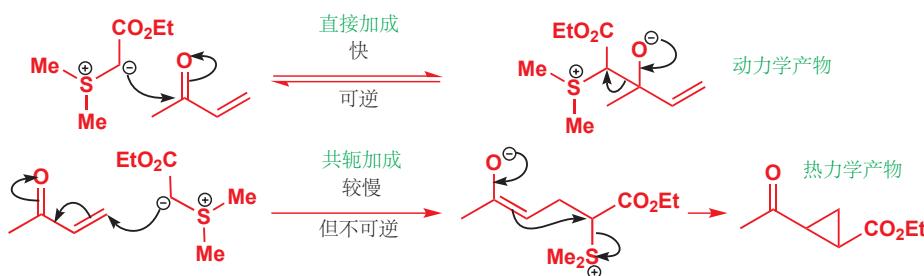


为什么被稳定的叶立德倾向于与双键反应呢？烯基酮有两个亲电位点，但在 Chapter 22 中我们已讨论了亲核试剂在 Michael 受体上区域选择性的进攻，直接的 1,2-加成 是较快的反应。这个步骤是不可逆的，因为继而发生的烷氧基阴离子对硫醚离去基团的取代会产出环氧。环丙烷是否是更稳定的产物对于反应来说都是无关紧要的：环氧生成得更快，因而是动力学产物。



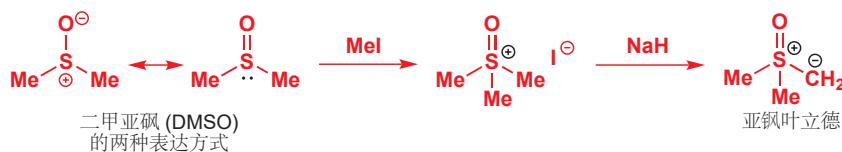
但叶立德被稳定时，对羰基的直接加成事实上可能还是较快的反应。但在这个情形中，起始原料足够稳定使反应变得可逆，锍叶立德会在环氧得以形成前被重新赶走。与此同时，一些叶立德以 1,4 (Michael 或 共轭) 方式加成。1,4-加成，虽然较慢，但在能量上是有利的，因为 (相对) 弱的 C=C π 键，而不是 (相对) 强的 C=O π 断裂时，获得了更有利的新 C-C 键，并因而它是不可逆的。最终，所有叶立德结束与 1,4-加成，生成烯醇盐，并环化为热力学产物环丙烷。这是另一个动力学与热力学控制竞争的经典例子，请将其记在头脑中。

→ 其他例子可以在 pp. 266 和 505 找到。



亚砜叶立德

还有另一类非常重要的被稳定的锍叶立德，它们的稳定性并非来源于附加的阴离子稳定基，而是来源于硫基团阴离子稳定能力的提升。它们就是**亚砜叶立德/亚砜锍叶立德 (sulfoxonium ylids)**，由二甲亚砜与卤代烷通过 S_N2 取代反应制取。注意，二甲亚砜中尽管有阴离子的贡献，氧原子仍不如硫原子亲核。硫高能的孤对电子（软）与饱和碳原子发生 S_N2 取代——很少部分取决于电荷吸引的反应 (Chapter 15)——反应得更好。



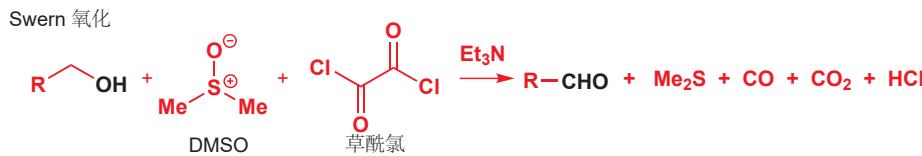
亚砜叶立德与不饱和羰基化合物的反应方式，与您从前遇到过的被稳定的叶立德的反应方式相同——它们形成环丙烷，而非环氧。下面的例子展示了这种反应性模式的一种结果——用锍叶立德或亚砜叶立德与一个不饱和羰基化合物（一种被称作香芹酮 carvone 的萜）反应，则可高产率地得到环氧或环丙烷。



Interactive mechanism for three-membered ring formation with sulfonium and sulfoxonium ylids

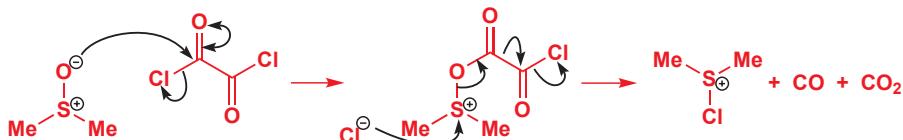
Swern 氧化

我们在 Chapter 23 中曾简要地讨论了这个反应的特征，它是一种重要的由醇氧化为醛的方法。在当时，我们说过，这个有趣的反应的讨论将在稍后进行，而现在已经是时候了。



翻回 p. 545, 是关于 Swern 氧化和其他相似反应的对比。

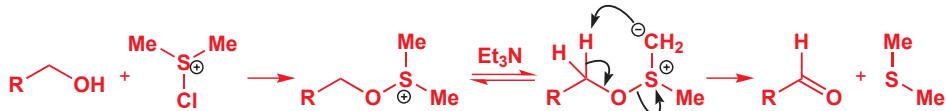
第一步中，DMSO 与草酰氯 (oxalyl chloride) 反应给出亲电的硫化合物。对于进攻羰基的，是带电的氧原子而不是软的硫原子，您应当不会感到惊讶。这个酰基化反应中释放的氯离子随后进攻带正电的硫原子，并脱去一个相当值得讨论的碎片化三份—— CO_2 、 CO 和一个氯离子的离去基团。熵使反应有利。



以上过程中，醇始终作为旁观者，等到氯代锍离子 (chlorosulfonium ion) 形成时，就可以与之反应给出一个新的锍盐。锍盐被碱 (Et_3N^-) 去质子，形成叶立德。最后一步以一个氧化还原反应完成：质子转移到阴离子碳上并给出一个醛。整个过程是二甲亚砜 (DMSO) 转变为二甲硫醚 (DMS) 的还原反应。

Interactive mechanism of the Swern oxidation of alcohols

► 在 Chapter 35 中您会学到，最后一步是一个周环反应。



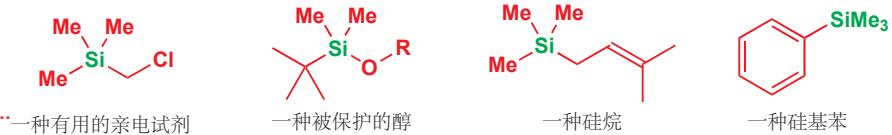
硅和碳的比较

元素周期表中，硅紧贴在碳的下方，它们最明显的相似之处是，两个元素一般都显四价以形成四面体型化合物。碳和硅的化学性质有重要的差异——硅没有那么重要，有很多专注于碳化学的书，但对于硅化学则相对较少。碳原子可形成很多稳定的包含 π 键的三角型和直线型化合物，但硅则很少如此。最重要的差异是 硅—氧 σ 键的强度 (368 kJ mol^{-1}) 和 硅—硅 键的相对脆弱 (230 kJ mol^{-1})。这两个因素组合在一起，即可解释，在地球的富氧气氛中，碳骨架可形成的大量结构，硅却无法进入其中的原因。

平均键能, kJ mol^{-1}

X	H-X	C-X	O-X	F-X	Cl-X	Br-X	I-X	Si-X
C	416	356	336	485	327	285	213	290
Si	323	290	368	582	391	310	234	230
比例	1.29	1.23	0.91	0.83	0.84	0.92	0.91	1.26

表中的多个数值我们提供了深入了解碳和硅反应性差异的机会。硅与负电性元素成的键通常比碳的强，尤其，硅—氟 键是已知的最强单键之一；而硅与正电性元素成的键就较弱了。硅—氢 键远弱于碳所对应的，因而可被轻易地切断。下面是几种有机硅化合物。



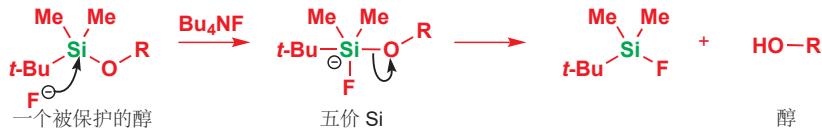
本节中，我们主要会讨论含四根 Si—C 键的化合物。其中三根通常是相同的，因此化合物通常是在有机分子上附着 Me_3Si 基的形式。我们会讨论当其中一根 Si—C 键反应以变为新的 Si—F 或 Si—O 键时，有机分子上发生的有趣变化。我们也会讨论有机硅化合物作为试剂的情况，例如还原剂三乙基硅烷 triethylsilane (Et_3SiH)，而 $\text{Et}_3\text{C}-\text{H}$ 则并不是还原剂。

碳–硅键足够强，能使三烷基硅基在分子的其余部分合成转移时仍存活；但它也足够弱，可在我需要时专一性地被切断。尤其，氟离子对于碳化合物是差的亲核试剂，但却非常容易进攻硅。另一个重要的因素是 C–Si 键长 (1.89 Å)——显著地长于一般的 C–C 键 (1.54 Å)。硅的电负性 (1.8) 比碳 (2.5) 小，因此 C–Si 键像碳极化。这使得硅易于接受亲核试剂的进攻。C–Si 键的强度意味着烷基硅烷是稳定的，而大多数有用的化学性质则产生于并非烷基的碳取代基上。



硅对负电性元素有亲和性 (affinity)

对硅最有效的亲核试剂，应是与硅形成强键的负电性原子。基于氧的亲核试剂和卤素离子 (氯离子、氟离子) 是其中最杰出的。您在 Chapter 23 中学习硅醚的选择性切断时就已利用过这一特点。氟化四丁基铵通常作为可溶于有机相的氟离子，反应后形成副产物氟代硅烷。此机理并不是一个简单的 S_N2 过程，并且在碳化学中也找不到直接的相似例子。它看起来像是在大空阻的叔中心上的取代反应，这应该几乎是不可能的。但硅的两个特征促进了这个过程：长 硅–碳 键缓和了空间相互作用，硅的 d 轨道为亲核试剂提供了一个并无与 C–O σ^* 相同的几何阻碍的进攻目标。

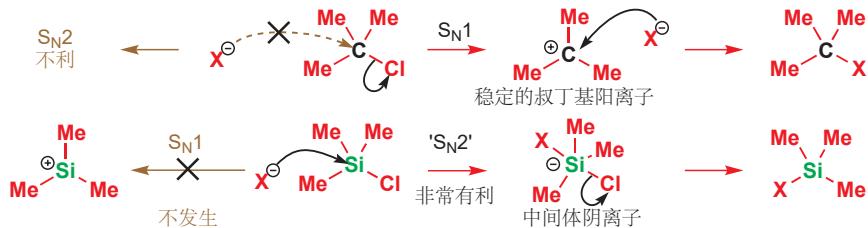


氟离子对空 d 轨道上的进攻，形成了一个带负电的五配位中间体，它随后会断裂并失去烷氧基阴离子。您可将这个五配位三角双锥型中间体，与与之具有相似形状的基于碳的 S_N2 反应的过渡态对比。在机理图中，它经常被忽略，这是因为它形成得很慢，而分解得很快，反应机理也仍被称为“硅上的 S_N2 反应”。

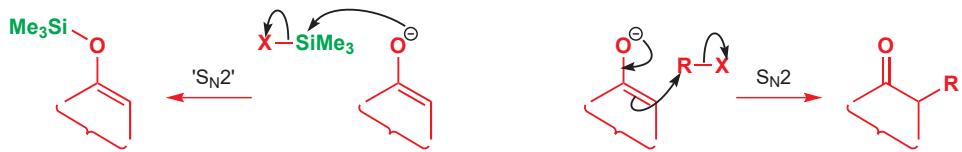
- 硅与氧形成强键，与氟形成非常强的键。

硅上的亲核取代反应

三甲基硅基氯，并不发生与您熟悉的碳化学类似物叔丁基氯一样的 S_N1 机理，这一点可能让您不解。事实上，对于 Me_3Si^+ 阳离子的存在没有任何错误——例如，它可以被光谱法观察到。而原因仅仅在于，“硅上的 S_N2 反应”太过有利， S_N1 不足与之竞争。



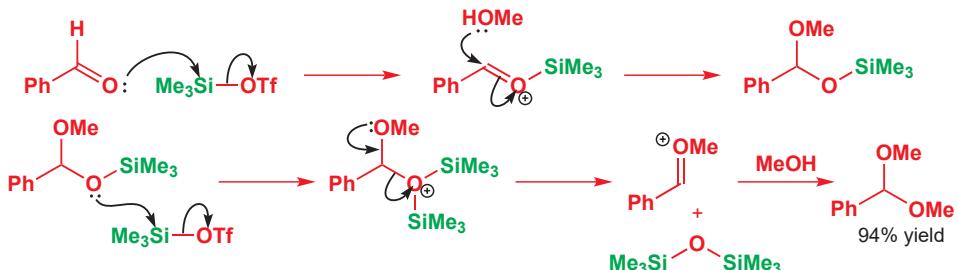
Si 和 C 上的 S_N2 取代反应，有一些重要的差异。卤代烷是软的亲电试剂，但硅基卤/卤代硅烷则是硬的亲电试剂。卤代烷与氟离子的反应非常缓慢，而硅基卤与氟离子的反应则快于与任何其他亲核试剂的反应。对于饱和碳原子最好的亲核试剂是中性的，或基于在周期表下方的元素 (S, Se, I)，亦或二者都满足；而对于硅最好的亲核试剂则是带电荷的，及基于高电负性原子 (主要为 F, Cl, 和 O) 的。您熟悉的一个例子，是烯醇阴离子与卤代烷在碳上反应，而与烯醇硅醚在氧上反应 (Chapter 20)。



当 Me_3Si 基被氢氧根从有机分子上移去时，产物并不是您也许以为的硅醇 (silanol)，而是硅基醚 “六甲基二硅基醚/六甲基二硅氧烷 (hexamethyldisiloxane)”。



硬币的另一面，碳上的 S_N2 反应并不会过多地受到碳上部分正电荷 ($\delta+$) 的影响；硅的 “ S_N2' ” 反应则会被硅上的电荷影响。最亲电的硅化合物是三氟甲磺酸硅酯 (silyl triflates)，估计它与氧亲核试剂的反应比硅基氯的，要快差不多 10^8 ~ 10^9 倍。三氟甲磺酸三甲基硅基酯，事实上是一个很好的 Lewis 酸，可用于由羰基化合物形成烯醇硅醚，或催化形成缩醛，并可使这二者发生羟醛式反应。这三个反应中，硅化合物均进攻氧。缩醛形成反应中，在羰基氧上发生了两次硅基化，得到最终的离去基团，六甲基二硅基醚。您应当将它与 Chapter 11 中叙述的一般的酸催化缩醛化对比，即在羰基氧上质子化两次，并得到作为离去基团的水。



烯醇硅醚是对于醇的万能保护基

基于硅的保护基对于醇，是最万能的，因而也是最好的。它们可用被氟离子或氧亲核试剂通过亲核取代反应去除，并且速率主要取决于硅基的空阻。最简单的三甲基硅基 trimethylsilyl (Me_3Si 或简写作 TMS)，空阻最小，因而最容易去除。事实上，带有痕量碱或酸的水就可容易地去除它，因而若想使它保持在正确的位置上，需要特殊处理。对于这些保护基的讨论在 Chapter 23。

用空阻大得多的叔丁基替换其中一个甲基，则可得到叔丁基三甲基硅基 *t*-butyldimethylsilyl (TBDMS)，它在一般的处理条件下是稳定的，并可在水溶液后处理，或硅胶柱色谱过程中存活。在分离、纯化条件下的稳定性使 TBDMS (有时过度简写作 TBS) 成为在有机合成中非常流行的选择。TBDMS 的引入，通过在有咪唑的 DMF 中，在对应的硅基氯上发生取代反应完成。产率通常几乎定量，条件也温和。伯醇可在仲醇的存在下被保护。它的去除依赖氟离子对硅的亲核性，通常非常有效且具选择性。

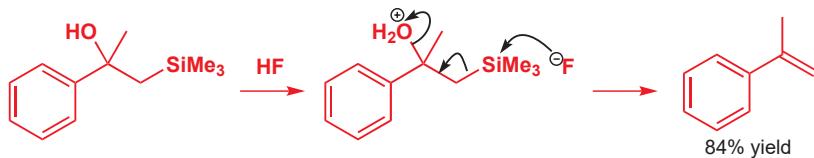
然而，对于一个保护基，仅当它可用高产率地，在不影响分子其余部分的情况下引入和去除，且可在范围很大的合成所用条件下存活时才是实用的。空阻极大的叔丁基二苯基硅基 *t*-butyldiphenylsilyl (TBDPS) 在仲醇的存在下选择性地保护空阻较小的伯醇上是实用的。

常用硅基保护基中最稳定的一个 (三异丙基硅基 triisopropylsilyl 或 TIPS) 带有三个含支链的烷基取代基，保护中心硅原子免受会导致其断裂的亲核试剂的进攻。这三种大空阻硅基 (TBDMS, TBDPS, 和 TIPS) 都具有极佳的稳定性，但仍可通过氟离子去除。



Peterson 消除反应

有机化学中有很多, Me_3Si 基在其中充当质子的反应。如同酸性的质子可被碱移去一样, 硅很容易被硬亲核试剂, 尤其是 F^- 或 RO^- 移去, 这可用于促进消除反应。如下展示了一个例子。



Interactive mechanism for Peterson elimination

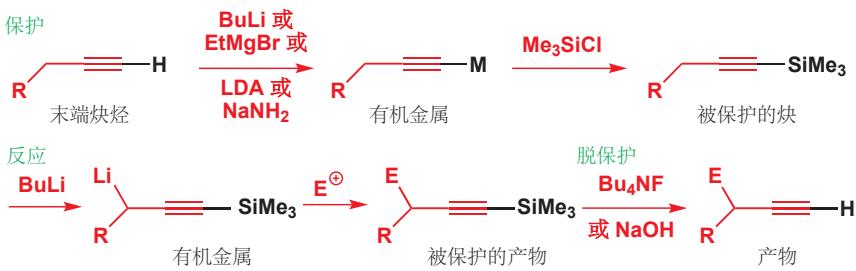
这个反应被称作 **Peterson 消除反应 (Peterson elimination)**。它与 Chapter 17 中我们讨论的——酸性条件下醇消除给出烯烃的反应相当相似。但与那些反应不同的是, 它完全的区域选择性使之在其他方法可能产生错误的区域异构体或区域异构体的混合物时, 是非常有用的方法。在下面的例子中, 仅高产率地形成一个产物, 并包含环外双键。想想若无硅原子, 则可能发生什么(忽略在氧上的硅原子——它仅仅是保护基)。这个化合物, 事实上是重要抗癌化合物紫杉醇 (Taxol) 的一条合成路线的中间体。



Peterson 反应在制取用于与其他分子连接的末端双键、环外双键时尤其有用; 因为反应的起始原料 (如上所示的镁衍生物) 可容易地通过可获得的 $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{Br}$ 制取。

炔基硅烷用于保护和活化

末端炔烃含有一个酸性质子 (pK_a 大约 25) 可被强碱, 例如有机金属试剂 (格氏试剂, RLi , 等) 移去。有时这是我们意欲完成的, 但有时它也许是我们在用有机金属试剂时的一个不需要的副反应, 会消耗有机金属试剂并干扰选择的反应。这些问题一个十分整洁的解决方案, 是利用炔烃的末端质子相对的酸性, 将其换作三甲基硅基。 SiMe_3 基可在反应中保护炔烃末端, 并随后可被氟离子或氢氧化钠脱除。一个经典的例子是在末端质子保护的情况下, 移去炔烃邻位质子。

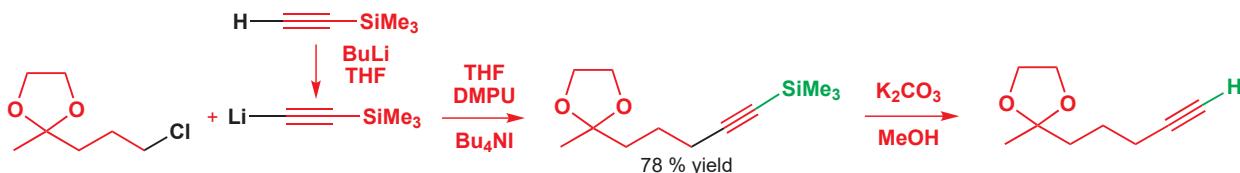


■ 炔烃邻位有时被称作“炔丙型 (propargylic)”位。
炔丙醇 (Propargyl alcohol) 指 $\text{HC}\equiv\text{CCH}_2\text{OH}$ 。

► 炔基锂和炔基格氏试剂在 Chapter 9 中曾以此方式制备。

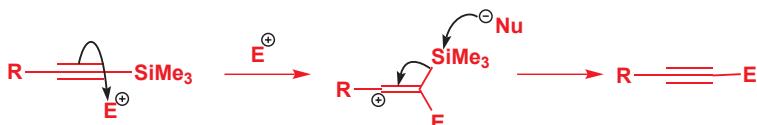
此外, 乙炔本身是一个有用的双碳积木, 但由于它是易爆的气体, 因而不方便处理。三甲基硅基乙炔是一个可蒸馏的液体, 由于它只有一个酸性质子, 因此涉及锂衍生物的反应中是对乙炔很方便的替代物。炔基酮的合成便是一个例子。丁基锂去质子, 提供与氯代烷反应的炔基锂, 碘离子在其中做亲核催化剂 (见 Chapter 15)。用乙醇中的碳酸钾脱去三甲基硅基, 可使炔烃在另一端发生后续

反应。



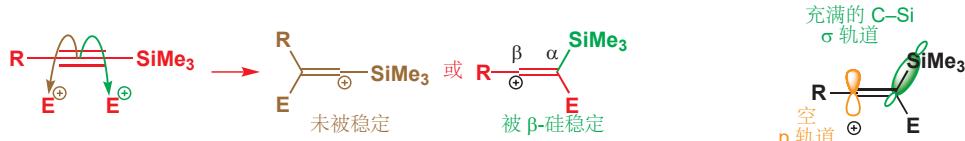
硅稳定在 β 碳上的正电荷

与普通炔烃一样，硅基炔烃也是亲核试剂，能与亲电试剂反应。硅的存在对这个反应的区域选择性有引人注目的影响。这必然是由于中间体的阳离子被稳定所导致的。



我们在 Chapter 15 中阐释了这一现象。

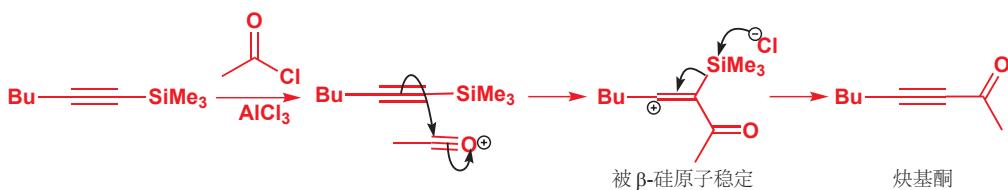
我们熟悉的碳阳离子稳定性的层级体系是一叔 > 仲 > 伯——正电荷被相邻的 C—H 或 C—C 键中与空轨道排列的恰当的几个（确切地说，是它们充满的 σ 轨道）所贡献的电子密度稳定。硅的正电性属性，使 C—Si 键成为更加有效的给体：正电荷 β 位的（附着在与正电荷相连的碳上的）硅基可很有效地稳定正电荷，并因而使涉及阳离子中间体的反应通常完全地得到控制。这是被 σ 给体作用稳定的情形。



由于 C—Si 键的脆弱，亲核试剂并不需要非常强。很多带有孤对电子的中性分子都可以完成，甚至三氟甲磺酸根 ($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{O}^-$) 都可以。

阳离子的稳定化也通过离域使 C—Si 键变得脆弱，进而易于断裂。亲核试剂（尤其是卤素或氧亲核试剂）在硅上的进攻可将其从有机碎片上移去，净结果是一个亲电取代反应，其中硅被亲电试剂取代。

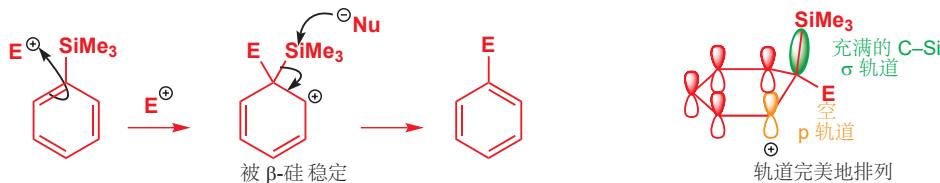
这在炔基酮的合成上是有用的，炔基酮很难直接用方便的有机金属试剂，如炔基—Li 或 $-\text{MgBr}$ 合成，因为它们会在酮产物上进行第二次加成。炔基硅烷以 Friedel—Crafts 方式，在 Lewis 酸，例如三氯化铝的存在下与酰氯反应，给出酮。



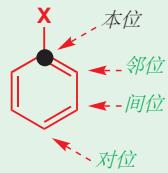
芳基硅烷与亲电试剂经历本位取代

芳基硅烷与亲电试剂在 Friedel—Crafts 条件下反应的机理解释与上文的反应完全相同。与通常取代基定位规则包含的邻位、间位，和对位取代不同的是，仅有一条规则：硅基会在亲电取代中被取代，取代发生于硅基所处的环的位点——即本位取代 (*ipso substitution*)。事实上，这个选择性来源

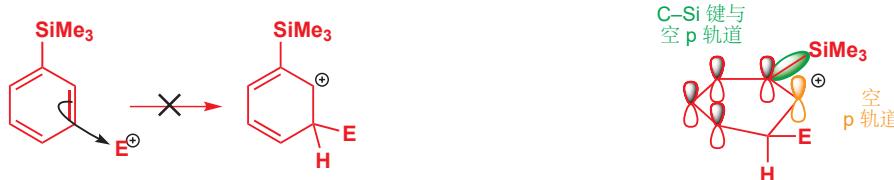
于与普通芳香取代相同的原则 (Chapter 21): 亲电试剂反应以产生最稳定的阳离子——此情形中则为硅 β 位的阳离子。任何亲核试剂都可切断被弱化的 C–Si 键, 进而得到本位产物。



■ 拉丁语 *ipso* (本位) 表示“自己”——指与 SiR_3 基自己所占据的位置。提醒:



对硅间位的进攻也会得到处于 Si β 位的阳离子。但这个阳离子尤其不稳定, 因为 C–Si 键仍处在环平面当中, 进而空 p 轨道与 C–Si 键是正交的, 并不能发生相互作用。这说明, 理解基于分子轨道的效应的源头是比仅仅记住反应结果更重要的。



芳基硅烷的反应性, 被用于通过如页边栏所示的反应, 将稳定的苯基二甲基硅基转化为更活泼的化合物, 例如醇。很多试剂可以做到这一点, 而它们都是通过向苯基硅烷引入本位取代实现的。与溴单质的反应是典型的; 溴苯与可继续被氧化的硅基溴一同产出。

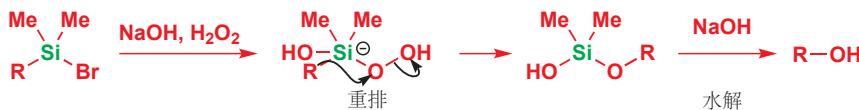
亲电去硅基化 (electrophilic desilylation) 的机理与芳香亲电取代反应的机理仅一点不同, 那就是被取代的是三甲基硅基而非质子。过渡态导向能被硅稳定的中间体阳离子, 速率也提高几个数量级。如下是与溴单质反应的第一步。



■ 一组相近的由 Si(带苯基的) 到 OH 的转化被称作 Fleming-Tamao 氧化反应 (Fleming-Tamao oxidations), 以其两位独立发现者命名。



反应流程的剩下部分包含 Br^- 被 HOO^- 取代, 氢氧根的加成, 重排, 和水解。



● 三甲基硅基和其他硅基可稳定 β 碳上的正电荷, 可非常容易地离去。它们可以被想象成非常活泼的质子或“超级质子 (super protons)”。

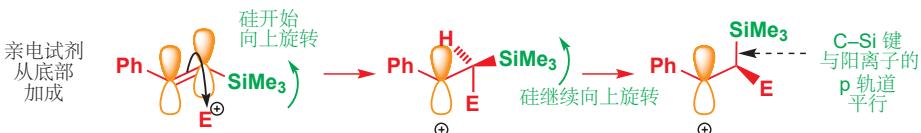
→ 这个机理应当让您回忆起硼烷的氧化机理, 通常在硼氢化反应之后进行——见 Chapter 19, p. 446.

乙烯基硅烷提供了烯烃合成的区域和立体选择性途径

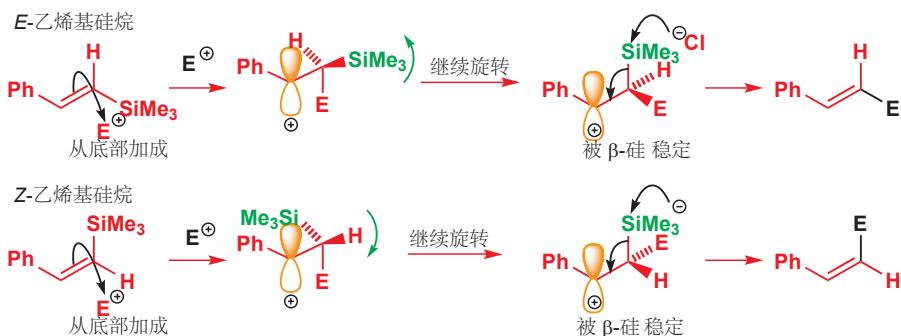
乙烯基硅烷与亲电试剂的反应, 区域选择性与炔基硅烷的类似, 其中硅在本位碳原子被亲电试剂取代。乙烯基硅烷的立体化学是重要的, 因为这个转换中立体化学也会得以保留。



这是一个很吸引人的有趣反应，并应该得到解释。亲电试剂进攻硅旁边，得到在硅 β 位的较稳定的碳阳离子。在乙烯基硅烷中，C–Si 键与 π 键的 p 轨道正交，但当亲电试剂进攻 π 键，比如从底端进攻时（从上端进攻也是类似的）， Me_3Si 基会开始向上运动。当它旋转时，C–Si 键与剩下的 p 轨道之间的角就会由 90° 减小。角度减小，就会使 C–Si 键与阳离子的空 p 轨道的相互作用增大。因此旋转会继续，直到平行，而不会逆向进行。下图显示，最后所得的阳离子中，亲电试剂处于原先 Me_3Si 基的位置，即与 Ph 处于反式。现在可发生硅基的失去，并给出立体化学保留的产物。



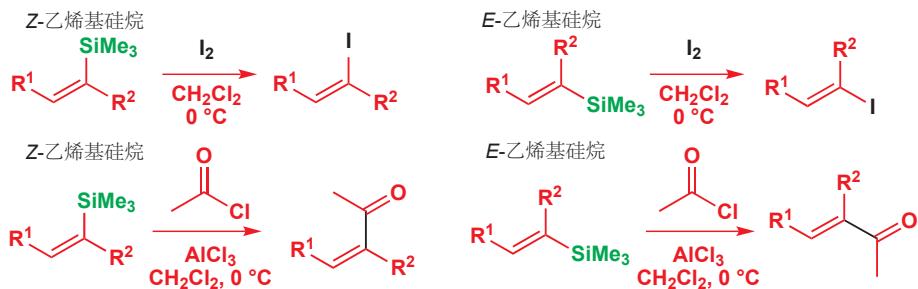
中间体阳离子只有一根单键，因此我们推断，旋转可能会导致几何异构体产物的混合物，但它们并未观察到。 C–Si 键和空 p 轨道之间的相互作用，意味着旋转是受阻的。稳定化作用弱化了 C–Si 键，硅基会在任何后续旋转都未发生时，便迅速被去除。稳定化作用仅在 C–Si 键与空轨道恰当地排列，即在一个平面内时才有效——相当像一根 π 键。如下是乙烯基硅烷的 *E* 和 *Z* 异构体得到的产物。



Interactive mechanism for reaction of vinyl silanes with electrophiles

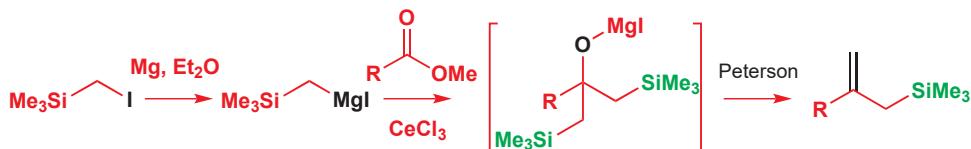
■ 立体构型纯的乙烯基卤是过渡金属催化的烯烃合成反应 (Chapter 40) 中重要的起始原料。

硅通常是不存在于合成流程的最终产物中的，而乙烯基硅烷上硅基的立体专一性移去使它们成为实用的试剂，并可被视作是相当稳定的乙烯基有机金属试剂，与很强的亲电试剂反应时会保留双键位置和几何结构。原去硅基化 (Protodesilylation) 是可将硅替换为质子的过程，是一个很重要的反应。同样好的亲电试剂还有卤素单质，有机卤代物，尤其是 Lewis 酸催化下的酰氯；它们参与这个反应可以形成有确定几何构型的乙烯基卤，或不饱和酮。



烯丙基硅烷做亲核试剂

如果硅基沿着碳链移动一个原子，那么将得到一个烯丙基硅烷。烯丙基硅烷可由烯丙基有机金属试剂生产，但通常会出现区域异构体的问题，并得到混合物。较好的方法应包含对双键位置的控制。其中两个实用的例子分别利用了 Wittig 反应和 Peterson 消除反应。试剂由三甲基硅基卤制备，分别形成对应的格氏试剂；或与一个伯 Wittig 试剂发生烷基化，去质子到新的叶立德。格氏试剂，在添加三氯化铈时，对酯加成两次得到对应的叔醇，叔醇在 Peterson 消除反应中失去其中一个 Me_3Si 基，剩下的 Me_3Si 基随之变为烯丙基硅烷的一部分。



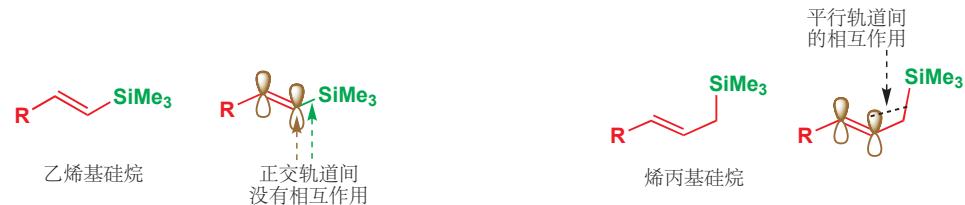
Wittig 试剂通过最简单的叶立德与相同的硅试剂的烷基化反应制取。注意离去基团（碘）处在与硅相连的碳上，而不在硅本身上。然后去质子，由于 Ph_3P^+ 是比 Me_3Si 好得多的阴离子稳定基，因此在磷旁边形成阴离子。新的叶立德可与羧基化合物，例如环己酮以通常的方式反应，产生毫无疑问在烯丙基体系末端硅基化的烯丙基硅烷。



碳–硅键对于相邻的烯烃有两个重要的影响。高能的充满的 σ 轨道与 π 体系的几何排列合适，使它们可以相互作用，产生更高能的 HOMO，进而使烯烃对于亲电试剂更加活泼。并且相同的 σ 轨道也能稳定在烯烃远端发生进攻时，产生的碳阳离子。这降低了亲电加成反应的过渡态，使烯丙基硅烷相较于孤立烯烃活泼得多。

烯丙基硅烷比乙烯基硅烷更活泼 但仍可通过 β -硅基阳离子反应

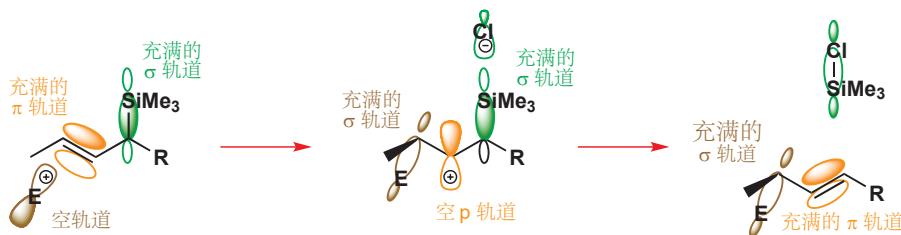
乙烯基硅烷含有与烯烃 p 轨道正交的 C–Si 键——C–Si 键处在 π 键的节面上——因此在 C–Si 键与 π 键间无法形成相互作用。与之相比，烯丙基硅烷的 C–Si 键却可以，通常也确实与 π 键的 p 轨道平行，进而能够产生相互作用。



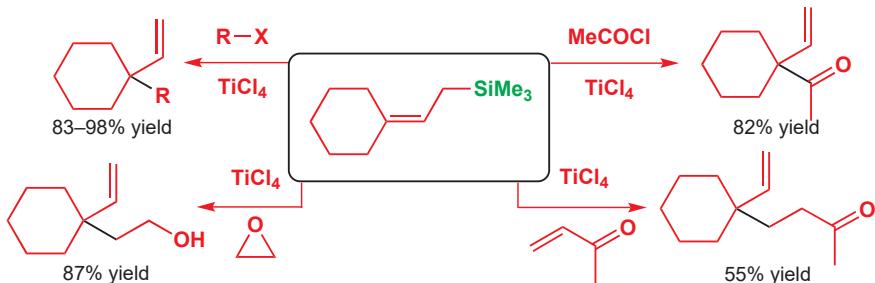
烯丙基硅烷可以与亲电试剂发生比乙烯基硅烷的区域选择性还更好的反应。再次形成处于硅基 β 位的碳阳离子，此时有两个不同。最明显的，亲电试剂进攻了烯丙基体系的远端，并且因为 C–Si 键已然处在能与中间体阳离子有效重叠的位置上，旋转便不再需要了。过程由通常方式的硅的失去，以重新生成烯烃结束。



分子轨道证实了由含有一根 π 键和一根 C–Si σ 键的烯丙基硅烷，到含有一根新 π 键以及一根与亲电试剂成的新 σ 键的烯丙型产物的顺利过渡。中间碳阳离子主要被 C–Si 键对空 p 轨道的 σ 给体作用所稳定，但也有其他的 σ -给电子基 (C–H, C–C, 和 C–E) 的帮助。整个过程是包含烯丙型重排的亲电取代反应。亲电试剂进攻的位点，以及新双键形成的位点，都由硅决定。



烯丙基硅烷相当类似于烯醇硅醚：它们可在被活化，例如被 Lewis 酸活化时与亲电试剂反应。四氯化钛被广泛使用，而其他 Lewis 酸，包括三氟化硼、三氯化铝、三氟甲磺酸三甲硅酯也是成功的。亲电试剂包括由酰氯产生的酰基阳离子，由叔丁基卤或仲苄基卤产生的碳阳离子，被活化的烯基酮，以及环氧；它们都需 Lewis 酸的存在。每个情况中，新键都以黑色标出。

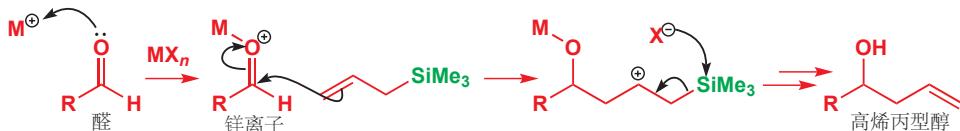


● β -硅基阳离子是重要的中间体
乙烯基和芳基硅烷与亲电试剂在硅所处的本位 (α) 反应。
烯丙基硅烷在烯烃离硅的远端 (γ) 反应。
两种情况下都有 β -硅基阳离子中间体。

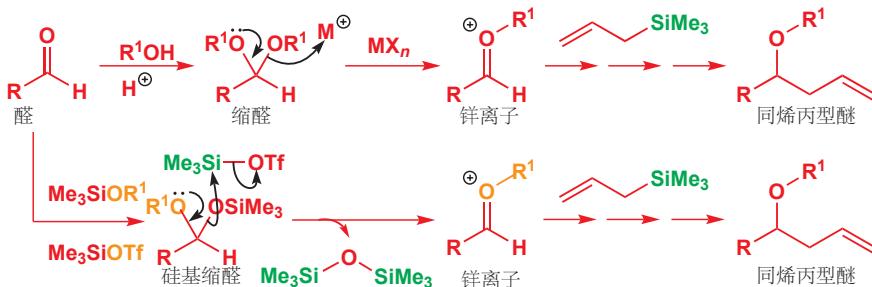
Lewis 酸催化经过锌离子的偶联

■ 同烯丙型的意思是烯丙型加一个亚甲基(同系物)。

当羰基化合物通过 Lewis 酸与羰基氧的络合而被活化时，烯丙基硅烷也可与之反应。Lewis 酸，通常是金属卤化物，例如 $TiCl_4$ 或 $ZnCl_2$ ，它们通过形成含有 金属–O 键的锌离子活化羰基化合物。烯丙基硅烷以通常方式进攻，形成 β -硅基阳离子，并被卤离子去硅基化。烷氧基金属的水解给出同烯丙型醇/高烯丙型醇 (homoallylic alcohol)。

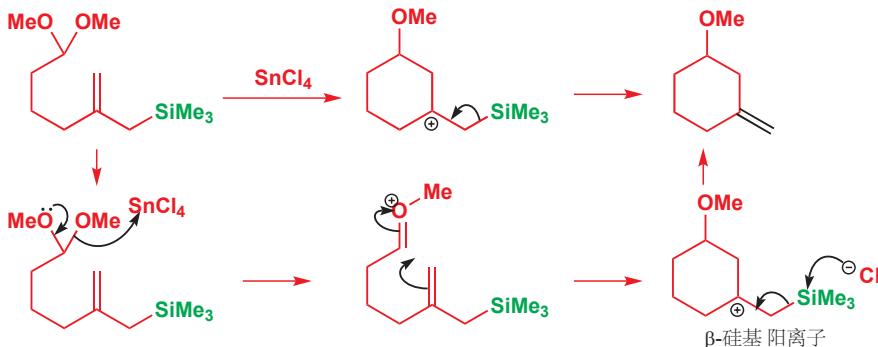


若用 Lewis 酸催化对应缩醛的分解，可得到与前文很接近的活性锌离子。尤其，当缩醛中至少有一部分是硅基时，可用通过添加更多以 TMSOTf 形式存在的硅，在 Lewis 酸催化的情况下，原位产生相同的锌离子。这些中间体锌离子都扮演对于烯丙基硅烷的强亲电试剂，以产生同烯丙型醇或醚。



■ 注意观察 Me₃Si 基是如何模仿质子的行为的，这种模仿直到最终产物 (Me₃Si)₂O——水的硅类似物中仍然存在。

最终消除反应的结果的区域控制，可由下面的四氯化锡催化的在缩醛上的分子内反应说明。相同的反应可在没有硅的情况下进行，但中间体阳离子便会有很多可失去的质子，进而产生五种不同的产物！

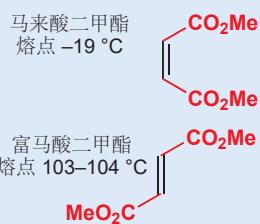


烯烃的选择性合成

S, Si, P, 和其他主族元素在有机化学中都有一些重要的功能，其中有一个 S, Si, 和 P 都各自起到明星角色的便是烯烃的合成。您在很多章中都学习了烯烃参与的反应，但目前为止，对于如何制取烯烃我们则谈论得很有限。Chapter 17 是关于消除反应的，您学习了 E1 和 E2 反应。在 Chapter 11 中，您学习了 Wittig 反应，并开始体会磷在烯烃合成中的重要性；而在本章中，您也学习到了 Peterson 消除中硅的参与。而我们现在则将更加细致地研究这些反应，尤其是对于如何控制烯烃形成的几何结构的研究。首先，我们需要说明，这是个很重要的任务，并且，我们还需要回忆一些可被选用的从前学过的反应。

不同的物理性质：马来酸酯和富马酸酯

这两个化合物，Z- 和 E-2-丁烯二甲酯，通常被称作马来酸二甲酯和富马酸二甲酯。它们位几何异构体的物理性质的差异提供了生动的例子。马来酸二甲酯是液体，沸点为 202°C (熔点为 -19°C)，而富马酸二甲酯则是晶体，熔点在 103–104°C。

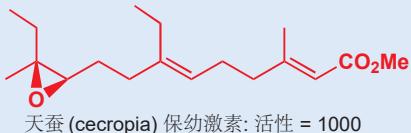


取决于几何结构的烯烃性质

烯烃的几何异构体 (geometrical isomers) 是有不同物理、化学、生物性质的不同化合物。它们通常难以通过色谱法或蒸馏分离，因此有能直接以单一异构体的形式制取它们的方法对化学家尤为重要。

不同的生物性质：用于害虫防控的保幼激素

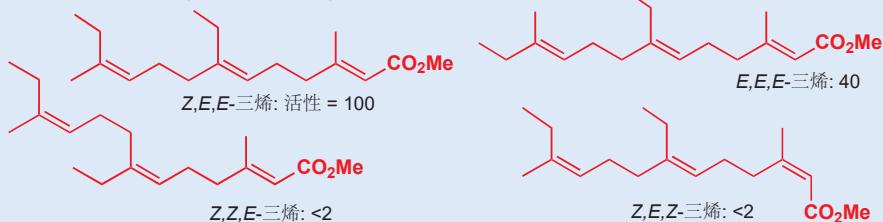
如果害虫可以在成熟前被阻止，那么它们就不能再繁殖，因而也就得以控制。昆虫幼体依靠“保幼激素 (juvenile hormone)”控制它们自身的发遇，其中一种是一个三烯的单环氧化物：



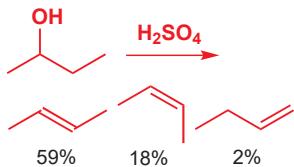
天蚕 (cecropia) 保幼激素: 活性 = 1000

这个化合物的合成类似物，例如如下的三烯，只要双键的几何构型被控制，也是对昆虫发育有组织效果的。三烯的 *Z,E,E* 几何异构体的活性，超过 *E,E,E* 异构体的两倍，超过 *Z,Z,E* 或 *Z,E,Z* 异构体的 50 倍。

保幼激素类似物的活性 (天然激素 = 1000)



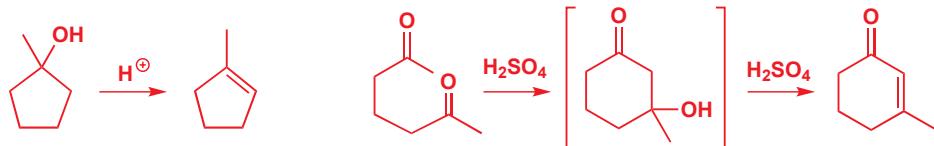
消除反应和立体选择性



■ 您应当识别出，第二个反应是 Robinson 增环反应的最后一步 (Chapter 26)。

■ 有些人将几何异构体称为非对映异构体，从某种意义上讲这是对的：它们是立体异构体，但不互为镜像。然而，我们会避免这种用法，因为对于大多数化学家而言，非对映异构体意味着三维立体化学。

不幸的是，大多数消除反应 (Chapter 17) 对产物的几何结构，仅提供很少的控制：在酸中处理仲丁醇，主要给出多取代的 2-丁烯，以几何异构体 3:1 的混合物。但也有一些例外。如果产物包含处于小于八元的环内的双键，那么它就需要是顺式的。例如简单的环戊醇的脱水反应和另一个分子内羟醛反应 (脱水前形成六元环)。



但我们如何用消除反应得到单一几何异构体的开链化合物呢？这些反应分为四个主要类别，我们将依次考察它们，并在章末总结最重要的方法。

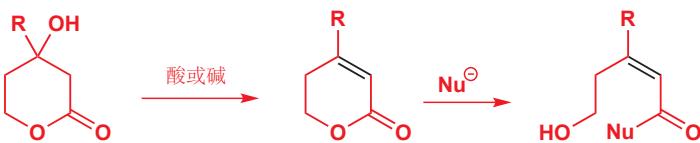
● 制取双键单一几何异构体的方法

1. 仅有一种可行的几何异构体 (例如，六元环中仅能有顺式双键)。
2. 几何异构体处在平衡中，形成较稳定的一个 (通常是 *E*，热力学)。
3. 反应是立体选择性的，通过动力学控制形成 *E* 或 *Z* 烯烃的主要产物。
4. 反应是立体专一性的，烯烃的几何结构取决于起始原料的立体化学和反应机理。

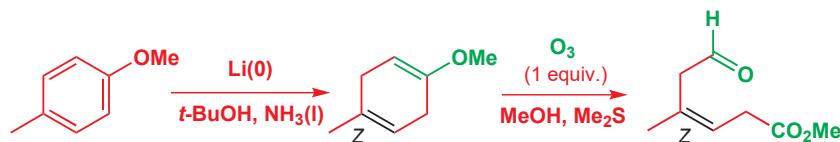
利用环状化合物

您可能会认为，这个方法仅适用于环状烯烃的制备，因而太微不足道了，称不上是对双键立体化学的控制方法。然而，化学家要比这更为机敏！保留双键的顺式立体化学，并不需要全碳环。内酯

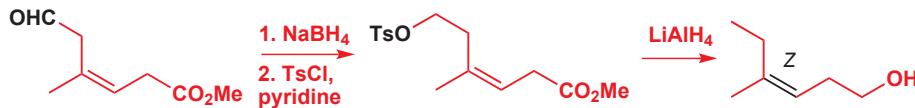
和环状酸酐同样有用。任何在五元或六元环化合物中的双键都必定是顺式构型，像这样的化合物很容易制取。这个羟基内酯的脱水会给出单一的顺式双键，然后与亲核试剂（醇、氢氧根、胺）反应开环即可给出带有顺式双键的开链化合物。



E J Corey 使用相似的思路制备了我们在 p. 678 介绍的昆虫激素。它意识到，若从环状分子开始，则基本的 *Z* 双键会很容易制取（环烯的双键仅可能为顺式），进而通过开环则可得到需要的化合物。下面是它完成的过程。



简单芳香醚的 Birch 还原 (Chapter 23, p. 542) 生成了两个顺式双键。其中较活泼的一个（富电子的一个）会与仅一当量的臭氧反应，给出醛酯并保留 *Z* 立体结构。 NaBH_4 将醛基还原为羟基，羟基还需进一步的去除：一种好的方法是先对甲苯磺酰化，然后用 LiAlH_4 还原，其中 H 取代了 OTs。 LiAlH_4 也能很好地将酯基还原为醇，并给出 Corey 所需的 *Z*-构型化合物。



烯烃的平衡

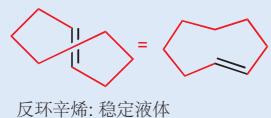
非环状 *E* 烯烃通常比非环状 *Z* 烯烃更稳定，这是由于空阻所指。但 *Z* 烯烃并不能自发地转化为 *E* 烯烃，因为 π 键的自由旋转是受阻的：断裂 π 键所需的能量大约为 260 kJ mol^{-1} （绕一根 σ 键旋转仅需大约 10 kJ mol^{-1} ）。因而您可能对下面的结果感到惊讶。马来酸二甲酯很容易通过有酸性催化剂存在的马来酸酐与甲醇的回流制取。如果产物被直接分离，获得的是一种在 $199\text{--}202^\circ\text{C}$ 下沸腾的液体。这便是马来酸二甲酯。然而，如果产物被搁置，那么会形成富马酸二甲酯（马来酸二甲酯的 *E* 异构体）的结晶。其中的几何构型是如何如此容易地转换的呢？



对于这个过程的一条线索是，它会在痕量胺的存在下被极大地加速。胺或加成或其他亲核试剂的 Michael 加成，为 π 键的断裂提供了机理。中间体可以自由旋转，亲核试剂的再消去既可以给出 *E* 又可以给出 *Z* 烯烃。*E* 烯烃较好的稳定性和结晶能力使之在平衡中占主导。因此对于不饱和羧基化合物，存在 Michael 加成机理导致的 *Z* 烯烃到 *E* 烯烃的平衡。

环内双键

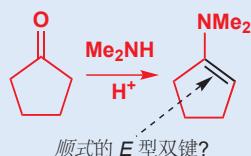
最小的，可以包含反式双键的稳定环是环辛烯（cyclooctene）——反环庚烯（*trans*-cycloheptene）可以存在，但却非常不稳定。



您在 Chapter 19 见到了臭氧作为 $\text{C}=\text{C}$ 双键氧化分解的试剂。产物在旧的烯烃的两端各有一个羰基。其机理将在 Chapter 34 更详细地讨论。

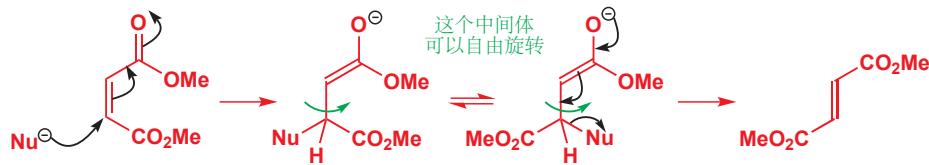
有关命名法的警告

当心！顺式、反式并不往往能直接翻译为 *Z* 和 *E*。考虑一个由环己基酮制备的烯胺，您大概会称烯烃中的双键为顺式（处在环内）。但应用为 *E/Z* 命名法制定的严格规则 (p. 405)，它也是 *E*。对于上方提到的 Birch 还原反应的产物中绿色的双键，也同样如此。对于顺式和反式的术语，与另一组有用的术语 *syn* 和 *anti* (Chapter 14) 一样，都没有死板的规则用于确定。因此当您要使用顺式和反式时，请一定附上图示。



这个反应，当然，是我们刚刚讨论过的反应类型的又一简单例子：环状起始原料中形成 *Z* 烯烃。

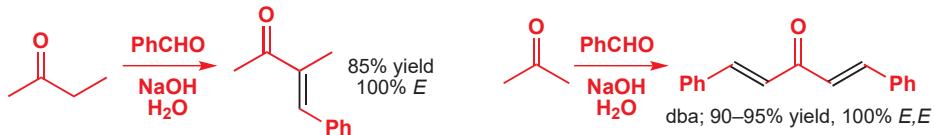
■ 正是由于这个原因，制备与活泼亲电基团例如醛基共轭的 *Z* 烯烃是非常困难的。



相似的机理可解释羟醛反应后紧跟着的脱水，所给出的 α,β -不饱和羰基化合物 所获得的几何结构。任何形成的 *Z* 烯烃都通过反应中可逆的 Michael 加成平衡为 *E*。如下的两个例子说明了这种方法的效果。

dba

丙酮和苯甲醛发生两次羟醛反应的产物被称作二亚苄基丙酮 dibenzylidene acetone (dba)。它是一些防晒材料的成分，并且在有机金属化学中用作配体 (双键为给体)。



不共轭烯烃的平衡

碘单质的加成是可逆的，不限于 Michael 受体，对于大多数其他烯烃都是如此。因而碘单质可作为用于使双键的立体异构体处于平衡的实用试剂。



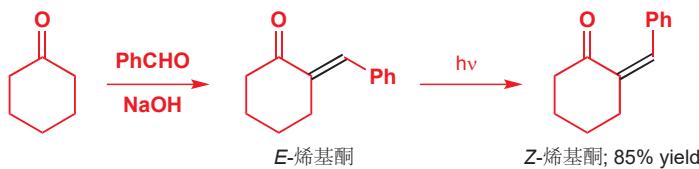
一些日本化学家在它们从箭毒蛙 (poison dart frogs) 中分离的神经毒性化合物的合成中，需要如下的 *E,E* 双烯。但不幸的是，它们的合成方法 (所用的是本章后文会详细描述的 Wittig 反应) 在其中一根双键上仅给出 4:1 的 *E* 选择性。为了生产纯净的 *E,E* 双烯，它们用碘单质处理并用日光灯 (sunlamp) 照射 *E,Z* 双烯，使之平衡为 *E,E*。



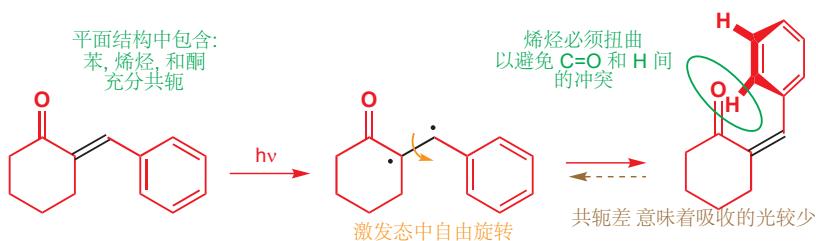
用光照由 *E* 烯烃制取 *Z* 烯烃

光照可通过将一个 π 电子激发进 π^* 轨道，并短暂地断裂 π 键，以允许烯烃的两个异构体相互转化。但光照倾向于形成 *Z* 异构体的方式是微妙的。顺式和反式烯烃的一个差异是，反式烯烃通常比顺式烯烃对光的吸收更好——它们吸收的光波长更长，也更多，尤其是当烯烃与羰基共轭时更是如此。空阻迫使顺式烯烃中，用于连接烯烃和羰基的 σ 键扭曲，进而导致共轭有效程度下降。在 *E* 和 *Z* 烯烃的混合物中，*E* 烯烃较易被光异构化，因此混合物中会逐渐积累 *Z* 异构体。

下面是一个例子。环己酮和苯甲醛的羟醛缩合可给出纯净的 *E* 烯烃 (上一段所述的空阻因素)。用较长波长的 UV 光照射，可以很好的产率将其平衡为 *Z* 烯烃。



对于烯基酮体系末端带有苯环的 *Z*-烯烃(右下)，苯环不可能与烯基酮体系处在同一平面中，因而会有扭曲存在，并使其共轭差于 *E*-烯基酮中的。用仅会被 *E*-烯基酮吸收的较长波长的光照射，可将其不断地平衡回激发态。最终，所有 *E*-烯基酮都转化为了不能被光有效地激发的 *Z*-烯基酮。最终得到的 *E*-和 *Z*-烯基酮的混合物被称作“光稳态(photostationary state)”。

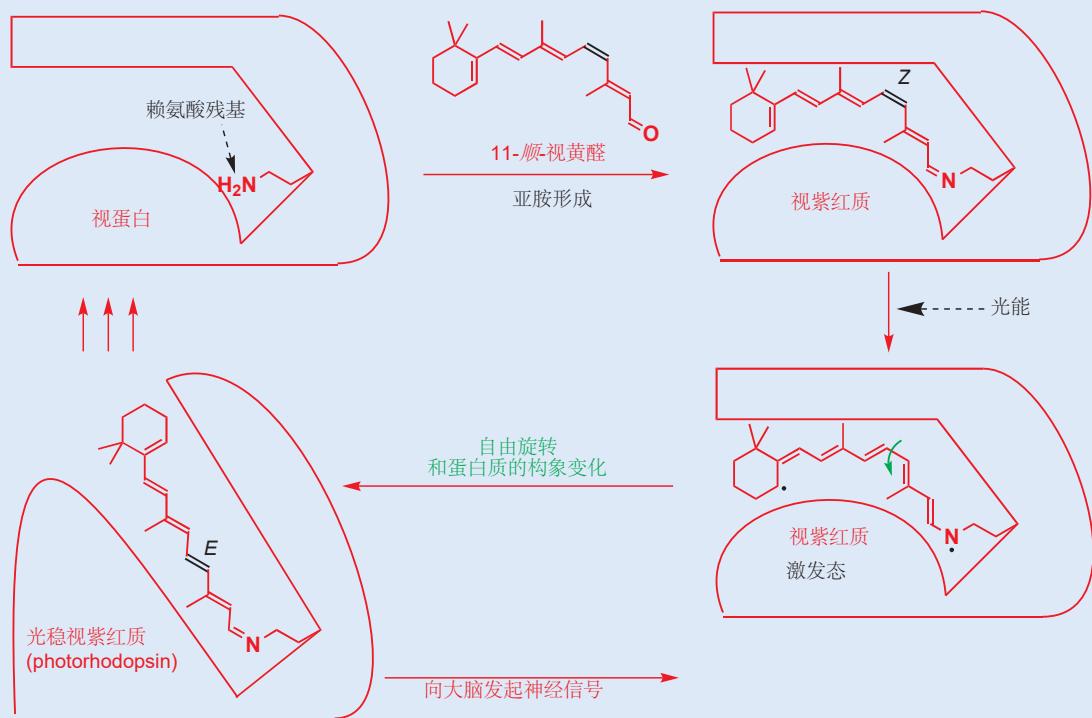


■ π 轨道上的一个电子被激发到 π^* 轨道所形成的激发态，可以表示为一个“双自由基(diradical)”— π 键有效地断裂，形成它的两个电子未成对地分局在两个 C 原子上。

视觉中的化学

人眼使用一种顺式烯烃，11-顺-视黄醛(11-cis-retinal)来侦察光，我们看东西的过程的核心是一个顺-反异构化反应。视网膜(retina)的细胞中的感光色素是一个亚胺，由11-顺-视黄醛与视蛋白(opsin)中的赖氨酸残基反应形成。光被视蛋白-视黄醛

化合物(称作视紫红质rhodopsin)吸收时，共轭多烯体系中的一个电子被激发到反键轨道上。激发态允许顺式双键自由旋转，并异构化为反式，这一过程会导致蛋白质分子的构象变化，进而引起一连串的反应发生，并最终导致神经信号被传输到大脑。



E 和 *Z* 烯烃可以通过炔烃立体选择性的加成制取

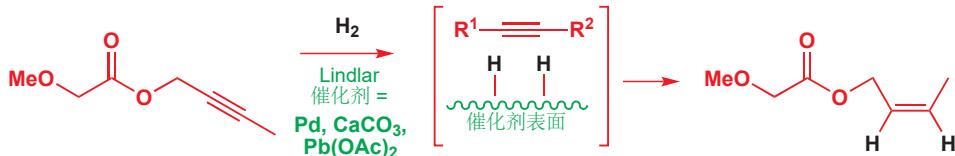
烯烃可以通过炔烃的还原或加成制取，在合适的条件下，这一过程可以立体选择性地形成 *Z* 双键或 *E* 双键。

用 Lindlar 催化剂 *Z*-选择性 地还原炔烃

对于一个重排反应机理的学习中，需要纯净的如下的 *Z* 烯烃。在 Chapter 23 中您学习了由烯烃得

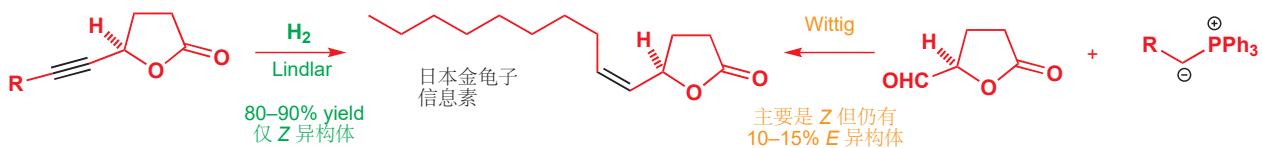
■ 催化氢化通常得到氢 *syn* 加成到炔烃上的产物的原因已于 Chapter 23 中讨论过。

到烷烃的催化氢化反应，也学习了化学选择性控制的可由炔烃得到烯烃的 Lindlar 催化剂（以碳酸钙为载体的钯和醋酸铅）。当时我们没有强调的是，两个氢原子以 *syn* 方式添加到炔烃上，并生成 *Z* 烯烃产物。这个立体选择性的起因，是由于与催化剂成键的两个氢原子，会在同时被送往炔烃上。



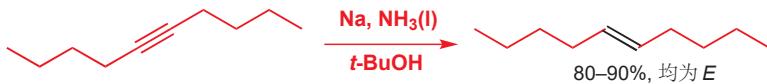
► 我们将在 p. 690 讨论 Wittig 反应的选择性。

下面的化合物是一种破坏性的甲虫的信息素。合成的信息素可用于捕获该甲虫，但它仅在是 *Z* 异构体时有活性。用 Lindlar 催化剂还原对应的炔烃，可给出纯净的 *Z* 异构体；而另一种制备 *Z* 烯烃的反应，Wittig 反应，仍给出可观量的 *E* 异构体。

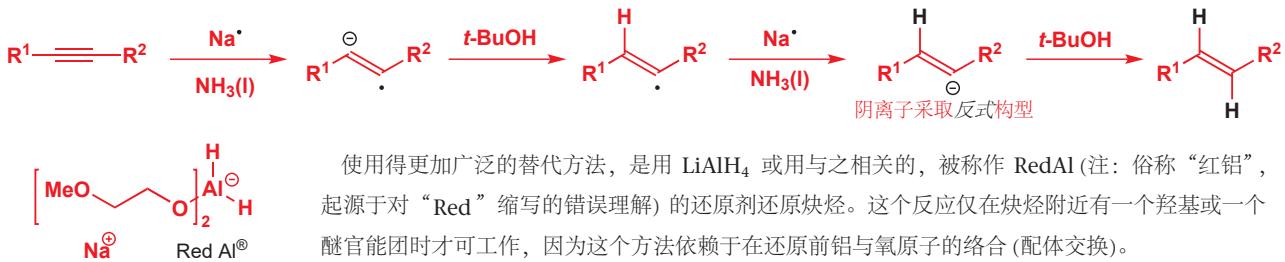


用液氨中的钠 *E*-选择性地还原炔烃

最好的，确保氢 *anti* 加成到三键上的方法，是用液氨中的钠处理炔烃。



钠将电子给予三键的 LUMO（两条正交的 π^* 轨道中的一条）。所得的自由基阴离子可以从氨溶液中取得一个质子，并给出一个乙烯基自由基。由钠提供的第二个电子，可与之反应给出一个采取更稳定的反式几何结构的阴离子。最终产物被第二分子的氨，或额外添加的质子源（Birch 还原中常使用叔丁醇）淬灭，形成 *E* 烯烃。

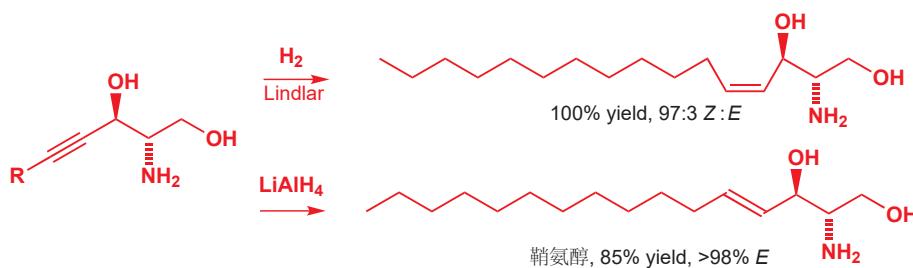


使用得更加广泛的方法，是用 LiAlH_4 或用与之相关的，被称作 RedAl（注：俗称“红铝”，起源于对“Red”缩写的错误理解）的还原剂还原炔烃。这个反应仅在炔烃附近有一个羟基或一个醚官能团时才可工作，因为这个方法依赖于在还原前铝与氧原子的络合（配体交换）。

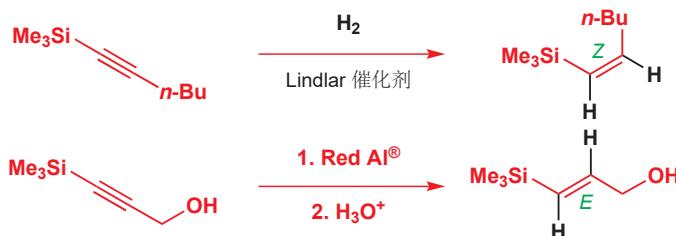


通过对炔烃的加成制取烯烃的方法，有两点很清楚的优势。第一，起始原料通常可以提供炔基阴离子的烷基化直接制取。第二，相同的炔烃可以用两种方法分别制取 *E* 或 *Z* 烯烃。在鞘氨醇 sphingosine（细胞膜的一种成分）的早期研究中，一些瑞士化学家需要制取天然产物的 *E* 和 *Z* 两种异构

体。当它们制得炔烃时，这便是一个简单的任务了。

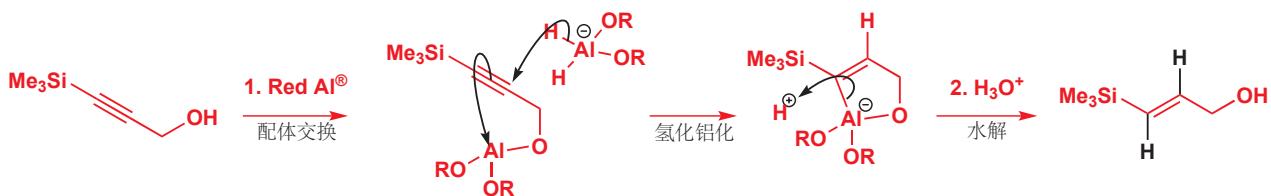


在本章前文中，我们向您介绍了几何纯的乙烯基硅烷的意义，它可作为其他烯烃合成的前体。受控制的炔基硅烷的还原可分别给出这样的乙烯基硅烷，其立体化学由还原方法决定。Lindlar 氢化以顺式方式在炔烃上添加一分子氢，产出 Z-乙烯基硅烷。而对于一个炔丙醇的 RedAl 还原，则相反地产出 E 异构体。



以 LiAlH_4 或 RedAl 进行的氯化铝还原反应的机理，包含一个反式的氯化铝化反应 (hydroalumination)，其中外部的亲核试剂进攻时， Al 与三键的络合。氯化铝化反应的区域选择性再次由硅决定：亲电的 Al 在带有硅基的一端进 (本位碳) 攻炔烃。

■ 在 Chapter 40 中，您会学到更多重要的构建烯烃的方法，它们是乙烯基化合物，尤其是乙烯基卤和乙烯基锡烷的 Pd-催化偶联反应。那些反应的底物中，有很多都可通过与您在此处遇到的相关的反应制取。



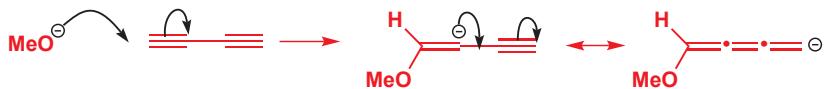
亲核试剂对炔烃的加成

这种较稀少，并且相当令人惊讶的得到 Z 烯烃的反应，尤其亲核试剂对丁二烯的加成上，可以得到极好的结果。甲醇的碱催化加成以极好的产率得到 Z-1-甲氧基-1-烯-3-丁炔。这个反应容易使其产物可在市面上购买。注意，甲醇只加成一次：您不应期待亲核试剂能加成到简单炔烃上，正是因为共轭，这种加成才是可能的。

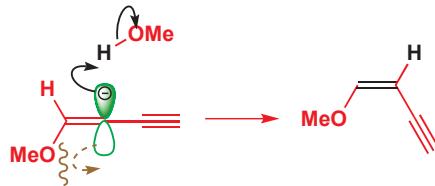


■ 我们在 Chapter 19 (p. 435) 中已用分子轨道向您阐释了，为什么双烯/二烯比普通烯烃更加亲核，也更加亲电。相同的论述也适用于双炔 (diynes)。

甲氧基阴离子对其中一个炔烃的加成可给出共轭的阴离子。这个阴离子是直线型的，其负电荷可离域在第二个炔烃上。因而电荷位于处在分子平面上的 p 轨道中，另一个与之正交的共轭 π 体系与分子平面成直角。



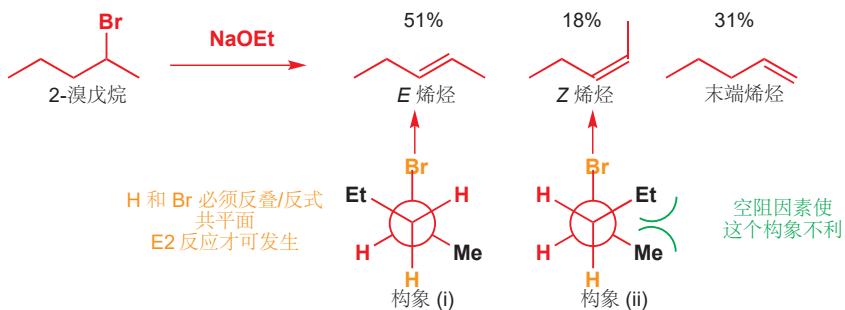
当阴离子与一分子甲醇反应时，质子化发生在远离 MeO 基的 p 轨道的波瓣上，并形成 Z 烯烃。



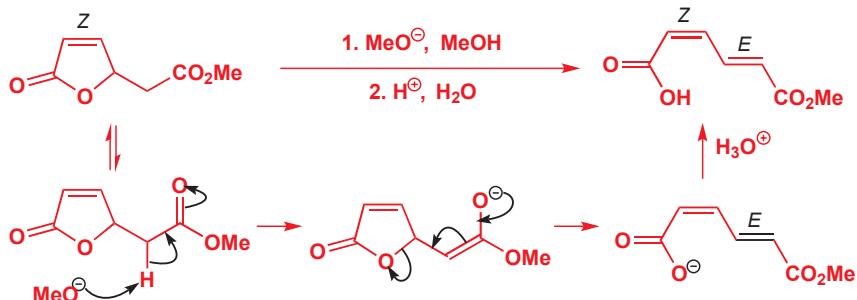
通过立体选择性的消除反应得到 E 占主导的烯烃

如果您对于立体选择性和立体专一性反应，动力学和热力学控制不清晰，请重新阅读 Chapters 12 和 17—这些概念对于本章是非常重要的。E2 反应反叠式过渡态的描述在 p. 395.

您在 Chapter 17 中学过，E1 消除反应通常主要给出 E 烯烃（本章的前文也有这样的例子），这是因为导向 E 型双键的过渡态能量低于导向 Z 型双键的过渡态。换句话说就是，E1 反应是立体选择性的，并且它们的立体选择性是动力学控制的。当有多个质子可选时，E2 反应也是如此：有利于形成 E 烯烃，但仍形成混合物。这也是动力学控制。



E1cB 反应，例如如下的不饱和内酯在键中的开环反应，通常有更好的区域和立体选择性。双位于环内的双键仍是 Z，而开环所形成的新的一根，则倾向于 E 几何结构。消除步骤的过渡态已经很像产物，并仅由于空间因素，倾向于 E 几何结构。



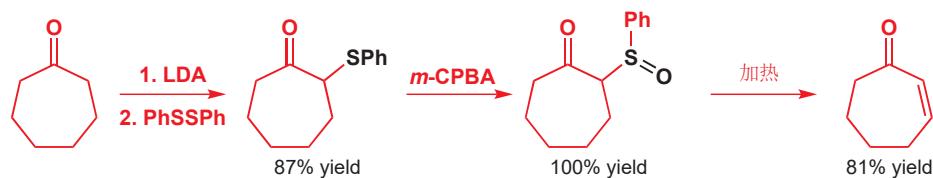
亚砜消除反应—氧化制取烯基酮

亚砜处在硫醚和砜之间的，实用而有趣的位置——它们像硫醚一样，是弱的亲核试剂（如 p. 667）。

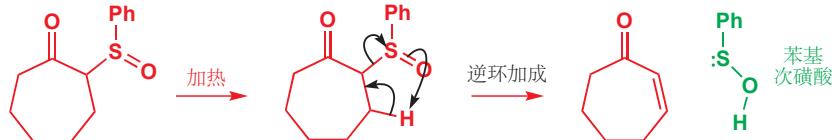
中，砜可以被碘甲烷烷基化以给出亚砜盐；但与此同时，它们可几乎与砜相同地稳定阴离子。它们很容易通过硫醚受控制的氧化反应制取，如下的图表给出了由硫醚得到另两种高氧化态官能团的主要方法。



砜可被用于立体选择性地制取烯烃，因为紧挨着共轭基或吸电子基的砜在加热条件下很不稳定，会通过消除过程分解。这个过程消去了相当不稳定的苯基次磺酸 phenylsulfenic acid (PhSOH)，因此这个反应能发生，部分是由于 PhSOH 可分解为易挥发产物。起始原料可通过环己酮经历其烯醇盐的亚磺酰化，然后再用氧化反应制得。

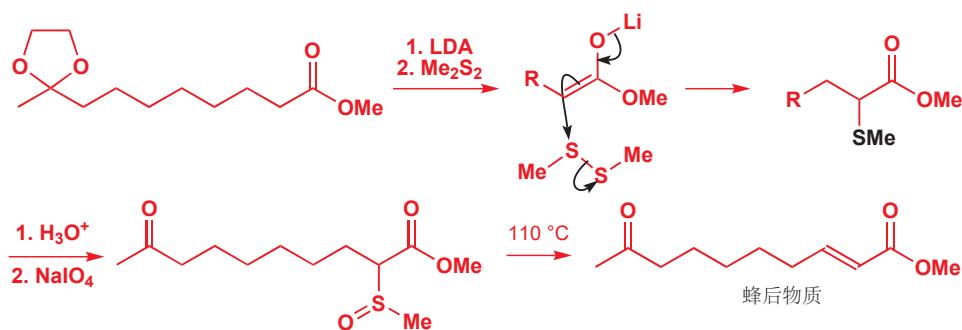


此处的消除反应，遵循一种我们称之为周环反应 (pericyclic reaction) 的机理。当您读到 Chapter 34 时，您就能识别出，它是一个逆环加成反应 (cycloaddition)；但就当下来说，您可以只将其想象为一个质子被离去基团同步移去的反应。此情形中的产物烯烃处于一个七元环中——它需要是顺式的。



Interactive mechanism for sulfoxide elimination

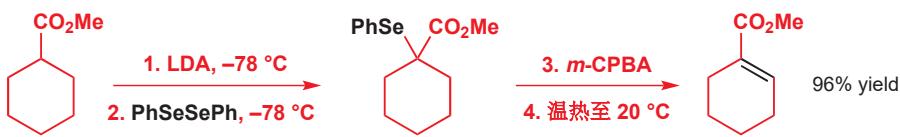
这个反应为在羰基旁边引入双键提供了实用的方法。下面是它在蜂后物质 Queen Bee Substance (工蜂用于喂养那些会成为蜂后的幼虫的化合物) 合成上的使用。蜂后物质同时也是白蚁的一种信息素，可用于捕捉这些破坏性的害虫。砜由酯的烯醇盐与硫亲电试剂 MeSSMe 的反应引入。接着，在酸性下脱去保护基，并用高碘酸钠 (NaIO4) 将硫醚氧化为砜以准备好进行消除反应。在 110°C 下加热即可以 86% 产率给出蜂后物质。



当用硒替换硫时，消除反应还会更容易地发生——PhSe 基可用相同的方法引入，并用在低温下用 m-CPBA 将其氧化为亚硒砜 (selenoxides)。亚硒砜很少被分离，因为消除反应在室温下也可很迅速

■ 硫和硒有很多共同点，大多数硫化合物都可反映在硒化合物中。通常，有机硒化合物相比对应的硫化合物都倾向于更不稳定，和更活泼。这是由于 C-Se 键比 C-S 键更脆弱。并且它们的气味更难闻。

地发生。

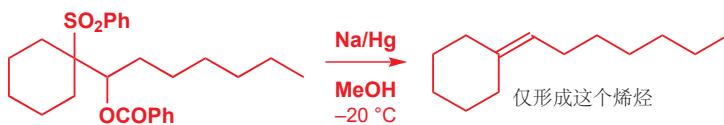


区域选择性的 Julia 成烯反应可用于连接

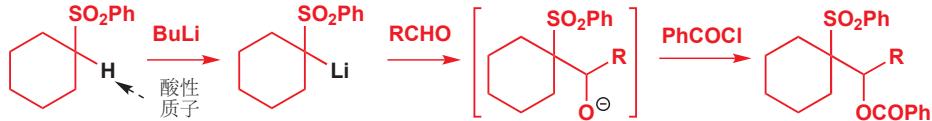
亚砜消除反应向已然完整的碳骨架中，引入双键的有价值的反应。而本节我们将向您展示的一种烯烃合成方法同样基于硫化学，但它是用于连接的(*connective*)——烯烃伴随着两个分开的碎片的结合而形成。它被称作 **Julia 成烯反应/烯基化反应 (Julia olefination)**，并且，大概是本章前文向您介绍的，被砜稳定的阴离子最重要的应用。如下的过程中，仅形成所示出的烯烃，双键处在原先分别带有 PhSO_2 和 PhCO_2 基的两个碳原子间。消除反应被一个还原剂，传统上是钠汞齐 sodium amalgam (金属钠的汞溶液) 推动，它并适用于各种前提是有机物与一个离去基团相连的化合物。

Marc Julia (1922–2010) 出生于巴黎，在伦敦帝国理工学院师从 Sir Derek Barton 获得 PhD 学位，后来在巴黎高等师范学院工作。

■ Olefin 是 alkene (烯烃) 的另一种称呼，**olefination (成烯反应)** 表示的是既包含 σ 键，又包含 π 键的烯烃合成反应。

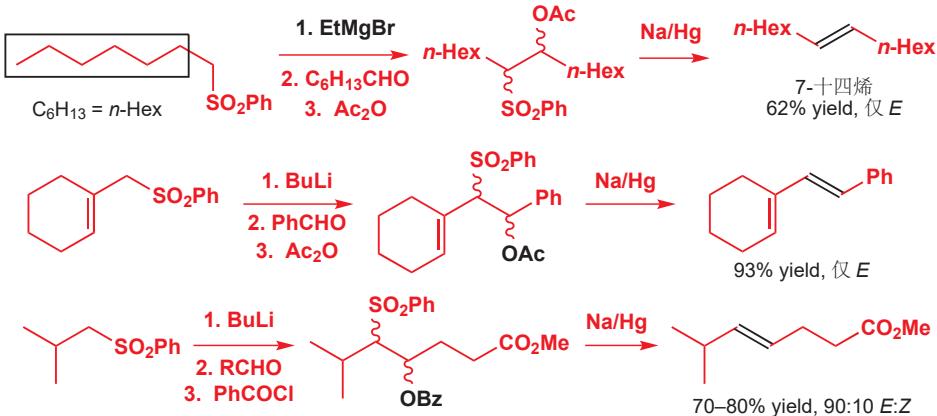


通常，所用的离去基是羧酸根，例如乙酸根、苯甲酸根，起始原料很容易制取。被砜稳定的阴离子加成到醛上，然后通过一个简单的酯化过程引入乙酰基或苯甲酰基。而后便得到了上方的消除反应所用的起始原料。



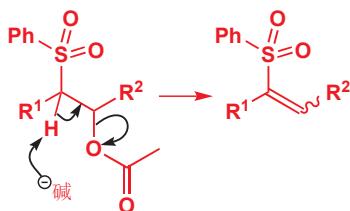
Julia 成烯反应是立体选择性的

下面是一些简单 Julia 烯基化反应的结果。注意观察，去质子步骤可通过 BuLi 或 EtMgBr 完成，酰基化步骤可通过乙酸酐或苯甲酰氯完成。如您所见，它们高度立体选择性地得到 *E* 异构体，Julia 成烯反应也是制取用于连接的 *E* 双键最重要的方法之一。



E 选择性的原因依赖于消除反应的机理。细节尚不完全清晰，但对于第一步，碱性条件下的还原反应，似乎是对乙酸根或苯甲酸根的消去过程，以给出乙烯基砜。

 Interactive mechanism for Julia olefination



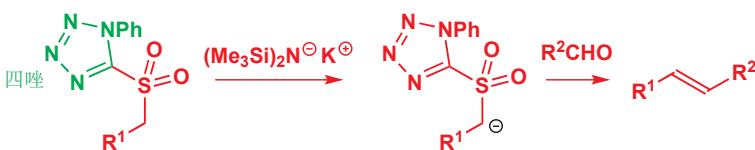
乙烯基砜的立体化学并不构成问题，因为它会立即被钠提供的电子还原，得到乙烯基自由基。与炔烃的 Birch 还原反应一样，乙烯基自由基会采集第二个电子并变为乙烯基阴离子，乙烯基阴离子便会在被质子化前采取更稳定的 E 构型，因此最终 E 烯烃占主导。



我们知道，由于这个消除反应不是立体专一性的，因此必然存在一个阴离子中间体——换句话说，无论您用哪种非对映体做起始原料（本节中所有的例子都使用的是非对映体的混合物），您都会得到 E 烯烃产物。

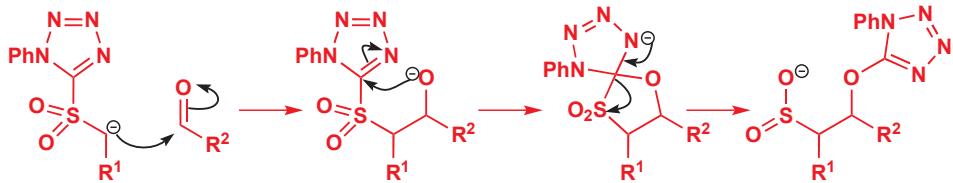
一步的 Julia 成烯反应

Julia 反应十分全能，但它需要三步来完成：加成、酰基化，和还原。这个反应的一个更近的版本将其减少到了一步，其中将苯基砜换成了一个带有缺电子杂环，例如四唑（tetrazole）的砜。砜的阴离子通过与强碱（此处是六甲基二硅基氨基钾，KHMDS——见 p. 635）反应制取，并直接加成到醛上，给出烯烃。



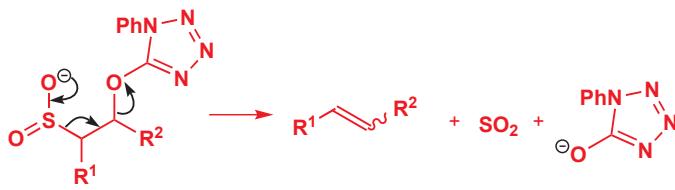
■ 四唑看起来不稳定得吓人，但事实上则常被应用于药物化学中。在学习杂环化学的章节中（29 和 30），您还会再次遇到它们。

加成到醛上后，所形成的烷氧基阴离子通过从硫上拔取杂环，将自己转化为一个离去基。



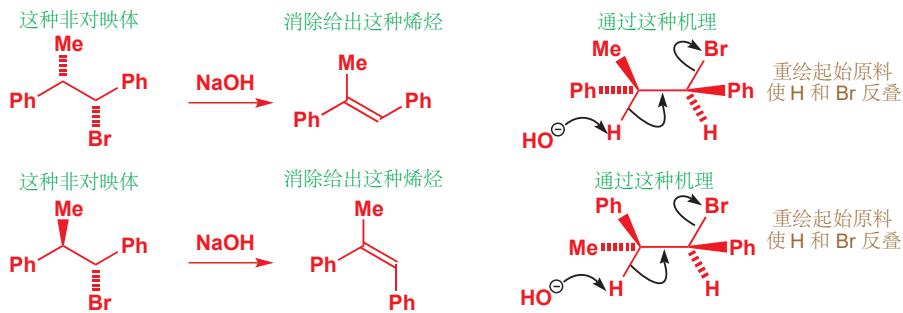
最终的消除由 SO_2 的离去驱动，通常给出 E 烯烃。而仔细地选择碱和溶剂，可将选择性转变为 Z 占主导。

Julia 成烯反应能一步完成的“杂环”改进版本由 Marc Julia 的兄弟，同在巴黎高等师范学院工作的 Sylvestre Julia 发现。四唑砜的使用是 Philip Kocieński 的贡献，因此这个反应有时也被称作 Julia–Kocieński 反应 (Julia–Kocieński reaction)。



立体专一性的消除反应可以得到烯烃纯净的单一异构体

您在 Chapter 17 中学习过一种立体专一性的消除反应 (E2)。E2 过渡态要求 H 和 Br 处于反叠式构象/反式共平面，这意味着两种如下两种溴代烷非对映体的消除，会得到带有不同双键几何结构的烯烃 (p. 396)。

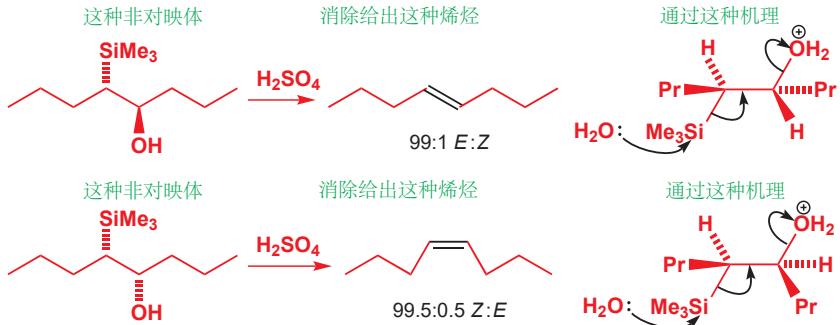


Interactive mechanism for stereospecific E2

然而，这样的反应的使用是受限的——它们的成功依赖于没有其他可被碱进攻的质子选择。逻辑推理表明，这种立体专一性方法仅限于三取代双键的制取：对于氢原子，不能有更多的选择，否则就会立体选择性地得到 E 烯烃 (如 p. 684 中的例子)。解决方法当然是避开涉及到 H 的消除反应，因而您在 p. 671 学习的 Peterson 消除反应是一个好的选择。

Peterson 反应是立体专一性的

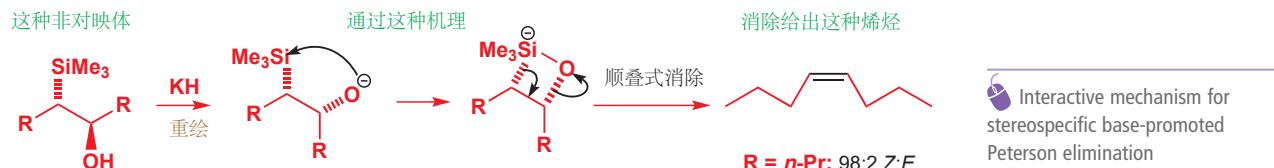
这个消除反应所包含的立体化学，来源于硅，因为它是一个通过反叠式过渡态进行的 E2 消除反应。原则上，它可用于制取烯烃的单一几何异构体，几何结构取决于起始原料的相对 (非对映) 结构。然而，非对应异构纯的起始原料却不容易获得，因而 Peterson 反应的使用是受限的。



Interactive mechanism for stereospecific Peterson elimination

Peterson 消除反应有另一个与上文的版本互补的版本，即碱促的反应。起始原料与酸促 Peterson 反应相同。当加入碱(例如氯化钠或氯化钾)时，羟基会被去质子，氧阴离子会分子内地进攻硅原

子。此时的消除经历顺叠式/顺式共平面过渡态发生——由于氧原子和硅原子成键，它必须如此，并且正是氧原子与硅原子成的强键驱动消除反应的发生。

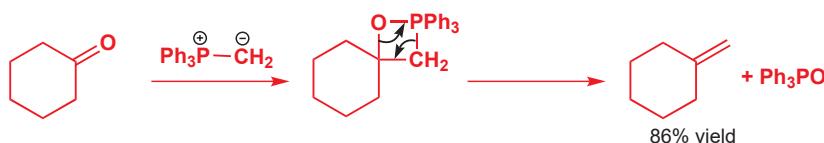


Peterson 消除反应的两个版本，由相同的起始原料的对映异构体出发，分别得到相反的几何异构体。因此由任何羟基硅烷的单一非对映体出发，我们都可用通过选择酸或碱，得到自己想要的一种几何异构体的烯烃。而问题仍在于，如何制备单一非对映体的羟基硅烷上！

您已在 Chapter 17 中发现，反叠式过渡态通常有利于消除反应的发生，因为所涉及的轨道排列为直线，这为良好的重叠提供了机会。然而，顺叠式过渡态也可以发生消除反应——碱促的 Peterson 消除应当让您回忆起在 Chapter 11 中首次遇到的 Wittig 反应，包含四元环过中间体。我们将通过对于 Wittig 反应，及对于它的立体选择性的详细讨论完成这一章。

也许是烯烃最有用的制取方法—Wittig 反应

Wittig 反应也是我们所讨论的——不涉及 H 的失去的消除反应——这一类别中的一个。您在 Chapter 11 中学习了它，在那里我们简要描述了它的机理。



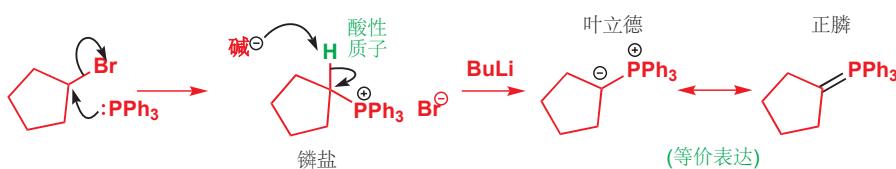
概念上讲，Wittig 反应就像是碱促的 Peterson 反应：一个被氧-杂原子强键驱动的 *syn* 消除反应，杂原子换为了膦。但 Wittig 反应中，参与消除的只能是中间体，而不能作为可分离的起始原料。中间体在反应过程中原位生成，并自发分解：因而 Wittig 反应是另一个用于连接的烯烃形成反应。而它的易用性使之相比于 Julia 或 Peterson 反应，得到了更广泛的应用。

为了理解反应的细节，我们应当从头开始。磷原子，尤其是那些带正电的，或携带负电性取代基的，可以增加在碳骨架上与之相邻的质子的酸性。因而𬭸盐（以类似于胺形成铵盐的方式，即𬭸于卤代烃反应形成）可被适中强度的碱去质子，给出一个被称作叶立德（ylide，有时也拼为 ylide）的物种，即在相邻的两个原子上分别携带（形式）正电荷和负电荷。叶立德也可表示为双键物种，称为正瞵（phosphoranes）。

► 这个 Wittig 反应出现于 p. 237. 我们还曾在 p. 627, Chapter 26 中用 Wittig 反应控制烯醇盐。

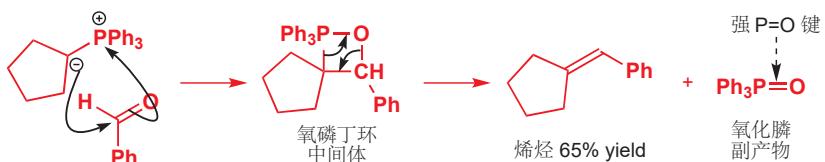
► Interactive mechanism for the Wittig reaction

■ 在这一点上，磷和硫是类似的：将𬭸叶立德与您之前遇到过的被砜稳定的阴离子对比。



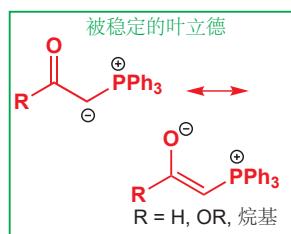
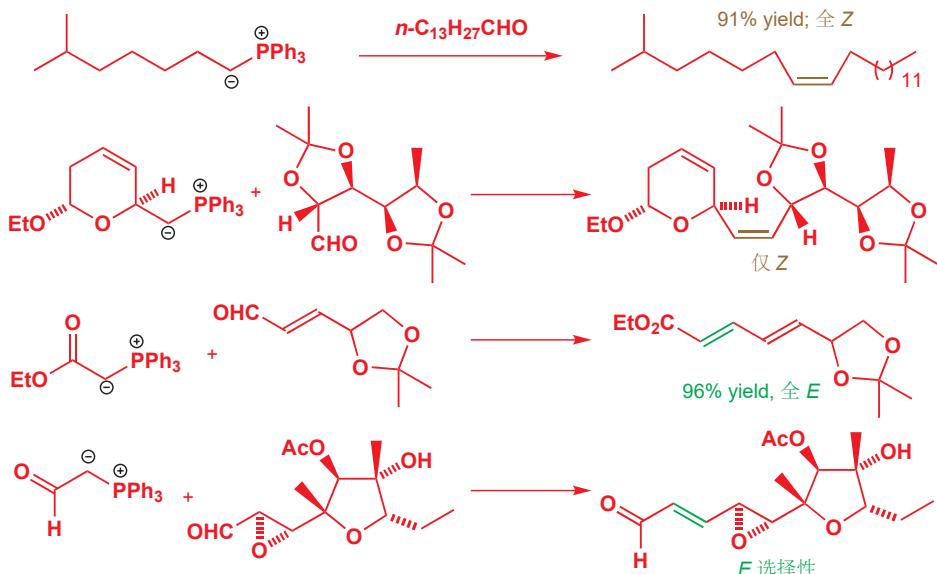
叶立德可以被分离，但通常在它们形成时，便立即被用于反应。它们是对于醛或酮中的羰基的亲核物种，并生成四元环氧磷丁环 (oxaphosphetane) 中间体。氧磷丁环是不稳定的：它们经历消除反应给出烯烃 (如下的例子中产率为 65%)，与副产物氧化膦。极其强的 磷–氧 双键的形成驱动整个反应向前进行。

■ 在 Chapter 11 中，为了帮您理解反应，我们将对羰基加成以形成四元环的过程分显示为两步。这个过程事实上很有可能是协同的 (同时发生)，右侧所示的一步形成四元环的表述是更好的。



Wittig 反应的区域选择性取决于叶立德

下面是几个应用于天然产物合成的 Wittig 反应。您会注意到，有些反应是 *Z* 选择性的，有些则是 *E* 选择性的。仔细观察，您会发现：区域选择性依赖于叶立德的碳原子上取代基的属性。



我们可以将叶立德分为两类：负电荷邻位有共轭基或阴离子稳定基 (例如羰基) 的，和没有这类基团的。第一类叶立德中的负电荷不但被磷原子稳定，而且还被邻位官能团稳定，我们称之为**被稳定的叶立德 (stabilized ylids)**——我可以用等价的烯醇盐结构表达这种额外的稳定化作用。剩下的一类则被称为**未被稳定的叶立德 (unstabilized ylids)**。(注：有时可直接称为**稳定型叶立德/不稳定型叶立德**。)

● Wittig 反应的立体化学

一般规则为：

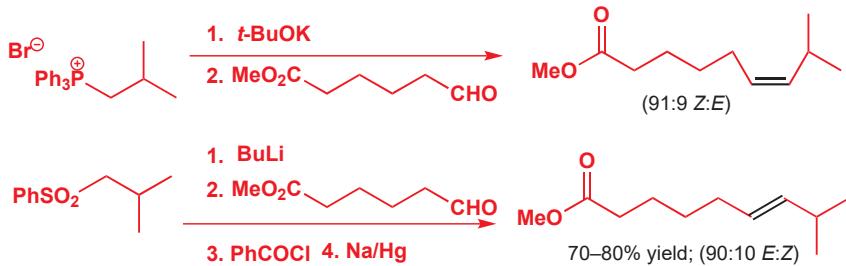
- 被稳定的叶立德的 Wittig 反应是 *E* 选择性的；
- 未被稳定的叶立德的 Wittig 反应是 *Z* 选择性的。



Z-选择性的 Wittig 反应

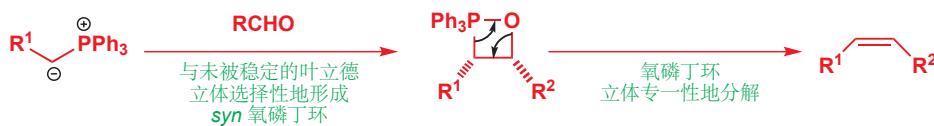
R 基为简单烷基时观测到的 *Z* 选择性与 Julia 成烯反应中观测到的 *E* 选择性很好地互补。这种互补性得到了一些想要制取辣椒素 capsaicin (使得辣椒“辛辣”的化合物) 的两种异构体，以深入研

究辣椒素可能致癌的化学家的利用。*E* 和 *Z* 辣椒素异构体合成中的关键中间体是如下所示的 *E* 和 *Z* 不饱和酯。通过用未被稳定的叶立德的 Wittig 反应，可选择性地得到 *Z* 异构体；同时，用 Julia 成烯反应可得到 *E* 异构体。

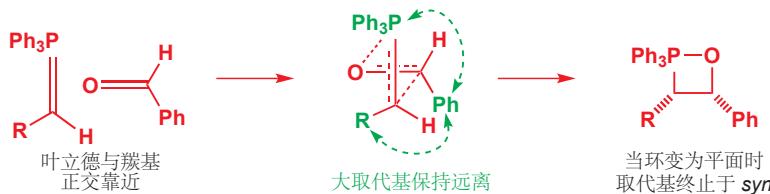


如何解释未被稳定的叶立德的 Wittig 反应的 *Z* 选择性呢？这个反应的情况比我们从前考虑过的其他消除反应更复杂，因为我们需要考虑两个独立的过程：氧磷丁环的形成和氧磷丁环分解为烯烃的过程。消除步骤的解释较简单——它是立体专一性的，在顺叠式过渡态中消去氧和磷。叶立德对醛的加成，原则上可以形成中间体氧磷丁环的两种非对映体。由于加成的这一步是不可逆的，并且消除反应也是立体专一性的，这就意味着最终烯烃几何异构体的比例，所反映的是加成这一步的立体选择性。

当 R 不是共轭基或阴离子稳定基时，*syn* 非对映体的氧磷丁环优先形成，结果中占主导的 *Z* 烯烃正反应了这个事实。因而 *Z*-选择性的 Wittig 反应分为：立体选择性的第一步，形成 *syn* 氧磷丁环；紧跟着中间体立体专一性的消除，得到 *Z* 烯烃。



为什么未被稳定的叶立德反应时，倾向于形成 *syn* 氧磷丁环，由于氧磷丁环形成的机理还未被完全理解，这个问题也是争论的焦点。一种可能的解释依赖于轨道对称性的规则，您将在 Chapters 34 和 35 中学到——在这里我们不需要详细地解释，但您有理由相信，叶立德和羰基化合物在一步反应中给出氧磷丁环，而这步反应，是由它们成直角地接近完成的。此处我们将加成到苯甲酸上的叶立德画成了它的正膦形式。更好的过渡态应是大取代基互相远离的，如下所示，如是过渡态的反应结果便是含有 *syn* 立体化学的氧磷丁环。



Interactive mechanism of Z-selective Wittig reaction

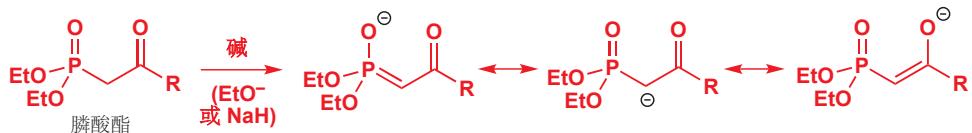
E-选择性的 Wittig 反应

被稳定的叶立德，指的是阴离子被其他共轭所稳定的叶立德，其他共轭通常来源于与一个羰基，它们与醛的反应得到的是 *E* 烯烃。

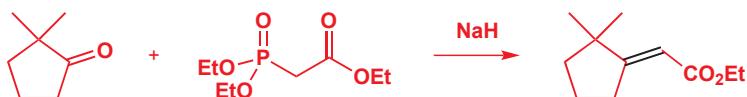
这些叶立德同时也是烯醇盐，我们在 Chapter 26, p. 627 中讨论过。



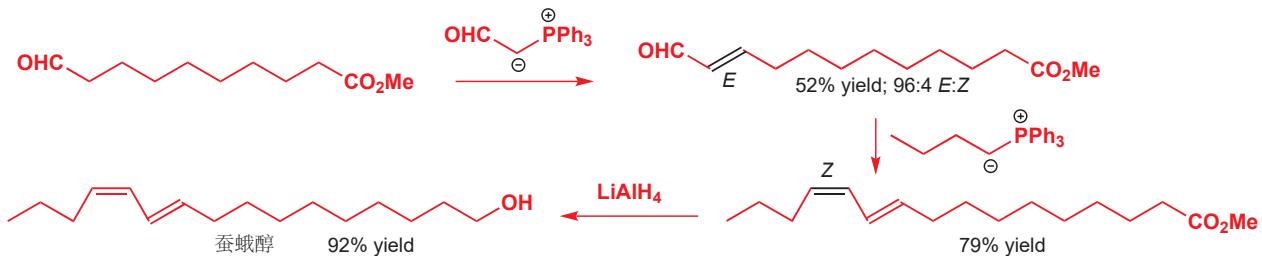
这些被稳定的叶立德确实是稳定的一—例如下方的一个，可以从水中重结晶，并且叶立德比它可能的前体，磷盐更稳定。这种稳定性意味着，虽然它们不活泼，但通常使用膦酸酯 (phosphonate ester) 替代磷盐是更好的。



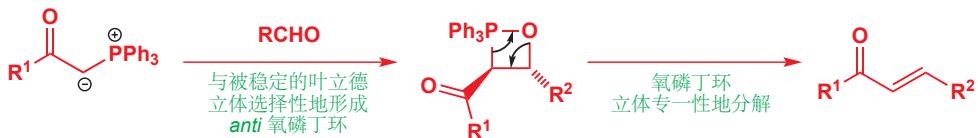
膦酸酯可以被氢化钠或烷氧基阴离子去质子，给出烯醇类型的阴离子，这种阴离子可以与醛或酮很好地反映以给出 *E* 烯烃。用膦酸酯的烯烃形成反应被称为 **Horner-Wadsworth-Emmons 反应** (**Horner-Wadsworth-Emmons reactions**) (Horner-Emmons/Wadsworth-Emmons/Horner-Wittig 均指这个反应)。下面是一些日本化学家在 polyzonimine，由马陆产生的天然驱虫剂的合成中应用的反应例子。



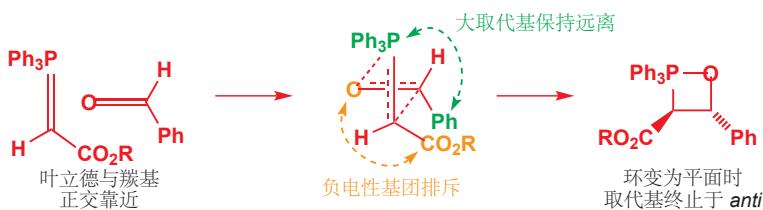
如下的合成为两类 Wittig 试剂选择性的对比提供了一个很好的说明。雌性蚕蛾通过产生一种被称为蚕蛾醇 (bombykol) 的信息素吸引雄性。蚕蛾醇是一种 *E,Z*-双烯，在它的合成中，连续应用了两次 Wittig 反应，一个使用被稳定的叶立德，一个使用未被稳定的叶立德来控制产物的立体化学。



那么为什么当叶立德被稳定时，反应会变为 *E* 立体选择性的呢？再次说明，细节仍然不清晰，并且存在不少可能的解释。此处我们给出一种越来越被人们接受的解释，基于近期的实验和计算证据得出。看起来，与未被稳定的叶立德一样，烯烃产物的立体化学取决于中间体氧磷丁环的立体化学，因而对于被稳定的叶立德，中间体氧磷丁环是 *anti* 型的。



过去，人们认为 *anti* 氧磷丁环的形成是受热力学控制的，但现在看来，它可能还是受动力学控制的。与未被稳定的叶立德不同的是，我们原先所关注的，叶立德中与醛上的基团排斥的烷基被换做了负电性的基团，如酯基 CO_2R ；于是，于其在乎与烷基的排斥，它更在乎与同样负电性的醛上的极化的 C=O 键间的排斥 (注：偶极—偶极相互作用)，因而便处在与原先相反的位置上了。当四元环变平时， CO_2R 基和 Ph 基便会处在四元环相对的两侧。



Interactive mechanism for E-selective Wittig reaction

小结

本章中，我们首次处理如何制得以单一立体异构体存在的化合物的问题——我们关心的立体异构体，是烯烃的几何异构体。在后面的章节中，我们将更细致地研究立体异构体的制取，并且会由二维跳转到三维，考虑那些展示出非对映选择性和对映选择性的反应。在二维和在三维控制立体化学的方法是相当接近的：单一的非对映体常常通过对双键的单一几何异构体的加成反应制取；而如您在 Peterson 和 Wittig 反应中发现的，单一的非对映体也可立体专一性地变为单一几何异构体。

● 立体选择性地制取烯烃的方法总结

制取 顺式 (Z) 烯烃	制取 反式 (E) 烯烃
与未被稳定的叶立德的 Wittig 反应	与被稳定的叶立德的 Wittig 反应通过平衡变为更稳定的异构体
将烯烃约束在一个环中	Julia 成烯反应
炔烃的 <i>Syn</i> 加氢	简单消除反应
Peterson 消除反应	炔烃的反式选择性还原
	Peterson 消除反应

延伸阅读

如果您想阅读更多已被用于探究(被)磺酰基(稳定的)阴离子结构的实验，请见 E. Block, *Reactions of organosulfur compounds*, Academic Press, New York, 1978.

硼和硅化学：S. E. Thomas, *Organic Synthesis: The Roles of Boron and Silicon*, Oxford Primer, OUP, Oxford, 1991.

关于 Wittig 反应机理的一篇近期讨论，见 R. Robiette, J. Richardson, V. K. Aggarwal, and J. N. Harvey, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, 128, 2394.

关于双键几何结构控制的综合描述，见 P. Wyatt and S. Warren, *Organic Synthesis: Strategy and Control*, Wiley, Chichester, 2007 chapters 7–13 (译本：有机合成：切断法，科学出版社，2010) 以及随附的 *Workbook*, 同样是 Wiley, 2008.

检查您的理解



为确保您真正掌握了这一章的内容，请尝试解决本书 Online Resource Centre (在线资源中心) 中的习题：
<http://www.oxfordtextbooks.co.uk/orc/clayden2e/>

28 逆合成分析

联系

► 基础

- 羰基化学 ch6, ch10, & ch11
- S_N1 和 S_N2 反应 ch15
- 芳香亲电取代 ch21
- 烯醇和烯醇盐化学 ch20, ch25, & ch26
- 共轭加成 ch22

目标

- 合成和逆合成
- 逆向思考
- 如何制取胺和醚
- 合成子是什么?
- 选择制取哪根 C–C 键
- 双官能团切断是最好的
- 烯醇盐化学中的逻辑性规划

► 展望

- 非对映选择性 ch32 & ch33
- 周环反应 ch34 & ch35
- 芳杂环的合成 ch30
- 不对称合成 ch41
- 天然产物 ch42

创造性的化学

化学首先是一门创造性的学科。目前为止，您在本书中学到的几乎所有知识都有一个隐含的目的：教您如何制造分子。不管出于什么原因，这是大多数化学家终究都会做的。由植物或海洋生物中分离得到的药物是少量的，而由化学家在实验室中制造的药物则可以多得多。从植物中提取的染料范围有限，更多鲜艳而持久的燃料是化学家在实验室中合成的。化学家创造的合成聚合物，已经取代了较贵、较不耐用的替代物，例如橡胶。尽管有负面报道，但 PVC 作为电线的绝缘材料的应用已经阻止了许多次火灾，并挽救了很多生命。精心设计的和控制的杀虫剂为商店货架、市场和超市提供了充裕的无疾病食物，它们更加健康，人们也能活得更长。过去 50 到 100 年间，生活质量的大部分改善都可以追溯到由化学家创造的分子。但，面对制造新化合物的挑战，化学家是如何应付的呢？

合成计划由产品开始，逆向分析直到产物，因为产品是固定、不可改变的。这个过程被称为逆合成 (*retrosynthesis*)，计划合成目标分子的艺术被称为逆合成分析 (*retrosynthetic analysis*)。本章的目标是向您介绍逆合成分析的原则：读完并理解它，是您设计自己的有机合成的道路的开始。

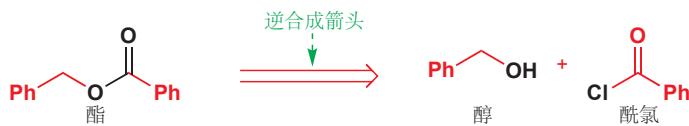
逆合成分析：逆向合成

您学过的大多数化学都专注于反应（像“需要向 X 中添加什么可以得到 Y？”这样的问题）或专注于产物（像“X 和 Y 在一起反应时会发生什么？”）。而此时，我们将着眼于起始原料（制取 Z 需要选用什么 X 和 Y？）。我们逆向考察反应，这个过程有一个特别的符号，被称为逆合成箭头（逻辑上的“隐含 (implies)”箭头）。左侧含有逆合成箭头的图表意味着“Z 可以由 X 加 Y 得到”。

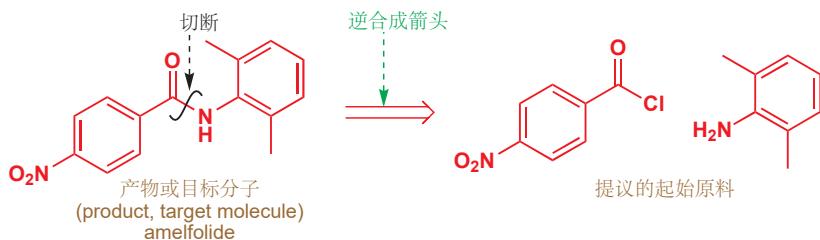


在线支持 边栏中出现的  图标表明该位置有对应的在线互动资源可帮助您理解：在您的浏览器中输入 www.chemtube3d.com/clayden/123，将其中的 123 替换为图标出现的页码。对于关联有超过一个资源的页，则输入 123-1, 123-2 等（将 123 替换为页码）来逐一访问这些。

下面是一个非常简单的例子。该化合物是一种驱虫剂。它是一种酯，因而我们知道，它可以由醇加酰氯制取，我们可以用逆合成箭头表示这个过程。



芳香酰胺 amelfolide 是一种抗心律失常药。由于它是一种酰胺，因而我们知道它很容易由对硝基苯甲酰氯和 2,6-二甲基苯胺 制取——我们又可以将其用逆合成箭头表示。像这样的，在思想上将一个分子分解为它的组成部分的过程被称为 **切断(disconnection)**，还可以像下图这样，用一根波浪线 (wiggly line) 表明切断的位点，这也是有帮助的。



切断必须符合于已知、可靠的反应

首个制取 amelfolide 的化学家选择由胺和酰氯制取，这是因为它们了解这个反应，这是制取酰胺的标准方法，有很大几率成功。它们选择切断 C–N 键，也是由于这种切断对应的是一个可靠的反应，而其他方式的切断是不可能的。

现在您已经看到了逆合成分析工作的原则，您应当能够为页边栏所示的，被称为丁酰肼 (diaminodiazine) 的化合物给出合理的切断，您可能立即就会发现，这种化合物又是一种酰胺，因此最佳的切断方式仍是 C–N 键，即回到酰氯和二甲基肼上。这一次，我们在逆合成箭头上写下了“C–N 酰胺”，作为切断原因的提醒，我们建议您也遵循这种做法。



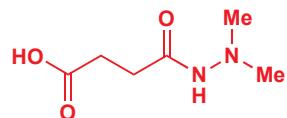
事实上有一个问题，那就是这个酰氯不稳定，会环化为酸酐。这不会对丁酰肼的合成造成任何问题——我们可以干脆就使用酸酐，这个反应也是合理的。更好的逆合成会得到酸酐，这的确也是丁酰肼的制造方法。



箭头

您现在已经了解了四种箭头的类型：简单的反应箭头 → 意思是“反应得到”，离域化箭头 ↔ 意思是“绘制同一离域结构的两种方式”，平衡箭头 ⇌ 意思是“两个结构会相互转化”，而现在的逆合成箭头 ⇌ 则表示“可以由某物制得”。

■ 本章将很大程度地依赖于您在本书前文所学过的反应，这也为您提供了重温的机会。如果您遇到了一个您不熟悉的反应，请在继续阅读下一个反应前查阅它的相关章节。

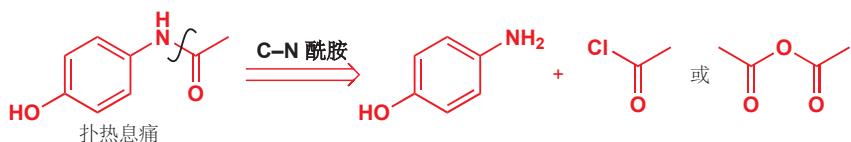


丁酰肼是一种用于抑制花生生长和矮化果树的人造农药。

合成子是被理想化的试剂

丁酰肼的合成使用了酸酐，但酸酐并不是唯一的选择，往往有多种可替代的试剂都对应同一切断

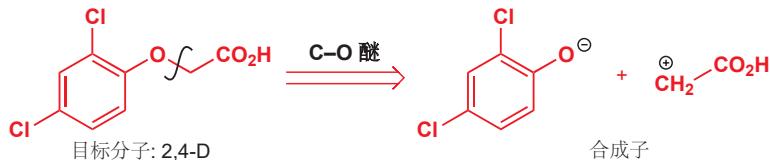
过程。例如同样是酰胺的扑热息痛 (paracetamol), 也既可切断为 胺 + 酰氯, 也可切断为 胺 + 酸酐。



对于哪一个试剂是最好的, 通常只能由实验确定——商业上, 扑热息痛是通过对氨基苯酚和乙酸酐大量制取的, 因为其副产物乙酸, 比 HCl 更容易处理。在逆合成分析中, 我们真的不想被这种应在以后被决定的选择所困扰, 因而最好有一种单一的方法来表示这些可替代的试剂的关键属性。我们可以在方案中, 将酸酐和酰氯都描绘为一种“被理想化的试剂 (idealized reagent)”——一个亲电的酰基 MeCO^+ 。



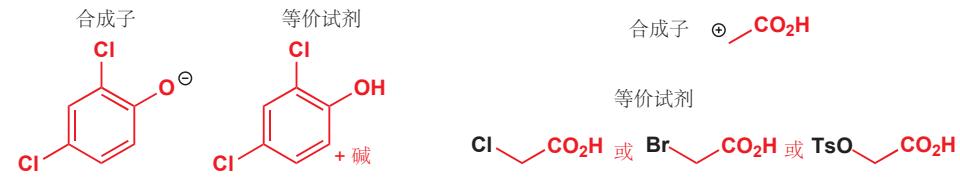
我们称这种被理性化的试剂为合成子 (synthons)。合成子是具有有关联的极性 (通过“+”或“-”表示) 的片段, 它们代表我们在正向合成中将要使用的试剂。虽然它们偶尔正是反应经历的中间体, 但它们本身并不是试剂。将切断结果用合成子而非真正的试剂表示, 这可以使我们在无需特别说明试剂的细节的情况下, 表明成键反应的极性。



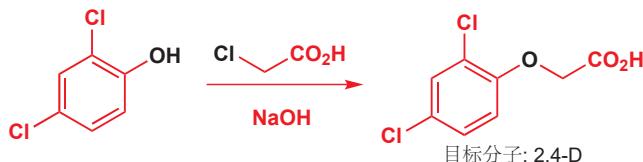
■ 您会发现, 如果您尝试在阅读我们提出的方案前自行完成逆合成分析, 就会更快地阅读本章, 也能学到更多知识。用一张纸盖住您阅读的页的其余部分, 并在另一张纸写下一下思路。不要仅仅说“哦, 我可以做到”然后就继续——您会错失自学很多化学的机会。不要浪费这个机会! 下一次您阅读本章时, 您就会有记忆作为辅助——而逆合成分析并不是关于记忆的, 它是关于推断的。另一件有关逆合成分析的重要事情是, 很少有单一“正确/合适”的答案, 因此即便您的提议与我们给出的不匹配, 也不要感到失落。请将学习目标置于您的提议与我们的建议不同的地方。

我们可以将这些思路应用于除草剂 2,4-D (2,4-二氯苯甲酸) 的合成上。对于醚来说, 最合理的切断方式是 C–O 键, 我们知道醚可以通过一个烷氧基阴离子对卤代烃的取代反应制取。在此阶段, 我们无需确切地决定使用哪种卤代烷或烷氧基阴离子, 因此我们仅仅写出合成子。

一旦逆合成分析完成了, 我们便可以用我们的化学知识思考对应于这些合成子的试剂。例如, 我们必定要选择苯酚的阴离子作为亲核试剂, 并选用一些在 α 位带有离去基团的, 官能化的醋酸分子。



然后, 我们可以将我们提出的合成路线, 从开始到结束地写出。试图预测确切的反应条件是不合理的: 要做到这一点, 您需要对化学文献开展彻底而深入的搜索, 并且做一些实验。然而, 本章中涉及的所有合成路线都是真实的例子, 我们通常会提供给您反应条件的完整细节, 以帮助您熟悉它们。



● 合成中所用的一些术语的定义

目标分子 (或 TM)	待合成的分子
逆合成分析或逆合 成	在思想上将分子分解为起始原料的过程
逆合成箭头	开尾式箭头, , 用于表明合成反应的逆过程
切断	想象的键的断裂过程, 对应于一个真实反应的逆过程
合成子	切断得到的被理想化的碎片 (逆合成分析完成后, 需要将合成子替换为试剂以得到合成路线)
试剂	合成中所用的真是化合物, 也许是合成子的等价物

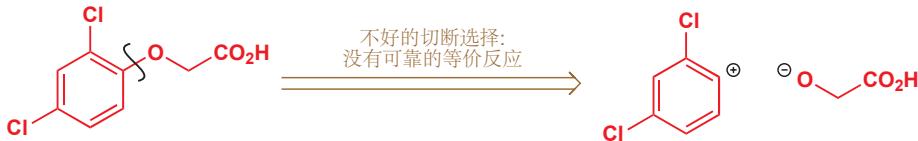
选择切断方式

设计一个逆合成分析最难的任务是找出切断的位置。我们将为您提供一些准则, 但最好的学习方法仍是通过实验和练习。逆合成分析的总目标是回到可从化学品供应商购得的起始原料, 并且要尽可能高效。

● 准则 1

切断必须对应于已知、可靠的反应。

我们已经提到, 切断必须对应于已知的、可靠的反应, 这是在进行逆合成时, 需要牢记的最重要的事情。当我们切断醚 2,4-D 时, 由于我们知道醚的合成方式, 我们选择在氧原子旁切断。我们没有选择在氧原子芳基的一侧切断, 因为我们知道没有可靠的, 对应于在未被活化的芳环上的亲核进攻。

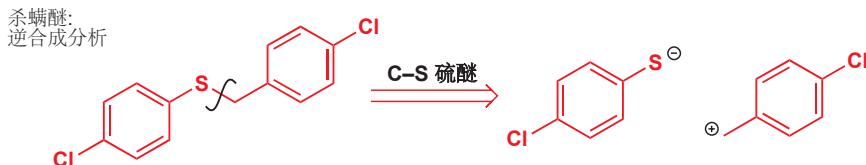


我们在 Chapter 22 讨论了芳香亲核取代可以实现的情境。

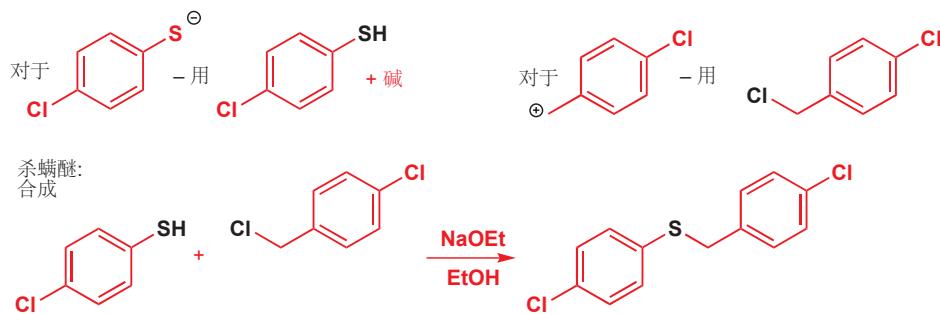
● 准则 2

对于由两个连接在杂原子上的片段构成的化合物, 在杂原子旁切断。

在目前您见到的所有逆合成分析中, 都有将分子的其余部分连接在一起的杂原子 (N 或 O), 每种情况下, 我们都在 N 或 O 旁做切断。这一准则适用于酯、酰胺、醚、胺、缩醛、硫醚等, 这些化合物都可以通过取代反应制取。杀螨醚/氯杀螨 (Chlorbenside) 用于杀虫和杀螨。运用准则 2, 我们可以提出在硫原子旁的切断方法; 运用准则 1, 我们知道我们必须在烷氧基一侧切断, 而不能在芳基一侧切断。(注: 弟啊, 这要如何自己思考啊, 图里已经把切断方式给了啊。)



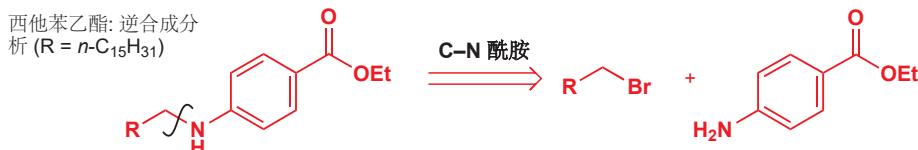
现在, 我们可以提出对应于合成子的试剂, 并给出合成方案了。



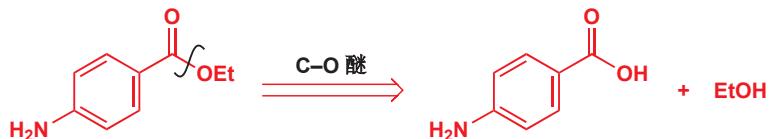
■ 您不应当预测出乙醇钠会作为这个反应的碱，但您应当意识到这个反应是需要碱的，并且应当对用于使硫醇去质子的碱的强度有所想法。

■ 您往往不必首先写出合成子——此处的试剂很简单，我们直接写出它们即可。

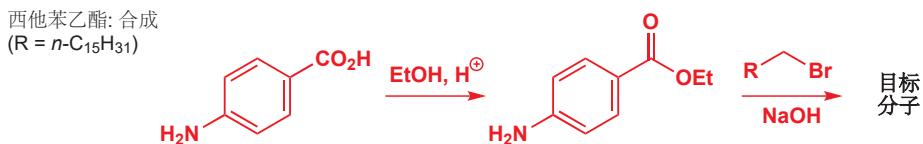
下一个例子是降血脂药物西他苯 (cetaben) 的乙酯，也是它的前体。它是一种胺，因此我们在氮原子旁切断。



溴代烷是可购买的，但我们还需制取芳香氨基酯，对于酯最好的切断方法是羰基和酯化基团 (esteryfying group) 之间的 C-O 键。

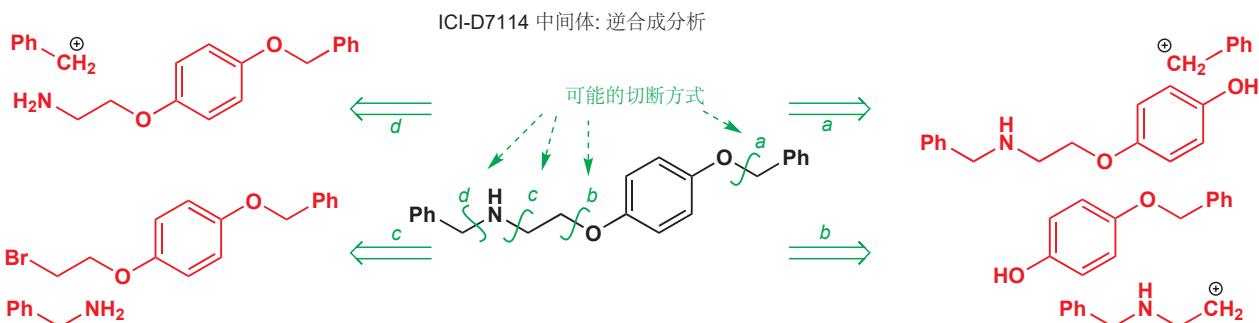


现在，我们设计好了一个我们目标分子的两步合成路线，这是它进行的方式。



多步合成: 避免化学选择性问题

下一个化合物是潜在的抗肥胖药物 ICI-D7114 的合成中间体。您可以指出，其中有两个醚官能团和一个胺官能团，它需要数次切断以回到简单化合物。问题在于，我们先做哪个？解决这个问题的一种方式是写出所有可能性，并观察哪一个是最好的。下面有四种合理的切断方法：分别对应两个醚键 (a 和 b) 和胺的两侧 (c 和 d)。



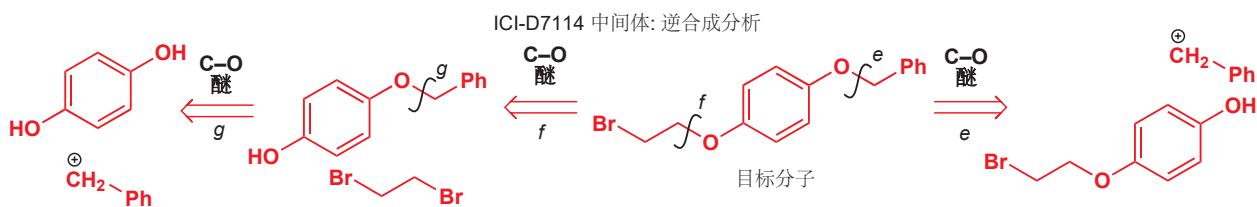
(a) 和 (b) 都会引起化学选择性的问题，因为在碱性氮原子的存在下，使苯酚烷基化会很困难。在(c) 和 (d) 之间，(c) 看似是更好的选择，因为 (d) 之后的下一次切断将会是在 NH_2 基的存在下对 O 的烷基化。为了避免像这样的化学选择性问题，我们会试图将活泼基团的引入放在合成的后期。在逆合成分析方面，可以制定另一条准则。

我们在 Chapter 23 中讨论了这种事。

● 准则 3

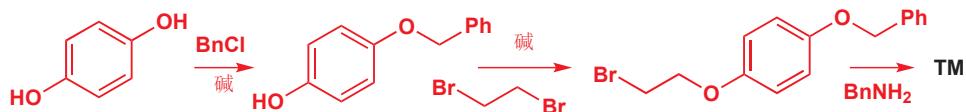
考虑可替代的切断方式，并选择避免化学选择性问题——通常意味着先切断活泼基团——的路线。

这条准则也帮我们思考 ICI-D7114 中间体的下一步逆合成。切断 (c) 使我们得到带有两个醚的化合物，可以继续在 (e) 或 (f) 处切断。



切断 (e) 需要烷基化一种本来就是烷基化试剂的化合物。切断 (f) 则令人满意的多，并得到一种很容易可以继续切断为 4-羟基苯酚的化合物以及 1,2-二溴乙烷。运用准则 3，我们可以说，最好在先切断溴乙基 (f)，然后再切断苄基 (g)，由于溴乙基比苄基活泼，更容易引发化学选择性的问题。

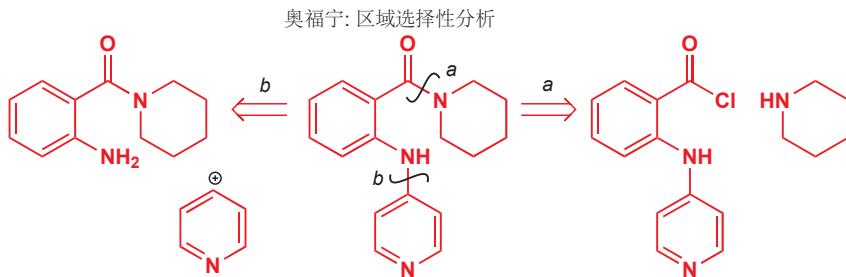
ICL-D7114 中间体: 合成



■ TM 代表目标分子。

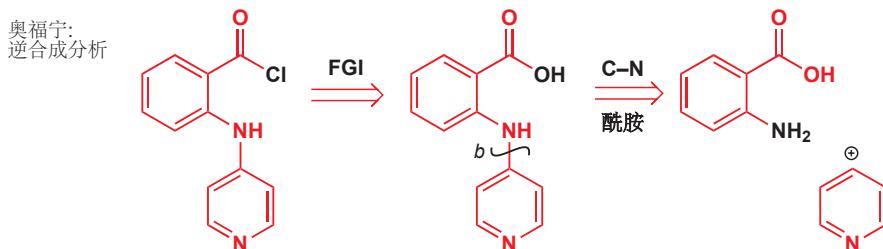
官能团相互转化

降压药奥福宁 (oformine) 包含一个酰胺和一个胺官能团，我们需要决定先切断哪一个。如果我们先切断仲胺 (b)，就会出现在要在所得的 NH_2 基的存在下构建酰胺的化学选择性问题。

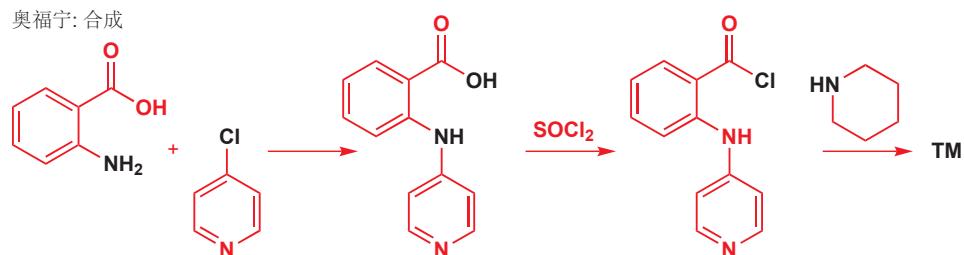


乍一看，切断 (a) 会引发更大的问题，要在酰氯的存在下构筑胺！然而，我们可以从羧酸制取酰氯，羧酸便可以被轻易地切断为 2-氨基苯甲酸 (氨茴酸，anthranilic acid) 和 4-氯吡啶。

我们在 Chapter 22 中讨论了缺电子芳环上的亲核取代反应, Chapter 29 中有更多关于氯代吡啶的细节。



由酰氯到羧酸的逆合成转化并不是真正的切断过程, 因为没有任何东西被切断。相反, 我们称其为官能团相互转化 (functional group interconversion), 或 FGI, 如上方逆合成箭头上所写。官能团相互转化通常辅助着切断过程, 因为下一步反应所需的活泼官能团 (酰氯, 卤原子) 并不一定要在化合物被进一步切断时仍然存在, 它会引发化学选择性问题。同样, 在目标分子含有不容易切断的官能团时, 它们也是有用的。



通过使用合适的试剂, 或合适的一系列试剂, 几乎所有的官能团都可被转化为其他东西。您应该已经对合理的官能团相互转化有了一定得了解。它们主要分为氧化、还原, 和取代三类 (Chapters 10, 11, 15, 和 23).

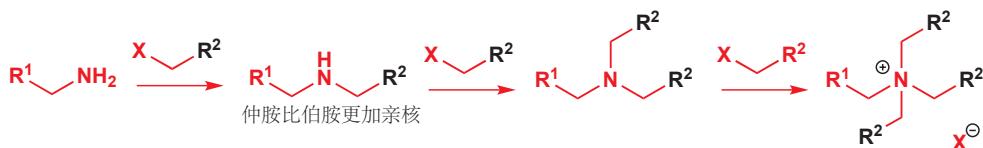
使用官能团相互转化的胺合成

胺的合成中会引发一种特别的问题, 对于明显的切断方式, 只有某些特定情境下才是成功的。

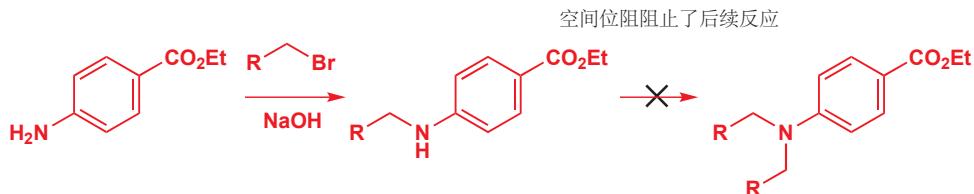


我们在 Chapters 11 和 23 讨论了这一问题。

问题在于, 产物通常比起始原料更加活泼, 并有发生多次烷基化的危险。



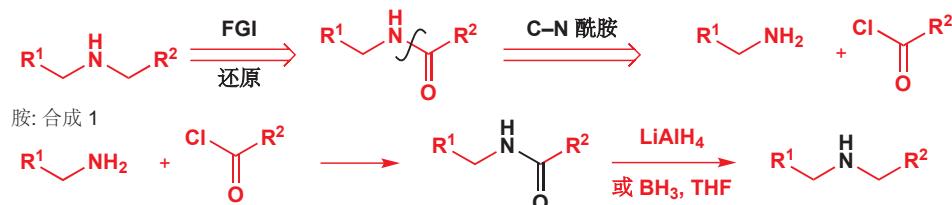
本章的前文提及的几个成功样例, 都或由于空间因素, 或由于电子因素而成为例外, 从现在起, 我们建议您避免按这种方式切断胺。有时, 增加的空间位阻会导致进一步烷基化不利: 这个反应选用西他苯乙酯的原因, 很有可能就是如此。



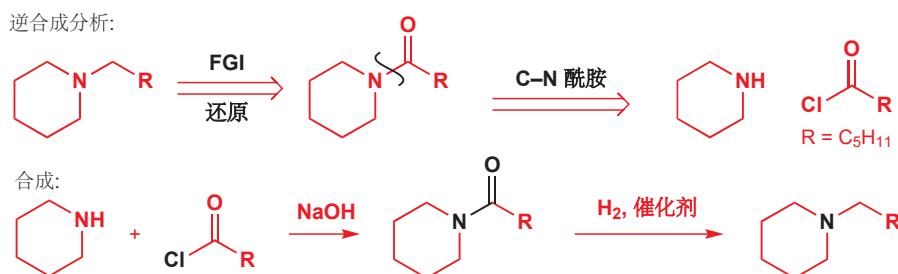
如果烷基化试剂包含诱导吸电子基团，产物则会没有起始原料活泼——在 p. 699 的 ICI-D7114 合成中，苄胺仅被溴代烃烷基化了一次，这是由于芳氧基的吸电子效应所致。

那么有什么替代方法吗？主要有两种，它们都包含官能团相互转化，胺在被切断前都转化为了较不活泼的衍生物。第一种解决办法是将胺转化为酰胺，然后再切断。由酰胺到胺的还原是很可靠的，因此这个 FGI 是合理的。

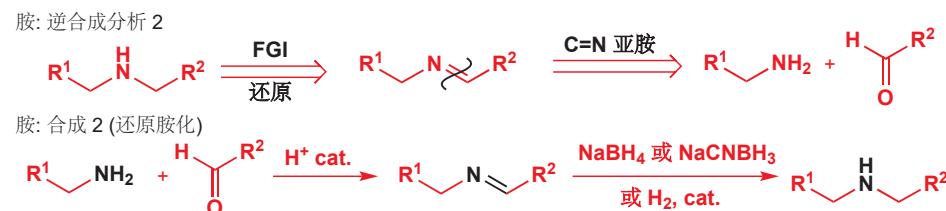
胺：逆合成分析 1



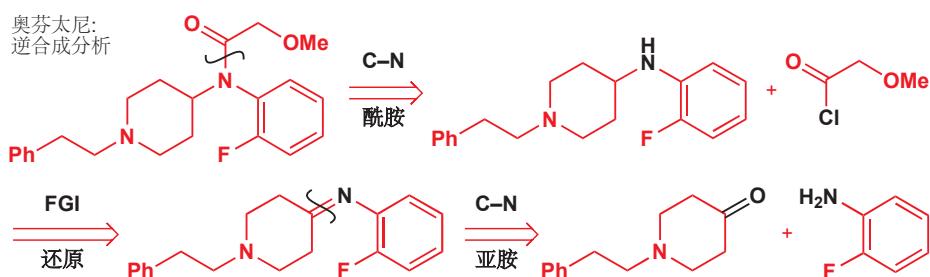
酰胺还原反应法被用于下面这种胺的合成，还原条件为催化氢化。



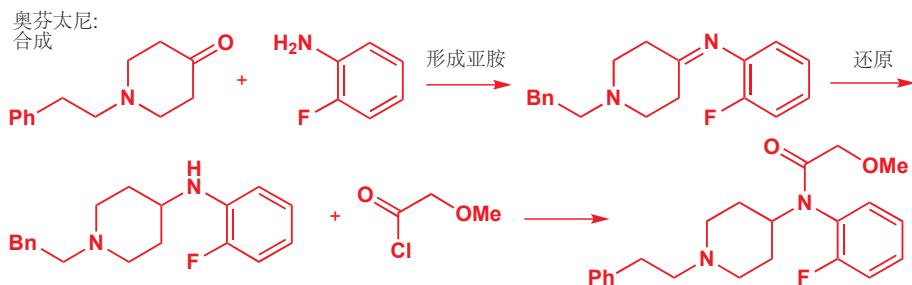
第二种可选的方法是将其转化为亚胺，亚胺可切断为胺加羰基化合物。这种方法被称为还原胺化 (reductive amination) 我们已经在 Chapter 11 中详细地讨论过了。



奥芬太尼 (Ocfentanil) 是一种缺少吗啡的成瘾性的阿片类止痛药。将酰胺切断，可给出一种仲胺，我们可以将仲胺转化为亚胺以切断为一个酮加上 2-氟苯胺。

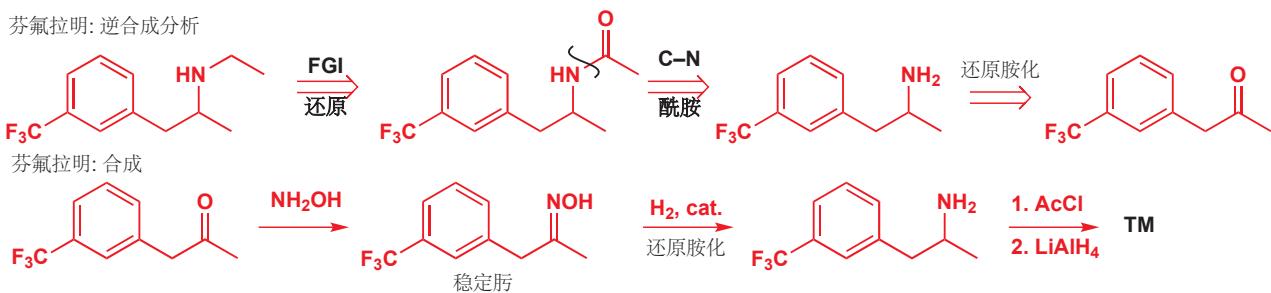


合成过程很明确：还原胺化，然后在仅剩的 NH 基上酰基化。左侧的环中的叔胺不会干扰其中任何一个反应。

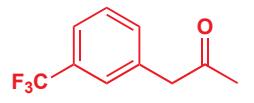


神经活性药物芬氟拉明 (fenfluramine) 有不少种可能的合成路线——如下所示的一种分析，同时使用了酰胺和亚胺的 FGI 方法，也是这种药物制造时使用的路线。注意这种方法中用肟替代了亚胺。N-未取代的亚胺非常不稳定，比具有同样作用的肟不稳定得多，且不易分离。肟通常用 LiAlH_4 还原。

芬氟拉明: 逆合成分析



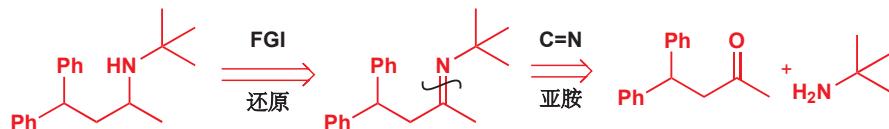
芬氟拉明: 合成



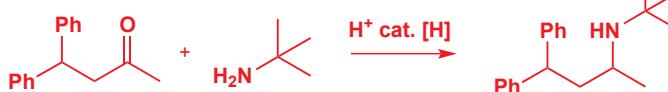
现在，您应当能为仲胺特罗地林 (terodilin) 提出一个合理的分析。其结果位于页边栏中；请在阅读下文真实的合成过程前，写出逆合成分析，并提出合成路线。

您应当发现，自己可做的选择非常有限：酰胺路线很明显只能在氮旁边有一个 CH_2 基 (由 $\text{C}=\text{O}$ 还原得到) 时才可以工作，因此我们必须选择用亚胺。

特罗地林: 逆合成分析



特罗地林: 合成

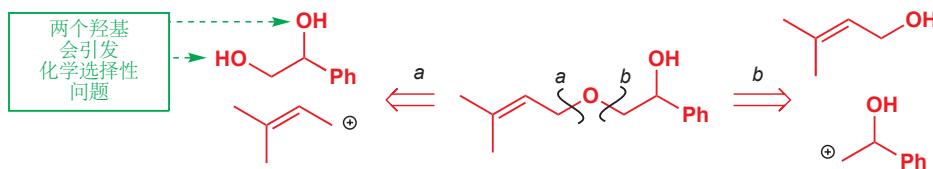


在特罗地林的合成中，亚胺不必被分离——亚胺的还原快于酮的还原（注：碳氧双键键能大），因此在温和的还原剂（通常是 NaCNBH_3 或催化氢化，注：强的负氢型还原剂会先还原极性更大的酮）的存在下形成亚胺，则可直接给出胺。

双官能团切断好于单官能团切断

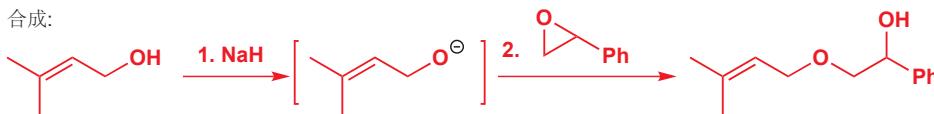
下面是一个在对重排机理的研究中要用到的一个化合物。我们可以在氧原子的任何一边切断，(b) 是更好的选择，因为 (a) 对应的反应不合理：很难在仲羟基的存在下控制烷基化选择性地在伯羟基上发生。

▶ 更多的细节请见 Chapter 23.

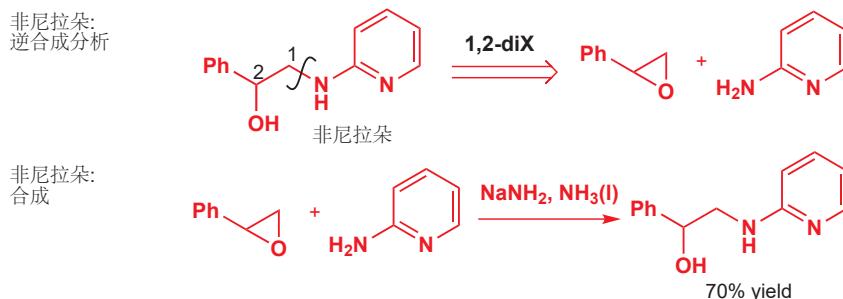


您可能认为，合成子 B 最好的等价物试剂会是溴代物 C。请再机灵一些！一个更好的解决方案是使用环氧 D。在环氧上空阻较小的端基碳原子上的亲核进攻可以为我们提供我们想要的化合物，这也是目标分子的制造中所用的方法。

在使用环氧时，我们已经超越了我们目前为止所讨论过的切断方法，因为我们用一个官能团帮助切断了另一个官能团——换句话说，我们注意到了醇与我们想要切断的醚相邻，并且还设法将它们涵盖在了一步切断中。这类切断过程被称作双官能团切断 (two-group disconnections)，您应当时刻瞭望着使用它们的机会，因为它们是回到简单起始原料的有效方法。我们称这种环氧切断方法为 1,2-切断，因为这种双官能团切断过程中的两个官能团处于 1,2-关系。



药物分子通常都含有 1,2-关系的官能团：2-氨基醇 就是其中重要的一类。例如非尼拉朵 (phenyramidol) 是一种肌肉松弛剂。简单的双官能团切断可使之回到 2-氨基吡啶 和氧化苯乙烯 (styrene oxide)。



■ 您们当中擅长观察的人现在可能会对这个合成能成功的原因提出疑问——总地来说，我们通过伯胺与环氧的烷基化制取了一种仲胺——这正违反了我们在 p. 700 页给出的建议。用环氧进行的烷基化通常在第一步后就停止，因为产物中诱导吸电子的羟基会使之比起始原料更不亲核。在 p. 699 ICID7114 中间体的合成中，同样的效应阻止了胺多次烷基化。

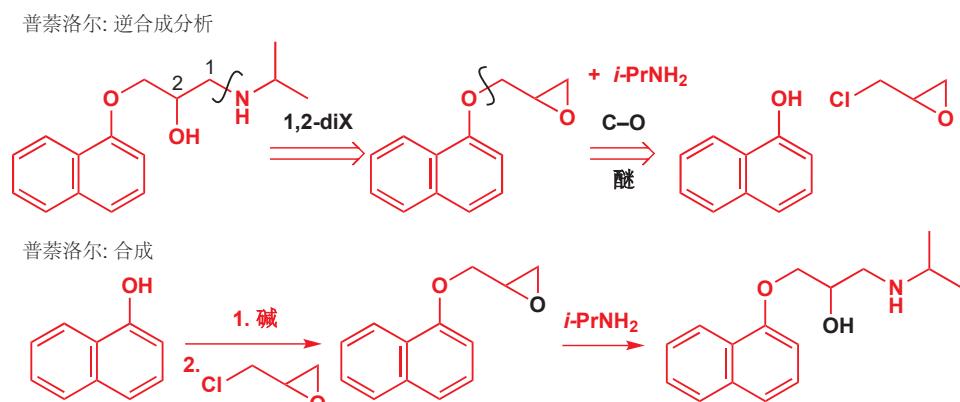
注意我们在箭头上写下的“1,2-diX”代表它是一个双官能团 (“diX”) 切断——我们同样为起始原料标了号，以表明 1,2-关系。在这样的简单的例子中，标号看起来可能微不足道，但它会是您书写逆合成分析的过程中有用的一部分，也能帮助您发现设计双官能团切断的机会。

1,2-切断

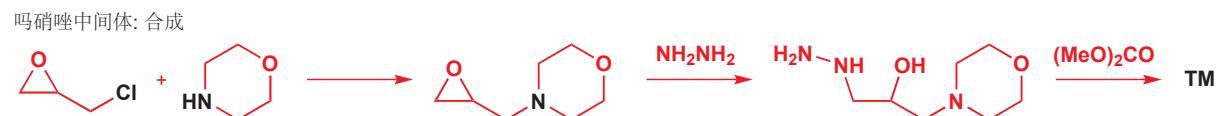
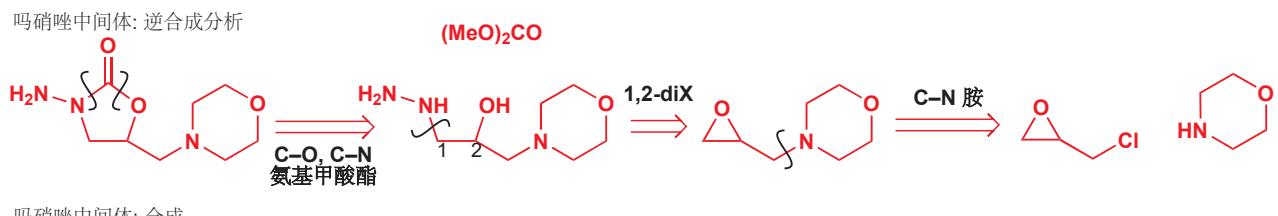
药普萘洛尔物 (propranolol) 是一种用于降血压的 β -受体阻滞药，它曾是世界范围内最畅销的药物之一。它的结构中含有两个 1,2-关系，但最好先切断更活泼的胺。第二步切断不能再利用环氧，但它可以被简单地切断为 1-萘酚 和环氧氯丙烷 (epichlorohydrin)，环氧氯丙烷是这类化合物的一个常用的起始原料。

环氧氯丙烷

环氧氯丙烷是制造 1,2,3-取代化合物有用的起始原料。环氧比 C–Cl 键更加亲电，合成中第一步的机理是令人震惊的。



吗硝唑 (Moxnidazole) 是一种抗寄生虫药物，我们的下一个目标分子是这种药物的一个重要的合成中间体。很明显，第一步切断的应是氨基甲酸酯基，随之会得到两个 1,2-关系。其中一种 1,2-diX 切断会给出可以通过吗啉和环氧氯丙烷制取的环氧。



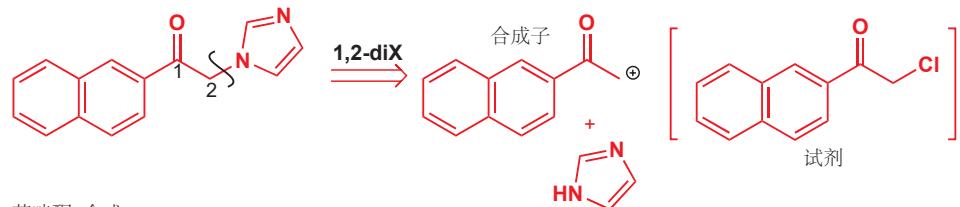
有羰基化合物的 1,2-切断



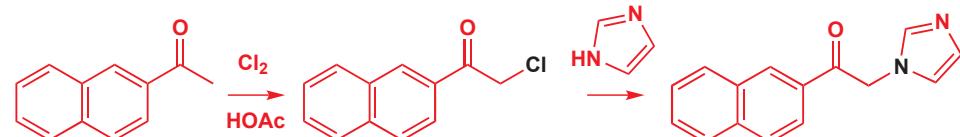
就像环氧是合成子 A 有用的试剂一样， α -卤代羰基化合物 也是该合成子的羰基等价物，合成子 B 有用的试剂。我们可以考虑用双官能团切断得到这个合成子，因为 α -卤代羰基化合物 可以很容易地通过酮、酯，或羧酸的(酸促)卤代反应制取(见 Chapter 20)，并且，卤原子邻位的羰基也使之面对亲电试剂尤为活泼(Chapter 15)。

萘咪酮 (Nafimidone) 是一种抗惊厥药物，明显可以运用这类双官能团切断过程。 α -氯代酮可以简单地通过氯代反应制取，并且即使仅用弱碱 (Chapter 8) 也能快速而有效地与杂环咪唑发生取代反应。

萘咪酮: 逆合成分析

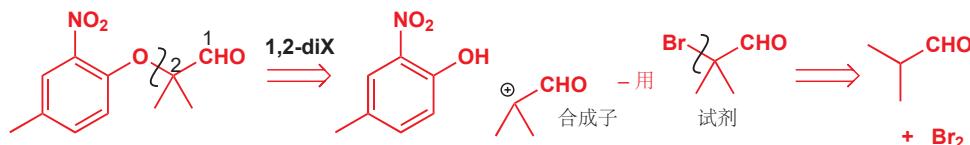


萘咪酮: 合成



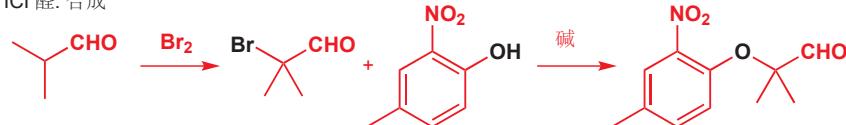
ICI (英国帝国化工集团) 在开发一种血栓素拮抗剂 (thromboxane antagonist) 时需要用到下面的醛。双官能团切断会给出可由异丁醛制取的 2-卤代醛。

ICI 醛: 逆合成分析



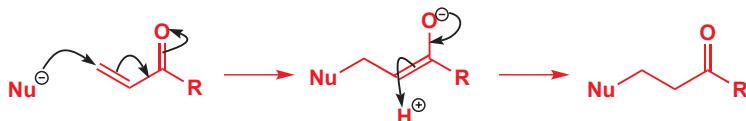
上述合成需要一种羰基化合物在酸性溶液中正常的溴代反应，而下一步则需要一个在叔中心上发生的很不寻常的 S_N2 反应。反应能发生是由于醛基的活化作用 (Chapter 15)，这也是在这类合成过程中两个官能团一同工作的进一步证据。

ICI 醛: 合成

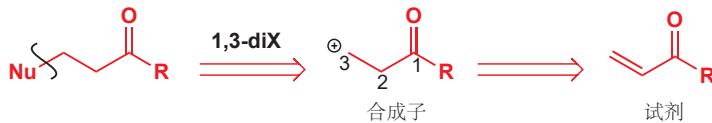


1,3-切断

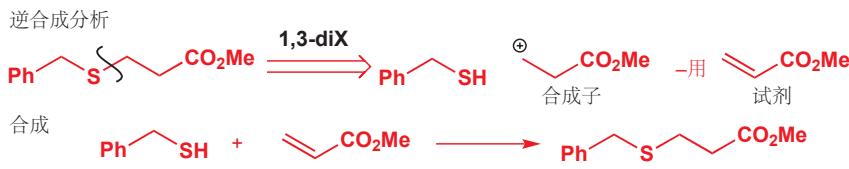
在 Chapter 22 中，您了解了 α,β -不饱和羰基化合物发生共轭加成的方式——如下的反应：



因此双官能团 1,3-切断 是可行的，它们对应于这种正向反应。这些 Michael 受体含有与羰基相邻两个原子的亲电位点，因而对应于这个合成子。

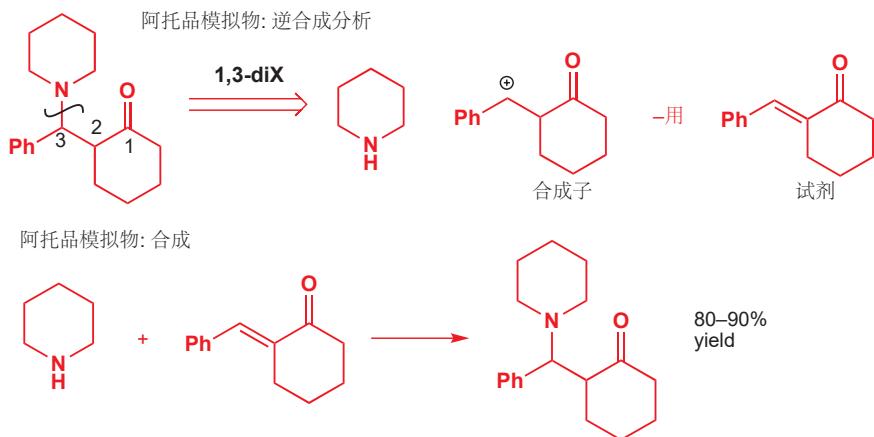


这类反应只有在烯烃与一个吸电子基团共轭时才是可用的——吸电子共轭基通常是羰基，但也可以是硝基、氨基等 (Chapter 22)。这类切断仅在这种氧化程度是可用的。例如我们可以在这种硫醚上使用 1,3-切断。



记住，不是所有的亲核试剂都会成功地经历 Michael 加成——当您设计这种类型的 1,3-切断时，这一点必须牢记在脑海中。大多数可靠的亲核试剂基于氮、硫和氧 (Chapter 22, 注：软)。我们的第二个例子是一种与“致命的茄属植物 (deadly nightshade, 指颠茄)”药物，具有抑制不自主肌肉运动的效果的阿托品 (atropine) 在结构上相似的胺类。胺和酮羰基间存在 1,3-关系，1,3-切断可使之回到哌啶和一个不饱和酮。

不要试图用 β -卤代酯作为这种合成子的等价物！它们很难制取，并且不稳定，会经历迅速的 E1cB 消除 (见 Chapter 17, 注：得到不饱和酯)。



► 本章中，我们还将讨论该合成的起始原料，及其他 α,β -不饱和羰基化合物的切断方式。

总结

在我们离开 C–X 切断，并前去着眼于 C–C 切断前，我们应复习一下前文提到的重要点。我们已经提出了选择切断方式的三条准则。在我们学习了双官能团切断后，我们可以增添第四条：

● 好的切断的准则

- 1 切断必须对应于已知、可靠的反应。
- 2 对于由两个连接在杂原子上的片段构成的化合物，在杂原子旁切断。
- 3 考虑可替代的切断方式，并选择避免化学选择性问题——通常意味着先切断活泼基团——的路线。
- 4 尽可能运用双官能团切断。

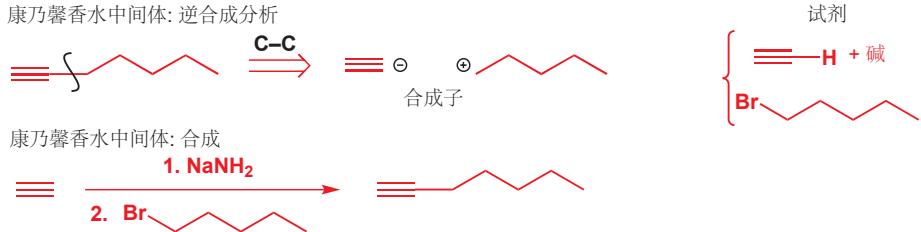
双官能团切断相比单官能团切断，更有效地减少了目标分子的复杂性，您应当时刻关注它们。您会在讨论 C–C 键切断方式的下一节中，了解更多双官能团切断。

C–C 切断

到目前为止，我们设计的所有切断均是对于 C–O, C–N, 或 C–S 键的，但当然了，有机合成中最重要的反应是通过形成 C–C 键，构建起碳骨架的反应。我们可以用我们在分析 C–X 切断时几乎相同的方式分析 C–C 切断。例如，请考虑如何制得页边栏中展示的化合物，它是一种康乃馨香水的合成中间体。



唯一的官能团是三键，我们会运用炔烃的化学考察切断的位置。您知道，炔烃的烷基化是一个可靠的反应，因此明显的切断位置是在三键旁边。



► 炔烃阴离子的烷基化已在 Chapter 9 中描述过。

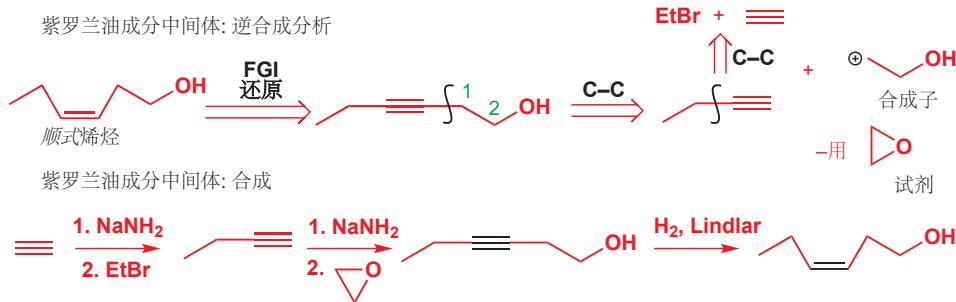
炔烃作为合成中间体尤其有价值，因为它们既可以被还原为顺式双键，又可以被还原为反式双键。



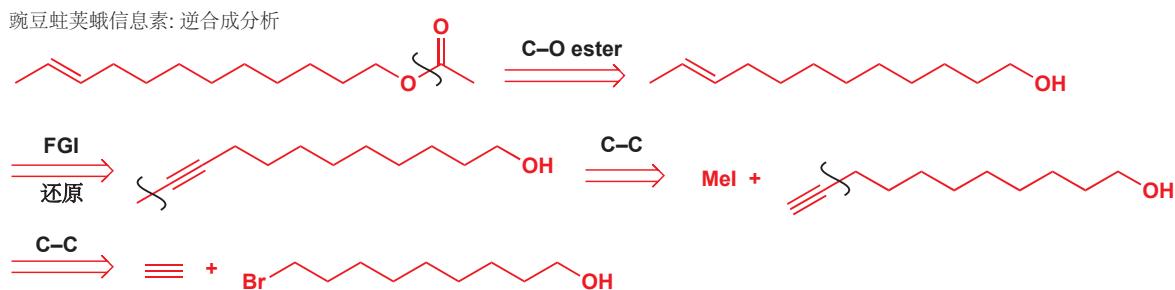
您在 Chapter 27, p.681 中了解了这些还原反应。

对于含有孤立双键的目标分子，将 FGI 为炔烃的考虑作为逆合成分析的开始通常是一个很好的主意，因为这样 C-C 切断就会变得很容易。下面的顺式烯烃是紫罗兰油 (violet oil) 中一种成分的合成中间体。FGI 为炔烃后，可显露出另两个后续的切断方法，利用炔烃的烷基化。其中第一个，是对于有 1,2-关系的 OH 基和炔烃间的切断，因此所用的试剂当然是环氧。

当然，双键的切断还要很多其他方式：待会您便要考察一种切断与羧基共轭的双键的方法。Chapter 27 阐明了制取双键，和控制它们的立体化学的可用方法。



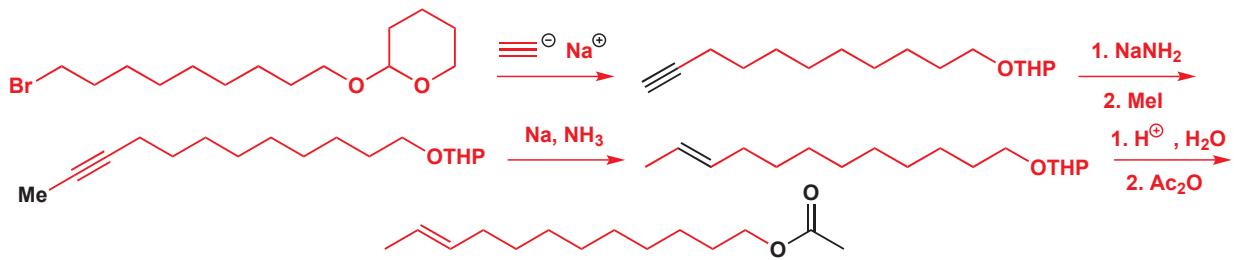
下一个例子是豌豆蛀莢蛾 (pea-moth) 的信息素，可用于捕捉这些昆虫。首先切断酯基，然后将反式双键 FGI 为炔烃。



在炔烃的两边切断，则可得到一个溴代醇的烷基化试剂。在该信息素的合成中，最好将羟基保护为 THP 醚。您应当能想到其他的——进行得可靠，并可为切断提供良好的基础的烷基化类型的反应——例如酯或酮的烯醇盐的烷基化反应 (Chapter 25)。

Chapter 23 中详细地讨论了保护基，THP 位于 p. 551.

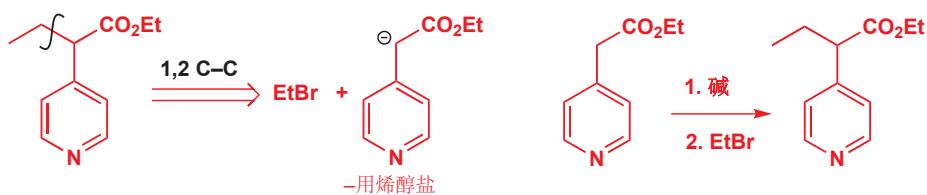
豌豆蛀莢蛾信息素：合成



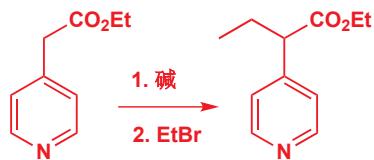
1,2 C-C 切断

下一种酯，是镇静剂罗谷亚胺 roglitimide (待会您会见到完整的合成路线) 的合成中所需的中间体。将乙基切断，因为乙基可以很容易地被酯烯醇盐的烷基化引入。

罗谷亚胺中间体: 逆合成分析



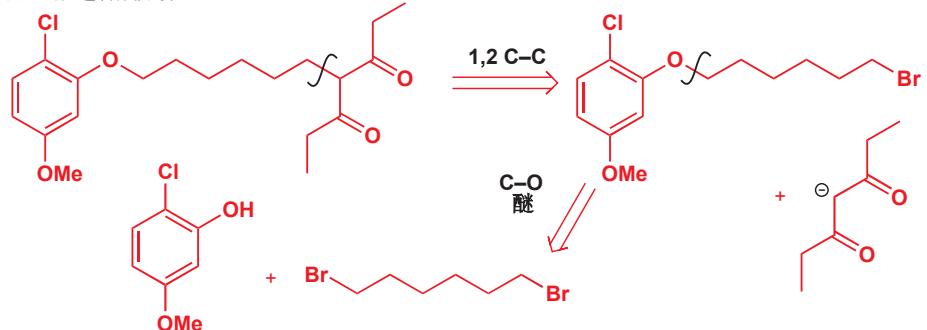
罗谷亚胺中间体: 合成



我们将这个切断过程标记为“1,2 C–C”，因为在羧基邻位的碳原子上形成了新的 C–C 键。想要发现这种切断方法，您需要寻找在羧基 2-位置的烷基。

阿立酮 (Arildone) 是一种防止小儿麻痹病毒和单纯疱疹病毒“展开”它们的 DNA 的药物，进而使他们变得无害。它的结构特征正是您应当在寻找的：一个与羧基相邻的支链。

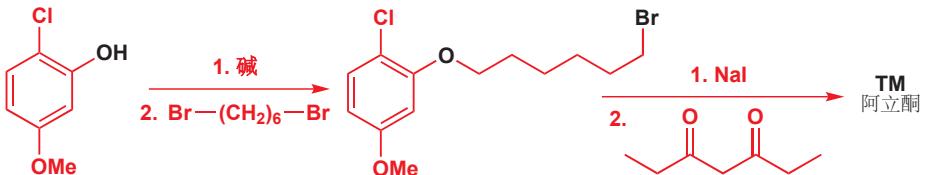
阿立酮: 逆合成分析



■ 如果您不理解为什么，请回顾 Chapter 25.

由于存在两个羧基，烷基化应当非常容易，仅需选用像甲氧基阴离子这样的碱即可。醚的切断很明显。在阿立酮的合成中，烷基化所选用的是碘代烷。

阿立酮: 合成



我们在 Chapters 20 和 25 中介绍了缩苹果酸酯 (即丙二酸酯，malonate esters)，它是控制羧基烯醇化有用的方法。先烷基化再脱羧的流程，意味着我们可以将乙酰乙酸酯和缩苹果酸酯视为下面这些合成子的等价物。

■ 读过 Chapter 26 后，您应当能够说出丙酮本身的烯醇盐不是这一反应好的选择的原因。

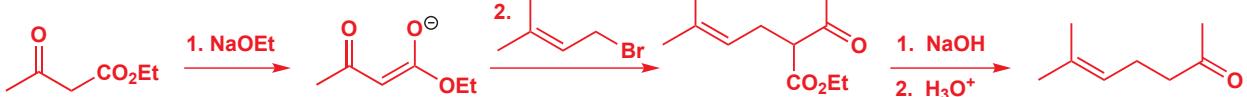


下面的不饱和酮是 β -胡萝卜素 (β -carotene)、维生素 A，和其他相似分子重要的工业合成前体。利用羧基的切断方式，可得到可用乙酰乙酸酯作为其好的试剂的合成子。

胡萝卜素前体: 逆合成分析



胡萝卜素前体: 合成



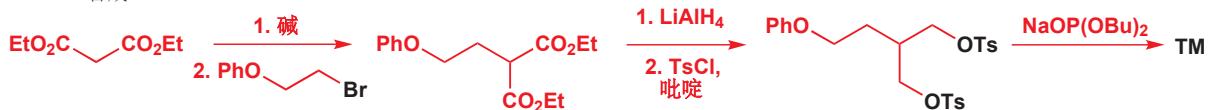
下面的有机磷化合物，belfosil，是一种 Ca^{2+} 通道阻滞剂。您还没见过太多有机磷化合物，但您应当通过类比本章前文提到的硫醚，推断出 C-P 键会是好的切断位点。我们可选溴离子作为离去基团，但溴代烃不方便进一步切断，因此我们回到更通用的二醇上——在正向合成中，我们会需要一个额外的步骤将 OH 基转化为离去基团。二醇仍然没有明显的切断方式，但将其 FGI 为酯氧化程度，则会显露出一个缩苹果酸酯衍生物。

belfosil: 逆合成分析



在合成中，二醇被转化为双对甲苯磺酸酯 bis-tosylate (如果您忘记了对甲苯磺酸酯和甲磺酸酯，请回顾 Chapter 15)，并与一个磷亲核试剂结合。

belfosil: 合成



注意，在逆合成分析中，我们将基于磷的官能团切断为了醇，而没有切断为比如说卤代烃。氧基官能团 (醇、醛、酮、酯和酸) 有一个普遍的性质——通用性。它们很容易在彼此间通过氧化还原，或取代反应相互转化。此外，您将要遇到的 C-C 切断中，很多都对应于氧基官能团的反应，尤其是羰基的反应。面对目标分子中一个不寻常的官能团，最好的选择便是将其转化为相同氧化程度的氧基官能团——这通常会使得随后的 C-C 切断更简单。因此我们增添一条新的准则。

● 准则 5

转化为氧基官能团以方便 C-C 切断。

到目前为止，您遇到的每个情况中，我们都利用了分子中存在的官能团，来帮助我们用 1,2 C-C 切断方式切断 C-C 键。您可以在炔烃、羰基化合物，和烷基化的芳环中寻找 1,2 C-C 切断方式。并且，如果目标分子不是一个羰基化合物，那么请思考，是否有官能团，例如羟基，可以转化为羰基 (如我们在 belfosil 的合成中所做的)。



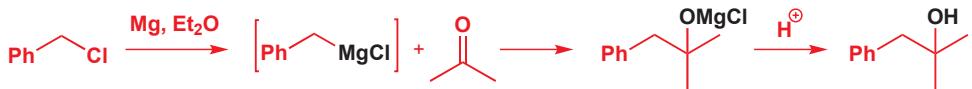
1.1 C-C 切断

所有的这些切断方式，都依赖于一种碳亲电试剂和一种亲核的官能团的反应。而另一种选择，用碳亲核试剂 (例如格氏试剂) 与亲电的官能团的反应，则会允许我们在醇上实施 C-C 切断。例如下一页的，具有令人回忆起丁香的香味的化合物，它 (不像许多其他的，是醛或酮的香水) 对碱 (alkali) 稳定，因而是肥皂中有用的香水。



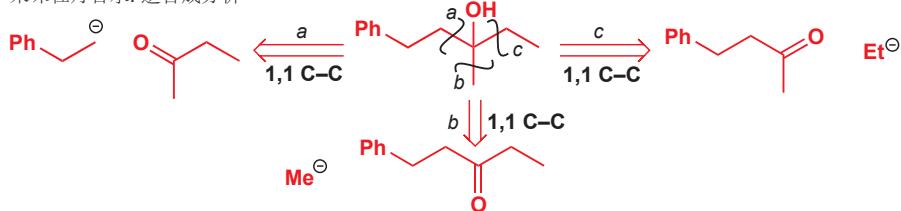
让我们着眼于唯一的官能团，羟基，它可以在那里切断呢。在羟基旁边切断得到的合成子，所对应的明智的试剂分别是格氏试剂和丙酮。该香水便是由苄氯和丙酮依这种方式制造的。注意我们将这种切断方式标记为 1,1 C–C，因为所切断的键与羟基官能团处在同一碳原子上。

丁香香水: 合成



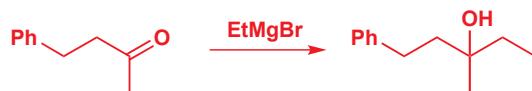
而下面这种类似的醇含有“类似牡丹的水果气味”，可以通过三种方式切断。

果味牡丹香水: 逆合成分析



切断 (c) 可使之回到一种酮，这种酮又可以很便宜地由丙酮和苯甲醛开始得到，这是它的合成所选用的路线。

果味牡丹香水: 合成



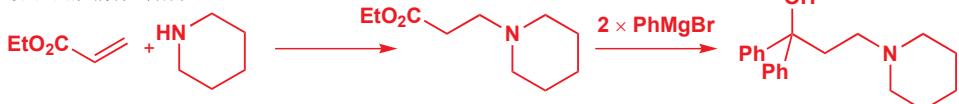
双键的切断可能是一条捷径

在连接羟基的碳上有两个完全相同的基团的叔醇，通常通过两当量的格氏试剂与酯制取。抗组胺剂化合物芬哌丙烷 (fenpiprane) 的一个叔醇前体的合成就为此提供了一个例子：由于含有两个 Ph 基，该叔醇可被切断为 酯 + 格氏试剂。所需的酯包含 1,3 官能团关系，因而可以切断为胺加 Michael 受体。

芬哌丙烷前体: 逆合成分析



芬哌丙烷前体: 合成



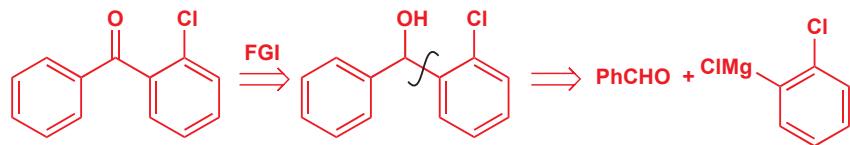
我们在 Chapter 10 中介绍了几种完成这类反应的方法。

格氏试剂对酯加成两次的事实告诉我们，**酮**以这种方式切断通常是不可靠的，因为格氏试剂还会继续加成到酮上。

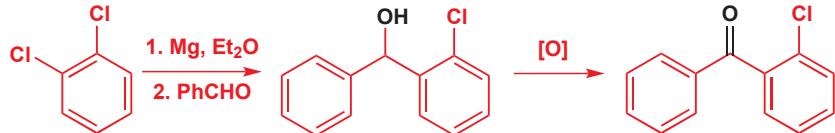


对于酮来说，可选的切断方法是先转化为醇氧化程度，然后再切断。这是氯苯胺丙醇 (chlorophenedianol) 的合成的起始原料所选用的制取方法。

氯苯胺丙醇起始原料：逆合成分析

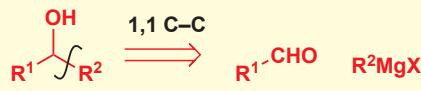


氯苯胺丙醇起始原料：合成

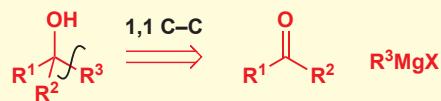


● 总结：利用格氏试剂的 1,1-切断

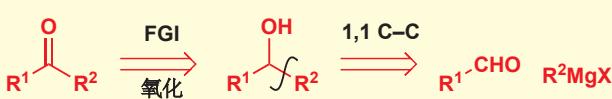
仲醇



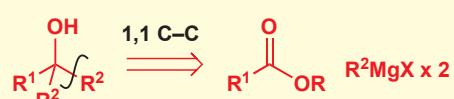
叔醇



酮



$\text{R}^2 = \text{R}^3$ 的叔醇

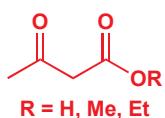


可用的起始原料

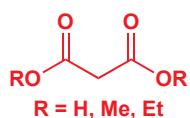
对于 p. 710 的“果味牡丹香水”，三种路线中的任意一种都可得到可接受的合成，最终选择 (c) 的关键在于由可用化合物/可购买的化合物 (available compounds) 合成起始原料的容易性。但您该如何知道哪些化合物会是可用的呢？本章的前文中，我们一直在回避这个问题，我们所做的逆合成分析常常也是不完整的，因为所提出的起始原料本身仍需在实验室中合成。然而，从现在起，我们会将每个分子一直分析到可用的起始原料，来帮助您对什么是可用的，什么是不可用的有所感觉。

绝对确定你能买到某种化合物的唯一方法是在供应商目录中查找它，这也是化学家在评估评估几条可能的合成路线时会去做的事。一条很好的经验法则是：至多包含六个碳原子和一个官能团（醇、醛、酮、酸、胺、双键，或卤代烃）的化合物通常是可用的。对于有较重支链的化合物，这不一定正确，但对于大多数含有这些官能团的直链化合物，可以买到的则至多含有八个左右碳原子。当然，还要很多其他可用的化合物，包括一些双官能团化合物。下面是它们中的一些例子。

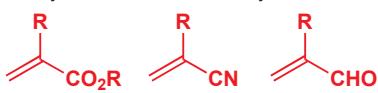
乙酰乙酸乙酯



缩苹果酸酯



丙烯酸酯 ($\text{R} = \text{H}$)；甲基丙烯酸酯 ($\text{R} = \text{Me}$)
acrylates // methacrylates



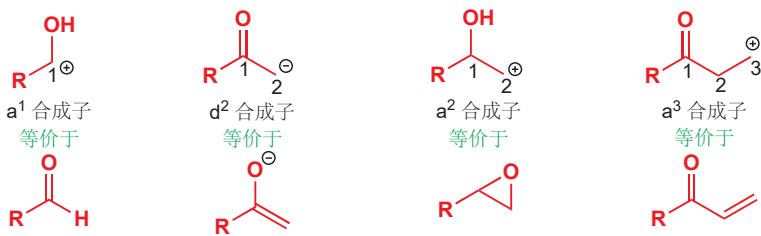
随着您对我们使用了哪些化合物做起始原料的观察，您很快就会开始明白哪些化合物是可用的。

供应商目录可以免费得到，并且也是非常有用的工具书。您应当考虑获取一本。另外，大多数化学部门都提供可通过结构搜索的在线和 CD 目录。

供体和受体合成子

现在，您已经遇到过形形色色的合成子，将它们分类为给体 (*donor*) 和受体 (*acceptor*) 合成子对我们是有帮助的。我们称被负电性极化的合成子为给体合成子，符号为 “d”；被正电性极化的合成子为受体合成子，符号为 “a”。

我们还可以根据官能团与反应位点的相对位置，对合成子进一步分类。下面图表所示的第一种合成子，对应于醛，由于它是一个受体，并且在与活性中心相同的碳上携带官能团，因而被称为一个 a^1 合成子。第二种给体合成子的反应位点在羰基的 2-位置，因而被称为 d^2 合成子。前文中您还遇到了另两类合成子，对应于环氧化与 Michael 受体，我们可以将其分类为 a^2 和 a^3 合成子。



这种术语是有用的，它将合成子还原为了裸露而基本的物件：仅表达它们的极性，和极性所处的位置。它们实际携带的官能团，如您所知，没有那么重要，因为 FGI 常常能使我们将一种官能团转化为另一种。

● 合成子被划分为 a (受体) 或 d (给体)

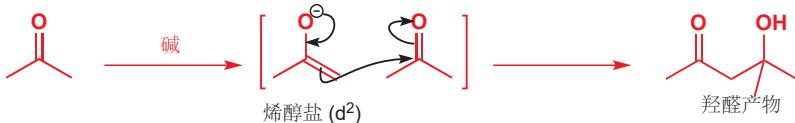
数字表明给体或受体位点与官能团的相对位置。

a^1 合成子的一个例子是羰基化合物， d^2 合成子的一个例子是烯醇盐或烯醇盐等价物。

双官能团 C–C 切断

1,3-双官能团化化合物

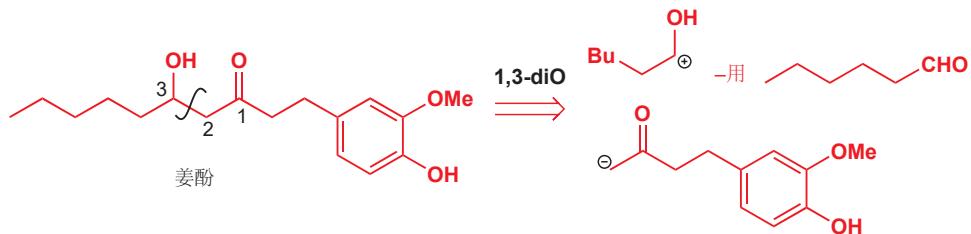
不止格氏试剂能和醛或酮反应，制造醇：烯醇盐也可以做到——我们用 Chapter 26 讨论了这种反应，羟醛反应，和它的变种，以及控制它的方法。



羟醛反应在有机合成中极其重要，因为它可以制得带有处于 1,3-关系的两个官能团的化合物。每当您在目标分子中发现了这种 1,3-关系——请想想羟醛反应！切断过程可以如是表达。

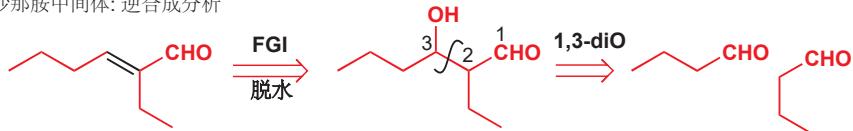


我们将这种切断方法称为双官能团 C–C 切断，因为我们结合利用了 OH 基和 C=O 基指导我们切断。切断过程会得到一个我们会用烯醇盐等价物作为试剂的 α^1 合成子，和一种我们会用醛或酮作为试剂的 α^2 合成子。Chapter 26 中有很多例子，我们选用了姜酚 (gingerol)。一旦您观察到了 1,3-关系，切断方法就会很明显。



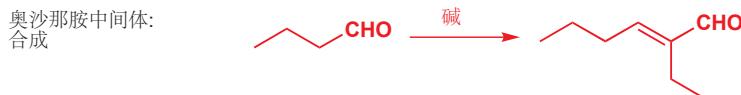
羟醛反应的 β -羟基羰基化合物产物通常容易脱水为 α,β -不饱和羰基化合物；因此如果您在分子中发现了 α,β -不饱和羰基化合物，也应当打算用羟醛反应制取。您首先需要实施一步 FGI，得到 β -羟基羰基化合物，然后再切断。

奥沙那胺中间体：逆合成分析

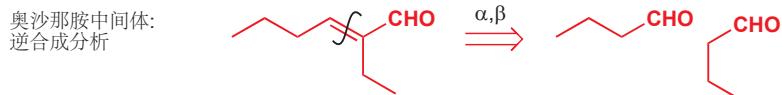


下面的醛是镇静剂奥沙那胺 (oxanamide) 合成的中间体。由于羟醛反应的两个化合物是相同的，并不需要采取特殊的预防措施以阻止副反应发生。在合成中，脱水是自发发生的。

■ 消除通过 E1cB 机理进行，因而很容易——见 Chapters 17 和 26.

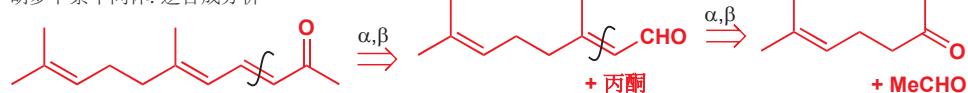


不饱和羰基化合物的切断十分常见，因而通常可用简写表达。



下一个化合物是胡萝卜素的早期合成所需的。它又是一种 α,β -不饱和酮，因此我们可以用同样的“ α,β ”切断方式。第一部切断所生成的醛仍是 α,β -不饱和的，因此我们可以进行另一次 α,β 切断，得到我们已经讨论过合成路线的酮 (p. 708)。

胡萝卜素中间体：逆合成分析



要求乙醛的烯醇盐与酮发生羟醛反应注定会失败：乙醛本身是非常好的亲电试剂。因此，正向合成中选用酯来发生第一步反应，然后再通过我们在 Chapter 23 中讨论的多种还原方法中的一种，将酯转化回醛。

► 酯通过烯醇锌完成的羟醛反应是 Reformatsky 反应, p. 631 的一个例子。

胡萝卜素中间体：合成



如果您不能理解我们在说什么，那么您必须返回 Chapter 26 并阅读有关羟醛反应的选择性的内容。

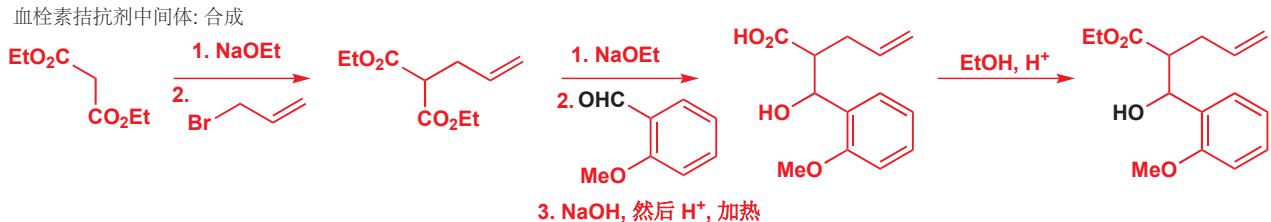
第二个羟醛反应没有选择性的问题，因为醛不能被烯醇化。这个流程中的 Reformatsky 反应说明了一个事实，那就是如您在 Chapter 26 中了解的，酯氧化程度的化合物也可以很好地进行羟醛类型的反应，您同样可以指望以这种方式切断 β -羟基或 α,β -不饱和的酯、酸、腈。只要记住去寻找 1,3-关系，将官能团转化为氧基形态，然后将其切断为 d^2 加 a^1 合成子。

下面，是一个化学家在研究用于抑制血栓块形成的血栓素拮抗剂时，所需的化合物。您会立刻发现，酯和羟基间存在 1,3-关系，因此我们需要 1,3-diO 切断。

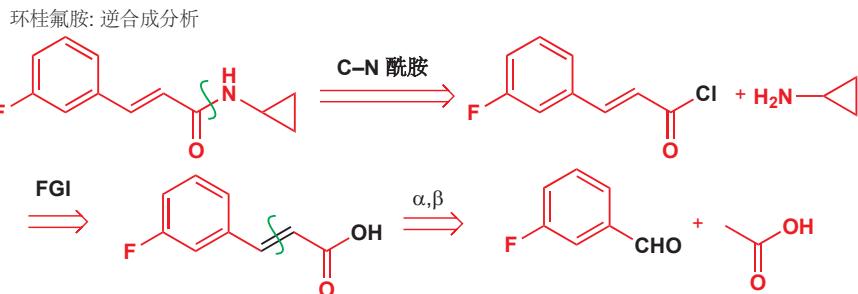


► 缩苹果酸酯的烷基化已在 Chapter 25, p. 596 讨论。

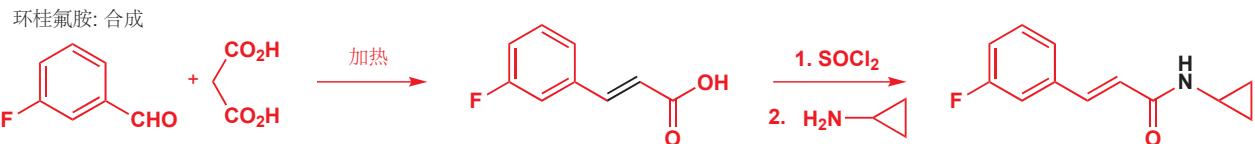
“酯烯醇盐” d^2 合成子的一个很好的等价物是 β -二羰基化合物，因为它们可以很容易地切断为缩苹果酸二乙酯和一种烷基化试剂。



下面的不饱和酰胺被称为环桂氟胺 (cinflumide)，是一种肌肉松弛剂。对酰胺的切断，会得到可通过酸的 FGI 获得的酰氯。然后您会发现有 α,β -不饱和羧基，它的切断不过是一种隐蔽的 1,3-diO 切断，继而得到间氟苯甲醛。



用缩苹果酸化学 (缩苹果酸酯路径的变体，脱羧自发进行，p. 630) 完成正向反应还是最好的选择。环丙胺单元 (此处是酰胺) 存在于很多生物活性化合物中，游离胺是可获得的。

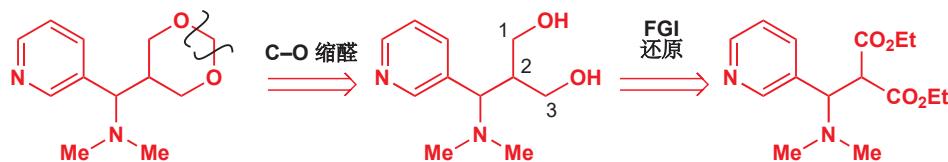


留心隐蔽的官能团关系

镇静剂多匹可明 (doxpicomine) 是一个比先前的目标分子更加困难的问题。乍一看，并没有什么

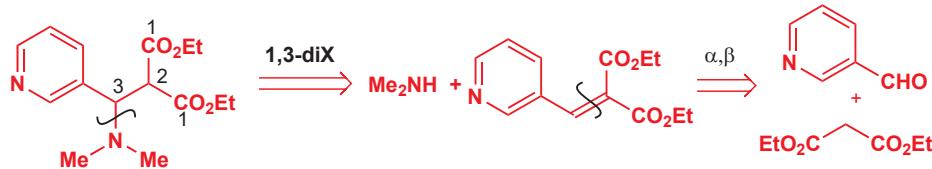
有用的切断方式，尤其是由于分子中不含羰基。然而，若将缩醛去除，就会显露出一个 1,3-二醇，它可由很有前途的二酯通过还原获得。

多匹可明：逆合成分析 I



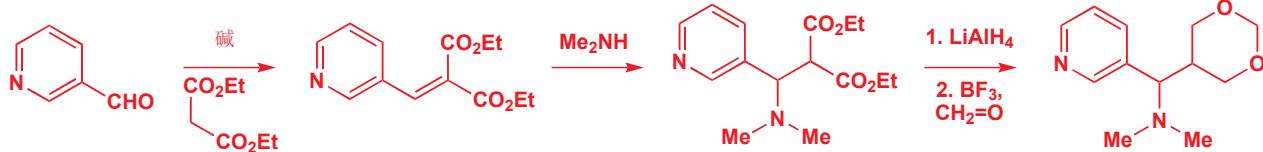
二酯含有 1,3-diCO 关系，可以被切断，但我们要将缩苹果酸的使用先放在心里，并转而去通过 1,3-diX 切断法切断 3-氨基羰基化合物 (Me_2N 基于两个酯基都有 1,3-关系) 以得到不饱和酯。这种 α,β -不饱和酯便可以很好地切断为杂环醛和缩苹果酸二乙酯。

多匹可明：逆合成分析 II



合成路线仅包含四步。使用了双官能团切断的，好的逆合成分析，往往能得到很短的合成路线。

多匹可明：合成

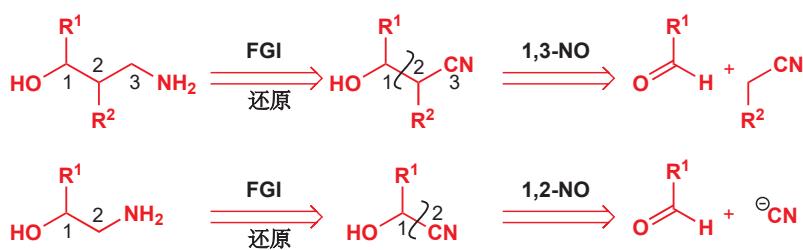


1,3-关系的 N 和 O 的羟醛方式的切断过程：I

腈可形成另一类，与醛和酮经历羟醛类型的加成的重要的化合物。因为腈可以被还原为胺，这个反应也是另一类合成 3-氨基醇的有用途径。



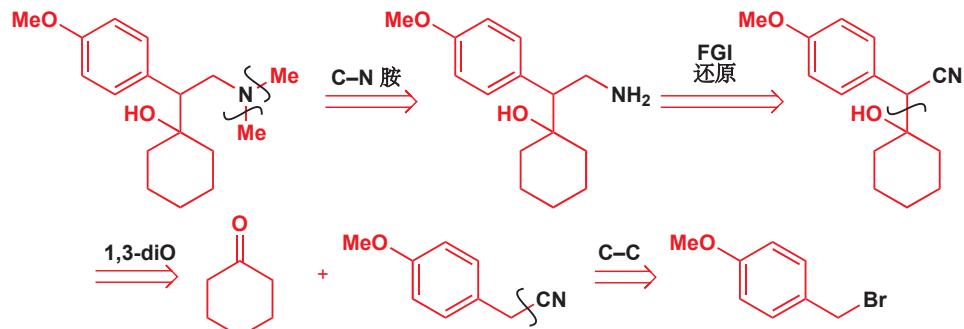
这个反应，与氰醇的还原反应 (Chapter 6) 相结合，意味着不管是 1,3- 还是 1,2- 关系的 N 和 O，都可以由腈获得。



文拉法辛 (Venlafaxine) 是一种抗抑郁药，像很多神经活性剂一样，也是一种氨基醇。其中，两个官能团处于 1,3-关系，因此我们打算用 1,3-diO 切断方法。通常，您会需要将胺转化为醇，但

若能发现使用腈的机会，您就可以避免这种额外的步骤。首先要去除两个 N-Me 基。

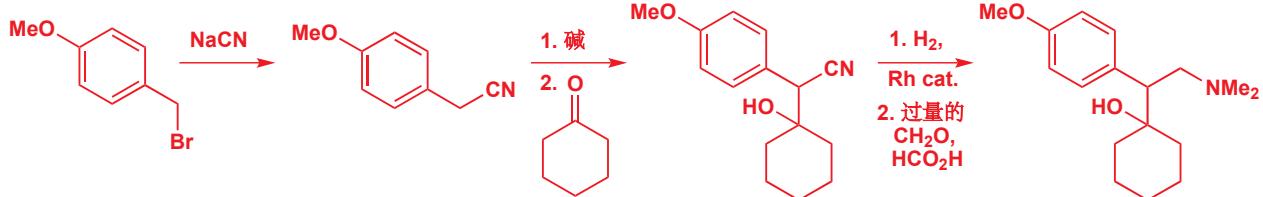
文拉法辛: 逆合成分析



■ 这种通过还原胺化在伯胺上添加两个甲基的有用方式有时被称作 Eschweiler—Clarke 反应 (Eschweiler—Clarke reaction)。更多甲酸做还原剂的内容，见 Chapter 41, p. 1116.

在正向合成中，腈的还原最好用氢气和一种金属 (Rh) 催化剂完成。最后伯胺的甲基化通过亚胺和亚铵离子完成 (见 Chapter 23)，这可以阻止其他不想要的烷基化反应。试剂为过量的甲醛 ($\text{CH}_2=\text{O}$) 和做还原剂的甲酸 (HCO_2H)。

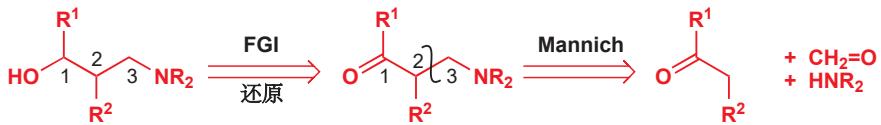
文拉法辛: 合成



1,3-关系的 N 和 O 的羟醛方式的切断过程: II——Mannich 反应

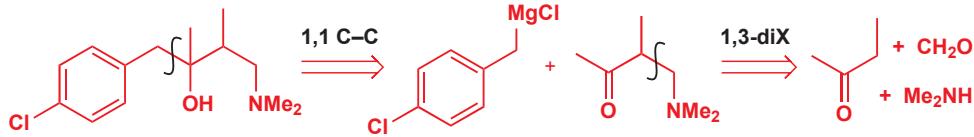
另一种用于制取与羰基有 1,3-关系的胺的重要方法是 Mannich 反应。您在 Chapter 26 中了解了这个反应，它为甲醛的羟醛反应提供了可靠的方式。由于胺是被直接引入，而非由腈还原得到的，因而两个烷基在开始时便可以存在。您可以将其与上文的方案进行对比。

Mannich 切断方式

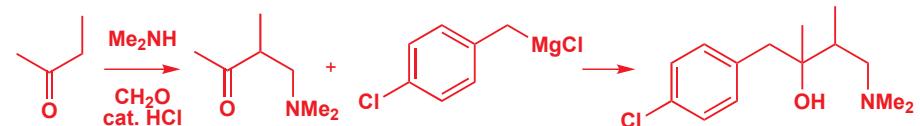


我们的例子是氯丁替诺 (clobutinol)——一种止咳药。先用 1,1 C-C 切断方法切断叔醇，这一步提供了可用 Mannich 反应制取的 3-氨基酮。产物是非对映体的混合物。

氯丁替诺: 逆合成分析

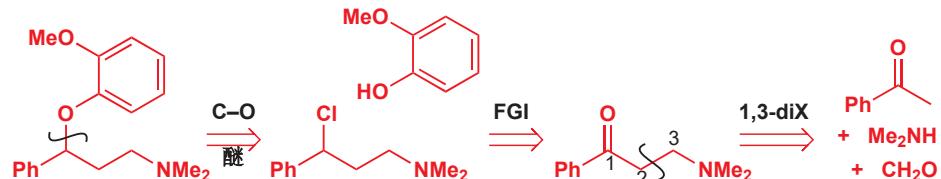


氯丁替诺: 合成



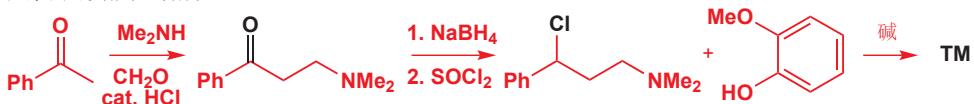
您会立刻发现，下面的抗抑郁药尼索西汀 (nisoxetine) 的类似物含有 1,3 关系，但不幸的是，我们不能将它直接切断为氨基醇，这样做会需要在富电子芳环上发生亲核取代反应。我们需要在另一侧切断醚，得到氯代烷。

尼索西汀类似物：逆合成分析



运用准则 5 (p. 709)，我们想将卤原子转化为氧基官能团，明智的方法是选择酮。这个化合物的 1,3-切断 对应于一个 Mannich 反应。由于 Mannich 反应直接生成胺，这也是另一个不需要将胺 FGI 为醇的例子。

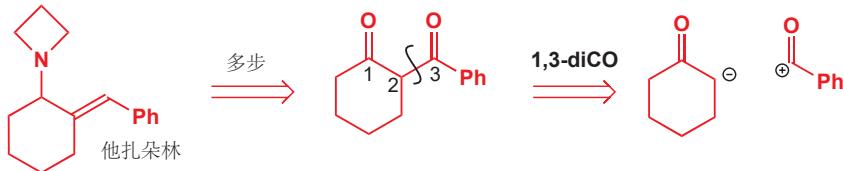
尼索西汀类似物：合成



Claisen 酯切断: 1,3-diO 关系的两个羰基

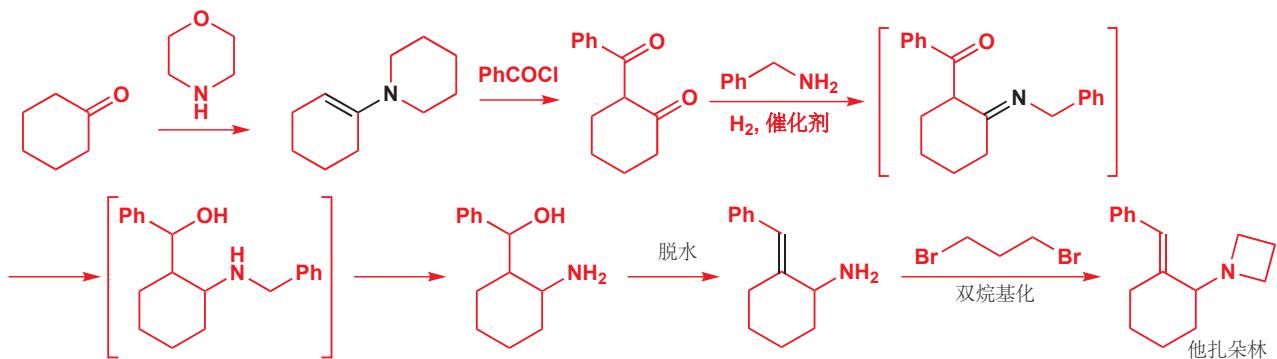
1,3-二酮可用以相似的方式被切断：这时切断过程对应于一个 Claisen 缩合反应，结果仍是 1,3-diO，您需要寻找的也是 1,3 关系。合成子仍是 d² 加 a¹，但其中 a¹ 合成子上升到了酯氧化程度。二酮是抗抑郁药他扎朵林 (tazadolene) 合成中的起始原料。1,3-二酮结构的切断往往需要对位置的选择，您应当根据准则——(a) 对应最可靠的反应，(b) 得到最简单的起始原料——做出选择。本情况下，切断为环己酮是更好的选择。

他扎朵林起始原料：逆合成分析



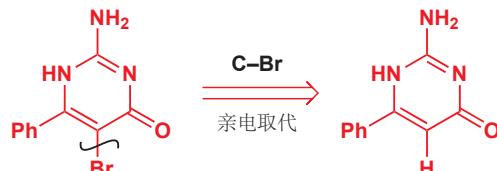
合成路线是有趣的，烯胺酰基化后，再由与苄胺 (PhCH_2NH_2) 的还原胺化形成 C–N 键，灵巧地引入氨基，而后在氢解的作用下同时还原酮和亚胺，形成 N-苄基键 (Chapter 23)。脱水和两次烷基化即可给出他扎朵林 (tazadolene)。步骤 3，苄胺对二酮的进攻有有趣的化学选择性。其中一个与苯基共轭，因此活性较弱，未受影响，只有在六元环上的酮被进攻了。

烯胺的酰基化已在 Chapter 26 中讨论。



1,3-二羰基关系可能不会在目标分子中存在，1,3-diO C–C 切断前可能需要先进行 C–杂原子切断或 FGIs。溴匹立明 (Bropirimine) 是一种含溴的抗病毒和抗癌药物。溴原子可以在最后，通过亲电溴代反应引入。

溴匹立明: 逆合成分析

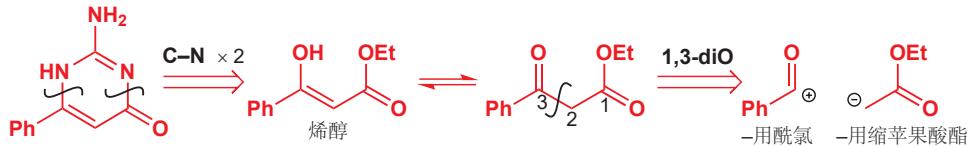


两根 C–N 键的切断可以移去一分子的胍 (guanidine) 并且显露出很容易切断的 1,3-二羰基关系。

▶ 脰是离域的强有机碱, p.

175.

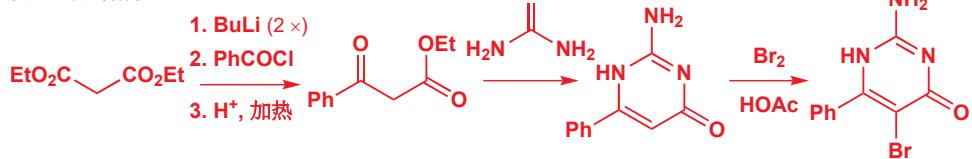
溴匹立明: 逆合成分析



1,3-二羰基由带有一点不寻常的变化的缩苹果酸酯化学得到: 锂衍生物使 C–酰基化以很好的产率进行。产物和胍仅需简单的回流，即可消除杂环，然后溴代则可得到溴匹立明。

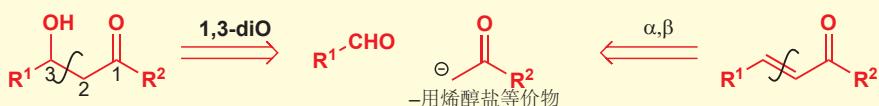
这个例子是使用羧基化制造芳杂环的一个提前示范。芳杂环是下两章，29 和 30 的主题。

溴匹立明: 合成



● 总结: 1,3-diO 切断

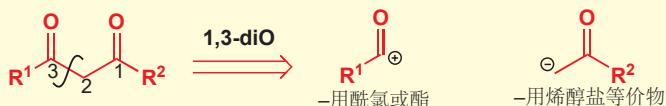
3-羟基羰基 和 α,β -不饱和羰基: 用羟醛反应



3-氨基酮 和 醇: 用 Mannich 或腈的羟醛反应



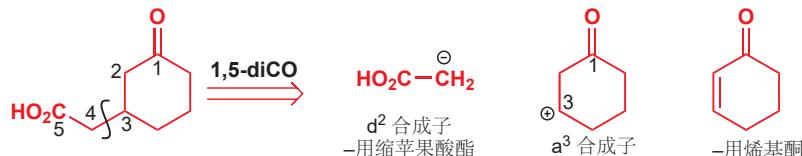
1,3-二酮: 用 Claisen 缩合



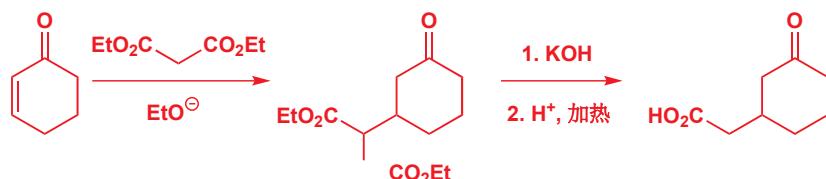
1,5-关系的官能团

下面的化合物含有处于 1,5 而非 1,3 关系的两个羰基。如果想让切断给出烯醇盐的话，所需的另一合成子便是 a^3 而非 a^1 ：换句话说，一个 Michael 受体。

1,5-二羰基化合物：逆合成分析

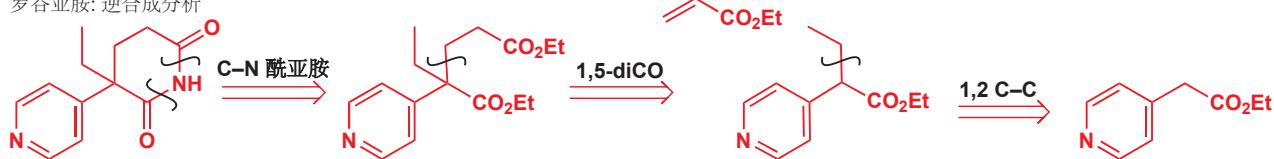


如在 Chapter 25 中所讨论的，合成仅在 (a) 正确的试剂烯醇化，(b) 亲核试剂对不饱和羰基化合物，经历共轭（而不是直接的 1,2-）加成。缩苹果酸酯衍生物很容易地烯醇化，并且发生 Michael 加成，因而是这类反应好的选择。



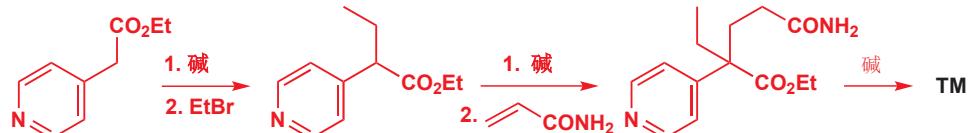
烯醇盐对 α,β -不饱和羰基化合物的 Michael 加成是获取 1,5-双官能化化合物很好的方法，您应当在目标分子中寻找 1,5-关系以便用这种方法来合成。我们的例子是镇静剂罗谷亚胺 (rogletimidine)，它可以被切割为 1,5-二酯。后续通过 1,5-diCO 切断可给出我们之前通过酯烯醇盐的乙基化得到的化合物。

罗谷亚胺：逆合成分析



这个合成中，用不饱和酰胺做 Michael 受体会更加有效。

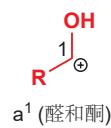
罗谷亚胺：合成



在 Chapter 26 中有很多烯醇盐发生共轭加成的例子。

“自然反应性”和“极性反转”

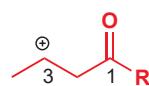
回想一下下面的这些，我们在双官能团 C–C 切断中用过的合成子。



a^1 (醛和酮)



d^2 (酯或酮的烯醇盐)



a^3 (α,β -不饱和羰基化合物)

您会注意到，受体合成子数字都为奇数；给体合成子则为偶数：沿着碳链逐渐远离羰基，给体和受体的属性会在其中交替变化。这种羰基化合物的“自然反应性”解释了为什么我们容易讨论 1,3- 和 1,5-双官能化化合物 的制造方式——它们分别由 $a^1 + d^2$ 和 $a^3 + d^2$ 得到。对于 d^1 或 a^2 合成子的试剂是稀少的，因而有 1,2- 或 1,4-关系的官能团的化合物，需要特别的逆合成考虑。

对于有 a^2 和 d^1 反应性的“非天然”合成子，您都已经分别遇到过一个例子了。这样的合成子被用德文命名为极性反转的 (*umpolung*, 意为“*inverse polarity*”), 由于它们的天然反应性是颠倒的，极性反转的试剂便成为了 1,2- 和 1,4-双官能化化合物合成的关键。

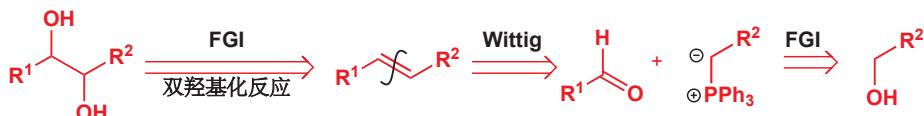
两种极性反转的合成子和等价试剂



我们将以对 1,2- 和 1,4-双官能化化合物 的切断的考察结束这一章，它们需要我们使用 d^1 , d^3 , a^2 , 和 a^4 合成子的极性反转的试剂。这些合成子有许多对应的试剂——如果您对了解更多内容感兴趣，请查阅专业书籍。

1,2-双官能化化合物

我们谈论双官能团切断法的第一个内容便是制取 1,2-双官能化化合物 的方法，我们使用环氧作为 a^2 合成子。环氧，当然也是 1,2-双官能化的，并且事实上这常常是制取 1,2-双官能化化合物的关键：用已经包含 1,2 关系的事物。在本章的前文中，您已经了解过了许多这种类型的策略。也许最简单的方法是对烯烃的亲电加成。如果烯烃由 Wittig 反应制取，那么目标分子中（最后的）切断便应是处在两个官能化的碳原子之间。下面的例子用双羟基化反应完成了亲电加成步骤，不过，环氧化、溴化和水中的溴化（加成的官能团为 Br 和 OH）同样是可行的。

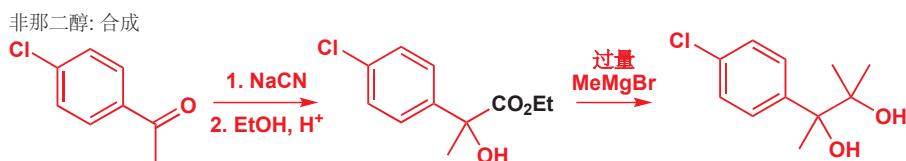


正常的 C–C 切断也是可行的，需要切断为“自然的” a^1 合成子以及极性反转的 d^1 合成子。一种很有用的极性反转的试剂是氰根，从下面的镇静剂非那二醇（phenaglycodol）的合成中便可见一斑。带有两个 R 基的叔丁基，应当促使您想到对酯的两次格氏加成。需要 FGI 为腈官能团，便可进行 1,2-diX 切断得到氰根和酮。

非那二醇：逆合成分析



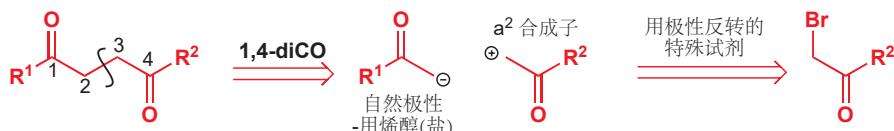
起始原料很明显可通过氯苯的 Friedel–Crafts 酰基化反应获得，合成的其余部分如下所示。注意，腈在酸性乙醇的作用下，可以直接转化为酯，由于还有游离的 OH 存在，格氏试剂需要过量。



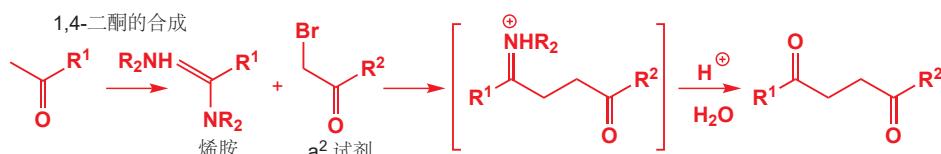
1,4-双官能化化合物

这个情境的可行性更多，我们会以对它们的简要分析结束这一章，也将向您展示，这一主题在本书的讨论范围外还要多多。

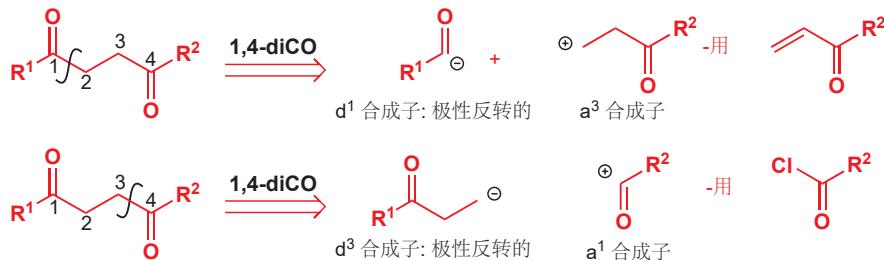
如果我们以 1,4-二羰基化合物 开始，我们会首先考虑从中心键切断。



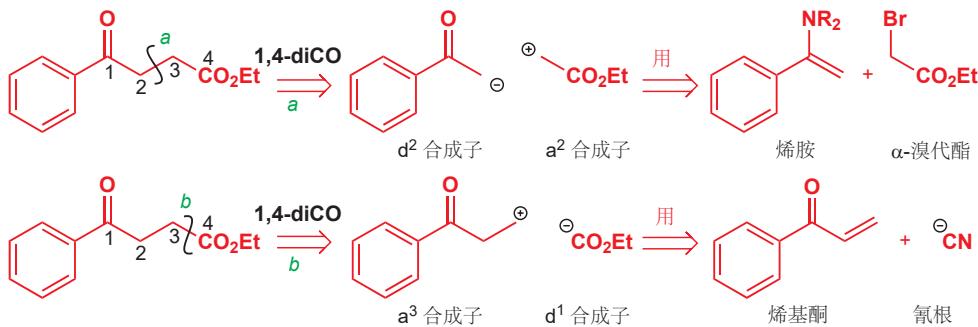
我们可以用烯醇盐作为其中一个试剂，但我们还需要另一个极性反转的试剂。这并不是非常困难的一类极性反转试剂，如果我们小心地选择烯醇(盐)等价物， α -溴代羰基化合物 就可以很好地完成任务。在 Chapter 25 中，我们建议您用烯胺完成这个反应。合成路线如下：



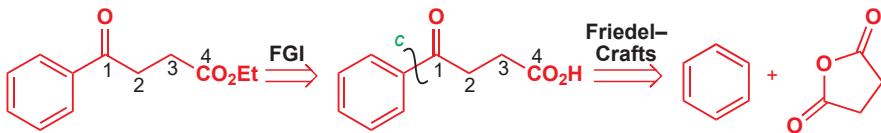
如果我们试图切断另一根键，那么就会有两种可能性，因为两个片段是不同的。我们可以既可以用 $d^1 + a^3$ 策略，也可以用 $a^1 + d^3$ 策略。每种情况都包含一个自然的合成子和一个极性反转的合成子。



用您到目前为止见过的试剂，这些策略会很难实现，但氰离子对不饱和羰基化合物的共轭加成会是 $d^1 + a^3$ 策略的一个例子（注：上一章还讨论过用二噻烷实现的方法）。我们包含这些例子，是为了向您证实，在 1,4-二羰基化合物 的合成中，极性反转是难以逃脱的宿命。如果您要合成这种酮酯，那么您必须认真考虑上面的两种策略。



还有一种避免极性反转的制取方法，那就是要在 1,4 关系的外部切断。凑巧，我们已经遇到过这种策略的实际应用 (p. 568)。它包含苯环与一个环状酸酐的 Friedel–Crafts 酰基化反应 (Chapter 21)，通过很短的路线，便直接得到了这个产物。这种策略仅在一些特殊情境下可用。



小结

一个分子最好的合成路线不能被精确地预测。逆合成分析使您可以提出多种得到目标分子的策略，通过彻底的文献搜索和实验，您便能逐个削减这些可能的方法，并得到最容易成功的一个。这样的思考支撑着分子合成的设计，从相对简单的分子，到新一代药物、农药，以及已知的最复杂的分子都是如此。逆合成思考同样强化了理解有机反应的关键——亲电试剂和亲核试剂的结合。合成和反应是同一硬币的两面。从现在起，我们将开始使用本章中介绍的方法和术语，我们认为它们能开发您的理解。

延伸阅读

S. Warren and P. Wyatt, *Organic Synthesis: the Disconnection Approach*, Wiley, Chichester, 2008 (译本：有机合成·切断法，科学出版社，2010); S. Warren and P. Wyatt, *Workbook for Organic Synthesis: the Disconnection Approach*, Wiley, Chichester, 2009.

大多数药物化合物的例子和数据都来源于专利文献。我们建议您不要尝试使用它们，但如果您对原始工作感兴趣，可用查阅这些论文：

非尼拉朵：A. P. Gray, D. E. Heitmeyer, and E. E. Spinner, *J. Am. Chem. Soc.*, 1959, **81**, 4351.

普萘洛尔：R. Howe and R. G. Shanks, *Nature*, 1966, **210**, 1336; A. F. Crowther and L. H. Smith, *J. Med. Chem.*, 1968, **11**, 1009.

吗硝唑：C. Rufer, H.-J. Kessler, and E. Schröder, *J. Med. Chem.*, 1971, **14**, 94.

阿立酮：G. D. Diana, *et al.*, *J. Med. Chem.*, 1977, **20**, 757.

罗谷亚胺：A. M. Boss, D. W. Clissold, J. Mann, A. J. Markson, and C. P. Thickitt, *Tetrahedron*, 1989, **45**, 6011.

多匹可明：R. N. Booher, S. E. Smits, W. W. Turner, and A. Pohland, *J. Med. Chem.*, 1977, **20**, 885.

文拉法辛：J. P. Yardley *et al.*, *J. Med. Chem.*, 1990, **33**, 2899.

奥沙那胺：K. W. Wheeler, M. G. van Campen, and R. S. Shelton, *J. Org. Chem.*, 1960, **25**, 1021.

溴匹立明：H. I. Skulnik, S. D. Weed, E. E. Eidson, H. E. Renis, W. Wierenga, and D. A. Stringfellow, *J. Med. Chem.*, 1985, **28**, 1864.

检查您的理解



为确保您真正掌握了这一章的内容，请尝试解决本书 Online Resource Centre (在线资源中心) 中的习题：

<http://www.oxfordtextbooks.co.uk/orc/clayden2e/>

芳杂环 1: 反应

联系

基础

- 芳香性 ch7
- 烯醇和烯醇盐 ch20
- 芳香亲电取代 ch21
- 芳环上的亲核进攻 ch22
- 烯醇和烯醇盐的反应 ch25 & ch26

目标

- 在概念上由苯衍生的芳香体系：将一个 CH 替换为 N 会得到吡啶
- 将 $\text{CH}=\text{CH}$ w 替换为 N 会得到吡咯
- 吡啶如何反应
- 吡啶衍生物如何拓宽吡啶的反应性
- 吡咯如何反应
- 呋喃和噻吩与吡咯的对比
- 将更多氮原子放入五元或六元环中
- 稠环：吲哚、喹啉、异喹啉和中氮茚/吲哚
- 既包含氮还包含其他杂原子——氧或硫——的环

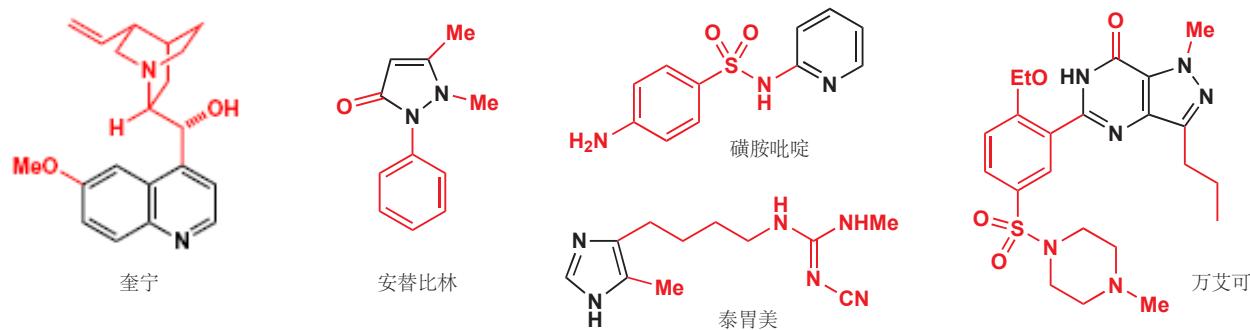
展望

- 芳杂环的合成 ch30
- 饱和杂环 ch31
- 生物化学 ch42

引入

苯在其环状共轭体系中含有六个电子，因而是芳香的。我们由它例外的稳定性得知它的芳香性，它与亲电试剂作用的性质特殊，是取代而不是加成，并且环电流使它在质子 NMR 光谱中拥有较大的化学位移。本章和下一章的内容，是将苯中的一个或多个原子换位例如 N, O, 和 S 的杂原子后，所得的其他芳香体系。包含五、六元环的这些体系有成千上万种，我们只会考察其中一小部分。

对于“芳香”相对准确的定义，我们在 Chapter 7 中已经阐释过。苯和它的芳香衍生物的反应已在 Chapters 21 和 22 中描述：这两章是您处理本章之前必须阅读的。



我们的主题是芳杂环(芳香杂环, aromatic heterocycles), 我们必须认真地对待这一主题, 因为大多数——很有可能是三分之二的——有机化合物都属于这一类别, 这包括对于人类最重要的化合物中的一些。如果我们只考虑药物, 我们可以用杂环定义医学史。即使在十六世纪, 奎宁(quinine)的结构还未知, 它就被用于预防和治疗疟疾。第一种合成药物是用于退烧的安替比林(antipyrine, 1887). 第一种有效的抗生素是磺胺吡啶(sulfapyridine, 1938). 第一种价值数百万英镑的药物(1970s)是抗溃疡药物泰胃美(Tagamet), 而目前最受关注的药物是治疗男性阳痿的常用的万艾可(俗称伟哥, Viagra, 1997).

这些化合物都含有芳杂环结构, 以黑色标出。其中三种含有的是五、六元单环, 剩下的两种则含有稠合(fuse)在一起的两个五、六元环。环中氮原子的数目由一个至四个不等。我们将首先着眼于简单的, 带有一个氮原子的六元环: 吡啶(pyridine).

当苯环的一部分被氮原子替代时芳香性仍会存在

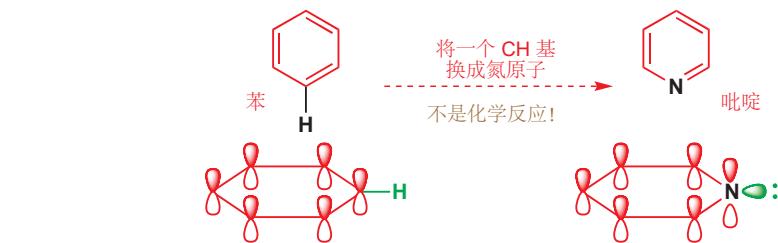
苯是芳香的, 是毋庸置疑的。但现在我们必须提问——如何将一个杂原子嵌入环中并保留芳香性? 需要什么种类的原子? 如果我们想用杂原子替换苯中的一个碳原子, 我们需要可以形成三角形构型的杂原子, 以保留环的平面六边形形状; 并且还要求这个杂原子具有 p 轨道, 以保留六个离域电子。氮符合这些要求。当我们把苯中的一个 CH 基换成氮原子时, 会发生如下的变化。

 Interactive structure of pyridine



命名法

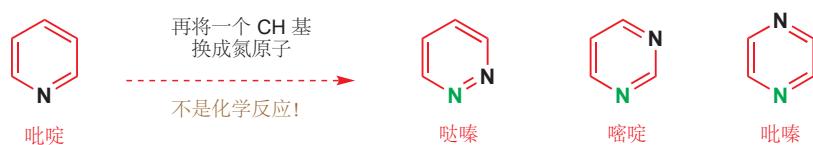
杂环化学最烦人的事情之一便是处理一堆看似不合乎逻辑的名称。当然, 您没必要尝试记住所有名称, 但它们基本的制定思路会帮助您。我们很快就会提供一个指南, 说明哪些名称应当记住。请暂时接受, “amine(胺)”以“-ine”结尾, 因而任何名称以“-ine(啶、嗪)”结尾的杂环化合物都是氮杂环。音节“azo-(氮杂)”也指氮, “pyr-(吡)”(通常)指六元环(除了吡咯pyrrole!).



环中的轨道, 在位置、形状上都没有改变, 我们仍有来源于三根双键的六个电子。一个明显的区别是, 氮是三价的, 因而没有 NH 键。相反, 一堆孤对电子占据了苯中 C-H 键的空间。

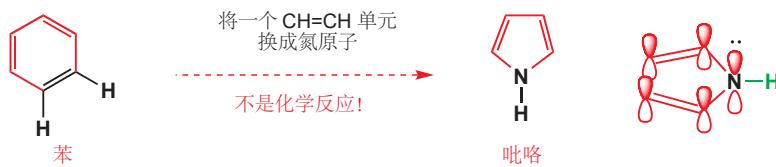
在理论上, 吡啶是芳香的。那么在现实中呢? 最重要的证据来源于质子 NMR 光谱。苯的六个电子在 7.27 ppm 处共振, 比烯烃区域低场 2 ppm, 这清楚地证明了环电流(ring current, Chapter 13). 吡啶并不像苯一样是对称的, 它有三种落在同一区域内的质子。如我们将要了解的, 吡啶同样很稳定, 并且, 根据合理的评估, 吡啶是芳香的。

我们会继续在纸上进行, 将更多 CH 基换为氮原子的过程, 并将发现三种新的芳杂环: 吲哚(pyridazine), 嘧啶(pyrimidine), 和吡嗪(pyrazine):



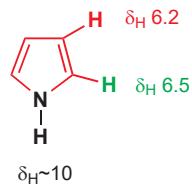
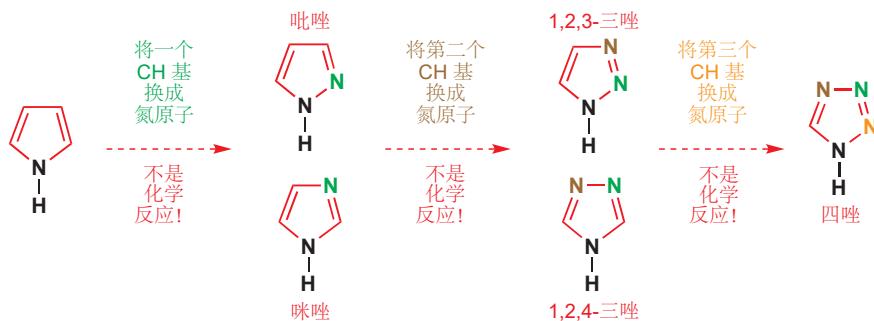
有另一种将苯转化为杂环的方式。除了仅仅用来自 N 的一个电子替换 π 体系中原有的一个电子, 我们还可以用氮的孤对电子直接替换 π 体系中的两个电子。也就是说, 我们可以用一个氮原子取代苯中的一个 CH=CH 单元。这样做的条件是将孤对电子放入离域体系, 这将意味着将其放入

一个 p 轨道。我们仍有来自余下的双键的四个电子，再加上氮的两个孤对电子，总体上便有了六个电子。氮原子必须仍是三角型的，包含一对处在 p 轨道上的孤对电子，因而 N–H 键在五元环平面内。



吡咯 (Pyrrole) 的 ^1H NMR 光谱稍稍不令人信服，因而环上有两种类型的质子，在比苯、吡啶的质子更高场区 (6.5 和 6.2 ppm) 共振，但它仍在芳香区域，而非烯烃区域内。吡咯同样比苯和吡啶面对亲电试剂更加活泼，但它仍然通常发生芳香取代反应 (Friedel–Crafts、硝化、卤代) 而不是加成反应：吡咯是芳香的。

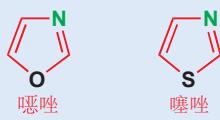
将吡咯中更多的 CH 基换为氮原子，可以得到另两种杂环化合物，吡唑 (pyrazole) 和咪唑 (imidazole)；再经历一次替换，得到两种三唑 (triazoles)；经历两次替换 (共经历三次)，则可得到单一的一种四唑 (tetrazole)。



所有这些化合物都被普遍接受为芳香化合物，因为它们广泛地具有芳香化合物所应具有的的 NMR 光谱特征和反应性。如您所料，在芳环中引入杂原子，除了会改变环的大小，事实上更会对化学性质产生很大影响。影响化学性质。现在，我们需要回到吡啶，并慢慢地研究这些重要杂环的化学性质，并建立起支配它们行为的一套原则。

更多的命名法

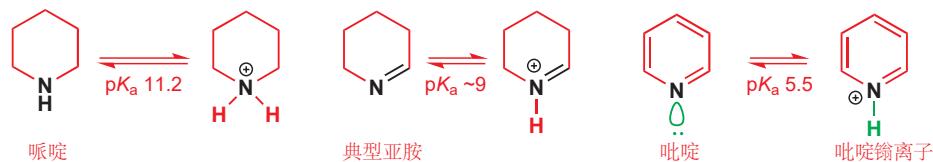
结尾 “-ole (唑)” 是系统的，并指代五元杂环。含氮的五元杂环，有时还被统称为 “azoles (唑类/吖唑)”。噁唑 (Oxazole) 和噻唑 (thiazole) 用于指咪唑的氧和硫类似物。



吡啶是一种非常不活泼的芳香亚胺

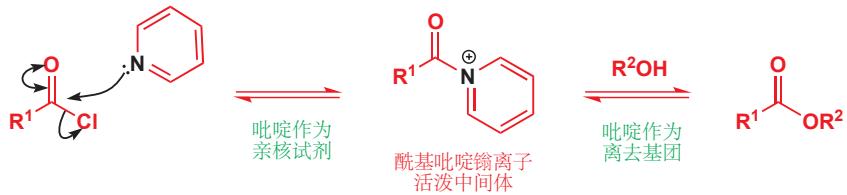
吡啶环中的氮原子是平面三角型的，有一对孤电子在环平面中。这使其成为一个亚胺。您曾遇到过的大多数亚胺 (例如，在 Chapter 11 中) 都是羧基反应的不稳定中间体，而吡啶则是一个稳定的亚胺——稳定性来源于芳香性。所有的亚胺的碱性都比饱和胺弱，吡啶而是一种弱碱，(共轭酸的 pK_a 为 5.5. 这意味着吡啶𬭩离子 (pyridinium ion) 和羧酸的酸性相像。

■ 吡啶同样有毒，并含有恶臭——这是用吡啶作溶剂的缺点。但它便宜，并仍然是受欢迎的溶剂。



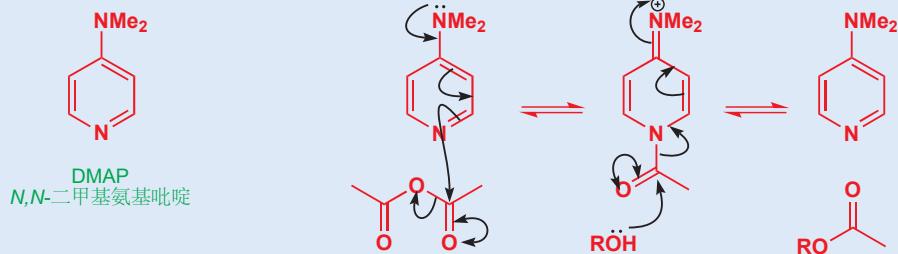
吡啶是对于羰基合理的亲核试剂，因而常被用作酰基化反应的亲核催化剂 (nucleophilic catalyst). 酯的制取，通常是用酰氯和醇在吡啶溶液中完成的 (完整机理在 Chapter 10, p. 199).

Interactive mechanism for pyridine nucleophilic catalysis



DMAP

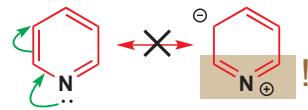
有一种氨基吡啶，是比吡啶本身更有效的酰基化催化剂，因而在催化领域有独特的角色。它是 DMAP (*N,N*-二甲基氨基吡啶)，其中的氨基被用于增强吡啶氮原子的亲核特性。鉴于吡啶“催化”的酰基化反应需要在吡啶溶液中进行，DMAP 的催化仅需要在其他溶剂中少量地加入便可达到同样的效果。



吡啶氮原子的亲核性，是由于氮上的孤对电子不能离域到环中。它们处在与环 p 轨道正交的 sp^2 轨道中，正交的轨道间不会有相互作用。用画箭头的方式试一试。任何使电子离域的企图都会导致不可能的结果！



sp^2 轨道中的孤对电子与
环中的 p 轨道成直角：
正交轨道间没有相互作用



试图离域孤对电子
得到荒谬的结果

● 吡啶氮原子的孤对电子不是离域的。

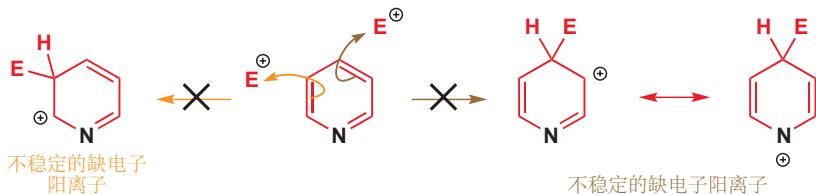
对于吡啶的反应性，我们的主要问题应该是：氮原子对环的余下部分产生了什么影响？重要的轨道——芳香体系的 p 轨道——从表面上看与苯中的一样，但更加负电性的氮原子会降低所有轨道的能量。充满轨道较低能，就意味着亲核性较弱；LUMO 较低能，则意味着亲电性较强。这是对吡啶

的化学性质很好的指导。它在芳香亲电取代中不如苯活泼；但对于苯很困难的亲核取代，对于吡啶则较容易。

▶ 苯上的亲电取代反应
在 Chapter 21 中讨论过。

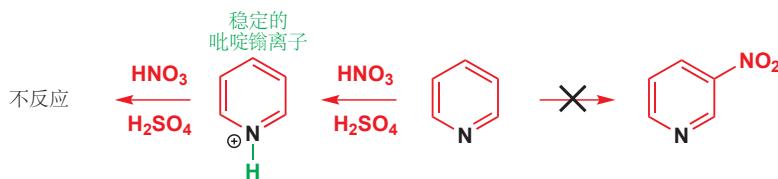
吡啶在芳香亲电取代中表现得差

吡啶 π 体系轨道较低的能量，意味着发生在环上的亲电进攻是困难的。对此的另一种看法是，氮原子会使这个反应将要形成的阳离子不稳定（由于是缺电子阳离子），尤其是当阳离子中的正电荷可以离域在氮原子上时。

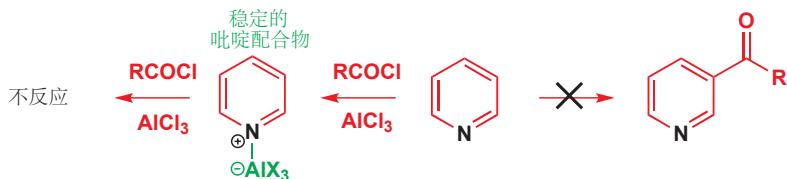


■ 将不稳定的缺电子阳离子中间体与稳定的吡啶𬭩离子对比。吡啶𬭩离子的形成使用氮的孤对电子，但不稳定中间体中却不涉及。注意观察，这个反应最佳的选择是在 3 号位，但即便如此仍然不发生。在 2 号位和 4 号位的反应更糟糕。

一个同样严重的问题是，氮的孤对电子是碱性的，并且也合理地是好的亲核试剂——这是它在酰基化反应中扮演亲核催化剂的角色的基础。一般的亲电取代反应，例如硝化反应的试剂，都是酸性的。用通常的 HNO_3 和 H_2SO_4 混酸处理吡啶，则只会使氮原子质子化。吡啶本身面对亲电试剂是非常不活泼的，吡啶𬭩离子则完全不反应。



其他反应，例如 Friedel-Crafts 酰基化反应，需要 Lewis 酸催化，它们也会在氮上反应。吡啶是对于 Al(III) 或 Sn(IV) 等金属很好的配体，同样，配合物中的氮带正电，它也完全不会与亲电试剂反应。



● 吡啶不发生亲电取代反应

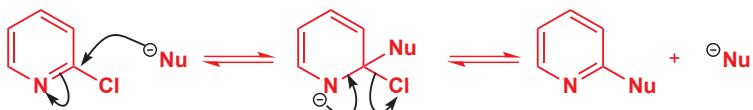
在吡啶上的芳香亲电取代反应不是一个有用的反应。环本身就是不活泼的，并且亲电试剂还会进攻氮，使环更加不活泼。请避免使用简单吡啶上的硝化、磺化、卤代，及 Friedel—Crafts 反应。

吡啶的亲核取代反应容易进行

与之相比，氮原子通过降低 π 体系 LUMO 的能量，使吡啶面对亲核取代反应更加活泼，尤其是在其 2 号和 4 号位。在这两个位置上的卤素很容易被亲核试剂取代。

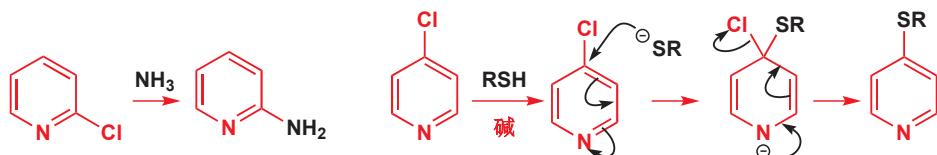
▶ 苯上的亲核取代反应在 Chapter 22 讨论过。

Interactive mechanism for nucleophilic substitution on pyridines



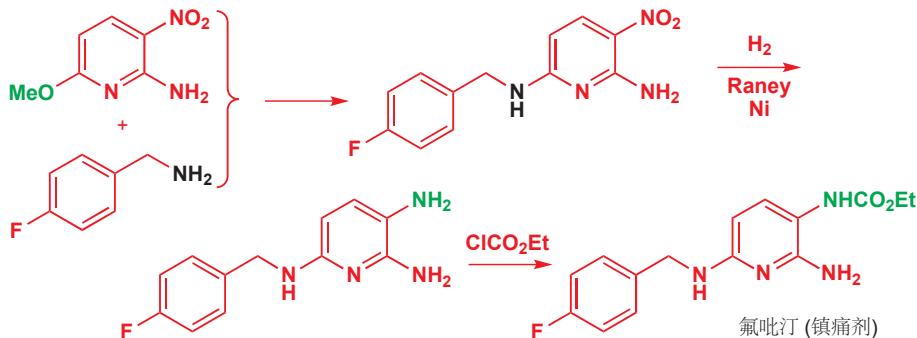
阴离子中间体被负电性的氮原子，及在环上的离域所稳定。这些反应与芳香亲核取代反应 (Chapter 22) 有一些相似之处，但更像是羰基的反应。阴离子中间体是一个四面体中间体，会失去最好的离去基团以重新生成稳定芳香体系。胺、烷硫基阴离子等亲核试剂在这些反应上工作良好。

► 注意观察它与羰基上的亲核取代反应 (Chapter 10) 的相似性。



这些反应中不必包含像氯一样好的离去基团。继续与羰基反应进行类比，2- 和 4-氯代吡啶相当像酰氯，但在我们只需要使用活性较弱的吡啶基醚 (pyridyl ethers)，这类似于用酯制取酰胺的过程。2-甲氧基吡啶的取代反应可用于合成氟吡汀 (flupirtine)。

► 您会在本章的后文中继续了解这个合成。



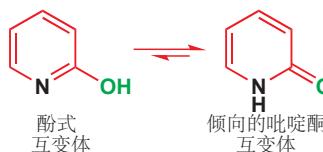
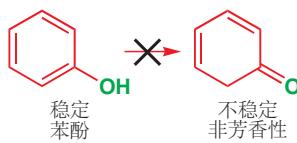
第一步是一个芳香亲核取代反应。第二步中，硝基被还原为氨基，这对吡啶环没有造成任何影响——芳香性的另一证据。最后，孤对电子无法离域到吡啶 N 上的那个氨基，在其他两个氨基 (胺基) 的存在下被酰基化。

吡啶酮是良好的亲核取代底物

这些亲核取代反应的起始原料 (2- 和 4-氯代- 或 甲氧基吡啶) 本身，是由吡啶酮 (pyridones) 的亲核取代反应制取的。如果您被问到，2-甲氧基吡啶 可能是如何制取的，您很有可能会类比对应的苯化合物，提出，是通过酚的烷基化制取的。让我们考察其细节。

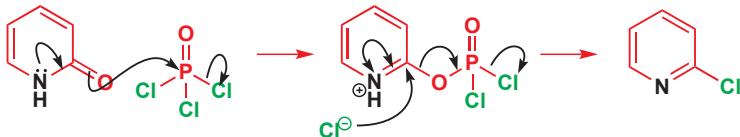


这个反应的起始原料是一种 2-羟基吡啶，它可以通过将氧上的酸性质子转移到氮上，互变异构为类似酰胺的结构，被称为吡啶酮。在苯酚体系中，由于酮式不是芳香的，哪个结构稳定是毋庸置疑的；而对于吡啶来说，两个结构都是芳香的。



事实上，2-羟基吡啶 倾向于以“酰胺”的形式存在，因为在芳香性保留的情况下，它还利用了 C=O 强键提供的稳定性。每根 C=C 双键中都有两个电子，酰胺的三角型氮上还有一对孤电子。典型酰胺结构中孤对电子的离域使这一点表现得更清楚。

吡啶酮很容易制备（见 Chapter 30）并且从其结构上预测，它可在氧上烷基化。一个更重要的反应，是与 POCl_3 反应直接转化为氯代吡啶。这个反应开始于氧原子对磷的进攻，这一过程创造了一个离去基团，随后是芳香亲核取代反应。整体效果与由羧酸形成酰氯（Chapter 10）很相似。



同样的反应也可在 4-吡啶酮上发生，这种化合物以相同的方式离域，并且以“酰胺”式存在；但该反应不能发生在以“酚”式存在的 3-羟基吡啶。它唯一的互变体是其内盐，但吡啶氮的碱性太弱，不足以从羟基上移去质子。

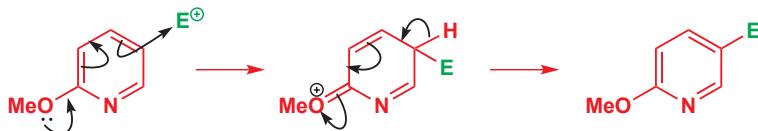


● 吡啶可发生亲核取代反应

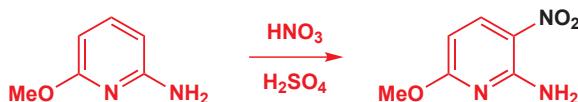
吡啶，只有在被给电子取代基活化后，才可以发生亲电取代反应（见下一节）；但即便除了环上的氮原子，没有其他活化，它们也很容易发生亲核取代反应。

被活化的吡啶可发生芳香亲电取代反应

只有当吡啶中含有给电子取代基，例如 NH_2 或 OMe 时，才能发生有用的亲电取代反应。对于苯环，它们起活化作用（Chapter 21），而对于吡啶，它们则是必不可少的。它们提供一对可以提高 HOMO 能量的非键电子，并使反应发生。简单的氨基或甲氧基吡啶，合理地在活化基的邻位和对位很好地反映。这些反应，能在尽管分子是吡啶的情况下发生，而不是因为分子是吡啶。



一个实践性的例子发生于镇痛剂氟吡汀的批量生产中，一个同时包含 MeO 和 NH_2 基，被双重活化的吡啶，就像是苯环一样被硝化。硝基在氨基的邻位和甲氧基的对位出现。活化作用足够弥补在反应条件下几乎完全被质子化的分子。



→ 这是 p. 728 中氟吡汀合成的起始原料。

Interactive tautomerism between 2-hydroxypyridine and pyridone

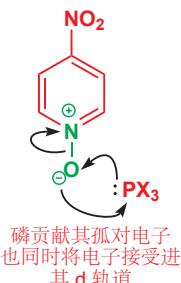
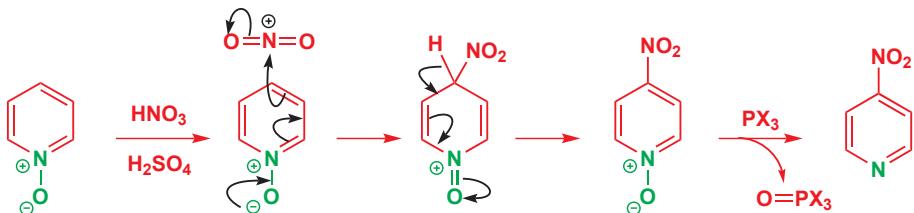
吡啶 N-氧化物 面对亲电试剂和亲核试剂都活泼



当分子含有这样的活化基时，当然很好，但如果沒有呢？我们如何硝化吡啶本身？答案涉及一个精妙的技巧。我们需要一个可以活化环，并且稍后可以去除的富电子取代基，并且还需要阻止氮原子与亲电试剂反应。所有这些，都可以用单一的一个原子做到！

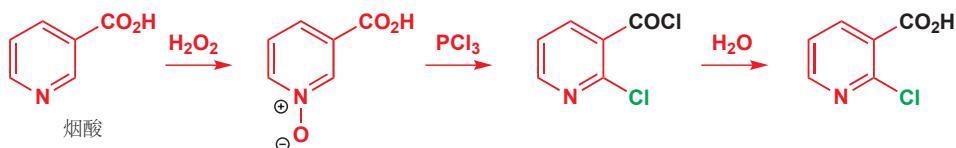
因为氮原子具有亲核性，吡啶可以被例如 *m*-CPBA 或乙酸中的 H_2O_2 氧化为 吡啶 N-氧化物 (pyridine N-oxide). 这些 N-氧化物 是稳定的偶极物种，氧上的电子离域在吡啶环中，并升高分子的 HOMO. 与亲电试剂的反应发生在 2 (邻位) 和 4 (对应) 号位，为了远离带正电的氮，主要在 4 号位。

Interactive structure of pyridine N-oxide

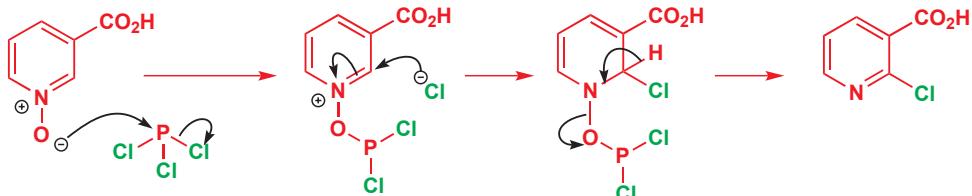


现在，需要将氧移除，最好的方式是用三价磷化合物，例如 $(MeO)_3P$ 或 PCl_3 . 磷原子会在一步中拆除氧原子，形成非常稳定的 P=O 双键。在这个反应中，磷原子既做亲核试剂，又做亲电试剂，但主要还是亲电试剂，因为在这里 PCl_3 比 $(MeO)_3P$ 更活泼。

与使简单亲电取代反应发生的相同的活化作用——氧化为 N-氧化物——也能使一种有用的亲核取代反应发生。氮原子上的正电荷促进亲核进攻，氧原子还可以与 PCl_3 转化为离去基团。我们的例子是烟酸 (nicotinic acid)，我们将在 Chapter 42 讨论它在生物学上的重要性。

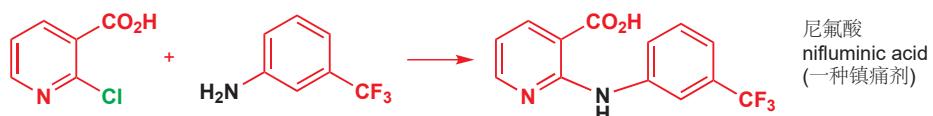


N-氧化物 与 PCl_3 在氧上反应，反应释放的氯离子加成到最亲电的位点，即两个吸电子基之间的位置。现在，简单的消除即可恢复芳香性，并得到一种看似是通过氯代，而非亲核进攻得到的产物。



试剂 PCl_3 同时会将羧酸转化为酰氯，而酰氯会在最后一步中被水解回去。这是一个实用的流程，因为氯原子被引入到 2 号位，这便使它可以继续被取代，例如被胺取代。

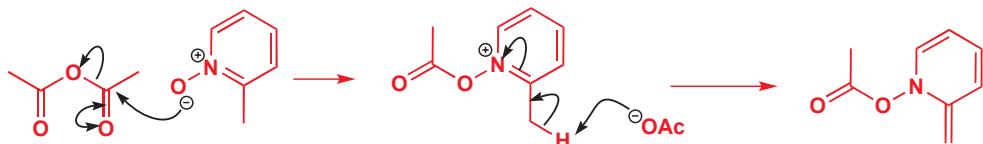
Interactive mechanism for nucleophilic substitution on pyridine N-oxide



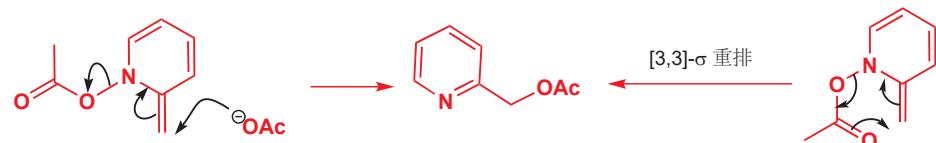
● 吡啶 N-氧化物

吡啶 N-氧化物对于环中相同的几个碳原子(2-, 4-, 和 6-)的亲电和亲核取代都是有用的。

如果 2 号位有一个烷基，那么在更远距离处的亲核取代反应，将会在与酸酐反应时发生。如上一个反应一样，酰基化发生在氧上，但此后，会在侧链上失去一个质子，得到一个不带电的中间体。



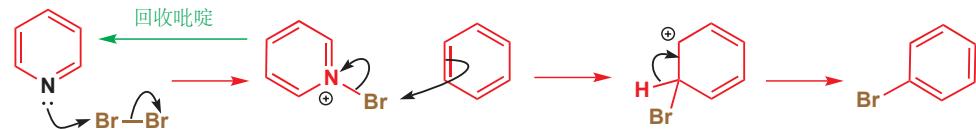
这个化合物会发生重排，乙酰基迁移到侧链上，并恢复芳香性。这也许是一个离子型反应，也许属于您今后会学习的一种重排反应，被称为 [3,3]- σ 重排 (Chapter 35)。



吡啶作为催化剂和试剂

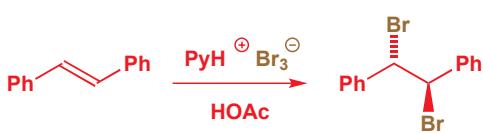
由于吡啶充裕且低廉，以及化学性质极其丰富，它便得到很多应用。使苯溴化最简单的方式，不是我们在 Chapter 21 中推荐的，用 Lewis 酸催化剂，而是仅仅将液溴滴入少量吡啶存在的芳香化合物中。只需要大约一摩尔百分数的吡啶，并且还需要被冷却，以防止反应失控。

如我们已经了解到的，吡啶通过其氮原子进攻亲电试剂。这会产生活泼物种，N-溴代吡啶𬭩离子，继而被苯进攻。吡啶是比苯好的亲核试剂，也是比溴离子好的离去基团。这是亲核催化剂的另一个例子。



亲核催化剂在 p. 200 讨论过。

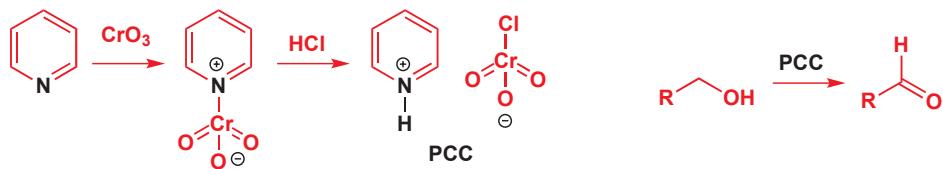
另一种在溴化反应中使用吡啶的方式，是用稳定的晶体化合物替代危险的液溴。这个化合物，被称作三溴化吡啶𬭩 (pyridinium tribromide)，是吡啶与 Br_3^- 阴离子的盐。它可被用于溴化烯烃等活泼的化合物 (Chapter 19)。



这些方法都基于吡啶 π 体系面对溴等亲电试剂反应性的缺失。注意，第一种情形中，苯和吡啶同时存在。吡啶仅会通过氮原子(可逆地)进攻溴，绝不会通过碳原子。

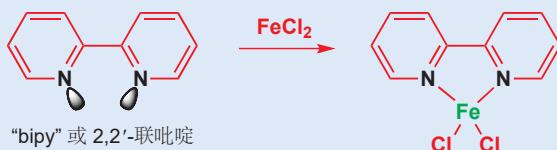
醇的氧化反应一般用 Cr(VI) 试剂完成 (Chapter 23)，但这些试剂，如 Jones 试剂 (硫酸中的

$\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$), 通常是酸性的。一些 Cr(VI) 化合物的吡啶配合物可以解决这个问题, 它们中, 唯一的酸是吡啶𬭩离子 (pK_a 5) 作为酸。两种最著名的是 PDC (重铬酸吡啶𬭩盐) 和 PCC (氯铬酸吡啶𬭩). 吡啶与 CrO_3 反应, 会形成配合物, 但它很容易着火。用 HCl 处理可得到 PCC, 它的危险性小得多。PCC 在由伯醇到醛的氧化反应中很有用, 稍稍酸性的条件可以避免过度氧化 (Chapter 23).

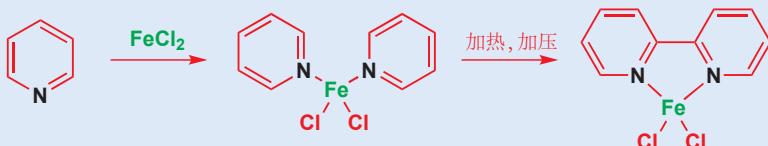


联吡啶 (bipy)

吡啶与金属形成配合物的能力在其二聚体——著名的配体 “bipy” 或 2,2'-联吡啶 (2,2'-bipyridyl)——中得以增强。它是对于很多过渡金属很好的双齿配体, 尤其偏爱 Fe(II)。

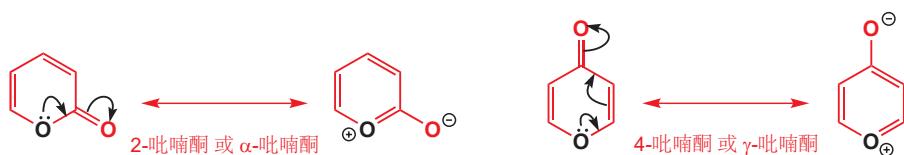


让两个吡啶环以这种形成 bipy 的方式结合, 看起来相当困难。它确实非常困难, 除非您通过使用一种有利于产物的试剂使反应容易进行。还有什么比 $\text{Fe}(\text{II})$ 更适合这一角色呢? Bipy 通过用 $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 在高温高压下处理吡啶来批量生产。只有一少部分的吡啶被转化为 $\text{Fe}(\text{II})$ 络合的 bipy (大约 5%), 而余下的吡啶还可进行下一次反应。这可能是一个在 $\text{Fe}(\text{II})$ 配位层内的自由基过程 (Chapter 37).

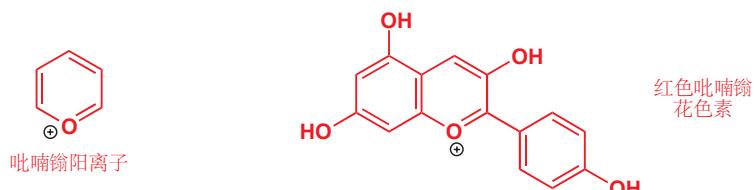


六元芳杂环可以包含氧

虽然吡啶压倒性地是六元芳杂环中最重要的一个, 但仍有氧杂的六元芳环, 吡喃酮 (pyrones) 存在, 它看起来像吡啶酮。虽然 α -吡喃酮相当不稳定, 但吡喃酮是芳香的。

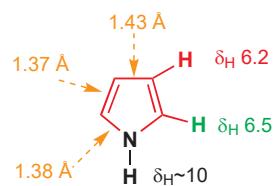


吡喃𬭩 (pyrylium) 盐是稳定的芳香阳离子, 以金属配合物的形式为很多花提供了颜色。基于其他元素 (例如 P) 的六元芳杂环确实存在, 但它们超出本书的范围。



五元芳杂环在亲电取代上表现良好

对于吡咯，几乎一切上述情况都是相反的。它比苯环容易得多地发生亲电取代反应——几乎太容易了——但亲核取代反应则更加困难。吡咯不是碱，也不能转化为 N -氧化物。我们需要搞清楚其中的原因。最大的区别在于，氮孤对电子离域在环中了。¹ NMR 光谱提出，环中的所有位点，都几乎同样地富电子，化学位移比苯低大约 1 ppm. 环是平面型的，键长都非常相似，氮原子对面的键比其他的稍长一点。



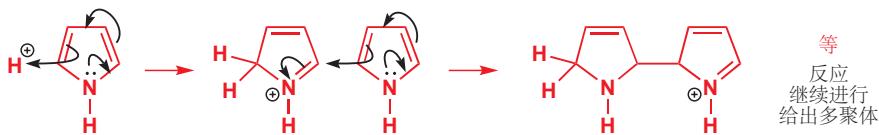
Interactive structure of pyrrole

您很快就会了解到，由于五元环，孤对电子的离域可以同样好地画在每个原子上。所有的离域都将电子由氮原子推向环，因此我们料到，以氮原子为代价，环上是富电子的。HOMO 能量应当更高，而环也将更加亲核。

离域造成的一个明显的结果，是氮原子碱性的减弱，和 NH 基酸性的增强。事实上，吡咯充当碱的 pK_a 大约为 -4，低于 pH -4 时会在碳上发生质子化。与之相比，NH 质子 (pK_a 16.5) 可以被相比于移去一般仲胺的质子弱得多的碱移去。环的亲核特征意味着吡咯很容易被亲电试剂进攻。与溴单质的反应不需要 Lewis 酸，并且全部四个空位都会被取代 (验证吡咯的芳香性)。与吡啶和溴的反应性 (p. 731) 对比：仅在氮上发生一次反应。



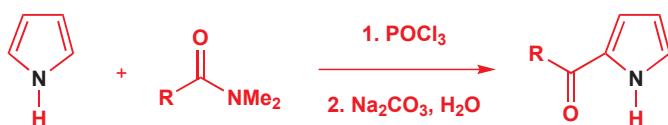
从某种角度，这是一个良好的反应，但通常，我们并不需要同一分子中含有四个溴原子，因此对吡咯的一个问题在于，如何控制反应仅给出单取代物。另一个问题在于，不能使用强酸。虽然质子化并不发生在氮上，但却会发生在碳上，质子化的吡咯会加成另一个分子。



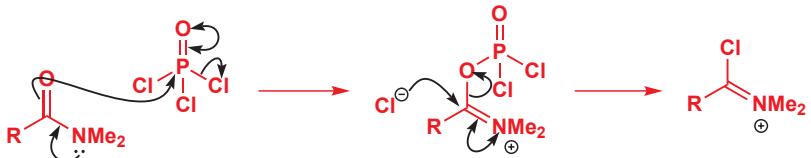
● 吡咯聚合物！

pK_a 低于 -4 的强酸，例如 H_2SO_4 ，若不想使吡咯聚合，则不能选用。

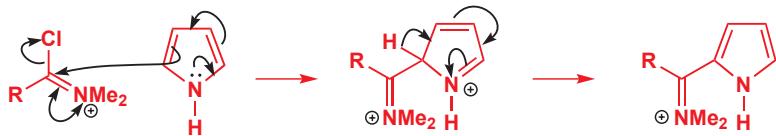
一些反应可以得到控制，以很好地产率给出单取代产物。其中一种是 Vilsmeier 反应，(Vilsmeier reaction)，反应中， N,N -二甲基酰胺与 $POCl_3$ 结合，在没有强酸或 Lewis 酸的存在下制得一个碳亲电试剂。这是 Friedel–Crafts 酰基化反应的替代方法，可与芳香化合物排序中较活泼的一端的化合物 (吡咯) 反应。



在第一步中，酰胺与将要带着羰基氧离开的 POCl_3 反应，羰基氧被替换为氯。这会是个很不利的过程，但 P–O 强键的形成提供了帮助，这很像您之前了解过的氯代吡啶形成反应。



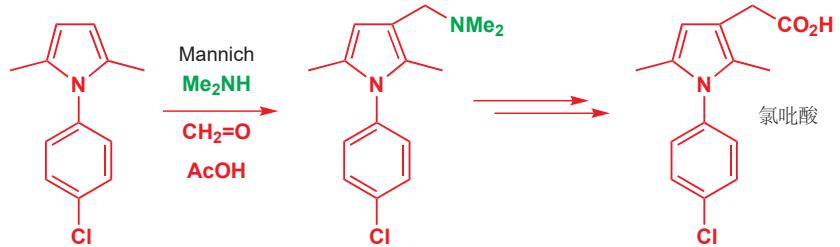
第一步的产物是一个亚铵阳离子，会与吡咯反应得到更稳定的亚铵盐。额外的稳定性来自吡咯氮和亚铵基的共轭作用。用 Na_2CO_3 水溶液后处理，则可水解亚铵盐，并可除去形成的任何酸(注：亲电取代中消去的质子)。这个反应尤其有用，是因为用 Me_2NCHO (DMF) 可以很好地添加一个甲酰基 (formyl, CHO)。传统的 Friedel–Crafts 反应很难做到这一点。



Interactive mechanism for Vilsmeier reaction of pyrrole

► 回想一下 Chapter 26, p. 621 的 Mannich 反应。

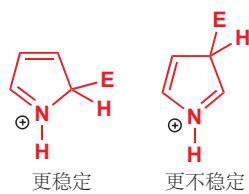
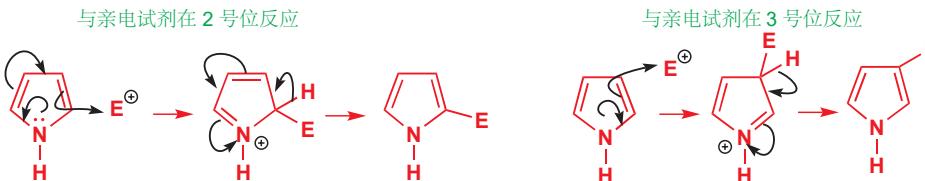
您可能已经注意到，这个反应仅在吡咯的 2 号位发生。虽然与像溴单质这样的试剂，会在所有位置反应，但大多数试剂还是会在 2 (或 5) 号位反应，仅仅在 2 和 5 号位被阻塞时，才会进攻 3 (或 4) 号位。一个很好的例子是 Mannich 反应。在下面的两个例子中，N-甲基吡咯 干净地在 2 号位上反应，另一种吡咯则由于 2 和 5 号位全部被甲基占用，才干净地在 3 号位反应。这些反应被用于非甾体抗炎化合物镇痛剂托美汀 (tolmetin) 和氯吡酸 (clopirac) 的批量生产上。



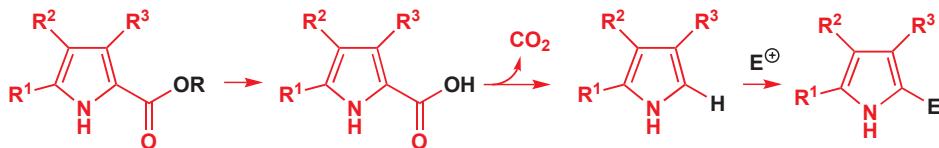
Interactive mechanism for the Mannich reaction on pyrrole

现在我们需要一个解释。**2** 和 **3** 号位取代反应的机理看起来都很好，我们会用概括性的 E^+ 作为亲电试剂，画出这两种机理。这两种机理都能很容易地发生。在 **2** 号位的反应比 **3** 号位的稍微好些，但差别是很小的。取代反应在所有位置都有利。计算表明，吡咯的 HOMO 确实在 **2** 号位有较大的

系数，解释方法之一着眼于中间体的结构。两种中间体中，两根双键当然都彼此共轭，但只在第一种中间体中，它们才全都与 N^+ 共轭（注：似乎说反了？）。第二种中间体是“交叉共轭的 (cross-conjugated)”，而第一种则是更稳定的线形共轭体系。



由于吡咯上的亲电取代反应发生得太容易，用一个可移去的取代基阻塞取代位点会是有用的。这通常用酯基完成。酯的水解 (对于叔丁酯尤其容易——见 Chapter 23) 可释放羧酸，继而在加热下脱酸。毫无疑问，最后的亲电取代反应必定发生在 C2 上。



脱羧是吡咯的一个一般反应：它是一种逆向的 Friedel–Crafts 反应，亲电试剂是一个质子 (由羧酸本身提供)，离去基团是而氧化态。质子化可能发生在任何地方发生，但只有在连有 CO_2H 基的位置质子化才会导致实质性的反应发生。



呋喃和噻吩是吡咯的氧和硫类似物

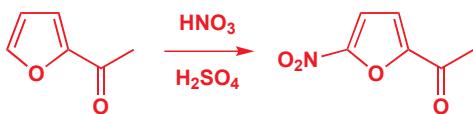
其他简单的五元杂环，还有用氧原子替代氮得到的呋喃 (furan)，和用硫替代得到的噻吩 (thiophene)。虽然不如吡咯，它们也非常容易发生芳香亲电取代反应。在这三者中，氮是最强的电子给体，氧其次，硫最差。噻吩的活性与苯相当。

噻吩是这三者中活性最差的，因为硫上与环共轭的，填有孤对电子的 p 轨道是 3p 轨道而不是 2p 轨道 (N 或 O 上的)，因此与碳的 2p 轨道重叠得不是很好。呋喃和噻吩或多或少都会参与一般的 Friedel–Crafts 反应，选用活性较弱的酸酐 (此处是醋酸酐， Ac_2O) 代替酰氯，并优选比 $AlCl_3$ 弱些的 Lewis 酸。



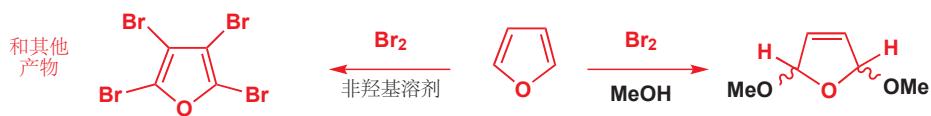
注意观察，区域选择性与吡咯的相同——两种情形中 2 号位都比 3 号位更活泼。酮产物面对亲电试剂，没有起始杂环活泼。然后，被钝化的呋喃可以被苯衍生物所用的试剂硝化。尽管有酮存在，

这个反应也发生在 5 号位上。发生 2- 和 5-取代反应的倾向性突出得很明显。



相比取代 呋喃可能更倾向于亲电加成

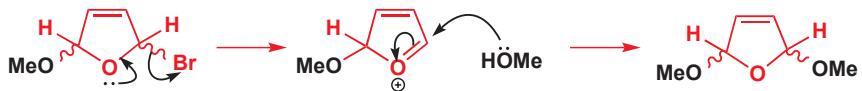
到目前为止，噻吩和呋喃看起来都很像吡咯，但在其他反应中，让它们的行为会大相径庭，我们将关注它们。呋喃比吡咯的芳香性弱，如果有形成像 C–O 单键这样的稳定键的希望，那么相比于取代反应，它就会倾向于这条路径。一个著名的例子便是呋喃在甲醇中与溴单质的反应。在非羟基溶剂 (non-hydroxylic solvents) 中，如您所料发生多溴代反应；而在 MeOH 中，则根本没有溴加入分子！



溴化反应以通常的方式开始，但一分子甲醇捕获了第一步反应形成的阳离子，并完成对呋喃的 1,4-加成。



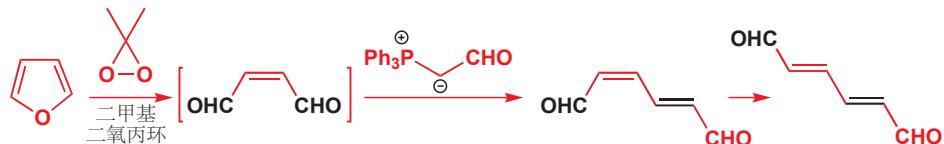
初期加入的溴原子现在会被呋喃氧原子推落，以得到一个相对稳定的共轭锌离子，继而添加第二分子的乙醇。



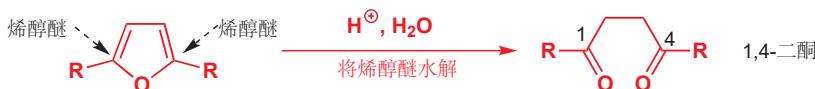
这个产物隐藏了一个有趣的分子。在环的各侧，都包含一个缩醛，如果我们将它们水解，则会得到“马来(二)醛 (maleic dialdehyde)” (顺丁烯二醛)——一个很不稳定，无法分离的分子。呋喃衍生物也许可以替代它被使用。



同样的 1,4-二醛 还可以通过用您在 p. 432 了解的温和的氧化剂二甲基二氧化丙环 (dimethyldioxirane) 氧化呋喃得到。在下面的流程中，产物被 Wittig 反应捕获，得到一个 E,Z-双烯，然后很容易会异构化为 E,E.



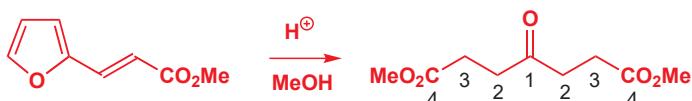
如果我们将呋喃考虑为一个在环的两侧的烯醇醚，那么我们可以将这个思路，拓宽到呋喃本身，1,4-二羰基化合物的来源上。如果呋喃中的两个烯醇醚被水解，我们便可得到一种 1,4-二酮。



这一次，箭头为实线，这是因为这个反应事实上真的能发生。您会在下一章探索到，呋喃同样可以由 1,4-二酮制取，因而整个过程是可逆的。我们选择的例子有其他值得注意的特征。包含呋喃的最便宜的起始原料是 2-呋喃甲醛 (furan-2-aldehyde) 或“糠醛 (furfural)”，早餐麦片工业生产的一种副产物。下面，它与一个被稳定的叶立德发生典型的 Wittig 过程。



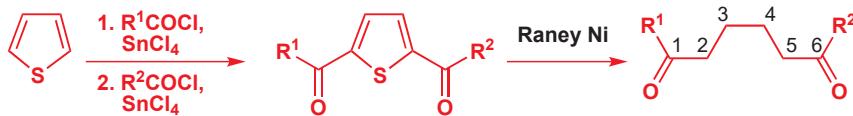
现在来到了最有趣的一步：用酸性甲醛处理这个呋喃，可得到有两个 1,4-二羰基关系存在的白色晶体化合物。您可能想要尝试画出这个反应的机理。



噻吩环也可以被开环，但经历的是非常不同的方式。用 Raney 镍进行的硫原子的还原去除，不但会还原 C–S 键，还会还原环中的双键，环中的四个碳原子会形成饱和烷基链。如果还原前，在噻吩上进行两次 Friedel–Crafts 反应，那么产物将会是一个 1,6-二酮，而不是从呋喃得到的 1,4-二酮。噻吩在 Friedel–Crafts 酰基化反应中表现良好，反应在 2 和 5 号位发生（除非被阻塞）。

► 我们在 Chapter 28 中阐释过 1,4-双官能团化化合物制取的挑战性。

► Raney 镍已在 Chapter 23, p. 537 介绍过。

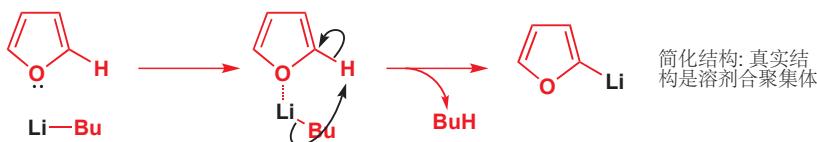


噻吩和呋喃的锂化反应

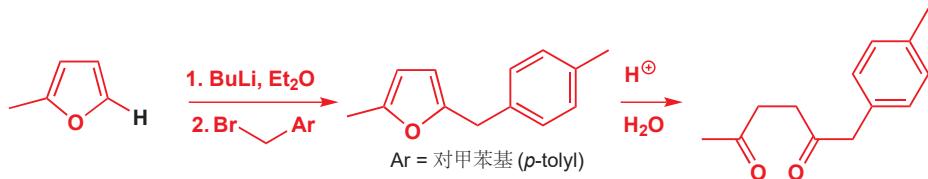
一个呋喃和噻吩都发生得尤其好，也很适合上两个反应的反应是金属化反应，尤其是锂化反应 (lithiation)，与杂原子相邻的 C–H 基的锂化反应。苯环的金属化反应 (Chapter 24) 通过锂卤 (Br 或 I) 交换——这种方法在杂环上也工作良好，我们稍后会见到吡啶的反应——或（邻位）锂化反应，直接锂化与 OMe 等活化基相邻的 C–H 基完成——对于噻吩和呋喃，环中杂原子便提供了必要的活化作用。



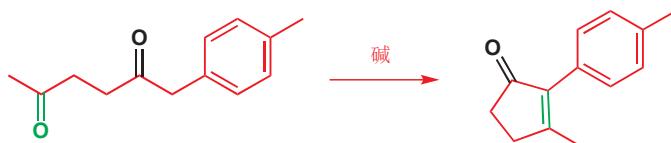
邻位锂化反应，通过 O 或 S 对 Li 的配位，和叔丁基对质子的移去完成——副产物是气态丁烷。这些锂化合物包含 碳–锂 σ 键，并且可溶于有机溶剂。我们对于它们的表达，非常简单，但事实上它们通常可能是二聚体或更复杂聚集体 (aggregates)，其中 Li 的配位层完全被 THF 分子占据。



这些锂化合物非常活泼，可与大多数亲电试剂结合——在下面的例子中，有机锂被一个苄基型(benzylic) 卤代物烷基化。用水溶性处理产物，则可使两个烯醇醚水解，得到 1,4-二酮。



将这个二酮用无水(*anhydrous*)酸处理，会重新得到呋喃(见 Chapter 30)；而在碱中，则会通过一个分子内的羟醛反应(Chapter 26)发生环化，得到环戊烯酮。

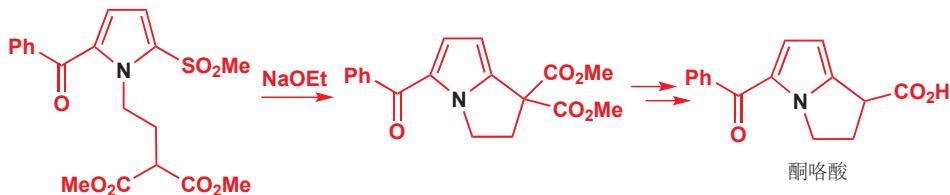


这完成了我们对噻吩、呋喃特殊化学性质的探索，现在，我们则将回到全部的三种杂环(尤其是吡咯)并着眼于亲核取代反应。

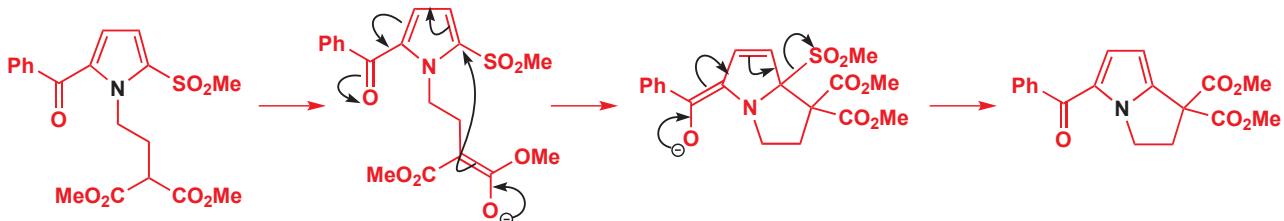
更多五元芳杂环的反应

亲核取代反应需求活化基

对于吡咯、噻吩，或呋喃，亲核取代反应是一个相对稀少的反应，若想让它们发生这类反应，与苯环类似(Chapter 22)，都需求硝基、羰基、硫酰基等活化基。下面的分子内例子被用于制取止痛药酮咯酸(ketorolac)。



亲核试剂是一个稳定的烯醇盐，离去基团是一个亚磺酸根阴离子。就像您在 Chapter 22 中了解的苯环的反应一样，在所形成的中间体中，负电荷离域到环上的羰基中。进攻发生在 2 号位，是因为离去基团在二号位，也是因为负电荷可以从那个位置离域到酮上。



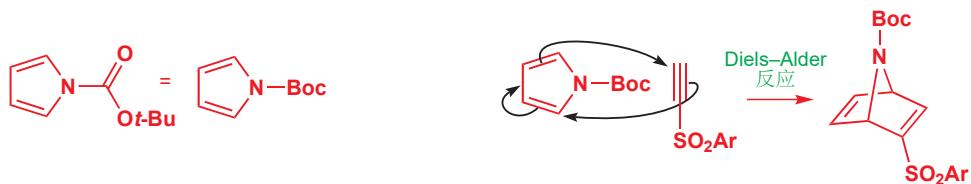
五元杂环在 Diels–Alder 反应中充当双烯体

到目前为止，我们讨论的全部吡咯、呋喃和噻吩的反应都是苯的反应的变体。但杂环还可以发生完全与苯不同的反应，现在我们就将探索其中两个。

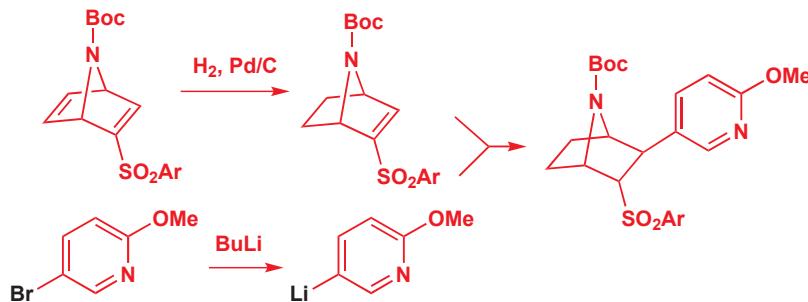
第一个反应是您将在 Chapter 34 中详细了解的反应。它被称作 Diels–Alder 反应，虽然这个反应包含很多微妙之处，而我们在此不会讨论，但我们要了解的是，它通过一个简单的环状机理，其中六个电子（三个弯曲箭头）绕环移动形成一个新的六元环。

下面是一个吡咯的 Boc 衍生物的例子。吸电子的 Boc 基减弱了吡咯的亲核性，并促进了与一个炔基砜的 Diels–Alder 反应。苯，甚至其他很多杂环，都无法进行这类反应。

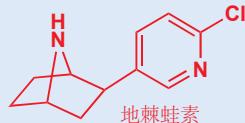
► Boc 保护基已于 Chapter 23, p. 558 讨论过。



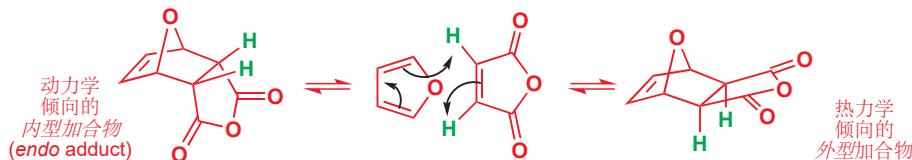
这个反应的产物是镇痛剂地棘蛙素（epibatidine）合成的中间体。下一步反应，是选择性还原非共轭双键中的一根，再将吡啶亲核试剂（可由溴代吡啶制备的锂衍生物）加成乙烯基砜上。



地棘蛙素在 1992 年于厄瓜多尔蛙皮肤上被发现。它是一种格外强的镇静剂，它与吗啡的作用机理不同，因而人们希望它不会成瘾。这个化合物现在可以被合成，并不再需要通过杀死青蛙获得——事实上，它们是保护物种。

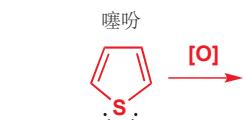
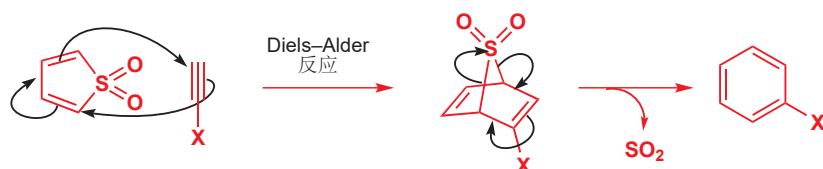


呋喃尤其适合进行 Diels–Alder 反应，由于双烯体是芳香性的，因而反应是可逆的，并且得到热力学产物，外型加合物（*exo* adduct）。

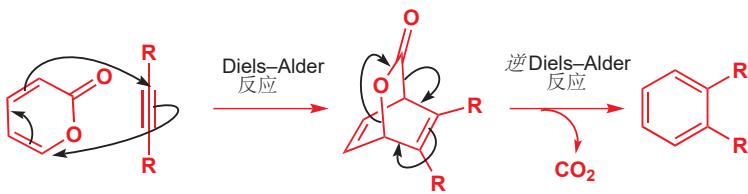


► 内型和外型 Diels–Alder 加合物将在 Chapter 34 被阐述。

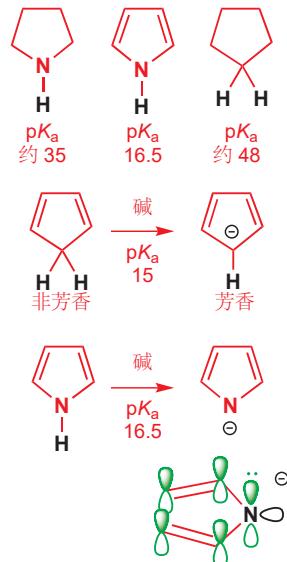
芳香性阻止了噻吩参与 Diels–Alder 反应，但可通过将噻吩氧化来破坏芳香性，因为环状共轭体系所需的孤电子对都与氧成键了。噻吩砜不稳定，会与自己反应，但同样会发生 Diels–Alder 反应。与炔烃反应，会失去 SO₂ 得到一个取代的苯衍生物。



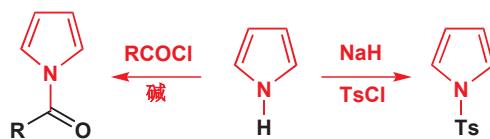
相似的反应可以在 α-吡喃酮 上发生。它们也相当不稳定，几乎没有芳香性，与炔烃发生 Diels–Alder 反应后，会继续发生逆 Diels–Alder 反应，得到苯衍生物并失去 CO₂。



吡咯的氮阴离子很容易制取

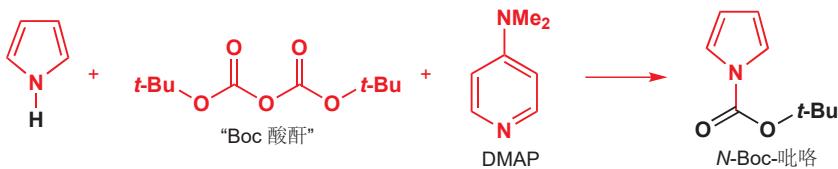


在目前我们见过的吡咯的所有反应中，新的基团都添加在环中的碳原子上。吡咯阴离子是有用的，因为它会在氮上反应。阴离子中的氮原子含有两对孤电子：一对离域在环中，另一对定域在氮原子的 sp^2 轨道上。较高能的后者是新的 HOMO，也是分子发生反应的位置。 N -酰基化衍生物通常可通过这种方式制取。常用的碱是氢化钠 (NaH)，但更弱的碱也能产生足够反应发生的阴离子。



● 吡咯阴离子可以与亲电试剂在氮上反应。

P. 739 地棘蛙素的合成所用的 N -Boc 吡咯就是用这种方法制取的。所用的碱是吡啶衍生物 DMAP，您已在本章前文中见过 (p. 726, 注：酰基化/亲核催化剂)。它的共轭酸的 pK_a 为 9.7，因而产生少量的、平衡量的阴离子，并同时做亲核催化剂。“Boc 酸酐”被用作酰基化试剂。



在本章的下一个——关于当我们向吡咯环中放入更多的氮原子时发生的变化——的主节中，阴离子形成反应将会很重要。

包含两个或更多氮的五元环

咪唑

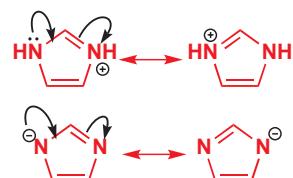
在本章的开始，我们便想象过向吡咯环中加入更多的氮原子，并发现，含有两个氮原子的化合物有两种：吡唑 (pyrazole) 和咪唑 (imidazole)。



在一个五元环中，只有一个氮原子能向芳香六隅体 (aromatic sextet) 提供两个电子。另一个氮原子则替换一个 CH 基，而不连有氢原子，如吡啶中的氮原子一样。黑色的氮原子是类吡咯 (pyrrole-like) 氮原子；绿色的则是类吡啶 (pyridine-like) 氮原子。黑色氮原子上的孤对电子在环中离域；绿色氮原子上的孤对电子则定域在自己的 sp^2 轨道中。我们可以料到，这些化合物的具有介于吡咯和吡啶之间的性质。咪唑是一个比吡咯和吡啶都强的碱——咪唑𬭩离子的 pK_a 几乎正好为 7，也就意味着中性水中会有 50% 的咪唑被质子化。咪唑的酸性同样比吡咯强， pK_a 为 14.5.



这些有趣的结果来源于两个氮原子的 1,3 关系。（质子化的）阳离子和（去质子化的）阴离子都在两个氮原子间平等地分享电荷——它们完美地对称，并不寻常地稳定。另一种考虑咪唑碱性的方法，是两个氮原子能同时作用于被进攻的质子。虽然捕获的质子的事实上是类吡啶氮原子，但吡咯氮也能用其离域电子，以下面的方式辅助这一过程：



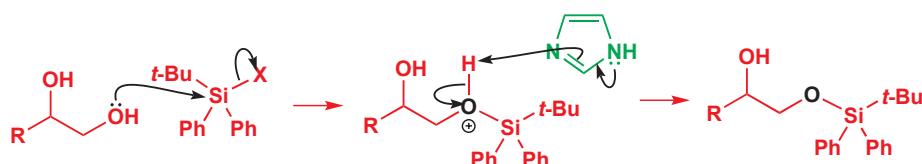
► DBU 的碱性也能用类似的效果解释，见 p. 175.



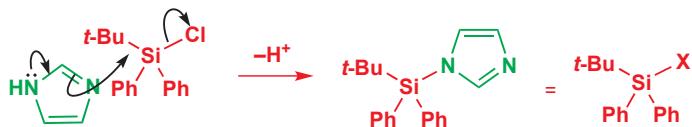
大自然利用了这一特征，将咪唑基以组氨酸的形式附着在蛋白质上，并在酶反应中让它们做亲核、碱、酸催化剂 (将在 Chapter 42 中讨论)。当我们向醇添加硅基时，也会用到这一特征。咪唑是这些反应受欢迎的催化剂。



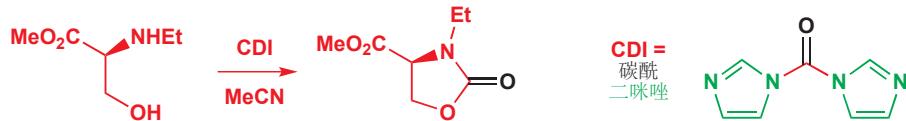
由于我们需要区别二醇中的伯醇和仲醇，因而需要的是一种弱碱催化剂。咪唑的碱性不足以移去醇的质子 ($pK_a \sim 16$)，但它可以在 OH 被硅原子进攻之后移去产物的质子。



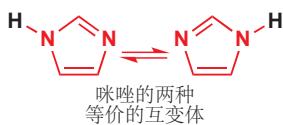
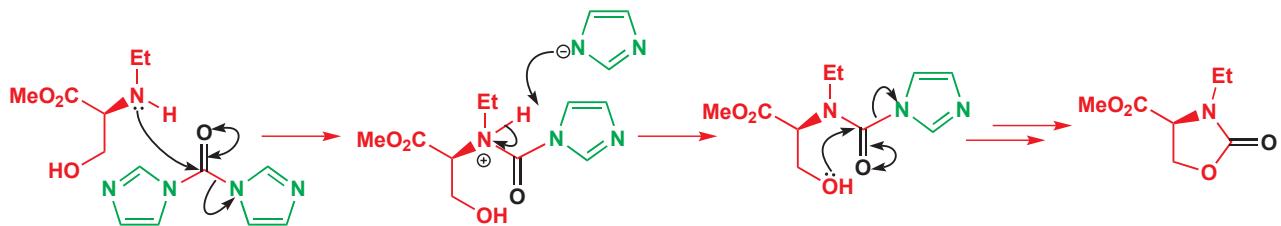
事实上，咪唑在这个反应中也做亲核催化剂，反应的第一步是咪唑对 Cl 的取代——这也是为什么在上一附图示中，我们将离去基表示为 “X”。反应如这样开始：



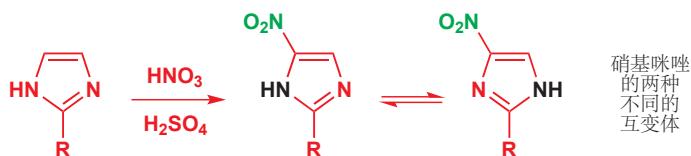
运用相同的思路，我们可以将两个亲核试剂用一个羰基联系起来，并得到一个双亲电试剂，碳酰/羰基二咪唑 (carbonyl diimidazole, CDI)。光气 (COCl_2) 也被用于这一用途，但它的毒性令人毛骨悚然（它的可怕效果在一战中被用作毒气）。CDI 安全、易控制得多。在这些反应中，咪唑被（两次）用于离去基团。



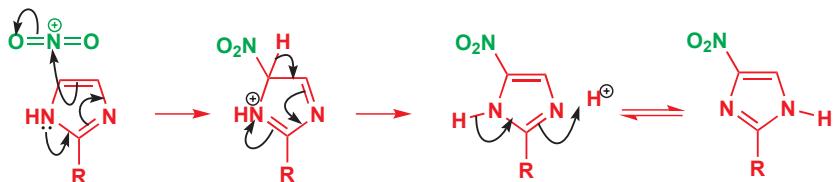
氨基很有可能率先进攻，并取代掉一个咪唑阴离子，咪唑阴离子会给铵盐去质子。然后，醇会在分子内进攻，取代掉第二个咪唑阴离子，继而给 OH 基去质子。该反应的副产物为两分子的咪唑。



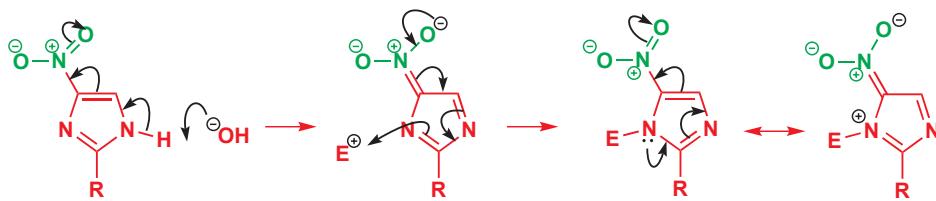
离域的咪唑阴离子与咪唑本身的关系，像是烯醇阴离子与烯醇的关系。因此像烯醇一样，室温下，咪唑在溶液中会快速地互变异构，这不足为奇。对于母体化合物本身，这两种互变体是相同的；但对于不对称的咪唑来说，互变异构就更有趣了。我们会将这个问题同咪唑的芳香亲电取代一起探究。包含在两个氮原子间（2 号位）的取代基的咪唑可以被通常的硝化试剂硝化，并得到以两种互变体的混合形式存在的产物。



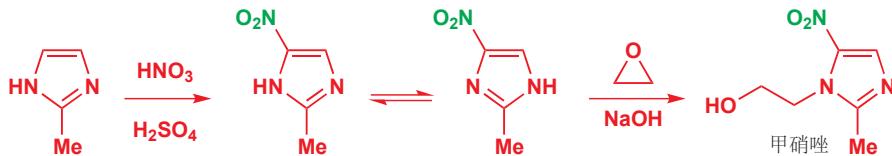
通过类吡咯氮原子上电子的推动，硝化可能发生在环剩余的两个位置中的任一个上。硝化后的互变异构也会导致混合。互变异构是快速的，互变体不能得到拆分。



互变异构可以通过在一个氮原子上烷基化得到阻止。如果在碱性溶液中完成，会有阴离子作为中间体，烷基会添加在硝基旁边的氮原子上。同样，阴离子由哪个互变体衍生并不重要——由它们得到的是同一种阴离子，同时在硝基和氮原子上离域。烷基化发生在硝基旁边的氮原子上的一个原因是，它包含一个处在类吡咯氮和硝基间的线性共轭体系（见 p. 734）。

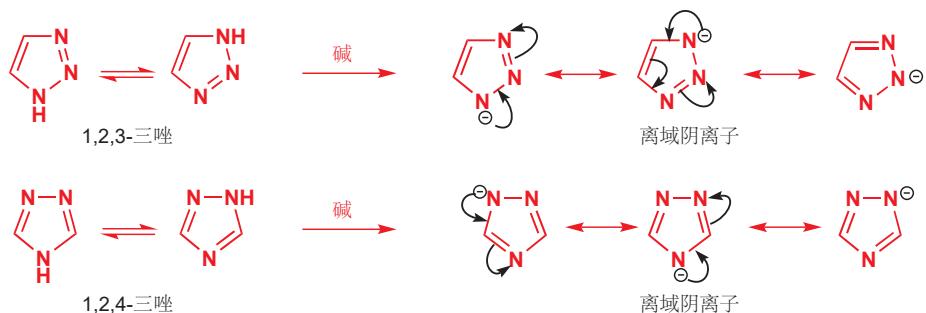


通过这种方式可制取重要的医药中间体。抗寄生虫药物甲硝唑 (metronidazole) 由 2-甲基咪唑通过硝化和碱性下与环氧的烷基化获得。

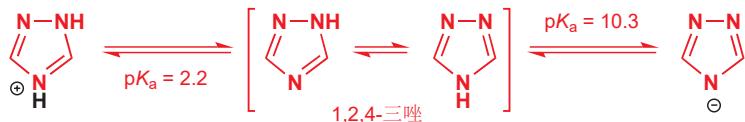


三唑

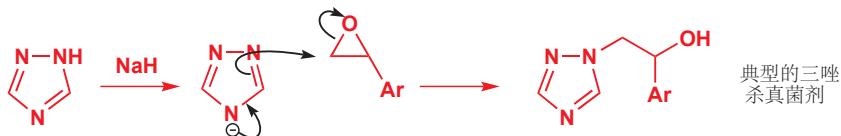
存在两种三唑，每种都含有一个类吡咯氮和两个类吡啶氮。它们都有互变异构的可能性 (在 1,2,3-三唑中，有两种互变体是等价的)，去质子形成的也都是同一阴离子。



1,2,4-三唑 更加重要，这是因为它是最好的现代农用杀真菌剂，及治疗人类真菌疾病的药物的基础。额外的氮原子，不可避免地是类吡啶的，这会使三唑的碱性比咪唑弱 (类吡啶氮只能诱导吸电子)，但酸性却强，阴离子更容易制取。

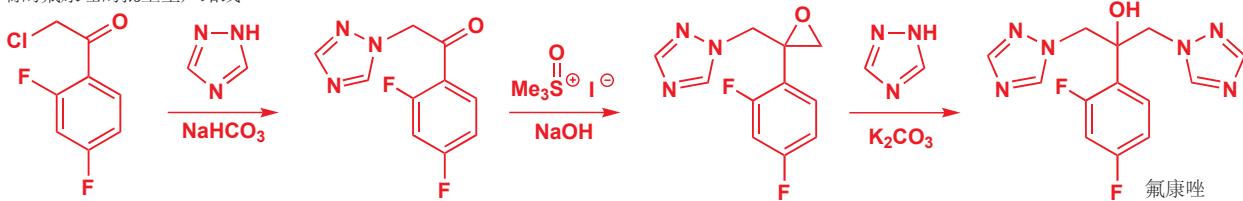


杀真菌剂通常通过三唑阴离子对环氧或其他碳亲电试剂的加成制取。阴离子通常在两个连起来的氮原子中的一个上反应 (无所谓在两个中的哪个上——产物是相同的)。

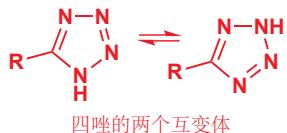


一个用于对抗人类真菌感染的现代离子是辉瑞公司的氟康唑 (fluconazole), 包含两个三唑。第一个以阴离子的形式添加到 α -氯代酮上, 而第二个则也以阴离子的形式添加到通过您在 Chapter 27 中学过的锍叶立德化学制得的环氧上。注意观察, 用于催化这些反应的都是弱碱。三唑的酸性较弱, NaHCO_3 足以使其产生少量的阴离子。

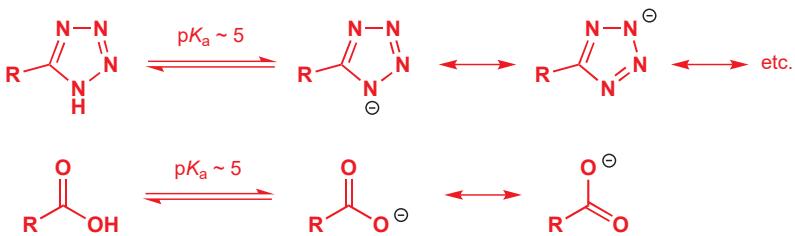
辉瑞的氟康唑的批量生产路线



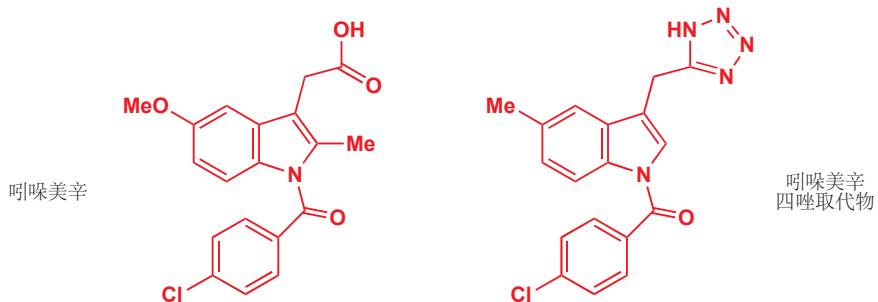
四唑



由于环上仅剩下一个碳原子, 四唑或 C-取代的四唑只有一种异构体, 但它们可能有很多互变体。对于四唑, 主要的兴趣在于, 它们的酸性相当强: 失去 NH 形成阴离子的 pK_a 大约为 5, 基本上与羧酸等同。阴离子在全部四个氮原子中离域 (同样也在碳原子上), 四个氮原子完成了两个氧原子的工作。



由于四唑的酸性与羧酸相似, 人类药物中的羧酸若有不理想的性质, 它们便可用于替代 CO_2H 单元。一个简单的例子是抗关节炎药物吲哚美辛 (indomethacin), 可以将它的羧基替换为四唑而不丧失任何活性。



氮原子和爆炸

包含连在一起的两个或三个氮原子的化合物, 如重氮甲烷 (CH_2N_2) 或叠氮化物 (RN_3), 都是潜在易爆的, 因为它们可以瞬间释放出稳定的氮气。带有更多氮原子的化合物, 例如四唑, 则很有可能更危险, 很少有人试图制备五唑。重氮四唑 (diazotetrazole) 达到了极限, 它的分子式为令人震惊的 $\text{CN}_6!$ 通过 5-氨基四唑的重氮化制取, 首先得到的是重氮盐。



重氮盐极其危险：“应当强调的是，（重氮盐）尤其易爆，需要格外小心地处理。我们建议每次分离的量不超过 0.75 mmol。它们的醚类溶液稍微稳定些，但在 -70 °C 下放置 1 小时后便会发生爆炸。”那么对于重氮化合物呢？它极其不稳定，会失去一分子氮气，分解为卡宾，然后又会失去两分子氮气，得到…

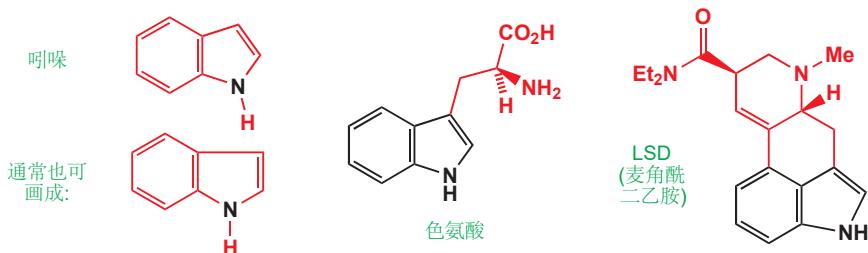


所剩的是一个碳原子，这也是少数用化学手段制得碳原子的方法之一。碳原子有很令人瞩目的反应，也已被简要地研究过，它们的起始原料危险的制备方法，打消了大多数研究者的念头。然而，您会在下一章看到，1-氨基四唑是抗过敏药物的制取上有用的起始原料。

苯并杂环

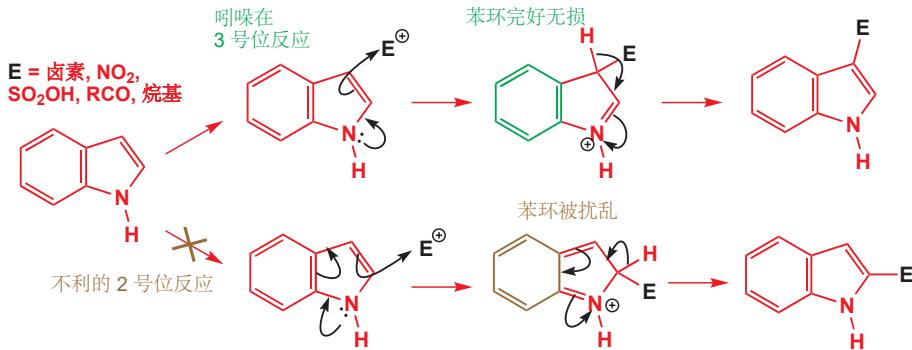
吲哚是苯并吡咯

吲哚美辛和它的四唑类似物，都包含吡咯环和稠合 (fuse) 在吡咯环旁的苯环。这样的双环杂环结构被称作**吲哚 (indoles)**，也是我们接下来的主题。吲哚本身包含一个苯环和一个吡咯环，它们分享一根双键，或者也可以看作，是一个带有 10 电子的芳香体系——来源于双键的八个电子，和来源于氮的一对孤电子。

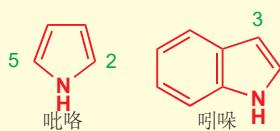


吲哚是一种重要的杂环因为它会以色氨酸的形式，被构筑到蛋白质中 (Chapter 42)；因为它是很多重要药物的基础，如吲哚美辛；同时也因为它为吲哚生物碱 (**indole alkaloids**) 提供了骨架——吲哚生物碱是来源于植物的生物活性化合物，包括士的宁/马钱子碱 (strychnine) 和 LSD (生物碱将于 Chapter 42 中讨论)。

许多方面，吲哚的化学性质都是一个活泼的吡咯环，和一个相对不活泼的、靠在一边的苯环的性质——比如，亲电取代往往都会发生在吡咯环上。但吲哚和吡咯在一个重要方面有所不同。在吲哚中，几乎所有试剂的亲电取代都倾向于在 3 号位发生，而对于吡咯，则应是 2 号位。卤代、磺化、Friedel–Crafts 酰基化、烷基化都干净地在该位置发生。



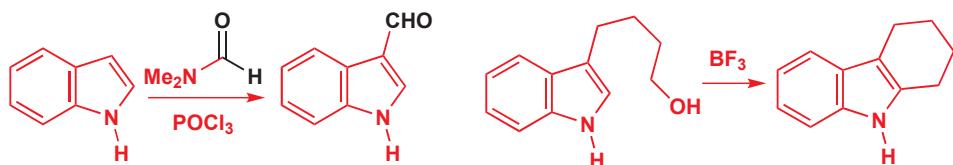
当然，这正好与吡咯的相反。那么为什么会这样呢？一个简单的解释是，在 3 号位的反应中，五元环仅仅包含相当孤立的烯胺体系，但苯环的芳香性没有被扰乱，中间体上的正电荷，当然会环绕整个苯环离域，但氮原子是最主要的稳定化因素。若不想严重地干扰苯环的芳香性，2 号位的反应无法发生。



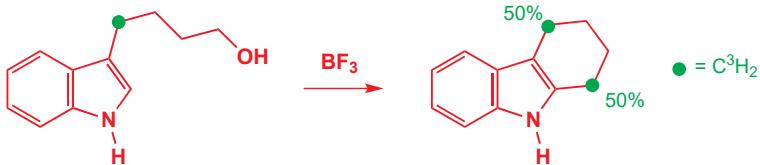
● 吡咯和吲哚上的亲电取代

吡咯（及吲哚中的吡咯）可以与亲电试剂在所有位置上反应，吡咯倾向于在 2 号和 5 号位，吲哚更倾向于在 3 号位。

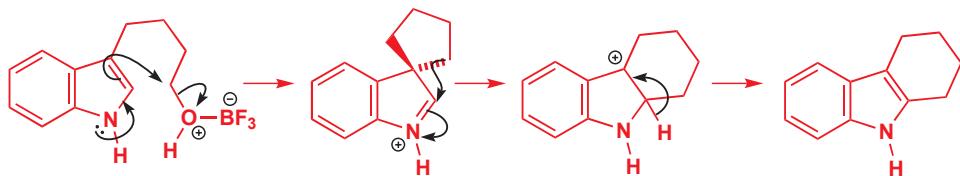
一个简单的亲电取代的例子，是与 DMF 和 POCl_3 发生的 Vilsmeier 甲酰化反应，该反应中，吲哚和吡咯有相似的反应性，只是区域选择性不同。如果 3 号位受阻，反应便会在 2 号位上，这似乎表明，带着电子以“错误方式”环绕五元环是没问题的。右下分子内的 Friedel-Crafts 酰基化便是一个例子。



一个巧妙的实验显示，这个酰基化反应并不能作为上述结论的例子。如果起始原料在与环相连的位置被氚（放射性的 ^3H ）标记，产物则在预期的位置显示确切的 50% 标记，而在非预期的位置也显示了 50%。

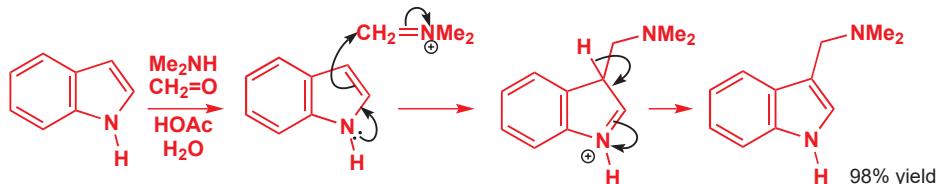


为了得到这个结果，反应必须包含一个对称的中间体，中间体也必须包含明显的进攻 3 号位的候选物。产物由中间体螺环化合物形成，该化合物包含一个与吡咯环成直角的五元环——每个 CH_2 基都有同等的机会发生迁移。

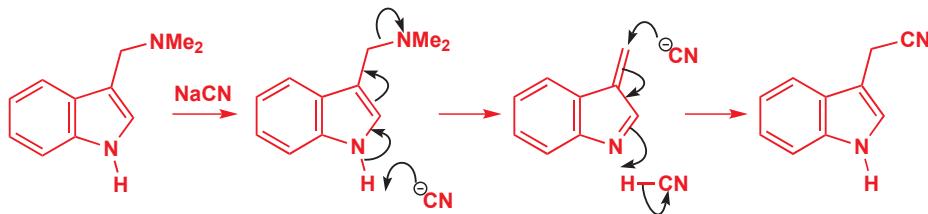


▶ 迁移类似 Chapter 36 中的频哪醇重排。

现在认为，大多数发生在 2 号位的取代反应，都是通过这个迁移完成的，但还有一些是通过扰乱苯环的直接进攻完成的。偏好吲哚 3 号位的一个很好的例子是 Mannich 反应，它与吲哚的反应和与吡咯、呋喃的一样好。



吲哚和吡咯氮原子给电子能力最好的表露，莫过于这些 Mannich 碱的(反应的产物)的用途。您可能还记得，一般的 Mannich 碱可以通过烷基化或消除转化为其他的化合物(见 p. 621)。由于在有 NaCN 在周围做碱和亲核试剂时，吲哚氮甚至可以直接脱去 Me_2N 基，因而无需烷基化。反应是缓慢的，产率也不是很精彩，但这能发生已经很令人惊奇了。这个反应在吡咯衍生物上更容易发生。

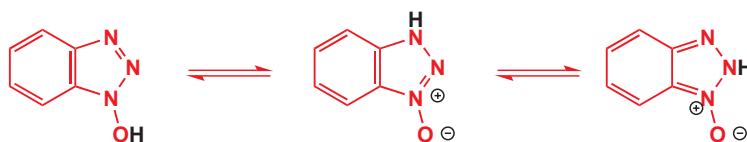


我们见过的所有五元环都有它们的苯并衍生物，但接下来，我们只会再关注其中一个，1-羟基苯并三唑(1-hydroxybenzotriazole)，既因为它是一种重要的化合物，又因为我们对于1,2,3-三唑本身谈论得还很少。

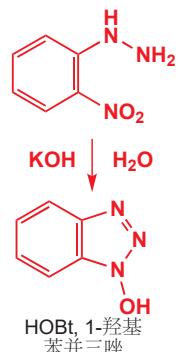
HOBr 是肽合成中重要的试剂

1-羟基苯并三唑(HOBr)是生化学家工作时的朋友。当需要一个氨基酸被活化的酯，与另一个氨基游离的氨基结合时(见 Chapter 23 中的一些例子)，它便会被加入反应中。它在十九世纪首次通过一个令人瞩目的简单反应制得。

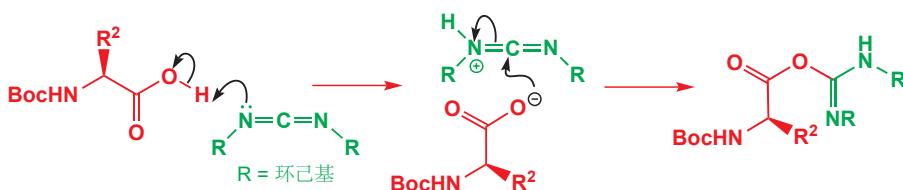
除了不稳定的N-O单键，HOBr的结构很容易理解，但我们还可以容易地画出一些其他的互变体，其中氧上的质子——杂环中唯一的质子——被移动到某个氮原子上。这些结构都是芳香的，第二个和第三个结构都是硝酮(nitrones)，第三个结构看起来不如前两个。



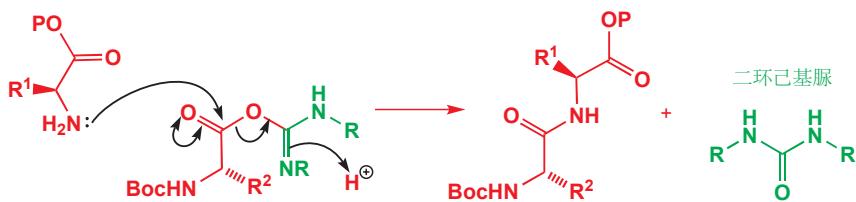
当在实验室中偶联氨基酸时，HOBr便会起到作用。这个反应是一个酰胺形成反应，但在 Chapter 23 中我们已经提到过，多肽的制取上，不能使用氨基酰氯——它们太过活泼，会引发副反应。相反，应该选用被活化的(有很好的作为离去基团的 RO^- 基)氨基酯。在 Chapter 23 中我们使用的是苯酚酯，而在偶联反应中，最常用偶联试剂(coupling reagent)是 DCC，二环己基碳二亚胺(dicyclohexylcarbodiimide)。DCC与羧酸这样反应：



您会在 Chapter 34 中了解一些硝酮化学。

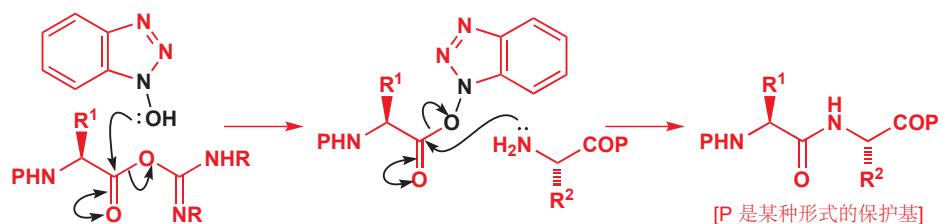


产物酯被亲核试剂取代时，会脱去一个非常稳定的脲作为离去基团，因而是被活化的。

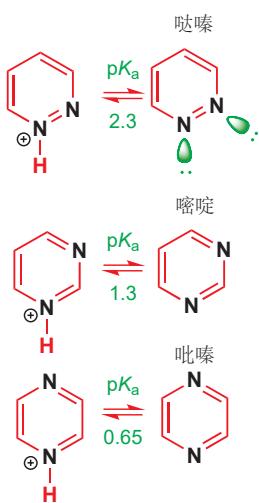


► Chapter 26 中有这样的观点：最亲电的羧酸衍生物也是最容易烯醇化的。

酯会被第二个氨基酸的氨基直接进攻，但问题在于，通常会发现，被活化的酯有一些外消旋化发生（通过烯醇互变）。一个很好的方法是使周围含有大量的 HOBT。它会提前于外消旋化，首先拦截被活化的酯，这主要是由于，反应被 HOBT 的加成高度加速。第二个在羰基上被保护的氨基酸，会进攻 HOBT 酯，以非常快速的，没有外消旋化的反应给出二肽。

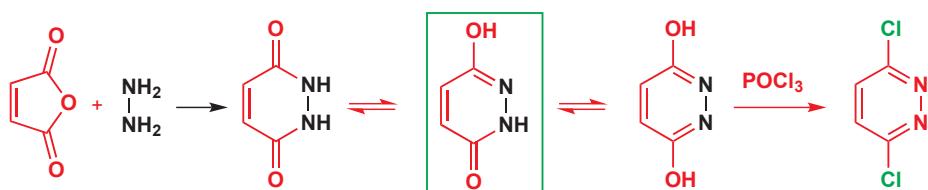


将更多氮原子放入六元环中

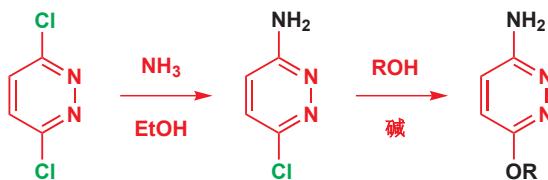


在本章的开始，我们提到了三种包含两个氮原子的六元芳杂环——哒嗪、嘧啶和吡嗪。这些化合物中，两个氮原子必定都是类吡啶氮，它们的孤对电子不离域在环中。

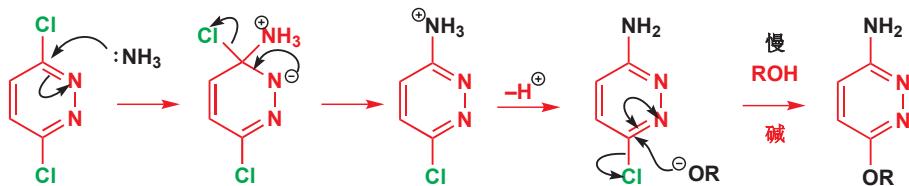
我们将在此简要地考察这些化合物。嘧啶的重要性超过其他两种，因为 DNA 和 RNA 中包含嘧啶——您会在 Chapter 42 中发现。全部三种化合物都是非常弱的碱——事实上几乎没有碱性。哒嗪比其他两种的碱性稍强，因为两对相邻的孤电子排斥彼此，使分子更加亲核（ α 效应，见 p. 513)。这些非常缺电子的环的化学性质，主要涉及亲核进攻和醇、胺等亲核试剂对 Cl 等离去基团的取代。为了介绍这一主题，我们需要引入一个杂环合成的例子，但这是下一章的主题。这个化合物，马来酰肼 (maleic hydrazide) 已经被了解了有一段时间了，因为用马来酸酐使肼发生两次酰基化便能很容易制得。



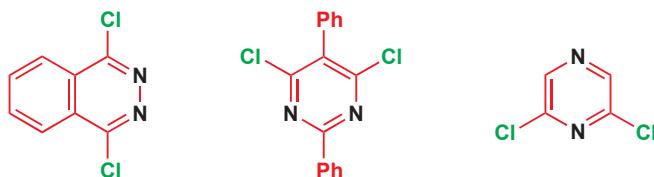
该化合物倾向于以第二种互变异构体存在（绿色框出的）。回想我们已经了解过的吡啶与 POCl₃ 的反应，哒嗪的反应无疑会给出二氯哒嗪。二氯哒嗪中的两个氯原子，可以以此被氧或氮亲核试剂取代。在第一步反应中，只有一个氯原子被取代，因而，如果需要的话，可以选择另一种亲核试剂发生第二次取代。



这是如何做到的呢? 这个反应的机理是对哒嗪环的加成, 和离去基团的失去。吸电子基 (Cl) 被强的给电子基 (NH_2) 取代, 因此反应后的化合物没有起始原料亲电, 反应的决速步, 亲核试剂加成的步骤便会更慢。

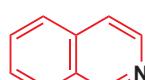


相同的原则也可应用于其他容易制得的, 这些环和它们苯并类似物的对称二氯衍生物。下面例子中所示的, 氮原子的相对关系可以是 1,2, 1,3, 或 1,4. 前两个分子被用于连接 Sharpless 不对称双羟基化反应中所需的喹啉衍生物配体, 我们将在 Chapter 41 中叙述。

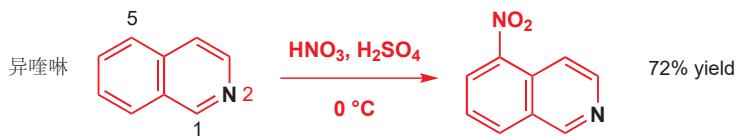


与吡啶稠合的环: 喹啉和异喹啉

苯环可以以两种方式稠合在吡啶环上, 氮原子与苯环相邻时得到重要的杂环喹啉 (quinoline), 氮原子在另一个位置上得到的是异喹啉 (isoquinoline). 奎宁 (本章开篇展示过的结构) 中有部分由喹啉形成, 异喹啉则用于形成异喹啉生物碱 (将在 Chapter 42 讨论) 的中心骨架。在本章中, 我们不需要对喹啉讲太多内容, 因为它的行为如您所料——是苯和吡啶化学性质的混合。亲电取代反应倾向于在苯环上发生, 而亲核取代反应则有利于在吡咯环上发生。因此喹啉的硝化会给出两种产物——5-硝基喹啉 和 8-硝基喹啉——比例近乎相同 (您会意识到, 反应其实发生于质子化的喹啉上)。



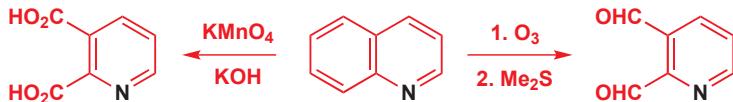
这很明显是相当不令人满意的, 但硝化反应实际上还算是表现得较好的反应。氯代反应会给出 (至少) 十种产物, 其中不少于物种是不同结构的氯代喹啉。异喹啉的硝化表现得好得多, 在 0°C 下以 72% 产率给出一种异构体 (5-硝基异喹啉)。



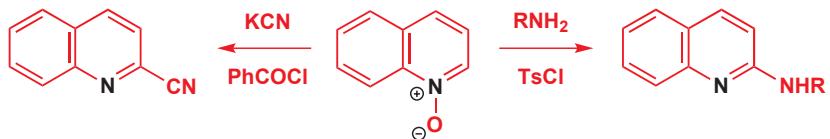
为了得到在吡啶环上的反应, 可以选用 N -氧化物——如我们促进吡啶本身的亲电取代的方法一样。一个很好的例子是吖啶 (acridine), 包含两个与吡啶稠合的苯环, 它会得到四种硝化产物, 都发生在苯环上。另一方面, 它的 N -氧化物, 以很好地产率只给出一种, 发生在吡啶环上唯一所剩的位置的硝化产物。



一般来说，这些反应的用处不大，大多数取代基已在喹啉合成之前，就被放入前体中，我们将在下一章阐述。但有一对喹啉的反应，不寻常并令人感兴趣。剧烈的氧化反应发生在更富电子的苯环上，并会破坏喹啉，离去在 2 和 3 号位有羰基的吡啶环。

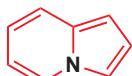


当在亲核试剂的存在下，用酰基化试剂处理 喹啉 N-氧化物 时，将会发生一个尤其有趣的反应。下面的两个例子显示，会在 2 号位发生亲核取代反应，您也许会将这类反应与吡啶 N-氧化物的亲核取代反应比较。它们的机理是相似的。



我们在考虑喹啉和吲哚中的稠环时，苯和杂环一直保持分开。但有一种方式，可以让它们更加紧密地结合，那就是在环的连接处放置氮原子。

氮原子可以处在环的连接处

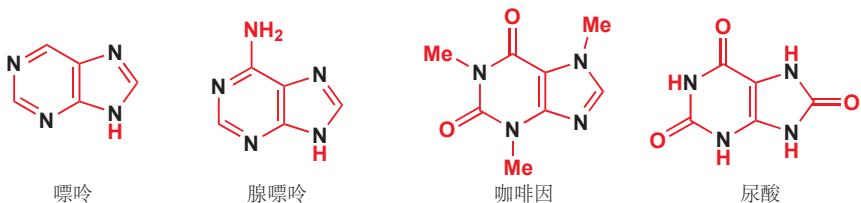


中氮茚

处在连接处的氮原子，由于需要成三根（三角型的） σ 键，因而需要是类吡咯氮，孤对电子在 p 轨道中。这意味着其中一个环需要是五元的，这类有趣的化合物中最简单的成员被称作中氮茚/吲哚（indolizine）——它包含沿着一根 C–N 键耦合在一起的一个吡啶和一个吡咯环。如果您审视这个结构，您便会发现，吡咯环肯定存在，但吡啶环却并不完全存在。当然，孤对电子和 π 电子全都是离域的，但这个体系，与吲哚和喹啉的不同，将它，从外环的角度，视作十电子环，比将它视作两个连接在一起的六电子环好得多。正如所料，中氮茚与亲电试剂在五元环上发生取代反应。

多于一个氮原子的稠环

继续将氮原子嵌入稠环体系也是可行的，并且很多重要的化合物都属于它们。嘌呤（purine-s）是 DNA 和 RNA 的一部分，例子包括下面所示的腺嘌呤（adenine）和鸟嘌呤（guanine，在下一页文字框中），简单的嘌呤在我们生命中也扮演着重要的角色。咖啡和茶的兴奋剂性质来源于咖啡因（caffeine），一个简单的三甲基嘌呤衍生物。它含有一个与嘧啶稠合的咪唑，尽管有两个羰基，它也仍是芳香的。



尿酸、痛风和别嘌醇

另一种嘌呤，尿酸 (uric acid) 在自然界中分布广泛——鸟类使用它，人类在某些程度上也使用它来排泄多余的氮——但当尿酸晶体在关节处沉积时，便会对人类造成很大的痛苦。我们称这种疼痛为“痛风”。解决方法是设计一种对产生尿酸的酶的特异性抑制剂，不出意料地，与尿酸类似的别嘌醇 (allopurinol) 是最佳的选择。



没有了两个羰基，咪唑环也被替换为吡唑环。DNA 中的鸟嘌呤在体内被降解为黄嘌呤 (xanthine)，然后被氧化为尿酸。别嘌醇与黄嘌呤氧化酶 (xanthine oxidase) 结合，只使其失去活性，而不与之反应。事实上，它模拟的不是尿酸，而是以竞争模式模拟真正的底物，黄嘌呤。这种酶在人体的新陈代谢中起到的是次要作用，因而抑制它并不会导致严重的结果——只会防止尿酸的过量产生。



很多稠合杂环具有非常吸引人的风味和气味性质。通常来说，吡嗪在很多强烈食品风味中是重要的：右侧，包含一个处在环连接处的氮原子的稠合吡嗪，烤肉味道中最重要的化合物之一。在下一页的文字框中，您可以阅读到有关提供青椒风味的简单吡嗪的内容。

最后，右侧的第二个化合物，形成了一组重要的药用分子，包括对人类的抗肿瘤化合物，和对动物的驱虫药 *anthelmintics* (驱赶寄生虫的药物)。它们由一个 6/5 稠合芳环体系衍生，该体系是一个包含三个氮原子的中氮茚环体系。

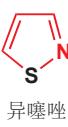
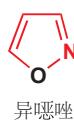
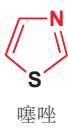
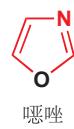
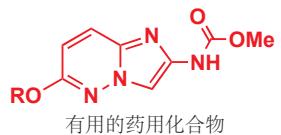
上述所有的多杂原子插入，涉及的都只有氮原子；现在，让我们简要地着眼于将氮与氧在杂环中结合时会发生什么。

芳杂环可以包含很多氮原子 却只能包含一个硫或氧原子

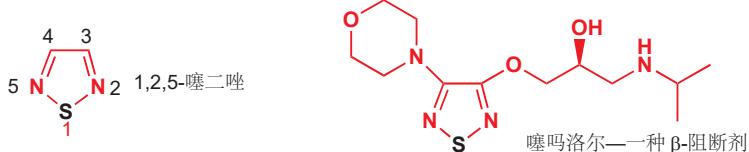
中性的氧和硫原子只能成两根键，因而它无法像吡啶中的氮原子一样加入环中——它只能以吡咯的方式加入。我们可以依我们所好，在环中加入很多类吡啶氮；但无法加入多于一个类吡咯氮。近似地，我们也只能在芳环中加入一个氧或硫原子。最简单的例子是噁唑 (oxazoles)、噻唑 (thiazoles)，及它们较不稳定的异构体异噁唑 (isoxazoles) 和异噻唑 (isothiazoles)。

“异-”化合物的不稳定性来自于弱的 O—N 或 S—N 键。这些键可以被还原剂切断，而还原剂通常还会继续还原剩余的官能团。还原 N—O 键得到的第一个产物是一个不稳定的亚胺-烯醇；烯醇会互变异构为酮，亚胺会被继续还原为胺。

带有更多氮原子的这样的杂环也可存在，但相对不重要，我们只会提及其中一个，1,2,5-噻二唑，由于它是一种药物，噻吗洛尔 (timolol) 的一部分。



■ 噻吗洛尔是一种 β -阻断剂，可以阻断肾上腺素的某种行为，并通过抵抗高血压阻止心脏病的侵袭。



青椒的风味

对青椒风味化合物的探索为我们提供了回顾一些光谱法的机会。这种强效的化合物是由青椒 (辣椒属菜椒变种 *Capsicum annuum var. grossum*) 的油中分离得到的。油约占该青椒质量的 0.0001%，青椒主要的风味来源化合物又占油中的 30%。它的分子离子的分子量为 166，看起来像是没有氮的化合物，也许是 $C_{11}H_{18}O$ 。但高分辨率质谱法揭示， M^+ 的分子量事实上是 166.1102，几乎精确地对应于 $C_9H_{14}N_2O$ (166.1106)。

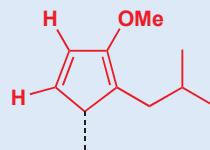
IR 中没有 OH, NH, 或 C=O 峰，质子 NMR 如下所示。

δ_H , ppm	积分	形状	J , Hz	注释
0.91	6H	d	6.7	Me_2CH^-
1.1–2.4	1H	m	?	
2.61	2H	d	7.0	CH_2CH^-
3.91	3H	s	—	$-OMe?$
7.80	1H	d	2.4	芳香
7.93	1H	d	2.4	芳香

Me_2CH 和 CH_2CH 信号中的 “CH” 特征必定是同一个 CH，它也必定是 1.1–2.4 ppm 处的信号，是唯一一个显示出足够的偶合的，因而应描述为一个“多重峰”。它会是三重峰的七重峰，即 21 条。我们可以很容易地重建出分子的脂肪族部分，它包含连接在相同的 CH 基上的两个甲基和一个 CH_2 基。



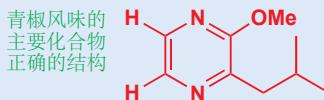
我们还有一个 OMe 基 (只有氧的电负性足以将甲基带至 4 ppm 附近)。目前加起来是 $C_9H_{12}O$ ，所剩的还有 $C_4H_2N_2$ ——没有关于氮官能团的线索。我们还要一个必定包含氮的芳环 (由于仅剩下五个碳原子——不构成苯环！) 两个芳香氢之间的偶合常数为 2.4 Hz。那么可能含有一个吡咯环吗？不可能，有两点理由。如果我们尝试构建这样的分子，我们便无法容纳最后的氮！如果我们将它放在虚线的末端，它便会成为可被检测到的 NH_2 基，但事实并非如此。



更好的理由是，化学位移都是错误的。富电子的吡咯环上的质子应在 6–6.5 ppm 周围，比苯 (7.27 ppm) 更高场。但这些质子位于 7.8–8.0 ppm，比苯低场。此处是一个被去屏蔽的 (缺电子) 环，而不是一个被屏蔽 (富电子) 的环。根据您目前对杂环化学的了解，这个环必定是一个六元环，因而也必定还要放入两个氮原子。下面是三种满足要求的方式。



小的偶合常数真正适合的只有是吡嗪，化学位移，虽然没有那么低场，也大约是正确的。这是由于环上还有一个向芳香体系供电子的 MeO 基，会略微提高屏蔽，并将电子向高场移动。这给了我们一个独特的结构。

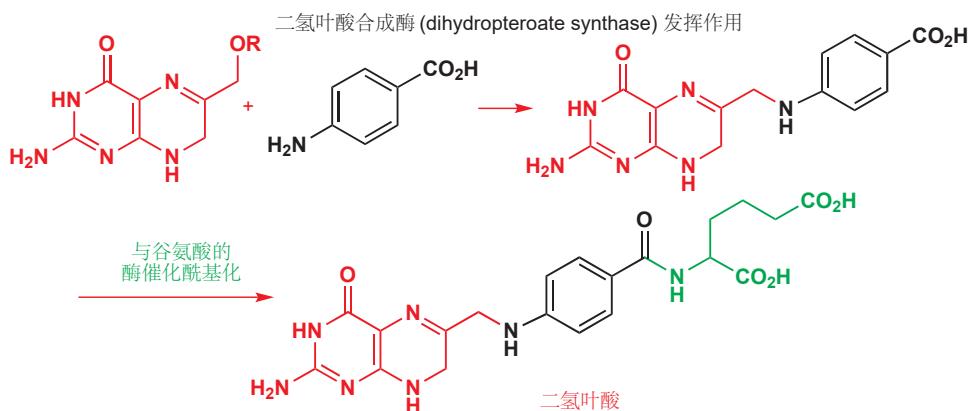
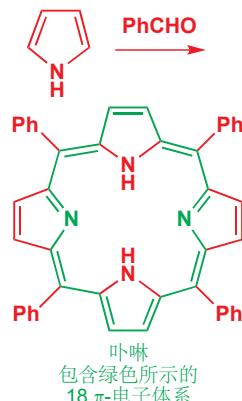


只有一种方法可以确定，那就是制取这种化合物，并看看它是否在各个方面都与天然产物一致，包括生物活性。调查人员这样做后，感到十分后悔。结构确实是正确的，但对于生物活性——青椒的味道——则太过强烈，以至于它们不得不将做这项研究的实验室封起来，没有人会再到那里研究。人类可以从水中侦察到 10^{12} 分之 2 的这种化合物。

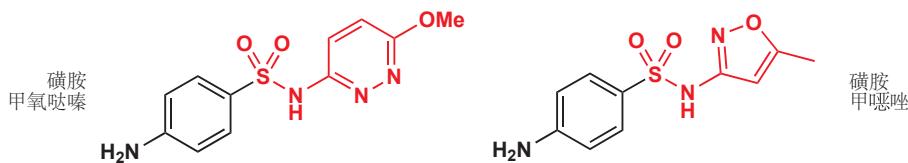
芳杂环另有成千上万种

另有成千上万种，本章没有涉及的芳杂环存在，但我们并不打算讨论它们，我们希望您会感激我们的这一举措。事实上，已经是时候停下来了，而我们则会留给您关于可能的复杂性的提示。如果将吡咯与苯甲醛结合，则会以很好的产率得到一种颜色鲜艳的结晶化合物：卟啉 (porphyrin)。那么，这个环体系是芳香的吗？它当然是高度离域的，而您对这一问题的答案，也显然取决于是否包含氮的孤对电子。事实上，如果您忽略类吡咯氮原子，只包括类吡啶氮原子，并考虑外圈，那么它含有九根双键，18 个电子——符合 $4n + 2$ 。大多数人同意这个化合物是芳香的。

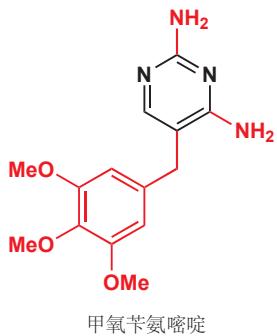
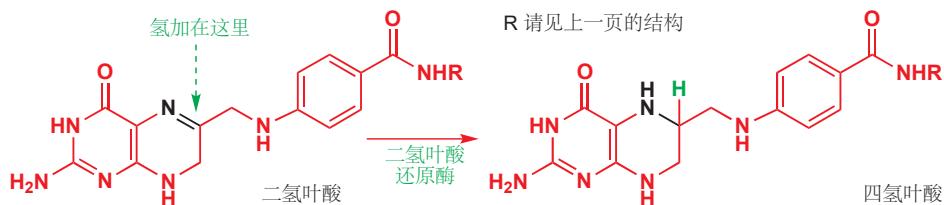
一些杂环比较简单，而一些则非常复杂，很多复杂的杂环还是我们生命的必需品。我们将以一个杂环化学发挥作用的精彩故事结束这一章。叶酸 (Folic acid) 如今在新闻中频繁以维生素出现，对于孕妇尤其重要，但涉及在所有生命体的新陈代谢中。叶酸在自然界中由三部分组成：杂环起始原料 (红色)，对氨基苯甲酸 (黑色)，和谷氨酸 (绿色)。如下，您便看到了它的前体，二氢叶酸 (dihydrofolic acid)。



虽然叶酸对于人体健康至关重要，但我们没有用来制造它的酶：它是一种维生素，这意味着我们必须在饮食中不断摄入，否则我们会死亡。另一方面，细菌是可以制造叶酸的。这会非常有用，因为这意味着如果我们能抑制叶酸合成所需的酶，我们便可以杀死细菌，并且我们不可能伤害到自己，因为我们没有那些酶。磺胺药物 (sulfa drugs)，例如磺胺甲氧嘧啶 (sulfamethoxypyridazine) 或磺胺甲噁唑 (sulfamethoxazole)，都能模拟对氨基苯甲酸，并抑制二氢叶酸合成酶。它们的磺酰胺部分，都各自含有一种新的杂环体系。



叶酸合成的下一步是将二氢叶酸还原为四氢叶酸。人类和细菌都可以完成这一步，尽管它看起来很微不足道（见分子中的黑色部分），但它只能由非常重要的**二氢叶酸还原酶** (dihydrofolate reductase) 完成。



虽然细菌和人类都有这种酶，但二者有较大的不同，这使我们能用特定的药物去进攻细菌的那一种。一个例子是甲氧苄氨嘧啶 (trimethoprim)——另一个具有嘧啶核心（图中黑色）的杂环化合物。这两类破坏细菌叶酸代谢的药物通常一起使用。

我们会在下一章了解如何制取这些杂环体系，并在 Chapter 42 中了解其他体现杂环化合物在生命体中的重要性的例子。

您应当熟悉哪些芳杂环？

这当然，几乎是一个个人选择的问题。但任何有机化学家都必须知道最简单的杂环的名称，我们在下文列出了一个表格，并附有一些建议。首先，任何有机化学家都必须知道：



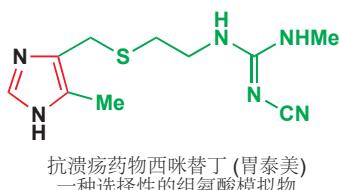
下面是我们建议的一个关于在生命和在人类医药的化学中，扮演重要角色的五个环系的表格——很多药物都基于这五种结构。

1 咪唑

最重要的含有两个氮原子的五元环

蛋白质中组氨酸的一部分，在酶催化机理中是重要的

取代的咪唑是抗溃疡药物西咪替丁的基本部分

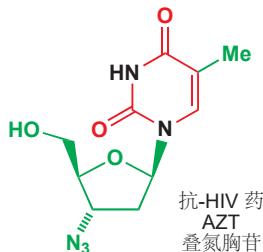
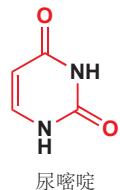
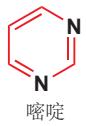


2 嘧啶

最重要的含有两个氮原子的六元环

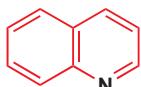
三种官能团化的嘧啶是 DNA 和 RNA 结构的组成部分，如尿嘧啶

很多抗病毒药物，尤其是抗-HIV 药物，都是修饰过的 DNA 片段并包含嘧啶



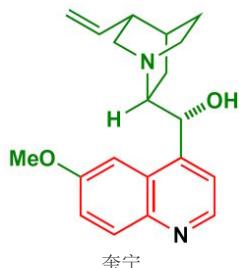
3 喹啉

两种苯并吡啶中的一种，有很多应用



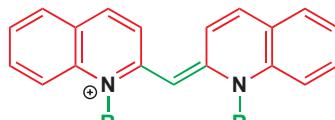
喹啉

天然地出现于重要的抗疟疾药物奎宁中



奎宁

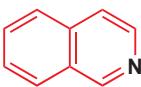
在彩色摄影中用作特定光波长的感光剂的“花青色”染料



一种“花青色”染料

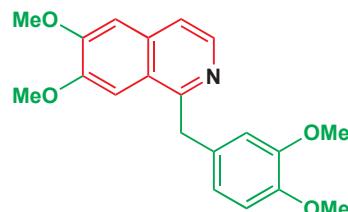
4 异喹啉

另一种苯并吡啶，也有很多应用



异喹啉

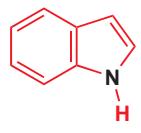
天然地出现于苄基异喹啉生物碱中，例如罂粟碱 (papaverine)



罂粟碱——一种苄基异喹啉生物碱

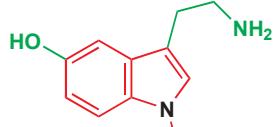
5 吲哚

苯并吡咯中更重要的一个



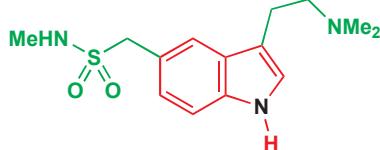
吲哚

以色氨酸形式出现于蛋白质中，以神经递质血清素 (serotonin, 5-hydroxy-tryptamine) 的形式出现于大脑中



血清素——一种神经递质

有很多基于色氨酸的重要现代药物，包括用于治疗偏头痛的舒马普坦 (sumatriptan)，和癌症化疗所用的止吐剂昂丹司琼 (ondansetron)



舒马普坦：治疗偏头痛

延伸阅读

基本介绍: *Aromatic Heterocyclic Chemistry*, D. T. Davies, Oxford Primer, OUP, 1992. 最好的关于杂环的总结性文本 (general text) 是 J. A. Joule 和 K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*, 4th edn, Chapman and Hall, London, 2010. S. Warren 和 P. Wyatt, *Workbook for Organic Synthesis: the Disconnection Approach*, Wiley, Chichester, 2009, chapters 32, 34, and 35 (译本: 有机合成:切断法, 科学出版社, 2010).

青椒化合物参考文章: R. G. Buttery, R.M. Seifert, R. E. Lundin, D. G. Guadagni, and L. C. Ling, *Chemistry and Industry (London)*, 1969, 490.

重氮四唑: P. B. Shevlin, *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 1379. 并被用于与巴克敏斯特富勒烯反应: R. M. Strongin and group, *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 3522.

检查您的理解



为确保您真正掌握了这一章的内容，请尝试解决本书 Online Resource Centre (在线资源中心) 中的习题：
<http://www.oxfordtextbooks.co.uk/orc/clayden2e/>

芳杂环 2: 合成

联系

→ 基础

- 芳香性 ch7
- 烯醇和烯醇盐 ch20
- 烯醇盐的 Michael 加成 ch25
- 烯醇盐的羟醛反应和酰基化反应 ch26
- 逆合成分析 ch28
- 芳杂环的反应 ch29

目标

- 热力学与我们同在
- 首先切断 碳–杂原子键
- 如何由 1,4-二羰基化合物 制取吡咯、噻吩和呋喃
- 如何制取吡啶和吡啶酮
- 如何制取哒嗪和吡唑
- 如何由 1,3-二羰基化合物 和脒制取嘧啶
- 如何制取噻唑
- 如何通过 1,3-偶极环加成 制取异𫫇唑和四唑
- Fischer 呋噪合成法
- 制取药物: 万艾可、舒马曲坦、昂丹司琼、吲哚美辛
- 如何制取喹啉和异喹啉

→ 展望

- 环加成 ch34
- 生物化学 ch42

在本章中，您将重新考察刚刚学过的杂环体系，并找出制取它们的方法。您也会遇到一些新的杂环体系，并也会寻找它们的制取方法。对于这么多将要考虑的杂环，您可能会失去信心，但不要担心。杂环的制取是容易的——这也正是杂环如此繁多的原因。这反映出...

- 制取 C–O, C–N, 和 C–S 键是容易的。
- 分子内的反应比分子间的反应更被喜欢。
- 形成五元和六元环是容易的。
- 我们在讨论的是芳香的，即，非常稳定的分子。

如果我们要将这些要点运用为我们的优势，那么开始前，我们必须思考策略。当我们制取苯化合物时，我们通常由一个预先得到的简单苯衍生物开始——加苯、苯酚、苯胺——并通过亲电取代反应添加侧链。而在本章中，我们的策略则常常是构建已经完成大多数取代的芳环，然后再添加一小部分，也许通过亲核取代反应，大多数通过亲核取代反应。

我们通常通过杂原子 (O, N, S) 作为亲核试剂，合适的官能化的碳原子作为亲电试剂的环化反应

制取。亲电试剂几乎总是某种羰基化合物，本章也会帮您复习 Chapters 10, 11, 20, 25, 和 26 中的羰基化学，及 Chapter 28 中叙述的合成方法。

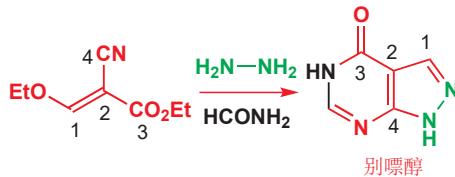
热力学与我们同在



我们将要遇到的一些合成将会令人惊奇地简单！有时候，我们似乎可以直接将正确数目的原子混合在一起，并让热力学做余下的工作。吡啶的一种商业合成方法，就是将乙醛与氨直接在一定的压力下结合。

产率仅约为 50%，但在这样一个简单的过程中，这有何妨呢？通过数原子，我们猜测，四分子的乙醛和一分子的氨反应，但真正的方式是热力学战胜了机理。复杂得多的分子有时候也很容易制取。例如您在上一章遇到的别嘌醇。原子到了什么地方并不难得出——肼很明显产生了吡唑环中相邻的一对氮，酯基也一定是羰基的来源（颜色和数字说明了这些问题）——但您会计划用这种合成吗？

► Chapter 29, p. 751 讨论了别嘌醇。

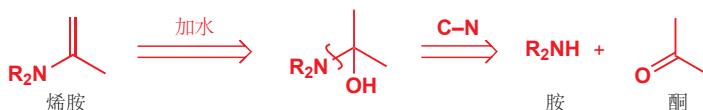


我们会发现，这种“女巫的酿造 (witch's brew)”方法只对于少部分基础环系可用，一般来说，仔细的设计在这里也一样重要。芳杂环合成与其他合成的差异在于容忍性——它通常“正确”，很少错误。现在，我们将认真地着眼于芳环合成的设计。

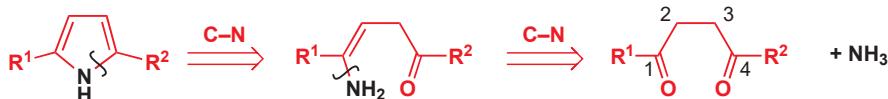
首先切断 碳–杂原子键

最简单的思路，是移去杂原子，并观察我们需要什么亲电试剂。我们会用吡咯作为例子。吡咯中的，氮在环的两侧各形成一个烯胺，我们知道，烯胺可通过羰基化合物和胺制得。

► 这是您在 Chapter 28 中遇到的逆合成箭头。



如果我们对吡咯做同样的切断，并忽略中间状态，我们便可再两侧各重复一次 C–N 切断。



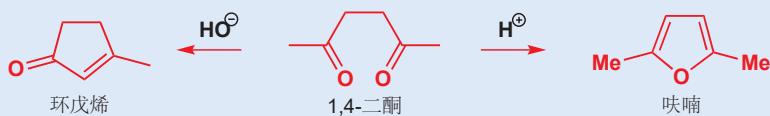
因而，我们所需的是一个胺——在此情况下是氨——和一个二酮。如果两个羰基处于 1,4 关系，那么我们会得到一个吡咯。因此 2,5-己二酮 与氨反应会高产率地给出 2,5-二甲基吡咯。制取呋喃更加容易，因为杂原子 (氧) 已经在那里了。与酸一同加热就足够了。



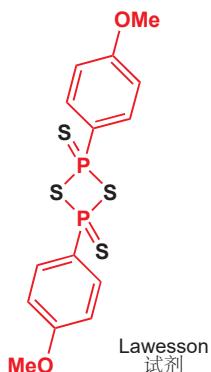
避免羟醛产物

1,4-二酮同样相当容易通过分子内羟醛反应(见 Chapter 26, p. 636)自缩合以得到含有全碳五元环的环戊烯。这也是一个有用的反应,但我们需要知道如何控制它。通常的规则是:

- 碱催化得到环戊烯。
- 酸催化得到呋喃。



对于噻吩,理论上我们可以使用 H_2S 或其他一些硫亲核试剂;但在实践上,通常用亲电试剂将两个 $\text{C}=\text{O}$ 键转化为 $\text{C}=\text{S}$ 键。硫酮 /Thioketones/ 比酮不稳定得多,因而环化马上发生。常见的选择是 P_2S_5 和 Lawesson 试剂 /Lawesson's reagent/



● 制取五元杂环

1,4-二羰基化合物与氮、硫,或氧发生环化反应,得到五元芳杂环吡咯、噻吩,和呋喃。

将此拓展到用 1,5-二酮制取吡啶似乎是合乎逻辑的,但有一个小问题,两个烯胺生成时只引入了所需的三个双键中的两个。若要得到吡啶,则起初就要在量羰基间的碳链上存在一个双键。但另一个问题便产生了——环化若想发生,这个双键必须是顺式的。



大体上说,用饱和 1,5-二酮,并将产物氧化为吡啶是更容易的。这一过程由非芳香性化合物生成了芳香性化合物,因而氧化是容易的,上图中的问号,可以是几乎任何一种简单氧化剂,我们稍后就会了解到。

● 制取六元芳杂环

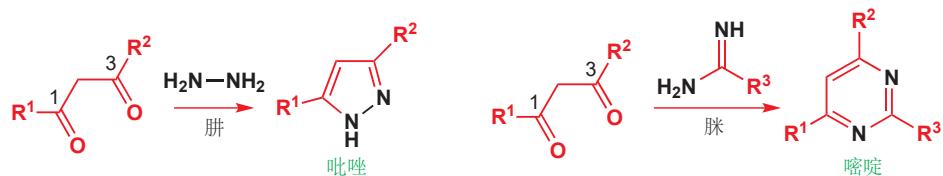
1,5-二羰基化合物与氮亲核试剂的环化产物,可被氧化为六元芳杂环吡啶。

含两个氮原子的杂环也可用相同策略得到

将 1,4-二酮与肼 (NH_2NH_2) 反应,可以再次制得烯胺,然后仅需一个氧化步骤即可得到哒嗪。这是一个很好的合成路线。



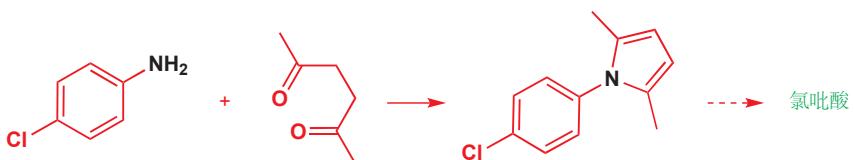
如果我们用 1,3-二酮，那么则会得到五元杂环，并且所形成的亚胺和烯胺已经足够得到芳香性，无需任何氧化。产物是吡唑。当然，这个策略不要求两个杂原子相连。用脒与相同的 1,3-二羰基化合物结合，所得的是六元杂环，由于亲核试剂也包含一根双键，得到的直接是芳香的嘧啶。



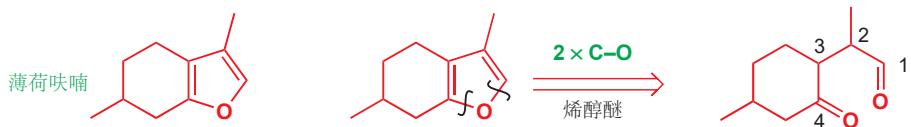
由于二酮和其他二羰基化合物可以通过烯醇盐化学 (Chapters 25, 26, 和 28) 很容易地制得，这个策略也十分受欢迎，在讨论针对不同类别的芳环的特殊制取反应前，我们会先着眼于一些详细的例子。

吡咯、噻吩和呋喃来源于 1,4-二羰基化合物

我们需要说明的一点是，用伯胺完成吡咯合成，与用氨是一样好的；我们在 Chapter 29 中讨论过的氯吡酸所需的吡咯，便是这一过程的很好的例子。合成非常简单。



有关呋喃合成的例子，我们选取的是薄荷呋喃 (menthofuran)，它贡献了薄荷的香味。它包含第二个环，但如之前的其他情况一样，简单地切断烯醇醚，也不会有任何问题。

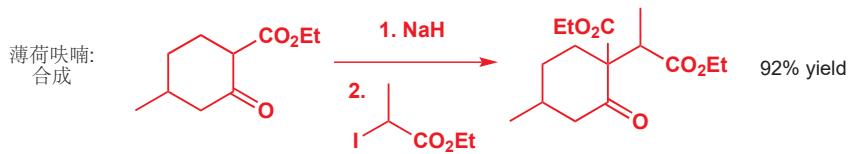


起始原料还是一个 1,4-二羰基化合物，呋喃的 C1 上没有任何取代基，与之一致地，该位点是一个醛而非酮。这可能会在合成中导致问题，因此在进一步切断前，需要对中间体做出一些更改（您在 Chapter 28 见过的记号）。

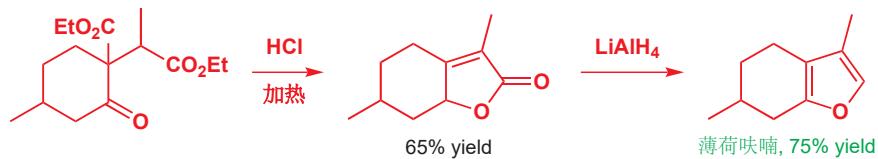


■ 卤代醛很不稳定，应当避免。

尤其注意，我们将醛氧化为酯，以使之更稳定——在合成中，会需要还原。下面是合成中的烷基化步骤，在 α -碘代酯上确实发生得非常好。



酸性的环化一次性完成了许多个反应。首先，1,4-二羰基化合物会环化为一个内酯而不是一个呋喃，多余的酯基通过水解和脱羧失去。注意，形成的双键会与内酯羰基共轭。最后，通过还原得到呋喃；无需特殊的措施——一旦酯被部分地还原了，它便会脱水得到呋喃，而呋喃的芳香性又会阻止进一步的还原，即使是 LiAlH_4 也是没用的。

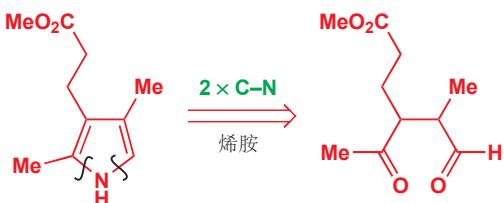


● 提醒

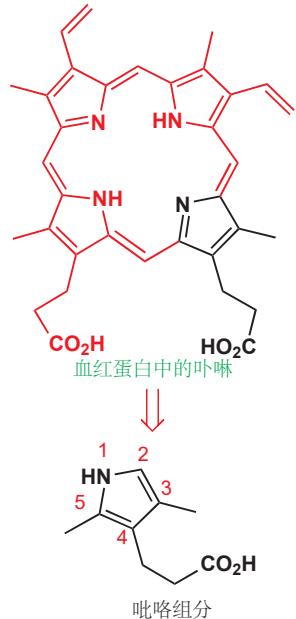
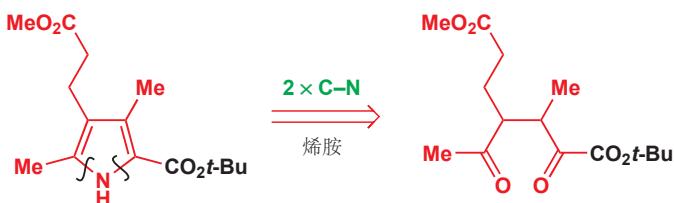
1,4-二羰基化合物与氮、硫，或氧发生环化反应，得到五元芳杂环吡咯、噻吩，和呋喃。

现在，我们需要进一步考察这些思路，并讨论一种遵循这一策略的，而又包含一个巧妙的转折的，重要的吡咯合成。这开始于血液中的卟啉。在 Chapter 29 中，我们给出了卟啉的结构，并且向您展示了，它含有通过一个大环 (macrocyclic) 连接的四个吡咯环。我们将要着眼于其中一个吡咯。

卟啉可以通过将种种吡咯以正确的顺序连接起来得到，标出的部分（及其旁边的一个）所需的是一个在3号和4号位有正确的基团，5号位有甲基，2号位有氢原子的吡咯。2号位必须是空的。如下将其更方便地表示出来，然后用刚才使用过的方式切断。

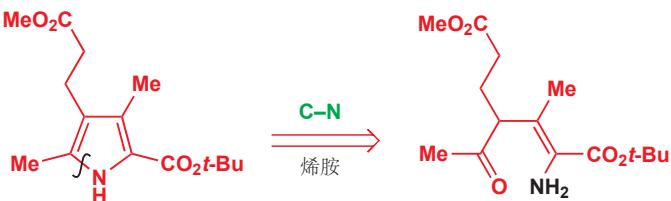


毫无疑问，这样的合成是可行的，但出于一些原因，值得我们换一种方式进行。我们并不喜欢制取在 C2 位空缺的吡咯，因为这样的吡咯会非常活泼，据 Chapter 29，我们可以用叔丁酯基可逆地阻碍这个位点。这给予我们了一个非常困难的，包含四个不同的羰基的起始原料。



→ 关于如何控制吡咯反应性的讨论请见 p. 733.

两个彼此相邻的羰基，便是我们给自己制造的选择性麻烦。我们可以通过将其中一个替换为胺来避免这个问题吗？这种方式所得的是一个 α 氨基酸的酯，一个比之前好得多的起始原料，这也对应于只断裂一根 C–N 键。



这样观察似乎并不能看出什么进展，但假如我们将双键移动倒与酮共轭，那么事情就不一样了。总之，双键开始时在哪里并不重要——我们往往会得到芳香产物。



■ 与 1,3-二羰基化合物发生的共轭加成已在 Chapter 26 中讨论过。如果您已阅读过 Chapter 28，那么您应当能意识到这样的反应是制取 1,5-双官能化化合物的极好方法。

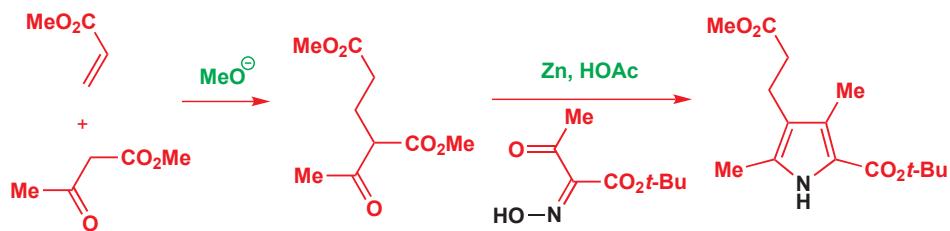
所得的两种简单得多的原料仍需要制取。酮酯是一个 1,5-二羰基化合物，因此可以通过烯醇盐的共轭加成制取，若加入第二个酯基，这一过程便会得到很大程度的促进。



另一个化合物是一个氨基酮酯，如果我们试图制取纯化合物，那么它便一定会与自己反应。解决方案使之在最终的反应混合物中生成，这可以通过另一种稳定烯醇盐的亚硝化（得到肟）和还原（得到胺本身，Chapter 20）完成。

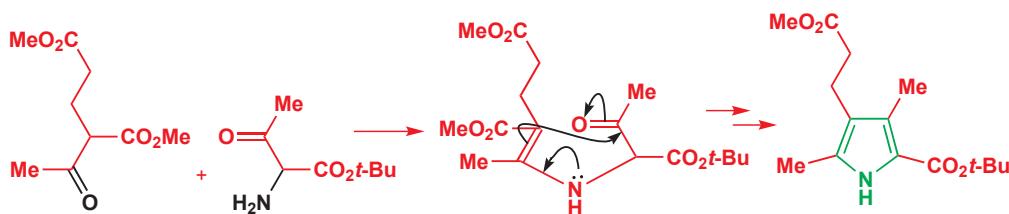


醋酸中的锌（Chapter 23）可以将肟还原回胺。我们的合成，开始于共轭加成，而后是在酮二酯的存在下肟的还原。

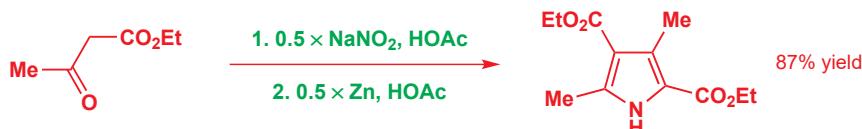


这个反应在一步中形成了所需的吡咯！首先，肟被还原为胺，然后氨基与酮二酯中最活泼的羰基

(酮羰基) 形成亚胺。最后, 非常形成的烯胺环化到 (cyclizes onto) 另一个酮上。



这个吡咯合成方法足够重要, 以至于它被以它的发明者命名为——Knorr 吡咯合成法 (Knorr pyrrole synthesis). Knorr 本人用一个格外有效的反应制得了一个较简单的吡咯。看看您是否能搞清楚发生了什么。



杂环合成方法的名称

标准的杂环合成方法往往有与它们关联的名称。很多名称都很少有化学家使用, 只有其中著名的几个: 我们会提到 Knorr 吡咯合成法, Hantzsch 吡啶合成法, 和 Fischer、Reissert 咪唑合成法。我们不会将由 1,4-二羰基化合物 生成呋喃的方法叫做 Feist-Benary 合成法, 当然这类的名称还有很多。如果您真的对其他的这类名称感兴趣, 那么我们建议您阅读杂环化学的专业书籍。

如何制取吡啶: Hantzsch 吡啶合成法

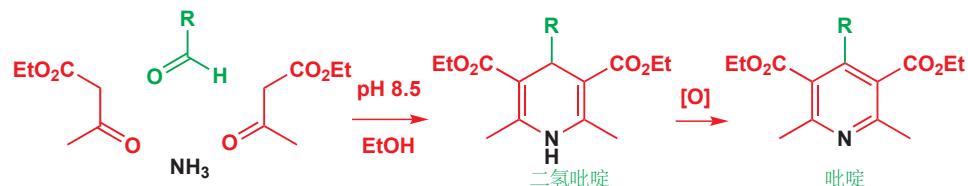
将两个酮酯以一个氮原子偶联的思路, 除去需要额外碳原子的情况, 对于吡啶也是适用的。我们还需要一个醛, 并且另一个重要的差异是, 氮原子以亲核试剂而非亲电试剂的形式添加。这是 Hantzsch 吡啶合成法 (Hantzsch pyridine synthesis) 的特征, 它是一个由简单起始原料完成的四组分反应。



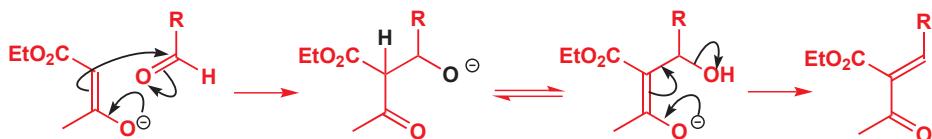
Arthur Hantzsch, 1857–1935, 莱比锡“狂热的立体化学家”, 因他与 Werner 在苏黎世的 ETH (苏黎世联邦理工学院) 的工作闻名, 1890 年, 他在那里提出肟可以以顺式和反式形式存在。

从图示中, 很难理解反应背后所依据的原理, 因此让我们来探索它的细节吧。反应的产物事实上是一个二氢吡啶, 它可以被 HNO_3 , $\text{Ce}(\text{IV})$, 或喹啉等试剂氧化为吡啶。

仅仅将组分以正确的比例在乙醇中混合, 反应便会非常简单地发生。水的存在不会破坏反应, 加入的氨, 有时是胺, 也可保证所需的微碱性的 pH. 任何醛, 甚至是甲醛都可以使用, 结晶的二氢吡啶的产率通常非常高。

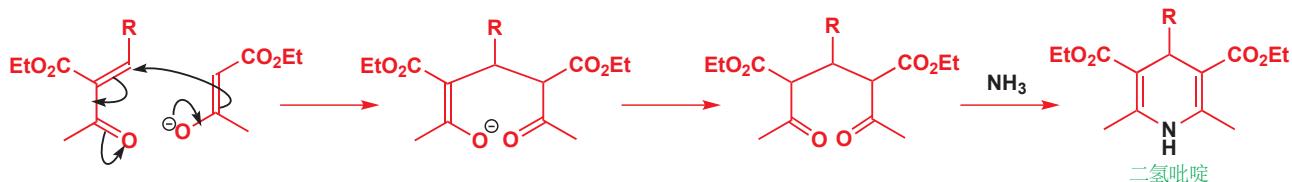


这个反应令人印象深刻的小分子的分子识别 (molecular recognition) 的例子，写出详尽的机理是一种大胆的挑战。我们可以看出，某些事情必定会发生，但它们发生的先后顺序都只是猜测。氨必定会进攻酮基，但它会倾向于进攻更亲电的醛，因此这很有可能不是第一步反应。酮酯的烯醇或烯醇盐必定会 (两次) 进攻醛，因此让我们从这个过程开始。



Interactive mechanism for Hantzsch pyridine synthesis

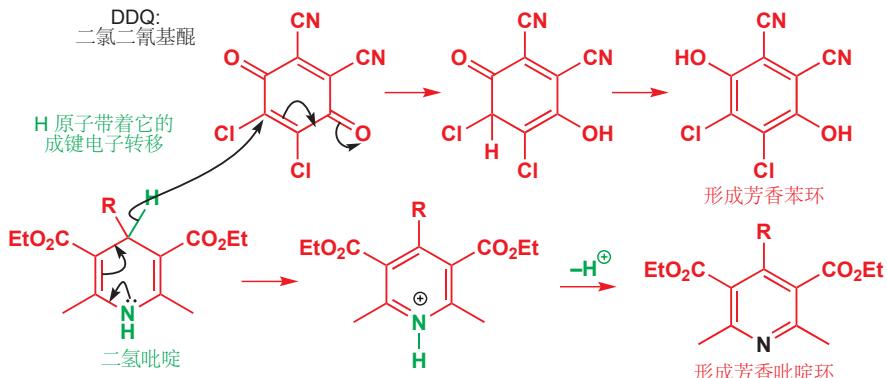
加合物与酮酯的稳定烯醇盐式处在平衡中，平衡现在会给出不饱和羰基化合物。这个过程关联的是我们在 Chapter 26 中讨论过的羟醛反应。所得的烯基酮在双键的一侧有两个羰基，因此是一个非常好的 Michael 受体 (Chapter 25)。第二分子的烯醇盐会通过共轭加成，来完成分子碳骨架的构建。现在，氨会进攻任意一个酮，继而将环化到另一个酮上。由于酮比酯更加亲电，可以料到，氨是倾向于如此反应的。



■ 我们将在 Chapter 42 中展示，自然界用相关的二氢吡啶作为生命体中的还原剂。

Interactive mechanism for quinone oxidation of dihydropyridines

必要的氧化反应是简单的，既因为产物是芳香的，又因为氮原子可以帮助排出 4 号位上的氢原子，以及它的电子对。如果我们用醌 (quinone) 作为氧化剂，同步步中两个化合物都会变为芳香。

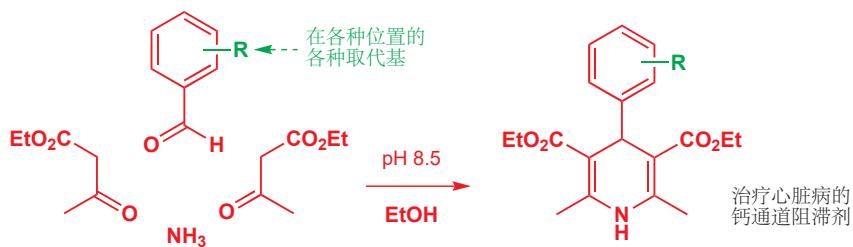


概括这个机理，它的要点为：

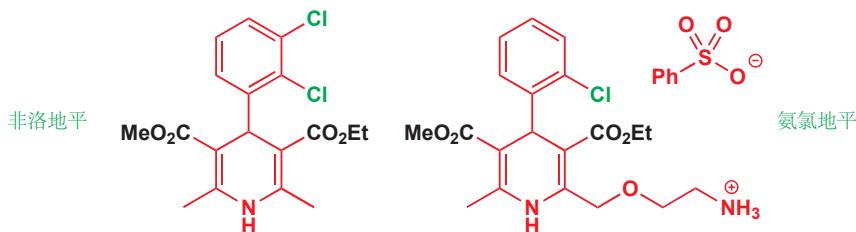
- 醛和酮酯间的羟醛反应
- 另一酮酯对烯基酮的 Michael (共轭) 加成
- 氨对其中一个酮的加成
- 亚胺或烯胺环化到另一个酮上。

其中一些步骤可能会以不同的顺序发生。

Hantzsch 吡啶合成法是一个古老的发现 (1882)，在 1980s 年代，随着对于——由芳香醛制备的二氢吡啶中间体是钙通道阻滞剂 (calcium channel-blocking agents)，进而可作为有价值的心脏病药物，治疗心绞痛和高血压——的发现，它突然变得显要。

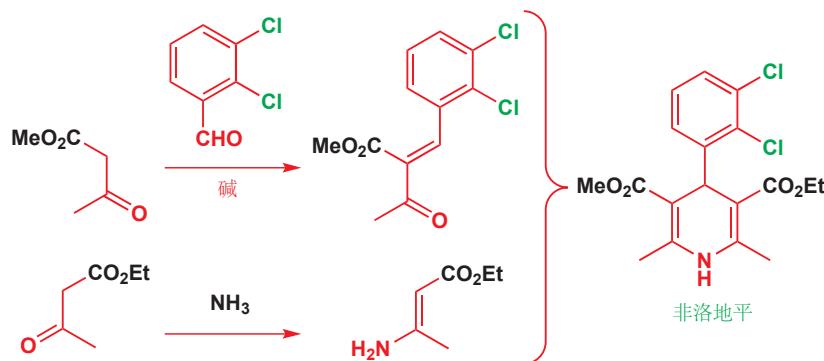


到目前为止都不错。同样有一点变得越来越清晰, 即最好的药物是不对称的——有些的对称性很细微, 比如非洛地平 (felodipine), 有些则十分严重, 比如辉瑞的氨氯地平 (amlodipine). 虽然乍一看它们非常简单, 但方便的 Hantzsch 合成法却不能合成这些化合物。



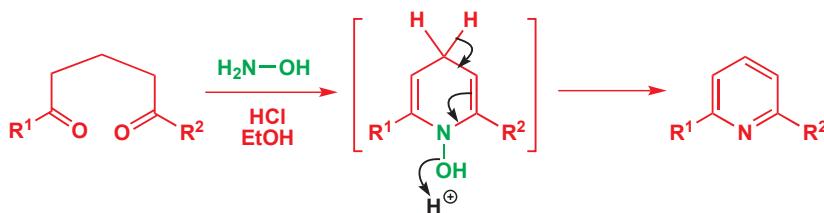
这些药物抑制 Ca^{2+} 例子跨细胞膜的运输, 并在不影响心脏工作的情况下, 选择性地舒张肌肉组织。它们可以降低高血压。辉瑞的氨氯地平(Istin™ 或 脉优 Norvasc™) 是一种非常重要的药物。

显然, 分子的一半在第一步组装中需要修饰。解决方案来自由 Robinson 完成的早期工作, 它是第一个由酮酯和胺制出烯胺的人。分子的一半由烯胺制得, 另一半则来源于与之分开的烯基酮的合成。我们可以用非洛地平作为一个简单的例子。

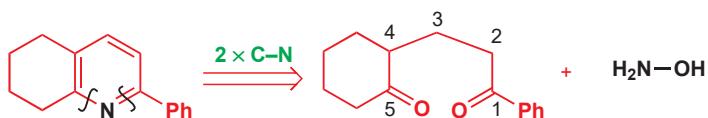


其他的吡啶合成法

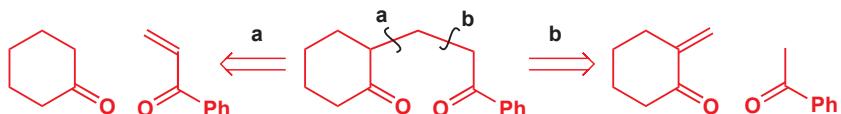
Hantzsch 合成法产生的是被还原的吡啶, 而还有很多合成法是直接通向吡啶的。其中最简单的一种是用羟胺 (NH_2OH) 替代氨做亲核试剂。1,5-二酮 与之反应会得到氮上带有羟基的二氢吡啶, 然后它会失去水, 无需氧化便形成了吡啶。



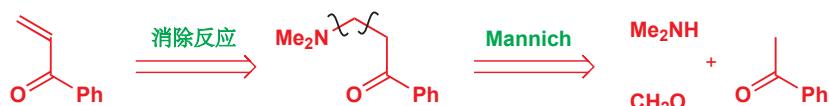
下一页的例子展示了这些 1,5-二酮 如何能快速地由 Mannich (Chapter 26) 和 Michael (Chapter 25) 反应制得。我们的吡啶含有一个苯取代基和一个稠合的饱和环。首先我们必须切断 1,5-二酮。



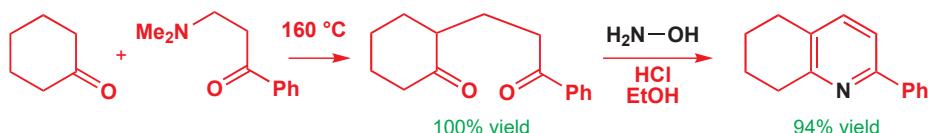
进一步的切断会显露出一个酮和一个烯基酮。这里出现了一个选择，两种路径都会很好地工作。



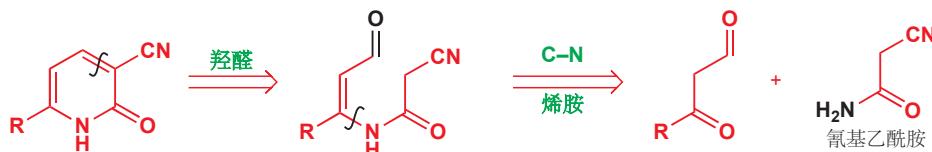
用 Mannich 反应的胺产物（“Mannich 碱”）替代将会非常不稳定的不饱和酮是很方便的，我们将选择切断“a”继续进行。



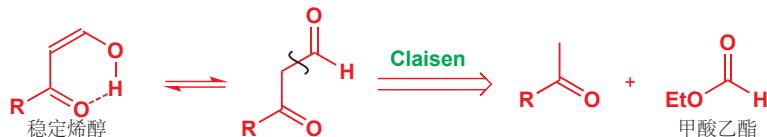
合成已经异常简单了。稳定得 Mannich 碱只需于另一个酮简单地加热，即可以高产率给出 1,5-二酮。用 NH₂OH 的 HCl 盐在 EtOH 中处理它，即可直接得到吡啶，产率同样很高。



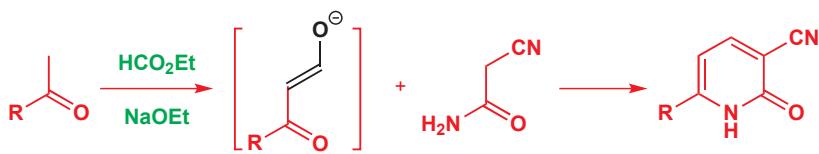
还有另一条路线，可直接得到吡啶酮。这些有用的化合物是在吡啶环上发生亲核取代反应的基础 (Chapter 29)。我们选择了一个在 3 号位放有氰基的例子。烟酰胺 (nicotinamide) 在生命体中扮演的重要角色 (Chapter 42)，使人们对这种化合物的制取很感兴趣。在 3-氰基吡咯酮上的羟醛切断为我们开启了正确的道路。现在，如果我们在环的另一侧切断形成烯胺的 C–N 键，那么我们就会得到真正的起始原料。这种方法是不寻常的，因为将变为吡咯氮的氮原子并不以氨的形式添加，而是已经存在于一分子的氰基乙酰胺中了。



用甲基酮与做亲电试剂的甲酸甲酯 (HCO_2Et)，发生简单的 Claisen 酯缩合反应 (Chapter 26)，即可得到酮醛。事实上，它像很多 1,3-二羰基化合物一样，以稳定的烯醇盐的形式存在 (Chapter 20)。

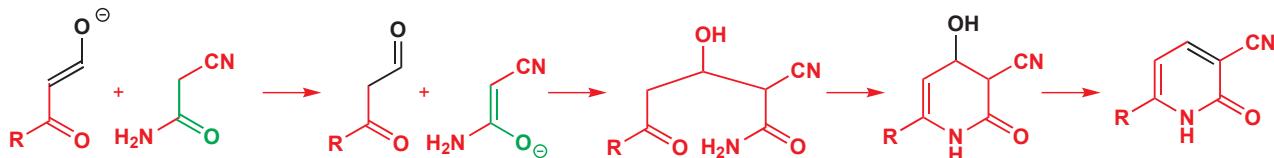


在合成中，Claisen 酯缩合的产物事实上是酮醛的烯醇阴离子，它不经分离便可在一锅中，直接与氰基乙酰胺结合。



■ 如果先发生脱水，所得的烯烃中只有Z型能够继续环化，而主要产物，E烯则会浪费掉。

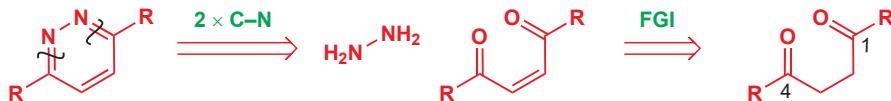
在羟醛反应发生前，这两个化合物应先交换质子（或者说，转换烯醇盐）。接下来的环化反应很有可能通过C–N键的形成发生，最后会被迫脱水得到Z烯烃。



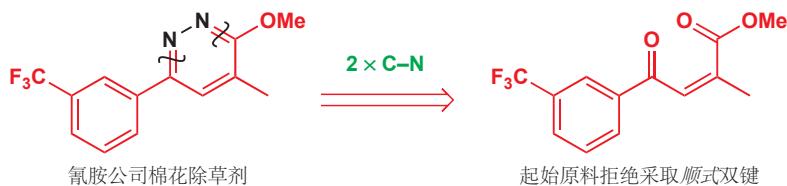
在设计由二羰基化合物合成吡咯或吡啶的方法时，氧化态可能发生相当大的改变。我们应该根据后续碳骨架的切断如何更简单，而选择氧化态。下面我们便可以看到，相同的原则也适用于吡唑和哒嗪。

吡唑和哒嗪来源于肼和二羰基化合物

哒嗪的切断将显露出一分子的肼和一个1,4-二酮，但它也有与吡啶相同的条件，即产物会是二氢哒嗪，需要将其氧化为芳香化合物。与吡啶相同，我们更喜欢避免顺式双键问题。

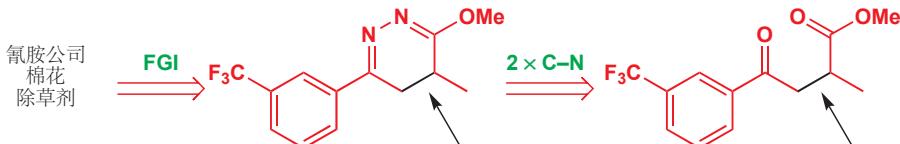


我们可以用氰胺公司 (Cyanamid) 制造的棉花除草剂作为一个例子。对肼的直接去除，会要求起始原料含有一个有问题的顺式双键。

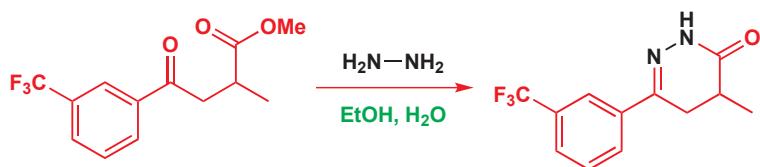


■ 除草剂可杀死棉花作物中的杂草，而不伤害棉花本身。

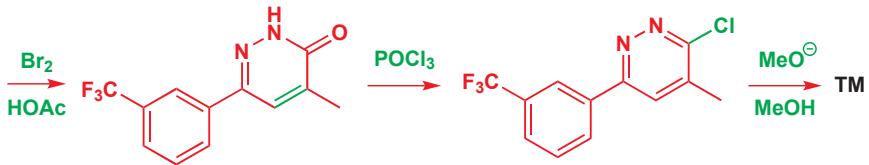
如果我们先去除双键，那么浮现出的会是一个简单得多的化合物。注意这是一个酮酯而不是一个二酮。



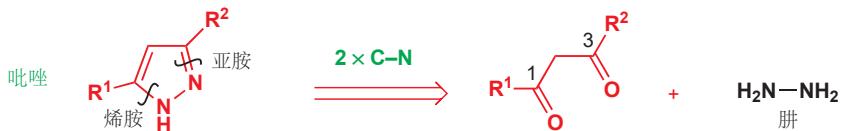
当将肼添加到酮酯上时，肼会与酮反应形成一个亚胺，但在酯上发生的酰基化并不会得到我们设计的亚胺-醚，而是会得到一个酰胺。



用溴单质，可通过溴化和脱氢溴酸，完成芳构化 (aromatization)，现在，我们将调用在 Chapter 29 中介绍的亲核取代反应。首先我们用 POCl_3 生成氯代物，然后用甲醇取代之。



五元吡唑环甚至更简单，因为起始原料是一个可由羟醛反应或 Claisen 酯缩合获得的 1,3-二羰基化合物。

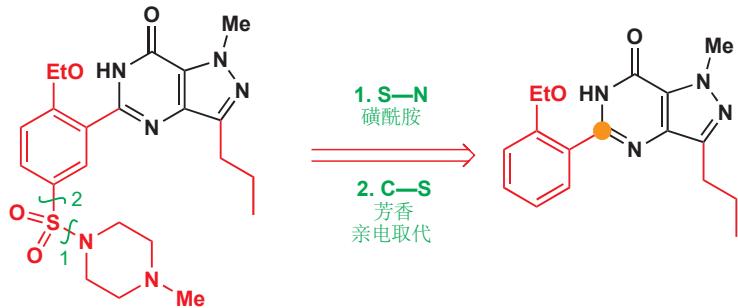


化学上了头条——万艾可

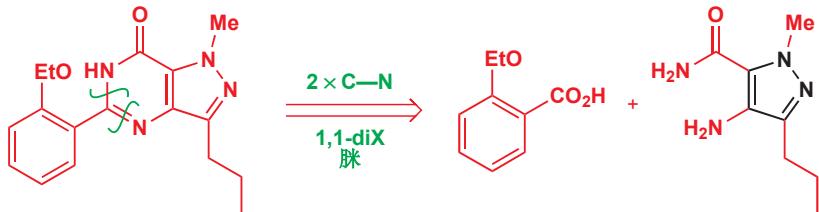
万艾可：
辉瑞治疗男性勃起
功能障碍的药物



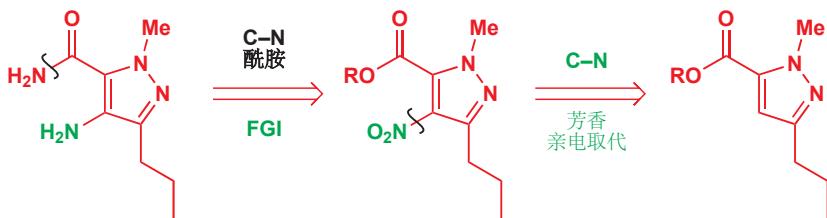
1998 年，化学突然以一种特殊的方式出现在了媒体上。化学一般并不是电视或报纸的最爱，但这一次，它提供的故事囊括所有正确的要素——性、浪漫、人类智慧——这一切都来源于一种吡唑。在对于心脏药物的研究上，辉瑞发现了一种能使阳痿男性拥有活跃的性生活的化合物。他们称之为万艾可（俗称伟哥，Viagra）。这个分子包含一个磺酰胺基和一个苯环，以及最令我们感兴趣的部分——一个双环芳杂环体系，包含一个稠和在嘧啶上的吡唑；稍后我们将细致地讨论辉瑞如何制造这一部分，而其余部分则将一笔带过。磺酰胺可以通过磺酸得到，磺酸可以通过苯的芳香亲电取代得到 (Chapter 21)。



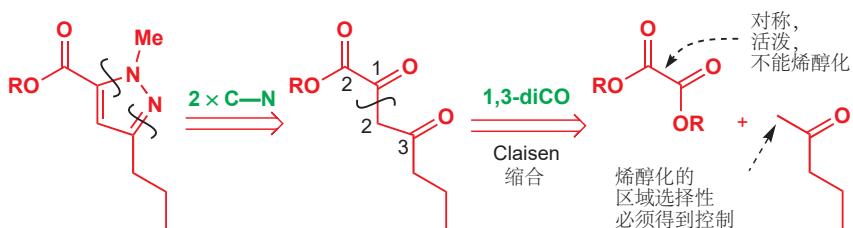
检查余下的部分，可知杂环中与苯环相邻的碳原子（橘色点出）处于羧酸氧化程度。因而如果我们切断与这个原子相连的两根 C–N 键，那么我们便会得到两个简单得多的起始原料。



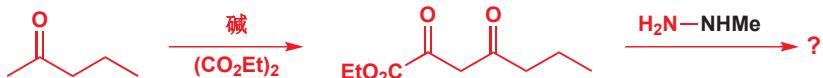
芳香酸是可获得的，我们需要考虑的只有图示中黑色的吡唑。芳香氨基可由通过硝化和还原加入，酰胺可由通过对应的酯制得。由此留下的碳骨架，必须通过环合成法制取。



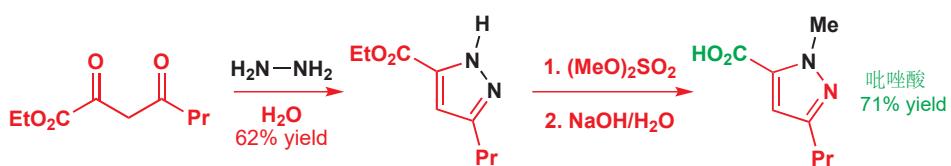
遵循我们在本章中建立的方法，我们可由将肼的部分移去，以显露出一个 1,3-二羰基化合物。事实上，这是一个三羰基化合物，一个二酮酯，算上以及存在的酯基，它包含 1,2-, 1,3-, 和 1,4- 二羰基关系。最简单的合成通过 Claisen 酯缩合完成，切断后得到活泼，不能烯醇化的（草酸）二酯。而后唯一需要的控制是酮的烯醇化位置。



碱处理的 Claisen 酯缩合可得到正确的产物。其原因已于 Chapter 26 中讨论过。然后，我们计划用甲基肼处理这个二酮，对于这个反应的区域选择性也存在疑问——酮比酯亲电是对的，但酮会被哪个氮原子进攻呢？

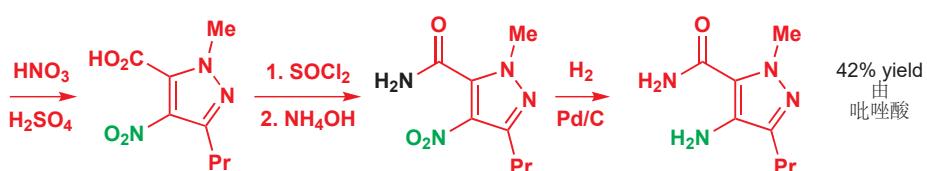


我们已经在 Chapter 29 中见过这个问题的解决办法。如果我们用对称的肼，那么我们可以在之后通过酰基化解决区域选择性问题。硫酸二甲酯是最佳的试剂。

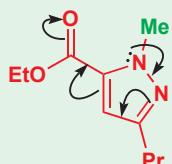


■ 烷基化是区域选择性的，因为甲基取代的氮必定是类吡咯氮，分子喜欢是最长的共轭体系，最长的共轭体系便是包含在酯基邻位的类吡咯氮，和酯基的共轭体系。
(p. 742)

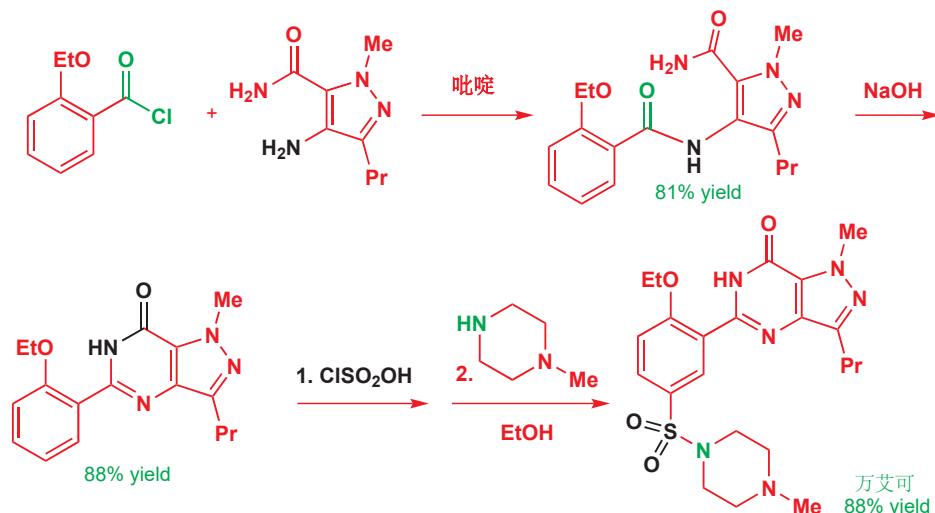
由酯水解得到的稳定的吡唑酸，是万艾可生产中关键的中间体。硝化仅会在唯一空缺的位置上发生，然后是酰胺的形成，以及还原反应，这便完成了将要组装为万艾可的，氨基吡唑酰胺的合成。



孤电子离域进酯基

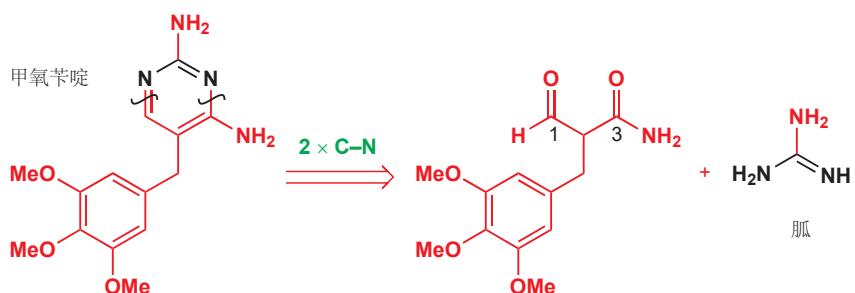


由于合成的剩余部分涉及的大多都是本章讨论范围之外的内容，我们将非常简短地总结。您可能会注意到，第二个杂环（嘧啶）的构筑是多么容易——若非产物是芳香的，酰胺中氮原子对另一个羰基的进攻，是肯定不会发生的。

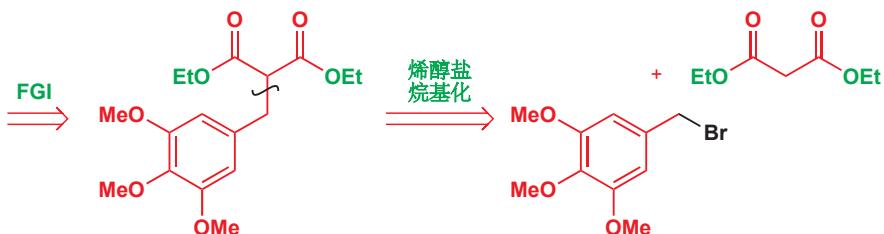


嘧啶可由 1,3-二羰基化合物和脒制取

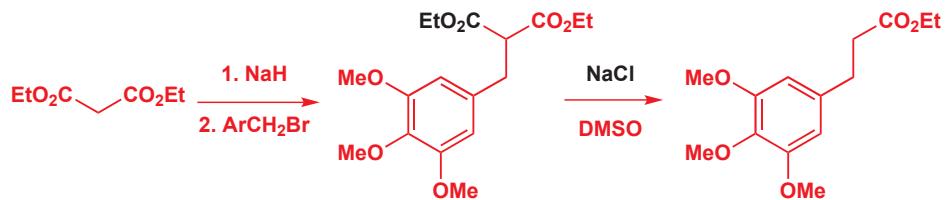
在 Chapter 29 中，我们遇到了一些干扰叶酸代谢，并被用作抗真菌剂的化合物。其中一个是甲氧苄啶，它包含一个嘧啶环（图中黑色）。它的合成与万艾可中嘧啶环的合成是相反的，我们将简短地考察。此处，我们将它切断为一分子胍和一个 1,3-二羰基化合物。



所得的 1,3-二羰基化合物 是一个醛和一个酰胺的结合，它与缩苹果酸酯非常相似，我们会将这个化合物思考为，稳定的烯醇盐，与方便的溴化苄烷基化的结果 (Chapter 25)。

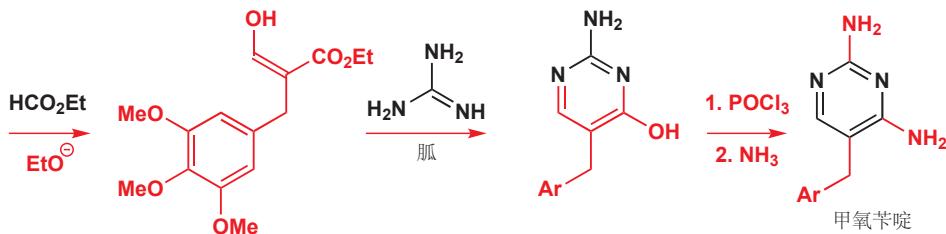


这个合成的效果良好, (在将酯基替换为醛基的步骤中,)结果表明, 脱羧后将醛基作为亲电试剂加入 (比较 p. 766 的吡咯酮合成) 是比试图将酯还原为醛更好的选择。另一个酯基以及处于正确的氧化程度了。



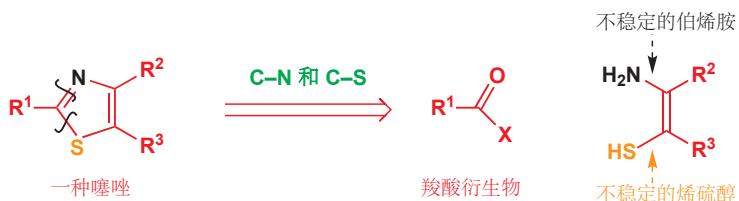
■ 注意脱羧所用的是
NaCl 方法 (Chapter 25, p.
597).

发生与甲酸乙酯的缩合 (HCO_2Et) 和与胍的环化, 即可得到嘧啶环烯, 只是所需的氨基被 OH 替代。Chapter 29 中吡啶方式的芳香亲核取代则可给出甲氧基啶。

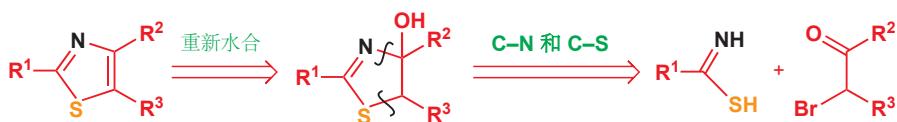


不对称亲核试剂会导致选择性问题

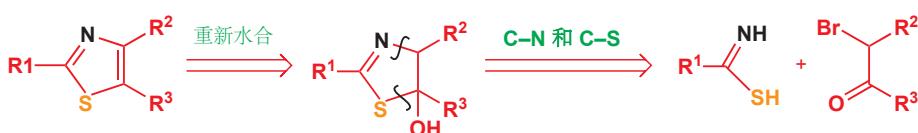
由于区域选择性问题, 嘧唑的合成尤其有趣。如果我们试验刚刚用于嘧啶的两种策略, 第一种策略要求一个羧酸衍生物与最怪异的烯胺, 同时也是烯硫醇 (thioenol), 反应。这看起来不像一个稳定化合物。



另一种切断方式, 是切断杂原子另一侧的 C–N 和 C–S 键。在这里我们必须小心, 因为我们想要, 或将会吧氧化态弄错。我们将一步一步地完成以保证正确。将双键重新水合的方式有两种。第一种, 我们可以尝试将 OH 基放置在氮旁边。



或者, 我们可以反过来水合, 将 OH 基放置在硫原子旁边, 并以相同方式切断。两种情况下, 我们都需要一个处在醇氧化程度的亲电碳原子, 和一个处在酮氧化程度的亲电碳原子。换句话说, 我们需要一个 α -卤代酮。

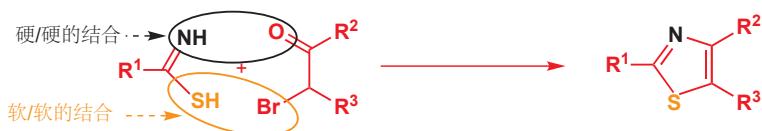


► Lawesson 试剂的结构位于 p. 759.

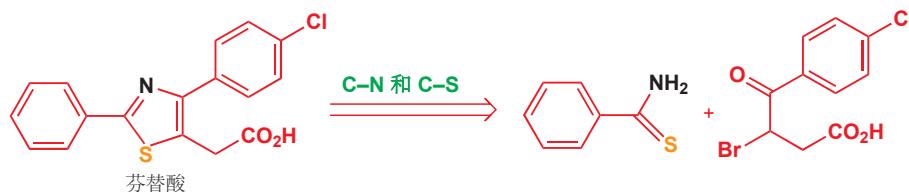
两种情况中的亲核试剂是同样的，如果我们没有意识到它只不过是硫代酰胺 (thioamide) 的一个互变体，它看起来确实挺奇怪的。硫代酰胺并不奇怪，相反，它是为数不多的稳定的硫代羰基衍生物之一，可以很容易地由普通酰胺和 P_2S_5 或 Lawesson 试剂制取。



因此，剩下的唯一一个问题时：当硫代酰胺与 α -卤代酮结合时，哪个亲核原子 (N 或 S) 会进攻酮，哪个 (N 或 S) 又会进攻卤代烃呢？羰基是“硬”的亲电试剂——它们的反应主要受电荷控制，因此它们与碱性亲核试剂反应得最好 (Chapter 10)。卤代烃是“软”的亲电试剂——它们的反应主要受前线轨道控制，因此它们与大的、不带电的，来源于周期表高周期的亲核试剂反应得最好。酮会与氮反应，卤代烃会与硫反应。

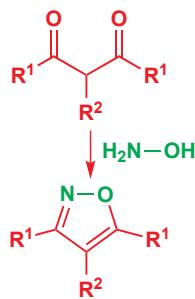


芬替酸 (Fentiazac)，一种非甾体抗炎药是一个简单的例子。切断表明，我们需要一个硫代苯甲酸胺和一个容易制得的 α -卤代酮 (由于酮只能在这一侧烯醇化，所以容易——见 Chapter 20)。



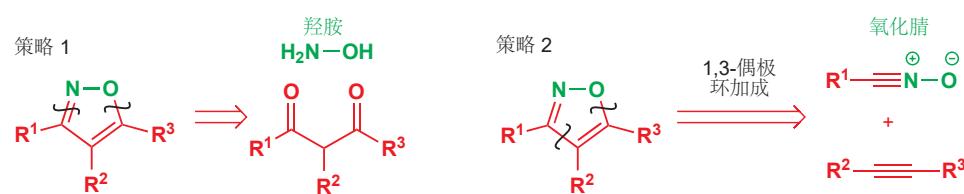
合成中包含将两个化合物加热在一起的过程，正确的噻唑很容易形成，双键也会在产物中找到它们正确的位置——唯一能形成稳定芳杂环的位置。

■ 我们将在 Chapter 34 中细致地阐述环加成——事实上，您已经在上一章中遇到过其中一个例子了：Diels-Alder 反应 (p. 739) 就是一个环加成反应。此处的环加成包含一个 1,3-偶极体，形成一个五元环，通过涉及六个电子的环状机理发生。



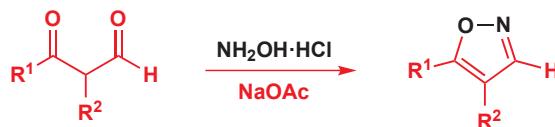
异噁唑由羟胺制取或通过环加成制取

合成异噁唑的两条主要路线是 (a) 羟胺 (H_2N-OH) 对二酮的进攻，和 (b) 氧化腈/腈氧化物 (nitrile oxides) 的一种称为 1,3-偶极环加成 (1,3-dipolar cycloaddition) 的反应。因此它在我们之前讨论过的策略 (包含两个杂原子的亲核试剂和包含两个亲电碳原子的化合物的环化) 和将要讨论的下一个策略——环加成反应——间建立了联系。

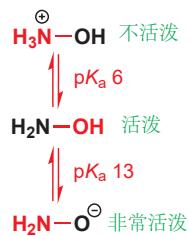


简单的对称异噁唑很容易通过羟胺流程制取。如果 $R^1 = R^3$ ，我们还拥有了一个对称而容易制备的起始原料 1,3-二酮。中心 R^2 基可以通过二酮的稳定烯醇盐的烷基化反应插入 (Chapter 25)。

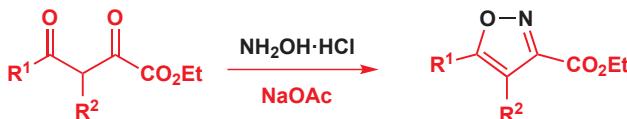
当 $R^1 \neq R^3$ 时，二羰基化合物是不对称的，我们必须确保我们知道反应沿着哪个方向进行。 NH_2OH 更亲核的一端会进攻更亲电的羰基。似乎很明显， NH_2OH 更亲核的一端是氮原子，但这取决于溶液的 pH. 一般，羟胺以结晶的盐酸盐的形式提供，需要加入某种碱以得到亲核试剂。相关的 pK_a s 如页边栏所示。如吡啶或醋酸钠等碱便可在较不活泼的阳离子的存在下，产生一些活泼的中性 NH_2OH ，而如 $NaOEt$ 这样的碱便会产生阴离子。在醋酸缓冲溶液中完成二者的反应，得到的通常是氮进攻醛所衍生的异噁唑。



羟胺的状态随 pH 的变化：
更亲电的原子已用黑色标出



对亲电试剂修饰后或许也能成功。羟胺与 1,2,4-三酮酯 的反应，通常得到由氮进攻较活泼的酮羰基的异噁唑。



溴代烯基酮的反应为选择性提供了一个清晰的演示。亲电试剂的哪一端更亲电并不一目了然，但反应会告诉我们答案。



另一种制取异噁唑的方法依赖于氧化腈与炔烃的反应。我们将在 Chapter 34 中看到，有两种生成这类活性化合物的良好路线，氯代肟的 γ -消除或硝基烷烃的脱水。



Interactive mechanism for nitrile oxide formation

少数氧化腈足够稳定，可以被分离（例如带有吸电子基或高度共轭基取代的）；但大多数情况下，则用以上方法中的一种，在炔烃存在时制备，否则它们会迅速地二聚。这两种形成氧化腈的方法，都和它们与炔烃的迅速反应兼容。与芳基炔的反应通常干净而具区域选择性。



Interactive mechanism for nitrile oxide cycloaddition

反应在单一步骤中形成五元环：这是一个环加成反应，其中炔烃用其 HOMO 进攻了氧化腈的 LUMO (Chapter 34 中会有阐释)。如果炔烃带有吸电子基团，那么由于氧化腈的 HOMO 同样会进攻炔烃的 LUMO，便会产生异构体的混合物。分子内反应通常强迫发生某一种环化，无论电

子取向如何，这样的反应也是干净的。下面的例子，由于反应物种的直线型特征，即使最有利的取向看起来非常差，但同样只有一种异构体形成。



四唑和三唑同样通过环加成制取

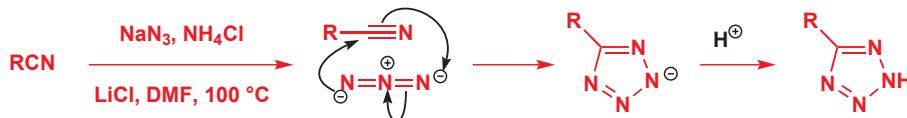
用 1,3-偶极环加成 拆分四唑的方式，一旦我们意识到腈 (RCN) 会是其中的一个组分，就会很容易想到了。两种方式可以完成它：对中性化合物的切断需求危险的叠氮酸/氢叠氮酸 (hydrazoic acid, HN_3) 做偶极体，但阴离子可直接切断为叠氮根离子。



■ Chapter 29 中您了解到，四唑的酸性与羧酸相当。

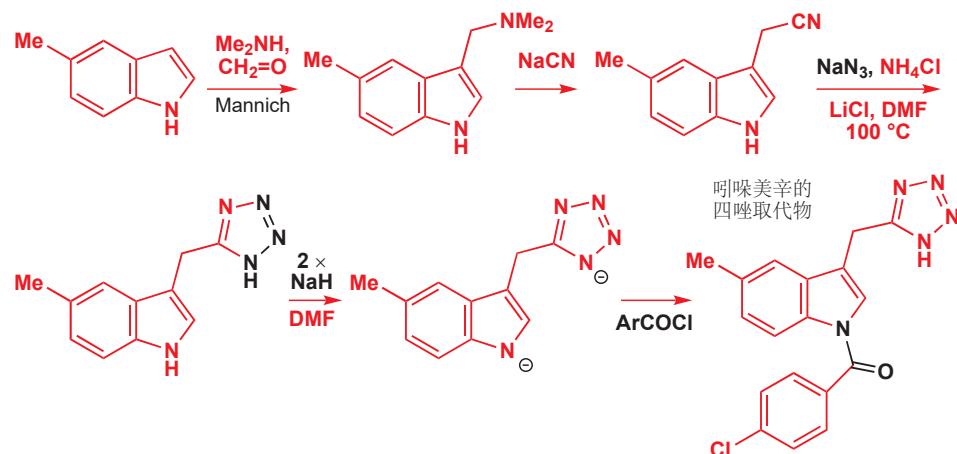
虽然这个反应可能看上去没有希望，但如果用叠氮化钠和腈的氯化铵缓冲混合物在 DMF 中加热，这事实上是有效的。真正的试剂是叠氮化铵，若 R 中有吸电子取代基时，反应发生得会更快。在反应混合物中，形成四唑的阴离子，用酸中和则可得到游离的四唑。

Interactive mechanism for tetrazole formation



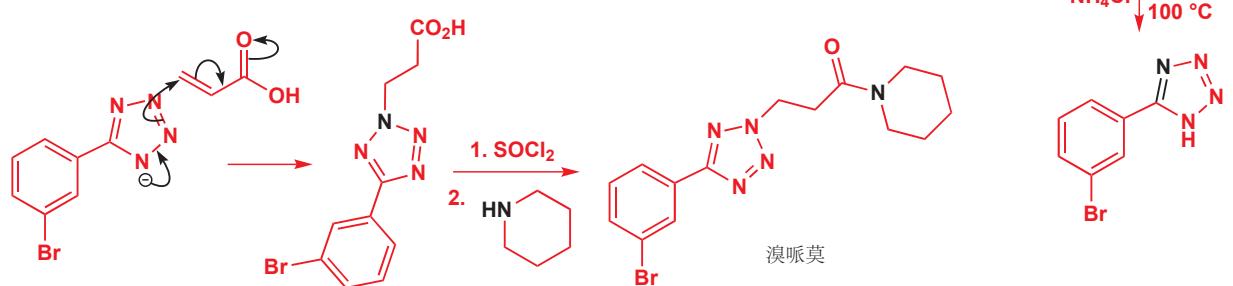
由于腈一般很容易获得，这也是制取简单四唑的主要路线。更复杂的四唑可通过环加成产物的烷基化制取。我们在 Chapter 29 中提到的吲哚美辛的四唑取代物，就是用这种方法制造的。首先，由吲哚制备腈。所得的腈，即使相当容易形成“烯醇”，但刚刚讨论的叠氮根流程中的 1,3-偶极环加成仍然很好地工作。最终，吲哚氮被酰基化；四唑酸性更强，因而为了使反应在正确的位置上发生，有必要形成双阴离子；遵循双阴离子的通常规则 (见 Chapter 23)——最后形成的阴离子最不稳定，并首先反应。

► 这种取代模式的吲哚可以通过 Fischer 吲哚合成法合成 (p. 777).

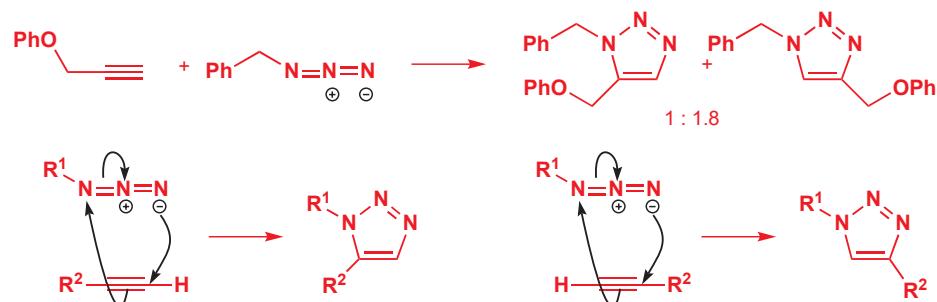


抗炎药溴哌莫 (broperamole) 的合成说明了用四唑的阴离子完成修饰的方法。四唑同样由腈构建——腈是一个带有吸电子取代基的芳香腈，因此这会是一个很好的反应。

四唑与丙烯酸发生共轭加成 (Chapter 22)，得到我们所画出的结构的互变体。阴离子中间体当然离域的，可以在任何一个氮原子上反应。形成酰胺即可完成溴哌莫的合成。



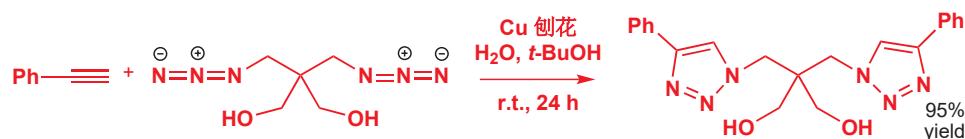
这类环加成中发生的最好的，是取代的叠氮根与炔烃的反应。仅仅将它们混合在一起，并加热即可得到三唑，通常是两种区域异构体的混合物。



Interactive mechanism for triazole formation

然而，对反应混合物做出一个简单的添加，便会大大地改善这个情况：催化量的 Cu(I)，通常通过添加 CuSO₄ 和温和的还原剂而原位生成，会使反应快得多，并且选择性地得到 1,4-二取代的四唑。Sharpless 的工作不但使这个反应成为非常强效的三唑制取方法，而且也是将两种除此之外相对不活泼的分子联系在一起的简单方法——这个反应即使在水中仍能工作。

■ 1,2,4-三唑化合物则通常直接由未取代的 1,2,4-三唑阴离子与亲电试剂制取(反应位点在连起来的两个氮中的一个上)，见 Chapter 29。



■ 可能看上去叠氮根更亲电的一端进攻了炔烃错误的一端，氮您会在 Chapter 34 中了解，(1) 1,3-偶极体更亲核的一端是非常难以预测的，(2) 主导反应的可能是偶极的 HOMO 和炔烃的 LUMO，也可能是偶极的 LUMO 和炔烃的 HOMO。

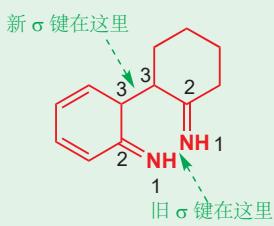
Fischer 呋唑合成法

您将要看到的是有机化学中伟大的发明之一。它是一个引人注目的反应，拥有令人惊叹的机理，它由最伟大的有机化学家之一，Emil Fischer (埃米尔·费歇尔) 于 1883 年发现。Fischer 是苯肼 (PhNNH_2) 的早期发现者，Fischer 呋唑合成法最简单的形式，当苯肼于一个醛或酮在酸性溶液中加热时便会发生。



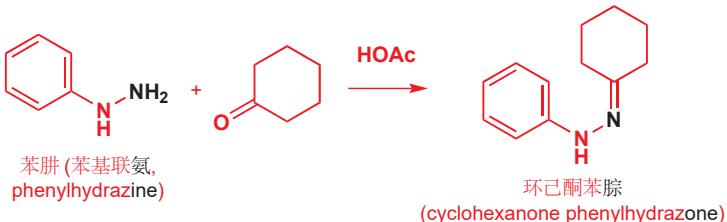
Emil Fischer (1852–1919), 作为 PhD 学生, 在 1875 年发现了苯肼, 在 1900 年于柏林接替了在那里建立了世界上最大的化学研究所的 Hofmann, 并于 1902 年获得诺贝尔奖。除了对于吲哚的研究, 他还通过研究主要糖类的结构和合成法奠定了糖化学 (carbohydrate chemistry) 的基础。要是他没有发明 Fischer 投影式就好了。

■ 这一步是一个 [3,3]-σ重排, 您会在 Chapter 35 中发现: 新形成的单键 (C–C) 与旧的单键 (N–N) 之间存在 3,3 关系。

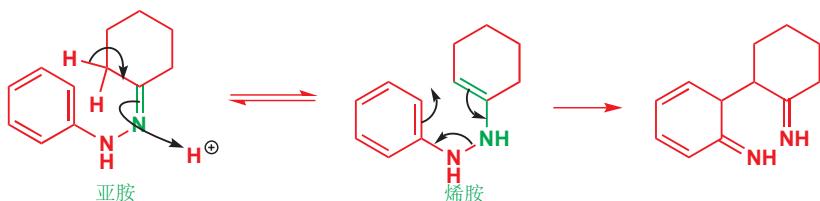


Interactive mechanism for Fischer indole synthesis

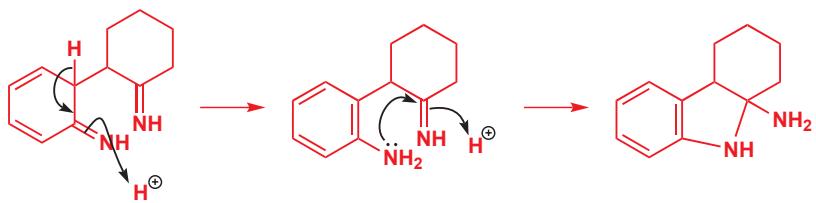
机理的第一步是酮的苯腙 phenylhydrazone (腙: 氮上连有另一个氮的亚胺) 的形成。它可以分离为一种稳定的化合物 (Chapter 11)。



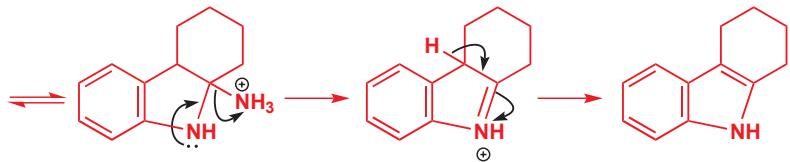
然后, 胍需要异构化为烯胺, 并来到反应的关键步骤。烯胺可以通过电子绕六元环移动, 发生包含 C–C 强键的形成, 和 N–N 弱单键的断裂的重排过程。



接下来, 苯环 (通过由碳到氮的质子转移) 重新芳构化得到一种芳香胺, 它会立刻进攻另一个亚胺。这就产生了缩醛胺 (aminal), 缩醛 (acetal) 的氮等价物。

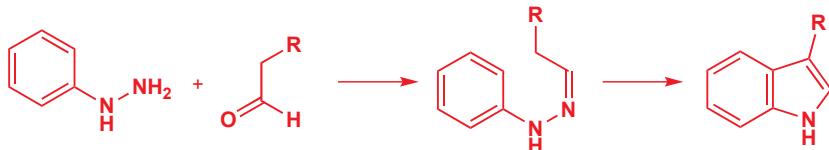


最终, 缩醛胺以缩醛方式发生酸催化分解, 逐出氨, 失去一个质子并形成芳香吲哚。

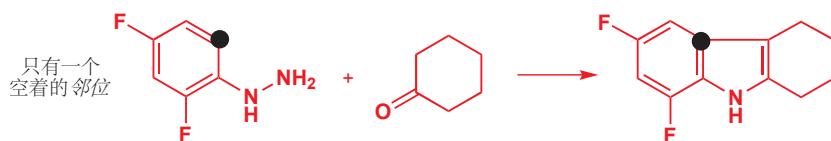


这个机理诚然很复杂, 但如果您能记忆它的关键步骤——烯胺的重排——那么剩下的部分就很容易完成了。关键点是以 N–N 弱键为代价的 C–C 键的建立。自然, Fischer 对这个机理中的任何一步都不清楚。但他足够敏锐, 观察到了所发生的变化; 技巧也足够丰富, 搞清楚了得到的是什么。

Fischer 方法是制取吲哚的主要方法, 但它并不适用于全部的吲哚。现在, 我们需要考虑它对于合成各种取代模式的吲哚的适用性。如果羰基化合物只能在一侧烯醇化, 比如醛的情况, 产物会很明显。

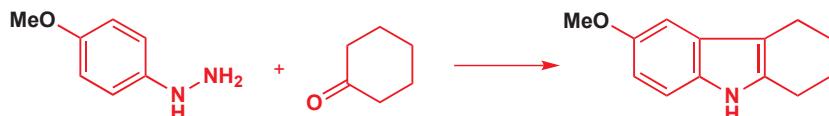


如果苯环只有一个邻位空着，那么环化也必定在这个位置发生。环上的其他取代基是无关紧要的。

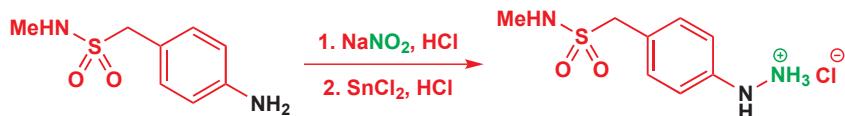
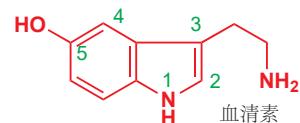


■ 此后，我们将不再画出中间体苯腙。

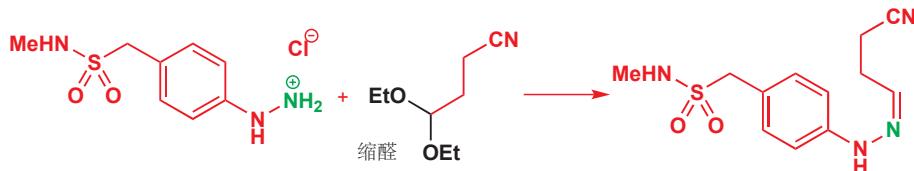
另一种由 Fischer 呋噪合成法获得单一的吲哚产物的方法，是确保试剂是对称的。这两个例子应该清楚地说明了由对称的起始原料获得的吲哚。



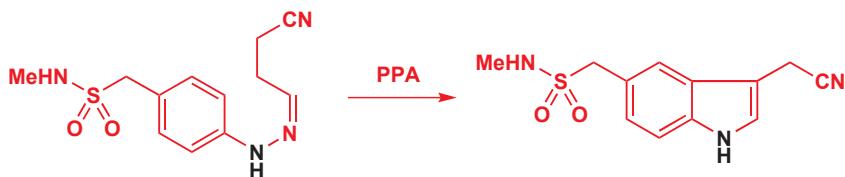
第一个例子的取代模式尤其重要，因为神经递质血清素是一个在 5 号位有羟基的吲哚，很多重要的药物也遵循这个模式。舒马普坦 Sumatriptan (以英明格 Imigran 为名出售，用于治疗偏头痛) 是血清素的类似物，它的合成开始于由下面的苯胺形成重氮盐 (Chapter 22). 亚硝化得到的重氮盐再用 SnCl_2 和 HCl 还原，可转化为苯肼。



为避免自缩合，所需的醛 (3-氰基丙醛) 以缩醛的形式添加。酸性条件会释放醛，继而形成苯腙，等待下一步。



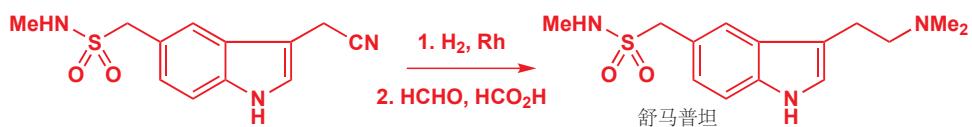
这个情形中的 Fischer 呋噪合成本身被多聚磷酸 (polyphosphoric acid~PPA) 催化，多聚磷酸是一种基于磷酸 (H_3PO_4) 但被脱水了的粘性胶 ($< 1:3 \text{ A} / = 5 \text{ ff}$) 它包含一些低聚物在其中。它经常在有机反应中被用作催化剂，在水中残留的多聚磷酸很容易去除。



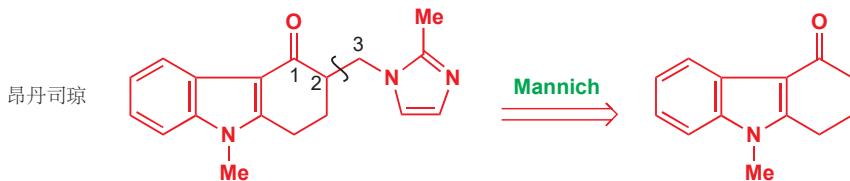
剩下需要做的就是引入二甲氨基了。腈通过氢化反应被还原，剩下的两个甲基通过还原氯化反应

引入，还原剂为甲酸，过程均为依次进行的亚胺（亚铵）的形成和还原。

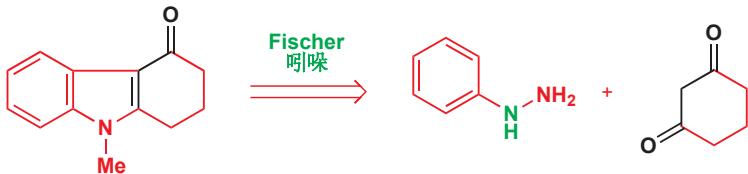
■ 通过这种方法进行的伯胺的双甲基化（或仲胺的甲基化）有时被称作 Eschweiler–Clarke 方法 (method)，我们同样在 Chapter 28, p. 716 提及了它。



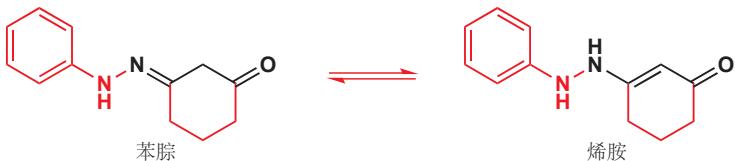
对于某些吲哚的合成，控制与不对称羰基的区域选择性是必要的。昂丹司琼 (Ondansetron) 是其中一个例子，它是一种为了帮助癌症患者能服用比以往更大剂量的抗肿瘤化合物的抗恶心 (anti-nausea) 化合物。它包含一个吲哚环和一个咪唑环。



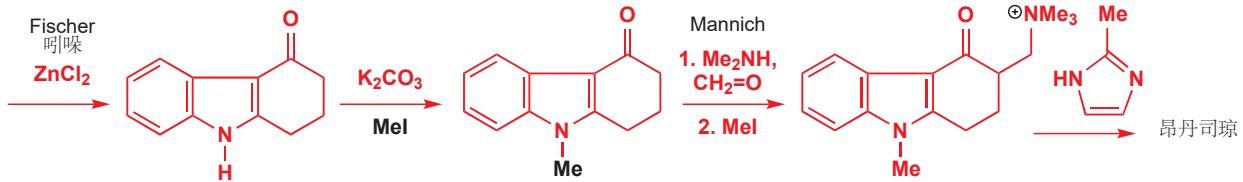
C–N 和 C–O 间的 1,3 关系表明吲哚环通过一个 Mannich 反应添加 (Chapters 26 和 28)，切断后得到一个右侧不对称的吲哚，带有一个额外的酮羰基。Fischer 切断会显露出一个作为苯肼搭档的二酮。将甲基添加到吡啶氮上的方法我们暂且放在一边。



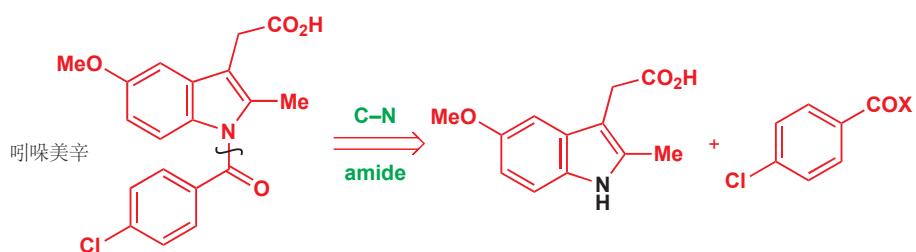
二酮有两个完全相同的羰基，它们的烯醇化（或形成烯胺）都完全朝着另一个酮。因而苯腙只会形成我们想要的烯胺。



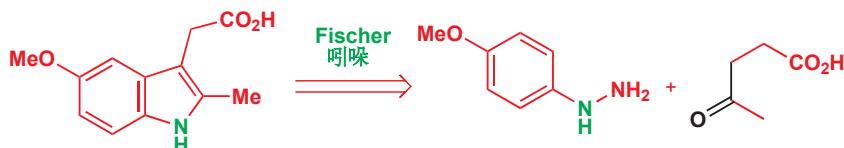
在这个情形中，Fischer 吲哚反应被一种 Lewis 酸， $ZnCl_2$ 催化；然后是碱催化的甲基化。最后阶段总结如下。



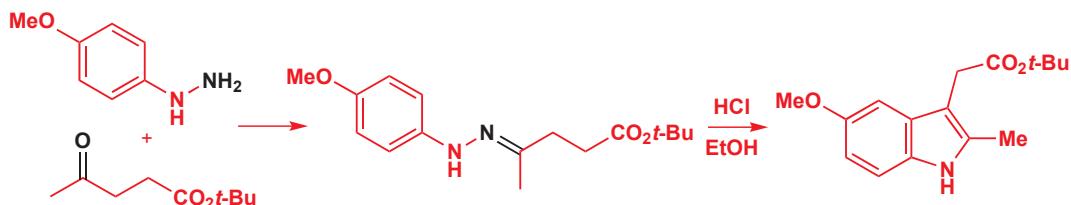
最差的情况，是烯胺在两侧形成没有如此简单的区别，那么我们必须依靠其他方法控制。非甾体抗炎药吲哚美辛便是一个很好的例子。N-酰基的移去会显露出一个在分子的两半都有取代基的吲哚。



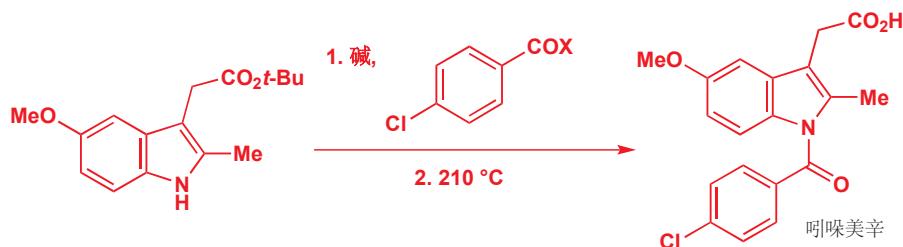
苯环的部分是对称的，也是 Fischer 合成法中理想的；当右半部分却必须来源于一个不对称的开链酮酸。这样的合成能得到控制吗？



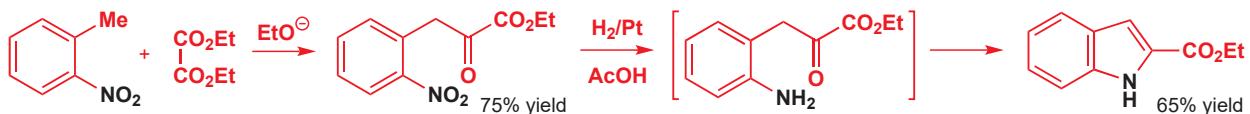
Fischer 呃噪是酸催化的，我们必须问：酸性溶液中，您觉得酮会在哪一侧烯醇化（因此形成烯胺）呢？答案（见 Chapter 20）是远离甲基，在烷基链中烯醇化。这是我们希望的，反应也确实依此方式。事实上，所用的是叔丁酯而不是游离酸。



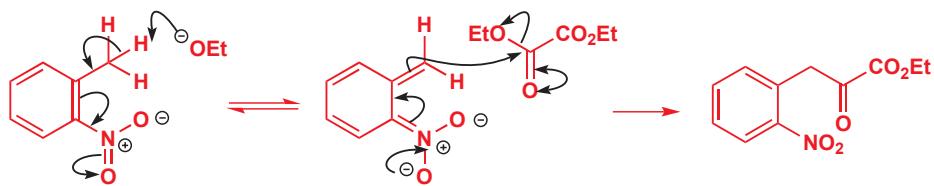
在呡噪氮原子上的酰基化通过与酰氯在碱中反应完成，然后将叔丁酯去除则可得到游离的呡噪美辛。



还有很多其他的呡噪合成，但我们仅会简要地提及其中的一个，它允许合成在苯环上拥有不同取代模式的呡噪。如果您喜欢人名，那么您可能叫它 Reissert 合成法 (synthesis)，下面是基本的反应。

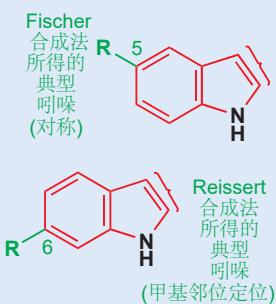


乙氧基阴离子的碱性足够去除原料中甲基上的质子，并将阴离子离域到硝基中。阴离子然后会进攻活泼的二酯（草酸二乙酯），并被它酰基化。

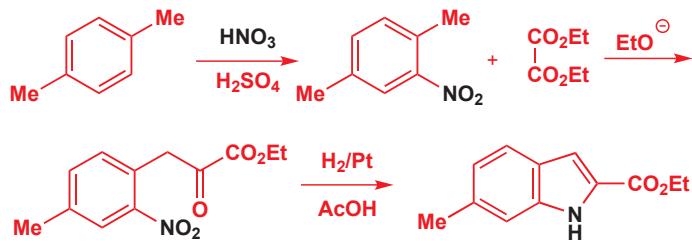


Fischer vs Reissert

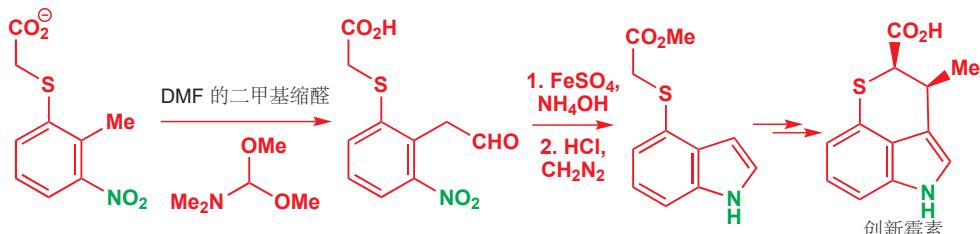
我们可以比较通过 Fischer 和 Reissert 合成法制取的吲哚的取代基不同的理想位置。当然，都不是唯一可能的取代模式。



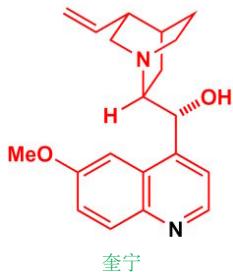
合成中所剩下的更加简单：硝基可以被还原为胺，继而立刻通过对较活泼的羰基（酮羰基）的分子内进攻形成一个烯胺，以得到吲哚。由于硝基由苯环的酰基化反应制取，它与 Fischer 合成法所偏爱的对称性非常不同。对二甲苯的硝化就是一个很好的例子。



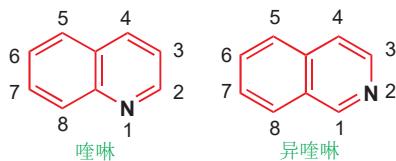
如果需要一个游离吲哚，那么酯基可以通过我们上一章讨论过机理的水解和脱羧去除。任何情况下，都不必用草酸二乙酯作为亲电的羰基化合物。下面的合成，是奇异的抗生素创新霉素(chuangxinmycin)合成的一部分，使用了 DMF 的缩醛作为亲电试剂



喹啉和异喹啉



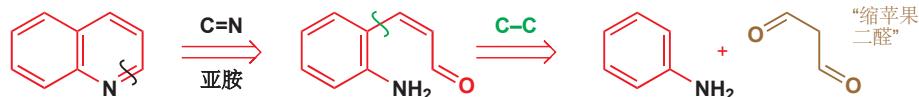
喹啉是奎宁结构的一部分，奎宁是一种在金鸡纳树 (cinchona) 树皮中发现的疟疾治疗药物，自印加文明 (Incas) 的时代就为人所知。奎宁是一个有 6-MeO 取代基和在 C4 上连接了侧链的喹啉。在讨论喹啉的合成时，我们将尤其对这种 (取代) 模式感兴趣。这是因为对抗疟疾化合物的研究还在继续，其他含有类似结构的喹啉也在现有的抗疟药物之中。



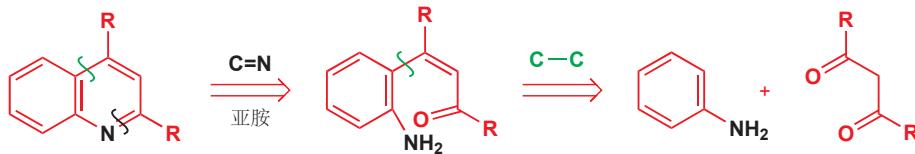
我们也将对喹诺酮 (quinolones)，吡啶酮的类似物，在 2 或 4 号位有羰基，非常感兴趣，因为它们是有用的抗生素。一个简单的例子是培氟沙星 (pefloxacin)，含有经典的 6-F 和 7-哌嗪取代基。



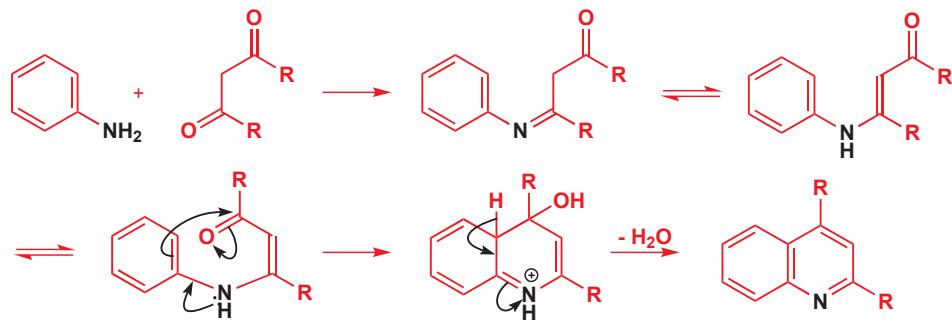
当我们考虑一种喹啉的合成时，最明显的切断，首先是对吡咯环中 C–N 键的切断，然后是对连接苯环和侧链的 C–C 键的切断。我们会需要一个三碳 (C_3) 合成子，在两端都亲电，并在并入后得到两根双键。明显的选择是 1,3-二羰基化合物。



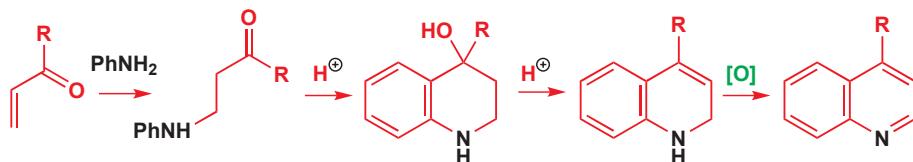
选择用芳香胺是很好的，因为不但 NH_2 基可以很好地与羧基化合物反应，二醛它还活化在邻位的亲电进攻。然而，所需的二醛是缩苹果二醛（丙二醛，malonic dialdehyde），一种并不存在的化合物，因此必须找到某些替代物。如果喹啉在 2 和 4 号位被取代，那么这个流程看起来会更好。



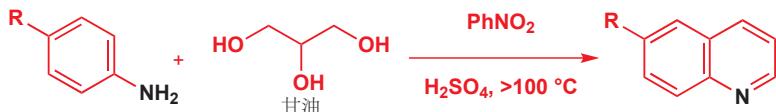
起初形成的亚胺会互变为共轭的烯胺，然后通过芳香亲电取代发生环化。但烯胺一般更喜欢采取所示的第一种构型（亚胺式），这样就会使得环化不能发送，因而这（也许因为这个原因，也许是由于难以预测由不对称 1,3-二羰基化合物 形成哪一种喹啉）还不足以证明这是一个非常重要的喹啉合成法。然而，这个合成计划是可行的，我们将描述这一主题的两种重要变体，其中一个用于喹啉，另一个用于喹诺酮。



吡啶的合成证实了，制得一个二氢吡咯，然后再将其氧化为吡咯是有好处的方法。同样的思路在可能是最有名的喹啉合成法 Skraup 反应 (reaction) 上，也很好地工作。二酮被不饱和羰基化合物替代，因而喹啉的形成会是区域选择性的。第一步是胺的共轭加成。在酸催化剂下，酮会以和刚才一样的方式环化，脱水后得到二氢喹啉。得到芳香喹啉的氧化反应，用很多可行的氧化剂都很容易实现。

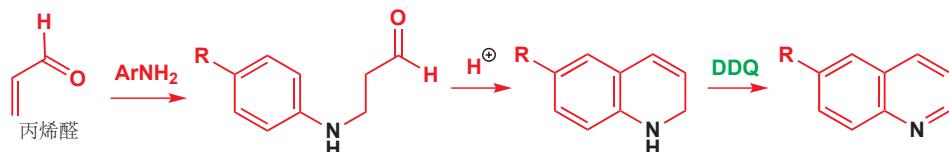


传统上，将所有东西混合在一起，并让它们毫无拘束地进行，即可完成 Skraup 氧化。用于合成在吡啶环上没有取代基的喹啉的经典方法，是将芳香胺、浓硫酸、甘油和硝基苯在一个大烧瓶中混合，并加热到 100 °C 以上，配有一个宽冷凝器 (wide condenser)。



Skraup 反应这个难听的名字被用在这样的，所有杂环合成法中最差的“女巫的酿造”是恰如其分的。一些研究者会添加奇怪的氧化剂，如砷酸、铁 (III) 盐、锡 (IV) 盐，及有各种取代模式的硝基苯，或碘来使反应“更好地进行”。

甘油用于通过脱水提供丙烯醛 ($\text{CH}_2=\text{CH}\cdot\text{CHO}$)，硝基苯作为氧化剂，宽冷凝器很多时候，Skraup 反应确实毫无拘束——并导致了毁灭性的结果。更安全的方法是先制备共轭加合物，再在酸性溶液中环化，然后再用我们在吡咯合成中描述过的氧化剂之一，尤其是醌类，例如 DDQ 氧化它。

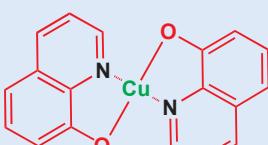


Skraup 合成更加现代的方式被用于合成 8-喹啉酚/羟基喹啉，也叫“喔星 (oxine)” 。邻氨基酚只有一个空着的氨基邻位，同时也非常亲核，因此可以用仅有痕量强酸的弱酸环境，完成它与丙烯醛的反应。铁(III) 是氧化剂，为了运气，再加一点硼酸，产率会是极好的。



喔星

这个化合物很重要，因为它可以与 Mg(II) 或 Al(III) 等金属离子形成不寻常的稳定的金属配合物。它同样被用作铜的缓蚀剂 (corrosion inhibitor)，因为它可以形成 Cu(II) 配合物的稳定层，并阻止内部的铜氧化。



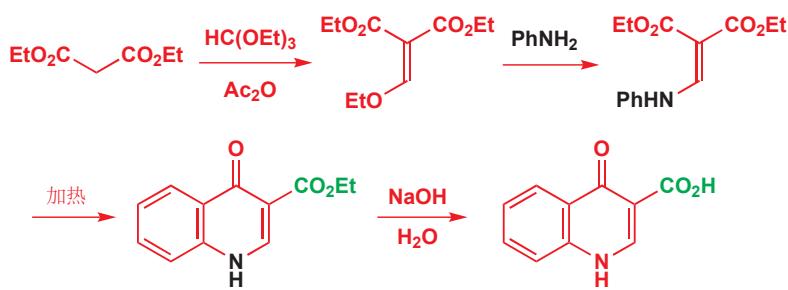
铜的喔星配合物

喹诺酮同样由苯胺在邻位的环化得到

用通常方法制取喹诺酮类抗生素是可行的，因为它们都包含一个在 3 号位的羧酸。用与喹啉一致的方法切断，会得到一个相当不稳定得缩苹果酸酯衍生物作为起始原料。



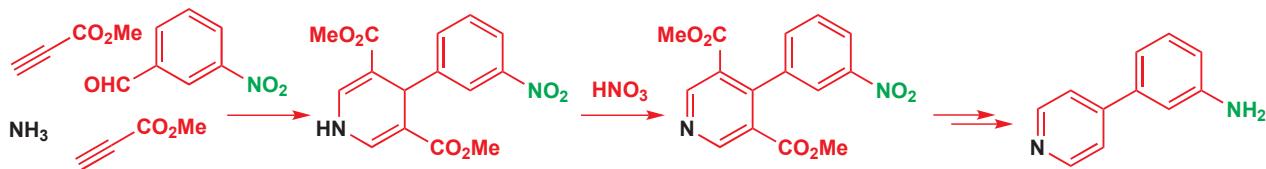
事实上，这个化合物的烯醇醚很容易由缩苹果酸二乙酯和原甲酸 (orthoformate) 乙酯 $[\text{HC}(\text{OEt})_3]$ 制取。芳香胺会与这种化合物，通过一个加成-消除流程反应，所得的烯胺会在加热时环化。这次烯胺的几何结构不会令人担心。



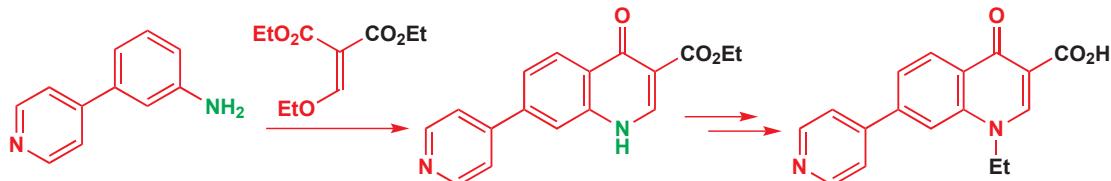
对于喹诺酮类抗生素的例子，我们选择了合成路线已在 Chapter 22 中详细讨论过的氧氟沙星，和合成路线将会在下文讨论的罗索沙星 (rosoxacin)。两个分子都包含相同的喹诺酮羧酸框架，以黑色表示，还包含在 7 号位的另一个杂环体系，及在各处的各种各样的其他取代基。



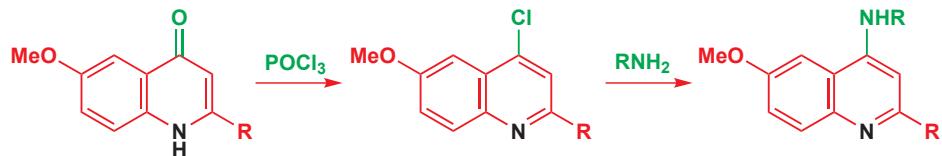
为了制取罗索沙星，必须构建两个杂环体系。制药公司 Sterling 的研究者决定通过用炔基酯在 3-硝基苯甲酸 上发生 Hantzsch 合成法的一个巧妙版本制取吡啶。氨基通过乙酸铵添加。用硝基氧化可制取吡啶，将酯水解后再脱羧即可移去羧基，再用 Fe(II) 和 HCl 还原可将硝基转化为喹诺酮合成法所需的氨基。



现在，可以用我们之前使用的相同的试剂，成功地完成喹诺酮的合成，唯一所剩的是酯水解和在氮上的烷基化。注意，由于氨基有两个不同的邻位，理论上，喹诺酮环化可以以两种方式发生。实践中，环化会远离吡啶环发生，另一种方式得到的喹诺酮会很拥挤。



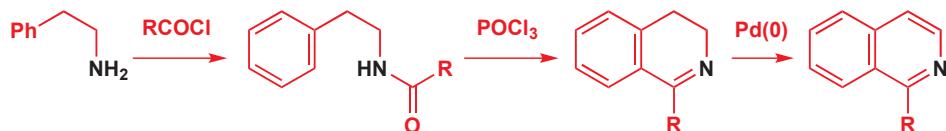
由于喹诺酮，像吡啶酮一样，可以与 POCl_3 反应转化为氯代化合物，氯代物可以被用在亲核取代反应中，以构建更多复杂的喹啉。



■ 用 DMF 的 Vilsmeier 反应位于 p. 734.

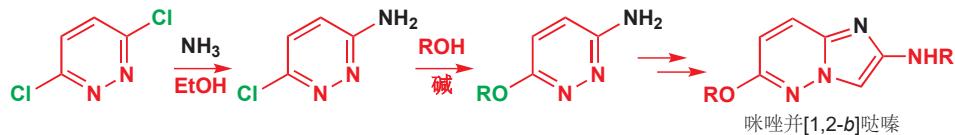
■ 与 Pd 的反应仅仅是 Pd-催化氢化反应的逆反应。

在这里，我们只会给出一种异喹啉的重要合成。它是一个接近分子内 Vilsmeier 反应的二氢异喹啉合成法，亲电试剂由酰胺和 POCl_3 反应得到。然后将其氧化（此处所用的是 $\text{Pd}(0)$ 的脱氢反应）即可得到喹啉。

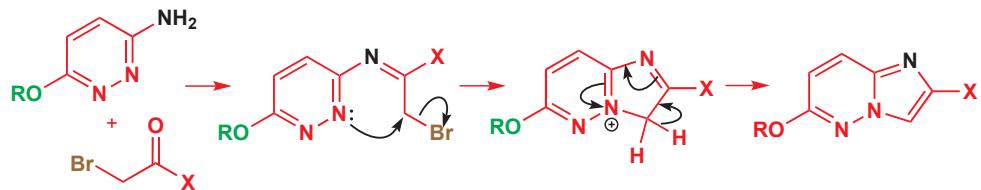


稠环中更多的杂原子意味着更多的合成法选择

咪唑并吡嗪 (imidazo-pyridazine) 环系是很多人类、动物药物的基础。这个体系的合成用到了 Chapter 29 讨论过的知识来构筑哒嗪环。在那里，我们提出，二氯哒嗪的制取很容易，吡嗪可以用不同的亲核试剂一一取代氯原子。现在，我们将讨论得到双环体系的这些中间体的制取。



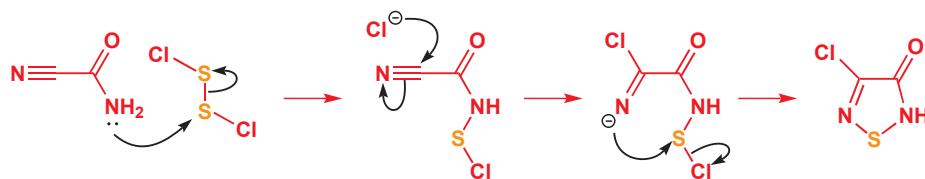
一种 2-溴代酸衍生物是重要的试剂。它可以用羧基在氨基氮原子上反应，并用卤代烃在哒嗪环氮原子上反应。这是将分子组织成一个十电子芳香体系的唯一方法。



在 Chapter 29 中，我们同样给出过噻吗洛尔 (timolol) 的结构，这是一种用于降低高血压的，基于噻二唑的， β -阻滞剂药物。这个化合物包含一个芳香 1,2,5-噻二唑环系，一个饱和吗啉环，以及一个脂肪族侧链。它的合成依赖于一个相当有趣的环化方法，然后是一个和上一个合成中类似的选择性的亲核取代反应。芳环由 S_2Cl_2 在“氰酰胺”上的作用得到。

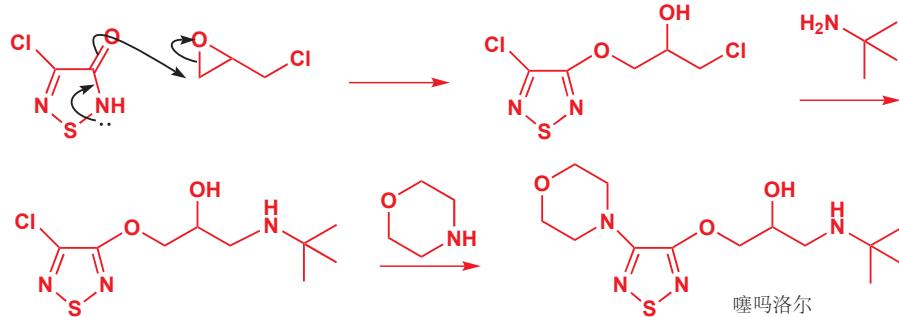


这个反应必定由酰胺氮对亲电的硫原子的进攻开始。由于腈的直线型结构，环化还不能发生，因此必定先有氯离子（由 ClS^- 歧化得到）进攻 CN 。此后环化便简单了。



然后与环氧氯丙烷反应，再在侧链上进行胺取代，最后用吗啉在环上发生亲核取代反应，则可完成这个合成。

我们在 Chapter 28 中多次使用了环氧氯丙烷。



总结: 芳杂环的三种主要合成方法

我们将以对三种主要的杂环合成策略的总结，结束这一章：

- 通过离子型反应构筑环
- 通过环加成反应构筑环
- 通过亲电、亲核芳香取代，或锂化后于亲电试剂反应来修饰已经存在的环。

我们将总结这三种策略的不同应用，同时也会提出各种策略所不适合的情境。本节也将回顾 Chapter 29 中的材料，因为绝大部分的环修饰方法都出现在那里。

■ 这只是一个总结。在 Chapters 29 和 30 中的相关节中有更多的细节。对于这些杂环的制取，还有很多很多的其他方法。如上我们所提供的那些方法，只起到带您迈进大门的作用。

通过离子型环化反应构筑环

面对杂环合成时，您应当尝试的第一种策略是切断杂原子于碳之间的键，中心思想是用杂原子作为亲核试剂，用碳碎片作为双亲电试剂。

带有一个杂原子的杂环

五元环

- 吡咯、噻吩，和呋喃可以通过这种策略，由

1,4-二羰基化合物 理想地制得



六元环

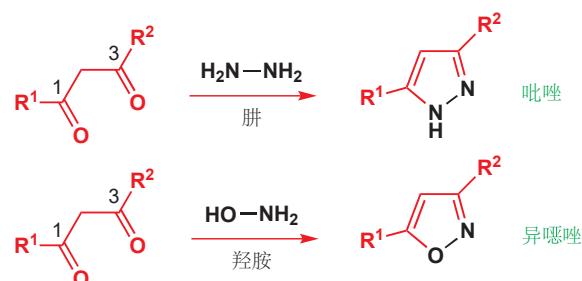
- 吡啶可以通过这种策略，由 1,5-二羰基化合物及氧化反应制得



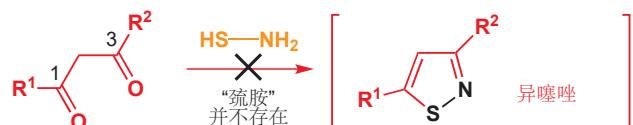
带有两个相邻杂原子的杂环

五元环

- 吡唑和异恶唑可以通过这种策略，由 1,3-二羰基化合物理想地制得

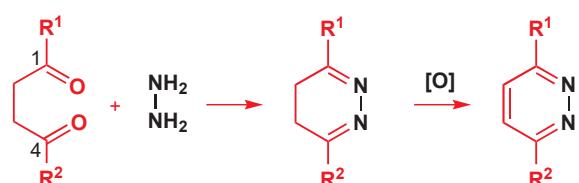


注意。这种策略不适用于异恶唑，因为“巯胺”是不存在的



六元环

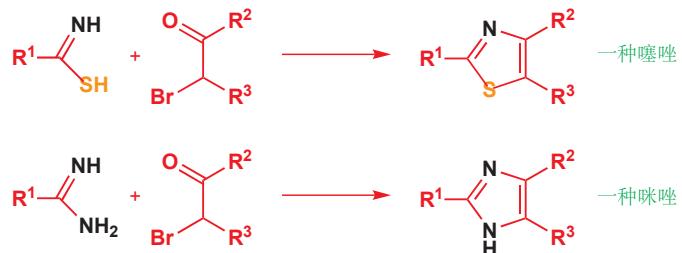
- 嘁唑可以通过这种策略，由 1,4-二羰基化合物 及氧化反应理想地制得



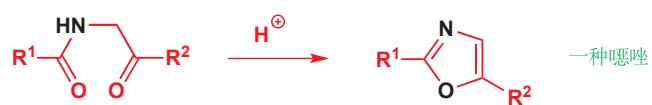
带有两个分开的杂原子的杂环

五元环

- 咪唑和噻唑可以通过这种策略，由 α -卤代羰基化合物理想地制得

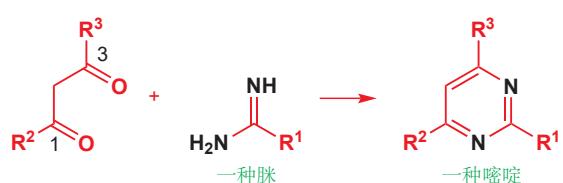


注意。这种策略并不适用于恶唑，因为酰胺的活性通常不够：酰基化的羰基化合物的反应通常才是首选



六元环

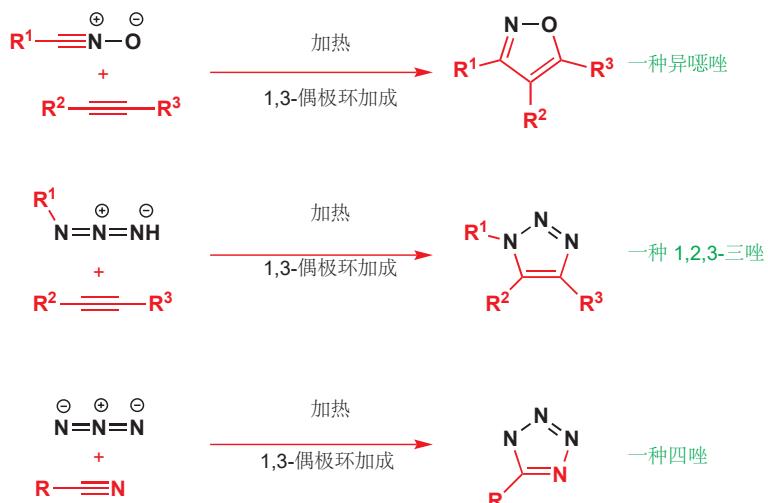
- 噻啶可以通过这种策略，由 1,3-二羰基化合物理想地制得



通过环加成反应构筑环

1,3-偶极环加成反应

- 异噁唑、1,2,3-三唑，和四唑理想的构筑方法



...或 σ 重排

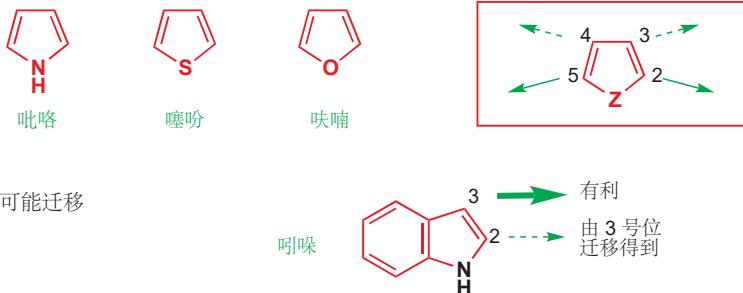
- 一个特殊的反应，也是 Fischer 呋喃合成必不可少的步骤



环修饰

芳香亲电取代

- 在吡咯、噻吩，和呋喃上工作良好，最佳位点是 2 和 5 号位，但在 3 和 4 号位也几乎一样好
- 通常，阻塞住不想使之取代的位点是最好的
- 在吲哚上工作良好——只在 3 号位发生，但亲电试剂仍可能迁移
- 到 2 号位



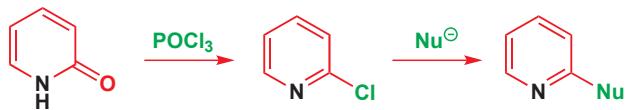
- 对于带有硫、氧，或类吡咯氮原子的五元环工作良好，反应会发生在任何没有被阻塞的位点。(见前面的节) 注意。不推荐用于吡啶、喹啉，或异噁唑。

芳香亲核取代

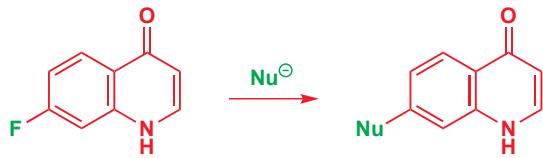
- 对于能使中间体中的电荷停留在氮上的吡啶和喹啉工作得尤其好



- 对于吡啶酮、喹诺酮特别重要，可通过将其转化为氯代化合物，再用亲核试剂取代氯，对于喹啉，可以取代苯环上的氟原子。



- 对于带有两个氮原子的六元环 (哒嗪、嘧啶，和哌嗪) 在所有位点都工作良好



锂化和于亲电试剂的反应

- 对于吡咯 (如果 NH 被阻塞)、噻吩、呋喃在杂原子邻位都工作良好。将 Br 或 I 交换为 Li 的方法，当任何酸性氢 (包括环上的 NH) 都被阻塞时，对于大多数亲电试剂都工作良好



延伸阅读

关于杂环的最好的一般性文本是: J. A. Joule and K. Mills, *Heterocyclic Chemistry* 4th edn, Chapman and Hall, London, 2010.

S. Warren and P. Wyatt, *Workbook for Organic Synthesis: the Disconnection Approach*, Wiley, Chichester, 2009, chapters 34–35
(译本: 有机合成·切断法, 科学出版社, 2010).

检查您的理解



为确保您真正掌握了这一章的内容，请尝试解决本书 Online Resource Centre (在线资源中心) 中的习题:
<http://www.oxfordtextbooks.co.uk/orc/clayden2e/>

饱和杂环 和立体电子效应

31

联系

→ 基础

- 缩醛和半缩醛 ch11
- 立体化学 ch13
- 环状分子的构象 ch16
- 立体专一性的消除反应 ch17
- 质子 NMR ch18
- 羟醛反应 ch26
- 芳杂环 ch29 & ch30

目标

- 将杂原子放入环中会改变杂原子的反应性
- 开环反应: 环张力的影响
- 杂环中的孤对电子具有准确的定位效应
- 一些取代基在六元饱和杂环中倾向于直立
- 孤对电子与空轨道的相互作用可由控制构象
- 闭环反应: 为什么五元环形成得快而四元环形成得慢
- Baldwin 规则: 为什么有些闭环可由很好地发生而另一些则根本不发生
- 构象和环的大小如何影响偶合常数
- Geminal 偶联
- 对称性和 NMR 光谱的关系: 非对映异构性

→ 展望

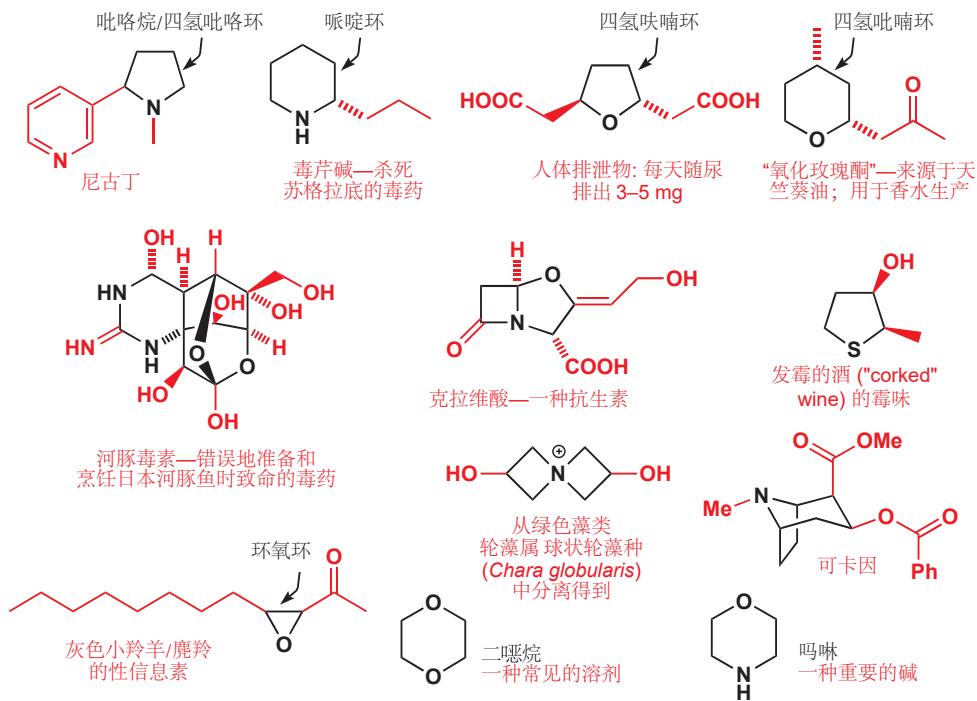
- 环状体系中的立体选择性 ch32
- 非对映选择性 ch33
- 不对称合成 ch41
- 生命的化学 ch42

引入

环对分子的反应方式, 和可行的合成方法都有影响。我们刚刚才用两章讨论了平面型的芳香杂环的反应和合成。而在本章, 及紧跟着的一章中, 我们还会继续着眼于环, 但不是平面型的芳香环。环中的原子一旦是饱和原子, 它们便会更加灵活, 并表现出有趣的化学特征。我们在 Chapter 16 中介绍了讨论环的构象的方法 (conformation), 而在此我们还会回顾它们——环, 由于限制了分子可以采取的构象的数目, 因而使我们对其立体化学的思考更加容易, 本章便会建立在这样一种思路上。我们还将介绍一种我们会在本书接下来的几章中不断发展的主题: 立体选择性 (stereoselectivity)——如何制取单一非对映体的产物。

可能看起来有些奇怪, 杂环——不仅包含碳原子, 而且包含氧、氮, 或硫的环——值得用整整三章来讨论, 但您很快就会发现, 这是合情合理的, 这囿于杂环庞大的数目和种类, 以及它们特殊的

化学特征。在前两章中，我们讨论了芳杂环特殊的立体化学特征，尤其是它们独特的反应性、稳定性和合成的容易性。下面示出了一些饱和杂环的例子，您或许熟悉其中的一些。



饱和杂环以黑色显示，最重要的几类环的名称也已给出：有一些（如哌啶 piperidine、吗啉 morpholine）是您需要记住的；其他一些（四氢呋喃 tetrahydrofuran、吡咯烷/四氢吡咯 pyrrolidine）则很显然衍生于芳杂环的名称。这些化合物中，有一些（尼古丁、毒芹碱、可卡因）是属于生物碱（alkaloids）一类的植物产物，将于 Chapter 42 中讨论。另一类重要的饱和杂环，糖（sugars），也将出现于 Chapter 42。

但什么是饱和杂环“特殊的化学特征”呢？在环中放入杂原子，会完成两件重要的事情，它们便是本章中最重要的两个新话题。

■ 虽然只有本章，立体电子效应出现在了标题中，但您很快就会意识到，我们将在此处涵盖的思路，与 E2 消除反应立体专一性的观点（Chapter 17），以及轨道重叠对 NMR 偶合常数的影响（Chapter 18）之间，具有相似之处。未来，我们还会用轨道排列来解释 Karplus 关系（Chapter 32）、Felkin-Anh 过渡态（Chapter 33），以及重排和碎片化反应中的构象需求（Chapter 36）。

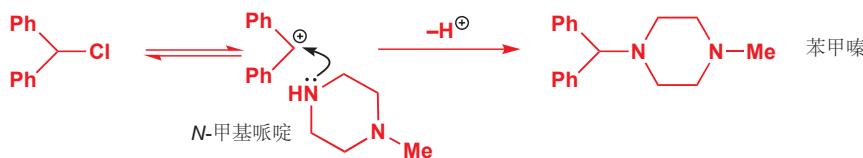
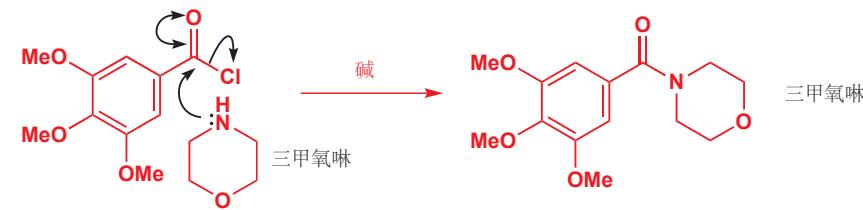
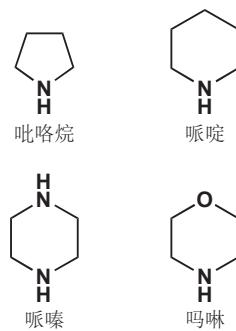
- 首先，杂原子使环容易通过关环反应（ring-closing reaction）制取，或者（有些情况下）容易通过开环（ring-opening）反应断裂。环的开、关反应是您将必须掌握的内容，控制这些反应的原则将在本章的后文中讨论。
 - 其次，环固定了杂原子——相对于环绕它的原子——的取向——尤其是它们孤对电子的取向。这对杂环的反应性和构象有所影响，其影响可用立体电子效应（stereoelectronics）解释。
- 立体电子效应，是轨道在空间中的排列，在化学上造成的影响。

饱和杂环的反应

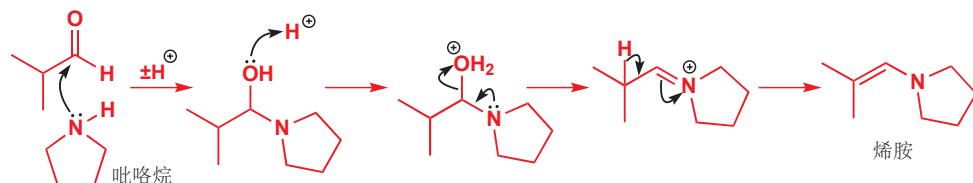
饱和氮杂环：胺，但更加亲核

在很多反应中，简单饱和氮杂环——哌啶、吡咯烷、哌嗪（piperazine），和吗啉——都仅仅表现为

恰巧是环状的仲胺。它们会发生其他胺发生的反应种类，如做加成和取代反应的亲核试剂。例如吗啉，可以被 3,4,5-三甲基苯甲酰氯 酰基化，得到镇静剂和肌肉松弛剂三甲氧咻(trimetozine)，而 N-甲基哌啶可以在与二苯基甲基氯的 S_N1 反应中被烷基化，并得到晕车药苯甲嗪(cyclizine)。



吡咯烷对醛和酮的加成是一个尤其重要的反应，因为这个反应，会得到我们在 Chapter 25 中讨论的有价值的烯醇等价物，烯胺。



由吡咯烷、哌啶形成的烯胺尤其稳定，这是因为吡咯烷、哌啶相比于其他可比较的非环状胺，如二乙胺相当更加亲核。这是一个环状胺（及环状醚）的一般特征，这是一个立体效应。烷基取代基，被绑在后面的环中，避开了亲核试剂的孤对电子，使其能够没有空阻地接近亲电试剂。通过比较碘甲烷与三种胺——这次是叔胺——的反应速率，可以很好地说明这一效应。两种环状化合物都是桥环——奎宁环(quinuclidine)是一种桥连的(bridged)哌啶；另一种二胺，被称作 DABCO (1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane) 是一种桥连的哌嗪。下表展示了三乙胺，奎宁环和 DABCO 的相对反应速率，及 pK_a 值。



胺与碘甲烷的反应速率



相对反应速率 ^a	1	63	40
R ₃ NH ⁺ 的 pK _a	10.7	11.0	8.8 (和 3.0)

^a20°C 下在 MeCN 中与 MeI 反应的相对速率。

一些仲胺 R_2NH_2^+ 的 pK_a	
	11.0
	11.2
	11.3
	8.4
	9.8 (和 5.7)

奎宁环和 DABCO 的活性比三乙胺高 40–60 倍。这同样是由于环结构使氮的取代基与用于进攻亲电试剂的孤对电子保持远离。您还应当比较环状结构对胺碱性的影响：没有影响！三乙胺和奎宁环的碱性等同，如页边栏中所示，二乙胺、二丁胺，和哌啶的碱性也差不多。这是由于，质子太小，几乎并不关心烷基是否被绑在后面。

决定 pK_a 的因素中，重要得多的是氮富电子的程度，这也是奎宁环与 DABCO 的碱性，哌啶 (pK_a 11.2) 与吗啉 (pK_a 9.8) 或哌嗪 (pK_a 8.4) 的碱性存在显眼的差异的原因。额外的杂原子，通过诱导作用，从氮原子上吸取电子密度，使其亲核性更弱，碱性也更弱。从这个意义上，吗啉可以作为非常实用的碱，碱性比三乙胺弱但又比吡啶 (pK_a 5.2) 的碱性稍大。注意观察二胺 DABCO 和哌嗪的二级 pK_a (即第二个氮质子化的 pK_a) 低了多少：单质子化的胺上被质子化的氮原子会非常有效地从未被质子化的氮上吸电子。

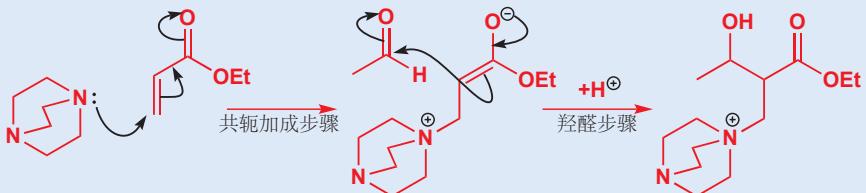
■ 澄清一下：我们在此讨论的 pK_a s 都是铵离子 R_2NH_2^+ 的 pK_a 。

Baylis–Hillman 反应

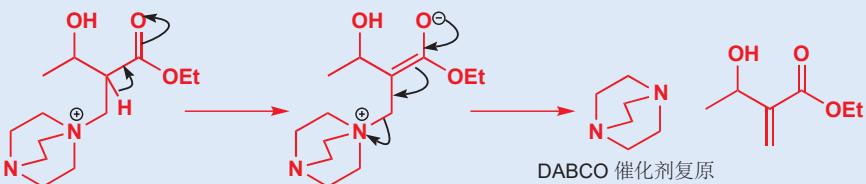
DABCO 最重要的应用之一出现于 Baylis–Hillman 反应中，由纽约的塞拉尼斯公司 (Celanese Corporation) 的两名化学家在 1972 年发现。这个反应是羟醛反应 (Chapter 26) 的一种修饰，只是烯醇盐不是由去质子形成的，而是通过共轭加成形成的。在 Chapter 25 中您一见到，共轭加成的烯醇盐产物可以被烷基化试剂捕获，而在 Baylis–Hillman 反应中，亲电试剂是一个醛，这个醛在反应一开始就存在，这个反应也仅需在室温下搅拌各组分即可完成。下面是典型例子。



反应开始于 (相对亲核的) DABCO 对丙烯酸乙酯的共轭加成。这会形成一个可以通过羟醛反应进攻乙醛的烯醇盐。

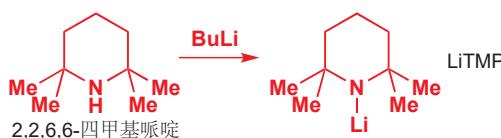


E1cB 消除通常紧跟着羟醛反应发生，并得到 α,β -不饱和产物。但在此情形中，DABCO 是比羟基好得多的离去基团，因此烯醇化后，DABCO 会通过 E1cB 消除失去，得到反应产物。DABCO 得到复原，它是一个催化剂。

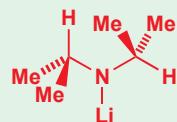


Baylis–Hillman 反应的一个缺点是它的速度：通常，需要反应数天。压力有助于加速反应，而作为催化剂，DABCO 大概是最好的。因为被“绑在后面”的烷基，它是具有亲核性的；但更重要的是，它相对较低的 pK_a 使之也是一个很好的离去基团，这意味着它很容易在最后一步中离去。如您之前所了解，好的亲核试剂通常是差的离去基团，但这有很多例外。DABCO 亲核性和离去能力的结合在此处是完美的。

环状胺中氮原子暴露的特性，意味着氮杂环会频繁出现于药物分子中，尤其是作用于中枢神经系统的药物（可卡因 cocaine、海洛因 heroin、吗啡 morphine 都包含氮杂环，可待因 codeine 和许多镇静剂，如 安定 Valium 也是如此）中。环还可用于支撑添加上的取代基，它们会阻碍氮的孤对电子。正如哌啶中的氮原子一直暴露，2,2,6,6-四甲基哌啶（TMP）中的氮原子则一直栖息于甲基的深处。TMP 的锂盐（LiTMP）是 LDA 的类似物——一种具有很大空阻的碱，并可以用在即使是 LDA 都失败了的选择性情形中。

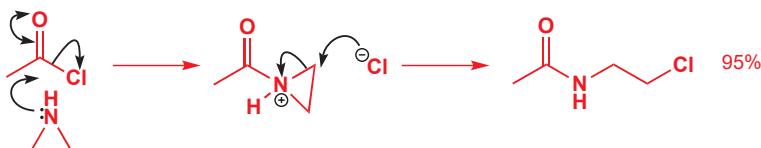


■ 在 LDA 中，其中一个或另一个异丙基常常会通过旋转，使得只有一个 C-H 基在 N-Li 键附近。但在 LiTMP 中，则不可避免地有四个 Me 基在 Li 附近。

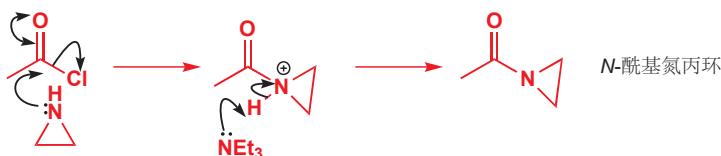


氮丙环：环张力促进开环

氮丙环（aziridine）和氮丁环（azetidine）是稳定的，而易挥发的，它们是饱和氮杂环家族中的成员，氮丙环本身有一些有趣的化学。像吡咯烷和哌啶一样，氮丙环可以与酰氯反应而被酰基化，但产物是不稳定的。环会在氯离子，一个相对差的亲核试剂的进攻下打开，并得到开链的仲胺。

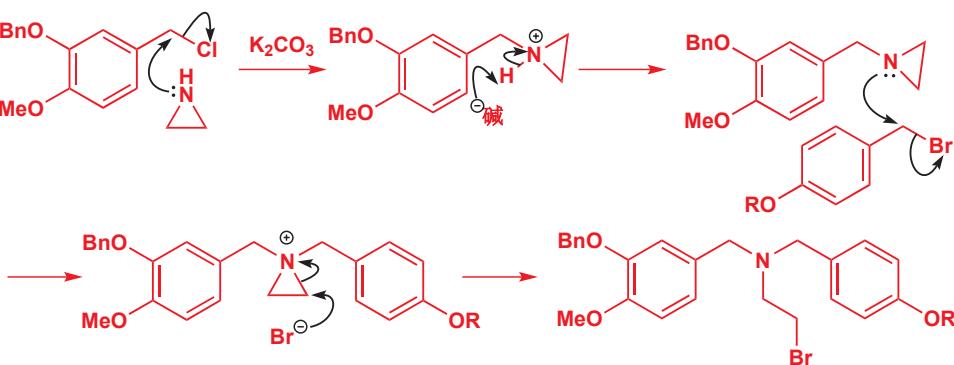


您可以将其看作非常类似于环氧开环（Chapter 19）——尤其是其中氧带正电荷的，质子化的环氧——的开环过程。正电荷对氮丙环开环是非常重要的，因为如果在碱性下完成这个反应，质子的移去会立即得到中性的酰基氮丙环，它是稳定的。

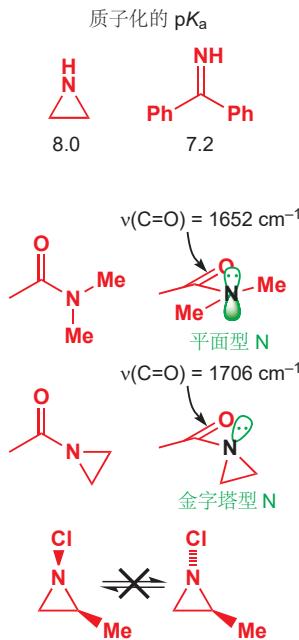


氮丙环的开环是一个制取更大的杂环的实用方法：任何会在氮上放正电荷的事物，都会通过质子化或如下所示的烷基化，将 N 转变为一个更好的离去基团，进而促进开环。氮丙环在碱性中的烷基化会如您所料地得到 N-取代的氮丙环，但再次烷基化，则会产生一个带正电的氮丙环𬭩盐（aziridinium salt），继而立即开环得到有用的溴代胺。

饱和杂环的系统命名法
氮丙环/吖丙啶 aziridine、氮丁环/吖丁啶 azetidine 的名称来源于一个逻辑合理的命名法体系，此体系通过下列规则得到一个由三部分组成的杂环名称：(a) 杂原子（“az-”=氮，“ox-”=氧，“thi-”=硫），(b) 环的大小（“-ir-”丙=3，来源于 tri；“-et-”丁=4，来源于 tetra；“-ol-”戊=5；6 没用代称；“-ep-”己=7，来源于 hepta；“-oc-”庚=8，来源于 octa；等），和 (c) 饱和度（“-ene”或“-ine”代表不饱和，“-idine”或“-ane”代表饱和）。由此可推知 az-ir-idine, az-et-idine, di-ox-ol-ane (二噁烷)，和 ox-ir-ane (环氧乙烷) 的名称。



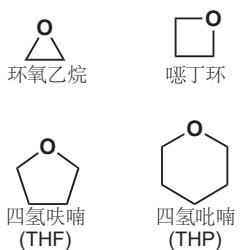
我们刚刚提及了氮丙环的质子化，您可能会联想到我们之前所谈论的，氮杂环和它们的非环状对应物的亲核性和碱性的对比，并由此想到氮丙环会比吡咯烷更具亲核性，而碱性大约相同。嗯，这是错的。将烷基“绑在后面”的思路只适用于无环张力的五元环和六元环：对于小环，则有另一种效应取而代之。



氮丙环的碱性事实上比吡咯烷和哌啶弱得多：质子化的 pK_a 只有 8.0。这与包含一个 sp^2 杂化的氮原子的化合物的 pK_a 接近——例如页边中的亚胺。这是因为，由于三元环，氮的孤对电子处在比典型亚胺中 s 成分更高的轨道中。这是我们之前，在 Chapter 18 中就讨论过的效应，如果您需要刷新记忆，那么请重新阅读 pp. 412–415；在那里，我们将三元环与炔烃做了比较，并阐释了，它们都可以相对容易地被去质子；阴离子的负电荷处在一个 s 成分较高的较低能轨道：和此处，氮丙环的孤对电子处在较低能轨道一样。

氮丙环的氮的孤对电子的 s 成分还有另一种影响。该孤电子与相邻的羰基相互作用得非常差，因此 N-酰基氮丙环，例如您在 p. 973 见过的一个，表现得完全不像酰胺。氮原子是金字塔型而不是平面型， $C=O$ 键的伸缩频率 (1706 cm^{-1}) 也与酮 (1710 cm^{-1}) 更加接近，而不接近酰胺 (1650 cm^{-1})。

孤对电子的 s 成分还意味着，氮原子的翻转非常缓慢，相当像一个磷。通常氮不可能作为一个立体中心，因为翻转发生得太快了——(其中孤对电子处在 p 轨道的) 氮翻转的过渡态能量较低。但对于氮丙环，将孤电子放入 p 轨道需要大得多的活化能，因而这种氮可以是具有立体化学的 (stereogenic)。页边栏中的 N-取代氮丙环的两种立体异构体可以得到分离。



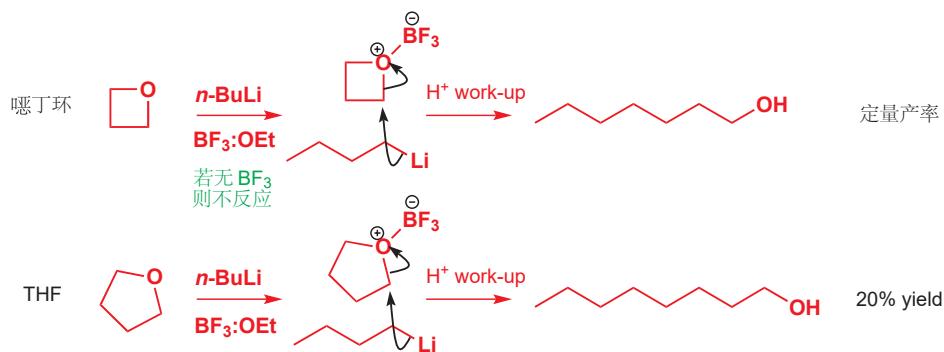
氧杂环

开环化学同样是氧杂环的特征，在此我们也无需再回顾有关环氧开环的内容。环氧尤其活泼，因为环张力的释放驱动了开环反应的发生。不过，通常，氧杂环，如环状醚，是相对不活泼的：醚是所有常见官能团中活性最低的一个。这也是 THF、二𫫇烷是重要溶剂的主要原因。第二个原因是，它们可以通过贡献孤对电子，稳定缺电子的金属阳离子（例如 Li）来溶解有机金属。环状醚是比非环状醚更好的给体（更亲核），与环状胺比非环状胺亲核性强的原因相同。

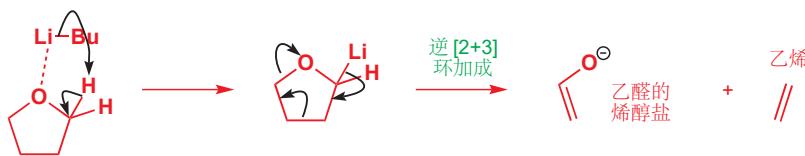
孤对电子与 Lewis 酸的相互作用，可以被利用来使醚更活泼。 BF_3 常被用于活化面对亲核进攻的环状醚；即使对于环氧，当用有机金属试剂做亲核试剂时，它也能提高速率和产率。 $n\text{-BuLi}$ 在没有添加 Lewis 酸，如 BF_3 时，不会与𫫇丁环 (oxetane) 反应，这个反应会打开四元环，以定量的产率得到正庚醇。若无环张力帮助反应进行，以 THF 为对比，即使有 Lewis 酸，产率仍较低。

有关环氧在酸性和碱性环境下开环的内容已于 Chapter 19 中阐明。

■ BF_3 最容易以其与乙醚的配合物处理，写作 $BF_3\text{:OEt}_2$ 或 $BF_3\bullet OEt_2$ ，其中乙醚将 z 孤对电子贡献进硼的空 p 轨道。在相关的反应中，HBr, BBr_3 , 或 Me_3SiCl 被用于活化苯酚的甲基和苯基醚面对亲核进攻。见 Chapters 15, p. 351 和 23, p. 551.



BuLi 和 THF 更常见 (然而却通常不想要) 的一个反应，并不是亲核进攻，而是去质子。您将会注意到，涉及 THF 中的 BuLi 的反应一贯在 0 °C 或更低的温度下进行——通常是 -78 °C. 这是因为，高于 0 °C 的温度，会使得 THF 的去质子化开始发生。被去质子了的 THF 是不稳定的，会经历一个我们称之为逆 [2 + 3] 环加成 (见 Chapter 34) 的反应分解。下面是其机理。产物是：(1) (碱性弱得多的) 乙醛的烯醇盐和 (2) 乙烯。前者倾向于聚合，后者通常 (其他情况见下面的文字框!) 从反应混合物中挥发出去。



出乎意料的乙基的情况

比利时的一些化学家曾在研究如下所示的有机金属的反应，以查明阴离子中心是否会进攻双键以形成一个五元环。这个反应是缓慢的，它们将有机锂在 THF 中，于 0 °C 下搅拌了 6 个小时。后处理后，他们没用发现五元环产物：而是得到了多一个乙基的化合物！它们发现，这个乙基事实上来源于 THF：有机锂并没有加成到自己分子中的双键上，而是缓慢、低产率地加成了 THF 分解所得的乙烯上。



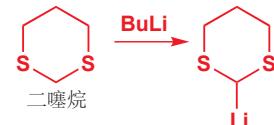
THF 稳定型

THF 中的 *n*-BuLi (在 TMEDA 的存在下) 的半衰期在 20 °C 下是 40 分钟，0 °C 下是 5.5 小时，-20 °C 下是 2 天。乙醚中的 *n*-BuLi 的半衰期为 10 小时。有机锂的碱性越强，在 THF 中分解的速度就越快，*t*-BuLi 只能在 -78 °C 的 THF 中使用。在 -20 °C 下，*t*-BuLi 在 THF 中的半衰期仅为 45 分钟；同等温度的乙醚中，它的半衰期为 7.5 小时。

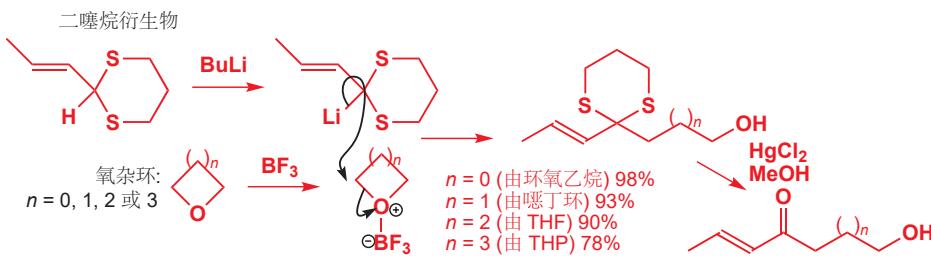
四氢吡喃衍生物最常见的用途，是被用作保护基：您在 Chapter 23 中遇到了这种情况。

硫杂环

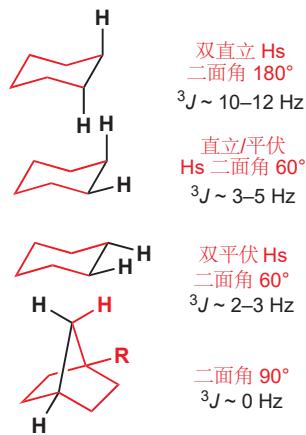
如您在 Chapter 27 中所了解，硫可稳定邻位的阴离子，这意味着，硫杂环比 THF 的去质子容易得多。其中最重要的一类，是包含两个硫原子的二噻烷 (dithiane)。二噻烷的去质子化发生在两个杂原子之间，您在 p. 661 已了解过一些由此产生的化学性质。下面的反应系列很好地说明了二噻烷化学，和氧杂环在 BF_3 存在下的开环反应。二噻烷衍生物被 BuLi 去质子，得到一个亲核性的有机锂，继而进攻亲电试剂——在 BF_3 存在下，甚至是氧杂环。即使亲电试剂是 THP，没用任何的环张力驱动反应发生，产物仍会以极好的产率形成。加成反应后，二噻烷环可以与 汞(II) 发生水解，以得到一个带有其他有用官能团的酮。



■ 二硫戊环 (Dithiolane), 二噻烷的五元环版本，不能用于这个反应，这是因为，虽然它很容易去质子，但形成的阴离子会通过与 THF 相同的机理分解。

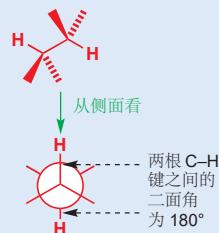


► 烯烃中的偶联已在 p. 293 描述；环己烷中的偶联在 p. 415。

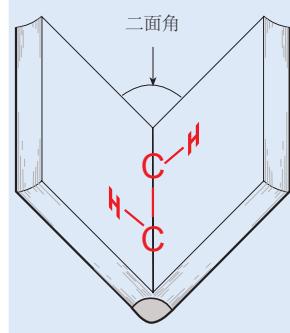


二面角

二面角在 Newman 投影式中十分清晰——二面角是两根 C-H 键投影在一个正交于 C-C 键的平面上所得的夹角。在 Newman 投影式中，纸面就是这个平面，此处该角为 180°。



另一种思考二面角的方式，是通过想象 C-C 键是一本部分打开的书的书脊。如果两根 C-H 键分别处在所翻开的这两页上，那么书页之间的角度就是二面角。



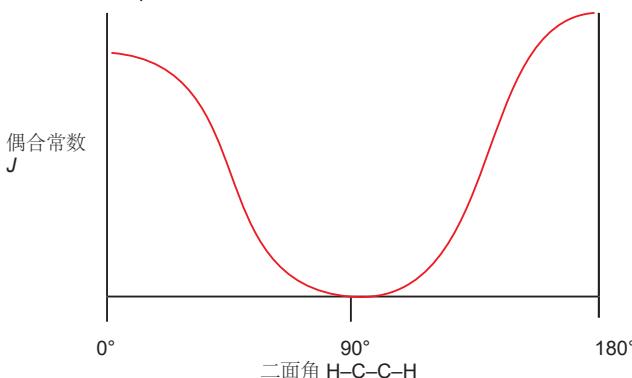
饱和杂环的构象

使用 NMR 研究构象：Karplus 关系

在 Chapters 13 和 18 中，我们阐释了 NMR 光谱中的偶合是沿键的（而不是沿空间的）效应——这也是为什么反式烯烃的偶合常数比顺式烯烃的大，也是为什么六元环中的 直立-直立偶合比 直立-平伏偶合 或 平伏-平伏 偶合大。现在我们需要针对您对于构象和偶合常数的关系的理解，建立更多细节，我们可以使用 NMR 来探测饱和环采取的构象。

环己烷中的偶合常数告诉我们，当涉及的 C-H 键平行得——换句话说就是当它们的二面角接近 180° 或 0° 时——最多时，偶合常数最大。简单环己烷中的 C-H 键只能有 60° 或 180° 的二面角，但通过对大量其他化合物中偶合常数的研究，我们可以绘制出偶合常数随二面角变化的规律。例如，在页边的多环化合物中，黑色质子有一个接近 90° 的二面角，其偶合常数是 0 Hz。完整的对应关系是由 Karplus 在 1960s 研究得出的，被称为 Karplus 关系 (relationship). J 对二面角的图像的形式是最容易理解的。

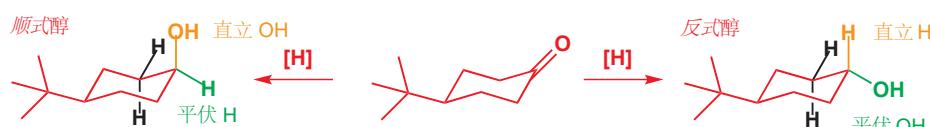
Karplus 关系: J -二面角



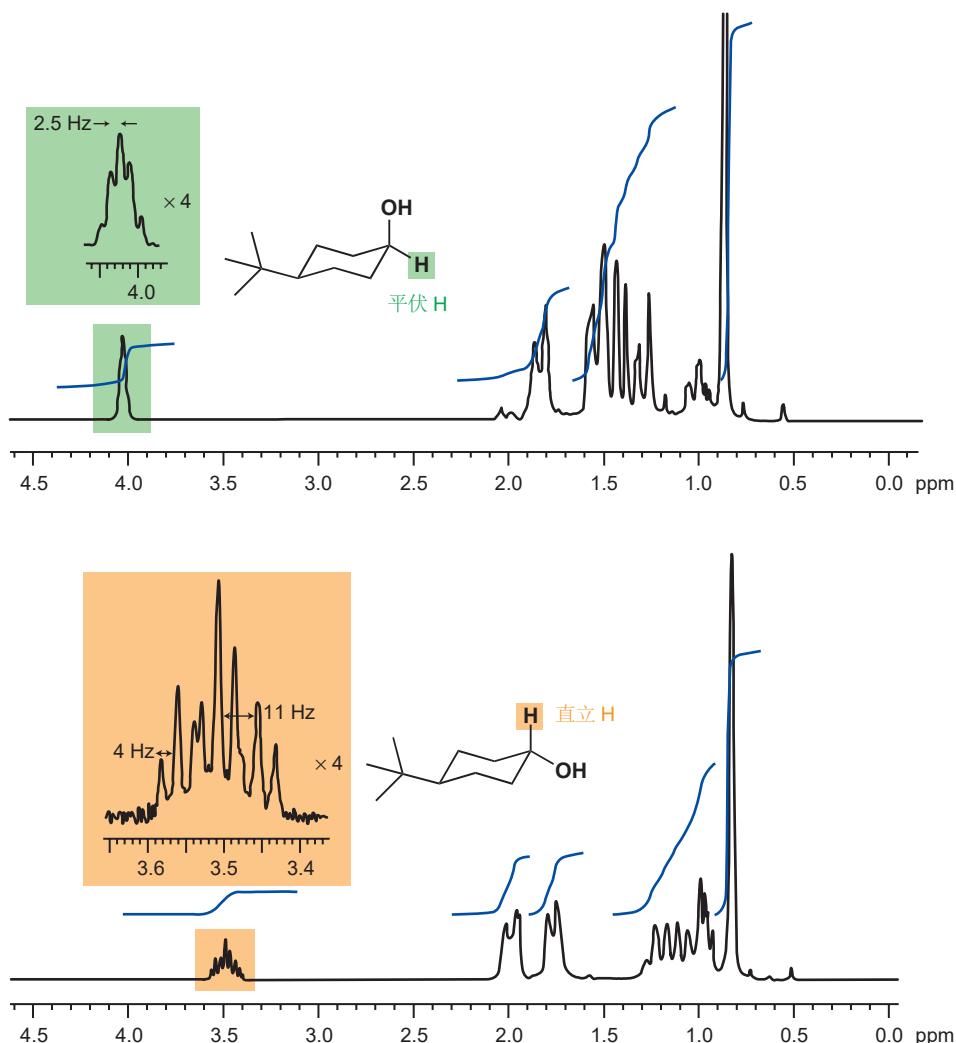
仔细审视上方的图表，并注意以下原则特征：

- 偶合的最大值出现于 180° 时，此时两根 C-H 键的轨道是完美地平行的（反式烯烃，或环己烷中反式双直立 C-H 键出现了这种情况）。
- 偶合在 0° 时几乎也一样大，此时两条轨道在同一平面但不平行（顺式烯烃的情况）。
- 当二面角是 90° 时，偶合为零——两条正交的轨道不会相互作用。
- 曲线在 0°, 90°, 和 180° 周围变平——这些区域中的化合物的 J 变化很小。
- 曲线在大约 60° 和 120° 处急剧倾斜——这些区域中的化合物，很小的角度变化都会引起较大的 J 变化。
- J 的数值会随着取代，环的大小等因素变化，但 Karplus 关系仍然可用——它可用提供相对数值。

NMR 可以确定构象，同时，它也可能确定构型。这通常发生于两个或更多的取代基处在环上时。下面是一个简单的例子：您在 Chapter 16 中已了解了 4-叔丁基环己酮的还原，可以通过对试剂的选择，控制生成顺式或反式的醇。



产物很容易区分，因为两种情况中，被标出的 H 在 NMR 光谱中出现的方式很不一样。其中一个以好的多重峰出现，而另一个则宽得多。



庞大的叔丁基往往处在平伏键，每个 OH 基都有两个完全相同的直立邻居和两个完全相同的平伏邻居（其中的一组已在 p. 796 底部的图表中示出——位点前方还有一组）。每个被标出的 H 都以三重峰的三重峰出现。在顺式醇中，两种偶合都很小（2.72 和 3.00 Hz），但在反式醇中，直立-直立偶合（11.1 Hz）比直立-平伏偶合（4.3 Hz）大得多。

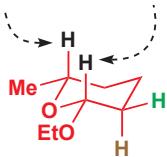
相同的思路可被用于研究饱和杂环体系的构象。对下面的不饱和缩醛氢化，会以单一异构体得到饱和化合物。但是是哪一个呢？两个取代基，Me 和 OEt，是顺式还是反式呢？

从这个观察中，您可以得出一个普遍性结论：NMR 信号的宽度大致等于它所有偶合的总和。在任何给定的化合物中，直立质子都会比平伏质子具有宽得多的信号。



两个黑色氢在 NMR 光谱上出现的方式揭示了答案，同样也显示了分子采取的构象。在 3.95 ppm 处（因而是与氧相连的氢）有一个 1H 信号，而且是双重四重峰。由于是四重峰，该氢必定是与

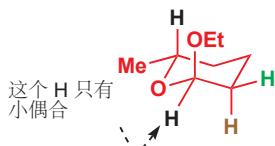
$\delta_{\text{H}} 3.95, 1\text{H}, \text{dq}$, $J 9$ 和 6.5 Hz $\delta_{\text{H}} 4.40, 1\text{H}, \text{dd}$, $J 9$ 和 2 Hz



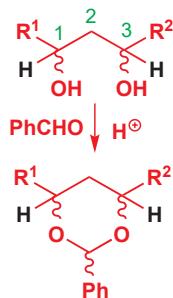
甲基相连的氢。四重峰的偶合常数 J 值是“正常的” 6.5 Hz . 双重峰的偶合是 9 Hz , 若非直立–直立偶联, 这个值都太大了, 因此该氢是直立的。

在 4.40 ppm 处(与两个氧相连)有另一个 1H 信号, 是一个双重双重峰信号, $J = 9$ 和 2 Hz . 它表现出一个 直立–直立 (9 Hz) 和一个 直立–平伏偶合, 这必定也是一个直立质子。我们现在知道了分子的构象。

两个黑色氢都是直立的, 因此两个取代基都是平伏的。这也意味着, 在此情况中, 它们是顺式的。但请注意, 这是因为它们在环的同一面, 即上面, 而不是因为它们都是平伏的! 在前方的质子有两个邻居——一个直立(棕色) H , $J = 9$, 和一个平伏(绿色) H , $J = 2 \text{ Hz}$. 所有这些都恰合 Karplus 关系所料。您可能注意到, 后面的 H 失去了于其平伏邻居的小偶合。毫无疑问, 它确实偶合了, 但在双重四重峰的八条线中, 小偶合的信号无法被注意到。小偶合很容易被忽视。



■ 此处 OEt 基由(通常有利的)平伏转变为直立的过程看起来可能奇怪, 我们将在下一节阐述。



当这种化合物被置于微酸性的乙醇中时, 它会转变为另一种异构体。反式化合物的 NMR 光谱同样非常有用。与甲基相连的质子几乎与前面相同, 但两个氧原子之间的质子则很不同。它位于 5.29 ppm 处, 是一个宽度大约为 5 Hz 的未被解决(unresolved)的信号。换句话说, 它没有较大的偶合, 因而必定是平伏质子。反式化合物的构象如页边所示。

由于六元环中的偶合常数定义完善, 它可被用于确定所形成的杂环的立体化学。假设您有一个 1,3-二醇的非对映体, 并想要知道它是哪种。您可能会想要使用两种黑色质子的 NMR 偶合常数。但这样并不好, 因为该分子没有固定的构象。所有 σ 键的自由旋转, 意味着 Karplus 等式(equation)无法使用, 无论质子的立体化学如何, 所观察到的很有可能都是一个在大约 $6\text{--}7 \text{ Hz}$ 处的时间平均信号。

假定我们现在用苯甲醛, 与该 1,3-二醇 反应制取缩醛。缩醛在热力学控制下形成, 因此所得的是可能的构象中最稳定的一个, 其中最大大苯基处于平伏, 两个 R 基, 取决于开始时使用的二醇的非对映化学, 或都处于平伏, 或一平伏一直立。

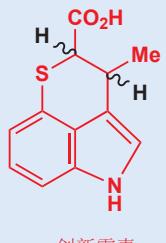


现在分子便有了固定的构象, 黑色 H s 对相邻的 CH_2 基的偶合常数可以被确定——直立 H 会表现出一个大的 J 值, 平伏 H 只会表现出小的 J 值。

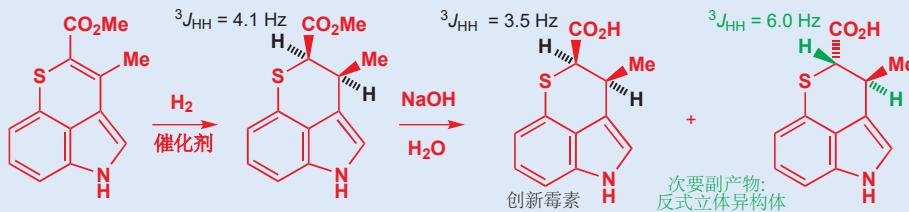
推断一种新抗生素的立体化学

只有完全饱和的六元环会是真正的椅式或船式。即使环中只有一根双键, 环也会部分地平面化: 此处, 我们会着眼于一个较平的例子。这是一种由中国研究者发现的独特抗生素, 被称作“创新霉素(chuangxinmycin)”(意思是“一种新的抗生素”, 其中“霉素 mycin”= 抗生素)。它的独特性在于, 它是一个含硫吲哚: 很少有天然产物包含这种结构, 并且没有其他的抗生素包含这种结构。

结构本身很容易阐明, 但两个黑色氢的立体化学并不十分明显。偶合常数(3J)是 3.5 Hz . 试图合成该化合物时, Kozikowski 将下面的烯烃酯氢化, 得到一个毋庸置疑的顺式产物 (氢化是顺式选择性的: 见 Chapter 23, p. 535).



创新霉素

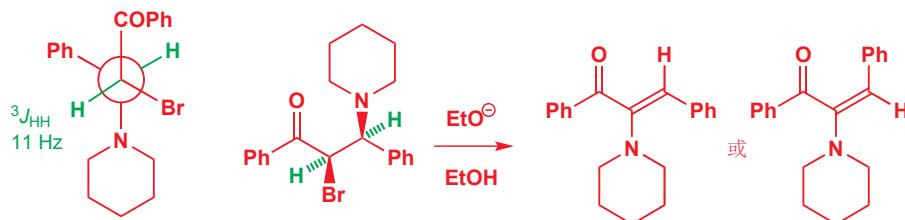


黑色氢的 3J 偶合是4.1 Hz, 与抗生素很像, 在碱的水溶液中将酯基水解, 主产物与天然的创新霉素完全相同。然而, 还存在次要产物, 即反式异构体, $^3J = 6.0$ Hz。注意观察这个值比饱和六元环中的直立-直立偶合的10 Hz以上要小得多。环的平面化会减少二面角, 进而减小 J 的大小。

偶合常数并不总能提供关于立体化学无歧义的信息, 下一节中, 我们将着眼于另一种技术, 可以不依赖于偶合地从NMR光谱中提取结构信息。

在偶合常数不起作用时确定立体化学: 核的欧沃豪斯效应

下面的化合物中绿色质子的偶合常数相当大, 位于11 Hz处——与环己烷中反式双直立偶合相当。Karplus关系会指出, 绿色质子和它们的键, 在大部分时间, 必定接近180°二面角排列, 由此我们可以推断出该化合物的构象, 及构型。而更困难的, 是确定由这个溴代胺与碱反应得到的消除产物的立体化学中的排列方式。这不是一个简单的问题, 因为消除还包含胺基的重排。产物是一个有两种可能的几何结构的烯烃。



通常, 我们会使用偶合常数确定烯烃的立体化学, 但在此处, 由于烯烃上只有一个质子, 这就行不通了: 两种化合物都只会有一个单峰。这样的情形下, 我们可以利用NMR的一个奇异性质, 被称作核的欧沃豪斯效应(nuclear Overhauser effect, NOE)。NOE与偶合在所提供的信息上相当不同: NOE告诉我们哪些氢在空间上接近, 并不是如偶合常数揭示的, 在沿键关系上接近。

关于核的欧沃豪斯效应的缘起的细节超出了本书的范围, 但我们可以为您提供该效应的一个一般性思路。如您在Chapters 3和13中所了解的, 取得质子NMR光谱的时候, 射频电磁辐射的脉冲将质子的自旋振动到一个更高的能量状态。我们观察到的信号便是这些自旋跌落回它们的原始状态时所生成的。到目前为止, 我们一直假设, 跌落的过程是自发的, 如同悬崖上的石头会自发掉下来一样。但事实上并不是这样——有时需要“帮助”质子跌落回去——这个过程被称为弛豫(relaxation)。帮助其跌落的“某个事物”就是其他附近的磁活性核——通常是更多的质子。注意, 是相邻的——在空间上相邻, 而非沿键接近。对于质子, 弛豫往往很快, 附近质子的数目并不会对NMR光谱的外观产生影响。

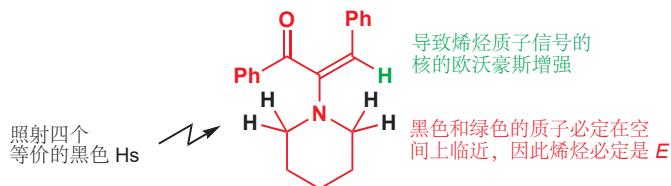
虽然在正常的谱图中, 峰的强度是独立于附近的质子数目的, 但通过使用其描述超出本书讨论范围的方法, 根据附近的质子数目, 非常轻微地修改峰的强度是可能的。该方法的基础是特定的质子(或完全相同的质子的组)被选择性地照射(换句话说, 它们精确地被恰当的频率的辐射脉冲——而非正常NMR实验中所需的宽脉冲——振动到高能状态, 并保持在那里)。在实验条件下, 这会使得原本依赖被照射的质子弛豫它们的质子, 在NMR光谱中以稍强的峰强度出现(可能只是百分之几)。这个效应被称作核的欧沃豪斯效应, 峰强度的增加是核的欧沃豪斯增强/因子(nuclear Overhauser enhancement)。二者都缩写为“NOE”。

为什么您不能积分¹³C NMR光谱

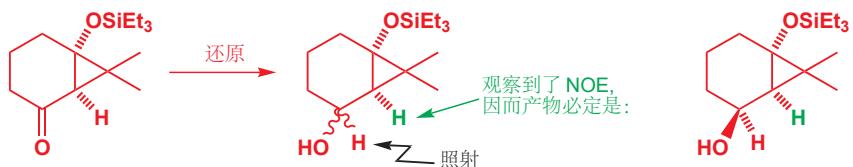
弛豫是您不能积分¹³C光谱的真实原因。¹³C的弛豫是缓慢的, 但在附近有很多质子的时候是很快的。这就是您经常会发现—CH₃基在¹³C NMR光谱中表现出强信号, 而未连有质子的季碳, 则会表现出弱峰——的原因: 季碳只会缓慢地弛豫, 因此我们没用检测到强峰。让所有¹³C原子在脉冲之间有大量的时间弛豫, 可以得到更按比例的峰强度, 但代价是非常长的NMR采集时间。

在此阶段，您只需要意识到，NOE 实验中被照射的质子会引起在空间上与之邻近的其他质子峰强度的增强——无需偶合，并且 NOE 也不是一个沿键现相。这种效应随距离变长而迅速衰减：增强的程度正比于 $1/r^6$ (其中 r 是质子间的距离)，将两个质子移动到原来两倍远的距离的地方，一个质子对另一个质子的增强会减小到 64 分之一。NOE 光谱通常表现为差距：增强的光谱减去未增强的光谱，因此特定质子峰强度的小增强会立即被发现。

将 NOE 应用到刚刚的问题上，可以解决结构问题。照射哌啶环中与氮原子相邻的质子，发现烯烃质子的信号会在强度上有所增加，这说明这两组质子必定在空间上邻近。化合物是 *E* 烯烃。



NOE 实验中的数据，在三维立体化学的确定上，很好地补充了从偶合常数得出的信息。用大位阻氢化物还原剂，还原下面的双环酮，会得到醇的一种非对映体，它是哪个呢？照射与 OH 相邻的质子，会导致绿色质子出现 NOE。这表明，两个质子在分子的同一侧，还原反应通过将负氢传递到酮的，与三元环中两个甲基相对的一面，发生。



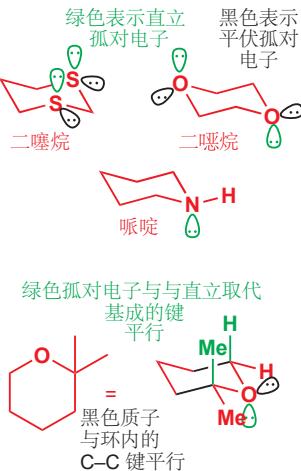
偶合常数与 NOE 效应的结合经常被用于确定反应产物的立体化学。

环中的杂原子有直立和平伏的孤对电子

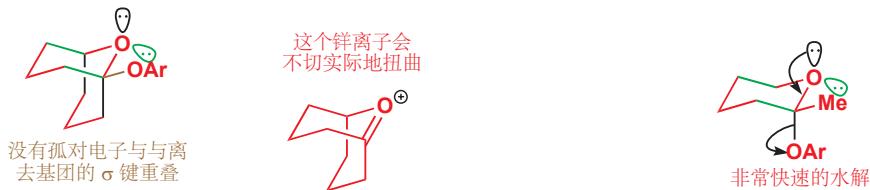
作为我们的首个近似，五元和六元杂环的构象遵循的规则，非常像我们在 Chapter 16 详细考察过的碳环化合物的构象。对于二𫫇烷，构象如页边所示。由于硫原子含有孤对电子，它们也会占据直立和平伏位置。二𫫇烷和哌啶同样如此。

我们已将孤对电子，根据它是直立还是平伏，涂为绿色和黑色，您也可以考虑其他的涂色方式：例如将与在环中的 C–C 或 C–杂原子键平行的孤对电子图为黑色，将与在环外的直立 C–H 键平行的质子涂为绿色，如果环带有取代基，这也相当于将与与取代基成的键平行的质子涂为绿色。下面的取代的四氢吡喃可以说明这一点。注意观察，与杂原子相邻的平伏取代基既不与绿色孤对电子平行，又不与黑色孤对电子平行。

为什么这是重要的？有很多孤对电子在其中扮演角色的反应。例如，缩醛的水解，相邻的孤对电子对所形成的正电荷的稳定作用会促进机理的消除步骤。让我们考虑，当缩醛是一个饱和杂环时，缩醛水解中发生的变化。由 Chapter 11，您会想到，此过程机理如下：



然而，当我们试图画出孤对电子的构象时，我们会遇到一个问题：它们都不与要断裂的 C–O 键重叠，因而它们也都不能向 C–O σ^* 内贡献电子密度。另一种看待这个问题的方式，是说中间体锌离子——若要通过其中一对孤对电子成 C=O 双键——会极其扭曲。因而并不令人奇怪的是，这个缩醛的水解速率，相比于相似的，但氧的孤对电子与 C–O σ^* 之间的重叠却是可行的缩醛的水解速率，要慢得多。右侧的缩醛比左侧的，水解速率快大约 10^{10} 倍。



您刚刚已看到了，轨道间的重叠控制着 NMR 偶合常数；轨道重叠重要的其他情形还有：

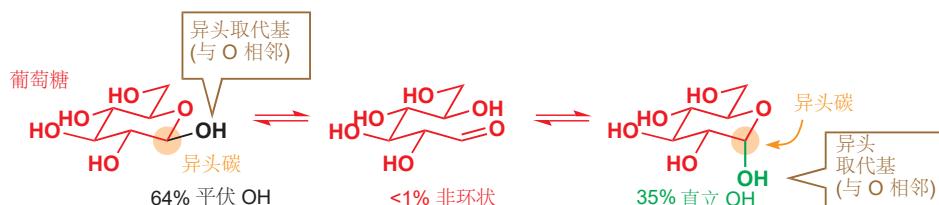
- E2 消除反应 (Chapter 17)
- 环状分子的反应 (Chapter 32)
- Felkin–Anh 过渡态构象 (Chapter 33)
- 碎片化和重排 (Chapter 36).

放在一起，这些因素，因为它们取决于轨道的取向，因而被称作立体电子效应。

一些饱和杂环的取代基倾向于处于直立：异头碳效应

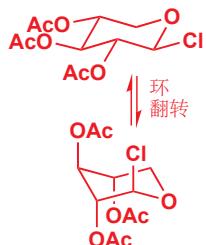
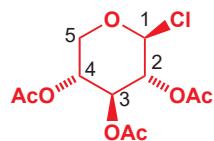
上述列表中，很多立体电子效应控制的都是反应性，但在本节中，我们将会处理立体电子效应影响结构——尤其是构象的方式。最重要的饱和氧杂环中，有一些是糖。葡萄糖是一种环状半缩醛——一个五取代的四氢吡喃——它在溶液中的主要构象如下所示。溶液中，有三分之二的葡萄糖以这个立体异构体存在，但半缩醛的形成和断裂是迅速的，它同时也进一步与占比三分之一的，羟基处在直立键的半缩醛平衡 (开链形式占比 <1%)。

我们在 Chapter 6, p. 137 介绍了葡萄糖的半缩醛结构。



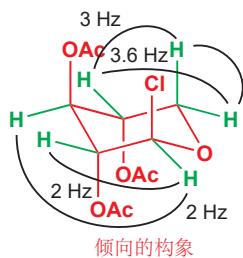
读过 Chapter 16 后，您不会对葡萄糖倾向于使其全部取代基处于平伏感到惊讶。对于其中四个，当然，别无选择：它们要不就全直立，要不就全平伏，这二者只需要通过环翻转即可转换。但对于第五个取代基，与环的氧相邻的羟基 (被称作异头 anomeric 羟基)，就可以通过半缩醛的断裂与重新形成使其能在直立和平伏间选择——即能够逆转它的构型。也许令人惊讶的是，这个羟基对于平伏的偏向性是如此小——只有 2:1. 更令人惊讶的是，对于大多数葡萄糖的衍生物，异头取代基倾向于处在直立而非平伏。





抛开葡萄糖，这个效应在其他取代的四氢吡喃中也同样有容身之地。下面的表格是页边中的氯代化合物的 NMR 信号。这次只有两种可能的构象（由于它不是半缩醛，因而不可能有构型变化）——都已展示出来——由 NMR 光谱，您应当能推断出这个化合物究竟是哪种。

δ	J, Hz		
5.78	1H	t	2.0
5.03	2H	m	H2, H3
4.86	1H	m	H4
4.37	1H	dd	12.9, 3.0
3.75	1H	ddd	12.9, 3.7, 0.6
2.10	9H	s	OAc $\times 3$



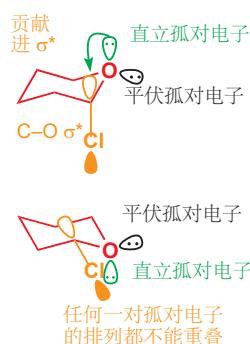
关键点是，即使邻位有负电性原子（倾向于减小偶合常数），直立-直立偶合仍很大（如 $>8 \text{ Hz}$ ）。因此如果 H1 是一个直立质子，您会判断出它在 H2 处会有一个较大的偶合，但它事实上没有——它与 H2 偶合的 J 仅为 2.0 Hz。（另一个偶合是与 H3 的 W-偶合，同样是 2.0 Hz；见 p. 296。）相似地，我们知道两个 H5 质子分享的 12.9 Hz 偶合，必定是一个偕偶 (2J)。H5a、H5b 中的一个必定为直立，但与 H4 的两个偶合， J 都 $< 4 \text{ Hz}$ ，因此 H4 不能是直立的。由此证据，我们不得不得出结论，H1 和 H4 是（因而 H2 和 H3 也是）平伏的，因此该化合物必定主要以全直立构象存在。（与 H5b 的 0.6 Hz 偶合也是一个 W-偶合，并且说明 H5b 是平伏质子，H5a 因而是直立质子。）这种对直立的倾向性被称作 **异头碳效应/端基异构效应 (anomeric effect)**。

● 异头碳效应

一般来说，任何在 2 号位带有负电性取代基的四氢吡喃，都会倾向于使该取代基处于直立。这被称作异头碳效应。



但这是为什么？这违反了我们在 Chapter 16 中所说的，关于直立取代基空阻更大，带有直立取代基的构象是不利的的结论。关键同样在于立体电子效应，我们现在可以结合上一节末时，我们留给您的信息：消除反应仅在所涉及的两个轨道平行时才可发生。



酰胺比酮更稳定（更不活泼），是因为 N 的 p 轨道与羰基低能的 $C=O \pi^*$ 可以处于平行——它们可以重叠，电子密度可以由氮移动进 $C=O$ 键，并弱化 $C=O$ 。（证据来源于酰胺 $C=O$ 在其他事物中，IR 伸缩频率较低。） $C-X$ 键也有低能的反键轨道—— $C-X \sigma^*$ ——因此我们会希望一个能类似地被邻位杂原子贡献电子进入其轨道而被稳定化的分子。以上方文字框中普遍化的四氢吡喃为例，比如 $X=Cl$ 时。如页边所示，当有一个氧孤对电子能与 $C-Cl \sigma^*$ 平行时，分子最稳定。

但只有氯处在直立时，才能这么办！还记得我们在前文曾指出：氧的平伏孤对电子只会与环中的键平行，因此唯一能帮助分子稳定化的，只有氧的直立孤对电子，这也要求 Cl 处在直立。只有直立构象从这种稳定化因素中受益，这便是异头效应的缘起。

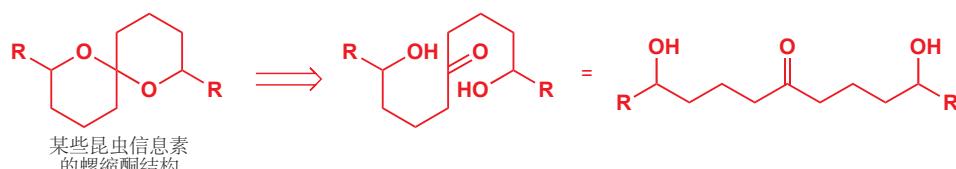
我们如何表达这种稳定化？再次与酰胺的稳定化对比，您可能会想到，用弯曲箭头来表示它：对

于酰胺来说，这很简单，因为您已经多次见过了。但对于杂环，这看起来有点奇怪：电子密度由 O 移至 Cl, C–Cl 键被弱化。如果这个过程继续进行，Cl⁻ 就会离去。这也是我们在 p. 801 给您举出的缩醛所发生的事：只有直立 OAr 可以离去，因为该过程的要求与此处与氧孤对电子重叠的要求是相同的。我们现在考察的化合物的真实结构中，Cl 仍在那里：C–Cl 键是较弱的，并且还有一些离域到 Cl 上的氧的电子密度。这可以从晶体结构中看出：显出异头效应的化合物在环外的键更长（因而被弱化），在环内的 C–O 键更短、更强。

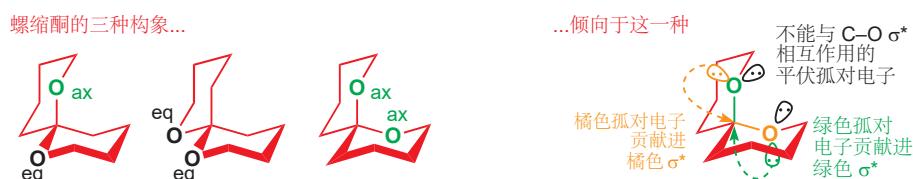


螺缩酮中的异头效应

现在既然您已了解了异头效应，您就应当将其列入您头脑中解释“意外”结果的可行方法的序列中。下面是一个例子。很多果蝇都拥有基于“螺缩酮 (spiroketal)”结构的信息素，如下方我们忽略了立体化学的表达。您可以想象出，螺缩酮（即，由两个连接到单一原子上的环组成的，一种酮的缩醛）可由二羟基酮制得——并且，确实，这也是螺缩酮的合成非常常用的方法。但这是一个很差的表达，因为这些化合物是含有立体化学的，它们的立体化学还非常有趣。



让我们由最简单的例子开始，R=H 时（油橄榄实蝇的一种信息素）。一旦您将其中一个环画作它的椅式构象，另一个环的附着就会存在三种方式，如下所示。如果您认为它们看起来是相同的，那么请考虑每个 C–O 键的取向，即它相对于它不属于的环的取向：您可以使每个 C–O 处于直立或平伏，因而就有三种可能的排列方式（三种构象）了。



■ 即使缩醛中心并不是一个手性中心，这也是一个手性化合物：没有含对称面的构象。

若不了解异头效应，您将很难预测哪种构象是有利的，并且，确实，您会认为得到的是全部三种的混合物。但 NMR 告诉我们，这种化合物完全以其中一种构象存在：最后一种构象，其中每个氧原子都在另一个环上处于直立。只有在这个构象中，两根 C–O 键才能都受益于异头效应——这常被称为双异头效应 (double anomeric effect)。

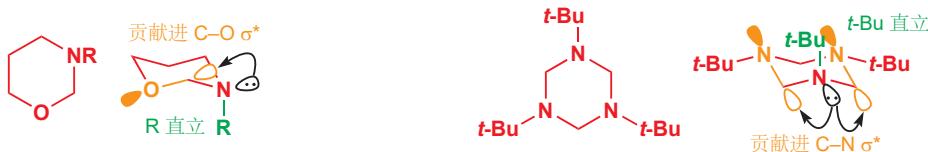
其他类型的化合物中的相关效应

异头效应的关键要求，是有一个带有孤对电子的杂原子（通常是 O, N, S）邻位于（处在能与之相互作用的位置上）一根低能的反键轨道——通常是一根 C–X σ*（其中 X=卤素或 O）。C–X 键不必位于环中——例如下一页左侧的氮杂环，倾向于使其 R 基直立，这样氮就会得到一对处于平伏的孤电子。平伏孤对电子与环内的键，C–O 平行，因而这个构象是被一个 N 孤对电子/C–O σ* 相互作用所稳定的。

关于螺缩酮绘制的提示

如果您试图画这些螺环缩醛，您很快就会发现，有一个能让它们看起来很好的技巧：螺碳原子不得不处在任何一个环的四个“端点”处，否则画完之后，其中一个环看上去就会像平面型的。





使右侧的 1,3,5-三嗪 含有三个处于直立的叔丁基，或许会有点困难（空阻太大），但它可以只使其中一个处于直立，这样也能从所得的可以与环中的两根 C–N σ^* s 重叠的平伏孤对电子中受益。

不仅在六元环中，填充与未填充的轨道间的立体电子效应相互作用，会使某些构象比其他的更为稳定。立体电子效应控制着很多类型的分子的构象。

- 任何包含与一个低能反键轨道反叠的孤对电子的构象，都会被立体电子效应稳定化。

我们会着眼于三种常见的，被立体电子效应所稳定的化合物：两个情形中，稳定化都专一于一种构象，我们可以用立体电子效应解释除此之外会成为意外的结果。



我们开始于一个非常简单的化合物，它简单到只有一种构象，因为它没有可旋转的键，它就是二氯甲烷。您可能会疑惑，为什么选择它，氯甲烷是一种活泼的亲电试剂，很容易参与取代反应中，但二氯甲烷却十分不活泼，可以被用作其他卤代烷发生取代反应的溶剂。您可能认为这是立体效应：确实，Cl 比 H 大。但 CH_2Cl_2 作为亲电试剂的活性，是要比氯乙烷和氯丙烷低得多的：因而必定有其他因素影响它的反应性。每个氯的一堆孤电子往往与另一根 C–Cl 键处于反叠式，这样就常常会有来源于这个效应的稳定化作用。

在显示出立体电子效应对构象的控制的非环状化合物中，分布最广泛的是缩醛。以甲醛和乙醇形成的简单缩醛为例：它的构象是什么？明显的建议是画出完全伸展的构象，每个基团都与另一个处在完全反叠式——这会是戊烷最低能的构象，但仅仅用 Os 替代 CH_2s 后，您会得到什么呢。

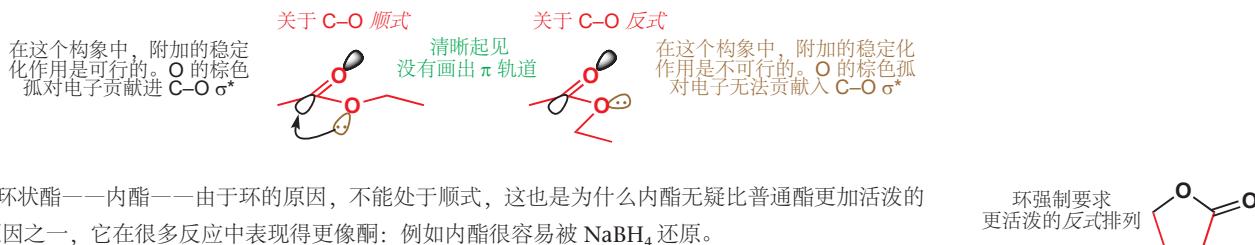
麻烦在于，在这个构象中，没有一对氧的孤电子有机会贡献进 C–O σ^* 轨道。虽然将键从反叠式换成其他的，会在立体上产生影响，但从电子角度，分子更倾向于将其孤对电子放置得于 C–O 键反叠，因此键本身会彼此处于旁式（顺错式）。这被称作旁式效应/邻位交叉效应 (gauche effect)，但实际上，这只是导致异头效应出现于非环状体系中的立体电子效应的另一种方式。

▶ 用于描述构象的术语（旁式、顺错式等等）已于 p. 365 定义。

最后，是一个您可能从没思考过，但却非常熟悉的例子。您现在已经很清楚，酰胺是平面型的，带有 C–N 半双键，叔酰胺有一个与氧顺式，一个与氧反式的烷基。那么酯会是怎样呢？因为氧 p 轨道有电子贡献进羰基的 π^* ，酯没有酰氯活泼，因此我们会认为它们也是平面型的，它们是这样。但对于一种酯，有两种可能的平面型构象：一种是 R 与氧顺式的，一种是 R 与氧反式的。倾向于哪种呢？



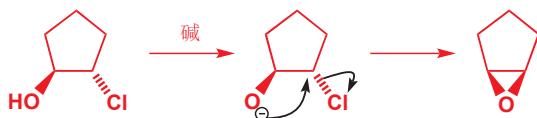
下面所画的是乙酸乙酯的两种构象。当乙基 ($= R$) 与 O 处于顺式时, 不仅氧的一对孤电子可以与 $C=O \pi^*$ 相互作用, 另一对孤电子也能贡献进 $C=O$ 键的 σ^* 中。当 Et 和 O 处于反式时, 这都不可能了: 它们不再是反叠式的。酯基一般倾向于处于顺式构象, 即使在甲酸酯中, 烷基要处于一个很明显空阻较大的取向时也是如此。



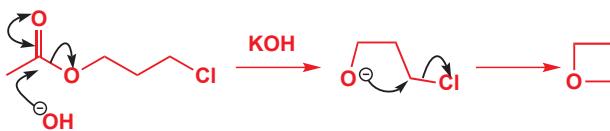
杂环的制取: 关环反应

我们已经讨论了饱和杂环的结构, 尤其是关于立体电子效应对构象对构象的控制, 在此之前, 我们还考察了一些它们的反应。现在, 我们将着眼于如何制取它们。迄今为止, 制取它们最重要的方法是使用关环反应 (ring-closing reactions), 因为我们经常可以在分子内取代反应或加成反应中, 用杂原子作为亲核试剂。当然, 关环反应是本章前文所述的开环反应的对立面, 我们可以由一个在两个方向都能很好地工作的反应开始: 关环形成环氧。您很清楚, 环氧可以由烯烃和 $m\text{-CPBA}$ 形成, 但您也见过一些由分子内取代反应形成它们的例子, 如是。

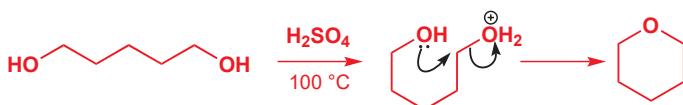
→ $m\text{-CPBA}$ 环氧化反应已在 Chapter 19, p. 429 中讨论。



相同的方法也可被用于生成更大的环醚。例如噁丁环, 可以方便地由热氢氧化钾对乙酸 3-氯代丙酯的加成制得。这个反应的第一步是酯的水解。产生的烷氧基阴离子会经历一个分子内取代反应, 产出噁丁环。



早在 1890 年, 人们就已通过 1,5-戊二醇和硫酸的混合物, 在加热时发生的关环反应制备四氢吡喃了。



这些都是 S_N2 反应, 因此氮杂环可以以相同的方式被制备, 也不会令您惊讶。例如氮丙环本身在 1888 年的首次制备, 就是用 2-氯代乙胺完成的。相关的反应可被用于形成三、五, 和六元氮杂环, 但不能用于四元环的形成。事实上, 四元环一般是最难形成的。



为说明这一点，下表中绿色的一栏显示了由各种链长的溴代胺环化得到饱和氮杂环，包括三到七元环的相对速率（六元环形成 = 1）。

The table compares the relative rates of ring formation for various sizes of rings. The left column shows the ring size, the middle column shows the product (cyclic amine), the third column shows the relative rate relative to a hexameric product (hexameric product = 1), and the right column provides a qualitative rating.

环的大小	产物	相对速率 ^a	速率评价
3		0.07 ^c	适中
4		0.0001	慢
5		100	非常快
6		1	快
7		0.002	慢
8		0.00015	非常慢

^a相对于六元环形成反应; ^bE = CO₂Et

乍一看，这些速率似乎是由随机数生成器产生的！似乎没有任何韵律、原因可言，也没有一致的趋势。为了让您相信这些数据是有意义的，我们还在黄色一栏给出了由取代的缩苹果酸酯发生分子内烷基化反应得到四到七元碳环的相对速率。虽然在两个情形中，数字很不一样，但起伏的次序是同样的；最后的一栏总结了相对速率。话句话说，如下是对环形成反应速率的大致指导（只是大致的——并非放之四海而皆准）。

● 饱和杂环形成反应的大致速率顺序

最快 5 > 6 > 3 > 7 > 4 > 8-10 最慢

■ 请回顾我们对于“小 (small)”，“正常 (normal)”，“中等 (medium)，和“大 (large)”环的定义，以及环张力 (ring strain) 的意思。您可以重新阅读 p. 366. 马上我们就会处理大环中发生的事情。

我们给部分数字涂了色，这是为了突显一个事实：这些看似没有逻辑的数字顺序，实际上隐含着两个相互叠加的趋势。由“正常”的环的大小 (5 和 6)，到“中等”的环的大小 (8 到 13)，形成反应的速率持续地下降。“小”(3 和 4) 环嵌入到了 6 之后的序列中。

导致这两个相互叠加的趋势的原因，是两个相反的因素。首先，小环形成缓慢，是因为它们的形成引入了环张力。环张力，即使在过渡态中也是存在的，这提高了其能量，并减缓反应的发生。三

元环形成反应的活化能非常高，这是环张力导致的，因而它还会随着环变大而减少。这解释了为什么三元和四元环不能直截了当地适配进序列中。

但如果反应仅仅取决于产物的张力，那么三元环的形成反应会是最慢的，而（基本上无张力的）六元环则会形成得最快。但是数据显示，四元环形成得比三元环慢，五元环又比六元环快。为了解释这一点，我们需要带您回顾一个我们在 Chapter 12 中给出过的方程

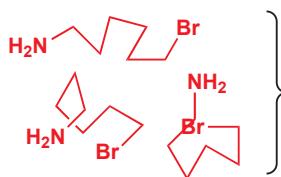
$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger$$

反应的活化能垒 ΔG^\ddagger 由两部分组成：活化焓 ΔH^\ddagger ，它告诉我们克服环张力，以及它们通常含有的排斥力，将原子组合在一起所需的能量；和活化熵 ΔS^\ddagger ，它告诉我们由扭来扭曲、随机旋转着的分子形成有序的过渡态的难易程度。

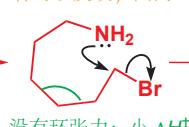
三、四元环形成反应的 ΔG^\ddagger 大，是由于 ΔH^\ddagger 大：将分子扭曲为有环张力的小环构象需要能量。五、六、和七元环的 ΔH^\ddagger 较小：活化焓是我们刚刚引入的“环张力”因素的量化表达。第二个因素是一个取决于 ΔS^\ddagger 的因素：要想使分子发生反应，需要强迫到什么程度才可使其有序。这样思考：长链的无序情况有很多种，要想让它的两端相遇并反应，则需要它不得不放弃很多自由。因此，对于中等和大环的形成反应， ΔS^\ddagger 较大，且为负数，进而贡献了大的 ΔG^\ddagger 并减缓了反应。另一方面，对于三元环，反应原子已经非常接近，几乎无需被强迫，即可发生环化：唯一需要的是绕着仅一根键旋转，以确保，如在上面的例子中，氨基处在进攻 C-B 键的 σ^* 的完美角度。三元环的 ΔS^\ddagger 非常小，而 ΔH^\ddagger 大， $T\Delta S^\ddagger$ 的附加贡献很小，因而环化相对快速。四元环在两个因素中都是最糟糕的：形成四元环不但引入了环张力 (ΔH^\ddagger) 而且还需要对分子有序的强迫 (ΔS^\ddagger)。它的形成非常缓慢，是这两者的结果。

环大小 5–7

多种可能的构象



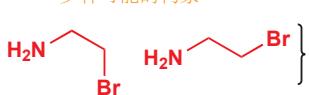
只有一种可以反映，因而 ΔS^\ddagger 大



没有环张力：小 ΔH^\ddagger

环张力 3 或 4

少种可能的构象



环张力意味着大 ΔH^\ddagger

可反应的构象是很少的几种构象之一，因而 ΔS^\ddagger 小

结果如下文字框总结。

● 环的形成

- 三元环形成反应是快速的——产物有环张力，因此 ΔH^\ddagger 大，但由于反应原子接近于自由旋转的链，可以弥补。
- 四元环形成反应是缓慢的——产物仍然有显著的环张力，但反应原子现在并不恰当地挨着彼此，因而不能弥补。
- 五元环形成反应通常是所有中最快的。环张力显著地减小，两端也仍没有离得太远。
- 六元环形成反应中没有环张力，但它也没有两端挨得近的优势。
- 由于 ΔS^\ddagger 增加，七元及以上环形成得更加缓慢。

中等环和大环

对于七元以上的环，形成反应的速率保持较低，并开始趋于平稳；当到 10 或 11 元时，可能又会开始提升。由于环一边与另一边的 C-H 键之间的相互作用（跨环相互作用 transannular interactions），大约 8–13 元的“中等环/中环”也不同程度地承受着环张力，p. 368 (Chapter 16) 的图清楚地说明了这一点。这样的事在 8 和 9 元环中最糟糕，在 10 或 11 元环时开始减缓。对于 14 元及以上的环，没有跨环张力存在，关环的速率，在七元环左右也基本上保持恒定。14 元以上环的反应基本上与非环状化合物没什么区别。若要形成大环，在非常稀的溶液中发生反应，以防止分子间反应的进攻通常是有必要的。

跨环相互作用
阻碍中环的形成

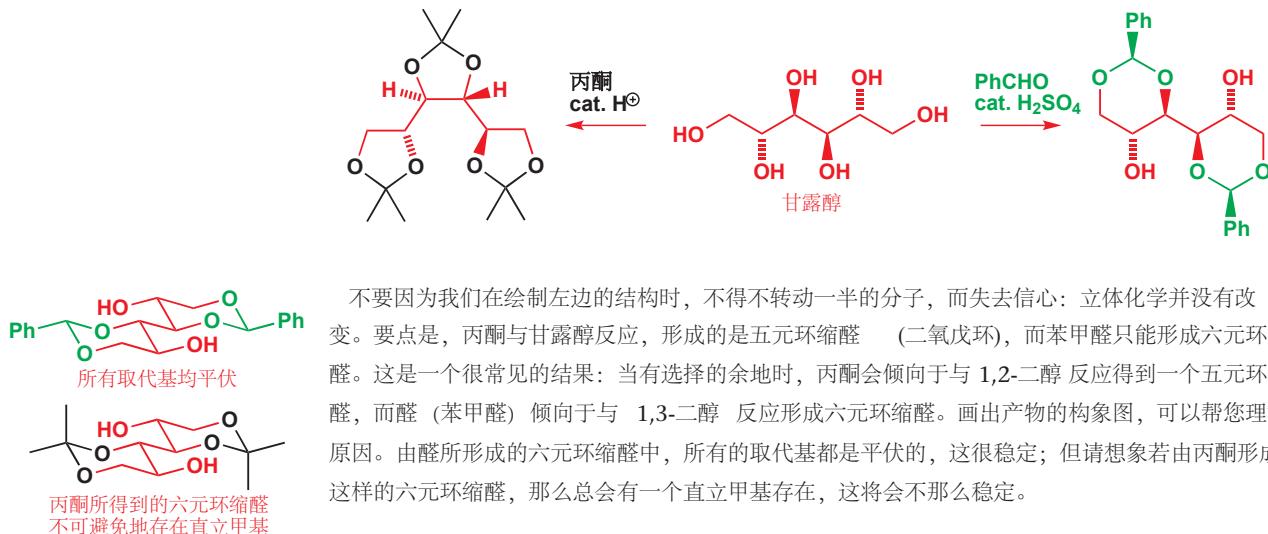


环尺寸的热力学控制

本节中，我们已讨论过了环形成的速率：换句话说，就是环形成反应的动力学。然而，有很多的环形成反应是在热力学，而非动力学控制下完成的。例如，您已经了解了，葡萄糖在溶液中主要以六元环的形式存在。它也可以以五元环的形式存在：但它没有这样做，是由于虽然五元环比六元环形成得快，但五元环通常没有六元环稳定（记得，六元环基本上是无张力的）。出于相似的热力学原因，虽然您能画出合理的结构，它也不以七元环的形式存在。



对环大小的控制，可以用于完成对糖中羟基的选择性保护，因而热力学控制在糖化学的其他方面也是重要的。对比下列两个反应。它们都是由同一起始原料，甘露醇（mannitol），形成的缩醛。



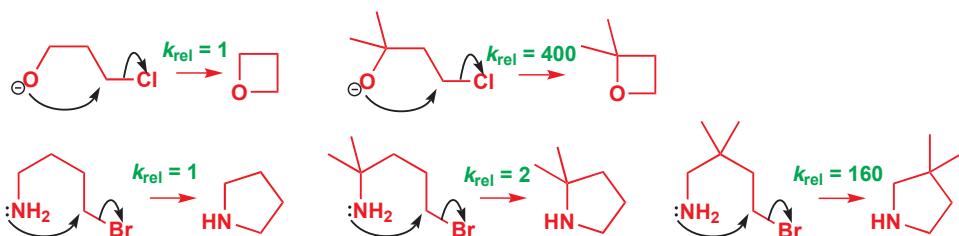
不要因为我们在绘制左边的结构时，不得不转动一半的分子，而失去信心：立体化学并没有改变。要点是，丙酮与甘露醇反应，形成的是五元环缩醛（二氧戊环），而苯甲醛只能形成六元环缩醛。这是一个很常见的结果：当有选择的余地时，丙酮会倾向于与 1,2-二醇 反应得到一个五元环缩醛，而醛（苯甲醛）倾向于与 1,3-二醇 反应形成六元环缩醛。画出产物的构象图，可以帮您理清原因。由醛所形成的六元环缩醛中，所有的取代基都是平伏的，这很稳定；但请想象若由丙酮形成这样的六元环缩醛，那么总会有一个直立甲基存在，这将会不那么稳定。

与 ΔS^\ddagger 竞争——Thorpe-Ingold 效应

环形成反应的速率不光受环大小的影响，还受欲形成的环上的取代基的影响。对比下列两种环氧形成反应的相对速率 (k_{rel})。后者看起来受到了更大的空阻，但即便如此，它却比前者快数万倍！



在其他环形成反应中加入取代基，也可以使他们更快：下面的两个例子，产物是𫫇丁环和吡咯烷。

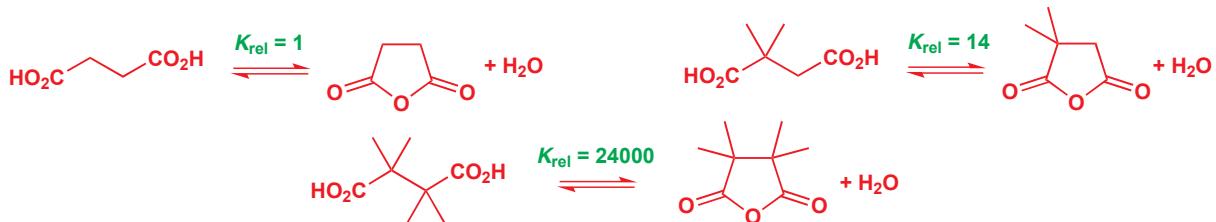


这种效应很普遍，以 1915 年首次发现它的化学家命名为 Thorpe-Ingold 效应 (effect) (索普-英格尔效应，也称偕二甲基效应)。

● Thorpe-Ingold 效应

Thorpe-Ingold 效应指通过环上的取代基，增加环形成反应的速率，和平衡常数。

如文字框中所述，受添加的取代基影响的不只有速率。下面是由一个 1,4-二羧酸 形成酸酐的反应的相对平衡常数 (非取代的酸，丁二酸被称作琥珀酸 succinic acid，平衡常数都以琥珀酸酐形成反应为 1 换算) 形成醛的反应的相对平衡常数。取代越多，意味着平衡中环化的产物就越多。Thorpe-Ingold 效应既是动力学的现象，又是热力学的现象。

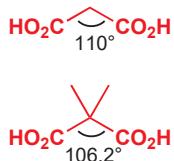


现在，我们需要解释一下为什么会这样。解释来源于两个部分，其中一部分——取决于欲形成的环——可能比另一部分更加重要。第一部分更适用于小环的形成，例如我们提供给您的第一个例子。

如果您测量碳原子链的键角，您会料到，它们接近于四面体角， 109.5° 。例如，1,3-二羧酸 的晶体结构如页边所示，其 C-C-C 键角为 110° 。现在请想象在侧链上加入取代基。它们会排斥已经处在那里的碳原子，并强迫它们比先前离得更近，使键角轻微减小。X-射线晶体学 告诉我们，向 1,3-二羧酸 中添加两个甲基，可以将键角减小大约 4° 。

我们可以假设，这一点在 p. 808 的环氧形成反应的醇起始原料中也是成立的 (这个化合物并不结晶，因而我们无法直接测量键角)。现在请考虑，当这两种醇在形成环氧时会发生什么。键角会变为大约 60° ，对于未取代的，这个过程增加了大约 50° 的张力 (以二酸的情况做近似)，而对于已取代的，则只剩下 46° 。甲基稍微地帮助了起始原料扭曲成环。

这部分论证只适用于小环。对于较大的环，我们需要另一种解释，这涉及熵。我们会使用吡咯形成反应作为例子。我们已经阐释了 ΔS^\ddagger (活化熵) 对环形成反应速率的影响：随着欲形成的环的扩大，达到过渡态需要失去更多的熵，这使 ΔG^\ddagger 更不利。



但当起始原料取代基更多时，它初始的熵反正是较小了。取代基更多，就意味着起始原料不再能达到某些构象——上一页的右图中，绿色的弧线显示了，甲基阻碍着 N 和 CH₂Br 取代基进入它的空间区域内旋转。在较少的这些构象中，有很多近似于过渡态的构象，由起始原料到过渡态也包含较小的熵减：ΔS[‡] 负值更小，因而 ΔG[‡] (= ΔH[‡] - TΔS[‡]) 负值更大，环形成得也更快了。同样的观点也适用于整个反应的 ΔS (起始原料和产物间的熵差)，因此即使在热力学控制下，增加的取代基也有利于关环反应。

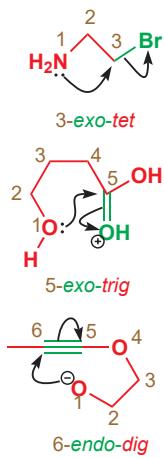
Baldwin 规则

几乎所有我们讨论过的环化反应，都是分子内 S_N2 反应，其中分子的一端做亲核试剂，取代掉另一端的离去基团。为了在不同大小的环之间进行有效而合理的比较，我们保留了这类反应。但您可以想象到，还有大量的其他方式可以用于饱和杂环的制取——例如对羰基的分子内取代反应，如下面的内酯化反应；或者氧阴离子对炔烃的分子内加成。

您在 Chapter 27, p. 683 见过相似的炔烃加成反应。



环化反应可以根据一个简单的体系分类，包括：(1) 欲形成的环的大小，(2) 环形成的同时，还断裂的键在新环的内部 (*endo*) 还是外部 (*exo*)，和 (3) 亲电试剂是 sp (对角型 *digonal*)，sp² (三角型)，还是 sp³ (四面体型) 原子。以下三种环化反应便可根据此体系分类。



Interactive examples of Baldwin's rules

1. 欲形成的环是三元环；断裂的 C–Br 键在新环之外 (*exo*)；携带 Br 的 C 是四面体型 (sp³) 原子 (*tet*)。
2. 欲形成的环是五元环；断裂的 C=O 键在新环之外 (*exo*)；被进攻的 C 是三角型 (sp²) 原子 (*trig*)。
3. 欲形成的环是六元环；断裂的 C≡C 键在新环内部 (*endo*)；被进攻的 C 是对角型 (sp) 原子 (*dig*)。

环化反应的分类很重要，但这并不是因为难以控制的维多利亚式渴望 (Victorian desire)，不是为了分类而分类，而是因为反应的分类决定了它是否可能成功。即使很多反应在纸上看起来很好，但并非所有的环化反应都能成功！描述哪些反应会发生的准则被称为 *Baldwin 规则* (*Baldwin's rules*)：它是一种经验规则，又由一些合理的立体电子效应因素支撑。根据这些规则，反应可以被划分为“有利”和“不利”。我们将逐步地处理这些参考准则，并在最后将它们总结到一个表格中。

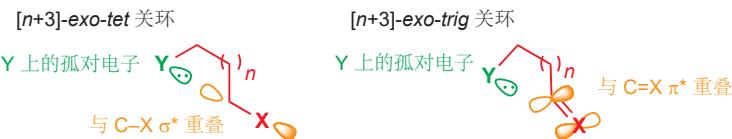
首先，我们可以接受 (由于我们已经在本章中讨论了很多这种类型的反应)：

- 所有 *exo-tet* (外型-四面体型) 环化反应都是有利的

然后，相似地 (您在本书中同样见过很多例子)：

- 任何 *exo-trig* (外型-三角型) 环化都是有利的

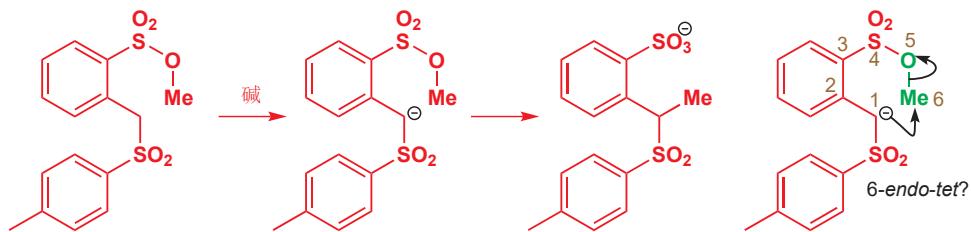
尽管我们已经讨论过，这类反应的速率不尽相同，但 *exo-tet* 环化反应是没有立体电子效应困难的：不考虑环的大小，孤对电子和 C–X σ^* (X 为离去基团) 是可以成功地重叠的。P. 809 列举的关环反应都属于这一分类。*exo-trig* 反应也是如此：亲核试剂的孤对电子很容易与 C=X π^* 重叠，并形成新键。内酯形成反应，如 p. 810 所示的，就是一个例子。



Endo-tet 反应就相当不同了。首先：

● 5 和 6-*endo-tet* (内型-四面体型) 是不利的。

Endo-tet 反应事实上并不会制得一个环，但它们也是分类的一部分，我们将在此讨论。下面是一个看似与我们之前所说相矛盾的反应。右侧看似合理的机理中的箭头描述了一种 6-*endo-tet* 过程，其中断裂的 Me–O 键处于六元环过渡态 (即使环没有形成) 中。



Sir Jack Baldwin (杰克·鲍德温爵士) 教授曾在牛津工作；于 1976 年在麻省理工学院拟定了它的规则。它在生物合成 (生命体制造分子的方式) 方面研究广泛，尤其是与盘尼西林相关的内容，并将很多生物合成的思想运用在了实验室合成困难的解决上。Baldwin 规则与您将在 Chapters 34 和 35 了解的 Woodward–Hoffmann 规则有根本上的不同。

Woodward–Hoffmann 规则是由理论推导出来的，然后才是逐渐发现符合它们的例子。它们是不能违反的：一个似乎违背了 Woodward–Hoffmann 规则却可以发生的“禁阻的 (forbidden)”反应，一定是通过其他机理绕开的。Baldwin 规则的制定，依据的是对反应是否起作用的观察。这也是为什么我们的措辞，使用的是“有利”、“不利”，而非“允许”、“受阻”。

但 Eschenmoser 指出，尽管这个机理很有吸引力 (分子内反应通常在速率上超过所有其他可能发生的反应)，但它是错的。他将上方反应的起始原料，与下方所示的六氘代化合物混合在一起，并重新进行反应。如果反应在分子内发生，那么产物就要么不含氘，要么含有六个氘。但结果与之相反，产物混合物中，以上的两种都占大约 25%，并还有一种包含三个氘的产物，占 50%。因而产物不可能是分子内形成的，这种分布恰恰是分子间反应的预期结果。



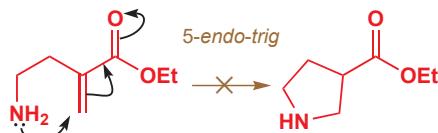
■ 这是一个交叉实验 (crossover experiment). 见 Chapter 39, p. 1038.

对于 *endo-trig*，它们是否反应取决于环的大小。

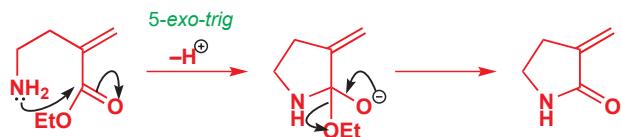
● 3-, 4-, 和 5-*endo-trig* (内型-三角型) 是不利的；6 和 7-*endo-trig* 是有利的。

endo-trig 中最重要的情形是不利的 5-*endo-trig* 反应，如果您在这一节中收获了某条信息，那么它应该是：5-*endo-trig* 反应是不利的。我们这样说的原因在于，5-*endo-trig* 环化反应在纸上看起来非常好，第一次见时，您也会对它们不能反应感到很奇怪。例如下面的分子内共轭加成反应，似乎是制取取代的吡咯烷的一种合理方法。

■ 胺通常善于共轭加成不饱和酯：见 Chapter 22.



但这个反应是不会发生的：相反，胺会进攻羰基，并发生(有利的)5-exo-trig环化反应。



Interactive mechanism for 5-endo-trig vs 5-exo-trig

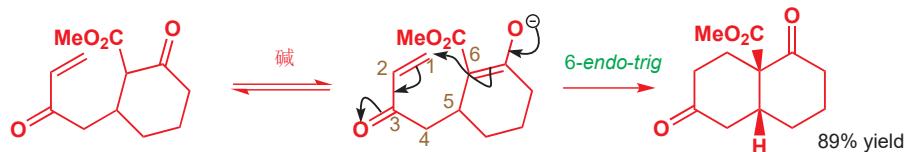
■ 有模型的情况下，这些内容很容易理解。如果您有一套分子模型，那么您应当为自己搭建这些分子。

为什么5-endo-trig这么糟呢？原因在于，氮的孤对电子在抵达Michael受体的 π^* 轨道并发生反应时出现了问题。只要氮位于亲电碳原子所处的平面上，那么反应一点问题都没有，但如果它扭曲处这个平面——如果它像与 π^* 轨道共轭，那么必须如此——就会离要反应的亚甲基很远。它就像被拴住的狗，刚好够不到骨头。



不过，如果链再长一些，狗便能吃到他的晚餐了。下面是一个很简单的6-endo-trig，其中没有轨道重叠的问题。

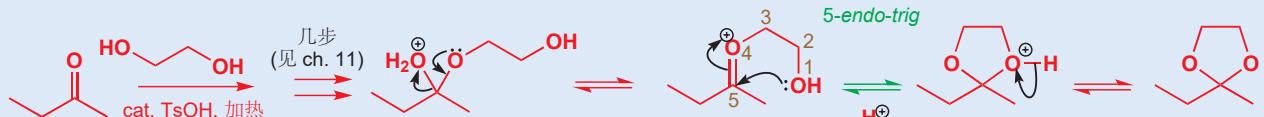
Interactive mechanism for 6-endo-trig cyclization



Baldwin 规则的例外

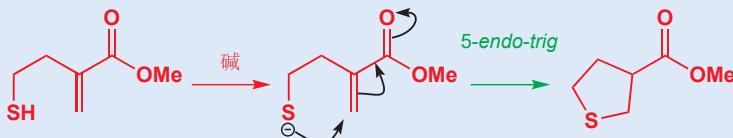
Baldwin 规则只是参考准则，当一个反应在热力学上很有利 (Baldwin 规则，当然描述的是反应的动力学有利性)，并且也没有其他可能的路径发生反应时，5-endo-trig 反应也是可以发生的。最引人注目的例子是您在本书很靠前的位置 (Chapter 11) 了解的反应：由羧基化

合物和乙二醇形成环状缩醛 (二氧戊烷) 的过程。我们无需再提供全部的机理，但您应当检查自己是否仍能写出来。有关于 Baldwin 规则的关键一步如绿色箭头所示。这是一个仍能工作的 5-endo-trig 反应！



事实上，阳离子经常违背 Baldwin 规则。其他定义明确的 Baldwin 规则的例外，还包括周环反应 (Chapters 34 和 35) 以及环中包含第三周期元素，如硫时的反应。这个 5-endo-trig 反应，是刚刚不

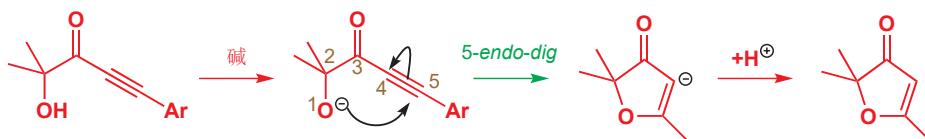
能工作的胺环化反应的硫替代品，但它是却工作得很好。C-S 键很长，硫的空 3d 轨道可能会在初始就与 C-C π 轨道相互作用作用，进而起作用。



对于 tet 和 trig 环化反应，exo 都好于 endo；对于 dig 环化反应，则反之。

● 所有的 endo-dig (内型-对角型) 环化反应都是有利的。

从 5-*endo-trig* 到 5-*endo-dig*, 反应会变得简单得多: 即便是 4-*endo-dig* 反应都是可以工作的。下面是一个 5-*endo-dig* 的例子。



我们警告过您, 要提防 5-*endo-trig* 反应, 因为即使在纸面上看起来很好, 它们也是不利的。现在, 警告的内容正好颠倒! 我们希望您认可, 即使这些 *endo-dig* 反应在纸面上看起来很糟: 直线型的炔烃, 似乎会将亲电碳很好地置于亲核试剂可以达到的范围之外, 比 5-*endo-trig* 反应离得还要远。然而, 在 *endo-dig* 环化反应中重要的一点是, 炔烃有两个 π^* 轨道, 其中一个必然处在新环形成的平面上, 进而使亲核试剂更容易达到。

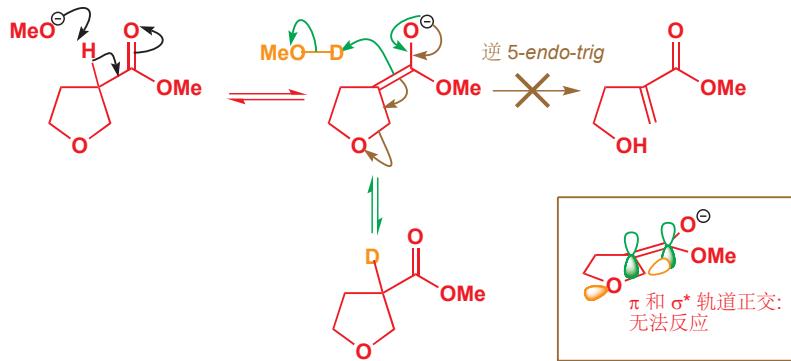


● 3 和 4-*exo-dig* 是不利的; 5 到 7-*exo-dig* 是有利的。

这些反应不是很重要, 我们不会展开讨论。

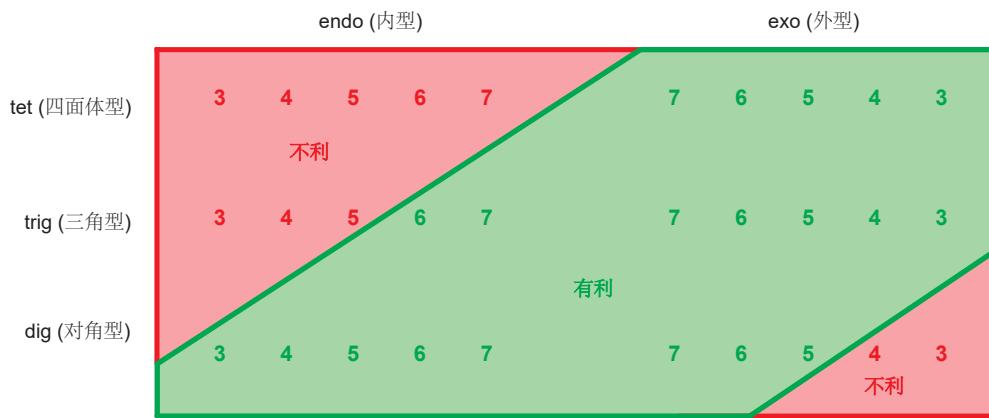
Baldwin 规则和开环

Baldwin 规则之所以工作, 是因为它们基于: 是否容易达到过渡态所需的构象中的轨道重叠。但无论反应向前发生, 还是向后发生, 过渡态都是一样的——微观可逆性原理 the principle of microscopic reversibility (将在 Chapter 39 中进一步讨论) 提出, 如果一个反应通过某种特定的机理进行, 那么它的逆反应也必定以相反方向遵循相同的路径。因此 Baldwin 规则同样适用于开环反应。这是 5-*endo-trig* 的不利性真正的重要性之所在: 例如, 这个四氢呋喃酯, 看起来可以在碱中发生 E1cB 消除。但事实上, 当在氘代甲醇中用甲氧基阴离子处理它时, 只是将酯的 α 质子交换为了氘, 这证明了烯醇盐在过程中得到了形成, 但并没有发生消除: 消除的过程是一个逆 5-*endo-trig* 过程, 因而是不利的。



当您思考一个开环反应时, 请想想它的逆反应, 并根据 Baldwin 规则评估它是否是有利的。

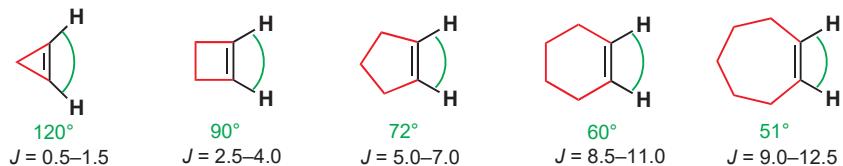
Baldwin 规则可以总结为一幅图表。您应当注意观察图表的大致轮廓, 并记牢, 笼统地讲, *endo-tet* 和 *endo-trig* 都是不利的; *exo-tet* 和 *exo-trig* 是有利的, 对于 *dig* 来说正好相反。然后您只需要记住这种概述的视角与其反例的分界线: 6-*endo-trig* 变为有利, 4-*exo-dig* 变为不利。然后, 如果您真的只能记一条, 那么请记住, 5-*endo-trig* 是不利的!



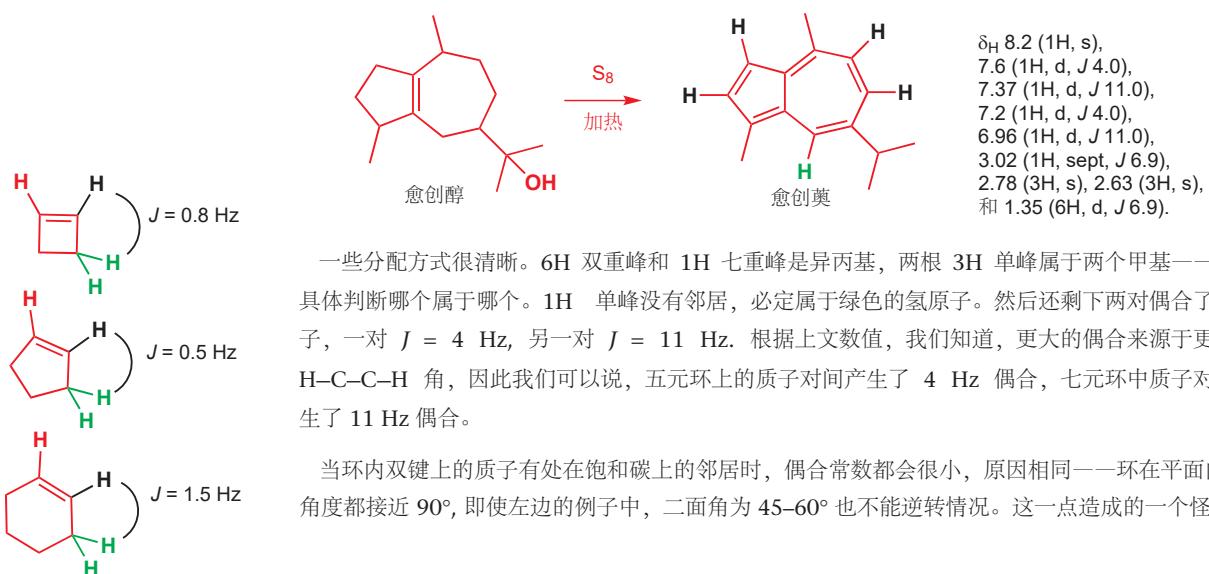
环的大小和 NMR

在 p. 796, 我们考虑了二面角的变化对偶合常数的影响。但二面角并不是唯一值得考虑的角度：我们还应当考虑两根 C–H 键在空间中展开的方式。我们之前类比过，二面角是我们俯视书脊时看到的角度——现在，我们想以正常方式看书页，与书脊成直角，和我们读书时一样。我们可以通过将二面角固定在 0° (C–H 键在同一平面内)，并着眼于一些环状烯烃中， J 随环的大小的变化情况，来说明我们的意思。

所示的角度，是在假设结构为平面正多边形的情况下计算得出的，偶合常数 J 的单位为 Hz.



氢原子之间的距离越宽，偶合常数就越小。记住，二面角是保持不变的 (0°)——我们只是改变了平面中的角度。天然产物愈创醇 (guaiol) 与单质硫发生脱氢反应的产物，是一个激动人心的例子。从棕色，带有臭味的反应混合物中，可以蒸馏出一种深蓝色的油，愈创薁/愈创蓝油烃 (guaiaculene).



的结果是，红色和黑色氢之间的 3J 偶合经常会与红色和绿色氢之间的 烯丙基偶合 (3J) 大小相同。马上就会有一个例子。

这种“扩散 (spreading out)”效应同样在简单饱和环中影响着邻偶 (vicinal, 3J)。任何其他环的构象都没有六元环的定义得如此清晰，但当我们从 6 向 5 向 4 向 3 移动时，仍然能注意到有用的趋势。简要来说，在五元环中，顺式和反式偶合基本上是相同的。而在四元和三元环中，顺式偶合比反式偶合大。但在所有情况下， J 的绝对数值都随环变小，以及 C–H 键更“扩散”而减小。确实，如我们所见，您可以说，小环中的任何偶合常数都较小。但我们还需要稍详细地考察几个例子。

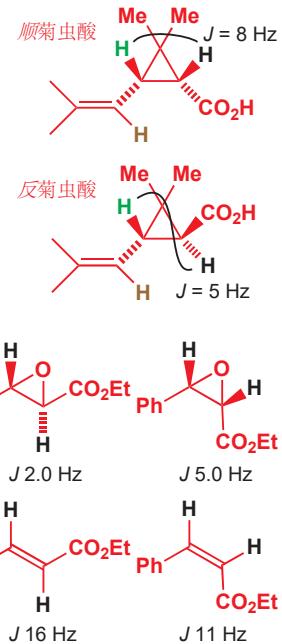
三元环

三元环不得不不是平面型的，所有键都是重叠的，因此顺式 Hs 的二面角为 0° ，反式 Hs 的二面角为 109° 。看看 p. 796 的 Karplus 曲线，我们期望顺式偶合更大，事实也正是这样。菊虫酸 (chrysanthemic acid) 是一个很好的例子，它是从匹菊属植物中发现的杀虫剂化合物的除虫菊酯 (pyrethrin) 基团。顺式和反式的菊虫酸都很重要，两个异构体中，环上绿色的质子与其在双键上棕色的邻居之间的偶合为 8 Hz。在顺式化合物中，绿色质子是一个三重峰，因此环中的顺式偶合也是 8 Hz；在反式化合物中，它是一个双重双重峰，还有一个，反式跨环到黑色 H 上的 5 Hz 偶合。

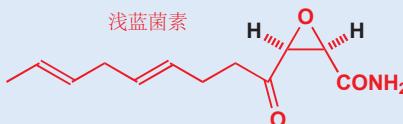
最重要的三元环是环氧。您在 Chapter 13 中了解过 (p. 295)，负电性原子会通过从传输偶合“信息”的键上吸取电子密度，从而减小偶合常数。这意味着，环氧的偶合非常小——打个比方，比与他们密切相关的烯烃的偶合小得多。对比图中的四种偶合常数：对于环氧，所有的偶合都很小，但顺式偶合比反式偶合大。在烯烃中，反式偶合更大 (Chapter 13, p. 293)。下表总结了烯烃、环氧，和环丙烷的偶合常数。

典型偶合常数 J , Hz

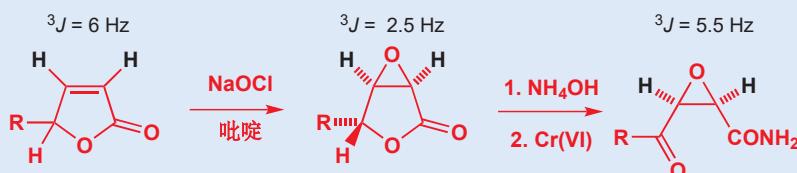
立体化学	烯烃	环丙烷	环氧
顺式	10–12	8	5
反式	14–18	5	2



浅蓝菌素



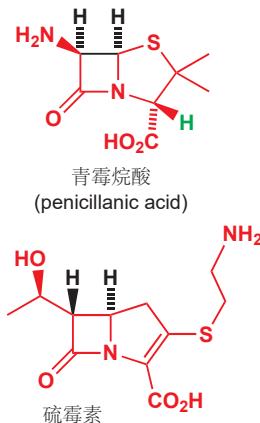
天然产物浅蓝菌素 (cerulenin) 是一种包含顺式环氧的抗生素。黑色氢之间的偶合常数为 5.5 Hz。这个化合物已由一种不饱和内酯经环氧化和开环反应制得。看看随着这个流程的进行，黑色氢之间的偶合常数会发生什么变化。



烯烃中的顺式偶合较小，这是因为它处在五元环中。在双环环氧中，黑色 Hs 既处在五元环，又处在三元环中，并且都与氧相连，因而偶合常数变得更小。得到浅蓝菌素后，它变得更大，这是因为五元环被打开了。

■ 环氧的偶合常数比烯烃小得多，这是因为(1) C–C 键比 C=C 键长，(2) 存在负电性元素，(3) 小环的“扩散”效应开始起作用。

四元环



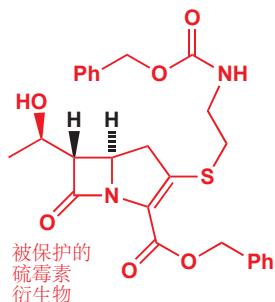
四元环中也存在相似的情况——顺式偶合比反式偶合大，但它们一般又都比较大的环中的小。页边中的氨基酸，盘尼西林（青霉素）的骨架便是一个很好的例子。NMR 光谱包含三个位于中间区域的 ^1H 信号。有一个位于 $\delta_{\text{H}} 4.15 \text{ ppm}$ 的单峰，明显属于孤立的绿色质子；还有两个位于 $\delta_{\text{H}} 4.55$ 和 5.40 ppm 的双重峰，必定属于黑色质子。它们之间的偶合常数为数 5 Hz ，因而是顺式关系。

目前有大量已知的 β -内酰胺类抗生素，其中一类在四元环上有相反的 (反式) 立体化学，典型成员是硫霉素 (thienamycin)。我么马上就会分析它的光谱，但请先看看它与上个结构，出去立体化学外的区别。硫原子现在位于五元环之外，羧基处在一根双键上 (在同一个环内的双键)，氨基离开了 β -内酰胺环，原来的位置被羟烷基侧链取代。

再来看它的光谱，以及立体化学的关键问题，Merck 发现后在他的原始文章中这样说：“硫霉素 (及其衍生物) 的 ^1H NMR... 显示，两个 β -内酰胺氢的邻偶常数较小， $J \leq 3 \text{ Hz}$ 。过去关于盘尼西林的经验...说明， β -内酰胺氢的顺式相互关系往往与较大的偶合相勾连。”我们刚刚也见过，盘尼西林的氢 $J \sim 5 \text{ Hz}$ 。

在酰胺和羧酸上被保护了的硫霉素衍生物的 NMR 光谱如下所示。在阅读下文的解释之前，事实将它们解释清楚。您的目标是找到跨四元环的偶合常数。

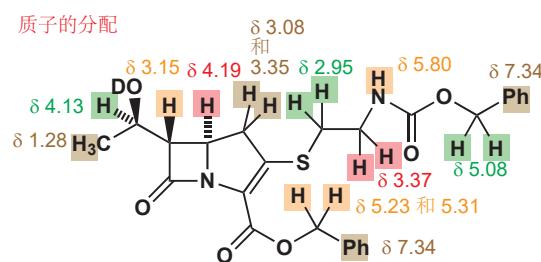
硫霉素衍生物在 CD_3OD 中的 NMR 光谱



位移 (δ_{H} , ppm)	积分	重数	偶合常数 (J , Hz)
1.28	3H	d	6.5
2.95	2H	m	未解决
3.08	1H	dd	9, 18
3.15	1H	dd	2.5, 7
3.35	1H	dd	9, 18
3.37	2H	m	未解决
4.13	1H	dq	7, 6.5
4.19	1H	dt	2.5, 9
5.08	2H	s	—
5.23 和 5.31	2H	AB 体系 ^a	AB 体系 ^a 12.5
5.80	1H	宽峰	—
7.34	10 H	多重峰	未解决

^a有关 AB 体系的讨论见 p. 297.

答案很简单，是 2.5 Hz 。位于 3.15 和 4.19 ppm 处的信号是 β -内酰胺环上的质子， 9 Hz 额外的偶合是右侧质子与五元环中的 CH_2 间发生的。如果您详细研究这份光谱，您可能会担心 12.5 和 (尤其是) 18 Hz 的偶合。它们是 ^{2}J (偕偶)，我们将在下一节中讨论。详细的分配方式如下所示。



我们应当强调，仅有5到2.5 Hz的偶合常数，不足以让我们分配跨四元环的立体化学，但，如果我们同时有两种，那么我们便有勇气提出，较大的偶合来源于顺式 Hs，较小的来源于反式 Hs.

五元环

您可以将五元环的构象，简单地想象为其中一个原子被删去的椅式环己烷构象。但这幅图太过简化，因为五元环可以屈伸（而不是翻转），其中的任何碳原子都可以成为在平面外的那一个。所有氢原子都快速地交换着位置，NMR 光谱“看到的”是时间平均化结果。一般来说，这种大小的环中，顺式和反式偶合都在大约 8–9 Hz。

对于五元环中顺式和反式偶合的相似性，最好的说明，是一个正因此而被错误地推导出的结构。加拿大青霉酯 (Canadensolide)是一种发现于青霉属 (*Penicillium*) 霉菌的抗真菌化合物。由(高分辨率)质谱法很容易推断出总结构，即 $C_1H_{14}O_4$ 的分子式；红外光谱，显示了(位于1780 和 1667 cm^{-1})一个共轭的五元环内酯，及质子 NMR的一些方面。假设的结构如侧边所示。

环连接处的 Hs (以黑色和绿色显示) 的立体化学并不构成问题。由于两个五元环几乎不可能以反式方式耦合，因而它们当然是顺式的。环左侧的第三个立体中心，是该分子立体化学的不确定性所在。黑色和绿色 Hs 之间的偶合常数是 6.8 Hz，而绿色和棕色 Hs 间则为 4.5。它们的差异足够大，而是前者变为反式的吗？最初的研究者给出了肯定的回答。

当一些日本化学家以毫无疑问的路线制取了这种化合物时，错误才得以显露。错误的化合物中的 NMR 光谱非常像加拿大青霉酯本身，但并不完全一样。尤其，绿色和棕色 Hs 的偶合为 1.5 Hz ——很不同！因此他们同样制取了另一种可能的非对映体，并发现这才与天然产物加拿大青霉酯完全相同。细节如页边所示。

邻偶在结构分析中的例子：黄曲霉素

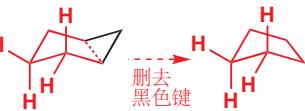
我们可以将这一主题的很多要点汇聚在一种化合物的结构分析中，那就是可怕的黄曲霉素 (aflatoxin)。我们已在 Chapter 19 中提及过黄曲霉素：它们出现于霉菌中，包括长在一些食物上的霉菌，并会导致肝癌。这些慢性毒药是已知毒性最强的化合物之一。黄曲霉素 B₁便是一个例子，如页边。五元环饱和碳原子上的四个红色氢以两个三重峰出现： δ_H 2.61 (2H, t, J 5 Hz) 和 δ_H 3.42 (2H, t, J 5 Hz)。顺式和反式偶合是相同的。在两个五元环状醚的连接处的黄色质子，是一个双重峰 δ_H 6.89 (1H, d, J 7 Hz)。这当然是与黑色质子的顺式偶合。黑色质子也有这种偶合，但却以三重双重峰出现，其中有在 2.5 Hz 处的双重峰偶合： δ_H 4.81 (1H, dt, J 7, 2.5, 2.5 Hz)。这些小偶合只可能来源于两个绿色氢：³J 和 ⁴J 偶合确实是相同的。

最后，还存在另一种奇怪的巧合——每个绿色氢都以 2.5 Hz 偶合的三重峰出现。显然，沿双键的顺式偶合也是 2.5 Hz。我们期望环戊烯中的顺式偶合很小 (p. 814 的奠中为 4 Hz)，但事实并不是这样——一定是因为负电性的氧原子进一步减小了数值。

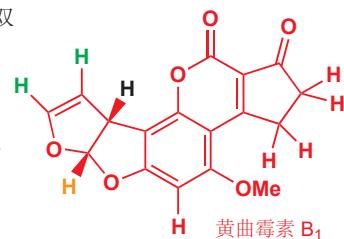
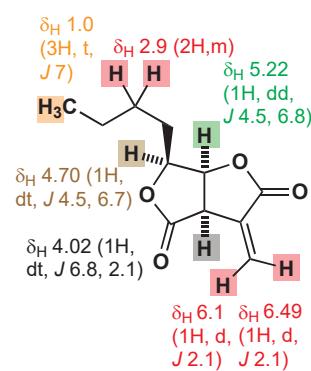
偕偶 (²J)

能够被观察到的偶合，一定发生于两个具有不同化学位移的氢原子上——完全相同的质子不会偶合。对于 ²J，或偕 (geminal) 偶，两个氢原子在同一个碳原子上；因此，若想讨论偕偶，我们必须首先考虑，什么能让同一个 CH_2 基上的两个氢原子具有不同的位移。

我们将用一个例子引入主题。您可能会认为，任何六元环都会在直立和平伏基团上表现出不同的化学位移。但事实上，这并不会发生。请考虑下面 Robinson 增环反应的结果。

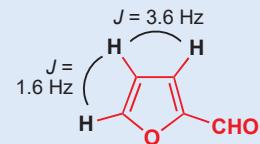


→ 这个构象有时被称为“信封式”。见 Chapter 32, p. 834.

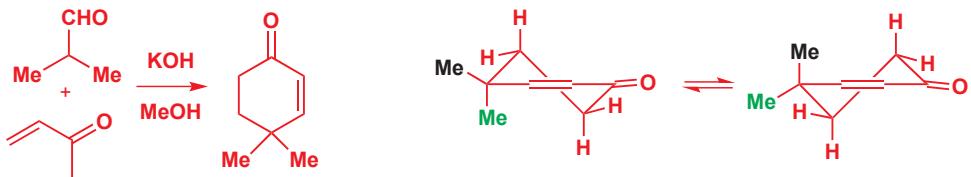


呋喃中的偶合

含氧五元环中偶合常数的大小，已于糠醛 (2-呋喃甲醛) 中清晰地说明：注意这些偶合是多么小。

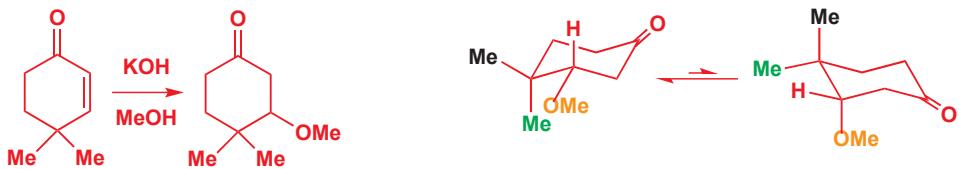


► Robinson 增环反应以于 Chapter 26, p. 638 介绍。此处显示的，环己烯酮的“变平的椅式”构象将在 Chapter 32, p. 830 中详细描述。



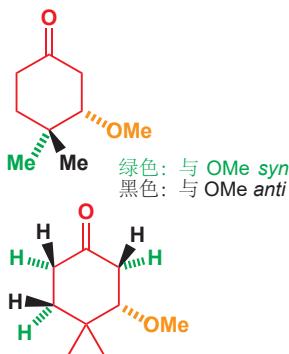
C4 上的两个甲基，即使一个(假)直立一个(假)平伏，但在¹³C NMR 中也只会产生一个信号，位于 27.46 ppm，因为该分子在溶液中，以两种构象快速平衡的混合物形态存在。左边的异象体中直立的绿色甲基，在右边的异象体中变为平伏，黑色甲基与之相反。平衡的位置必定是 50:50，快速较环使两个甲基的化学位移平均化。环后面的 CH₂ 基也类似，都以三重峰出现。

然而，烯基酮并不是这个反应的唯一产物。甲醇对共轭烯基酮的 Michaeli 加成会得到甲醇加合物。这个产物在 26.1 和 34.7 ppm 处出现了两个甲基信号。如果我们如第一个产物一样，通过构象分析考察这个分子，那么我们会看到相似的情况。



相似，但并不相同。这一次，两种构象就并不完全一样了。在其中一种构象中，OMe 基处于平伏，而在另一种中则处于直立。甚至，两个甲基都不完全是换了位置。的确，绿色甲基在左边直立，在右边平伏；但它在两种构象中，都与 OMe 基存在旁式/顺错式(二面角 60°)相对关系。而黑色甲基在左边构象中与 OMe 基旁式，在右边构象中却与 OMe 基反叠式。将两种不同的——黑色和绿色甲基不同(不仅仅是换了位置)——的构象平均化，并不会导致两个甲基的平衡。

也许，发现这一点更简单的方式是使用构型，而非构象图。绿色甲基处在分子中与 MeO 基相同的一面，而黑色甲基则处在另一面。再怎么样的环翻转也不能让它们相同。它们是非对映异位的 (diastereotopic)，我们稍后会定义这一术语。环中的全部三个 CH₂ 基也是如此。绿色 Hs 位于分子中与 MeO 基相同的一面，黑色 Hs 则位于另一面。

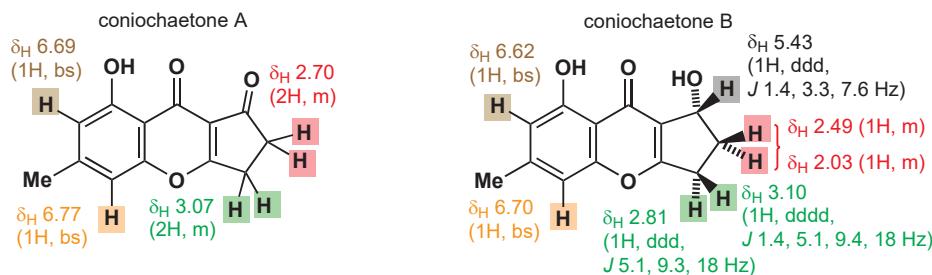


质子 NMR 例子可以证实这一点，此处给出的是一个奇怪来源的例子。有些真菌生活在动物粪便上，称为粪生(真)菌 (coprophilous fungi)。它们会生产抗真菌化合物，想必是用于对抗竞争！无论如何，在 1995 年，人们在生活于旅鼠粪便的真菌上发现了两种新的抗真菌化合物。它们被命名为 coniochaetone A 和 B，并被使用常规质谱和 NMR 光谱推得结构。运行于 600 MHz 机器上的质子光谱，如下一页所示，它们揭示了相当多的细节。

质谱中的一些项，对两种化合物基本上是相同的，但其他部分则很不同。Coniochaetone A 的光谱非常简单，很容易分配。Coniochaetone B 则更有趣，即使它只是比 coniochaetone A 多出一个 C-H (灰色)，但它的光谱却复杂得多。原因在于，这个 H 原子的加入，产生了一个立体中心，使分子的顶面和底面不同。每个 CH₂ 基中的 H 都被与它的搭档区分开了。

Coniochaetone A		Coniochaetone B	
δ_H , ppm	偶合	δ_H , ppm	偶合
2.41 (3H)	s	2.38 (3H)	s
2.70 (2H)	m	5.43 (1H)	ddd, J 1.4, 3.3, 7.6 Hz
3.07 (2H)	m	2.49 (1H)	m
6.77 (1H)	宽 s	2.03 (1H)	m
6.69 (1H)	宽 s	3.10 (1H)	dddd, J 1.4, 5.1, 9.4, 18 Hz
12.21 (1H) ^a	s	2.81 (1H)	ddd, J 5.1, 9.3, 18 Hz
		6.70 (1H)	宽 s
		6.62 (1H)	宽 s
		12.25 (1H) ^a	s

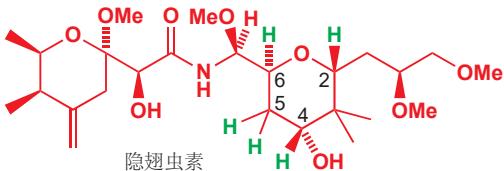
^a与 D₂O 交换。



绿色 Hs 彼此偶合 ($J = 18$ Hz) 并都与黑色 Hs 偶合，于是具有不同的偶合常数。绿色氢中的一个也表现出与红色 H 的长范围 ($^4J = 1.4$ Hz) W-偶合。黑色 Hs 较复杂，即使在 600 MHz 也难以分析，它与红色 Hs 不同的偶合可见于 5.43 ppm 处的信号。

偕偶常数的大小

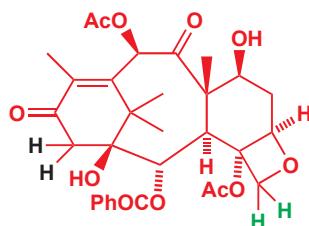
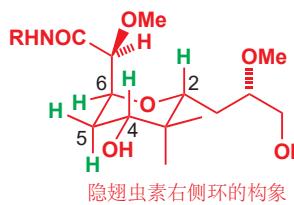
Coniochaetone B 中绿色质子之间的 18 Hz 偕偶常数较大，这对于偕偶常数来说并不罕见。在六元环中，更典型的数值可能接近 14 Hz，我们稍后会了解为什么 coniochaetone B 中的数值过大。下面的例子提供了考察偶合常数的机会，这是另一个 NMR 在确定结构时发挥了重要作用的例子。这个化合物是隐翅虫素 (pederin)，水疱甲虫毒隐翅虫亚科 (*Paederus fuscipes*) 的毒性酰胺。经过一些不正确的早期建议，最终被推出的真实结构如下所示。



我们并不打算讨论光谱与结构间完整的阐释，但我们愿意关注右侧环的立体化学。环上的五个(绿色)质子给出了页边栏列出的信号。

其中三个质子的信号 δ_H 3–4，很明显处在与氧原子相连的碳上。另两个， δ_H 大约 2，必定是 C5 上非对映异位的一对。两个信号中都出现了 12 Hz 的偶合，必定是偕偶，剩下的偶合可以在位于 δ_H 3.75 和 3.85 处的信号上找到；其中，在 δ_H 3.75 处的信号没有其他偶合，必定来源于 C4，因而剩下的 δ_H 3.85 来源于在 C6 上的氢原子，它同样与侧链上的氢偶合。10 Hz 偶合必定是直立–直立

δ_H
1.85 (1H, ddd, J 5, 10, 12)
2.10 (1H, ddd, J 3, 4, 12)
3.75 (1H, dd, J 4, 10)
3.85 (1H, ddd, J 3, 5, 8)
4.00 (1H dd, J 3, 7)



▶ 负电性原子对偶合的影响已于 Chapter 13, p. 295 讨论过。

偶合——其他偶合比它小得多，这意味着只有一个直立-直立偶合，因此左手边的侧链必定占据像左图所示的一样的直立位点。这可能有点令人震惊——它较大，且带支链——但该分子别无选择，必须将两个侧链中的一个置于直立。

自 25 年前以来，最重要的化合物之一是紫杉醇 (Taxol)，从太平洋紫杉 (Pacific yew) 树的树皮中分离得到的抗癌化合物。紫杉醇的结构包含四个环——有八元、(两个) 六元，和四元环——它太复杂，无法细致地分析；但页边所示的，与它密切相关的化合物的 NMR 光谱为我们提供了——说明环中的偕偶会多大程度地变化，以及分析控制这一变化的一些因素——的机会。黑色 Hs 间的偶合为 20 Hz，绿色 Hs 间仅为 6 Hz.

20 Hz，即使对于偕偶来说，也是非常大的偶合常数，它如此大的原因来源于邻位 π 键。如果一个 CH_2 基与烯烃、芳环、 $\text{C}=\text{O}$ 基、 CN 基，或任何其他 π -键合的官能团相连，那么它的偕偶常数会更大。这个效应也解释了 coniochaetone B 中较大的 18 Hz 偶合 (p. 819)。

但为什么绿色偶合如此小呢？原因在于四元环。您已在 p. 814 了解，小环中的邻偶很小，这对于偕偶也同样是正确的。另一个因素也在此发挥了作用——邻位的氧原子。负电性的氧原子往往会降低偶合常数。

● 2J 和 3J 偶合常数的大小

现在，我们已经阐释清楚了对偶合常数大小，所有重要的影响因素，它们是：

- 二面角: 3J 在 180° 和 0° 时最大，在 90° 时大约 0 Hz;
- 环的大小，导致键的“扩散”效应，并降低小环中的 2J 和 3J ;
- 负电性原子，降低质子间的 2J 和 3J 偶合常数;
- π 体系，增加质子间的 2J 偶合常数。

非对映异位基团

现在，您已经了解了不少，关于虽是连在同一个碳上的质子，但却不相同的例子，是时候更仔细地考察这些 CH_2 基在 NMR 光谱中的外观了。为了做到这一点，我们必须讨论——建立在 Chapter 14 的知识的基础上的——对称性的一些方面。您会发现，与 CH_2 基存在联系的对称性有三种可能情况，这三种可能性既可能对分子的化学性质有所影响，也可能对它的 NMR 光谱的长相有所影响。

首先，是一个两个氢原子确实相同的例子。分子当然是非手性的，但我们也许可以画成，一个氢原子朝向我们，一个氢原子远离我们的样子，这两个 Hs 是相同的。这很容易演示。如果我们将一个 H 涂为黑色，一个涂为绿色，那么当我们旋转 180°，黑色 H 便会在原来绿色 H 的位置上，反之亦然。旋转后的分子并未改变，是因为另两个取代基 (此处是 OMe) 同样是相同的。

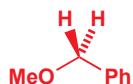
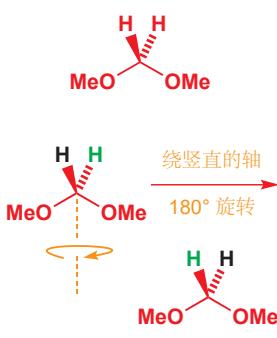
如果我们在本书中给出该分子未经涂色的模型，并要求每个读者将一个 H 涂为绿色，一个 H 涂为黑色，那么我们根本无法提供对哪个该涂什么颜色的指示。但这没有关系，因为即便不提供指示，每个读者给出的模型都会是完全相同的，不管它们如何为 Hs 涂色。

对于这对氢原子，恰当的描述方式是等位的 (homotopic)。它们在拓扑学上 (topologically) 是相同的 (*homo*)，不能被化学试剂、酶、NMR 光谱，或人体区分。

● 等位基团

等位基团不能被任何手段区分：它们在化学上是完全等价的。

■ 为了理解此处的讨论，先理解我们在 Chapter 14 中阐述全面的思想，对您来说是非常重要的。在继续阅读前，您可能需要刷新关于立体化学的知识点的记忆。



如果剩下两个取代基是不同的，会发生什么呢？乍一看，情况似乎发生了改变。两个氢原子还与彼此相同吗？

事实上，它们不相同了——并不很相同。如果我们给出这个分子未经涂色的模型，并说“请给一个 H 涂为绿色，另一个 H 涂为黑色”，那么我们所得到的将不只是一个模型。然而，这时我们便可以为哪个 H 需要哪种颜色给出指示了。我们只需要说“请将 MeO 基置于您左侧，将 Ph 基置于您右侧，将碳链向上弯，并将朝向您的氢原子涂为黑色。”那么我们便可得到第一种模型，任何读者提供的都会是完全相同的——只要读者知道自己左右。这一点很重要：这个分子（不像第一个）中的绿色和黑色氢，只能用包含“左”或“右”的短语描述，并且也只能在区分左右的系统中被区分开来。

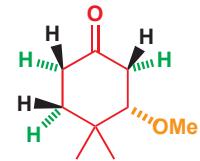
人体就是这样一个系统：您将在 Chapter 41 中遇到的酶和不对称试剂是这样的。但 NMR 机器并不是。NMR 机器不能区分左右——例如，这两种对映体的 NMR 光谱是完全相同的。在该分子中，没有对映体的问题——它包含一个对称面，因而是非手性的。尽管如此，这两个氢之间的关系相当像对映体之间的关系（以两种方式给 Hs 涂色后得到的是一对对映体——镜像），因此它们被称为**对映异位的 (enantiotopic)**。对映异位质子在 NMR 光谱中完全相同地出现。



● 对映异位基团

对映异位基团可以被区分左右的系统区分，但它们核等同 (**magnetically equivalent**)，并在 NMR 光谱中完全相同地出现。

第三种情况通常会在分子有一个立体中心时出现。我们可以用之前的 Michael 产物作为例子。现在，区分每个环碳原子上的两个氢是非常容易的，如果我们想为您的涂色提供指示，那么我们可以说“将所有与 OMe 处在环的同侧的 Hs 涂为绿色，处在 OMe 对侧的涂为黑色。”我们不需要在说明中使用“右”或“左”，因此区分这两类 Hs，不需要您知道自己的左右。普通的化学试剂以及 NMR 机器可以区分它们了。这些 Hs 的不同体现在非对映异构体的不同上，它们是**非对映异位的 (diastereotopic)**。我们料到，它们会在质子 NMR 光谱中具有不同的化学位移。这一思路对于两个甲基也是正确的：它们也是非对映异位的，并且具有不同的位移。



● 非对映异位基团

非对映异位基团在化学上是不同的：它们甚至可在不区分左右的系统中被区分，它们在 NMR 光谱中表现出不同的化学位移。

NMR 机器可以区分，但并不一定会区分。有很多不同质子具有相同化学位移的例子（甲苯，PhMe，它的芳香质子，虽然有三种，但在 NMR 中只表现为一个单峰）。有时非对映异位质子具有相同的化学位移，有时它们略有不同，有时则非常不同。

如何分辨一个质子是等位的、对映异位的，还是非对映异位的

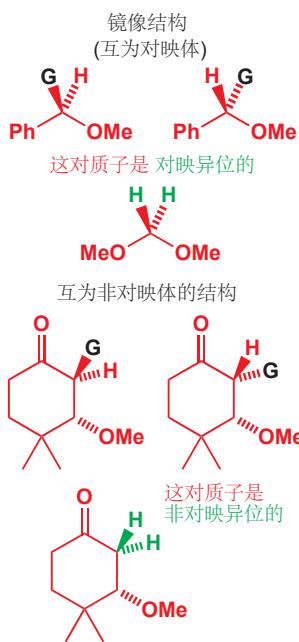
目前为止，我们所说的已经解释了为什么等位基和对映异位基在 NMR 光谱中完全等价的出现，而非对映异位基可能不会。现在，我们将为您提供一个，用于判断给定分子中的一对基团属于哪一类的快速指导。

关键在于绘制两次您的分子。每次绘图（或搭建模型）中，都将 Hs（我们假设我们在判断质子，而这些论述也适用于其他集团——例如 Me 基）中的一个替换为假想的基团“G”。写下您得到的第一个结构，并示出立体化学。然后，写下将另一个 H 换为基团 G 所得的结构。下面的一步稍难点：识别您绘制的两个分子的立体化学关系。

- 如果它们是完全相同的分子，那么这对质子是等位的。
- 如果它们是对映体，那么这对质子是对映异位的。
- 如果它们是非对映体，那么这对质子是非对映异位的。

这实际上是对我们在上文涂绿色和黑色的方法的一种简化，对于任何分子都很容易操作。拿我们的第一个例子来说，轮流将每个 H 替换为 G。这两个分子是完全相同的，因为把其中一个旋转即可得到另一个：因而这对质子是等位的。





■ 其中 J 和化学位移处在同一数量级的 NMR 信号的形状已于 Chapter 13 中讨论。这些论述适用于任何具有相似化学位移的质子间的偶合——我们只是拿二取代的芳环作为例子。

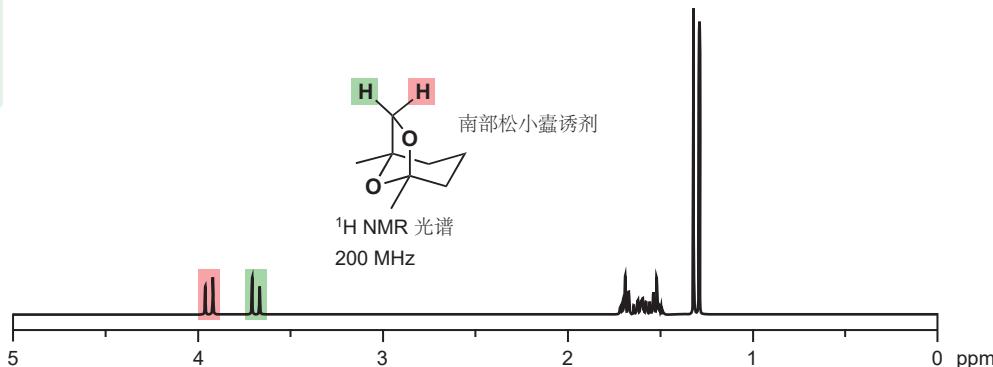
对于下一个例子。这两个分子不是等价的：其中一个，需要经纸面取镜像，才可到另一个，它们是对映体，因而 Hs 是对映异位的。我们必须向您介绍，有关于这一分子的另一个术语，它会在下一章中变得有用，即“前手性的 (prochiral)”。我们开始于此的分子不具有手性——它具有对称面。但当将 Hs 中的一个换为不同的基团时，它便是手性的了。本身非手性，但经过一个简单的改变即变为手性的分子，被称为前手性的（也称“潜手性的”）。

现在，我们会选择环己酮例子中三对 Hs 中的一对展开讨论。这个起始分子，当然是手性的，而当我们把每个 H 轮流换为 G 时得到的两个分子，则是非对映体：其中一个里，G 和 OMe *anti*，另一个里则 *syn*，因而这对氢是非对映异位的。其他 CH₂ 基也是如此。此外，附着在环上的两个甲基也是非对映异位的，我们料想它们以两个 3H 单峰出现。

在 NMR 光谱中找出非对映异位质子

带有非对映异位 Hs，而又与其他 Hs 分离的 CH₂ 基会产生两个信号，每个 H 对于一个，并且会相互偶合，因此完整的信号会是一对双重峰。典型的偕偶 (2J) 常熟是 14 Hz——相对较大。因为相同碳原子上的 Hs 间的化学位移差 ($\Delta\delta$) 倾向于较小——通常少于 1 ppm——信号会具有 $\Delta\delta \sim J$ ，并畸变成一个“屋顶状”的 AB 体系。

下面是一个例子。信息素，南部松小蠹诱剂 (frontalin) 是一种神奇的化合物，同时被昆虫和大象用于吸引雄性。它的结构和 ¹H NMR 光谱如下所示。



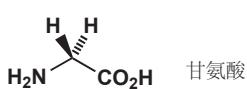
■ 确定非对映异位 AB 体系中，哪个峰由哪个质子产生，虽然在分配立体化学上可能很重要，但往往是不容易的。其他偶合的大小，或核的欧沃豪斯效应 (p. 799)，可能会参与其中。

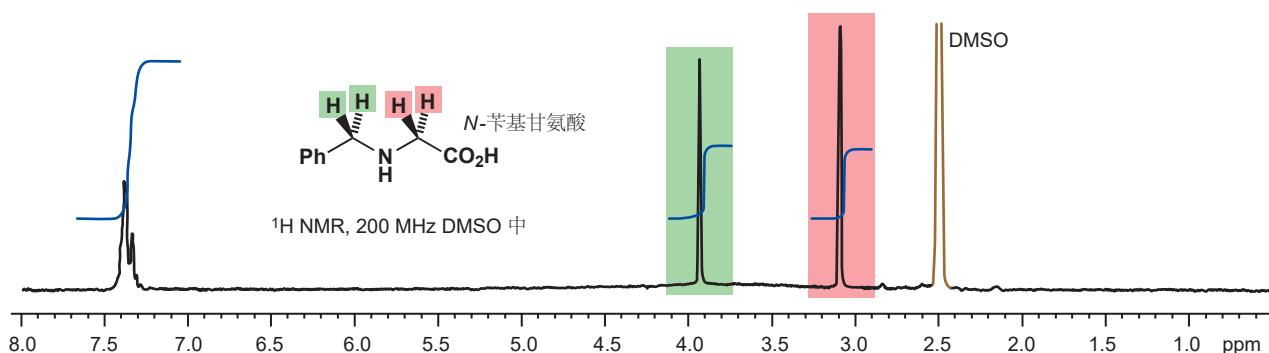
红色和绿色氢是非对映异位的，并且没有其他的偶合。它们在 3.42 和 3.93 ppm 处给出了一对双重峰，都在 ¹H NMR 中具有 J 7 Hz (一个 AB 体系)。此处 2J 的偶合常数较小——只有 7 Hz——但这并不应使您惊讶，因为它在五元环中，并且邻近有氧原子。

AB 体系的偶合常数很容易提取——它是上面的光谱中，相同颜色高亮的两条线之间的差，以 Hz 为单位。但化学位移并不容易测量。每个质子的化学位移处在它两条线的加权平均值处——信号越畸变，化学位移旧越接近更大的、在内侧的线。

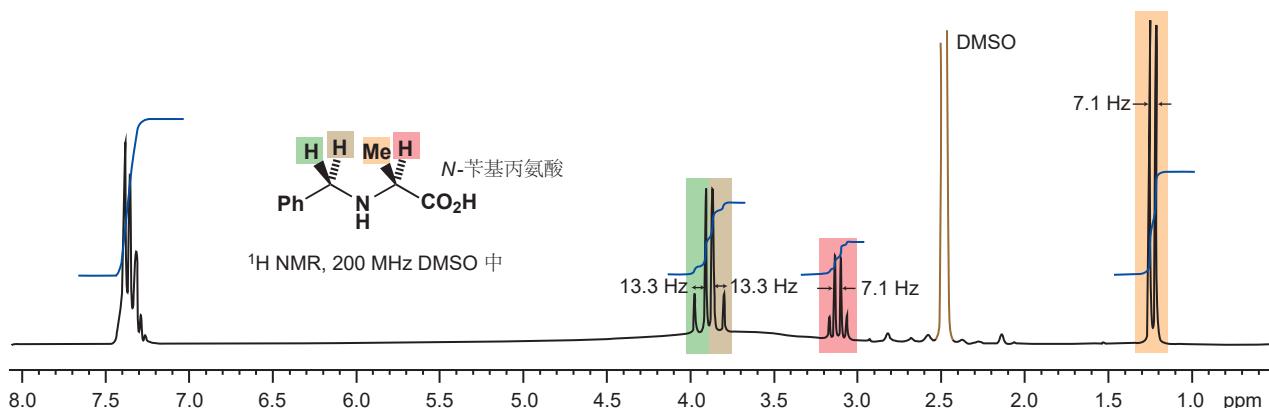
非环状化合物中的非对映异位质子

相同的原则也适用于开链化合物，例如氨基酸。除甘氨酸外，构成蛋白质的所有氨基酸都是手性的。甘氨酸包含一个 CH₂ 基，并由于其 Hs 对应异位，在 NMR 光谱中以单重峰出现。相似地，甘氨酸的 N-苄基衍生物包含第二个 CH₂ 基 (NCH₂Ph)，并由于 Hs 对应异位，在 NMR 光谱中产生另一个单重峰。





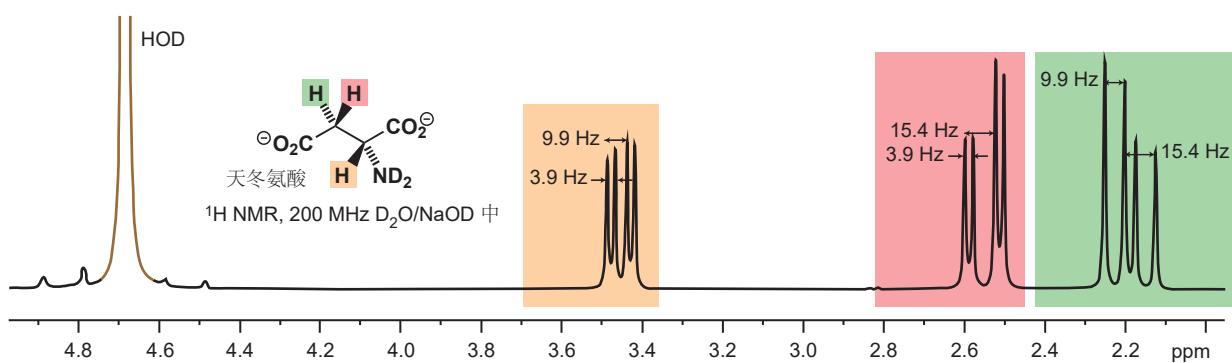
在上述绘制方法中，纸平面同样也是 N-苯基甘氨酸中两个 CH_2 基的对称面。但对于其他氨基酸，全部具有手性，对称性就不同了。N-苯基丙氨酸的 ${}^1\text{H}$ NMR 光谱如下所示。此时不再有对称面，因此 NCH_2Ph 基的 Hs 就是非对映异位的了。 CH_2 基以 AB 样式出现。



在这种绘制方法中，绿色的 H 与 Me 基同面，而棕色的 H 在另一面。分子可以自由旋转并不重要——一对非对映异位质子绝不会出现于相同环境中，因此即使分子经过了所有可能的构象间的平均化后，它们仍以不同的化学位移出现。如果一个分子是手性的，那么该分子中的 CH_2 基——无论多么灵活，无论离手性中心多么远——都是非对映异位的，并有可能以 AB 体系在光谱中出现。

找到邻位具有手性中心的非对映异位 CH_2 基更加常用，当 NaOD 存在时，将天冬氨酸溶于 D_2O 则会得到一个例子。 NH_2 质子会与氘原子交换，不在光谱中出现；并且，分子以其双阴离子形式存在。

为了说明可能或可能不以 AB 体系在光谱中出现的非对映异位 CH_2 基，请回顾 p. 816 硫霉素的光谱。对比两个 OCH_2Ph 基：都具有非对映异位的 CH_2 对，但一对以单峰出现，一对以 AB 体系出现。



小结

在本章中，我们涵盖了很多领域，运用饱和杂环这一巨大主题阐释了很多内容，不仅仅是环的反应性核构象。这些阐释中有很多涉及对轨道排列的思考——我们称之为立体电子效应。同样的分析让我们能够理解 NMR 光谱的意义，尤其对于环状分子，杂环或碳环的偶合常数。通过思考这些环状分子中的对称性，我们同样能够推断出非环状化合物在 NMR 光谱中，对称性相关特征(例如非对映异位质子)的起源。

下一章是连续的，以环作为主题的章目的第四章。它会向您介绍一些的实践性方法，用于控制环状体系中的立体选择性——制取带有特定立体化学的分子的第一步(注：非对映选择性)，这一部分还会在 Chapter 33 中继续，并会在 Chapter 41，不对称合成上达到顶峰。

延伸阅读

另一提醒：在手边持有一本关于光谱分析的，包含解释、全面的数据表格，和问题的短书，是会对您有帮助的。我们推荐 D. H. Williams and Ian Fleming, *Spectroscopic Methods in Organic Chemistry*, McGraw-Hill, London, 6th edn, 2007.

对于立体电子效应，较短的介绍有 A. J. Kirby, *Stereoelectronic effects*, OUP, Oxford, 1996, 较长的书有 P. Deslongchamps, *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*, Pergamon, London, 1983.

检查您的理解



为确保您真正掌握了这一章的内容，请尝试解决本书 Online Resource Centre (在线资源中心) 中的习题：
<http://www.oxfordtextbooks.co.uk/orc/clayden2e/>

环状分子中的立体选择性

联系

基础

- 立体化学 ch14
- 构象分析 ch16
- 饱和杂环和立体电子效应 ch31

目标

- 环状体系中的立体选择性容易理解
- 变平的四、五元环以与大基团 *anti* 的方式被进攻
- 变平的六元环从直立方向被进攻
- 桥环结构在外侧面被进攻
- 将亲核试剂与亲电试剂拴在一起可以产生立体化学结果
- 氢键可以逆转一个反应正常的立体化学结果

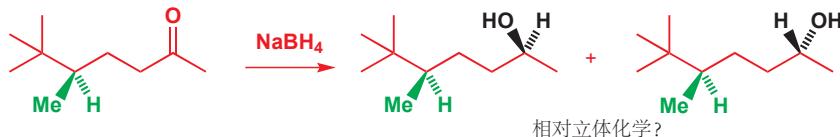
展望

- 非对映选择性 ch33
- 周环反应 ch34 & ch35
- 不对称合成 ch41

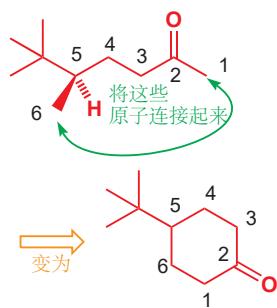
引入

在上一章中，我们考察了环状分子的 NMR 光谱反映它们的形状的方式——形状既指构象，又指构型。现在，我们的研究将超出简单的立体化学分析，而将开始阐释控制立体化学的方法。在 Chapter 27 中，我们花了一些时间研究了立体选择性控制的一个方面——双键几何结构的控制。但立体化学的内容比这多得多，在本章和下一章中，我们会阐释制取单一非对映体和单一对映体的方法。

我们将开始于环中的立体化学。不仅仅是因为环中的立体化学更容易理解，还是因为环中的立体化学行为表现得更好。假设您要把这个酮还原为其中一种对应的醇。



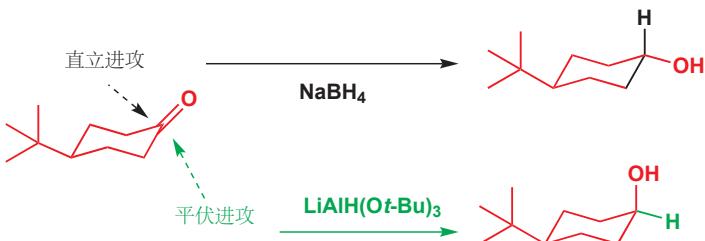
为了在新的立体化学中心（黑色显示）上实现立体选择性反应，绿色的立体化学中心会不得不以某种方式影响亲核试剂对 C=O 基进攻的方向。在一个具有高度灵活性的分子中，又是隔着三根键，这个要求太过苛刻。我们会认为两种非对映体以近似 50:50 混合物的方式存在。



如果您在 Chapter 16 中关于取代基对六元环构象的影响的记忆已经模糊，您现在应当刷新这段记忆。构象分析支撑了本章的大部分内容，您需要对它的概念和术语十分熟悉。

► 非环状化合物的立体选择性费用将在 Chapter 33 中处理。

然而，如果我们像页边所示的，将分子连为一个环，那么事情就一瞬变得很不同了。(这当然不是一个化学反应，只是一个在思想中的过程！) 受必须处于平伏键的叔丁基决定，环状酮的构象被固定下来了。羰基的两面，因而明显很不同了，事实上，通过仔细地选择还原剂，可以做到根据意愿进攻任何一面，几乎专有地得到平伏醇或直立醇。如我们稍后会解释的 (p. 828)，大的试剂倾向于平伏着接近，小的试剂倾向于直立着接近，直立着接近会使新的 OH 基进入平伏位置。这些是立体选择性的反应，由于两种不同的结果之间是非对映体的关系，我们称它们为非对映选择性 (*diastereoselective*)。



这两种化合物之间关键的区别在于它们的构象。环状酮的六元环只有一种构象，从酮的两个面接近是非常不同的。在开链化合物中，绕着所有的 C-C 键旋转都是可行的，化合物也由非常多构象组成。在某一种构象中，可能对酮不同面的进攻是有选择性/倾向性的，但总和所有构象，平均选择性便会接近 1:1。当谈论立体选择性反应时，环状和非环状化合物具有天壤之别。

在本章中，我们会着眼于发生在环状化合物身上的反应，带有环状中间体的反应，以及带有环状过渡态的反应。我们还会调查，当两个 (或更多个) 环以一根键，或一个原子连接在一起时发生的变化。之前，您就已经详细地考察过关环反应 (Chapter 31, p. 805)，并且本章中涉及的很多反应也都是您在本书中已经遇到过的反应。我们的任务是揭示新的特征和微妙之处，并向您展示，如何运用这些反应来控制立体化学。

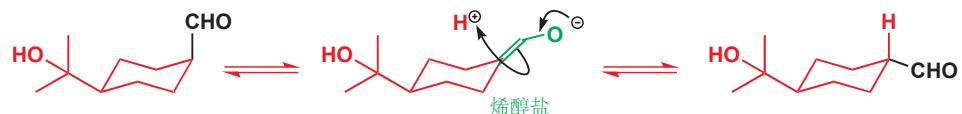
六元环中的立体化学控制

见于 Chapter 16，环己烯受益于界定明确的构象偏好。取代基可以选择直立或平伏取向，并通常更喜欢平伏取向，尤其当它们较大时。取代基采取平伏位置的强偏好，意味着，当非对映异构的环己烷通过例如烯醇化等过程发生平衡时，它们也许会高选择性地给出全平伏化合物。例如，下面这种良好的香水原料，会通过烯醇化失去价值。



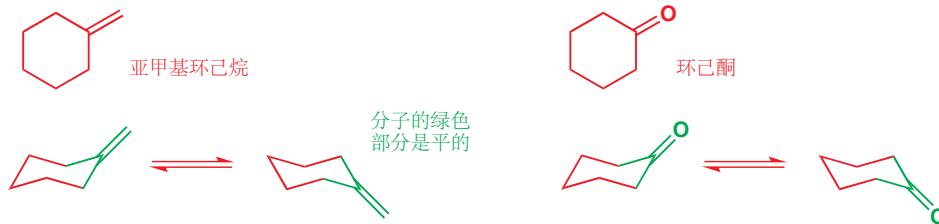
■ 虽然在此处，这是一个缺点，但在其他情形中，平衡为更稳定的全直立构象会是立体化学控制非常有用的来源。见 p. 829 的例子。

平衡倾向于反式异构体 (在平衡混合物中 92% 地形成) 的原因是，两种取代基都处在更稳定的平伏构象中。



包含一个 sp^2 -杂环 碳原子的六元环: 环己酮

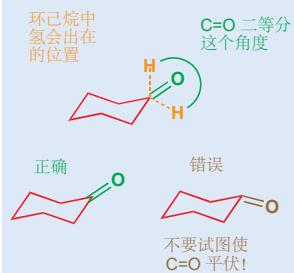
如果我们将六元环的反应感兴趣，那么我们会不得不考虑，当它们包含羰基或烯烃等活泼官能团时，构象上发生的变化——换句话说，就是向环中引入 sp^2 C 原子对其造成的影响。对于仅一个 sp^2 碳原子，简单的答案是没有影响——环中仅存在的一个 sp^2 中心并不会对构象造成显著的改变。亚甲基环己烷 (methylenecyclohexene) 和环己酮的构象如下所示。



六元环所带有的，多于一个的 sp^2 C 原子是会使他们失去椅式构象的——当环内包含一根或多跟双键使，环会变平到某种程度，我们将在下一节中着眼于此。

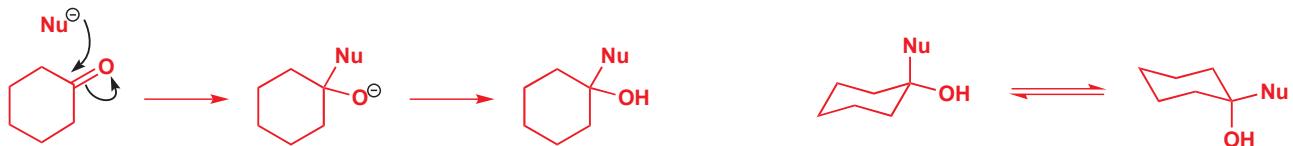
绘制环己酮

确保您将酮指向了正确的方向！它应该处于当碳原子是四面体型时，平伏和直立取代基之间二等分的位置。往往将羰基画在环的一个“尖儿”上是最好的：如果您选择画在中间的碳上，那么将它画对要难得多。



环己酮上的直立和平伏进攻都是可行的

那么，当环己酮被亲核试剂进攻时，会发生什么呢？对于环己酮本身，下面的反应会得到一种可以采取两种构象的产物，其中 Nu 直立还是平伏，取决于 Nu 与 OH 的相对大小。这个反应并未提供太多关于对 $C=O$ 基的进攻本身的内容——例如，我们无法分辨 Nu^- 进攻 $C=O$ 基的直立面，亦或平伏面。



现在请思考对 4-叔丁基环己酮的亲核进攻。由于叔丁基锁住了环 ($t\text{-Bu}$ 绝不能直立)，Nu 是直立还是平伏完全取决于进攻 $C=O$ 基的哪个面。进攻与叔丁基相同的面会得到亲核试剂平伏，亲核试剂平伏，羟基直立的结果；进攻另一面，则会得到亲核试剂直立，羟基平伏的结果。也就是说，亲核试剂的进攻方式可以是直立，也可以是平伏，这取决于它最终所处的位置。从图表中看得更清楚。

亲核试剂直立进攻

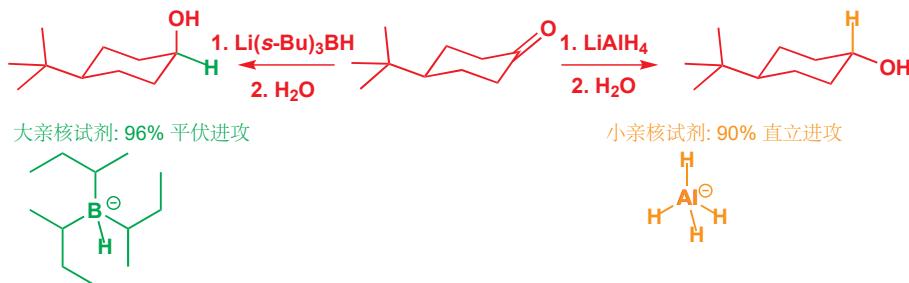


亲核试剂平伏进攻



现在我们会给出观察结果——并稍后试图解释。通常，较大的亲核试剂会平伏地进攻，较小的亲核试剂会直立地进攻。例如，4-叔丁基环己酮与 Et_2O 中氯化铝锂的还原反应，会得到 90% 的反式

醇：90% 的负氢直立地添加。 AlH_4^- 作为亲核试剂是很小的：要制取顺式醇，我们需要更大的亲核试剂——例如三仲丁基硼氢化锂，以 L-selectride® 为名称出售。它只会平伏地进攻，一般产出 95% 的顺式醇。



以碳为中心的 (Carbon-centred) 亲核试剂都遵循相同的趋势——如下表所示，大小由纤细的乙炔基阴离子，经伯、仲有机金属，增加到 *t*-BuMgBr，直立选择性随之下降。 PhLi 表现得仿佛它很小，这是因为它的平面性。

亲核试剂	% 的产物产生于	
	直立进攻	平伏进攻
$\text{HC}\equiv\text{CLi}$	88	12
MeLi	35	65
PhLi	42	58
MeMgBr	41	59
EtMgBr	29	71
<i>i</i> -PrMgBr	18	82
<i>t</i> -BuMgBr	0	100

困难的部分来了——为什么会这样？这是一个答案并不真正确定的问题。直立进攻的接近方向比平伏进攻会受到更多的阻碍，这是肯定的，这也是大的亲核试剂倾向于平伏地进攻的原因。

但如果是这样的话，为什么小亲核试剂又倾向于直立进攻呢？一定还有另一种因素有利于直立进攻，并在那些足够小，可以避免与其他直立氢发生很不好相互作用的试剂上起作用。在过渡态中，正在形成的 $-\text{O}^-$ 氧取代基会向直立方向或平伏方向移动。如同直立取代基没有平伏取代基有利一样，导致羟基直立的过渡态也不如导致它平伏的过渡态有利。

当化学家使用下面的反应制取药物阿法罗定 (alphaprodine) 时，他们发现靠近 $\text{C}=\text{O}$ 邻位的甲基的平伏偏好，和对 $\text{C}=\text{O}$ 基进攻的平伏偏好的结合，足够有利于其中一种非对映体的形成。下面是反应，起始原料和产物以构象图表达。

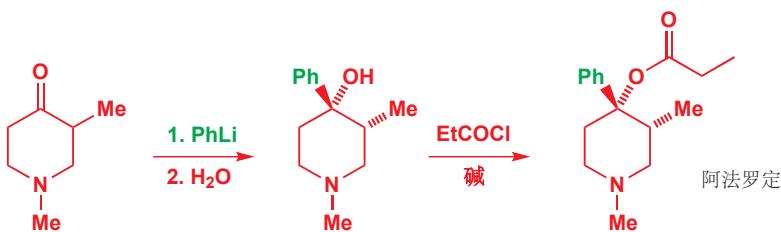
■ 还有人提出其他原因解释这个选择性，但它们超出了本书的讨论范围。

译者注：还有应用扭转张力 (torsional strain) 概念的一种解释。扭转张力指：在进行构象翻转时若经历重叠式构象，则有较高的能垒。

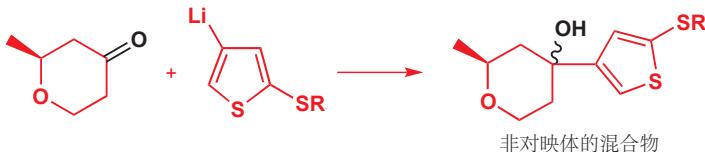
亲核试剂从直立方向和从平伏方向进攻时羰基碳的旋转方向是不同的，只有直立进攻时，才会经历羰基氧与邻位的平伏取代基重叠的高能状态，即产生扭转张力。此处当邻位是甲基时，扭转张力更明显，于是可解释苯基锂在此情况下更加倾向于平伏进攻。具体可参照 Carey 高等有机 Part A p.176。



我们也可以用构型方式表示这个反应。这对于立体选择性的阐释并不那么好，但您应随时准备好将构象图转化为构型图。

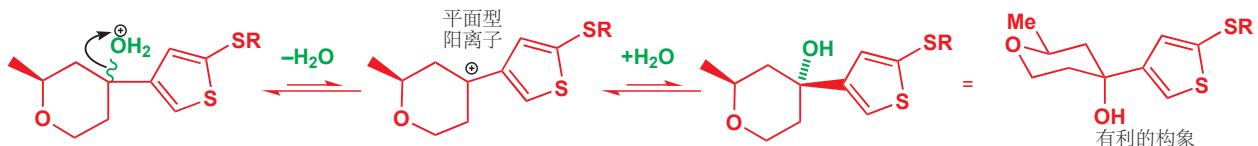


下一个反应中，立体选择性不是很好。捷利康 Zeneca (现为阿斯利康 AstraZeneca) 公布了一种药物的工业合成方法，即噻吩的锂盐对另一种杂环酮的加成，起初得到的是非对映体的混合物。



这样的混合物对于纯净药物的工业合成是不好的，但该化合物，可以在稀酸下，通过重复叔阳离子的 S_N1 形成，和被水的捕获产生平衡，进而使所需产物（其中 Me 和噻吩基都平伏，较稳定）以 92:8 占主要，再经过重结晶即可纯化。不需要的那种异构体可以在下一批平衡中再利用。

■ 请将这种策略与通过烯醇盐产生平衡的香水化合物合成方法对比，p. 826.



在这些反应中，我们唯一考虑的问题是分子对于——将取代基放在直立位点还是平伏位点上——这一问题的自由选择，因为反应的起始原料——酮或碳阳离子——所处的六元环，即便包含一个三角型(sp^2)原子，仍然处在椅式构象上。

有两个及以上 sp^2 碳原子的六元环：环己烯

环己烯，在环上包含两个碳原子，它不再采取椅式构象。环中至少四个原子要在同一平面内，表达这件事最好的方式如下图所示。四个共面的碳原子离您最近，剩下的两个碳原子，一个在平面上方，一个在平面下方。



环己烷本身在上面两种构象间迅速地翻转，能垒大约 22 kJ mol^{-1} ，大约是环己烷翻转能垒的一半。与环己烷一样，环己烯结构中饱和碳上的氢原子也采取两种位点类型，但它们的取向与环己烷并不完全一样，我们称它们为“假直立(pseudoaxial)”和“假平伏(pseudoequatorial)”。

环己烷仅接受直立进攻

这些带有多于一个三角型碳的六元环构象，很明显不是椅式构象，并且比椅式不稳定得多。任何能使它们恢复椅式的事件都会是高度有利的，这种反应的立体选择性更可能受过渡态的需要及生成

椅式产物而非船式产物的需要。这种偏好性凌驾于形成平伏取代产物的偏好性之上。(后文会分析，直立进攻符合该偏好性，) 直立进攻于是控制了环己烯(还有它们的环氧化物)、六元环状烯醇盐，及六元环状烯基酮反应的立体选择性。

● 环内三角型碳原子的数目决定了控制区立体选择性的因素

- 含有一个三角型(sp^2)碳原子的六元环已经是椅式，既可以经历直立进攻，又可以经历平伏进攻。
- 含有两个及以上三角型碳原子的六元环并非椅式，为了形成椅式而非船式，需要经历直立进攻。最终产物无论是直立取代还是平伏取代，都有可能，也不是反应本身考虑的事情。

 Interactive mechanism for axial alkylation of cyclohexanone enamine

环己酮的烯醇盐、烯胺，和烯醇硅醚的烷基化反应，通常表现出直立进攻的倾向。4-叔丁基环己酮的烯胺，由于叔丁基的存在，构象是固定的，与 $n\text{-PrI}$ 发生 90% 的直立烷基化，和仅 10% 的平伏烷基化。

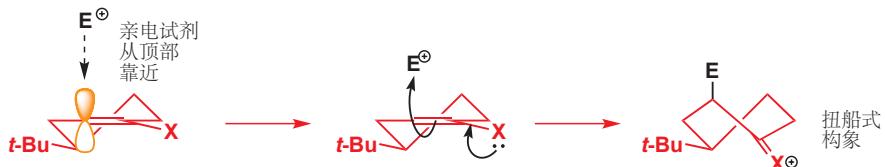


► 烯醇盐等价物的讨论
位于 Chapter 25.

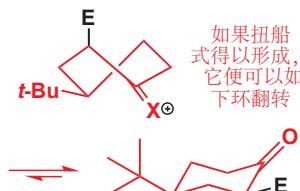


为了搞清楚这个结果的原因，我们需要着眼于烯胺中间体的构象。在此，我们会将其普遍化，绘制表达任何烯醇盐生物的结构，其中 X 可能为 OH , O^- , OSiMe_3 , NR_2 , 等等。环中的双键($2 \times sp^2$ 中心)意味着构象是部分变平的椅式，如上文叙述。我们将叔丁基放在了一个平伏位点上，因为如环己烷中一样，它太庞大，无法处于直立。这意味着只有一种待考虑的构象——如页边所示。

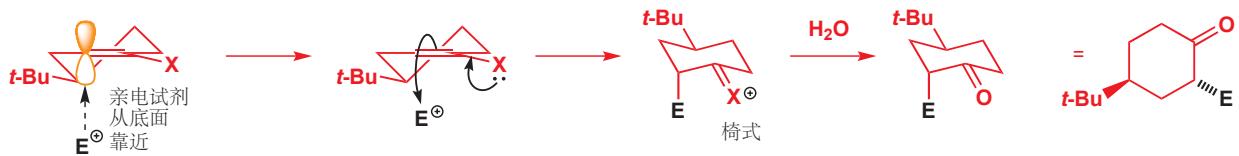
现在，亲电试剂必须进攻这个构象的 π 体系，为了做到这一点，它需要几乎处在平面的正上或正下方，因为只有这样，它才可以与烯醇位点上，橙色标出的 p 轨道相互作用。需要与 π 体系相互作用是环己烯和相关化合物发生直立取代的原因。分子的顶端看上去更欢迎进攻的到来，我们将先试试这种方式。



当亲电试剂与三角型碳原子成键时，该碳原子必定会变为四面体型，上述方式通过形成一根垂直向上的键完成这一过程。结果位于图中——环转变为一个扭船式(twist-boat)构象。当然，反应结束后，环还可以翻回椅式构象，新的取代基就将是平伏的了，但这些信息在反应的过渡态中是不存在的。我们可以说，分子并不“知道”它稍后可以形成椅式，也不知道在椅式中将会得到更好的平伏取代基：它唯独能看到的，是不稳定扭船式构象的形成，和导向它的高能过渡态(即动力学压倒热力学)。



从明显更受阻的底端进攻，会通过与亲电试剂形成垂直向下的键，而使三角型碳原子转变为四面体型。环直接变为椅式，其中亲电试剂位于直立位点。

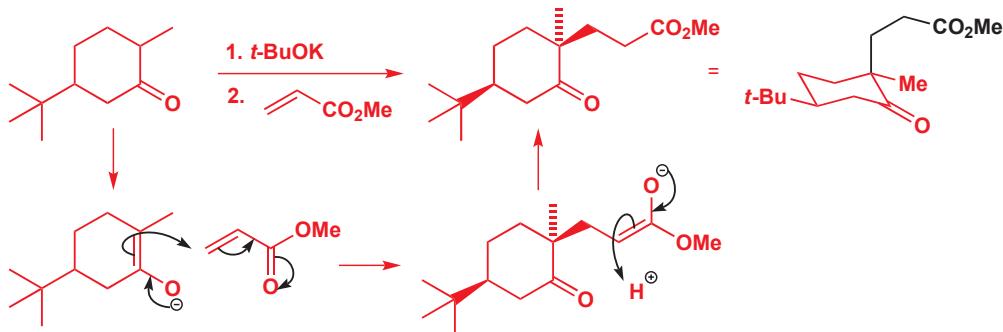


通过水解复原羰基 (如果必要的话——烯醇盐 X 还不是 O), 环不必翻转: 它已经处于椅式, 叔丁基也处于平伏, 新的取代基在椅式构象上直立。这是该反应观察到的产物。

理解在这里发生了什么对您来说是重要的。试剂不得不从直立方向进攻, 来与 p 轨道相互作用。如果它从上方进攻, 新的取代基会在不稳定的扭船式中处于直立。如果从下方进攻, 新的取代基会在椅式中处于直立——的确, 这并不如在椅式上平伏, 但那并不是一个选项——它必须在什么东西上处于直立, 而椅式又比扭船式好。因此这是所形成的产物。对于取代基, 真是不幸, 它并不能知道, 如果它经受住了扭船式, 那么稍后它便会在椅式上平伏——它选择在椅式上渡过整个一生, 那么它必须满足于直立。

下面是一个不饱和羰基化合物做亲电试剂的例子: 这个反应是一个 Michael 加成反应。这里的酮稍微有些不同——它也有叔丁基, 但处在 3 号位上, Michael 加成中的反应中心也变为叔。但产物仍然是直立进攻。

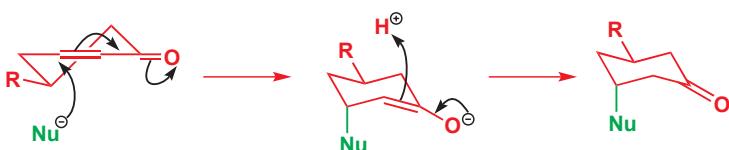
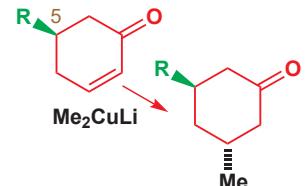
Such reactions were discussed in Chapter 25.



这个结果更令人印象深刻, 因为大亲电试剂落在了环上与叔丁基相同的一侧, 因此立体选择性的来源, 并不是简单的——环的哪边空阻小——这样的思路。根据产物的构象图, 它是名副其实的直立进攻。

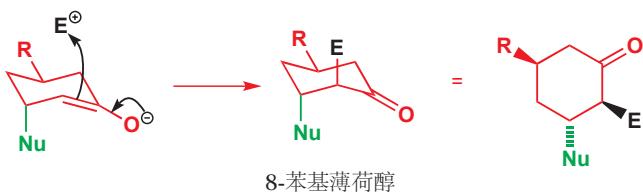
环己烯酮 (Cyclohexenones) 比环己烯更平, 但方便起见, 我们也将它化成环己烯的构象。页边中对取代的环己烯酮的共轭加成得到反式产物。

这也是直接形成椅式 (而不是扭船式) 的直立进攻, 亲核试剂由底端靠近。我们必须将环画作一个变平的椅式。

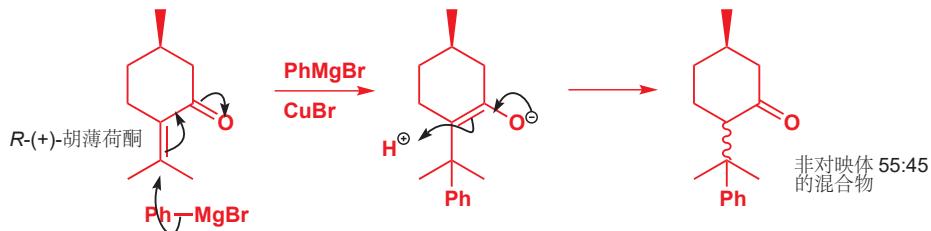


被我们选为例子的 5-烷基环己酮会得到最好的结果。机理提出, 烯醇盐中间体在上方 (还是直立加成) 被质子化, 然而我们无法分别这一现象, 因为产物在该点没有立体中心。但, 如果我们用不同亲电试剂捕获烯醇盐的串联反应, 产物由直立进攻得到的事实就会变得清晰了。

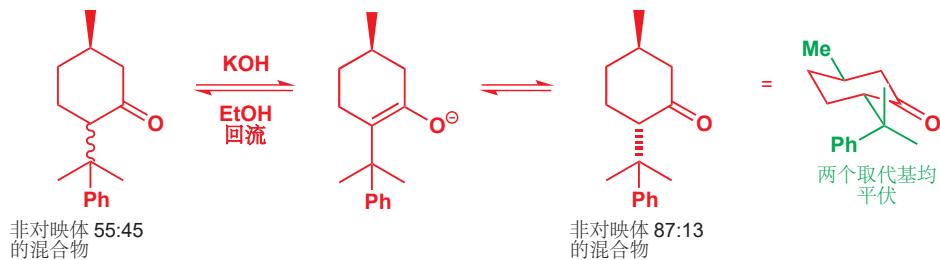
■ 注意: 如果您以亲核试剂从较小空阻的一端靠近作为根据, 也能得到正确的答案, 但该原因是错的。



我们将以在一种有用的手性分子的制备中用到的六元环构象控制结束本节，该分子是 8-苯基薄荷醇（phenylmenthol），来源于天然产物 *(R)*- $(+)$ -胡薄荷酮（也称蒲勒酮，长叶薄荷酮，pulegone）。第一步是一个铜促进的，对外环烯烃（exocyclic alkene）的共轭加成。烯醇盐中间体的质子化形成了新的立体中心，但却几乎没有立体选择性。

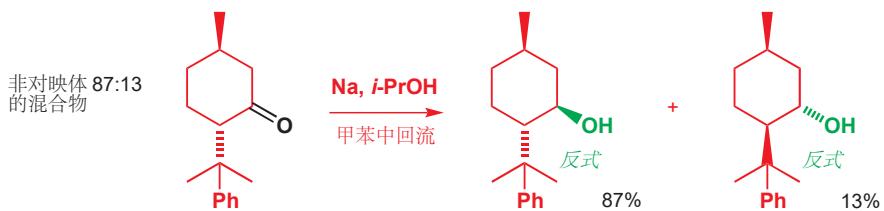


现在可以让热力学发挥实力。酮旁边的位点，可以通过烯醇盐发生差向异构化，并得到取代基均处于平伏的更稳定的异构体。这将非对映异构体的比例从 55:45 提高到 87:13。



现在，可选用一种小型的试剂将酮还原，并将氢氧根置于平伏（见 p. 826）——*i*-PrOH 中的 Na 便很好。这意味着所有的产物中，OH 都反式于挨着酮的大基团，非对映体混合物 87:13 的比例是相对于以 Me 为中心的相对构象而言的。

■ *i*-PrOH 中的 Na 是一种简单的单电子 Birch-类型 还原剂（见 Chapter 23）。没有什么比电子更小的还原剂了！



■ 产物，8-苯基薄荷醇，可被用做手性助剂（chiral auxiliaries）。见 Chapter 41, p. 1113.

这些醇可以得到分离（它们当然可以，因为它们互为非对映体而非对映体），全平伏的主产物是有用的一个。这是一个既涉及热力学，又涉及动力学的构象控制过程，构象仅起源于六元环中的一个距离遥远的甲基，这是一个令人印象深刻的例子。

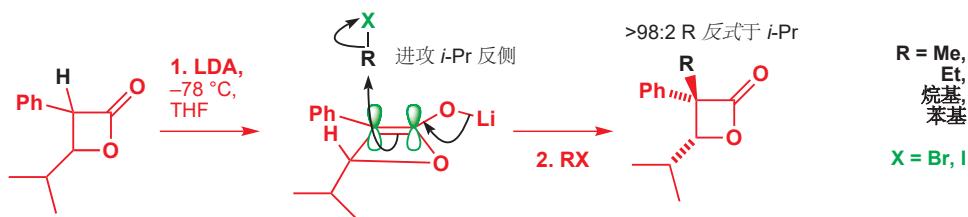
小环上的反应

► 我们在 Chapter 31 中考察了环的大小对 NMR 光谱和关环反应速率的影响，见 pp. 814 和 805.

只有六元环所采取的椅式（或环己烯的半椅式）构象描述得那么清晰，其他环所采取的构象原则将会相当的粗略。但我们仍可为您提供一些参考准则和原则，并以一些例子说明它们。我们将细致地考察四元和五元环。

四元环可以是平的

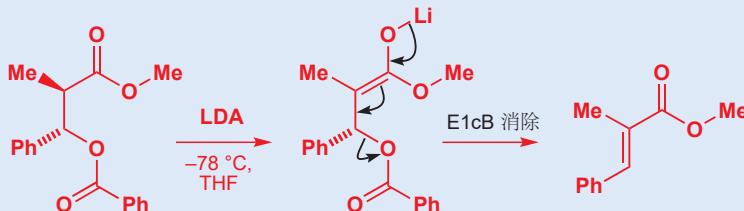
饱和四元环拥有稍稍弯曲的构象，而四元环内酯则是平的。这些内酯的烯醇盐可以用 LDA 在 -78°C 下以通常方法制得，在此温度下稳定，并会如您在 Chapter 25 中所见，与亲电试剂反应。如果 β -内酯已然拥有一个取代基，那么关于烯醇盐会在哪一面被亲电试剂进攻，将会存在一个选择。在下面的例子中，各种各样的卤代烷发生的简单烷基化反应，基本上仅给出一种非对映体的产物。



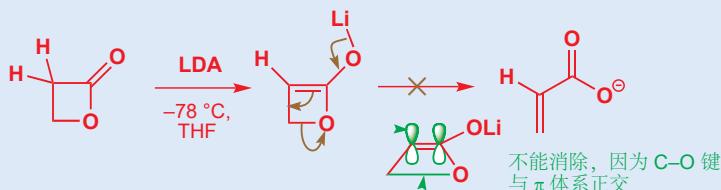
如您所见，烯醇盐是平面型的，苯基处在平面内（这也是为什么用起始原料的哪种非对映体是无所谓）。异丙基是唯一处在平面外的东西。亲电试剂仅仅是添加到了烯醇盐中，不被异丙基阻碍的一面。这是非对映选择性反应的一个简单的情况。

内酯烯醇盐

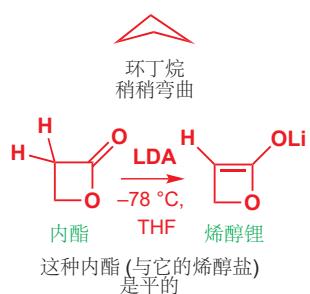
您可能认为，上述烯醇锂因为一个简单的消除反应而是不稳定的，但它是可以很好地反映的。通常来说，制取带有 β 氧取代基的开链烯醇锂是不可能的，因为它们会发生消除反应。



但在四元环中，烯醇盐的 p 轨道和 C-O 单键是正交的（见下图），因此它们之间并没有相互作用，也无法发生消除反应。用 Baldwin 规则 (Chapter 31, p. 810) 的术语来说，它是一个不利的 4-*endo-trig* (内型-三角型) 反应。



取代的四元环酮的还原通常合理地具有立体选择性。如果取代基在 3 号位，选用的是如 NaBH_4 的小型试剂，那么顺式异构体会有利。与饱和四元环一样，环丁酮稍稍收拢，以减少其与邻位碳原子上的氢原子之间的重叠相互作用，但还原剂的进攻仍会发生在与其他取代基远离的方向，得到顺式产物。

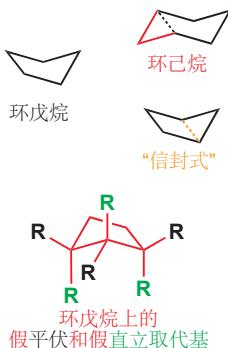


外消旋化合物的非对映选择性反应

我们在本章中讨论的立体选择性是非对映选择性：我们并不关心非对映体，并且，我们全部的讨论，无论对于外消旋化合物还是光学纯化合物都是同样有效的。此处的产物，和本章中很多其他例子一样，是外消旋的，因而我们可以在结构下方写下 (\pm) 。在这个反应中，两种非对映体都可以作为起始原料，但其中一个手性中心会在烯醇盐形成时失去。

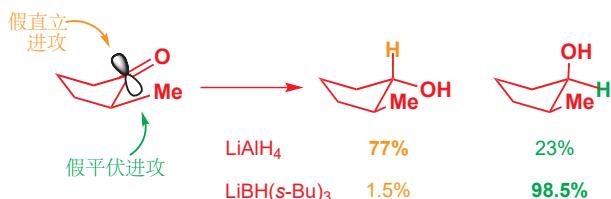
五元环酮是灵活的

我们在 Chapter 31, p. 817 讨论了这种构象，及其灵活性在 NMR 上的结果。



饱和五元环的构象通常被称作“信封式”。它看起来像是一个打开了的信封，包含一个在封口点上的原子。这种排列方式十分类似于从环己烷环上切下一个原子。在某个时刻，会有其中一个原子处在封口点上，但环的快速翻转会使所有异象体处于平衡，因而全部的五个原子，平均而言，是相同的。

环戊烷上的取代基可以处在假直立 (pseudoaxial) 或假平伏 (pseudoequatorial) 位点上（换句话说，它们颇像环己烷上的直立和平伏位点），但快速的平衡意味着，这是一个非常灵活、非常易变的体系。结果上，2-取代环戊酮的还原可能不那么具有立体选择性。 LiAlH_4 对 2-甲基环戊酮的还原反应，具有立体选择性（大约 3:1），由于它是小型亲核试剂，因而倾向于在下面所绘制的构象中发生假直立进攻。

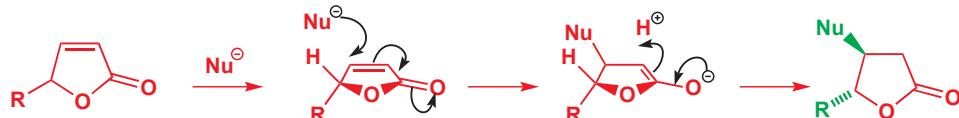


我们在 p. 826 讨论了环己酮上进攻的方向。

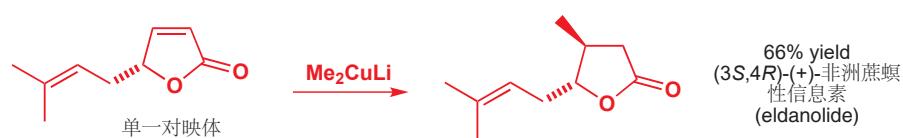
若使用大得多的还原剂，如 $\text{LiBH}(\text{s-Bu})_3$ ，则可戏剧性地逆转并提高立体选择性。基本上仅形成顺式化合物。

将具有两个及以上 sp^2 碳的五元环视为平的

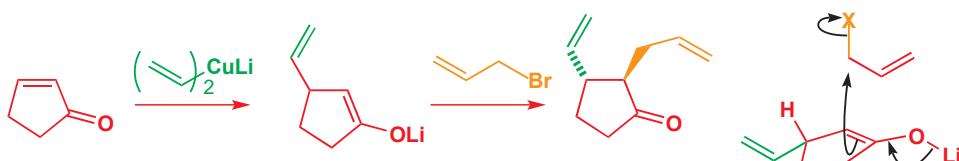
当环内有两个或三个三角型碳时，环会更平，反应——如烯醇盐的烷基化和共轭加成——即使在简单的环戊烷上发生，也会给出极好的立体选择性。不饱和五元环内酯（被称作“丁烯酸内酯 butenolides”）为共轭加成中立体选择性的控制提供了非常清晰的说明。只存在一个可能的立体中心，环近乎平面，因此我们认为，亲核进攻会发生在空阻较少的一面。（亚）铜酸盐是这个反应很好的亲核试剂，此处 Me_2CuLi 添加到了不饱和内酯上。



若用下面的单一对映体作起始原料，则可得到一种昆虫信息素的单一对映体产物。

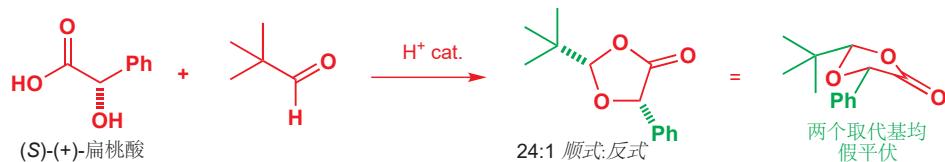


想要创造立体化学，立体中心的有无并不是必要的。如下串联的加成和烷基化，在一步操作中，创造了两个新的立体中心。铜酸锂的共轭加成制得烯醇锂，继而又和一种卤代烷反应。产物通常是反式的。



关键步骤是烯醇盐中间体的烷基化。五元环中的烯醇盐是近乎平面的，新来的橙色的溴代烷倾向于在较小空阻的一面反应，即与刚刚添加的绿色乙烯基反位。

下面是我们关于五元环中烯醇盐反应的主要例子，具普遍的重要性。它说明了立体化学信息绕环传递的方式，即使这些信息的原始来源可能在反应过程中消失。这可能听起来很神秘，但马上它便会清晰了。第一个反应是由光学活性的羟基酸制取环状缩醛，例子展示的是 *(S)*-(+)-扁桃酸/苦杏仁酸 (mandelic acid) 与 *t*-BuCHO 的反应。



■ 共轭加成会区域选择性地形成一个烯醇锂，您在 Chapter 25 已遇到过这个流程。在前列腺素的合成中，我们已向您展示了一次对立立体化学的戏剧性使用 (p. 604)。

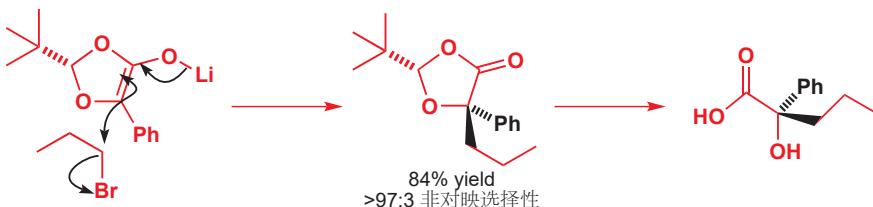
■ 检查您可以写出缩醛形成反应的机理 (Chapter 11)。缩醛形成反应是热力学控制的，因而它的产物是更稳定的一个。

缩醛形成反应包含 OH 基对醛的亲核进攻，这一步对原先的立体中心没有影响。但新形成的立体中心（缩醛中心）可能令您震惊——为什么顺式会是有利的呢？这是两个取代基都可占据假平伏位点的构象效应所致。

现在，如果我们加入 LDA，制得烯醇盐，那么原始立体中心将变为平面三角型，因而也将被破坏。唯一剩下的立体中心是在缩醛位置上新引入的那个。



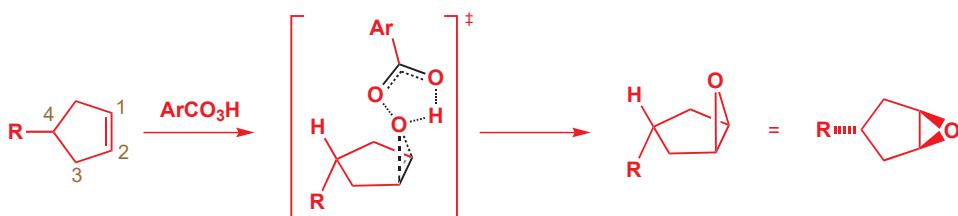
环现在基本上是平的了，这归因于环中的 C=C 键。此烯醇盐与亲电试剂的反应，便又是一个简单的，对烯醇盐中叔丁基反侧的加成问题。



如果现在水解这个缩醛，所得的是最初原料的烯醇化形式，并包含立体中心。表面上看，这是一个构型保持的 (with retention)，立体专一性的烷基化反应，其中的原理，是缩醛中间体在反应过程中传递了立体化学信息。

五元环同样让我们能够探索烯烃上的亲电进攻。一个简单的 4-取代环戊烯有两个不同的面——与取代基同侧，或与取代基反侧。用过酸的环氧化反应主要发生在较少取代的一面。

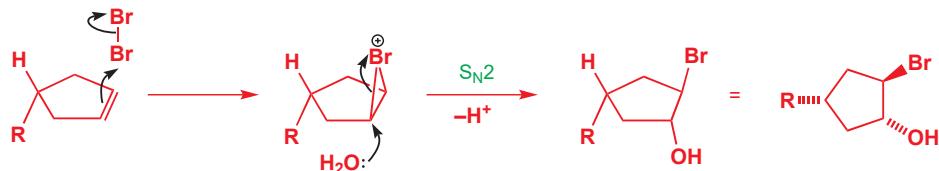
► RCO₃H 环氧化反应的机理已于 p. 430 讨论过。



■ 注意，这个反应是非对映选择性的——但反应物和产物都是非手性的。非对映选择性与手性没有任何关系！

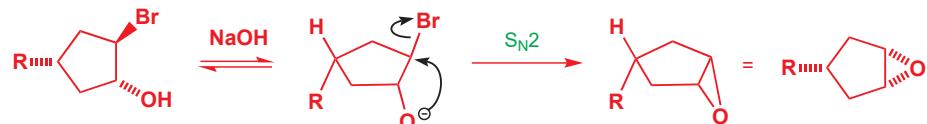
在过渡态中(以 \ddagger 标出),过酸倾向于远离R,即使R只是甲基时也是如此(R=Me时选择性为76:24)。

与之相反的非对映体,可以由在水中的溴化反应得到。溴𬭩离子中间体立体选择性地形成在较小空阻的一侧,而水则在S_N2反应中被迫立体专一性地从较多空阻的一侧进攻。



您应当发现,这个反应不再是双分子的,因为亲核试剂和离去基团都是同一分子的部分。然而我们仍称之为S_N2反应,因为机理的路径和一般的S_N2反应是完全相同的。取代反应已于Chapter 15详细讨论。

用碱(NaOH)处理产物,可通过氧取代溴的另一个S_N2反应得到环氧。这一步也是立体专一性的,并得到与R基同侧的环氧。



若五元环在同侧有两个取代基,那么它们的结合将可支配任何试剂,从另一面靠近;两种环氧都可以基本上100%的选择性形成。

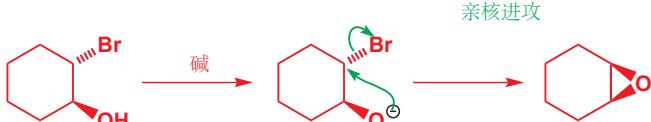
► N-溴代马来酸亚胺(NBS)
充当亲电性溴的来源:见
Chapter 19, p. 441.



亚环己基环氧中的区域选择性控制

上述两个反应说明了制取环氧的两种重要方式。现在,我们要稍细致地着眼于,当环氧被打开时发生的变化——这本质上是您刚刚见到的环氧关闭反应的逆过程。下面的两个反应中,环氧都与一个环己烷环稠合:

环氧关环反应



分子内 S_N2
RO⁻对卤代烷的
亲核进攻

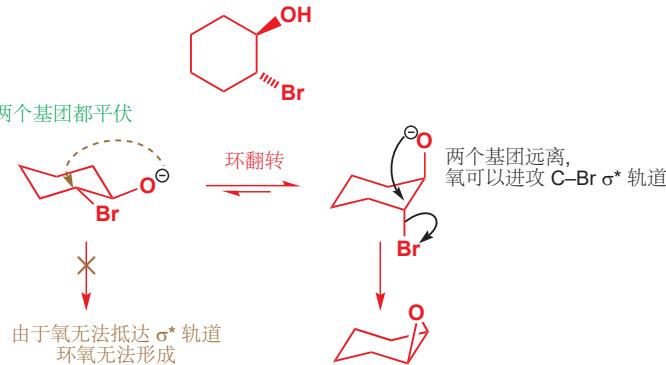
环氧开环反应



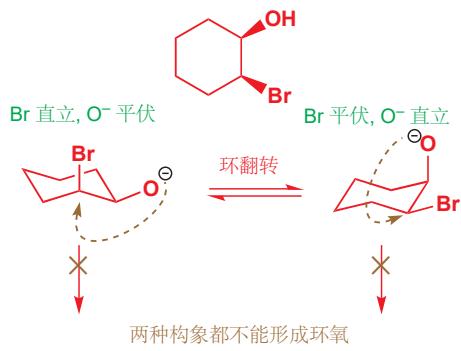
环氧可以由包含邻位关系的羟基和离去基团的化合物,用碱处理制得。环氧形成反应是一个分子内S_N2反应,与任何分子内或分子间的S_N2取代一样,新来的亲核试剂仍必须进攻入离去基团的σ*轨道。如下面的示意图所示,唯一能使反应发生的方式,是(a)羟基和离去基团反式,且(b)羟基和离去基团都是直立取向。对于反式非对映体,基团当然可以采取双平伏或双直立排列方式(双

平伏是有利的, Chapter 16), 只有双直立可以反应。顺式非对映体不能形成环氧。

反-2-溴代环己醇

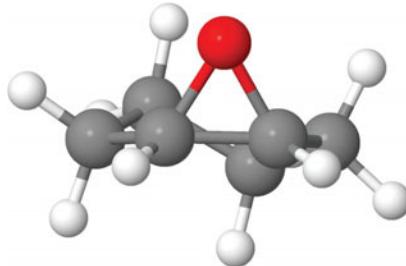


顺-2-溴代环己醇



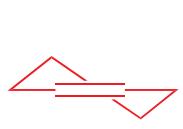
■ 在 Chapter 36 中, 您会见到, 当您迫使像这样的顺式取代化合物发生反应时, 替代取代反应而发生的重排反应。

我们应当如何绘制这样的, 与六元环稠合的环氧? 产物环氧环中的 CO 键不可能采取完美的直立或平伏位点。如果您搭建氧化环己烯 cyclohexene oxide (我们也可以称之为亚环己基环氧 cyclohexene epoxide) 的模型, 您便会发现, 环是稍稍畸形的椅式——事实上, 这类似于环己烯的半椅式构象, 其中四个原子在同一平面上 (您在 p. 829 遇到)。

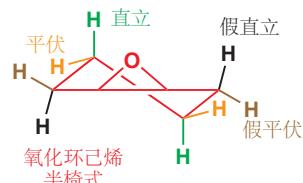


氧化环己烯的模型

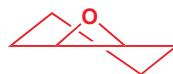
绘制氧化环己烯的常用方式如下所示: 三元环导致的变形改变了与环相邻的直立、平伏氢的取向——它们是假直立、假平伏的了。在环背面的氢 (环的这一部分与椅式构象中的相同) 仍可当作“一般的”直立和平伏氢考虑。



环己烯 半椅式

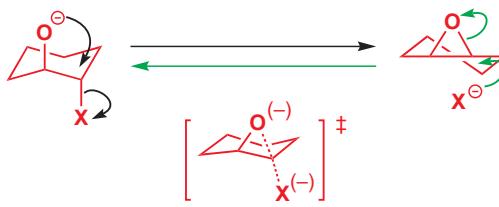


氧化环己烯 半椅式



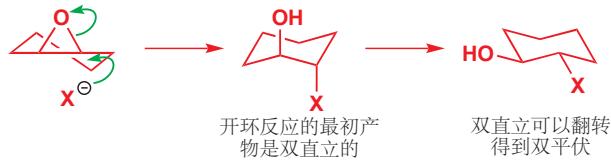
氧化环己烯 半椅式
仅展示骨架

上文您已了解, 环氧形成反应基本上就是环氧打开反应的逆过程。如果我们为两个反应的过渡态拍照, 那么我们是无法分清到底是 RO⁻ 进攻 C-X σ* 轨道, X⁻ 作为离去基团以形成环氧, 还是亲核试剂 X⁻ 进攻环氧的 C-O σ* 轨道, 以形成开环醇。换句话说, 两个反应的过渡态是相同的。



环氧的形成和开环反应的过渡态是相同的

对于关环反应，只有起始原料是双直立取代时，才是可能发生的，这便不得不意味着，开环反应也只有在产物是双直立时，才是可能的。这是一个一般性原则：氧化环己烯的开环反应直接得到双直立产物。双直立取代的产物可能会进一步翻转为双平伏，但最初形成的那个往往是双直立。

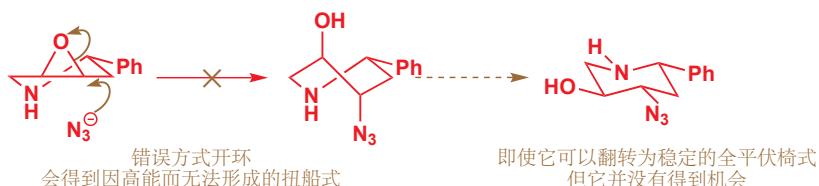


我们如何得知这是正确的？如果环上载有一个大取代基，环翻转便会不可能发生，双直立产物不得不保持在双直立。卤离子对下面两个环氧的亲核进攻就是例子。环是哌啶而非环己烷，没有影响。平伏的苯基固定了构象，环氧与叠氮根发生开环的区域化学仅取决于起始原料的相对立体化学。



要注意的点：

- 亲核试剂必须进攻环氧的对侧，来将电子放入 C–O σ^* 轨道。这意味着亲核试剂和羟基往往在产物中保持反式。
- 苯基锁住了环氧的构象。它处于平伏，因而每种情况中我们都只有一种待考虑的环氧构象。
- 每种情况中，环氧都仅在得到双直立取代椅式构型的一端开环。在另一端的开环仍会得到双直立取代的产物，但它们都是高能的扭船式构象。扭船式事实上可以翻转为全平伏产物，但在这样的动力学控制过程中，只有反应的能垒对反应有影响，最终产物并不被关心。



● 对于六元环上立体和区域选择性的一些一般性观察：

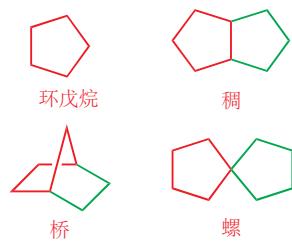
- 还不是椅式的六元环 (如环己烯和氧化环己烯) 会以某种可以立即变为椅式的方式反应。
- 通过直立方向反应完成：这可能支配反应的区域选择性。
- 已经是椅式的六元环 (如环己酮) 保留椅式，并根据进攻试剂的大小 (注：与羟基相比) 选择直立或平伏方向反应。

双环化合物中的立体选择性

我们刚刚了解到了，当环氧与六元环稠合在一个双环结构中时，环氧会获得额外的微妙之处。现在我们将着眼于双环化合物和它们反应性的普遍特点，并考虑它们立体选择性的反应中的一些特征。

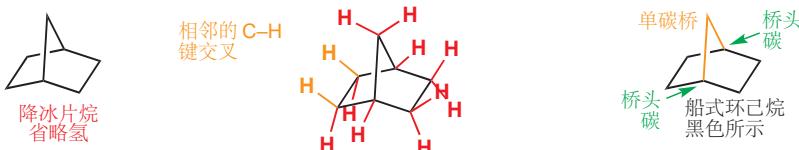
桥双环

双环化合物大体上分为三种。如果我们想象将第二个五元环添加到一个已有的五元环上的过程，便会想到三种方式，桥 (bridged)，稠 (fused)，或螺 (spiro)，如页边所示。桥双环化合物 (Bridged bicyclic compounds) 正如它们的名字所体现的——一个由原子 (可能为多个) 构成的桥，横跨环的一端和另一端。稠双环化合物 (Fused bicyclic compounds) 中的两个环有一根共用的键，螺环化合物 (spiro compounds) 中的两个环则有一个共用的原子。



您会发现，这三类含有五元环的双环化合物，向“亲本”五元环添加的原子数是不同的。桥环化合物添加了两个额外的原子，稠环添加了三个，螺环添加了四个。图中将原始五元标记为红色，将额外的原子标记为绿色。

页边所示的桥环被称作降冰片烷 (norbornane)：它是一个简单而非常重要的骨架，很多其他结构都以其为基础，花点时间学习如何令人信服地画出它是必要的，下一页文字框中的说明将教给您！另一种看待降冰片烷的方式，是将其看作一个被桥碳原子保持船式构象的六元环。桥不得不在两个桥头位点 (bridgehead positions) 保持直立 (否则便不能形成环)，因此下面的环己烷除了船式，别无选择。

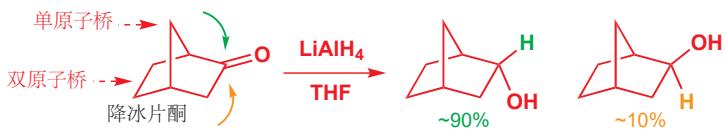
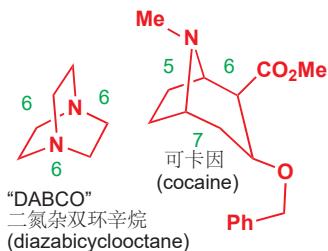
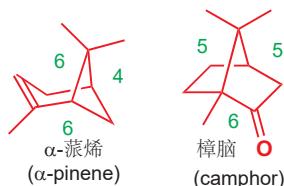
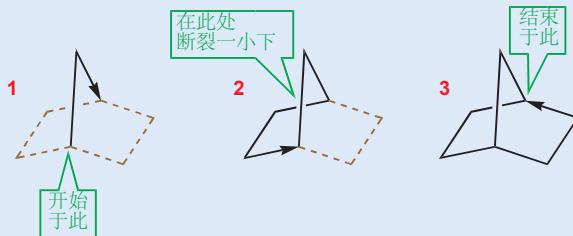


双环化合物的命名

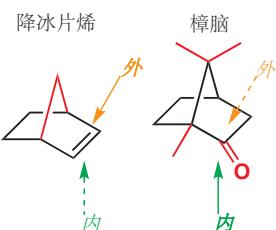
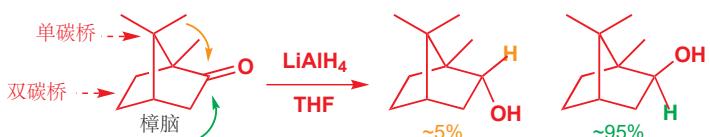
通常，我们不会在命名法上花费太多时间，但您可能会听到，用“双环[2.2.1]庚烷 (bicyclo[2.2.1]heptane)”表示降冰片烷结构的时候。“双环”和“庚烷”部分不言自明。而数字部分 (通常用点分隔) 则指连接两个桥头碳的桥的长度。上面的两个化合物也可以表示为双环 [3.3.0]庚烷 (bicyclo[3.3.0]octane)、螺[4.4]壬烷 (spiro[4.4]nonane)。

如何绘制降冰片烷结构

要画出令人信服的降冰片烷，最简单的方式由桥开始：如 1 所示，画一个向上弯折的 V 字型，然后如 2 所示，将 V 字型两端用三根键连起来，确保在经过 V 字型背后时，打断其中一根键，以表达分子的三维形状。最后，将第二个环在右侧连起来，如 3。



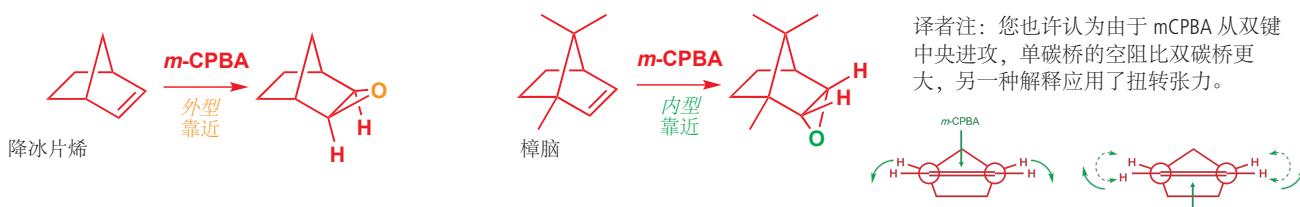
在樟脑中，由于单碳桥携有两个甲基，这种选择性完全相反。两个甲基中的一个会阻碍负氢还原剂靠近的路线。



樟脑分子桥上的两个甲基是它的立体选择性反应的关键特征——将它们移去，通常结果也会戏剧性地改变。这种双环体系，有、无甲基，已被广泛用于建立一种立体选择性原则——比如樟脑中的酮基、降冰片烯 (norbornene, 降冰片烷的烯烃衍生物) 中的 C=C 键的两个面，已被命名为内 (endo) 与外 (exo)。指黑色所示的船形六元环的内部和外部。通常来说，降冰片类结构的反应会发生在较小空阻的外面，但樟脑中的两个甲基会将这种选择性逆转为有利于内型进攻：



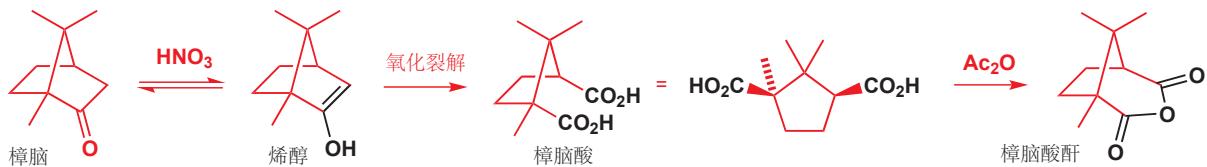
以相似的方式，这两种烯烃的环氧化也完全是立体选择性的，发生在降冰片烯的外面，当桥上有两个甲基存在时，发生于内面。这些立体选择性在简单的单环化合物中常常奇异而引人注目，但在刚性的双环结构中，基本与预期一致。



打断桥连分子的反应可以保持立体化学

一些强氧化剂能够裂解 C=C 键。浓硝酸对樟脑的氧化反应会裂解 C=O 基邻位的 C-C 键，并产出一种被称为樟脑酸 (camphoric acid) 的二酸。常用试剂是硝酸 (HNO_3)，氧化反应通过樟脑的烯醇进行。

→ 这是一个不寻常的反应；更常见的 C=C 键断裂方法由臭氧完成，如您在 Chapter 19 中所了解。



由于桥将分子保持在固定的构象中，二酸的裂解不得不具有专一的立体化学。这一过程在立体中心上没有任何变化，因而反应必定会使构型保留。我们可以确信地写下带有 顺式- CO_2H 基的樟脑算结构，樟脑酸进而可以形成桥连双环酸酐的能力便也毋庸置疑了。

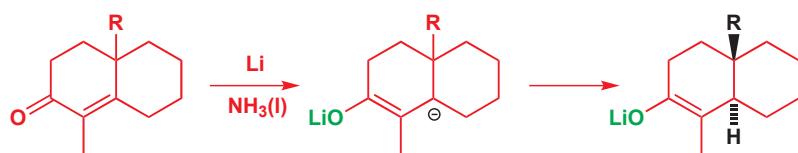
稠双环化合物

反式稠环

稠 6,5-元环 的环连接处 (ring junctions, 后文暂简作“交点”) 可以拥有顺式或反式立体化学，任何较大环组成的一对也是如此。对于较小的环，可以制得反式的 5,5- 和 6,4- 交点，但比较困难，更小的环若想拥有反式交点，则基本上不可能。

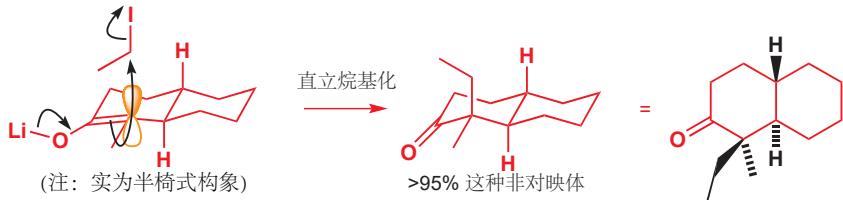


反式稠合的 6,6 体系——反式十氢化萘 (trans-decalins)——由于它们组成了甾体结构的重要部分，因而已被非常广泛地研究。它们的构型已于 Chapter 16 讨论：十氢化萘倾向于反式交点，因为反式十氢化萘有全椅式结构，每根键都与任何其他一根键交叉。让 6,6 体系自己做出选择可以说明这一问题：金属锂对下面烯基酮的还原可得到一个烯醇锂 (Chapter 25). 其阴离子被溶剂 (液氨) 质子化会得到反式交点。

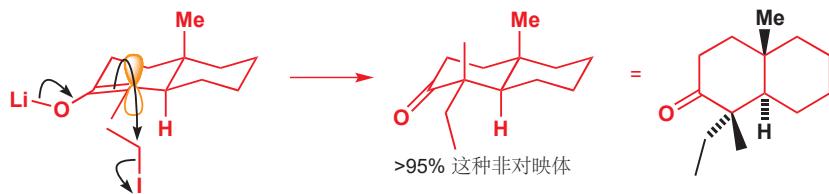


剩下的烯醇锂可以用卤代烷以通常方式烷基化。当在两个环交点上都有氢原子时，如您现在应当预料到地发生直立烷基化，以 >95% 的立体选择性形成三个立体中心。

■ 在此图，及下一幅图中，甲基进攻的都是手性已被移去的黄色 p 轨道。

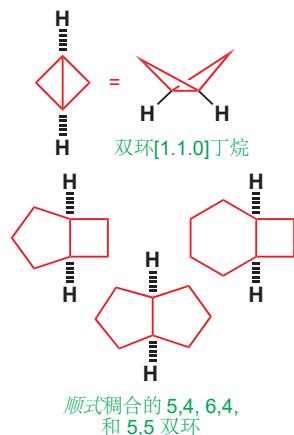


然而，还有另一件事，若焦点上有一个——即使是一个甲基——都会导致直立靠近过程，在过渡态中得到不好的 1,3-双直立相互作用，常规立体选择性将被改写，反应会转变为在另一面上的烷基化：



顺式稠环

► 见 p. 839 文字框关于双环[1.1.0]丁烷这样的名称的阐述。



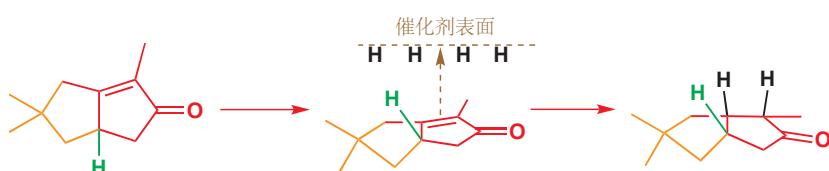
► 您在 Chapter 23 遇到了催化氢化。关于立体选择性和立体专一性的回顾，请见 p. 396.

大约所有 3,3 以上的顺式交点都可被制取。甚至双环[1.1.0]丁烷，虽然很不稳定，但也是存在的。顺式耦合的 4,5, 4,6, 和 5,5 体系常见，并且比它们的反式异构体稳定得多。

因而，任何制取这样双环化合物的方法，都会自动形成这种立体化学，考虑下面的氢化反应：

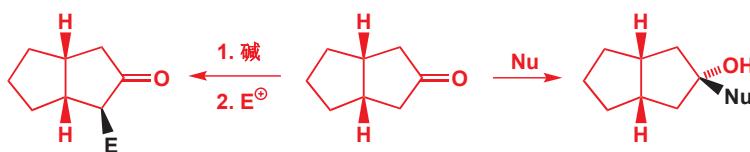


两个新的氢原子（黑色显示），当然，必须彼此顺式：这是反应立体专一性的结果。真正有趣的是，它们也同时与原有的绿色氢原子处于顺式。这一过程确实给出了更稳定的顺式交点，但这种立体化学的获得，其实是因为另一个环阻碍了从烯烃另一面的靠近。用下列方式思考：烯烃有两个不同的面，在其中一面，有绿色氢原子，而在另一面，则有第二个环的橙色部分。被氢化时，烯烃或多或少地摊平在催化剂表面，这一过程，在所画的图中的顶面发生，是更容易的。

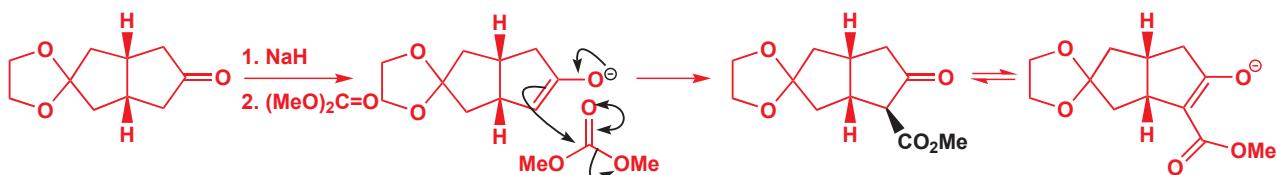


您可以将顺式耦合的环 (cis-fused rings) 看作是一只蝴蝶，或者一本打开的书。它们的反应的立体选择性的关键在于，所有事情都发生于外部（发生在书的封面上——外面）。亲核试剂会从外部添加碳基，烯醇盐会与卤代烷或 Michael 受体在外部反应，烯烃也会与环氧在外部反应。注意，这也

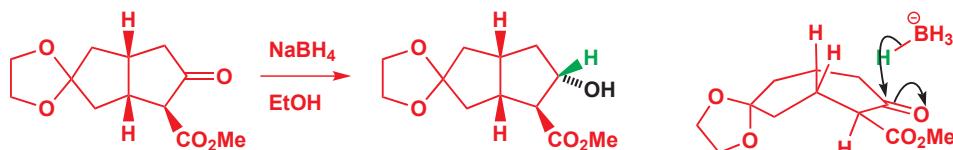
意味着它们与环交点上的取代基处在同侧。环通过折叠，与同样在外部的交点取代基分开。



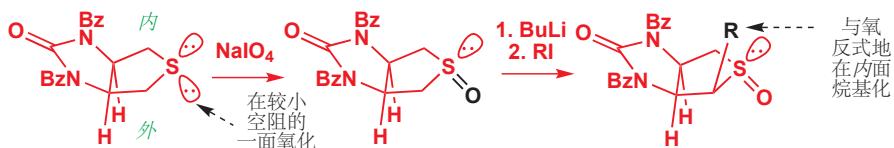
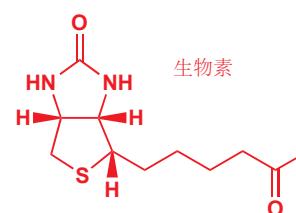
真实例子，来自由如下所示的酮缩醛得到的烯醇盐的酰基化反应 (Chapter 26)。分子向下折叠，烯醇盐基本上是平面的，因此在所画的图中，在顶部的面是外面。想必加成反应会完全地在外部发生；并且由于产物可逆地烯醇化，它最终的立体化学由热力学控制，黑色酯基也愿意采取空阻较小的外部位置。



酮产物的还原反应也会专一地从外部发生，这个过程所产生的，令人惊讶的结果是，新的 OH 基被推至内部位置。从内部进攻这个分子是非常受阻的，因为其中一个缩醛氧原子会挡在航线上。

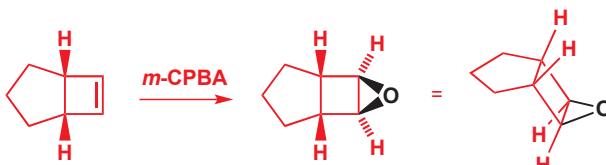


重要的代谢物生物素 (biotin) 包含一个顺式双环结构，其中一个烷基链处在分子空阻更大的一面，任何成功的合成路线都必须解决这个问题。您在 Chapter 27 了解到，硫可以稳定邻位阴离子，但像下面这样，直接对硫醚烷基化不是很好，因为新的烷基会处于外型。相反，先将硫醚氧化，得 外型:内型 8:1 比例的亚砜。环状亚砜的烷基化反应，会得到新烷基和亚砜氧原子处于反式立体化学的产物，进而得到所需的 (处于内型的) 产物。这个合成是非对映选择性的——由于无法区分对称亚砜的左右两侧，不是对映选择性的。



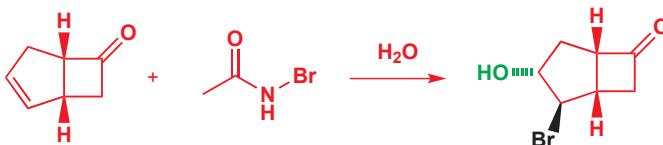
■ 马上您就会看到更多的，迫使基团加到双环分子内面的方法。

一个简单的环氧化反应的例子，发生在一个与五元环耦合的环丁烯上。这是一个非常刚性的体系，进攻完全从后部发生，以很好的产率给出单一环氧。

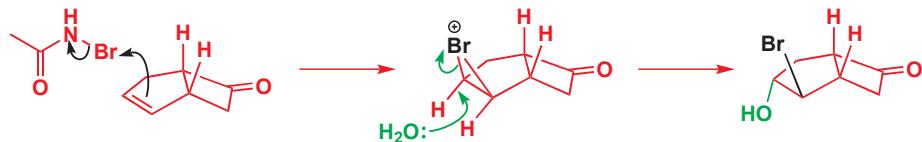


环氧化反应是顺式立体专一性的——两根新的 C–O 不得不处在旧烯烃的同一面。Chapter 19 还向您介绍了一些反式立体选择性的烯烃亲电加成反应，其中很多通过溴𬭩离子进行。如果在一个顺式稠合的双环烯烃上，发生反式立体专一性的加成反应，那么亲电试剂会先加成到分子的外部，继而强迫亲核试剂从内部添加。如下的例子能说明情况，即用水中的 N-溴代乙酰胺处理 5,4 稠合不饱和酮。

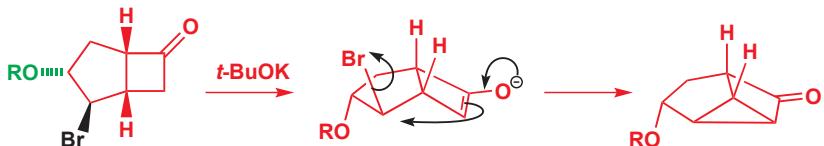
■ N-溴代乙酰胺，与 NBS (p. 836) 已于，可以提供低浓度的 Br₂。



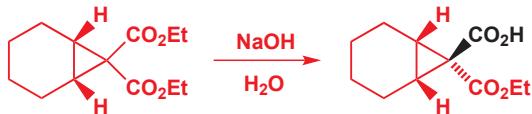
溴𬭩离子在刚性结构的外部形成，然后水被迫从内部进攻，以完成反式加成。除了表现出立体专一性（反式加成）和立体选择性（溴𬭩离子在外部形成），这个反应也在水对溴𬭩离子的进攻步骤中，表现出区域选择性。水必须从内部进攻，它会挑选空阻较小的一端。



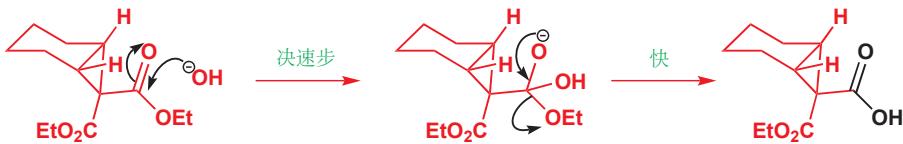
在对 OH 基保护后，用碱处理可关闭三元环，得到一个相当具张力的分子。酮形成烯醇盐，继而在分子内进攻溴代烷，以关闭第三个环。正是因为分子的折叠，烯醇盐恰在从背后进攻 C–Br 键的正确位置上。



内部/外部 选择性可能被用于区分两种在其他情况下相似的官能团。下面的顺式稠合双环二酯，第一眼看上去可能相当对称，但酯水解仅会将其中一个转变为酸，并保留另一个。

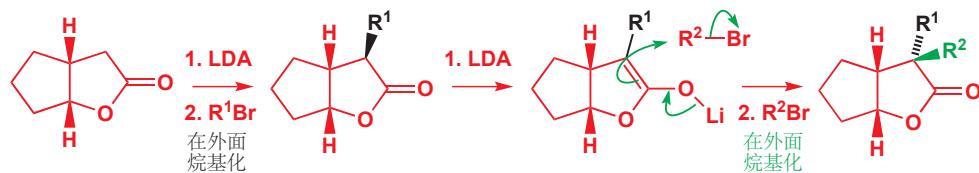


只有外部酯——与环交点氢在同侧的酯——被水解了。在酯水解的机理中，决速步是氢氧根离子的进攻，因而再次步骤中，官能团体积增大。这一步，在“打开了一半的书”中，外部的酯显然比内部的酯容易得多。



最终的结果，又是两个基团中较大的一个处在了内侧！还有其他方法也能做到这一点。如果我们烷基化一个双环内酯的烯醇盐，那么烷基（黑色）会如您所料处在外侧。但如果我们将换用另一种烷基

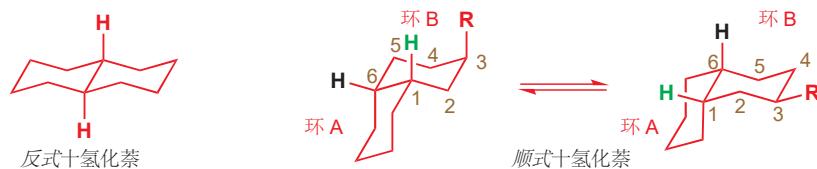
再重复一次烷基化，会发生什么呢？新的烯醇盐会是平的，烯醇盐碳上的立体化学不会消失。当新的卤代烷参与时，它会从外部（绿色）靠近，并将原有的烷基推向内侧。



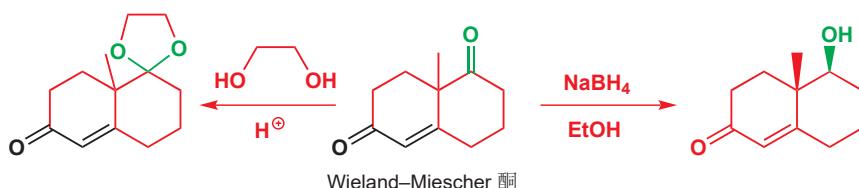
如果您想颠倒这两个基团的位置，仅仅需要调换添加顺序就可以了。任何首先添加的基团都处在内部，另一个则在外面。

顺式十氢化萘的反应

您在 Chapter 16 中了解到，虽然反式十氢化萘是刚性的，但顺式十氢化萘却可以在两种全椅式（all-chair）构象之间快速翻转。翻转时，所有取代基都改变它们的构象。在如下所示的顺式十氢化萘的第一种构象中，R 在环 B 上处于直立，在第二种构象中它处于平伏。环交点 Hs 往往在一个环上直立，在另一个环上平伏。绿色氯，在第一种构象上，在环 A 上平伏，在环 B 上直立，在第二种构象中反之。当然，它们在两个环上都是顺式的。由于 R 得以平伏，此情景倾向于第二种构象。

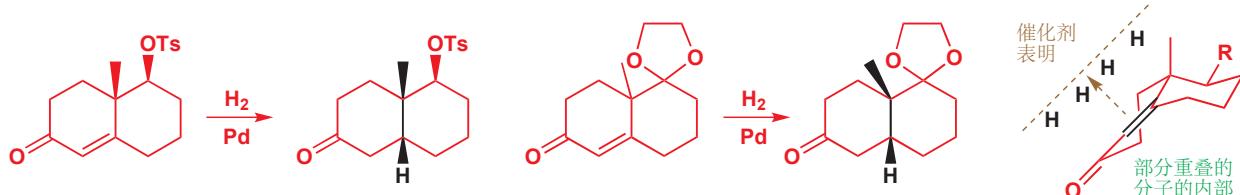


得到取代十氢化萘的标准反应是 Robinson 增环反应（Chapter 26）。大量可获得的 Robinson 增环反应产物是有时被称为 **Wieland–Miescher 酮** 的酮基烯，广泛应用于甾体合成。在不碰更稳定的、共轭的烯基酮的情况下，非共轭的酮基可被保护或还原。

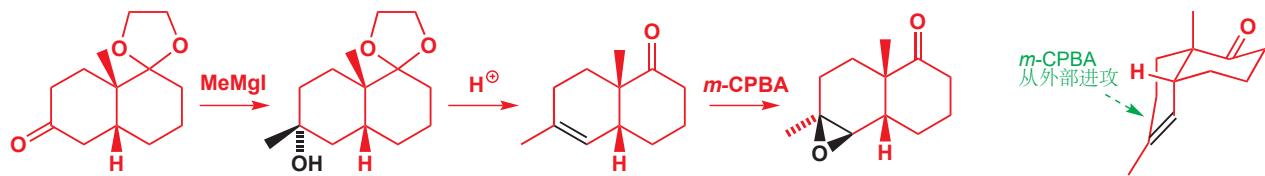


→ 这种酮的合成方法可以在 Chapter 26, p. 638 中找到。

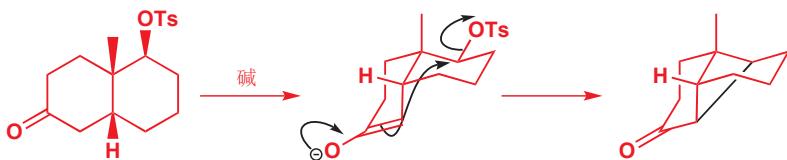
如果两种产物中的任何一种，可被氢气和 Pd 催化剂还原（醇首先被制成对甲苯磺酸酯），便会得到顺式十氢化萘，这是因为虽然烯基酮是平的，但它也折叠到了某种程度。这两个分子带有构象的示意图可以表现出，顶面更有能力与催化剂的平表面结合。



这两种产物，都展现出令人感兴趣的立体选择性反应。缩酮（ketal）可通过格氏加成反应和 E1 消除转化为烯烃，然后还可环氧化。这些事情都如我们所料地在外部发生，在环氧化反应的阶段，得到被迫处在内部的甲基。

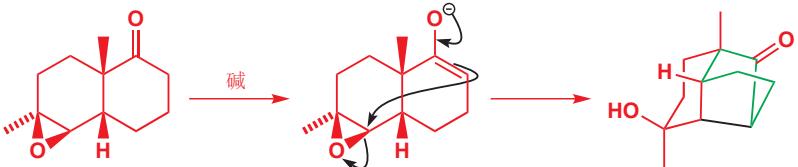


用碱对另一产物，酮-对甲苯磺酸酯，的处理可引发一个分子内的烯醇盐烷基化反应——在折叠的分子内侧发生的环化反应事实上会关闭一个四元环。这个反应在构象图示中很容易被看出，其产物不能很容易地以常规图示表示。



刚刚的环氧也能发生相似地反应，并产出一个漂亮的笼状结构。这次形成的是一个五元环，但原则是相同的——分子沿着折叠的方向发生关环相当容易。新的立体中心仅能通过这种构型形成：其他立体异构体没有具此特征的结构。

■ 注意，若要环化可能发生，绿色的环不得不处于船式构象。这是不利的；但相比于任何的分子间反应，这仍然不错。



● 关于发生在顺式稠环上的立体选择性反应的总结

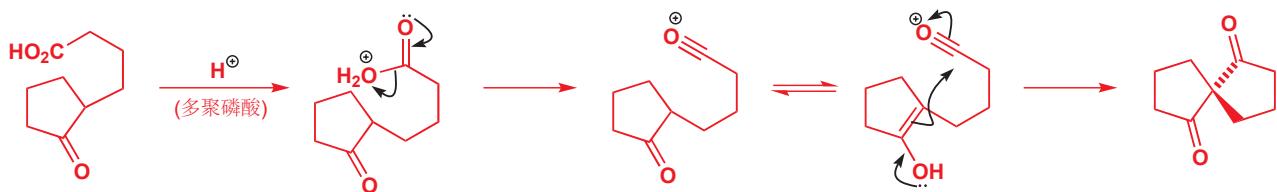
- 1 在外部反应。
 - 亲核试剂对环中羰基的加成反应；
 - 相同的酮的烯醇盐与亲电试剂的反应，亲电试剂：卤代烷、羟醛、Michael 受体；
 - 对环状烯烃的顺式加成：催化氢化、硼氢化、环氧化。
- 2 先在外部反应，然后在内部反应。
 - 对环状烯烃的反式加成：溴代、环氧化，和环氧开环。
- 3 在内部反应。
 - 环之间的成键反应。

螺环化合物

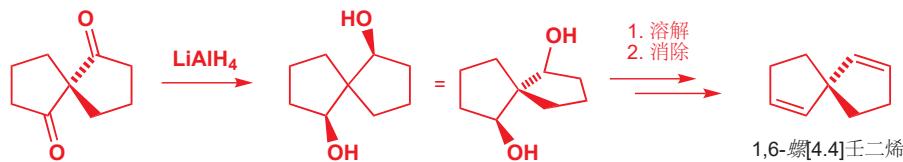
螺环靠一个单一的原子连接。这意味着，绕着共有的四面体型原子，这两个环是正交的。即使看起来很对称的结构，事实上也有手性；如页边所示的化合物，不能与它的镜像完全重叠，它的对称性与丙二烯的相似（见 Chapter 14）。



这类化合物可能看上去相当难以得到，但其中有些简单的，还是容易制取的。（如下一页所示）这种酮酸与多聚磷酸发生得环化反应可得螺环二酮。能形成螺环化合物，是由于酸性溶液倾向于形成多取代的烯醇。



由于两环的正交性，若想将立体化学信息从一个环传递到另一个环则会困难得多。但有些反应仍然令人惊讶地具有立体选择性——其中一个是我们刚刚制取的螺环二酮的还原反应。用 LiAlH_4 处理仅得到一种螺环二醇的非对映体。



这种二醇可以溶解，并被用于制取非常简单的螺环二烯的单一对映体。即使没有手性中心，但由于没有对称面，这种二烯是有手性的。

在 Chapter 14 中，我们阐述了，若想确定一个化合物是否有手性，关注的应当是对称面(及对称中心)，而不是手性中心。

有环状中间体或环状过渡态的反应

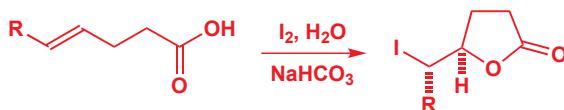
环在控制立体选择性上表现得很好（如您所了解），因而即便最终产物并不需要环，我们也值得在过程中引入它们，这仅仅是为了享受这些高水平的立体化学控制。在本章的剩余部分，我们会考虑临时的环在立体化学控制上的使用：它们可能是合成路线中的环状中间体，或者仅仅是过渡态。它们都有助于良好的立体控制。我们会聚焦于，由于环，使得一般立体选择性逆转，并可能得到一些不同结果的例子。

被拴住的官能团仅能在分子的一侧反应

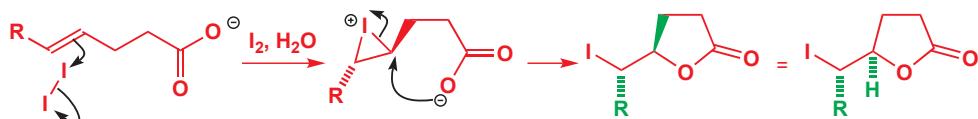
有个谚语故事，一头驴饿死在了有两堆干草的田野里，原因是它无法决定先吃哪一堆。如果把这头驴拴(tether)在挨近其中一堆干草的桩子上，使它只能够到这一堆干草，它便可以快乐地享用佳肴了。

这一原则也适用于分子。如果亲核试剂与它要进攻的基团通过较短的共价键相连，它或许只能到达基团的一侧。我们可以用一个您在 Chapter 24 中见过的反应——碘代内酯化——说明这一思路。碘代内酯化是一个用 NaHCO_3 水溶液中的碘，处理非共轭的不饱和酸的反应。产物是一个碘代内酯。

→ 碘代内酯化已在 p. 569 描述过。



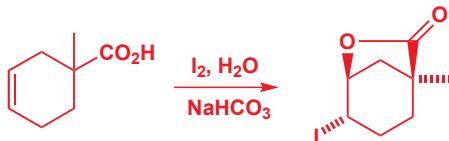
这个环化反应是一个经典的，对烯烃的两阶段(two-stage)亲电加成反应(Chapter 19)，其中亲核试剂进攻中间体碘𬭩离子较多取代的一端。开环反应是一个立体专一性的 S_N2 反应，烯烃的立体化学会反映在产物中。



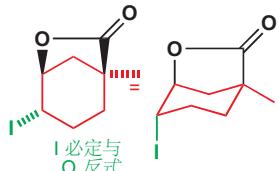
起始酸包含一个 *E* 烯烃，因而得到反式碘𬭩离子。当羧酸根阴离子进攻碘𬭩离子时，发生翻转，我们通过将亲核试剂与离去基团都置于纸面上，并使亲核试剂与离去基团成 180° 角以表现这一点。立体专一性的反应得到单一非对映体的碘代内酯。

如果起始原料是环状的，事情会更加有趣。下面的碘代内酯化得到单一非对映体。

■ Chapter 34 将叙述制取这个六元环起始原料的方法。

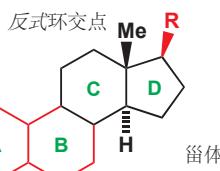
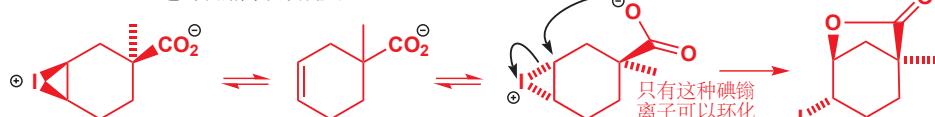


桥必定是双直立



形成碘𬭩离子时创造了一对立体化学关系，但此关系可以通过开环、翻转，和重新成环得以改变（即碘𬭩离子的形成是可逆的），因此并不构成问题。但被拴住的羧酸只能到原先双键离它较近的一侧，并且别无选择，只能顺式跨环进攻。这使得 I 与 O 必须处于反式。整体上看，这个反应是立体专一性的，将 CO_2H 基拴在烯烃上，决定了产物的立体化学。

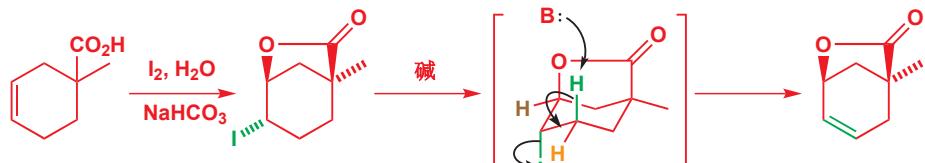
可逆的碘𬭩离子形成反应



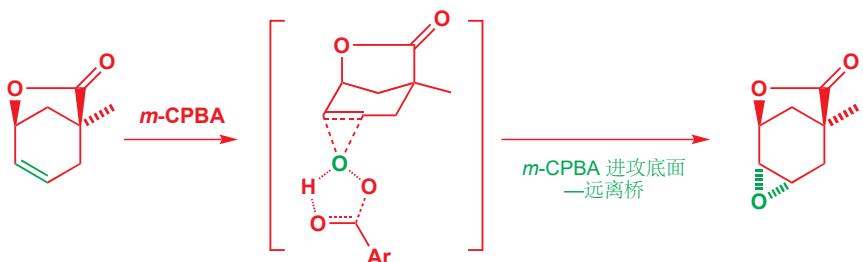
这个反应可被用于解决甾体合成上的常见困难：带有反式稠合的 $6,5$ 环，及一个处在环交点上的季碳的二酮的制取。一种解决办法是使用刚刚制得的内酯。

内酯环可以通过水解或还原，在 C–O 单键处切断，并在旧结构中显露出新的立体中心，这使之成为很好用的临时拴绳。在下面的流程中，内置环以两种方式控制了该分子所有后续的立体化学：它将构象刚性地固定在一种椅式上——进而强迫碘处于直立——并且阻碍环的一个面。从上文的内酯，可以通过碘代烷的 E2 反应引入烯烃。这个立体专一性的反应需求与碘反叠式的 H 原子，可行的邻位直立氢只有一种，见绿色显示，反应时带走的不得不只有它。棕色和黄色氢都不与之反叠，而且对棕色氢的消除还会产生桥头烯烃 (bridgehead alkene)。

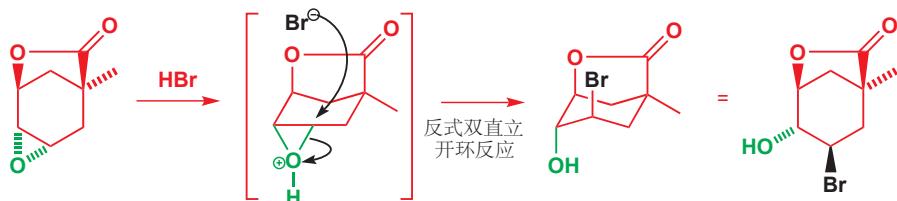
► 桥头烯烃的不可能性已于 Chapter 17 中提到。



所得的烯烃顶面被内酯桥阻碍，因此环氧化完全地发生在底面。

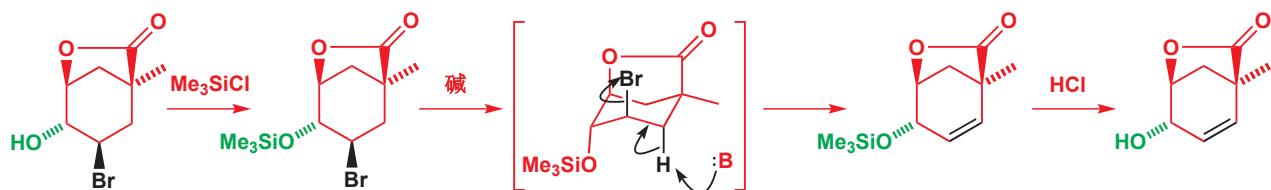


现在，环氧被 HBr 开环。只有反式双直立开环产物是可行的，因而溴只能从顶面进攻下图中的右侧。

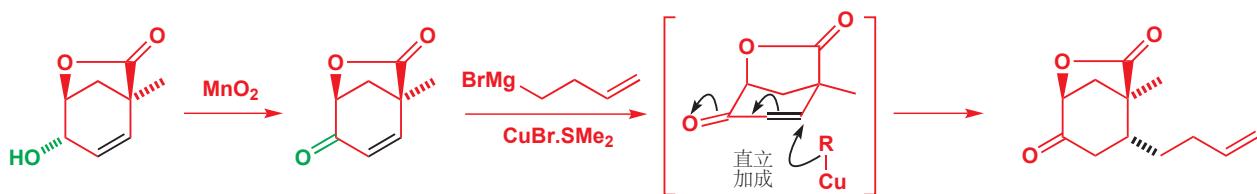


■ 这种环氧的类型，是我们在 p. 836 讨论过的：它别无选择，只能开环为反式双直立产物。

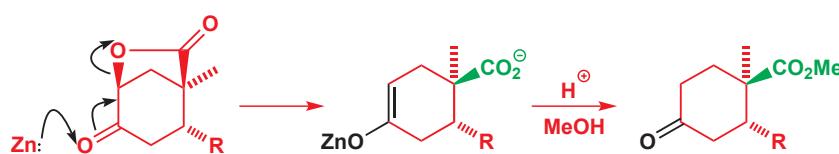
您看到官能团是如何被推着绕环移动的了吗？这一过程又紧跟着第二个消除反应，消除时，还需要寻找唯一的邻位直立氢。



硅基保护基可在酸性下去除，以便进行下一个最重要反应：要求醇被氧化为酮的 Michael 加成。烯丙型（或苄型）醇可以被二氧化锰氧化，当下的三个三角型原子会使环变得更平。向 3-丁烯基格氏试剂中加入 Cu(I) 催化剂，确保共轭加成的发生。如我们在前文中所了解，共轭加成一般得到直立产物，幸运的是，所需的化合物正好由从未被桥阻碍的方向进攻得到。

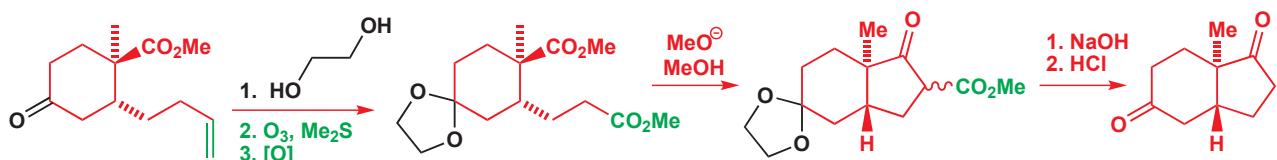


现在，桥已经完成了它所有的工作，并可通过金属锌的还原反应得以去除。这个反应可以移去与羰基相邻的离去基团。这个情境中，被锌挤掉的是直立的羧酸阴离子。随后，释放的羧基被酯化。



■ 这看上去可能是一种新的反应，但请回想 Reformatsky 反应 (Chapter 26, p. 631)。这两个反应都由带有邻位离去基团的羰基化合物形成了烯醇锌。

最后阶段如下所示。酮先被保护，烯烃通过臭氧解被氧化为羰基 (Chapter 19)。二酯可以通过 Claisen 酯缩合反应环化 (Chapter 26)。在这些反应中，环上的立体化学中心皆没有受到影响，因此反应得到的是反式环交点。酯水解后，用 HCl 使脱羧，再去除保护基即可得到产物。



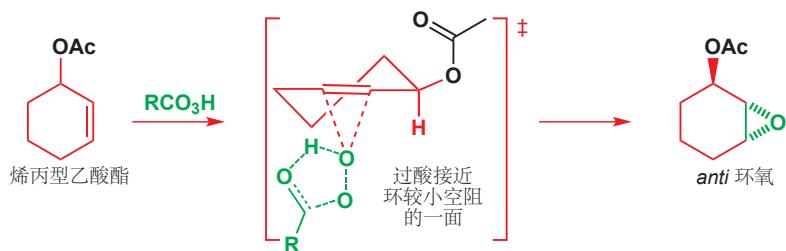
建立反式稠合 5,6 体系并不容易。这个流程有效地蒙骗了分子，通过由内酯拴绳完成的工作制得了反式环交点。

环状过渡态可以逆转一般立体选择性

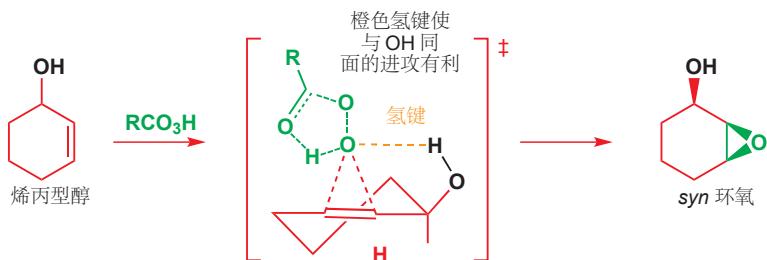
在中间体中形成环，可以达到增强某种特定的立体化学的目的——您刚刚见到的例子利用了内酯。但，即使是通过环状过渡态，在过渡态中形成环，也同样足以高度有效地控制立体化学。您会在下一章中见到更多的例子，但在此，我们仅想展示其中一种具有这一特点的反应：环氧化反应。

当然，环氧化反应形成环，即使在本章中，您也已经见到过用 *m*-CPBA 使烯烃，如环己烯发生环氧化的例子 (p. 848)。我们在 Chapter 19 中指出，环氧化是立体专一性的，新的两根 C–O 键都在烯烃的同一面形成。

如果我们用取代基——即使是很小的一个，例如一个乙酸酯基——阻碍环的其中一面——环氧化反应都会变得立体选择性，在与已经存在的取代基 *anti* 的一面发生。

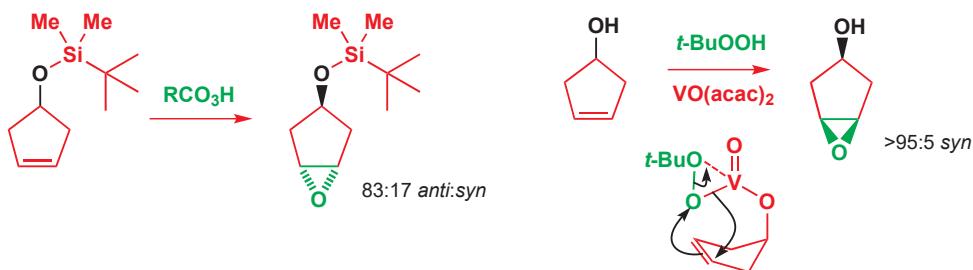


但这个规则还有一个重要的例外，出现于当取代基是一个羟基时。当一个烯丙型醇被环氧化时，过酸会进攻烯烃与羟基 *syn* 的一面，即使这一面更加拥挤。对于环己烯醇，*syn* 环氧和 *anti* 环氧化的比例，用 *m*-CPBA 时为 24:1，用 $\text{CF}_3\text{CO}_3\text{H}$ 时升至 50:1。



原因如过渡态中所示：当环氧化 *syn* 发生时，OH 基可以沿醇的 H 与过酸形成氢键，以稳定过渡态。这根氢键意味着，即使不涉及立体化学，带有邻位羟基的烯烃的过酸环氧化反应，也要比普通烯烃的环氧化反应快得多。

过酸可以与 OH 基 *syn* 地环氧化烯丙型醇，而当 OH 基离烯烃较远时，另一个试剂会是更好的。例如 4-羟基环戊烯，可被转化为任意一种非对映体的环氧。如果醇被大基团，例如 TBDMS (叔丁基二乙基硅基) 保护，它便变成了一个简单的阻碍基团，环氧会在对面形成。选择性 (83:17) 由于阻碍基很遥远所致。但如果 OH 基未被阻碍，而是游离，那么用钒配合物 $\text{VO}(\text{acac})_2$ 与 *t*-BuOOH 结合做环氧化试剂，则可形成 *syn* 环氧。钒酰基 (vanadyl) 将试剂与醇螯合，并将活性氧传递至同侧，如图所示。



在这两个环氧化例子中，立体选择性的来源都是过渡态的环状性质：存在氢键，或 O–金属 键将试剂“传递”至烯烃的一侧。从效果上，我们从上一节研究的被拴住的亲核试剂，转向了（过渡态中）被拴住的试剂。这是一个非常重要的概念，我们还会在下一章中回顾：环状过渡态，是在非环状化合物的反应中，得到好的立体选择性的关键。

VO(acac)₂

二乙酰丙酮钒酰是一种四方锥型/金字塔型 (square pyramidal) 配合物，包含两分子“acac”(乙酰丙酮, acetyl acetone, 2,4-戊二酮) 的烯醇盐，和钒酰基 (V=O) 二阳离子。它很容易地接受另一个配体，以形成八面体配合物，因此会有足够的空间使醇加入，亦使 t-BuOOH 取代掉其中一个“acac”，进而得到具有此处反应所需的必要条件的一些配合物。

小结

环中的非对映选择性一般遵循下列几条简单的准则：

- 变平的，尤其是具有两个或三个三角型碳的，三、四，或五元环一般在较小空阻的一面被进攻。
- 变平的，具有两个或三个三角型碳的（不处于椅式构象的六元环——只包含一个三角型 C 原子的六元环不算在其中）六元环，以能得到直立取代的椅式构象产物的方式反应。
- 双环化合物在外面反应。
- 在较多空阻的一面的反应可被——(1) 亲核试剂被拴住 (2) 环状过渡态 (试剂被拴住)——促进。

■ 另一个烯丙型醇能够非常有效地通过环状过渡态传递试剂的反应是被称为 Simmonds-Smith 反应的环丙烷化反应，将在 p. 1017 描述。

无环化合物的非对映选择性很不一样：由于分子可用的构象远远增多，控制得不会有那么好。但即使在非环状化合物中，非对映选择性也仍是重要的，当反应过渡态中会形成环时，最好的非对映选择性之一便会得以产生。不管有没有环状过渡态，有些时候，我们都有很大的希望来预测反应产物中占主要的非对映体，或解释我们已经知道的反应的非对映选择性。这是下一章的主题。

延伸阅读

牛津初级读本 A. J. Kirby, *Stereoelectronic effects*, OUP, Oxford, 1996, 和 M. Grossel, *Alicyclic Chemistry*, OUP, Oxford, 1997 与本密切相关。最综合性的文本是：E. L. Eliel and S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley Interscience, New York, 1994.

由 Jeffrey Aubé 完成的优雅工作，描述了通过对构象的控制，完成的对于取代哌啶，选择性的形成反应，见 *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 2734.

检查您的理解



为确保您真正掌握了这一章的内容，请尝试解决本书 Online Resource Centre (在线资源中心) 中的习题：
<http://www.oxfordtextbooks.co.uk/orc/clayden2e/>

33 非对映选择性

联系

► 基础

- 在 C=O 基上的亲核进攻 ch6
- 立体化学 ch14
- 构象 ch16
- 控制烯烃的立体化学 ch27
- 立体电子效应 ch31
- 环中的立体化学 ch32

目标

- 如何从几何异构体制得单一非对映体
- 如何预测和解释手性羰基化合物的反应
- 对金属离子的螯合作用如何改变立体选择性
- 如何预测和解释手性烯烃的反应
- 立体选择性的羟醛反应
- 使用天然衍生化合物制取单一对映体

► 展望

- 不对称合成 ch41
- 有机化学和生命 ch42
- 如今的有机化学 ch43

回顾

关于立体化学，您已连续学习了两章：这是第三章，并且，也是时候让我们将本书前面涉及到的一些思想汇集起来了。我们的目标首先是帮您抓住一些重要的概念，其次是介绍一些与非环状体系中的立体选择性的反应有关的原则。首先的首先，我们要先做一些复习。我们向您讲述了两种类型的立体异构体。

● 对映体和非对映体

- 对映体——互为镜像的立体异构体。
- 非对映体——不互为镜像的立体异构体。

在本章中，我们将讨论如何以单一非对映体制取化合物。Chapter 41 将处理单一对映体的制取方法。Chapter 32 讨论的也是单一非对映体的制取，而我们希望，在阅读本章之后，您会习惯从立体化学角度上思考。我们将遇到两种不同的制取单一非对映体的方法。

● 制取单一非对映体的反应

- 立体专一性反应——此类反应的机理意味着起始原料的立体化学会决定产物的立体化学，在此没有选择的余地。
- 立体选择性反应——此类反应会由于有多种可选择的路径，而其中一种又比其他的更有利，因而主要形成某一种立体异构体的产物。

这些术语已于 Chapter 17, 消除反应的内容中介绍过, 而接下来我们提到的很多反应都会与前面章节密切相关 (尤其是 Chapters 15–19, 25, 和 26)。一个很常见的错误认识是, 立体专一性意味着非常显著的立体选择性。并非如此——这两个术语描述了一个反应在立体化学上很不同的性质。对于制取单一非对映体的目的, 您可以将立体专一性反应视作一个将不同形式的立体化学“货币”(例如, 双键几何结构和三维相对立体化学之间) 做简单交换的过程, 而将立体选择性反应视作创造立体化学“附加值”的过程。

用烯烃立体专一性的反应制取单一非对映体

通过一些熟悉的例子, 刚刚的定义的本质将更容易理解。下面有两个。

- S_N2 反应是立体专一性的: 反应伴随构型翻转, 因此起始原料的绝对立体化学决定产物的绝对立体化学。

▶ 此内容已于 Chapter 15, p. 344 介绍。



- E2 反应是立体专一性的: 反应经历反叠式过渡态, 起始原料的相对立体化学决定产物的相对几何构型。

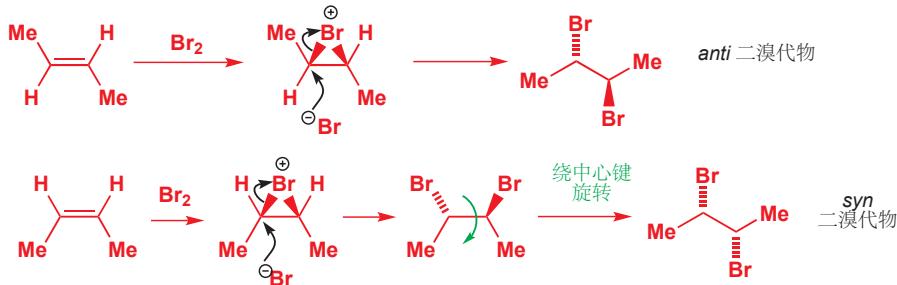
▶ 此内容已于 Chapter 17, p. 395 介绍。



这些例子都是有趣的, 因为它们展现了一种规律, 一旦我们的分子具有某种立体化学, 那么我们可以在保证立体化学不变的情况下, 改变官能团——这是立体专一性反应的本质。在第二个例子中, 我们将溴换成了双键, 但保留了立体化学 (或“立体化学信息”), 即双键的几何结构可以区分起始所用的溴代物。

如果我们向制取单一非对映体, 这是很好的出发点, 因为我们可以使用它的逆过程: 并不是由单一非对映体制取单一几何结构的烯烃, 而是从单一几何结构的双键制取单一非对映体。下面是一个例子——同样是您已遇到过的例子 (Chapter 19)。溴对烯烃的亲电加成是立体专一性的, 得到在双键上的 anti 加成。因此如果我们想要 anti 二溴代物, 我们可以选择以反式双键开始; 如果我们想要 syn 二溴代物, 我们可以开始于顺式双键。起始原料的几何结构决定了产物的相对立体化学。

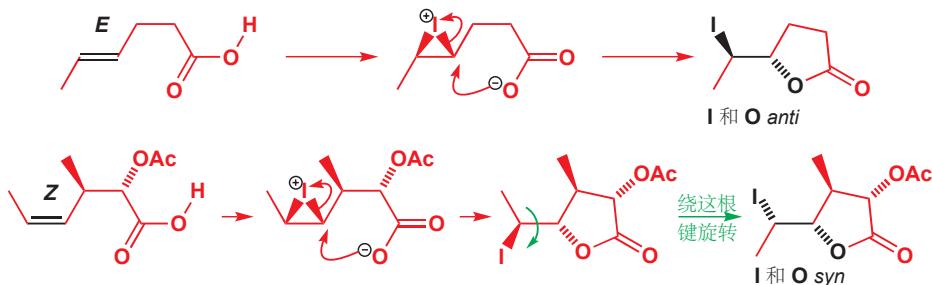
▶ Chapter 27 描述了控制双键几何结构的可行方法。



Interactive mechanism for stereospecific anti addition to alkenes

碘代内酯化反应有相似地机理; 注意观察在这两个例子中, 起始原料中双键的立体结构定义产物中相对立体化学 (以黑色高亮) 的方式。

■ 此处的第二个例子中，还有两个立体中心，虽然它们没有影响黑色显示的相对立体化学，但它们确实影响了新的立体中心与原先存在的立体中心的相对关系。我们将在本章后讨论。



对于立体专一性的烯烃转换反应，可通过选择合适几何结构的起始原料，得到产物正确的非对映体。不要试图遵循任何在这方面的“规则”——请从机理推导。

现在是关于环氧的一些例子。环氧非常重要，因为它们可以从烯烃立体专一性地形成：顺式烯烃得到顺式（或 *syn*）环氧，反式烯烃得到反式（或 *anti*）环氧。

► 环氧的形成和反应已于 Chapter 19, p. 429 和 Chapter 15, p. 351 中讨论。



环氧同样立体专一性地发生反应，因为开环反应是 S_N2 反应。单一非对映体的环氧得到单一非对映体的产物。



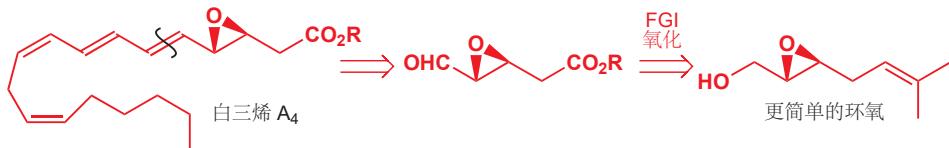
白三烯

白三烯是花生酸（正二十酸，arachidonic acid）的代谢产物，与前列腺素（prostaglandins）和血栓素（thromboxanes）有关。它们在自然界中（也经常在实验室中）通过烯烃的环氧化反应制取。后面的字母（例如 A）表示一般结构，下标表示烯烃的数目。它们不稳定，并可控制局部生理现象，例如凝血和炎症。

白三烯（leukotrienes）是调节细胞和组织生物学的重要分子。白三烯 C_4 (LTC₄) 是一种带有 *anti* 1,2 S,O 官能团关系的单一非对映体。在自然界中，这种单一非对映体就由环氧开环得到：由于开环反应是 S_N2 ，环氧必须以 *anti* 开始，确实，环氧前体是另一种白三烯，LTA₄。

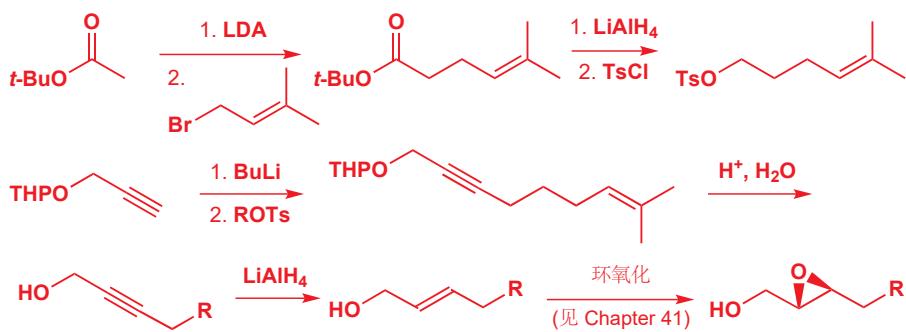


当 Corey 正于 1980s 早期制取这些化合物时，他需要确保 LTC₄ 的相对立体化学被正确地控制，为了做到，它不得不制取了一个反式环氧。对 LTA₄ 的切割可得到一种更简单的环氧。



制取这个化合物所需的反式烯丙型醇，是用我们在 Chapter 27 介绍的方法得到的：用 LiAlH₄ 还原炔基（炔丙基）醇。下面是完整的合成过程：用异戊烯基溴使酯烯醇盐烷基化，得到一种新的酯，本身通过还原和对甲苯磺酰化转化为一个烷基化试剂。炔烃以其羟基被保护为 THP 缩醛的锂

衍生物引入。用酸的水溶液水解缩醛，得到还原为 *E* 双键的反应所需的羟基炔烃。反应后环氧化。

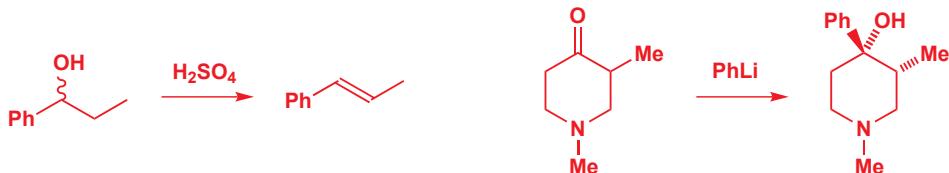


→这个环氧，事实上是通过我们将要在 Chapter 41 描述的 Sharpless 环氧化反应，以单一对映体形式制得的。

立体选择性反应

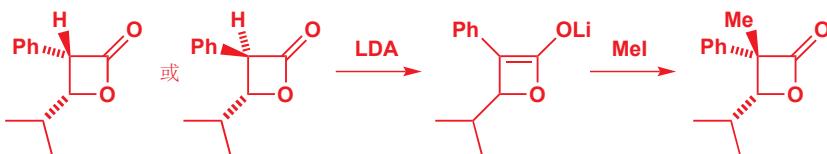
本章剩余部分的大多数时间，所讨论的都会是立体选择性的反应。您已经遇到过一些例子，我们将开始于对最重要的几种方法的总结。

- E1 反应是立体选择性的：主要形成更稳定的烯烃。
- 对六元环酮的亲核进攻是立体选择性的：小亲核试剂直立进攻，大的平伏进攻。



→ Chapter 17, p. 391 和 Chapter 32, p. 829.

- 环状烯醇盐的烷基化反应是立体选择性的，四、五元环的反应发生在较小空阻的一面，六元环的反应通过直立进攻发生。



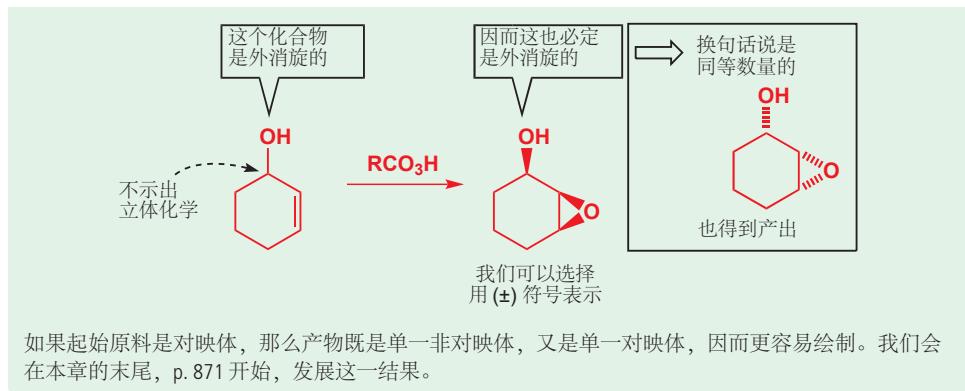
→ Chapter 32, pp. 833 和 850.

- 环状烯烃的环氧化反应是立体选择性的，反应发生在较小空阻的一面，或通过与羟基成氢键被定位。



■ 关于单一非对映体结构绘制的注释

在上面的两个反应中，外消旋起始原料得到单一非对映体的外消旋产物。绘制带有一个立体中心的外消旋化合物很容易——我们不表现出立体化学即可。但在我们需要预测形成的非对映体的反应中，我们不得不示出相对立体化学。除了任选其中一种对映体并画出来，没有其他办法了。如果有混淆的风险，我们有时可能在结构下标明“(±)”。



前手性

请换种方式，看待本章目前为止的反应——尤其是给出单一非对映体（而非单一对映体或几何异构体）的，换句话说，非对映选择性的反应。它们都包含在某个平面三角型碳上，建立新的四面体型立体中心的过程。这可以引出我们的第一个新定义。三角型碳原子本身不是立体中心（手性中心），但却可以被制成立体中心，我们称其为前手性的 (*prochiral*)。



在 Chapter 15 非常靠前的地方，我们思考了两类羰基化合物的反应的立体化学。如下：第一种化合物具有一个前手性羰基；第二种，则因为在反应物反应时没有立体中心的形成，因而不具有前手性。



四面体碳原子也可以是前手性的——如果它携有两个完全相同的基团（并因此不是手性中心），而替换其中一个基团，便可得到新的立体中心，那么这个碳原子是前手性的。

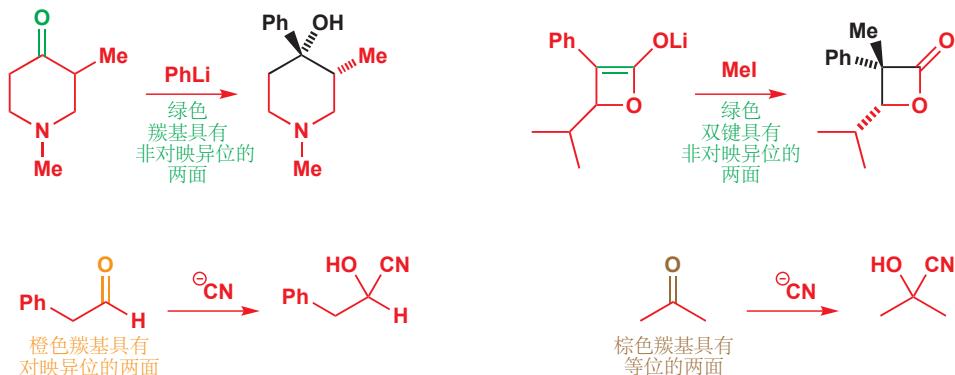


► 对映异位、非对映异位质子、基团已于 Chapter 31, p. 820 讨论。

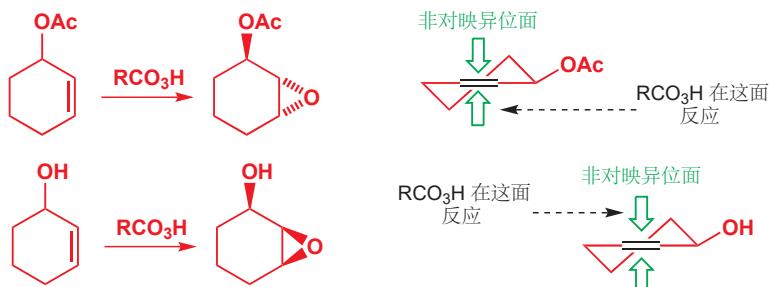
甘氨酸是常见的 α 氨基酸中唯一不带有立体中心的，但若，比方说用氘，替换中心碳上两个质子中的一个，则可建立一个立体中心： CH_2 碳是前手性的。相似地，将一种没有立体中心的缩苹果酸(二)酯衍生物转化为其单酯，则也可以得到一个手性中心：中心 C 是前手性的。现在，这令您想起什么来了吗？它应当让您想起 Chapter 31 中有关 NMR 光谱的内容中，对应异位 (*enantiotopic*) 和非对映异位 (*diastereotopic*) 的定义。将两个对映异位基中的一个用另一种基团替代，则可得到两种对映体中的一种；替换两个非对映异位基中的一个，则可得到两种非对映体中的一种。非对映异

位基在化学层面不同；对映异位基在化学层面完全相同。

对于前手性羰基或双键来说，这些东西都是对的。如果在前手性基团的两面上发生的反应生成了两种对映体中的一种，那么这两面是^{对映}异位的；如果反应生成了两种非对映体中的一种，那么这两面是非^{对映}异位的。现在，我们会将这一思考应用在本章前面的几个反应中：如下所示。第一行的两个例子，具有带有非^{对映}异位面的，前手性的 C=C 或 C=O 键——选择进攻双键、羰基的哪面，等同于选择形成哪种非^{对映}体。第三个例子中，前手性羰基是^{对映}异位的：选择进攻哪面，等同于选择形成哪种对映体。在第四个例子中，C=O 的两面是等位 (homotopic)：无论进攻哪面，都形成完全相同的产物。

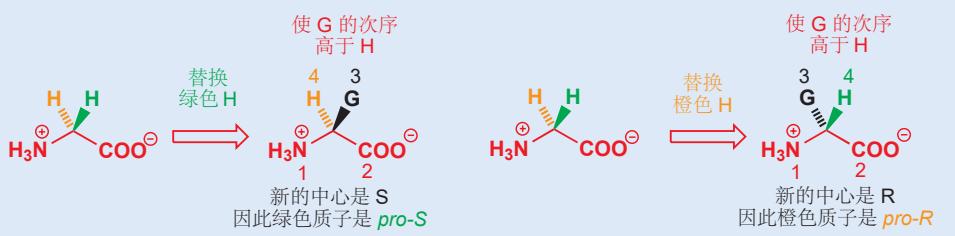


知道这一点，将带给您对上一章的新的启示。几乎无一例外，当时涉及的所有立体选择性反应，都包含带有非^{对映}异位面的双键（通常是 C=C，有时是 C=O）。非^{对映}异位面被空阻，或临近的氢键合基团区分开来，进而使这两面与试剂的反应性不同。

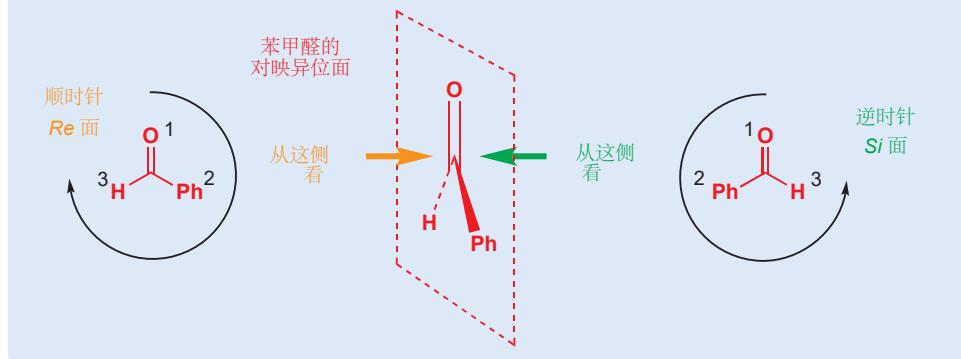


用 R/S 系统命名前手性面和基团

如同立体中心可以用 R 或 S 描述一样，给潜手性四面体碳原子上的对映异位基，或潜手性三角型碳原子上的对映异位面标记也是可行的。该系统的基础是立体中心常规的 R,S 系统，对于对应异位基，我们用 pro-R 和 pro-S 替代，对于面，则用 Re 和 Si 替代。如果我们将正在讨论的基团的次序，人为地置于其对映异位兄弟基团的更高处，以建立手性中心，那么就可以简单地用标记 R 或 S 的常规规则标记 pro-R 和 pro-S 了。如 Chapter 31 中一样，我们用 G 替换 H：仅仅假设 G 比 H 的次序稍高。如下甘氨酸的例子说明了这一方法。

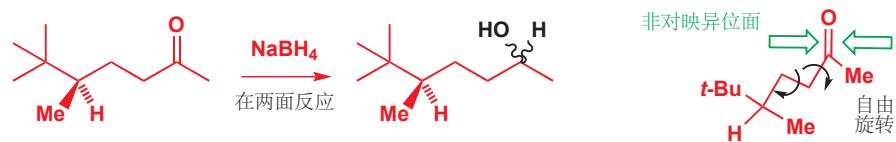


前手性三角形碳原子的面，可通过从所讨论的面的方向看，并以 1-3 次序数基团，进而将其标为 *Re* 和 *Si*。数基团时向右旋转（顺时针）意味着此面为 *Re*；向左旋转（逆时针）意味着其为 *Si*。记得我们在 Chapter 14 给出过的建议：想象您正把方向盘向着数字增大的方向转动，车往右开还是往左开？如同 *R* 和 *S* 一样，这些立体化学术语仅仅是标记：在化学层面上没有任何因果。



■ 在 Chapter 32 中，我们展示了，等位质子和对映异位质子在 NMR 中是相同的。相似地，等位面和等位基团往往也在化学层面完全相同。当反应所用的所有试剂都是非手性或外消旋的时，对映异位面便也在化学层面完全相同。在 Chapter 41 中，我们会考虑当使用光学纯的试剂时，对映异位面的作用。

如同 NMR 光谱中的非对映异位信号一样，非对映异位面也往往存在差异，原则上如此，有时在实践中不然。Chapter 32 的首个反应就是一种情况：该 C=O 基具有两个非对映异位面，但由于绕单键的自由旋转，反应性被平均地几乎相同，我们也无法预料合理水平的非对映选择性。

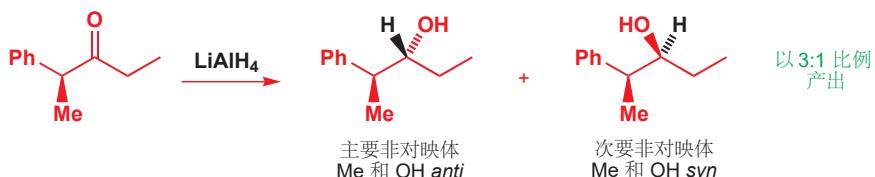


我们将 Chapter 32 置于本章之前，用意也在于，环状构象定义明确，提前避免了这种“平均化”效应。我们即将释放它，并向您展示将其驯服为令人惊奇的好效应的方法。

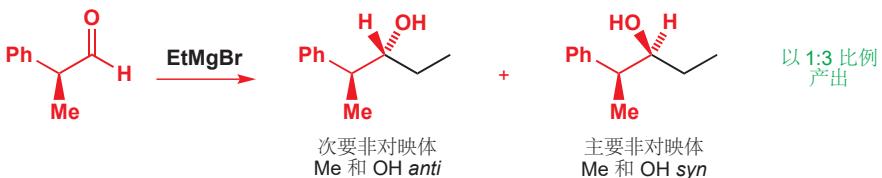
对羰基的加成 即使没有环也可能是非对映选择性的

如果我们将上个例子中的立体中心放得再靠近羰基些，会怎么样？您可能会认为，它会对羰基的反应产生更大的影响。的确如此。下面是一个例子。

■ 我们将这种非对映体措辞为 *anti*，这是因为两个取代基（Me 和 OH）处在所画的链的对侧。*anti* 和 *syn* 没有正式定义：它们应当仅与结构图结合使用。



两种非对映体产物中的一种是另一种的三倍，主要的 (*anti*) 非对映体由亲核试剂从如图绘制的正面，对羰基进攻得到。我们还可以通过有机金属对醛的加成反应，得到同样这两种非对映体。例如，这种 Grignard 试剂产出的 *syn* 非对映体是 *anti* 非对映体的三倍。主要产物发生了改变，但产物仍然产生于从如图所绘制的羰基的正面的进攻。



绘制非环状分子的非对映异构体

如下三种结构表现的都是同一非对映体(上个反应的主产物), 分别以三种构象(仅通过绕一根键旋转得到的)。



哪一种最好呢? 如我们在 Chapter 14 中建议的, 应将最长碳链以锯齿状画在纸平面上, 让较小的取代基在链的上方或下方延伸出去。第一种结构符合这一指导。但这只是一个指导, 第二种结构却更能体现所发生的反应, 您可以清晰地看出以及从什么方向进攻的羰基。我们的建议是, 对于任何反应, 先将产物画为或多或少类似于起始原料的构象, 确保不出错, 然后再通过绕单键的旋转, 将最长碳链置于纸面上。如果在头脑中操作结构对您来说, 仍存在问题——例如, 如果您发现您很难判断未处在纸平面上的取代基到底向前还是向后——请搭建一些模型。

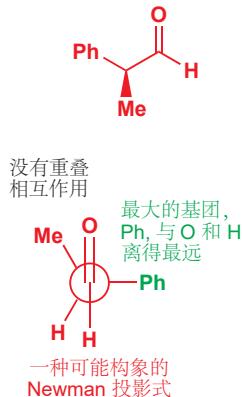
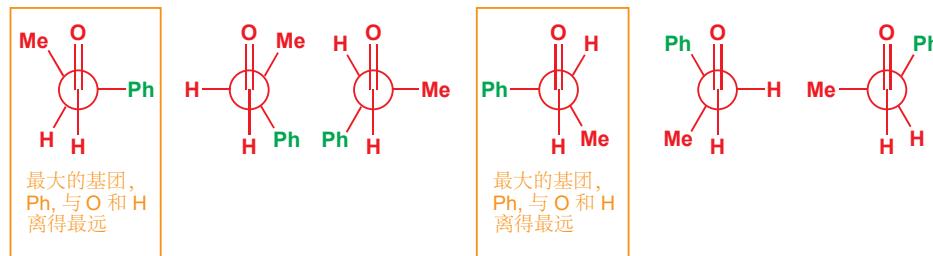
这两个反应远不如您在上一章遇到的, 大多数环状化合物的反应的非对映选择性。但我们现在确实需要解释, 为什么尽管非环状分子可以自由旋转, 它们却仍能具有非对映选择性。不管是对于环状分子还是非环状分子, 分析的关键都是构象。

我们将大量地利用 Chapter 16 的内容: 如果您没有在近期读过, 现在可能会是您刷新记忆的好时机。

手性醛的构象

页边栏中的醛的构象会是什么样的呢? 运用我们在 Chapter 16 中概述的准则, 我们认为它是交叉的, 没有重叠相互作用, 并且大取代基会尽可能地彼此远离。一种可行异象体的 Newman 投影式可能如页边所示, 大苯基满意地远离 O 和醛的 H 原子。

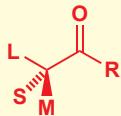
通过绕醛的中心键 (Newman 投影式中圆圈表示的那根) 旋转, 我们可以提出一系列可行的构象。如果我们以 60° 为一步行进, 那么不会有任何一个带有重叠相互作用。整套六元环异象体如下所示。花些时间看看它们, 并注意它们的不同点。



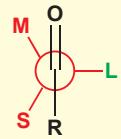
其中两个, 以橙色圈出的, 都将大 Ph 基置于与羰基正交的位置。这些被黄框圈出的构象因而是低能构象, 并且为了接下来的讨论, 我们将仅考虑这些异象体的反应。

● 羰基化合物的最低能构象

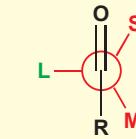
羰基化合物最重要的构象，是将羰基邻位的立体中心上最大的基团置于与羰基正交的位置上所得的构象。



最重要的构象是
L = 大基团, 例如 Ph
M = 中等大小的基团, 例如 Me
S = 小基团, 例如 H



和



主产物来源于最活泼的异象体

我们既然已经确定了最重要的构象，那么我们该如何知道哪一种构象给出产物呢？我们需要确定哪一个最活泼。此时我们需要回忆起，任何对羰基的亲核进攻均成 Bürgi–Dunitz 角——大约与 C=O 键夹角 107°。进攻可以发生在 C=O 的任何一面，如下的图表显示了可行的进攻轨迹，重叠在我们已选出的，处在彼此的平衡上的两种构象上。

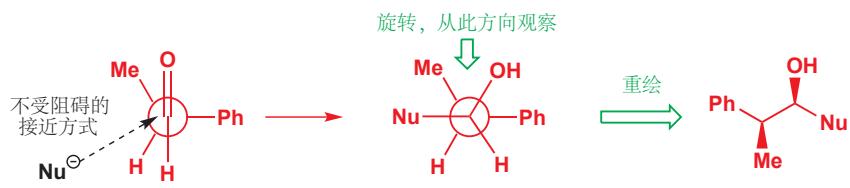
我们在 Chapter 6 (p. 127) 介绍了在 C=O 基上的进攻所遵从的轨道角。

这是 Curtin–Hammett 原理 (principle) 的一个例子，它认为，控制反应性的，是过渡态的相对能量，而不是起始原料的相对能量 (译者注：但限制条件是所分析的过渡态对应的起始原料处在快平衡中，比如同一化合物的不同构象)。与其说这是一个原则，不如说它只是为您避免犯错误的提醒。

Cram 规则 (Cram's rule)
您可能听过：用于解释包含在手性羰基化合物上的进攻的反应的产物的“Cram 规则”。Cram 是第一个意识到去预测这些反应的人，而现在的我们，则还知道这些反应以可预测的方式进行的原因。虽然 Cram 规则通常能预测出正确的产物，但我们不会去描述它，因为它给出的原因是错误的。解释和清晰的逻辑思考比规则更加重要，您需要能够运用 Felkin–Anh 模型解释和预测手性醛、酮的反应。



这四种可行的“航线”对于亲核试剂，并不同等有利。对于三种以棕色示出的，亲核试剂通过时会与另一取代基夹角小于 30°。但对于黑色示出的，除了 H 并没有任何邻近的取代基会阻止进攻的发生：左侧的构象是最活泼的一种，并且也会得到如下所示的非对映体。



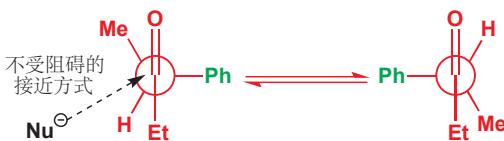
● 为了避免错误，我们建议您：

- 首先将产物的构象画得类似于起始原料；
- 然后将最长链置于纸面上，并重绘。

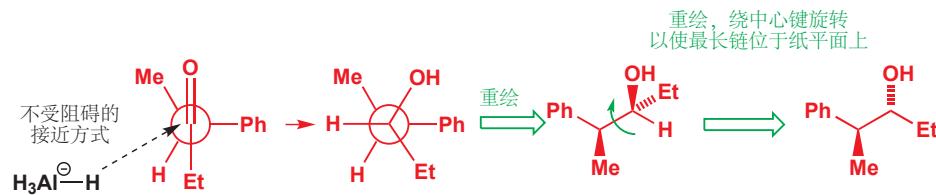
在此，第二部意味着从 Newman 投影式的顶端观察——此情形中无需旋转任何键。

当 Nu=Et 时，我们便得到了正确的产物，更重要的是，正确的原因让我们很确信：这种，描述亲核试剂进攻羰基的方式的模型，被称作 **Felkin–Anh 模型 (费尔金–安 模型, Felkin–Anh model)**，它已得到了理论计算和大量实验结果的支撑。注意，我们无需确定，两种构象中哪种更加低能：这是不必要的，因为即使左侧的异象体，在混合物中处于次要，黑色进攻也同样会发生。

相同的规则也可解释 p. 858 还原反应的非对映选择性：首先我们需要画出该酮的两种重要异象体，即大基团 (Ph) 与 C=O 基正交的两种。



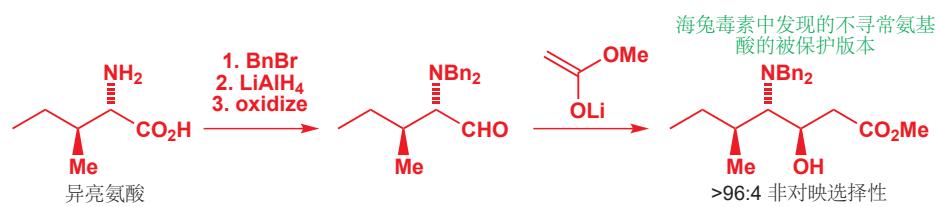
现在，选择阻碍最小的进攻角度，并画出产物的 Newman 投影式。最终，将 Newman 投影式重绘为一般结构，尽可能使最长链位于纸平面上。



Interactive Felkin–Anh model for ketone reduction

负电性原子的影响

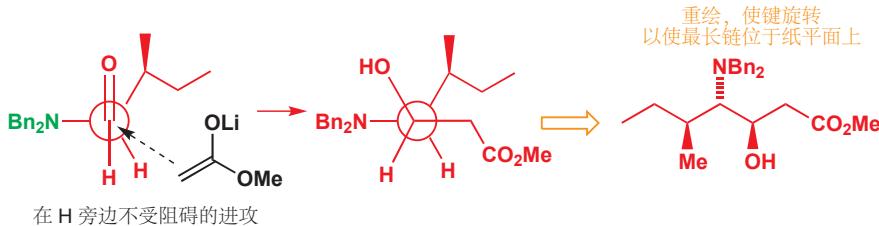
最强有力的抗癌剂之一被称作海兔毒素 (dolastatin)，分离自截尾海兔 (*Dolabella*)。海兔毒素包含一个不寻常的氨基酸，带有三个立体中心，德国化学家设法利用 Felkin–Anh 控制，非常有效地由分布得广泛得多的氨基酸，异亮氨酸制取了它。这是反应的流程。



当给出“大于”某某的选择性时，这意味着另一种非对映异构体在所用的检测条件下未被发现，所给出的数据 (96:4) 指所用的检测方法 (比如 NMR) 的检测极限。

尝试自己画出烷基与 C=O 正交导向的结果：您会得到错误的非对映体。

关键步骤是乙酸甲酯的烯醇盐，与被保护的氨基醛的羟醛反应。为了合理化立体选择性，我们首先需要将该醛的两种最重要的构象画出来，其中最大的基团与 C=O 正交。困难在于，我们选择哪个基团为“最大”：NBn₂ 基还是带有支链的烷基？由于我们已经知道了所产出的非对映体，我们可以向回逆推，得知必定是 NBn₂ 基，而非烷基在反应过渡态中与 C=O 正交。我们可以无需担心其他选择地画出最好的构象。



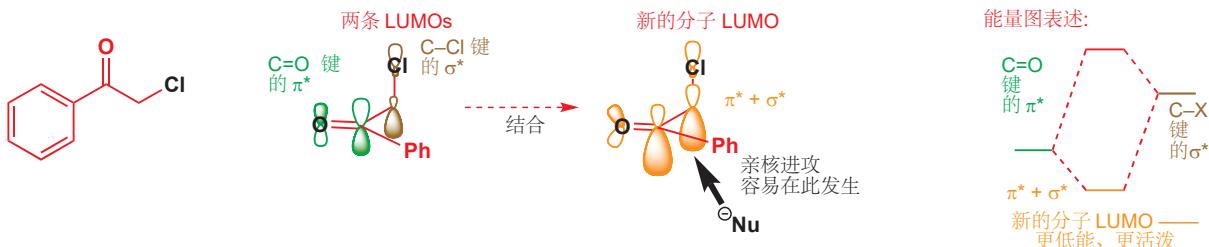
现在，再来看反应的区域选择性：比我们之前所见的 3:1 大得多——大约 20:1。这确实表明，还有一个更深层次的原因作用于此，这个原因便是负电性的 N 原子。

羰基可以使邻位离去基团面对亲核取代反应的活性增强几个数量级。这是我们在 Chapter 15 所提到的效应，当时我们展示了，苯甲酰基氯甲烷通过 S_N2 机理反应的速率比氯甲烷本身快 5000 倍。我们的解释是，C=O 的 π* 与 C–C 的 σ* 重叠，形成了一个新的、更低能的 (并因而更活泼的)

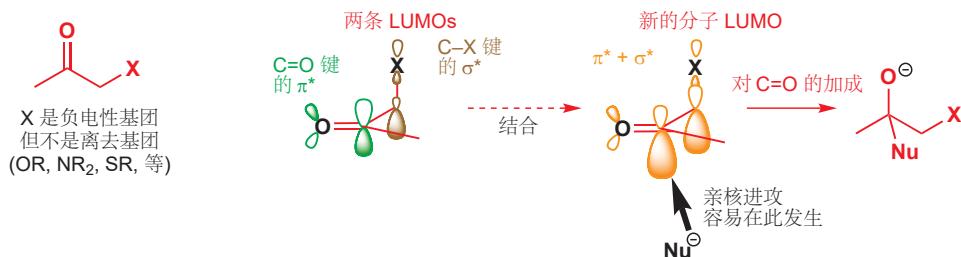
译者注：本段内容出现了混淆。两个偶极最大程度抵消的情况是它们反向的时候，而并非它们垂直的时候。注意，从 Cram 规则到 Felkin–Anh 规则的进步性就在于 Cram 规则分析的是原料的最稳定构象，Felkin–Anh 规则分析的是最具反应性的 (能得到最稳定过渡态的) 构象 (Curtin–Hammett 原理)。因而使负电性原子与羰基碳–负电性原子键与亲核试剂发生 σ 共轭而稳定过渡态。

于 Chapter 15 的 p. 341 讨论过。

LUMO。由于相关性微存，我们当时并没有着重强调：重叠仅能在 C–Cl 键与 C=O 键正交时发生。因为这是唯一的，能使 π^* 和 σ^* 轨道正确排列的构象。



即使负电性元素 X 不做 S_N2 反应的离去基（例如，X=OR, NR₂, SR, 等），这样的事情还是会发生的。 π^* 和 σ^* 相互叠加，形成一条新的、低能的分子轨道，更易受亲核进攻。但，如果 X 不是离去基团，那么对这条轨道的进攻将不会得到亲核取代反应，而是会得到对羰基的加成反应。同样，这种效应仅在 C–X 和 C=O 键正交，以使轨道正确排列时才能发挥作用。



这对于立体选择性，意味着什么？手性羰基化合物，将负电性原子置于与 C=O 键正交的位置上的构象，将会是更活泼的——大小无关紧要。因此，在海兔毒素中氨基酸的例子里，NBn₂ 与 C=O 正交的构象才应是我们唯一需要考虑的。

● 使用 Felkin-Anh 模型

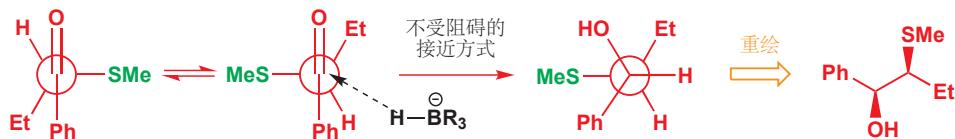
要预测或解释带有邻位立体中心的羰基化合物的反应的立体选择性，可使用 Felkin-Anh 模型。如果您正在看此文字框下面的例子，那么您可以遵循以下几步来分析：

- 画出起始原料的 Newman 投影式，其中大基团或负电性基团与 C=O 正交。
- 考虑到 Bürgi-Dunitz 轨道角，使亲核试剂沿着较小空阻的轨迹进攻。
- 画出由此方式进攻得到的产物的 Newman 投影式。
- 小心地将 Newman 投影式摊平到纸上，画出一般结构式，尽可能将最长的 C 原子链置于纸平面上。检查此步所完成的是否正确：这里很容易犯错误。如果必要，请使用模型，或者将“摊平”过程分两步完成——第一步，从上方或下方观察 Newman 投影式，将所看到的画下来；然后，如果必要的话，绕键旋转分子的某部分，以将长链置于纸平面上。

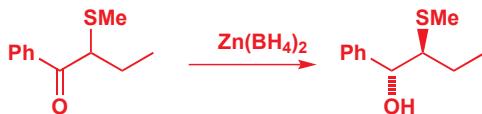
鳌合可以逆转立体选择性



现在，您应当能不太费力地解释这个反应的结果了。硫是负电性原子，因此我们需要考虑的是如下所示的两种构象。在第二种构象上，不受阻碍的进攻可给出所示的非对映体。

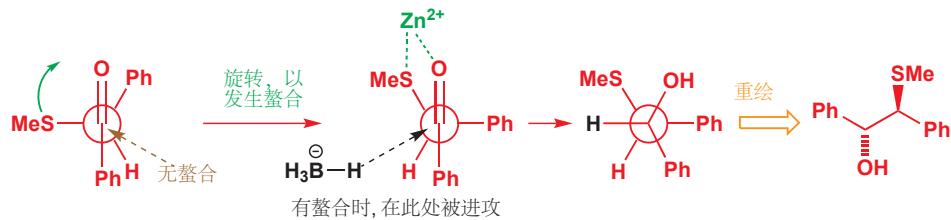


但是，我们教您的方法会在下一个反应中，出现困难：将金属由锂换为锌，逆转了立体选择性。简单的 Felkin-Anh 模型不再适用了：它会给出错误的答案。



原因在于，锌可以与硫和羰基螯合。螯合指两个携有孤对电子的杂原子与同一金属原子配位的现象，在此，它改变了起始原料的构象。最活泼和最受欢迎的构象不再是负电性 S 原子与 C=O 正交的构象；而是倾向于尽可能使 S 与羰基氧接近，继而使得 Zn 可以在 S 和 O 之间搭桥，如是：

螯合物 chelate (来源于希腊语 “claw (爪/螯)”) 指含有与有机分子在两个或更多原子上成键的金属原子的配合物。



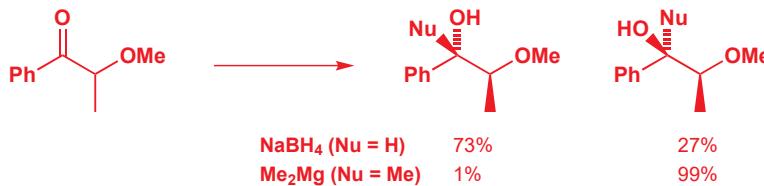
Interactive model for chelation-controlled ketone reduction

当螯合作用可行时，需要考虑的构象——是羰基 O 与其他螯合原子几乎相互重叠时。这是最受欢迎的构象，因为它被螯合左右所稳定，因而也是最活泼的，因为 Lewis-酸性的金属离子提高了羰基的活性。进攻仍沿着空阻较小的路径发生，但若与无螯合存在的构象相比，进攻便是发生在了相反的一面，因而立体化学结果被颠倒了。

螯合作用发生所需的两个条件：

- 带有孤对电子的杂原子能与金属配位；
- 金属离子倾向于与多于一个杂原子同时成键——主要是带电荷较多的原子，如表中所示。

下面是另一个有关选择性反转的例子， Na^+ 的结构可用无螯合的 Felkin-Anh 模型解释， Mg^{2+} 可用有螯合的模型解释。



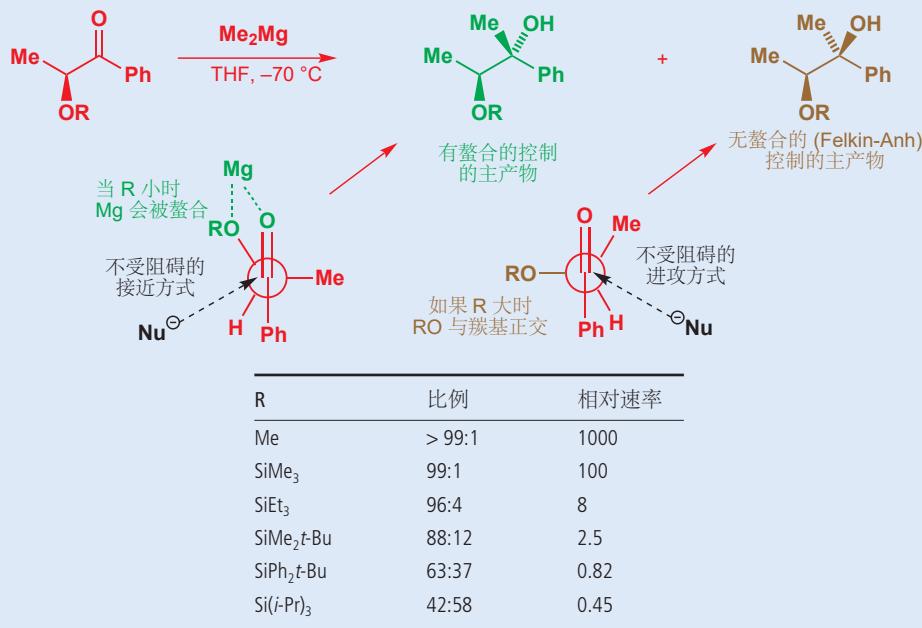
螯合作用不仅会逆转反应性，而且会大大提高立体选择性的程度。对 C=O 基的，螯合控制的加成反应的立体选择性，通常 $>95:5$ 。这完美地恰合了我们在上一章的末尾提出的思路：涉及环状过渡态的反应的区域选择性，更有可能是高的。螯合作用就涉及了这样的过渡态，因此相比于非环状

Interactive model for chelation-controlled organo-Mg addition

Felkin-Anh 模型，它使我们得到了水平高得多的控制，这也是不出所料的。

鳌合、速率，和立体选择性

加成反应的速率于非对映选择性之间的关系，已得到了一系列涉及 Me_2Mg 与被保护的 α -羟基酮的实验的说明。当保护基从甲基醚变为三甲基硅基醚，再变为一系列逐渐增大的硅基醚时，速率与非对映选择性都在减小。保护基较小时，反应通过有鳌合的过渡态发生——选择性表现出了这一点——由于 Lewis 酸性的镁离子的活化作用，速率较快。但保护基较大时， Mg^{2+} 在两个氧原子间的鳌合作用被阻挠了：速率下降，由(无鳌合的) Felkin-Anh 模型推出的结果的选择性升高。

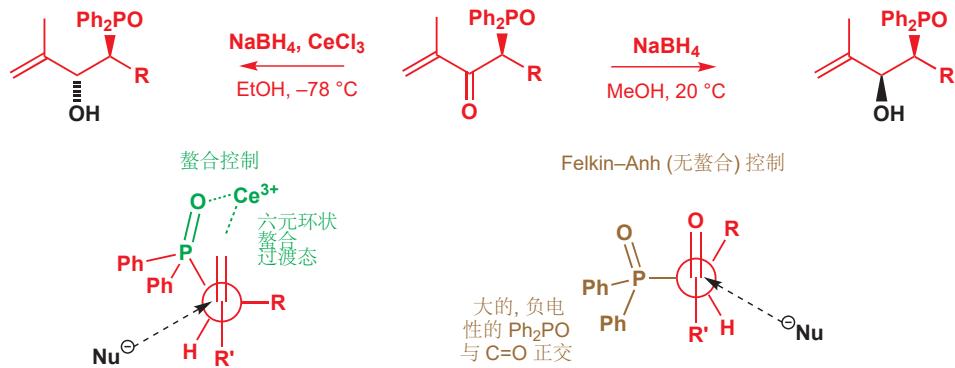


● 鳌合：

- 可能改变非对映选择性的取向，
- 导致区域选择性水平升高，
- 增加加成反应的速率。

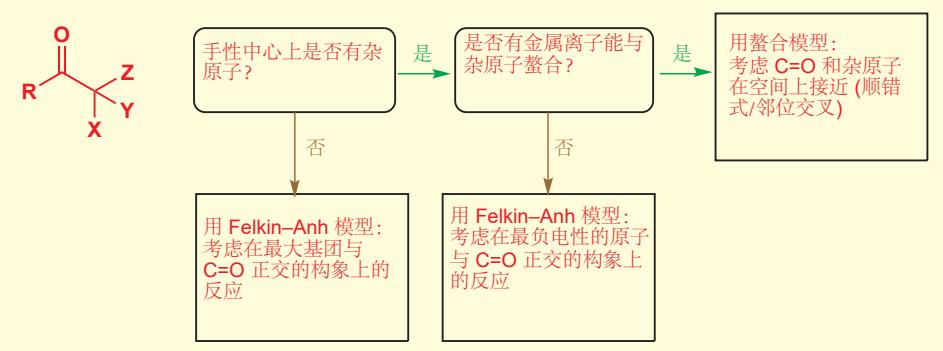
► 这是 Luche 还原反应，在 Chapter 23, p. 536 提到。

不仅五元环可以鳌合，六元环同样可以，下面的酮的还原反应，是一个，当向一般的硼氢化钠还原反应中，加入 Ce^{3+} 离子时，所观察到的非对映选择性反转的完美例子。产物对于利用 Wittig 反应的一种改进完成的单一几何异构体的烯烃的制取是重要的。也要注意速率的变化：有 Ce^{3+} 时，反应可以在 -78°C 下完成。



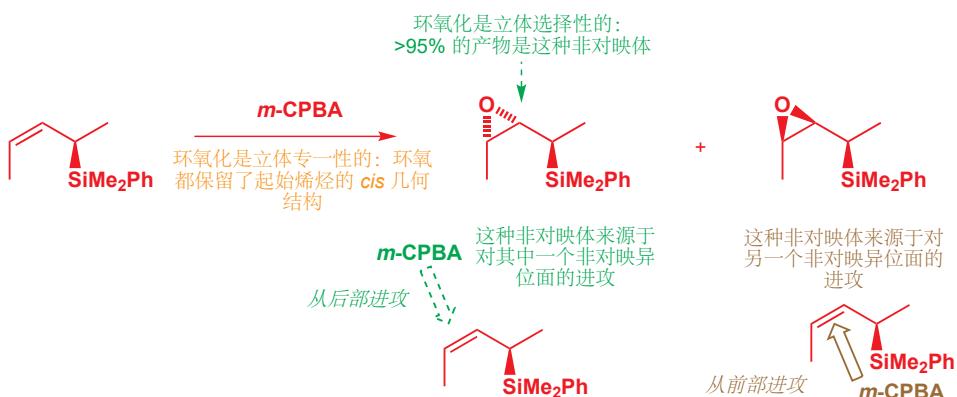
● 在 α 手性羰基化合物上的进攻：小结

下面的流程图总结了——当您需要预测或解释在手性羰基化合物上的亲核进攻的立体化学结果时——所应当考虑的方面。



非环状烯烃立体选择性的反应

在本章的早期时候，我们讨论了如何通过对几何结构固定的双键的立体专一性加成反应，制取单一非对映体。但如果烯烃也包含一个手性中心，那么这个反应就还会存在立体选择性：它的两面会是非对映异位的，即使反应立体专一，也会得到两种可能的产物。下面是一个例子，选取了环氧化反应。



Houk 模型

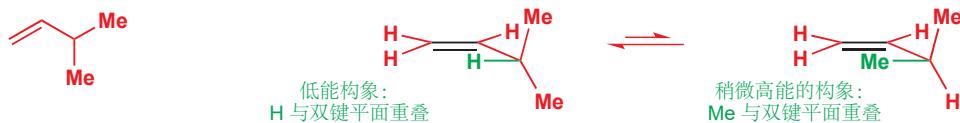
为了解释像这样的手性烯烃的反应，与之前关于手性羰基化合物所做的一样，我们需要评估哪些构象重要(受欢迎)，还需要考虑它们如何反应。烯烃构象的大部分工作都由 K. N. Houk，通过计算机理论模型完成，我们会总结这些研究中最重要的一些结论。理论研究着眼于两种模型烯烃，如页边所示。

计算发现，这两者低能的构象，都是取代基与双键重叠的构象。(译者注：可以用另两个取代基的成键轨道与烯烃反键的超共轭解释。)对于简单的模型烯烃 **1**，低能构象是质子处在烯烃平面上的那种；另一种低能构象——只比前者高 3.1 kJ mol^{-1} ——是甲基与双键重叠，因此当我们着眼于这种类型的烯烃的反应时，我们会不得不考虑这两种构象。



K. N. Houk 工作于加州大学洛杉矶分校。它实验强大的计算机方法，提供了对大量立体化学结果的解释。

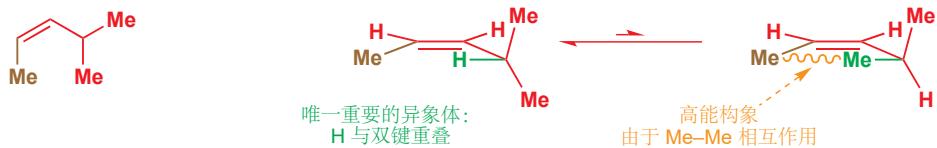
模型 1 具有两种低能构象



低能构象：
H 与双键平面重叠

稍微高能的构象：
Me 与双键平面重叠

模型系统 2 具有一种低能构象



唯一重要的异象体：
H 与双键重叠

高能构象
由于 Me-Me 相互作用

■ 这种效应——顺式取代及对构象的控制——被称作烯丙位张力 (allylic strain) 或 $A^{1,3}$ 张力 (strain)，因为涉及的基团位于处在烯丙型系统上的 1 和 3 号碳。

对于模型烯烃 2，它的取代基是顺式的，因而构象更加容易预测，唯一低能的异象体是氢于双键重叠的一种。没有足够的空间让甲基于双键重叠，因为这样的话，它就会与双键另一端与之顺式的取代基离得太近。

由计算结果得到的信息如下：

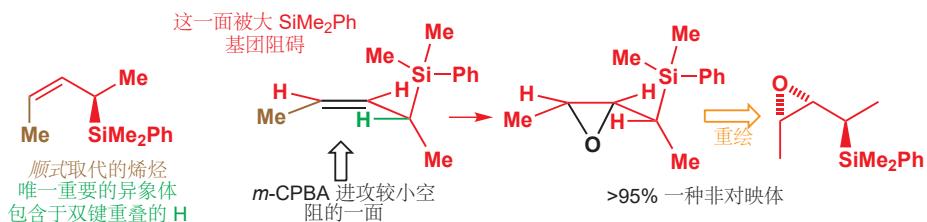
- 手性烯最低能的构象是 H 与双键重叠的一种。
- 如果烯烃上有顺式取代基，那么这会是唯一重要的构象；如果没有顺式取代基，其他(其他基团与双键重叠的)构象也会是重要的。

现在，我们可以将这一理论模型应用在一些真实例子上。

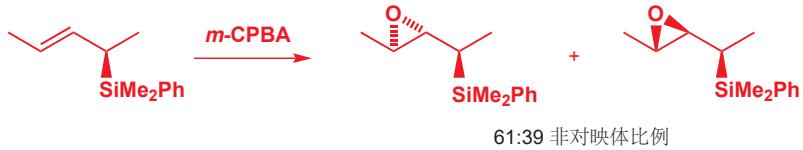
立体选择性的环氧化反应

本节由对一个烯烃非对映选择性的环氧化反应开始。烯烃是下面的这种，它具有一个与立体中心顺式的取代基。因而我们料到，它具有一种重要构象，其中 H 与双键重叠。当试剂——此处是 *m*-CPBA ——进攻这一构象时，它会从较小空阻的一面接近，然后得到产物。

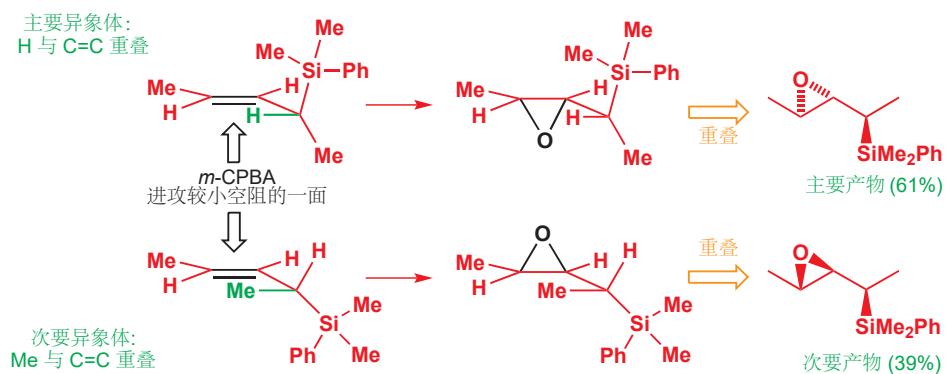
Interactive model for epoxidation controlled by allylic strain



若无顺式取代基，选择性低得多：

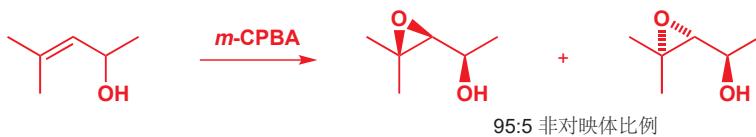


m-CPBA 仍然进攻烯烃较小空阻的一面，但由于没有顺式取代基，因而有两种低能构象：其中一种是 H 与双键重叠的，另一种是 Me 与双键重叠的。它们会给出不同的立体化学结果，这便解释了反应的立体选择性。

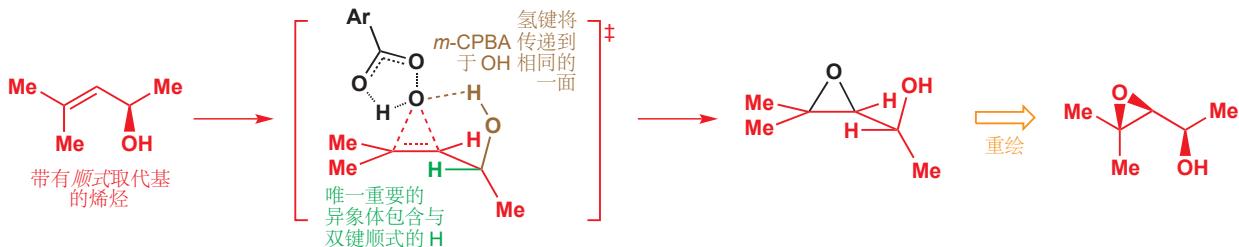


■ 同样，得到产物时，先以与起始原料相同的构象画出，然后再将其摊平到纸平面上。

在上一章的末尾，您了解了，*m*-CPBA 的反应可以被羟基定向，在非环状烯烃的反应中，也会发生相同的事情。这种烯丙醇的环氧化会给出 95:5 比例的非对映体。



将活泼构象画出，可以解释这一结果。需要重视的是顺式甲基：还有反式甲基存在，但因为它离立体中心太远了，不会对其构象造成什么影响。反应使用的是外消旋混合物，但解释非对映选择性时，我们只需要挑选其中一种对映体，并展示发生了什么变化。

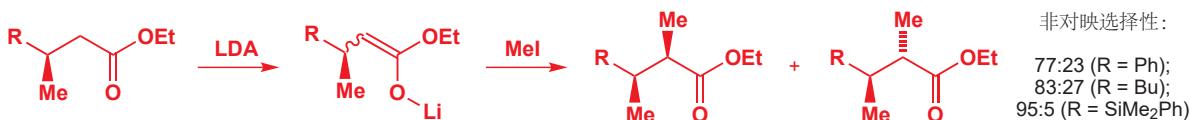


● 解释手性烯烃反应的立体选择性*

- 画出 H 与双键重叠的构象；
- 使试剂从两面中较少空阻的一面进攻，如果还可能络合，那么就将其传递到与络合基团 *syn* 的一面；
- 以与起始原料相同的构象画出产物；
- 以使最长碳链位于纸平面上的一般构象重绘产物。

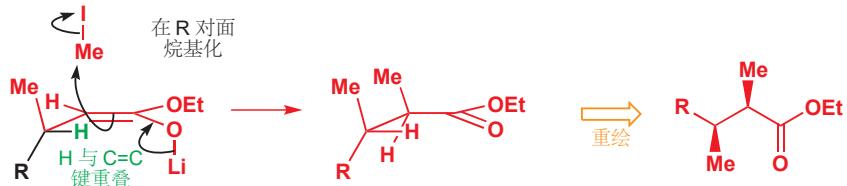
立体选择性的烯醇盐烷基化反应

手性烯醇盐可以由包含在羧基 β 位的手性中心的化合物制取。一旦羧基被去质子，形成烯醇盐，立体中心就会与双键相邻，因而能够控制后者的反应的立体选择性。下面的图表显示了一些手性烯醇盐与碘甲烷反应的立体选择性。



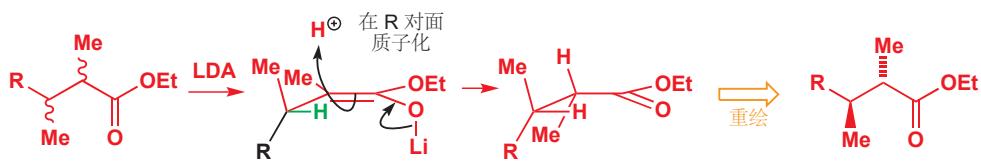
烯醇盐是一个顺式取代 (O 与 OEt 必有其一与立体中心顺式)，因此为解释立体选择性，我们只需考虑 H 与双键重叠的构象。(然后考虑这种构象的反应。) 注意，随着 R 变大，Me 与 R 尺寸的对比也会越大，非对映选择性会增加。亲电试剂进攻较小空阻的一面，R 的对面。

Interactive model for enolate alkylation controlled by allylic strain



与之相反的非对映体的制取，可以通过将已有甲基的化合物，制成烯醇盐，再质子化获得。选择性较低（因为质子较小），但这说明了一个道理，我们可以通过调转基团的引入顺序，以逆转反应的立体化学结果。

■ 起始原料的相对立体化学会在烯醇化步骤中消去，因此用非对映体的混合物也可以完成。

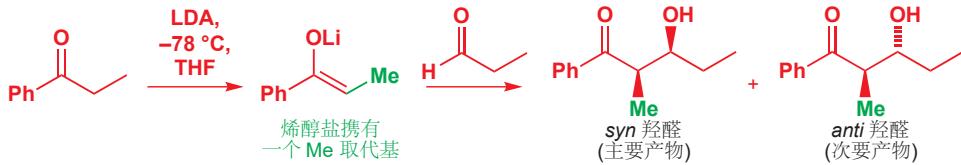


羟醛反应能够具有立体选择性

在 Chapter 26 中，您遇到了羟醛反应：一种烯醇盐与一种醛或酮的反应。您所了解的很多例子，都近似于这种的普遍模式。



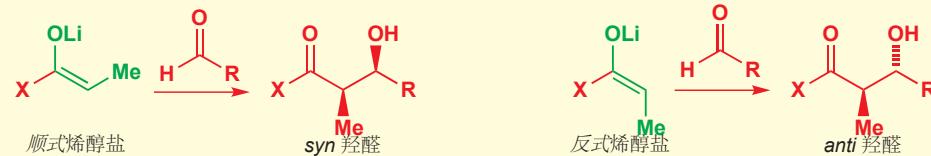
由于只创造了一个新的立体中心，并无非对映选择性的问题。但对于取代的烯醇盐，会同时创造两个新的立体中心，因而我们需要能够预测形成哪种非对映体。下面是一个来源于 p. 626 的例子。在当时，我们没有考虑立体化学；而在现在，我们可以揭示，这个反应的主要产物是 *syn* 非对映体。



对于取代的烯醇盐，重要的点是，它们可以以两种几何异构体，顺式或反式存在。在羟醛反应的很多例子中，事实是，顺式烯醇盐优先给出 *syn* 羟醛，反式烯醇盐优先给出 *anti* 羟醛；因而形成哪一种烯醇盐是控制整个过程非对映选择性的重要因素。

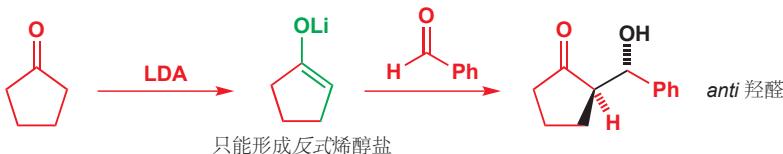
● 羟醛反应中的非对映选择性

通常(但无疑并不总是!)在羟醛反应中:



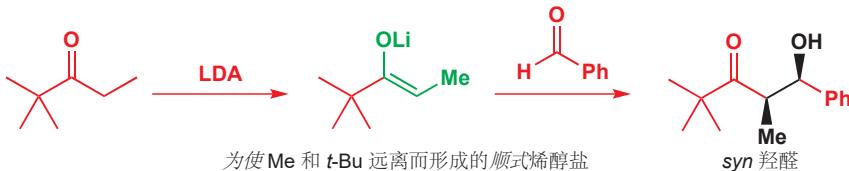
■ 这是一个很普遍的规则, 但也有很多例外——一些金属 [Sn(II), Zr, Ti] 的烯醇盐, 无论几何构型如何, 都给出 *syn* 羟醛。一些相关反应将于 Chapter 41 中讨论。

让我们先展示一些例子, 并说明我们是如何知道这种情况的。由环状酮衍生的烯醇盐仅能以反式存在, 例如这个烯醇盐, 与醛反应时仅给出 *anti* 羟醛产物。



Interactive mechanism for *anti* stereoselective aldol reaction

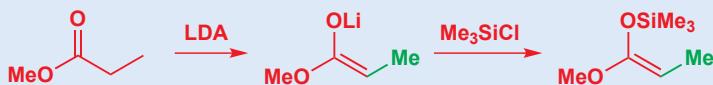
如果, 我们将与羰基相邻的一个基团“X”, 选取为较大的基团, 那么我们有把握只得到顺式烯醇盐。作为例子, 这种叔丁基酮的烯醇锂仅以一种几何异构体形成, 它与醛反应仅给出 *syn* 羟醛产物。



Interactive mechanism for *syn* stereoselective aldol reaction

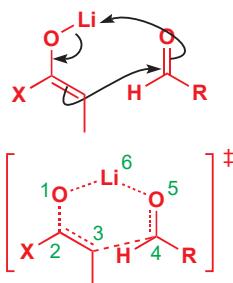
顺式和反式, E 和 Z, *syn* 和 *anti*

继续之前, 有两点事情我们必须澄清。第一点是有关命名法的问题, 所要关心的是酯的烯醇盐。下面是两种联系紧密的酯烯醇盐等价物, 双键几何结构一致, 它们是 *E* 还是 *Z* 呢?



答案是, 二者都是! 对于烯醇 Li 盐, 通常规则中 OLi 比 OMe 的次序低(因为 Li 的原子序数比 C 小), 因此它是 *E*; 而对于烯醇硅醚(或“烯酮缩醛硅酮”), 因为 OSi 比 OMe 的次序高(Si 原子序数比 C 大), 因此它是 *Z*。这仅仅是一个命名法上的问题, 如果因此推翻了我们对于烯醇锂和烯醇硼衍生物的论述(即从命名法上推知它们与烯醇硅醚等相反)的论述, 这会让人很恼火。因此, 为了确保一致性, 避免使用 *E* 和 *Z*, 转而使用取代基相对于阴离子氧(携带金属)的顺式和反式会是很好的。

所担心的另一点是 *syn* 和 *anti*。我们之前说过, 这两个术语没有精确的定义: 它们是区分两种非对映体的实用方法, 并且只能在至少一种非对映体以图表的形式画出时才有用。对于羟醛产物, 惯例是在主链(以锯齿状)位于纸平面上时, 用 *syn* 或 *anti* 指代烯醇盐取代基(上一个例子中的绿色 Me)与新的羟基的相对位置。即便如此我们还是建议您画出分子。



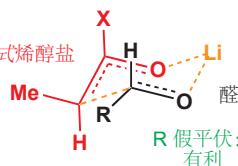
羟醛反应具有类椅式过渡态

上述是实验事实: 那我们如何解释它们呢? 羟醛反应是另一类包含环状过渡态的立体选择性过程。反应过程中, 锂由烯醇盐的氧上转移到了亲电羰基的氧上。边栏中用弯曲箭头和过渡态结构表示了这一过程。涉及一个六元环, 我们可以预料到, 此环或多或少采取椅式构象。最简单的方式就

是先画出椅式，然后根据需要将原子转为 O 或 Li。如是。

羟醛反应的六元环过渡态由 Zimmerman 和 Traxler 提出，因而有时也被称作 Zimmerman-Traxler 过渡态 (transition state)。

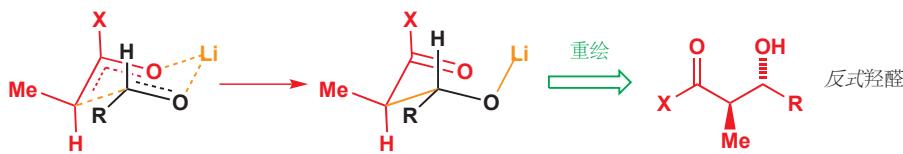
烯醇盐在取向上别无选择：
甲基必须处于假平伏 (反式) 烯醇盐
醛选择能使 R 假平伏的进攻方式



在绘制椅式构象时，我们没有选择的余地：烯醇盐已经摆好，那么醛中的 R 应该直立还是平伏呢？都是可行的，但如您应当预料到的，如果 R 平伏，空间相互作用会较小。羟醛由最有利的过渡态结构形成，其中 R 假平伏，如下所示——首先画出与过渡态一致的构象，然后再摊平到纸上，它是 anti 的。

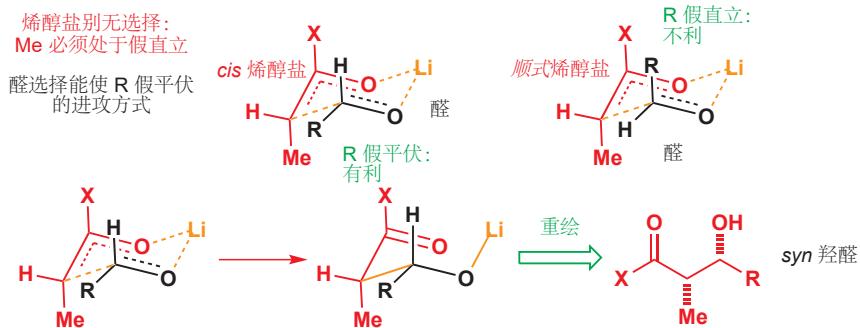
■ 此处，我们再一次遵循了于 p. 860 提供给您的建议：首先在起始原料的构象中画出产物，然后将其翻成“一般”结构。

Interactive mechanism: trans enolate gives anti stereoselective aldol reaction



对于顺式烯醇盐，我们可以完成同样的工作。烯醇盐没有选择的奢侈，只能将其甲基置于假直立；而醛，可以选择假平伏或假直立。假平伏同样更好，反应给出的是所示的产物——syn 羟醛。

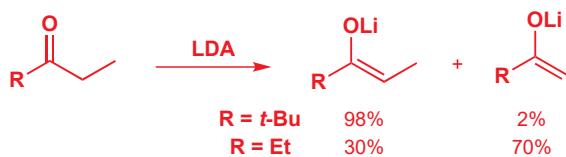
Interactive mechanism: cis enolate gives syn stereoselective aldol reaction



立体选择性的羟醛反应需要立体选择性的烯醇化

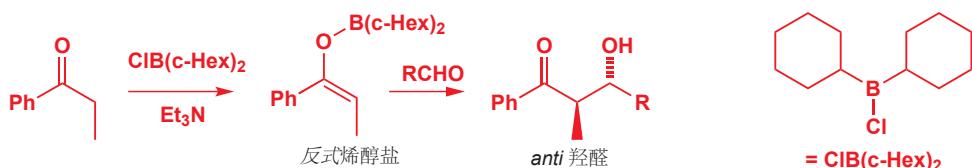
环状机理解释了烯醇盐的几何结构控制羟醛反应的立体化学结果的方式。那么如何控制烯醇盐的几何结构呢？对于酮的烯醇锂，最重要的因素是未被烯醇化的基团的大小。大基团会强迫烯醇盐采取顺式几何结构（以减小烯醇盐取代基与自己间的排斥），小基团会使反式烯醇盐得以形成。因为我们无法分离烯醇锂，我们只能接受，较小 R 的酮的反应，非对映选择性会较小的事实。

注：由 LDA 得到的烯醇盐的几何结构由未被烯醇化的一侧的酮基团的大小决定，这被称为 Ireland 模型，当 R 基团大时顺式选择性好，但当 R 基团小时反式选择性并不好，这可从过渡态中得到更细致的解释。



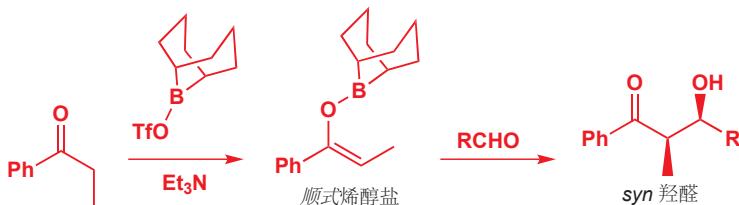
对于烯醇硼，我们不再依赖底物的结构——通过选择硼上的基团——我们就可以得到顺式或反式。烯醇硼通过用胺碱（通常是 Et_3N 或 $i\text{-PrNEt}_2$ ）和 $\text{R}_2\text{B}-\text{X}$ ——其中 X^- 是好的离去基团，例如 $(\text{CF}_3\text{SO}_3^-)$ ——处理酮制得。若硼上基团较大，例如两个环己基，那么大多数酮都会形成反式烯醇盐；

烯醇硼继而可靠地与醛反应，通过与烯醇锂相同的六元环过渡态，给出 *anti* 羟醛产物。



若 B 取代基较小，则会选择性地形成 *顺式* 烯醇盐。此处作为被称作 9-BBN (9-硼双环壬烷, 9-borabicyclononane) 的双环体系的一部分出现。双环可能看上去很大，但就该分子的其余部分而言，它们被“绑在”了硼的后面，因而甲基可以容易地与氧 *顺式*。*顺式* 烯醇盐便给出 *syn* 羟醛产物。三氟甲磺酸二正丁基硼基酯 (Bu_2BOTf , di-n-butylboron triflate) 同样可以用来制 *顺式* 烯醇盐。

→ 9-BBN 曾在 Chapter 19 中提到过。



● 总结：如何制取 *syn* 和 *anti* 羟醛

制取酮的 *syn* 羟醛：

- 使用 9-BBN-OTf 或 Bu_2BOTf 的烯醇硼
- 使用酮 $RCOEt$ 的烯醇锂，其中 R 很大

制取酮的 *anti* 烯醇：

- 使用 $(c\text{-Hex})_2BCl$ 的烯醇硼
- 使用环状酮的烯醇锂

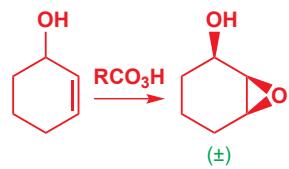
由非对映选择性反应得到单一一对映体

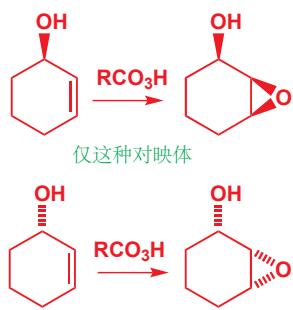
上一节的羟醛反应，都是由两种非手性化合物制得单一非对映体的过程。没有用到光学纯的试剂，因此反应别无选择，给出的非对映体以其两种对映体的外消旋混合物存在。

在本章所有其他的非对映选择性反应中，起始原料都是手性的，反应中又形成了新的手性中心，并受起始原料构型的控制。无论反应有什么样的非对映选择性，如果起始原料是外消旋的，那么产物也应当是外消旋的；如果起始原料是光学纯的，那么产物也是光学纯的。页边烯丙型醇的环氧化反应说明了这一点。

这个反应由外消旋混合物开始（手性中心的地方没有表现出任何立体化学），制得的是外消旋产物。当然，我们只画出了其中一种对映体——绘制某种非对映体的唯一方法，就是选择其中一种对映体画出来——然后在下方用“ \pm ”标记表明还有等量的另一种对映体存在。即使没有这个标记，您也应当在任何情形下，根据所得化合物的来源，判断它是否是外消旋的。在这里，起始原料是外消旋的，试剂是非手性的，因而产物必定是外消旋的。

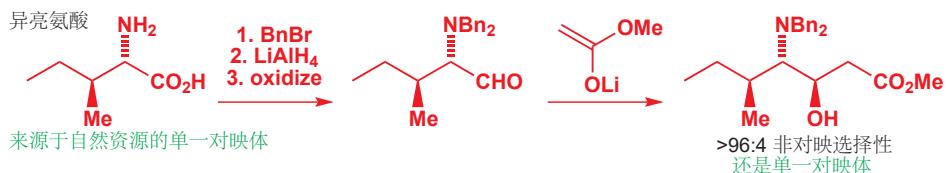
本章前文提到的例子 (p. 856) 就是这种类型的反应。起始醇是外消旋的，产物是一种外消旋非对映体——全顺式化合物。但如果起始原料变为光学纯的，那么产物也会如此。一种对映体醇给出一





一种对映体产物，另一种醇则给出另一种产物。两种产物都是同一种非对映体（全顺式），但它们是彼此的镜像。如果您开始于光学醇化合物，那么产物也会是光学纯的。

在讨论 Felkin-Anh 模型时，我们给出过一个（关于如上论述的）例子。起始原料是天然氨基酸异亮氨酸，如下所示的对映体。因而对羧基加成的产物也会是单一对映体。这些例子中的原始手性中心都不受反应的影响，在反应前后保持不变。

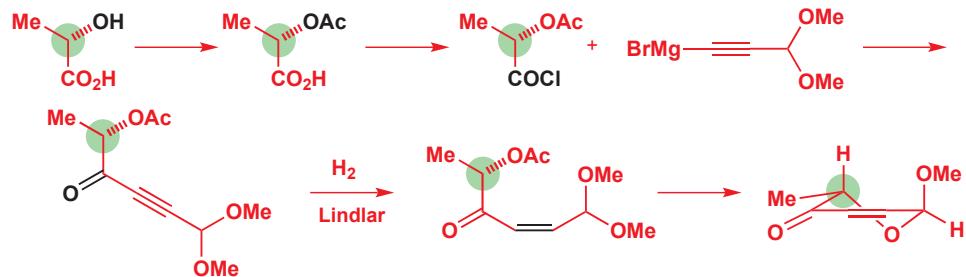
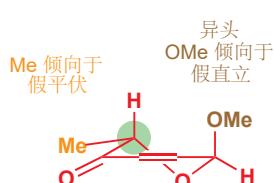
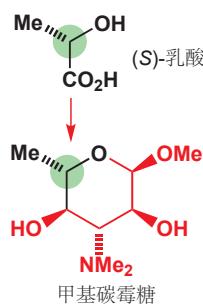


特别是在药物的合成中，在制取非对映异构纯的化合物的同时，使之光学纯是非常有用的。此处使用的策略是选用来源于自然的光学纯化合物作为起始原料：此情形中是一种氨基酸。这些可用的光学纯化合物被统称为手性池（chiral pool）。您可以在 Chapter 41，不对称合成上阅读到更多相关内容。

如果您正在制取多于一个立体中心的光学纯化合物，那么，如果您可以通过对相对立体化学的控制，用非对映选择性的反应引入其他立体中心，您就只需要从手性池中借用一个立体中心。因为第一个手性中心已经定义了绝对构型，任何控制了新手性中心相对立体化学的立体选择性反应，同样会定义这个新手性中心的绝对构型。

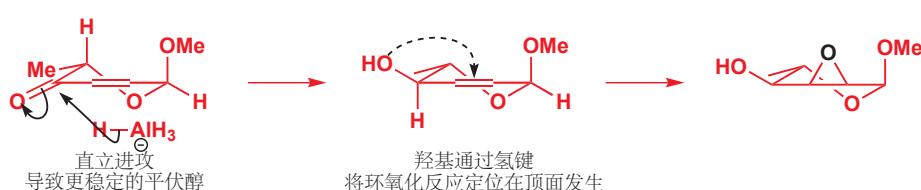
我们将用一种烯有的糖的合成作为例子，该糖是甲基碳霉糖（methyl mycaminoside），包含五个手性中心。只有其直接来源于手性池——剩下的均被非对映选择性地引入。作为起始原料的，天然衍生的，光学纯化合物是（S）-乳酸（lactic acid）。起始的手性中心，在流程中保持不变，图中绿色所示。

环，通过类似于使（S）-乳酸乙酰化的化学构建起来，环化步骤在如下图示中的最后一步引入了第二个手性中心。甲基在新形成的环上处于假平伏；由于我们在 Chapter 31, p. 801 阐释过的由于异头碳效应，甲氧基倾向于处在假直立位点。

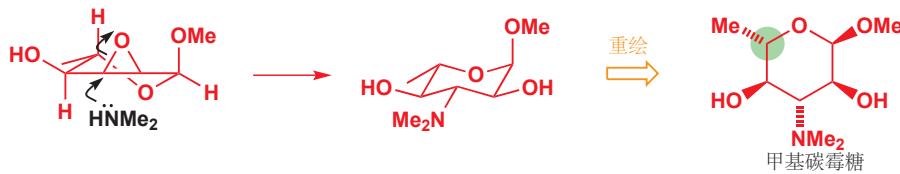


第三个立体中心，由酮还原时的直立方向控制，给出平伏醇。平伏醇通过氢键，在环氧化反应中定位了第四和五个立体中心的引入。

► 环己酮还原反应中构象因素的控制作用已于 Chapter 16 中讨论。OH 基在环氧化反应中的定位作用已于 Chapters 32, 和本章的前文中讨论过。



最后，简单的亲核胺 Me_2NH 伴随构型翻转地进攻环氧，给出了甲基碳霉糖。构象图显示，除了由于异头碳效应倾向于直立的 MeO 基外，所有取代基都处于平伏。由包含一个手性中心的光学纯化合物开始，我们通过各种类型的非对映选择性反应，引入了四个新的手性中心。最终产物必然是单一一对映体。



■ 一般来说，如我们在 Chapter 32 中所阐释的，亚环己基环氧上的进攻是直立的，但如您在此所见，这条规则并不严格。由于过渡态已经具有平伏取代的产物的大部分稳定性，因而发生平伏进攻。但对于其他环氧，您首先还是应当假设它们发生直立进攻。

Penaresidin 的结构与合成

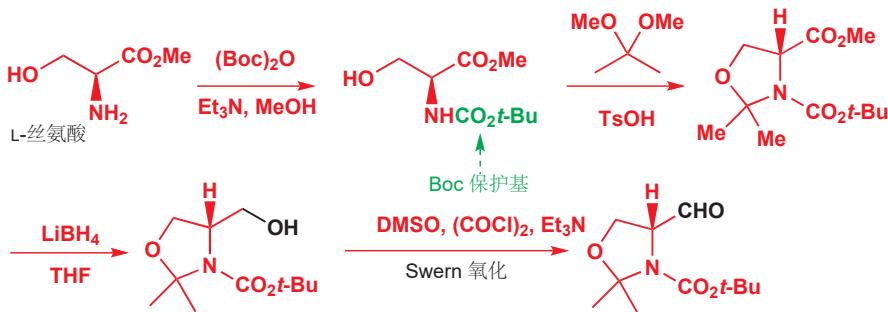
我们的最后一个例子是一个被称作 penaresidin A 的天然产物，于 1991 由一种日本海绵中分离得到，现在已知它具有如下所示的结构。当时的人们发现，找出它的立体化学是很难的，尤其是，两组相距较远的手性中心的相对立体化学最初并不为人所知。



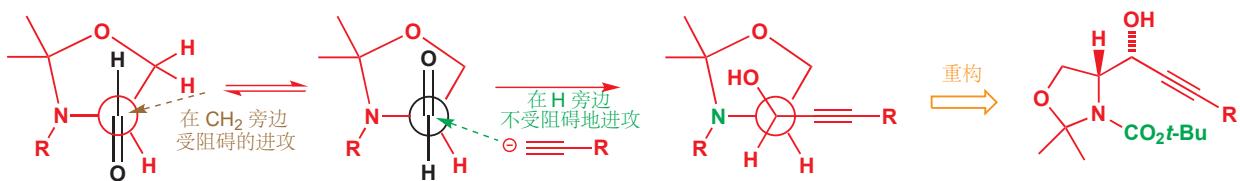
人们所确信的，是绕四元氮丁环的相对立体化学：通过 Chapter 31 所描述的 NMR 方法得知。同样无疑的是，天然 penaresidin A 是光学纯的。Mori 和他的合作者所做的，是用毫无疑问的立体选择性方法，制取 penaresidin A 所有可能的非对映体，并发现哪一种与天然产物相同。

构建分子左手边的三个手性中心的挑战，可以通过从天然资源中获取其中一个得以解决——此情形中，所用的是 L-丝氨酸。丝氨酸的氨基被 Boc 衍生物所保护（保护一次），羟基和氨基通过与丙酮的二甲氧基缩醛缩合，形成一个五元环。现在游离的酯基可以被 LiBH_4 还原，并通过 Swern 方法（Chapter 27）氧化为醛。

→ Boc 保护基已于 p. 557 介绍；Swern 氧化反应位于 p. 667。

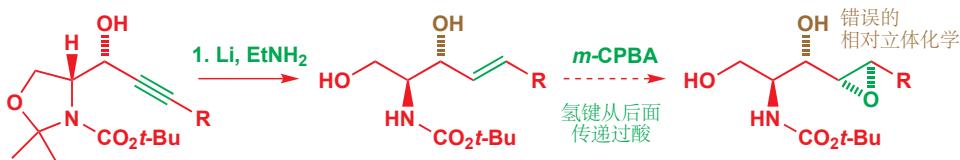


这个醛会如何与亲核试剂，例如炔基锂反应呢？考虑 Felkin–Anh 过渡态：同样，我们知道，被取代的氮原子，既负电性，又很大，在最活泼的构象中应与羰基正交。着眼于如下所示的二者，很容易看出，右侧的一种允许不受阻碍的进攻的发生；在合成中，选用炔基阴离子制得所示的产物。



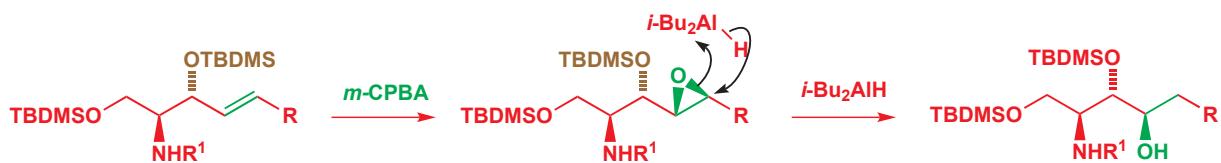
将炔烃还原为 *E* 双键的方法已于 Chapter 27, p. 681 涵盖。

然后, 用溶解金属还原, 将炔烃还原为 *E* 烯烃, 这一步同样水解了五元杂环。下一步, 是用于在 penarisiidine 的左手边引入第三个手性中心的环氧化反应。然而, 我们会料到, 这个烯丙型醇受氢键定位的环氧化反应会给出所示的 *syn* 产物, 其中棕色 OH 基和环氧处于错误的立体化学。

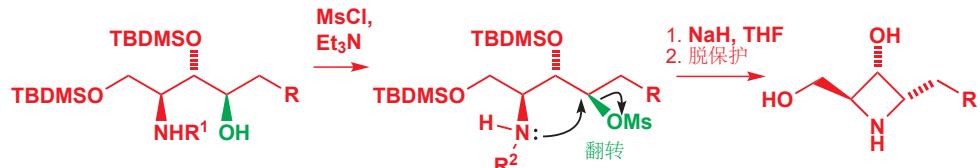


此处 *E* 双键环氧化的选择性仅仅是中等的(大约 60:40)。由我们在 p. 866 的讨论, 您应当能推断出原因。

解决办法是用大基团阻止 OH 基与 *m*-CPBA 成氢键。叔丁基二甲基硅基(TBDMS)是最好的, 当 OH 基都被保护时, *m*-CPBA 从烯烃顶面的进攻就会形成一些正确的非对映体。现在用 DIBAL (*i*-Bu₂AlH) 还原这个环氧, 即可得到正确的非对映体。



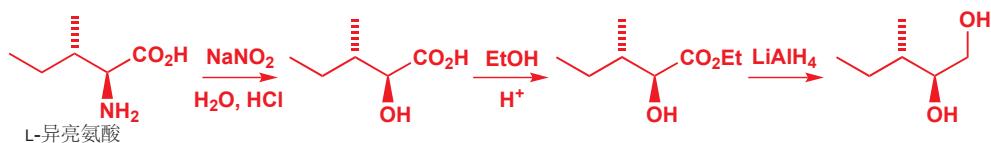
为了关环, 绿色羟基被转化为一个好的离去基团, 甲磺酸酯/根 (MeSO_3^-), 继而在碱处理下, 被氮经历翻转地进攻。请确保您能看出这个中心是如何发生的翻转, 才得到了所示的立体化学! 在此阶段, 化学家们认为他们处在考虑相对立体化学的正确路线上, 这是因为包含任何长烷基链 R 的结构与天然化合物在 NMR 光谱中都会是非常相似的。



通过合成确认立体化学

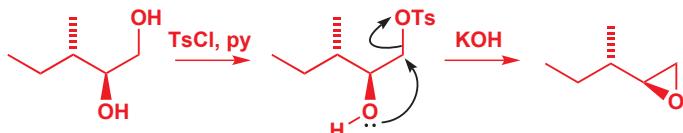
链右手边的另两个手性中心离环太远(间隔 10 个 CH_2 基), 没有通过 NMR 的简单方法, 能确定它们的立体化学与左手边三个手性中心的相对关系。这类分配问题的解决方案通常是, 通过毫无疑问的合成制取多种异构体, 并对比天然化合物与合成化合物的 NMR 光谱。这也是 Mori 在这个情形中所做的。

手性池, 可以通过另一种氨基酸, L-异亮氨酸的使用, 再次登上舞台。首先, 氨基酸必须通过用亚硝酸(稀 HCl 中的亚硝酸钠)的亚硝化转化为一个离去基团, 继而被水取代以给出羟基酸。酸可被酯化并被还原为一个二醇。



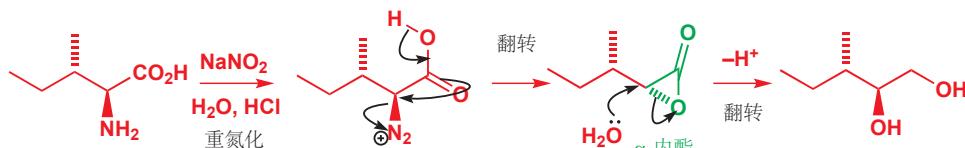
→ 我们用酸中的 NaNO_2 将羟基转化为重氮盐，后者包含极好的离去团， N_2 ，Chapter 22, p. 520.

将二醇的伯羟基转化为离去基团（这里用对甲苯磺酸酯/根），继而在起始原料的两个立体中心皆保留的情况下，形成环氧。碱性下发生环化可给出环氧。总体上，光学纯的起始原料被立体专一性地转化为了单一非对映体的环氧的单一对映体。

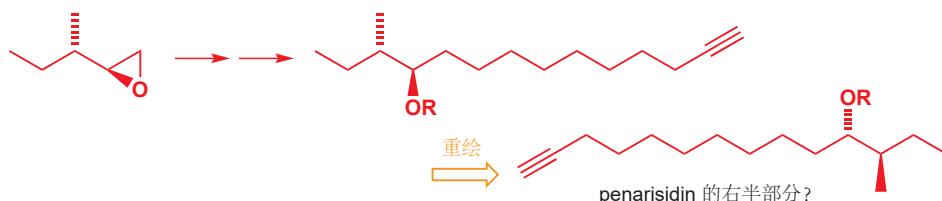


在我们继续之前，我们要先回顾一下这个流程的第一个反应——L-异亮氨酸 到羟基酸的转化。立体化学可能让您震惊：仔细观察，您会发现，氨基被替代时立体化学保持了。取代基保持通常意味着发生两次翻转，在此处，羧酸先发生取代以（包含翻转地）给出一个非常不稳定的，称为 α -内酯的化合物，它具张力的环会被水打开，同样包含翻转。

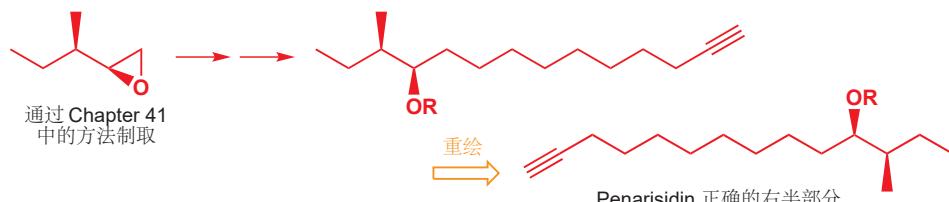
→ 在 Chapter 36 中，我们会处理相似的“邻基参与”例子。在 p. 934 有更多关于 α -内酯的内容。重氯化步骤的机理位于 Chapter 22, p. 521.



现在，环氧化物可以被亲核试剂打开，以得到目标分子右手边的一半。所示的炔烃在羟基和甲基间具有 *anti* 关系，制得后可通过上文描述的方法，与 penarisdin A 在左手边连接。然而，最终产物并不与天然的 penarisdin A 相同！



很明显，相对立体化学的一些方面是错误的。因此需要重复一遍合成，这一次所用的是由我们在 Chapter 41 中描述的方法获得的取代炔烃的 *syn* 非对映体。这个异构体所得的最终产物与天然产物的光谱数据完全相同，立体化学的问题便解决了。合成作为提供化合物具体结构的唯一可靠方法的时候并不少见。



展望

一旦您获得了以单一一对映体存在的分子，无论它可能多么简单，您往往可以可靠地使用本章，和前一章中所描述的类型的非对映选择性反应，用更多进一步的手性中心修饰它。这是不对称合成领域——我们将在 Chapter 41 全面阐述——非常重要的观点。在那里，您会看到我们刚才描述的这些思想的发展，手性中心来源于自然界的什么地方，以及如何用手性中心引入新的立体中心，即便前者不一定出现于最终产物中。在继续讨论这样的反应之前，我们需要处理一类重要的新反应机理，其中有很多都提供了向分子中引入新立体化学特征的进一步方法。这类反应的第一种是环加成反应。

延伸阅读

用分子轨道方法对周环反应和其他反应的解释，请查阅：Ian Fleming, *Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions, Student Edition*, Wiley, Chichester 2009. 还有一个准备给实践化学家的复杂版本，称作：*Library Edition*.

非对映选择性、不对称合成中的手性池方法，以及双键几何结构的控制，氢键：P. Wyatt and S. Warren, *Organic Synthesis: Strategy and Control*, Wiley, Chichester, 2007 (译本：有机合成:切断法，科学出版社，2010) 以及附有的 *Workbook*, 同样是 Wiley, 2008.

Penaresidin 合成的主要参考文献：K. Mori and group, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1997, 97; S. Knapp and Y. Dong, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 3813 和 H. Yoda and group, *Tetrahedron Lett.*, 2003, **44**, 977. 甲基碳霉糖 (methyl mycaminoside) 的合成来源于：Koga, K., Yamada, S.-I., Yoh, M., Mizoguchi, T. *Carbohydr. Res.* 1974, **36**, C9–C11.

检查您的理解



为确保您真正掌握了这一章的内容，请尝试解决本书 Online Resource Centre (在线资源中心) 中的习题：
<http://www.oxfordtextbooks.co.uk/orc/clayden2e/>

周环反应 1: 环加成

34

联系

基础

- 分子结构 ch4
- 反应机理 ch5
- 共轭和离域 ch7
- 烯烃的反应 ch19 & ch22
- 芳杂环 ch29 & ch30

目标

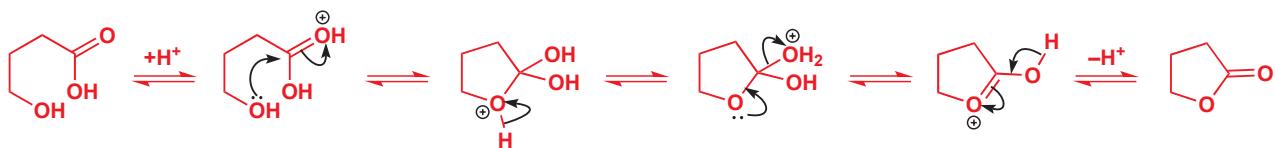
- 环加成反应中，电子在环中移动
- 环加成反应中，多于一根键协同形成
- 环加成反应没有中间体
- 环加成反应是周环反应的一个类别
- 控制环加成反应的规则：如何预测什么会发生，什么不会发生
- 光化学反应：需要光的反应
- 通过 Diels–Alder 反应制取六元环
- 通过 [2 + 2] 环加成反应制取四元环
- 通过 1,3-偶极环加成反应 制取五元环
- 使用环加成反应将双键立体专一性地官能化
- 使用臭氧断裂 C=C 双键

展望

- 电环化反应和 σ 重排 ch35
- 自由基反应 ch37
- 卡宾的反应 ch38
- 不对称合成 ch41

一类新的反应

大多数有机反应是离子型的。电子由一个负电子原子移动到一个缺电子原子上：有阴离子或阳离子作为中间体。如下内酯（环状酯）的形成就是一个例子。反应涉及五步和四个中间体。反应是酸催化的，每个中间体都是一个阳离子。每一步中电子的流动方向都有共同点——朝着正电荷。这是一个离子型反应 (ionic reaction)。



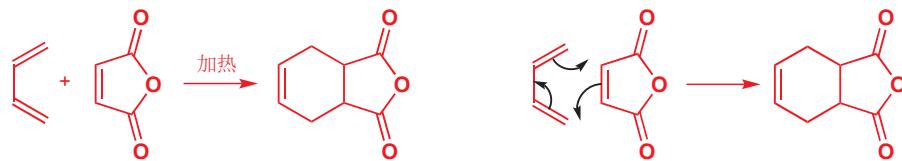
而本章，则关于一种完全不同的反应类别。电子绕一个环移动，任何中间体上都没有正负电荷

■ 您在 Chapter 24 中简要了解了第三类反应——自由基反应 (radical reactions)——反应中移动的是一个电子而非两个电子。此类反应将在 Chapter 37 中更细致地发展。

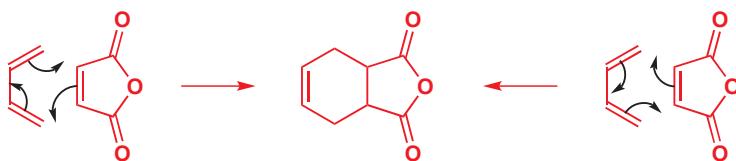
Otto Diels (1876–1954) 和它的研究生 Kurt Alder (1902–58) 在研究于基尔大学，并于 1928 年发现了这一反应。它们获得了 1950 年的诺贝尔奖。Diels 同样发现了二氧化三碳 (carbon suboxide), C_3O_2 (见 p. 420)。

■ 环加成是三类周环反应中的第一类，本章专门讨论环加成反应。另两种反应—— σ 重排和电环化反应——将在 Chapter 35 中讨论。

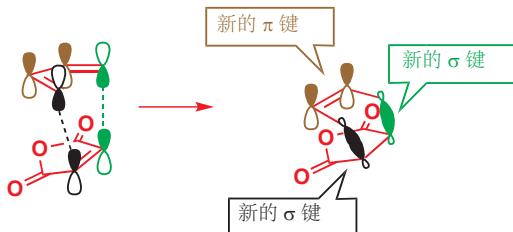
——事实上，根本就没有中间体。这类反应被称为周环反应 (pericyclic reaction)。最有名的例子是 Diels–Alder 反应 (狄尔斯–阿尔德反应, Diels–Alder reaction)。这个反应仅需加热，就可一步完成。我们可以用六个电子绕一个六元环移动的方式画出机理。



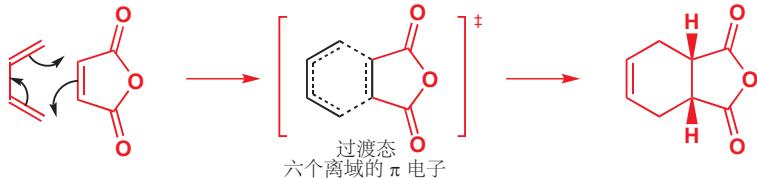
每个箭头都直接指向下一个箭头，最后一个箭头又与第一个相连。方才的图中，电子顺时针旋转，然而，如果要画电子逆时针旋转，也不会有任何区别。



两种机理都同样正确。电子其实并不真正旋转。在现实中，两根 π 键的消失和两根 σ 键取而代之地形成过程，是通过电子平滑地由 π 轨道移入 σ 轨道而发生的。这样的反应被称作环加成反应 (cycloaddition)。我必须花费一些时间，理清这一过程是如何发生的。首先，只考虑轨道重叠以形成新键的过程。只要试剂以正确的方式接近，这再简单不过了。



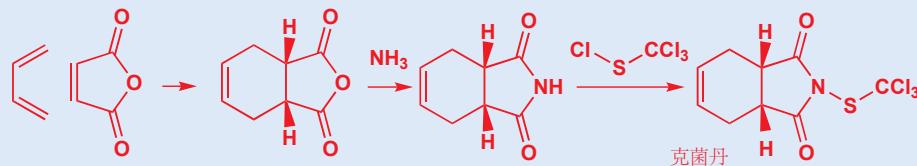
黑色的 p 轨道完美地排列，来形成新的 σ 键，绿色轨道也是如此，两根棕色的轨道正好处在环后方形成新 π 键的正确位置上。这是一个一步反应，没有任何中间体，只有一个类似下图的过渡态存在：



Diels–Alder 反应进行得如此顺利的原因在于，其过渡态包含六个离域的 π 电子，符合芳香性的特征，具有一些苯的特殊稳定性。您可以将其看作是一个留有全部 π 键，但丢失了两根 σ 键的苯环。这幅图就目前来说还算不错，但它还不完整。我们将更详细地描述了反应后，回到对轨道更详细的分析。

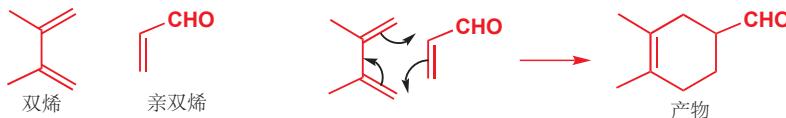
克菌丹

我们所讨论的 Diels-Alder 反应的一个重要的工业应用是农用杀真菌剂克菌丹 (Captan) 的合成。

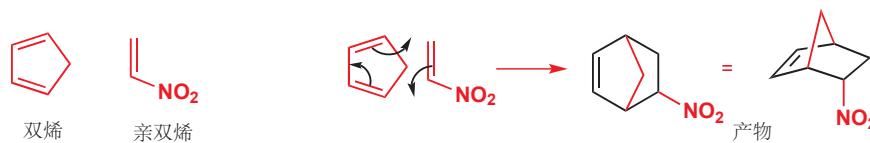


Diels–Alder 反应概述

Diels–Alder 反应在一个**共轭双烯/二烯(体)** (conjugated diene) 和一个烯烃，通常称为**亲双烯体** (dienophile) 间发生。下面有一些例子：首先是一个开链双烯与一个简单的不饱和醛作亲双烯的反应。

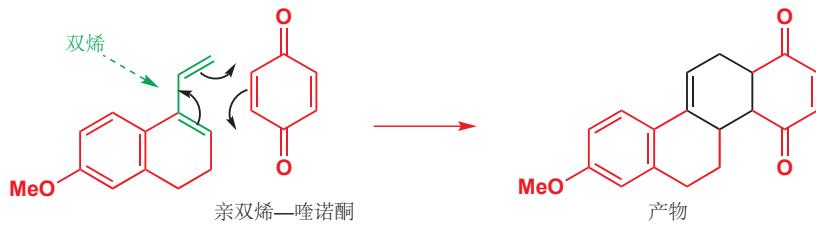


机理是相同的，形成新的，带有一根双键的六元环。然后是一个环状双烯与硝基烯烃的反应。



→ This fused ring system, and how to draw it, was described in more detail in Chapter 32.

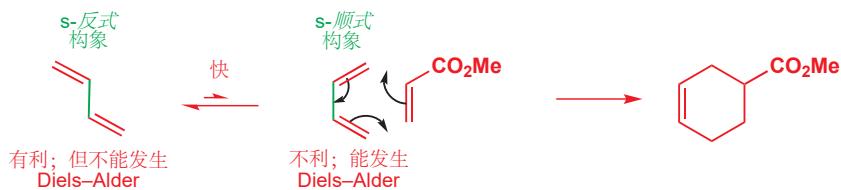
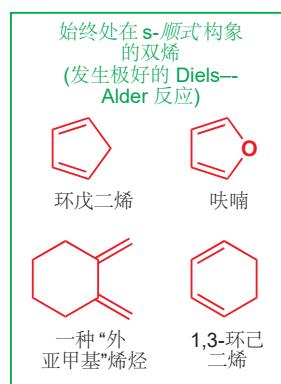
机理清晰地指向了产物的第一幅结构图，但这是一个笼式结构，第二种画法则是更好的。在两幅图中，新的六元环都以黑色示出。一个更详尽的例子显示了，很复杂的分子可以通过这个美妙的反应，快速地实现组装。



双烯体

Diels–Alder 反应的双烯体组分既可以是开链的，又可以是环状的，并且它可以具有多种类型的取代基。只有一个限制：它必须能够占据机理中所示的构象。丁二烯由于空间因素，一般倾向于处在两根双键彼此尽可能地远离的 **s-反式** 构象中。绕中间 σ 键旋转的能量很小 (室温下大约 30 kJ mol^{-1})，旋转为较不利，但却可以反应的 **s-顺式** 构象的过程是迅速的。

■ 术语“**s-顺式**”和“**s-反式**”中的“**s**”意指 σ 键，暗示所指的是单键的构象而非双键的构型。



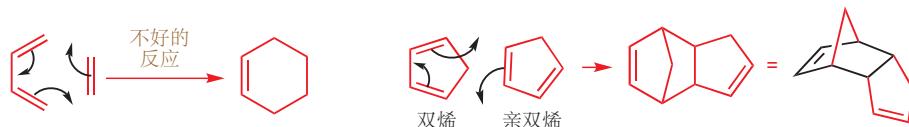
始终处于 s-顺式 构象的环状双烯在 Diels-Alder 反应中格外地好——环戊二烯是一个典型的例子——但始终处在 s-反式 构象的环状双烯，无法采取 s-顺式 构象，因而也根本无法进行 Diels-Alder 反应。这种烯烃的两端不能足够靠近，来与烯烃反应，(假想的反应中，)产物会是处在六元环中不可能的反式双键。(在 Diels-Alder 反应中，双烯中间的单键在产物中变为双键，该 σ 键的构象会变为产物中新 π 键的构型。)

● 双烯体

双烯体必须具有 s-顺式 构象。

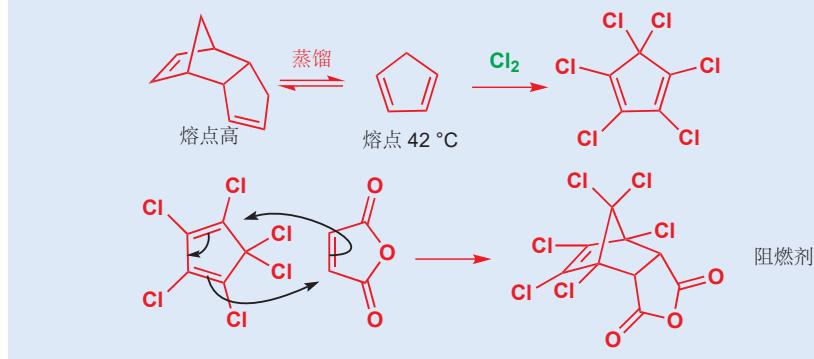
亲双烯体

目前为止，您见到的亲双烯体都有一个共同点。它们都带有一个与烯体共轭的吸电子基团。这是 Diels-Alder 亲双烯体常见，但不独有，的一个特征。必须有一些额外的共轭作用——至少是一个苯基或一个氯原子——否则环加成将不会发生。各个书关于 Diels-Alder 反应的基本描述，经常会给出丁二烯与一个简单的烯体(甚至是乙烯)的反应。这个反应仅以很差的产率进行。试图使像环戊二烯这样活泼的双烯与一个简单烯烃结合，都会导致替代发生的双烯的二聚反应。一分子环戊二烯作双烯体，另一分子作亲双烯体，得到如下所示的笼状结构。



环戊二烯

在石油精炼的过程中，会产生大量的环戊二烯。它在室温下以其二聚体的形式存在，但可以在加热下分解为单体——较高温度下，熵的重要性增加 (Chapter 12)。它可以被氯化，给出六氯环戊二烯，此双烯与马来酸酐的 Diels-Alder 产物是一种阻燃剂。

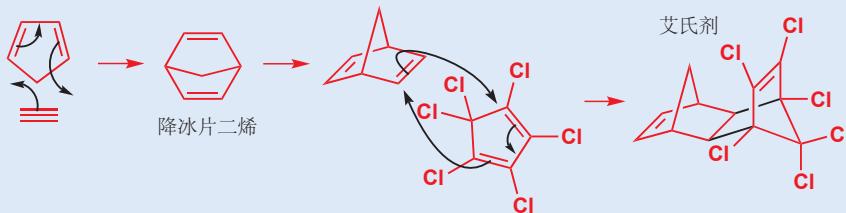


可以进行 Diels-Alder 反应的简单烯体，包括共轭的羰基化合物、硝基化合物、腈、砜，芳基烯

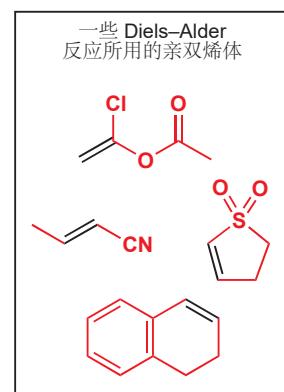
烃，乙烯基醚、酯，卤代烯烃，和双烯。除了目前为止您已经看到的几种，页边栏还示出了一些例子。最后一个例子中，右边环内的孤立双键接受双烯（的进攻），左边环则起到活化这个烯烃的作用。但我们所说的“活化”确切来讲是什么意思呢？我们待会将回到这个问题上。

狄氏剂和艾氏剂

在 1950s，有两种非常有效的杀虫剂被推出，它们的名字是“狄氏剂 (Dieldrin)” 和“艾氏剂/阿氏剂 (Aldrin)”。您也许猜出来，它们是由 Diels-Alder 反应合成的。艾氏剂由两个连续进行的 Diels-Alder 反应衍生。第一步中，环戊二烯与乙炔反应给出一个简单的对称笼状分子“降冰片二烯 (norbornadiene)”（双环[2.2.1]庚二烯）。降冰片二烯并不共轭，因而不能作为双烯体参与 Diels-Alder 反应。然而，由于笼状，它很具张力，会作为亲双烯体，与六氯环戊二烯反应给出艾氏剂。



这是一个很复杂的产物，但我们希望您能了解，它是如何通过着眼于两根黑色的键得以合成的。狄氏剂是艾氏剂的环氧化物。这两种化合物的使用，与很多有机氯化合物一样，因为被发现氯残留可能积累在食物链顶端的动物，例如猛禽和人类的脂肪中，最终被禁用。

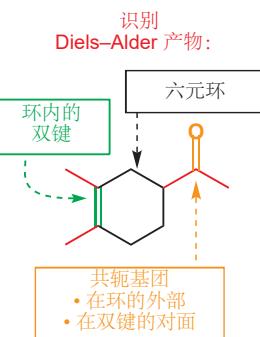
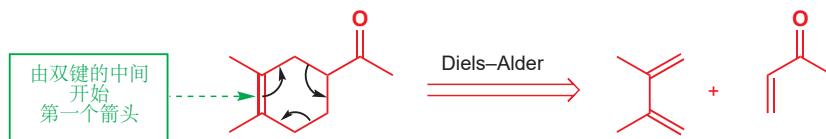


产物

识别一个 Diels-Alder 产物是简单直接的。着眼于六元环，和六元环内的双键，以及在环外，并处在烯烃对侧的共轭基团。这三点特征，意味着该化合物是可行的 Diels-Alder 产物。

找到起始原料最简单的方法，是用一个比大多数反应更接近真实的反应，来切断。您只需要画出逆 Diels-Alder 反应。为此，画出绕环己烯环移动的三个箭头，第一个箭头由双键的中心开始。当然，向哪个方向都没关系。

按假想的逆 Diels-Alder 反应切断



反应简单得不能再简单了——将两组分放在一起，无需溶剂或催化剂，只需加热即可进行。通常需要在 100–150°C 周围的温度，这可能意味着如果试剂挥发，如下，需要使用密封管。

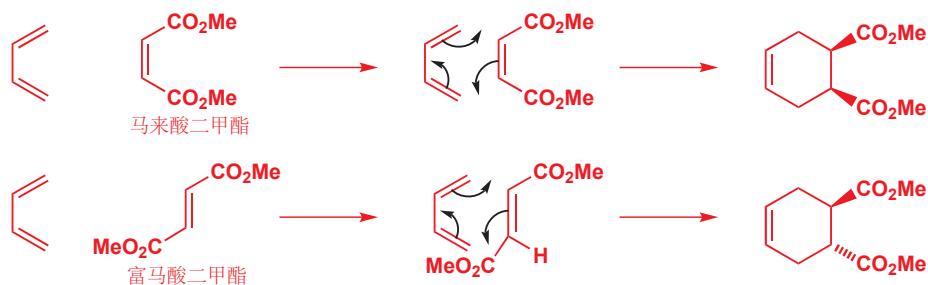


■ 此处显示的切断和逆合成箭头是关于如何制取分子，思考的方式。它们贯穿 Chapter 28 出现。

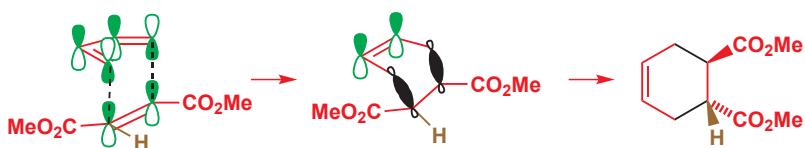
立体化学

Diels-Alder 反应是立体专一性的。如果亲双烯体上有立体化学，那么它会在产物中如实地重现。因此顺式和反式的亲双烯体会给出产物的不同非对映体。马来酸和富马酸的酯提供了一个简单的例子。

Interactive explanation of the effect of dienophile stereochemistry



两种情形中，酯基都简单地停留在原来的地方。在第一个反应的亲双烯体中，它们是顺式的，产物中也同样保留顺式。在第二个反应的亲双烯体中，它们是反式的，产物中也同样保留反式。第二个例子看起来说服力不那么强——我们可以提醒您，事实上，在反应中，双烯体会像下图一样，落到亲双烯体的顶部：

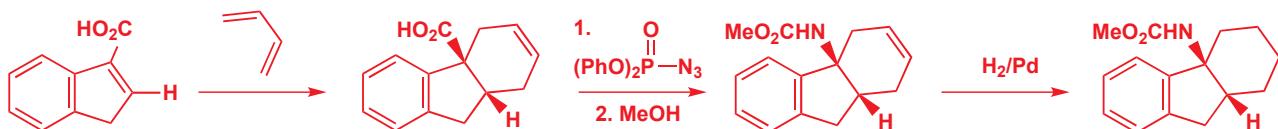


其中一个 CO_2Me 基在过渡态中被折叠在双烯体的下方，然后，当产物分子变平，变为最后一幅图所示的结果时， CO_2Me 基出现在环的下方。棕色氢保持与另一个 CO_2Me 基顺式。

Parke-Davis 公司对于治疗中风的药物的研究，提供了一个双烯体立体化学的有趣应用。他们想要的化合物是一种三环胺。它们事实上并不像 Diels-Alder 产物。但如果我们在六元环中合适的位置插入一根双键，那么 Diels-Alder (D-A) 切断就变得可行了。



丁二烯是一个好的双烯体，但所需的烯胺并不是好的亲双烯体。像羰基或硝基这样的吸电子基团更加可取：它们都能完成工作。从结果上，羧酸可以通过与使用 $(\text{PhO})_2\text{PON}_3$ 的重排反应，转化为胺。



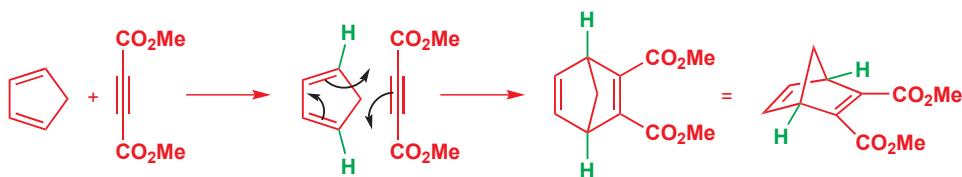
■ 与 $(\text{PhO})_2\text{PON}_3$ 发生的重排反应是一种 Curtius 重排：将会在 Chapter 38 中描述。

环交点处的立体化学一定是顺式，因为环状亲双烯体只能具有顺式双键。氢化反应可移去产物中的双键，由此可见，Diels-Alder 反应在饱和杂环的制取中也是有用的，尤其是当某些立体化学需要得到控制时。

双烯的立体化学

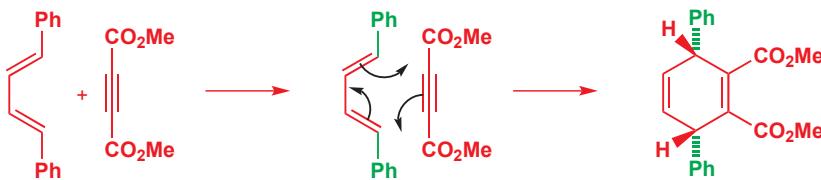
这稍稍复杂一点，因为双烯体可以是 **顺式,顺式**, **顺式,反式** (如果双烯不对称的话，此类还可分为两种)，和 **反式,反式**。我们将用相同的亲双烯体，由于三键没有立体化学，我们将选用一种丁炔二酸酯 (acetylene dicarboxylate, 亚乙炔基二甲酸酯) 为例挨个讨论。从**顺式,顺式**-双烯体开始并选用环状双烯是容易的。

■ 您可以将 Diels-Alder 反应纳入您脑海中，由单一几何异构体制取单一非对映体的方法的序列中：同 Chapter 33 中的方法。

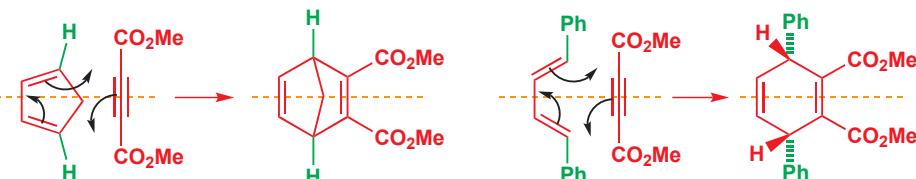


双烯体有两组取代基——内部的和外部的。内部的是桥 CH_2 基，反应后，它处在分子的某一侧（图示中处在六元环上方），两个绿色的氢在外部，在产物分子中仍在外侧。在最终图示中，它们处于六元环的下方。

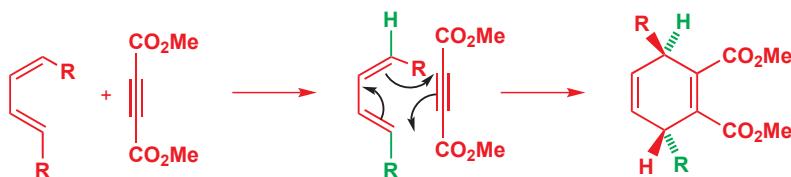
对于 *反式,反式*-双烯体，我们仅需交换两组取代基的位置，在这个例子中，将 Ph 放在原来 H 的位置上，将 H 放在原来桥 CH_2 基的位置上。反应如下所示：



绿色 Ph 基，在产物中，处在上个例子中的氢所处的位置上——在六元环的下方——氢在产物中则在上方。乍一看可能有点迷惑人，*反式,反式*-双烯体 给出两根苯基顺式的产物。另一种着眼方式在于它们的对称性。反应物都具有对称面，因为反应是协同的，取代基没有显著的移动，因而产物亦具有对称面。橙色虚线显示了这个对称面，与纸面成直角。



还剩一种情况——*顺式,反式*-双烯——它比前两种罕见，但有时也会遇到。双烯的不对称性意味着，两个取代基在产物中，显然会处在新的六元环的不同侧。



红色 R 基看上去可能妨碍了反应的继续，但当然，亲双烯体靠近时并不处在双键所在的平面，而是处在该平面的底部。这种立体化学为人所知的很少，因而很难找到一个有说服性的例子，很少的原因部分是制取 E,Z 双烯的困难性所造成的。有一个很好的方法，使用了您在 Chapter 27 中学过的两个控制双键几何结构的方法。首先通过甲醇对丁二炔的加成反应得到第一根顺式双键，然后由 LiAlH_4 对中间体炔基醇的还原反应得到第二根反式双键。

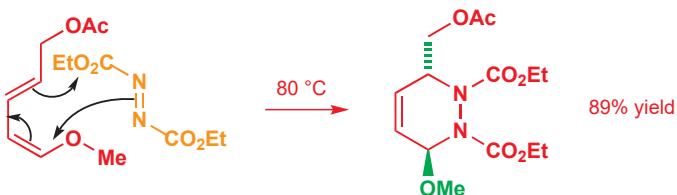
Interactive explanation of the effect of diene stereochemistry

▶ 这些反应的机理已于 pp. 682 和 684 给出。

▶ DEAD 是光延反应的关键组分: 见 p. 349.



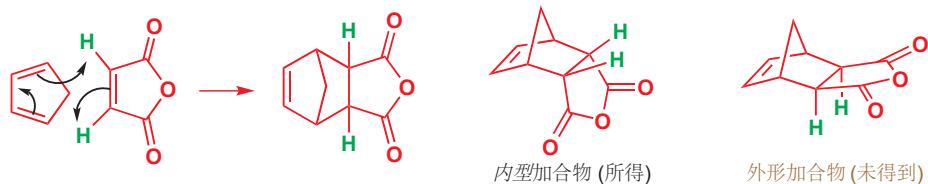
一个 Diels–Alder 反应使用了这个醇的乙酸酯, 还有一个有趣的亲双烯体 DEAD (偶氮二甲酸二乙酯——橙色所示)。产物亦极好的产率形成, 并且具有与预测一致的反式立体化学。DEAD 本身可以在 *E* 和 *Z* 异构体之间快速转化, *E* 占主导。



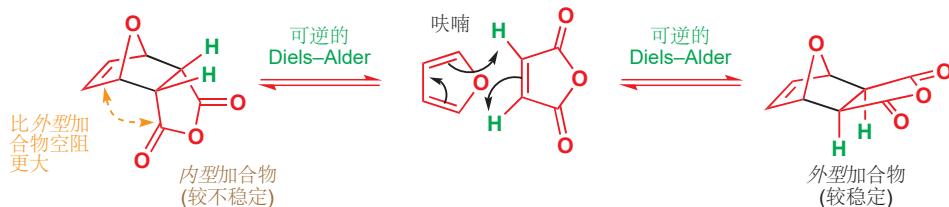
现在, 我们将讨论最有趣的情形, 双烯体和亲双烯体都具有立体化学时。

Diels–Alder 反应的内型规则

当双烯体和亲双烯体均为环状时, 这一点可能更容易理解。所有双键均为顺式, 立体化学很清晰。环戊二烯和马来酸酐的反应是有史以来最著名的 Diels–Alder 反应, 其中有两种产物都符合我们目前为止所描述的全部规则。它们都是可能的产物的非对映体——虽然具有四个立体中心, 但任何其他的非对映体都会具有不现实的张力。



两个绿色氢原子必须在产物中处于顺式, 而此时便会出现两种化合物, 被称作外型 (*exo*) 产物和内型 (*endo*) 产物。反应进行时, 所得的产物, 事实上是内型化合物。只有一种非对映体得以形成, 而它正是较不稳定的那个。我们如何知道呢? 嗯, 对于某些 Diels–Alder 反应可逆的情形, 即是在热力学控制下, 外型产物会取而代之地形成。最著名的例子由将环戊二烯换为呋喃, 亲双烯体不变的反应得到。



为什么外型产物更稳定呢? 请再次观察这两个结构。在分子的左侧, 有两个桥横跨新形成的键 (黑色表示) 的两端: 一个单 C 原子桥, 和一个双 C 原子桥。如果让较小的桥 (即单原子桥) 与酸酐环重叠, 那么就比另一种情况空阻小。

内型产物没有外型产物稳定, 但不可逆的 Diels–Alder 反应却倾向于形成它——它一定是反应的动力学产物。它形成得更快, 这是由于亲双烯体中缺电子的羰基与双烯体后部正在形成的 π 键之间

■ 这些名称来源于亲双烯体上的羰基与新形成的双键在空间上的关系。如果它们在同侧, 则被称作内型 *endo* (有些场合直接使用英文), 如果在不同侧, 则被称作外型 *exo*。

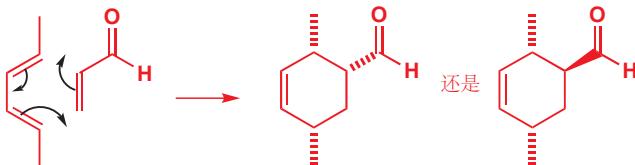
▶ 热力学和动力学控制已于 Chapter 12 中讨论过, 您已在 Chapter 30, p. 739 中遇到过与杂环发生的 Diels–Alder 反应。

存在成键相互作用 (bonding interaction)，继而导致了过渡态能量的降低，指向内型产物。



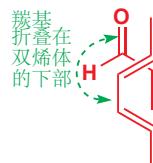
Interactive explanation of *endo* selectivity

非环状双烯体与亲双烯体的反应中，也能找到相似的结果。一般来说，只倾向于一种非对映体——亲双烯体中的羰基，离双烯体后部正在形成的 π 键最近的那种。下面是一个例子。

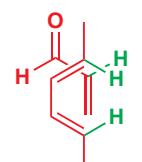


根据之前的讨论 (它是 *反式,反式* 双烯)，我们料到，两根甲基会彼此顺式，唯一的问题在于剩下的，醛基的立体化学——它向上还是向下？醛会是内型的——但哪个化合物是内型的呢？找到答案最简单的方式是画出在三维上正在接近的试剂。下面是一种方法。

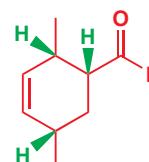
1. 画出反应机理和产物的图示，显示出您要确定什么。将已知的立体化学标上。这是我们已经做好了的 (上一幅图示)。



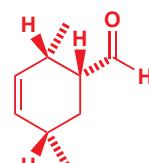
2. 将两个分子都画在纸平面上，双烯体在上部，亲双烯体的羰基折叠在双烯体的下部，以使之离正在形成的 π 键近。



3. 现在画出将要变为立体中心的碳上的所有氢原子。如右图绿色所示。



4. 画出产物的图示。将分子展开，以显示出六元环。上幅图中所有在右侧的取代基都在新分子的同侧。即，所有绿色的氢原子都彼此顺式。



5. 画出产物的最终图示，并用常规方法给出其他取代基的立体化学。这就是 Diels-Alder 反应的内型产物。

解释的时间

我们已经积累了相当多未经解释的结果。

- 为什么 Diels-Alder 反应发生得这么好？
- 为什么亲双烯体上必须具有共轭基团？
- 为什么每个化合物的立体化学都会在产物中如实地保留？
- 为什么动力学倾向于内型产物？

译者注：除此之外，您不妨可以假设双烯体是环状的(将两个 H 换为 CH_2)，判断出结果后再修正。



这样的疑问还有更多。本章前文简单的图示也不能解释为什么 Diels–Alder 反应仅在加热时发生，而试图将简单烯烃（而不是双烯）加成到马来酸酐上时，加热又不行了，但在 UV（紫外）光下却又可以了。

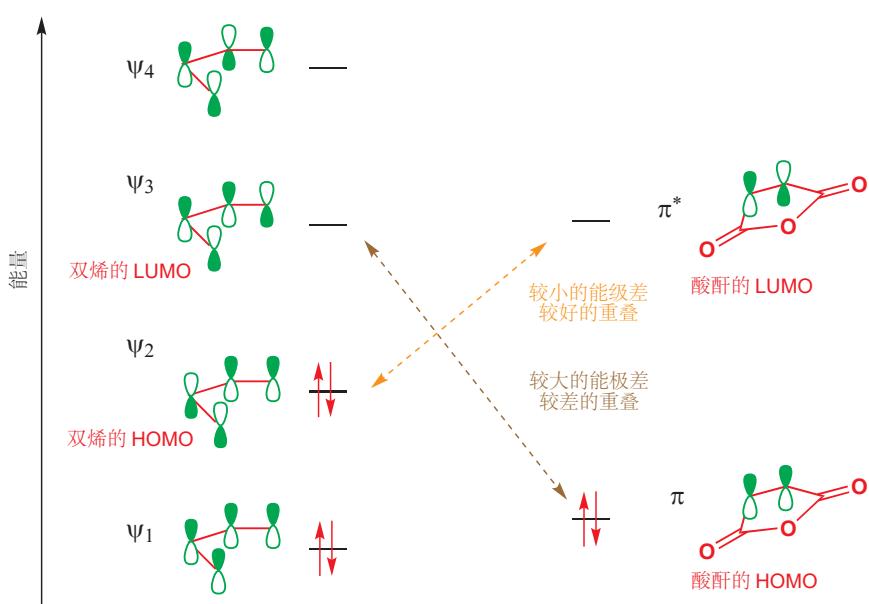
现在，我们会使用前线轨道理论，花费一节对这些问题予以解释。在所有种类的有机反应中，周环反应是最严格受控于轨道的，我们将要阐述的观点的发展是现代理论化学最伟大的成就。它只基于非常简单的原理，但却美丽而令人满意。

环加成反应的前线轨道描述

当发生离子型环化反应，例如本章开始的内酯化反应时，会形成一根重要的新键。令一个充满轨道与一个空轨道结合，就足以完成这根新键形成的任务。但若要完成两根新键同时形成的环化反应，两条充满的 p 轨道和两条空 p 轨道，就得能够排列在合适的位置上，并具有合适的对称性。如果我们画出上文的反应中的轨道，请观察会发生什么。我们可以试试烯烃的 HOMO (π) 与酸酐双键的 LUMO (π^*)（如侧边栏所示）。这一组合可以在一端成键，但在另一端却反键，这使得它们不能发生环化反应。显然，用另一组 HOMO/LUMO，即酸酐的 HOMO 和烯烃的 LUMO，也无济于事，因为它们的对称性同样不匹配 (mismatched)。

现在再来看看，如果将烯烃换为双烯会发生什么。我们还会使用缺电子的酸酐的 LUMO。现在，对称性便合适了，因为双烯体 HOMO（双烯体的 HOMO 是 ψ_2 ）的中间有一个波节，亲双烯体的 LUMO 同样如此（在中间有一个波节）。

如果我们尝试相反的安排，即双烯体的 LUMO (ψ_3) 与亲双烯体的 HOMO，对称性同样会是合适的。双烯体的 LUMO 具有两个波节，与亲双烯体具有两个波节的 HOMO 对称性相同。因此任何一对结合都是极好的。事实上大多数 Diels–Alder 反应使用缺电子的亲双烯体和富电子的双烯体，因此我们倾向于第一种安排。缺电子的亲双烯具有低能的 LUMO；富电子的双烯具有高能的 HOMO，因而这种结合会在过渡态中给出很好的重叠。能级会像下面这样，橙色所示的相互作用，由于轨道在能量上接近，比棕色所示的相互作用更好。



■ 您可能需要回忆有关共轭 π 体系的轨道的内容，您可以重新阅读 Chapter 7。

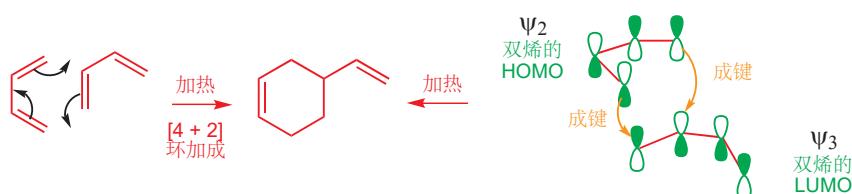
这就是为什么，在好的 Diels–Alder 反应中，我们通常使用带有共轭基团的亲双烯体。这样的双烯，由于 HOMOs 相对高能，因而会与亲电试剂迅速地反应。但简单烯烃也不适合作亲电试剂，因为它们的 LUMOs 相对高能；能降低烯烃 LUMO 的最有效的修饰方法，是将一个吸电子基团，如羰基或硝基，与双键共轭。最常见的 Diels–Alder 反应类别是——富电子的双烯体与缺电子的亲双烯体之间的反应。

双烯通过环加成反应二聚

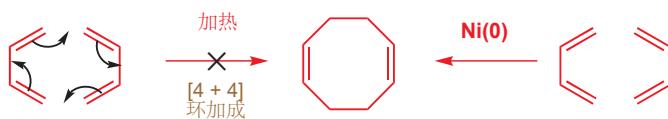
因为双烯体具有相对高能的 HOMOs，也具有相对低能的 LUMOs，它们应当能够与自身参与环加成。确实如此，双烯体会通过 Diels–Alder 反应二聚。有一分子的双烯扮演亲双烯的角色。对称性对于所示的相互作用是合适的，我们称这种反应（与本章所有的 Diels–Alder 反应一样）为“[4 + 2] 环加成反应”——数字代表参与反应的每个组分的原子数目。（译者注：有时也用各组分参与反应的电子对数标号。）

一种罕见的类型是逆电子需求的 Diels–Alder 反应 (reverse electron demand 的 Diels–Alder reaction)，其中亲双烯体带有给电子基团，双烯体带有共轭吸电子基团。这些反应使用亲双烯的 HOMO 和双烯的 LUMO 进行。这种组合仍符合轨道对称性的要求。

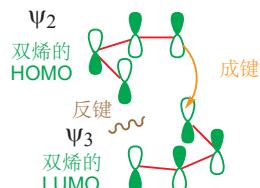
- 同一个特征，让双烯既能做亲电试剂，又能做亲核试剂，见 p. 148.



但双烯体所不能完成的，是通过 [4 + 4] 环加成反应一步形成八元环（在光化学条件下，或有过渡金属催化时是可行的，我们稍后将了解）。



您应当能预料到反应的失败，因为所需的轨道的两端必定具有错误的对称性，如同尝试烯烃的二聚反应时一样。



Diels–Alder 反应内型偏好的轨道解释

我们将使用一个双烯二聚反应，为我们对于形成内型产物的解释增添更多细节。为了使问题更加简单，我们将着眼于一个环状双烯——环戊烷——的二聚。在 p. 885，我们通过指出亲双烯上的共轭基团与烯烃后部发生的有利的电子相互作用，介绍了对于内型产物的偏好。



如果现在，我们画出当两个组分相遇而发生反应时，它们的前线轨道，我们首先便可看出，键形成时的对称性是正确的（黑色所示的轨道）。但同时我们也能看到，双烯后部的轨道（绿色的轨道）同样存在对称性合适的成键相互作用。这种相互作用不会导致任何新键的形成，但它会在产物的立体化学中留下痕迹。由于存在跨两个轨道之间的成键相互作用，内型反应是有利的。

Interactive orbital explanation for *endo* preference in Diels–Alder reactions



Diels–Alder 反应的溶剂

在 Chapter 12 中，我们讨论了改变溶剂会造成的影响，现在，我们将介绍在 Diels–Alder 反应中的一种显著而有用的特殊溶剂效应。反应本身不需要溶剂，通常将两种试剂混合在一起并加热便可。可以选用溶剂，由于反应中没有离子型中间体，因而似乎很明显，选择哪种溶剂是不重要的——任何可以溶解两种试剂的溶剂都可行。一般来说，这是对的，烃类溶剂通常是最好的。

然而，在 1980s，出现了一个非凡的发现。水，大多数有机反应最没希望的溶剂，对于 Diels–Alder 反应有很大的加速作用。即使只在有机溶剂中添加一些水，都能加速反应。这还不是全部。有水的反应的内型选择性通常高于无溶剂，或在烃类溶剂正在进行的反应。下面是一个简单的例子。

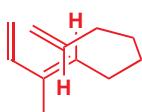
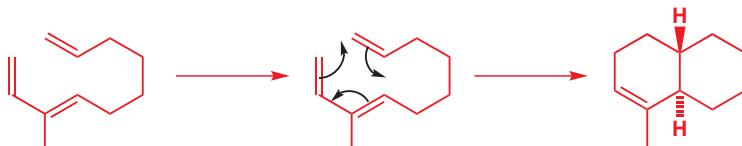
溶剂	相对速率	内型:外型比例
烃 (异辛烷)	1	80:20
水	700	96:4



这表明，不溶于水的试剂，会被水的作用聚集在油滴中，被迫靠得很近。水，确切地说，并不是一种溶剂——它几乎是一种反溶剂 (anti-solvent)! 像这样的反应有时被称作“在水上 (on water)”的反应，而不是“在水中 (in water)”的反应。

分子内 Diels–Alder 反应

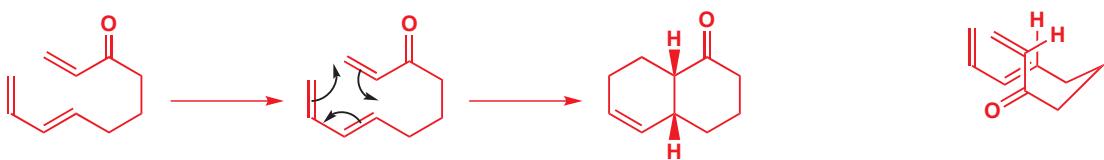
当双烯体和亲双烯体已经是同一分子的两部分时，通过跨空间的成键相互作用将它们持在一起就不那么重要了，因而通常倾向于外型产物。确实，很多分子内的 Diels–Alder 反应被更普遍的空阻因素支配，而非被内型规则所支配。



这个反应仅仅因为它是分子内的，所以才发生。亲双烯体上没有共轭基团附着，因此没有轨道会与双烯的后部重叠。分子仅仅通过空间上最有利的方式发生折叠（如页边所示，正在连接的链采取类椅式构象），这会得到反式环交点。

在下一个例子中，有一个与亲双烯体共轭的羰基。现在，由于分子可以通过折叠，使羰基享受与双烯后部的成键重叠的乐趣，因而得到较不稳定的顺式环交点。这回，正在连接的链不得不采取类船式构象。

■ 如果您思考 Diels–Alder 反应发生的方式，您会发现正在形成的环必须始终采取船式构象。如果您搭建模型，这会很清楚。

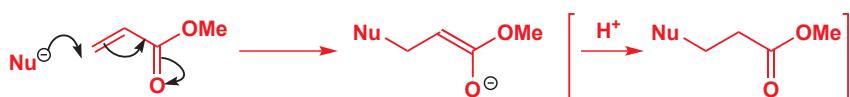


● 分子内 Diels-Alder

分子内的 Diels-Alder 反应可能给出内型产物，也可能相反！请准备好，可能得到外型、内型产物或它们的混合物。

Diels-Alder 反应中的区域选择性

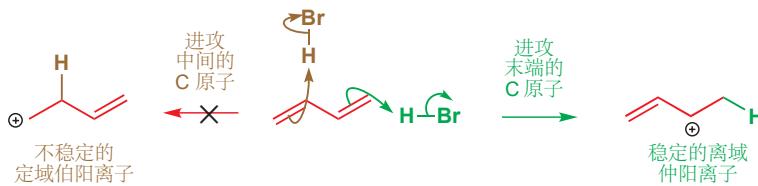
现在，我们将要称之为双烯体的化合物，是 Chapters 22 和 25 所讨论的重点，当时，我们称它们为 **Michael 受体**，因为它们是共轭加成反应的亲电组分。亲核试剂往往添加到这些烯烃的 β 碳原子上，因为这样得到的产物是一个稳定的烯丙基盐。普通烯烃不会与亲核试剂反应。



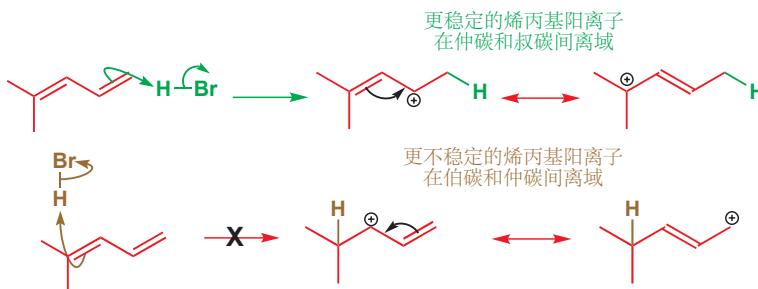
在前线轨道术语中，可以说是，与羰基的共轭降低了 LUMO (烯烃的 π^* 轨道) 的能量；并同时使这条轨道变形 (distort)，使它在 β 碳原子上的轨道系数 (coefficient) 比 α 碳原子上的大。亲核试剂沿着 β 碳原子较大的 p 轨道所在的轴靠近共轭烯烃。

这一特征同样可作为区域选择性的 Diels-Alder 反应的担保。对于双烯，所涉及的仍是这个轨道，如果双烯的 HOMO 同样是不对称的，那么反应的区域选择性就会被两个最大系数的轨道成键所控制。

那么双烯的 HOMO 是如何变形的呢？当双烯与亲电试剂反应时，最大的 HOMO 系数将会起到定位作用。考虑 HBr 对一个双烯的进攻。我们应当预料到，进攻会发生在双烯的末端，因为这样会给出可能的阳离子中最稳定的一个——一个烯丙基阳离子作为中间体。



在轨道术语上，由于双烯 HOMO 的轨道系数在两个端位较大，因而进攻发生于端位。丁二烯的 HOMO (Ψ_2) 如页边栏所示，您可以从中观察出这一信息。因此双烯在 Diels-Alder 反应中通过其两端的碳来发生反应就不足为奇了。但假设两端是不同的——那么会在哪里反应呢？我们同样可以转而研究与其与 HBr 的反应作为指导。HBr 对一个不对称双烯的加成会给出两种可能的烯丙基阳离子中，更稳定的一个作为中间体。



已于 Chapter 22 中讨论。

简单烯烃的 LUMO (π^*)

- 高能
- (两个位点) 系数相等

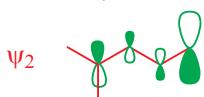
不饱和羰基化合物的 LUMO

- 能量较低
- 系数不等

丁二烯的 HOMO



1,1-二甲基丁二烯的 HOMO

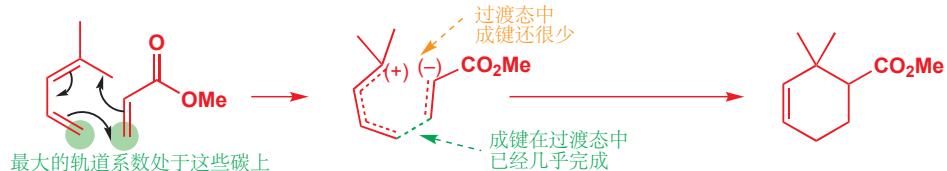


■ 利用化学反应的区域选择性了解化合物的轨道系数分配并不算是“作弊”。化学是利用实验证据发现其背后的理论，而非用理论告诉我们什么应该发生的学科。事实上，计算化学家已经计算了不对称双烯的 HOMO 能量，以及系数分配，并得到了相同的结论。

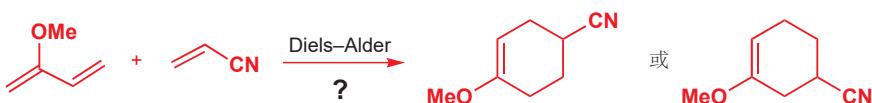
译者注：在稳定的离域极限式中，有负电荷的位置 HOMO 分布大，有正电荷的位置 LUMO 分布大，这是所谓的“用电性”判断动力学活性的一种方式。

Interactive explanation of regioselectivity in Diels–Alder reactions

在轨道术语中，这意味着双烯的 HOMO 发生变形，与质子反应的一端有更大的系数。当不对称双烯与不对称亲双烯在一个 Diels–Alder 反应中结合时，反应本身会变得不对称。它仍然是协同的，但在过渡态中，每个组分中最大轨道系数的两端会更率先成键，这也决定了反应的区域选择性。



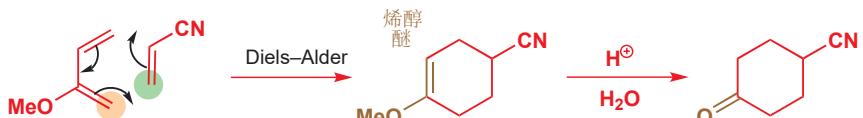
确定会形成那种产物最简单的方法，是画出“离子型”的分步机理，找出双烯的哪一端会与亲双烯的那一端反应。当然，这种分步机理并不完全是正确的，但它可以指向这些试剂反应时的正确取向，您可以在之后画出正确的机理。作为例子，请试试下面的，有一个取代基在中间的双烯的反应：



首先，确定双烯作为亲核试剂时会在哪里反应，再确定亲双烯作为亲电试剂时会在哪里反应。这会暗示它们 HOMO 和 LUMO 最大的轨道系数所在的位置，已在下图圈出。



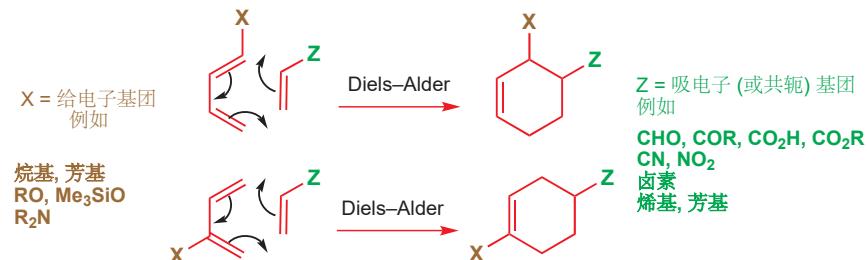
现在，将试剂以能使这两端发生结合的正确取向画出，并画出协同的 Diels–Alder 反应。



这是一个重要的例子，产物中出现了烯醇醚官能团，可以用酸的水溶液将其水解为酮 (Chapter 20)。

对 Diels–Alder 反应中的区域选择性的总结

该反应最重要的取代模式，是在双烯体上有给电子基团 (X)，或在一端，或在中间；并在亲双烯体的一端上有吸电子基团 (Z)。将会得到的产物如下所示。



● 帮助记忆

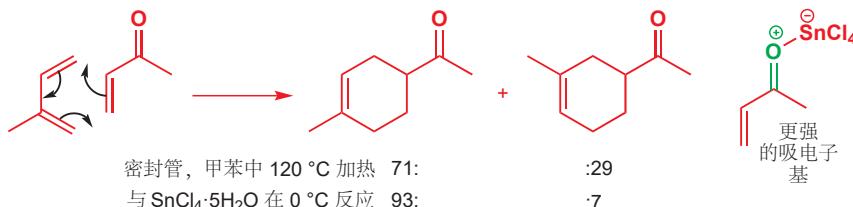
如果您想要一个规则以帮助记忆，试试这个。

- Diels-Alder 反应是邻对位定位的，具有芳香过渡态的环加成反应。

如果您观察过上面的两种产物，您就会了解到，这种记忆法是有效的：第一种中，两个取代基 X 和 Z 位于相邻的碳原子上，正像是苯环上的邻位取代基；第二种产物的 X 和 Z 具有 1,4-关系，就像是对位取代基。与芳香性的联系（所谓的“芳香过渡态”）仅仅意味着，过渡态是环状的，并包含六个电子。我们还没有探究此现象会造成怎样的结果，但我们很快就会这样做。

Diels-Alder 反应中的 Lewis 酸催化

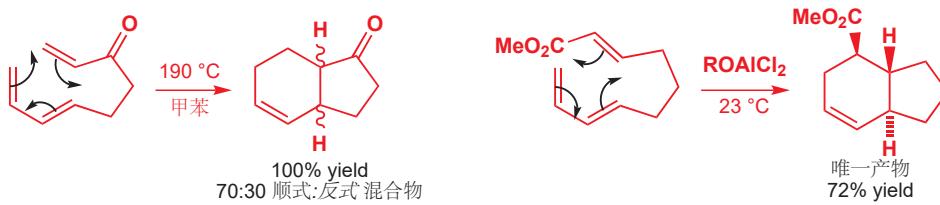
当试剂不对称时，可以与亲双烯体上的吸电子基结合的 Lewis 酸，通常能通过进一步降低亲双烯体 LUMO 的能量，来催化反应的发生。它还有另一个优势：它会增加 LUMO 在不同碳上轨道系数的差异（Lewis 酸络合的羰基是更强的吸电子基），可能因此增加区域选择性。



这个 Diels-Alder 反应是有用的，因为它产生了一种在天然萜类中（见 Chapter 42）中常见的取代模式（对位）。但只在双烯上引入一个甲基，所得的区域选择性并不是非常好——当两个化合物被一起置于密封罐中并在 120°C 下加热时，反应给出 71:29 的混合物。在 Lewis 酸 (SnCl_4) 的存在下，反应可以在低温下进行（低于 25°C），无需密封管，并且区域选择性提高到 93:7。

分子内 Diels-Alder 反应的区域选择性

正如分子内反应的立体选择性可能被破坏一样，区域选择性也可能被破坏。可能这些试剂根本不可能以“正确”的取向靠在一起。下面的例子中，连接双烯体和亲双烯体的链非常短，仅三个碳原子因此无论共轭羰基在哪里，区域选择性都相同。



第一个例子具有“正确”的取向（邻位）但第二个例子则具有“错误”的取向（间位）。较短的拴绳使之没有任何其他取向的前景，并且，由于反应是分子内的，它无论如何都可以进行。注意在 Lewis 酸 (ROAlCl_2) 催化的反应中所需的温度较低。

Diels–Alder 反应的 Woodward–Hoffmann 描述

福井谦一 (Kenichi Fukui) 和 Roald Hoffmann (罗尔德·霍夫曼) 因轨道对称性在周环反应中的应用获得了 1981 年的诺贝尔奖 [Woodward (伍德沃德) 去世于 1979 并因此无法分享这一奖项：他已经因在合成上的工作获得了 1965 年的诺贝尔奖]。他们的描述同样使用了我们之前所用的前线轨道方法，您需要了解的很少。他们首先考虑了起始原料的所有轨道和产物的所有轨道之间很基本的关系。这对我们来说相当复杂，因此我们不会在这里阐述，我们只会集中于总结这些分析的结论——Woodward–Hoffmann 规则 (rules)。其中最重要的叙述是：

● Woodward–Hoffmann 规则

在热周环反应中， $(4q + 2)_s$ 和 $(4r)_a$ 组分的数目之和必须是奇数。

这需要一些阐释。组分指作为一个单元参与周环反应的一根键或一条轨道。一根双键是一个 π_2 组分。数字 2 是这个称呼中最重要的部分，它表示电子的数目。前缀 π 告诉我们电子的类型。一个组分可能具有任何数目的电子 (一个双烯是一个 π_4 组分)，但不可能是 π 和 σ 电子的混合。现在回头再看这个规则。这些称呼， $(4q + 2)$ 和 $(4r)$ 指组分中电子的数目，其中 q 和 r 是整数。烯烃是 π_2 组分，因此它属于 $(4q + 2)$ 类；双烯是 π_4 组分，属于 $(4r)$ 类。您已经了解过， $4n + 2$ 数目在芳香性中的重要性；这里的重要性与之密切相关。

那么，后缀“s”和“a”是什么意思呢？后缀“s”代表同面 (suprafacial)，“a”代表异面 (antarafacial)。同面组分的两端在同面/同侧形成新键，异面组分的两端对面形成新键。如果您觉得容易理解，您可以像这样思考 Woodward–Hoffmann 规则：

● Woodward–Hoffmann 规则: 另一版本

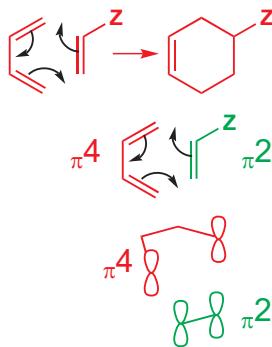
在一个(被)允许的热周环反应中，总结如下：

- 带有 2, 6, 或 10 个电子的同面组分的数目
- + 带有 0, 4, 或 8 个电子的异面组分的数目
- = 一个奇数

必须是奇数的是相关组分的数目，而 (显然) 不是电子的数目。并且，您必须忽略本总结不涉及的组分类型 (例如，您可以添加任意多的，具有四个电子的同面组分——它们不参与计数)。

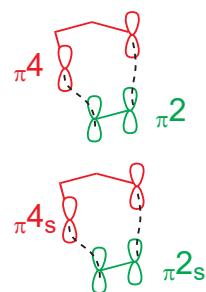
注：与被允许的 (allowed) 相对的是禁阻的 (forbidden)。
为与国内翻译相统一，“被”字在后文将被省去。

来看看这对于 Diels–Alder 反应是如何起作用的。下面是流程。



1. 画出反应机理 (我们选取了一个笼统的例子)。
2. 选择组分。任何参与机理的键都必须包含在内，任何不参与的都不包含。
3. 画出组分聚集在一起以参与反应的方式的三维图，在各组分的末端 (仅末端！) 画出轨道。轨道是没有阴影的 p 轨道，不构成 HOMOs 或 LUMOs 或任何特定的分子轨道。不要试图把前线轨道理论和对于周环反应的 Woodward–Hoffmann 描述混为一谈。

4. 在要形成新键的地方连接组分。通常使用涂色的虚线。



5. 根据新键在相同侧，还是相反侧形成，给每个化合物标注“s”或“a”。在您到目前为止见过的所有（以及，事实上您将见到的绝大多数）环加成反应中，两个组分都同面反应。

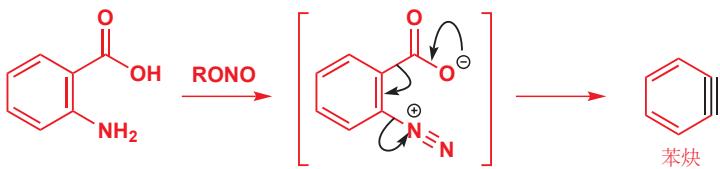
6. 数 $(4q+2)_s$ 和 $(4r)_a$ 组分的数目。如果总数是奇数，那么反应是被允许的。在此情形中，有一个 $(4q+2)_s$ 组分（烯烃），没有 $(4r)_a$ 组分。总和 = 1 因此是允许的反应。具有其他对称性的化合物，即 $(4q+2)_a$ 和 $(4r)_s$ 组分不计入统计。它们可以有任意多。

您可能觉得，从对 Diels–Alder 反应的 Woodward–Hoffmann 处理中得不到什么有用的东西。它既不能解释内型选择性，也不能解释区域选择性。然而，其他周环反应（尤其是下一章的电环化反应）的 Woodward–Hoffmann 处理是非常有用的。

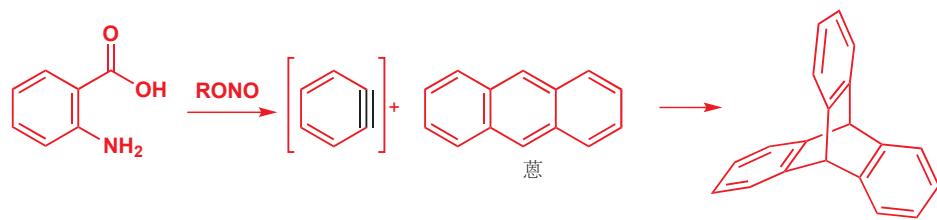
通过环加成反应捕捉活泼中间体

在 Chapter 22 中，您遇到了一种引人注目的中间体，苯炔。可在 Diels–Alder 反应中被捕获可以作为使其难以置信的结构的存在令人信服的证据。用于此目的的其中一种苯炔生成方法，是邻氨基苯甲酸（2-氨基苯甲酸）的重氮化。

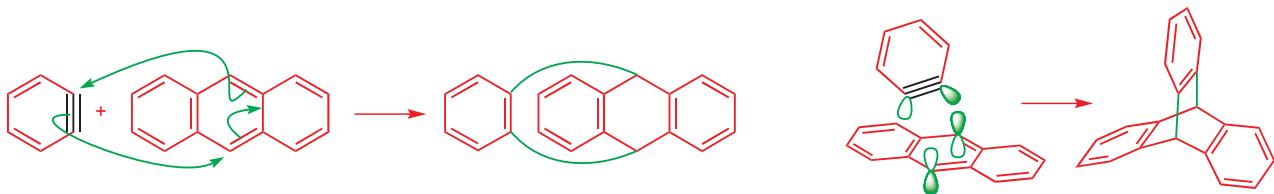
■ 它同样阐释了为什么 p. 887 的 [4 + 4] 环加成，以及 p. 886 的 [2 + 2] 环加成都失败了：画出反应后您会发现，它们不具有 $(4q+2)_s$ 和 $(4r)_a$ 组分——成功的反应必须具有奇数数目。



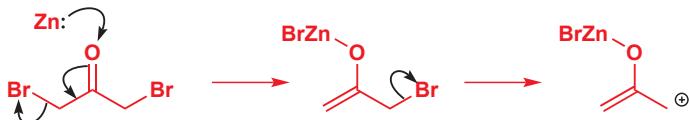
苯炔看上去可能并不像一个好的亲双烯体，但它是一个非常不稳定的亲电分子，因而必定具有较低能的 LUMO（三键的 π^* ）。如果在双烯的存在下生成苯炔，就会发生有效的 Diels–Alder 反应。蒽（anthracene）可与之给出一个具有对称的笼式结构的有趣产物。



很难有说服力地画出机理。两个平面分子在相互正交的平面上彼此靠近，因而苯炔定域 π 键的轨道会与蒽中心环上的 p 轨道相互作用。



另一由环加成产物提供证据的中间体是氧烯丙基阳离子 (oxyallyl cation)。这个化合物可以提供用金属锌处理 α,α' -二溴代酮制得。第一步是烯醇锌的形成 (对比 Reformatsky 反应)，既可以用锌对氧的进攻，又可以用其对溴的进攻表示。现在，另一个溴可以以阴离子形式离去。由于之前有吸电子的羰基，因而它无法离去。现在，它与一个富电子的烯醇盐相邻，这样阳离子可以被共轭所稳定。

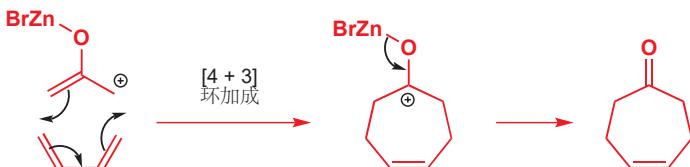


这个烯丙型阳离子具有三个原子，但只具有两个电子，因此它可以参与与双烯的环加成反应——电子总数是六，与 Diels–Alder 反应中的一样。这是一个 [4 + 3] 全同面的环加成反应。



Interactive mechanism for [4 + 3] cycloaddition

■ 记住，括号中的数字， $[4 + 2]$ 等，代表原子个数。Woodward–Hoffmann 规则中 $(4q + 2)_s$ 和 $(4\ell)_a$ 中的数字，代表电子个数。此处的 $[4 + 3]$ 环加成涉及一个 π^4_s 和一个 π^2_s 组分 (即，有一个 $(4q + 2)_s$ 组分，没有 $(4\ell)_a$ 组分，因而是允许的)。

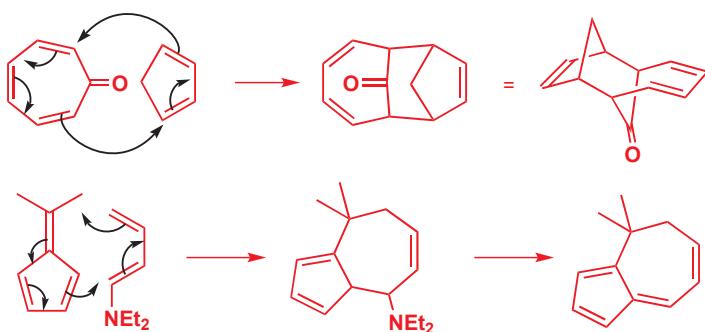


其他热环加成

Woodward–Hoffmann 规则的一个简单结果是，电子总数为 $(4n + 2)$ 的环加成反应，如果是同面的，则往往被允许：它们必定始终涉及奇数数目的 $(4q + 2)_s$ 组分。这样的反应通常被认为是具有“芳香过渡态”的反应，这是因为它与芳香性对于 $(4n + 2)$ 电子的需求明显有联系。六是最常见的 $(4n + 2)$ 数字，但也有少数涉及十个电子的环加成反应。大多是双烯 + 三烯的反应，即 $\pi^4_s + \pi^6_s$ 环加成。下面是一对例子。



Interactive mechanism for [4 + 6] cycloaddition



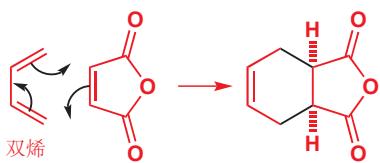
在第一个情形中，羰基和双烯的后部有内型关系——这个产物以 100% 产率形成。在第二个情形中，第一个产物在反应条件下失去 Et_2NH 并得到所示的烃。这类反应更多是一种反常：时至今日，最重要的环加成反应类别仍是 Diels–Alder 反应。

Alder 烯反应

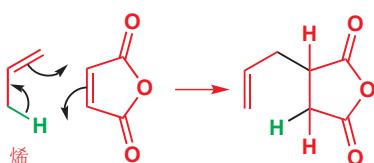
译者注：烯反应在大多数教科书中被归为环加成反应，在有些教科书中也曾被单独分为第四类周环反应。

Diels–Alder 反应最初被称为“双烯反应 (diene reaction)”，因此当这个著名团队的一半人 (Kurt Alder) 发现了一个类似的，但只需要一个烯烃的反应时，它被称之为 **Alder 烯反应 (ene reaction)**，这个名称沿用至今。在此对比 Diels–Alder 和 Alder 烯反应。

Diels–Alder 反应



Alder 烯反应



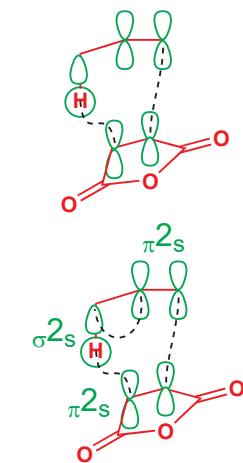
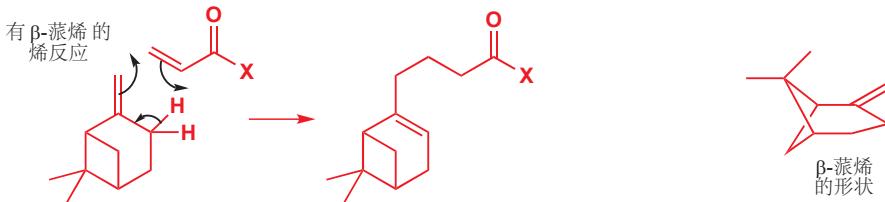
看待烯反应最简单的方式，是将它描绘为一个 Diels–Alder 反应，其中双烯的一根双键被一根 C–H 键（绿色）所替代。这个反应并不形成新的环，产物只具有一根新的 C–C 键（在产物中以黑色显示），和一个跨空间转移的氢原子。除此之外，这两个反应相当相似。

烯反应在轨道术语上有相当大的差异。对于这个反应的 Woodward–Hoffmann 描述，我们必须使用 C–H 键的两个电子，替代 Diels–Alder 反应中双键的两个电子，但我们必须确保所有轨道都是平行的，如图所示。

C–H 键与烯的 p 轨道平行，因此将要发生重叠以形成新 π 键的轨道已经平行了。两个分子靠近时处在相互平行的平面内，因此将要重叠形成新 σ 键的轨道也已经指向彼此了。但电子有两种类型， π 和 σ ，我们必须将烯分为两个组分讨论，一个 π^2 和一个 σ^2 。然后我们就可以进行带有三个组分的全同面反应了。

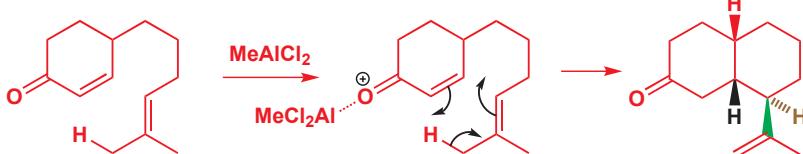
全部的三个组分都是 $(4q + 2)_s$ 类型的，加起来的总数是三——一个奇数——因此反应是允许的。对于 Diels–Alder 反应，我们的讨论是逐步进行的，但由于这两个反应很相似，您应当证明给自己，您可以将此方法应用于此。

现在，是一些真实例子。大多数烯反应中的简单烯烃是马来酸酐。其他亲双烯体——或亲烯体（enophiles），我们应该这样称呼——工作得并不那么好。然而，对于一种特殊的烯烃，天然的松树多萜 β -蒎烯 (β -pinene)，可以与例如丙烯酸酯等发生反应。



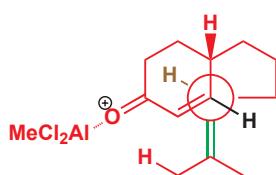
■ 我们将在 Chapter 35 中更细致地讨论如何给 σ 键标注 s 或 a。在这里，由于 H 的 1s 轨道， σ 键同面反应。

这两个分子之间主要的相互作用是外环烯烃的亲核端和丙烯酸酯的亲电端之间的作用。这两个原子分别在 HOMO 和 LUMO 上具有最大的轨道系数，在过渡态中，这两个原子之间的成键会比其他地方更率先发生。对于大多数普通烯烃、亲烯体发生的有效的烯反应，有必要用 Lewis 酸催化以使亲烯体更加亲电，或通过分子内反应（或二者皆有！）。

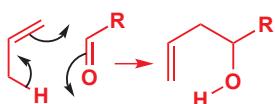


■ 在 Chapter 32, p. 847, 我们考察了使用拴绳来约束单一对映体形成的方法。

“烯”组分被传递到烯基酮的底面，这是由于它的拴绳太短，无法将其传递到顶面，因而形成顺式环交点。第三个中心的立体化学从反应的 Newman 投影式（Chapter 16）观察会简单得多。页边的图是俯视新的 C–C 键以得到的，颜色会帮助您了解立体化学进行的方式。

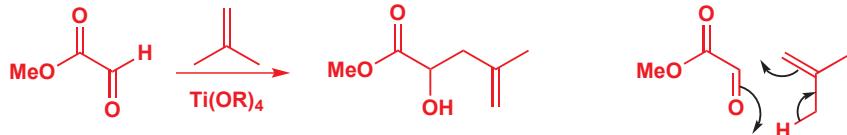


羰基烯反应



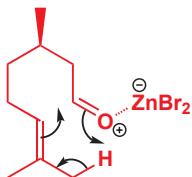
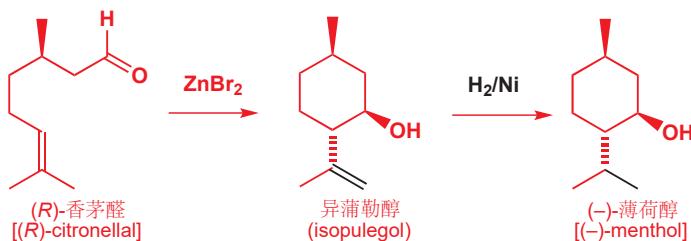
亲烯体具有双重作用，在一端被一根 C=C 双键进攻，并在另一端被一个质子进攻，因此羰基事实上是一个非常好的亲烯体。这些反应通常被称作“羰基烯 (carbonyl ene)”反应。

重要的相互作用是烯体系的 HOMO 和羰基的 LUMO 之间的作用——Lewis 酸催化可以进一步降低 LUMO 的能量。如果有选择的机会，最亲电的羰基 (带有最低 LUMO 的) 会参与反应。



由于此烯烃是对称的，因而烯反应的发生可能并不明显。事实上，产物中的双键并不与起始原料中的在同一位置上，正如机理所示。

一个在商业上重要的羰基烯反应是薄荷醇生产过程的一部分，薄荷醇被用于为很多产品提供薄荷气味以及味道。这是在另一个萜烯衍生物上的分子内烯反应。



第一步中发生了什么并不明显，但烯烃的移动、闭环的发生，以及一根 (而非两根) 新 C—C 键的形成会为您提供线索，说明这是一个 Lewis 酸催化的羰基烯反应。

立体化学来源于过渡态构象的全椅式排列。甲基在这个构象中会采取平伏位点，并固定其他键形成的方式。同样，颜色会使发生的变化更加清晰可见。



Interactive mechanism for the intramolecular carbonyl ene reaction

薄荷醇的批量生产

用化学过程生产可以从薄荷植物中天然地获得的薄荷醇对您来说可能有些奇怪。这个过程现在是世界上大部分薄荷醇生成的方式，因此它一定有某种意义！是事实，在可以生产例如大米等粮食作物的肥沃土地上种植生产薄荷醇是一种浪费，而薄荷醇工业生产的起始原料正是我们刚刚遇到的同一种 β -蒎烯。在贫瘠的土地上种植用于纸张和家具的松树时，可以大量地获得这种化合物。Chapter 41 将讨论这一过程的早期阶段。

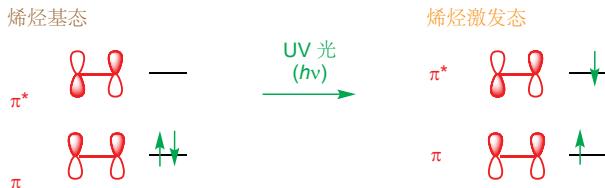
允许的反应

一个反应被“允许”并不意味着它会发生。这仅仅意味着它在理论上可行。就像，您可能被“允许”从一个三米高的墙上跳下去，但您并不会这么做。

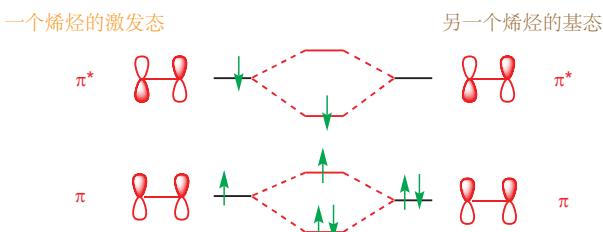
光化学 [2 + 2] 环加成

现在，我们将离开 Diels–Alder 和烯反应这样的六电子环加成，出发去考察一些四电子环加成。很明显，四不是 ($4n + 2$) 数字，但是，我们在 p. 892 描述 Woodward–Hoffman 规则时，我们的前提是“热反应”。当热反应 (被热能驱动) 被光反应 (photochemical, 被光能驱动) 替代时，任

任何带有 $4n$ 个电子的环加成反应都会被允许。在光化学条件下，规则变为，任何热不允许的环加成反应都是光允许的。这是由于，当两个对称性不匹配的烯烃试图反应时，光将一个烯烃转化到激发态，于是避免了问题。首先，一个电子被光能从 π 激发到了 π^* 轨道。



现在，将一个烯烃的激发态与另一个烯烃的基态组合，就可以解决对称性的问题了。混合两个 π 轨道，会得到两个新分子轨道，两个电子能量降低，一个电子能量升高。混合两个 π^* 轨道也同样好——一个电子能量降低，没有电子能量升高。结果是，三个电子能量升高，一个电子能量降低。成键可以发生。



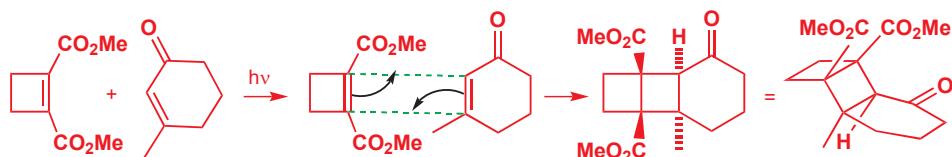
在 Chapter 7 中，我们讨论了为什么共轭体系比非共轭体系更容易吸收 UV 光。

烯烃可以以这种方式二聚，但两种不同烯烃的反应更加有趣。如果一个烯烃与一个共轭基团成键，那么只有它会吸收 UV 光，并被激发，另一个烯烃会留在基态。由于被激发的烯烃没有简单的表达方式，因而画出这些反应的机理是困难的。一些人将其画为双自由基 diradical (由于每个电子都在不同的轨道上)；还有些人倾向于画为协同反应，并在被激发的烯烃上标注星号。

一个光化学 [2 + 2] 环加成：两种绘制机理的方式



反应在每个组分内部都是立体专一性的，但并没有内型规则——有共轭基团，但没有“双烯的背景”。通常得到空阻最小的过渡态。中心图示中的虚线简单地显示了正在形成的键。在反应过程中，两个旧环不彼此叠加，产物的构象看起来没什么阻碍。

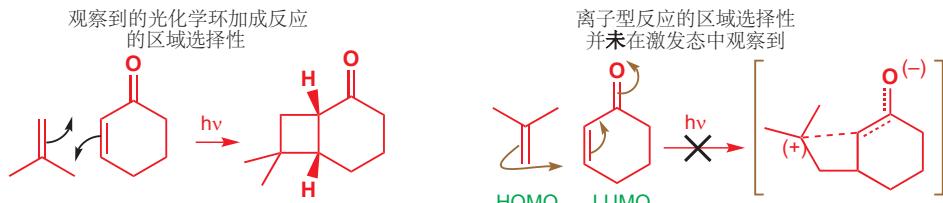


您可能困惑，为什么这个反应，即使得到的是具有张力的四元环，却仍能发生呢：为什么产物不回到两个起始原料呢？逆反应和正反应一样，受控于 Woodward–Hoffmann 规则，想要回到起始原料，四元环产物也需要吸收光。但由于它们已经失去了它们的 π 键，因而没有低能的空轨道可以

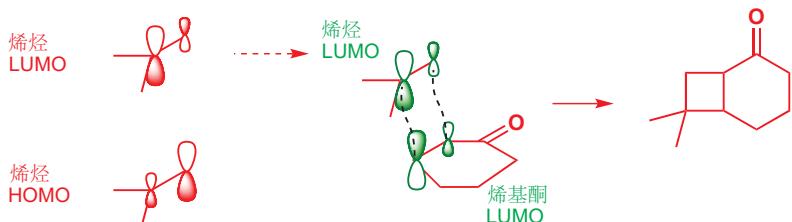
让光将电子带入其中(见 Chapter 7)。光化学反应的逆反应,仅仅因为没有能使化合物吸收光的机理,而不可能发生。

光化学 [2 + 2] 环加成反应中的区域选择性

观察到的区域选择性如下所示。如果我们像在热反应中做的那样,将烯烃的 HOMO 与烯基酮的 LUMO 结合,然后使用前线轨道上较大的轨道系数,以在过渡态中最大程度地稳定电荷,我们会发现,取向是正好相反的。



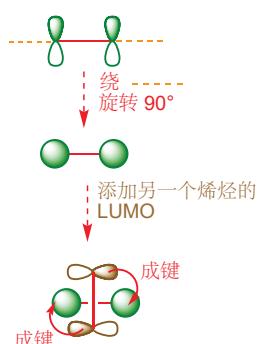
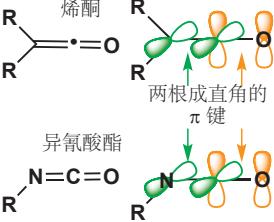
但我们正在进行的是一个光反应。如果您回顾在 p. 897 的轨道图,您会发现,在激发态的反应中,真正重要的是 HOMO/HOMO 和 LUMO/LUMO 相互作用。烯烃 LUMO 轨道系数的大小正好与其 HOMO 的相反。事实上,由于烯基酮被激发,它的 LUMO 中含有一个电子,因此正是两个 LUMOs 之间的重叠(下图中所示)形成了新键,并指向被观察到的产物。快速得出结论的最简单方法,是画出与您在一般的 HOMO/LUMO 或弯曲箭头控制的反应中所预料到的,相反的结果。



热 [2 + 2] 环加成

尽管我们告诉您的规则确实存在,仍然给出四元环的有一些热 [2 + 2] 环加成。它们的特征是一个简单烯烃与一个特定类型的一—必须在同一碳原子上带有两根双键—亲电烯烃反应。最重要的例子是烯酮和 (ketenes) 和异氰酸酯 (isocyanates)。它们的结构具有两根成直角的 π 键。

此处是二甲基烯酮给出环丁酮,和氯代硫酰异氰酸酯给出 β -内酰胺的两个经典反应。



为了理解这些反应工作的原因,我们需要考虑一种新的、潜在富有成效的使两个烯烃彼此靠近的方式。正如您在 p. 886 所了解的,这两个烯烃的热环加成不工作的原因是 HOMO/LUMO 的结合在一端是反键的。

如果将一个烯烃转到与另一个烯烃 90° 的位置,便会有一种使一个烯烃的 HOMO 可能在与另一个烯烃的 LUMO 在两端成键的方式了。首先,我们旋转一个烯烃的 HOMO,使我们俯视 p 轨道。



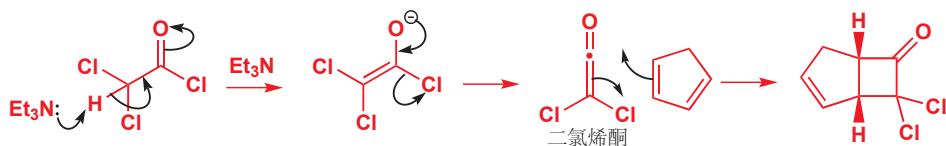
然后，我们将另一个烯烃的 LUMO 加到这个 HOMO 的顶上，并与之成角 90° ，使在两端发生生成键相互作用的可能性存在。

这种排列看起来很有希望，但在另外两个角上，则有反键！总体上，没有净成键。我可以通过在 LUMO 的一端添加一个 p 轨道，使之与 LUMO 成直角，这样 HOMO 的两个轨道就可以与这条额外的 p 轨道成键了。现在有四个成键相互作用和两个反键相互作用。平衡偏向于发生反应。这同样难以画出来！

烯酮中心的 sp 碳原子具有与其第一个烯烃成直角的额外 π 键 ($C=O$)——对于热 [2 + 2] 环加成是完美的。它们同样亲电，因而也具有合适的低能 LUMOs。

烯酮 [2 + 2] 环加成

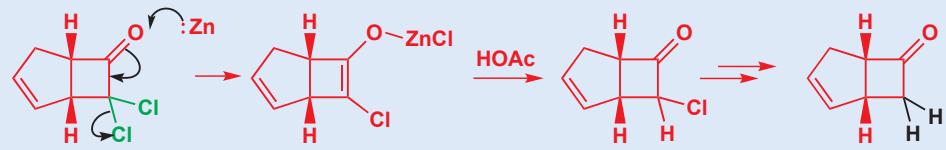
烯酮本身通常由丙酮高温裂解 (pyrolysis) 制得，通常通过但一些烯酮也容易在溶液中制得。二氯乙酰氯上的质子酸性很强，甚至在叔胺的作用下也可以移去，然后再通过 E1cB 消除反应失去一个氯离子即可得到二氯烯酮。如果反应在环戊二烯的存在下进行，则会发生一个非常有效的，区域和立体专一性的 [2 + 2] 环加成反应。



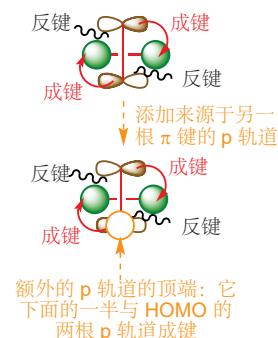
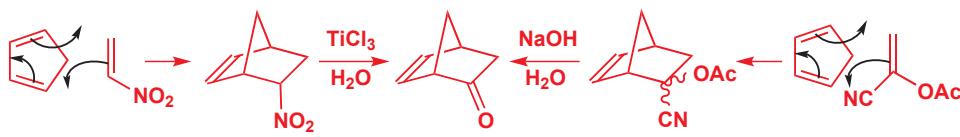
环戊二烯上最亲核的原子添加到烯酮最亲电的原子上，由于环戊二烯的双键为顺式，因而在环交点上得到顺式几何结构。令人印象深刻的是，即使是这样极好的双烯，也不能使烯酮作为亲电试剂发生 Diels–Alder 反应。[2 + 2] 环加成的发生一定快得多。

产物的使用

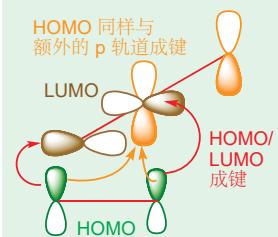
二氯烯酮的使用是方便的，但产物通常不需要这两个氯原子。幸运的是，它们可以通过醋酸溶液中的金属锌移去。锌形成烯醇锌，再在酸性下转化为酮。连续移去两个氯原子。您之前就见过在 Reformatsky 反应中 (Chapter 26, p. 631)，通过还原得到烯醇锌的过程 (p. 894)。



但如果我们要一个烯酮 [4 + 2] 环加成的产物，该怎么办呢？我们必须使用一个不是烯酮，但却可以在之后转化为酮的化合物——一个被掩蔽的烯酮或者说烯酮等价物 (masked ketene, ketene equivalent)。最重要的两种类型是硝基烯烃和“氰乙醇酯 (cyanohydrin ester)”类的化合物。



如果您觉得上方的画法难以理解，请试试下面的三维表达。



寻找环丁烯酮合成的起始原料

四元环的切割非常简单——您只需要将它们切成两半，并画成两个烯烃。可能有两种操作方式。

用 $NaOH$ 将硝基化合物转化为酮的过程是您在 Chapter 26 (p. 612) 遇到的 Nef 反应的替代反应，您应当能够自己书写包含 $NaOH$ 的反应机理。



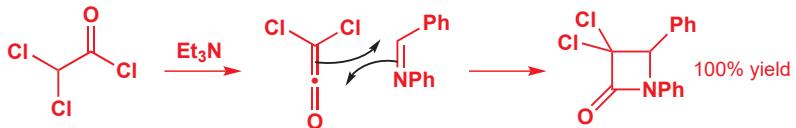
两套起始原料看起来都不错——对于第一个，区域选择性是正确的，而对于第二个，区域选择性则不成影响。然而，我们倾向于第二个，这是因为我们可以通过使用顺式丁烯控制立体化学，我们也可通过使用二氯烯酮替代烯酮本身，之后再用锌将氯原子还原掉以使反应更好地工作。

通过 [2 + 2] 环加成合成 β -内酰胺

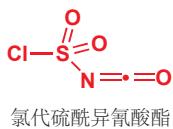
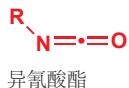
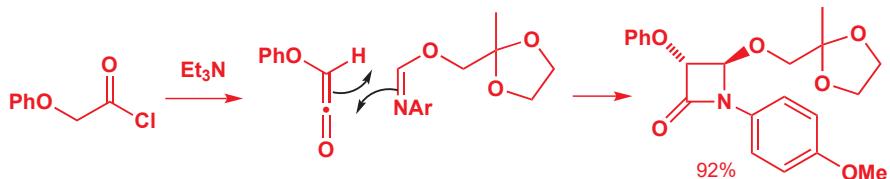
这回，两种切断就真的不同了——其中一种需要烯酮对亚胺的加成，另一种则是异氰酸酯对烯烃的加成。异氰酸酯很像烯烃，但具有的是氮原子而非端位碳原子；除此之外，轨道都是相同的。



好消息是，只要在氮上有合适的取代基，这两种切断均可工作。如您应该预料到的，二氯乙酰氯对亚胺很有成效，更亲核的氮原子进攻烯酮的羰基，因此制取 β -内酰胺的区域选择性也是正确的。

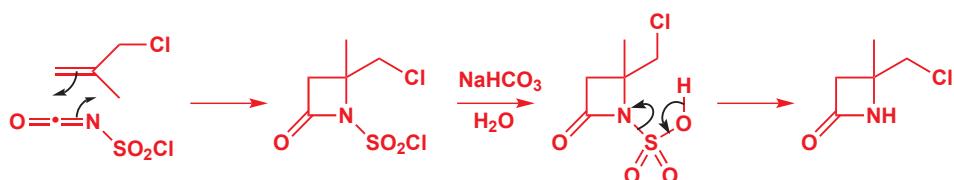


如果两个组分都具有一个取代基，反应后它们在四元环上反式，仅仅为了使它们相互远离。下面的例子更具功能性，产物被用于制取具有抗活性的 β -内酰胺。



您会发现，这些例子都在亚胺的氮原子上具有一个芳基取代基。这不过是因为 N -芳基 亚胺比它们的 NH 类似物更稳定 (Chapter 11, p. 231)。

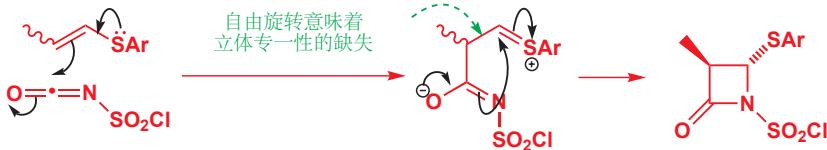
当我们期望通过另一种，异氰酸酯对烯酮的加成制取 β -内酰胺时，氮原子上的取代基仍是需要的，需要的原因很不同。因为烯烃只具有适中的亲核性，因而异氰酸酯上需要具有能在环加成后移去的强吸电子基团，当下最流行的基团是氯代硫酰基 (chlorosulfonyl)。它流行的主要原因是，氯代硫酰异氰酸酯是在商业上可购买的。它甚至可以与简单烯烃反应。



烯烃的 HOMO 与异氰酸酯的 LUMO 相互作用，最亲电的原子是羰基碳，因此这是烯烃末端原子进攻的位置。硫酰基可以在温和条件下通过水解，经历磺酸，去除。

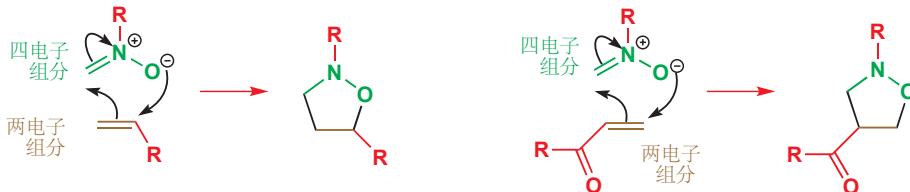
对于一个更富电子的烯烃——例如一个烯醇醚，或下面的，烯醇醚的硫类似物，一个烯基硫醚 (vinyl sulfide) ——反应不再是协同过程，而是分步发生。我们知道接下来的例子必定分布进行的原因是，即使使用 *E/Z* 混合物的起始原料，产物也只有反式立体化学：它是立体选择性，而不是立体专一性的，这表明存在一个可以发生自由旋转的中间体。

■ 一些非周环反应中，立体专一性的缺失将在 Chapter 38 关于卡宾的内容中讨论。



制取五元环: 1,3-偶极环加成

我们已经了解过了通过 [2 + 2] 环加成制取四元环，通过 [4 + 2] 环加成制取六元环的方法，以及一个通过 [4 + 3] 环加成制取七元环的例子。那么对于五元环呢？我们所需的是一个三原子、四电子的“双烯”等价物，这样我们就可以做 Diels–Alder 反应了。这样的分子是存在的：它们被称作 1,3-偶极体 (1,3-dipoles)，它们是 [3 + 2] 环加成良好的试剂。标记为“四电子组分”的，含有 N 或 O 原子的分子是一个例子。它具有一个亲核端 (O^-) 和一个亲电端——与中心 N^+ 相邻的，双键的外端。亲核端、亲电端处于 1,3-关系，因而它确实是一个 1,3-偶极体。

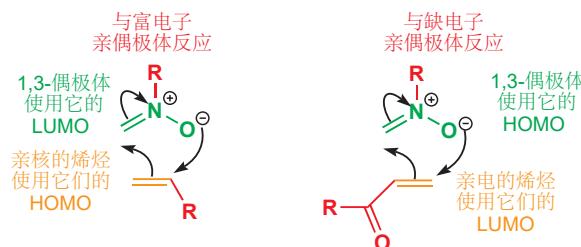


您已在 Chapter 30 中见到过用于制取杂环的 1,3-偶极体 (pp. 772–775)。

■ 电荷使硝酮看起来像 1,2-偶极体，但在 N^+ 上的亲核进攻是不可能发生的。

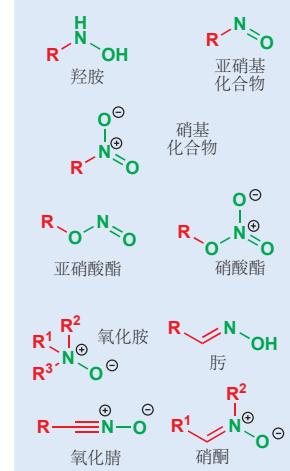


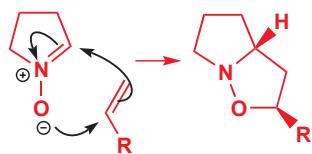
例子中的官能团被称作 硝酮 (nitrone)。您可以将其视作亚胺的 *N*-氧化物。硝酮的四个电子来源于：来自 $N=C$ 双键的两个 π 电子，来自氧原子上其中一对孤电子的两个电子。两个情形中，两电子组分均为烯烃；在 Diels–Alder 反应中，我们会称它们为亲双烯。在这里我们则称它们为 亲偶极体 (dipolarophile)。简单烯烃 (差的亲双烯体) 是好的亲偶极体，缺电子烯烃同样是好的亲偶极体。双烯和 1,3-偶极体 之间的差异是，双烯是亲核的，它们倾向于在环加成反应中使用它们的 HOMO 与缺电子亲双烯体反应；而对于 1,3-偶极体，正如它们的名称，它们既是亲电的，又是亲核的。它们既可以使用 HOMO 又可以使用 LUMO，取决于所用的亲偶极体是缺电子的还是富电子的。



N–O 官能

包含 N–O 键的官能团有很多。此处列出一部分：



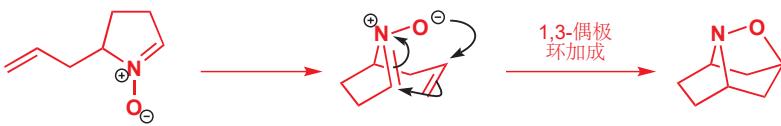


页边栏显示了一种重要的环状硝酮，它可以在 [3 + 2] 环加成反应中添加到亲偶极体（基本上是任何烯烃）上，并给出两个稠和在一起的五元环。立体化学由空阻最小的靠近方式得到，如图中所示。由于没有共轭基团跨空间与偶极体或亲偶极体的后部相互作用，这些环加成反应并没有内型规则。这里所示的产物是较稳定的外型产物。

如果烯烃已经通过共价键连接到了硝酮上，那么偶极环加成便变为了分子内的反应，特定的反应结果，可能归因于另一种反应方式的不可能性。在下面的例子中，产物具有一个漂亮的对称笼状结构。机理显示了允许 1,3-偶极环加成发生的，分子唯一可行的折叠方式。

硝酮的制取

硝酮制取最重要的途径开始于羟胺。开链硝酮通常简单地通过羟胺和醛之间的亚胺形成反应制得。



Diels–Alder 反应的重要性在于，它可被用于制取立体化学得到控制的六元环。而 1,3-偶极环加成 反应的重要性并不在其杂环产物上，而是体现在可以用这些产物来做的事上。形成的第一个杂环几乎总是通过仔细控制的反应，以某种方式破裂。我们刚刚了解的硝酮的加合物包含一根弱 N–O 单键，可以通过还原反应被选择性断裂。试剂可用 LiAlH_4 ，或各种溶液中的金属锌（流行使用醋酸），或在催化剂，如镍下的催化氢化反应。它们可以还原 N–O 键，并在不对分子的其余部分的结构或立体化学造成改变的情况下，给出 NH 和 OH 官能。由上文的例子，我可以得到这些产物：

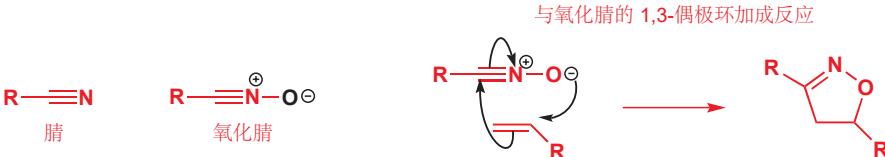


每个环加成反应中，都会制得一根永久的 C–C 键和 C–O 键（棕色显示）。这些键被保留，而原始偶极体中存在的 N–O 键则将被丢弃。最终产物是一个 OH 基和 NH 基具有 1,3-关系的氨基醇。

直线型 1,3-偶极体

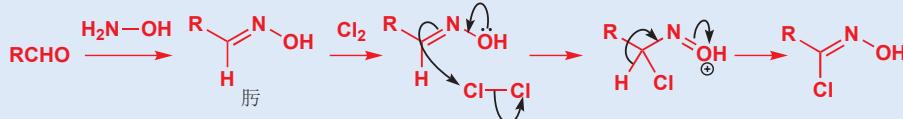
在 Diels–Alder 反应中，双烯不得不在中间单键上具有 s-顺式 构象，以使它们提前处于产物的形状。事实上，很多实用的 1,3-偶极体是直线型的；尽管它们的 1,3-偶极环加成 看起来十分不便，但它们工作得仍然很好。我们会开始于氧化腈/腈氧化物 (nitrile oxides)，具有一根三键，我们之前讨论的硝酮具有的是双键。

Interactive mechanism for nitrile oxide cycloaddition



氧化腈的制取

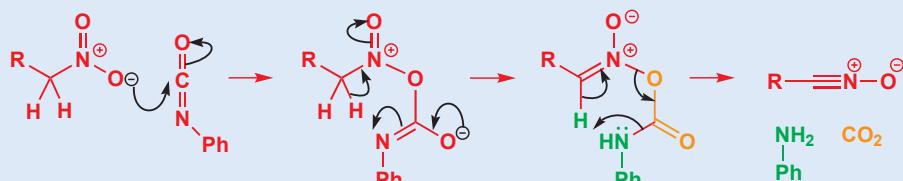
有两种合成这些化合物的重要途径，它们都具有有趣的化学。肟，容易由醛与羟胺 (NH_2OH) 制得，它相当像烯醇，可以在碳上氯化。



用碱 (Et₃N 碱性足够) 处理氯代肟，失去 HCl 后直接指向氧化腈。这是一个有趣的类型的消除反应，我们不能用协同的箭头链绘制反应过程。我们必须分两步——OH 质子被移去，和氯离子的失去。这是一个 γ 消除，而不是更常见的 β 消除。

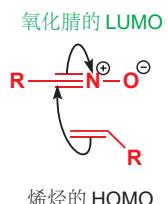


另一种方法由硝基烷烃开始，它是一个脱水反应。检查这两个分子，您会发现硝基化合物只是比氧化腈多了一分子 H₂O。但如何移去这一分子的水呢？通常选择苯基异氰酸酯 (Ph-N=C=O) 做试剂，它可以逐个原子地移去水分子，并得到苯胺 (PhNH₂) 和 CO₂。如下很可能是其机理，但最后一步可能不像我们所画的这样是协同的。



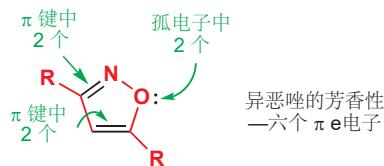
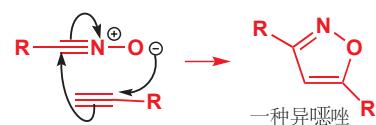
Interactive mechanism for nitrile oxide formation

如您可能预料到的一样，这个 [3 + 2] 环加成，是一个烯烃的 HOMO 与氧化腈的 LUMO 参与的反应。因此决定产物结构的主导相互作用是页边所示的这种。如果烯烃中有立体化学，它会像协同环加成反应中经常的那样，在杂环加合物中如实地重现。



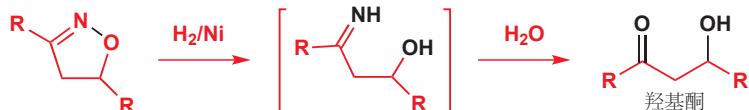
氧化腈环加成反应中的两个部分都可以具有三键——这样得到的产物是一个稳定的芳杂环，被称作异恶唑。

氧化腈和炔烃的环加成



Interactive mechanism for isoxazole formation

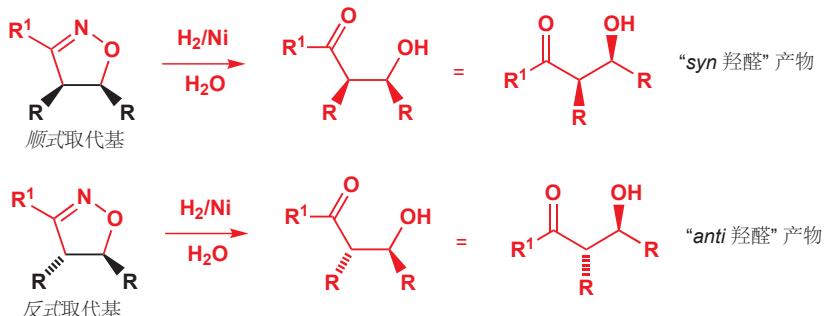
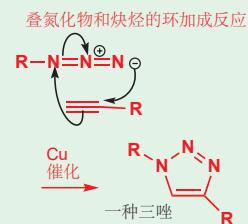
氧化腈环加成产物中 N—O 键和 C=N 双键的还原可以产出两个官能团处于 1,3-关系的有用氨基醇。由于 N—O 键在这二者中更脆弱，只还原它而留下 C=N 键也是可行的。这会给出一个亚胺，通常在后处理时水解。



加合物中的任何立体化学在还原和水解流程中，都会被保留：您可能会将所得产物，与您在 Chapter 33 中见过的立体选择性的羟醛反应产物进行对比。

■ 其他通过 1,3-偶极环加成制得的杂环

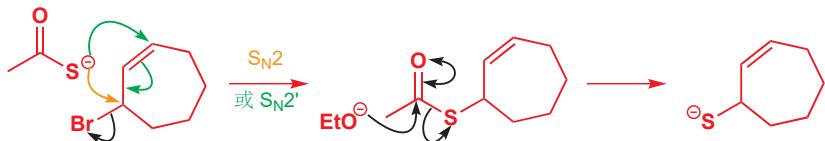
通过 1,3-偶极环加成反应制取的芳杂环已于 Chapter 30 中，带有一些细节地处理了。我们讨论了用叠氮化物和炔烃制取三唑的重要反应 (p. 774)。



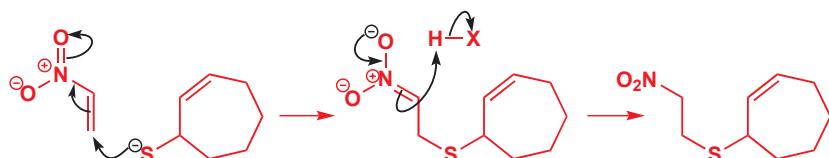
我们将通过对一个漂亮的分子内 1,3-偶极环加成 反应的说明结束这一节，该反应被用于维生素生物素 (biotin) 的合成中。合成的开始将带您复习前面章节的一些反应。起始原料是一个简单的环状烯丙型溴化物，与硫亲核试剂发生有效的 S_N2 反应。事实上，我们并不知道（也不在乎！）这个反应到底是 S_N2 还是 S_N2' ，因为两种反应的产物是一样的。如果您需要核对，这类化学的讨论在 Chapter 24 中。注意，进攻又硫原子发起——亲核试剂较软的一端，更好地发生 S_N2 反应。下一步是酯基的断裂，并显露出烷硫基阴离子。

生物素

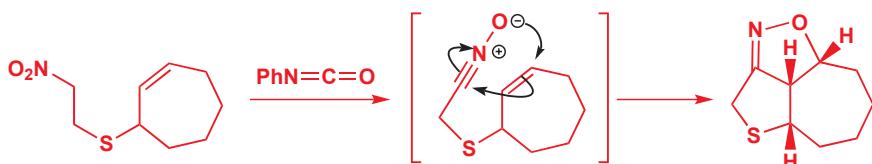
生物素是一种酶的辅助因子 (enzyme cofactor)，可在生化反应中作为亲电试剂，活化和运输 CO_2 。



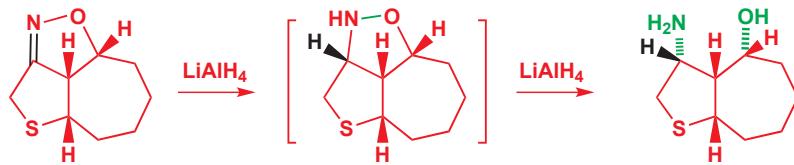
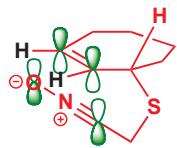
亲核的烷硫基阴离子，发生对硝基烯烃的共轭加成 (Chapter 22)。



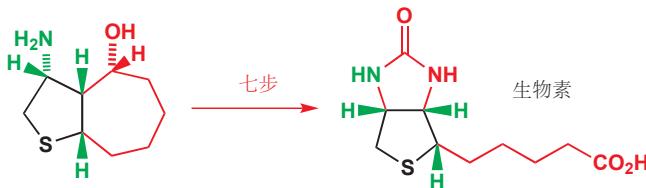
现在则是最令人兴奋的时刻。硝基烷烃可以通过与 $PhN=C=O$ 的脱水反应直接得到氧化腈，然后，考虑到反应的分子内特点，环加成会自发地以其唯一可行的方式发生。



侧边中, 我们展示了反应工作的方式——氧化腈来到七元环的下方, 将黑色氢原子向上推, 并使新环与旧环以顺式方式连接起来。然后, 环加成加合物会被 LiAlH_4 彻底水解, $\text{N}-\text{O}$ 和 $\text{C}=\text{N}$ 键均断裂。这一步非常立体选择性, 因此 $\text{C}=\text{N}$ 还原很有可能在 $\text{N}-\text{O}$ 的断裂之前进行, 负氢不得不从分子的外部(顶面)进攻。Chapter 32 已深入讨论了这些内容。



含硫的环和生物素的立体化学已经确定。在接下来的七步反应中, 分子的剩余部分被组装完毕。最重要的是通过 Beckmann 重排反应(您将在 Chapter 36 中遇到)完成的环的断裂开环。

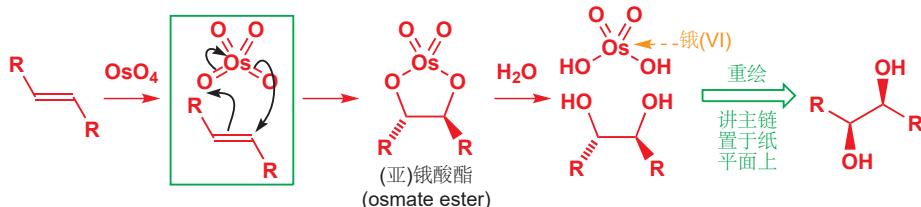


两种非常重要的合成反应: 烯烃与四氧化锇和臭氧的环加成

我们将以两个非常重要的反应结束这一章, 它们都曾在前文中被提及(Chapter 19)。这些反应非常重要, 不仅是因为您必须了解它们的机理, 更是因为它们在合成化学上是非常有用的, 在这方面, 当考虑到本章所有的反应时, 它们仅次于 Diels–Alder 反应。它们都是氧化反应——其中一个涉及四氧化锇(osmium tetroxide, OsO_4)另一个涉及臭氧(ozone, O_3), 并且它们都涉及环加成反应。

OsO_4 向双键 *syn* 加成两个羟基

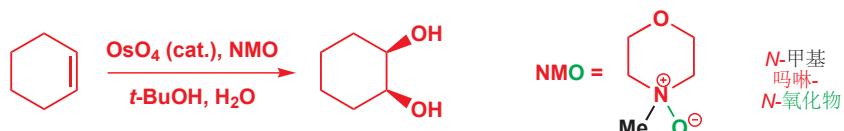
在 Chapter 19 中, 我们强调了这个反应的立体专一性, 而现在, 我们要考虑的是其第一步反应(绿色框中)的特点。这是一个四氧化锇和烯烃间的环加成反应。您可以将 OsO_4 看作一个偶极体, 但因为锇有大量的轨道, 足以容纳四根双键, 因而并未画成偶极体的经典形式。这个反应是一个 $[3+2]$ 环加成, 或 1,3-偶极环加成。



Interactive mechanism for
dihydroxylation of alkenes

锇酸酯并不是所需的产物，并且，这个反应通常在水的存在下完成（常用的溶剂是 *t*-BuOH-水混合物），因而锇酸酯会被水解为二醇。由于两个氧原子在环加成反应中被协同地添加，因此它们的相对立体化学必定保持 *syn*。

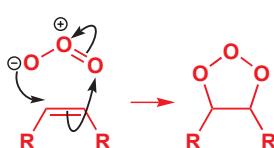
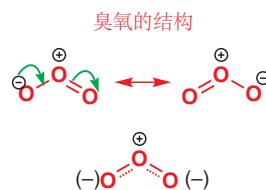
注意，在环加成中，一个箭头终止在锇上，并且又有另一个箭头在锇的另一端开始。这个过程中，锇获得了一对孤电子，并由 Os(VIII) 被还原到 Os(VI)——因此这个反应是一个氧化反应，并且还是对 C=C 双键非常专一/特异性的氧化反应（如我们在 Chapter 23 中提到的）。如所写出的一样，这个反应涉及昂贵而有毒的重金属锇，但可以通过引入一种能将 Os(VI) 氧化回 Os(VIII) 的试剂使锇只做催化剂。寻常的试剂是 N-甲基吗啉-N-氧化物（*N*-methylmorpholine-*N*-oxide, NMO）或 Fe(III)；锇酰化（osmylation）或双羟基化反应的典型条件如下图所示。



OsO_4 的行为是典型的 1,3-偶极环加成反应，它与缺电子烯烃和富电子烯烃的反应几乎一样好。的反应几乎和与富电子烯烃的反应一样好。 OsO_4 只是需要选择，进攻烯烃的 HOMO 还是它的 LUMO，这取决于给出最好的相互作用的一种。这与 *m*-CPBA 或 Br_2 对烯烃的亲电加成很不一样。



破坏双键的反应：臭氧解

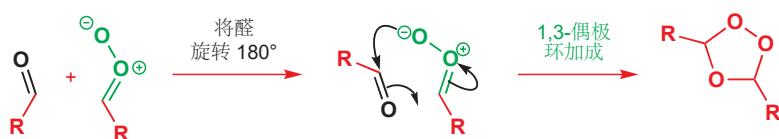


我们最后一种类型的环加成反应是最不寻常的一个。它开始于一个 1,3-偶极环加成反应，但最终变成了一种以氧化方式断裂 π 键的方法，因此结束于两个羰基化合物。所用的试剂是臭氧， O_3 。同样，您在 Chapter 19 见过这个反应，但现在，我们可以完整地向您展示反应机理中引人注目的细节。

臭氧是对称的弯曲分子，中心氧原子带正电，两个端基氧原子分享一个负电荷。它是一个 1,3-偶极体，会与烯烃发生典型的 1,3-偶极环加成反应。产物是一个非常不稳定的化合物。 $\text{O}-\text{O}$ 单键（键能 140 kJ mol⁻¹）是非常弱的键——比之前的例子中，我们描述为弱键的 N–O 键还弱得多（180 kJ mol⁻¹）——产物中杂环，包含两根这样的键。它会立即通过逆（reverse）1,3-偶极环加成反应分解。

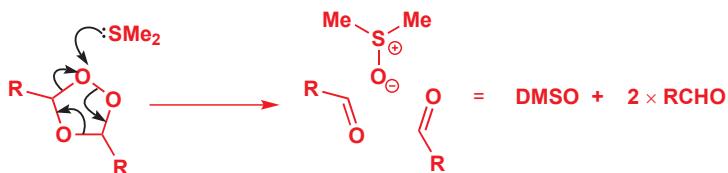


左边的产物是一个简单的醛，右边的产物是一个新的，看起来相当不稳定的分子——一个被称作羰基氧化物（carbonyl oxide）的 1,3-偶极体。至少它不再具有真正的 $\text{O}-\text{O}$ 单键（看起来像是单键的那个，实际上是类似于臭氧的离域体系的一部分）。作为一种 1,3-偶极体，现在，它会在第三个环加成步骤中，添加到醛上。它可能只是按原来的方式加成回去，但它更倾向于以另一种方式添加，其中亲核性的氧阴离子进攻羰基碳原子，如此。



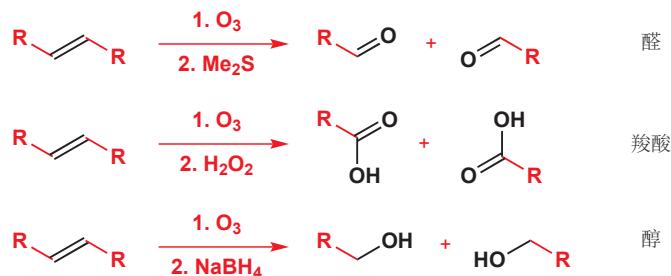
Interactive mechanism of ozonolysis

这个化合物——被称作(二级)臭氧化物 (ozonide) 的——是与臭氧的反应中，第一个稳定的化合物。它是两次 1,3-偶极环加成，和一次逆 1,3-偶极环加成 的终点。它仍然不那么稳定，并且很易爆，因此想让反应发挥它的作用，就需要使之分解。通常方法使用二甲硫醚 (dimethylsulfide) 或 Ph₃P。如用二甲硫醚，它会进攻臭氧化物，给出两分子的醛和 DMSO。



臭氧化物同样可与氧化剂，如 H₂O₂ 反应给出羧酸，更强的还原剂，如 NaBH₄ 与之反应则给出醇。下面是总转换过程——都发生的双键的断裂——被称作臭氧解 (ozonolysis)。

烯烃臭氧解得到...



环加成反应小结

- 环加成反应，是在两个共轭 π 体系之间，形成用于连接两个试剂各端的两根新 σ 键的一步成环反应。机理只有一步，没有任何中间体，所有箭头起始于 π 键并绕一个环移动。



- 环加成是同面的——每个 π 体系都仅在一面发生反应——对于一个热允许的反应，机理应包含 $4n + 2$ 个电子，光化学环加成则为 $4n$ 。这些规则来源于轨道对称性。
- 由于 C–C σ 键强于 C–C π 键，热环加成的平衡一般偏向右侧。在光化学环加成中，产物失去了它的 π 键，因此也失去了吸收能量 (光) 的手段；所得是反应的动力学产物，即使是有张力的四元环也可以得到。

- 每个组分的立体化学，都会在产物中被如实地重现——反应是立体专一性的——它们的立体化学之间的(相对)关系可能由轨道重叠决定，这样会给出内型产物。

在下一章中，您将见到另两类周环反应：电环化反应和 σ 重排反应

延伸阅读

用分子轨道方法对周环反应和其他反应的解释，请查阅：Ian Fleming, *Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions, Student Edition*, Wiley, Chichester 2009. 还有一个准备给实践化学家的复杂版本，称作：*Library Edition*. 他同样写过牛津初级读本：*Pericyclic Reactions*, OUP, Oxford, 1999.

对氮杂环合成中的环加成反应，更复杂的处理，见：S. Warren, *Organic Synthesis: Strategy and Control*, Wiley, Chichester, 2007, chapter 34 (译本：有机合成：切断法，科学出版社，2010).

P. 904 的生物素的合成：P. Confalone and his group, *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, **102**, 1954.

检查您的理解



为确保您真正掌握了这一章的内容，请尝试解决本书 Online Resource Centre (在线资源中心) 中的习题：

<http://www.oxfordtextbooks.co.uk/orc/clayden2e/>

周环反应 2: σ重排和电环化反应

35

联系

→ 基础

- 环加成和周环反应原则 (必读!) ch34
- 缩醛形成反应 ch11
- 构象分析 ch16
- 消除反应 ch17
- 控制烯烃的几何结构以及主族化学 ch27
- 芳杂环的合成 ch30

目标

- 第二和第三种类型的周环反应
- 由椅式过渡态得到的立体化学
- 什么决定了这些周环反应“向前进行”还是“向后进行”
- N, S, 和 P 的特殊化学
- 为什么取代的环戊烯不稳定
- “顺”和“对”旋的意思

→ 展望

- 重排反应 ch36
- 不对称合成 ch41
- 天然产物 ch42

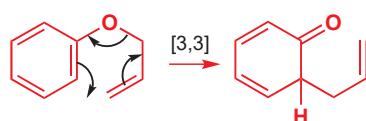
环加成，上一章的主题，只是周环反应三种主要类别中的一类。在本章中，我们将考虑另两类：

σ重排 (sigmatropic rearrangements) 和 电环化反应 (electrocyclic reactions)。我们会用类似环加成的方式分析它们。

σ重排

Claisen 重排是这类反应中首个被发现的

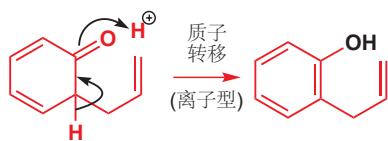
原始的 σ重排反应，发生于在无溶剂的情况下加热芳基烯丙基醚的过程，所得的产物是邻烯丙基酚。这就是 Claisen 重排反应 (rearrangement)。这个反应的第一步是一个您将要学着称其为 [3,3]-σ重排的周环反应。



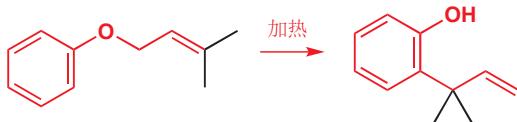
Interactive mechanism for aromatic Claisen rearrangement

这是一个没有离子型中间体及任何电荷的一步机理，类似于环加成。箭头绕一个环移动。它和环加成的区别在于，它的箭头中有一根开始于 σ键而非 π键。反应的第二步是一个恢复芳香性的简单离子型质子转移。

在线支持 边栏中出现的图标表明该位置有对应的在线互动资源可帮助您理解：在您的浏览器中输入 www.chemtube3d.com/clayden/123，将其中的 123 替换为图标出现的页码。对于关联有超过一个资源的页，则输入 123-1, 123-2 等 (将 123 替换为页码) 来逐一访问这些。



我们如何知道机理正是如此呢？如果烯丙基醚不对称，那么在 Claisen 重排时，它会“从里面翻出来”。请自己检查下面的过程。



脂肪族 Claisen 重排同样发生

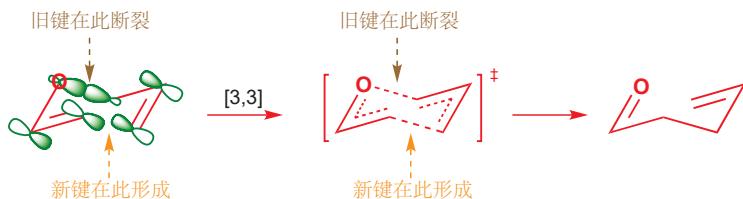


后来发现，没有芳环时，也能发生同样的这类反应。这既可被称作脂肪族 (aliphatic) Claisen 重排，也可被称作 Claisen–Cope 重排。下面是可能发生的最简单的例子。

这些反应被称为“ σ 向的 (sigmatropic)”，是因为反应过程中，一根 σ 键看起来像是从一处地方移动到了另一处地方。刚才的这一种被称作 $[3,3]$ - σ 重排，因为新 σ 键与旧 σ 键处于 $3,3$ 关系。给旧 σ 键的两端都标为“1”，然后绕着两根方向，数到产物中新 σ 键的两端。您会发现新 σ 键的两端的序号均为“3”。



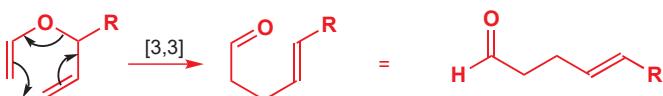
这些 $[3,3]$ - σ 重排都通过一个类椅式过渡态发生，这会使我们知晓正确的轨道并预测新双键的立体化学（如果有的话）。轨道类似于下图。



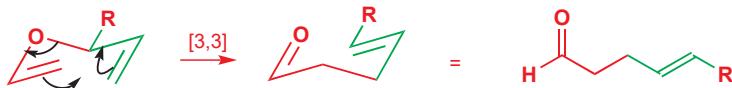
注意，上图并不表达任何特定的前线轨道，它只是显示，在此构象中，新 σ 键由两条 p 轨道直接指向彼此而形成，而两根新的 π 键则在已经平行了的轨道上形成。

Claisen 重排中烯烃的立体化学来源于类椅式过渡态

如果在与氧原子相邻的饱和碳原子上有一个取代基的话，可能会产生立体化学。如果有，那么所得的双键强烈偏好反式 (*E*) 几何结构。这是因为取代基倾向于在椅式过渡态中处于平伏位置。

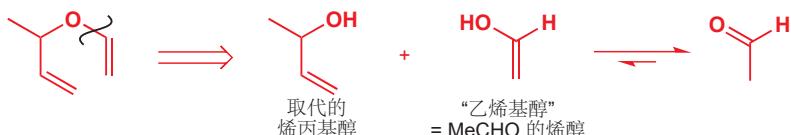


当分子发生反应时，R 取代基倾向于处在平伏位点，产物中 R 仍然保持这一位点。新的烯烃双键如绿色所示。注意，产物中烯烃的反式构型，已经在起始原料和过渡态所选中的构象中存在了。

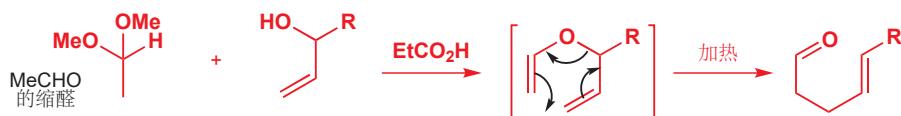


Interactive aliphatic Claisen rearrangement mechanism

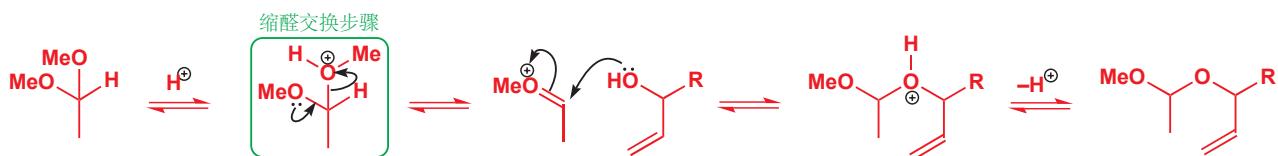
这些脂肪族 Claisen 重排的起始原料由带有一个烯丙基，和一个乙烯基的醚组成。现在，我们需要考虑这样有用的分子是如何制得的。烯丙基部分没有问题——烯丙基醇是稳定而易于制取的化合物。但乙烯基部分呢？“乙烯基醇”就是乙醛 (MeCHO) 的烯醇。



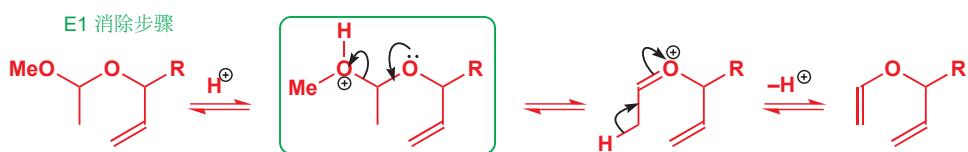
解决方案是使用醛的缩醛与烯丙基醇的酸催化交换过程。烯丙基乙酰基醚的分离并不必要，只要有一些形成了，它就会重排到最终产物。



酸催化剂通常使用丙酸，丙酸方便的高沸点使整个混合物可在高温下建立平衡。第一步是一个缩醛交换，其中烯丙基醇替换掉了甲醇。



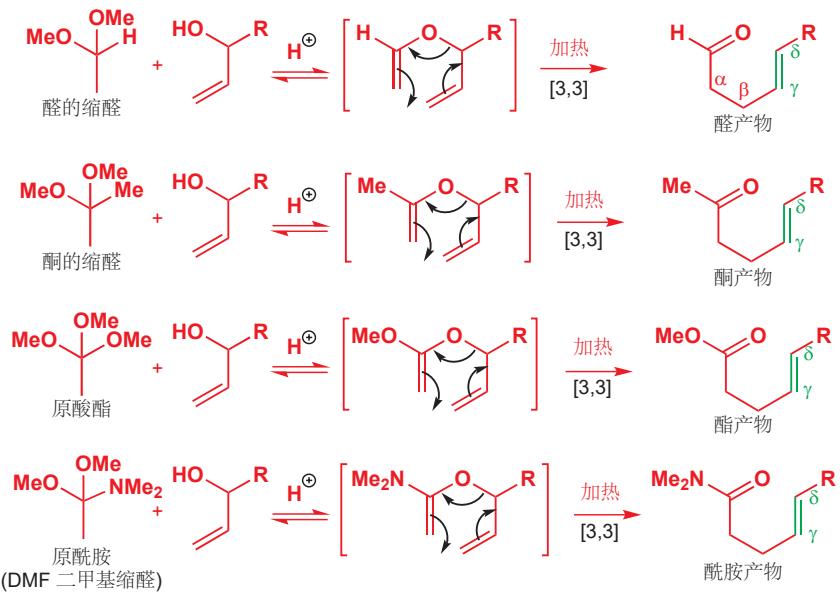
甲醇是该混合物中最易挥发的组分，因而它被蒸馏出来。现在，第二分子的甲醇会在酸催化消除反应中失去，得到乙烯基。



■ 注意，第一分子的甲醇由 S_N1 反应失去，第二分子由 E1 反应。缩醛的化学由绿色框中，被质子化的 OR 或 OH 基支配。不要试图写出缩醛的 S_N2 机理。

Claisen 重排是 γ,δ -不饱和羰基化合物 的常规合成方法

[3,3]-σ 重排本身所需的加热，可以是上文同一步骤的一部分，也可以在单独的步骤中进行，这取决于化合物。这是一个非常灵活的反应流程，可被用于醛（如上所示）、酮、酯，或酰胺。每种情形都用到了类缩醛化合物——若为酮或醛，则是缩醛本身；另两种还有原酸酯 (orthoesters) 和原酸酰胺 (orthoamides，原酸酰胺常被称作“氨基缩醛 amide acetals”）。



这些 Claisen 重产物的共同特征，是一个 γ,δ -不饱和羰基。如果您在合成中需要这个单元，请使用 Claisen 重排制取它。

[3,3]- σ 重排的轨道描述

如果您需要回顾本节中术语或符号的含义，请回到 Chapter 34 的 p. 892。

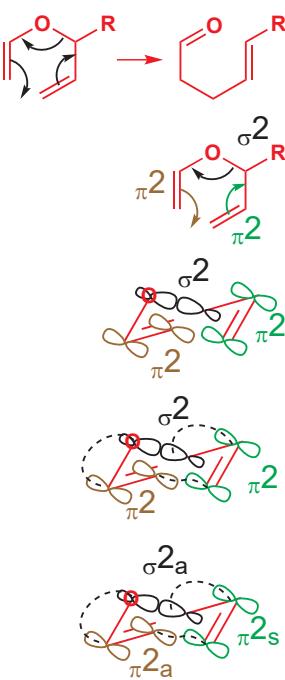
给出 [3,3]- σ 重排的前线轨道描述是可行的，但由于此时没有像环加成中那样跨空间相互识别的两个试剂存在，这种讨论并不十分令人满意。这些反应含有三个组分——两根不共轭的 π 键必须在空间上重叠，还有位于连接这两根 π 键的链上的一根 σ 键。Woodward–Hoffmann 规则给出了一个较令人满意的描述，我们会遵循 p. 892 环加成反应列出的常规程序。注意，对于步骤 3，我们可以使用已经画出了的三维图。

首先，回顾 Woodward–Hoffmann 规则：

● Woodward–Hoffmann 规则

在热周环反应中， $(4q+2)_s$ 和 $(4r)_a$ 组分的数目之和必须是奇数。

1. 画出反应机理（我们选取了一个笼统的例子）。
2. 选择组分。任何参与机理的键都必须包含在内，任何不参与的都不包含。
3. 画出组分聚集在一起以参与反应的方式的三维图，在各组分的末端（仅末端！）画出轨道。请注意，我们从本章前文的图中就已经去掉了轨道的阴影。
4. 在要形成新键的地方连接组分。确保您连接的是正在形成新键的轨道。
5. 根据新键在相同侧，还是相反侧形成，给每个化合物标注“s”或“a”。见下面 σ 键的对称性。



6. 将 $(4q + 2)_s$ 和 $(4r)_a$ 组分的数目相加。如果总数是奇数，反应是允许的，

这个反应中有：

一个 $(4q + 2)_s$ 组分 (一个烯烃)，

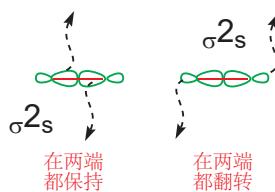
没有 $(4r)_a$ 组分。

总数=1，因此这是一个允许的反应。如您在 Chapter 34 (p. 893) 中所了解的， $\pi 2_a$ 和 $\sigma 2_a$ 组分的对称性是无关紧要的，并不被记入考虑。

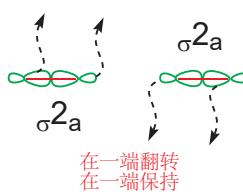
图中出现了轨道对称性的一个新的方面——我们是如何从 σ 键反应的方式推断出 a 或 s 对称性的呢？对于 π 键，这很简单——如果两根写出的键在旧 π 键的同侧，它便是同面反应；如果在异侧，那便是异面反应。

而对于 σ 键，对称性不那么明显。我们想要知道，它在各端做了同一件事 (s) 还是不同的事 (a)。“事”指的是什么呢？它在反应时，会使用 sp^3 轨道的大波瓣 (构型保持 retention) 或小波瓣 (构型翻转 inversion)。如果它在各端都保持地反应，或都翻转地反应，那么它是同面的；如果它在一端保持地反应，在另一端翻转的反应，那么它是异面的。下面是四种可能。

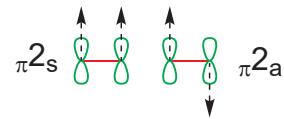
同面反应的 σ 键



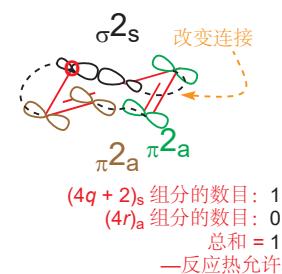
异面反应的 σ 键



上方的流程在，我们选择 σ 键在一端保持，在另一端翻转，因此我们将其识别为一个异面组分。如果我们选择另一种方式，那么对组分的描述就应当不同了，但反应仍会是允许的。如页边栏中，改变其中一条连接线，这不但改变了 σ 键的对称性，使之变为一个 $\sigma 2_s$ 组分，而且改变了其中一根 π 键的对称性，使之变成了一个 $\pi 2_a$ 组分。净结果仍是只有一根 Woodward–Hoffmann 对称性的键，总和仍是 1，反应仍是允许的。

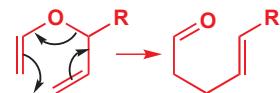


如果您对解决 [3,3]- σ 重排反应的前线轨道感兴趣，您可以在 Ian Fleming (2009) *Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions, Student Edition*, Wiley-Blackwell 中读到。当我们讨论 [1,5]- σ 重排时，我们会使用这种方法。



[3,3]- σ 重排的方向

轨道对称性，会告诉我们，[3,3]- σ 重排是允许的，但它不能提供关于反应发生的走向的任何信息。它们在任何方向都是允许的。那为什么 Claisen–Cope 重排往往形成包含羰基的产物呢？回想关于烯醇的讨论 (Chapter 20) 您可能还记得，羰基和一根 C–C σ 单键的结合，使酮式比包含一根 C=C π 键和一根 C–O σ 键的烯醇式稳定。在这里同样是正确的。正是羰基的稳定性将反应向右驱动。

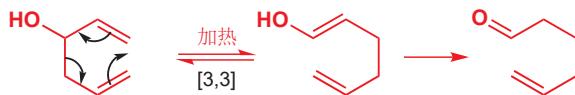


通过羰基的形成定向 Cope 重排

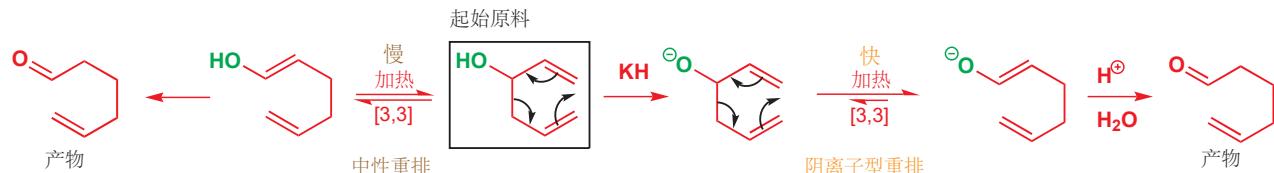
Cope 重排 (rearrangement) 是在环中仅涉及碳原子的[3,3]- σ 重排。该反应最简单的版本根本不是一个反应。起始原料和产物是相同的。



如果我们在正确的位置放置一个 OH 取代基，我们也可以通过羰基的形成驱动反应。

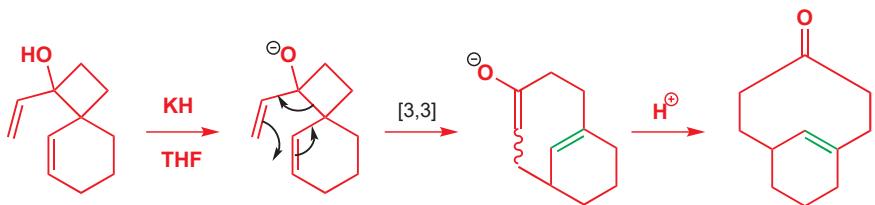


σ 重排步骤的产物是最终产物的烯醇。结果表明，如果用碱（最好是 KH）处理起始原料以得到烷氧基阴离子进行反应，那么反应会被加速。产物是烯醇钾，比简单的烷氧基钾起始原料更加稳定。随着反应的进行，共轭会在 O^- 和新的 π 键之间发展起来。



► Bredt 规则禁止桥头烯烃，理由已于 Chapter 17 中讨论过。

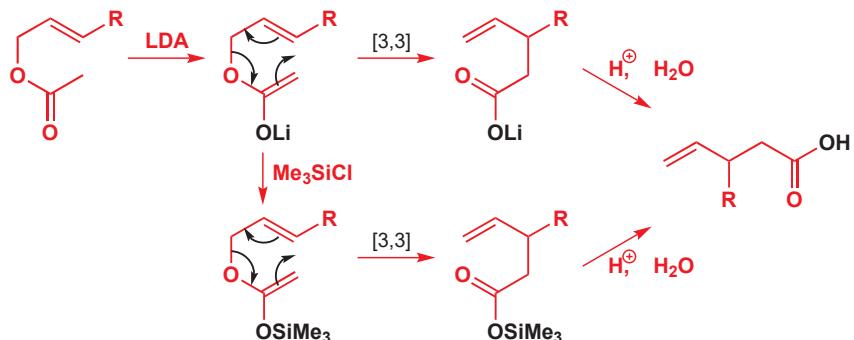
通过这种方法，可以制得一些引人注目的化合物。其中最奇怪的一种——一个“桥头”烯烃——可通过烷氧基钾加速的 Cope 重排制得，反应过程中，四元环被扩环为包含一根反式双键（绿色所示）的八元环。



环中的一个氧原子与环外的另一个氧原子的结合，对 $[3,3]-\sigma$ 重排有非常强的促进作用，准备方法是由烯丙醇的酯制取烯醇锂。

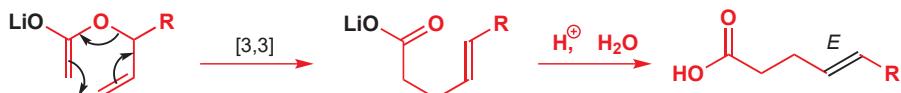


有时候，在加热以实现 $[3,3]-\sigma$ 重排以前，将烯醇锂转化为烯醇硅醚也是有用的。任何情况下，这两种途径所得的产物经后处理都会给出不饱和酸。



Interactive mechanism for Ireland-Claisen rearrangement

这个反应是一个 Claisen 重排的变体 (variation)，由 R. E. Ireland 在 1970s 年代发明，之后得到广泛使用，因而这个反应被称作 Ireland-Claisen 重排 (rearrangement)。如果取代基的排列得当，它会因相同的原因，表现出与普通 Claisen 重排一样的 *E* 选择性。

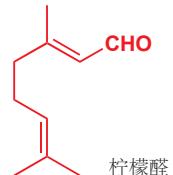


在有些情形中，根本没有氧原子的简单 Cope 重排，也可被不稳定起始原料或稳定产物的存在所定向。不稳定性可能是张力，而稳定性可能仅仅是双键上更多的取代基。下面这个反应的驱动力是三元环中弱 σ 键的断裂。这个反应即使在刚刚超过室温下进行，也得到 100% 的产率，因此它是非常有利的。第二个例子中，产物中五元环内部的三取代双键比起始原料中的外亚甲基更稳定。

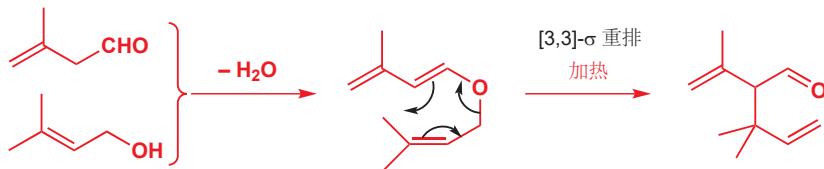


柠檬醛的工业合成

“柠檬醛 (Citral)” 是维生素 A 合成的关键中间体，它的批量生产通过涉及连续的两个 [3,3]- σ 重排的引入注目的过程得以完成，包括一个 Claisen，紧跟着是一个 Cope。Claisen 重排所需的烯丙基乙稀基醚是一个不饱和醛和一个不饱和醇的烯醇醚。两个起始原料本身都衍生于同一个前体，这一特点使这个过程更加有效！将烯醇醚加热，可促进由羰基的形成推动的 [3,3]- σ 重排。

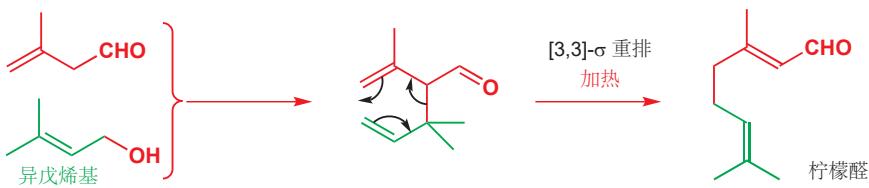


柠檬醛



■ 注意观察，产物是一个 γ,δ -不饱和羰基化合物。

重排所得的产物，具有第二次 [3,3]- σ 重排的结构，这一次，有利性来源于由两根末端双键形成两根三取代双键，以及到共轭结构的转变。总体上，异戊烯基由分子的一端迁到了另一端，包含两次翻转。



被 σ 迁移和谐掉的海藻性信息

褐海藻 (marine brown algae) 的雌配子必须吸引游动的雄配子以完成繁殖。这件事是通过释放一种信息素得以完成的，该信息素长期被认为是含环庚二烯的 ectocarpene。1995 年公开了新的结果，它表明，信息素事实上是一种环丙烷，ectocarpene 用做信息素是无效的。

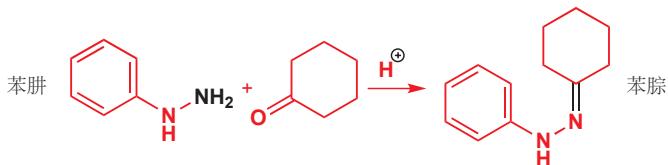


这种混淆是如何产生的呢？嗯，引入注目的是，含环丙烷的信息素会自身失活，通过 [3,3]- σ 重排得到环庚二烯，由三元环张力的释放驱动，在常温下的半衰期只有数分钟。这不仅困惑了早期研究信息素的化学家，并且也为指示藻类的存在和繁殖提供了非常精确的方法，而无需用无用的信息素浸透海水。

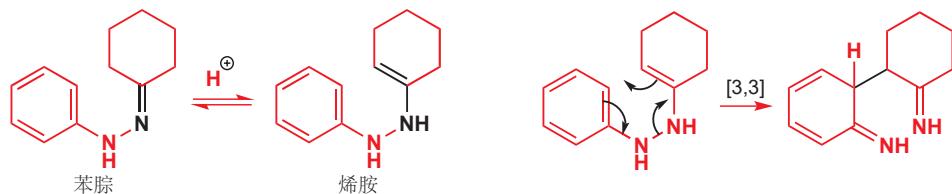
使用其他元素的 [3,3]- σ 重排的应用

没有必要将我们的讨论限制在碳和氧原子上。我们会用两种使用其他元素的实用反应完成这一节。您在 Chapter 30 遇到了最著名的吲哚合成法——Fischer 吲哚合成法——现在，我们可以更加具体地考察这个引人注目的反应的关键步骤了。苯肼和一个酮在微酸性条件下的缩合反应给出一个苯腙。

► 肽—肽的亚胺衍生物
—出现于 Chapter 11 中



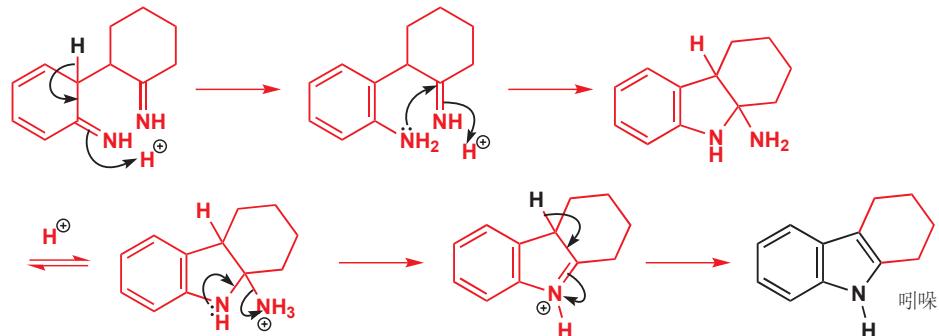
如果酮可以烯醇化，那么所得的亚胺也会与对应的烯胺处在平衡中。重要的键在图中以黑色给出。烯胺具有 [3,3]- σ 重排的理想结构，其中一根将要断裂的 σ 键是弱的 N–N σ 键，其中一根 π 键在苯环内。



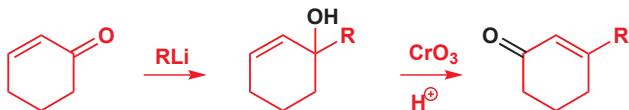
► Interactive mechanism for Fischer indole synthesis

产物具有高度不稳定的双键亚胺。而芳香性会立即恢复，一系列质子转移和 C–N 键的形成、断裂的反应得到了芳香的吲哚。

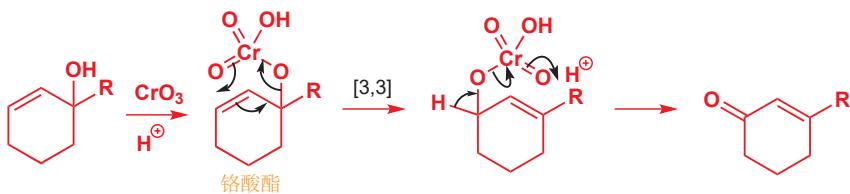
► 这个反应作为吲哚合成法的细节讨论出现于 Chapter 30.



这是一个包含两个氮原子的 [3,3]- σ 重排反应。接下来是一个有两个氧和一个铬原子的例子。当叔烯丙基醇在被酸性溶液中的 CrO_3 氧化时，并不发生直接的氧化反应，而是发生一种共轭氧化反应 (conjugate oxidation)。



Cr(VI) 氧化反应的第一步得到一个铬酸酯，但 (由于是叔醇)，中间体没有质子可以失去，因而会将铬酸酯基转移到有质子的，烯丙基体系的末端。铬酸酯转移可以被画成一个 [3,3]- σ 重排反应。一般的氧化反应的最后一步是铬从橙色的 Cr(VI) 变为 Cr(IV) 并掉下来，最终歧化为绿色的 Cr(III) 。



► Cr(VI) 氧化反应已于 Chapters 9 和 23 描述。

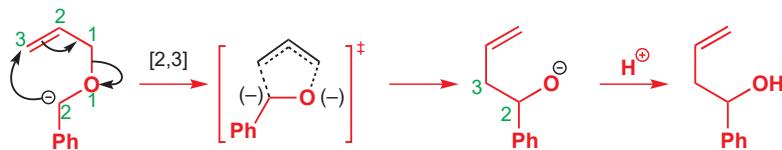
[2,3]- σ 重排

所有 [3,3]- σ 重排反应都具有六元环状过渡态。环的大小由方括号中两个数字之和给出并不是偶然，这是 σ 重排反应放之四海而皆准的情况。现在，我们将着眼于 [2,3]- σ 重排，因此我们将会需要五元环状的过渡态。一个问题出现了。若不停止或开始于某一个原子（而非某一根键），您无法画出绕五元环行进的箭头。如果该原子是一个碳阴离子，这是可以的。

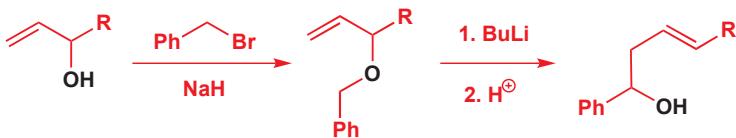


■ 如果该原子是一个碳阳离子，或者一个愿意转换氧化态的杂原子，也都是可以的。

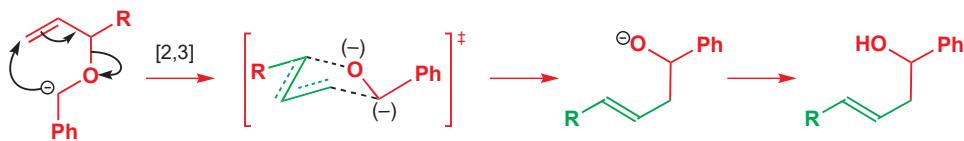
起始原料是一个苄基烯丙基醚，经历 [2,3]- σ 重排以得到新的 C–C σ 键，并同时断裂一根 C–O σ 键——这是一个糟糕的交易，因为 C–O 键更强；但从起始原料到产物，得到的氧阴离子具有比碳阴离子强得多的稳定性，因此平衡发生了偏移。新键与旧键具有 2,3 相对关系，过渡态是一个五元环。



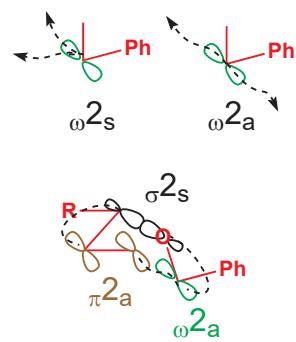
过渡态是类椅式的，因此如果可以选择的话，新的 π 键会反式形成。这种情况出现于当醚是由取代的烯丙基制得的时。



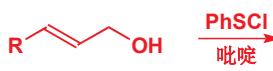
我们不会无法画出完整的椅式，因为我们并没有一个六元环，但，将要变为新 π 键的部分可以是五元环中类椅式的一部分。取代基 R 倾向于平伏位点，由此产生的反式排列的基团已用绿色标出。



我们可以使用相同的构象图展现新键形成时的轨道重叠。当我们在这些 [2,3]- σ 重排上使用 Woodward–Hoffmann 规则时，我们会有新的发现。我们具有一根 π 键、一根 σ 键和一个碳阴离子。我们如何表达仅仅是一个原子上的 p 轨道（注：碳阴离子应为 sp^3 ）的碳阴离子（或碳阳离子）呢？用



► 更多硫化学的内容已于 Chapter 27 中描述。



译者注：这里的由 S(II) 到 S(IV) 并不是正确的。如果您用按电负性分配整数氧化态的方法，那么重排前后都是 S(0)，这是因为硫的孤对电子看似给了碳，但实际上 C-S 键仍是偏向硫的，计算氧化态时便将氧化态完全分配给了硫。这样看，若想发生整数的氧化还原，那么只需要两根箭头分别开始和结束于某元素，而且需要两根箭头另一端的元素与该元素的电负性方向一致。如果您相信，双键氧并不应该看作两对电子均完全偏向氧的形式，那么硫氧化态变化可以看成由 S(0) 到 S(I)。

于描述简单 p 轨道的新符号是 ω 。碳阴离子是一个 ω_2 组分，碳阳离子是一个 ω_0 组分（含有零个电子）。如果两根新键形成在碳阴离子 p 轨道的同一波瓣上，那么我们具有的就是一个 ω_2s 组分，如果它们在不同波瓣上形成，就是 ω_2a 组分。

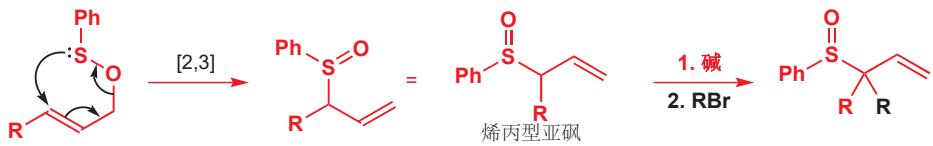
我们不会再完成整套常规，我们所要讨论的 [2,3]- σ 重排可以描述为一个 $\omega_2a + \omega_2s + \pi_2a$ 反应。包含一个 $(4q+2)_s$ 组分，没有 $(4r)_a$ 组分，因此该反应是热允许的。

包含 S 和 Se 的 [2,3]- σ 重排

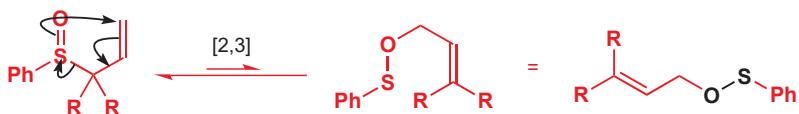
有很多涉及各种各样杂原子，以及碳原子的 [2,3]- σ 重排反应。机理常见于包含可以转变两个氧化态的元素，这样箭头就可以既从它开始，又到它结束了。本节中的例子包含硫和硒，它们都可以在这三种氧化态形成稳定化合物：(II), (IV), 和 (VI)。



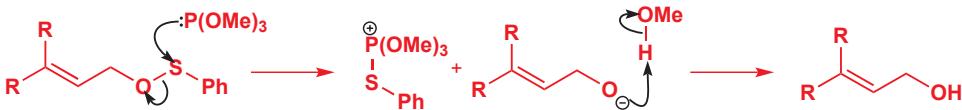
烯丙型醇与 PhSCl 的反应会得到一个不稳定的次磺酸(烯丙醇)酯 (sulfenate ester)，它会在加热条件下，通过一个涉及 O 和 S 的 [2,3]- σ 重排，重排为烯丙基亚砜。注意，箭头开始并结束于硫原子，后者在反应中由 S(II) 转化为了 S(IV)。带有 S=O 键的新官能团是亚砜/亚硫酰基；这也是制取烯丙基亚砜的好方法。产物可形成被硫稳定的阴离子，阴离子可以发生烷基化。



我们已经说过，所有这些 σ 重排都是可逆的，现在，我们可以证明它了。如果将所得的产物与亲硫的亲核试剂 $(\text{MeO})_3\text{P}$ (亚磷酸三甲酯)，在甲醇中加热，会发生逆向的 [2,3]- σ 重排，次磺酸酯还会形成。



这是一个不利的反应，因为平衡处在亚砜这一侧。但亲核试剂会捕获次磺酸酯，甲醇也会确保随之形成的烷氧基阴离子立即被质子化，因此我们会得到另一个烯丙型醇。(注：此反应名叫 Mislow-Evans 重排)

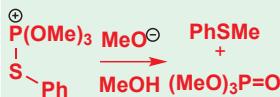


因此像这样的一圈反应有什么意义呢？净结果是烯丙型醇发生了烷基化，而这种烷基化一般是被认为不可能完成的。



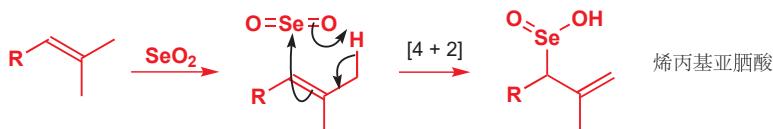
Interactive mechanism for the [2,3]-sigmatropic shift of sulfoxides

■ 另一个产物事实上是 PhSMe 和 $(\text{MeO})_3\text{P=O}$ 。您也许会推出这一步骤的机理。



硒在其 +4 氧化态下 (以二氧化硒 selenium dioxide, SeO_2 的形式) 与之相关的反应, 使我们能由简单烯烃制取烯丙型醇和烯基醛 (enals)。整个反应是如页边栏所示的氧化反应, 得到化合物的路径涉及两个相继进行的周环反应。

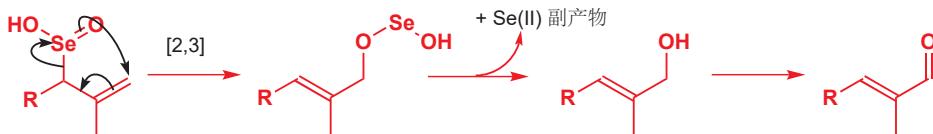
二氧化硒会与烯烃, 通过一个类似于烯反应的 [4 + 2] 环加成发生反应。



烯反应已于 p. 894 介绍。

最初的产物是一个烯丙基亚硒酸 (或硒代烯丙基亚磺酸, allylic seleninic acid)——它与烯丙基亚砜雷同 (除此之外是 C–Se 键更容易断裂), 并会经历烯丙型重排, 给出一个会迅速分解为烯丙醇的不稳定化合物。在有些情形, 例如在对甲基的氧化反应——此反应最有用的情形——中, 烯丙醇还会继续被氧化为醛或酮。

译者注: 这是 Riley 氧化 (oxidation) 的一种。



■ 亚硒酸中间体很少被分离。

Interactive mechanism for allylic oxidation

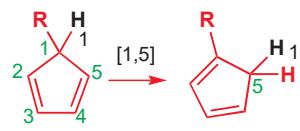
总地来说, 烯丙位的 CH_3 被 CH_2OH 或 $\text{CH}=\text{O}$ 替换, 这个转换类似于您在 Chapter 24 遇到的用 NBS 进行的烯丙型溴代反应, 但机理与之十分不同。氧化的副产物是一个硒(II) 化合物, 更实际的, 是仅用催化量的 SeO_2 , 和一个后续氧化剂进行反应, 后续氧化剂用的是叔丁基过氧化氢, 它会将 Se(II) 在每轮反应后氧化回高价。含硒产物有毒, 通常也很难闻, 此方法消除了处理大量含硒产物的麻烦。

[1,5]- σ 氢移位

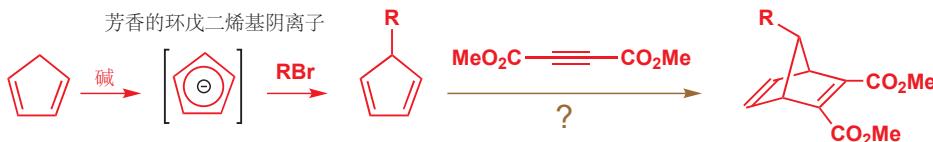
当方括号中包含一个数字 “1” 时, 便说明旧的和新的 σ 键连在同一个原子上, 因此所处理的情形, 正是一个基团绕一个共轭体系的迁移过程。在过渡态是一个六元环 (记住——仅需将方括号内的数字加起来)。页边是一个重要的例子。我们首先可以通过数新 σ 键关于旧键的位置, 检查这确实是一个 [1,5]- σ 迁移。注意, 我们必须绕五元环走很长的路径, 这是机理所要求的。



这是一个 [1,5]- σ 重排反应。方括号中的数字 “1” 说明了新 σ 键一端的原字与旧 σ 键一端的原子相同。有一个原子, 以 1,5 方式发生了移动, 它们通常被称作 [1,5]- σ 移位/迁移 (sigmatropic shifts)。为表明正在移动的是什么原子, 通常缩写为 [1,5] H 移位 (shift)。下面这个例子阻止了最诱人的想法, 因而它是重要的。芳香的环戊二烯基阴离子容易形成, 它稳定而易烷基化。这个烷基化并进行 Diels–Alder 反应的流程看起来十分美好。

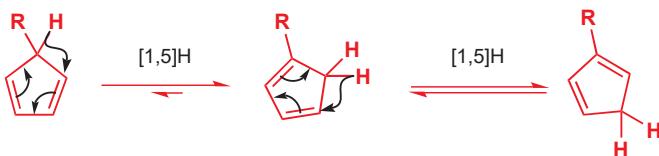


Interactive mechanism for a [1,5]-sigmatropic shift on cyclopentadiene

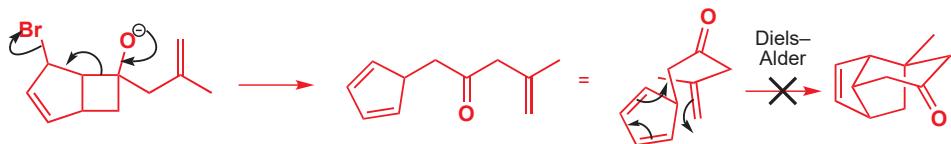


但遗憾的是, 这个流程事实上根本没那么好。通常得到的是三种 Diels–Alder 加合物的混合物, 它们来源于溶液中通过迅速 [1,5] H 移位得到的三种环戊二烯。上方绘制的只是次要产物, 因为双键

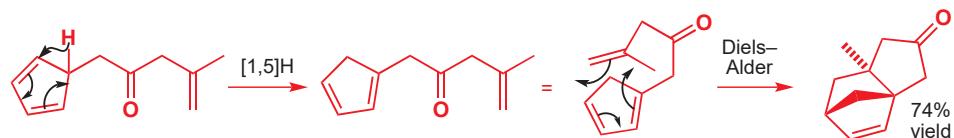
额外的取代基使另两种双烯更多。



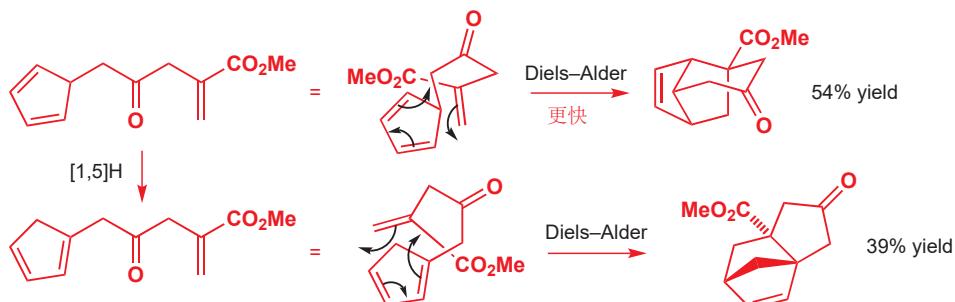
一个极好的例子来自 Dreiding 在 1983 年探索的分子内 Diels–Alder 反应。他通过碎片化反应（见 Chapter 36）制得了一种特殊的取代环戊二烯，并认为它会给出简单的 Diels–Alder 加合物。



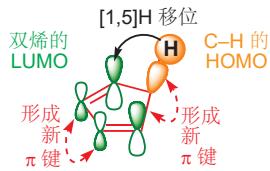
这个反应并没有什么错——确实，产物看上去令人满意地稳定没有错——但它并没有得以形成，因为 $[1,5]\text{H}$ 移位发生得更快，并给出一个双键上带有更多取代基的，更稳定的环戊二烯。然后，Diels–Alder 反应才会发生。



注意，在这些化合物中，酮不与任何烯烃共轭，因此不会对反应造成影响。如果我们通过放置一个与双烯共轭的酯基以增强前者的活性，大多数化合物就都会在发生 $[1,5]\text{H}$ 移位之前，先发生 Diels–Alder 反应了。



$[1,5]\text{H}\sigma$ 移位的轨道描述



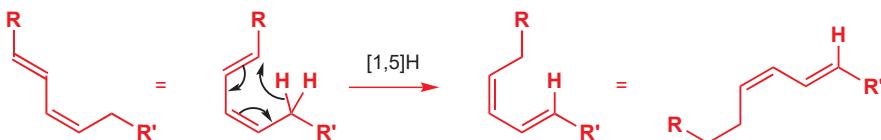
■ 您应当证明给自己——另一种前线轨道的组合——双烯的 HOMO 和 C–H 键的 LUMO——也同样能工作。

对于这些反应，前线轨道或 Woodward–Hoffmann 规则的描述同样令人满意。我们可以取双烯作为一个组分 (HOMO 或 LUMO 或 π)，C–H 键作为另一组分 (LUMO 或 HOMO 或 σ)。让我们由使用双烯的 LUMO (ψ_3) 和 C–H 键的 HOMO (它充满的 σ 轨道) 开始，如页边所示。如果您对 H 原子周围的圆感到惊讶，那么这也许会提醒您，氢只具有一个球形的 $1s$ 轨道。您很有可能已经发现，所有轨道对于这个反应，排列都是合适/正确的。

氢原子划过平面状环戊二烯环的顶面。我们称这是一个同面迁移，意味着迁移基团从 π 体系的一面离开，并从同一面再次加入（此例子中均为顶面）。异面迁移则意味着，离去发生在顶面而加入发生在底面——显然，在这里是不可行的。

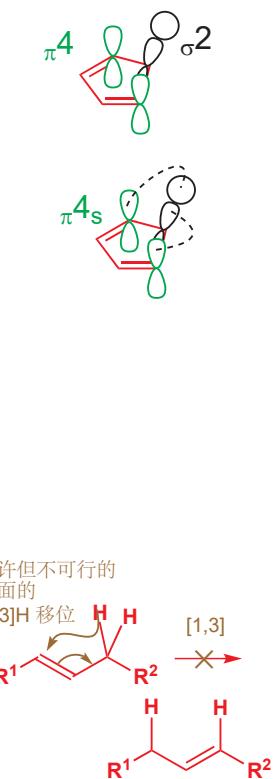
如果使用 Woodward-Hoffmann 规则，您需要将反应必须的氢原子标注为保持。1s 轨道是球形对称性的，没有波节，因此无论您在哪个轨道上画虚线，它始终意味着保持。选取组分是容易的——双烯是一个 π_4 而 C-H 键是一个 σ_2 组分。

连接它们最简单的方式，是将氢原子的 1s 轨道，与双烯后部 p 轨道顶部的波节相连，并将黑色 sp^3 轨道，与其前部的顶部波节相连。这给予了我们一个 π_4 和一个 σ_2 组分，只有一个 $(4q+2)_s$ 而没有 $(4r)_a$ ，因此总和是奇数，反应是允许的。两种分析方式都给出了同样的画面——氢原子的同面迁移与迁移基团上（不可避免的）保留。这些 [1,5]- σ 迁移并不限于环戊二烯。在 Chapter 34 中，我们哀叹缺少使用 *E,Z* 双烯的 Diels-Alder 反应。其中一个原因就是，这样的双烯会相当容易地发生 [1,5]H 移位，并得到产物的混合物。



σ 氢移位的轨道对称性的结果很简单。在热反应中，[1,5]H 移位 同面发生，但 [1,3]H 和 [1,7]H 移位都必须是异面的。异面的 [1,3]H 移位，即使是允许的，也是不可行的，因为刚性的三碳链太短，无法使 H 原子由顶部转移到底部——只是因为 H 原子无法到达。这是好的，因为若非如此，双键则会通过重复的 [1,3]H 移位在分子中徘徊。

当说到 [1,7]H 移位时，情况就不同了。现在，这条链长得多了，也足够灵活，可使异面迁移发生了。氢原子会从双烯的顶部离开，并从底部添加回去。下面的图示用轨道术语显示了这一现象：己三烯的 LUMO 带有三个波节。异面的 [1,7]H 迁移是允许且可行的。



允许且可行的异面的 [1,7]H 移位



● 对氢的热 σ 迁移的总结

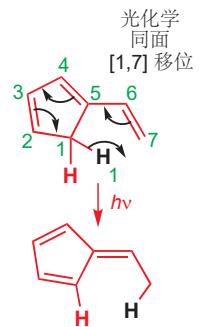
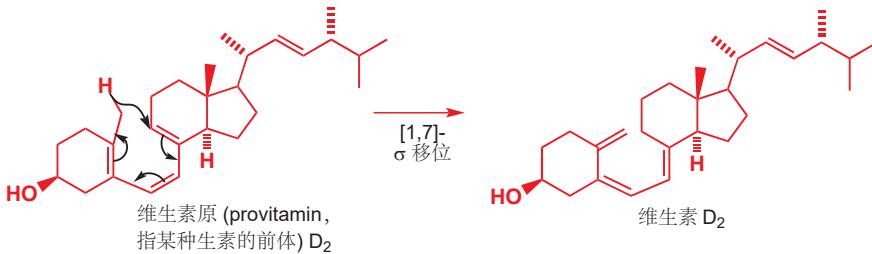
	[1,3]H 移位	[1,5]H 移位	[1,7]H 移位
立体化学	异面	同面	异面
可行性	不可行	容易	可行

光化学 [1,n] H σ 迁移遵循相反的规则

正如您应当预料到的，光化学反应中，所有这一切都会发生逆转。页边显示了一个由于刚性环，而不能异面地发生 [1,7]H 移位的例子，但它可以在光化学条件下，以同面方式发生。

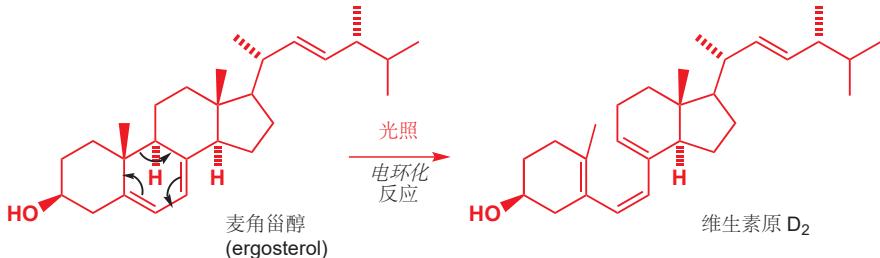
由热反应到光反应时，轨道对称性规则的逆转已于 p. 896 描述过。

在人体中由胆固醇合成维生素 D 的最后阶段里，发生了一个 [1,7]H 移位。下面是生物合成的最后一步。



这一步无需光照便可自发进行，因此 [1,7]H 移位一定是异面的。在这个三烯体系中这是没问题的——三烯体系有足够的灵活性使氢原子从顶面迁移到底面。

那么，众所周知的，人体需要光照合成维生素 D 是为什么呢？原因在于之前的一步，仅在光照到皮肤时才可发生。

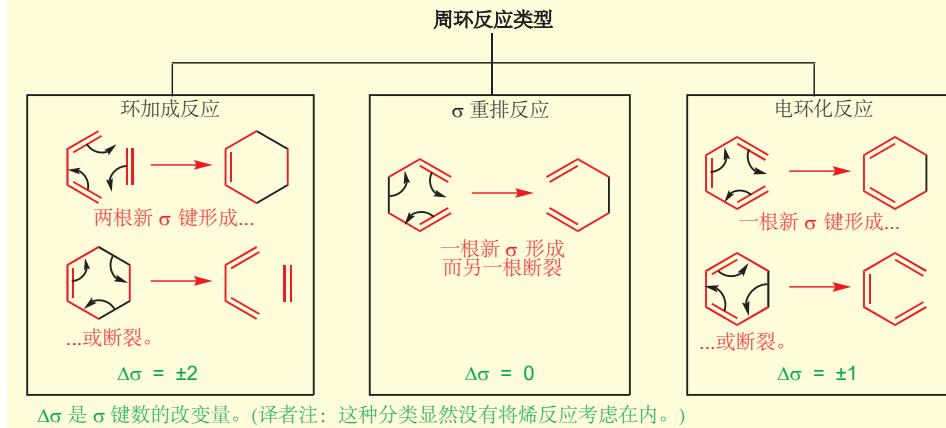


这个开环反应显然是周环过程——电子绕一个环移动，箭头绘制的方向也是随意的——但这既不是环加成反应（只涉及一个 π 体系），也不是 σ 重排反应（有一根 σ 键的断裂，而没有移动）。它事实上，属于第三种，也是最后一种周环反应，电环化反应(electrocyclic reaction)。

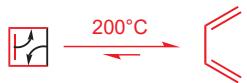
电环化反应

在电环化反应中，总会有一个环断裂或生成。环，当然也可以通过环加成反应形成。但区别在于，电环化反应只是在一个单独的共轭 π 体系中一根新 σ 键的形成（或断裂）的过程；而在环加成中，往往形成（或断裂）两根 σ 键， σ 重排反应则是在一根 σ 键形成的同时另一根断裂的过程。

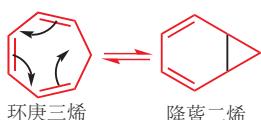
● 周环反应的类型由形成或断裂的 σ 键数区分



最简单的电环化反应之一，会在己三烯被加热到 500 °C 时发生。这是一个周环反应，因为电子绕一个环行进（您一样可以画出绕另一个方向行进的箭头）；也是一个电环化反应，因为所形成的新 σ 键在跨一个 π 体系的两个末端。反应进行的驱动力是形成的 σ 键比失去的 π 键强。



与之相反的，环丁烯的电环化开环反应，也是可以发生的一—四元环中的环张力使逆反应（开环反应）比关环反应有利。



在一个著名的情形中，环张力几乎正好被由 π 键到 σ 键的益处所抵消。环庚三烯存在于与一个被称为降蒈二烯（norcaradiene）的异构体所处的平衡中。通常环庚二烯是平衡的主要组分，但在特定的取代模式下，降蒈二烯结构则会有利。

电环化反应规则

无论是电环化开环，还是电环化关环（电环化关环反应也被称作电环合），电环化反应都受服于与所有其他周环反应相同的规则。对于到目前为止您见过的大多数周环反应，我们都为您提供使用 HOMO–LUMO 推理或 Woodward–Hoffmann 规则的机会。而对于电环化反应，您不得不只能用 Woodward–Hoffmann 规则（至少是对于关环反应来说），因为所涉及的分子轨道只有一条。

同样，Woodward–Hoffmann 规则既适用于环加成，也适用于其逆反应，如您在 Chapter 34 中所了解的。

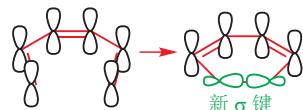
● 电环化反应

- 电环化反应指新 σ 键跨一个共轭多烯的末端形成的过程及其逆过程。

不把电环化反应和周环反应混淆是很重要的。周环是这整个，不涉及带电荷中间体，电子绕环的外围移动，的反应家族的统称。而电环化反应，环加成，和 σ 重排反应是周环反应的三个主要类别。

让我们由己三烯的关环反应开始本节，首先请着眼于轨道，以及按照我们在环加成和 σ 重排反应的时候教过您的分析程序，考察 Woodward–Hoffmann 规则对反应的描述。

己三烯当然是一个 6π 电子 (π_6) 共轭体系，并且，在形成环己二烯时，末端的两个轨道必须旋转 90° 以形成一根 σ 键。

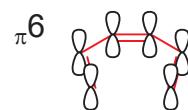


现在，用 Woodward–Hoffmann 处理。

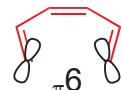
1. 画出反应机理。



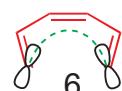
2. 选择组分。任何参与机理的键都必须包含在内，任何不参与的都不包含。



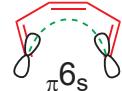
3. 画出组分聚集在一起以参与反应的方式的三维图，在各组分的末端（仅末端！）画出轨道。



4. 在要形成新键的地方连接组分。确保您连接的是正在形成新键的轨道。



5. 根据新键在相同侧，还是相反侧形成，给每个化合物标注“s”或“a”。我们称这个反应的组分为“s”因为两个 π 轨道的上半部分连接在了一起。



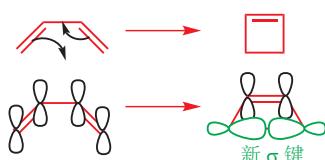
6. 将 $(4q+2)_s$ 和 $(4r)_a$ 组分的数目相加。如果总数是奇数，反应是允许的。这里有一个 $(4q+2)_s$ 组分，没有 $(4r)_a$ 组分。总数 = 1 因此这是一个允许的反应。

提醒。热周环反应中， $(4q+2)_s$ 和 $(4r)_a$ 组分的数目和必须为奇数。

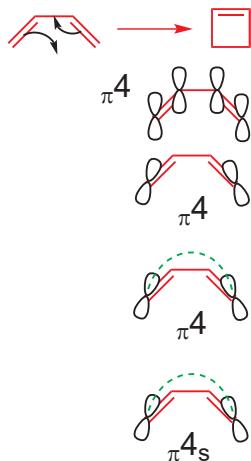
我们也可以为环丁二烯的开环反应提供相同的处理——如果反应是允许的，Woodward–Hoffmann 规则会告诉我们反应会发生，但不会告诉我们反应发生的走向；对于电环化，即使开环反应热力学有利，也不能阻止我们对关环反应的理论考虑。下面是我们需要考虑的过程：

对于这个反应： →

考虑其逆过程：

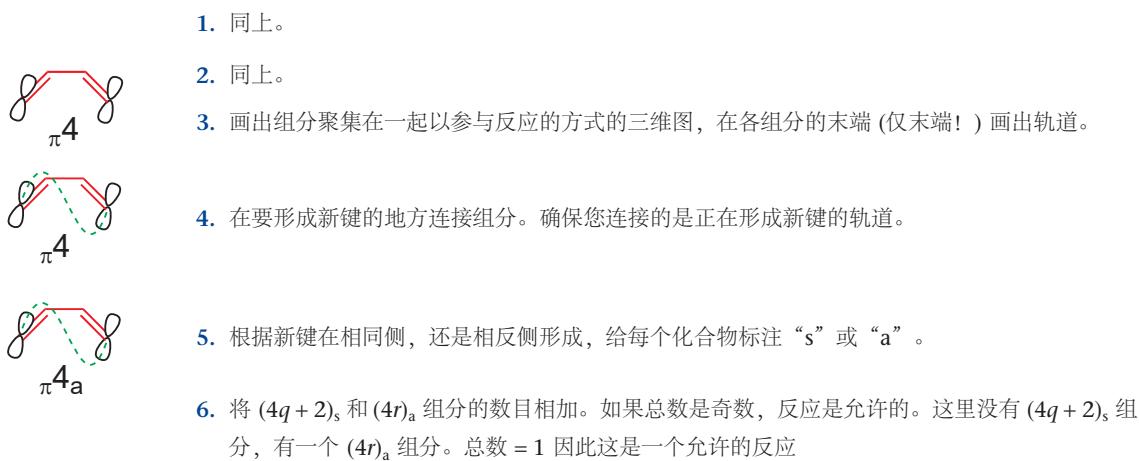


Woodward-Hoffmann 处理如下。



1. 画出反应机理。
2. 选择组分。任何参与机理的键都必须包含在内，任何不参与的都不包含。
3. 画出组分聚集在一起以参与反应的方式的三维图，在各组分的末端（仅末端！）画出轨道。
4. 在要形成新键的地方连接组分。确保您连接的是正在形成新键的轨道。
5. 根据新键在相同侧，还是相反侧形成，给每个化合物标注“s”或“a”。
6. 将 $(4q + 2)_s$ 和 $(4r)_a$ 组分的数目相加。如果总数是奇数，反应是允许的。这里没有 $(4q + 2)_s$ 组分，也没有 $(4r)_a$ 组分。总数 = 0 因此这是一个不允许的反应。

天哪！但这个反应确实能发生，因此一定有什么错了。错的并不是 Woodward 和 Hoffmann 能获得诺贝尔奖的规则——而是我们所画的轨道重叠方式有错误。在步骤 3 一切仍是好的（除此之外没有其他选项）——但如果我们将轨道以一种不同的方式重叠，会怎么样呢。



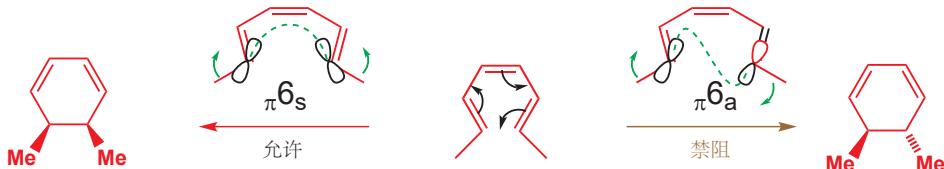
现在就行得通了！事实上，将这个推理延伸到其他电环化反应，您会发现它们都是允许的——只要您选择，让 $(4n + 2)\pi$ 的共轭体系与自己同面反应，而 $(4n)\pi$ 体系与自己异面反应。这看起来可能不那么有意思，因为这些情形中的反应产物是不受您所画的虚线的影响的。但这可以被改变。下面是一个辛三烯的电环化关环反应，分别有 (a) 同面反应的产物，和 (b) 异面反应的产物。

■ 这个流程中的绿色箭头仅仅代表取代基的移动方向，与机理的弯曲箭头无关。

Interactive mechanism for disrotatory ring closure of hexatrienes

甲基都向上旋转
使轨道(同面)重叠

一个甲基向上旋转另一个向下旋转
使轨道(异面)重叠

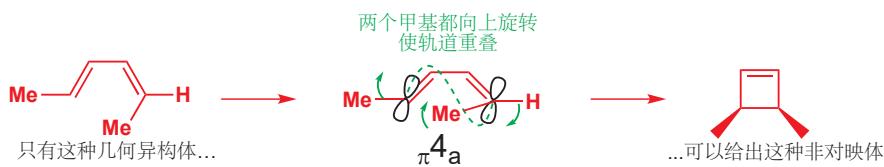


顺旋和对旋反应

反应是同面还是异面进行，应当反映在环化产物的立体化学中——确实也是这样。上一页的反应仅会给出左侧的非对映体，甲基处于 *syn*——清晰地证明了反应同面进行。如果没有 Woodward-Hoffmann 规则带来的启蒙，这是很难解释的结果！下面环丁烯的电环化开环反应也给出单一立体异构体的产物。



同样，如果我们画出逆反应，我们也会发现，反应不得不异面发生以得到正确的立体化学。



Interactive mechanism for conrotatory opening of cyclobutenes

我们在图示中画出了绿色小箭头，以表示甲基在新 σ 键形成时移动的方式。对于 6π 电子体系所允许的同面反应，它们必须向相反的方向旋转，这样的反应被称作是**对旋 disrotatory** (是的，它们都向上，但一个要顺时针旋转，一个要逆时针旋转)，而对于 4π 电子体系所允许的异面反应，它们向相同的方向旋转，这样的反应被称作是**顺旋 conrotatory** (所画的图中两个都顺时针旋转，它们等可能地也都逆时针旋转)。只用这几个词，我们就可以总结所有电环化反应的过程了。

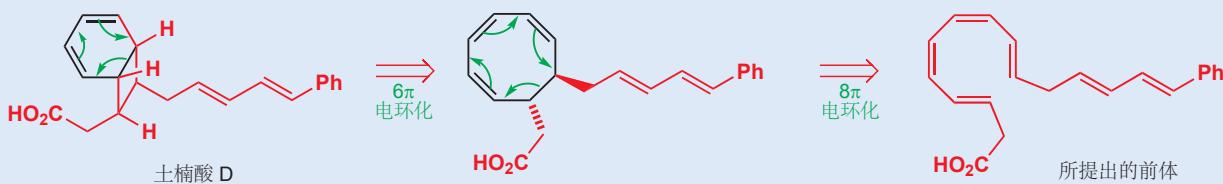
● 电环化反应规则

- 所有电环化反应都是允许的。
- 涉及 $(4n + 2)$ 个 π 电子的热电环化反应是对旋的。
- 涉及 $(4n)$ 个 π 电子的热电环化反应是顺旋的。
- 在顺旋反应中，两个基团向相同方向旋转：都顺时针或都逆时针。
- 在对旋反应中，一个基团顺时针旋转，一个基团逆时针旋转。

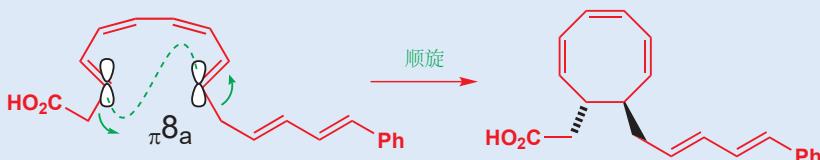
这种旋转就是您必须仔细区分电环化和其他周环反应的原因。在环加成和 σ 重排反应中，键角在 109° 和 120° 之间变化，旋转很小，但在电环化反应中，由于平面多烯要变为一个环（或者与之相反），所需的旋转则会接近 90° 。这些规则直接来源于 Woodward-Hoffmann 规则的应用——您可以做自行检查。

自然界中的电环化反应：土楠酸

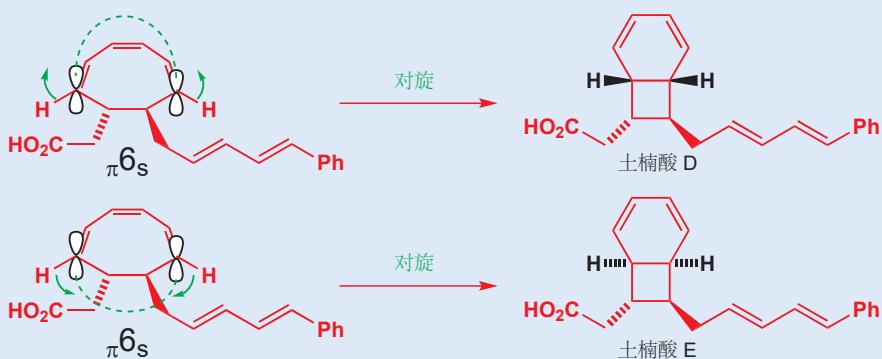
土楠酸 (endiacidic acids) 的化学提供了电环化反应在实际中的一个漂亮例子。在这个天然产物家族中，土楠酸 D 是最简单的之一，它引人注目的地方在于，它是外消旋的——大多数手性天然产物，由于是由光学纯的酶得到的（我们将在 Chapter 42 中讨论这一点），因而都是光学纯的（至少也得是富对映的 enantiomerically enriched）。因此这样来看，土楠酸似乎由非酶催化的环化反应形成，在 1980s 早期，它们的澳大利亚发现者，Black，提出，它们的生物合成很可能涉及一系列电环化反应，由一个非环状的多烯前体开始。



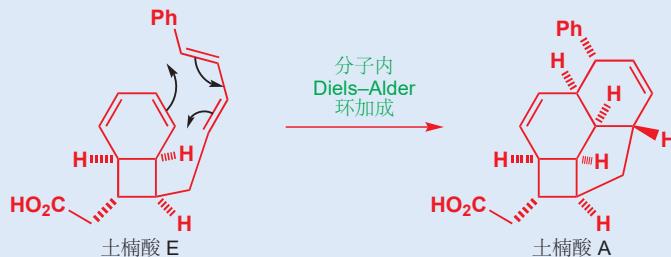
使这种观点令人信服的是土楠酸 D 的立体化学，正是人们认为 Woodward–Hoffmann 规则所需求的结果。由前体开始的第一步是一个



这准备好了一个新的 6 π 体系，可以对旋发生电环化反应。因为分子中已经含有手性中心，这个反应事实上可以有两种来源于对

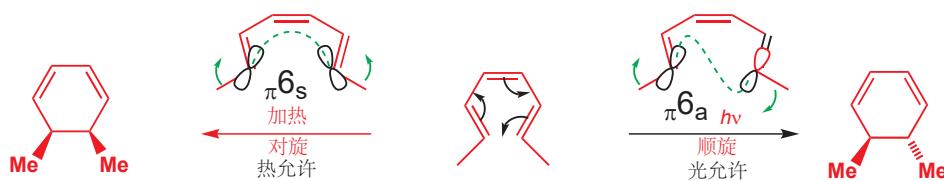


当然，只是一种假设——直到 1982 年，K.C. Nicolaou 小组合成了假设的土楠酸前体多烯——并在一步合成了土楠酸 D 和 E，加上由进一步的周环反应得到的土楠酸 A——后续的周环反应是一个以非环状双烯作为双烯体，环己二烯作为亲双烯体的分子内 Diel-



光化学电环化反应

在有过环加成和 σ 重排反应的经验之后，您不会对此感到惊讶，在光化学电环化反应中，有关顺旋和对旋环化的规则也都会是颠倒的。



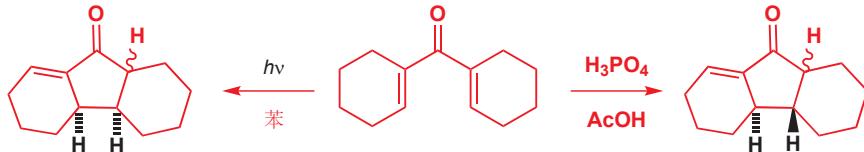
让我们回到引入本节时所用的反应——麦角甾醇发生光化学电环化开环，得到维生素原D₂。通过着眼于起始原料与产物，我们可以推断出反应是顺旋还是对旋。



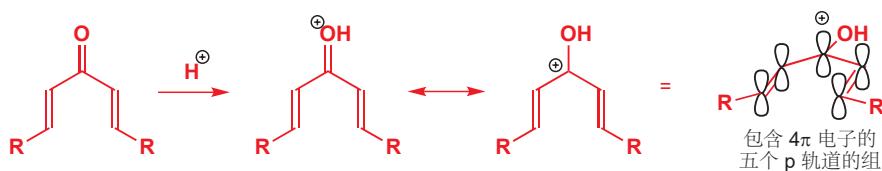
它很明显是顺旋，再进一步思考一点，您就会知道这是为什么——一个对旋的热 6π 环化会在一个六元环中形成一个不可能的反式双键。维生素 D 缺乏症地方性地存在于一年中数月缺乏日光的地区——这都是由于轨道对称性。

阳离子和阴离子

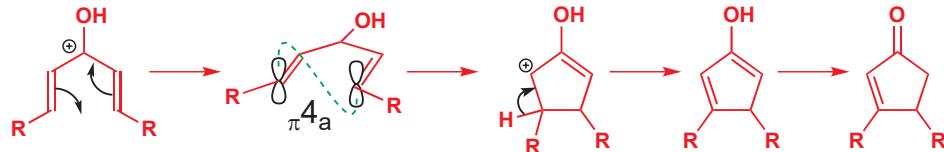
我们刚刚向您讲述的知识应当能使您相信，下面的两个反应都是电环化反应，这不仅是因为由热到光化学反应时立体化学的颠倒。



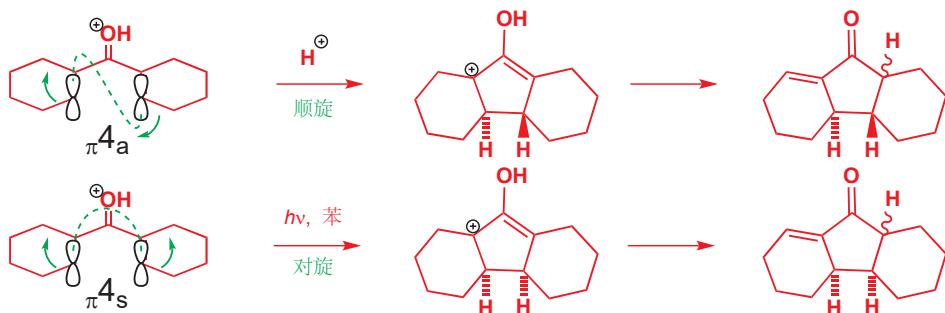
以这些例子的俄国发现者(注：发现时为苏联)，它们被命名为 Nazarov 环化反应 (cyclization)。Nazarov 环化最简单的形式是双 α,β -不饱和酮的关环反应，得到环戊烯酮。Nazarov 环化需要酸，于是酮发生质子化以得到电环化反应所需的共轭 π 体系。



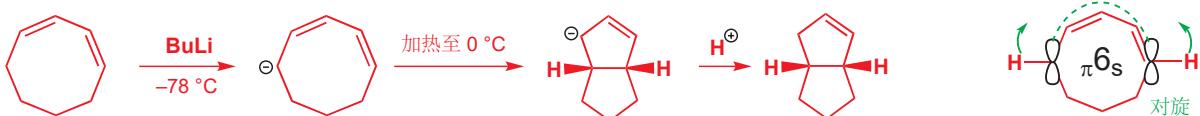
五条 π 轨道中有一条空置——因此环化反应是一个 4π 电环化反应，形成新 σ 键的轨道必须异面相互作用。进一步发生质子的失去和异构化可得到环戊烯酮。



下面的例子证实了该反应在热条件下顺旋，光条件下对旋。



二烯基阳离子和二烯基阴离子都可以发生电环化关环反应——下面的环辛二烯被丁基锂去质子后，即可给出一个很好的例子。环化还是涉及五条 p 轨道，但现在，其中有六个 π 电子，因此发于是对旋的。



这个情形中，顺旋的光化学环化反应会被张力所阻止（曾经试过——环辛二烯基阳离子在 -78°C 下，可在宽日光下稳定至少一周），因为产物将是一个 5,5 反式耦合体系。同样是环张力，也阻止了环辛二烯基阳离子的热电环化关环。

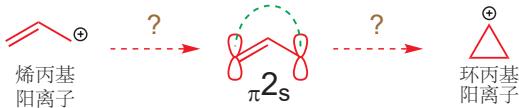
● 允许的电环化反应会被空间因素所阻止

我们有必要提醒您，虽然所有的电环化反应，无论在热条件还是光条件下，只要旋转的方向选对了，就都会是允许的。但顺旋环化和对旋环化、开环的空间需求可能会导致其中一种模式变得不可行。

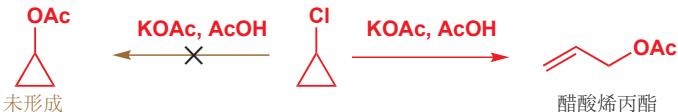
小环通过电环化反应开环

► 您在 Chapters 15 和 24 中见过作为取代反应中间体出现的烯丙基阳离子。

环张力在阻止反应的方面是很重要的，它亦会改变您对您所知道的很多化学内容的看法。烯丙基阳离子是包含 2π 电子的共轭体系，因此如果您不知道本章以外的任何知识，您会认为，它们会通过一个对旋的电环化关环发生环化。产物会是一个环丙基阳离子。

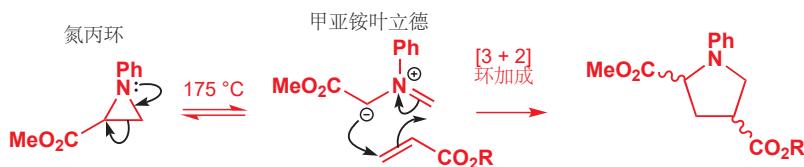


事实上，正是环丙基阳离子会发生这种反应（属实非常容易——环丙基阳离子几乎不可被观察到），这是因为环张力促进它们通过电环化开环反应，得到烯丙基阳离子。环丙基阳离子的不稳定性意味着，即使它们只作为中间体形成，它们也会迅速开环为烯丙基阳离子衍生物。尝试发生在环丙烷环上的亲核取代反应，就会发生这种情况。

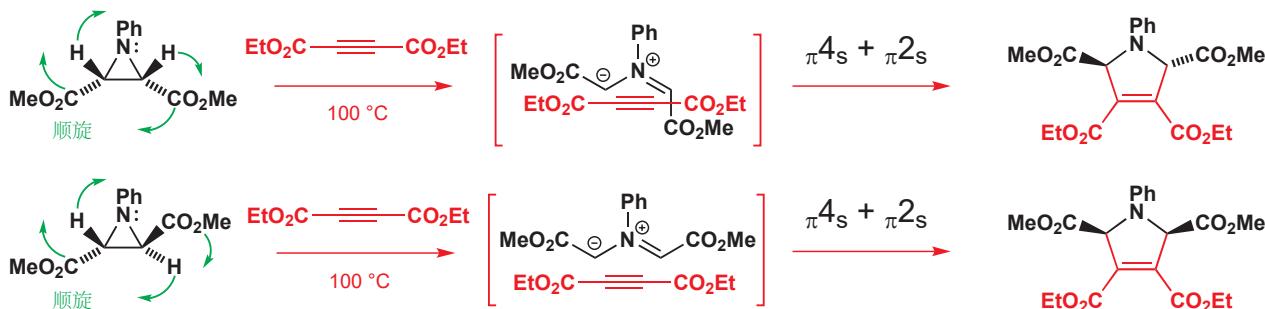


一种三元环的电环化反应向我们展示了过程的立体化学。很多氮丙环都是稳定的化合物，但带有吸电子基团的氮丙环，在电环化开环方面是不稳定的。产物是甲亚铵/胺叶立德（azomethine ylids），可以被亲偶极体通过 $[3+2]$ 环加成捕捉。

您在 Chapter 34 中遇到了 1,3-偶极环加成，见 p. 901。



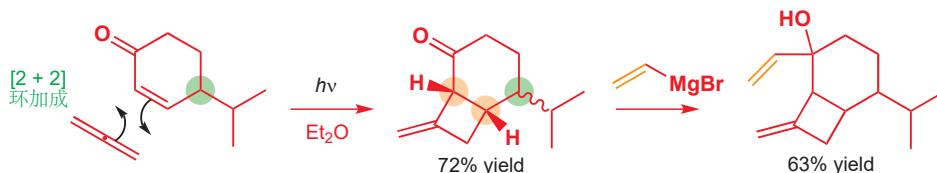
由于环加成是立体专一性的（在两个组分上都同面），产物的立体化学会告诉我们中间体叶立德的立体化学，并证实其前一步的开环反应是顺旋进行的（叶立德是一个 4π 电子体系）。



使用周环反应合成蟑螂的信息素

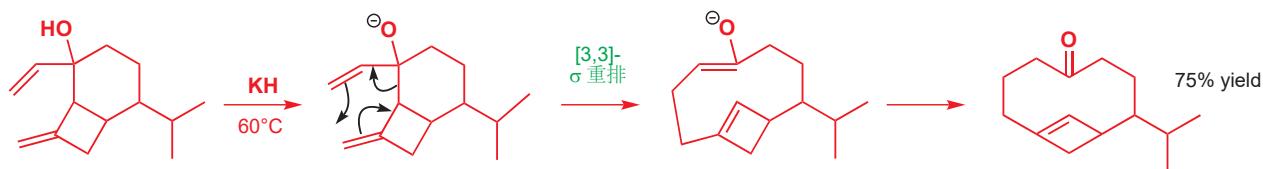
我们将以一个简单与优雅兼备的合成，结束关于周环反应的这两章。美洲蜚蠊酮 B (periplanone B) 是一种引人注目的双环氧，是美洲蜚蠊（也称洲蜚蠊）的性信息素。昆虫的性信息素，因为可用于诱捕害虫，常常具有经济价值。

在 1984 年，Schreiber 发表了该信息素的合成路线，其中大部分步骤都涉及了周环反应。请确保你能理解每一个过程——若有任何问题，请重读 Chapter 34 或本章中的相关内容。第一步是一个光化学 $[2+2]$ 环加成反应。你可能无法预测区域化学，但这是典型的累积二烯对不饱和酮的环加成反应。



产物是非对映体的混合物：四元环上橙色的两个新的手性中心，与原先的绿色中心的选择性微存；但当然，两个橙色中心本身的相对关系是完全立体专一性的。下一步是溴化乙基镁对酮的加成——同样的到非对映体的混合物。

12 元环中所有的碳原子现在都已经添加完毕，它们将通过接下来的两个反应进行整理。第一个反应是一个 Cope 重排：一个 $[3,3]-\sigma$ 重排，被烷氧基取代基的存在所加速 (p. 914)。

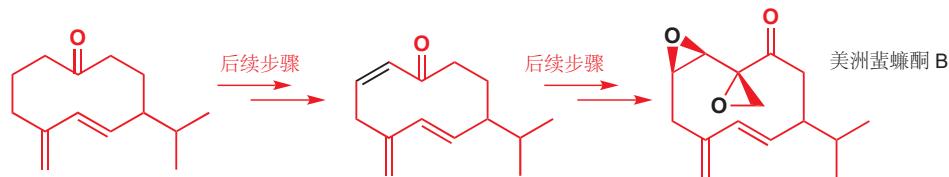


■ 这里有两点需要注意——首先，反应是顺旋还是对旋对双键的几何构型没有影响。另外，您知道，这个 4π 电子的电环化关环必须顺旋发生，但由于在双烯产物的另一端没有取代基，我们无法分辨这一现象。12-元环中的反式双键不但并非不可行，而且可能是有利的。我们在 Chapter 27 介绍了通过光辐射实现的双键异构体相互转化。

六元环被扩展为了一个十元环。现在是第二个扩环步骤——将化合物在 175°C 下加热，会使其经历四元环的电环化开环反应，得到我们所想要的 12 元环。也不完全如此——环中的新双键是顺式和反式异构体的混合物，需要用光辐射，使较不稳定的顺式双键异构化为较稳定的反式双键。



剩下的步骤包含对另一个 Z 烯烃，和两个环氧的插入。周环反应在对环的合成和处理上，是尤其有价值的。



现在，我们必须离开周环反应，转而研究在这两章中频繁出现的两类反应，它们同样涉及周环以为的机理，并值得拥有属于自己的一章：重排和碎片化反应。

延伸阅读

用分子轨道方法对周环反应和其他反应的解释，请查阅：Ian Fleming, *Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions, Student Edition*, Wiley, Chichester 2009. 还有一个准备给实践化学家的复杂版本，称作：*Library Edition*. 他同样写过牛津初级读本：*Pericyclic Reactions*, OUP, Oxford, 1999.

对氮杂环合成中的 σ 重排和电环化反应，更复杂的处理，见：P. Wyatt and S. Warren, *Organic Synthesis: Strategy and Control*, Wiley, Chichester, 2007, chapter 34 (译本：有机合成：切断法，科学出版社，2010).

The synthesis of periplanone appears in S. L. Schreiber and C. Santini, *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, 106, 4038.

检查您的理解



为确保您真正掌握了这一章的内容，请尝试解决本书 Online Resource Centre (在线资源中心) 中的习题：
<http://www.oxfordtextbooks.co.uk/orc/clayden2e/>

36

参与、重排和碎片化

联系

► 基础

- 饱和碳上的亲核取代反应 ch15
- 构象分析 ch16
- 消除反应 ch17
- 芳香亲电取代费用 ch21
- 控制立体化学 ch14, ch32, & ch33
- 主族化学 ch27
- 立体电子效应 ch31
- σ 重排 ch35

目标

- 参与: 亲核试剂已经是分子的一部分
- 参与可能意味着重排
- 参与基具有的可以是孤对电子也可以是 π 键
- 碳阳离子通常通过烷基迁移重排
- 如何分析一个重排反应的机理
- 通过重排反应扩环
- 在合成中使用重排反应
- 在酮旁插入 O, N, 或 C
- 碎片化反应通过 C–C 键断裂将分子切为三片
- 控制重排和碎片化反应
- 通过立体化学控制碎片化反应

► 展望

- 卡宾化学 ch38
- 机理的确定 ch39
- 生活中的化学 ch42

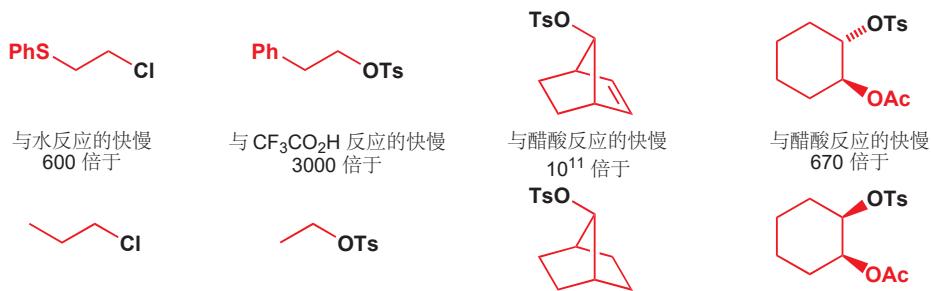
前两章介绍了周环反应，而下一章将会阐明自由基的反应。加上本书大部分内容的主题，离子型反应，这三类已经覆盖了所有的有机机理。但在我门考虑自由基的反应之前，我们需要填补我们对离子型反应的一个空白。您已经了解了离子型反应中最重要的几个类别——加成、取代，和消除反应。剩下的两个与它们联系紧密。在重排反应 (rearrangements) 中，分子会改变它的碳骨架；在碎片化反应/碎裂反应 (fragmentations) 中，碳骨架会被切为碎片。在将话题引向这两类反应之前，我们会先着眼于一个被称为参与 (participation) 的现象。

邻基会加速取代反应的发生

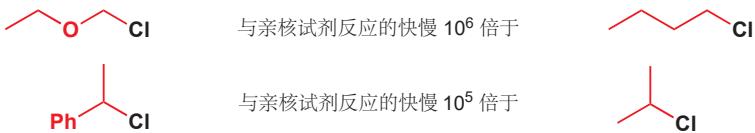
对比下面取代反应的速率。它们都是溶剂对一个离去基团 (OTs 或 Cl) 的取代，即溶剂解 (solvolyysis)。

■ 溶剂解已于 Chapter 15 中定义，指“溶剂作为亲核试剂的反应”。

在线支持 边栏中出现的图标表明该位置有对应的在线互动资源可帮助您理解：在您的浏览器中输入 www.chemistrytube3d.com/clayden/123，将其中的 123 替换为图标出现的页码。对于关联有超过一个资源的页，则输入 123-1, 123-2 等 (将 123 替换为页码) 来逐一访问这些。

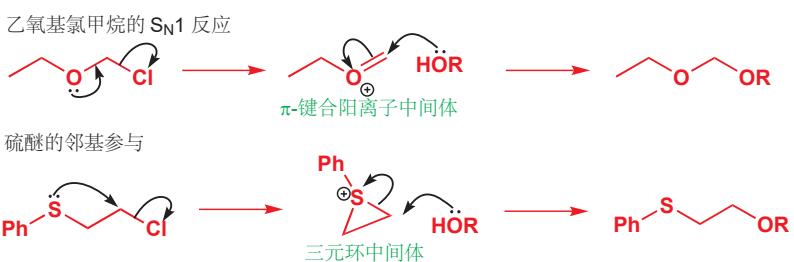


显然，邻近的基团能显著地提高取代反应的速率。当下，您可能会回想起 Chapter 15，并且说“是，是，我们知道”——当我们讨论取代反应的机理时，我们指出过，反应中心上的阳离子稳定基可以使 $\text{S}_{\text{N}}1$ 反应进行的非常快，例如：



但您会发现，在上述四个例子中，附加的基团并不在官能团发生改变的反应中心本身上，而是在与反应中心相邻的碳原子上，我们称这种基团为邻基 (*neighbouring groups*)。它们加速反应的机理被称作邻基参与 (*neighbouring group participation*)。对比下面的醚和硫醚与醇的反应。

■ 邻基参与偶尔也会被称作 **anchimeric assistance**
(希腊文 *anchi*=邻近的; *mer*=部分)。



在这两个情形中，起始原料的电离都被一个富电子官能团的孤电子所协助。醚的协助通过 π 键的形成完成，硫醚的协助通过一个三元环中 σ 键的形成完成，所有涉及邻基参与的机理的共同特征是环状中间体的形成。

立体化学会表明邻基参与的发生

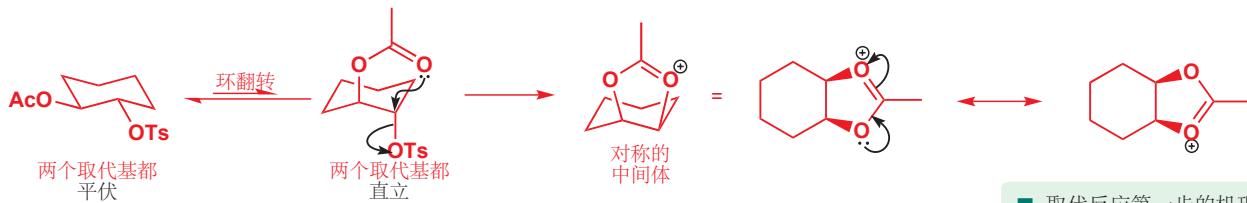
我们是如何知道邻基参与发生了呢？嗯，首先的一点证据是速率的加快。邻基，只有在它们能提高取代反应的速率时，才会参与进来——除此之外，机理只会遵守普通的 $\text{S}_{\text{N}}2$ 路径。但更重要的信息来源于涉及立体化学的反应，本章开头的四个例子中，就有一个是这样的情况。我们将涉及更多的细节。第一个反应，不光比第二个快——它的立体化学过程也有所差异。



虽然，一个起始原料具有 *syn* 立体化学，另一个具有 *anti* 立体化学，但它们的产物却具有相同的 (*anti*) 立体化学。对于没有邻基参与存在的原料，一个取代基保持，一个取代基翻转。同样，原

因在于邻基参与。为了解释这个问题，我们首先应当以真实构象画出六元环。对于 *anti* 化合物，两个取代基都可以是平伏的。然而，在这个构象中，没有什么可发生——但，如果我们让环翻转，您就会立即发现，乙酸酯基取代基处在参与对甲苯磺酸酯基离去的理想位置。

如果您不确定我们正在说的是什么，请现在重新阅读 Chapter 16!



所得的是一个完全对称的中间体——在其中一个氧上的正电荷，当然，是在两个氧之间离域的。分子内 S_N2 反应的发生，应轨道的需求，是构型翻转的，因此两个环的交点是顺式的。

下一步是乙酸对中间体的进攻。这是另一个 S_N2 反应，同样伴随翻转而发生，于是得到了反式产物。

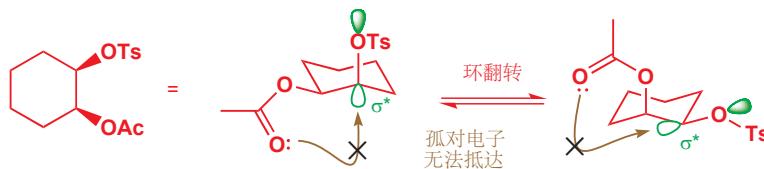
■ 取代反应第一步的机理
从外观上是一个 S_N2 ——一个亲核试剂(乙酸酯基)的到达和离去基团(对甲苯磺酸酯基)的离去同时进行——但它当然，同样是单分子的。



总的来说，立体化学得到了保持。如您所知， S_N2 反应伴随翻转，而 S_N1 反应则会失去立体化学信息。因此，构型保持的结果，只可能是发生了两个连续的 S_N2 反应——换句话说就是邻基参与。

那么，为什么另一种非对映体反应时伴随立体化学的翻转呢？嗯，试试画出分子内取代对甲苯磺酸酯基的机理。无论您是将对甲苯磺酸酯基，还是将乙酸酯基放在平伏位点，都没关系；任何一种方式，都不能使乙酸酯基上氧的孤对电子抵达对甲苯磺酸酯 C–O 键的 σ^* 轨道上。

Interactive mechanism for unexpected retention of stereochemistry

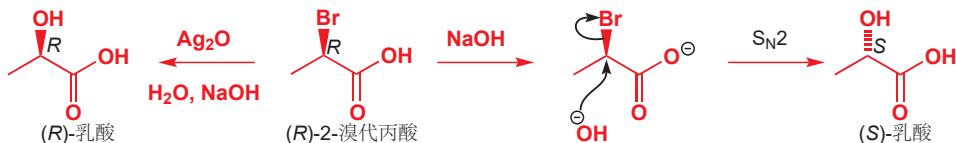


邻基参与(在这个化合物中)是不可能的，取代反应仅仅是 $AcOH$ 对 OTs 的分子间取代。总共只有一步 S_N2 ，便意味着构型翻转；而没有参与，则意味着反应的缓慢。



构型保持表明邻基参与的发生

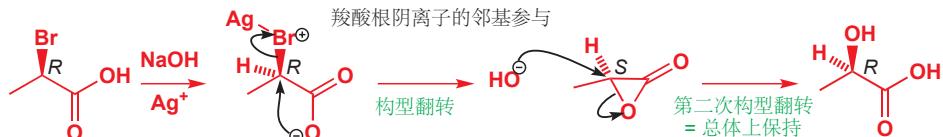
光学纯的(*R*)-2-溴代丙酸可于浓氢氧化钠反应给出(*S*)-乳酸。反应伴随翻转进行，并且是一个典型的 S_N2 反应——因为反应中心与一个羰基相邻，它也是很好的一个(见 Chapter 15)。另一方面，如果反应使用 Ag_2O 和低浓度的氢氧化钠进行，则会获得(*R*)-乳酸——总体上是立体化学的保持。



■ 内酯(即环状酯)与氢氧根的反应通常不按此机理进行，您可能认为这个中间体(中间体是一个内酯)会通过羟基对C=O基团的进攻发生水解。请想想为什么会这样发生。

Interactive mechanism for α -lactone formation

伴随构型保持的亲核取代反应是相当罕见的，大部分总体上构型保持的反应，都是通过两个连续的翻转得到的，包含邻基参与，如上一节中您见到的反应。这一次，邻基是羧基：氧化银的重要性在于，它可以通过扮演一个卤素选择性的Lewis酸，促进起始原料的电离。由此形成一个三元环中间体，随后被羟基通过第二个SN2步骤开环。



● 构型保持表明参与

如果您见到了一个在饱和碳原子立体中心上伴随立体化学保持的取代反应，请着眼于邻基参与！

为什么羧基仅在 HO^- 浓度低，和 Ag^+ 的存在下才发生参与呢？您可以从有利于 $\text{S}_{\text{N}}1$ 和 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应的因素的角度，思考这两个反应的情况。第一个反应中，我们的条件适宜 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应：非常好的亲核试剂 (HO^-) 和好的离去基团 (Br^-)。通过添加 Ag^+ 可增强离去基团的离去性 (Ag^+ 协助 Br^- 离去的过程与 H^+ 协助 OH^- 以 H_2O 的形式离去的过程异曲同工)，(H_2O 代替了 HO^- ，因为后者浓度很低)，这些条件都会有利于 $\text{S}_{\text{N}}1$ 反应。问题在于，若没有邻基参与，此处的阳离子就会非常不稳定——因为与羰基相邻。羧酸通过参与 Br^- 的离去和内酯的形成起到了回天挽日的作用。关键在于，要记住反应总遵循速率最快的机理发生。

● 邻基只有在可以加速反应时才会参与其中。

什么样的基团可以参与？

您已经见过了最重要的几个——硫醚、酯，和羧基。醚和胺（您马上就将看到一些）同样可以通过邻基参与协助取代反应。重要的是，它们的共同特点是都是一个具有能用于形成环状中间体的孤对电子的富电子杂原子。硫醚比醚还要好——下面硫醚与水反应比 $n\text{-PrCl}$ 快得多，但下面的醚与醋酸的反应要比 $n\text{-PrOSO}_2\text{Ar}$ 慢四倍。

硫醚的参与



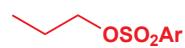
与 H_2O 反应
比...快 600 倍



醚的参与？



与 AcOH 反应
比...慢 4 倍



OMe 基，它的负电性比它通过参与加速反应的能力要显著，因此它的存在减慢了反应。离得更远的 OMe 基可以发生参与：下面的硫酸 4-MeO 烷基酯与醇的反应比硫酸 $n\text{-Bu}$ 酯的快 4000 倍。

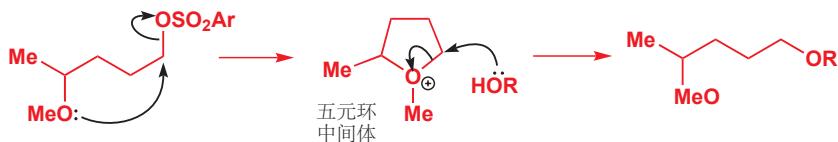
醚的参与



与 ROH 反应
比...快 4000 倍



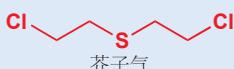
这里同样涉及邻基参与，但通过的是一个五元环，而不是三元环。参与最常见于经历三元和五元环发生，六元环的时候较少，四元或七元以上的则非常稀少。



■ 为什么是这些环大小呢？嗯，深层原因与我们在 Chapter 31 中所讨论的不同环大小的热力学(稳定性)和形成反应的动力学(速率)是一致的：三元环和五元环在任何反应中形成都尤其快。

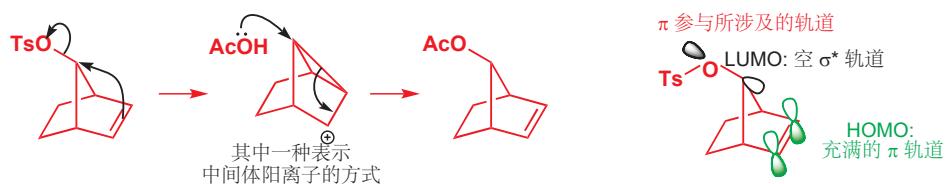
芥子气

硫醚通过三元环发生的参与，被用在了二战中芥子气的开发上，并产生了可怕的影响。芥子气本身的速度就是因为硫的邻基参与加速了它的烷基化反应。



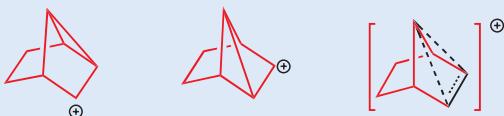
不是所有参与都具有孤对电子

开始时四个例子中的另一个，表明即使是一根 C=C 双键中的 π 电子，也可发生参与。产物中保持的立体化学（其实对甲苯磺酸酯和产物醋酸酯都与双键 anti），以及发生得很快的反应（10¹¹ 倍于饱和类似物）都暴露出邻基参与的信号。

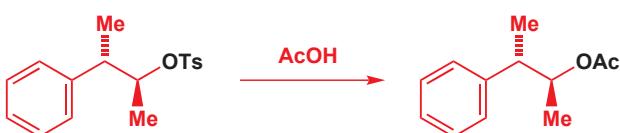


中间体的结构是什么样的？

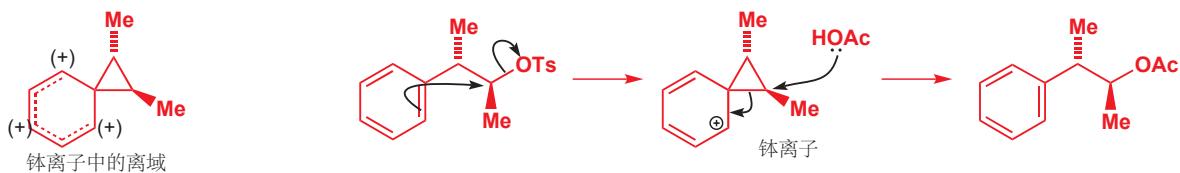
在 1950s 和 1960s 之间，这个问题掀起了一场漫长而激烈的辩论，我们无意挑起它，我们唯一需要指出的是，此处所画的结构并不能完全表达反应的中间体：后者是对称的，可以通过带有三元环的两个结构，或一个在三个原子间分享两个电子的离域结构所表达。它们的差异与我们无关。



最后，是一个带有邻位苯基的例子。相对立体化学的保持表面了参与的发生。

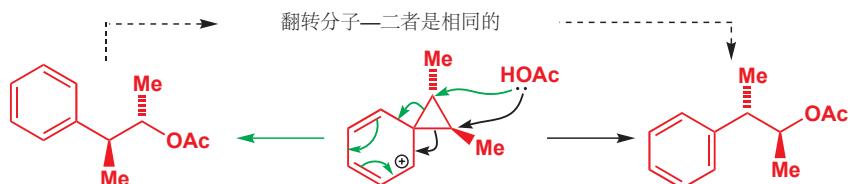


同样，这里涉及的是 π 电子，反应是一个芳香亲电取代 (Chapter 21)，很像一个分子内的 Friedel-Crafts 烷基化，其离域中间体通常被称作钵/苯𬭩离子 (phenonium ion)。

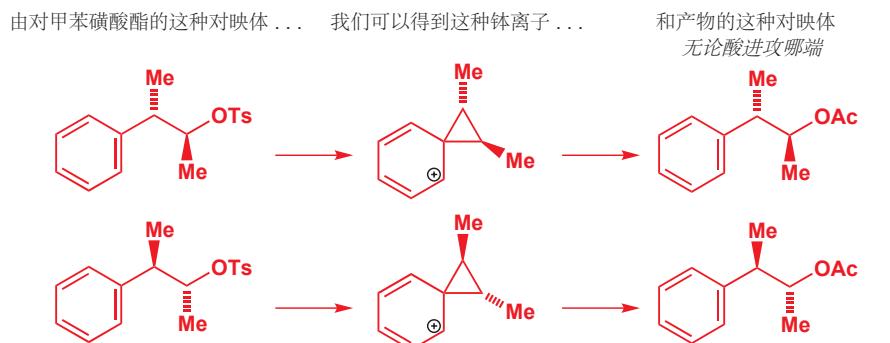


更多邻基参与的立体化学结果

钵离子是对称的。乙酸可以进攻三元环上的两个原子，并得到相同的产物。

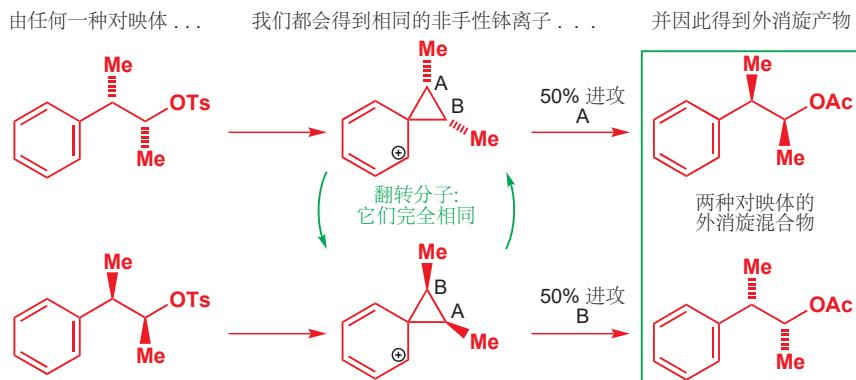


尽管钵离子具有一个对称轴（并且不具有对称面），它仍然是手性的，因此如果我们使用光学纯的起始原料，我们则会得到光学纯的产物。

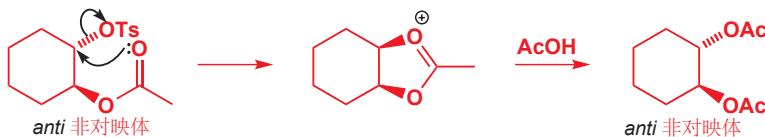


这里有一个您不应当忽略的细微之处，使这个由 Cram 在 1949 年完成的研究，变得极其优雅。这两种非对映体的反应都是立体专一性的：产物的相对立体化学取决于起始原料的相对立体化学。但是，在第一种情形中，起始原料的绝对立体化学得以保留（我们得到单一非对映体的单一对映体），而在第二种情形中，绝对立体化学失去了（我们得到单一非对映体两种对映体的外消旋混合物）。如上的区分很重要，如果您对这些术语有任何疑问，请重新阅读 Chapters 14 和 33。UCLA (加州大学洛杉矶分校) 的 Donald Cram (1919–2001)，与斯特拉斯堡的 Jean-Marie Lehn (1939-) 和巴黎的 Charles Pedersen (1904 年出生于韩国的挪威人)，因“开发和使用具有高度选择性的，特异结构相互作用的分子”，一同被授予了 1987 获得了诺贝尔奖。

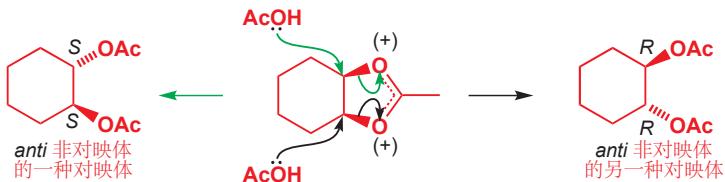
若用这个化合物的其他非对映体，结论就不再是这样了！现在，钵离子是对称的，带有一个对称面——因而是非手性的，无论开始于哪种对映体，所得的钵离子都是相同的。对钵离子各面的进攻会给出不同的对映体，因此无论用起始原料的哪种对映体，我们都会得到产物的外消旋混合物。您可以将这个反应与光学纯化合物的 S_N1 反应过程中立体化学信息的失去做对比，这两个反应都经历了一个非手性中间体。



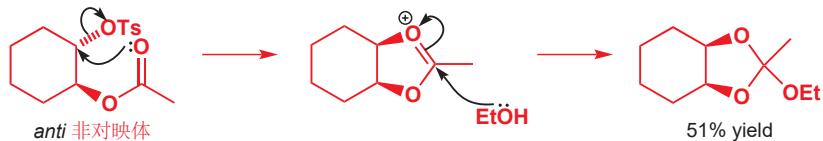
绝对立体化学信息的丢失(同时相对立体化学保持)同样发生在本章开始时的另一个反应上。我们强调了两个特点：速率的加快和立体化学的保持。



中间体锌离子是离域而非手性的。如果使用起始原料的单一对映体，那么经历这个非手性的中间体后，形成的会是外消旋的产物。进攻其中一个碳原子会给出一种对映体，进攻另一个则会给出它的镜像。



在下面的情形中，邻基会被抓个现行——当重排在乙醇中进行时，中间体会被对中心碳原子的进攻所捕捉。这就好像是有人打开了灯，发现此时醋酸酯的手指正在饼干盒里。产物是一种原酸酯，同样是手性的。此处的化学应当使您想起了 Chapter 11 所叙述的缩醛形成反应。



当参与基最终与另一个原子成键时 重排得以发生

由于这些例子中的中间体是对称的，在反应过程中，有 50% 的几率使一个取代基最终由一个碳原子移动到另一个碳原子上。在下面的例子中，这更加清楚：在所准备的起始原料中，连接苯基的碳原子是碳的一种非常见同位素——碳-14；这不会影响化学，但却意味着，这两个碳原子可以很容易地区分。化合物与三氟乙酸的反应会使标记在两个位点上蔓延：中间体是对称的，与亲核试剂的反应，50% 发生在被标记的碳原子上，苯基最终通过一个重排反应 (rearrangement reaction) 迁移到了未被标记的碳原子上。

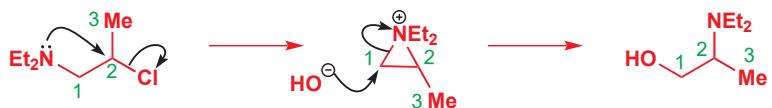


现在，请考虑下面的取代反应，其中 OH 被 Cl 所取代，但分子结构也发生了变化。取代基发生了完整的重排——胺最终附着在另一个碳原子上。如果我们关注机理，我们很容易看出其中的原因。反应的开始是您熟悉的这种邻基参与(为方便识别，碳原子已被标号)。

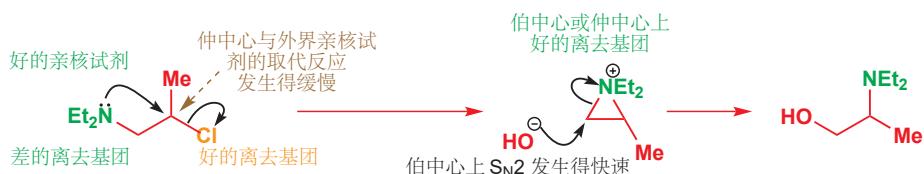
■ 用非常见同位素标记原子是探查反应细节的标准方法。过去常常使用放射性同位素³H(氚)或¹⁴C，但随着高场 NMR 的问世，非放射性的²H(氘)和¹³C更加万能，而且风险更小。这些方法将会在 Chapter 39 中更彻底地考察。



Interactive mechanism for migration of participating group



我们应当停下来，想一下这个重排为什么会发生。反应由一个仲烷基氯开始，此化合物包含一个非常差的离去基团 (Et_2N) 和一个好的离去基团 (Cl^-)——后者，由于处在仲中心上，难以被 HO^- 取代 (记住——仲烷基卤通过 $\text{S}_{\text{N}}1$ 或 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应都很慢)。但 NEt_2 可以参与，以制得一个氮丙环𬭩离子——现在，氮成为了好的离去基团 (RNEt_2 不带负电荷)，因此 HO^- 会在伯碳上完成一个快速的 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应。

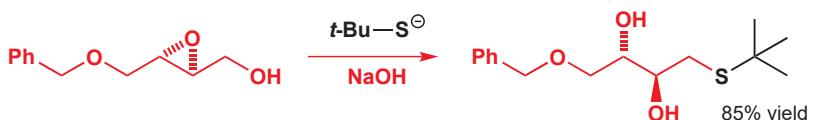


看这个反应的另一种方式是，好的内部亲核试剂 Et_2N 成功地竞争了外部亲核试剂 HO^- 。分子内反应通常快于双分子反应。

● 得到三、五，或六元环的分子内反应 (包括邻基的参与) 通常比分子间反应快。

Payne 重排

环氧醇 (epoxy alcohol) 在碱中的反应并不总能得到预期的产物。



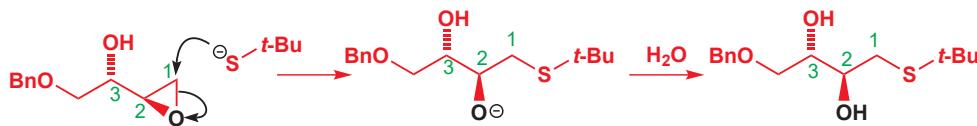
Interactive mechanism for Payne rearrangement

烷硫基阴离子亲核试剂并没有直接去打开环氧，看起来像是取代了 HO^- ——非常差的离去基团。几乎没有亲核试剂会取代 OH^- ，因此我们需要换一种解释。这是以另一种重排的形式出现的，涉及氧，除此之外与您刚刚遇到的相似。同样，我们的环氧，虽然作为亲电试剂很活泼，但它的两个亲电中心都是仲的。 $t\text{-BuS}^-$ 是一种庞大的亲核试剂，因此对环氧的直接进攻是缓慢的。相反，反应在碱性条件下进行，邻位烷氧基阴离子会分子内进攻环氧，以得到一个重排过的环氧醇。这被称为 Payne 重排。

Payne 重排



现在，我们具有了一个活泼的伯亲电位点，会与 $t\text{-BuS}^-$ 在重排的条件下发生 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应。注意起始于标记为 1 的碳上的黑色 OH，最后落在了碳 2 上。



重排的方向可以取决于亲核试剂

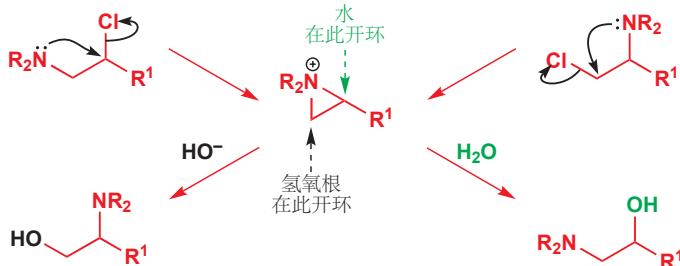
对比下面的两个反应：您在 p. 938 见过第一个，而第二个是新的。



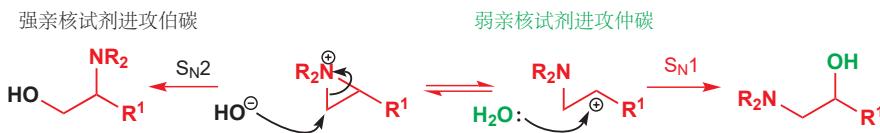
在第一个反应中，胺从伯位点迁移到了仲位点上；另一种则是从仲迁到伯。二者都经历非常相似的氮丙环𬭩中间体，因此反应的差异必定来源于各情况中，氮丙环𬭩环离子开环的区域选择性。

唯一重要的差异是反应使用的亲核试剂。氢氧根会在较小空阻的一端打开氮丙环𬭩环，而水会在较多空阻（取代更多的）一端开环。这是为什么？

当一个基团能从伯碳迁移到仲碳上时，我们说该重排具有一个伯迁移起点 (migration origin) 和一个仲迁移终点 (migration terminus)。迁移基团从迁移起点移动到迁移终点上。



我们可以将氮丙环𬭩离子看作是一种包含两个离去基团——一个在伯中心上，一个在仲中心上——的化合物。伯中心可以发生快速的 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应，但不能发生 $\text{S}_{\text{N}}1$ 。仲中心既可以发生 $\text{S}_{\text{N}}1$ 也可以发生 $\text{S}_{\text{N}}2$ ，但是普遍来说，发生得都不是很好。而当下， $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应的速率取决于亲核试剂，因此好的亲核试剂（像 HO^- ）可以发生快速的 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应，但坏的亲核试剂（像 H_2O ）则不能。 HO^- 能完成的最快的反应是发生在伯中心上的 $\text{S}_{\text{N}}2$ （记住：您只会看到通过最快的机理发生的反应）。另一方面，水，只能很不情愿地发生取代反应——如果该反应是 $\text{S}_{\text{N}}1$ 反应，这就不重要了，因为速率不取决于亲核试剂； H_2O 会等到离去基团自己离去，给出会迅速捕捉任何亲核试剂的阳离子后，才会与之反应；这一过程只会在仲中心上发生，因为伯阳离子太不稳定，难以形成。



您目前所遇到的所有重排，都是在取代反应过程中发生的。它们会发生，都是因为包含重排的反应比不包含重排的反应更快——换句话说，重排正是由于重排路径的动力学有利性而得以发生。您可以将这些反应视作邻基参与的“特例情况”——参与和重排都提速了反应，而重排反应发生了更

Interactive mechanism showing the effect of different nucleophiles

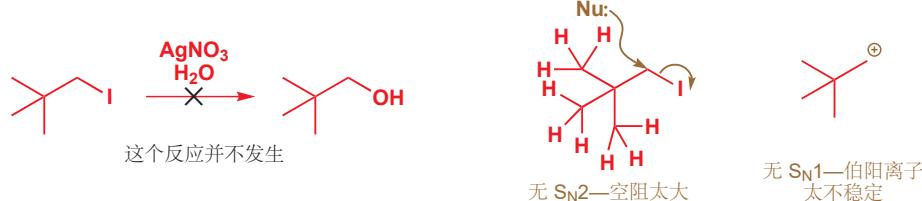
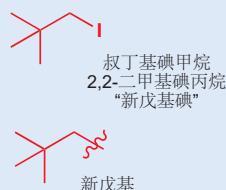
多事情，使邻基最终落在了分子中的其他位置上。它们都通过环状过渡态或中间体发生，决定是否发生重排的，仅仅是过渡态或中间体坍塌的方式。

重排可以涉及烷基的迁移

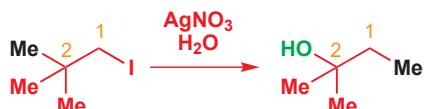
下面的例子是一个在条件下的 (Ag^+ , H_2O) 亲核取代反应，旨在促进 $\text{S}_{\text{N}}1$ 反应的发生 (极好的离去基团，差的亲核试剂)。首先，如下是不会发生的事情 (确实，若没有 Ag^+ ，什么反应都不会发生)。

新戊基

叔丁基甲基也被称作“新戊基”。

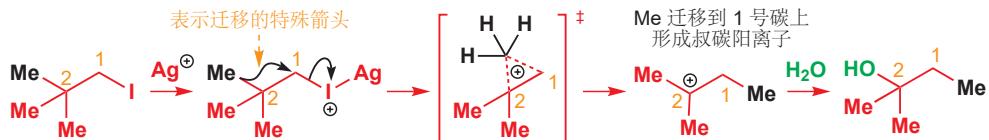


像这样的，带有与亲电中心相连的叔丁基的化合物，在发生取代反应上十分缓慢是众所周知的。因为空阻太大，它们不能发生 $\text{S}_{\text{N}}2$ ；因为会得到伯阳离子，它们也不能发生 $\text{S}_{\text{N}}1$ 。事实上，发生的是一个重排反应。其中一个甲基由 2 号碳移动 (“迁移”) 到了 1 号碳上，新的 OH 基落在了 2 号碳上。



这是如何发生的呢？嗯，首先，我们的原则 (p. 934) 告诉我们，重排能发生是因为 $\text{S}_{\text{N}}1$ 和 $\text{S}_{\text{N}}2$ 都很慢，而新的重排机理比二者都快。添加 Ag^+ 使 I^- 易于离去，但不经协助的离去会意味着伯碳阳离子的形成。分子唯一能做的是阻止这件事的发生，分子可以通过邻位 C–C 键上的电子协助 I^- 的离去。发生参与后，甲基继续迁移到 1 号碳上，这样做可以形成一个稳定的叔碳阳离子，继而会被水捕获，即发生 $\text{S}_{\text{N}}1$ 反应的后半部分。注意观察，在环状过渡态中，迁移基团与两个碳原子连有半键。

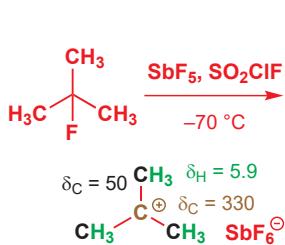
您所见过的环状物种中，有些(氯丙环𬭩离子、环氧)是中间体；而这里的环状阳离子很有可能只是一个过渡态。



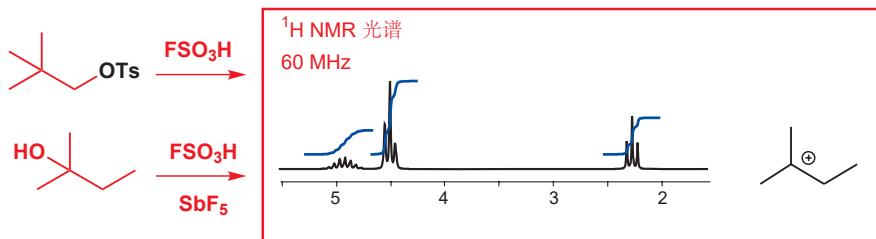
迁移步骤中，我们使用了一个略微不寻常的 S-形箭头，表达基团 (Me) 带着它的电子，沿着一根键的移动。当一个基团在重排反应的过程中，从一个原子上迁移到另一个原子上时，我们会使用这种箭头。

碳阳离子很容易重排

在 Chapter 15 中，我们向您展示了，使用极性但非亲核性的溶剂，例如液态 SO_2 或 SOCIF 运行碳阳离子的 NMR 光谱是可行的。在这些条件下用强 Lewis 酸 SbF_5 处理卤代烷 RX 可得到碳阳离子的溶液：碳阳离子既不会与溶剂反应，也不会与 SbF_5X^- 反号离子反应，因为它们都不具有亲核性。我们知道，叔丁基阳离子在 ^{13}C 和 ^1H NMR 光谱中的化学位移都非常高，尤其是在带正电的中心上的 ^{13}C 位移。



NMR 也可被用于跟踪涉及碳阳离子的重排反应过程。我们可以用一个实验说明这一点，这个实验试图用您刚刚见过的取代反应制得新戊基阳离子。这时，起始原料和溶剂都稍微有些不同，但尽管如此，结果仍最能说明问题。将对甲苯磺酸新戊酯在 -77°C 下溶于氟磺酸（一种强而非亲核性的酸）中，可以 77% 产率给出光谱如下所示的阳离子。一旦您知道，当将 2-甲基-2-丁醇溶于加有 SbF_5 的氟磺酸时，也会得到相同的光谱，那么其中的峰就不难标记了。



■ 注意，甲基以三重峰出现是由于通过空 p 轨道与 CH_2 的偶合。

很明显，这个光谱属于叔的 2-甲基丁基阳离子，而新戊基阳离子从未见过天日。反应与您在新戊基碘的取代反应中见过的重排反应相同，但此时，重排的速率可以得到测量，并且尤其快。对甲苯磺酸新戊酯在此条件下反应形成阳离子的速率大约 10^4 倍快于对甲苯磺酸乙酯，即使两种对甲苯磺酸酯都是伯的。这种巨大的速率差异显示了，如果烷基的迁移可以使得到更稳定碳阳离子的重排反应发生，它便会发生在并且发生得很迅速。

伯阳离子从来都无法被 NMR 所观察到——因为它们太不稳定。但若保持足够低温，仲阳离子可以被观察到。 -78°C 下，仲丁基氯会在 SO_2ClF 中会给出一个稳定而可被观察到的阳离子。但，如果加热该阳离子，它就会重排为一个叔丁基阳离子。这个重排反应，真正就是一个碳阳离子重排 (carbocation rearrangement)：起始原料和产物都是可被观察到的碳阳离子，我们应当更详细地着眼于反应机理。



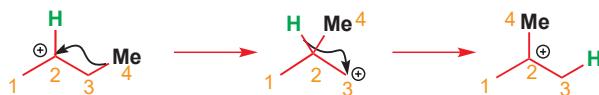
对于这样的重排，我们最好给 C 原子标号，这样就可以清晰地看出什么移动到了哪里。如果我们这样做了，我们会发现，被标为 4 的甲基和 C3 上的 H 交换了位置。（注意，C3 以 CH_2 开始，以 CH_3 结束。）



● 重排小贴士

在分析机理之前，给起始原料和产物中碳原子标号。

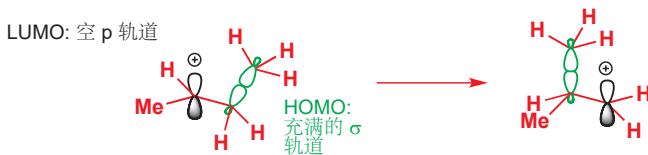
使用我们在 p. 940 介绍的这种箭头，我们可以画出这个过程的机理，其中，首先 Me 迁移，然后负氢 (hydride) 迁移。我们说负氢迁移而非氢迁移/转移 (或 质子迁移)，因为 H 原子迁移时带着它的一对电子。



■ 如果您画出机理 H 先迁移的另一种机理，您就会了解为什么 Me 先迁移。

这些重排反应是新的一类反应，我们应当花点时间着眼于所涉及的分子轨道。第一步是甲基的迁

移, LUMO 显然必定是阳离子的空 p 轨道, 而 HOMO 则是将要断裂的 C–C σ 键。

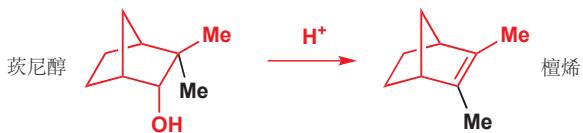


甲基可以流畅地从一个轨道滑到另一个轨道上——一路上都有成键相互作用存在。下一步, H 的迁移与之相同——除去 HOMO 现在是一根 C–H σ 键。此时, 甲基迁移是热力学不利的, 因为这会将仲碳阳离子转化为一个不稳定的伯碳阳离子; 而氢的迁移是合适的, 它会将其转化为一个稳定的叔碳阳离子。整个反应都在热力学控制下进行。

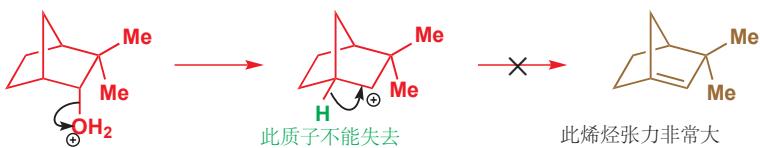


Wagner–Meerwein 重排

包含 H 或烷基迁移的碳阳离子重排, 并不仅会在 NMR 机器中发生。它们也会在一般反应的过程中发生。例如, 天然产物莰尼醇 (camphenilol) 的酸催化脱水会给出檀烯 santene (檀香香味的关键组分), 该反应包含一个甲基的迁移。



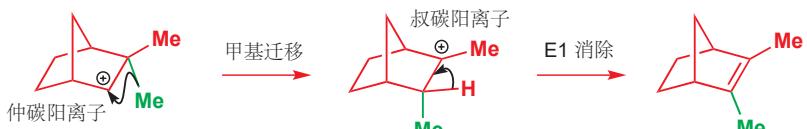
机理显示了重排发生的原因: 首先形成的阳离子不能通过 E1 反应消除 H^+ , 因为唯一可用的质子的失去会给出张力非常大的桥头烯烃 (制作模型以观察!)。



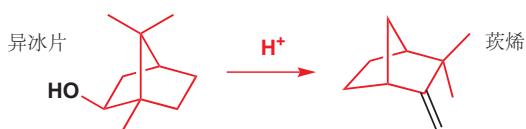
► 桥头烯烃的不可行性 (Brønsted 规则) 已于 Chapter 17, p. 389 中讨论。

Interactive mechanism for Wagner–Meerwein rearrangements

然而, 甲基的迁移既会稳定阳离子——使之由仲变为叔——又会允许 H^+ 的 E1 消除的发生, 并得到一种稳定的烯烃。

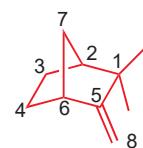
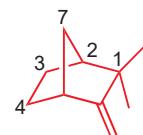
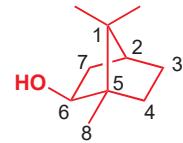


烷基向阳离子中心的迁移被称为 Wagner–Meerwein 重排 (rearrangement) 或 Wagner–Meerwein 移位 (shift), 当然, 此迁移就是我们刚刚在 NMR 光谱中所看到的重排在合成上的表现。Wagner–Meerwein 移位在萜类 (terpenes) 天然产物——这两种天然产物所属的类别——中已经得到了广泛的研究。现在, 我们将用另一个例子来说明这类反应——异冰片/异龙脑/异莰醇 (isoborneol) 酸催化脱水得到莰烯 (camphene) 的反应。



这看起来要复杂得多——但事实上，仍只涉及一次烷基迁移。为了了解发生了什么，请回想我的“小贴士”——给碳标号。您可以以任何您选择的方式给起始原料标号——我们选择了从偕二甲基开始标号，因为它也很容易在产物中找到。绕着环编号，C8是连接在C5上的甲基。

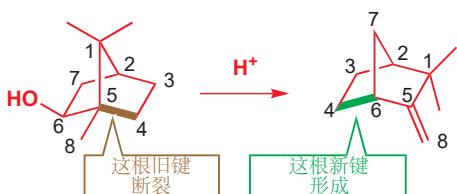
现在的问题有一点困难——我们需要找出起始原料中的每个碳变成了产物中的哪个碳。最好的办法就是先走一遍——错误很快就会明显，您还可以再次尝试。



- 取代基可以帮助您——有些会改变，但大多数都是相同或相似的，例如C1仍带着两个甲基，因而很容易标出。

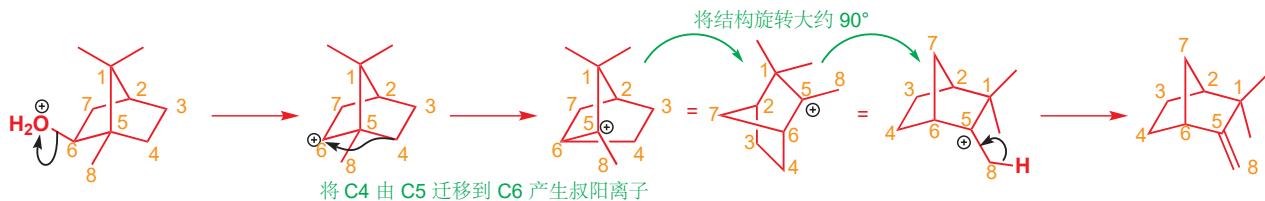
- 连接关系可以帮助您——同样，可能有一根或两根C-C键发生断裂或形成，但起始原料中的大多数C-C键都会在产物中保留。C1和C2很有可能仍彼此相邻——起始原料中的C2是一个桥头碳，而产物中也有连接在C1上的桥头C；我们假设它是C2。
- 起始原料中的C3和C4是未被取代的碳，它们在产物中也可以得到识别。另一个容易标出的原子是C7——一个连接在C2上的未被取代C。
- C5、C6，和C8更困难些。我们可以假设C8是=CH₂碳——它原来是一个甲基，但很有可能被消除反应涉及。C5与C1、C4、C6和C8相连：剩下的碳中有一个与C1和C8相连，因此看起来很有可能是C5。剩下的C6是一个桥头碳，和从前一样，与C7和C5相连。

现在，我们得到了整幅图，并可以估定反应中所发生的变化——哪根旧键断裂，哪根新键形成。



用这种给原子标号的方式，可以识别出重排发生的可能位点——唯一断裂的键在C4和C5之间，我们还得到了在C4和C6之间的一根新键：C4看上去从C5迁移到了C6。

现在来看看机理。当然，第一步是水的失去，在C6生成一个仲碳阳离子。这个阳离子与一个季中心相连，后者三根键中任意一根键的迁移都会生成一个更稳定的叔碳阳离子。但我们知道，产物中的新键在C4和C6之间，因此让我们迁移4号碳。将图示稍微调整一点，则可将其转化为与产物非常相似的结果，现在唯一所需的是失去C8上的质子。



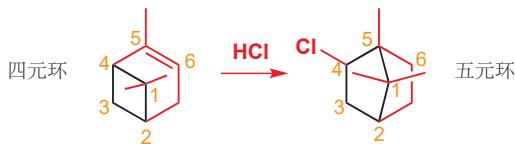
如果您善于观察，您可能会问，在这个例子中，为什么发生迁移的是这个烷基而不是甲基，也不是另一个烷基——所有三种可能性都给出相似的叔碳阳离子。而最终这个烷基迁移的原因涉及轨道排列，我们会在本章结尾讨论。

虽然，用于组成环的烷基的迁移，相比于甲基简单的迁移，会导致对结构显著得多的改变，但这一变化所发生的原因仍与上文相同。

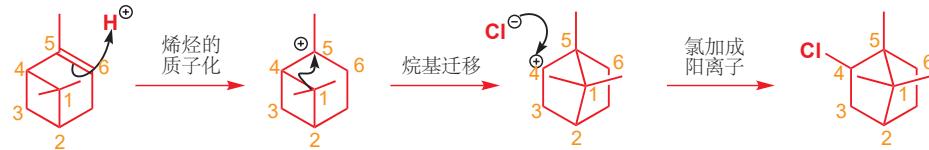
- 为了得到更稳定的碳阳离子，烷基会发生迁移。

扩环意味着重排

“更稳定”通常意味着“取代更多”，但如果张力被释放，阳离子也会变得更稳定。因此，作为例子，与阳离子相邻的四元环很容易重排为五元环，于是解放环张力。

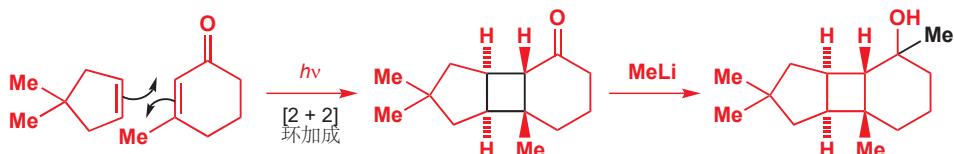


这一次，阳离子是由烯烃的质子化，而不是一个离去基团的离去而形成的，不过写出这个过程的机理对您来说也应该是简单的。



Interactive mechanism for cation-mediated ring expansion

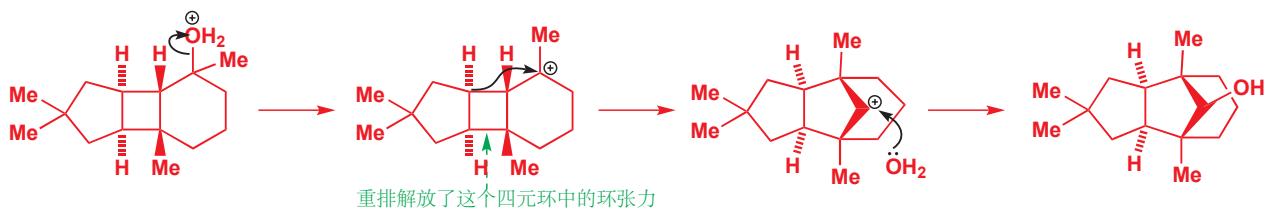
虽然重排的步骤将稳定的叔阳离子转化为一个较不稳定的仲阳离子，但同时也在由四元环到五元环的扩环中释放了环张力，这使得烷基迁移有利。天然产物 α -石竹烯醇 (α -caryophyllene alcohol) 的合成路线利用了类似地扩环反应。注意起始原料的合成所用的光化学 [2 + 2] 环加成 (Chapter 34)。



这个叔醇在酸中重排，会得到目标天然产物。四元环消失是肯定的，但一开始可能并不容易看出发生了什么。



和往常一样，给原子标号会使发生的变化更加清楚：7号碳从6号碳迁移到了5号碳上。首先失去水，得到的叔碳阳离子会发生到仲碳阳离子的重排，并伴随由四元到五元环的扩环。



碳阳离子重排：是祝福还是诅咒？

嗯，这取决于具体情况。您现在已经见到了一些有用的碳阳离子重排，它们会以高产率给出单一产物。但您同样也遇到过至少一个，因为碳阳离子重排而不能进行的反应：例如我们在 Chapter 15 中提到的，用伯卤代烷的 Friedel–Crafts 烷基化反应会得到由经重排的阳离子衍生的产物。页边的烷基化反应说明了试图使用碳阳离子重排制取单一产物时，仍存在的问题。我们可以给出三点参考准则，来帮您识别这类反应。

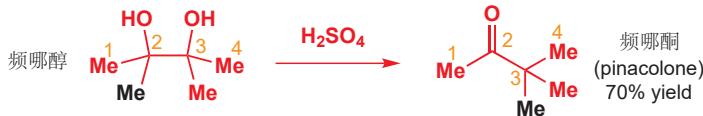


1. 重排必须很快，使其他反应不能完成。
2. 产物阳离子必须比起始阳离子足够稳定，这样重排才会以高产率发生。
3. 随后进行的捕获的阳离子的过程必须可靠：阳离子是高能中间体，因而它们发生反应的方式往往是非选择性的。

如果阳离子会以多于一种方式反应——与亲核试剂反应，发生消除，或经历后续重排——那么该反应是不好的——但它必须发生这其中的一种！在本章的剩余部分，我们仅会处理，不像这种 Friedel–Crafts 反应这样，而是遵循着这些参考准则的反应。我们将要讨论的反应皆已很好的产率发生。

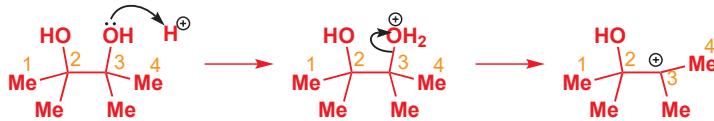
频哪醇重排

当用酸处理一种 1,2-二醇，频哪醇 (pinacol) 时，会发生重排反应。



■ 频哪醇是起始原料是俗名，由丙酮通过您将在 Chapter 37 中学习的反应制得。它为这类反应，以及这类反应的产物，“频哪酮”提供了名称。

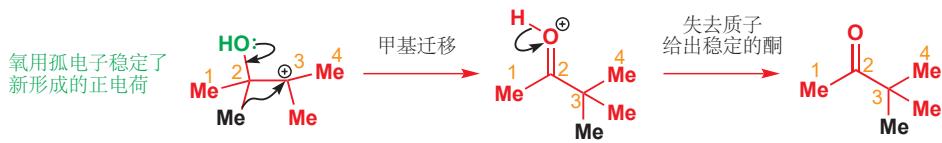
无论什么时候，当您见到一个重排反应时，尤其是在酸性下的重排反应时，您应当想到“碳阳离子”。此处，其中一个羟基的质子化可使之以水的形式离去，并得到碳阳离子。



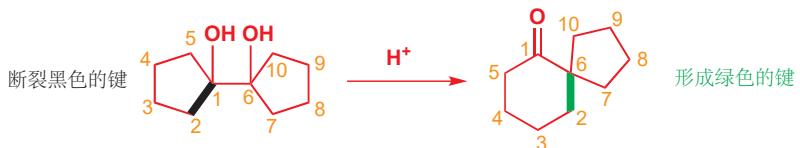
您知道，碳阳离子可以通过烷基移位而发生重排，以尽可能地稳定——但此时的碳阳离子已经是叔的了，也没有环张力的存在，它为什么还要重排呢？嗯，这里，我们有另一个可稳定碳阳离子的电子源：氧原子上的孤对电子。在本章的前文中，我就已经指出，氧很擅长稳定邻位原子上的正电荷，而不擅长稳定两个原子以外的正电荷。通过重排，首先形成的碳阳离子可以将其正电荷转移到一个可被氧稳定的位置上，然后，氧上质子的失去会给出稳定的酮。

 Interactive mechanism for pinacol rearrangement

■ 螺环指两个环通过一个碳原子连接的体系 (Chapter 32).

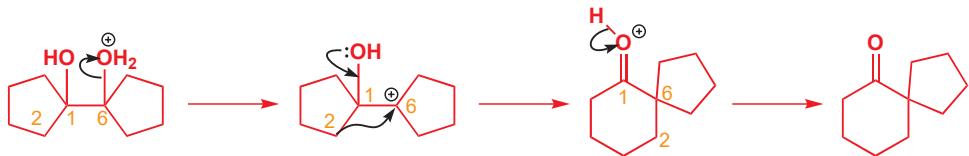


您可以将频哪醇视作一个带有“推”和“拉”过程的重排反应。水离去后留下的碳阳离子将离去基团“拉”来，与此同时，氧上的孤对电子也将该离去基团“推”去。频哪醇重排一个尤其有价值的应用是用于形成螺环体系。尽管机理相同，您可能仍觉得这个例子难以理解，这时请遵循我们的“小贴士”，给原子标号，以使发生的变化更加清晰：2号原子由1迁移到了6号原子上。



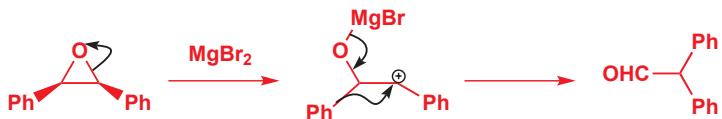
■ 当然，您如何给原子编号是无所谓，但编号必须一致。通常，您对于一个发生了巨大改变的分子的最初印象会是一个或两个原子取代模式的改变，编号会帮您找出发生改变的原子。

画机理时，哪个羟基质子化或哪个邻位 C–C 键迁移都无所谓——它们都是相同的。反应时，一个五元环扩环为了一个六元环，但反应发生的原因和所有频哪醇重排一样，是羰基的形成。

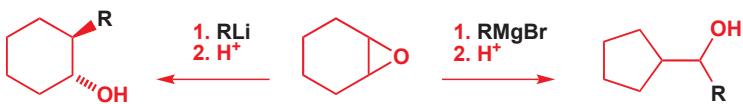


环氧与 Lewis 酸以频哪醇方式发生重排

频哪醇重排的中间体阳离子也同样可以由环氧形成，用酸，包括 Lewis 酸例如 $MgBr_2$ 处理环氧，可促使同类型的反应的发生。



环氧与镁盐会发生的重排反应，意味着格氏试剂与环氧的开环反应会给出意想不到的结果。



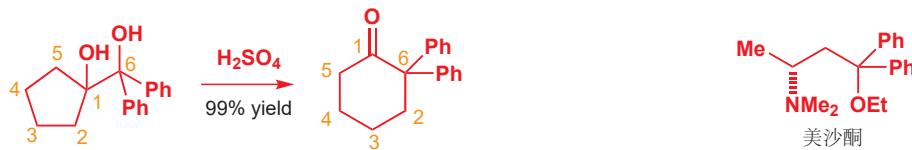
烷基锂中不含锂盐，因而它的反应很直接。而对于格氏试剂意想不到的结果，有一个线索是，用 $MgBr_2$ (替代 $RMgBr$) 处理这个环氧会得到一个醛。



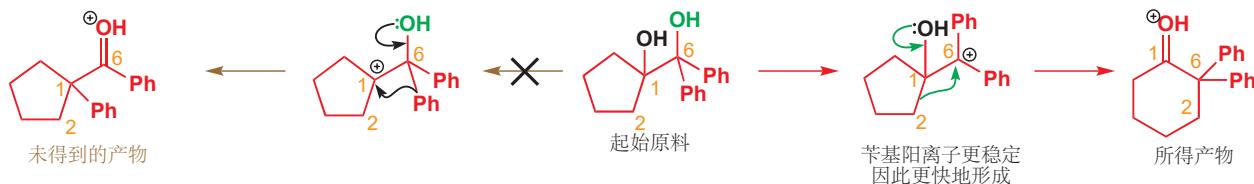
对于格氏试剂，重排反应比对环氧的加成反应快，重排后格氏试剂才会加成到醛上。

一些频哪醇重排在迁移基团上可有选择

对于对称的二醇和环氧，哪个羟基质子化并离去，环氧在哪一边开环，或哪个基团迁移都是无所谓。而对于不对称的二醇或环氧重排，反应以哪种方式进行是重要的。通常，反应倾向于留下更稳定的阳离子。例如，下面的不对称二醇反应时会给出扩环酮，药物 美沙酮 (methadone) 的类似物合成的一种起始原料。



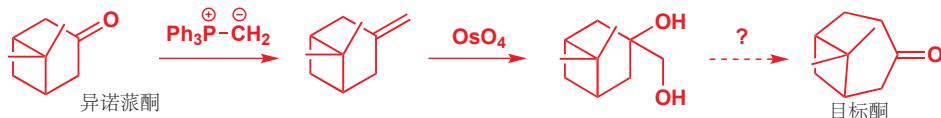
该产物形成的原因，是绿色 OH 基比黑色 OH 基更容易离去，这样会得到被两个苯基稳定，而非只被烷基稳定的碳阳离子。随后进行的迁移步骤别无选择：黑色醇上的两个烷基是相同的。



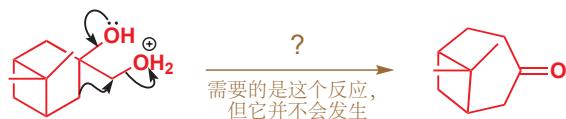
大多数不对称二醇或环氧重排时都会给出产物的混合物。困难在于对两种离去基团和两种重排方向的选择，只有在某些特定的取代模式下，选择才是明确的。

半频哪醇重排是没有选择以哪种方式进行的余地的频哪醇反应

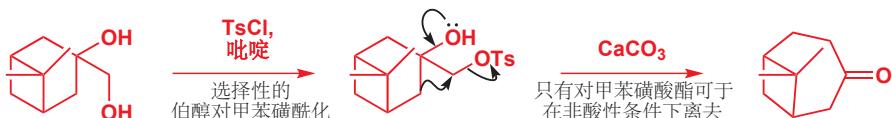
在香水化合物上的一些研究需要下面的环状酮。所示的二醇是一种合理的起始原料，因为它可以由天然产物异诺蒎酮 (isonopinone) 两步制得。



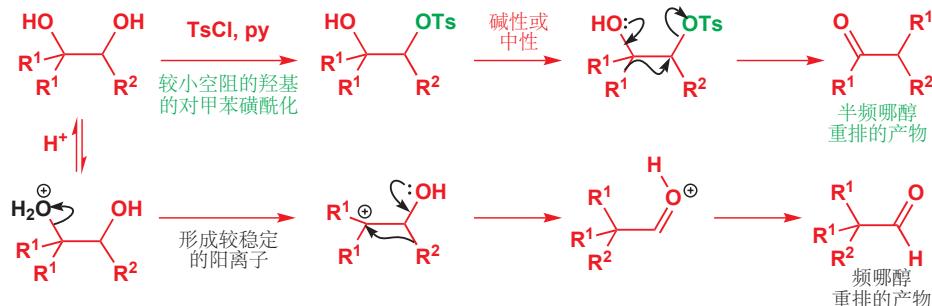
最后一步所需的反应是一个频哪醇重排——当环扩张时，需要说服伯羟基离去。困难自然在于，叔羟基比伯羟基的离去容易得多，它离去后留下的碳阳离子更稳定。



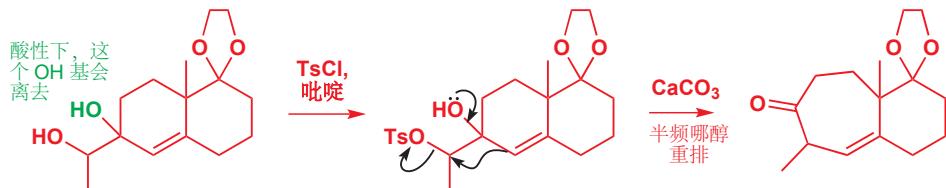
对于这个困难的解决方案，是将伯羟基做成对甲苯磺酸酯以强迫它做离去基团。伯羟基的空阻小，可比叔羟基更迅速地与 TsCl 反应。现在唯一所需的是一个弱键，使化合物发生被称为半频哪醇重排 (semipinacol rearrangement) 的反应。



半频哪醇重排中，仍是羟基“推”迁移基团，而“拉”迁移基团的则由水换成了其他离去基团——这个例子中是对甲苯磺酸酯，典型情况还有卤素或氮气 (N_2)。由于对甲苯磺酰化发生在二醇中空阻较小的羟基上，(对甲苯磺酸酯的) 半频哪醇重排不但比频哪醇重排有更好的区域选择性，而且区域选择性可能还与后者正好相反。

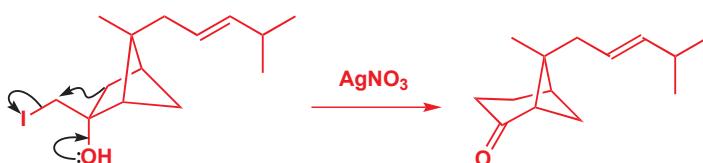


Corey 在天然产物长叶烯 (longifolene) 的合成中利用了这一过程。它需要说服一个容易制得的 6,6-稠环体系 发生重排得到一个扩环的酮。同样，一般的酸催化频哪醇重排是不适用的——叔而烯丙型的羟基发生电离容易得多，对酸性敏感的保护基也会发生水解。仲醇可在叔醇的存在下被对甲苯磺酰化，然后发生半频哪醇重排得到所需的酮。



■ 用碱处理 2-卤代醇当然也是制取环氧的好方式。而用 $AgNO_3$ 则可在不增加羟基的亲核性的情况下，提高碘的离去性；这有利于重排，而不利于环氧的形成。在强碱性下完成这个反应时，当然会有环氧形成的(副反应)的风险存在。

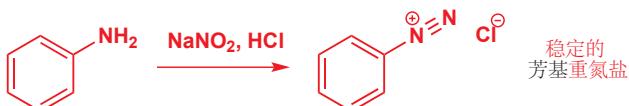
离去基团不一定是对甲苯磺酸酯：下面的例子是佛手柑油烯 bergamotene [缬草(根)油的组分，伯爵茶的芳香] 合成路线的一部分，发生重排的是一种 2-碘代醇。



重氮盐的半频哪醇重排

您在 Chapter 21 中已经了解了用酸化的亚硝酸钠将芳香胺转化为重氮盐的过程。

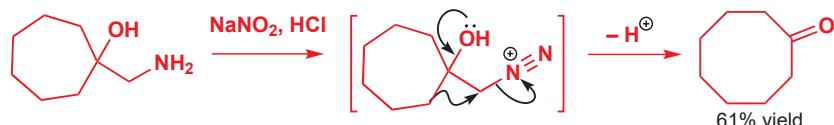
■ 您可以回顾 Chapter 22, pp. 520–523 以确保您理解这个反应的机理。



芳基重氮盐很稳定，但烷基重氮盐不稳定：氮气是世界上最好的离去基团，它的离去会留下一个碳阳离子。



碳阳离子可经历的其中一种“后续反应”就是重排反应。如果起始胺是一种2-氨基醇，那么阳离子可通过半频哪醇重排的发生得以稳定。

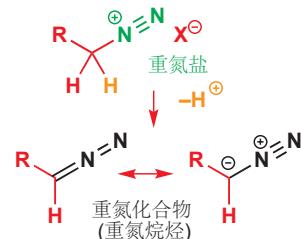
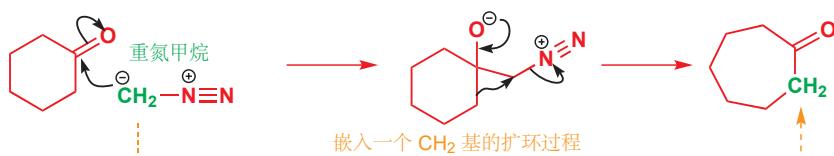


由2-氨基醇衍生的重氮盐的半频哪醇重排有时被称为Tiffeneau-Demjanov重排(rearrangements)。

Interactive mechanism for Tiffeneau-Demjanov rearrangement

虽然重氮盐是不稳定的，但它们的共轭碱，重氮烷烃(diazoalkanes)足够稳定，可以得到制备，并且有对羰基的亲核性。重氮烷烃是中性化合物，比重氮盐少一个质子，是具有一个中心sp²氮原子的离域结构。

当重氮甲烷diazomethane(一种我们将在Chapter 38中更详细地研究的化合物)加成到一个酮上时，中间体会通过同种类型的重排反应，经历扩环得到产物。

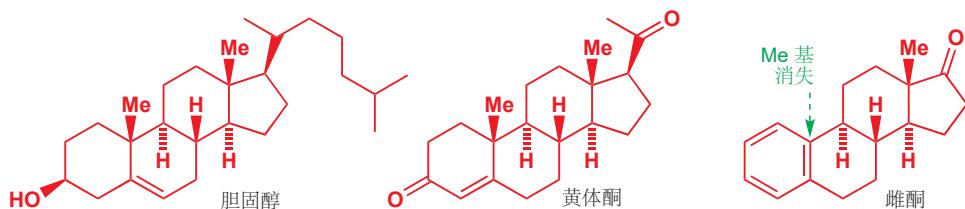


Interactive mechanism for semipinacol rearrangements of diazonium salts

这样的反应的问题在于，产物和起始原料都是酮，因此只有在起始原料比产物更活泼时，反应才能干净地运行。环己酮作为亲电试剂，比环戊酮和环庚酮都更加活泼，因而它可以干净地扩环给出环庚酮。但环戊酮到环己酮的扩环反应会给出产物的混合物，是十分凌乱的。

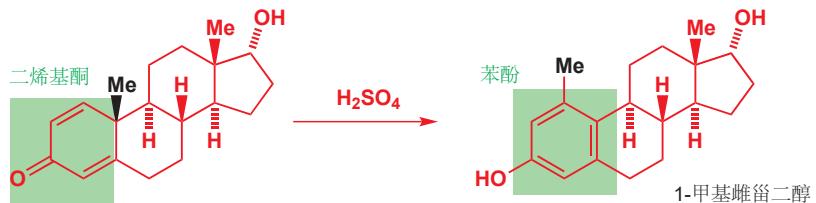
二烯基酮-苯酚重排

雌性激素雌酮(oestrone)是另一种激素，黄体酮/孕酮(progesterone)的代谢产物。黄体酮在体内又是由胆固醇(cholesterol)制得的。

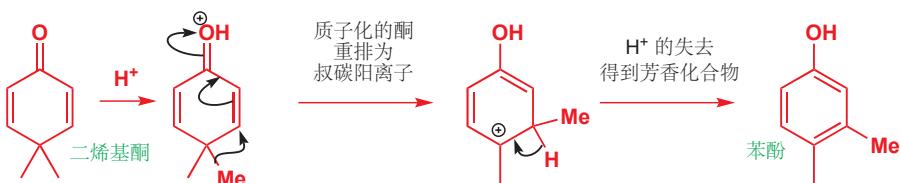


雌酮失去了黄体酮的其中一个甲基，它可能是在体内发生氧化反应后，以CO₂的形式失去的。1946年，Carl Djerassi——他的研究直接导致了避孕药的发明——提出，胆固醇另一种衍生物可以重排为雌酮的类似物1-甲基雌甾二醇(1-methyloestradiol)——注意，甲基此时迁移到了邻位碳原子上，同时，二烯基酮(dienone)也变为苯酚。

Carl Djerassi, 1923 年出生于维也纳的美国化学家, 短暂地在 Ciba, 墨西哥的 Syntex 和斯坦福大学工作。它发展了由植物化合物得到人类甾体的合成方法, 同时也是质谱分析的前驱者, 和平与裁军运动的活跃分子, 以及一名剧作家和小说家。”



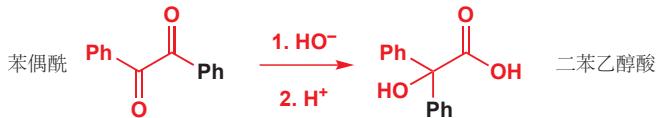
这类重排被热心地称为 二烯(基)酮-苯酚重排 (dienone-phenol rearrangement), 我们可以很简单地将其考虑为频哪醇重排的逆过程。频哪醇和半频哪醇重排是由羰基的形成驱动的。发生重排的阳离子被邻位的氧稳定, 并可以迅速失去 H^+ 以给出羰基化合物。二烯基酮-苯酚重排的关键步骤是质子化的羰基重排为了叔碳阳离子的过程。所得的产物阳离子可以迅速地经历 H^+ 的消去, 来变为芳香, 产物也正是被由二烯基酮到苯酚的变化驱动。



二苯乙醇酸重排

您已经见到了在迁移源上形成羰基的重排反应: 频哪醇和半频哪醇重排中的迁移基团, 被氧的孤对电子通过新羰基的形成“推”出。您同样见过在迁移终点上破坏羰基的重排反应: 二烯基酮-苯酚重排中的迁移基团是被质子化的羰基“拉”来的。下面将描述的重排反应同时具有这两个过程。

■ 您可能会发现, 将二苯乙醇酸重排想象成用断裂 $\text{C}=\text{O}$ 键替代对离去基团的取代的半频哪醇重排反应是有帮助的。



在 1838 年, Justus von Liebig 发现, 用氢氧根处理“苯偶酰 (benzil)” ($1,2$ -二苯基- $1,2$ -乙二酮), 酸淬灭后可给出 2 -羟基- $2,2$ -二苯基乙酸, 被称为“二苯乙醇酸 (benzilic acid)”。这个二苯乙醇酸重排 (benzilic acid rearrangement) 的机理由氢氧根对其中一个羰基的进攻开始。四面体中间体通过会让人想起半频哪醇重排的反应发生坍塌。



Interactive mechanism for benzilic acid rearrangement

Favorskii 重排

我们希望您已经理解了, 到目前为止, 本章机理流畅地发展过程, 由 Wagner-Meerwein 到频哪醇、半频哪醇, 经过二烯基酮-苯酚, 到二苯乙醇酸重排。我们的目标不在于向您展示大量毫无关联

的事实，而是希望帮您建立对重排反应发生（和为什么发生）的总体性看法。然而，在这一点上，我们的机理旅程将经历一个急转弯。这个转弯来得突然，当我们向您展示下一个重排反应，Favorskii 重排时，我们会原谅您认为它一定是二苯乙醇酸重排的一种变体。

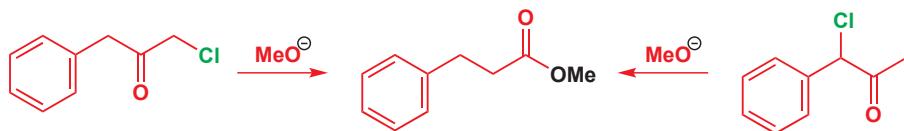
二苯乙醇酸重排



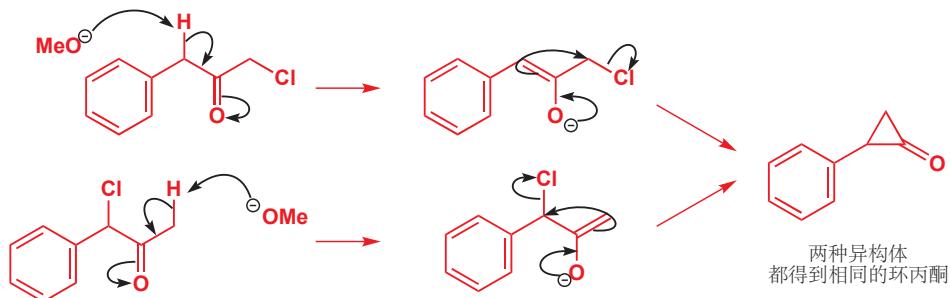
Favorskii 重排



嗯，化学家们直到 1944 年前也是这样想的，但一些美国化学家发现，用甲氧基处理下面的两种 α -氯代酮异构体时，会给出完全相同的产物。因而他们提出，这两个反应经历了相同的中间体。



这个中间体是一个三元环状酮，环丙酮：烷氧基并未做亲核试剂（如它在二苯乙醇酸重排的角色一样），而是做碱，使酮发生了烯醇化。烯醇盐可以与它本身发生分子内的烷基化反应，这个过程看起来怪诞，但很多化学家认为它并非不合理。两个情形所得的中间体是相同的环丙酮。

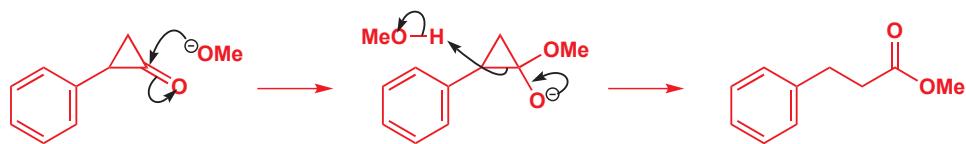


对于关环步骤，同样有一个周环机理。烯醇盐仅仅失去氯离子给出一个“氧烯丙基阳离子 (oxyallyl cation)”——一种带有氧阴离子和离域的烯丙型阳离子的偶极物种。此物种可以通过两电子对旋电环化反应 (Chapter 35) 关环给出同种环丙酮。



环丙酮面对亲核试剂非常活泼，由甲氧基的进攻产生的四面体中间体，会立刻开环给出酯产物。开环会倾向于在形成更稳定碳阴离子的方向进行：虽然碳阴离子并不真正以游离物种形成，但在三元环开环时，某个碳原子上一定具有相当大的负电荷。此处，苄基是更好的离去基团。

环丙酮和环丁酮都非常活泼，这是因为虽然 60° 或 90° 角仍与四面体角 (108°) 相差甚远，但相比于 $C=O$ 基 sp^2 C 所喜欢的 120° 角，它离 108° 还算近。相反，小环酮难以烯醇化，因而这样会在环中放置两个 sp^2 碳原子。

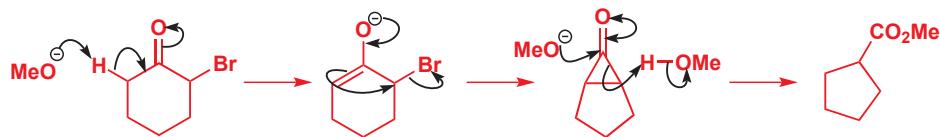


环状 2-溴代酮 的 Favorskii 重排会导致缩环，这也是这个重排反应在合成中最有成效的使用之一。环己酮溴代后 (Chapter 20) 再用甲氧基处理即可以很好的产率得到环戊基甲酸酯。



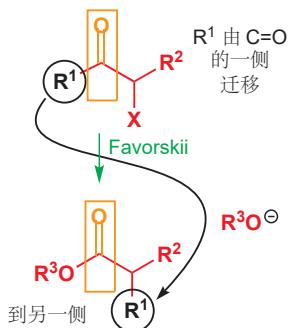
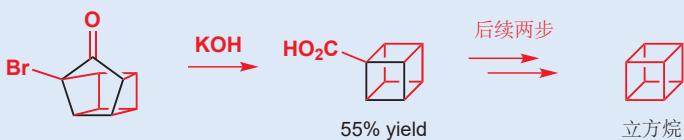
烯醇化会在酮远离溴原子的一侧发生，然后烯醇盐如先前一样发生关环。由于环丙酮中间体是对称的，因而羧基被甲氧基进攻后哪根/哪边的 C–C 键断裂，给出的产物是相同的。

Interactive mechanism for the Favorskii rearrangement



由 Favorskii 重排得到立方烷

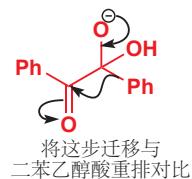
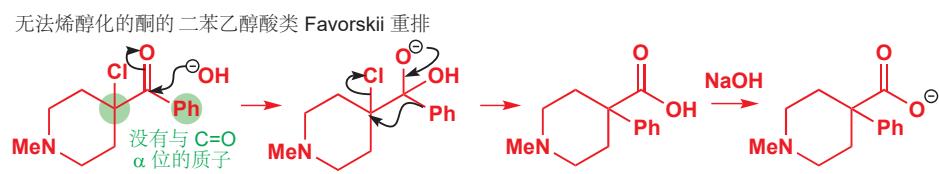
1964 年，两位美国化学家首次合成了一种引人注目的分子，立方烷 (cubane)。关键步骤中的两步是 Favorskii 重排，这使化学家将五元环缩环为四元环。下面是其中一步。所得分子再经离两步的脱羧即可得到立方烷本身。



Favorskii 重排的总体结果是烷基从羰基的一侧迁移到另一侧。这意味着，它可用于建立带有沉重支链的酯以及羧酸——由于烯醇盐的空阻和仲卤代烷的不活泼性，这样的化合物是难以通过烷基化 (Chapter 25) 制取的； CO_2H 连接在叔碳原子上的多取代酸也难以通过其他方法制取。



Favorskii 重排同样是强效的产科止痛药哌替啶 (pethidine) 合成中的重要步骤。但试图写出这个反应的机理时，会使您遇到困难——没有酸性质子，因此酮无法烯醇化！但 Favorskii 重排仍会工作。尽管我们告诉您不要混淆 Favorskii 和二苯乙醇酸重排的机理，但事实上，Favorskii 重排也会在没有可用的酸性氢时遵循二苯乙醇酸类 (benzilic-type) 重排机理。



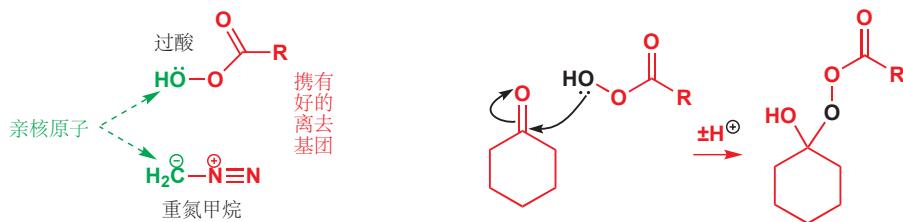
迁移到氧上: Baeyer–Villiger 反应

1899 年, 两名德国人, A. Baeyer 和 V. Villiger 发现用过酸 (RCO_3H) 处理下面的酮可产出酯。一个氧原子被“嵌入”到羰基旁。您在本章前文见到过一个相似的“嵌入”反应, 此处的机理与之没什么不同。

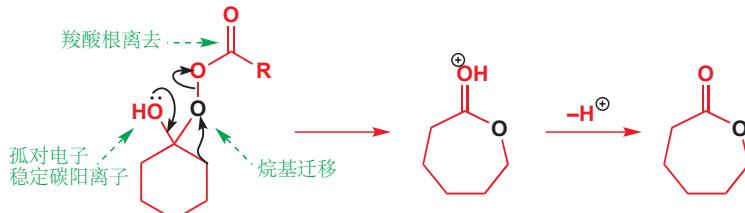
■ 您已了解了, 过酸被用于环氧的制取 (Chapter 19); 这是它们另一个重要的用途。



过酸和重氮甲烷都包含一个带有好离去基团的亲核中心, 过酸对羰基的加成可给出一个会让您会想起半频哪醇重排的中间体, 唯一不同的是一个碳原子被氧所替代的结构。



羧酸根不是如氮气一样好的离去基团——但 氧–氧 单键是非常弱的。一旦过酸添加到了酮上, 羧酸根的离去与被羰基的形成驱动的重排反应是协同发生的。

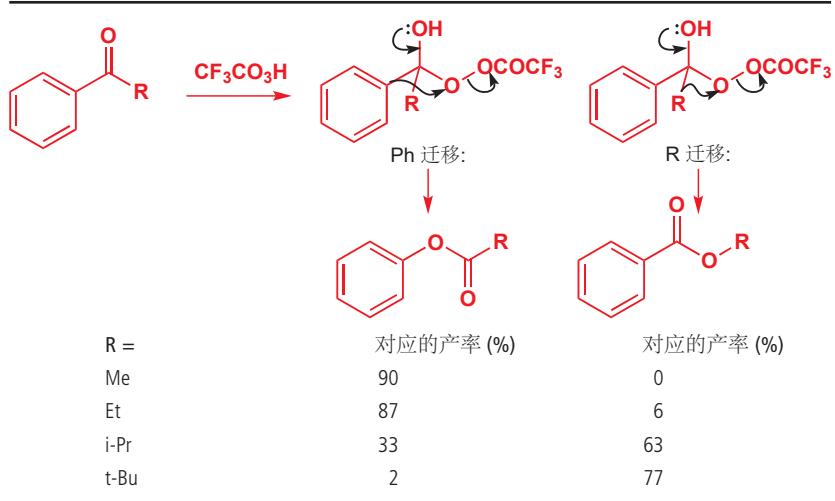


Baeyer–Villiger 反应 (reactions) 是所有重排反应中最有用的一个, 最常用的试剂是已经可以购买得到的 *m*-CPBA (*m*-氯代过氧苯甲酸)。

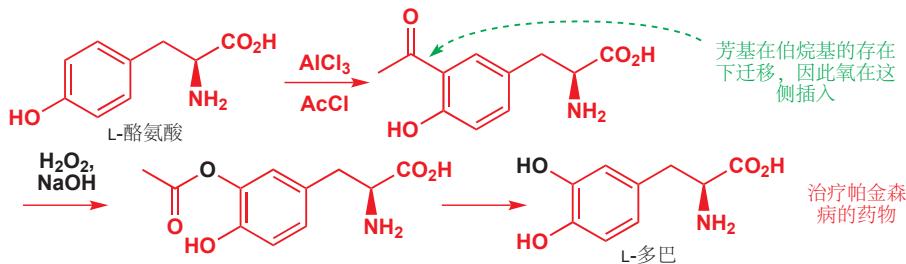
Interactive mechanism for the Baeyer–Villiger rearrangement

哪个基团发生迁移? (I): 事实

我们一直避免了一个问题是: 当有存在两个迁移基团的竞争时, 哪个基团会迁移? 这个问题会在频哪醇、半频哪醇, 二烯基酮-苯酚 重排, 以及 Baeyer–Villiger 反应中产生 (二苯乙醇酸重排和 Favorskii 重排中不涉及), 令人尴尬的事实是, 这个问题的答案在各个情形中是不同的! 然而, 让我们由 Baeyer–Villiger 反应开始, 因为除非正在被氧化的酮是对称的, 这个问题始终是存在的。下面是一些例子; 您可能能够自己起草一份参考准则。



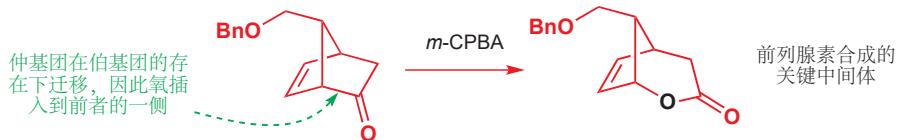
次序是，叔烷基是最好的迁移基团，然后是仲烷基，紧跟着的是 Ph，然后是 Et，然后是 Me，这与基团稳定正电荷的能力大致贴合。伯烷基相比仲烷基或芳基，不容易迁移得多，这使区域选择性的 Baeyer–Villiger 反应成为可能。



Baeyer–Villiger 反应解决了此处的区域选择性问题。L-酪氨酸，一个相对便宜的氨基酸，只要能在 OH 基邻位羟基化，便可转化为重要的药物 L-多巴。虽然这确实是苯酚发生亲电取代的位置，但与“ HO^+ ”的亲电取代反应是不可行的。然而，进行 Friedel–Crafts 酰基化后，酰基便可以通过 Baeyer–Villiger 反应及水解转化为羟基。Baeyer–Villiger 反应意味着 MeCO^+ 可以用“ HO^+ ”的合成等价物。注意在这个反应中较不活泼的 H_2O_2 作为氧化剂的不寻常使用，这也仅在迁移团是富电子芳环时可行；这类反应有时也被叫做 Dakin 反应 (reactions)。

不饱和酮既可能发生环氧化又可能发生 Baeyer–Villiger 重排

过酸时烯烃环氧化的过程可能比参与酮的 Baeyer–Villiger 反应更快，因此不饱和酮通常不是 Baeyer–Villiger 反应的好底物。这种平衡相当微妙。对此有影响的两个重要因素是：酮的亲电性和烯烃的亲核性。您可能会乐意考虑，为什么这个反应可以工作，为什么此处的 C=C 双键尤其不活泼。

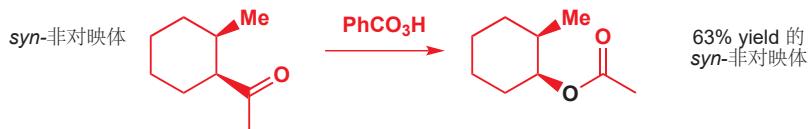


小环酮可以通过发生 Baeyer–Villiger 反应释放环张力——这个环丁酮 (香水化合物 顺-茉莉酮 cis-jasmone 合成的中间体) 由一种酮通过 [2 + 2] 环加成制得，它很活泼，仅需要 H_2O_2 即可重排。

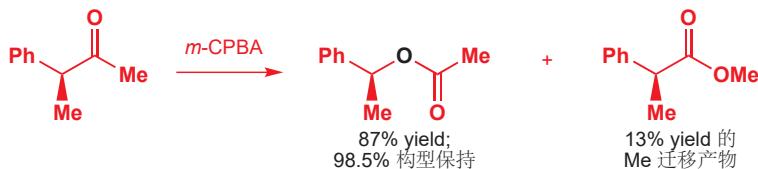
与 $\text{CF}_3\text{CO}_3\text{H}$ 、 $m\text{-CPBA}$ 不同的是, 除非双键缺电子(通过亲核加成反应), 否则 H_2O_2 不会使之环氧化(见 Chapter 22).



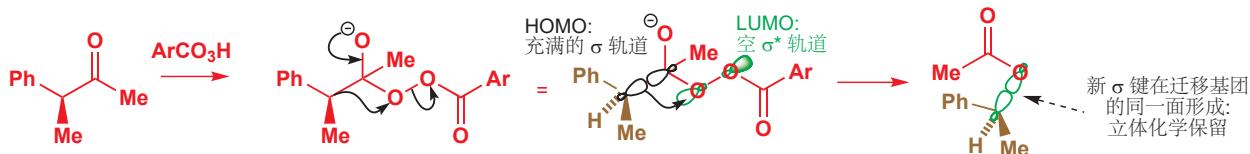
关于上两个反应, 需要注意的一点是, 氧的嵌入带有对立体化学的保持。您可能会认为, 在这样的环状体系中, 这是不足为奇的, 确实, 前一个例子不可能出现翻转; 但即便翻转后给出更稳定的产物, 立体化学的保持也 Baeyer-Villiger 反应的一个普遍特征。



即使在您可能认为外消旋化会发生的例子, 如下面的苄基酮的例子中, 保持仍是规则。



通过观察所涉及的轨道, 您可以了解到必定这样进行的原因。迁移碳的 sp^3 轨道仅仅是从一个轨道滑到了另一个轨道上, 这一过程具有最少数目的结构重组。所用的是 sp^3 轨道的大波节, 因此新键仍在迁移基团与旧键的同一面形成, 立体化学得以保留。

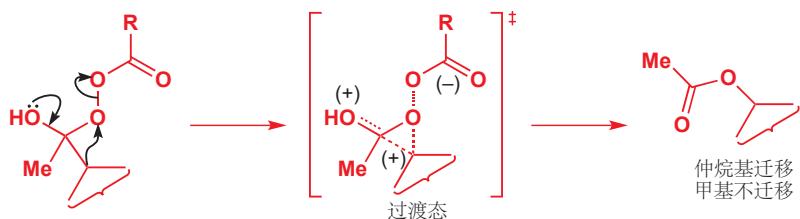


所有 1,2-迁移 中的轨道重叠都是相似的, 而迁移基团也都会保留它们的立体化学。在更常见的 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应中, 由于所用的是反键 σ^* 轨道而非成键 σ 轨道(小波节), 因此会发构型翻转。在 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应中, 碳经历带有构型翻转的亲核进攻; 在重排反应中, 迁移碳原子经历带有构型保持的亲电进攻。

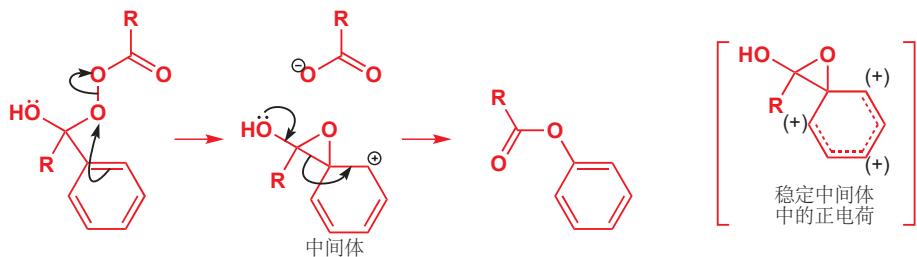
- 在 1,2-迁移中, 迁移基团的立体化学保持。

哪个基团发生迁移? (II): 原因

为什么 Baeyer-Villiger 反应中多取代的基团发生迁移呢? 当羧酸酯正要以阴离子的形式离去时, 过渡态会带上分散在分子中的正电荷。如果迁移基团可以承担更多的正电荷, 那么过渡态将会更稳定。更能稳定正电荷的基团更快地重排。



当苯环迁移时，由于苯扮演亲核试剂，因而可以涉及 π 参与，以使正电荷在更广的范围内分散。注意，此时 Ph 对正电荷的稳定，和在芳香亲电取代反应的中间体中是一样的——像戊二烯基阳离子，而非苄基阳离子。烷基迁移的过渡态变为了苯基迁移的中间体。



在其他重排反应中，情况则复杂得多——实际上，情况会比很多教科书所会让您相信的更加复杂。我们仅将简要地着眼于 二烯基酮-苯酚 重排，考虑当存在两个不同的迁移基团竞争时的反应。如 Baeyer–Villiger 反应中一样，过渡态是阳离子型的，因而您会认为，更能稳定阳离子的基团更容易迁移。这在 Ph 对 Me 的情形中看上去正确，但对于 Ph 对 CO_2Et 的情形中绝对不是正确的。即使 Ph 在稳定正电荷方面好得多，最终还是会使得阳离子不稳定的基团 (cation destabilizing group) CO_2Et 发生了迁移。



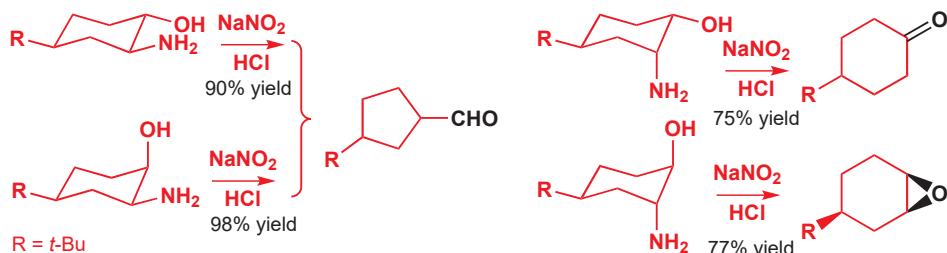
CO_2Et 会使阳离子不稳定，但却倾向于迁移的原因在于，它宁愿迁移，也不愿在其邻位留下一个阳离子。在这个情形中，不发生迁移的基团对阳离子的稳定能力是更重要的。



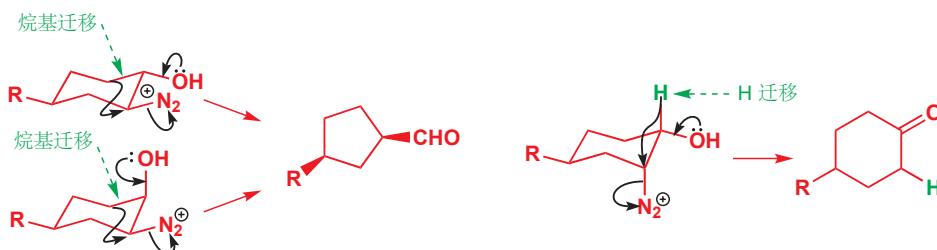
哪个基团发生迁移? (III): 立体化学同样重要

重排反应的选择性会受到发生迁移的基团和剩下的基团的共同影响。但不止这些！立体化学同样重要。下面的氨基醇发生重氮化及半频哪醇重排 (Tiffeneau–Demjanov 重排, p. 949) 所给出的

产物取决于您以哪种非对映体开始。该原料有四种非对映体存在，我们将它们都画成了唯一合理地采取的，叔丁基平伏的构象。



在全部这些反应中，OH 基都提供电子“推”。前两个反应都通过仲醇上的烷基迁移发生扩环，而在第三个反应中，则是同一位置上的 H 发生了迁移。

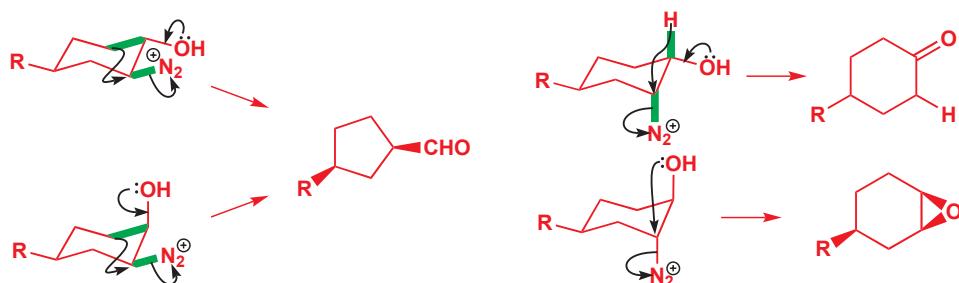


这些化合物间的唯一差异是立体化学，如果我们观察反应中所涉及的轨道，我们就可以看出为什么立体化学如此重要。当 N_2 作为离去基团离去时，迁移基团的键中的电子不得不流入 $\text{C}-\text{N} \sigma^*$ 轨道——我们在 p. 949 讨论过这一点。但我们没有讨论到的是，当这两条轨道 (σ 和 σ^*) 反叠式时，才会发生它们之间最好的重叠——如同 E2 消除反应中一样。

 Interactive explanation of the stereochemistry of rearrangements



对于前两种化合物， $-N_2^+$ 基平伏，处在迁移的最好位置的基团是组成环的烷基；而对于第三个反应，与离去基团反叠的则是一个氢原子，因而 H 发生迁移。



第四个反应，没有可能迁移的基团，处在取代 N₂ 的理想位置的是羟基，因而会形成环氧。

迁移基团与离去基团反叠的要求，在重排反应中是很普遍的。之前我们没有注意到这一要求的影响的原因在于，我们所考虑的大多数化合物是不受如六元环中这样的构象限制的。自由旋转意味着往往都能得到重排所需的正确几何结构——例如，立体化学并不是 Baeyer–Villiger 反应的影响因素。在本章后文处理碎片化反应时，我们还会回顾立体化学控制的一些更多方面。在此之前，我们会考虑我们的最后一种重排反应，立体化学在其中同样扮演者一个重要的控制角色。

Beckmann 重排

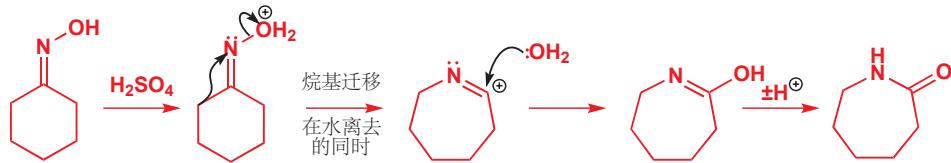
译者注：指尼龙6 (Nylon 6)。

尼龙 (nylon) 在工业上的批量生产依赖于一种被俗称为己内酰胺 (caprolactam) 的环状胺的碱性 (alkaline) 聚合过程。己内酰胺可以通过硫酸对环己酮的肟的作用产出，其中经历的重排反应被称为 Beckmann 重排 (rearrangement)。



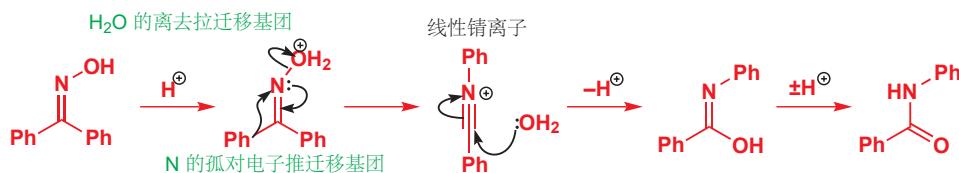
Beckman 重排的机理遵循与频哪醇、Baeyer–Villiger 反应相同的模式：酸将肟 OH 转化为离去基团，烷基在水离去的同时迁移到氮上。产物阳离子会被水捕获并给出酰胺。

Interactive mechanism for the Beckmann rearrangement



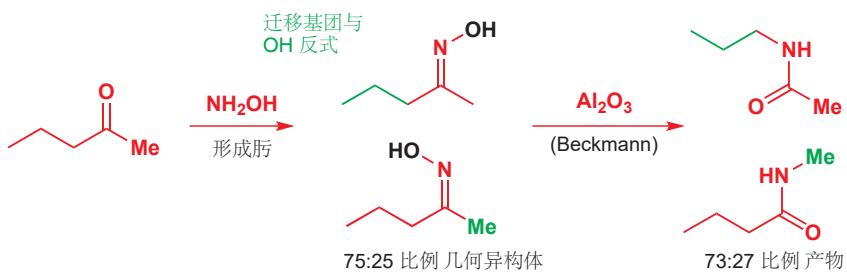
这种重排并不局限于环状肟，其他能将 OH 转化为离去基团的方式，例如 PCl_5 、 SOCl_2 ，其他酰氯或磺酰氯也同样可行。在非环状的 Beckmann 重排中，产物阳离子最好以𬭸/𬭸𬭩离子 (nitriliu-m ion) 的形式表达，机理涉及氮的孤对电子将迁移基团“推”至氮上。

■ 这样的线性𬭸离子在上一个例子的七元环中是无法得到的。

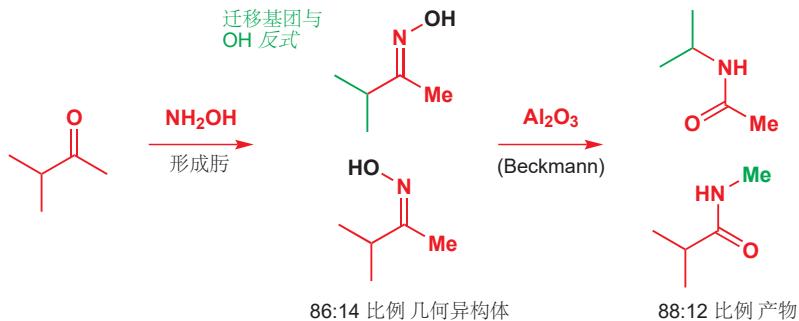


Beckmann 重排中哪个基团发生迁移？

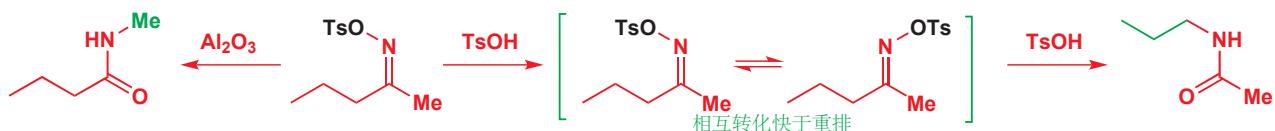
在不对称酮的 Beckmann 重排中，有两个基团可以迁移。对于不对称肟，同样有两种可能的几何异构体： $\text{C}=\text{N}$ 双键可以像 $\text{C}=\text{C}$ 双键那样，表现出顺式/反式几何结构。当肟的几何异构体的混合物发生重排时，所得的也是产物的混合物，但产物的比例精确地反映了起始原料几何异构体的比例——每种情况下发生迁移的基团都是起始原料中与 OH 处于反式的基团。



我们已经谈及了，若要发生迁移，迁移基团必须能够与离去基团的键的 σ^* 相互作用，这也是此处专一性产生的原因。在两页前的例子中，反应的立体专一性来源于被限制在刚性构象的环中的起始原料。而此处限制构象的是 C=N 双键。如果其中一个烷基链带有分支，那么所形成的肟中，更多的 OH 基会与该链处于 *anti*，这于是对应于，更多支链的基团会发生迁移。



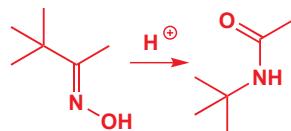
允许双键异构体相互转化的条件，可使两个基团都能够(处在)发生迁移(的位置上)——这时哪—个基团会迁移，便如 Baeyer–Villiger 反应中一样，由电子因素决定了。例如大多数质子酸都可以让肟的异构体处在平衡中，下面的对甲苯磺酰化的肟在 Al_2O_3 中发生具有充分立体专一性的重排反应 (*anti* 甲基发生迁移)，但在 TsOH 中，肟几何异构体的平衡使两个基团均可迁移——到头来，丙基更快地迁移 (丙基更能支持正电荷)。

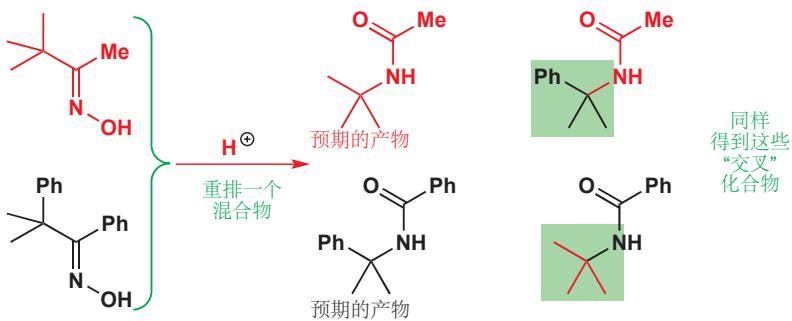


注意观察，Beckmann 重排的效果是在羰基旁边嵌入一个氮原子。它和嵌入氧的 Baeyer–Villiger (重排)，嵌入碳的重氮甲烷可以构成实用的三件套。

Beckmann 碎片化

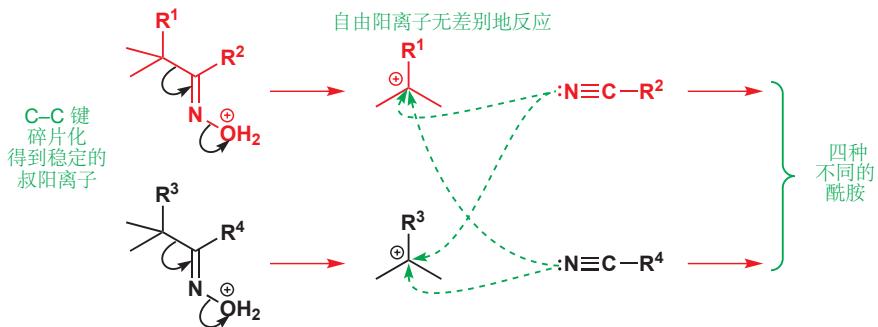
为了引出本章最后一节的主题，我们要告诉您，Beckmann 重排并不完全是它看上去那样的。叔丁基会在 Baeyer–Villiger 反应中很好地重排，并且，页边的化合物在 Beckmann 重排中看上去确实也很正常。但，当将这个化合物与另一个在肟旁具有叔中心的化合物混合在一起并用酸处理时，我们发现，所发生的变化显然不是分子内反应。





每个迁移的叔丁基，都必然与它们一同开始的酰胺碎片失去了联系。分子必然被分为两半，给出一个叔丁基阳离子和一个腈：Beckmann 碎片化 (rearrangement) 通过一个碎片化反应机理进行。

■ 这个反应重组的步骤是一个 Ritter 反应：腈与碳阳离子的反应。您在 p. 353 遇到 Ritter 反应。



迁移基团不得不提供一定程度的阳离子稳定性。但如果它们能太好地稳定阳离子，那将会有非常好的，使碎片化发生的机会，“迁移基团”也将会以碳阳离子的形式失去。

下面是相同的碎片化反应的一个更令人信服的离子：同样的条件，但不同的结果，它们同为 Beckmann 重排。在这个反应中，环结构意味着阳离子不再能被腈捕获，于是可分离出碎片化产物。

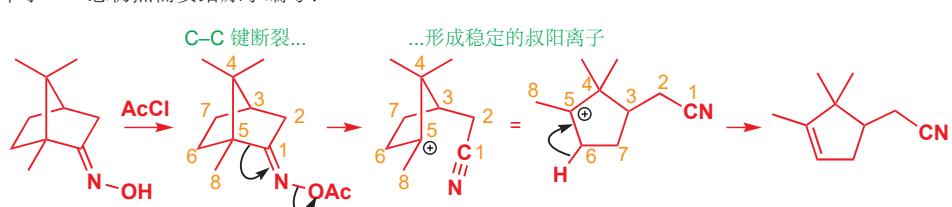


发生碎片化的 Beckmann 重排有时被称作“反常 (anomalous)”或“二阶/二级 (second-order)”Beckmann 重排。您不应当使用第二种名称，并且，在任何情况下，Beckmann 碎片化这一名称会比二者都更好。

Interactive mechanism for Beckmann fragmentation

C—C 键的极化帮助碎片化

到目前为止，您见过的碎片化反应很少——碎片化反应是 C—C 键发生断裂的反应——见得很少，多半是因为 C—C 键很强。那么 Beckmann 碎片化能够工作的原因是什么呢？嗯，C—C 键



难以断裂的原因，并不仅仅归结为如表中键能所反映的，它们的强度。

对于碳和氢来说，它们与氧成的键都要比它们与碳成的键强。然而，即使用最弱的碱，在断裂 O-H 键（或者说，羧基）时我们也会毫不犹豫；本章中，我们也花费了大量的时间，向您展示，质子化的醇中的 C-O 键会自发地断裂！那这是怎么回事？

答案在于 **极化 (polarization)**。氧的负电性，使得 C-O 和 O-H 键被极化，在硬亲核试剂、硬碱面前很容易断裂；而 C-C 和 C-H 键则（通常）不被极化，因此虽然它们很弱，但它们难以断裂。紧跟着我们便可以说，假如一根 C-C 键被极化，那么这会帮助它断裂——极化需要在其一端的电子源，和在另一端的电子“槽”（可以让电子流进去）。

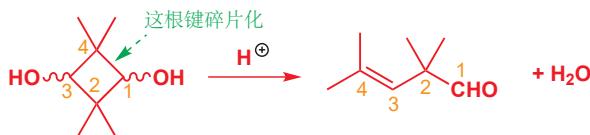


键	典型键能, kJ mol ⁻¹
C-C	339
C-O	351
C-H	418
O-H	460

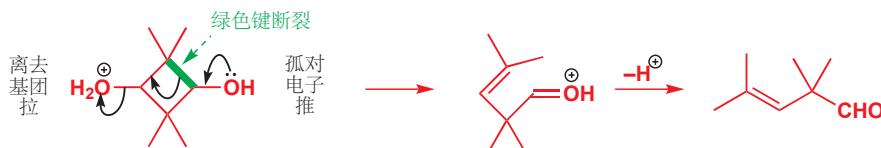
■ 表中列出的键能是键均 (homolytically) 裂给出两个自由基所需的能量，而与它们异 (heterolytically) 裂为两个离子无关。在下一章中，我们将更详细地着眼于均裂碎片化。

碎片化需求推电子和拉电子

碎片化是通过一根 C-C 单键的断裂，导致分子破裂为碎片的反应，我们将以一些例子开始这一节。下面环状二醇的两种非对映体，在酸中都会碎片化给出同种醛。



给原子标号，以看出发生碎片化的键——限制，我们需要提供一个使键极化的电子源和电子槽。羟基的质子化可以提供电子槽——它可以以水离去。另一个氧上的孤电子可以提供电子源。您可以将这个过程思考为，C-C 键中的电子被氧的孤对电子“推 (push)”，并被水的离去“拉 (pull)”——直到键发生断裂。额外的动力来源于环张力的释放：三元环和四元环中的 C-C 键比通常情况更弱（约 120 kJ mol⁻¹）。



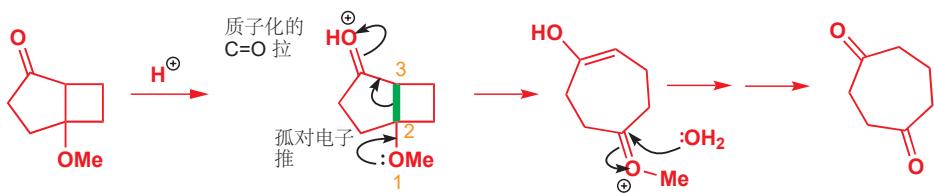
Interactive fragmentation mechanisms relying on bond polarization

在介绍频哪醇重排时，我们曾讨论过对电子的“推”和“拉”，这里发生的是非常相似的事情，只是电子源和电子槽相间，而非相邻。

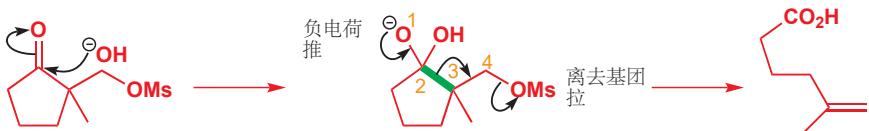


■ 注意这些图示中的序号：1, 2, 3, 4，由电子源到电子槽。我们将在更多碎片化机理中利用序号。

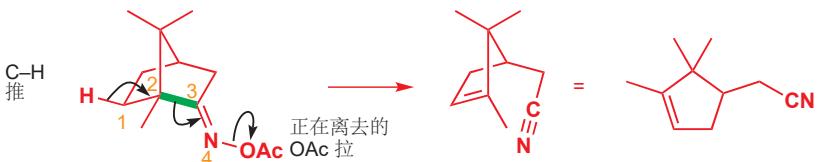
质子化的羰基化合物也可以作为电子槽（还记得二烯基酮-苯酚重排吗？）这个桥环甲氧基酮可在酸中碎片化为一个七元环。注意，这还是相同的 1, 2, 3, 4 碎片化，其中 2 号和 3 号碳原子之间的键发生碎片化。



像甲磺酸根这样的离去基团也可起到“拉”的作用，在下个例子中，羧基在被亲核试剂进攻后，提供了“推”的作用。用碱处理这种五元环状酮，便可使之发生碎片化——您能够发现，这很像二苯乙醇酸重排吗？

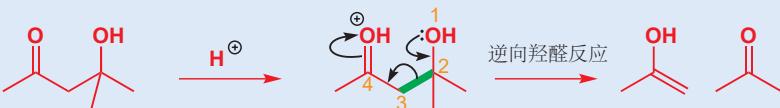


用同种方式分析 p. 960 上的 Beckmann 碎片化，我们可以识别出电子槽是正在离去的醋酸根，但这个情形中的电子源稍微有一点模糊。我们说叔碳阳离子稳定，实际上是在说它邻位的 C–C 和 C–H 键提供了电子（通过 σ 共轭，见 p. 334）以使它稳定，因此这便是电子源（“推”的来源）。一个很好的书写方式是将电子的失去与碎片化写为协同步骤，这会使一根特定的 C–H 键作为电子源。



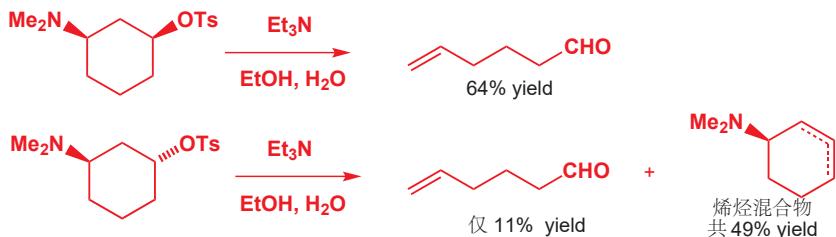
逆向羟醛反应是一个碎片化反应

在此，我们应当提醒您羟醛反应的可逆性 (Chapter 26): 逆向羟醛反应 (retro-aldo) 是一个羰基作为电子槽，OH 作为电子源的碎片化反应。当然，羟醛反应通常以另一方向进行，但当涉及空间或环张力因素时，事实可能相反。



碎片化受立体化学控制

立体电子效应可以从源头上对重排反应实施控制——如果分子要发生重排，那么轨道不得不不能够重叠。对于 Beckmann 重排，这意味着迁移基团不得不与离去基团处于反式。不出所料的是，对于 Beckmann 碎片化，这也是对的，如上一节的最后一个例子中，绿色的碎片化键与离去基团处于反式。在我们更进一步地拓展这一思路前，请考虑下面的两种很相似的化合物的很不同的反应。



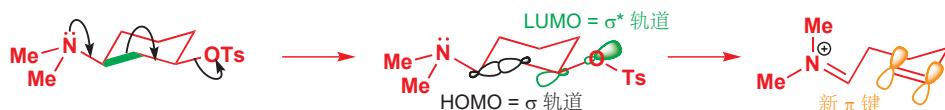
如同我们在 p. 933 对重排的考察一样，我们需要将这些化合物画成合理的椅式构象，以便理解所发生的事。在顺式异构体中，两个取代基可以都是平伏的；在反式异构体中，有其一不得不直立，由于带有两个甲基的 NMe_2 会遭受更大的 1,3-双直立相互作用，处在直立的基团将主要是 OTs 基。



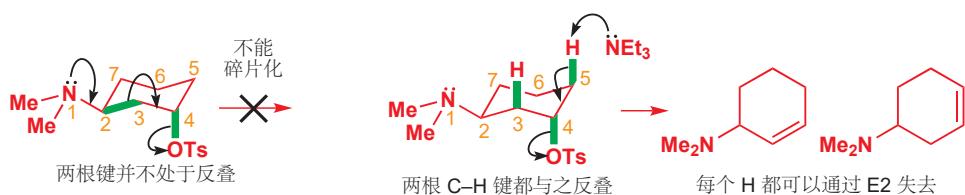
现在，顺式异构体显然可以和往常一样发生碎片化反应，给原子标号可以帮您识别断裂的键。氮的孤对电子推，正在离去的对甲苯磺酸根拉，所得的亚铵离子将水解为产物醛。



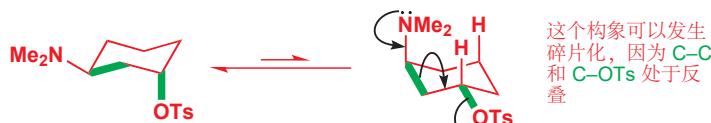
但反式异构体发生这一过程的产率非常低。它主要会消去 TsOH 给出烯烃的混合物。这是为什么呢？嗯，注意观察，在顺式异构体中，发生碎片化的键与离去基团处于反式——确实，它们既平行也反式(也就是说处在反叠式)。电子可以顺利地从正在断裂的 σ 键中流入 $\text{C}-\text{OTs}$ 键的 σ^* ，与此同时，形成一根新 π 键。



对于反式异构体，在最受欢迎的构象上发生碎片化是不可行的，因为离去基团并不与任何 $\text{C}-\text{C}$ 键反叠。唯一与 OTs 反叠的键是 $\text{C}-\text{H}$ 键，因而这个化合物对于另一个，您之前见过的，需要反叠构象的反应很理想——那就是 E2 消除。



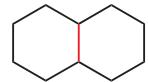
在另一种构象中，OTs 与正确的 $\text{C}-\text{C}$ 键处于反叠了，因而它可以发生碎片化；这也很有可能是那 11% 的碎片化产物的来源。



通过碎片化扩环

大于八元的环是很难制取的，但五、六元环则很容易制取。一旦您意识到稠合的一对六元环，实际上是一个在中间有键跨过的十元环时，通过碎片化制取中等环的潜在可能便变得明显了。

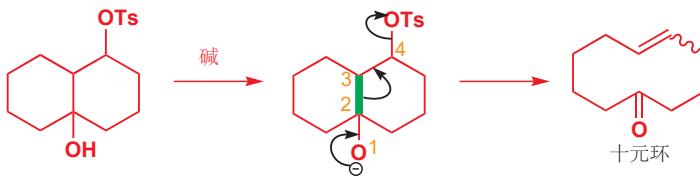
6,6-耦合 十氢化萘



外环是十元环

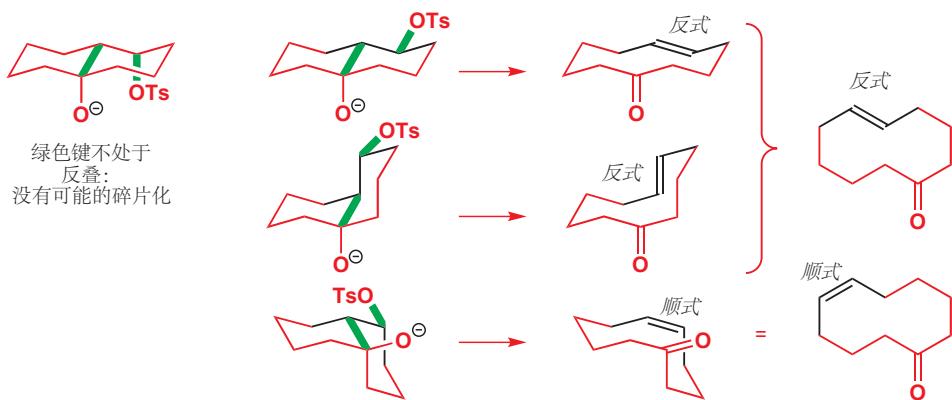
您唯一需要做的，是使这根键，作为 1, 2, 3, 4 电子源-槽排列中的 2-3 键，进而使之断裂，十元环会出现在碎片化所得的残骸上。下面是一个例子。

Interactive mechanism for ring expansion by fragmentation



这是简单而概括性的结果，仍有更多可探寻的余地。起始的羟基对甲苯磺酸酯可以以四种非对映体存在：两种反式十氢化萘和两种顺式十氢化萘。此外，产物具有一根在十元环中的双键：那么这根双键会是顺式还是反式呢？（对于八元环，双键的两种几何结构都是允许的：见 Chapter 29。）起始原料的四种非对映体中，有一种的对甲苯磺酸根不与稠环的公共键（ring-fusion bond）反叠，因此它不能发生碎片化。其他三种非对映体都可以发生，其中两种给出反式双键，第三种给出顺式。

我们在 Chapter 16 讨论了十氢化萘的构象。

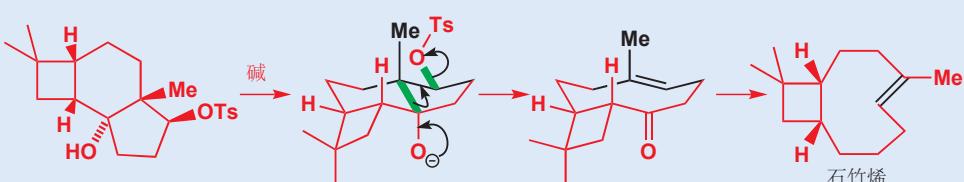
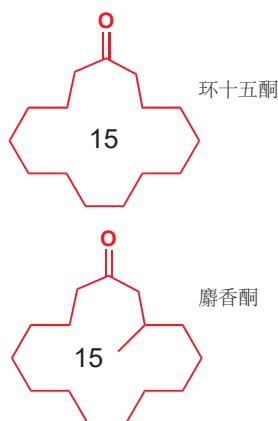


Interactive explanation of the importance of stereochemistry in ring expansions

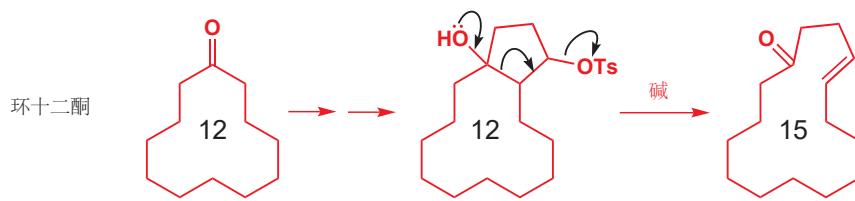
观察最终在产物中形成侧面的双键的键的对齐方式，会告诉您几何异构体的来源：它们是起始原料中的黑色键，在前两种异构体中反式跨正在形成的 π 体系，在第三种异构体中顺式跨。碎片化对于双键的几何结构是立体专一性的，很像 E2 消除反应。

通过碎片化合成石竹烯

Corey 在制取天然产物石竹烯 (caryophyllene) 时，应用了这种立体专一性的扩环反应。石竹烯是带有包含 E 型三取代双键的九元环的一种双环分子。起始原料中正确的相对立体化学既指向了正确的键发生碎片化，又指向了得到具有正确立体化学的烯烃。



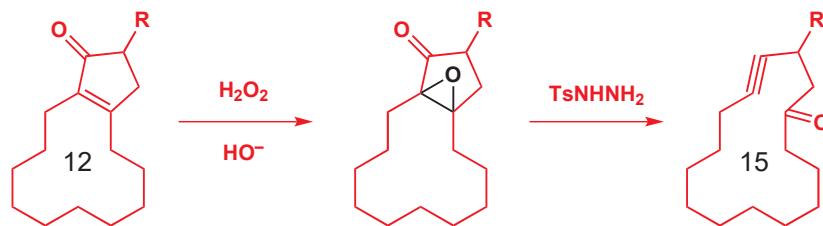
环十五酮 (muscone) 和麝香酮 (exaltone) 都是带有更难制得的 15 元环结构的重要香水化合物。环十二酮 (cyclododecanone) 可以商业获得：添加一个与之稠合的五元环，然后再使 12,5-环体系发生碎片化是制取这些 15 元环化合物一个有用的途径。



Eschenmoser 碎片化

1960s 后期，瑞士化学家 Albert Eschenmoser 发现了一个可以实现类似的扩环的重要反应，现在该反应被以他的名字命名为 Eschenmoser 碎片化 (fragmentation)。Eschenmoser 碎片化的起始原料是一种 α,β -不饱和酮的环氧。当用对甲苯磺酰肼 (tosylhydrazine) 处理此环氧酮时，碎片化就会发生，引人注目的一件事是产物是一种炔烃。碎片化将跨环氧 (黑色所示) 发生，产物既包含一个酮 (和起始原料制得酮在不同位置上)，又包含一种炔烃。您不难看出，再用对三键的氢化反应，即可得到麝香酮 ($R=Me$) 或环十五酮 ($R=H$)。

Albert Eschenmoser (1925–), 工作于苏黎世的联邦理工学院 (ETH)，它合成了维生素 B₁₂，当时 (1973) 所制得的最复杂的分子，他在那个时代还与哈佛的 Woodward 完成了一次非同寻常的国际合作。

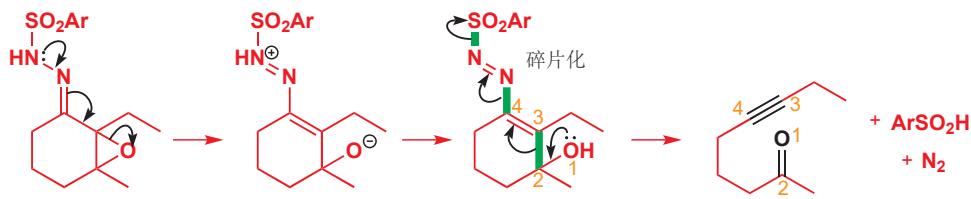


Eschenmoser 碎片化不一定是为了扩环，它同时也是制取酮炔的实用合成方法。下面的反应被用于一种昆虫信息素，外-西部松小蠹集合素 (*exo*-brevicomin) 的合成，我们将用它来讨论碎片化的机理。



反应开始于由环氧酮形成对甲苯磺酰腙 (tosylhydrazone)。对甲苯磺酰腙是不稳定的，促使环氧通过消除反应开环，这正为碎片化反应准备好了 1, 2, 3, 4 体系的理想模型。“推”来自新产生地羟基，“拉”来源于一个好的离去基团 (Ts^-) 和一个更好的离去基团 (N_2) 的协同失去。注意观察，所有断裂的 (绿色的) 键彼此间都是平行的，在两根双键两侧反叠。这是完美的！

■ 环氧酮是由缺电子的烯基酮与碱性过氧化氢的过氧化反应制得的，见 Chapter 22。



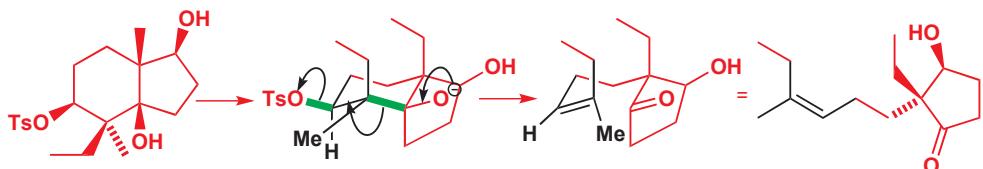
■ 此处包含硫的离去基并不是对甲苯磺酸根 (TsO^-)，而是对甲苯亚磺酸根 ($ArSO_2^-$ 或 Ts^-)，所得的酸副产物是对甲苯亚磺酸 (TsH 或 $ArSO_2H$)，而不是对甲苯磺酸 ($TsOH$ 或 $ArSO_3H$)。

使用碎片化控制双键

保幼激素 (一种您在 Chapter 27, p. 677 遇到过的化合物) 的合成中，主要的挑战是：三根三取代双键 (其中一根最后以环氧存在) 的结构需要控制。下一页所示的关键中间体包含其中的两根。

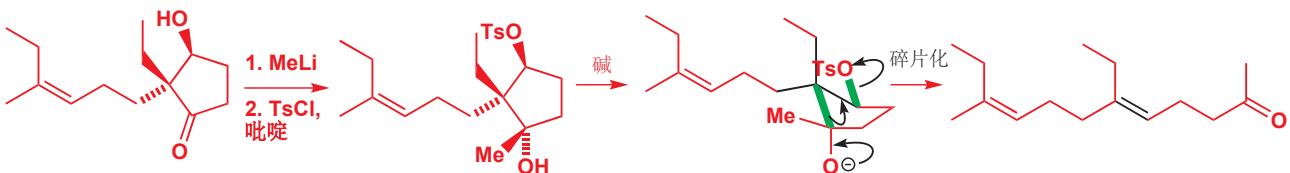


成功制得此化合物的化学家推断，如果此中间体可以通过环状起始原料的碎片化过程立体专一性地获得，那么（难以控制的）双键立体化学则可直接由（容易控制的）环状化合物的相对立体化学衍生得到。它们选择的起始原料是一种5,6-稠合体系，它发生碎片化会给出其中一根双键。



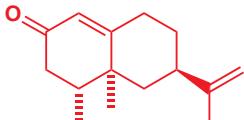
Interactive synthesis of juvenile hormone by fragmentations

这个反应的产物，可通过甲基锂的加成，（您可能会思考为什么得到这种非对映体，）以及在空阻较小的仲醇上的对甲苯磺酰化，准备好进行下一次的碎片化反应。碱可推动第二个碎片化，并给出带有两根均就位的双键的酮。



在下一章中，您会在许多其他的反应中见到更多的碎片化例子，但它们将不再是离子型碎片化，而是自由基碎片化，它们涉及C–C键的均裂。

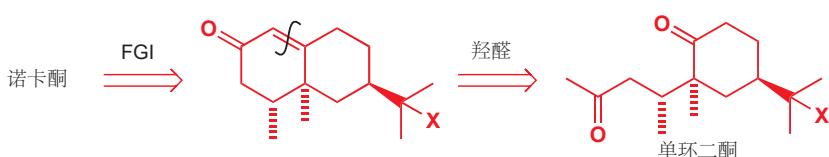
诺卡酮的合成：碎片化大显身手



诺卡酮
所提出的
西柚的风味来源

用做本章的收尾，我们将展示同一种化合物的三条不同的合成路线，每条都能说明碎片化在环状化合物合成中的巨大作用。故事开始于西柚/葡萄柚，西柚中包含一种简单的，被被称为诺卡酮(nootkatone)的双环烯基酮。人们错误地认为西柚的香味来源于这种化合物，因此在1970s年代，许多实验室都争相合成它。很多成功的合成路线的一个引人注目的特征便是对碎片化反应的使用。我们将描述三种涉及六、四，和三元环碎片化的合成路线的几部分。

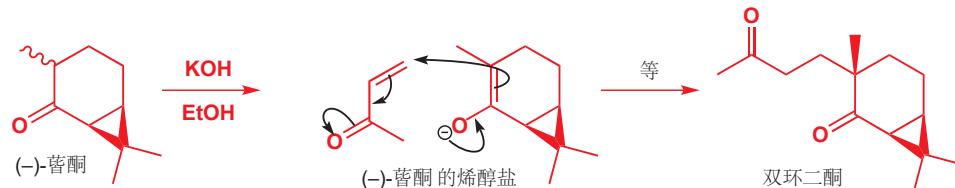
大多数合成路线都通过消除反应制取侧链烯烃，因此我们的首个“切断”是一个将HX加回烯烃的FGI。大多数合成路线中的最后一个C–C键形成操作都是制取烯基酮的分子内羟醛反应，我们接下来做此切断。羟醛反应的起始原料是一种简单的单环二酮，它通常可以通过碎片化反应制取，碎片化反应是建立立体化学的好方法。



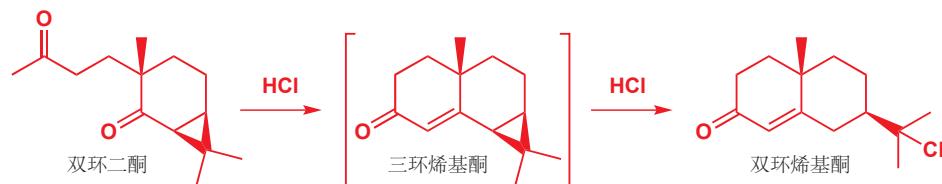
► 本段中的术语（“切断”，“FGI”）来源于 Chapter 28。

三元环的碎片化

此合成看起来并不好，虽然它会得到诺卡通，但碎片化产物仍需大量修饰。其优点是，立体化学至少在一个中心上是正确的。流程开始于天然的 $(-)$ -蒈酮 [$(-)$ -carone]: 烯醇盐对丁烯酮无需控制的共轭加成可给出带有一个额外的立体中心的双环二酮。烯基酮添加到烯醇盐中，在二甲基环丙烷环对面的底面上，因而甲基被迫朝上。



现在，二酮通过在 HCl 中 Robinson 方式的羟醛反应发生缩合，给出双环二烯基酮。但在反应过程中，新六元环的形成会伴随着旧三元环的消失，这很明显是碎片化所致。



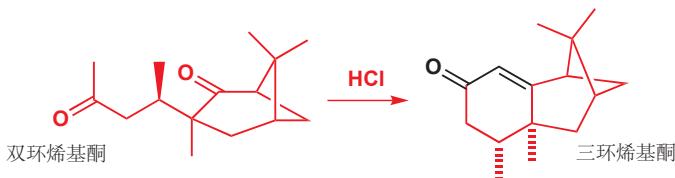
碎片化被烯基酮拉 (酸对此过程有帮助)，并被叔碳阳离子的稳定性，以及三元环环张力的释放推。



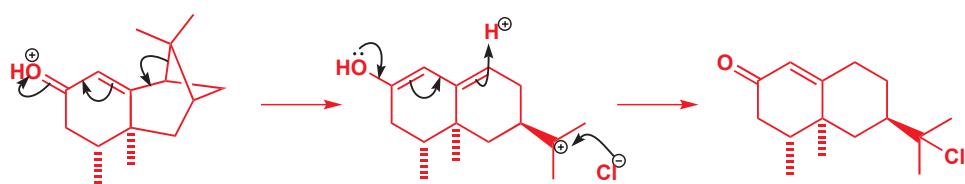
然后质子添加到烯醇末端，氯离子添加到阳离子上，可得到产物。由此化合物得到诺卡酮的后续发展过程超出了本书的范围。

四元环的碎片化

此路线直接指向诺卡酮所需的烯基酮。同样是用 HCl，处理一种由天然萜烯 (terpene) 制备的二酮，接着发生几乎相同的反应，除了碎片化断裂的是一个四元环。首先，发生分子内羟醛反应制得第二个六元环。

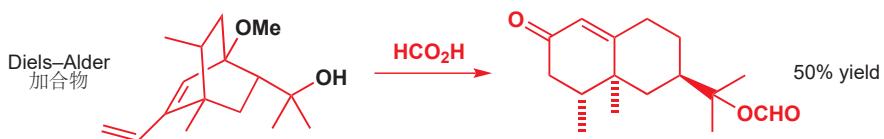


现在发生与上一个情况相同的碎片化：烯基酮同样提供了拉电子，四元环中具有有张力的 C–C 单键，给出叔碳阳离子的断裂过程提供了推电子。唯一所需的是一个简单的消除反应，即可由此双环氯代烯基酮制得诺卡酮。

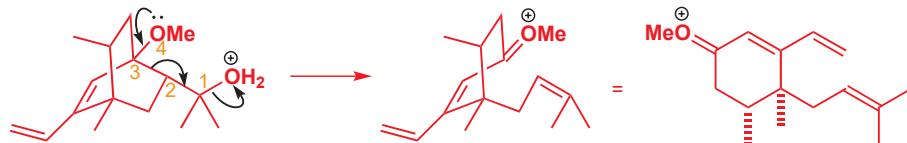


六元环的碎片化

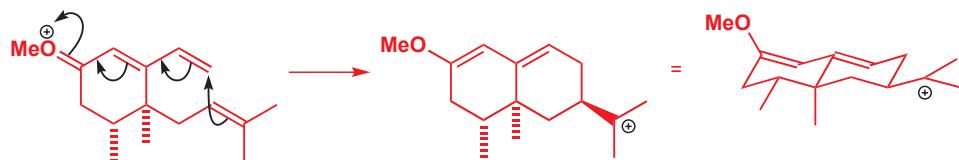
下面的化学与我们刚才所见的例子完全不一样。起始原料具有一个桥双环结构，这是由 Diels–Alder 反应制得的。用甲酸 (HCO_2H) 给叔醇质子化以产生叔碳阳离子即可引发碎片化。醚提供了推。由于发生断裂的 C–C 键并不位于有张力的环中，因此这一碎片化过程需要更严重的电子相互作用。



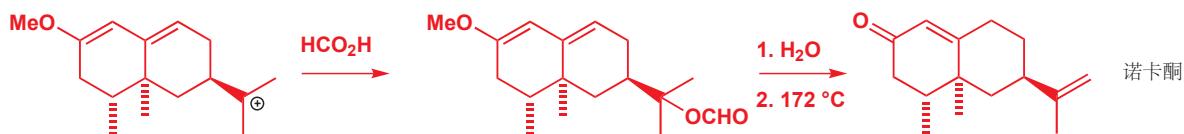
50% 的产率看上去可能并不精彩，但很明显，这里面进行的化学很多，因此它能够完成这么多便显得完全可以接受了。第一步是碎片化本身。首先画出与起始原料形状完全相同的产物，然后再重绘它，确保我们没有犯错，我们发现我们正在通往诺卡酮的路上。注意两根甲基的立体化学是直接来源于起始原料的立体化学的，碎片化过程也没有产生新的立体中心。一个六元环已经碎片化，另一个则还保留。



首先形成的产物现在会发生环化，形成第二个六元环。在孤立烯烃较亲核的一端进攻共轭亲电试剂的一端时，会在叔中心上重新产生碳阳离子。这是一个热力学控制的反应，新的立体中心选择处在平伏位置。



阳离子会带走唯一的亲核试剂——甲酸。于是给出碎片化的产物，包含两个不稳定的官能团——一个叔甲酯，和一个烯醇醚——产物不经过从反应混合物中分离，在水中，它便会水解为烯基酮，继而在加热下发生甲酸酯的消除反应给出诺卡酮。



在所有这些努力过后，没有一份所得的诺卡酮样本散发出西柚的味道——原因很简单，诺卡酮并不是西柚风味的来源！从西柚中分离的诺卡酮样本是带有微量的真正风味来源所在的，它是一种简单的硫醇。人类可以察觉出 2×10^{-5} ppb (十亿分之一) 的这种化合物，因此即使非常微量，效果也很显著。尽管如此，对诺卡酮的合成帮助化学家纠正了这个认知错误。



展望

碎片化反应通过推电子与拉电子的结合断裂了 C–C 单键，因此键中的两个电子都跟随着该键断裂的方向移动。在下一章中，我们会见到以很不同的方式断裂 C–C 键的反应。它们不再需要推电子与拉电子，因为两个电子会向两个不同的方向移动。它们是自由基反应。

延伸阅读

F. A. Carey and R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry, Part A, Structure and Mechanisms*, Springer, 5th edn, 2007, part A. *Polar Rearrangements*, L. M. Harwood, Oxford Primer, OUP, 1992.

S. Warren and P. Wyatt, *Organic Synthesis: the Disconnection Approach*, 2nd edition, Wiley, Chichester, 2008, chapter 31
(译本：有机合成：切断法，科学出版社，2010). T.-L. Ho, *Heterolytic Fragmentation of Organic Molecules*, Wiley, 1993.

检查您的理解



为确保您真正掌握了这一章的内容，请尝试解决本书 Online Resource Centre (在线资源中心) 中的习题：
<http://www.oxfordtextbooks.co.uk/orc/clayden2e/>

37

自由基反应

联系

► 基础

- 能量剖面图 ch12
- 亲核取代 ch15
- 构象分析 ch16
- 消除反应 ch17
- 共轭加成 ch22
- 区域选择性 ch24
- 逆合成分析 ch28
- 非对映选择性 ch32 & ch33
- 主族化学 ch27

目标

- 自由基是带有未成对电子的物种
- 自由基反应遵循与离子型反应不同的规则
- 键的强度非常重要
- I, Br, Cl, Sn, 和 B 可形成自由基
- 有效的自由基反应是链式反应
- 有亲电的自由基，也有亲核的自由基
- 自由基喜欢共轭加成
- 环化很容易通过自由基反应发生

► 展望

- 卡宾化学 ch38
- 机理的确定 ch39
- 天然产物 ch42
- 聚合反应 web

自由基包含未成对电子

您可能还记得，在 Chapter 8 的开始，我们说过，H–Cl 在溶剂中可以断裂为 H⁺ 和 Cl⁻ 只因为所形成的离子可以被溶剂化：在气相中，反应是吸热的， $\Delta G = +1347 \text{ kJ mol}^{-1}$ ，这个值很大，以至于即使整个宇宙都由 273 K 下的气态 HCl 组成，也没有一个分子会解离为 H⁺ 和 Cl⁻ 离子。然而，在大约 200 °C 以上的温度下，HCl 就会开始解离，但并非解离成离子。氯原子不会带走整对成键电子，留下裸露的质子，相反，形成 H–Cl 键的电子对会均摊给两个原子。这个反应的 ΔG 是合理的 +431 kJ mol⁻¹，并且在高温下（即大约 200 °C 以上），HCl 气体会解离为 H 和 Cl 原子。

每个原子拥有的单个的、未成对的电子被用点表达。当然，Cl 原子还具有另三对没有示出的电子。



● 异裂和均裂

- 键断裂时，若一个原子得到了整对成键电子，该过程被称为异裂 (heterolysis)。异裂的产物是离子。
- 键断裂时，若每个原子都得到了其中一个成键电子，该过程被称为均裂 (homolysis)。均裂的产物是自由基 (radicals)，可能是原子，也可能是分子，但一定包含未成对电子。

在 Chapter 24 中，我们介绍了溴自由基与烯烃区域选择性反应的事实。让我们带您回想您遇到的一个反应：对烯烃的自由基加成。产物是一个溴代烷，同时也是与 HBr 以离子型方式加成到烯烃上所得的不同的溴代烷。

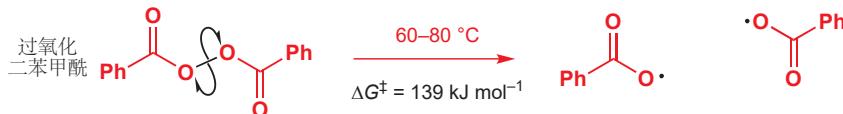


现在会是回顾 Chapter 24 中关于自由基的一节的好时间，您可以重读 pp. 571–574。对烯烃的离子型加成已于 Chapter 19 中阐明。

过氧化物做了什么使反应机理发生了改变呢？过氧化物极其容易发生弱 O–O 键的均裂，并形成两个自由基。我们说过，HCl 在气相中发生均裂比发生异裂有利：这也是易发生均裂的另一类键。通过对键解离能 ($X-Y \rightarrow X^\bullet + Y^\bullet$ 的 ΔG)，您可以自己发现这一点。

X–Y 键	$X-Y \rightarrow X^\bullet + Y^\bullet$ 的 ΔG , kJ mol ⁻¹	X–Y 键	$X-Y \rightarrow X^\bullet + Y^\bullet$ 的 ΔG , kJ mol ⁻¹
H–OH	498	CH ₃ –Br	293
H ₃ C–H	435	CH ₃ –I	234
H ₃ C–OH	383	Cl–Cl	243
H ₃ C–CH ₃	368	Br–Br	192
H–Cl	431	I–I	151
H–Br	366	HO–OH	213
H–I	298	MeO–OMe	151
CH ₃ –Cl	349		

过氧化二烷基/二烷基过氧化物 dialkyl peroxides (表中有过氧化二甲基) 包含非常弱的 O–O 键。由这些键，仅需一点加热或光照，均裂而形成的自由基可引发我们称之为**自由基链式反应 (radical chain reaction)** 的过程，此过程会导致 Br[•] 自由基的形成，继而添加到烯烃的 C=C 键上 (见 Chapter 24)。



试着了解一下键的强度：它们对于自由基反应非常重要，因而在本章中，我们会经常提及它们。将其与离子型反应中的情况对比，离子型反应中键的强度通常远不及极化效应重要 (见 p. 207 的例子)。

自由基由弱键的均裂形成

这是制取自由基最重要的方法：通过均裂使电子对分开，得到两根新的自由基。高于 200 °C 的温度会使大多数键均裂，一些弱键还可能在稍高于室温下均裂。光照也是键均裂可行的能量源之一。红光对应于 167 kJ mol⁻¹，蓝光大约 293 kJ mol⁻¹。紫外光 (200 nm) 对应于 586 kJ mol⁻¹ 的能量，会使许多有机化合物分解 (包括皮肤细胞中的 DNA：日光浴者要小心！)。

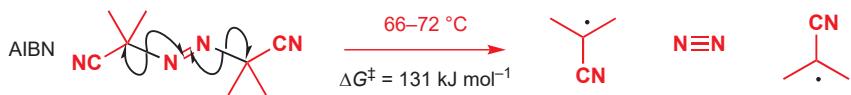
有许多化合物的均裂对于化学家是尤其重要的，下文会依此讨论最重要的几个。它们都具有弱的 σ 键，并会生成可用于某些化学用途的自由基。如上文表格中的键强所示，卤素单质很容易被光均裂，这驱动了我们稍后会讨论的自由基卤代反应。

您在 Chapter 24 中了解到，过氧化二苯甲酰，由于可以扮演自由基反应的另一种引发剂，因而是一种重要的化合物。仅仅在加热时，它便可发生均裂。另一种因为同种原因而在合成反应中常被

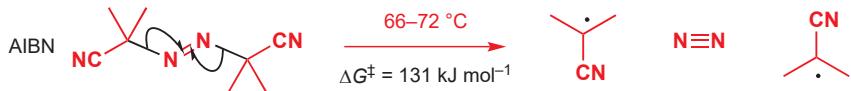
光促使均裂，在能量上是不够的；分子必须具有一种用于吸收光能的机理，而该能量也必须被汇集在会导致键断裂的振动模式中。我们将不会进一步考虑这些点：如果您感兴趣，您可以在光化学的专业书籍中找到详细阐释。

使用的化合物(虽然它被用于与另一类化合物反应)是 AIBN(偶氮二异丁腈 azobisisobutyronitrile)。

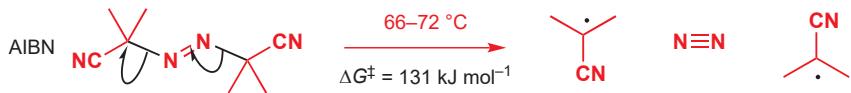
■ ΔG^\ddagger 是反应的活化能。



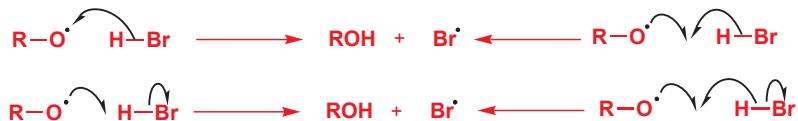
这种分解机理解释了所有电子的独立运动，但我们同样可以按一种稍微不同的方式绘制机理：我们示出了两个自由基(“鱼钩”)箭头形成氮分子，但对于每根 C–N 键的断裂仅画出一个箭头。我们假设，“剩下”的电子会形成自由基。



另一种在不失去精确机理的情况下削减箭头数量的方法，是在同一方向上(可以是任意方向)，给每一步只画出一个箭头。第一种机理的优点是完全清晰；另两种的优点是使图表更整洁。选择最适合您的一种。

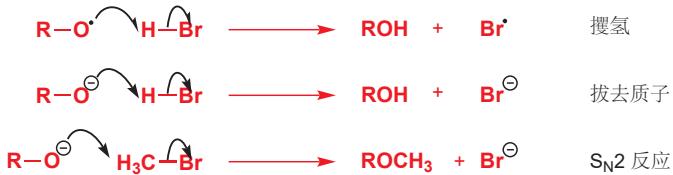


重要的事情是使用正确类型的箭头，使移动的是一个而非两个电子更加清晰。更简单的例子是氢原子被氧中心自由基(oxygen-centred radical)攫取的过程：以下任何一种机理都是可以的。



通过攫取形成自由基

注意观察。我们并没有将 HBr 放入能通过均裂形成自由基的分子的列表中：与我们讨论过的弱键对比，H–Br 键很强(大约与 C–C 键一样)。在 Chapter 24 中，我们描述了氧自由基从 HBr 上攫取/夺取/摘取(abtract) 氢原子的方式。现在您可能愿意将其机理与相似的离子型反应进行对比。



■ 我们用“自旋成对的分子”表示“正常的”分子，其中所有电子均成对，与带有未成对电子的自由基相反。

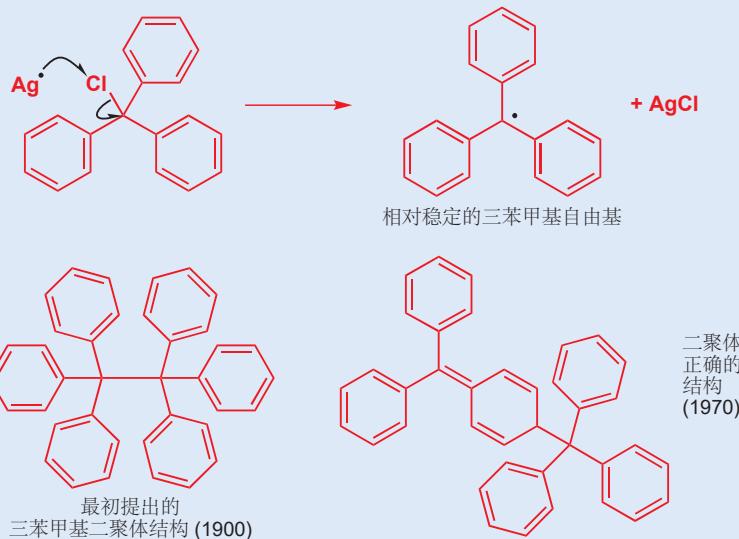
自由基通过攫取来增殖的能力，是我们稍后将研究的自由基链式反应的关键特征。均裂与攫取作为得到自由基的方式，最重要的差异是：均裂是自旋成对的分子产生两个自由基的反应；攫取是自由基与自旋成对的分子反应，得到一个新的自由基和一个新的自旋成对分子的反应。

如上对比所示，自由基攫取事实上是取代反应（此情形中是在 H 上的取代反应）。然而，自由基取代反应与 S_N1 或 S_N2 反应差异非常大：重要的是，自由基取代反应几乎绝不会在碳原子上发生。稍后，我们将回到自由基取代，或攫取反应（取决于您是从 H 原子的角度还是从 Br 原子的角度看），并阐释为什么会是这样。

首个被检测到的自由基

首个被检测到的自由基，三苯甲基自由基，是于 1900 年，通过金属 Ag 对 Ph₃CCl 上 Cl[•] 的攫取得到的。Ag[•] 和 Li[•] 等许多金属原子都具有单独的未成对电子。

这个自由基相对稳定（我们马上就会了解到为什么），但也会与它自己在溶液中可逆地反应。三苯甲基二聚的产物在 70 年间一直被认为是六苯基乙烷，但在 1970 年，NMR 显示，它事实上是不对称的。



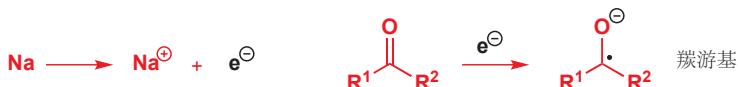
通过加成形成自由基

Chapter 24 中 HBr 对烯烃自由基加成的关键步骤是由自由基加成反应 (radical addition) 得到自由基。Br[•] 自由基（您会记得，它是由 RO[•] 攫取 HBr 中的 H[•] 形成的）加成到烯烃上给出一个新的，碳中心自由基。下面是自由基加成机理：



就像电荷在化学反应中必须守恒一样，电子的自旋也必须守恒。如果一个反应物携带未成对电子，那么产物也得是这样。自由基对自旋成对的分子的加成往往生成新的自由基。因而自由基加成是第二类自由基形成反应。

最简单的自由基加成反应，是在单电子被添加到自旋成对的分子上时发生的。这是一个还原过程。您已经遇到了一些单电子还原反应的例子：Birch 还原 (Chapter 23) 使用 I 族金属（通常是钠）溶解在液氨中形成的单电子还原有机化合物。I 族金属是常用的单电子源：通过释放奇数 s 电子，它们可以形成稳定的 M⁺ 离子。它们会将这个电子贡献给数类分子，例如酮可以被钠还原形成羰游基 (ketyl radicals)。



→ 我们将在 p. 980 讨论羰游基/羰基自由基和它们的反应。

通过消除形成自由基

第四类自由基形成反应是消除反应。我们可以回到本章前文所考虑的不稳定化合物，过氧化二苯甲酰来举个例子。由二苯甲酰通过均裂形成的自由基本身也是不稳定的，每一个自由基都可以通过C–C键的断裂来破裂，生成CO₂和苯基自由基。这是一个自由基消除反应，它是自由基加成反应的逆过程。



● 自由基形成方法总结

自由基可通过下列方法从自旋成对的分子中形成：

- 弱σ键的均裂，如：



- 电子转移，即还原反应(电子的加成)，如：



从其他自由基形成自由基：

- 取代(攫取)



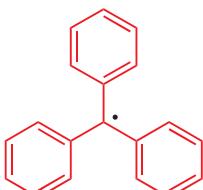
- 加成



- 消除(均裂)



■ 单电子在法语中是 *Electron célibataire*(单身汉)，描述单电子寻找伴侣的热切需求。



三苯甲基自由基—
在其二聚体处于平衡

大多数自由基极其活泼...

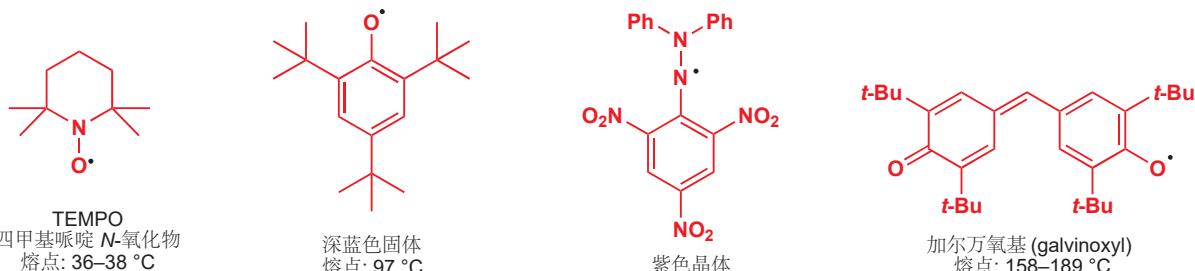
未成对电子渴望重新成对。这也意味着自由基的寿命通常非常短；它们不能在发生化学反应前长时间存活。化学家对活泼的自由基更感兴趣，因为化学家可以说服它们去做有趣而实用的事。然而，在着眼于它们的反应之前，我们会先考虑不活泼的一些自由基，这样我们便可以分析贡献自由基反应性的因素了。

...非常不活泼的自由基很少

在简单自由基都极其短暂的同时，还有其他一些自由基几乎可以无限期地存活。这样的自由基被称为持久性自由基(*persistent radicals*)。我们在 p. 973 提到了三苯甲基自由基：这种黄色的

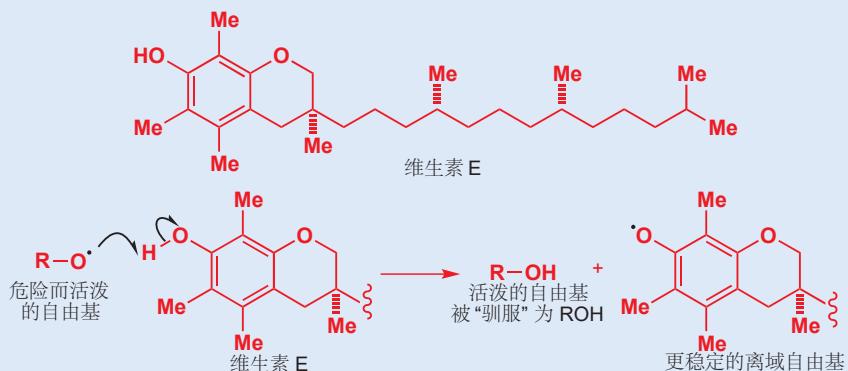
物质在溶液中与其二聚体平衡存在，它的持久性足以使之占据平衡混合物中的 2–10%。

氧或氮原子携带单电子的持久性自由基同样已知：下面四种自由基可以作为稳定化合物处理（handle）。第一种稳定化合物，被称为 TEMPO，是甚至可以升华的商业性产物。



维生素 E 可驯服自由基

构成人体组织结构的很多分子在强光下都易发生均裂，人体也利用复杂精妙的化学保护自己免受这些活泼自由基的产物的作用。维生素 E 在“驯服”这些自由基上扮演着重要的角色：自由基对酚羟基上 H 的攫取可产生不会继续造成伤害的相对稳定的自由基。



有些自由基比其他自由基更持久的原因有两点：(1) 空间位阻，(2) 电子稳定化作用。在上面的四种极端情况中，它们例外的稳定性来源于这两种效应的混合。在我们分析其他自由基的稳定性之前，我们需要先着眼于已知的自由基形状及电子结构。

如何分析自由基的结构: 电子自旋共振

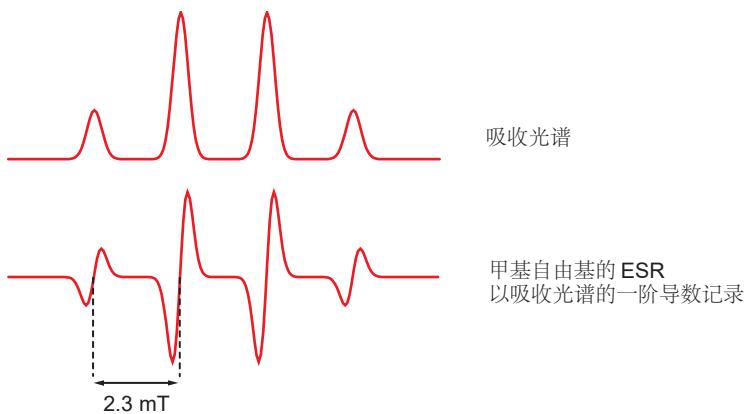
在前几页对我们称为自由基的物种的讨论中，我们没有提供任何它们真实存在的证据。嗯，但确实有一种证据，它来源于一种被称为电子自旋共振 (electron spin resonance)，或 ESR (也被称为 EPR，电子顺磁共振 electron paramagnetic resonance) 的光谱技术。ESR 不仅能确认自由基的存在，它同时也告诉我们关于它们结构的很多事情。

未成对电子，像特定原子的核一样，也是具有与它们关联的磁矩的。质子 NMR 通过考察氢原子的磁矩在磁场中两种可能取向间的能量差，来探测它们的环境；ESR 也以相似的方式工作于未成对电子。每个电子的磁矩都比质子的大得多，因此在电场中可能的量子态间的能量差也会大得多。这

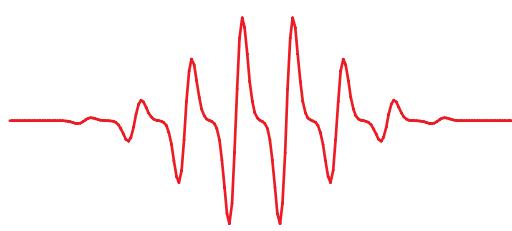
意味着 ESR 光谱仪中使用的磁体可以比 NMR 光谱仪中的弱，通常使用的大约 0.3 特斯拉；即使在这样的低场强下，电子的共振频率也有大约 9000 MHz（与之对比，质子在 9.5 特斯拉下的共振频率为 400 MHz；也就是说，400 MHz 的 NMR 仪器具有 9.5 特斯拉的磁场强）。

但这些技术间有很强的相似性。例如，ESR 告诉我们自由基中未成对电子与质子的偶合。下面的光谱术语甲基自由基， CH_3^{\bullet} 。1:3:3:1 四重峰图案正是您会认为，与三个等价质子偶合造成的；ESR 中的偶合是以毫特斯拉（或以高斯；1 高斯 = 0.1 mT）为单位测量的，对于甲基自由基，偶合常数（称为 a_{H} ）为 2.3 mT。

■ 注意，由于历史原因，ESR 谱图的记录方式与 NMR 谱图是不同的：图表显示的是吸收光谱（您会从质子 NMR 仪器中直接得到吸收光谱）的一阶导数。

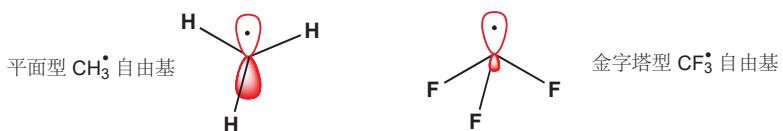


ESR 超精细分裂 hyperfine splittings（用于获知偶合图案）可以给出关于自由基的很多信息。例如，下面是环庚三烯基自由基的超精细分裂图案。电子明显等地看到环上的七个质子，因此它必须是充分离域的。定域的自由基会看到数种不同类型质子，从而产生复杂得多分裂图案。



环庚三烯基自由基的 ESR 光谱

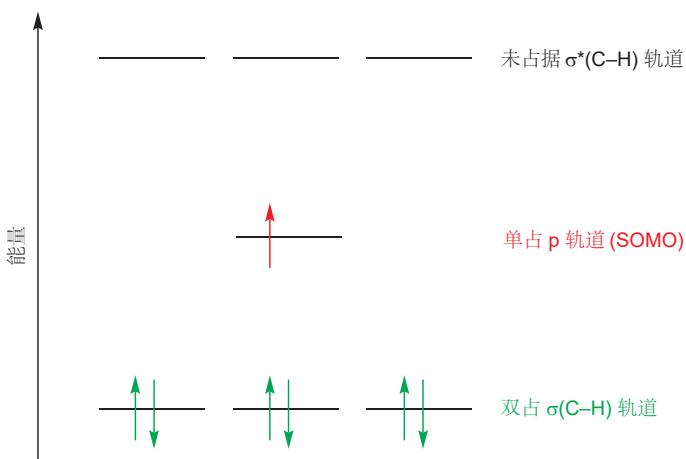
即使是相对简单的甲基自由基的光谱，也会告诉我们关于它结构的很多信息。例如，偶合常数 a_{H} 的大小表明，甲基自由基是平面型的；但另一方面，三氟甲基自由基是金字塔型的（pyramidal）。含氧自由基 $\cdot\text{CH}_2\text{OH}$ 和 $\cdot\text{CMe}_2\text{OH}$ 处在它们之间的某处。表明这些信息的计算超出本书的讨论范围。



自由基具有单占分子轨道

ESR 告诉我们，甲基自由基是平面型的：因此碳原子必须是 sp^2 杂化，未成对电子在一个 p 轨道上。我们可以用能级图表达。

甲基自由基的能级图

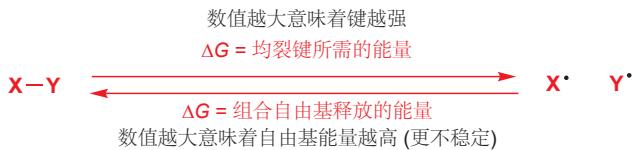


在 Chapter 4 中，我们讨论了有机分子的 HOMO (最高占据分子轨道) 和 LUMO (最低未占据分子轨道)。 CH_3 (与所有自由基一样) 具有一条包含一电子的轨道，这样的轨道被我们称为单占分子轨道 **singly occupied molecular orbital (SOMO)**。

和所有分子一样，自由基分子轨道中电子的能量决定了它的稳定性。任何降低填充分子轨道能级的相互作用都会增强自由基的稳定性 (也就是说，减弱它的不稳定性)。在用甲基自由基的能级图阐释自由基的稳定性之前，我们需要先着眼于一些能让我们衡量不同自由基稳定性差异的实验证据。

自由基稳定性

在 p. 971，我们用键能作为键被加热或光照均裂的可能性的量度。既然键能说明的是各种自由基形成的难易程度，那么它们也能表明形成的自由基的稳定性。



如果我们对比的是不同分子中相同原子间键的强度，例如碳和氢原子间的，那么这就更加正确了；如右侧表中所列。

有几个简单的趋势显而易见。例如，R-H 中 C-H 键的强度随着 R 从伯到仲，再到叔而键弱。因而叔烷基自由基是最稳定的；甲基自由基是最不稳定的。



与共轭基团相连的 C-H 键，例如烯丙基或苄基键尤其弱，因此烯丙基和苄基自由基也很稳定。但炔基、烯基，或芳基的 C-H 键是很强的。我们在 Chapter 24 了解过这种效应。

C-H 键	键解离能, kJ mol ⁻¹
$\text{CH}_3\text{-H}$ (甲基)	439
$\text{MeCH}_2\text{-H}$ (伯)	423
$\text{Me}_2\text{CH-H}$ (仲)	410
$\text{Me}_3\text{C-H}$ (叔)	397
$\text{HC}\equiv\text{C-H}$ (炔基)	544
$\text{H}_2\text{C}=\text{CH-H}$ (烯基)	431
Ph-H (苯基)	464
$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{-H}$ (烯丙基)	364
$\text{PhCH}_2\text{-H}$ (苄基)	372
RC(=O)-H (酰基)	364
EtOCHMe-H	385
$\text{N}\equiv\text{CCH}_2\text{-H}$	360
$\text{MeCOCH}_2\text{-H}$	385

■ 本表中的绝对数值是在气相下测量的，但不同自由基的相对稳定性也反映溶液中的相对稳定性。



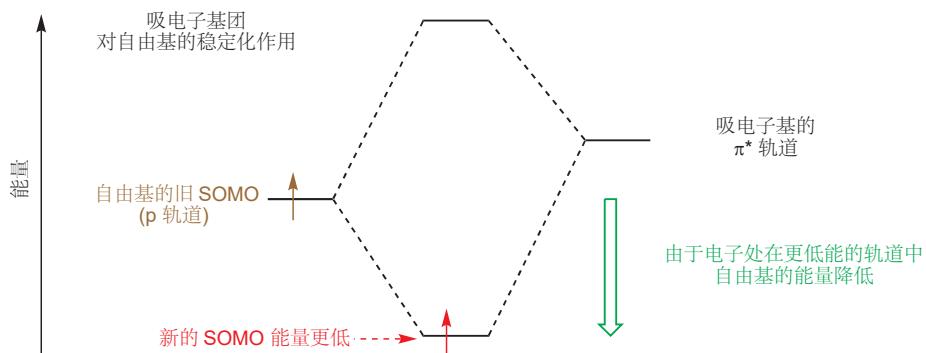
邻位官能团表现出会削弱 C—H 键：与羰基、氰基、醚键相连的自由基，或以羰基碳原子为中心的自由基都甚至比烷基自由基更稳定。



无论官能团是吸电子的还是给电子的，在这里显然都无关紧要：这两类官能团似乎都能稳定自由基。如果我们着眼于与自由基中心相连的不同基团，与自由基电子相互作用的方式，就可以解释这一切了。

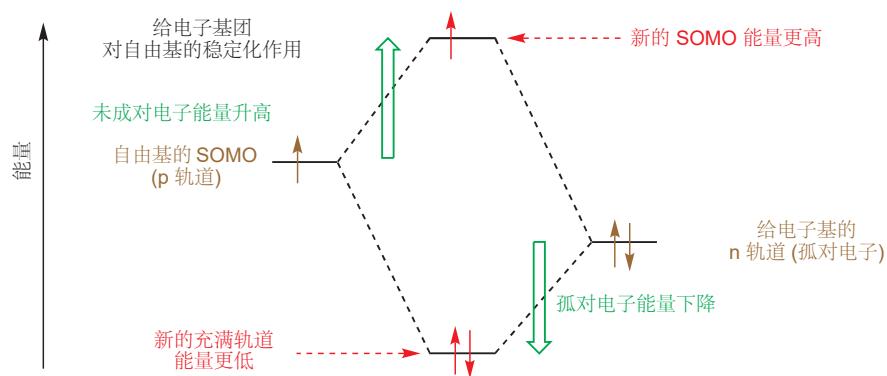
自由基可被共轭、吸电子，和给电子基稳定

让我们首先考虑当自由基中心与吸电子基团相连时会发生变化。 $\text{C}=\text{O}$ 和 $\text{C}\equiv\text{N}$ 等基团具有低能的空 π^* 轨道，因而它们都是吸电子的。通过将其与包含自由基的空（通常是 p）轨道（SOMO）重叠，就可以生成两个新的分子轨道。现在有一个电子（旧 SOMO 中的一个）用于填充两个新的轨道。它会进入新的，比旧的更低能的 SOMO 中，由于电子在能量上降低，自由基也会经历稳定化作用。



同时被吸电子基和给电子基稳定的自由基，有时被称为**推拉自由基 (captodative radicals)**

我们还可以按相似的方式分析富电子基，例如 RO 基的情况。醚氧原子具有高能的充满 n 轨道，即它们的孤对电子所致。将其与 SOMO 相互作用，可得到两个新的分子轨道。现在有三个电子用于填充它们。SOMO 现在在能量上比它开始时高了，但孤对电子则降低了。由于两个电子在能量上降低而只有一个电子升高，体系整体具有稳定化作用，但新 SOMO 是比旧的高能的。稍后我们将会了解到 SOMO 能量升高所造成的影响，它影响的并不是自由基的整体能量，而是它的活性。



您在 Chapter 15 中了解了 C–H σ 键中的电子稳定阳离子的方式 (σ 共轭): 它们也以相同方式稳定自由基, 这就是为什么叔自由基比伯自由基更稳定。共轭在稳定自由基上也是有效的。由它们的 ESR 光谱 (p. 976), 我们可以获知, 与双键相连的自由基是离域的; 从烯丙基和苄基 C–H 键的键解离能也可明显看出它们更加稳定。

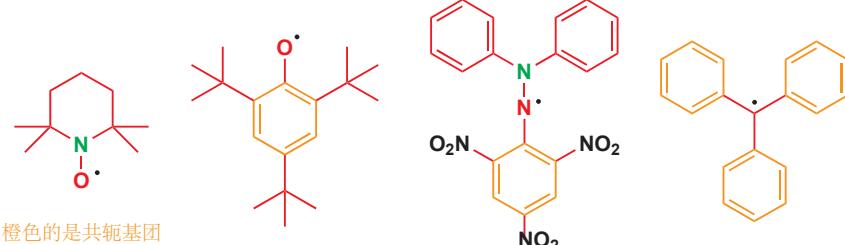
● 任何稳定阴离子或阳离子的部件都能稳定自由基:

- 吸电子基
- 给电子基 (包括用 C–H σ 键给电子的烷基)
- 共轭基团。

空阻降低自由基活性

在 p. 975, 我们向您展示了一些格外稳定的 (持久的) 自由基: 有些甚至可被分离和提纯。现在您至少应该能看出一部分它们稳定性来源了: 其中两个具有相邻的强给电子基, 还有一个具有强吸电子基, 四个中的三个都是共轭的。

这些自由基是持久的...



但只有电子因素并不足以解释这四种自由基格外的稳定性, 如右边的两个自由基只接受了与前文我们提到的自由基相同的电子稳定性, 但前文的要比它们活泼得多。

事实上, 我们知道三苯甲基自由基的稳定性主要来源于空间因素, 而不是电子因素。X-射线晶体学显示此化合物中的三个苯基并不共面, 它们都扭曲出平面大约 30° , 像螺旋桨一样。这意味着此自由基中的离域比理想的小 (通过 ESR 光谱法可以了解它的离域), 事实上, 它只比二苯甲基或甚至苄基自由基多离域一点点, 但它要比它们稳定得多。这必然是因为承担最多自由基特征的中心碳, 在空间上被扭曲的苯基所屏蔽, 使之难以与分子反应。

...而这些自由基是活泼的



■ 如您在 p. 973 的文字框中所了解, 它们的反应是通过较小空阻的对位发生的。

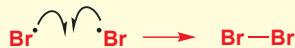
本章余下的部分将专门讨论自由基的反应，您将看到我们所讨论的两种因素——电子稳定化作用和空间位阻——作为控制这些反应的关键因素。

自由基如何反应？

活泼自由基面临一个选择：它既可以找到另一个自由基并组合成一个自旋成对的分子（或多个自旋成对的分子），也可以与一个自旋成对的分子反应形成新的自由基。这两者都是可行的，我们将见到每一种的例子。自由基第三种可能的行为是通过一个单分子反应分解，产生新的自由基和一个自旋成对的分子。

● 三种可能：

- 自由基 + 自由基 → 自旋成对的分子



- 自由基 + 自旋成对的分子 → 新的自由基 + 新的自旋成对的分子



- 自由基 → 新的自由基 + 自旋成对的分子



自由基-自由基反应

考虑到未成对电子成对时释放的能量，您可能认为这类自由基反应，会是比没有净成对的与自旋成对的分子的反应更常见的一类。自由基-自由基反应当然会发生，但它们并不是涉及自由基的反应中最重要的一类。马上我们就会了解为什么它们不像您可能认为的那样常见，首先我们需要先着眼于几个会很好地运行的自由基-自由基反应的例子。

频哪醇反应是一个自由基二聚反应

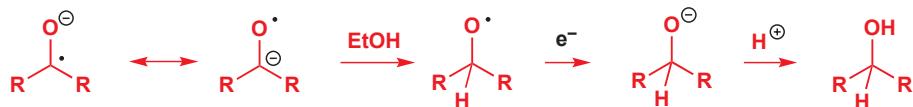
我们在 p. 973 概述了通过单电子转移获得自由基的方法：通过单电子对自旋成对的分子的加成是有效的。发生这类反应的分子是具有能使电子进入的低能反键轨道的一类，尤其是芳香体系或羰基化合物。由电子对酮的加成形成的自由基阴离子被称为**羰游基/羰基自由基 (ketyl)**。单电子处在 π^* 轨道中，因而我们可以将羰游基表达为自由基在氧或碳上，阴离子在另一个原子上的形式。



羰游基的行为取决于它们所处的溶剂。在质子溶剂中（例如乙醇），羰游基会被质子化，然后从金属接受第二个电子（此情形中的金属通常使用钠）。反应结束后加入酸，所得的烷氧基阴离子会给出

醇。注意，这是在乙醇中使用金属钠，而非使用乙氧基钠的反应，在乙醇中得到的基本产物是乙醇钠。因而让钠在反应发生的同时溶解(进行时)是重要的，这样才可得到自由电子。

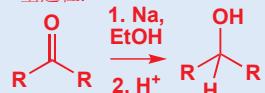
羧游基阴离子在质子溶剂中的反应



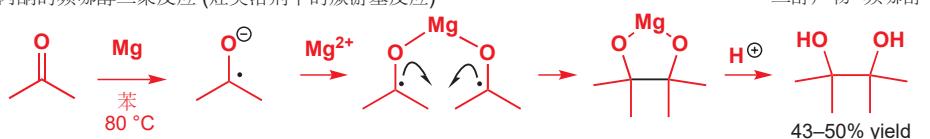
在非质子溶剂，例如苯或醚中没有可用的质子；因而羧游基的浓度会显著增加，羧游基阴离子开始二聚。二聚过程既是一个自由基-自由基过程，也是一个阴离子-阴离子过程，那么为什么两个阴离子间的静电排斥不会阻止它们接近彼此呢？成功的关键是使用金属镁或金属铝，那些可以形成强的、共价的金属-氧键，并因此能够同时络合多于一个羧游基的金属。一旦两个羧游基呗同一金属原子络合，它们便能迅速地反应。

这个反应被称为 **Bouveault-Blanc 还原 (reduction)**，被用于将羧基化合物还原为醇，但现在对羧基的还原更方便的方法是使用氢化铝盐或硼氢化物。您在 Chapter 32 (p. 832) 已经见过了一个 Bouveault-Blanc 还原的例子。

全过程：



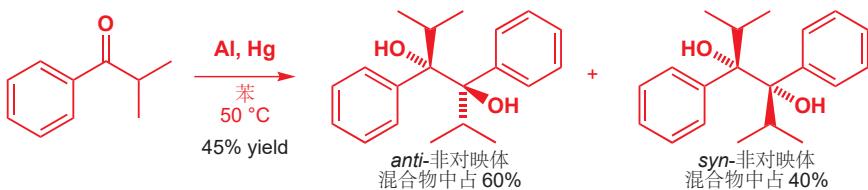
丙酮的频哪醇二聚反应 (烃类溶剂中的羧游基反应)



Interactive mechanism for pinacol reaction

此例子显示，丙酮的二聚给出一种二醇 (*2,3-二甲基-2,3-丁二醇*)，它的俗称是频哪醇 (pinacol)，它的名字被用于指代使用任何酮进行的这类反应。有些频哪醇反应会产生新的手性中心：在下面的例子中，两种非对映体会以 60:40 混合物形成。如果您想要制取单一非对映体的二醇，频哪醇反应不是一个好的选择！

■ 在非对映选择性上，最好还是使用我们在 Chapter 33 中描述的方法。



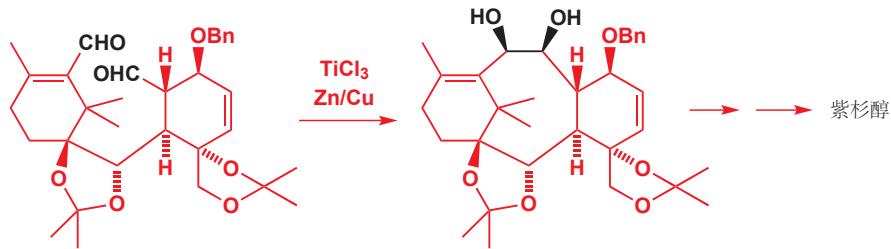
二苯甲酮用做 THF 蒸馏的指示剂

到现在为止，您应该已经总结出，THF 是一种重要的有机溶剂，很多低温，惰性气氛的反应都是在其中进行的。然而它有一个缺点：它相当吸湿，而用它做溶剂的反应又常常需要绝对无水。因而在使用前，通常需要将其与金属钠蒸馏，金属钠会与 THF 中的痕量水反应。然而，需要有一个指示剂来显示钠已经完成了它的工作，THF 是干燥的。所用的指示剂是一种酮，二苯甲酮。



当 THF 干燥时，包含二苯甲酮的蒸馏液就会变为明亮的紫色。此颜色来源于二苯甲酮的羧游基，它会在此条件下形成应当不出乎您的意料。此羧游基由于被共轭和大空阻稳定，是持久的（长寿的）——它不会发生频哪醇二聚反应（如上文所阐述的，您一般也不会用钠去推动频哪醇反应）。然而如果水存在，羧游基就会迅速通过上文描述的还原反应淬灭，给出（无色的）烷氧基阴离子：只有当水全部耗尽时，颜色才会恢复。

频哪醇反应也可以在包含两个羰基的分子中分子内地发生。事实上，重要的抗癌化合物紫杉醇 (Taxol) 初期合成方法中的一个的关键步骤就是用钛做电子源的分子内频哪醇反应。

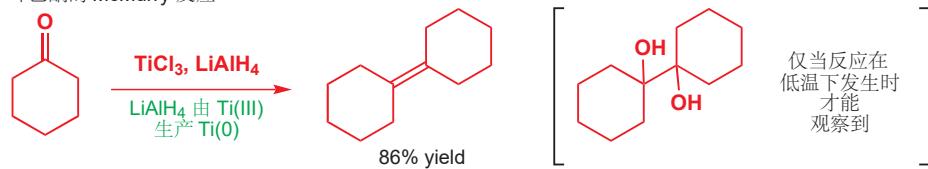


做电子源的金属钛是在 $TiCl_3$ 被 锌-铜 混合物还原时产出的。这个反应事实上是不寻常的，因为您会在下文了解到，用钛的频哪醇反应一般不会停留在二醇上，而是会给出烯烃。

钛推动的频哪醇偶联和产物的脱氧: McMurry 反应

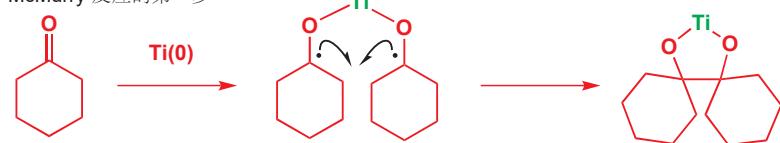
钛，在反应保持低温，反应时间不长时，可用作频哪醇反应的金属电子源，如上面的例子，二醇也可以从反应中分离出。然而，和镁、铝不一样的是，钛会进一步与二醇产物反应，通过被以其发明者命名的 McMurry 反应给出烯烃。

环己酮的 McMurry 反应

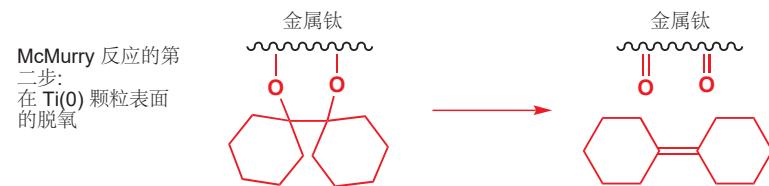


注意，作为反应电子源的 钛(0)，是在反应过程中通过对 $Ti(III)$ 盐，通常是 $TiCl_3$ 的还原产出的，还原剂可用 $LiAlH_4$ 或 Zn/Cu 。反应并不能与粉末状金属钛发生。McMurry 反应被认为是一个涉及第一步频哪醇 自由基-自由基偶联的两步过程。

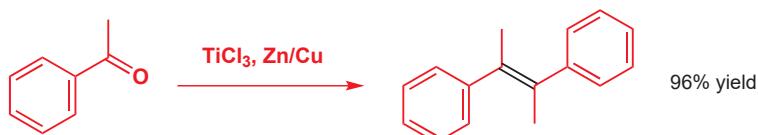
McMurry 反应的第一步



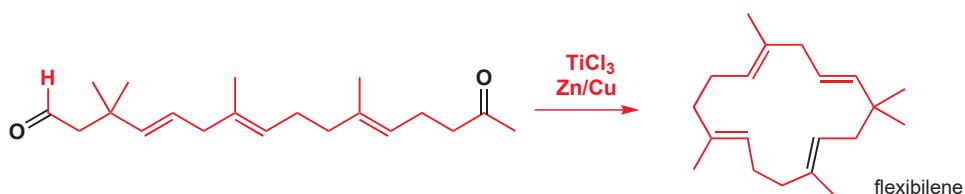
然后 $Ti(0)$ 会继续以一种尚未完全明了的机理给二醇脱氧，机理可能涉及二醇结合 (bind) 到 $TiCl_3$ 还原产生的 $Ti(0)$ 颗粒表面的过程。



我们料到您对上述机理的缺陷感到些许害怕。但不幸的是，没有人知道真正发生了什么，因而我们也没法做得更好了。McMurry 反应在制取四取代双键上是非常有效的——少有其他真正高效的，完成这一工作的方式。然而，这根双键需要是对称的（也就是说，两侧取代基是相同的），因为两个不同的酮之间的 McMurry 反应很少能成功。

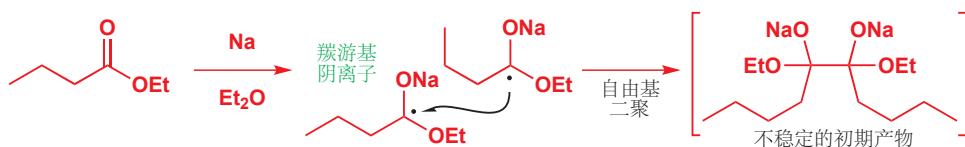


分子内的 McMurry 反应同样能非常好地工作，它也会是制取环状烯烃很好的方法，尤其是当要形成的环是中等环或大环的时候（超过八元）。例如天然产物 *flexibilene*，具有一个 15 元环，可用由 15-酮醛的环化反应制得。



酯发生类频哪醇偶联：酮醇反应

您已经见到了酮和醛发生频哪醇反应和 McMurry 反应的例子。那么酯呢？您会认为，酯也可以按相同的方式形成羧游基阴离子，然后发生自由基二聚，这也正是事实上所发生的。

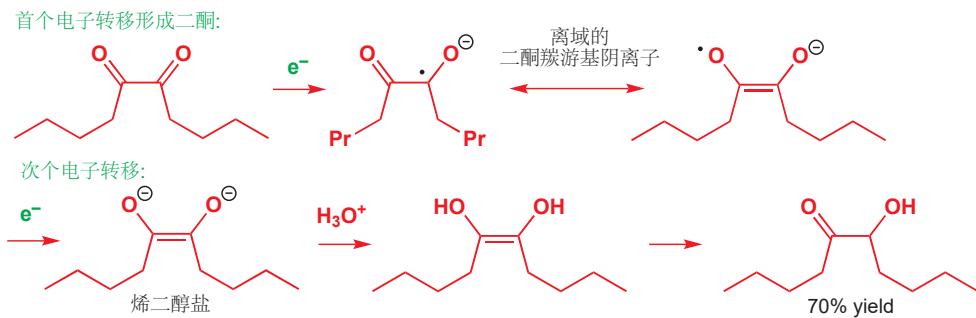


二聚的产物看上去非常像羰基加成-消除反应中的四面体中间体，它会坍塌以给出 1,2-二酮。

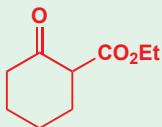
双“四面体中间体”的坍塌



然而二酮仍然是可被还原的——事实上，1,2-二酮 比原来的酮面对亲电试剂是更活泼的，因为它们的 π^* 处在低能，它们马上就会发生两个电子的转移，形成一个分子，我们可称后者为 **烯二醇盐 (enediolate)**。当用酸淬灭反应时，双阴离子会被两次质子化，得到一种 α -羟基酮 (酮醇) 便是酮醇反应 (acyloin reaction) 的最终产物。此例子的产率是很可观的 70%。然而在许多其他情况下，酮醇反应的实用性会被由于烯二醇双阴离子的高活性而产生的副产物的形成所妨碍。当然，它的亲核性很强，而它又是在高度亲电的二酮的存在下形成的。它同样是碱性的，通常会催化与酯被还原竞争的 Claisen 缩合的发生。



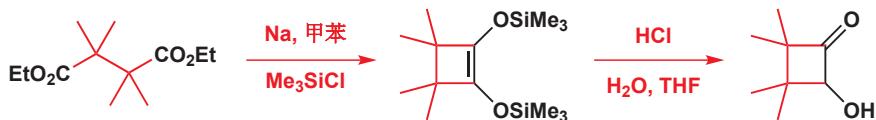
■ 没有 Me_3SiCl 时，此反应的主要产物将会是下面的环状酮酯，它是由酯在碱催化下的 Dieckmann 环化（见 Chapter 26）得到的。



这些问题的解决办法是向反应混合物中加入三甲基氯硅烷。硅基氯会在烯二醇盐形成时将其硅基化，酮醇反应的产物变为了二硅基醚。



人们很少真正想要这些硅基醚作为最终产物，它们可以在酸的水溶液中被容易地水解为 α -羟基酮。这个改进版本可以有效地制取四元环。



这两个酮醇反应表现出的环状化合物的形成并非偶然。酮醇反应是从四元链上构造四元环尤其强大的手段：自由基–自由基 反应步骤中两个电子配对获得的能量，补偿了成环造成的环张力。

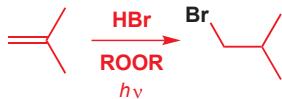
频哪醇、McMurry 和酮醇反应都只是例外

■ 请将自由基想象成砸窗抢劫的抢劫犯。他们先看到哪家商店就去抢哪家商店，砸碎橱窗并把放在最前面展示的廉价珠宝抢走。而溶液中的离子则是鬼鬼祟祟的小偷。他们会搜索整条街上全部的房屋，选择最脆弱的，并小心地进入他们知道存有无价的油画的房间。

我们已经说过，两个自由基发生二聚的这类反应是相对不常见的。大多数自由基都太活泼，以至于不能彼此反应。这听起来是荒谬的，但原因仅仅在于，高活性物种对于与它们反应的物种是没有选择性的。虽然在能量上，它更像找到另一个自由基二聚，但它们更有可能的是与溶剂分子，或反应混合物中其他化合物相碰。溶液中的活泼自由基只会以非常低的浓度存在，因而 自由基–自由基 相碰的概率非常低。自由基对自旋成对的分子的进攻常见得多，由于这样的反应的产物仍是一个自由基，它们便提供了发生自由基链式反应的可能。

自由基链式反应

在了解自由基如何形成的时候，您已经见过了几个自由基发生反应的机理。事实上，在本章的开头，我们已经处理过了（虽然很简要）组成自由基反应的机理的反应流程的每个步骤，如下所示。



现在让我们来依此详细地考虑每一步。

- 过氧化二烷基 (通过加热或光照) 均裂给出两个烷氧基自由基。



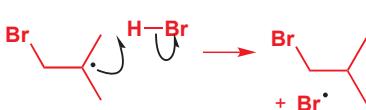
- RO· 从 HBr 上攫 H (自由基取代反应) 给出 Br·。



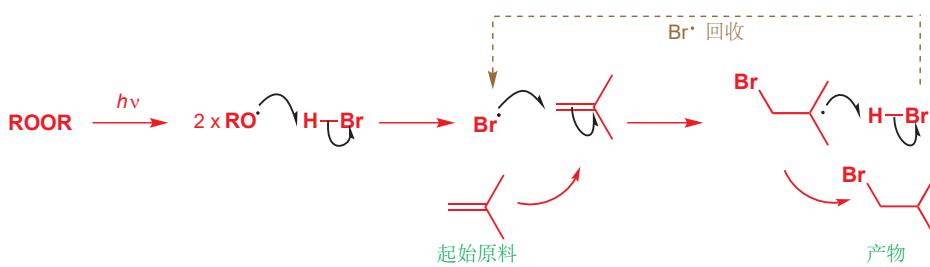
- Br· 加成到异丁烯上给出碳中心自由基。



- 碳中心自由基从 H-Br 上攫取氢原子, 形成最终产物并重新生成 Br·, 后者可以与另一分子的烯烃反应。



因而整个过程是一个循环, 溴自由基在形成产物的最后一步又重新生成。

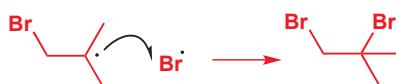
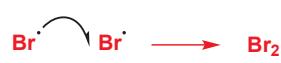


Interactive mechanism for radical addition of HBr to isobutene

在循环的每一步在, 都有自由基的消耗和新自由基的形成。因而这类反应被称为**自由基链式反应** (**radical chain reaction**), 维持这条链继续运行的, 组成循环的两步被称为**链传递步骤** (**chain propagation steps**)。于是, 要形成大量的产物, 也只需要一分子的过氧化物作为**引发剂** (**initiator**), 确实, 让这个反应以很好的产率进行, 过氧化物只需以催化量 (大约 10 mol%) 加入。

然而如果小于 10 mol%, 产率则会下降。问题在于, 链反应并不是 100% 有效的。如果反应混合物中自由基的浓度较低, 那么 自由基-自由基 反应会很稀少, 但尽管如此它们也足够经常地发生, 进而要求更多的过氧化物来重新开始整条链。

可能的自由基-自由基 链终止步骤



像这样的反应被称为**链终止步骤** (**chain termination steps**), 实际上是任何自由基链式反应的重要组成部分; 若没有链终止步骤, 反应会脱离控制。

● 自由基链式反应的组成部分:

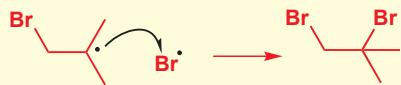
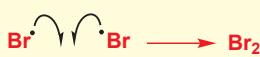
- 引发



- 增长



• 终止



Interactive mechanism for radical termination steps

■ 我们提出了两个问题，为什么 Br^\bullet 自由基会以得到伯溴代烷的特征区域选择性添加到烯烃上，而 HBr 对烯烃的极性加成则会给出叔溴代烷：(1) 对烯烃取代基较少的一端的进攻是空阻较小的，(2) 由此形成的叔自由基比伯自由基更稳定。事实上，在所有卤化氢中，只有 HBr 能给出这种形式的烯烃： HCl 和 HI 只能发生极性加成，并给出叔卤代烷。这是为什么？我们也需要回答这类问题。

自由基链式反应中的选择性

在之前我们考察的自由基-自由基反应中，没有任何关于自由基会与谁发应当问题出现：只有一种自由基得以形成，并发生完全相同的两部分的二聚过程。那么对于上文的链式反应呢——存在三种类型的自由基， Br^\bullet ， $\text{BrCH}_2\text{Me}_2\text{CH}^\bullet$ 和 RO^\bullet ，它们全都专一性地选择与自旋成对的搭档反应： Br^\bullet 与烯烃， $\text{BrCH}_2\text{Me}_2\text{CH}^\bullet$ 和 RO^\bullet 与 HBr 。我们需要了解控制这种化学选择性的因素。为了了解它，我们需要先着眼于几种具有已观察到化学选择性、区域选择性的其他自由基反应。

烷烃的氯代

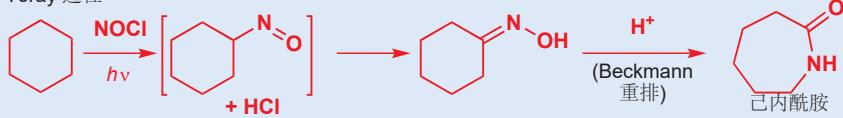
烷烃会与氯自由基反应给出氯代烷。例如环己烷与氯气在光照条件下反应，可得到环己基氯和氯化氢。



Toray 过程

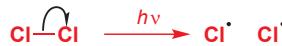
本反应的一个被称为 Toray 过程 (process) 的变体，被用于尼龙前体，己内酰胺工业规模的生产。与氯相比，亚硝酰氯被用于形成能迅速互变为肟的亚硝基化合物。如您在 Chapter 36 中所了解，此肟能在酸性条件下发生 Beckmann 重排以形成己内酰胺。

Toray 过程



这类反应是少数可由烷烃制取含官能团化合物的反应之一，因而在工业上是重要的。您可能已经猜出，这个反应需要光引发，因而其过程是另一个自由基链反应的例子。和 HBr 对烯烃的自由基加成一样，我们也可以识别出机理中的引发、增长和机理步骤。

引发



增长



终止



Interactive mechanism for radical addition of Cl_2 to cyclohexane

此情形的终止步骤没有我们上一个看到的情形中的重要，每次引发 (氯单质光解) 通常可以使链反应继续进行 10^6 步。但要注意：像这样的反应在日光下会是易爆的，因而需要特殊的设备，不能

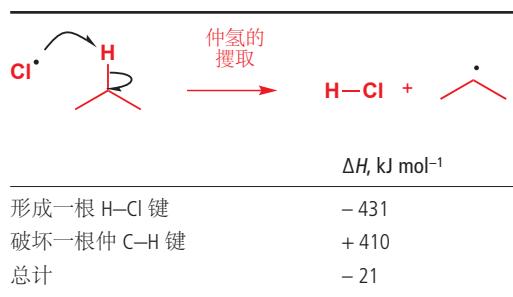
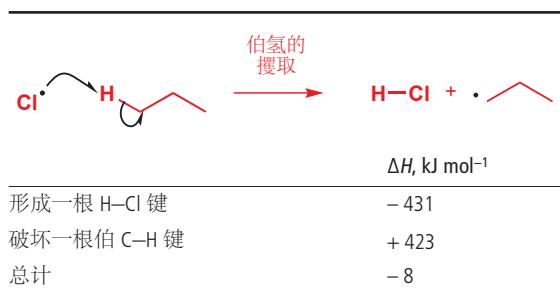
在开放实验室中进行。

当氯自由基从环己烷上攫取氢原子时，只会形成一种产物，因为全部的 12 个氢原子都是等价的。对于其他烷烃，或许并不是这样，得到的可能是氯代烷的混合物。例如，丙烷的氯代会给出包含 45% 1-氯代丙烷 和 55% 2-氯代丙烷 的氯代烷混合物，异丁烷的氯代会给出 63% 的异丁基氯和 37% 的叔丁基氯。

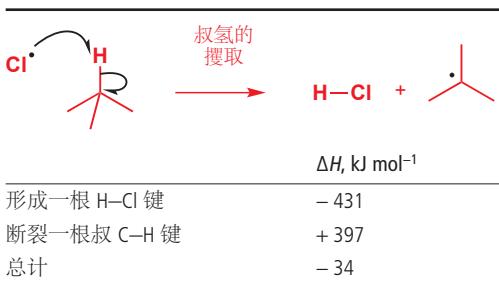
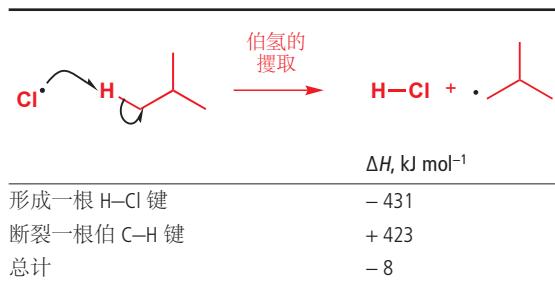


我们如何解释所得产物的比例呢？关键在于着眼于每个反应所涉及的自由基的相对稳定性，以及所形成、所破坏的键的强度。首先是丙烷的氯代。由光解产生的氯自由基既可以分子端攫取伯氢原子，也可以从中部攫取仲氢原子。对于这两个过程，能量的获得和失去如下：

键能已于 p. 971 的表格中给出。



攫取仲氢原子所放的热比攫取伯氢原子的高，原因在于：(1) 仲 C-H 键比伯 C-H 键弱，(2) 仲自由基比伯自由基稳定。因此相比于 1-氯丙烷 我们会得到更多的 2-氯丙烷。但在此情形中，这并不是唯一涉及的因素：这里有六个伯氢原子，但只有两个仲氢原子，因此伯、仲位点的相对活性与反应产物表明的简单比例还是不一样的。这种统计因素对于我们给出的另一个例子，异丁烷的氯代更为明显。现在，选择在于叔自由基和伯自由基的形成之间。



叔自由基的形成放热更多，但伯氯代烷却比叔氯代烷形成得多。然而，一旦考虑到伯氢原子与叔氢原子 9:1 的比例，此实验测得的相对活性，应该如下表所示。

产物形成的比例(叔:伯)	37:63
氢原子的数目(叔:伯)	1:9
每根 C—H 键的相对活性(叔:伯)	$37/1:63/9 = 37:7 = \text{约 } 5:1$

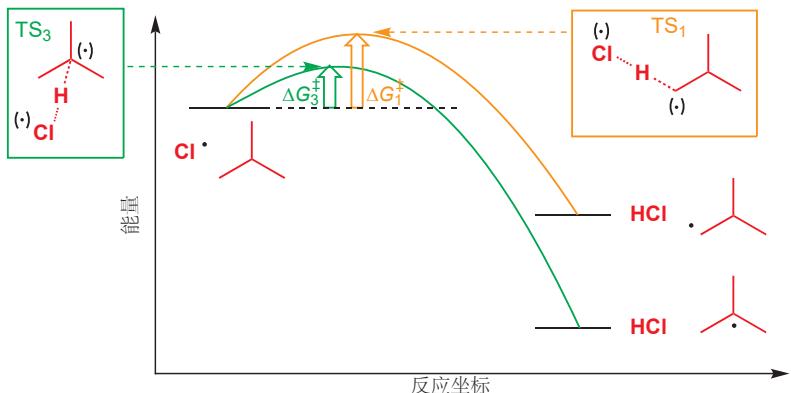
● 键的强度在自由基反应中是重要的

这些反应说明了自由基反应的一个关键点——影响反应性的一个关键因素是形成和破坏的键的强度。

■ 键的强度只能作为自由基反应选择性的指导。我们马上就会了解到，它并不是所涉及的唯一因素。确实，您在在本章的第一个反应中已见到了空间因素在 Br^{\cdot} 自由基对烯烃较小空阻的一端的加成上发挥的作用；之后，您还会见到前线轨道效应的作用。

■ 我们用符号 (\cdot) 表示部分自由基 (partial radical)；部分地位于某个原子上的自由基。我们曾类似地用符号 $(-)$ 和 $(+)$ 表示被多个原子分享的电荷。

Cl^{\cdot} 对叔 C—H 键进攻的速率，大约五倍于 Cl^{\cdot} 对伯 C—H 键进攻的速率。我们说过，这是因为叔自由基形成时比伯自由基放热更多。但反应的速率并不取决于反应的 ΔH ，而应取决于反应的活化能，也就是说，达到反应过渡态所需的能量。但由于过渡态必然具有显著的自由基特征，我们仍可以把自由基产物的稳定性作为衡量过渡态稳定性的指导。

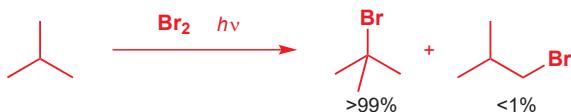


■ 当然，我们涉及键能的计算只会为我们提供 ΔH 的数值，而不能提供此图表表达的 ΔG 的数值。然而，我们可以假设关系式 $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ 中的 $T\Delta S$ 项相对不重要。

上方的能级图说明了这一点。当底物 (Cl^{\cdot} 加异丁烷) 向产物移动时，它们会经历一个过渡态 (形成伯自由基的 TS_1 和形成叔自由基的 TS_3)，过渡态中， Cl^{\cdot} 起始原料的自由基特征被分散到了 Cl 和 C 中心上。叔自由基与伯自由基相比较大的稳定性，必然会一定程度地反映在这些过渡态中：在 Cl 和叔中心间分享的自由基会比在 Cl 和伯中心间分享的更稳定。在叔 C—H 键上反应的过渡态 TS_3 因而也会比在伯 C—H 键上反应的 TS_1 更低能。换句话说，活化能 ΔG_3^{\ddagger} 会比 ΔG_1^{\ddagger} 小，因此在叔 C—H 键上发生的反应会更快。

烷烃的溴代选择性更高

溴同样能使烷烃卤代，并且它的选择性会比氯更高。例如下面的反应，在产出叔溴代烷时，仅伴随少于 1% 的伯异构体。



在此情形中，自由基链式反应的第一步是 H 被 Br^{\cdot} 攻击的过程，此步对于伯和叔氢原子来说都是吸热的，但对于伯自由基的形成则吸热得更多，因此更倾向形成叔自由基。

<p>伯氢的攫取</p>	<p>叔氢的攫取</p>
$\Delta H, \text{ kJ mol}^{-1}$	$\Delta H, \text{ kJ mol}^{-1}$
形成一根 H-Br 键	形成一根 H-Br 键
+ 366	- 366
断裂一根伯 C-H 键	断裂一根叔 C-H 键
+ 423	+ 397
总计	总计
+ 57	+ 31

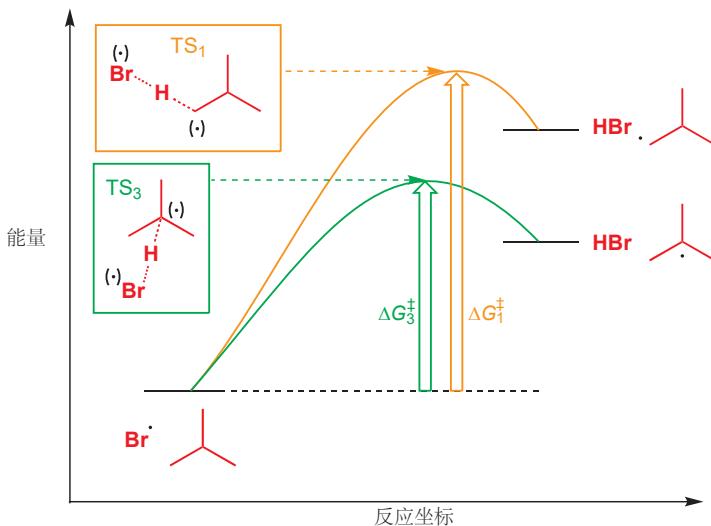
当然，溴代和氯代的总体反应都是有利的，因为其第二步——烷基自由基的卤代——是显著放热的，氯代时为大约 106 kJ mol^{-1} ，溴代时为大约 83 kJ mol^{-1} 。对氟代来说同样如此，但由于氟代时放热太多，因而氟代反应是危险易爆的。相反，自由基碘代却是不可行的，因为最后一步所放的热不足以补足烷基自由基形成时所吸的热。

为什么烷烃溴代的选择性比氯代多得多呢？这是 **Hammond 假说 (Hammond postulate)** 应用在真实化学上的一个很好的例子。由于溴代最后一步的产物 (R^\bullet 加 HBr) 在能量上比起始原料高，因而过渡态在结构和能量上必然都与其（正在形成的烷基自由基）相近；因此，伯和叔自由基产物在能量上的差异也应当更显著地反映在过渡态 TS_1 和 TS_3 在能量上的差异上， ΔG_1^\ddagger 也会显著地比 ΔG_3^\ddagger 更大。对于氯代反应来说，产物在能量上还比起始原料低一点，因而两种可能反应的过渡态看起来会更像起始原料而非产物。（译者注：越软的原子上的自由基越稳定。）当然，贴近起始原料的过渡态对于叔氢和伯氢的攫取没什么两样，产物自由基对过渡态的能量差异也没有造成什么显著的影响。

卤代反应的第二步：
往往是放热的



Hammond 假说 对过渡态的结构提供了信息。它表述，直接相互转化（即在反应剖面图上直接相连的），并在能量上接近的两个状态在结构上同样接近。因此对于起始原料、中间体、产物这些可观测的结构，过渡态在能量上接近于哪一个，其结构便接近于哪一个。



烯丙型溴代

由于自由基溴代反应如此高的选择性，它们可被成功地用在实验室制取溴代烷上。相对少有使未官能化的中心官能化的方法，自由基烯丙型溴代反应 (allylic bromination) 是其中最有效的一种。我们在 Chapter 24 中介绍了这个反应，在那里，我们对比了 Br_2 对烯烃的自由基选择性（通过攫氢指向烯丙基溴）和离子型选择性（指向溴对烯烃的加成）。现在我们可以更详细一点地着眼于所涉及的选择性。

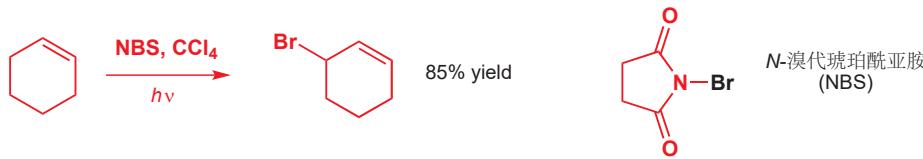
我们在 p. 571 介绍了自由基溴代反应。

► NBS 完成此工作的方式已于 p. 573 阐述。

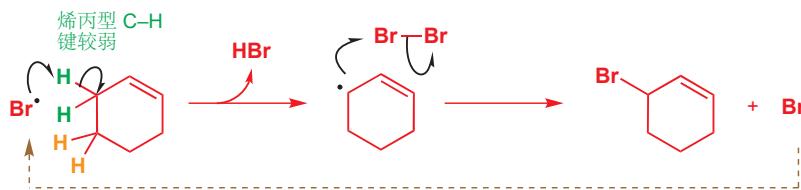
 Interactive mechanism for allylic bromination

■ 这些数据是在气相中确定的，此处我们的反应则在溶液中进行。尽管如此，因为溶剂化效应对于所有自由基都几乎是一样的，我们认为键强度的顺序仍与气相中相同。

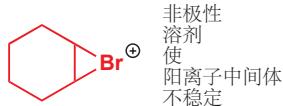
下面是一个典型的烯丙型溴代反应。NBS (*N*-溴代琥珀酰亚胺 *N*-bromosuccinimide) 被用于产生少量的 Br_2 并保持 Br_2 低浓度。



Br_2 的光解会引发此反应，增殖过程如下所示。机理同样说明了选择性的第一个方面：只有 (绿色的) 烯丙型 H 原子会被攫取，因为烯丙型 C–H 键比伯 C–H 键显著地弱 (364 比 410 kJ mol⁻¹，见 p. 977 的表格)。



如果用溴本身完成这个反应，则会出现问题，因为同样可以进行的自由基加成反应会与自由基攫取反应竞争。



竞争的加成反应的第一步是可逆的，捕捉产物自由基的第二分子溴会驱动反应的进行。因此如果反应中 Br_2 的浓度被控制得非常低，这个副反应便能被阻止，这就是 NBS 扮演的角色。同样，与之竞争的还有 Br_2 对烯烃的极性加成，这也可能被 NBS 提供的溴的低浓度所阻止，非极性溶剂 CCl_4 同样不利于溴𬭩阳离子的形成。

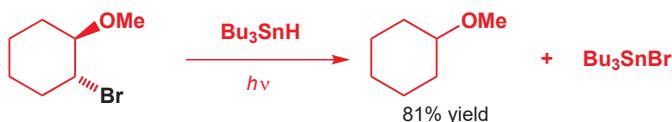
虽然烷烃的自由基卤代反应很少被用在实验室中，但烷烃的自由基烯丙型溴代反应却全能并常被用于烯丙型溴代物的制取。然后可用亲核取代反应讲溴转化成其他官能团。例如，曼彻斯特的一些化学家需要制取下面的两种 5-叔丁基-2-烯-1-环己醇 的非对映体，以研究它们与四氧化锇的反应。叔丁基环己烯很容易购得，因而它们用自由基溴代反应向烯丙位引入了官能团，用碱的水溶液讲溴转化为了羟基。空阻在反应的区域选择性中也扮演了重要角色：只移去离叔丁基较远的，空阻较小的烯丙型氢。



选择性的逆转：用 H 取代 Br

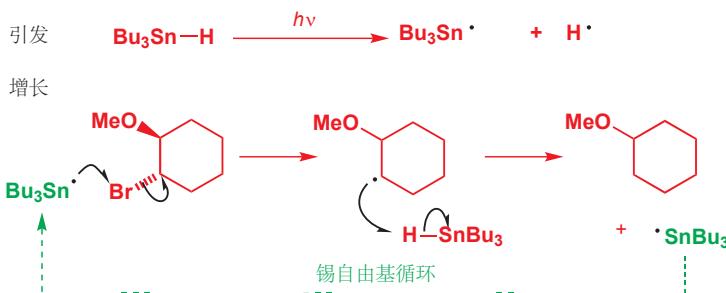
自由基取代反应也可被用于从分子上移去官能团。完成此项工作的实用试剂 (如您将会了解到

的, 也是其他自由基反应的实用试剂) 是三丁基锡氢 (tributyltin hydride), Bu_3SnH 。 $\text{Sn}-\text{H}$ 键弱, Bu_3SnH 会与卤代烷反应, 用 H 替代卤原子, 同时产出副产物 Bu_3SnHal 。



我们在 Chapter 23 讨论了官能团的移去和您可能想要这样做的理由。

很明显, 这个反应在能量上是有利的, 形成的新键 ($\text{Sn}-\text{Br}$ 和 $\text{C}-\text{H}$) 都必然比断裂的旧键 ($\text{Sn}-\text{H}$ 和 $\text{C}-\text{卤}$) 强。查看平均键能的表格, 您会了解到确实如此。氢化锡 (锡) 的使用对于这个反应是至关重要的: $\text{Sn}-\text{H}$ 键比 $\text{Sn}-\text{Br}$ 键更弱, 但对于碳, $\text{C}-\text{H}$ 键则较强。因而 Bu_3SnH 是 $\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$ 自由基的有效源, $\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$ 自由基会从有机卤代烃上攫取卤素, 尤其是 I 或 Br, 但也能攫取 Cl, 断裂一根 $\text{C}-\text{Hal}$ 键, 形成一根强 $\text{Sn}-\text{Hal}$ 键。这个反应的完整机理揭示了一个链式反应。

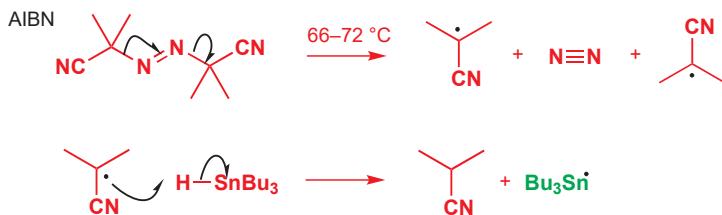


键	代表键能, kJ mol ⁻¹
$\text{C}-\text{Br}$	280
$\text{Sn}-\text{H}$	308
$\text{C}-\text{H}$	418
$\text{Sn}-\text{Br}$	552

Interactive mechanism for tin hydride reduction of alkyl halides

Bu_3SnH 的均裂被引发剂 AIBN 所推动

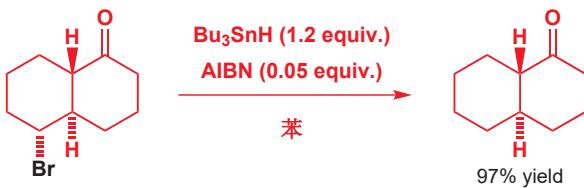
您可能已经想到, 最弱的 $\text{C}-\text{卤}$ 键最易断裂, 因此溴代烷会比氯代烷被还原得更迅速, 氟代烷则是不活泼的。对于碘代烷和溴代烷, 光照就足以引发反应; 但对于氯代烷, 以及溴代烷也经常如此, 通常需要通过添加引发剂产生更高浓度的 $\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$ 自由基。最佳的选择通常是 AIBN, 您在本章前文遇到过它 (p. 972)。此化合物可在高于 60 °C 时发生热均裂, 给出被腈稳定的自由基, 继而从 Bu_3SnH 上攫取氢原子。



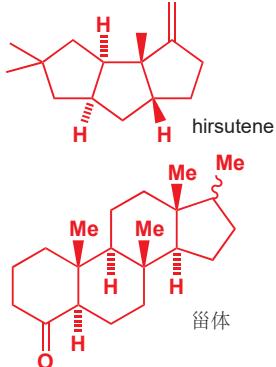
在 p. 971, 我们曾用过氧化物作为 $\text{H}-\text{Br}$ 对烯烃加成的引发剂。

为什么用 AIBN 做引发剂而不用过氧化物呢? 由于我们只想断裂一根弱 $\text{Sn}-\text{H}$ 键, 我们才可以相对不活泼的被腈稳定的自由基。而另一方面, 过氧化物生产的 RO^\bullet 自由基高度活泼, 它不止会在 Bu_3SnH 上攫取弱键合氢原子, 还会从几乎任何有机分子上攫氢, 这会导致副反应以及选择性的丧失。AIBN 只需能引发反应的量就足够了, 因为 Bu_3SnH 还要提供最后在产物中的氢原子, 因此您通常需加入 0.02 到 0.05 当量的 AIBN, 以及稍微过量的 (1.2 当量) 的 Bu_3SnH 。

■ $\text{H}-\text{CH}_2\text{CN}$ 的键能仅为 360 kJ mol⁻¹; 而与 CN 基相连的叔 C-H 键则应当更弱。O-H 的键能 = 460 kJ mol⁻¹; 只有很少的 C-H 键能高于 440 kJ mol⁻¹。



用自由基形成 碳–碳 键

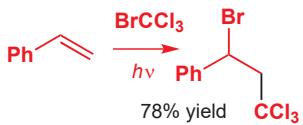


您现在见过的自由基链式反应的例子有如下两个：

1. 卤素对双键的自由基加成
2. 卤素对氢，或氢对卤素的自由基取代

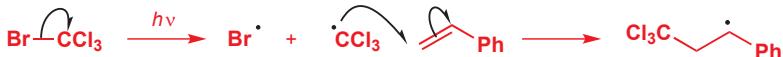
您也了解了这些反应的选择性，它们取决于所形成和所断裂的键的强度。在大约 1975 年之前，除少数例外，这些反应一直是自由基反应的全部。然而在那之后，自由基在合成化学上的使用急剧增加，以至于如天然产物 hirsutene 或留体这样的复杂环结构都可以通过一个自由基推动步骤，由简单的非环状前体制得。

让这一切成为可能的原因是，化学家懂得了如何理解自由基反应到如此程度的选择性，于是它们可以设计明确了反应过程中要断裂和形成的键的起始原料和试剂。现在，我们会继续着眼于控制自由基反应的能力最重要的结果：它们可被用于碳–碳键的形成。



页边的自由基反应形成了一根新的 碳–碳 键。机理与我们在本章的开头，向您展示的首个自由基反应很相似。现在，有了对键强在自由基反应的选择性中扮演的角色更进一步的认识，您应能理解每一步都以每种方式进行的原因。

首先，最弱的键，C–Br 键被光所断裂。形成两个自由基， $\text{CCl}_3\cdot$ 和 $\text{Br}\cdot$ 。其中 $\text{CCl}_3\cdot$ 加成到了烯烃 (较少空阻的) 未被取代的一端，并产出一个 (更稳定的) 仲苄基自由基。



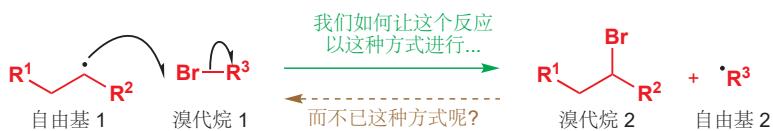
然后 Br 原子被从 BrCCl_3 上攫取下来，断裂 (最弱的) C–Br 键，形成产物，并重新生成 $\cdot\text{CCl}_3$ ，继而再加成到另一分子的烯烃上。注意，碳中心自由基从 BrCCl_3 上攫取的是 $\text{Br}\cdot$ 而非 $\cdot\text{CCl}_3$ ——对 $\cdot\text{CCl}_3$ 的攫取需要在碳上的自由基取代反应——记住，自由基想要轻易地拿走橱窗最前面的商品；它们不会小心翼翼地绕道背后并观察是否有更好的选择。

■ 对烯烃加成的 $\cdot\text{CCl}_3$ 主要由此步形成——起始的光解当然也产出了 $\text{Br}\cdot$ 和 $\cdot\text{CCl}_3$ ，它们都可以加成，但一旦自由基链反应被引发了，以后产出的便都是 $\cdot\text{CCl}_3$ 了。



这个反应工作得很好，给出 78% 的产物，但它依赖于起始原料 BrCCl_3 具有不寻常的弱 C–Br 键的事实 ($\cdot\text{CCl}_3$ 自由基被三个氯原子高度稳定化)。由于大量的原因，不只是因为产物仍是溴代烷，大多数其他溴代烷都不能这样使用；若无 CCl_3 基提供的选择性，结果将会是聚合物的混合物。问题在于，我们想要产物自由基从起始的溴代烷上攫取 Br，制得新的溴代烷和新的自由基，但此转换

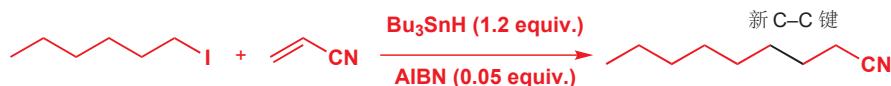
的背后并没有从能量角度驱动它进行的动力。



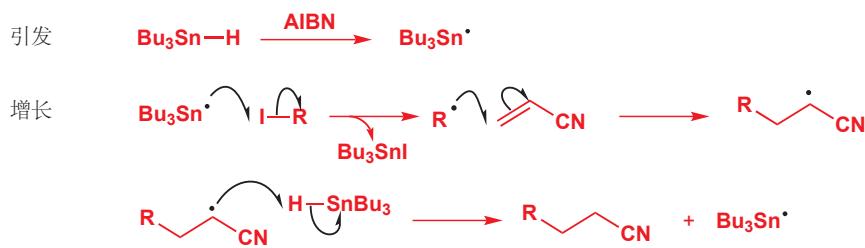
为了得到克服这一困难的方式，让我们重新考察几页前讨论的反应， Bu_3SnH 对卤代烷的脱卤反应。机理涉及 $\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$ 对 Br 的攫取以形成烷基(碳中心)自由基的过程，然后此烷基自由基会再次从 Bu_3SnH 上攫取 H^\bullet 。



我们能建设性地使用此烷基自由基，促使它与其他分子(比如说烯烃，像 $\cdot\text{CCl}_3$ 那样)反应吗？答案是肯定的：请看这个反应：



我们将一个碳中心自由基，通过自由基链式反应加成到了烯烃上！下面是它的机理：



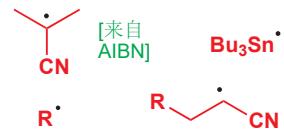
Interactive mechanism for radical addition of an alkyl group to acrylonitrile

在这里发生了一些重要的事：产物自由基不再从起始原料攫取卤素，相反，它从 Bu_3SnH 上攫取了 H；这样形成的 $\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$ 会重新生成起始自由基。以 Sn-H 为代价的 C-H 键的形成，和以 C-Br 为代价的 Sn-Br 的形成提供了驱动力。

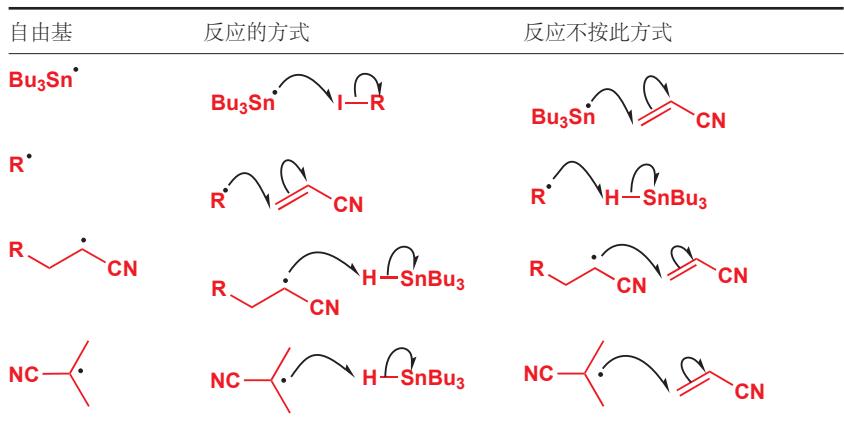
氢化铝的使用惊人地增强了自由基反应在有机合成中的实力，由于这些反应的重要性，它们自由基链式过程的步骤已被十分细致地研究。我们不会太详细地考察细节，但我们需要回顾关于这个反应您需要进一步了解的一些细微之处。请记住，在这个反应的混合物中，同一时间存在四种自由基。它们都会与它们所选择的搭档反应，而摒弃其他一切。

让我们依此考虑每种类型的自由基，并着眼于它的选择性。很明显，键的强度对此有帮助，但您如何解释 R^\bullet 与被腈稳定的自由基相反的反应性呢？我们会了解到，这些选择性的起源会对可被用于这些 C-C 键形成反应的起始原料的类型施加一些限制。

混合物中的四种自由基：



我们在 p. 991 阐释了同样有力的热力学驱动 Bu_3SnH 推动的卤代烷还原反应进行的方式。



对于锡自由基, $\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$, 存在对搭档的选择: 我们需要它攫取起始原料中的卤素, 但它也可以加成到烯烃上。Sn–C 键相对弱, 因此若要让它对烯烃的加成显著发生, 则需要:

- 有大量的烯烃存在。
- 起始卤代烷相对不活泼。这意味着想要有效地成 碳–碳 键, 仅可用溴代烷或碘代烷, 氯代烷太不活泼了。

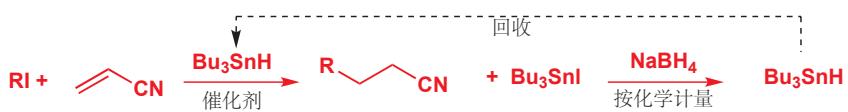
烷基自由基 R^\bullet 和 含腈自由基迥异的选择性需要进一步的分析, 浓度和电子效应都影响着它们的选择性。

浓度效应

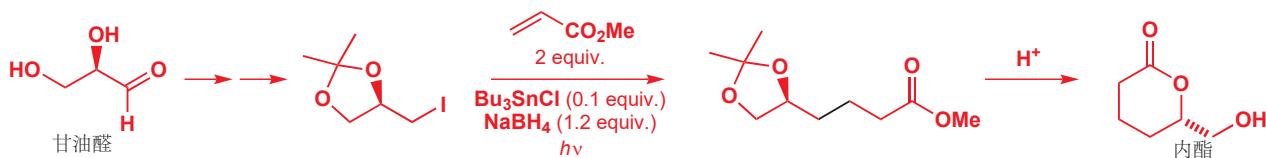
您知道, R^\bullet 完美地具有从 Bu_3SnH 上掘 H 的能力, 这也是 p. 991 的脱卤反应中所发生的, 但这里发生的不同的反应: 对烯烃的加成。事实上, R^\bullet 与 Bu_3SnH 反应的速率常数大约与它与丙烯腈 ($\text{CH}_2=\text{CHCN}$) 反应的相当, 因此唯一获得好产率的方式, 就是始终保持丙烯腈的浓度始终至少是氢化铝的 10 倍。然而反应混合物中太多的丙烯腈又会导致副反应的问题, 因此好方法是在反应进行中非常缓慢地加入氢化铝——通常使用被称为注射泵 (syringe pump) 的设备完成。当然为了完成反应, 加入一整当量的氢化铝是必要的, 但它们是被分散在几个小时中加入的。

一种优雅的替代方式是使用类似于给自由基丙型取代反应提供低浓度 Br_2 的 NBS 的技术。反应开始时无需加入一当量的 Bu_3SnH , 只需要加入催化量 (通常是 0.1–0.2 当量) 的 Bu_3SnCl 和 1 当量的 NaBH_4 。 NaBH_4 会将 Bu_3SnHal 还原到 Bu_3SnH , 因此立刻形成的只有大约 0.1 当量的 Bu_3SnH 。伴随每轮链式反应, 都会有一分子的 Bu_3SnH 被转化成了 Bu_3SnBr , 后者又可在被 NaBH_4 还原回 Bu_3SnH 。由于产出 Bu_3SnH 的速率被反应速率控制, 这会让它的量正好为反应所需。

■ 尤其是当分子中具有活泼羰基时, 对还原剂 NaBH_4 的好的替代物是 NaCnBH_3 , 它仍能还原 Bu_3SnHal 但无法触碰醛和酮 (见 Chapter 23)。

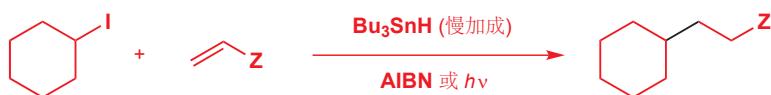


此方法被用在了下面的例子中, 其中我们由天然存在的甘油醛 (glyceraldehyde) 制得了一种作为实用的合成积木的光学纯内酯。



前线轨道效应

让烷基自由基表现良好的成功的第二个关键是使用活泼自由基陷阱 (trap)。事实上，对分子间碳-碳键形成反应主要的限制是：捕捉烷基自由基只能是亲电的 (与吸电子基团，如 $-CN$ ， $-CO_2Me$ ，和 $-COMe$ 相连的)。这是一种限制，但尽管如此，环己基碘加成到这些烯烃上的产率如下，并且对其中大多数的加成速率都 10^3 到 10^4 倍于对 1-己烯的加成。



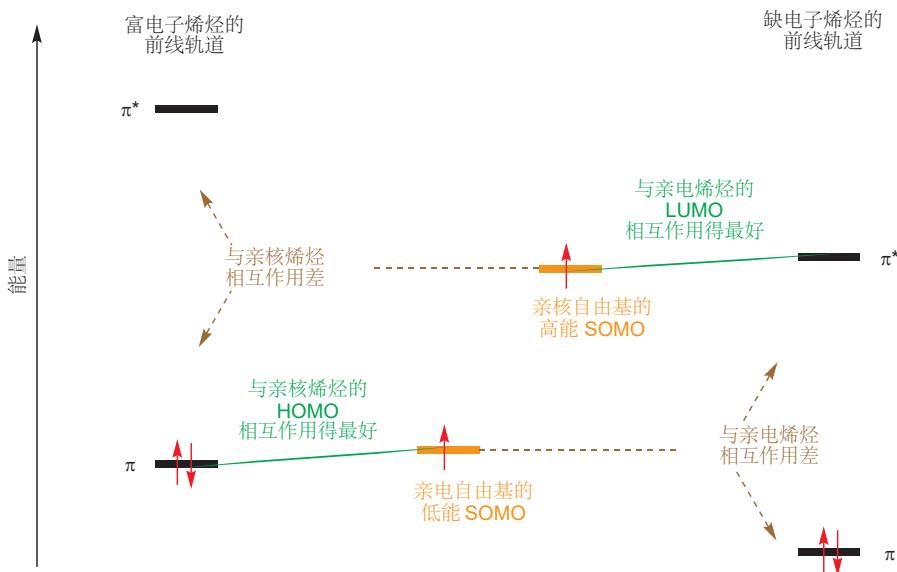
烯烃	% yield	烯烃	% yield
$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CN}$	95	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$	85
$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CN}$	86	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{OMe}$	85
$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}(\text{CN})-\text{CH}_2-\text{CN}$	72	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{Ph}$	83
$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$	90	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CCl}_2$	87

为了解释原因，我们不得不回顾我们对于自由基的电子结构及 SOMOs 能量的分析 (在 p. 978)。在那里我么说过，吸电子基和给电子基都能稳定自由基，但吸电子基会降低 SOMO 的能量，而给电子基会升高 SOMO 的能量。

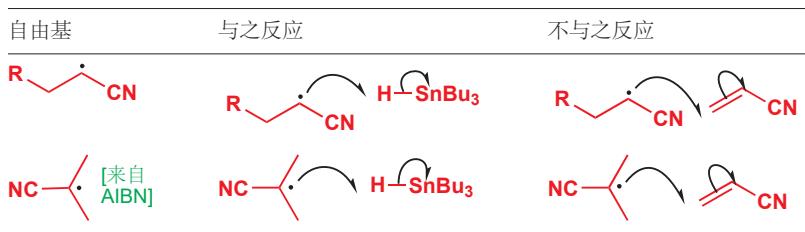
● 亲电自由基和亲核自由基

- 低能的 SOMOs 更愿意接受电子而不是给出电子，因而与吸电子基相邻的自由基是亲电的。
- 高能的 SOMOs 更愿意给出电子而不是接受电子，因而与给电子基相邻的自由基是亲核的。

由此可知这些烷基自由基喜欢的反应性：它们相对亲核，因而倾向于与亲电的烯烃反应。亲核的烷基自由基与未官能化的 (因而是亲核的) 烯烃的反应十分缓慢。相似地，与吸电子基相邻的自由基不能很好地与亲电的烯烃反应。我们可以将全部这些都表现在能级图上。



现在我们可以考虑 p. 993 标出的第三类自由基——**被腈稳定的烷基自由基**。上方的图表阐释了反应中自由基选择性的三个方面：为什么产物自由基和 AIBN 产出的自由基都选择与 Bu_3SnH 反应而不与丙烯腈反应呢。这些自由基是亲电的——它们具有连接在自由基中心上的吸电子氰基，因而与缺电子烯烃的反应是缓慢的。



● 锡方法成功使用的要求总结

Bu_3SnH	必须缓慢地加入或缓慢地生成
R-X 起始原料	必须包含弱 C-X 键 (C-I 或 C-Br)
自由基陷阱	必须是以至少 10 倍于 Bu_3SnH 的浓度存在的亲电烯烃

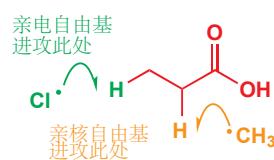
亲电自由基

注意，即使生成自由基时需要断裂的是 C-Cl 键，这个反应也能工作。通常只可使用 C-I 和 C-Br 键。然而，由于产出的自由基非常稳定，因而这根 C-Cl 键非常弱。此亲电自由基也可由对 H 的攫取或氧化反应形成。

见过了如上所示的能级图，您不会意外：缩苹果酸自由基不会容易地添加到亲电烯烃上，而是会添加到亲核烯烃上，例如携有给电子氧取代基的乙烯基醚。缩苹果酸自由基是缺电子的；它具有的低能 SOMO 会与富电子、亲核的烯烃相对高能的 HOMO 最好地相互作用。



这种在反应性上的差异也适用于非碳中心自由基。例如，甲基自由基 $\cdot\text{CH}_3$ 和氯自由基 $\text{Cl}\cdot$ 都会从丙酸上攫取氢原子。您会预料到，甲基自由基会攫取与羰基相连的氢原子，得到被羰基稳定的自由基。但可能令您意外的是（从我们前文对于自由基氯代反应的选择性上看，感到意外的），氯自由基会攫取酸末端甲基上的氢原子，即便这根 C–H 键较强。原因不得不归结于 HOMO–LUMO 相互作用。甲基自由基是亲核的，具有一个高能 SOMO。它因此会进攻具有低能 LUMO 的 C–H 键，也就是说，与羰基 α 的 C–H 键。另一方面，氯原子是亲电的；它具有低能的 SOMO (因为它是负电性元素) 并会进攻具有最高能 HOMO 的末端甲基 C–H 键。官能化化合物的氯代并不如简单烷基一样直接！

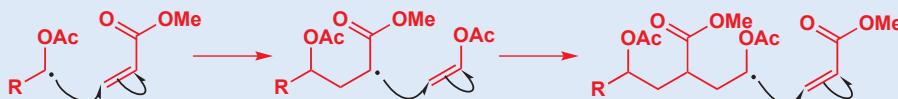


共聚

自由基链式反应尤其适合于聚合物的合成，这里有一个值得提及的聚合反应例子，因为它非常好地说明了吸电子和给电子基团对自由基反应性的影响。当用一种自由基引发剂处理醋酸乙烯酯和丙烯酸甲酯的混合物时，会发生一个非常引人注目的聚合反应。产出的聚合物会包含沿着链，交替的醋酸乙烯酯和丙烯酸甲酯单体。



这根反应的机理会将原因展现给您。由醋酸乙烯酯得到的亲核自由基 (与 OAc 充满的 n 轨道相邻；具有高能 SOMO) 倾向于加成到亲电烯烃 (丙烯酸酯) 上。新的自由基 (与 CO_2Me 空的 π^* 轨道相邻；具有低能 SOMO) 是亲电的，倾向于加成到亲核烯烃 (醋酸乙烯酯) 上。这回产出新的亲和自由基，它又倾向于加成亲电烯烃，整个循环会重复发生。



由对醋酸乙烯酯的加成反应产出的自由基是亲核的，因此它会加成丙烯酸甲酯；由对丙烯酸甲酯的加成反应产出的自由基是亲电的，因此它会加成醋酸乙烯酯。这根反应清楚地说明了前线轨道理论在解释有机分子反应性上的实力——很难找到其他令人信服的解释。

Interactive displays of common polymer structures

There is more on polymerization in the online chapter of that name

自由基的反应性模式与极性试剂很不同

本书中，您遇到的第一个反应是在 Chapter 6 中的对羰基的亲核加成反应。但我们没有向您展示过自由基对羰基加成的例子。这类极性试剂的典型反应真的很少用自由基进行。

在 Chapter 8 中，我们了解了酸和碱交换质子的过程，并介绍了 pK_a 的概念。最强的有机酸是包含 O–H 键的一类，但在自由基反应中，您却没有见过 O–H 键的断裂。C–H 键常常弱得多——但您已见到了大量 C–H 键被自由基进攻而断裂的例子。

在 Chapter 15 中，我们介绍了在饱和碳，例如溴代烷上的亲核取代反应。自由基也会与卤代烷反应——但取代并不发生在碳上！它们会攫取卤素，并留下烷基自由基。

比如说有机锂和自由基，它们都高度活泼，它们与烯基酮的反应很好地说明了它们之间反应性的差异。



▶ 前文关于软核硬的讨论请见 p. 357 和 506.

▶ P. 207 对简单分子中键的反应性与它们的强度间明显的不匹配提供了引人注目的说明。

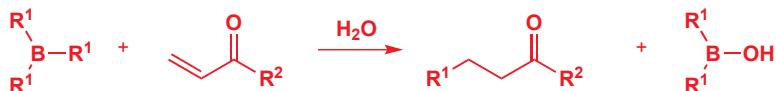
● 典型反应性模式总结

与	极性亲核试剂通常这样反应	自由基通常这样反应
不饱和 C=O 化合物		
X-H 键		
卤代烷		

由硼烷和氧得到的烷基自由基

虽然氯化铝 + 卤代烷的方法非常有效，但由于锡化合物的毒性，它们并不招人喜欢。硼烷和氧之间的反应提供了简单的替代方法，pp. 993–997 中很多从前用氯化铝自由基化学进行的反应，现在都可用我们将要描述的反应替代。

将三烷基硼烷与 α,β -不饱和羰基化合物在水的存在下混合，可给出硼上一个烷基发生共轭加成的产物。羰基化合物可以是醛 ($R^2 = H$) 也可以是酮 ($R^2 = \text{烷基}$)。

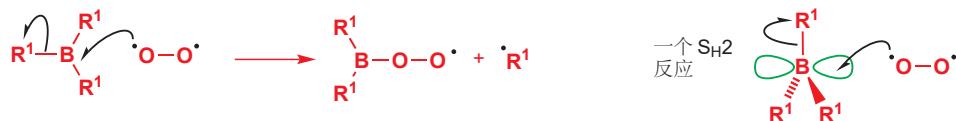


对于这个反应是自由基反应还是离子型反应，起初存在争论。离子型反应可能包含由周环反应得到硼烯醇盐，继而被水解的过程。



然而, H. C. Brown 发现这个反应可被仅 5% 的, 常用做高效自由基清除剂的稳定自由基加尔万氧基自由基 (p. 975 所展示的) 所完全地抑制。但自由基是从哪来的呢? 进一步的实验显示, 让反应工作需要少量的氧。如您在 Chapter 3 中所见, 氧是三线态的双自由基, 它会取代从三烷基硼烷上的烷基自由基。这个反应看上去像 S_N2 反应, 它被称为 S_{H2} (二级均裂取代 second order homolytic displacement), 但事实上, 氧会先加成到平面三角型硼空的 p 轨道上, 然后再释放烷基自由基并开始链式反应。

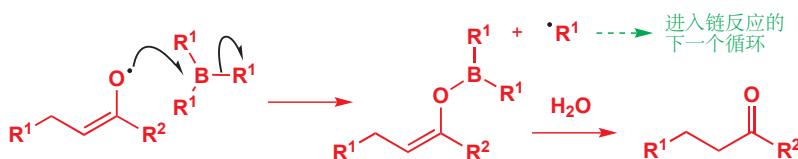
文段中术语“三线态”的解释可在 Chapter 38, p. 1010 找到。



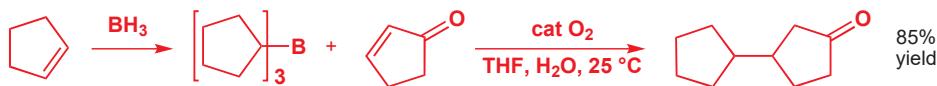
烷基自由基现在会加成到烯基酮上, 得到一个可以被表达为碳中心或氧中心自由基的离域中间体。



离域自由基从氧上取代三烷基硼烷的另一个自由基, 链就完成了, 这一步也形成了与离子型反应所提出的相同的烯醇硼。烷基自由基会依此添加到烯基酮上, 所得的烯醇硼经水解即可得到酮产物。只需要少量的氧气就可以引发这条链, 因此, 反应混合物周围的空气就足以开始整个典型反应。水(对自由基是惰性的, 因此可以存在于反应混合物中)会水解烯醇硼。



通过将形成硼烷的硼氢化步骤, 与此自由基加成相结合, 下列转换便成为了可能。



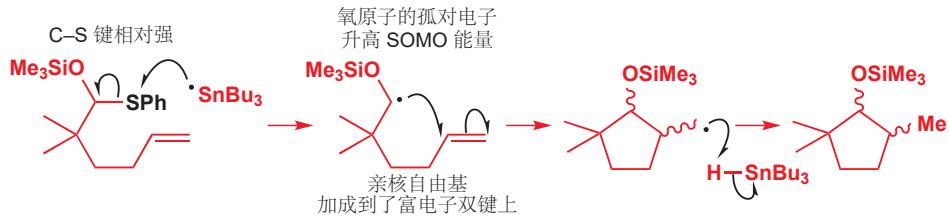
分子内比分子间的自由基反应更有效

到目前为止, 您遇到的所有反应都涉及一个分子对另一个分子的自由基进攻。我们指出了这样形成 C–C 键的一些缺点: 自由基陷阱必须被活化 (即具有亲电性以捕获亲核自由基), 通常还必须郭亮村在, 自由基起始原料必须包含非常弱的 C–X 键 (例如 C–Br, C–I)。然而如果自由基反应是分子内的, 这些要求就远没有那样严格了。例如下面的反应是可以工作的。



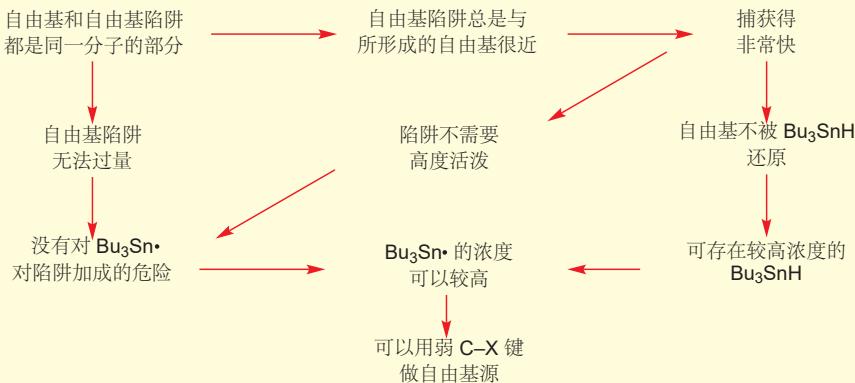
注意观察，双键并未经活化：事实上，它反倒是亲核的，但即使自由基被给电子基所取代，反应仍能工作。发生断裂的 C–S 键同样相对强，但尽管如此，仍能以高产率获得产物。为什么是这样？反应是分子内的时，有什么差异呢？

 Interactive mechanism for intramolecular radical cyclization



关键在于，现在发生的自由基的分子内环化反应，相较于自由基其他可能行为，是极其有利的。记得，当一个自由基反应分子间发生时，对自由基陷阱的加成被自由基陷阱的高浓度和 Bu_3SnH 的低浓度所鼓励，这避免了自由基还原反应。而对于分子内反应，扮演自由基陷阱的双键总是与自由基很近，环化反应，即使在未被活化的双键上，也会尤其迅速地发生。氢给体 (Bu_3SnH) 未能受到关照，因而其存在的浓度可以比其他情况的高。此外，由于只有一当量的自由基陷阱，而且该陷阱不需要高度活泼，因而让高浓度的 $\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$ 与之反应也造成不了什么危险，于是 $\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$ 的浓度可以建立在速率足以攫取 Cl , SPh , 和 SePh 这样较强的 C–X 键的程度上。

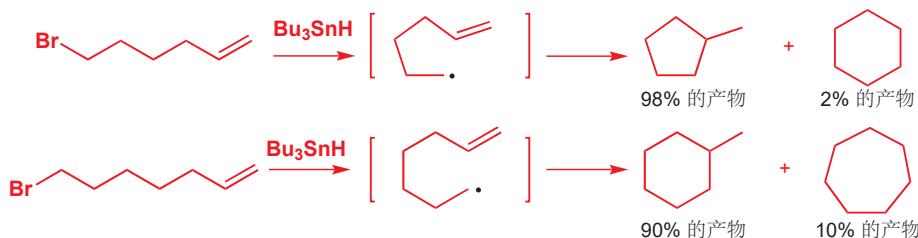
● 为什么分子内自由基反应如此地好？



由于全部这些原因，分子内自由基反应是非常有实力的，它们常被用于五元环的制取。



制取其他大小的环也是可行的，但范围相当有限。由于环张力，三元和四元环不能通过自由基反应形成。除此之外，较小的环会比较大的环形成得快：请着眼于下面这些选择性。



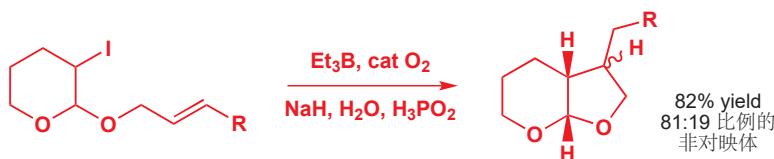
Interactive mechanism for radical ring closures

形成较小环的有利性是非常强大的：下面的反应会形成五元环，而不会形成六元环，但其实给出六元环的环化过程会得到更稳定的自由基。

我们在 Chapter 31, p. 810 介绍了描述不同大小的环的形成过程的 Baldwin 规则。它们同样也适用于自由基反应。

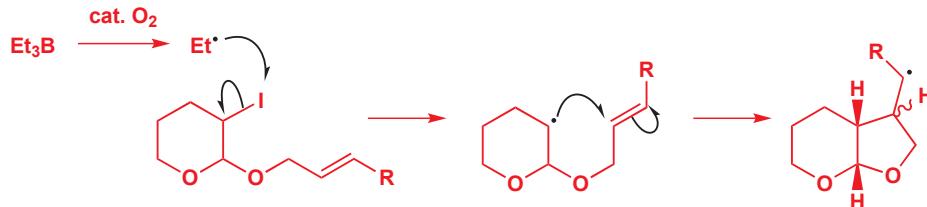


前文中，我们说过，锡的毒性产生了一些问题，因此 硼-氧方法 (p. 998) 能很好地用于自由基环化反应的引发是很有用的。其实并不需要将硼包含进起始原料中，因为 Et_3B , O_2 和次磷酸， H_3PO_2 的结合，可以由卤代烷生成自由基，它可以按您之前了解的锡促例子中相同的方式发生环化。同样，五元环比六元环更受喜爱。

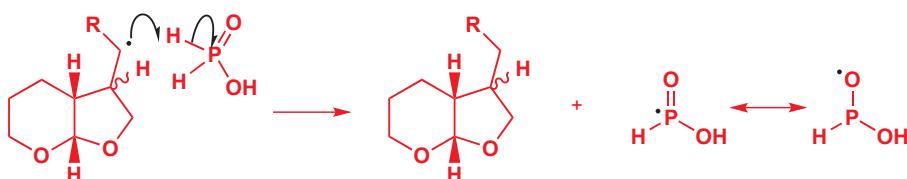


注意观察， Et_3B 中的乙基并未被产物所包含。对 Et_3B 上 Et^\bullet 的取代引发了链反应，后者会从起始原料上攫取碘原子。自由基发生环化，如所预料的一样，给出五元环。由于缩醛“拴绳”，不可避免地形成顺式环交点。

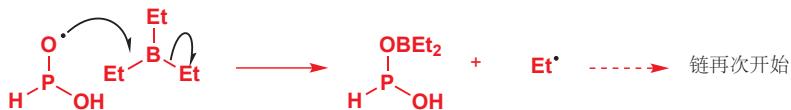
这类立体化学控制已于 Chapter 32 中讨论过。



产物自由基不得不与某处的氢相连，这是次磷酸所扮演的角色。对 H 的攫取会给出可以表示为 P 中心或 O 中心的自由基。



此链最终被由 H_3PO_2 所得的自由基攫氢完成，该自由基会起到引发步骤中氧的角色。于是生成新的乙基自由基，继而再次开始循环。



展望

由于自由基会以阴离子、阳离子很难完成的方式发生反应，并表现出不同而有用的选择性，因而它们是重要的。虽然自由基反应通常没有离子型反应重要，但在有 20% 氧双自由基的气氛中发生的环境和生物自由基反应是十分常见的。双自由基的特征会在下一章中发展，我们将由携有七个价电子的碳原子移向携有六个价电子的碳原子，它们被称为卡宾/碳烯 (*carbenes*)。

延伸阅读

对自由基化学的基本介绍: *The Fundamentals*, J. Perkins, Oxford Primer, OUP, Oxford, 2000。*Reactive Intermediates*, C. J. Moody and G. H. Whitham, Oxford Primer, OUP, Oxford, 2001, 包含关于自由基的一节。

McMurry 反应发生在金属表面的证据非常美好，如果您感兴趣，您可以阅读 McMurry's 本人的报告: *Accounts of Chemical Research*, 1983, 16, 405 和 J. E. McMurry, *Chem. Rev.*, 1989, 89, 1513。

一些实践性方法: B. S. Furniss, A. J. Hannaford, P. W. G. Smith, and A. T. Tatchell, *Vogel's Textbook of Practical Organic Chem-*

istry, Longman, 5th edn, 1989, pp. 576–579 它提供了 NBS 和过氧化二苯甲酰使用的例子。

制取自由基的 硼-氧 方法被 C. Ollivier 和 P. Renaud 综述于 *Chemical Reviews*, 2001, 101, 3415。与 *Chemical Reviews* 中大多数文章一样，这是一篇很长的学术文章，但对于想要了解一种新试剂，一种新方法，或合成法的化学家，像这样的综述是基本的。

检查您的理解



为确保您真正掌握了这一章的内容，请尝试解决本书 Online Resource Centre (在线资源中心) 中的习题:

<http://www.oxfordtextbooks.co.uk/orc/clayden2e/>

卡宾的合成与反应

联系

基础

- 能量剖面图 ch12
- 消除反应 ch17
- 主族化学 ch27
- 控制立体化学 ch14 & ch31–ch33
- 非对映选择性 ch33
- 杂环 ch29 & ch30
- 周环反应 ch34 & ch35
- 重排 ch36
- 自由基 ch37

目标

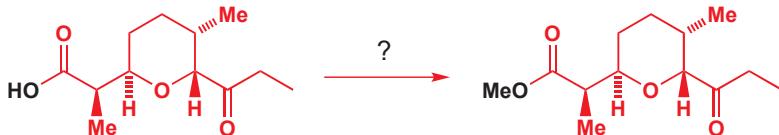
- 卡宾是带有六电子碳的中性物种
- 卡宾可具有成对和未成对电子
- 卡宾一般是亲电试剂
- 典型反应包括对 C=C 键的插入
- 插入 C–H 和 O–H 键是可能的
- 分子内插入是立体专一性的
- 卡宾很容易重排
- 卡宾在合成中很有用
- 钌–卡宾络合物发生复分解反应

展望

- 机理的确定 ch39
- 金属有机化学 ch40

重氮甲烷可将羧酸制成甲酯

1981 年，宾夕法尼亚州的一些化学家需要将这种羧酸制成它的甲酯，来作为一种抗生素合成的一部分。他们选择了什么试剂完成这个反应呢？



当然，您记得，羧酸和醇在酸催化剂下也可以成酯，因此您可能认为它们用了这类方法。小规模时，较好的方法通常将酸转化为酰氯，再与醇用吡啶（或 DMAP）做碱偶联；这类反应可能也是合理的选择。



但事实上，他们并没有选择这两种方法。相反，他们仅仅用一种被称为重氮甲烷 (diazomethane) 的化合物， CH_2N_2 处理羧酸，便分离得到了甲酯。

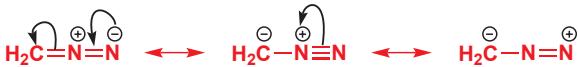
酰氯可由羧酸与亚硫酰氯或草酰氯制得。如果您需要回顾这些反应中的任何一个，请翻回 Chapter 10。

■ 您可能愿意思考为什么其他方法不适用于这个情形。

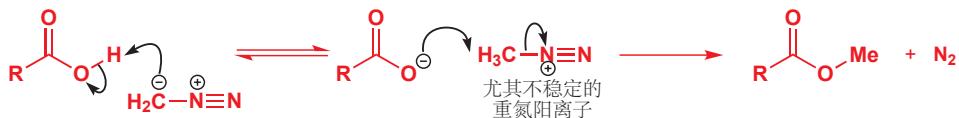


重氮甲烷, CH_2N_2 , 是一种奇怪的, 必须画成偶极形式的化合物。下面是表达它结构的数种不同方式。

■ 您见到过其他像这样的分子——为了正确地解释电子, 必须将电荷画上的中性化合物: 一氧化碳是其一, 硝基化合物, 以及您在 Chapter 34 中见到的 1,3-偶极体也是。



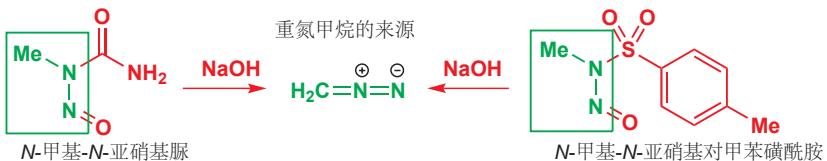
重氮甲烷可以甲基化 (methylate) 羧酸, 这是因为, 羧酸会很容易地使之质子化, 并得到一个尤其不稳定的重氮阳离子。此化合物渴望失去 N_2 , 世界上最好的离去基团, 失去的过程是 N_2 被羧酸根阴离子取代的过程。如下所示, 羧酸根阴离子正好在发生 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应恰当的位置上。



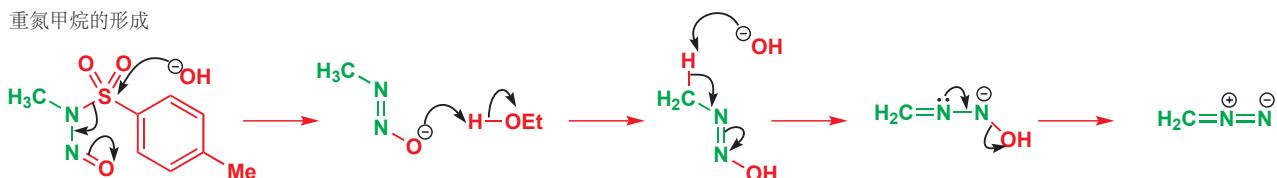
Interactive mechanism for methylation of carboxylic acid with diazomethane

方便地, 含有重氮甲烷的溶液是黄色的, 因此这个反应是自滴定的 (self-titration)——当羧酸反应时, 黄色的重氮甲烷会被移除, 但只要还剩有过量的重氮甲烷, 那么黄色则仍会存在。

重氮甲烷甲基化反应是在小规模下, 由羧酸制取甲酯的好方法, 因为产率很高, 并且唯一的副产物是氮气。然而另有一个缺点: 重氮甲烷的沸点仅为 -24°C , 它是有毒并高度易爆的气体。因此它只能在溶液中使用, 通常是乙醚; 溶液必须是稀溶液, 因为重氮甲烷的浓溶液也是易爆的。它通常由 N -甲基- N -亚硝基脲 或 N -甲基- N -亚硝基对甲苯磺酰胺 与碱的反应生产, 并与醚以共沸混合物的形式从反应混合物中被蒸出, 直接进入羧酸溶液中。



形成重氮甲烷的反应机理如下所示。关键步骤是碱催化的消除反应, 用弯曲箭头表示这一过程会相当曲折 (tortuous)!

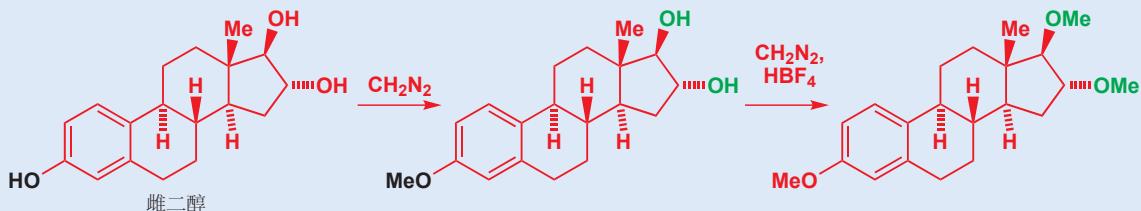


重氮甲烷同样可以甲基化苯酚, 这是因为苯酚的酸性足够使重氮甲烷质子化。但普通的醇, 则不会被甲基化, 因为它们并不是足以质子化重氮甲烷的酸。



选择性的甲基化

研究孕妇尿液中激素降解产物的化学家，需要甲基化下面的甾体雌二醇的酚羟基。通过使用重氮甲烷，他们避免了在另两个羟基上的反应。后来，当他们想让另两个甲基也被甲基化时，他们不得不向反应中加入酸 (HBF_4) 以使重氮甲烷质子化。

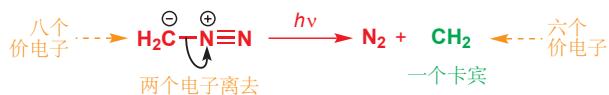


重氮甲烷的光解产生卡宾

当混合物被光照射时，醇也可以被重氮甲烷甲基化。



此时的机理与之前完全不同，这是因为氮气 (N_2) 从分子中离去的过程是由光能促使，而无需质子化的。这意味着所剩下的是一个只带有两个氢原子的碳原子 (CH_2)，它只具有六个电子。像这样的物种被称为卡宾/碳烯 (carbenes)，它们就是本章的主题。



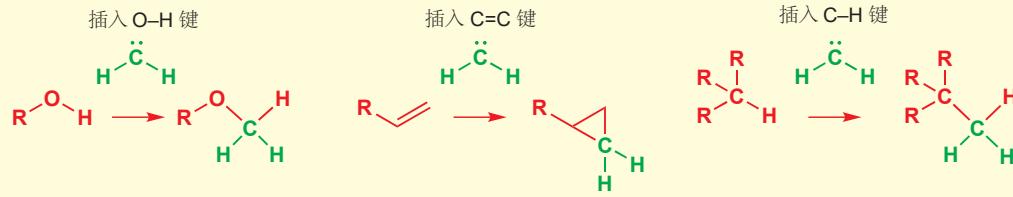
- 卡宾是包含只具有六个价电子的碳原子的中性物种。

卡宾的六个电子中，有两对定域在两个键上，还有两个非键电子，通常可以用 $:\text{CR}_2$ 表达 (好像它们是孤对电子一样)。但如您之后会了解到的，这可能会造成误导，但 $:\text{CR}_2$ 已被广泛用于卡宾的符号。在由重氮甲烷生成 $:\text{CH}_2$ 的情形中，卡宾被醇捕获制得醚。

如同 Chapter 37 中的自由基一样，卡宾是尤其活泼的物种。比它们与醇制得醚的反应更重要的，是它们与烯烃制得环丙烷，以及插入 C–H 键的反应。

● 典型卡宾反应

卡宾将自己插入一根 σ 键或一根 π 键。

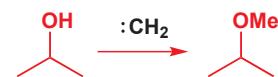


我们不久将会讨论这三个重要反应的机理，但我们现在向您介绍它们的原因，是为了说明，卡宾的反应被强亲电性所驱动，被插入 (insertion) 所主宰 (此处是插入 O–H, C=C, 和 C–H)。一个只带

■ 虽然这个反应说明了一个重要观点，但它的产率是低的，有太多的副产物存在，产生严重爆炸的潜在太大，因而它无法作为制取甲基醚的实用方法。

■ 卡宾𬭩离子 (Carbenium ions，实际上就是碳阳离子)，例如 $^+\text{CH}_3$ 同样只具有六个价电子，但当然，它们与卡宾不同，它们是带电的。

Interactive mechanism for carbene formation by photolysis



有六个电子的碳原子会想尽一切办法来得到另外两个！

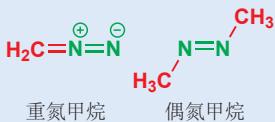
我们如何得知卡宾的存在？



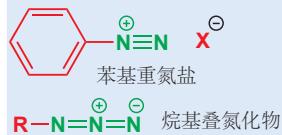
您或多或少可能惊讶于卡宾的结构可以被 ESR 检测——毕竟，我们在 Chapter 37 中阐释了，ESR 观察的是未成对电子，而您可能认为，卡宾的六个价电子都成对了。确实，在有些卡宾中事实如此，但许多情况并不尽然。这是一个重点，我们将在本章后文中讨论它。

命名重氮化合物

不要将重氮 (diaz) 化合物与偶氮 (azo) 化合物混淆。重氮甲烷中每个碳原子配备的原子数是偶氮甲烷 (azomethane) 中的两倍。



您在 Chapter 22 中遇到了重氮盐 (diazonium salts)，芳基重氮盐是稳定的化合物，但由重氮化合物质子化所得的烷基重氮盐不稳定，它们会快速地通过 N_2 的失去分解——这也是本章最初羰基被甲基化的方式。其他与重氮和偶氮化合物相关的是烷基叠氮化物 (alkyl azides)。烷基叠氮化物带有三个氮原子，它们通常稳定，但小分子量的叠氮化物可能在撞击或加热时爆炸。



卡宾存在最好的证据来源于一组包含卡宾，但却是稳定化合物的结构。它们中最重要的是“N-杂环卡宾 (N-heterocyclic carbenes)”——其卡宾被包含进一个五元环内，并被两个邻位给电子氮原子以及大体积 N-取代基的存在所稳定。左侧的例子于 1991 年被首次制得：它是结晶的，它的 X-射线晶体显示，卡宾碳原子的键角是 102° ， ^{13}C NMR 确认了卡宾 C 原子是缺电子的。我们之后将回到它的重要性上。

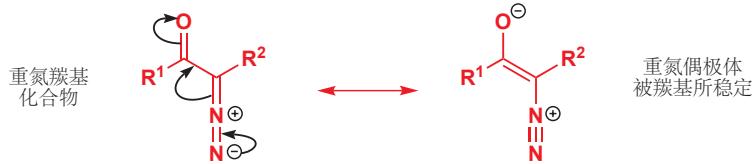
这些稳定得卡宾是非常例外的：大多数卡宾太不稳定，难以分离。然而，活泼卡宾可通过照射前体（通常是像重氮甲烷这样的重氮化合物，如我们刚刚所讨论）被观察到，并在非常低温下（低于 77 K）的冷冻氩中被捕获。可以用 IR 和 ESR 光谱（见 p. 975）确定它们的结构。

制取卡宾的方法

卡宾通常由前体，通过小而稳定的分子的失去得以形成。我们将会依此讨论一些重要方法，您刚刚已经见到过一种方法的使用：由重氮化合物失去氮气。

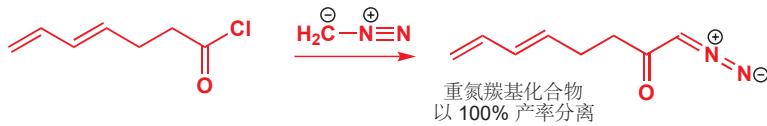
由重氮化合物得到卡宾

我们向您展示了由重氮甲烷形成卡宾，来说明这个反应不同于羧酸（离子型的）甲基化反应。但不只是因为重氮甲烷的爆炸性，这并不是生成卡宾的非常实践性的方法。然而，重氮羰基化合物 (diazocarbonyl compounds) 的反应是另一回事。



由于吸电子的羰基对重氮偶极体的稳定作用，它们（比重氮烷烃）稳定得多，并且可以作为携有羰基取代基的卡宾的非常实用的来源。有两种制取重氮羰基化合物的主要方法：

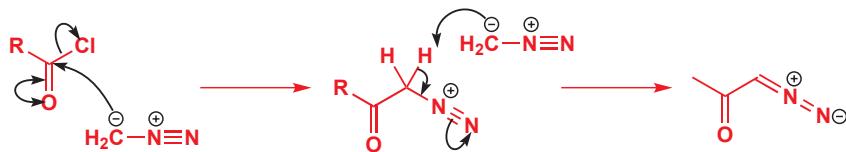
1. 通过酰氯与重氮甲烷反应



2. 通过将母体羰基化合物与对甲苯磺酰叠氮，TsN3，在碱的作用下反应。



重氮甲烷与酰氯的反应，是一个简单的，得到重氮鎓化合物（重氮盐）的酰基化反应。如果有过量的重氮甲烷，那么第二分子的重氮甲烷会做碱以移去碳基和重氮鎓基团间的质子以给出重氮碳基化合物。

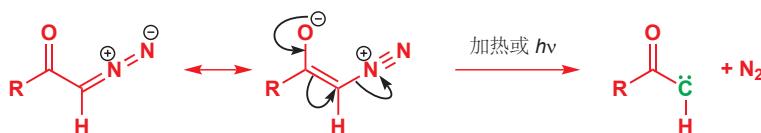


Interactive mechanism for carbene formation from acyl chlorides with diazomethane

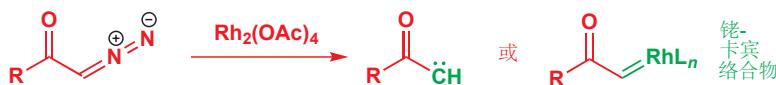
那么第二分子的重氮甲烷会发生什么呢？得到一个质子后，它变成了非常活泼的重氮盐，重氮盐会与氯离子发生取代， MeCl 以气体形式失去。第二种方法使用对甲苯磺酰叠氮，对甲苯黄线叠氮就是一个与好的离去基团连接的 N_2 。



重氮碳基化合物可以通过加热或光照分解为卡宾。氮气的失去在能量上补偿了不稳定卡宾的形成。



现代化学上，常用得多的方法是使用过渡金属，如铜和铑，促使卡宾的形成。



以这种方式形成的卡宾事实上并不是真正的卡宾，因为它们仍保留与被用于形成它们的金属的络合。它们被称为卡宾体 (carbenoids)，它们的反应将在本章后文中得到讨论。

Rh_n 的意思是铑与不定数目的不定配体络合。此符号会经常在金属有机化学中使用，因为此时重要的是碳-金属键的性质，而非金属配合物的精确结构。

Fischer 卡宾

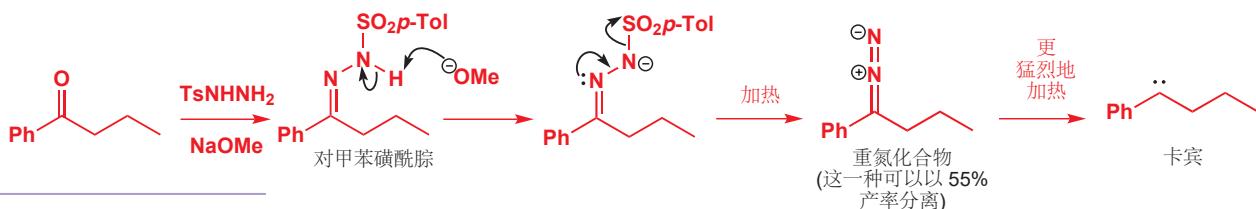
这些铑和铜的卡宾体是不稳定的，但例如钨和铬等一些过渡金属可以形成稳定，可分离的卡宾体，被称为金属卡宾化物 (metallocarbenes) 或 Fischer 卡宾 (Fischer carbenes)。



由对甲苯磺酰胺得到卡宾

如果重氮烷烃仅仅是反应的中间体，而非起始原料，就可以被用于安全地制取很多卡宾。这些反应的好起始原料是对甲苯磺酰胺，它可以通过对甲苯亚磺酸根的碱催化消除，短暂地产生重氮化物。重氮化合物一般不经分离，会在加热下分解为卡宾。

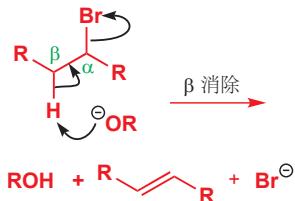
这个反应有时被称为 Bamford-Stevens 反应 (reaction)。注意观察，氮上的离去基团并不是熟悉的对甲苯磺酸根 (TsO^- 或 TolSO_3^-)，而是较不熟悉的对甲苯亚磺酸根 (Ts^- 或 TolSO_2^-)。



Interactive mechanism for carbene formation from tosylhydrazones

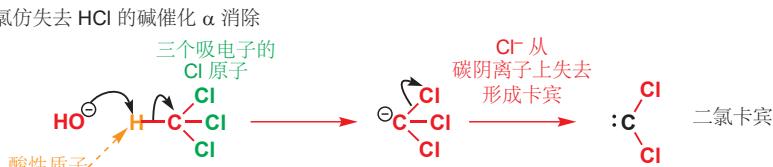
卡宾还可从大量其他相似的反应中形成——例如，由烯酮失去一氧化碳，或由氮丙烯（azirines）消去氮原子——但它们很少被用于卡宾的制取。

通过 α 消除形成卡宾



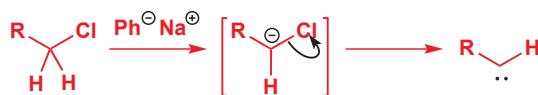
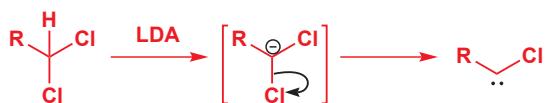
在 Chapter 17 中，我们详细讨论了 β 消除——其中一个氢原子被从离去基团的 β 位移去。 α 消除（质子和离去基团在同一个原子上的消除反应）同样是可行的——事实上，我们刚刚讨论过的反应（从对甲苯磺酰腙上消去对甲苯磺酸根）就是一个 α 消除。 α 消除遵循类似于 E1cb β 消除的机理——强碱移去与吸电子基相邻的酸性质子得到一个碳阴离子；离去基团从碳阴离子上失去，产生卡宾。

Interactive mechanism for carbene formation by α elimination



最著名的 α 消除反应之一，会在用碱处理氯仿时发生。这是制取二氯卡宾 (dichlorocarbene)， $:CCl_2$ ，以及其他二卤卡宾最重要的方法，二氯卡宾在化学上的广泛使用，主要就是因为它们可以通过这种方法得以制备！

氢氧根和烷氧基阴离子就是足以促使氯仿以及其他卤仿上 α 消除发生的碱了。用例如 LDA 等更强的碱可以使二卤烷烃去质子，并得到卡宾；对于一卤代烷，还可用极其强的碱，如苯基钠或 t -BuLi/ t -BuOK 完成(较弱的碱仅能引发 β 消除)。



不幸的是，术语 carbénoid 被用于称呼两类容易混淆的分子——通常它指代由重氮化合物的金属催化分解得到的与过渡金属键合的卡宾（见 p. 1018）——对于此处讨论的 carbénoid，我们最好具体说明金属，称其为 lithium carbénoid。（但幸运的是，过渡金属卡宾化合物的中文是“卡宾体”，有机金属卤代烷的中文是“类卡宾”。）

t -BuLi/ t -BuOK 的混合被称为 Schlosser 碱 (Schlosser's base)，是已知的最强的碱之一。它可以从烯丙位或苄位拔取质子，甚至可以给苯去质子。相似地，烷基锂与烷氧基 I 族金属的其他结合也可制得非常强的碱（译者注：烷氧基阴离子与锂络合增加碳-锂键的离子性）。

当用 BuLi 处理偕二溴代烷时，会发生卤素-金属交换反应，产出一种锂类卡宾 (lithium carbénoid)，带有连接在同一个碳原子上的一个金属原子和一个卤素。锂类卡宾在非常低温下是稳定的——它们可以被 NMR 观察到，但会在大约 -100°C 下分解为卡宾。



这类类卡宾的本质是，它们应当具有一个可以接受一对电子的离去基团，例如卤素，另外，通常还具有一个可以贡献一对电子的金属。如果金属先离去，那么会产生一个碳阴离子，可以失去卤素得到卡宾。它们也可能一同离去。这两种机理都是 α 消除。

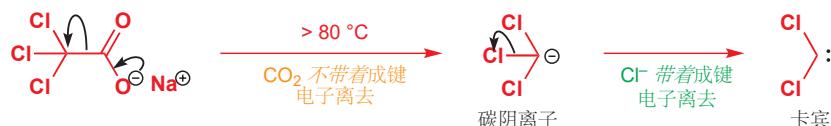


但锂类卡宾的适用范围有效，由锌插入二碘甲烷得到的锌类卡宾 (zinc carbenoid)，是化学中使用最广泛的类卡宾反应之一——Simmons-Smith 反应 (reaction)——的试剂。



Simmons-Smith 反应是制取环丙烷最好的方法之一，将在本章后文中讨论。

很多这类反应所面临的问题是，它们需要强碱——要么是有机金属化合物本身是碱性的，要么是需要用碱产生碳阴离子。卡宾太不稳定，因此必须要使它们在它们要反应的化合物的存在下形成，如果这个化合物对碱敏感，那么这就会是个问题。对于二氯卡宾，周旋这个问题的一种方式是通过失去 CO_2 而非失去金属或质子制得碳阴离子。在溶液中，三氯乙酸钠的脱羧可在大约 80°C 下完成，这是理想的。



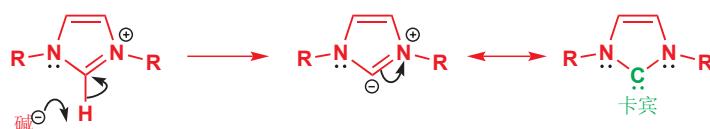
通过阳离子的去质子形成卡宾

我们的最后一种方法在机理上是最直接的：仅仅是从稳定阳离子上移去质子。这是制取非常稳定的卡宾的方法，它能够工作是因为被用作起始原料的起始原料和卡宾产物都被一个或更多的邻位孤对电子所稳定。下面是一个例子。咪唑是亲核试剂，可以被烷基化得到相对稳定的咪唑𬭩阳离子，我们可以用电荷在两个氮原子上离域的形式表达，当然也有一种电荷在碳上的表达方式(不符合八隅体)。



当用强碱，例如氢化钠处理咪唑𬭩阳离子时，中心的、部分带电的碳原子上的质子会被去除，并得到一个起初看起来像碳阴离子的化合物。

咪唑𬭩阳离子的去质子得到卡宾





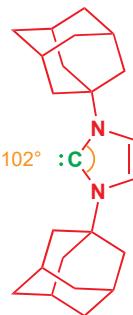
译者注：这种“所谓的卡宾”其实只是可以离域成卡宾的碳阴离子，它们的性质是先亲核再亲电，例如维生素 B1 就是 N-杂环卡宾，可用于催化需要羰基极性反转的安息香缩合反应。

但我们可以用弯曲箭头将负电荷移到正电氮上，并在碳上留下带有孤对电子的中性物种。然而仔细观察中心碳，它只具有两个取代基——它是一个卡宾。邻位具有孤对电子的卡宾，可以想象其邻位孤对电子会部分地离域到 C 原子上，以帮助稳定缺电子的卡宾。

● 总结：制取卡宾的重要方法

卡宾是包含一个只具有六个价电子的碳的中性物种。

卡宾的种类	形成方法
	金属(铑或铜)催化的重氮羧基化合物(酰氯与重氮甲烷或羧基与对甲苯磺酰叠氮)的分解
	重氮化合物热分解，重氮化合物通常来源于对甲苯磺酰叠氮
	氯仿与碱的 α 消除或三氯乙酸根的脱羧
	RCH=X ⁺ 阳离子的去质子



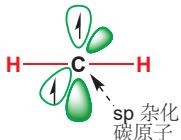
卡宾可分为两类

对于卡宾的结构，在 p. 1006 的文字框中我们做出了两个重要的观察，现在我们将返回并寻求解释。首先，我们说过，左侧稳定而结晶的卡宾的 X-ray 晶体结构显示，卡宾 C 上的键角是 102°；其次，我们说过，很多卡宾可以被 ESR 观察到——换句话说，它们具有未成对电子。

对大量不同结构的卡宾的光谱研究已经表明，它们大体上可分为两组：(1) 那些 [您会学着称其为“三线态 (triplets)”卡宾的] ESR 光谱证实具有未成对电子，键角在 130–150° 之间的 (2) 那些 [如同上方所示的结晶卡宾，您会学着称其为“单线态 (singlets)”卡宾的] 键角介于 100–110° 并且不能被 ESR 观察到的。很多卡宾，如 CH₂ 本身，在两组中都可以找到，其中一种可能更常见。

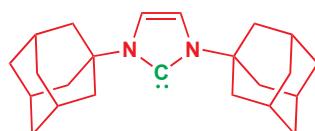
► ESR (电子自旋共振)，也被称为 EPR (电子顺磁共振)，已于自由基的内容中，p. 975 讨论过。

假设的，但不正确的
卡宾的直线型结构
两条 p 轨道，都包含一个电子



类别 1：三线态卡宾

键角 130–150°
可被 ESR 观察到

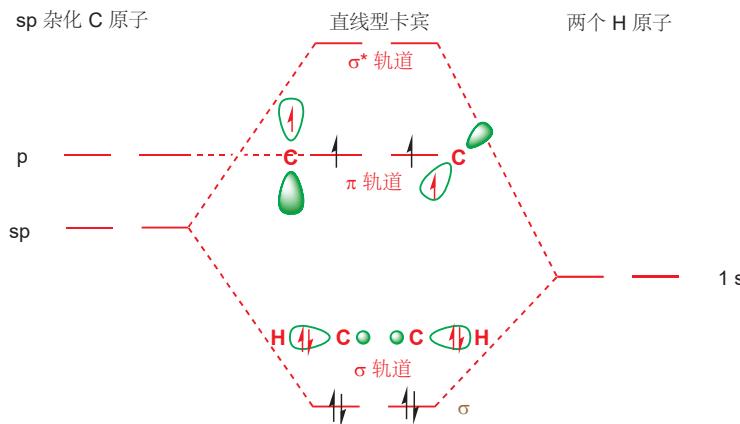


类别 2：单线态卡宾

键角 100–110°
所有电子都成对

所有这些观察结果都可以通过考虑卡宾的电子结构加以解释。卡宾具有二配位碳原子：因而您可能认为它们应当具有直线型 (对角型) 结构——如炔烃那样——具有一个 sp 杂化碳原子。

像这样的直线型卡宾所具有的六个电子，会分布在两条 σ 轨道和两条（较高能的）p 轨道上。简并的 p 轨道中的两个电子会由于电子排斥而保持未成对，如同氧分子 $\bullet\text{O}-\text{O}\bullet$ 一样。

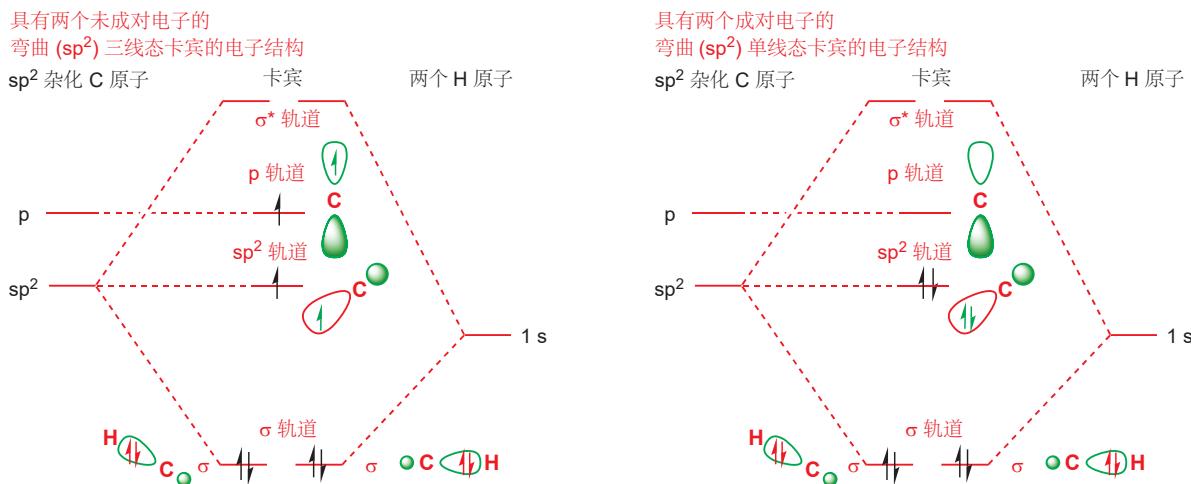


但很少数的卡宾是直线型的：大多数是弯曲的，键角在 100° 和 150° 之间，这说明了三角型 (sp^2) 杂化状态。一个 sp^2 杂化的卡宾将具有三条（较低能的） sp^2 轨道和一条（高能的）p 轨道来分布六个电子。有两种方法完成这项工作。所有电子都成对，每对都占据 sp^2 轨道中的一条，或者保持两个电子未成对，一个电子在 p 轨道上，另一个在 sp^2 轨道。

弯曲 (sp^2) 卡宾中电子的两种排列方法：

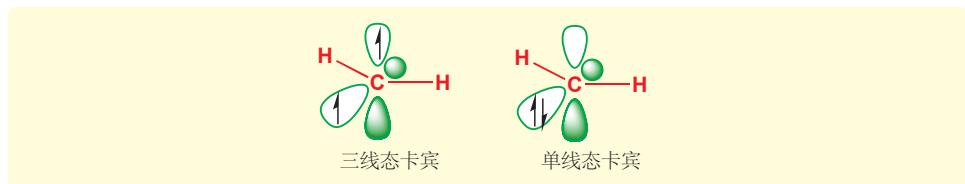


这两种可能性解释了我们所观察到的两类卡宾，两种可能的电子排列（自旋状态）被称为三线态和单线态。两种情形的轨道是相同的，但在三线态卡宾中，两条分子轨道中的每一条仅含有一个电子；而在单线态卡宾中，两个电子均进入 sp^2 轨道。



● 单线态和三线态卡宾

三线态卡宾具有两个未成对电子，分别填入一个 sp 和一个 p 轨道中；而单线态卡宾则在非键 sp^2 轨道中填入一对电子，并空置 p 轨道。



两种自旋状态的存在解释了三线态和单线态卡宾在 ESR 光谱中的行为差异；轨道占据同样解释了在 sp^2 轨道中具有孤对电子的单线态卡宾中较小的键角。

三线态卡宾



单线态卡宾



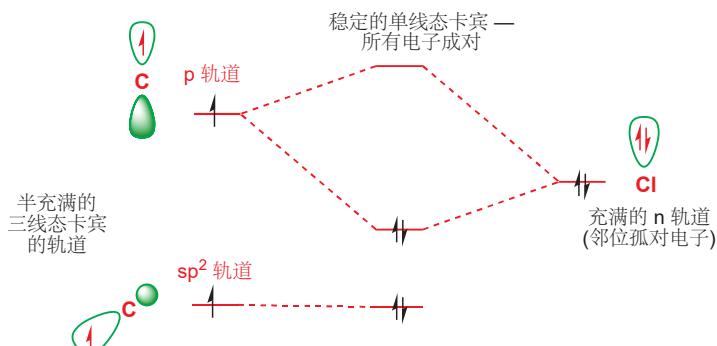
在 p. 1010 的表格中，我们了解到，卡宾上的取代基会影响它归属于两类（我们称为三线态和单线态）中的哪一类。这是为什么？所有卡宾都有以单线态和三线态中的任意一种存在的倾向，当我们说，例如 $:CH_2$ 是一种“三线态卡宾”时，我们的意思是该卡宾的三线态在能量上低于其单线态。对于 $:CCl_2$ 则是相反的。大多数卡宾在三线态下稳定，这是因为将 p 轨道上的电子带下到 sp^2 轨道所获得的能量不足以弥补同一轨道中两个电子间的排斥。

对于大多数三线态卡宾，两个电子配对所得的单重自旋态（单线态）仅比基态（三线态）高出大约 40 kJ mol^{-1} ：换句话说，使两个电子成对需要 40 kJ mol^{-1} 。

具有单线态基态的卡宾（例如 $:CCl_2$ ）都具有在卡宾中心邻位的，携有孤对电子的富电子取代基。孤对电子可以与卡宾的 p 轨道相互作用，产出一个能量更低的轨道给这两对电子占据。能够提供给孤对电子的稳定化作用，激励了 p 轨道中的电子在 sp^2 轨道中成对。

► 洪特规则在此显灵—见 Chapter 4。

■ 我们将会了解到，卡宾真正地在化学反应中形成时，得到的可能不会是其最稳定的状态。

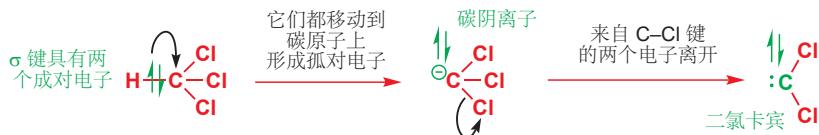


这种相互作用对应于我们上文中所讨论的，邻位孤对电子通过离域稳定卡宾的观点，如页边所示。正如箭头所示，具有大量给电子取代基的卡宾没有其他卡宾亲电：确实，二氨基卡宾可以很亲

核。将卡宾分为两类解释了它们的结构。这也对解释它们的一些反应起到帮助，尤其是那些具有立体化学含义的反应。我们将会花费本章余下的部分讨论卡宾反应的方式。

卡宾的结构取决于制得它们的方式

到目前为止，我们仅考虑了给定卡宾的可能的结构中，最稳定的两种，单线态或三线态。在现实中，卡宾会在化学反应中形成，并可能以较不稳定的其他结构形成。如果反应通过在一个分子上的离子型机理，其中所有电子成对地（大多数分子都是这样！）发生，那么卡宾会以单线态形成。例如遵循 α 消除机理的过程。



起始原料，一分子的氯仿 CHCl_3 ，所有电子均成对。 $\text{C}-\text{H}$ σ 键断裂，其中的两个成对电子会形成碳阴离子的孤对电子。碳阴离子中的电子同样都成对。其中一根 $\text{C}-\text{Cl}$ 键中的两个电子离开碳阴离子，卡宾得以形成。剩下的两根 $\text{C}-\text{Cl}$ 键中各有一堆电子，加上孤对电子，全都成对。卡宾以单线态形成。凑巧， CCl_2 的单线态同样是较稳定的。但如果将卡宾换成 CH_2 ，并且如果卡宾会很快地反应，那么它将没有机会转变为较稳定的三线态。由于卡宾非常活泼，这个问题会很重要。在下一节，阐释它们的反应时，我们将需要思考：

- 卡宾如何形成
- 卡宾反应得多块
- 它是否有机会转变到另一种状态（单线态或三线态）。

卡宾如何反应？

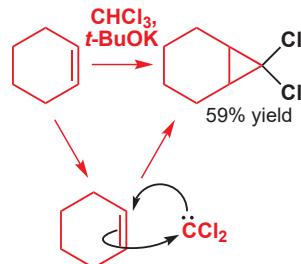
卡宾渴望找到另一对电子来补全自己的电子价壳层。在此方面，它们很像碳阳离子。像碳阳离子一样，它们是亲电的，但与碳阳离子不同的是，它们不带电。这对卡宾选择什么样的亲核试剂与自己反应是有影响的。碳阳离子会进攻具有高电荷密度的亲核试剂——那些携有负电荷或部分负电荷的亲核试剂（想象 $\text{S}_{\text{N}}1$ 或 Friedel–Crafts 反应中的亲核试剂）。而在另一方面，卡宾则会进攻我们一般不会考虑为亲核试剂的化合物——甚至是简单的烷烃——也可被卡宾从 HOMO 中带走电子。当然，碳阳离子通常会与一个分子的 HOMO 反应，但对于与哪个 HOMOs 反应，它的选择性高得多——通常是孤对电子，或富电子烯烃。对于卡宾，则可以与任何 HOMO 反应——一对孤对电子，一根 $\text{C}=\text{C}$ 双键（富电子或缺电子均可），甚至一根 $\text{C}-\text{H}$ 键。

如您将见到的（并且也是我们在本章的开头概括过的），这些反应中的很多都可以被考虑为插入反应——总地来说，卡宾表现为找到一根键，并插入到了其中。记住描述反应总体结果的术语“插入”是很重要的，但这并不是对反应机理的精确描述。

■ 在这方面，卡宾像是一个亲电的自由基——非常活泼也非常软。

卡宾与烯烃反应得到环丙烷

这个反应是制取环丙烷最重要的方法，大有可能也是卡宾最重要的反应。这类反应（页边有一个例子）的机理取决于卡宾是单线态还是三线态，反应结果也会为我们上一节中提出的结论提供一个



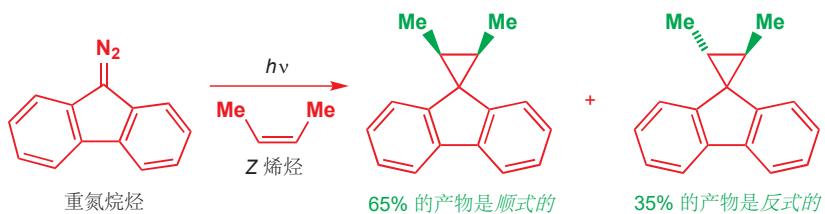
在化学层面的测试。像这里这样的单线态卡宾（记得，带有孤对电子的取代基可稳定单重自旋态）可以通过一个完全协同的方式添加到烯烃上：过程的弯曲箭头可以写成上一页页边所示的样子。

由于这一过程是协同的，我们预料烯烃的几何结构应在产物中得到保留——反应应该是立体专一性的。下面的例子显示了，这的确是事实。更令人印象深刻的是，*Z* 烯烃会给出比反式环丙烷不稳定的顺式环丙烷，因此如果可能的话，它会转化为 *E*。



烯烃插入反应仅仅对于单线态卡宾是立体专一性的。对于三线态卡宾，反式不具有立体专一性。在下面的例子中，三线态卡宾会由纯的 Z 烯烃给出环丙烷非对映体的混合物。

■ 虽然由重氮烯烃热形成的卡宾最初一定是单线态的，但光化学照射会将它们转化为更稳定的三线态。

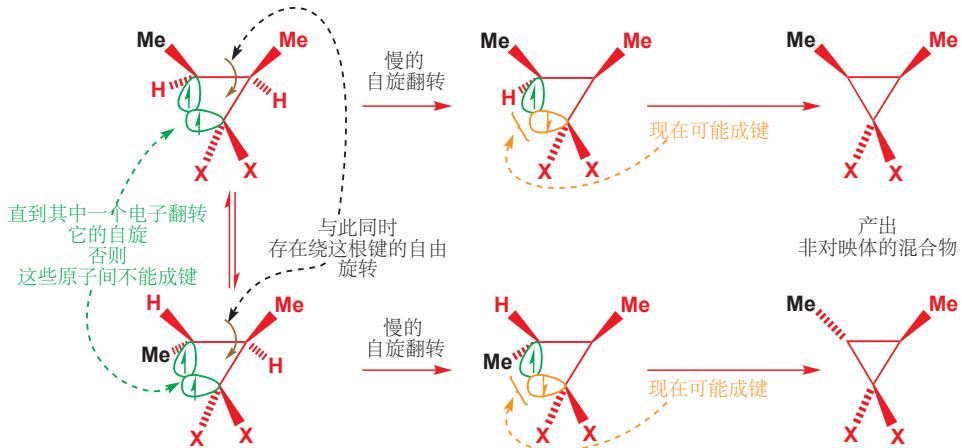


这个反应的机理一定与三线态卡宾的机理不同。事实上，由于涉及电子的自旋，协同反应用于三线态卡宾是不可行的。三线态卡宾的自旋不是成对的，它会先通过自由基反应添加到烯烃上，所得的双自由基（三线态）中间体必须等待其中一个自旋翻转（spin-flipping）后才可通过电子成对形成第二根 C–C 键。



Interactive mechanism for triplet carbenes in cyclopropane formation

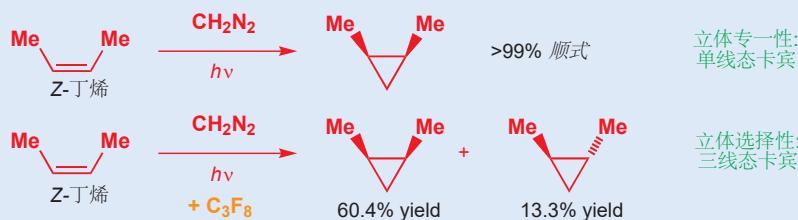
自旋翻转仅会通过与另一分子 (或者通常是溶剂) 碰撞发生，在分子旋转的时间尺度上是相对较慢的，当电子处于用于配对的合适状态时，起始原料的立体化学便已经在中间体中通过自由旋转打乱了。



由于电子自旋的守恒所产生的限制，不但适用于卡宾的反应，同样适用于它们的形成过程。当卡宾通过 α 消除形成时，也就是说，由一个所有电子均配对的分子得到时，不论三线态在能量上是否更稳定，它也一定以单线态形成。只有在之后，卡宾才会通过自旋翻转转化为三线态。由于大多数卡宾的反应非常迅速，这也意味着，我们所知的具有三线态基态的卡宾，事实上，由于没有时间翻转到三线态，它们也会以其最先形成的单线态发生反应。这对于由 CH_2N_2 产出的 $:\text{CH}_2$ 是正确的，由于后者以单线态形成，并且单线态比三线态更加活泼，因而会立体专一性地加成到双键上。

三线态卡宾在环丙烷形成过程中一些证据

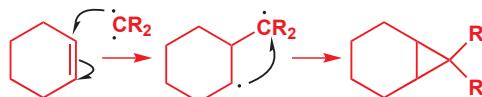
如果反应被用大量的惰性溶剂，如 C_3F_8 （全氟丙烷）稀释，那么 $:\text{CH}_2$ 在反应前就会经历更多的碰撞，因而单线态 $:\text{CH}_2$ 自旋翻转为三线态 $:\text{CH}_2$ 的机会也就会增多。对烯烃的加成会更不具有立体专一性。



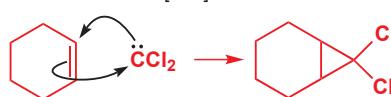
卡宾对烯烃加成的立体专一性（或对立体专一性的缺乏）可以是检验参与反应的卡宾是单线态还是三线态的很好的测试方法：在卡宾加成中缺乏立体专一性，必定表明所涉及的是三线态卡宾，但具有立体专一性却不一定表面卡宾是单线态。有些情况下，键的旋转可能很缓慢，而自旋翻转是快的，这会导致立体专一性的加成。注意，这个例子使用了较不稳定的顺式(Z)烯烃：如果可能的话，反应会给出较小排斥的反式环丙烷。

三线态卡宾对烯烃的加成很像对双键的自由基加成，我们也可以这也考虑。另一方面，单线态卡宾的协同加成是一个周环反应，通过 Chapter 34 您应当能识别它是一个 [1+2] 环加成。

三线态卡宾的加成是一个自由基反应



单线态卡宾的加成是一个 [1+2] 环加成



作为环加成，单线态卡宾对烯烃的加成必须遵循 Chapters 34 和 35 中讨论的轨道对称性规则。我们可以考虑为，卡宾的空 p 轨道 (LUMO) 与烯烃的 π 键 (HOMO) 相互作用，或卡宾处在充满的 sp^2 轨道中的孤对电子 (HOMO) 与烯烃的 π^* 反键轨道 (LUMO) 相互作用。

卡宾直接靠近



您立即会发现，当我们试图让这些原子建设性地成两根键时，会出现困难——因为总是会有一个反键相互作用出现，因而卡宾对烯烃的直接靠近是不可行的。然而，如果卡宾以“侧向 (sideways-on)”方式靠近，两根新键就可以形成了。

Interactive comparison of singlet and triplet carbenes in cyclopropane formation

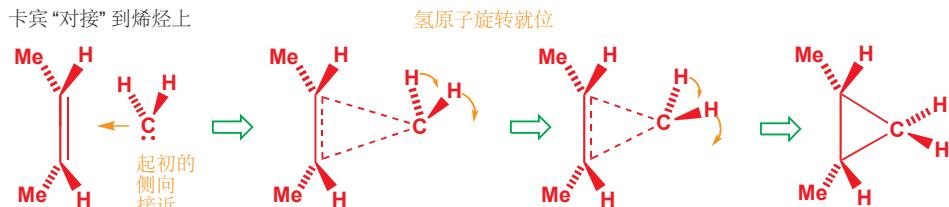
其中一个组分是一个单独的原子的环加成反应（换句话说就是 $[1+n]$ 环加成）有时也被称为螯变反应 (cheletropic reactions)。

Interactive examples of other cheletropic reactions with SO_2



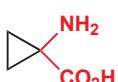
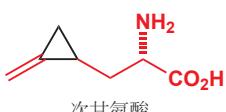
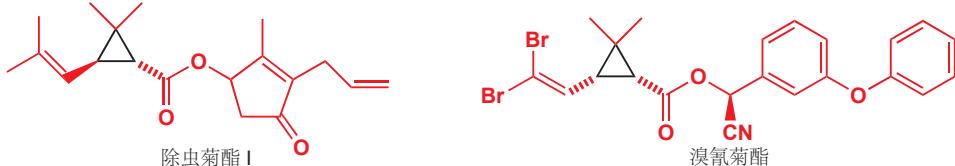
当然，在环丙烷产物中，对于原来是卡宾的碳原子，必须具有四面体排列，因此，即使卡宾以侧向方式接近，它也会在成键的同时旋转 90° 。

Interactive mechanism for singlet carbenes in cyclopropane formation



制取环丙烷

很多天然产物和生物活性化合物都包含环丙烷：我们将主要考察其中几个。首先，是一种最重要的天然杀虫剂，来源于非洲除虫菊的一种除虫菊酯 (pyrethrin)，它的合成类似物溴氰菊酯 (deca-methrin) 是农业上最重要的杀虫剂之一。对于这种高活性而不持久的杀虫剂，使用时仅需很低剂量。

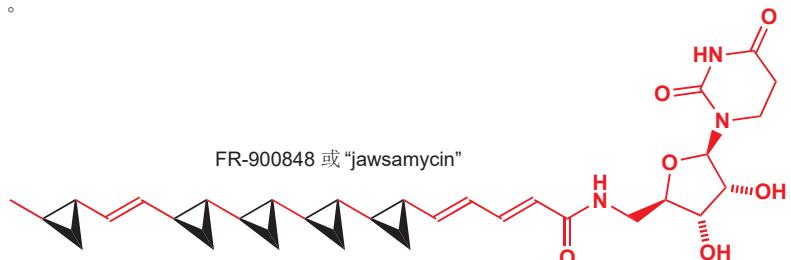


海水中的“臭氧”和“碘”味与 O_3 或 I_2 无关。它更可能来源于网翅烯 (dictyopterene, 译名系作者捏造)，一类挥发性的环丙烷，磁性褐藻用它来吸引雄性胚子配子 (gametes)。

其他环丙烷还包括两种天然但很不常见的氨基酸。次甘氨酸 (hypoglycin) 是一种来源于未成熟的阿奇果/西非荔枝 (ackee) 的降血糖药物。它是牙买加呕吐症的病原。请勿食用绿色的阿奇果。

第二种，也更简单的氨基酸可在苹果、梨，和西柚中找到，它们可以通过降解为乙烯促进果实的成熟。

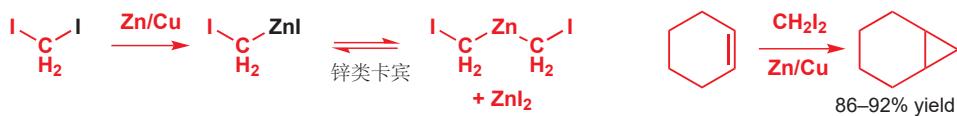
我们的最后一种，也是最特别的一个例子是一种在 1996 年首次合成的抗真菌抗生素，它包含多达五个环丙烷。它具有一个平淡 (prosaic) 的名字 FR-900848，但还有一种非官方的叫法 “jawsamycin”。



大多数对包含环丙烷的化合物的化学合成法，都会利用卡宾或卡宾等价物对烯烃的加成。卡宾等价物是什么意思？通常，这指的是有形成卡宾的潜在性的分子，但它可能并不真正通过卡宾中间体反应。一个这样的例子是用金属锌与二碘甲烷反应时形成的锌类卡宾（更方便的是用与铜的混合物——“锌-铜偶 zinc-copper couple”）。它可以像一个卡宾一样与烯烃反应——发生对 π 键的加成并产出一个环丙烷。

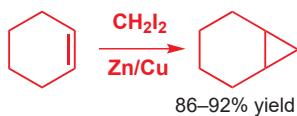
Simmons-Smith 反应

锌类卡宾的形成

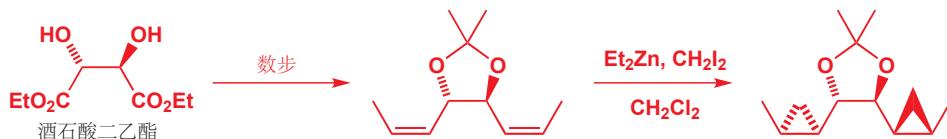


您在 p. 1009 见到过此种锌类卡宾。Zn/Cu 偶是一类没有精确组成和结构的合金；通常它包含 >90% 锌。

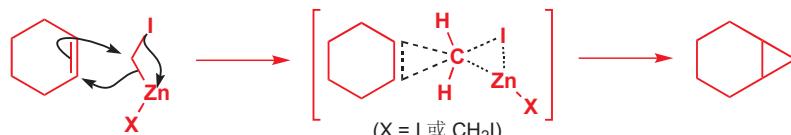
锌类卡宾的反应



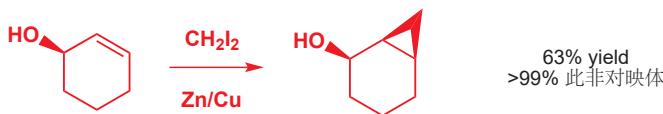
这个反应被称为 Simmons-Smith 反应 (reaction)，得名于 1958 年在 DuPont 化学工厂发现它的两名化学家。它是制取环丙烷化合物最重要的方法，但如今，通常使用的是更易处理的起始原料的变体。二乙基锌取代了传统 Simmons-Smith 反应中的 Zn/Cu 偶。下面的例子在一个由酒石酸衍生的 C_2 对称的双烯上发生了两次环丙烷化，该反应有非常好的立体选择性，其原因我们稍后会讨论。



Simmons-Smith 反应的机理表现出是一个由金属到烯烃的卡宾转移 (carbene transfer)，此过程不释放任何游离卡宾，可能是下面这样的。



对此的一些证据来源于一个反应，这个反应不仅为 Simmons-Smith 环丙烷化的机理提供了线索，而且使之在合成上产生了巨大的价值。当下面的烯丙型醇被环丙烷化时，新的亚甲基会立体选择性地加成到与羟基相同的一面上。



您可能注意到了这与 Chapter 32 中烯丙型醇与 *m*-CPBA 的环氧化反应的相似之处。

Interactive mechanism for chelation-directed cyclopropanation

烯丙型醇被环丙烷化的速率，同样超过 100 倍快于它们非官能化的烯烃等价物。锌原子在过渡态中与羟基的配位不仅能解释立体选择性，而且能解释速率的增加。不幸的是，当转移亚甲基 (CH_2) 时，Simmons-Smith 反应工作得很好；但对于取代的亚甲基 (RCH_2 或 R_2C)，就没那么好了。

由重氮乙酸乙酯通过金属催化分解衍生的卡宾，可进攻烯烃来向环丙烷中引入一个两碳碎片——这是菊酸乙酯 (ethyl chrysanthemate) 的工业合成法，菊酸乙酯是除虫菊酯杀虫剂（见 p. 1016）的合成前体。起始原料中的二烯比产物中的简单烯烃更亲核（具有更高能的 HOMO，见 Chapter 19），因此反应可以在一次卡宾加成后停止。

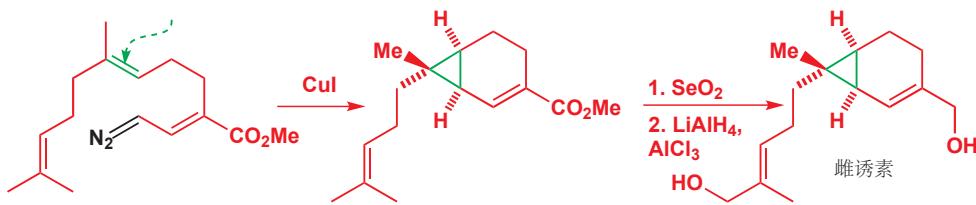
在立体化学上，请注意 Simmons-Smith 锌类卡宾表现得像一个单线态卡宾——它对烯烃的加成是立体专一性的（产物环丙烷保留烯烃的几何结构）和立体选择性的（类卡宾添加到羟基的同面）。



这个反应的分子内版本更加可靠，常被用于包含多取代环丙烷的化合物的制取。Corey 在雌诱素 (sirenin)，雌性水霉的精子诱引剂 (sperm-attractant) 的一种合成路线中应用了它。

卡宾插入到这个双键中形成六元环

▶ 二氧化硒氧化已在 Chapter 35, p. 919 讨论。

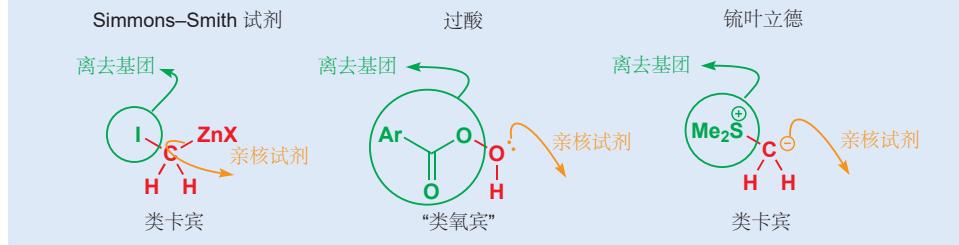


▶ 您在 Chapter 35 见到了这样的电环化反应。



"类宾" 试剂比较

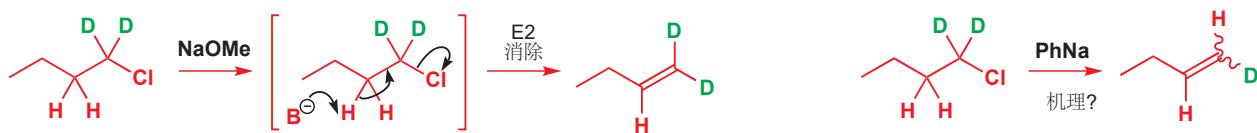
在离开环己烷这一节之前，我们希望您后退一步，并普遍地考虑形成三元环的试剂的类型。它们有一些共性，我们可以称之为“类宾 (enoid)”特征。卡宾 (单线态的卡宾具有一个空的、亲电的 p 轨道和一个充满的、名义上亲核的 sp^2 轨道) 进攻烯烃时，会形成环丙烷。Simmons-Smith 类卡宾并不是卡宾，但是，它具有一个既有亲核特征 (烷基锌)，又有亲电特征 (碘代烷) 的碳原子。如果您仔细思考，过酸的环氧化反应也是这样的，该反应通过烯烃对一个既带有孤对电子 (亲核性) 又带有羧酸根离去基团 (亲电性) 的氧原子的进攻，形成环丙烷的氧类似物。它是一个“类氧宾 (oxenoid)”。在 Chapter 27 中，您见到了通过转移 CH_2 形成环氧或环丙烷的试剂——锍叶立德；它也是这样，具有一个既携有负电荷，又携有离去基团的碳原子。您可以将它们考虑为特别稳定的类卡宾。



插入 C-H 键

我们说过，通过取代的卡宾对烯烃的加成形成环丙烷的过程是很罕见的——事实上，烷基取代的卡宾很少会发生分子间反应，因为它们会非常迅速地分解。当用碱处理伯卤代烷时，烯烃会通过消除反应形成。阅读过 Chapter 17 后，您应当料到这个消除的机理是 E2，并且如您由下面这种氘代

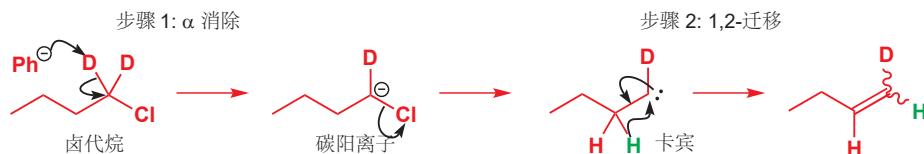
化合物开始，烯烃产物则会被氘原子在其末端标记。



如果碱是甲氧基钠 ($pK_a[\text{MeOH}]$ 大约 16) 时，这确实会发生。但假如碱是苯基钠 ($pK_a[\text{苯}]$ 大约 50) 时，只有 6% 的产物会按这种方式被标记，94% 的产物只会留有一个氘原子。

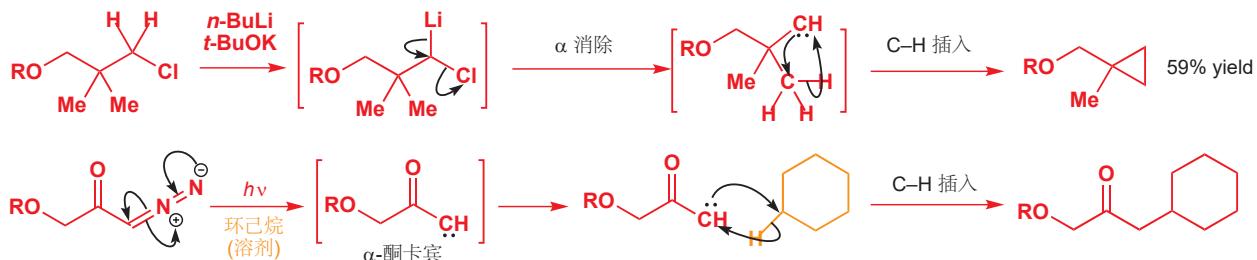
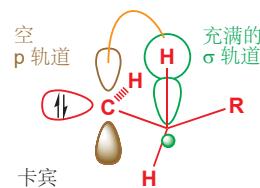
很明显，这是一个氢原子由 2 号位迁移到了 1 号位上。用非常强的碱，如苯基钠进行的消除反应的整体机理被认为是：(1) 通过 α 消除形成卡宾，然后 (2) 氢原子 1,2-转移到卡宾中心上。有 β 氢的卡宾会极其迅速地发生氢向卡宾中心的 1,2-迁移，给出烯烃。

迁移已于 Chapter 36 中详细地阐明。在那里您见到过许多向亲电的碳阳离子中心的迁移反应，这些向卡宾的迁移反应实质上与之非常相似。



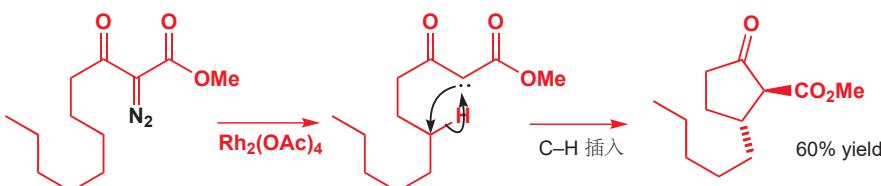
快速迁移的原因是亲电的卡宾找到了邻近的电子源——C-H 键的 HOMO——它会将电子抓向它自己，如页边所示的，“插入(insert)”进 C-H 键中。

这类反应可以被两个例子较好地说明，这两个例子中的“插入反应”更加明显：当没有 β 氢时，卡宾会插入到相同分子，甚至是溶剂（第二个例子中的环己烷）中离得稍有点远的 C-H 键中。第一种情形中，卡宾由 α 消除形成（使用一种“Schlosser 碱”，见 p. 1008）；第二种情形则通过重氮酮的光解形成。



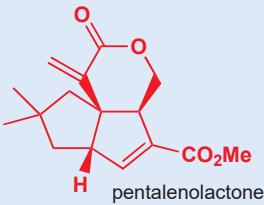
因为这些插入反应会在完全未官能化的中心产生新键，它们在合成中会非常有用。下一个卡宾由重氮化合物与铑催化剂在两个羰基间产生，并会选择性地插入到五个原子以外的一根 C-H 键中，形成一个取代的环戊烷。

Interactive mechanism for carbene insertion into C-H bonds



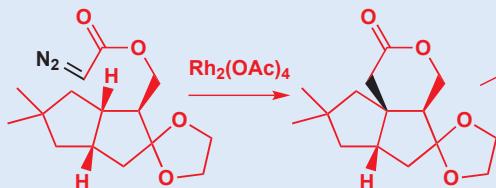
使用卡宾的 pentalenolactone 合成

Pentalenolactone 指一种由链霉菌(*Streptomyces*)中提取的抗生素，具有一个有趣的三环结构。

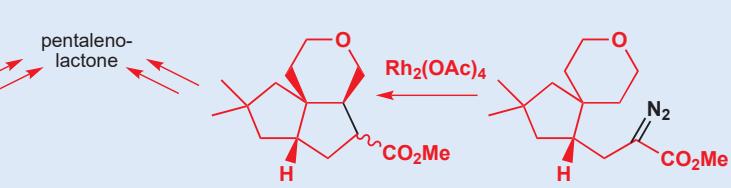


两组化学家都发布了利用铑催化的卡宾对 C–H 键的插入的合成路线，彼此相差不足一年。Cane 的插入反应(路线 1)收获了立体化学保持的立体专一性。这是对协同的单线态卡宾反应极好的证据。

路线 1: Cane

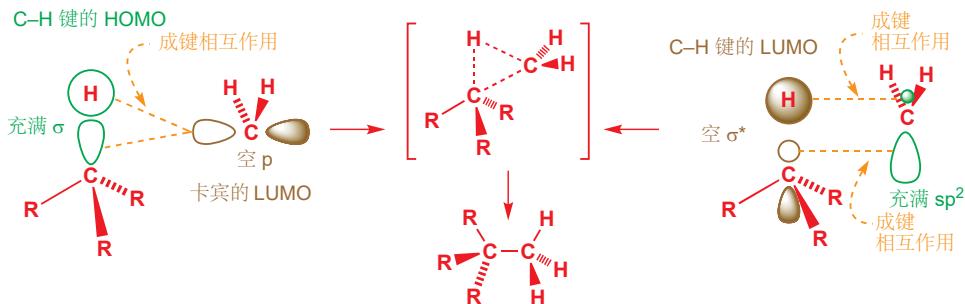


路线 2: Taber



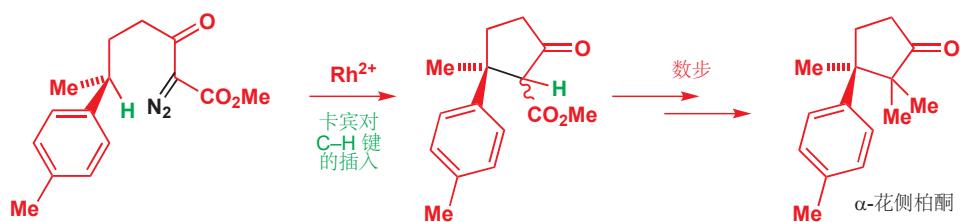
这些 C–H 插入反应，与形成环丙烷的对烯烃的插入的相似之处已经很清晰了，机理彼此也十分相似。对于环丙烷化反应，机理取决于卡宾是单线态还是三线态。单线态卡宾可以协同方式插入只要卡宾侧向接近，轨道则可建设性地重叠。

单线态卡宾对一根 C–H 键插入时的轨道相互作用



机理表明，如果 C–H 键位于一个立体中心上，该中心上的立体化学则会反应过程中保留，如 Cane 的 pentalenolactone 合成路线中所表现出的那样(见上方文字框)。对此结果的一个很好的例子是使用立体专一性的卡宾插入完成的 α -花侧柏酮 (α -cuparenone) 精妙的合成方法。

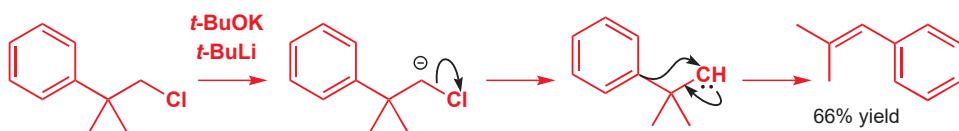
■ 原则上，三线态卡宾的插入应当遵循类似于对烯烃插入的，两步的自由基路径。然而，所观察到的三线态卡宾对 C–H 键的插入非常少，两步机理的立体化学结果(应当在对立体中心上的 C–H 键插入时得到立体异构体的混合物)也从未被核实。



重排反应

我们仅在本节的开始聊到了给出烯烃的，卡宾上氢的迁移反应，并谈到，这些反应可以视作对邻

C–H 键的插入反应。不具有 β 氢的卡宾通常插入到分子中其他的 C–H 键中。然而，不具有 β 氢原子的卡宾同样可经历包含烷基或芳基迁移的重排反应。

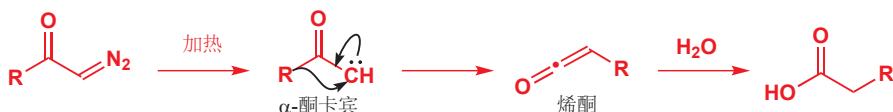


■ 烷基对卡宾中心的迁移
与我们在 Chapter 36 中讨论的烷基对阳离子中心的迁移有非常多的相似之处——毕竟，卡宾和碳阳离子都是具有只在其外壳层中携带六个电子的碳原子的缺电子物种。

这类迁移最常见的例子中，卡宾与一个羰基相邻。这种被称为 Wolff 重排 (rearrangement) 的过程最初的产物是一个烯酮，它不能被分离，但可在后处理中被水解为酸。虽然在上文您见到这类物种也可发生分子内 C–H 插入反应 (p. 1019)，但 Wolff 重排加热重氮酮的典型结构。

► 您在 Chapter 34 见过烯酮。

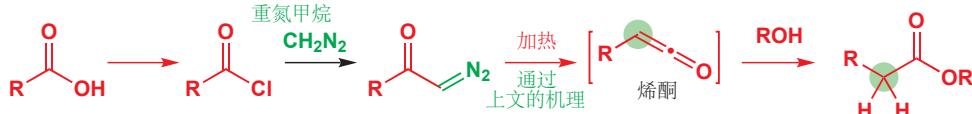
Wolff 重排



■ 我们在 p. 1001 讨论了重氮酮的结构和分解反应。

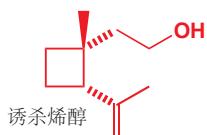
对这个反应的一个重要的应用是酰氯到其同系 (homologous) 酯的扩链/增碳 (chain extension) 过程，被称为 Arndt–Eistert 反应 (reaction)。注意观察，Wolff 重排的起始原料被容易地由 RCO_2H ，通过酰氯与重氮甲烷的反应制得；反应的产物是 $\text{RCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ——在链上增加了一个碳原子的羧酸。绿色标出的 CH_2 基来源于重氮甲烷，被插入到了 R 与羰基间的 C–C 键中。

Arndt–Eistert 同系化反应 (homologation)

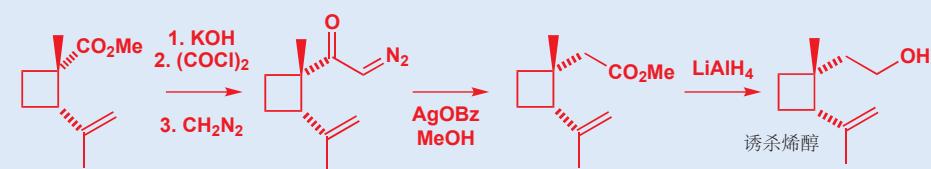


利用 Arndt–Eistert 扩链反应的诱杀烯醇合成路线

(棉铃)象鼻虫是棉花丛的一种严重害虫。它会产出一种被称为诱杀烯醇 (grandisol) 的性信息素。在农业上，制止虫害的常见策略就是利用它们自己性信息素的合成版本，诱引它们进入陷阱。化学家很快发现，通过一种有机铜衍生物共轭加成 (Chapter 22)，和烯醇酯的烷基化 (Chapter 25) 即可很容易地合成相关的酯。烯醇盐会与 MeI 在丙烯基侧链的对面反应——这也是环状化合物立体化学控制 (Chapter 32) 的很好例子。

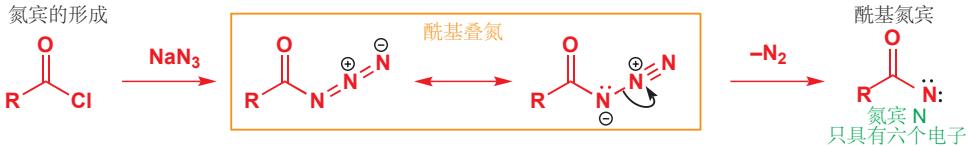


但该酯比诱杀烯醇的完整侧链少一个碳原子，因此他们使用 Arndt–Eistert 反应将链增长了一个原子。首先，酯会与重氮甲烷反应，转化为重氮酮，然后用通过有银(I)盐的卡宾形成，引发 Wolff 重排。



氮宾是卡宾的氮类似物

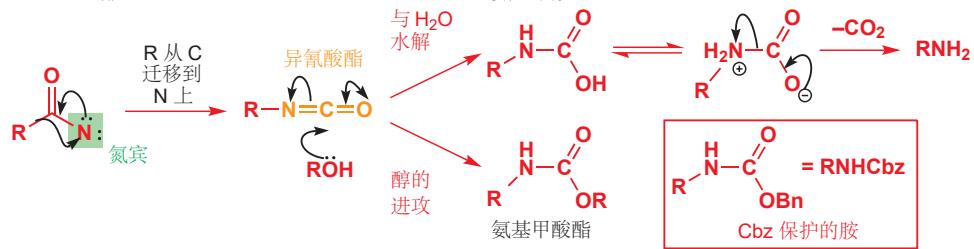
译者注：酰基叠氮形成氮宾的过程仅需加热，但重氮酮形成卡宾的经典方法是使用过渡金属催化。



氮宾像卡宾一样，极其活泼和亲电，此处会发生同样的类 Wolff 重排（插入进一根邻位 C–C 键中），其中 R 取代基会由碳迁移到缺电子的氮宾氮原子上。产物是一个异氰酸酯 (isocyanate)。异氰酸酯不稳定，会发生水解：水对羰基的进攻会给出氨基甲酸 (carbamic acid)，后者然后分解为酰胺。与醇的反应则会给出氨基甲酸酯 (carbamate)。如果醇是 BnOH，那么产物则会是被 Cbz 保护的酰胺。

见 pp. 556–557 对于 Cbz 基的讨论。

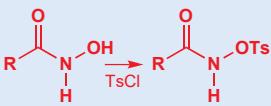
Curtius 重排



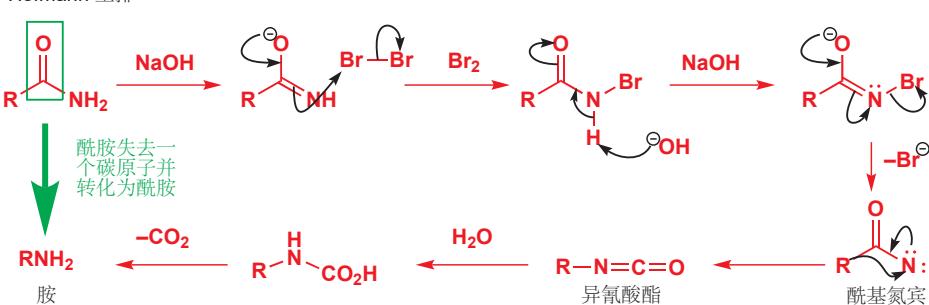
■ Curtius 重排可以直接由羧酸使用叠氮磷酸二苯酯 (diphenylphosphoryl azide, DPPA), (PhO)₂PON₃ 引发。

总得来说，Curtius 重排可以将酰氯（或酸）转化为胺，同时失去一个碳原子——非常有用。同样有用的是相关的 Hofmann 重排，可使酰胺失去一个碳原子并转化为胺。这次我们由一个伯酰胺开始，通过用碱和溴单质处理，制得氮宾。注意观察这里的氮宾形成反应与我们在 p. 1008 所讨论的卡宾形成反应是多么密切相关。氮宾会像 Curtius 反应中一样发生重排，给出可以水解为酰胺的异氰酸酯。

还有另一个相关的反应被称为 Lossen 重排 (rearrangement)，开始于对羟肟酸 hydroxamic acid (即酰羟胺) 的对甲苯磺酰化。您应当能通过与 Hofmann 重排类比察觉出所发生的变化。

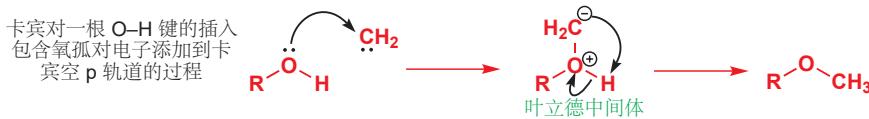


Hofmann 重排



卡宾对孤对电子的进攻

包含烷基移位的 Wolff 重排是有效的对 C–C 键的分子内插入反应。而卡宾同样会插入到其他键中，尤其是通过在下面的情形中，包含先对杂原子上孤对电子进攻的机理进行的，对 O–H 和 N–H 键的插入反应。

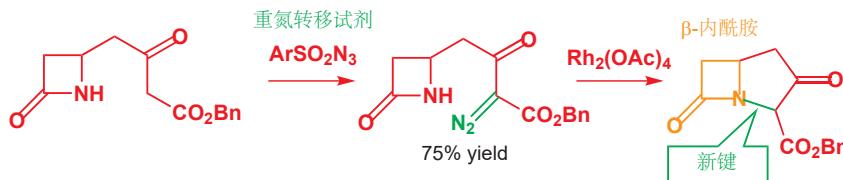


叶立德是两种电荷处在相邻原子上的内盐——您在 Chapter 27 见到过𬭸和锍叶立德。

卡宾进攻首先形成内盐（或“叶立德”），然后紧跟着质子转移以生成中性分子。然而，如果杂原子不携带氢，那么叶立德便不能以这种方式重排，这类反应是制取无法通过其他方式获得的活泼叶立德非常有用的方法。

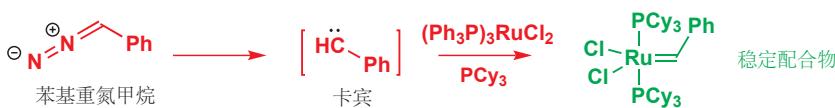
由于羰基取代的卡宾（像羰基取代的自由基一样）是亲电的，它们对 O–H 和 N–H 键的插入可以成为制取极性翻转（见 Chapter 28）的键的实用方法。由于形成 β -内酰胺（盘尼西林类抗生素中发现的四元环）的困难性，制药公司默克（Merck）设计了围绕铑催化的对 N–H 键的插入反应，来在四元环的一侧建立五元环的，对一系列被称为碳青霉烯类（carbapenems）的化合物的合成方法。

Interactive mechanism for carbene insertion into O–H bonds



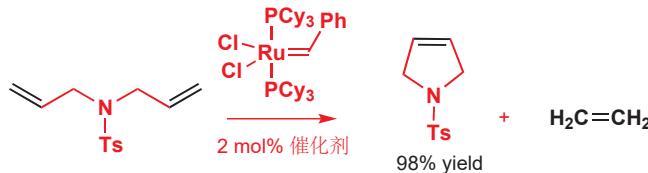
烯烃复分解

在上个例子以及之前的许多例子中，卡宾的形成都是通过金属引发的——通常是铜、铑，或银。这些反应的卡宾中间体，都以与这些金属的活性配合物的形式形成，在其他情形中，这些配合物可能极其稳定。例如，苯基重氮甲烷在钌(II)配合物的存在下分解，可给出一种稳定性足以被分离并被储存数月的卡宾配合物。这种配合物以及一个相关的 Ru 配合物家族，由于一个被称为烯烃复分解（alkene/olefin metathesis）的反应，成为了最重要的卡宾衍生试剂。



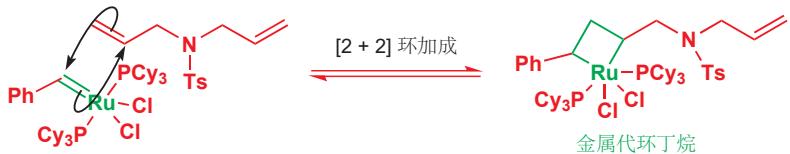
这些配合物中的 Cy 表示环己基：PCy₃ 是三环己基膦，三苯基膦的饱和类似物。

最容易理解的反应，会在一个简单双烯与非常少量的（在此情形是 2 mol%）这种催化剂反应时发生。双烯会发生环化反应，产物同样是一个烯烃。产物烯烃不包含任何来源于催化剂的原子：确实，它失去了两个碳原子，后者以乙烯释放。

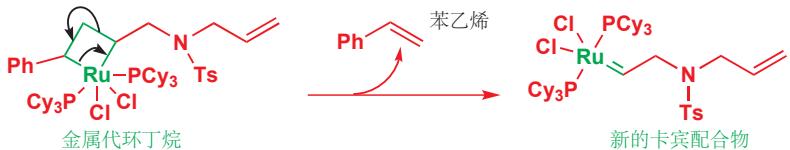


起始原料和产物中相同的四个原子已用黑色标记出。

所发生的变化是一个复分解 (*metathesis*) 过程——在分子两臂之间发生的基团的交换。但这是如何发生的呢？机理不难理解，但与您之前见过的其他任何形成烯烃的反应，也许除了 Wittig 反应，都不一样。首先，是卡宾配合物对其中一个烯烃的加成，可以画作 [2 + 2] 环加成 (Chapter 34)，会给出一个在环内有金属原子的四元环 (一个“金属代环丁烷 metallacyclobutane”)。

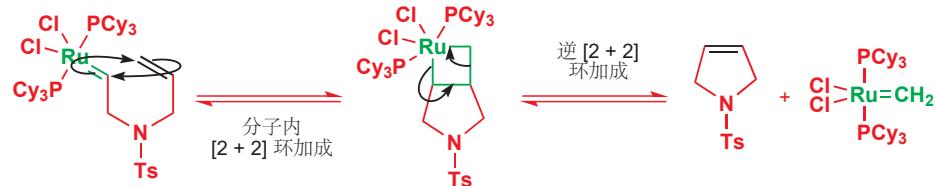


现在，同样的反应会逆向发生，既可能非产出性地退回起始原料，也可能通过另两根键的断裂给出新的卡宾配合物和苯乙烯。

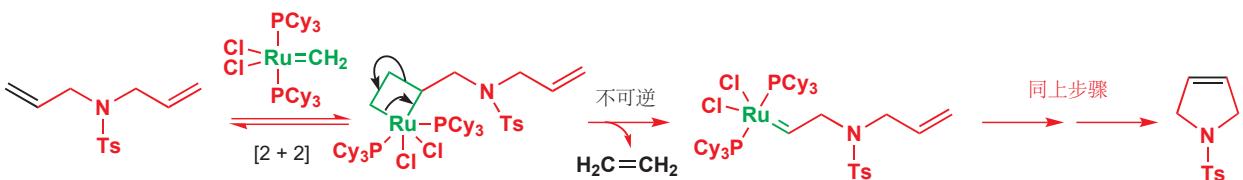


新的配合物具有与开始的催化剂相同的反应性，因此它会快速找到另一个烯烃来发生 [2 + 2] 环加成。现在，同一分子中便有这样一个烯烃，因此快速的分子内反应会将五元环连接并产出又一个金属代环丁烷。和先前一样，金属代环丁烷有两种破裂的方式，产出性的一种可得到第三种卡宾配合物以及环状产物。

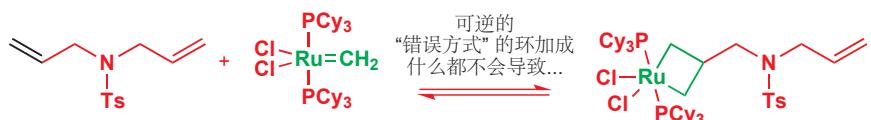
Interactive mechanism for alkene metathesis



新的卡宾配合物然后会进攻另一分子的起始原料，重复上述循环，只是第一步中的苯乙烯被换成了乙烯而已。

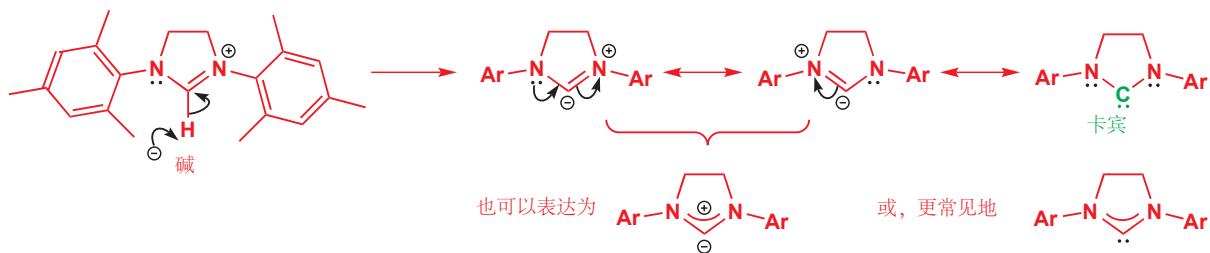


整个流程会出的差错很少，这也是它产率很高的一个原因。大多数步骤是可逆的，而整个反应是不可逆的一步所驱动的——这步是乙烯以气体失去。即使卡宾配合物以错误的方式围绕烯烃加成，也什么都不会失去，所得的金属代环回逆回起始原料。



复分解催化剂

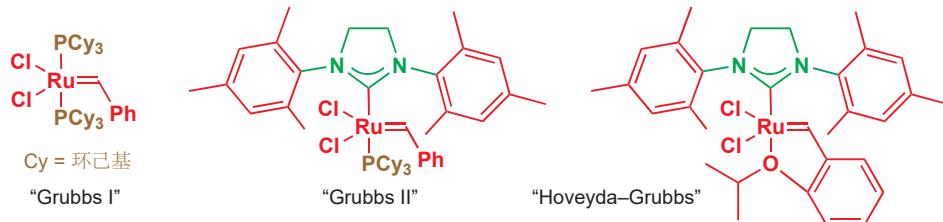
您可能已经想到，这样简单而有效的制取新 C=C 键的方法的发现，是有机化学史上革命性的时刻，并且也在它的发展上起到重要作用的三位化学家赢得了 2005 年的诺贝尔奖——他们是伊夫·肖万 (Yves Chauvin)，理查德·施罗克 (Richard Schrock) 和罗伯特·格拉布 (Robert Grubbs)。我们刚刚研究的催化剂由 Grubbs 发展，并常以他的名字称呼。21 世纪的早期见证了复分解催化剂有效性的快速进步。最重要的发展是磷配体替代物的发现，一项增加了催化剂活性的改变。最重要的替代配体本身是我们在 p. 1006 介绍的稳定“N-杂环”类的卡宾。这里有一个重要的例子，由杂环阳离子的去质子制得：



在其结构中有很多的离域，为了显示两个氮孤对电子对卡宾 C 原子的贡献，通常会用曲线表达这些配体。您可能还倾向于用一对 $+/-$ 形式电荷表达，通常情况下，一对相反的电荷会抵消，不应表示出来，而这些化合物确实延伸了经典价键理论的表达范围。

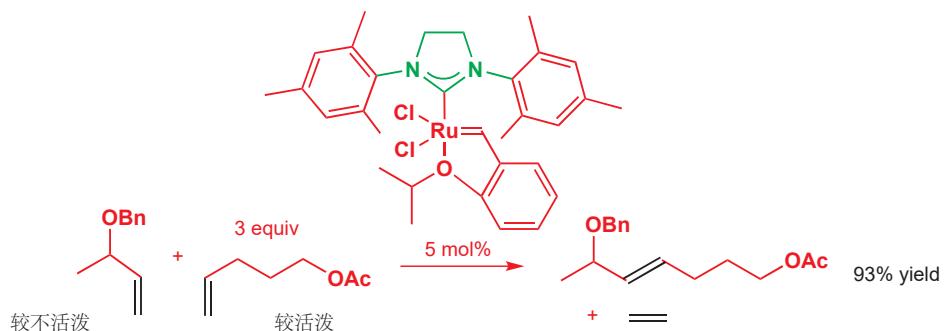
所剩的在碳上的（不离域的）孤对电子可以与 Ru 络合，如同磷的孤对电子一样，并得到被称为“Grubbs II”（上方描述的复分解所用的“Grubbs I”催化剂的第二代）的催化剂。在另一个广泛使用的催化剂（被称为“Hoveyda–Grubbs 催化剂”）中，第二个磷被分子内络合所替代。

复分解常用催化剂



交叉复分解

我们介绍给您的第一种复分解，很明显会被称为关环复分解 (ring closing metathesis) 反应，环的形成——包括其他方法很难形成的大小的环 (见 Chapters 16 和 31)——是复分解化学最大的应用方面之一。然而，分子间的复分解反应也可在某些环境下工作，尤其是参与偶联 (coupling) 的搭档具有差异很大的电子或空间性质的时候。挑战之处当然是要避免每个烯烃与自己偶联。当其中一个搭档有空阻而另一个没有时，交叉复分解反应就能很好地工作：两个烯烃的四个碳会抓住搭档并产出新的烯烃 (以其 E 异构体)，伴有乙烯副产物。



较不活泼，并且有较大空阻的烯烃为什么不与自己反应的原因是不难理解的，但为什么较活泼的烯烃不会二聚呢？重点在于...它确实会这样！但这没有关系，因为二聚体作为复分解底物是活泼的，并可以继续反应来形成产物。所有的复分解步骤都通过您之前了解的可逆的 $[2 + 2]$ 环加成机理进行。



烯-炔复分解

在离开复分解和卡宾之前，我们需要介绍最后的一个反应，其中的复分解过程导向了一个引人注目的转换。复分解可以在任何 $C=C$ π 键上工作，而 π 键不需要是烯烃——它还可以是炔烃。复分解反应的总结果如下方图表：两根 $C=C$ 双键交换了位置。当烯烃与炔烃反应时，所得的是两根新的烯烃；但当烯烃与炔烃反应时，原来炔烃仍会留有一根单键，并将两根产物以一个双键连接。

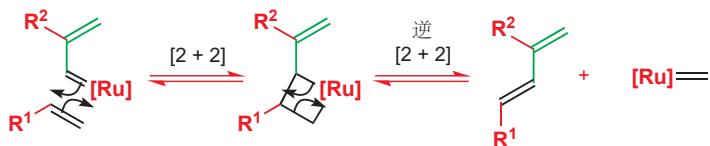


机理遵循与之前完全相同的事件流程。首先钉卡宾催化剂会与烯烃经历 $[2+2]$ 环加成，此时的中间体是金属代环丁烯，后者发生逆 $[2+2]$ 时，Ru 卡宾仍会连接在烯烃产物上。

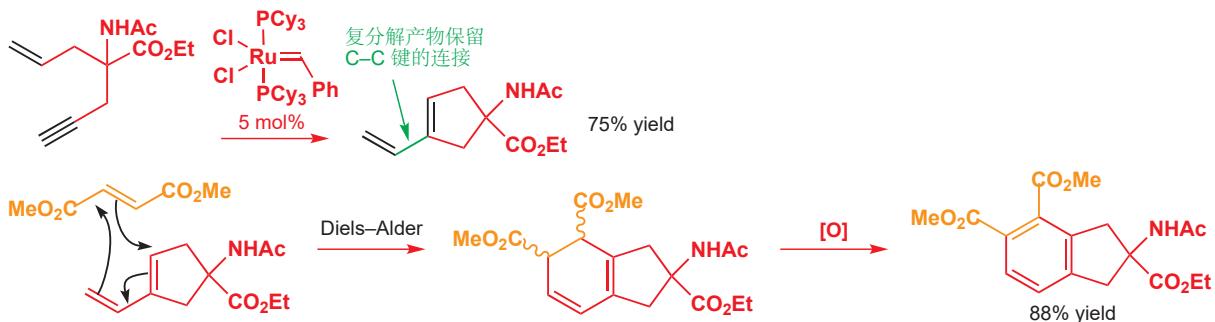
■ 注意观察，这一次我们是由 $[\text{Ru}] = \text{CH}_2$ 配合物，而非 $[\text{Ru}] = \text{CPh}$ 开始的——事实上，如 p. 1024 所示，循环最开始进行时，催化剂会转换苯乙烯，但在那之后，进行的便是我们示出的机理。



现在，卡宾可以再一次，与烯烃组分经历 $[2+2]$ 环加成和逆 $[2+2]$ 环加成，得到双烯，加上一个准备进行下一轮反应的 Ru 卡宾体。

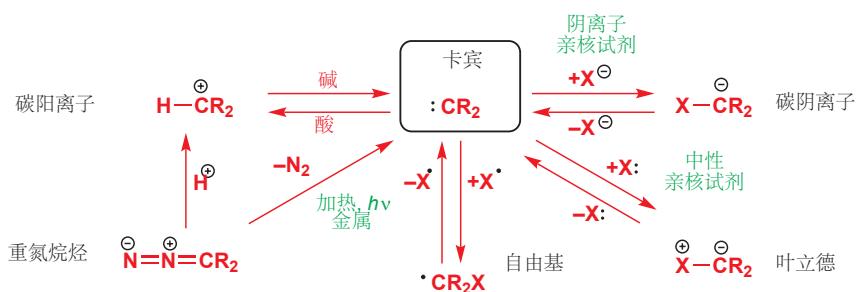


因而 烯-炔 复分解是构建双烯——举个例子，是 Diels–Alder 反应可能需要的分子——的方式。与有机锂、格氏试剂等更活泼的有机金属试剂不同，Ru 卡宾体与 NH、OH 键，以及亲电羰基是完全兼容的。在 Chapter 40 中，您会遇到更多有机金属参加的温和化学过程。



小结

在本章中，我们了解到，卡宾可以由很多其他活泼的中间体，例如碳阳离子、碳阴离子，和重氮烷烃形成，我们也了解了它们发生反应以进一步给出叶立德等活泼中间体的方式。下面是对卡宾 :CR₂ 和这些其他化合物间主要关系的总结。



前几章中，我们集中考察了被我们称为活性中间体的物种，如自由基、卡宾，或碳阴离子，它们难以被观察到，但确实会存在。大多数它们存在的证据来源于对反应机理的研究。对此，在我们遇到有关物种的时候，我们便讨论了一些方面。而在下一章中，我们则会细致地着眼于这些机理被阐明的方式，以及被用于更精确地确定活性中间体结构的方法。

延伸阅读

Reactive Intermediates, C. J. Moody and G. H. Whitham, Oxford Primer, OUP, Oxford, 2001, 有关于卡宾的一节。更先进一本是: G. Bertand, *Carbene Chemistry*, Fontis Media and Marcel Dekker, 2002. 交叉复分解的规则在 R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 11360.

由复分解的主要明星完成的复分解反应综述: R. H. Grubbs, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 7117 和 R. R. Schrock and A. H. Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2003, **42**, 4592.

检查您的理解



为确保您真正掌握了这一章的内容，请尝试解决本书 Online Resource Centre (在线资源中心) 中的习题：
<http://www.oxfordtextbooks.co.uk/orc/clayden2e/>

探寻反应机理

联系

基础

- 主要建立在 ch12 上
- 酸性和碱性 ch8
- 羰基反应 ch6, ch10, & ch11
- 饱和碳上的亲核取代反应 ch15
- 控制立体化学 ch14, ch32, & ch33
- 消除反应 ch17
- 芳香亲电取代和芳香亲核取代 ch21 & ch22
- 环加成反应 ch34
- 重排反应 ch35 & ch36
- 碎片化反应 ch36
- 饱和杂环和立体电子效应 ch31
- S, B, Si, 和 Sn 的化学 ch27

目标

- 机理的级别和种类
- 提出机理的重要性
- 产物的结构都是重要的
- 标记和双标记
- 系统的结构变化与电子需求
- Hammett 关系解释
- 氘同位素效应 (动力学和溶剂)
- 特殊酸碱催化剂
- 一般酸碱催化剂
- 检测和捕捉中间体
- 为什么立体化学重要

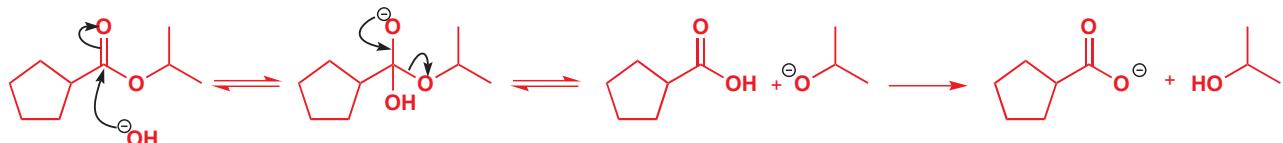
展望

- 不对称合成 ch41
- 生命中的化学 ch42

类推得到的机理和真正发现机理

对于“这个反应的机理是什么？”的问题，有两类答案。如果有人让您化学下面的酯在碱性溶液中水解的机理，您不难给出第一类好的答案。即便您从来没见过这种酯，或者您知道从来没人合成出过它，您也知道它水解的反应属于一类众所周知的反应 (羰基取代反应, Chapter 10)，您会认为它和其他酯水解的机理相同。您会是正确的——对羰基的亲核进攻，形成一个四面体中间体，然后失去烷氧基离去基，最后交换质子形成羧酸根阴离子。

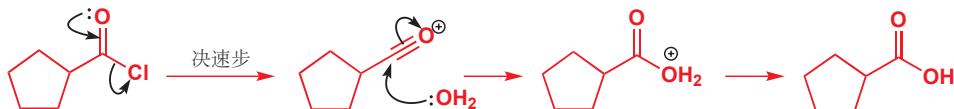
注：原标题为 “There are mechanisms and there are mechanisms”。



但在此之前，必须得有人非常详细地确定此机理的存在。这项工作于 1940s 到 1960s 年间被完成，工作完成得非常好，没有人质疑它。

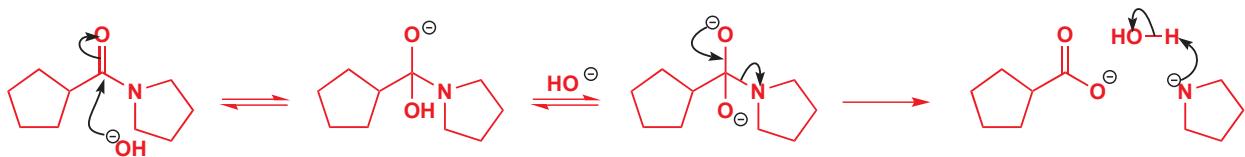
此机理于 p. 259 描述过。

您也还记得 Chapter 12 中的一个反应，如果我们将羰基化合物转化为酰氯，机理则会由于好的离去基团—— Cl^- 比 RO^- 更稳定（碱性更弱）——而改变为一个包含酰基𬭩离子中间体的 $\text{S}_{\text{N}}1$ 反应。用氢氧根完成这个反应是不值得的：由于最慢的步骤是第一步，而后面的过程水也可以完成。同样，必须得有人确定它的机理，并表明哪一步最慢，也必须根据它共轭酸的 pK_a 表明它是一个好的离去基团。



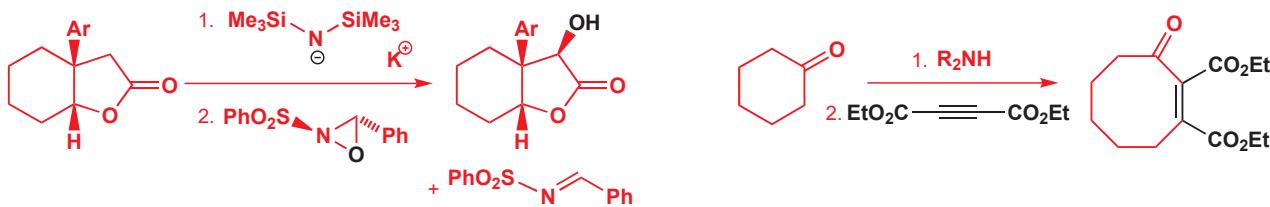
三级动力学和此酰胺水解机理已于 p. 260 讨论。

对于酰胺水解的反应，您可能还记得 Chapter 12，它是一个三级动力学过程，这种情况通常会在离去基团很差，值得用浓碱，使有氢氧根做催化剂时出现。同样，必须得有人发现：(1) 慢步骤是四面体中间体的分解，(2) 有涉及两分子的氢氧根的三级动力学，以及(3) 第一分子氢氧根扮演亲核试剂，第二分子扮演碱。



这三种机理是同一个反应的全部版本。对您来说，“书写机理”，主要考察的是识别反应的类型（羰基上的亲核取代反应）和评估离去基团的好坏。对于原始化学家，确定这些反应机理意味着：(1) 准确定确定反应的产物（这听起来很愚蠢，但这确实是一个重点），(2) 探索反应过程的步骤和中间体的结构，(3) 发现慢步骤（快步），(4) 找到催化剂。本章描述的是这类工作所用的方法——详细的，对“反应的机理是什么？”问题的第二类回答。

现在，假设有人问您，下面两个反应的机理可能是什么。这对您来说便是一类相当不同的问题了，因为您或许并不能识别这些试剂，您也可能无法匹配到某一种所见过的机理上。或许您起初都不知道应该用三大类机理——离子型、周环、自由基中的哪一类。



您可能只能根据您对有机化学的理解，将电子从亲核试剂移向亲电试剂，选择切合实际的中间体，并得到最终产物，以给出您认为最好的机理。作为有机化学家，您不会对结构声称任何的权威性，您只会希望，提出一种或更多种合理的可能性。

提出合理机理的过程，事实上是以第二类方式回答问题——找到真实的，被实验证实的反应机理——最基本的先决条件。现在，我们会着眼于一些用于发现答案的技术，以之前的人们对于 Cannizzaro 反应的好奇心为例。

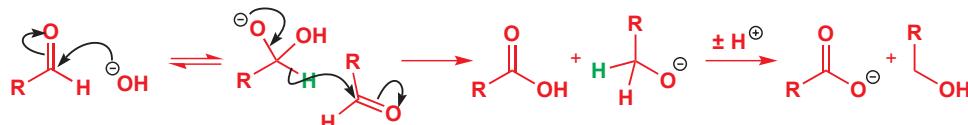
探寻反应机理: Cannizzaro 反应

那么我们如何知道一个反应的机理呢? 简单的答案是, 我们并不能肯定地知道。有机化学家总会遇到起初认为是某种事情, 后来又证实是另一种事情的情况。对于机理来说, 也是同样。这是科学的本质特点, 我们所能做的就是通过提出假设, 来解释观察的结果。然后我们会用实验证明完美的假设, 如果实验不符合, 那么还要从头开始一个新的假设。对于机理, 则尤其是这样的。当一个反应被发现时, 人们总会假设出一个或多个机理, 然后寻求实验证据, 推翻其他机理, 找到最好的选择。在找到其他证据证实它不成立前, 它会被接受为反应的机理。

我们将要着眼于一个反应, Cannizzaro 反应, 并用它来介绍阐明反应机理时所使用的技术, 它们会让您欣赏每个实验所揭示的不同信息, 以及将这些信息整合成可能的机理的过程。在强碱性条件下, 没有 α 氢的醛会经历歧化 (disproportionation) 给出一半的醇和一半的羧酸根。歧化意味着原料的一半被另一半所氧化, 另一半被这一半所还原。在此情形中, 一般的醛将另一半的醛还原为伯醇, 自己被氧化为羧酸。在 1946 年发现 LiAlH_4 以前, 这是将醛还原为醇的少数可靠反应中的一种, 在合成中也取得了一些使用。

下面有一个机理性的图示, 显示了所发生的变化——如果您之前没有见过这个反应, 您可能会合理地提出这样的假设。

► Cannizzaro 反应首次出现于 Chapter 26。



不管怎么说, 这也不是唯一可能的机理——您可能看出, 这与 Chapter 26 中的还有些不同, 当时的机理有一个双阴离子做最几天。现在, 我们会研究一些为 Cannizzaro 反应假设的其他机理, 以及支持它们或推翻它们的证据。大多数其他机理都已经消失了, 剩下的是您方才遇到的这一个。最后, 我们会了解, 即使是这与的机理, 也不能绝对地解释所有事。

机理 A: 自由基反应

早期, 人们认为氢转移是通过一个自由基链式反应发生的。如果是这样的话, 那么加入自由基引发剂后反应应当更快地进行, 当加入自由基抑制剂时, 反应也应当慢下来。这样干的时候, 反应速率没有任何的改变, 此机理被淘汰了。

► 对于自由基引发剂和自由基抑制剂的例子请见 Chapter 37。自由基抑制剂通常是稳定的自由基, 例如 p. 975 的例子。

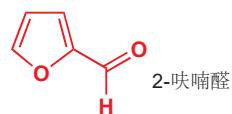
离子型机理的动力学证据

必须能够得到解释的第一个证据是速率定律。对于苯甲醛与氢氧根的反应, 对氢氧根来说是一级的, 对苯甲醛来说是二级的 (总体三级)。

$$\text{速率} = k_3[\text{PhCHO}]^2[\text{HO}^-]$$

对于某些醛, 如甲醛或呋喃醛, 氢氧根浓度的级数会随具体条件, 在一和二之间变动。在高浓度碱的条件下, 定律是四级的。

$$\text{速率} = k_4[\text{RCHO}]^2[\text{HO}^-]^2$$



在较低浓度碱的条件下，速率定律是三级和四级的混合。

$$\text{速率} = k_3[\text{RCHO}]^2[\text{HO}^-] + k_4[\text{RCHO}]^2[\text{HO}^-]^2$$

见 p. 261 关于此重点的阐述。

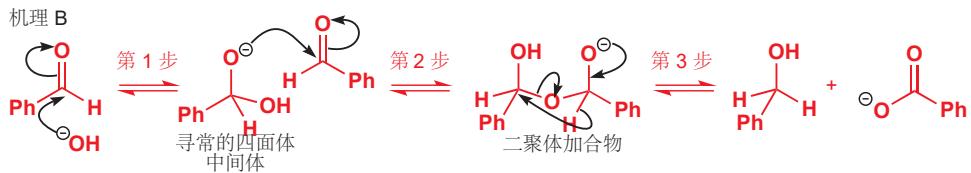
同位素标记

当反应在 D_2O ，而非 H_2O 中进行时，人们发现产物中并没有 C-D 键。这告诉我们，醇上的氢必定来源于醛而不是来源于溶剂。

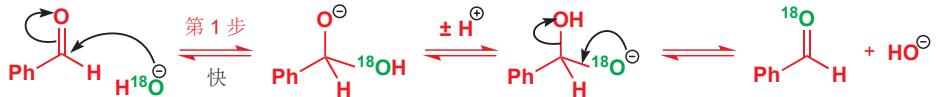


机理 B：中间体二聚体的形成

符合到目前为止全部这些实验证据的一种可能机理，涉及寻常的四面体中间体对另一分子醛的进攻，此步骤给出一个中间体加合物。这个加合物可通过负氢转移直接形成产物。您可能不喜欢最后一步，但这个机理已然被提出来，并需要证据来推翻。

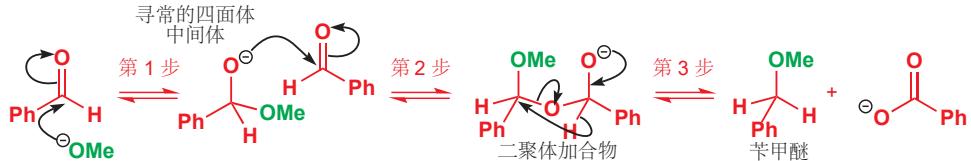


这个机理的决速步是哪一步呢？不会是第 1 步，因为如果是这样，那么速率定律对于醛会是一级，而非所观察到的二级关系。同样，将反应在被氧-18 标记的水中进行，发现苯甲醛中的氧与溶剂中 ^{18}O 交换的速率是远快于 Cannizzaro 反应发生的速率的，这说明第 1 步是快速的平衡，因而第 1 步也不能是决速步。



那么，对于机理 B，则要么第 2 步是决速步，要么第 3 步是决速步——这两种情况都符合所观察到的速率定律。第 2 步与第 1 步是相似的：它们都是氧阴离子对醛亲核进攻的过程。由于第 1 步中的平衡非常快速，因而认为第 2 步中的平衡也应当快速是合理的，那么第 3 步中的负氢迁移就必然是决速步了。机理 B 可符合速率方程。

机理 B 是如何被淘汰的呢？一种方法是改变进攻的亲核试剂。在甲醇和水的混合物中用甲氧基进攻，也能同样好地发生 Cannizzaro 反应。如果机理 B 是正确的，那么甲氧基会像下面这样反应。

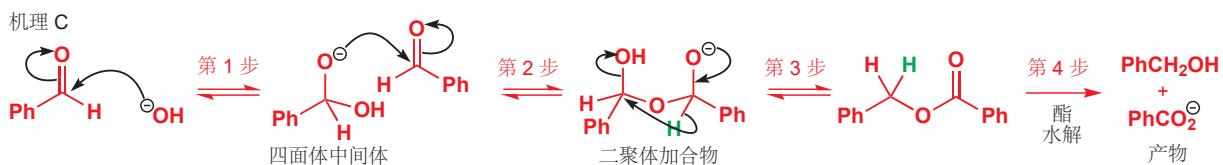


此机理给出了一种不同的产物: 会得到苯甲醚而非苯醇。但从实验角度, 并不能观察到这种改变。另外, 在实验条件下, 苯甲醚并不能发生反应得到苯醇, 因而也不能是先形成苯甲醚, 再反应得到产物的过程。机理 B 因而也被淘汰了。

在本章的最后, 我们还将讨论这种技术, 以及用于评估中间体的其他证据。

机理 C: 形成酯中间体

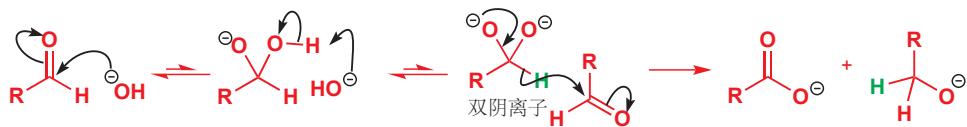
此机理与机理 B 很像, 但第 2 步所形成的加合物发生负氢迁移, 则伴随了对 OH^- 的取代, 形成一个酯(苯甲酸苯酯), 然后水解为产物。这一度被认为是 Cannizzaro 反应的正确机理。对此的一个证据, 并且乍一看是非常有利的证据, 是当将反应混合物冷却并避免过量碱 (alkali) 的加入时, 可以在反应中分离出苯甲酸苯酯。重点在于, 可以分离出苯甲酸苯酯, 并不意味着它必然是反应的中间体——例如, 它可能是在反应结束后形成的。然而, 这一现象确实意味着, 我们今后所提出的任何机理都必须能解释它的形成。现在, 我们想要确认的是, 酯究竟是 Cannizzaro 反应的中间体, 还是它的副产物。



早期对机理 C 的反对意见是, 酯水解的不会有那么快。当有人真正地在实验条件下尝试时, 他们发现苯甲酸苯酯水解得其实非常快 (这给我们的启示是“不要只想, 要真正试试!”)。然而, 仅仅因为酯可以水解, 还是不能表明它就是反应的中间体。最终说明问题的方式相当机智。论述是这样展开的。我们可以通过观察纯的苯甲酸苯酯在与 Cannizzaro 反应相同的条件下发生的水解反应, 来测量第 4 步的速率常数。我们同样知道这些产物在 Cannizzaro 反应本身中形成的速度。因而, 如果机理是正确的, 那么就可以计算出为了能给出所观察到的产物产生速率, 所需要在任何时间存在的中间体酯的量。如果我们测量出了酯真正以多少的量存在, 它又比我们预测得显著地小, 我们就能说这个机理不正确了。结果表明, 永远不存在足够 Cannizzaro 反应产物形成的那么多的酯, 机理 C 可以被淘汰了。

Cannizzaro 反应的正确机理

唯一没有被淘汰, 并表现出符合所有已经给出的证据的机理, 已经被我们给出了 (p. 1031)。事实上, 这个机理的速率方程整体上之所以有时三级、有时四级, 是取决于醛的种类和反应条件的, 这可以用有时会涉及四面体中间体被氢氧根再去质子得到双阴离子的过程来解释。当在 甲烷/水 混合物中使用烷氧基阴离子进行反应时, 会有一些甲酯形成, 但它们不能长久地存在——在实验条件下, 它们会迅速水解为羧酸根。



即使是这个机理也不符合所有的证据

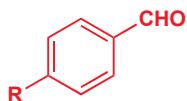
我们之前说过，我们做不到去证实一个机理——只能推翻它。不幸的是，就在刚发现“正确的”的机理的时候，有些观察让我们质疑这个机理。在 Chapter 37 中，您见到了被称为**电子自旋共振 (ESR)** (或电子核磁共振，EPR) 的技术，它可以检测自由基并给出关于它们结构的一些信息。当用苯甲醛和一些被取代的苯甲醛在一台 ESR 光谱仪中进行 Cannizzaro 反应时，检测到了自由基。对于每一种醛，ESR 光谱都证实，所形成的自由基和醛被金属钠还原时所产生的是一样的。所形成的自由基是醛的自由基阴离子。



我们的机理不能解释这一结果，但其实，许多通过离子型过程得到产物的反应，也会产生少量的自由基。在反应混合物中检测出自由基并不能证明它就是中间体。少数化学家会认为自由基参与了 Cannizzaro 反应，而大多数化学家认为我们给出的机理是正确的。

醛结构的多样性

在离开 Cannizzaro 反应前，请着眼于在对位有不同取代基的芳香醛发生该反应的速率。这些醛可以分为两类：比未被取代的苯甲醛反应得快的，和比它反应得更慢的。那些反应得更慢的都具有一些共性——它们在环上都具有给电子取代基。



芳香醛发生 Cannizzaro 反应的速率

R =	与苯甲醛在 25°C 下的相对速率	与苯甲醛在 100°C 下的相对速率
H	1	1
Me	0.2	0.2
MeO	0.05	0.1
Me ₂ N	非常慢	0.0004
NO ₂	210	2200

我们已经了解过苯环上的取代基对亲电取代反应速率的影响 (Chapter 21)。MeO、Me₂N 等给电子基会显著提高芳环被亲电试剂进攻的速率，而吸电子基，尤其是硝基，会减缓反应。Cannizzaro 反应并不在苯环本身上发生，但取代基仍然会显示它们的存在。有给电子基的 Cannizzaro 反应发生得更慢，有吸电子基的发生得更快的事实，告诉我们，不同于芳香亲电取代中正电荷的积累，在此反应中，必定有在与芳环邻近的某处负电荷的积累。当已经存在一个将电子密度推向环的基团时，更多负电荷的积累会变得不利。我们的机理与此一致，它所涉及的单阴离子或双阴离子中间体会被吸电子基团稳定，而被给电子基团去稳定。

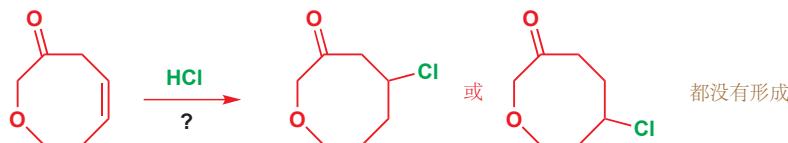
► 在本章的后文中，您会了解对这种结构多样性更定量的处理。

本章的剩余部分将专门讨论与我们在 Cannizzaro 反应中简要考察了的相似的方法，每个方法也都有使用的例子。您可以假设，本书中我们所讨论过的机理都已经被这类方法所验证（而不是证实）过。

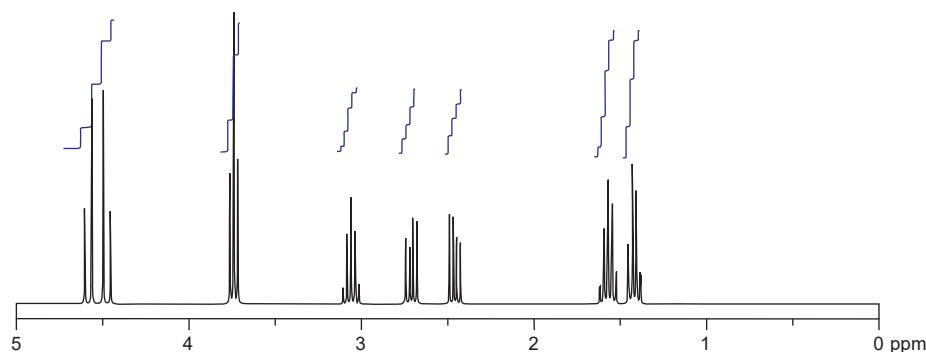
获知产物的结构

这似乎是显而易见的。但是，有很多的信息需要从产物的详细结构中获取：连接方式（哪个原子在什么地方），和立体化学。您会发现，我们可能有必要以微妙的方式改变起始原料的结构，来确保知道所有原子到达产物时到底经历了什么。

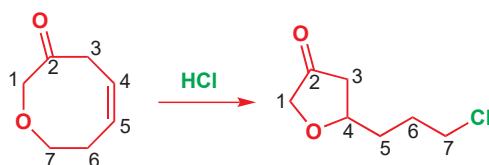
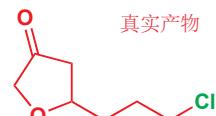
假设您在研究 HCl 对烯烃的加成反应。您发现您以很好的产率得到了单一的加合物，没有得到两种显然的加合物的混合物可能会让您有一点意外。您或许想知道，醚氧原子，或者酮的烯醇化是否参与到了反应中，并控制了反应结果。



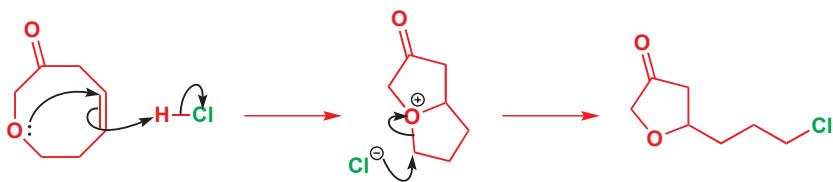
产物的 200 MHz ^1H NMR 谱图



如果您很谨慎，您或许会在开始机理调查前，先核查产物的结构。上方的 NMR 谱图立即告诉您，产物不同于两种猜想中的任何一种。它包含一个 $(\text{CH}_2)_3\text{Cl}$ 单元，并且不含八元环。反应是得到五元环的缩环过程，这样，对机理的调查几乎已经不需要了，仅仅知道产物就可以让我们提出一种机理。发生了一个重排反应，我们可以用 Chapter 36 中的方式：给起始原料中的原子标号，并在产物中找到它们，这很容易完成。



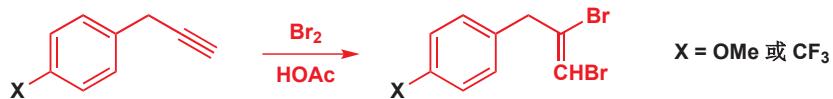
标号告诉我们，碳骨架没有被反应所影响，质子化发生在了 C5 上，醚氧原子扮演了分子内的亲核试剂跨到 C4 上，而氯离子进攻了 C7。机理是直截了当的。



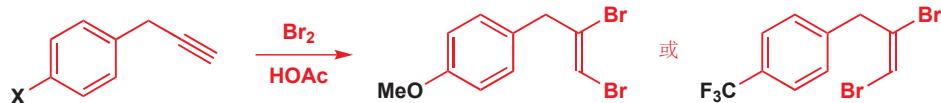
可能令人失望的是，机理的每一步都是众所周知的，反应也正是我们应该认为八元环会发生的反应，八元环以跨环 (transannular) 形成 5/5 稠合体系的反应而闻名。不需要持久性的调查是一件好事。

● 开始机理性调查前，请先获知产物的结构。

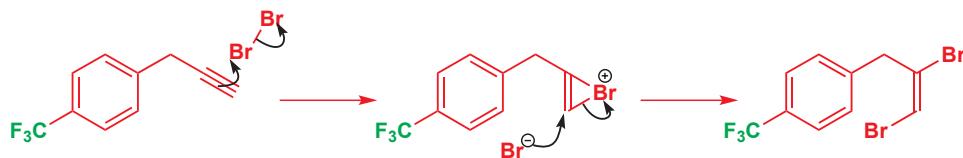
在对炔烃溴化的研究中，出现了一个更微妙的区别。苄基炔烃在乙酸中的溴化会给出一分子溴加成的产物——1,2-二溴烯烃。这个反应对于多种对位取代的化合物都很成功，起初，人们对产物的结构并没有什么特殊的兴趣。



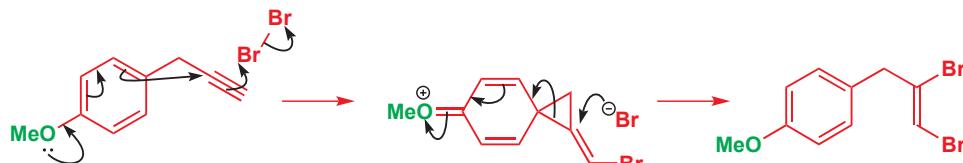
更密切的调查揭示了它们之间明显的差异，这些差异从 NMR 谱图上并不明显： $X=OMe$ 的化合物为溴发生顺式加成得到的 Z-二溴烯烃，而 $X=CF_3$ 的化合物则是反式加成得到的 E 烯烃。什么样的机理可以解释这样的差异呢？



反式加成很容易理解：这是与溴对烯烃加成的一般机理中相似的溴𬭩离子的形成所致。溴单质会从一侧加成到烯烃上，而溴离子无论进攻哪一侧，都必然导致形成 E-二溴代产物。



那么，为什么对甲氧基取代的化合物与之表现得不同呢？它一定不是以相同的机理发生反应的，合理的解释是，更加给电子的环参与了反应，给出了一个三元碳环中间体，然后再被反式进攻得到 Z 烯烃。这两个中间体都是三元环阳离子，被进攻时也都经历翻转，但对-MeO 化合物在环的参与下发生了两次的翻转。

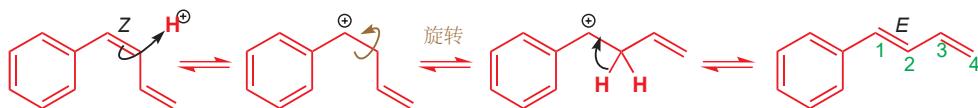


► 相似的芳基迁移也会发生在饱和化合物上，并给出“钵离子”中间体，请见 Chapter 36, p. 936。

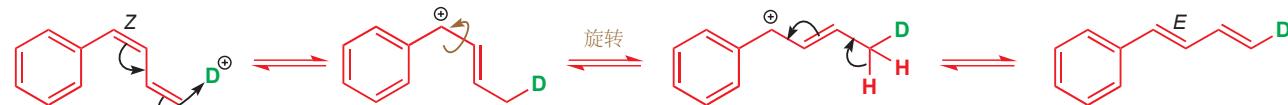
标记实验解释每个原子的命运

通常情况下，起始原料中的原子和产物中的原子，如果不对其中至少一个进行标记的话，是不能对应的。很多元素以不同的同位素存在的事实为我们提供了完成此项工作的完美方法：核内中子数的多少会影响原子的物理性质（不会影响化学性质），因而也影响光谱特征。

Z-1-苯基丁二烯 在酸中给出 *E* 双烯的异构化反应看起来像是一个简单的反应。*Z* 烯烃的质子化会给出一个稳定的仲苄基阳离子，它会存在足够长的时间发生旋转。然后质子的失去会给出更稳定的 *E* 双烯。

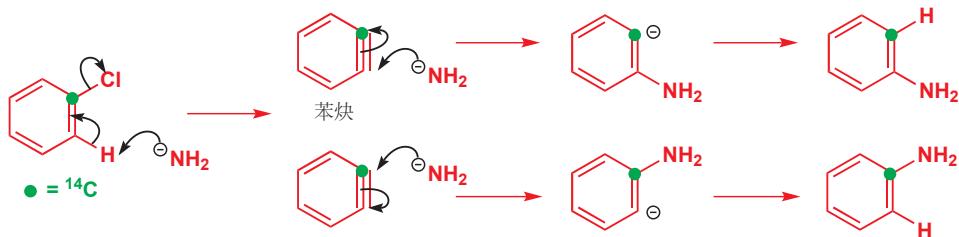


然而，在 D_2O 中与 D^+ 的反应，揭示了这一机理并不是正确的。产物在 C4 而非机理所预测的 C2 上包含了大量的氘。质子化必定在共轭体系的端位发生，这会产生更稳定的共轭阳离子，阳离子绕着相同的键旋转，并从 C4 上失去 H 或 D 得到产物。更多数的阳离子会失去 H 而非 D，这部分地由于 Hs 有两个，D 只有一个，同时也由于动力学同位素效应，它是位居其次的。

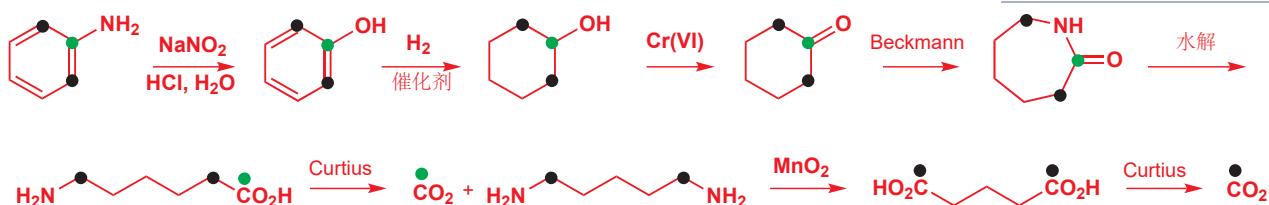


用于此工作最简单的标记是 D、 ^{13}C 和 ^{18}O 。这三者都不是放射性的，但它们可以被从质谱仪中发现，D 和 ^{13}C 更可以通过 NMR 发现。古老的机理研究会使用放射性示踪剂 (radioactive tracers)，如 T (氚， 3H) 和 ^{14}C 。

苯炔在氯苯与 NH_2^- 的反应中作为中间体存在的第一种证据来源于放射性标记。如果反应有苯炔做中间体，那么产物应具有 50% 的在 C1 上的标记，和 50% 在两个完全相同的邻位碳上的标记，如下图所示。



被标记的苯胺会被如下的反应降解，您必须认可，这是化学家将要完成的大量工作。每个潜在被标记的碳原子都必须与其他任何被标记的原子分离，然后再测量放射性。我们将观察黑色和绿色点出的两个被标记的原子的命运，由于两个邻位完全相同，我们将它们都标为黑色。



其中大多数的反应都是众所周知的——Beckmann 重排已于 Chapter 36 中描述，Curtius 反应位于 Chapter 38——由二胺得到二羧酸的氧化反应并不是标准程序，我们不推荐使用。所有标记都

■ 事实上，一种被称为动力学同位素效应 (*kinetic isotope effect*) 的性质意味着一个元素的不同同位素也可以具有微妙的不同的化学性质，我们会在 p. 1050 解释。

■ 放射性同位素用起来当然更加危险，但它们至少总能被观察到。真正的缺点在于，要发现它们在产物中确切位置，必须以已知的方式将分子降解。现在，除了在您会在 Chapter 42 中见到的在生物机理的确定上之外，放射性同位素很少被使用。氚和 ^{14}C 都是 β 发射体——它们会释放电子——半衰期分别为 12 年和超过 5000 年。氚是在核反应堆中通过对 6Li 的中子照射大规模制造的。

Interactive mechanism showing benzene intermediate

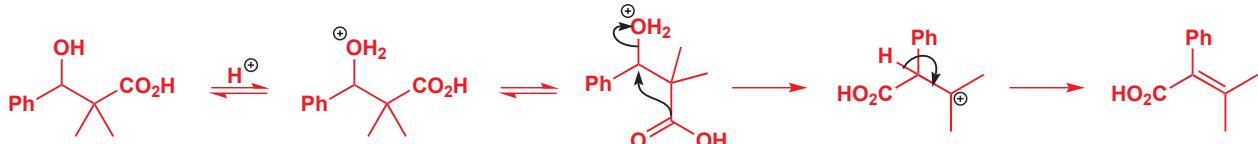
► 苯炔已于 Chapter 22 中，作为芳香亲核取代反应的中间体被讨论。

■ 其他最初被以放射性标记法识别的对称中间体还包括 Chapter 36 p.950 中 Favorskii 重排中的环丙酮中间体和 Chapter 29, p. 746 中吲哚亲电取代的螺环中间体。

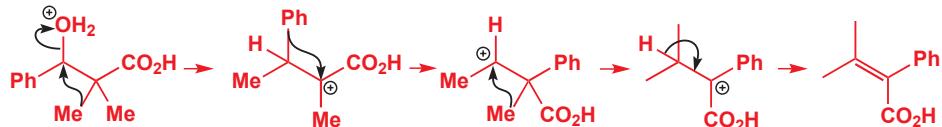
以 CO_2 出现，几乎正好一半来源于黑色，一半来源于绿色的被标记的碳。这是使 1953 年的有机化学家确信苯炔是反应中间体的原始证据。Chapter 22 中展示的证据现代化得多。

双重标记实验的价值

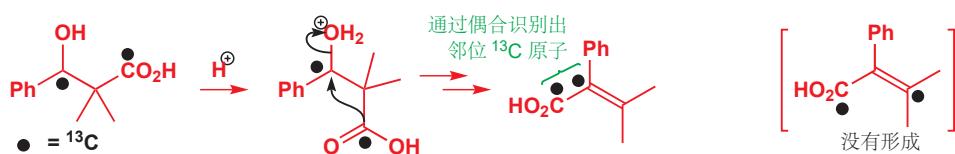
一种对于标记研究更加现代的方法，被用在了一种羟基酸在酸性下令人惊讶的重排反应中。产物的结构表明， CO_2H 迁移会是最有可能的机理。机理与 Chapter 36 的阳离子重排非常相似。



但还要其他的可能性：人们公认 (Chapter 36)，在阳离子重排反应中最好的迁移基团是最能携带正电荷的基团，根据这个逻辑，我们更熟悉的 Ph 和 Me 的迁移应当成为首选。可以写出一个更复杂的机理：涉及两次甲基迁移，和依此苯基迁移，这也需要考虑。



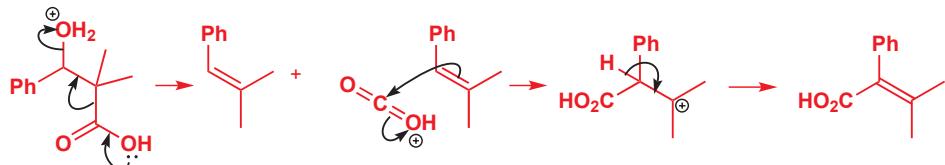
■ 我们一般看不到 $^{13}\text{C}-^{13}\text{C}$ 偶合，因为大多数分子都仅有 1.1% 的 C 原子是 ^{13}C ，因而还要让两个相邻的机会就太小了。但当两个 C 原子都总是 ^{13}C 时，偶合则会变得明显。



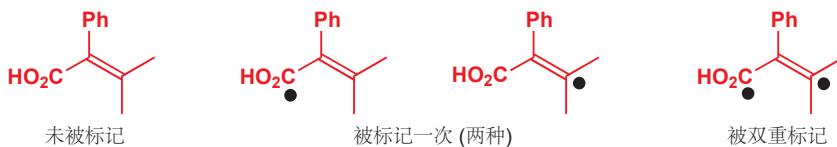
那么，为什么 CO_2H 基团会迁移呢？并不是因为它是一个好的迁移基团，而是因为它不能忍受被留在原地。 CO_2H 迁移得到的碳阳离子是一个稳定的叔烷基阳离子，而 Me 迁移得到的则是非常不稳定的阳离子，正电荷与 CO_2H 基相连，由于羧基非常吸电子的性质，这样的阳离子是未知的。

“交叉”实验

还有一个小小的质疑。让我们假设反应根本就不是分子内进行的，而是分子间进行的。 CO_2H 基可能从一个分子中以质子化的 CO_2 的形式失去，并被另一分子的烯烃捕捉。此过程根本不会涉及迁移。



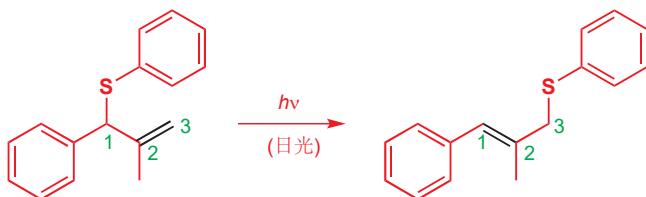
此机理可以通过使用双重标记的和未被标记的起始原料的 50:50 混合物完成反应以检查。捕捉飘荡的被标记的质子化的 CO_2 的烯烃分子，同等概率地可能是被标记的或未被标记的。如果分子间机理是正确的，我们则会得到被双重标记的，只标记一个的，和未被标记的产物以 1:2:1 比例的混合物（有两种被只标记一次的产物）。两种被只标记一次的产物被称为交叉产物（crossover products），这样的实验被称为交叉实验（crossover experiment），它可以发现一个分子的任何部分是否会交叉到另一分子上。



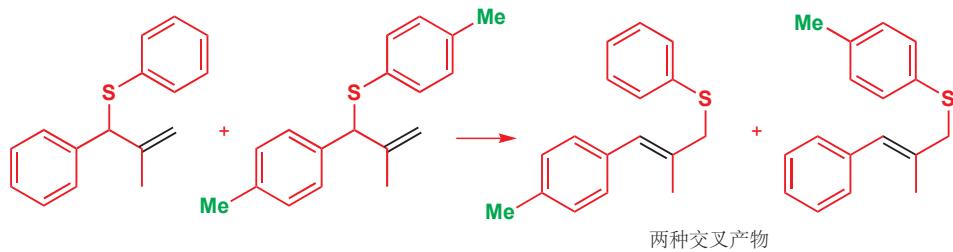
► 在 Chapter 31, p. 811 有一个交叉实验的例子，证实了 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应是分子间的；pp. 959–960 还有一个证实了重排反应机理的例子。

事实上，没有发现任何被标记一次的产物：NMR 分析显示，产物完全由未被标记的和被双重标记的分子组成。 CO_2H 基仍连在相同的分子上（连在不同的原子上），第一种机理于是正确的。

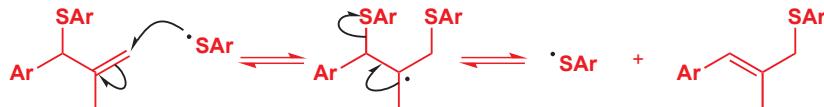
交叉实验要求的是某种形式的双重标记，并不一定是同位素。在光引发的烯丙基硫醚的异构化反应中，观察到了交叉产物。



这从形式上是一个硫的 [1,3] σ 移位反应（Chapter 35），但这并不是可能的机理（您应当知道为什么）。随后用要么都是苯基，要么都是对甲基苯基的分子展开交叉实验，混合物可以在日光下重排，产物可以用质谱法考察。产物大约是两个苯基、一个苯基一个对甲基苯基、两个对甲基苯基的化合物 1:2:1 的混合物。下图仅显示了起始原料和两种交叉产物。



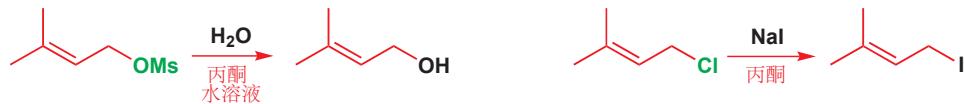
很明显， ArS 基必然与分子的其余部分分离了，最可能的解释是一个自由基链式反应（Chapter 37），光照产生的少量 ArS^{\bullet} 引发了链反应。在此，对位甲基扮演了标记。整个体系处在平衡中，更高取代的双键是反应的产物。



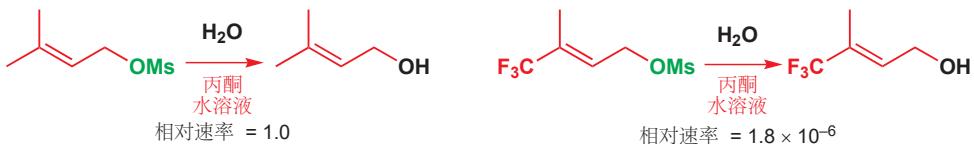
系统性的结构改变

在上一个例子中，我们希望对位甲基的电子和空间效应都很弱，在任何情况下都不足以影响反应结果，我们的目的是在结构上做出与同位素标记一样轻微的变化。然而，很多结构调查的希望都与之恰恰相反，我们希望通过分子结构做出系统性改变，根据可预测的速率变化的期待，进而获得一些信息。如果反应如果更快或更慢，我们可以推知过渡态中电荷分布的一些确切结论。

烯丙型化合物可以与亲核试剂通过 S_N1 或 S_N2 机理 (Chapter 15) 有效地反应。下面是两个例子。



碳骨架在两个反应中是相同的，但离去基团和亲核试剂是不同的。这些反应可能都通过 S_N1 或 S_N2 进行，也可能一个通过 S_N1 ，一个通过 S_N2 进行。了解真相的一种方法，是制造对碳骨架的电子性质较大的改变，然后观察对于每个反应速率的影响。在这些实验中，一个甲基被换作了 CF_3 基——将弱给电子基换成了强吸电子基。如果有阳离子作为中间体，如 S_N1 反应中一样，那么氟代化合物则会以慢得多的速率反应。下面是第一种情形的结果。



氟代化合物以百万分之一于原来的速率反应，这看起来非常像是一个 S_N1 机理。 S_N1 机理中的慢步骤是碳阳离子的形成，因而任何使正电荷去稳定化的基团都会（也被证实地）对速率产生较大的影响。速率的倍数是十的多少次方值得注意，接近 10^6 的速率比例是引人注目/可观的。在第二个情形中，速率差异小得多。



11 的速率比例不值得关注。要点在于，并不是氟代化合物反应得更快，而是这两个化合物反应得大约相同。这有力地说明了过渡态中并没有电荷生成，因而并没有发生 S_N1 机理。带有协同的成键、断键，不要求在碳骨架上任何电荷的 S_N2 机理更加有意义。



CF_3 基在这里发挥了很好的机理探针 (mechanistic probe) 作用，它被刚性 π 体系牢牢地控制在了发生反应的路径之外，但却通过相同的烯丙基体系从电子层面上连接。空间效应会被最小化，而电子效应仍然清晰可见。具有像 CF_3 基这样性质的基团很少，具有像这样有利的碳骨架条件的反应也很少，这显然限制了这种方法的推行。现在，我们将介绍结构与反应性间最重要的联系。

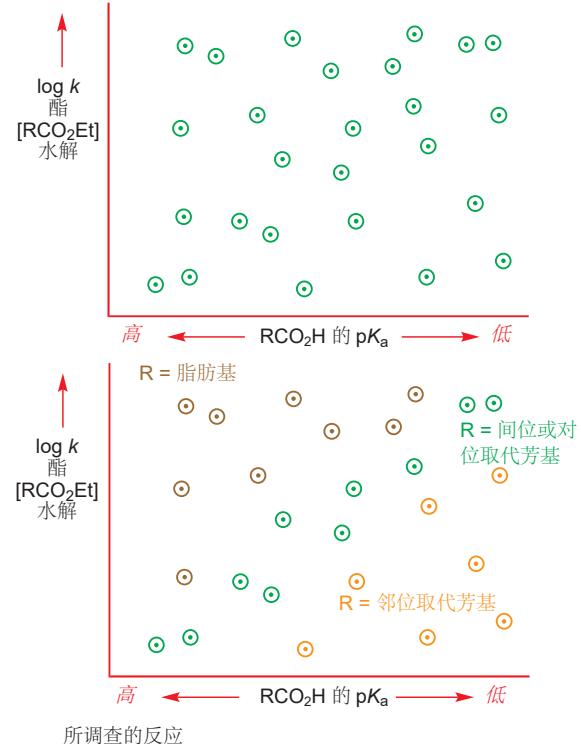
Hammett 关系

我们在理想上想要找到一种方法，来量化给电子或吸电子基团对反应过渡态或中间体的影响。这便会为我们提供关于过渡态真正样子的思考。第一个问题是：我们能精确地定义给电子或吸电子基团起到效果的程度吗？Hammett (哈米特) 武断地决定用酸的 pK_a 作为指导。比如，酯水解的速率也许很好地与对应酸的 pK_a 相对应。

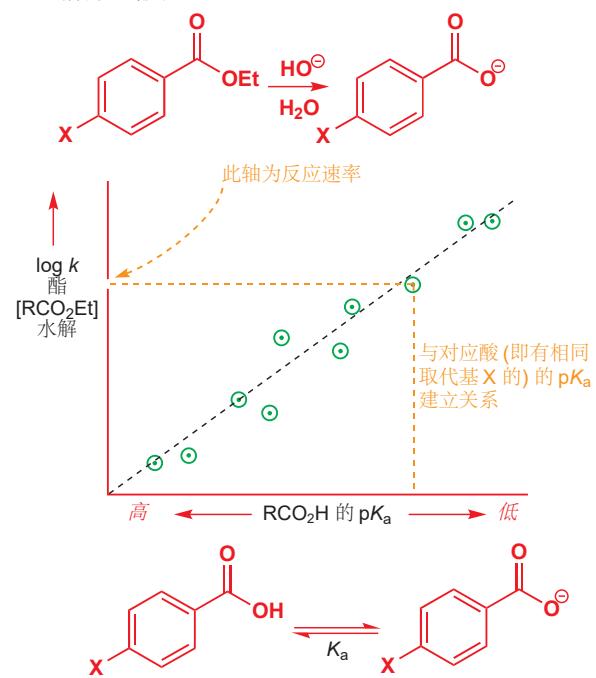
Louis P. Hammett (1894–1987) 发明了“物理有机化学 (physical organic chemistry)”，并在 1935 年于哥伦比亚大学导出了 Hammett σ/p 关系。它的影响是巨大的，1960s 年代的化学家仍在研究更多的此类关系。



Hammett 用乙基酯水解的速率 (以 $\log k$ 的形式，和同在 \log 尺度的 pK_a 匹配) 对酸的 pK_a s 作图，起初的结果并不非常鼓舞人心，因为整张图由随机散布的点组成。



Hammett 选用了一些脂肪酸 (取代的乙酸) 和一些芳香酸 (取代的苯甲酸)，并注意到，图表顶端的许多点都属于取代的乙酸。将它们去除 (棕色点) 会使图表更佳，它又发现剩下的芳香化合物可分为两类：邻位取代的酯相比它们的间位和对位异构体，水解得更缓慢，并处在图表的底端 (橙色点)。将它们去除也会使图表更佳，只留下绿色的点。



这不是一个完美的对应关系，但 Hammett 去除了空阻起到重要作用的例子。脂肪化合物可以采取多种构象 (Chapter 16)，其中一些上的取代基会干扰反应。相似地，对于邻位取代的芳香化合物，在反应时也会受到邻近取代基空阻的干扰。只有在间位取代和对位取代的化合物中，处在刚性骨架上的取代基才与反应路径远离，于是只会通过平而共轭的苯环与反应位点发生电子交流。

注意观察，直线并不是完美的。这幅图表是人类思维的产物，它是在没有直接关联的事物间建立的对应关系。假如您通过用浓度对时间作图而计算速率常数，但您得到的直线并不完美，这便出于您自己测量上的问题。但如果绘制 Hammett 图 (Hammett plot)，而点并不在一条直线上，这就不是您的问题了，这些点确实不会符合一条完美的直线。但您将会了解到，这并不是问题。

Hammett 取代基常数 σ

■ 请试试。您无法将羧酸根阴离子上的负电荷推到环内。

请快速浏览下表中某些取代的苯甲酸的 pK_a s，这显示出给电子程度与 pK_a 存在很好的联系。在表格顶部的取代基都是给电子的，它们的苯甲酸根阴离子对应地较不稳定，因而它们是最弱的酸。在表格底部的取代基都具有吸电子基团，会稳定阴离子并使酸更强。变化范围并不大，从上到下仅有一个 pH 单位的差异，这是因为羧酸根阴离子并不能与环共轭。

Hammett 并不决定用 pK_a s 本身完成它的对应关系，而是决定定义一个新的参数，他将其称为 σ 。此 σ 是苯甲酸与取代的苯甲酸在 pK_a s 上的差异，反映了基团与 H 相比给电子或吸电子的程度。如果无法获取具有需要测定 σ 的取代基的酸，那么 σ 可以通过与其他反应的关系确定。下面是等式和最重要的几种取代基的 σ 值表格。对于任何给定的取代基，间位和对位的 σ 值都是不同的，它们分别被称为 σ_m 和 σ_p 。

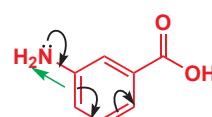
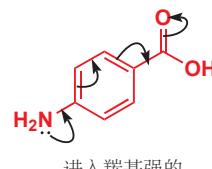
$$\sigma_X = \log\left(\frac{K_a(XC_6H_4COOH)}{K_a(C_6H_5COOH)}\right) = pK_a(C_6H_5COOH) - pK_a(XC_6H_4COOH)$$

取代基 X	<i>p</i> -XC ₆ H ₄ COOH 的 pK_a	<i>m</i> -XC ₆ H ₄ COOH 的 pK_a	σ_p	σ_m	备注
NH ₂	4.82	4.20	-0.62	0.00	给电子基团具有负的 σ
OCH ₃	4.49	4.09	-0.29	0.11	
CH ₃	4.37	4.26	-0.17	-0.06	
H	4.20	4.20	0.00	0.00	没有邻位取代基的 σ 数值
F	4.15	3.86	0.05	0.34	
I	3.97	3.85	0.23	0.35	
Cl	3.98	3.83	0.22	0.37	由于吸电子诱导
Br	3.97	3.80	0.23	0.40	$\sigma_p < \sigma_m$
CO ₂ CH ₃	3.75	3.87	0.45	0.33	
COCH ₃	3.71	3.83	0.49	0.37	共轭基团的 σ_p 比 σ_m 更有效
CN	3.53	3.58	0.67	0.62	
NO ₂	3.43	3.47	0.77	0.73	吸电子基团具有正的 σ

背下表内精确的数字毫无意义，但形成对 σ 值的含义普遍性的思想对您是有帮助的。如果 $\sigma = 0$ 那么取代基没有任何效果：它与 H 在电子角度上是相同的。如果 σ 是正的，那么取代基是吸电子的，将其与酸的强度联系，具有更强吸电子取代基的酸酸性更强。正的 σ 值意味着更强的酸，取代基也更吸电子。取代基在环上引起的正电荷越大，它的 σ 值也越大。负的 σ 值意味着更弱的酸，也更加给电子。 σ 键极化造成的诱导效应，对于取代基更近的 σ_m 比对于 σ_p 影响得更大。

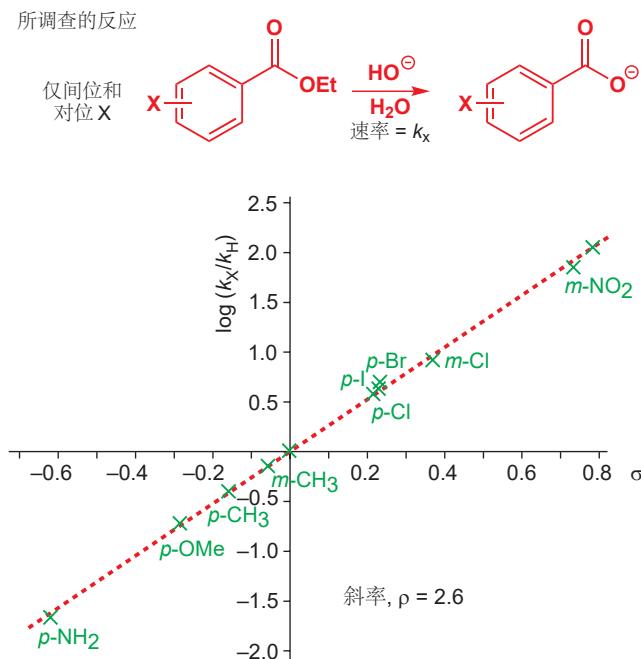
共轭通常在对位更加有效(见 Chapter 21)，因此共轭吸电子取代基的 σ_p 比 σ_m 更有效(吸电子基团更正，给电子基团更负)。确实， NH_2 基具有较大的负 σ_p 值， σ_m 则为零。 NH_2 基可从对位将电子强烈地贡献到苯甲酸的羰基中，但在间位则不能这与共轭，它的给电子效应与负电性氮的吸电子效应平衡了。

OMe 基的 σ_p 为负，而 σ_m 为正，这是由于，在对位时，孤对电子较弱的给电子作用更重要，而在间位时，负电性氧在环 σ 骨架上的吸电子效应更重要，此时孤电子的给电子作用并未抵达羰基。您不需要记忆任何 σ 数值。但您需要能够得出常见取代基 σ 的符号，并预测大概的值。



Hammett 反应常数 ρ

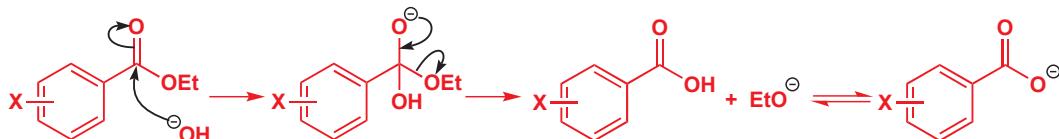
现在，我们可以回到我们的反应上：各种间位或对位取代的苯甲酸乙酯的碱性水解反应。在前文我们已画过图表(p. 1041)，但现在我们可以添加一些定量的细节。人们测量了这个二级反应的速率常数，下图中以 $\log(k_X/k_H)$ 形式与 σ 的关系示出，其中 k_X 是取代苯甲酸酯的速率常数， k_H 是未取代的苯甲酸酯的速率常数($X=H$)。



■ 认真理解 logs

两个值以 $x \log$ 单位的差异实际意味着 10^x 倍的差异。由苯甲酸乙酯水解的图表，您可以看出 $p-\text{NO}_2$ 苯甲酸酯水解的速率 10^2 倍快于未取代的苯甲酸酯，而 $p-\text{NH}_2$ 苯甲酸酯则慢 10^2 倍。

我们可以看出，反应发生的快慢与 σ 值有很好的对应关系；换句话说，点或多或少地排成一条直线。这条符合得极好的直线的斜率，被定义为字母 ρ ，表示所指的反应，相比于苯甲酸的电离，受取代基效应影响的敏感程度。水解反应的斜率 $\rho = +2.6$ 。这告诉我们，这个反应与苯甲酸的电离受取代基效应影响的方向一致(都是+)，它是 2.6 而非 1.0，即受影响得更多($10^{1.6}$ 倍)。我们已经知道，这个反应的机理是这样的：



■ Hammett 为取代基(substituent)选择了字母 σ (希腊字母 ς)，为反应(reaction)选择了 ρ (希腊字母 ρ)。

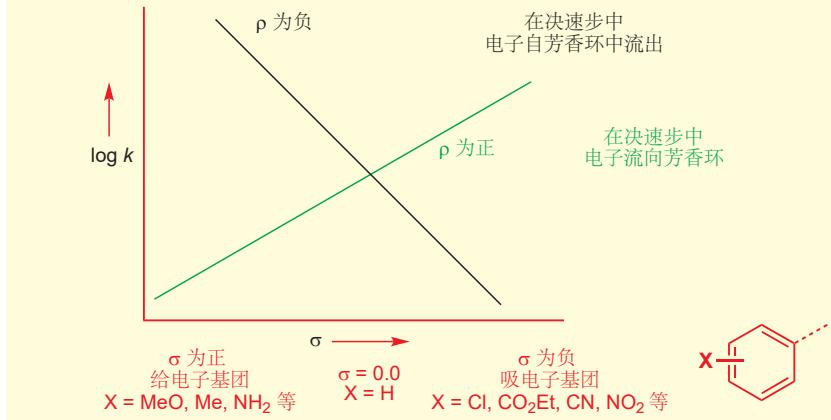
第一步很像是苯甲酸的电离。在羧基氧原子上出现了负电荷，而此负电荷就会被吸电子的 X 基所稳定。如果第一步是决速步，那么正的 ρ 值就说得通了。

现在，我们需要着眼于其他一些反应，先来深刻理解 Hammett ρ 值的含义。

● Hammett 反应常数 ρ 衡量反应受电子效应影响的敏感程度

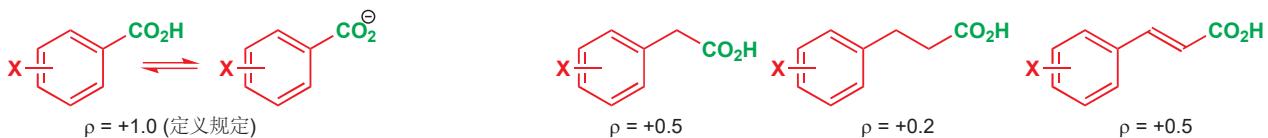
- ρ 值为正，表明过渡态中的电子比起始原料中的多。
- ρ 值为负，表明过渡态中的电子比起始原料中的少。

典型 Hammett 图



Hammett ρ 值为正的平衡

让我们举一个简单的例子，观察当我们仅仅将羧基远离环放置时 ρ 发生的变化。电离的 ρ 值更小了。这会是您所预期的——羧基离环越远，它就越不会考虑环是富电子还是缺电子。对于羧基和苯环间有两个饱和碳原子的情况，苯环取代基对于 pK_a 就几乎没什么影响了。但如果通过双键恢复电子联系， ρ 则会再次反升。



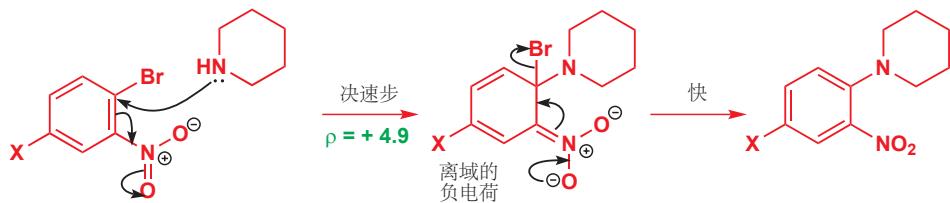
如果阴离子上的负电荷真的可以离域到环内，如在被取代的苯酚中，我们便会期待， ρ 的大小应当增加。苯酚和苯酚阴离子都是离域的，但离域在苯酚阴离子中更加重要。此效应对苯铵盐 (anilinium salts) 的电离更加显著，因为酸 ArNH_3^+ 并没有离域的孤对电子，而共轭碱 (ArNH_2) 有。



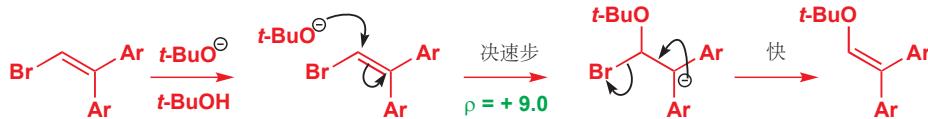
Hammett ρ 值为正的反应

ρ 值的大小和符号，会为我们提供在反应的决速步中所发生的事情。任何涉及亲核试剂进攻羧基

的决速步的反应都会具有大到大约 2–3 的 ρ 值，与酯的水解相同。较大的正 ρ 值通常暗示在过渡态中，有额外电子向环内的离域。经典的例子是提供加成–消除机理进行的芳香亲核取代反应 (Chapter 22)，它的 ρ 值为 +4.9，但即使是这样大的值，也不意味着在苯环上会具有完整的阴离子，因为在所有情形中，硝基都会带走绝大部分的负电荷。取代基 X 的帮助甚微。

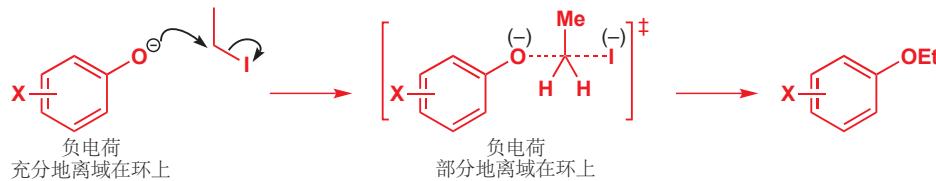


当没有硝基首当其冲地承担负电荷时，我们会得到完整的数值。此烯基取代基具有 +9.0 的 ρ 值。它不会是一个 S_N2 反应，要不然它的 ρ 值会较小；而它也不会是一个 S_N1 反应，因为这样的话 ρ 值则会为负 (过渡态中电子较少)。它一定是通过有向两个苯环离域的苄基阴离子的中间体的加成–消除机理完成的。

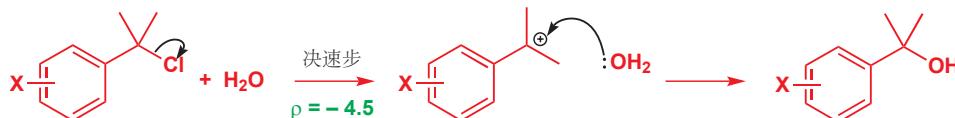


Hammett ρ 值为负的反应

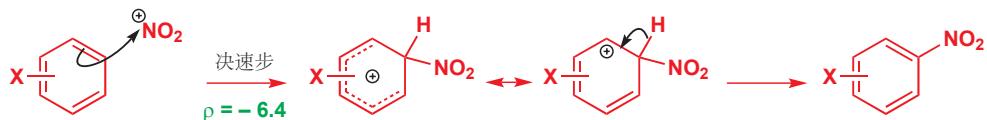
负的 ρ 值表明电子会自环向外流动。一个有代表性的例子是苯氧基阴离子对 EtI 上碘的 S_N2 取代反应。这个酚氧的 ρ 值为 -1.0。虽然过渡态具有负电荷，但由起始原料向过渡态变化时，芳环上的电荷实际上是在减少的。



在与环相连的碳原子上的 S_N1 反应具有较大的负 ρ 值。此例子有一个叔苄基阳离子中间体，而决速步当然是该阳离子的形成。阳离子与环相连，并会离域在环上，其 ρ 值为 -4.5，大约与我们在上一节讨论的通过加成–消除机理对硝基苯的亲核取代反应的数值相同(只不过是负的)。

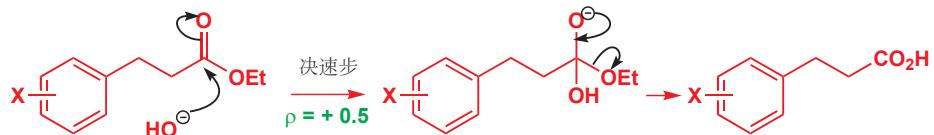


在芳香亲电取代反应 (Chapter 21) 中，出现了最大的 ρ 负值，此反应用到了环内的电子，并有一个在环本身上带正电荷的中间体。有些电荷在过渡态中已经存在。下面简单的硝化反应的 $\rho = -6.4$ ，而芳香亲电取代反应的 ρ 值通常都在 -5 到 -9 的范围内。负的 ρ 值意味着电子从环内流出。

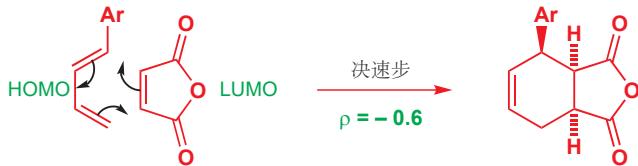


Hammett ρ 值较小的反应

较小的 Hammett ρ 值可以从如下三种方式中产生。第一种情形是，被用于机理探针的芳香环可能离能产生显著效果的位置太远了。比如 3-芳基丙酸酯 碱性水解的 ρ 值为 +0.5，能达到这么大已经很令人惊讶了。



第二个情形是知识性的，它包含那些不依赖电子流入或流出环的反应。周环反应是重要的例子，芳基丁二烯与马来酸酐的 Diels–Alder 反应表现出很小的 ρ 负值，为 -0.6。这样的小值与不涉及电荷的积累或分散的机理是相一致的，但符号有些趣味。在 Chapter 34 中，我们用双烯的 HOMO 和亲双烯的 LUMO 解释了这类 Diels–Alder 反应。 ρ 的负号，尽管数值本身很小，但也支持了电子由双烯流入亲双烯的观点（译者注：亲双烯为吸电子的马来酸酐），若在 Ar 上有给电子基团，这个反应会更快一点，因为给电子基团提高了双烯的 HOMO 能量。



第三种情形在很多方面上都是最有趣的一种。我们了解过，苯甲酸乙酯 (ArCO_2Et) 碱性水解的 ρ 值为 +2.6，这对于涉及与芳环共轭的羰基的亲核进攻，是一个合理的数值。同样的酯在酸性溶液中的水解，也涉及对同一个羰基的亲核进攻，但 ρ 值则为 +0.1。换句话说，取代的苯甲酸酯，无论取代基如何，在酸性溶液中水解得几乎一样快。我们需要着眼于完整的机理并解释这一引人注目的结果。

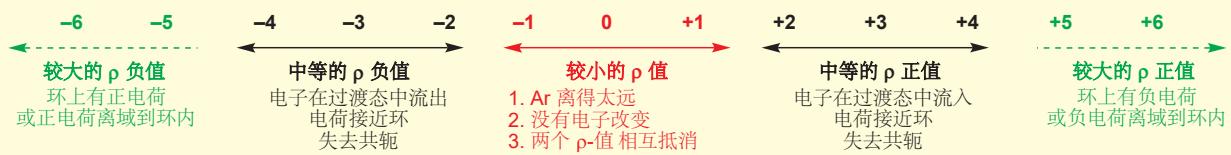


我们在 Chapter 12, p. 258 已经提出过这一点。

第 1、3 和 5 步不会是慢的，因为它们仅仅是氧原子间的质子转移，只剩下第 2 步和第 4 步可能是决速步。弱亲核试剂水对低浓度的倍质子化的酯的双分子加成（第 2 步）是吸引人的候选者，而第 4 步——乙醇的分子内脱去和羰基的重新形成应当是快的。如果第 2 步是决速步的话， ρ 值会是什么样的呢？它会由两部分组成。质子化步骤的平衡 ρ 值和水加成步骤的反应 ρ 值。第 1 步涉及电子的流出，第 2 步涉及电子的流入，这两个步骤的 ρ 值具有相反的电荷。我们知道，第 2 步的 ρ 值大

约为 +2.5 (和酯碱性水解中一样), 那么质子化平衡步骤便大约为 -2.5, 这是合理的。于是导出了解释: 第 2 步是决速步, 但第 1 和第 2 步的 ρ 值大约与彼此抵消了。在决速步前所有的步骤都会出现在速率方程中, 同样也影响着 Hammett ρ 值。

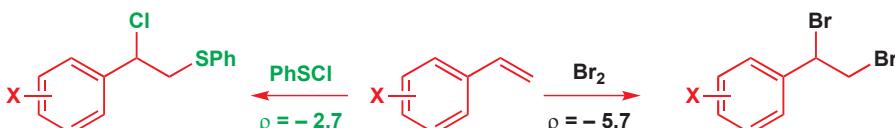
● 总结: 诠释 Hammett ρ 值



您当然不应记忆图表中的数字, 但您需要对每组数值所表明的信息有粗略的认识。现在, 您应当能知道为什么 Hammett 关系是否是很好的直线并不重要了。我们只想知道 ρ 是 + 还是 -, 只想知道, 比如, 它是 3 还是 6, 讨论 3.4 和 3.8 之间的差异是没有意义的。

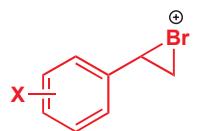
用 Hammett ρ 值揭示机理

溴对烯烃的亲电进攻通常经历三元环溴𬭩离子进行, 有时我们会说, 这是通过对立体化学的研究获得的结论。下面有两个非常相似的炔烃的反应——与溴单质的反应和与 PhSCl 的反应。在没有更多信息的情况下, 我们可能认为它们都通过同一种机理进行。然而, 这两个反应的 Hammett ρ 值相当不同。



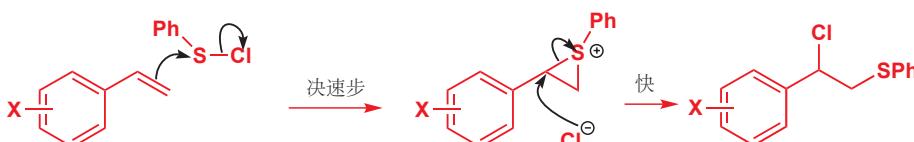
Chapter 19 提供了这些机理完整的描述。Chapter 27, p. 658 还要更多关于次碘酰氯 (sulfenyl chlorides) 的内容。

溴代反应的 ρ 值当然在“较大值”的范围内, 这意味着反应中会有正电荷形成, 而正电荷会离域到苯环上。因此溴𬭩离子显然没有形成, 形成的是一个仲苄基阳离子, 它可以被离域效应更有效地稳定。



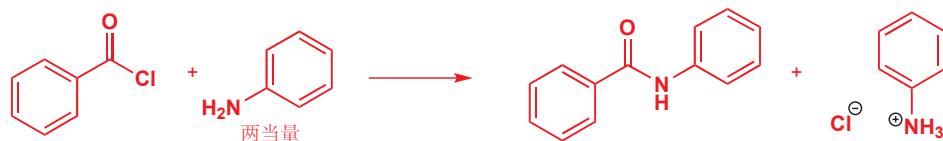
并未在此情形中形成

另一方面, 次碘酰化反应具有中等的 ρ 负值。在此反应中, 没有在环上离域的阳离子形成, 但电子会流出环, 我们也怀疑有共轭效应的损失。这些现象都很好地符合了三元环中间体的形成。由这样的实验, 我可以知道, PhSCl 比溴单质更容易与烯烃通过环状阳离子中间体立体专一性地反应。

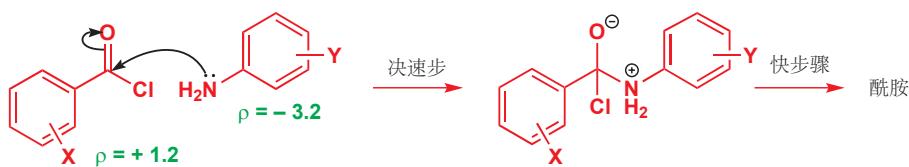


由 Hammett 图获取过渡态的完整特征

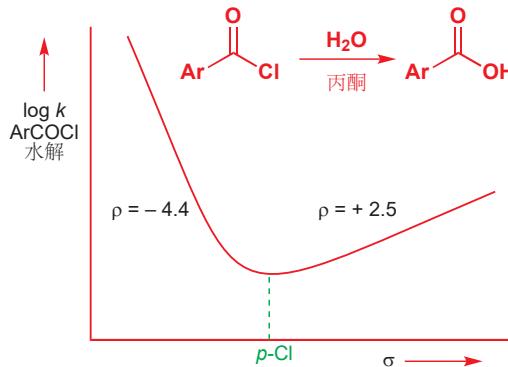
如果将机理探针插到试剂的两个不同的位点上，并分别进行实验，我们还可以获得更多的关于反应机理的信息。如果我们在要研究一个亲核试剂和一个亲电试剂之间的反应，我们就也许可以通过分别变化两个试剂上的取代基，绘制 Hammett 图。胺与酰氯的酰基化反应是一个例子。



如果我们变化酰氯的结构，我们可以得到 +1.2 的 ρ 值，羰基亲核进攻过程的典型值。如果我们变化胺，我们可以得到 -3.2 的 ρ 值，这也是原本与环共轭的电子从共轭中离开并形成新键的过程的典型值。数字的对比告诉我们，速率受胺亲核性的影响是 100 倍多于受酰氯亲电性的影响的。

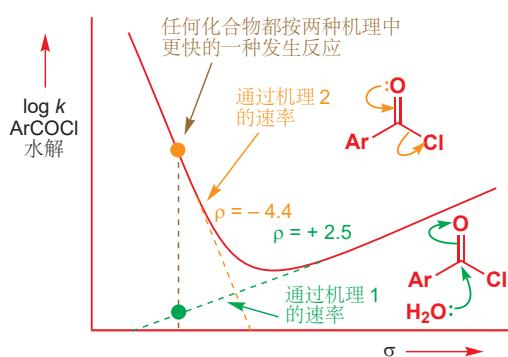


非线性 Hammett 图



苯甲酰氯在丙酮水溶液中水解的 Hammett 图确实非常古怪。想要给出有用的信息，Hammett 图不一定要是完美的直线，但此图显然是由两条相交的组成的。这可能让我们觉得是一个灾难，但事实上，它向我们展示了一些相当重要的信息。在有更强吸电子取代基的，曲线的右半部分，斜率为 +2.5：这是对于水进攻羰基的决速步，我们应当期待的数字。但当我经过对氯代化合物，转向吸电子能力没那么强的取代基时，反应速率突然开始增加，曲线左半部分的斜率为 -4.4。

这会意味着什么呢？如果一个反应的曲线具有一个不连贯的点，向左向右都会使反应加速——这必定是因为机理的改变。如果一个反应可以通过两种机理发生，它就会选择更快的一个运行。机理 1 是水对羰基决速的亲核进攻。

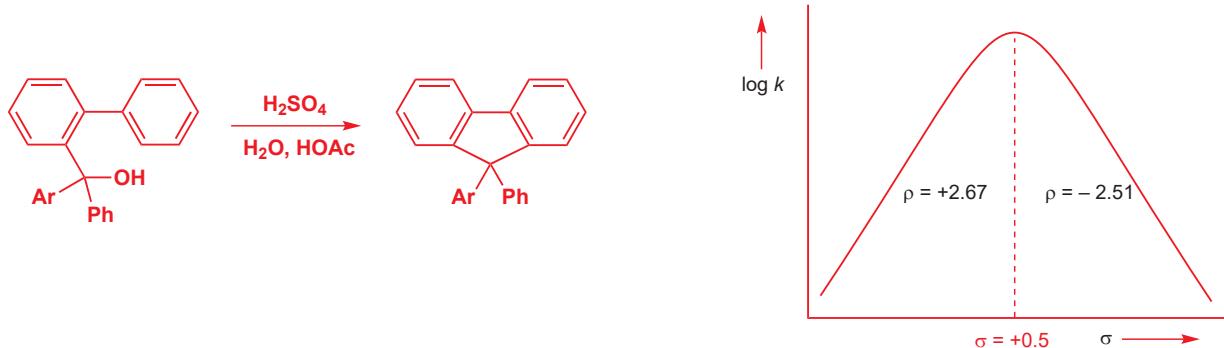


另一种机理对于更给电子的取代基发生得更快，它具有很大的 ρ 负值，这表明决速步中有阳离子形成。此机理（机理 2）一定是在水进攻前，通过失去氯离子形成酰基𬭩离子的类 S_N1 过程。

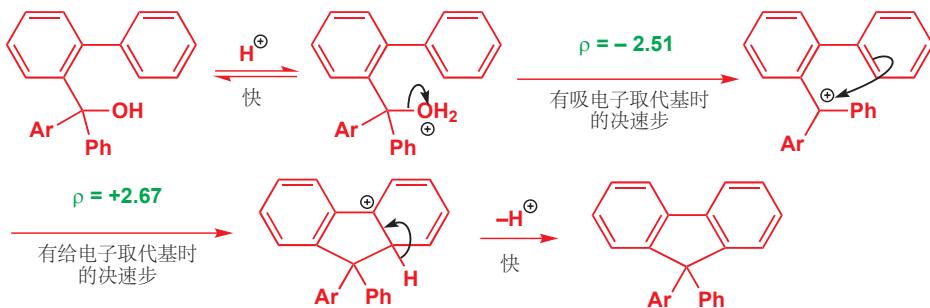
机理 2:



如果 Hammett 图向另一种方向弯曲，速率则会在不管从哪一侧经过不连贯点时减慢，这意味着机理只有一种机理，但机理的决速步发生了改变。虽然反应通过可能的机理（仅一种）中最快的一种发生，但速率会被机理中最慢的步骤所限制。二苯代物的分子内 Friedel-Crafts 酰基化反应便是一个例子，二芳基甲醇是其中的烷基化试剂，它会进攻其中一个苯环的邻位。



Friedel-Crafts 反应 (Chapter 21) 的碳阳离子中间体相当稳定，既是叔的，又是苄基的，一般是决速步的碳阳离子形成过程，必然具有负的 ρ 值，当取代基的给电子能力增加时会发生得更快。而环化过程则会将电子从环中推向碳阳离子，并具有正的 ρ 值。在这两个步骤中，电子的流入和流出都在相同的碳原子上发生，因而 ρ 仅符号相反，而大小大约相同是合理的。



- 一个反应会通过可能的机理中最快的一种发生，但却会将可能的决速步中最慢的一个作为决速步。

随着本章的发展，我们将见到更多 Hammett ρ 值与其他证据一同使用的情形。现在，是时候看看其他可用的证据了。

反应机理的其他动力学证据

动力学同位素效应

■ 您知道，同位素具有不同的物理性质——比如它们的核自旋是不同的，核自旋影响它们在 NMR 机器中的行为。我们在 Chapter 3 中同样向您展示过，IR 振动频率是取决于质量的，在那里，您见到 C-D 键的振动频率低于 C-H 键。这与我们将要向您介绍的动力学同位素效应的来源有非常密切的联系。

■ 有关动力学同位素效应理论的完整解释超出了本章的内容，您可以从物理有机化学的书籍中读到。

到目前为止，您可能一直假设同一元素的不同同位素在化学上是完全相同的。这是恰当的，它们仅在原子核的中子数上有所区别：化学性质通常只取决于电荷、轨道，以及电子。发现这不一定完全正确可能令您感到震惊。同位素在化学上也可能有所差异，因为有些化学性质会与原子质量有关。然而，这种差异仅对于氢元素是显著地——其他元素都不会有相差两倍以上质量的同位素存在。当在同一反应中，将 (¹H) 氢原子换为 (²H) 氚原子时，可用观察到速率上的改变，这就是动力学同位素效应 (*Kinetic isotope effects*)。反应的动力学同位素效应 (KIE) 被定义为

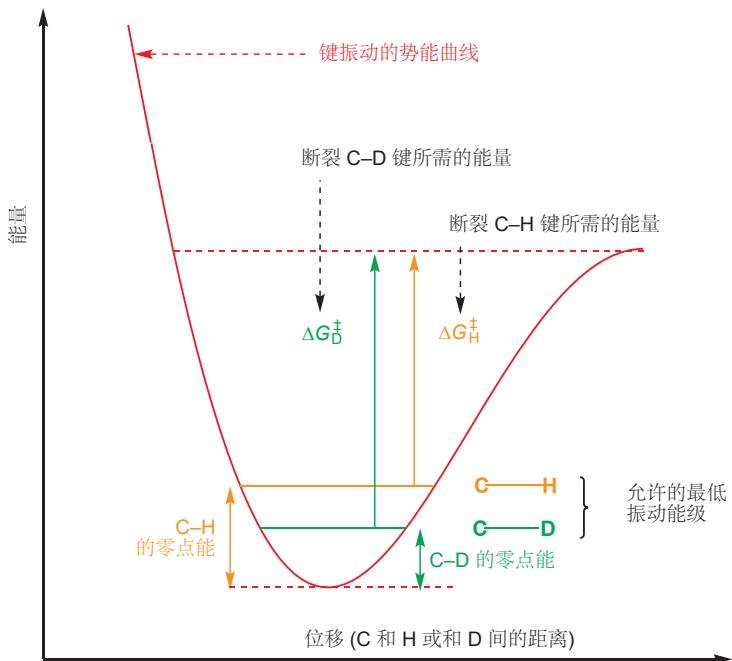
$$k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$$

$$\text{KIE} = k$$

其中 k_{H} 是含 ¹H 原子的分子的速率， k_{D} 是含 ²H (氘，D) 原子的分子的速率。

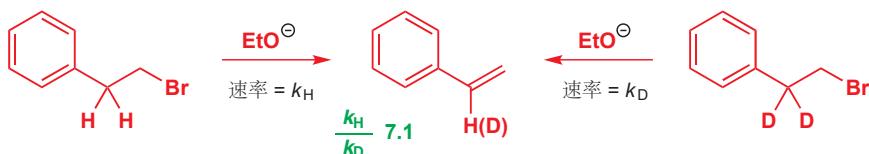
动力学同位素效应从何而来呢？即使在最低能的状态下，一根共价键也不会停止振动 (vibrate)。如果它停止振动，它将违反一个最基本的物理原理，海森堡不确定性原理 (Heisenberg's uncertainty principle)，即电子的位置和动量不能同时确定：不振动的一对电子动量为零，位置也固定。一根键可具有的最小振动能量被称为零点能 (zero point energy)，零点能取决于成键原子的质量——重原子的零点能低于轻原子。

零点能和动力学同位素效应



若要断裂一根共价键，原子核需要从开始的位置分开，这一过程需要特定数量的能量。此能量会将键的振动状态升高到断裂的位置。为了讨论的方便，让我们以断裂在最低能量的 C-H 键为例——上图显示了所需的能量，我们可以称之为 $\Delta G^{\ddagger}_{\text{H}}$ 。C-D 键的断裂也是相同的：但由于 C-D 键的零点能小于 C-H 键，因而 C-D 键的断裂就需要稍多一点的 $\Delta G^{\ddagger}_{\text{D}}$ ：换句话说，C-D 键比 C-H 键略强。这意味着只要决速步中涉及与 H (或 D) 成的键，有 C-H 键断裂的反应会比有 C-D 键断

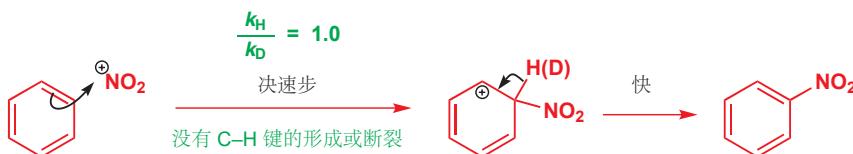
裂的反应发生得快。对于在室温下发生的有与 H 或 D 成的键断裂的反应，KIE 的最小值大约为 7。例如，对比下面两个消除反应的速率，在 25 °C 下 k_H/k_D 为 7.1。



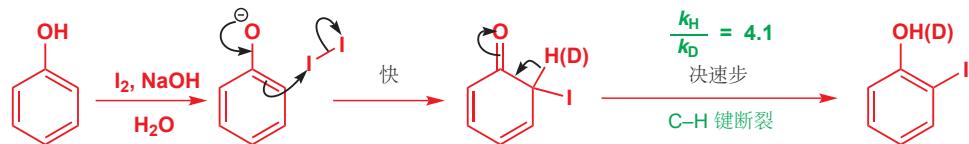
KIE 不等于 1 告诉我们，C–H (或 C–D) 键在决速步中会发生断裂，因而这个反应必然是一个 E2 消除反应。E1 消除反应的决速步不涉及 C–H 键的断裂。

► E1 和 E2 机理已于 Chapter 17 中阐明。

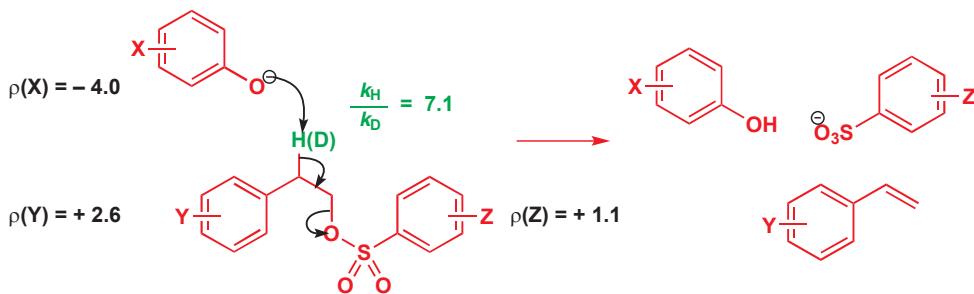
在 Chapter 21 中，我们告诉您，苯硝化反应的决速步是亲电试剂对苯的进攻。通过将苯上的氢原子换成氘，我们可以很容易地确认这一事实。如此替换后，反应的速率与之前相同，因而决速步中不涉及 C–H (或 C–D) 键的断裂。如果涉及 C–H 键断裂的第二步是决速步，那么反应会在将 H 替换为 D 后变慢。



与之对比，苯酚在碱性下的碘代反应具有氘同位素效应， $k_H/k_D = 4.1$ 。很明显，现在，从中间体上失去质子是决速步——酚氧基离子反应得非常迅速，第一步要比第二步快。

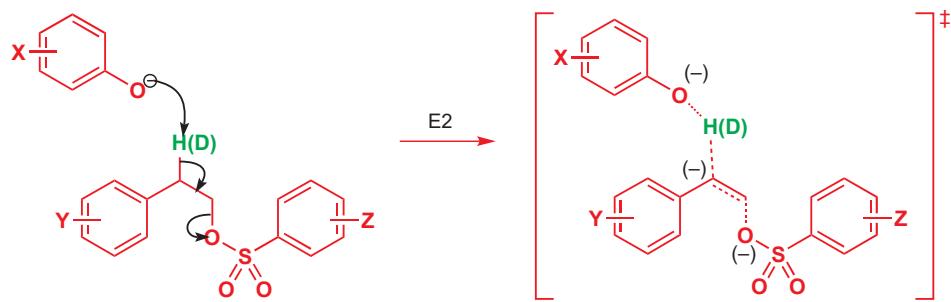


氘同位素效应可以补充由 Hammett 图得知的信息，以建立对过渡态的认识。下面的消除反应可测得三个独立的 Hammett ρ 值，此信息非常有价值。另外，还观察到了被进攻的氢原子较大的 KIE 值， $k_H/k_D = 7.1$ 。



不出所料的是，碱 (ArO^-) 会贡献电子，而离去基团 (ArSO_3^-) 会接受电子， ρ 值也如此表明。较大的氘同位素效应告诉我们，反应是一个 E2 反应。不仅如此，从与质子失去的位点相邻的芳环中等的 $\rho(Y)$ 正值，我们还可获知过渡态其他的特征。(对于完全协同的 E2 反应，)人们会认为这个环仅仅是旁观者，但事实上，反应涉及了负电荷的积累，负电荷会被吸电子取代基 Y 所稳定。如果

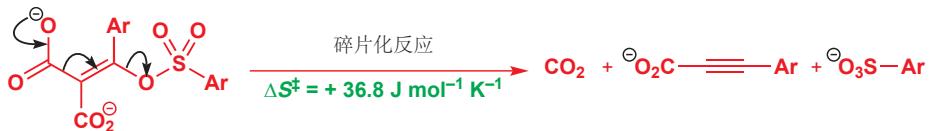
我们假设过渡态中质子的拔取先于离去基团的离去，这便可以得到解释了。



活化熵

译者注：本书没有提到如何获知活化熵，实际上活化熵可以与阿伦尼乌斯方程 (p.257) 的指前因子存在联系。

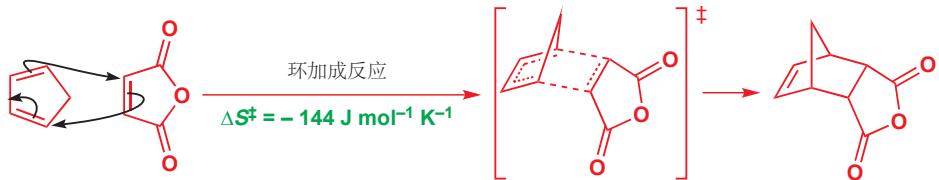
活化熵 (entropy of activation), ΔS^\ddagger , 会告诉我们一个反应由起始原料到过渡态，秩序 (order) 上的增减程度。正的 ΔS^\ddagger 意味着熵的增加，或秩序的减少；而负的 ΔS^\ddagger 意味着秩序的增多。一般来说，由一个分子得到两个产物的单分子反应具有正的 ΔS^\ddagger ，双分子反应则具有负的 ΔS^\ddagger 。碎片化反应 (Chapter 36)，比如下面的由一个分子碎裂成三个分子的脱羧反应，具有正的 ΔS^\ddagger ，此情形中 $\Delta S^\ddagger = +36.8 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ 。



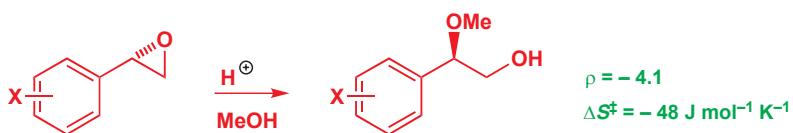
■ 活化熵以 $\text{J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ 为单位。本书中所有的数值都以 $\text{J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ 为单位，但您会在某些旧书中见到“熵单位 (entropy units)”(e.u.)，即 $\text{cal mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ 。以 e.u. 为单位的数值乘以 4.18 即可得到以 $\text{J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ 为单位的数值。

Interactive mechanism for the Diels–Alder reaction

另一个极端是环加成反应 (Chapter 34)，比如说几页之前提到的 Diels–Alder 反应。这类反应不仅需要由两个试剂组合成一个产物，而且还需要在过渡态中非常精确的取向，通常意味着较大的 ΔS^\ddagger 负值。Diels–Alder 反应的 ΔS^\ddagger 通常在 -120 到 $-160 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ 之间。经典的环戊二烯与马来酸酐的反应 $\Delta S^\ddagger = -144 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ 。

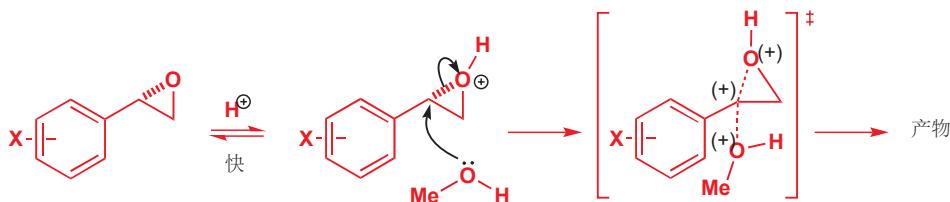


上述数值是您也许能见到的活化熵的范围。较大的负值很常见，但只能找到较小的正值。最大的负值适用于所有试剂均不大量存在时的双分子反应；较小的负值可能意味着与溶剂或其他大量存在的试剂发生的双分子反应，下面苯乙烯氧化物的酸催化开环反应就是一个很好的例子。



Hammett ρ 值为 -4.1 ，这表明存在碳阳离子中间体，反应的区域选择性 (MeOH 进攻苯位) 也可表明同样的事实；但立体化学 (反应伴随翻转发生) 和不太负的活化熵 ($\Delta S^\ddagger = -48 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$) 表明

反应是一个具有松散过渡态的 S_N2 反应，并在苯位碳上有大量的正电荷积累。这两类证据都不足以单独确定反应的机理。

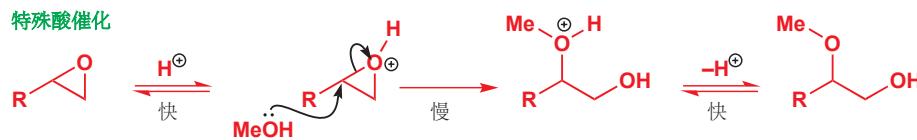


酸催化和碱催化

如您在本书中一直见到的，酸和碱最广泛的用途是加速反应的发生。如果您想要成酯——请加一些酸。如果您想要酯水解——请加一些碱。我们在 Chapter 12 中解释了酸和碱帮助反应进行的方式，并向您介绍了特殊 (specific) 酸、特殊碱、一般 (general) 酸、一般碱的术语。现在，我们将更加详细地着眼于这些类催化剂，并为您提供关于在任何特定反应中，哪一种会起作用的指示。

关于酸碱催化剂早期的讨论，以及特殊、一般酸碱催化术语的含义，请见 Chapter 12, pp. 262–264。

首先，让我们着眼于一个**特殊酸催化**的例子。这是上文的反应所需要的种类——环氧不能与甲醇反应，但如果我们先将环氧质子化，反应然后就能发生了。特殊酸催化剂使亲电试剂质子化，并使之更加亲电。



另一方面，我们可以推断出，甲醇并不是足够好的亲核试剂，用碱使之去质子，可以得到亲核得多的甲氧基阴离子，反应同样会进行。这类碱催化——使亲核试剂去质子并使之更加亲核的——是**特殊碱催化**。



特殊酸催化

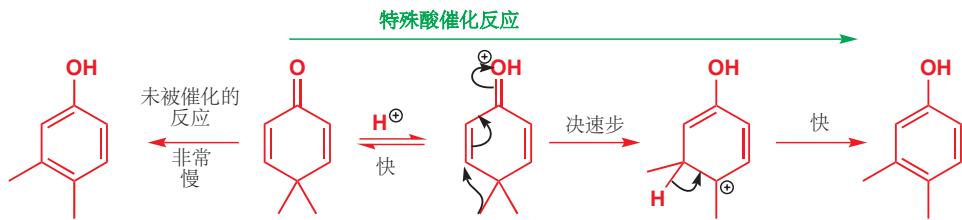
特殊酸催化 (specific acid catalysis, SAC) 涉及化合物快速的质子化过程，此过程后是慢步骤，而与未被催化的反应对比，慢步骤正是被质子化的化合物更强的或许所加快了。您刚刚见到了环氧开环的例子，Chapter 12 中的酯水解 (或形成) 亦是如此。



更有趣的反应是二烯基酮-苯酚重排。没有酸存在下的重排反应非常慢，但是一旦酮氧被质子化，它便会非常快地发生。此反应同样包含快速的质子化平衡，紧跟着的是涉及质子化物种的反应

您在 Chapter 36 中了解了此重排反应。

的决速步：这是一个 SAC。



这种催化仅取决于溶液的质子化能力。化合物必须被质子化才能反应，因而催化剂必须是一个足够强的酸。并不需要所有分子都被质子化——由于催化剂酸会在反应结束后重新生成，因而只要足够让反应发生就可以了。在特殊酸催化的反应中，反应的速率取决于反应混合物的 pH。只有在 pH 与底物共轭酸的 pK_a 非常接近或低于它时，SAC 才可工作，反应速率的 \log 与溶液 pH 成正比。

有这种机理的反应可通过一个相当显著的实验表明。如果反应在氘代溶剂 (D_2O 替换 H_2O) 中进行，反应的速率会增加。这不是动力学同位素效应，而是一种溶剂同位素效应 (solvent isotope effect)，需要一些解释。如果您考察前几页 SAC 的三个例子，您会发现他们都有如下的这种特征：快速的质子转移，和不涉及与氢成键的断裂或形成的决速步。通式为：



反应的速率是决速步的速率：

$$\text{速率} = k[XH^\oplus]$$

中间体 $[XH^\oplus]$ 的浓度与 pH 和底物的浓度相关，比例系数为质子化反应的平衡常数， K 。即：

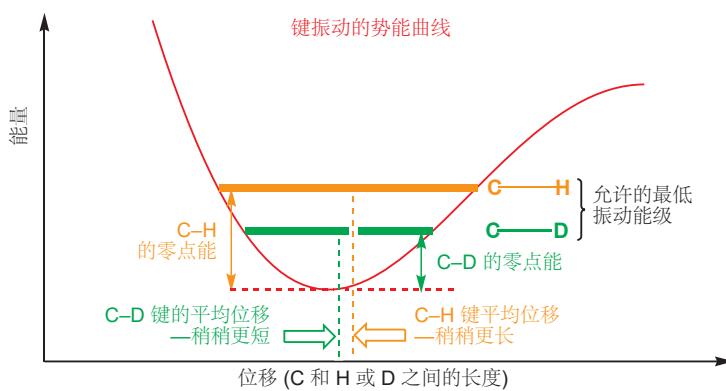
$$\text{速率} = kK[H^\oplus][X]$$

在酸催化反应中，与 H (或 D) 成的键并没有在决速步中断裂，因而将氢换为氘也不会使 k 发生改变。这意味着如果反应在 D_2O 中发生得比 H_2O 快，那么一定是 K 在 D_2O 中更大导致的。SAC 对于在 D_2O 中的 D_3O^+ 比在 H_2O 中的 H_3O^+ 更加有效，在任何时候都有更多的底物被质子化 (氘离子化) (热力学)。

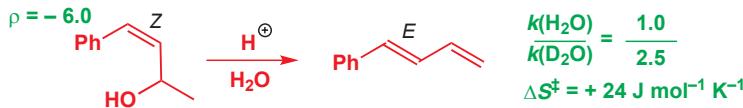
● 溶剂逆动力学同位素效应 ($k[D_2O] > k[H_2O]$) 可以表明特殊酸催化的存在。

■ 当然，在 H_2O 中使用 D_3O^+ 是不可行的，因为 H 和 D 会非常快速地交换。溶剂会决定所存在的酸。

这有时被以 D_3O^+ 是比 H_3O^+ 更强的酸来解释。这在一定程度上是正确的。完整的真相是， D_2O 中的 D_3O^+ 是比 H_2O 中的 H_3O^+ 更强的酸。水 (H_2O) 对于 H_3O^+ 是比 D_2O 对于 D_3O^+ 更好的溶剂化试剂，因为 $O-H$ 键要比 $O-D$ 键更长。同样请看我们在 p. 1050 展示给您过的，只是改成了 $O-H$ 和 $O-D$ 键的，势能曲线。键的平均长度 (平均位移) 是在势能阱中代表其能级的线的中点值。您很容易看出，由于键的不对称性， $O-H$ 键的中点比 $O-D$ 键的中点更远。 $O-H$ 键也比 $O-D$ 键更长，因而也可形成更强的氢键。这些氢键在使 H_3O^+ 溶剂化的作用上发挥着用途，因而 H_2O 中的 H_3O^+ 相比于 D_2O 中的 D_3O^+ 更不愿意给底物质子化。



让我们用一个例子说明这些问题。下面的 *Z* 烯丙醇会在酸性溶液中脱水得到 *E* 双烯。如图总结了我们获得的多个有关机理的数据。您可能也会留意，产物在 D_2O 中脱水后并不含氘。



Hammett ρ 值为 -6.0 ，这表明反应有一个碳阳离子中间体；活化熵的正值表明，决速步中的无序性提高，也许决速步是一个分子断裂成两个分子的过程。溶剂氘逆同位素效应（在 D_2O 中反应得比 H_2O 中快）强烈表面 SAC 的存在。将这些信息放在一起，我们可以得到一个机理——一个 SAC 的简单例子。没有在碳上的质子化出现。



■ 您可以将此机理与本章前文描述的同一双烯的异构化作用对比。

● 特殊酸催化的特征总结

- 1 只有 H_3O^+ 是有效的催化剂；只有 pH 重要。
- 2 通常意味着，决速步涉及质子化的物种。
- 3 只在 pHs 接近或低于底物共轭酸的 pK_a 时有效。
- 4 决速步中不涉及质子转移。
- 5 只有简单的单分子或双分子步骤——中等的 $+\Delta S^\ddagger$ 。
- 6 溶剂逆同位素效应 $k(\text{H}_2\text{O}) < k(\text{D}_2\text{O})$ 。

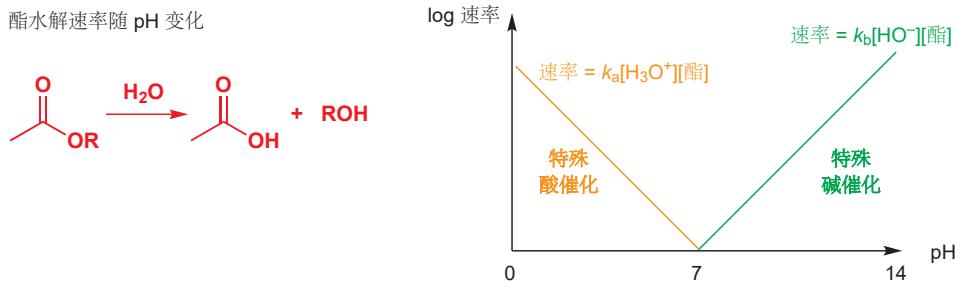
特殊碱催化

硬币的另一面是特殊碱催化 (specific base catalysis, SBC)。SBC 通常涉及底物在快平衡中的去质子，所得阴离子发生反应的决速步。您所熟悉的大多数碱催化反应，都是通过 SBC 完成，比如硫醇使环氧开环。

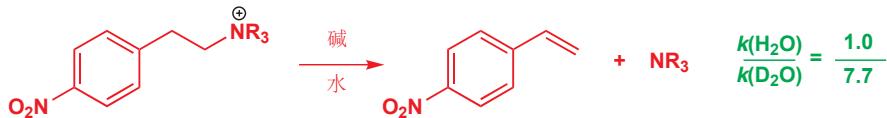


和 SAC 一样，反应的速率取决于溶液的 pH。如果它在硫醇的 pK_a 附近或者还要高，那么则会有烷硫基阴离子形成，然后比未电离的硫醇快得多地使环氧开环。决速步产出的氧阴离子会将亲核试剂重新生成。

特殊酸和特殊碱催化可在同一反应中起作用的现象是很常见的，这取决于反应发生的 pH。事实上，您在 Chapter 12 中见到的酯水解就是这样的，简单酯，如醋酸乙酯水解的 pH-速率剖面图 (Chapter 12) 是两条直线在大约中性处 (于零速率) 相交构成的。醋酸乙酯可通过仅 SAC 或仅 SBC 发生。

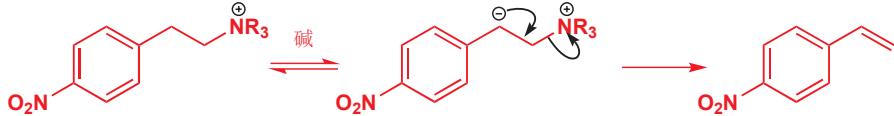


由杂原子碱拔取杂原子上的质子的过程绝不会是决速步，因为这样的过程往往发生得很快。但是，从碳上失去质子的过程可以是决速步。在叔胺在碱性溶液中的消除反应中，发现了引人注目的非常大的溶剂氯同位素效应。



► E1, E2, 和 E1cB 机理已于 Chapter 17 中描述。

详细机理不会是 E2，否则如果有同位素效应，也会与事实的方向相反。然而，既然有 SBC，反应的机理可以是 E1cB，有碳阴离子作为中间体。



微观可逆性

两种化合物，如此处的起始原料和中间体之间，只有一条最低能的路径实现相互转换。所有逆向反应的微观细节对于正向反应都完全是一致的。这是微观可逆性原理 (principle of microscopic reversibility)。在这里，我们使用了来自逆向反应的证据 (由水到碳阴离子慢的质子转移) 告诉我们关于正向反应的信息。

所观察到的同位素效应确实是逆同位素效应 (在 D_2O 中发生得比在 H_2O 中快)，但是效应太强，溶剂同位素效应不太能做到如此，它更像是逆的动力学同位素效应。确实如此。叔胺，即使带正电荷，也不是非常好的离去基团 (R_3NH^+ 的 pK_a 大约为 10)，因而去质子的步骤是可逆的，碳阴离子既可以转化回起始原料，也可以消除得到产物。对于前一种出路，碳阴离子使 H_2O 去质子要比使 D_2O 去质子快得多 (事实上是 7.7 倍)，这是最普通的动力学同位素效应。在 D_2O 中前一种出路发生得慢，后一种出路，碳阴离子消除得到产物就会发生得快了。

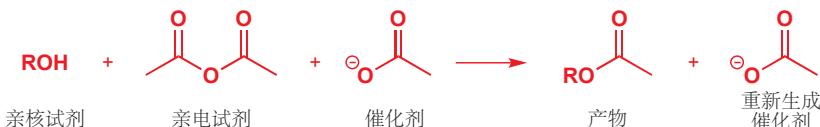
● 特殊碱催化的特征总结

- 1 只有 HO^- 是有效的催化剂；只有 pH 重要。
- 2 通常意味着，决速步涉及去质子化的物种。
- 3 只在 pHs 接近或高于底物的 pK_a 时有效。
- 4 决速步中不涉及杂原子到杂原子的质子转移，但涉及包含 C-H 键的质子转移。
- 5 只有简单的单分子或双分子步骤——中等的 $+ \Delta S^\ddagger$ 。
- 6 溶剂逆同位素效应 $k(\text{H}_2\text{O}) < k(\text{D}_2\text{O})$ (而且比特殊酸催化明显)。

一般碱催化

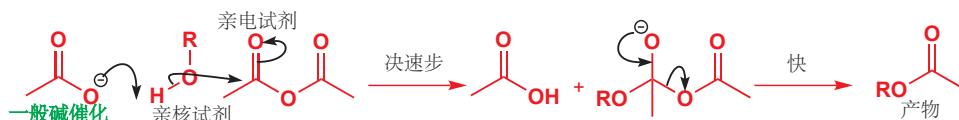
在 Chapter 12 (p. 263) 中我们指出了，即使很弱的碱——不能通过我们刚才描述的 SBC 的机理使亲核试剂去质子的碱——也可以扮演催化剂。这样的催化剂被称为**一般碱催化剂**，它们是被称为“一般”而非“特殊”的酸-碱 催化剂平行类别。一般碱催化 (general base catalysis)，简称 GBC，它不仅取决于 pH (即氢氧根的浓度)，还取决于其他碱的浓度。一般酸催化 (general acid catalysis)，简称 GAC，也是不仅取决于 pH (即 H_3O^+ 的浓度)，也取决于其他未解离的酸 HA 的浓度。一般 酸-碱 催化是一类温和的催化剂，是生命体代谢过程中，酶催化反应的特征。

在一般碱催化反应中，质子迁移不会在决速步之前完成 (不像 SBC 中那样)，但却会在决速步中发生。简单的例子是乙酸根离子在由醇和乙酸酐成酯的反应中起到的催化作用。



► Chapter 12中有对此反应的一些讨论。Chapter 10 提到了在涉及羧基的机理中确定质子转移的困难性。

这个催化剂是如何工作的呢？乍一看，似乎没有可行的机理。乙酸根不能扮演特殊碱——它的碱性 (pK_a AcOH 4.7) 远弱于移去醇 (pK_a 大约 15) 质子的所需。它也不能像吡啶 (p. 200) 那样扮演亲核试剂，因为乙酸根对乙酸酐的亲核进攻相当于没有反应，只是重新生成起始原料。它唯一能做的是在反应发生的同时移去醇的质子。



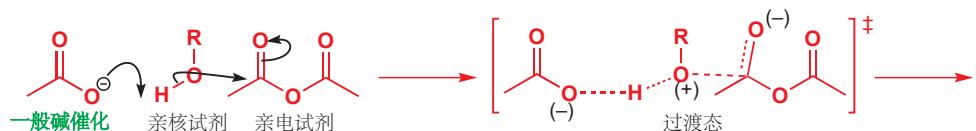
您马上就会发现，这个机理有非常大的缺点：决速步是三分子过程——三个分子要发生碰撞。这在活化熵中会非常明显地表现，是一个非常巨大的负值——此反应大约为 $\Delta S^\ddagger = -168 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ 。也因此，GBC 或 GAC 反应通常都只能在三分子都大量存在时有效——例如上述反应可能在 ROH 溶剂中进行，以使 ROH 始终存在。我们同样可以预期，由于决速步中涉及 ROD、ROH 与氢成的键断裂，因而有一个正常动力学同位素效应存在：此处 $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 2.4$ 。

► 您第一次遇到三级动力学时 (由多于一个步骤组合得到的三级动力学，见 p. 261)，我们就指出了，真正的三分子步骤是不可能的。

为了理解为什么 GBC 可以工作，着眼于没有催化剂时的机理会有所帮助。



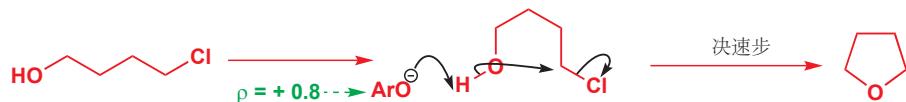
乙酸根催化剂不能移去起始原料中的质子，但却很容易移去在醇氧原子上带正电的中间体中的质子。起始原料的 pK_a 高于 HOAc 的 pK_a ，但中间体的 pK_a 低于它很多。在决速步之中的某个位置，ROH 质子的 pK_a 就会经过乙酸的 pK_a ，这时乙酸根的碱性就足以移去它了。GBC 可有效地使过渡态去质子。



那么我们如何发现 GAC 或 GBC 反应呢？嗯，首先我们需要控制恒定 pH，研究并去除“特殊”样式的酸和碱，SAC 或 SBC 只取决于 pH。如果我们发现，在恒定 pH 下反应的速率会随弱碱浓度的改变而改变，那么我们得到了 GBC。下面三元和五元环醚的形成过程显示了 GBC 和 SBC 之间的对比。环氧的形成一定是 SBC，在 pH 8 到 12 之间，它的速率与 pH 存在线性关系，在恒定 pH 下改变碳酸根离子 (CO_3^{2-}) 的浓度并不能改变速率。存在溶剂逆同位素效应，亲电碳原子上的芳基取代基会给出小 ρ 正值，表明这个反应是阴离子的 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应。



四氢呋喃 (THF) 的形成反应，同样会在更高的 pH 下发生得更快，但与环氧的形成反应相比，在恒定的 pH 下改变碱还会额外增加它的速率。如果用酚氧基阴离子 (ArO^-) 做催化剂，Hammett ρ 值为 +0.8，这表明电子流出芳环。存在较小的正常动力学同位素效应， $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 1.4$ ，因而在此反应中，SBC 和 GBC 都会起作用。下面是 ArO^- 做 GBC 的机理。



为什么它们是不同的呢？因为 THF 很容易形成，过渡态没有张力存在，只需一点——GBC 能完成的——帮助就可以帮助反应的发生。但环氧的张力非常大，起始原料在环化发生前需要先在能量上升高，只有最强形式的催化剂——SBC——足已完成。

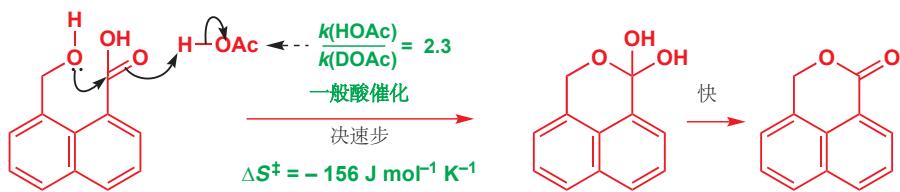
● 一般碱催化剂的特征总结

- 1 任何碱都是有效的催化剂；pH 同样重要。
- 2 决速率中涉及质子转移。
- 3 在中性甚至低于底物 pK_a 的 pH 下仍然有效。
- 4 催化剂通常是不足以使试剂去质子的弱碱。
- 5 催化剂移去在决速率中变得更加酸性的质子。
- 6 除非质子在碳上，否则还涉及其他成键或断键步骤。
- 7 决速率通常为三分子：较大的 $-\Delta S^\ddagger$ 。
- 8 正常的动力学同位素效应 $k(\text{H}) > k(\text{D})$ 。

一般酸催化

GAC 涉及在决速率中，质子由弱酸（不足以使底物完全质子化的弱酸）到反应物上的转移。能向您说明此过程发生的方式的例子很少。这些发生了 GAC 的反应都是对涉及 SAC 的熟悉反应的修饰。

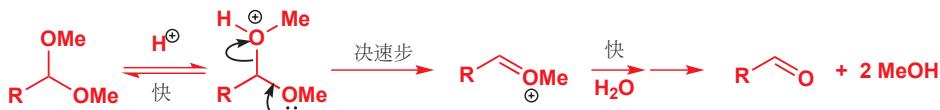
第一个例子通过使反应在分子内进行，避免了三分子问题（三分子问题指 GAC 和 GBC 都需要三个分子在过渡态中相遇）。通常，酯的形成和水解都只能特殊酸催化，但此处，催化剂是一种弱酸：乙酸。存在正常动力学同位素效应， $k(\text{HOAc})/k(\text{DOAc}) = 2.3$ ，这表明决速率中发生了质子转移，并且还要较大的负 $\Delta S^\ddagger = -156 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ 。这是在一个诚然非常特殊的分子中，亲核试剂对羰基进攻的 GAC。



在 Chapter 11 中，我们强调了缩醛形成和水解反应机理的重要性。它们是 SAC 反应：醇是差的离去基团，即使有另一个氧原子孤对电子的帮助，通常也需要在离去前被强酸充分地质子化。

自然界通常会利用 GAC 和 GBC，这是因为催化剂需要适用于接近中性的 pH。比如，酶通常在它们的活性位点上构建催化官能团，减少 GAC 和 GBC 所需的分子数以发挥作用。

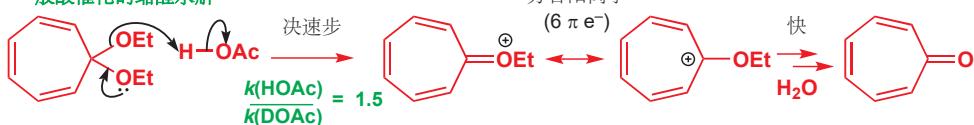
特殊酸催化缩醛水解



如果我们向分子中加入一些能稳定阳离子中间体的特征，以给慢步骤提速，可能也能发现 GAC。一个例子是下面环庚三烯酮缩醛的水解反应中芳香阳离子的形成。存在正常的动力学同位素效应，这表明了 GAC 的出现。

→ 我们省略了决速步后的步骤，您可以在 Chapter 11 中找到完整细节。

一般酸催化的缩醛水解



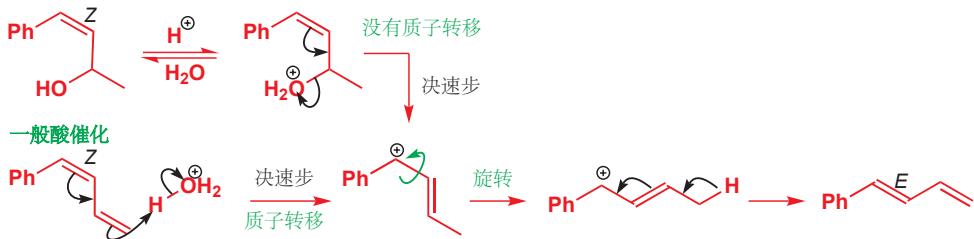
即使再加入一个烷氧基，将缩醛变为原酸酯，也是足够的。这些化合物在不太酸的 pH (5-6) 下，可以被多种弱酸催化。一旦一个 OMe 基被质子化，另两个则可以携手加它推出去，它们同时帮助稳定了中间体阳离子。自然界倾向于使用这些温和的催化方法，我们会在 Chapter 42 中了解。

一般酸催化原酸酯水解



关于 SAC 和 GAC 之间的另一个对比，我们只需要回到本章前文的两个 Z/E 异构化反应。双烯的异构化反应是 GAC——在碳上的质子化是慢步骤；而烯丙醇的异构化反应是 SAC。我们没有告诉您的是，前一个，GAC 反应具有正常动力学同位素效应， $k(\text{H})/k(\text{D}) = 2.5$ ，也具有负的活化熵 $\Delta S^\ddagger = -36 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ ——如我们对于涉及从氧到碳的质子转移的决速步的双分子反应所预料的。注意观察，无论从哪里来，中间体阳离子是相同；只有来到这里的，包括决速步的路径是不同的。

特殊酸催化



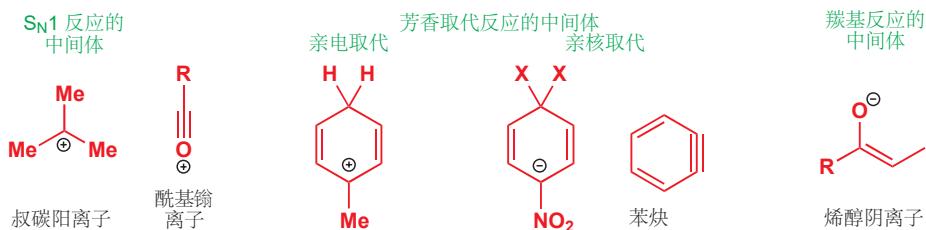
这些例子告诉您，尤其是质子化发生在碳上时，在强酸中的 GAC 也是可行的，在这样的情形中，不涉及其他的成键或断键步骤。

● 一般酸催化剂的特征总结

- 1 任何酸都是有效的催化剂；pH 同样重要。
- 2 快速步中涉及质子转移。
- 3 在中性甚至高于底物共轭酸的 pK_a 的 pHs 下仍然有效。
- 4 催化剂通常是不足以使试剂质子化的弱酸。
- 5 催化剂将质子添加到快速步中变得更加碱性的位点上。
- 6 除非质子在碳上，否则还涉及其他成键或断键步骤。
- 7 快速步通常为三分子：较大的 $-\Delta S^\ddagger$ 。
- 8 正常的动力学同位素效应 $k(H) > k(D)$ 。

对中间体的检测

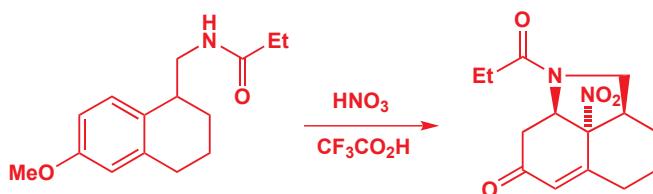
在前面的数章中，我们展示了一些可以得到制备的活泼中间体，为了确保这些看起来不太可能真实存在的物种真实存在，我们通常要用与正常研究非常不同的特殊条件。这类中间体包括 S_N1 反应中的碳阳离子 (Chapter 15)，芳香亲电 (Chapter 21)、亲核取代反应 (Chapter 22) 中的阳离子和阴离子，羧基各种反应中的烯醇和烯醇阴离子 (Chapters 20、25 和 26)。在本章中，我们同样用过标记法，来向您展示反应中的对称中间体，比如芳香亲核取代反应中的苯炔中间体 (Chapter 22)。



本章讨论的是探寻反应机理的方法，但我们始终回避了有关中间体的证据，因为可以制备出中间体并不能证明反应机理涉及这个中间体。在本节中，我们将会考虑关于中间体其他更好的证据，同时也回顾前文的一些材料。

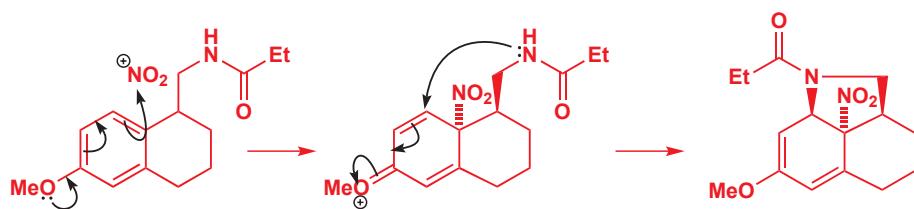
捕获反应

一个令人印象深刻的证据，是设计一个具有可与中间体反应的官能团的分子，这个官能团可以按可预测的方式与中间体反应，但不会与可能存在的其他物种合理地反应。比方说，芳香酯可以与硝化试剂在邻位和对位 (Chapter 21) 反应，中间体具有离域在苯环中三个碳原子上的正电荷。但如果将一个亲核性基团以恰当的方式搭建到苯环上，它可能会捕获中间体并阻止反应进一步进行。



如果我们尝试绘制此化合物形成的机理，我们会发现，我们对于芳香硝化反应的发生所倾向的一个机理正涉及酰胺进攻所需的中间体。酰胺，捕获了我们对于芳香硝化反应所提出的阳离子中间

体，这使我们对于我们提出的机理更加肯定。产物是烯醇醚，会水解为我们所观察到的烯基酮。



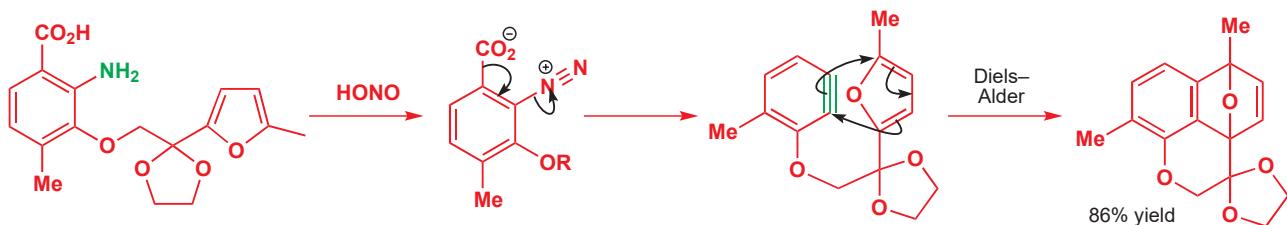
此机理解释了一切，也包括立体化学。 NO_2^+ 进攻芳环上 OMe 基的对位，并且在酰胺基的对侧。于是，酰胺便处在了在间位捕获阳离子的完美位置上，由于拴绳很短，它必须形成顺式桥。

为了让人信服，对于一个中间体的证据应当包括：

- 检测出反应混合物中的中间体，比如通过捕获反应；
- 将中间体加入反应混合物，可以得到产物（这同样意味着它必须至少能以稳定化合物制得）；
- 有足够的形成速率和分解速率的动力学证据；
- 其他我们在本章讨论过的合适证据。

下面是为苯炔准备的一个整洁的分子内陷阱。标准的苯炔生成反应，邻氨基苯甲酸的重氮化（Chapter 22），会给出内盐，失去氮气和 CO_2 后即可释放苯炔。苯炔被拴在邻位的呋喃，通过一个分子内 Diels–Alder 反应所捕获。产率令人印象深刻，陷阱非常有效。

为什么要用环状缩醛呢？它通过 Thorpe–Ingold 效应（见 Chapter 31）使环化更加有效。

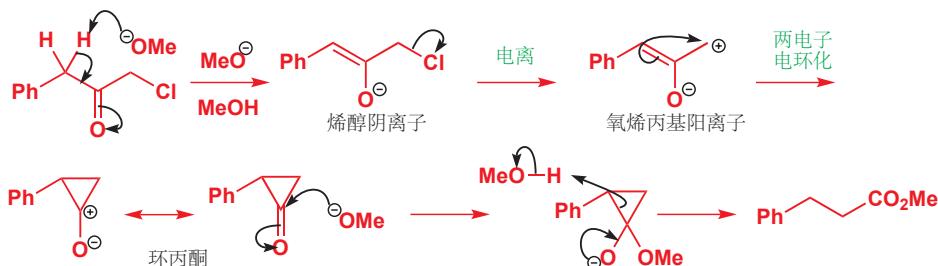


这个反应无法被不包含苯炔中间体的机理所揭示。这种制取苯炔的方法也被用在了其他邻氨基苯甲酸上，这使我们推断出它们很有可能也产生苯炔。

由常见中间体联系的反应归纳

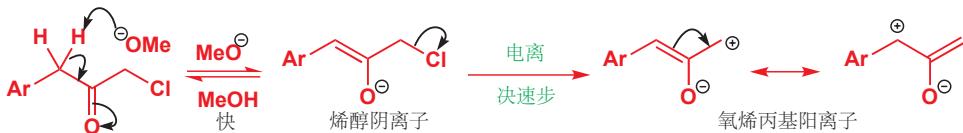
当很多化学家对于不同的反应，提出了相同的中间体，并且表现出，从一个反应中捕获中间体并放入另一个反应中，也可得到正常产物时，此中间体就会发展出很令人信服的证据。我们将描述这样的一组相关反应。在 Chapter 36 中，我们提出了设计一系列引人注目的中间体的 Favorskii 重排反应。下面是一个例子。

Favorskii 重排位于 p. 950。



Interactive mechanism for the Favorskii rearrangement

我们会总结这个反应的证据。如果反应在 MeOD 而非 MeOH 中进行，那么起始原料则会在烯醇形成的位点被氘代，这表明这是一步快的可逆过程。反应的活化熵是 $\Delta S^\ddagger = +64 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ ，这表明在慢步骤中一个分子断裂成了两个。只有一个这样的步骤——第二步，电离的步骤。如果用不同取代的苯基，可测得 Hammett ρ 值为 -5。这样较大的负值同样表明，电离是慢步骤，阳离子在苯环内离域。

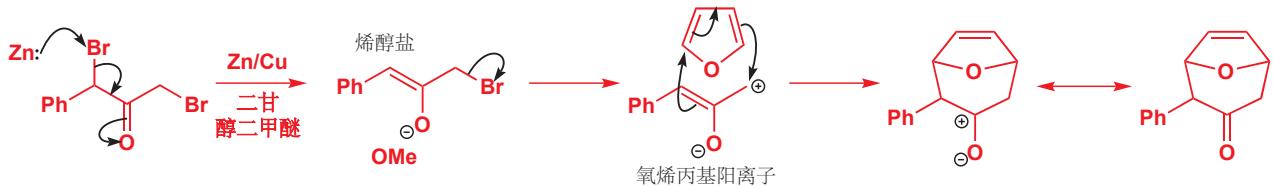


与溶剂的氘交换是第一种中间体存在的证据。事实上，烯醇盐的形成甚至也可以称为决速步。如果我们仅仅向氯代酮中添加一个甲基，反应就会变快 220 倍，此时决速步发生了改变。不再存在与溶剂的氘交换，Hammett ρ 值也由 -5 变为了 +1.4。这样小的正值，表明在环附近有电子密度上的中等增加，这匹配于烯醇盐形成反应的典型 ρ 值。

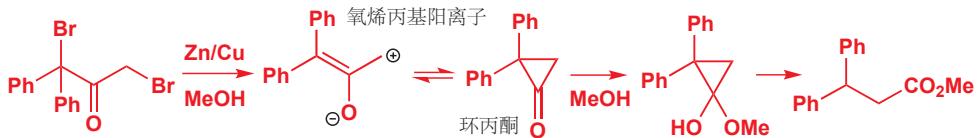


► 相关反应请见 Chapter 34, p. 894.

然而，酮能在碱性溶液中形成烯醇阴离子是不足为奇的。氧烯丙基阳离子 (oxyallyl cation) 是更不寻常得多的物种。我们如何说服自己它真的是反应的中间体呢？一种方法是通过其他路径制取它。如果不用像甲氧基阴离子这样的碱性亲核试剂，我们可以在非亲核性溶剂，如二甘醇二甲醚 (diglyme) 中，用锌与 α,α' -二溴代酮 的反应制取。氧烯丙基阳离子可以通过“Diels–Alder 反应”，七元环基础的、很好的合成方法捕获。

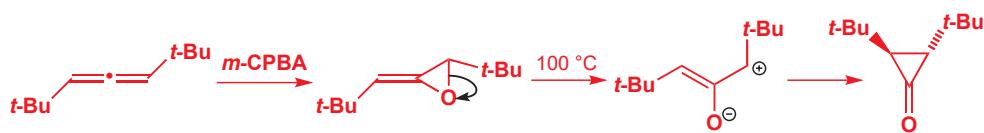


但氧烯丙基阳离子会产生环丙酮吗？事实上，有一个好的证据，表明它们俩处在平衡中。如果在甲醇，而非二甘醇二甲醚中使用同样的方法制取二苯基氧烯丙基阳离子，那么将会产出正常的 Favorskii 产物。显然，产生烯醇盐需要用甲氧基阴离子——但使环丙酮分解，只用甲醇就足够了。

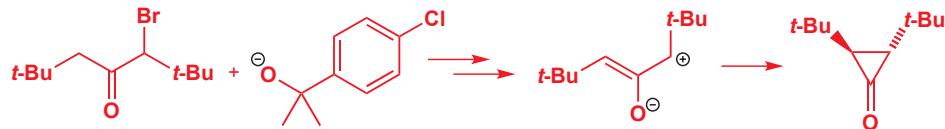


更多的信息来自于另一个反应。如果将合适的 (1,3-二叔丁基) 丙二烯用 *m*-CPBA 环氧化，事实上可以分离出不稳定的丙二烯氧化物。加热时，环氧会给出反式二叔丁基环己酮。若不用氧烯丙基阳

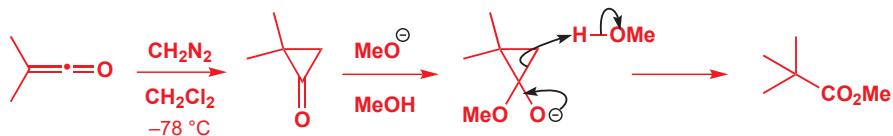
阳离子做中间体，则很难看出这个反应发生的方式。。



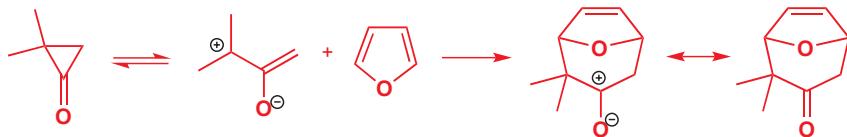
但相同的环丙酮可以作为 Favorskii 反应的中间体吗？如果用甲醇中的甲氧基阴离子处理溴代酮，则可得到 Favorskii 产物；但如果用空阻大得多的碱，如下面所示的苯氧基钾，则会给出相同的环丙酮。



另外，一些不太稳定的环丙酮——比如这个 2,2-二甲基化合物——可以通过卡宾对烯酮的加成反应 (Chapter 38) 制取。这个化合物可以与甲醇中的甲氧基阴离子发生 Favorskii 反应：唯一的产物来源于不稳定性较小的碳阴离子的失去。没有任何游离的碳阴离子可以被释放到醇类溶剂中，这个反应当然是通过甲醇的一般酸催化完成的。



这种环丙酮还可以与呋喃给出环加成产物——这必然是氧烯丙基阳离子的反应。于是我们可以得出结论，氧烯丙基阳离子、环丙酮这一对异构的活泼中间体处在平衡中，它们根据所处的条件发生反应给出相应的产物。

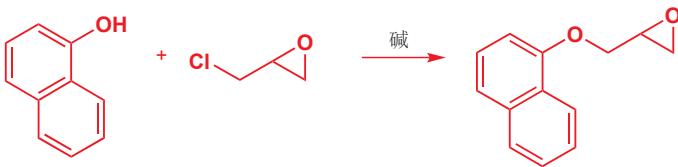


虽然证实一种机理永远是不可能的，但由中间体构成的连锁网络是十分令人叹服的，每一个中间体都在反应条件下形成，并被各种各样的方式所捕获，并给出产物。如果机理的任何一部分是不正确的，它便会都网络中所有其他反应产生质疑。

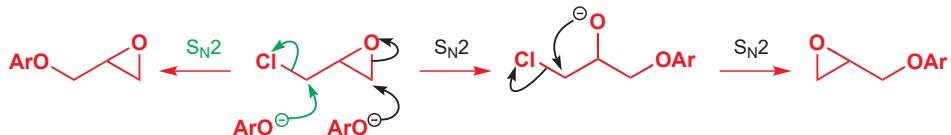
立体化学和机理

尽管我们将立体化学放在了最后，但立体化学是澄清复杂机理最重要的工具之一。您已了解到，构型翻转是 S_N2 机理关键的证据 (Chapter 15)，而构型保持是参与反应存在的最佳证据 (Chapter 36)。您也已经见到周环机理的一系列立体化学证据 (Chapters 34 和 35)。研究非对映选择性的章节 (32 和 33) 也提供了很多从对立体化学的分析，得到的关于机理的信息。我们将不再复习这些材料，而是会通过一些新的例子，总结证据的类型。第一个例子看起来不值得一提。

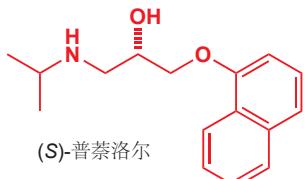
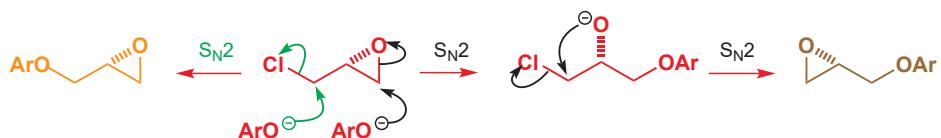
保持还是翻转?



虽然这个反应看上去像萘氧基阴离子对伯氯代烷简单的 S_N2 取代，但事实上还有另一种合理丁基锂——环氧在较小空阻的伯中心上的开环，以及环氧向另一侧再次关环的过程。此亲电试剂被称为环氧氯丙烷，它有两个合理的被亲核进攻的位点。

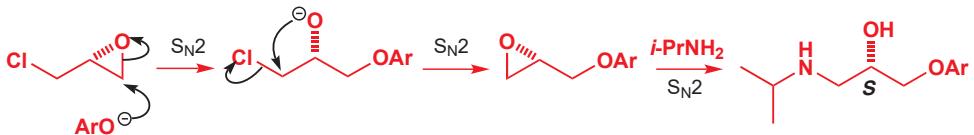


这两种机理都涉及相同种类的反应，因而区分它们看上去是很难的。答案是立体化学。如果使用光学纯的环氧氯丙烷，那么这两种机理则会给出产物的不同对映体。虽然每种 S_N2 反应都在伯中心上发生，立体中心都保持不变，但橙色的产物显然与棕色的产物是对映体的关系。

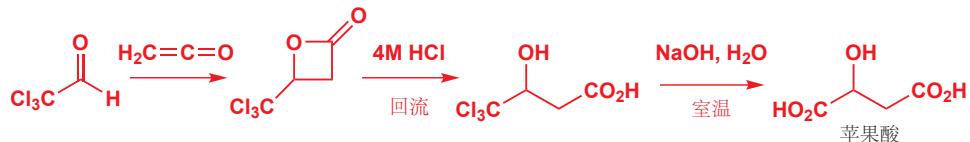


▶ 普萘洛尔的合成方法已于 Chapter 28 中给出。

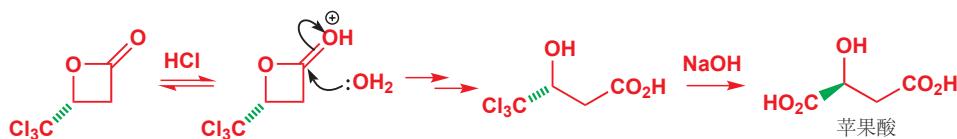
探寻这个过程的机理并不是一种闲情雅致，用于对抗高血压和心脏病的一组药物，如普萘洛尔 (propranolol)，就是由环氧氯丙烷制得的，因而必须知道用哪种对映体可以得到正确对映体的药物。事实上，与氯相比，是环氧先被进攻。



更复杂的例子来源于一个用三氯乙醛 (chloral) 和烯酮制取苹果酸的奇特反应。先进行 $[2+2]$ 环加成反应，然后用酸处理，再用过量的 $NaOH$ 水溶液处理，最后中和可给出苹果酸。

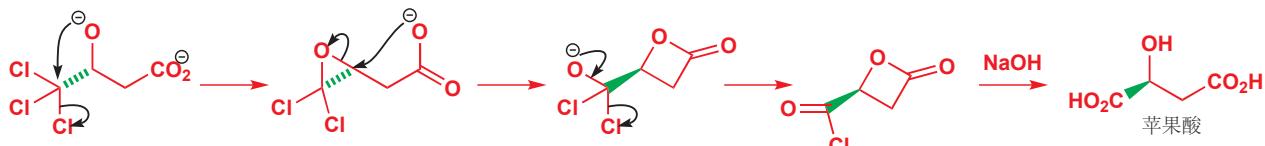


这个反应的机理看起来同样很直接：正常的酯水解，然后 CCl_3 基被水解为 CO_2H 。但需要注意的是，尤其是四元环内酯，有时会通过对饱和碳上的 S_N2 取代，而不通过对羰基的进攻水解，这与 Chapter 36 中讨论的三元环水解一样 (p. 934)。当人们发现，内酯可以以单一对映体制得时，答案终于要被揭晓了。用光学纯的内酯重复这个流程：内酯的水解会伴随构型的保持，因此它是通过对羰基进攻而发生的正常的酯水解反应。但 CCl_3 基水解意外地伴随着构型的翻转。



答案一定是一个与我们刚刚讨论的环氧氯丙烷相关的机理。氢氧根对 CCl_3 的进攻几乎是未知的，更有可能得多地发生的是氧阴离子对其的分子内进攻，并给出环氧。然后，羧酸根阴离子可以通过分子内 S_N2 取代翻转立体中心。注意观察，拴绳确保进攻发生在环氧较近的一端。第二个四元环内酯同样通过对羰基的进攻而水解。

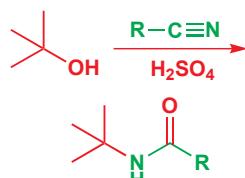
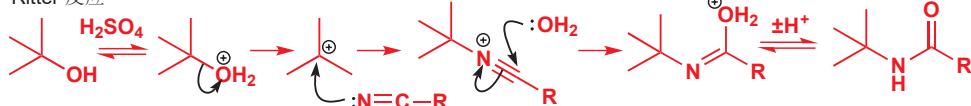
在 Chapter 31 中，我们讨论了像这样的关环过程的 Baldwin 规则。三氯甲基的惰性与二氯甲烷的惰性有关：见 p. 804。



Ritter 反应和 Beckmann 碎片化

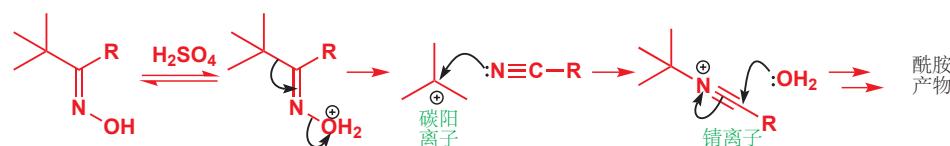
另一相关中间体的集合出现于 Ritter 反应和 Beckmann 碎片化之中。Ritter 反应涉及叔醇和腈在酸性溶液中的结合，所提出的机理涉及一系列中间体。

Ritter 反应



Beckmann 碎片化同样在酸性溶液中发生，发生碎片化的是有与 OH *anti* 的叔烷基取代的肟。碎片化步骤给出相同的阳离子和相同的腈，以及水分子，这三者以与上述相同的方式组合成相同的酰胺。我们需要碳阳离子和𬭩离子作为真正中间体存在的证据，也需要关于这两种反应相同流程的证据。

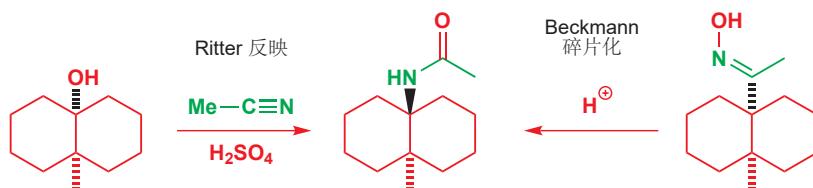
Beckmann 碎片化



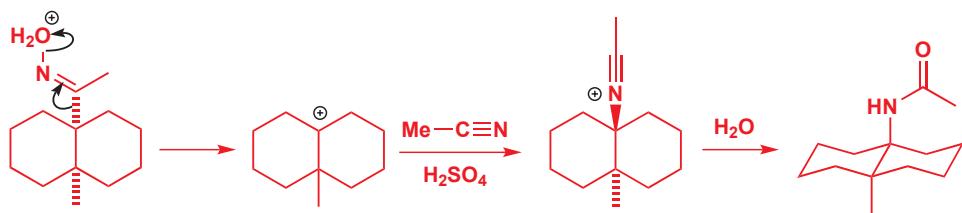
Ritter 反应已于 Chapter 15 中介绍，Beckmann 碎片化于 Chapter 36 中。

Interactive mechanism for the Beckmann fragmentation

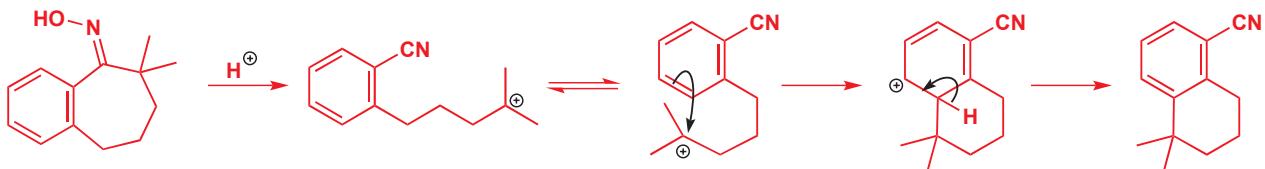
这两种反应紧密相关的证据，来源于从两个不同的起始原料——叔醇和肟，都在十氢化萘骨架上——都形成相同的酰胺的过程。在热力学控制下形成的肟的 OH 基与环交点 *anti*，由此使空阻最小化 (Chapter 11)。



实验同样提供了碳阳离子作为反应中间体的立体化学证据。两种起始原料都是顺式十氢化萘，但产物则都是反式十氢化萘。碳阳离子中间体不具有立体化学，它可以与腈在任何一面反应：直立进攻会得到更稳定的反式十氢化萘产物，因而受到倾向。下面是 Beckmann 碎片化反应的机理：

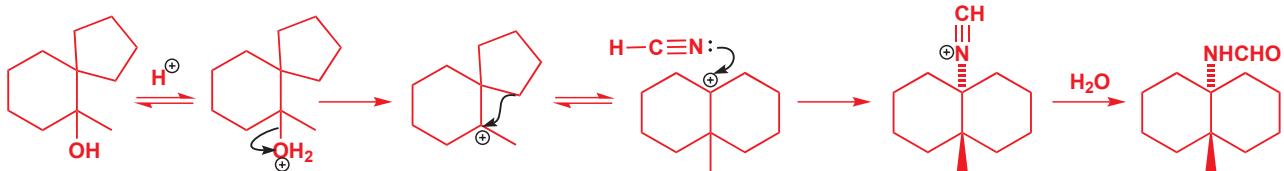


以其他方式捕获碳阳离子同样是可行的。下面的芳香七元环状肟的 Beckmann 碎片化也会给出叔碳阳离子，我们可能认为它会重新环化给出酰胺。但是，形成酰胺的反应会给出不利的八元环（见 Chapter 32），因此，烷基链会以另一种方式扭曲，并通过分子内 Friedel–Crafts 烷基化反应形成稳定得多的六元环。



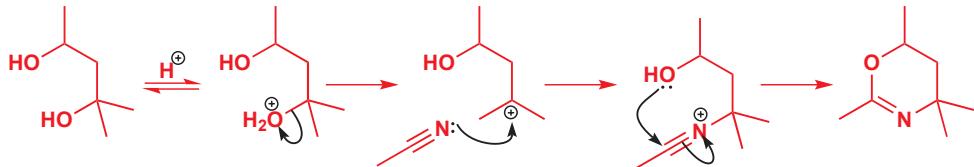
► 碳阳离子重排反应已于 Chapter 36, pp. 940–947 描述。

对于 Ritter 反应中的阳离子，有一个相当不同的证据，那就是一类异构的醇都会给出相同的产物。用所形成的碳阳离子的重排很容易解释这些情形的产物。十氢化萘系列的一个例子是在酸性下与 KCN (HCN 是真正的试剂) 发生的 Ritter 反应。起始原料是螺环叔醇，但产物是由重排形成的反式十氢化萘。

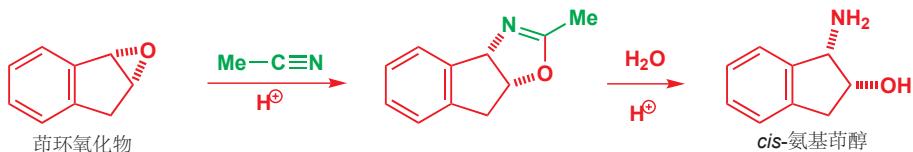


■ 值得指出的是，在酸性下使用氰盐是极其危险的。

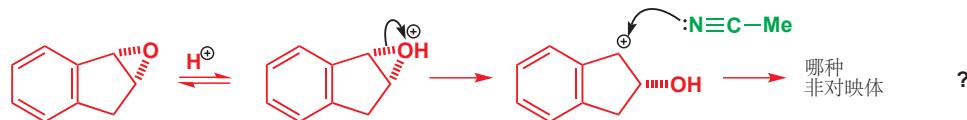
𬭸阳离子同样可被捕获。一个著名的例子是由羟基对𬭸离子进行分子内捕捉，而形成的杂环（一个𫫇嗪环，Chapter 32）。注意，在这个例子中，叔醇用于脱水给出阳离子，仲醇用作亲核性陷阱。



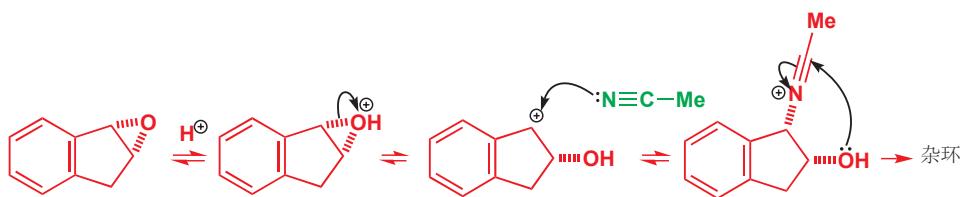
非对映体的产生对机理的确定至关重要的一个例子，是顺式氨基茚醇（*cis*-aminoindanol）——Merck 的抗 HIV 药物佳息患 Crixivan（茚地那韦 indinavir）的一部分——的合成。反应涉及在酸性溶液中，用乙腈（ MeCN ）处理茚环氧化物。产物是一个顺式稠合的杂环。观察出哪个原子来自于腈（绿色）很容易，但我们由顺式环氧得到了顺式产物，其中氮在环氧的一端对氧构象保持的取代反应很令人费解。很明显，这也是一类 Ritter 反应，𬭸离子被 OH 基所捕获了。



区域选择性会使怎么样呢？很明显的解释是，环氧通过特殊酸催化开环形成阳离子。但为什么腈要进攻阳离子的底面呢？由于羟基阻碍住了底面，我们应答期待它更优先地进攻顶面。



合理的建议是，腈会可逆地加成到阳离子上，每当它加成到顶面，OH 基就无法与之环化形成杂环，因而它还会掉下来，但每当它（不那么频繁地）加到底面，它就会迅速地被 OH 基所捕获，5,5 羰环在环交点是顺式时最有利。最终，所有化合物都被转化为了杂环。



这个反应的机理非常重要，它是佳息患（茚地那韦）合成的基石，而这种抗 HIV 药物已经救下了成千上万条生命。



► 最后一步看上去需要伸得很长，但您在 Chapter 31 中已经了解，5-*endo*-dig 环化是有利的 (p. 813)。

► Interactive mechanism for the formation of *cis*-aminoindanol by the Ritter reaction

► Chapter 43 将会讲述茚地那韦的故事。

对机理的调查方法小结

这是一份仅供参考的摘要，所引用的数值皆为近似。更详细地说明请见本章正文。所有方法都不只限于在某一次调查中使用。

1. 获知产物结构

- 通过光谱方法得到基本结构 (Chapters 3、13 和 18) 和立体化学 (Chapter 31)。
- 用 D、¹³C 和 ¹⁸O 标记法分析每个单独原子命运的细节，双重标记可能有所帮助。
- 反应的立体化学变化 (对映和非对映选择性) 可能至关重要。

2. 动力学方法

- 速率方程给出主过渡态的组成。
- 氘同位素效应： $k_H > k_D$ 表明与 H 的键会在过渡态中形成和/或断裂。 k_H/k_D 的值一般在 2–7。
- 活化熵显示混乱度的增加 (ΔS^\ddagger 为正) 或减少 (ΔS^\ddagger 为负)。典型值和推断如此：
 - ΔS^\ddagger 为正 (很少超过 +50 J mol⁻¹ K⁻¹)：一个分子断裂为两个或三个；
 - 中等的负值：分子数没有变化 (一个变成一个等) 或者与溶剂的双分子反应；

— 较大的负值：两个分子变成一个分子，或有有序过渡态的分子内反应（环加成反应等）。

3. 构效关系

- 将一个基团换成有大小相近，但电子需求不同的另一基团（用 CF_3 替换 CH_3 ，或用 OMe 替换 CH_3 ）。
- 系统性的间、对取代苯的 Hammett σ/ρ 关系：
 - ρ 的符号： $+\rho$ 表明在过渡态中电子流入环， $-\rho$ 表示电子流出环。
- ρ 值的大小显示对苯环的影响：
 - 较大（5 左右）表明环上会带电（ $+\rho$ 带负电，阴离子； $-\rho$ 带正电，阳离子）；
 - 中等的（2~4 左右）表明与环相连的原子带点——可能有共轭作用的获得或失去；
 - 较小（<1），环可能与发生反应的位置很远，或者两个反号的 ρ s 相互抵消。

4. 催化剂

- pH-速率剖面图表明特殊酸或特殊碱催化剂的存在。
- 在恒定 pH 下，速率随 $[\text{HA}]$ 或 $[\text{B}]$ 变化表明为 GAC 或 GBC。
- 氚同位素效应：正常 ($k_{\text{H}} > k_{\text{D}}$) 表明为 GA/BC，溶剂逆效应 $k(\text{D}_2\text{O}) > k(\text{H}_2\text{O})$ 表明为 SA/BC。
- GA/BC 是三分子过程，具有较大的负活化熵。

5. 中间体

- 独立制备中间体，更好的是从反应混合物中分离或检测出。
- 中间体在反应条件下能给出产物。
- 设计的捕获实验通常最为可信。

延伸阅读

一本极好的，既现代，而又相当高级的物理有机书是 E. V. Anslyn and D. A. Dougherty, *Modern Physical Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, CA, 2005 (译本：现代物理有机化学，高等教育出版社，2009)。

检查您的理解



为确保您真正掌握了这一章的内容，请尝试解决本书 Online Resource Centre (在线资源中心) 中的习题：
<http://www.oxfordtextbooks.co.uk/orc/clayden2e/>

金属有机化学

联系

→ 基础

- 饱和碳上的亲核取代反应 ch15
- 共轭加成 ch22
- 控制立体化学 ch14, ch32, & ch33
- 氧化反应和还原反应 ch23
- Si 和 Sn 的化学 ch27
- 芳杂环 ch29 & ch30
- 环加成反应 ch34
- 片断化反应 ch35 & ch36
- 自由基和卡宾 ch37 & ch38

目标

- 形成有机化合物的过渡金属
- σ 和 π 配合物的结构和 η 数字的意思
- 用寻常的轨道描述其中的成键作用
- 大多数稳定配合物具有 18 个价电子
- 金属可催化“不可能”的反应的发生
- 关键步骤：氧化插入，还原消除，配体从金属到碳上的迁移
- 一氧化碳插入金属-碳键
- 钯是最重要的金属
- C-C、C-O 和 C-N 键可用 Pd 催化剂制取
- 两个配体的交叉偶联很常见
- 烯丙基阳离子配合物是实用的亲电试剂

→ 展望

- 不对称合成 ch41
- 生命中的化学，尤其是核酸 ch42

过渡金属拓宽了有机反应的范围

有机化学中有些十分令人兴奋的反应会利用过渡金属，近年来，诺贝尔奖三次颁给了此领域的研究工作。下面的例子如何呢？这是一个 **Heck 反应 (reaction)**，可以实现对未被活化的烯烃的共轭加成。要反应进行，只需催化量的钯：最有用的有机金属反应 (organometallic reactions) 都是金属扮演催化剂的反应。



包含有机金属的试剂和配合物在现代有机合成中也十分重要，它们可以让表面上不可能的反应容易进行。它们的化学补充了传统的官能团化学，并显著地拓宽了化学家会用来制取分子的反应的范

■ 在我们相信解释比事实更加重要的观点上，我们位大多数反应给出了机理。您应当理解，确信金属有机化学中的机理要比化学其他领域的机理困难得多：为了建立许多金属有机转化的机理，人们进行的大量的工作，但其中很多仍然是推测性的。接下来我们会给您的机理，是为了帮您理解所发生的变化，很可能不是每一个细节都是正确的。

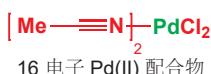
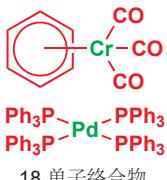
围。本章将介绍 金属-配体 相互作用的概念，描述当配体与金属成键时可能发生的最重要的反应，并演示金属有机化学/有机金属化学 (organometallic chemistry) 在合成中的实力。过渡金属催化的反应的有效性，意味着它们可被常规性地用于工业合成。理解金属有机化学工作的规则对您十分重要。

18 电子规则

若要金属配合物为我们所用，有一个矛盾的要求存在。首先，它必须稳定，并具有足够长的时间让我们研究，最好是能储存。不过，一旦将它加到反应容器中，稳定性便是缺点了，我们需要的是它的活性。我们理想的催化剂是一种在休眠状态下稳定，并可在溶液中被迅速活化的配合物——此活化，可能是配体的失去——这样它便可以与底物反应。幸运的是，对于过渡金属配合物的稳定性存在一个简单的指南：**18 电子规则 (18 electron rule)**。如果一个配合物满足了 18 电子规则，这就意味着处在配合物中心的金属在价壳层中具有 18 电子的稀有气体构型，配合物便会是稳定的。18 电子的需求来源于对填充一个“s”轨道，五个“d”轨道和三个“p”轨道的需要。我们需要的 18 个电子来源于金属本身的电子加上所有配体 (ligands) 贡献的电子。

下表为您提供了每个金属在获得任何配体之前，本身具有的价电子数目。注意观察“新”的族号 1-18 为您提供无需任何计算的答案。最重要的几种金属已被加粗。

族	IVB (4)	VB (5)	VIB (6)	VIIIB (7)	VIIIB (8, 9, 和 10)	1A (11)
价电子数目	4	5	6	7	8	9
3d 电子	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co
4d 电子	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh
5d 电子	Hf	Ta	W	Re	Os	Pd
					Ir	Pt
						Au



此列表左侧的金属很明显需要很多电子来构成 18。比如铬，会与提供六个电子的苯环，和三个提供两个电子的一氧化碳形成稳定化合物： $6 + 6 + 2 + 2 + 2 = 18$ 。而钯则只需要四个提供两个电子的三苯基膦 (Ph_3P^-) 便会十分高兴了： $10 + 2 + 2 + 2 + 2 = 18$ 。

根据您的无机化学知识，您可能已经知道 18 电子规则存在许多例外，尤其是 Ti、Zr、Ni、Pd 和 Pt 所形成的配合物，它们都可以形成稳定的 16 电子配合物。本章也将重点介绍由两个氯，两个乙腈 (MeCN) 所构成的重要 16 电子 Pd(II) 配合物。所谓的铂族金属 Ni、Pd 和 Pt 在催化过程中都尤其重要，您稍后将会了解。它们稳定的 16 电子构型，会通过让配合物采取平面方形几何构型，来得到一个空出的高能轨道。

配体可以以许多不同的方式连接

过渡金属上可以连接多个配体，而每个配体也可以通过不止一个位点与金属相连。这影响了配体和金属的活性，因为每增加一个连接位点，便意味着配体共享更多的电子。我们可以用 **络合点数目 (hapto number) η** 表达一个配体在与金属成键时涉及的原子数目。简单的格氏试剂，镁只连接在烷基的一个碳原子上，为 η^1 (读作“eta-一”)；而在金属-烯烃络合物中，烯烃的两个碳原子都等同地涉及在与金属的成键中，因而为 η^2 。在上述这些简单的情形中， η 称呼所能表达的信息都非常有限，因此常被省略。

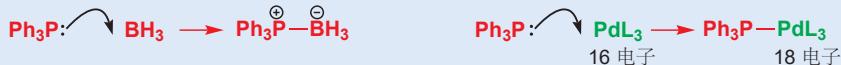


页边这两种配合物中的成键非常不同。在第一种中，金属和烷基间有一个简单的 σ 键，如在格氏试剂 $R-MgBr$ 中一样，这类配合物被称为 σ 配合物。而在烯烃配合物中，成键只与 p 轨道发生，没有与金属成的 σ 键，因而金属处于两条 p 轨道之间的 π 键的中央。这类配合物被称为 π 配合物。



表达过渡金属配合物中的键

知道如何确切地画出金属配合物中的成键是困难的，通常有几种不同的可接受的表达方式。当金属与如 Cl 或 C 形成 σ 键时，并无任何问题，用我们通常用来表达共价键的简单线就可以确切地表达。但当配体通过贡献两个电子形成 σ 键，或者对于 π 配合物时，问题便会产生。所有人在表示磷-硼配合物时都会画上两个电荷，但对于如果将硼换成金属，比如 Pd，我们一般不会画出电荷。

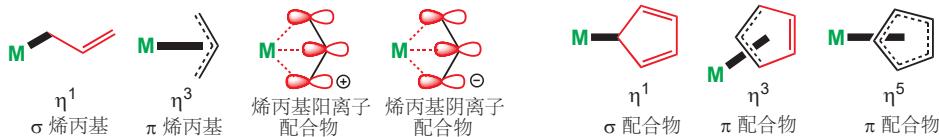


有时，您会见到用通向 π 键中部的实线或虚线画出的 π 配合物，有时您还会见到用通向旧 π 键的两端的键（实线或虚线）表示的情形。如您所见，成键是复杂的，因此这些方式都可以接受。我们还几乎可以说，这样的含糊会有所帮助：通常我们不知道成键的确切性质或配合物中其他配体的数目。在本节正文的图示中，我们用了最简单的粗线表达了由金属到配体最主要的键，同时也提供了用虚线和实现可选的表达方式。不要担心——随着本章的发展，事情会变得简单。当您要画出一个配合物的结构但您不知道确切的成键情况时，从金属到配体画一根线就可以了。

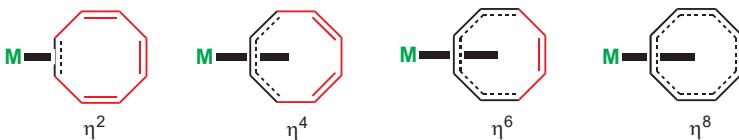
绘制 π 配合物
可接受的不同方式



当对成键的类型有所选择时，标记就是有用的了，比如说烯丙型配体。金属既可以与单个碳原子形成 σ 键（即 η^1 ），也可以与烯丙基体系的全部三个碳的 p 轨道形成 π 配合物——这会是 η^3 。如果由烯丙型阳离子制取 π 配合物，则配体有两个电子，如果由烯丙型阴离子，则有四个。相似地，环戊二烯基阴离子也既可以扮演 σ 配体 (η^1)，又可以扮演烯丙基配体 (η^3)，更寻常地还可以扮演环戊二烯基配体 (η^5)；这一区分对于电子的计数非常重要，这三种情况分别向金属贡献两个、四个和六个电子。



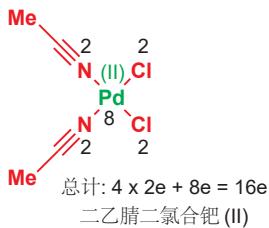
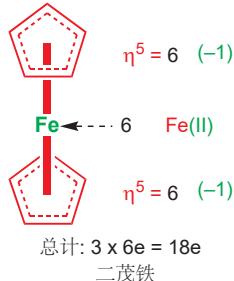
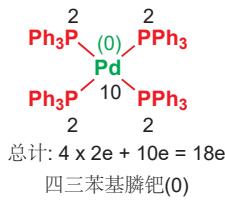
中性配体同样可以以各种方式成键。环庚二烯可以扮演烯烃 (η^2)、双烯 (η^4)、三烯 (η^6) 或四烯 (η^8)，配体的活性也相应地改变。这些都是 π 配合物，金属在环黑色部分的上方，并与烯烃平面成直角。



为了确定配合物中围绕过渡金属的电子数目，需要将金属离子的价电子与所有配体贡献的电子相加。各类配体所贡献的电子数目已总结在下表中。阴离子，如卤素、氰根、烷氧基、负氢及烷基都贡献两个电子，具有一对孤电子的中性配体，如膦、胺、醚、硫醚、一氧化碳、腈和异腈也是如此。

不饱和配体最多可以贡献八个电子，可以是中性的也可以是带负电荷的。如果总数是 18，那么配合物会是稳定的，如果总数小于 18，那么我们称此配合物络合不饱和 (*coordinatively unsaturated*)。

配体特征	形式电荷	贡献的电子数	
阴离子配体			
Cl^\ominus Br^\ominus I^\ominus CN^\ominus OR^\ominus H^\ominus 烷基^\ominus	-1	2	
中性 σ 键配体			
$\text{R}-\ddot{\text{P}}(\text{R})_2$ $\text{R}-\ddot{\text{N}}(\text{R})_2$ $\text{R}-\ddot{\text{O}}-\text{R}$ $\text{R}-\ddot{\text{S}}-\text{R}$ $\begin{array}{c} \ddot{\text{C}} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ $\begin{array}{c} \text{N} \\ \equiv \\ \text{C}-\text{R} \end{array}$ $\begin{array}{c} \ddot{\text{C}} \\ \equiv \\ \text{N}-\text{R} \end{array}$	0	2	
有机配体	络合点数目	形式电荷	
不饱和 σ 或 π 给体配体			
芳基、 σ -烯丙基	η^1	-1	2
烯烃	η^2	0	2
π 烯丙基阳离子	η^3	+1	2
π 烯丙基阴离子	η^3	-1	4
共轭双烯	η^4	0	4
戊二烯基阴离子	η^5	-1	6
苯环、三烯	η^6	0	6
环庚三烯基阴离子	η^7	-1	8
环辛四烯	η^8	0	8
卡宾、氮宾、氧	η^1	0	2



电子计数可帮助解释金属配合物的稳定性

大多数配合物中的电子计数都很简单，结合上方配体特征的表格与 p. 1070 金属价电子的表格即可。以四三苯基膦钯(0)为例：每个中性磷都贡献两个电子，总计为八个，零氧化态的钯还具有它额外的 10 个价电子——事实上它很稳定：它在加入反应之前必须失去一个 PPh_3 配体。

上表中列出的所有不同类配体都可以按此方式处理。对于二茂铁，每个环戊二烯阴离子贡献六个电子，整个化合物是中性的，因此铁为 +2 氧化态，会具有六个价电子。配合物电子总数同样是 18，因此二茂铁是尤其稳定的配合物。

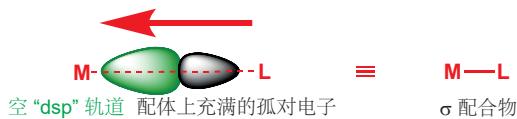
实用的化合物 $(\text{MeCN})_2\text{PdCl}_2$ ，由于有两个氯离子，因此钯处在 +2 氧化态， Pd(II) 有八个电子，四个配体每个还贡献两个电子，总计 16。此配合物并未满足 18 电子规则，既是稳定的，又是活泼的。

配合物中金属的氧化态

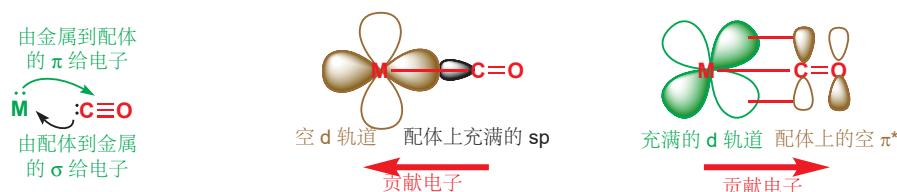
和绘制键的问题一样，对于金属的氧化态，也存在一个潜在的问题。您既可以说二茂铁是具有比正常的八九个电子的 Fe(II) 与两个贡献六个电子的环戊二烯基阴离子的络合物，也可以说它是具有八个电子的 Fe(0) 与贡献五个电子的环戊二烯基（自由基）的配合物。最简单的方法，是若非金属与 Cl 、 AcO 或 Me 这样形成共享电子的键的（阴离子）配体成 σ 键，就将金属说成 (0) 氧化态。提供两个电子的中性配体，如 Ph_3P 不会影响金属的氧化态。

过渡金属络合物中的成键与反应

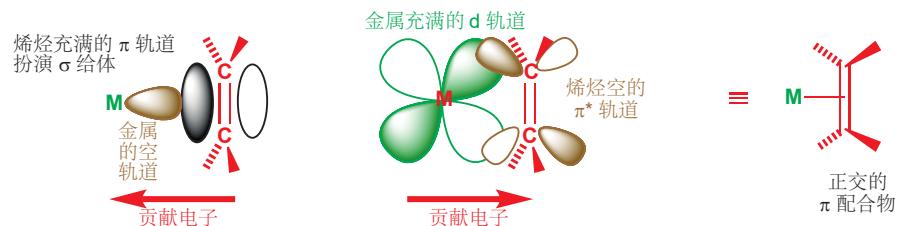
大多数配体都具有在充满的 sp^n 类轨道中的孤对电子，此类轨道可以与金属由 d、p 和 s 轨道衍生的空“dsp”轨道重叠，形成一根普通的两中心两电子 σ 键。这类配体会增加中心金属原子上的电子密度。



在金属上充满的 d 轨道与配体合适对称性的空轨道，如 π^* 轨道之间，也可以形成成键相互作用。这会减少金属上的电子密度，被称为**反馈成键 (back-bonding)**。一氧化碳的一个配合物是这样的一个例子。很多金属都能形成这类配合物，它们被称为**金属羰合物 (metal carbonyls)**。配体 (CO) 会将孤对电子贡献到金属的空轨道中，与此同时，金属也会将电子贡献到 CO 低能的 π^* 轨道中。这种反馈键作用的直接证据是 C–O 键长度的增加，以及由羰基 π^* 轨道电子密度的增加引起的红外伸缩频率的下降。



当烯烃等不饱和配体从侧面靠近金属形成 π 配合物时，也会有相似的相互作用出现，导致成键。配体充满的 π 轨道会与金属空的 d 轨道相互作用，金属充满的 d 轨道也会与配体的空 π^* 轨道成键。所得的便是具有与烯烃平面正交的金属-烯烃键的一个 π 配合物。这根键既有 σ 又有 π 成分。



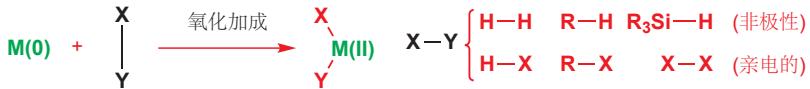
通过上述任何一种成键方法与金属络合，都会戏剧性地改变配体的反应性，这也被利用到了金属有机化学中，我们将在本章的后半部分讨论。您不需要理解金属配合物所有的成键性质，但您需要能够数清电子，识别 σ 和 π 配合物，并意识到配合物所表现出的，金属贡献电子与接纳电子的平衡。

金属原子对单键的氧化加成插入

不具有孤对电子，不具有充满 π 轨道的潜在配体 (potential ligands) 也能与过渡金属相互作用，但此过程需要破坏 σ 键。这个步骤扮演了许许多多过渡金属催化过程的第一步，它被描述为**氧化加成反应 (oxidative addition)**，这是因为在此类步骤中，过渡金属的形式氧化态升高 2，例如 $M(0)$ 会变为 $M(II)$ 。这是额外拥有两个具有形式负电荷的配体所导致的结果。在格氏试剂的形成反应中，您已经见过了这类步骤 (Chapter 9)。



络合配体的数目同样会增加 2, 因而起始的过渡金属通常具有低氧化态 (0 或 1; 图示所示的是 0), 并且 **络合不饱和**, 具有可以让配体进入的空位点, 比如只有 16 电子的 $(\text{MeCN})_2\text{PdCl}_2$, 在过程之后, 产物通常是**络合饱和**的, 若不先失去一个, 就不能再接受其他配体了。



您会在 Chapter 41 中见到为什么 Wilkinson 催化剂及其衍生物可以作为均相催化的重要催化剂。

大量实用的中性物种都能发生氧化加成反应, 包括氢分子, 碳-氢 键和硅烷, 以及包括至少一个负电性原子的极性键或亲电物种。所得的具有 **金属-配体** 键的物种可以让实用的化学转换得以发生。Pd(0) 对芳基碘的氧化加成和 Wilkinson 催化剂在溶液中通过对氢分子的甲醇对氢气的活化过程都是重要的例子。



Vaska 配合物

氧化加成有多种可能的机理, 具体的机理取决于反应组分的性质。Vaska 配合物 $[\text{Ir}(\text{PPh}_3)_2\text{COCl}]$ 已被广泛地研究过, 它与氢分子 (非极性) 和碘甲烷 (亲电) 的反应是不同的。氢分子会进行顺式加成, 两根铱-氢 键是协同形成的; 16e (数一数!)、 d^8 的 Ir(I) 配合物变为新的 18e、 d^6 的 Ir(III) 物种。而对于碘甲烷, 动力学产物则是反式加成的产物, 这从几何上就不可能是协同过程。相反, 它是由一个对碘取代的类 S_N2 机理与一个离子型重组 (recombination) 组成的。

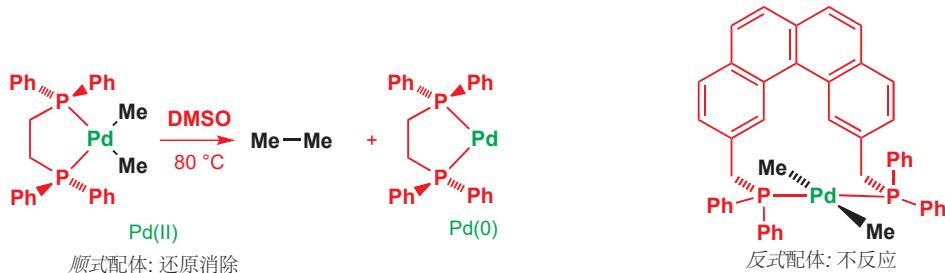


还原消除移去金属原子并形成新的单键

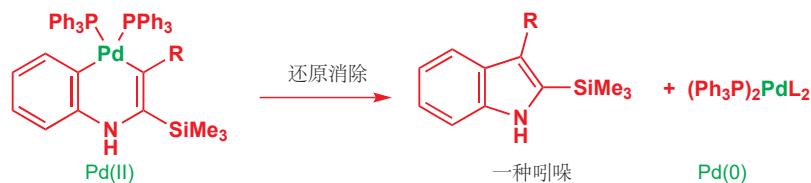
如果我们想用金属有机化学制取不包含金属的有机化合物, 那么我们还必须能够在反应的结尾, 从金属的络合层 (coordination sphere) 中移去分子。烯烃、磷、一氧化碳这样的中性有机物种可以简单地通过有其他合适配体存在, 而自然解离; 但与金属分享电子而成键的配体, 则需要更活性的过程。幸运的是, 大多数在过渡金属周围发生的反应都是可逆的, 氧化加成的逆反应被称为**还原消除反应 (reductive elimination)**, 路线很简单, 就是从配合物中释放中性有机产物。一般的反应是由 M(II) 到 M(0), 并释放 X-Y。它们原先是在配合物中分开的两个配体, 但会在产物中结合在一起。一根新的 X-Y σ 键得以形成。



若要发生还原消除，两个配体必须彼此顺式。这是因为整个过程是协同的。钯化学的两个例子会使这一点更清晰。在 DMSO 中加热第一种钯配合物可以释放乙烷产物，这是因为两个甲基在平面方形 (square planar) 配合物中顺式。第二个例子更加复杂，双膦使两个甲基必须反式，因而在同样的条件下不能发生还原消除反应。



当然，没人想要这样制取乙烷（就算有也不会有价值），但很多其他对配体也可通过还原消除反应偶联 (be coupled)。还原消除是将过渡金属从反应流程中去除，并留下中性的有机化合物最重要的方法之一。随着本章的发展，我们将了解很多例子，这里有一个基于钯的还原消除的吲哚合成法的最后一步。在起始原料中，钯具有两根与 C 分享的 σ 键，是 Pd(II)。在反应中，两个 C 取代基结合到一起形成吲哚并消除了一个 Pd(0) 物种。



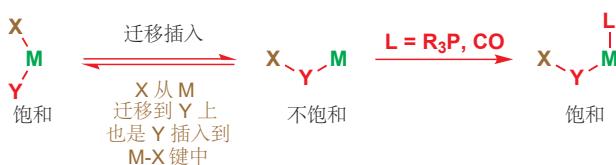
L 和 L_n

我们知道，此处的 Pd 产物必定还携带比还原消除所剩的两个更多的配体，但在此处，我们并不知道它们是什么，我们更关心的也是有机产物的结构而不是所剩的配合物的结构。因而我们选用这样方便的形式表示它们——用 “L” 表示一般的金属配体 (ligand) 或用 “ L_n ” 表示未知数目的未知配体。

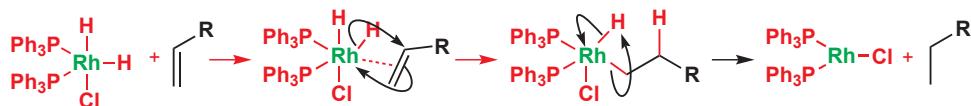
迁移插入反应构建配体结构

配合物上的两个配体，同样可以一起反应并产生新的，仍然附着在金属上的复合配体，以待进一步修饰。这个反应涉及其中一个配体从金属到另一个配体上的迁移，这另一个配体同时也插入到前一个配体的金属-配体键中。这被称为迁移插入 (migratory insertion)。迁移过程是可逆的，由于过程中金属失去了一个配体，因而整个过程会被新配体 (L) 加成以产出络合饱和配合物的过程所驱动。如还原消除一样，配体需要顺式排列，迁移基团 (X) 在迁移过程中也会保持立体化学 (如果有的话)。

→ 迁移反应通常伴随构型保持，见 Chapter 36。

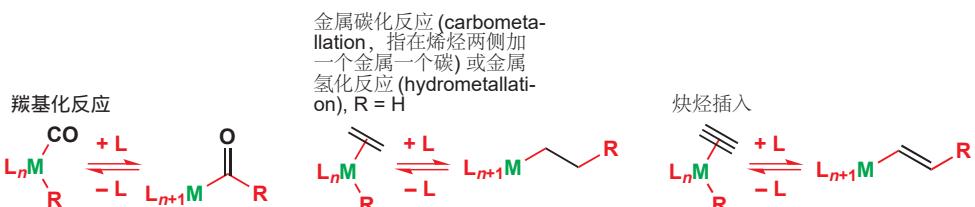


Wilkinson 催化剂被用在烯烃的均相氢化反应 (homogeneous hydrogenation) 中。该催化剂可溶于许多有机溶剂，如 EtOH，氯仿，或一些烃类。烯烃先与金属络合，然后发生插入反应，通过氢迁移形成烷基金属配合物。下一步，还原消除会迅速地跟着进行，给出烷烃和络合不饱和配合物，继而再加成氢分子重新生成催化剂。



聚合反应 (Polymerization)
于您可在在线资源中找到的附
加章中阐明。

迁移插入反应是在消除前构建有机配体中的链的主要方式。发生插入的基团必须是不饱和的，来容纳新增的键，常见的基团包括一氧化碳、烯烃、炔烃，插入后分别形成 金属-酰基、金属-烷基、金属-烯基 配合物。每种情况下，插入都被新配体的加入所驱动，新配体的加入在羰基化反应 / carbonylation^{fi} 中可能是增加一氧化碳的压力，在烯烃、炔烃插入中可能是简单的过量膦。原则上，通过 Ziegler-Natta 聚合反应 / polymerization^{fi} 可以无限地重复增长过程并产出聚合物。



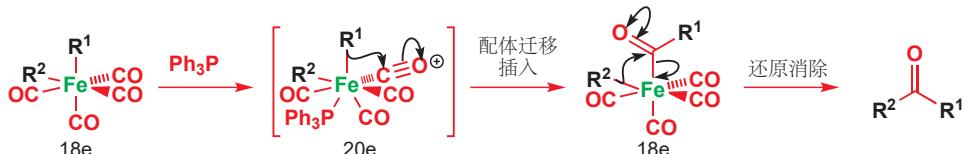
羰基化过程的一个例子是四羰基铁双阴离子 $[\text{Fe}(\text{CO})_4]^{2-}$ 与卤代烃的反应。此试剂是用溶解金属还原 18 电子的 Fe(0) 化合物 $\text{Fe}(\text{CO})_5$ 制得的。两个电子的加成会使之变为不稳定的 20 电子物种，但再失去一个配体和它的两个电子即可恢复稳定的 18 电子结构。



此金属阴离子是对于卤代烃，好的软的亲核试剂，与之反应两次，先产出带有一个烷基的单阴离子，再产出带有两个烷基，四个 CO 配体的中性物种。这些配合物都有 18 电子。如果通过增加压力加入额外的 CO，那么 CO 就会插入一根 Fe—C 键中并形成金属酰基配合物。最后，还原消除可将酰基与烷基偶联，这在概念上是简单的酮合成法。插入时，哪根 Fe—C 键接受 CO 分子并不重要：最后产出的是相同的不对称酮。



任何好的两电子配体都会导致 CO 插入反应：常用 Ph_3P 替代增加 CO 压力。膦会加成到金属上，并将最弱的配体（其中一个烷基）通过配体迁移 (ligand migration) 的过程推向一个 CO 配体。我们可以用下面的机理表示，但膦的加成和烷基迁移可能会协同完成，以避免 20 电子配合物中间体的形成。

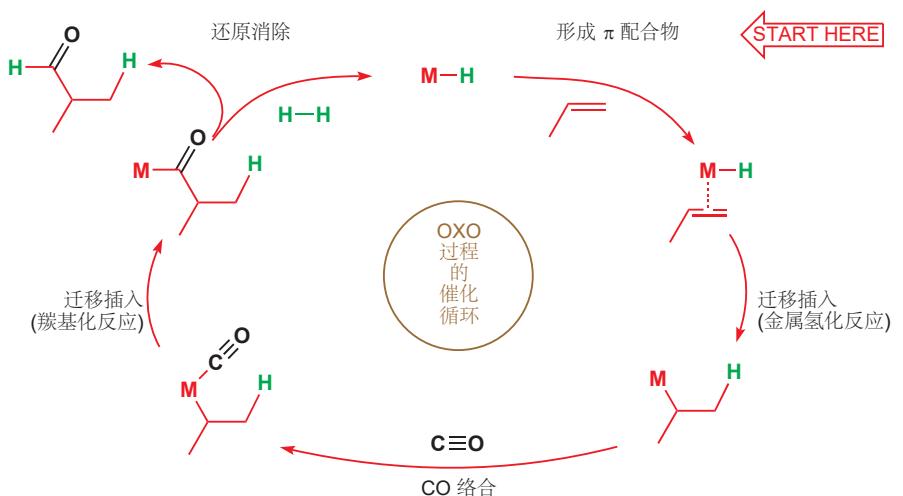


一氧化碳的并入延长碳链

羰基化反应 carbonylation (一氧化碳对有机分子的加成) 是一种重要的工业过程，一氧化碳是方便的单碳原料，所得的金属-酰基配合物也可以转化为醛、酸，及其衍生物。**烯烃醛化过程 (OXO process)** 是烯烃，如丙烯，的氢甲酰化反应 (hydroformylation)，应用两个迁移插入反应只去了更高价值的醛。虽然会形成混合物，但由于起始原料非常便宜而丰富，因而还是可接受的。此处的金属配合物做催化剂，不做化学计量比 (stoichiometric) 试剂。

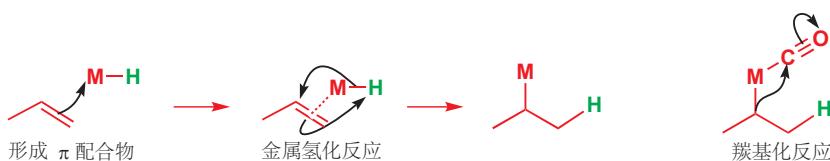


催化循环 (由顶部顺时针开始) 显示了各种各样的步骤，包括烯烃的络合，产出烷基金属物种的金属氯化反应 (迁移插入)，一氧化碳的络合和它的另一个迁移插入，以及最后与氢气的还原消除，产出产物和金属-负氢 中间体的继而进入下一个循环。为了清晰，我们省去了导向另一个区域异构的醛的步骤，和金属上的其他配体。



Interactive mechanism for the Oxo process

两个关键的迁移插入步骤的机理值得讨论。金属氢化反应 (**hydrometallation**) 通过先开始 π 配合物的形成，之后金属对烯烃一端，氢对烯烃一端的加成反应发生。两种可能的区域异构体会形成。羰基插入 (**carbonyl insertion**) 反应则是另一个由金属到 CO 碳原子的插入反应。



插入反应是可逆的

逆过程，**脱羰基化反应 (decarbonylation)**，同样是快速的，但它却会在反应混合物上方持续的一氧化碳的压力所抑制。而金属氢化反应的逆过程涉及从金属烷基的邻位消除一个负氢，形成烯

烃配合物。此过程被称为 β 负氢消除反应 (hydride elimination) 或简单说 β 消除。在此过程中，金属上的配题数目会增加，因而它需要金属上有空位，因此会被配体短缺的 16 电子配合物所喜欢。在更复杂的结构中，只有金属和负氢在碳链上彼此 *syn* 才能发生消除。产物是烯烃配合物，可以简单地通过配体交换失去中性烯烃。 β 消除在很多过渡金属催化过程中都是重要的最后一步，但有时也会成为麻烦，比如我们无法使用 Pd-Et (或其他相似的 Pd-烷基) 络合物，因为它们的 β 消除发生得太快了。

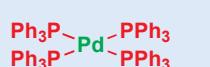


钯是均相催化中应用最广泛的金属

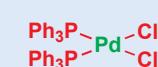
这些基本步骤构成了绝大部分有机过渡金属化学的基础，无论金属如何，配体的具体结构如何，它们都是相同的。过渡金属催化是一个庞大而快速发展着的领域，我们没有空间来详细地讨论。相反，我们会聚焦于一种重要且具有代表性的过渡金属：钯。在工业和学术实验室中，在小规模和非常大的规模上，Pd 催化反应都有广泛地应用。可以被 Pd 催化的反应的多样性，再加上它可以容忍很大范围的官能团存在，以及通常极好的化学和区域选择性，就意味着现今大多数复杂有机分子的合成都会在一个或多个关键步骤中涉及钯化学。

钯配合物的选择

钯(0) 和 钯(II) 都有多种可用的配合物可选。四三苯基膦钯(0)， $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ，三(二亚苄基丙酮)二钯， $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ，或其在空气中稳定的氯仿加合物， $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ 是最常用的 钯(0) 源。一些钯配合物的结构，尤其是二聚体的结构超出了本书的讨论范围，我们只会细致地讨论它们的反应。钯(II) 配合物通常比它们对应的 钯(0) 配合物更稳定。二氯化物 PdCl_2 以聚合物的形式存在，相对不溶于有机溶剂。但 $(\text{PhCN})_2\text{PdCl}_2$ 和 $(\text{MeCN})_2\text{PdCl}_2$ (都很容易由 PdCl_2 制备) 都是 PdCl_2 的可溶形态，腈配体很容易在溶液中被取代。二膦二氯合钯(II) 配合物同样在空气中稳定，并且容易由 PdCl_2 制备。当然，钯是一种昂贵的金属——这些配合物的价格大约为每克 £50–100 (450–900 元)——但在催化反应中所需的量是非常小的。



一种稳定的 Pd(0) 配合物



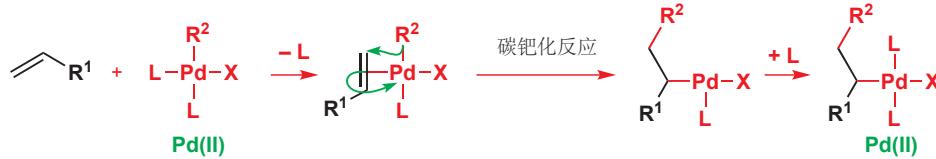
一种稳定的 Pd(II) 配合物



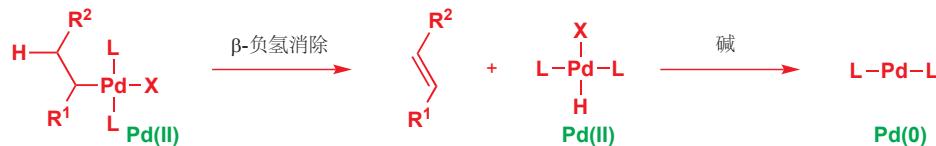
让我们由对简单钯化学的一个综述开始，之后，您会在特定的情况下看到每个步骤更多的例子。钯化学由两种氧化态主导。较低的 钯(0)，出现于如四三苯基膦钯中，是富电子的，并会与合适的底物，如卤代烃发生氧化加成反应，得到 钯(II) 配合物。氧化加成被认为是在通过在溶解中的配体解离形成的络合不饱和的 14 电子物种上发生的。



在这样的配合物中，所得的 Pd–R σ 键非常活泼，尤其容易与碳–碳 π 键（发生插入）反应。在反应体系中，烯烃首先会络合，然后回迁移插入到钯–碳 σ 键中。与金属氢化反应一样，此过程也是一个迁移插入反应，碳钯连接在了烯烃的末端，因而被称为**钯碳化反应**（carbopalladation）。反应过程中没有氧化态的改变，但烯烃络合前必须先有配体（通常是膦）解离，最后得到稳定的 16 电子产物时也需要有配体结合。



如果用某些金属，烯烃络合后插入的过程还可能继续，导向聚合反应。但对于钯来说，金属会通过 β-负氢消除 被排出分子之外，产物是一个烯烃与一个 Pd(II) 配合物。若要整个过程是催化性的，β-负氢消除 的 Pd(II) 产物必须转化回 Pd(0)，此过程可通过碱从在碱的存在下，此过程可通过碱在钯(II) 物种上移去 HX 而发生。这是还原消除反应的一个例子：形成卤化氢，而非 碳–碳 键或碳–氢 键。



β-负氢消除 是分子内反应，发生得非常快，这意味着我们必须小心地选择氧化加成反应的起始底物（否则在氧化加成之后，消除反应会直接在 R² 上发生）——必须避免 β 位 sp³ 碳上氢的存在。因此，钯化学氧化加成反应的底物常是烯基卤、烯丙基卤或芳基卤，绝不会是乙基或异丙基卤。

Heck 反应将有机卤代烃或三氟甲磺酸酯与烯烃偶联

以上列出的所有单独步骤结合在一起，就组成了用于开始本章的 **Heck 反应 (reaction)** 的催化路径。Heck 反应可将烯烃与卤代烃或三氟甲磺酸酯 R¹–X 偶合形成新的烯烃。The R¹–X 中的 R¹ 可以是芳基、烯丙基，或其他不具有在 sp³ 碳原子上的 β 氢的烷基。X 基团可以是卤素 (Br 或 I) 或三氟甲磺酸根 (OSO₂CF₃)。烯烃可以是单取代或双取代，可以是富电子、缺电子，或普通。碱不需要很强，Et₃N、NaOAc，或 Na₂CO₃ 水溶液都可以。反应非常肯通融。

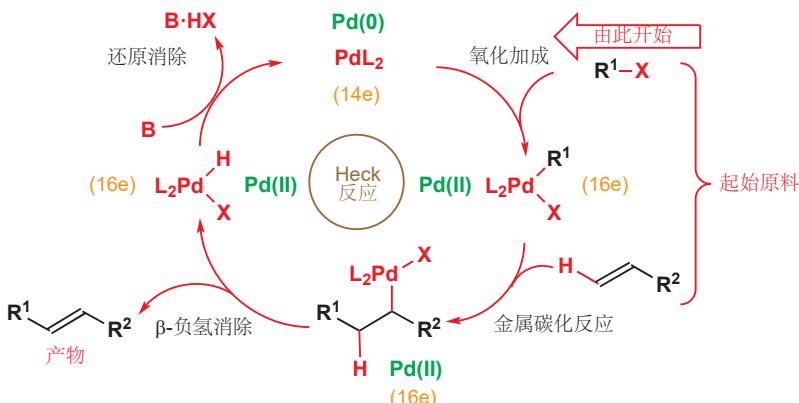
三氟甲磺酸酯

三氟甲磺酸酯阴离子，CF₃SO₃⁻ 或 TfO⁻，是极好的非碱性离去基团。它常被用做卤素的氧替代物，金属也会插入 C–OSO₂CF₃ 键。三氟甲磺酸酯，尤其是三氟甲磺酸烯醇(酚)酯，可以方便地用 Comins 试剂 (Comins' reagent) 制取。

Comins 试剂



 Interactive mechanism for the Heck catalytic cycle



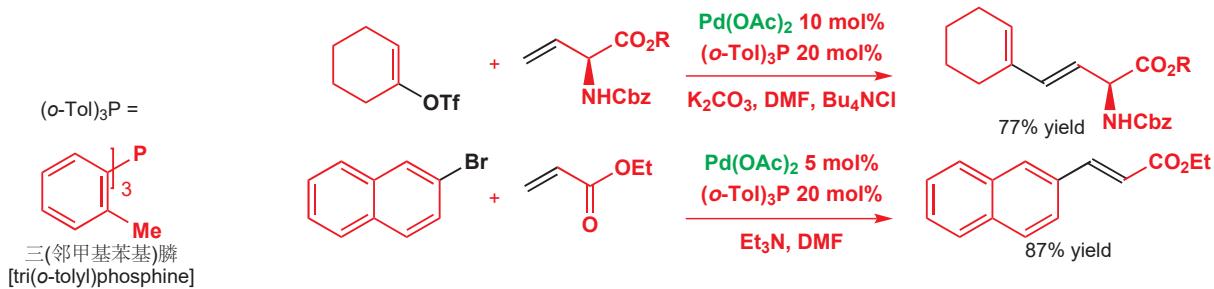
此芳基、烯基或取代的烯基对卤代烷、三氟甲磺酸的钯催化加成反应是在合成上最重要的钯催化反应之一。此方法非常有效，解决了传统奇数难以完成的转换。机理涉及卤代烃的氧化加成，烯烃的插入，和产物通过 β -负氢迁移过程的消除。然后碱回重新生成钯(0)催化剂。整个过程是一个催化循环 (catalytic cycle)。

下面是用 Heck 反应偶合两个杂环底物的例子。化学反应很简单，但没有 Pd 催化剂是不可行的。



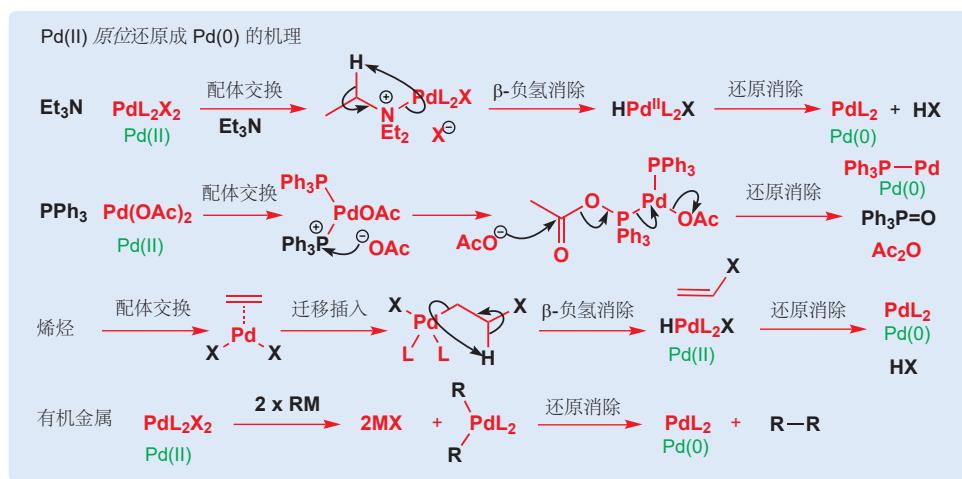
注意观察区域选择性：和 p. 1077 的羰基化反应不同，Heck 反应只喜欢一种异构体，当烯烃被吸电子基团极化时，新的 C-C 键会在烯烃的另一端形成。同样注意观察，在这个例子是下面的两个例子，Pd 以 Pd(II) 而非 Pd(0) 加入：下方文字框说明了作用的方式。

Heck 反应的温和条件意味着可以在不发生外消旋化的情况下制取被保护的氨基酸。下面的两个例子使用了更大空阻的三苯基膦类似物，机理仍然是相同的。

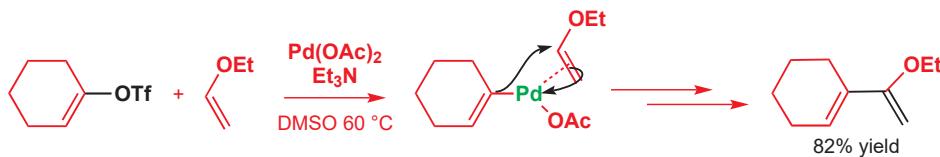


通过 Pd(II) 的还原原位形成 Pd(0)

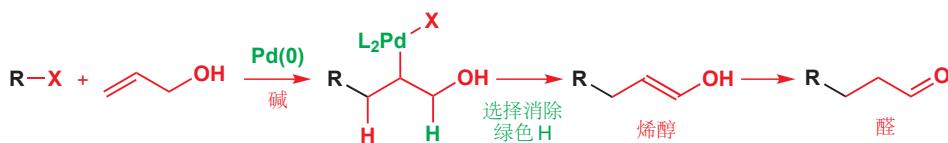
在需要钯(0)的反应中，活性配合物可能会由钯(II)配合物，如 Pd(OAc)_2 的还原反应而更方便地形成。这样，任何膦都可以应用在反应中，而不需要合成和分离相应的钯(0)-膦配合物。钯(II)到钯(0)的还原反应可以用胺、膦、烯烃，有机金属，如 DIBAL-H、丁基锂、三烷基铝完成。机理由金属有机化学的基本步骤构成，值得我们调查。



与之相比，如果烯烃上有醚等给电子基团取代，则会导致进攻发生在有取代基的一端，产出 1,1-双取代产物。这些反应一定是被烯烃充满的 π 轨道与 Pd 的空 d 轨道之间的相互作用所主导的。在下面的例子中，即使没有膦配体，Heck 反应也能很好地工作。

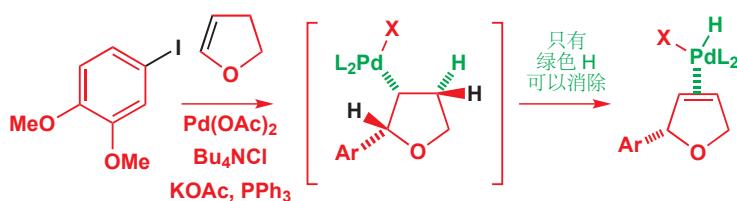


由于 β -负氢消除是可逆的，因此如果有选择的话，通过得到可能的烯烃中最稳定的一个。烯丙醇的反应尤其重要，因为两种烯烃中最稳定的一种是烯醇，并会形成羰基化合物。

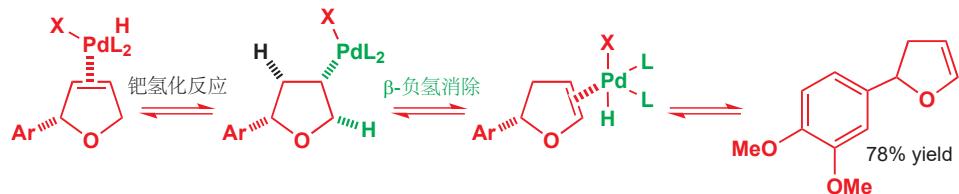


钯氢化-脱钯氢化反应可能使烯烃异构化

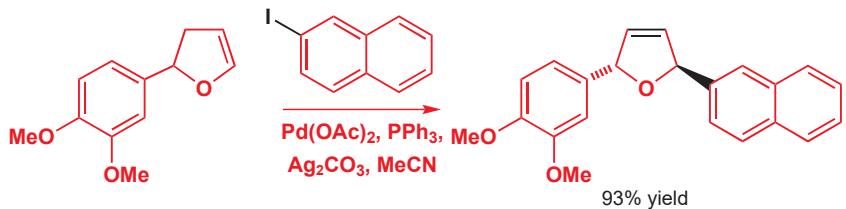
可逆的 β -负氢消除提供了一种使烯烃区域异构体相互转化的机理。但还原消除反应还有另一个特点，下面的机理流程对其进行了说明：它是一个 *syn* 消除，C–Pd 和 C–H 键需要彼此重叠，Pd–H 键才能形成。芳基碘对由 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 通过还原反应形成的钯(0)配合物的氧化加成反应，会给出活性的钯(II)配合物 ArPdOAc_2 。钯碳化反应会在富电子烯烃上如预期地发生，给出芳基对烯烃氧一端 *syn* 加成的产物。但此时，芳基所连的碳上没有 C–H 键与 C–Pd 键 *syn* (注：环限制构象)，因此 β -负氢消除必须在远离芳基的一侧发生，于是双键在环上移动了一个位置。(译者注：即环状烯烃的 Heck 反应双键不能重新生成在原本的位置上。)



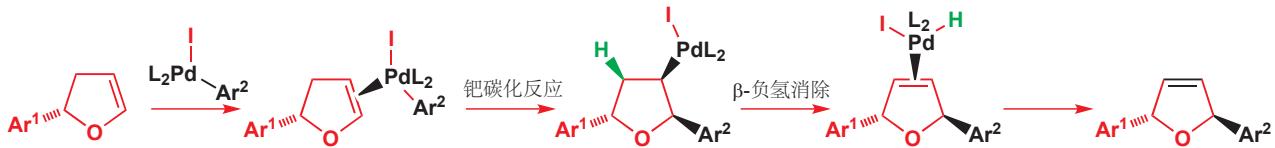
再逆回去发生钯氢化反应，会形成新的 σ 配合物，既可以消除黑色氢，又可以消除绿色氢。对绿色 H 的消除给出烯醇醚，由于共轭，这是可能的烯烃中最稳定的一种。



将产物与碘萘发生第二个 Heck 反应：

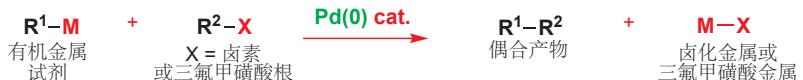


起初的机理大体是相同的。然而，烯醇醚具有两个非对映异位面：与第一步引入的芳基取代基 (Ar^1) *syn* 或 *anti* 的两面。钯对空阻非常敏感，通常会形成可能的配合物中空阻较小的，因而钯(II)会络合在烯醇醚与 Ar^1 *anti* 的面上。这转而又控制了流程中心必须是 *syn* 的所有步骤，最终产物于是具有 *anti* 立体化学。*syn* β -负氢消除的需求同样解释了消除中存在的区域化学。在 σ -键合环状结构中，只有一种氢（绿色）与钯 *syn*；带有萘基取代基的碳上的氢与钯 *anti*，无法消除。可逆的 β -负氢迁移容易导致产物中双键到 Ar^1 进一步的异构化，加入的碳酸银可迅速地移去中间体中的碘离子，从而阻止 Pd–H 进一步的钯氢化反应并解决异构化的问题。

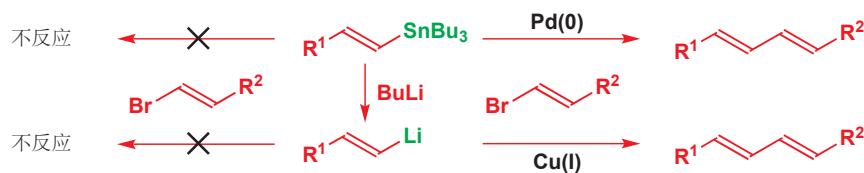


有机金属和卤代烃的交叉偶联

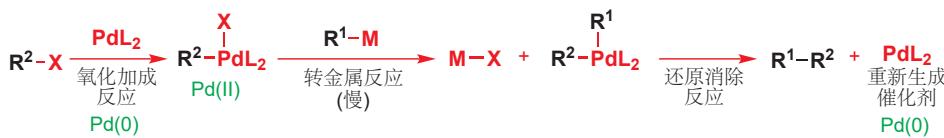
除 β -负氢消除外，另一个将钯(II)中间体转化为中性有机碎片的重要途径是还原消除反应。这形成了金属有机试剂与卤代烃、三氟甲磺酸酯交叉偶联反应 (cross-coupling reactions) 的机理的基础。



从合成的角度，这是一个看上去非常吸引人的反应，但若没有过渡金属催化剂的存在，产率会非常低。我们在 Chapter 27 中展示了在对立立体化学的控制下制取乙烯基硅烷/锡烷并将其构型保持地转化为锂衍生物的过程。这两种乙烯基金属都不能独立与乙烯基卤偶联。但在过渡金属——Li 用 Cu(I), Sn 用 Pd(0)——的存在下，偶合可以立体专一性地以很好的产率发生。



钯催化的交叉偶联反应的机理，如 Heck 反应中一样，开始于卤代烃或三氟甲磺酸酯对起始的钯(0)膦配合物的氧化加成反应，形成钯(II)物种。但下一步是不同的：会发生转金属反应 (**transmetalation**)，其中亲核试剂 (R¹) 从有机金属试剂上转移到了钯上，钯上原有的反号离子 (X=卤素或三氟甲磺酸根) 则按相反方向移动。新的，具有两个有机配体的钯(II)配合物会经历还原消除反应，给出偶合产物和准备进入下一个循环的钯(0)催化剂。



这个反应是重要的，因为他可以让两个不同的，一个与金属 M 成键，一个与卤素或三氟甲磺酸根 X 成键的组分 (R¹ 和 R²) 偶合。这两个组分都与 Pd 形成 σ 配合物，首先是卤代烃组分 (R²X) 通过氧化加成反应成键，此 R²-Pd 键必须能存活，然后金属组分 (R¹M) 将 R¹ 通过转金属反应转移到 Pd 上。一旦两个组分都连接到钯原子上，交叉偶联产物就可以形成了。R²X 与 Pd(0) 结合，R¹M 与 Pd(II) 结合，没有混淆存在。相比于 Heck 反应，在此反应中金属确定了新 C-Pd 键形成的位置。



卤代烃组分 (R²X) 必须小心选择，因为 β-负氢消除 会在慢的转金属步骤发生前分解第一个中间体。R² 必须是没有在 sp³ 碳原子上的 β 氢原子的取代基，如烯基、丙基、苄基、全氟烷基卤、三氟甲磺酸酯、磷酸酯都曾成功地偶联过。有机金属试剂 (R¹M) 可以基于镁、锌、铜、锡、硅、锆、铝或硼，由于最后还原消除的偶联反应快于 β-负氢消除，因而取代基有很广的多样性。

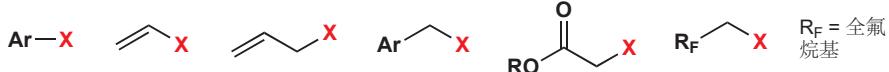
R¹-M R¹ = 几乎可以随意选择，包括有 β H 的基团

M = MgX, ZnX, Cu, SnR₃, SiR₃, ZrCp₂Cl, AlMe₂, B(OR)₂, BF₄⁻

Cp = 环戊二烯基

R²-X R² 必须没有可以消除的 β Hs

X = I, Br, (Cl), OTf, OPO(OR)₂

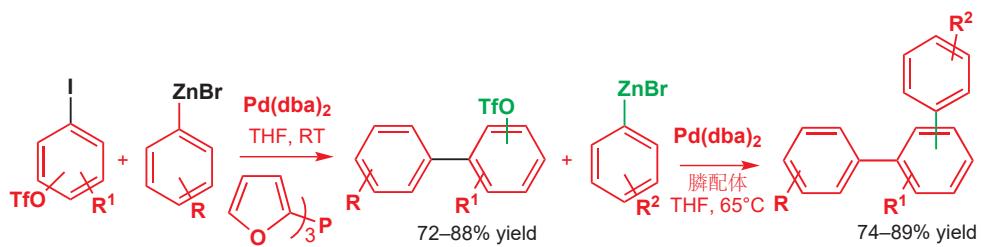


芳基碘和芳基甲磺酸酯在相对活性上的区别，被用有机锌试剂连续偶联制取取代三联苯 (terphenyl) 的合成流程中得到了应用。较活泼的芳基碘可在室温下与钯(0)与三呋喃基膦偶联，然后加热到 65 °C 可发生与较不活泼的芳基甲磺酸酯的第二个偶联。

■ 在命名两个搭档上存在着困难。卤代烃组分 (R²X) 有时也被叫做亲电试剂，有机金属组分 (R¹M) 有时被叫做亲核试剂。这些名称描述了试剂的性质，但并不能反映反应机理，我们不会使用它们。

被命名的偶联反应

涉及基于 B, Mg, Sn 和 Zn 的有机金属组分的钯催化偶联反应尤其重要，常用它们发现者的名字指代：B 为铃木 (Suzuki) 偶联，Mg 为熊田 (Kumada) 偶联，Sn 为 Stille 偶联，Zn 为根岸 (Negishi) 偶联。



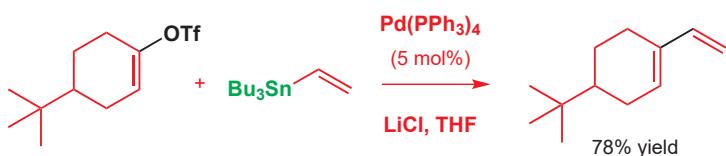
■ 金属有机诺贝尔奖

金属有机化学一直是诺贝尔奖委员会认可的热门话题。1912年, Grignard (Mg) 获奖, 1973年 Wilkinson 和 Fischer 因“夹心 (sandwich)” 化合物 (如二茂铁) 获奖, 2005年, Chauvin, Grubbs, 和 Schrock 因烯烃复分解反应获奖, 2010年, Heck, 根岸英一和铃木章 (Stille 在 1989 年去世) 因过渡金属催化的偶联反应获奖。

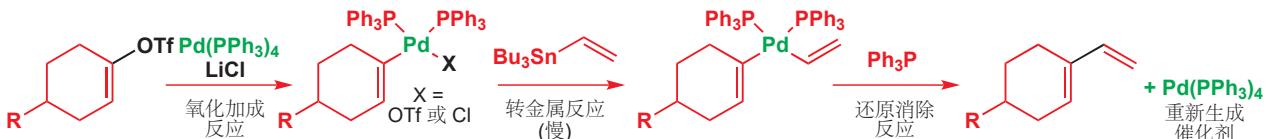
■ 在三氟甲磺酸酯的反应中, 通常还需要卤离子源 (通常是 LiCl), 因为三氟甲磺酸酯是非络合性反号离子, 可能不会作为配体与金属结合: 氯离子可以起到这一角色。

Stille 偶联用锡烷作为有机金属试剂

自于 1970s 后期被发现以来, Stille 偶联已被广泛地用于芳基及烯基体系的偶联中。

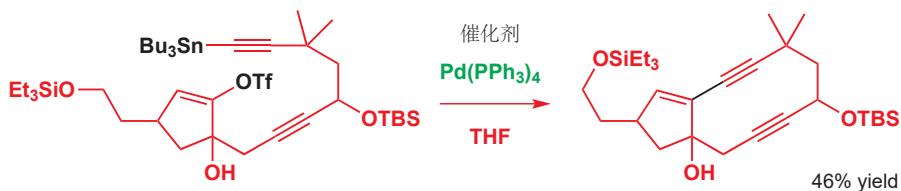


机理涉及烯基或芳基卤、三氟甲磺酸酯的氧化加成反应, 给出有机钯中间体。此中间体与有机锡烷的转金属反应会形成另一个带有两根 Pd–C σ 键的有机钯中间体。然后, 还原消除步骤会释放产物, 并重新生成钯(0) 催化剂。三氟甲磺酸烯基酯可由可烯醇化的醛、酮制得 (注: p.1079 有 Co-mmins 试剂), 芳基酯可由苯酚制得, 反应对于烯基、芳基卤也可以工作。



Interactive mechanism for the Stille coupling catalytic cycle

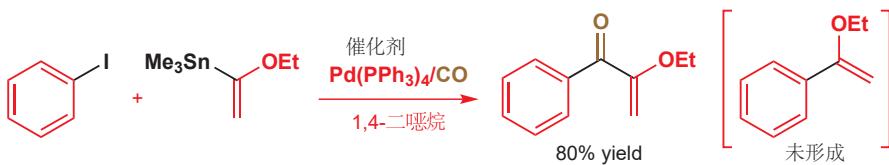
Stille 反应被广泛地应用于两个 sp² 碳原子之间的键的构筑上, 不过它也能与 sp 碳工作: 下面的例子是一个具有挑战性的具有两个炔烃的 10 元环合成。



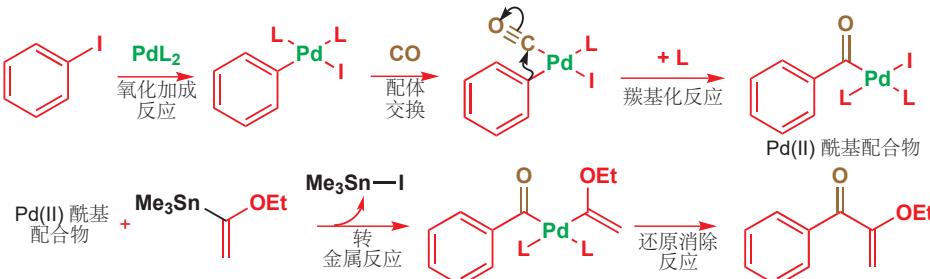
Stille 偶联可能以两种方式与羰基化反应结合。可以用酰氯作为与烯基、芳基锡烷反应的底物, 为防止在氧化加成后发生脱羰基化反应, 经常需要一氧化碳气氛的存在。



在一氧化碳的存在下，简单地进行一般的 Stille 反应也可以得到羰基化的产物。这些反应可以在一个大气压下的 CO 饱和溶液中进行。使用这些条件，可以获得极好产率的羰基化产物，而没有任何一般偶合产物存在。



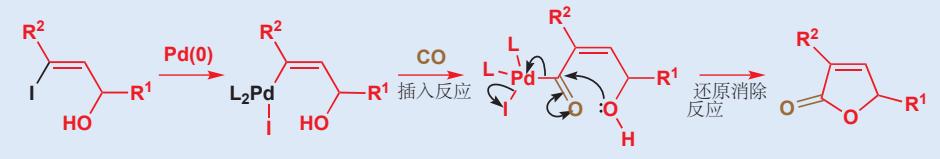
机理遵循正常的 Stille 偶联，除了在氧化加成后，一氧化碳会首先交换其中一个膦配体，然后非常迅速地发生插入反应，产出酰基钯(II)配合物。与烯基锡烷寻常方式的转金属反应会形成三甲基锡基碘和携有两个碳配体的关键的钯配合物。转金属反应往往是这些偶合反应中的慢步骤，这位一氧化碳的插入提供了时间。最后的步骤——还原消除——会为下一轮循环释放 Pd(0) 催化剂。



Interactive mechanism for the carbonylative Stille coupling catalytic cycle

酰基钯物种像被活化的羰基衍生物一样反应

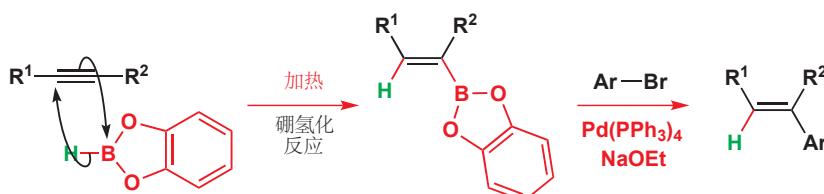
卤代烃或三氟甲磺酸酯的酰基化反应提供了一种制取一系列延长碳链了的酰基衍生物的直接途径。PdX (X = 卤素或三氟甲磺酸根) 取代的酰基是非常活泼的酰基化试剂，和酸酐相当相似，因为 PdX 是好的离去基团。它可以与醇和胺反应给出酯和酰胺，也可以与三丁基氯化锡发生还原反应给出醛。醇的分子内进攻可给出内酯，下面由烯基碘得到 2H-呋喃酮 (白术内酯 butenolide) 的转换可以说明。我们之后将看到更多这样的反应。



Interactive mechanism for palladium-catalysed carbonylative butenolide formation

铃木偶联将硼酸与卤代烃偶联

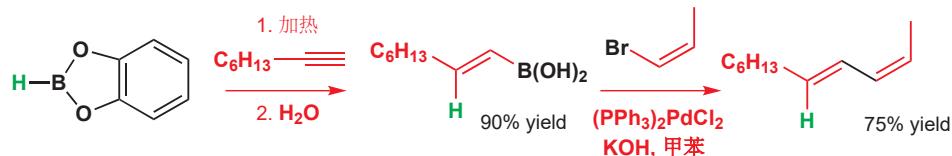
硼酸或硼酸酯与烯丙基或芳基卤、三氟甲磺酸酯的铃木偶联反应可能是所有交叉偶联反应中最常用的一个。其原始版本最早被报道于 1979 年，包含炔烃与儿茶酚硼烷 (catecholborane) 的硼氢化反应 (hydroboration)，然后是所得的烯基硼酸酯与有机碘或有机溴的钯(0)-催化偶联反应。硼氢化反应通常区域选择性在较小空阻的位置上，硼和氢的加成则以顺式立体专一性发生。



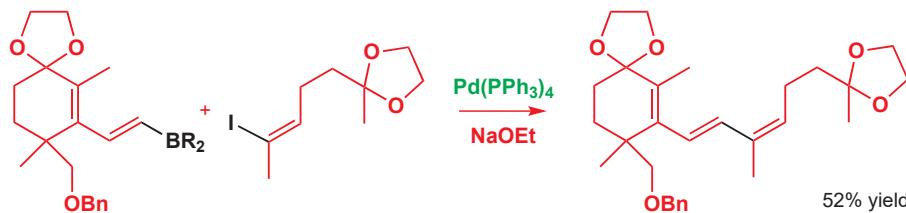
► 硼氢化反应已于 Chapter 19, p. 446 涵盖。

一些控制双键几何结构的烯烃合成法已于 Chapter 27 中涉及。

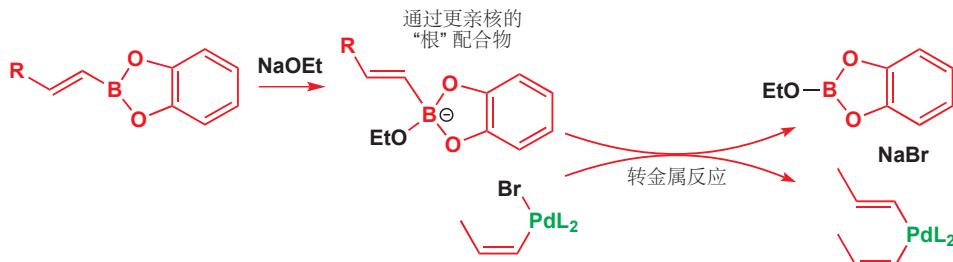
和 Stille 偶联一样，两种不饱和组分的几何结构都会在偶联过程中保留，因此这是一个立体选择性地合成双烯的极好方法。辛炔进行硼氢化反应之后将硼酸酯水解，可专有地得到 *E*-烯基硼酸。它与 *Z*-烯基溴在甲苯中发生钯(0)催化的偶联，氢氧化钾做碱，以很好的产率给出 *E,Z*-双烯。这些双烯在 Diels–Alder 反应中 (Chapter 34) 非常有用。



这类反应一直被用于大量天然产物中不饱和单元的合成，包括 trisporol B 的合成。关键的步骤是立体控制的一个 *E,Z*-双烯的合成。两个双键的几何结构都立体专一性地来源于单一几何异构体起始原料在反应中的构型保持。



铃木偶联的机理与 Stille 偶联非常相似。烯基或芳基卤对钯(0)配合物氧化加成，生成一种钯(II)中间体。它然后经历与烯基硼酸酯的转金属反应，产物从所得中间体中通过还原消除排出，并重新生成钯(0)催化剂。重要的区别在转金属步骤中，这解释了铃木偶联需要额外碱，通常是乙氧基、氢氧化钠、钾的原因。碱可能通过形成更亲核的“酸根 (ate)”配合物，加速了直接导向硼酸酯的转金属步骤。



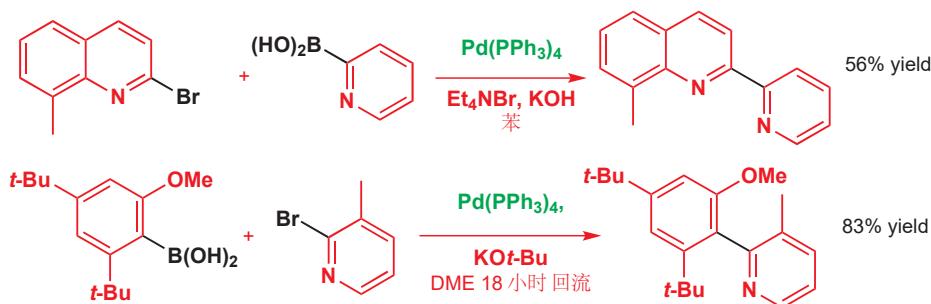
Interactive mechanism for the Suzuki coupling catalytic cycle

铃木偶联能很好地容忍对空间要求高的产物，并且常被用作 芳基–芳基 交叉偶联。下面的例子在新形成的键 (黑色标注) 周围有三个邻位取代基，但仍能以极好的产率发生。



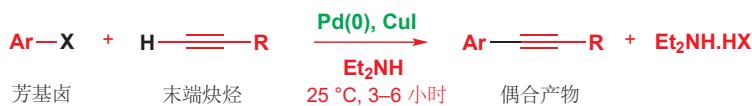
芳杂环同样能很好地偶联。吡啶的 2 号位非常亲电，非常不亲核 (Chapter 29)，不过在此位置的卤代烃与在此位置的硼酸的偶合反应是很好的。很明显，将这些底物看作贡献“亲核碳”是错误

的。我们最好将这个反应看作两个具有不同取代基（卤原子或硼酸基），控制元素只是为了确保交叉偶联的发生而防止二聚的，同等组分的偶合反应。

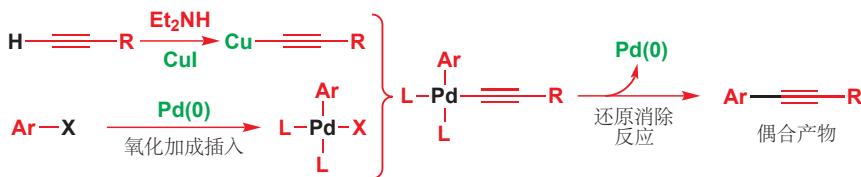


与炔烃的偶联：菌头偶联反应

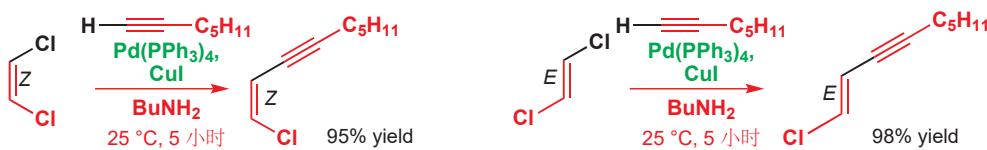
末端炔烃与芳基或烯基卤在钯催化下的偶联反应被称为**菌头反应 (Sonogashira reaction)**，它很像 Heck 反应。它是一个催化过程，需要 钯(0) 配合物；它在碱的存在下进行，通常用碘化亚铜作为共催化剂 (co-catalyst)。其中一个组分——芳基或烯基卤——与 Stille 和 Suzuki 偶联中的一样，但炔烃组分不需要金属活化：该反应可与烯烃本身发生。



通常采取温和的条件，经常是室温，这意味着这个反应可以用于热敏感底物。到目前为止，您不应该对机理感到奇怪！有机卤代烃的氧化加成反应会给出 钯(II) 中间体，继而与炔基亚铜（由末端烯烃、碱、碘化亚铜生成）发生转金属反应。两个有机配体偶合的还原消除反应可给出产物，并重新生成 钯(0) 催化剂。

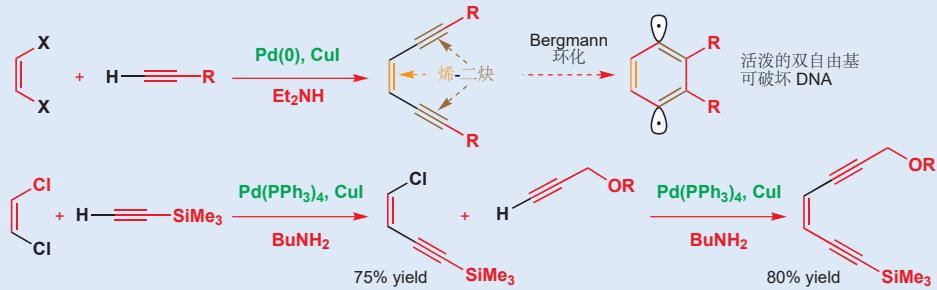


和 Heck 反应中一样，用稳定而可溶的 Pd(II) 衍生物，如 二三苯基膦二氯合钯(II) 替代 Pd(0) 通常会让反应更方便。前者会被原位还原，给出络合不饱和的，具有催化活性的 钯(0) 物种。烯烃的几何结构通常会保持，因此顺式 (Z) 和反式 (E) 的二氯乙烯会给出烯炔 (enyne) 的两种不同几何异构体，立体化学纯度稍低于 >99%，产率同样极好。



烯二炔和 Bergmann 环化

菌头反应提供了制取烯二炔(ene-diyne)抗生素的一种重要方法。由两分子末端烯烃和 Z-二氯乙烯即在一步中合成烯二炔。分子中的烯二炔部分可以发生引人注目的 Bergmann 环化(cyclization, 伯格曼环化)给出苯双自由基: 烯二炔能够穿透 DNA, 发生反应所得的双自由基也可以与后者反应, 使化合物具有抗癌活性。菌头反应可用于制取这种在生物上最具活性的化合物, 反应按流程发生, 因而每个炔烃单元上的官能团也可以不一样。



● 钯催化偶合反应: 总结

将芳基卤或 烯基卤与 ...偶合	典型例子 (X=I, Br, OTf)	页码	反应名称
烯烃	$\text{R}-\text{CH}=\text{CH}_2 + \text{Ar-X} \xrightarrow[\text{Pd cat. + 配体}]{} \text{R}-\text{CH}(\text{Ar})-\text{CH}_2$ 或 $\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{Ar}$	1079	Heck
芳基或烯基 锡烷	$\text{R}^1-\text{CH}=\text{CH}-\text{SnBu}_3 + \text{X}-\text{CH}=\text{CH}_2 \xrightarrow[\text{Pd cat. + 配体}]{} \text{R}^1-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^2$	1084	Stille
芳基或烯基 硼酸 (酯)	$\text{R}^1-\text{C}_6\text{H}_4-\text{B}(\text{OR})_2 + \text{X}-\text{CH}=\text{CH}_2 \xrightarrow[\text{Pd cat. + 配体}]{} \text{R}^1-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}(\text{X})-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}^2$	1085	铃木
炔烃	$\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R} + \text{Ar-X} \xrightarrow[\text{Pd cat. + 配体}]{} \text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Ar}$	1087	菌头
胺	$\text{R}^1-\text{NH}-\text{R}^2 + \text{X}-\text{CH}=\text{CH}_2 \xrightarrow[\text{Pd cat. + 配体}]{} \text{R}^1-\text{N}(\text{R}^2)-\text{CH}(\text{X})-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}^2$	1092 (本章 后文)	Buchwald- Hartwig

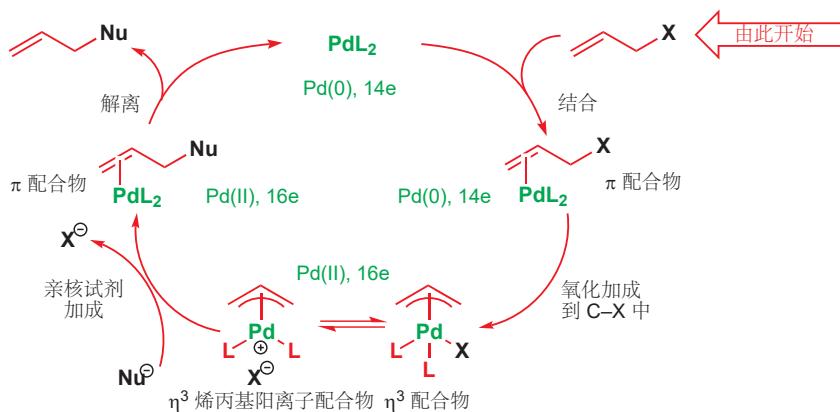
烯丙型亲电试剂被 钯(0) 活化

具有好的离去基团, 如溴和碘的烯丙型化合物是极好的烷基化试剂, 但由于 $\text{S}_{\text{N}}2$ 和 $\text{S}_{\text{N}}2'$ 反应间的竞争, 它们会丧失区域化学。这些问题已于 Chapter 24 中描述。与之相比, 与钯络合的 π -烯丙基

阳离子(π -allyl cation)与亲核试剂的取代反应则既可以控制立体化学，又可以控制区域化学。



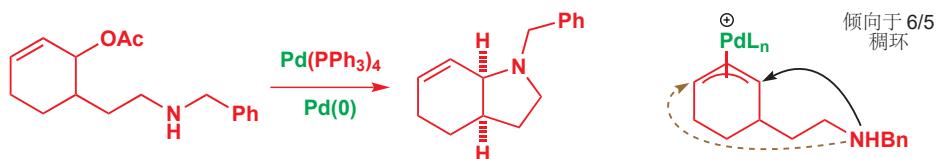
另外，这会使通常认为不活泼的离去基团(X)能够工作，使起始原料的纯化的处理更加容易。乙酸根(X=OAc)是最常用的离去基团，大量其他的官能团(X=OCO₂R, OPO(OR)₂, Cl, Br, OPh)也可扮演相似的角色。完整的催化循环如下所示，中间体 π -烯丙基络合物处在离去基团与钯络合的中性形态与阳离子型 π -烯丙基配合物的平衡中。



软的亲核试剂通常会给出最好的结果：被稳定的烯醇盐，如缩苹果酸酯的烯醇盐，或氰根用于碳–碳键形成都是极好的，对于C–X(X=O, N, S)键形成，用烷氧基阴离子、胺、烷硫基阴离子(RS[−])也可成功。在下面的例子中，胺做亲核试剂进攻烯丙基体系并重新生成在环内有双键的更稳定的产物。



分子内反应也能很好地工作以给出杂环——区域选择性通常由链的长度，可以到达多远来决定。下面的例子更倾向于6/5并环产物，而不是包含两个七元环的桥环产物。

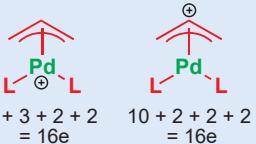


反应通常伴随在反应中心的构型保持发生。和构型保持的S_N2取代一样(Chapter 36)，这事实上是两次翻转所导致的。Pd与乙酸烯丙酯的络合会在与离去基团反方向的较小空阻的一面发生，于是我们可以将氧化加成步骤想象成是离去基团被Pd的电子对有翻转的取代反应。亲核试剂然后会

Pd π -烯丙基阳离子配合物

您可以用两种方式表达钯 π -烯丙基阳离子络合物。您可以画成与Pd⁺络合的中性烯丙基，也可以画成与Pd络合的烯丙基阳离子。虽然计数方式不同(Pd⁺只有九个电子；中性烯丙基有三个，但烯丙基阳离子也只有两个)，总计都是 η^3 16电子物种，它们只是同一事物的两种不同画图方式。

Pd π -烯丙基阳离子配合物

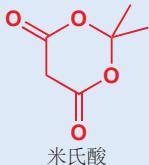


Interactive mechanism for the π -allyl palladium-mediated coupling catalytic cycle

注：构型保持的产物只会在使用软亲核试剂时得到；如果使用格氏试剂等有机金属做亲核试剂，那么反应过程不是直接亲核进攻，而是与钯转金属后再还原消除，故总体上得到构型翻转产物。另外，连同亲核试剂会从烯丙基阳离子配合物空阻小的一端进攻的区域选择性，这个反应的选择性多样，可检索Tsuji-Trost反应查看。

■ 中间两张图上的箭头是我们展示 Pd(0) 用其电子赶走离去基团，变成 Pd(II) 以及当亲核试剂进攻时再次接受电子的方式的最佳方式。它们并不是完美的：给金属有机机理画出精确的箭头通常是困难的，但想清楚在这些步骤中电子发生了什么样的变化是制得的，弯曲箭头的作用正是如此。

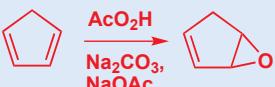
米氏酸有非常稳定的离域烯醇盐：它的酸性和羧酸 (pK_a 4.97) 接近。其烯醇盐不寻常的稳定性来源于两个羰基固定的构象（译者注：酯的共轭导致船式）。



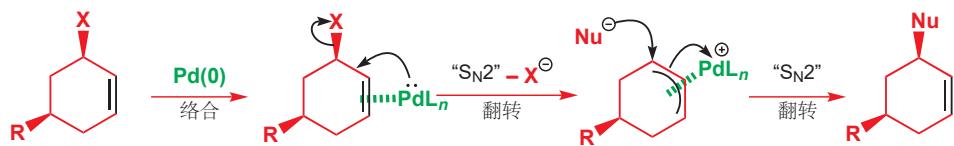
■ 简单起见，本章剩下的许多图表中都会忽略钯上的其他配体。

制取烯基环氧

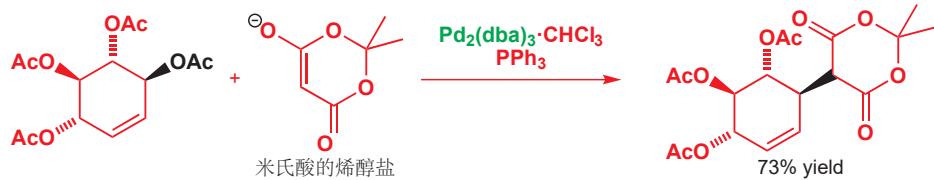
用双烯制取烯基环氧的方法已于 Chapter 19 中提及。由于双烯比单环氧中的烯烃更亲核，因而单环氧会首先形成。主要的困难在于，单环氧会在副产物酸的存在下发生重排。解决办法很简单：用缓冲混合物保持酸性较小。



加成到 π -烯丙基 Pd 阳离子配合物上 Pd 的方面。净结果是离去基团被亲核试剂构型保持地取代。

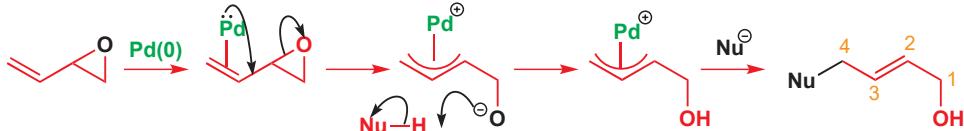


乙酸烯丙酯与米氏酸 (Meldrum's acid) 钠盐的反应演示了钯(0)-催化过程的构型保持效果。中间体 π -烯丙基配合物是对称的，因此在它的形成和反应，即整个反应的区域化学上没有任何歧义。

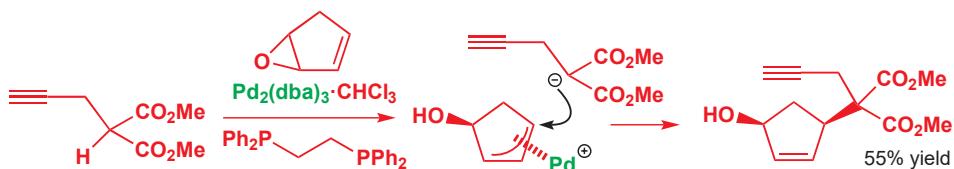


烯基环氧本身可提供烷氧基碱

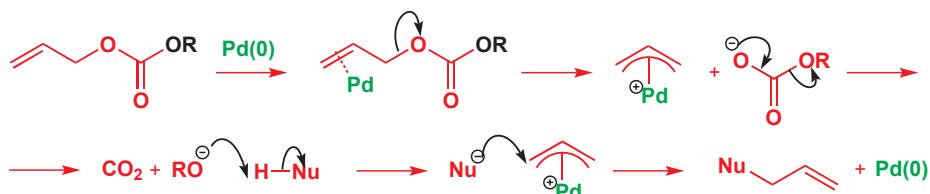
烯基环氧和碳酸一烯丙酯是尤其有用的亲电试剂，在钯(0) 的作用下，它们可以生成烷氧基碱，因此这些底物的反应无需额外加入碱。整个反应在几乎中性的条件下进行——对于配合物和敏感的底物是理想的。三元环张力的释放驱动了与钯(0) 的反应的进行，并产出内盐中间体。然后发生质子转移活化亲核试剂，继而更倾向于进攻 π -烯丙基钯中间体 较小空阻的一端，整体是 NuH 的 1,4-加成。



取代的缩苹果酸酯与环戊二烯环氧的反应可以演示立体化学的保持。钯添加到环氧的对侧，因而亲核试剂被迫添加到 OH 基的同侧。这毫无疑问也有利于 1,4-区域选择性。

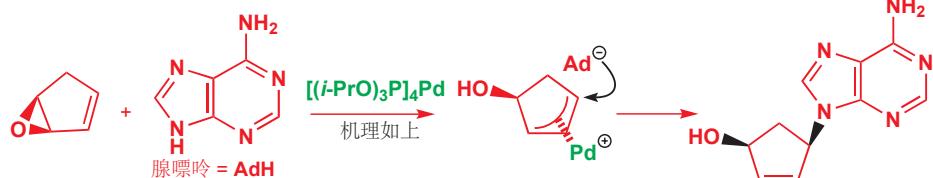


碳酸一烯丙酯可通过在 π -烯丙基钯中间体 的形成时所取代下来的羧酸根阴离子的脱羧产生所需的烷氧基阴离子。去质子可活化亲核试剂，继而快速捕捉 π -烯丙基钯配合物，给出烯丙基化产物，并重新生成 钯(0) 催化剂。

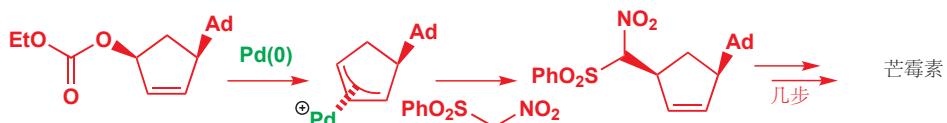


Trost 与它的小组在由环戊二烯环氧制取芒霉素 (aristeromycin) 的合成中，把这个钯催化烷基化反应都用上了。碳环核苷酸类似物的顺式立体化学是至关重要的，并且被两次取代反应的构型保持所控制。

第一个反应是环戊二烯环氧和腺嘌呤，构建核酸的一个杂环单元，之间的反应，它遵循我们刚刚描述的机理，给出顺式-1,4-二取代环戊烯。

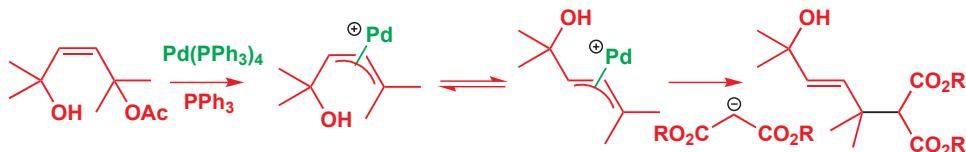


醇然后通过转化为碳酸酯被活化，碳酸酯与苯基硝基甲基砜反应，产物之后可以转化为醇。同样，在钯催化取代反应中立体化学会保持，因而给出顺式产物。

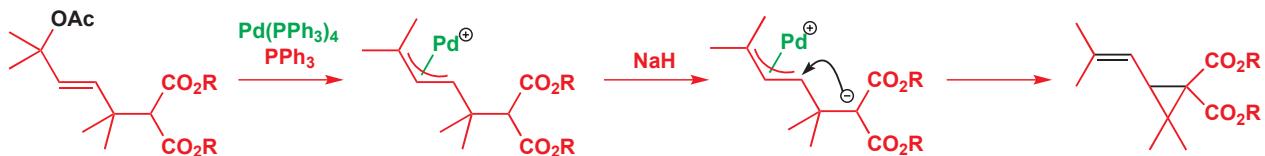


分子内烷基化反应成环

π -烯丙基最近同样可以用于环化反应，包括用分子内亲核取代反应合成小环和中等环。三元环令人惊讶地容易形成，并且离去基团还可以远离亲核试剂。反应的前体同样可以由烯丙基烷基化反应制备。缩苹果酸酯的钠盐可以与下面的单乙酸酯在钯催化下，在较小空阻的一端反应得到烯丙醇。



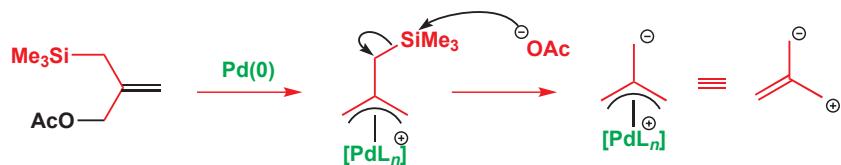
乙酰基化活化了第二个醇，做碱的氢化钠与钯(0)催化剂的结合可导致得到环丙烷的环化反应。



钯可以催化环加成反应

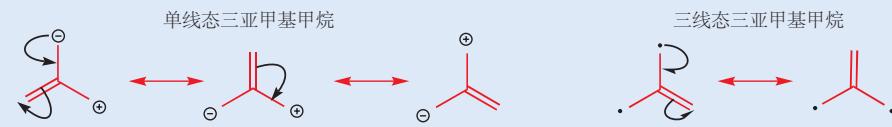
大量目标分子中存在的五元环，如环戊烷、环戊烯、二氢呋喃，有着各种各样的制备方法。制备方法中最成功的一个是三甲基甲烷 (trimethylenemethane) [3+2] 环加成反应的使用，被钯(0)配合物所催化。这些反应中的三甲基甲烷单元由乙酸 2-三甲基硅基甲基-2-炔-1-丙酯衍生，它同时是一个烷基硅烷又是一个乙酸烯丙酯。这使之在钯(0)的存在下既是弱的亲核试剂，又是亲电试剂。钯 π -烯丙基配合物形成后，所得的乙酸根阴离子亲核进攻移去三甲基硅基，并产出内盐型钯配

► 环加成反应已于 Chapter 34 中描述。



三亚甲基甲烷

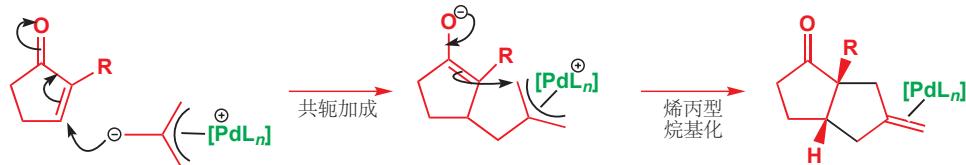
带有绕一个碳原子三角形排列的三个 CH_2 基的对称化合物在理论上十分有趣。它可以有带两种电荷的单线态结构，两种电荷都可以离域，但无法画出中性结构。同样，它也可以有有同等离域在三个 CH_2 基上的两个未成对电子的三线态结构，此形态可能更有利，单线态结构仅在我们正在描述的钯配合物中确信已知。您可能会将三亚甲基甲烷的结构与我们在 Chapter 38 中描述的卡宾结构对比。



完成环加成的一般方式是使配合物与带有使底物易发生 Michaeli 类共轭加成反应的吸电子取代基的烯烃反应。环戊烯酮很好地说明了这个反应。



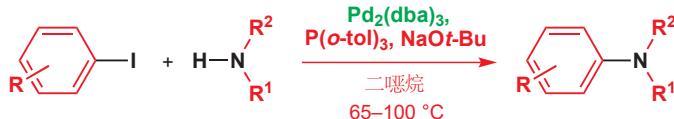
机理被认为是逐步进行的（换句话说，根本不是真正的环加成），先是碳阴离子的共轭加成反应，然后是所得烯醇盐对 π -烯丙基钯单元的进攻，形成新的具有外亚甲基的五元环。



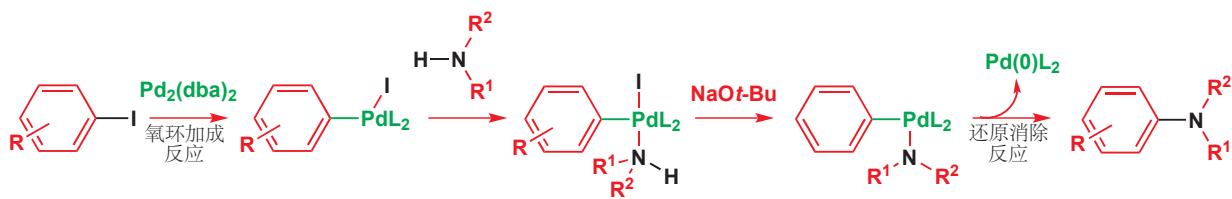
Interactive mechanism for the trimethylenemethane 'cycloaddition' catalytic cycle

钯催化芳环胺化

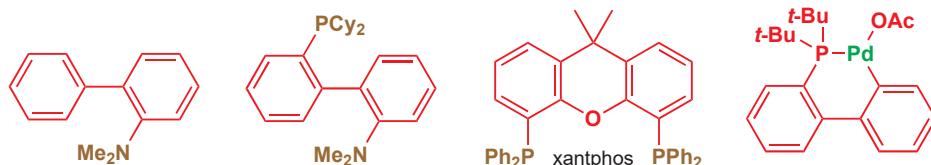
您已经看到，钯催化可以帮助传统反应很难制得的 碳-碳 键的形成。它同样可以帮助难以制得的 碳-杂原子 键形成，您在 π -烯丙基配合物的反应中已经见到了一些例子。Buchwald 和 Hartwig 在 1990s 开始的工作表明，Pd 可用于促进在烯基或芳基中心上的亲核取代反应——一般不可行的反应。例如，芳香胺可以直接由对应的溴代物、碘代物，或三氟甲磺酸酯，与对应需要的胺在钯(0)和强烷氧基碱的存在下制取。



此“Buchwald–Hartwig”化学的机理和所用的催化剂，和之前涉及氧化加成、转金属、还原消除反应的偶联反应如出一辙。第一步，照例，是 Pd(0) 对芳–卤 键的氧化加成反应。现在，Pd(II) 配合物会添加到胺上，要偶联的两个组分于是都连到了同一个钯原子上。碱会从配合物上消去 H–I，然后发生还原消除反应形成 Ar–N 键。

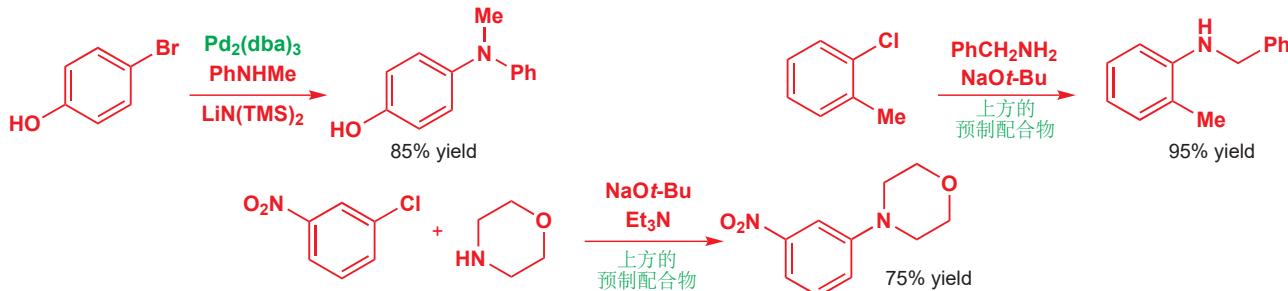


各种碱，如 $t\text{-BuONa}$ 、 MeONa 、 $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ 或 K_2CO_3 都可成功地使用，一些最成功的配体（用棕色所示的基团络合）如下所示。第四种结构是催化量使用的预制配合物（prefomed complex）。

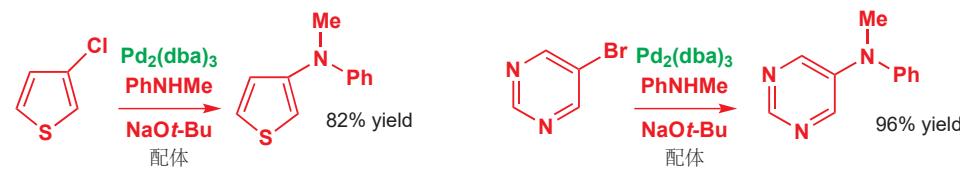


如果您对读更多关于设计和选择配体的内容，请见本章结尾的延伸阅读一节。

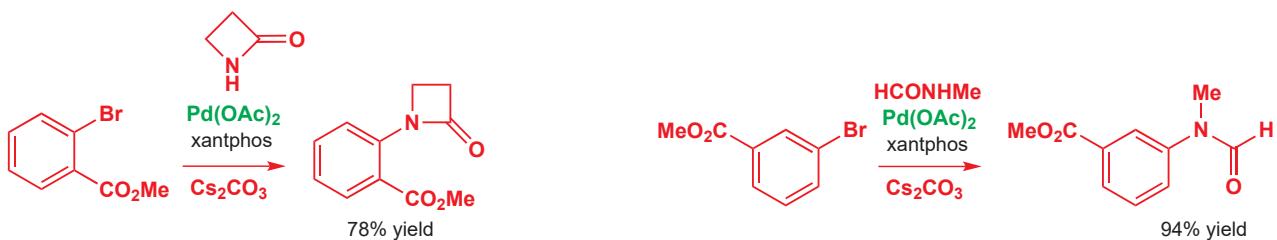
可以这样制取的化合物非常多：带有吸电子取代基和给电子取代基的都可以接受，空阻较大的化合物和如苯酚那样带酸性氢的化合物也会被容许。即使是比芳基溴、碘便宜得多的芳基氯也会成功。



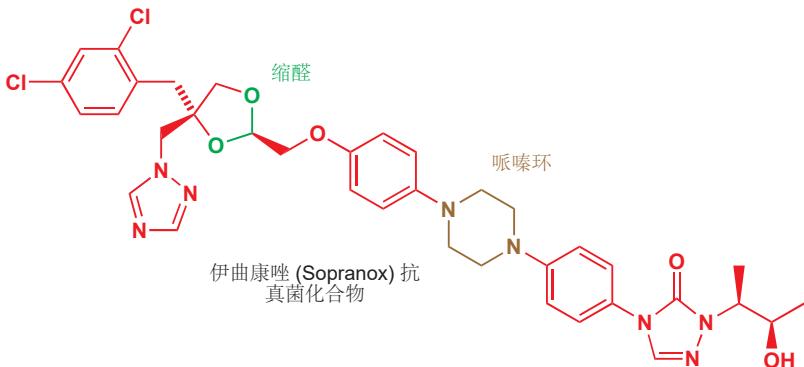
芳杂环卤代物，不论是缺电子还是富电子，都能很好地工作。这些偶联使用页边所示的具有更大空阻的配体。



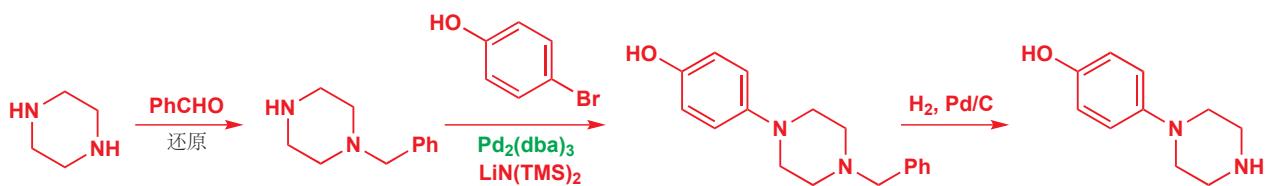
把这些反应中的胺看作“亲核试剂”非常诱人，但是，很明显在这里亲核性起到的作用很少，扮演钯的角色才是重要的，在相似的条件下酰胺也可以与芳环偶联。下面的反应使用了配体 xantphos（见上方），同样，苯环上取代基的性质影响较小。即使是有张力的氮丁环也可以很好地反映。



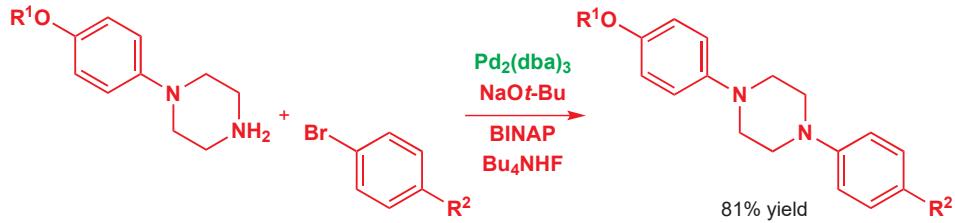
这些反应已被广泛应用在了制药工业中。Sepracor 想要制取它们的抗真菌化合物伊曲康唑 (itraconazole)，很明显它们应当带着立体化学制取两端，然后将它们接在一个非手性中心上。在正中间的是一个哌嗪环，与两个不同的苯环相连，这两个苯环一个通过 O，一个通过 N 与两端的手心部分相连。Buchwald 和 Hartwig 的 C–N 偶联化学正为解决此问题而生。



我已经了解到，对溴苯酚可以与胺在钯催化下连接在一起，因此将其与哌嗪连接在一起也应当简单。然而，对于选择性存在一个潜在的问题：我们只想添加一次这个苯环。解决此问题的一个方法是将一个氮原子用与苯甲醛的还原胺化反映保护。所剩的 NH 基然后可以偶合，苄基又可通过氢化除去。



Sepracor 的工作者然后将分子的左半部分 (我们称其为 R¹) 连接到自由 OH 基上。然后再用第二个 Buchwald–Hartwig 胺化反应偶联分子右边已经官能化好的另一个芳环 (我们称其为 R²)，此过程通过芳环上的溴与自由 NH 基发生。您很容易看出这种化学，使如此庞大而复杂的分子的组装简化的方式。



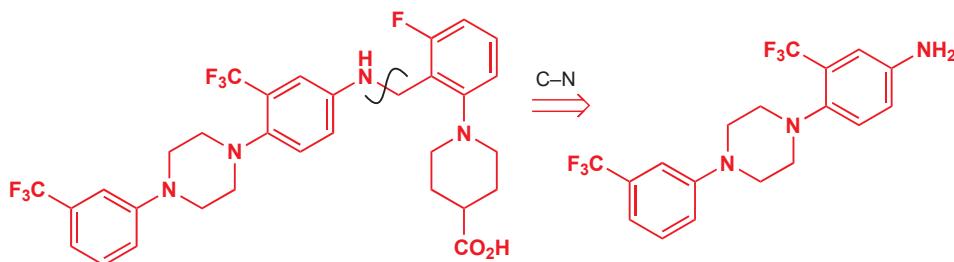
► 双膦 BINAP 已于 p. 319 展示。它是一种手性化合物，但对于在此处的使用，手性是无关紧要的。

芳香亲核取代反应与钯催化的对比

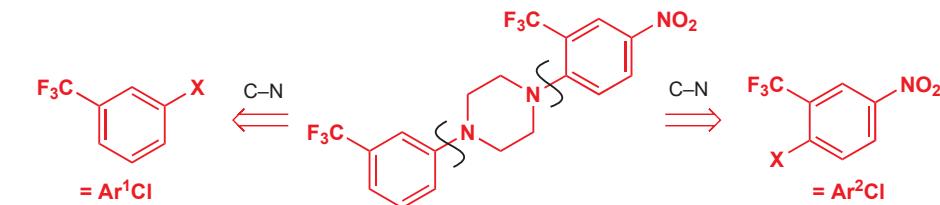
您会注意到，Buchwald–Hartwig 化学与芳香亲核取代反应 (S_NAr , Chapter 22) 完成了相同任务：卤素被亲核试剂取代。那么区别在哪呢？

	S_NAr	Buchwald–Hartwig
离去基团	$F > Cl > Br > I$ 氟不是最好的离去基团，但它会加速加成步骤的方式	$I > Br > Cl >> F$ 碘在氧化加成步骤表现最好 不过氯同样能完成反应而且芳基氯更便宜
区域化学	必须有与卤素处于邻对位的吸电子基团	任何取代模式都可接受

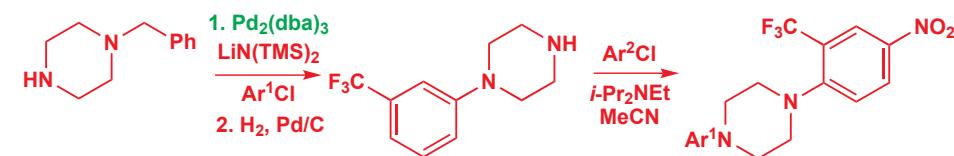
下面控制凝血的药物的合成法为我们提供了回顾这两种方法的机会。这个化合物童颜给具有一个中心哌嗪环，切断右侧的链，会显示出可通过与合适的苯基卤或用还原胺化反应来官能化的胺。



制取芳香胺的标准方法是通过硝化和还原 (Chapter 21)，因此我们会想，由下面的硝基苯制取氨基苯。现在，我切断两根 C–N，并在每个芳环偶联同伴的取代位点上放上一个卤原子 (X)。



右侧环上的取代基都是吸电子的，并都与离去基团处于邻对位。如您在 Chapter 22 中所知，这对于普通的芳香亲核取代反应十分完美——氯都足以完成反应，无需用氟。但左侧的环虽然也有好的吸电子取代基，但取代基与卤素处在间位，因而芳香亲核取代反应不能工作。我们需要钯催化剂。Berlex Biosciences 的化学家选择先引入左边的环。

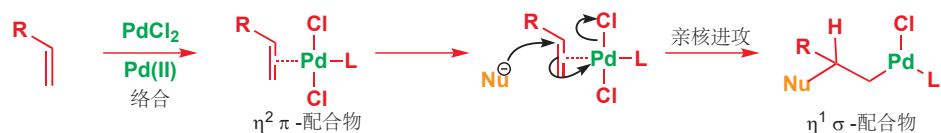


与钯(II) 配位的烯烃可被亲核试剂进攻

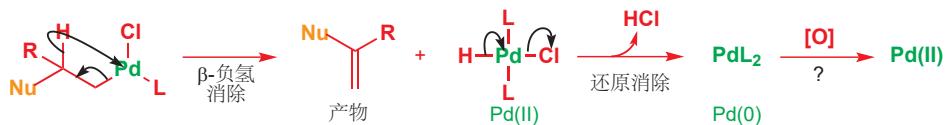
现在，我们将着眼于另一种过渡金属促进了一般条件下无法发生的情况：对孤立双键的亲核进攻。通常，只有烯烃与吸电子基团共轭时，它才能与亲核试剂反应。但当富电子烯烃与过渡金属离子，如钯(II) 络合时，它的反应性会戏剧性地改变：电子密度被金属吸离了烯烃的 π 轨道，这活化了烯烃被亲核试剂进攻的能力，和共轭加成一样，不寻常的化学反应随之而来。不寻常是对于烯烃而言的，钯中心表现得与预期一致。



■ 此区域选择性与 Heck 反应中的不同，后者大多在烯烃的末端发生。从钯转移到烯烃上的内部亲核试剂通常倾向于末端（电性主导），而外部亲核试剂通常倾向于多取代端（钯的空阻主导）。



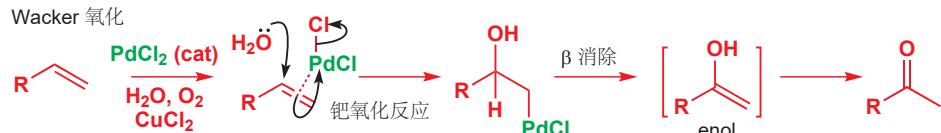
所得的 Pd(II) σ -烷基物种会通过 β -负氢消除发生分解，揭示出取代烯烃。然后再发生质子与离去基团，通常是氯的还原消除反应，可得到 钯(0)。本反应的缺点就是催化循环并未完成：与下一个烯烃络合所需的是 Pd(II) 而非 Pd(0) 。



这个问题有两种解决方案。我们可以使用化学计量的 Pd(II) ，但除非产物非常值钱，或者反应在小规模下进行，不然都是不能接受的。更好的选择是用额外的氧化剂将钯氧化回 Pd(II) ，继续循环。只有空气的话，反应速度不够（不过 Pd(0) 是需要隔绝空气保护的），但与氯化铜(II) 结合的话，氧气就可以完成催化循环。 CuCl_2 会将 Pd(0) 氧化到 Pd(II) ，它自身又会被氧气氧化回 Cu(II) ，继续氧化更多的钯。

钯氧化反应和 Wacker 氧化

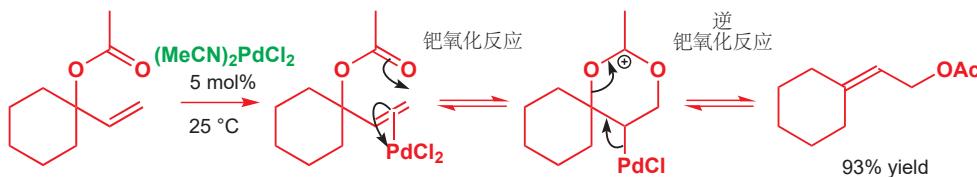
亲核试剂为水的组合方式，一直被用于将末端乙烯基氧化为甲基酮，它被称为 **Wacker 氧化反应 (oxidation)**。水会在更多取代的一端进攻被活化的烯烃，发生钯氧化 (*oxypalladation*) 步骤。然后在所得的 σ -烷基钯配合物上发生 β -负氢消除，可释放烯醇，继而迅速转化为更稳定的酮式。整体上，这个反应是末端烯烃的（马氏）水合氧化反应，可以容许大量官能团的存在。



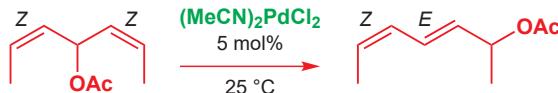
一个相关的反应是将烯醇硅醚氧化为烯基酮的氧化反应。这需要化学计量的钯(II)，用苯醌(benzoquinone)重新氧化Pd(0)可将钯的量减少到一般当量。加上区域选择性地制取烯醇硅醚的方法(Chapter 20)，这形成了区域选择性地将酮氧化为烯基酮的有价值的方法。第一步同样是钯氧化反应，然后 β 消除会放置一个与酮共轭的烯烃：在另一侧没有 β 氢。



一个催化钯氧化反应的例子是醋酸烯丙酯与Pd(II)的重排反应。反应开始由烯烃的钯氧化反应开始，已经处在分子中的乙酸根提供了进攻烯烃的亲核试剂。中间体可以以另一种方向发生逆的钯氧化反应，产物是在更多取代烯烃上的另一种乙酸烯丙酯。在此情况下，三取代很容易地战胜了单取代。



反应是E-选择性的，这意味着由带有两个Z-烯丙基烯烃的对称的乙酸酯，可以简单地合成E,Z-双烯。其中一个烯丙基烯烃会重排为E烯烃并向后移动一格，另一个则仍然是Z。这个由双取代烯烃到双取代烯烃重排的驱动力是共轭的形成。

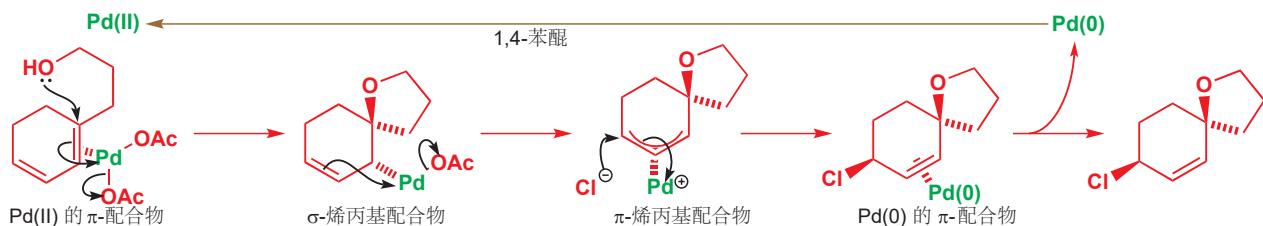


醇和胺可作为分子内亲核试剂

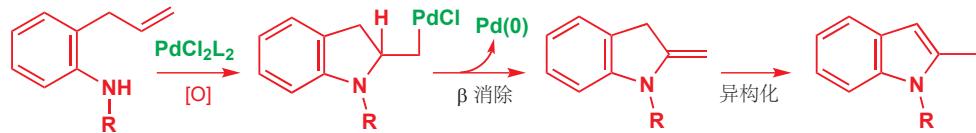
环状醚和胺，可以由带有分子内醇或胺亲核试剂的分子得到。用苯醌作为化学计量的氧化剂，可以避免使用化学计量的钯。在这个例子中，双烯的分子内钯氧化反应后面，发生的是额外的亲核试剂对 π -烯丙基配合物的进攻。



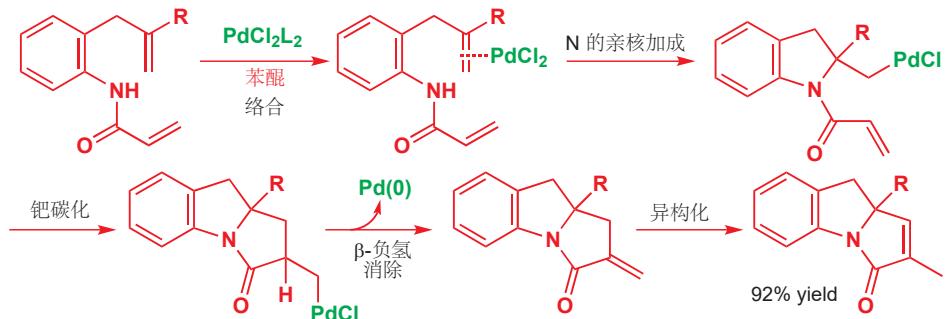
钯与双烯的其中一面络合，促使醇对另一面的分子内亲核进攻的发生。对于所得的 σ -烯丙基钯，钯可以稍稍滑动与双键相互作用，就可以形成在底面的 π -烯丙基配合物。氯化锂盐中的氯离子可以从与钯反面的通常方式亲核进攻。整体上，对双烯的加成反应是顺式的。



氮亲核试剂同样可以进攻被 Pd(II) 活化的烯烃，同样用苯醌做重新氧化剂，使钯的使用仅需催化量。机理遵从与氧亲核试剂相同的模式，最后的异构化过程产生了产物最稳定的异构体。在这个例子中，产物是一个芳香吲哚，因而双键会迁移到五元环内部。



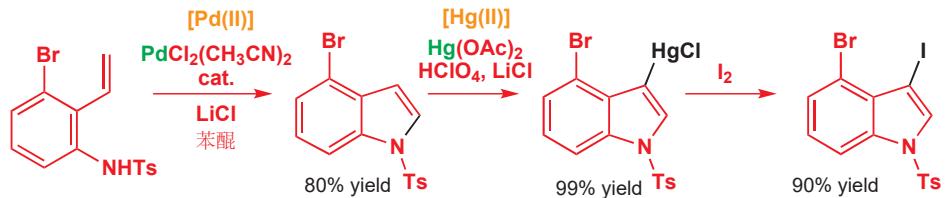
如果底物缺少适合 β 消除的氢，并且在分子中还有另一个烯烃存在，那么 σ -烯丙基钯中间体可以遵循 Heck 模式，通过一个串联反应 (tandem) 反应流程，形成双环结构。同样，最后一步是得到内环烯烃的钯-负氢-促成的异构化过程。



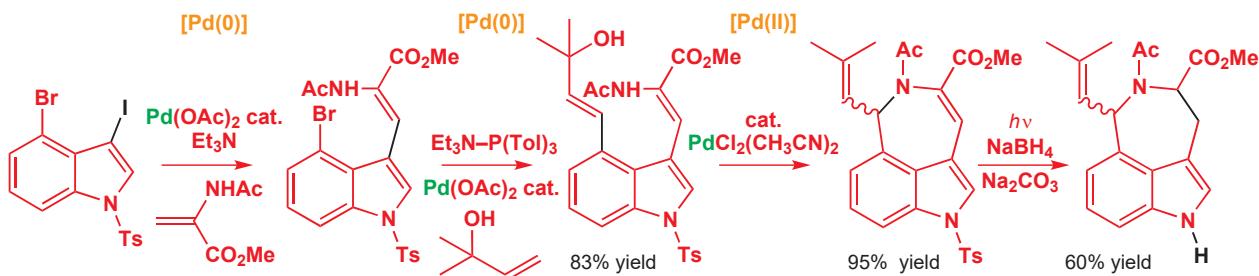
钯催化在一种天然生物碱的全合成中的使用

我们将通过展示由 Hegedus 完成的，生物碱 N-乙酰基 clavicipitic 酸甲酯的合成方法与钯告别。金属有机化学的实力已在此七步过程中的五步中得到了说明 (金属已于橙色高亮出)。每个被 Pd(0) 或 Pd(II) 催化的有机金属步骤都已在本章中叙述过。整体产率是 18%，这对于这样复杂度的分子是引人注目的好结果。

第一步是通过有苯醌存在下的 Pd(II) 催化环化过程制取一个吲哚。吲哚 3 号位的亲核性质 (Chapter 30) 被在引入吲哚的官能团使得到了利用。相比于直接碘代，他使用了更高产率的先汞代再碘代的程序。



芳基碘相比于芳基溴面对氧化加成更加活泼，它可以在不管溴的情况下，与一个不饱和侧链发生敏感的 Heck 偶合 (不使用膦催化剂)。然后再用此溴代物与一个烯丙醇发生第二个 Heck 反应，用于引入第二个侧链。胺到烯丙醇上的环化反应由钯(II) 催化剂完成，这产生了七元环。最终，共轭双键被还原，在光照条件下可移去硫酰胺保护基。

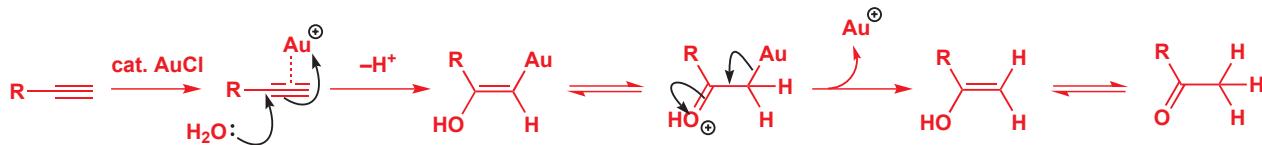


对其他一些过渡金属的概述

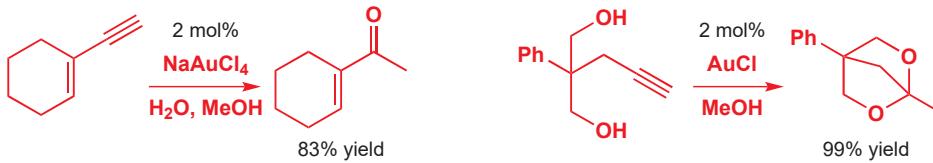
一些金属——钯在其中是最主要的——在催化方面持续发挥着作用，其他金属会有它们的一席之地，但在找到更好的替代品时，它们便不再被欢迎了。锡，由于它的毒性，在当下没有 20 年前受欢迎。更严重的情况是汞。汞(II) 是炔烃加水极好的催化剂。但汞确实非常有毒，在过去十年来，您持续看到它的作用很大程度地被金取代。不要因为某些代价而退缩！金在用来制造戒指、镀层、奖牌、硬币的范围上很贵重，但在此，它仅会被以催化量使用。而事实上，金并不比钯、铑、钌贵。金自古以来的吸引力部分是来源于它作为金属的不活泼性：它非常稳定，但也会形成 Au(I) 和 Au(III) 盐，如 AuCl 和 AuCl_3 ，都可以购买到，通常以其膦配合物形式使用。

金：炔烃的活化

Au(I) 和 Au(III) 会与炔烃形成阳离子型 π 配合物，它们会与多种类型的亲核试剂反应。与水反应的结果最简单：水会加成到炔烃更多取代的一端，净结果是炔烃水化得到酮。



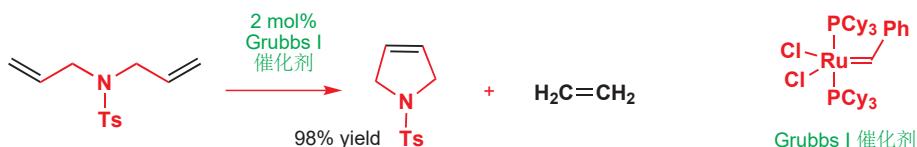
这种简单的反应性可以拓展到许多更精心设计的方法上，您可能会在其他地方读到，而简单的例子包括炔烃水化得到共轭酮，通过分子内缩醛形成反应捕捉酮。下面提供的细节帮您对试剂、溶剂以及产率有一点概念。



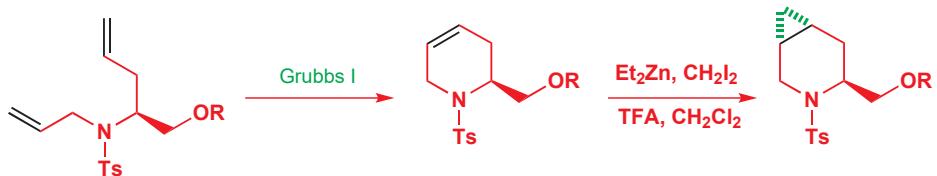
钌：烯烃复分解反应

本章的主题是过渡金属让您对有机分子完成一些难以想象的事情。复分解反应就十分如此，我们将用对我们在 Chapter 38 中介绍的钌催化剂的实力的回顾完成这一章。在那里，我们讨论了反应基于卡宾的机理，我们也向您展示了一些简单的例子，如用催化量的被称为 Grubbs I 催化剂的钌络合物，使对称胺发生环化给出五元杂环的例子。

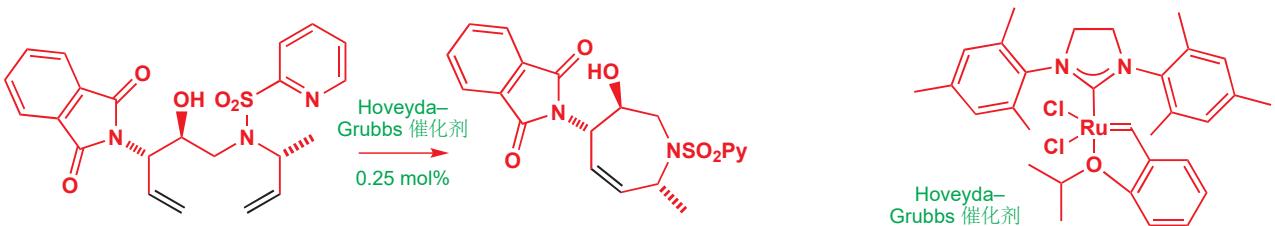
→ 用于烯烃复分解催化剂的三种重要钌络合物已于 p. 1025 给出。



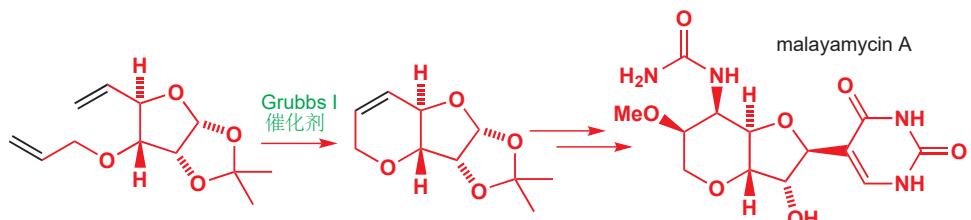
GlaxoSmithKline (葛兰素史克) 在其位于维罗纳的实验室中，用非常相似的复分解反应，其中一种不对称胺环化给出六元杂环，完成了一种催眠药 (sleep-inducing drug) 的合成。起始原料同样是一对映体，环丙烷的立体化学十分重要，它是由在六元环侧链对面发生的 Simmons-Smith 反应 (Chapter 38) 引入的。



在 GlaxoSmithKline 的另一家，在美国的基地中，一种治疗骨质疏松和骨关节炎的药物的开发需要一个具有两个控制好手性的中心的七元杂环。他们使用了 Hoveyda–Grubbs 催化剂，负载量 (loading) 确实非常低。同样注意，游离的 OH 基并不会干扰反应。



我们的第三个例子来源于位于巴塞尔的 Syngenta (先正达) 作物保护试验。这又是一个环化反应，但形成的是具有四个手性中心的氧杂环。此合成的最终产物是 malayamycin A，在细菌中发现的一种天然杀真菌剂。复分解步骤在合成路线前段，您会注意到此环化中形成得烯烃被用于了提供 malayamycin 中的另两个手性中心。



在下一章中，您将会看到更多用钌——以及锇、钛、铑等等——来解决合成中的挑战的更多方法，我们的挑战是制取单一一对映体的分子。

延伸阅读

大多数金属有机化学的教科书乐意用无机化学的方法介绍事实而不是去解释事实。通常会出现大量的结构和催化循环，但机理却很少。然而，有两本简单的介绍书籍可能对您有帮助：M. Bockmann, *Organometallics 1 and 2*: Oxford Primers, OUP, Oxford, 1994。还有一本包含了大量其他书籍中的反应，以及机理的书：P. Wyatt and S. Warren, *Organic Synthesis: Strategy and Control*, Wiley, Chichester, 2007 (译本：有机合成：切断法，科学出版社，2010)。一本可能是最综合性的解释书籍：J. Hartwig, *Organotransition Metal Chemistry*, University Science Books, New York, 2010。

通过复分解反应合成药物的例子的参考：W. M. Maton and GlaxoSmithKline group in Verona, *Organic Process Research and Development*, 2010, 14, 1239；H. Wang and GlaxoSmithKline group in King of Prussia, Pennsylvania, *Organic Process Research and Development*, 2006, 10, 518。

Organic Syntheses 是关于制取反应试剂的方式，反应发生的方式的很好的资源杂志。Comins 试剂便是在 *Organic Syntheses*, 1997, 74, 77 中出现的。

Buchwald 和 Hartwig 化学的主要参考：J. F. Hartwig and group, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, 44, 1371；S. L. Buchwald and group, *Organic Letters*, 2005, 7, 3965。金化学综述：A. Fürstner and P. W. Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, 46, 3410。药物合成来源于：C. H. Senanayake and group, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2003, 14, 3487；B. Ye and group, *Bioorg. and Med. Chem. Lett.*, 2004, 14, 761。

新的，炔烃和烯烃的金化学由一篇较长的综述描述：H. C. Shen, *Tetrahedron*, 2008, 64, 3885。

检查您的理解



为确保您真正掌握了这一章的内容，请尝试解决本书 Online Resource Centre (在线资源中心) 中的习题：

<http://www.oxfordtextbooks.co.uk/orc/clayden2e/>

41 不对称合成

联系

基础

- 羰基反应 ch6, ch9–ch11
- 立体化学和构象 ch14, ch16, & ch31
- 对烯醇盐和烯烃的亲电加成 ch19 & ch20
- 羟醛反应 ch26
- 非对映选择性 ch32 & ch33
- 环加成 ch34

目标

- 为什么制取纯对映体很重要
- 从自然衍生的手性
- 手性池可提供起始原料、助剂和催化剂
- 手性助剂在不对称烷基化和羟醛反应中工作良好
- 用于氧化还原反应的手性催化剂
- 配体加速催化
- 有和没有金属的催化

展望

- 生命中的化学 ch42
- 化学与未来 ch43



“L'univers est dissymétrique (宇宙是不对称的)”。Louis Pasteur(路易斯·巴斯德), *Comptes Rendus Acad. Sci., Paris* June 1, 1874.

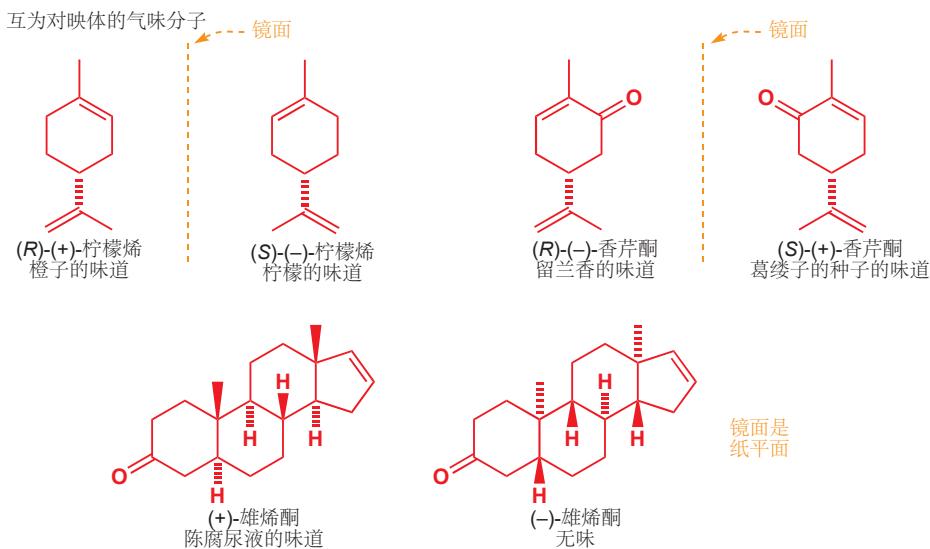
■ 本章建立在 Chapter 14 中介绍的概念之上：请确保您了解在那里定义的，所有被用于描述立体化学的术语。尤其是绝对清楚手性的、非手性的、对映体、非对映体，以及用于描述的标记 R、S、+、-、L、D。

大自然是不对称的

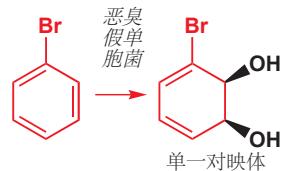
“你觉得住在镜中屋里怎么样，凯蒂？我不知道他们会不会给你牛奶？也许喝镜中牛奶并不好...”
刘易斯·卡罗尔《爱丽丝镜中世界奇遇记》。

您是有手性的，阿丽斯、凯蒂、其他生物也是如此。您可能认为，镜子中的自己看起来相当对称，但您翻着本书的时候，您很可能在使用右手，而与此同时，是您的左脑在处理信息。有些生物表现出的手性更加明显：比如蜗牛壳的旋转方向可能是顺时针或逆时针。大自然不光是有手性的，而且大体上，它是仅以一种对映体存在的一—大多数海蜗牛的壳是顺时针旋转的；人类的胃在左边，而肝脏在右边；忍冬/金银花（忍冬属）会逆时针爬升，而所有的旋花（旋花属）都顺时针爬升。

大自然具有左和右，它会告诉我们左右之间的区别。您可能认为，人类缺乏这方面的知识，因为在小时候，我们都得十分费力地去学哪个是哪个。然而，至少在更早的时候，您就毫无疑问能区分橙子和柠檬的味道了，但这项成就实际上和使正确的脚穿上正确的鞋子一样了不起。橙子和柠檬气味的不同之处在于，它们是同一分子，柠檬烯(limonene)的左旋和右旋版本。 (R) - $(+)$ -柠檬烯的味道是圆润的橙子味， (S) - $(-)$ -柠檬烯则是刺激的柠檬味。相似地，留兰香和葛缕子的种子闻起来很不一样，但它们是香芹酮(carvone)的一对对映体。不过，进化也让很多人对 $(+)$ -雄烯酮(androstenone)，陈腐的人类尿液的味道十分敏感，而 $(-)$ -雄烯酮则基本无味。



(+)-雄烯酮也是一种猪性信息素。您也许不会想知道，杜邦以它为活性成分开发了给猪农用于给母猪人工授精的 Boarmate (猪欲灵)。



即便是真菌也能分清楚左右：恶臭假单胞菌 (*Pseudomonas putida*) 可以将芳香烃作为食物，并将它们降解为二醇。由溴苯产出的二醇只以一种对映体形成。

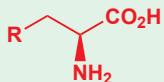
这是如何做到的呢？我们在 Chapter 14 中说过，对映体在化学上是完全等价的，那么我们是如何用鼻子，细菌又是如何在选择性地生产中区分它们的呢？嗯，答案藏在我们关于对映体识别的假设的一个隐含条件中：只有在非手性环境中，它们才是完全相同的。此概念是我们在本章中研究如何在实验室中制取单一对映体的基础。我们将从大自然汲取起始：所有生命都是手性的，因此所有生命系统都是手性环境。

生命是复杂的，大自然在构筑生命结构中不得不用到手性分子，主要包括氨基酸和糖。而对于全部这些手性分子，进化会驱使它们变为单一对映体形态，例如您身体中的任何一种氨基酸都具有相同的构型（通常标记为 S）。从此事实开始到所有生命结构大规模的手性，从 DNA 的右手螺旋到蓝鲸内部器官的位置。爱丽丝在本章开始提出的问题，它的答案肯定是否定的——她的猫的消化系统能够很容易地水解镜中牛奶的非手性脂肪（非手性化合物与它们的镜像完全重叠），但镜中蛋白质（由 D-氨基酸组成）和 L-乳糖则难以被消化。

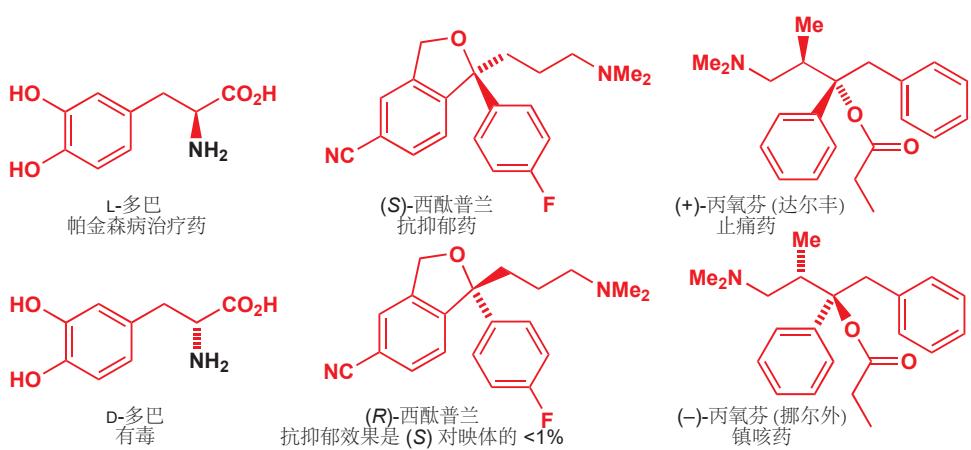
对于香料、香水制造商来说，区分同一分子具有不同香味的对映体显然是十分重要的。没有留兰香牙膏，我们的确可以忍受葛缕子牙膏。但是假如涉及到药物分子，制取正确的非对映体可能就会是生与死的关系。帕金森病患者用非蛋白氨基酸多巴（3-(3,4-二羟基苯基)丙氨酸）治疗。多巴是手性的，只有 (S)-多巴（被称为 L-dopa）对回复神经功能起作用。（R)-多巴不仅是无效的，它还具有很强的毒性，因此此药物必须以单一对映体出售。

▶ 下一章将详细考察生命中的分子。

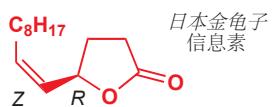
■ 天然的 L-氨基酸都长成下面这个样子：



除半胱氨酸 (R=SH) 由于次序规则是 R 外，所有的都有 S 立体化学。一些细菌会由“非天然的” R-氨基酸 构建它们的细胞壁，以使它们无法被高等生物用于水解肽的（由 S 氨基酸衍生的）酶所击破（见 p. 1141）。

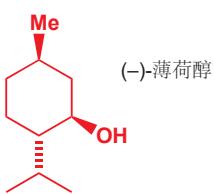


另一种情形是，一个药物分子的两种对映体中，只有一种能产生活性：抗抑郁药西酞普兰 (citalopram) 和止痛药萘普生 (naproxen) 都只以其 *S* 对映体出售，因为 *R* 对映体基本是不具有活性的。在很少的情形中，两种对映体都具有活性，但活性方式却不同：右丙氧芬达尔丰 (Darvon) 和左丙氧酚挪尔外 (Novrad) 分别是止痛药和镇咳药。



不仅仅药物需要光学纯地生产。左边简单的内酯，是日本甲虫日本金龟子 (*Popilia japonica*) 释放的有交流之意的信息素。这种甲虫的幼虫是严重的作物害虫，它们会被信息素所吸引，因此以“Japonilure”出售的合成信息素被用于诱捕该甲虫。只要合成信息素是如图所示的对映体，具有 *Z* 型双键和立体中心上的 *R* 构型，那么每个陷阱只要 25 μg 就可以捕获成千上万只甲虫。您可能在 Chapter 27 中见过这种化合物，当时我们指出，双键立体化学的控制十分重要，因为 *E* 异构体作为诱饵几乎是没用的 (它只保留大约 10% 的活性)。而更重要的，是对手性中心上构型的控制，因为信息素的 *S* 对映体不仅在诱捕甲虫上没有活性，而且会作为 *R* 对映体强力的抑制剂——信息素样品中包含既是 1% 的 *S* 对映体都会破坏活性。

因此您看到了为什么化学家需要能够以单一对映体制取化合物。在 Chapters 32 和 33 中，我们关注了相对立体化学和控制它的方法，而本章，则是关于控制绝对立体化学的方法。我们将这称为不对称合成 (asymmetric synthesis)。

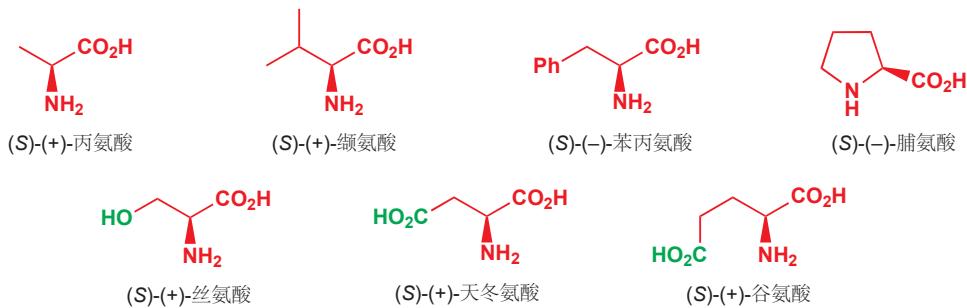


在过去 25 年或更长时间中，这一课题占据了非常多的有机化学家，现在的我们，不仅能够 (由于严格的监管规则，这样做事实上是基本的) 将许多药物以单一对映体形式制得，而且甚至能更便宜地在实验室中制造许多天然手性分子。例如，到 2007 年位置，全球至少 30% 的薄荷醇 (menthol) 并不是从植物中提取出来的，而是合成得到的。日本的高砂 (Takasago) 公司每年会生产成千上万吨的 (−)-薄荷醇，它们会被用在您将在本章后文见到的不对称合成技术中。

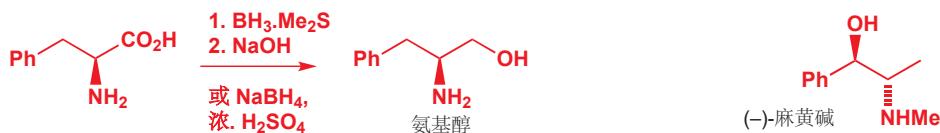
手性池: 大自然“现成的”手性中心

当我们在 Chapter 14 中首次向您介绍对映体和手性的时候，我们就强调了，对映体间的不平衡往往归根结底都来源于自然。只由非手性或外消旋起始原料，在实验室中合成手性化合物，往往只能得到对映体的外消旋混合物。如果您只想要制取一种对映体，那么您需要用到一种本身就是单一对映体的起始原料或试剂。这看上去像是“先有鸡还是先有蛋”的情形，但事实上，是大自然提供了“现成的”供我们放肆利用的光学纯化合物。这些天然的光学纯化合物被称为手性池 (chiral pool)。手性池中化合物主要有下列几组：

1. 氨基酸。p.554 中有在蛋白质中发现的天然氨基酸的完整列表。但就本章的目标而言，您应当确保您对如下的结构熟悉。它们或具有简单烷基侧链，或具有有多种化学的官能化侧链，它们可以通过蛋白质的水解获得。



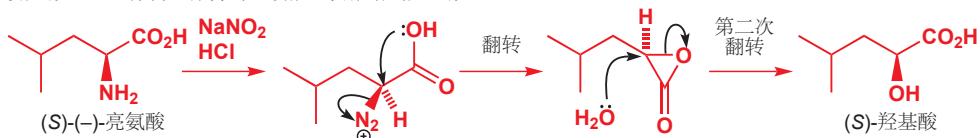
2. 氨基酸的简单衍生物：氨基醇和羟基酸。用硼烷 (BH_3) 将氨基酸还原成氨基醇很容易，而通常来说，则是通过用硼氢化钠和浓硫酸处理反应混合物生成的。我们将在本章中用到大量天然衍生的氨基醇作为起始原料。



麻黄碱 (ephedrine) 是一种氨基醇，它本身也是手性池中的一员——它是一种植物提取物，不寻常的是，两种非对映体，以及它们各自的对映体都可以获得 (见 p. 314)。

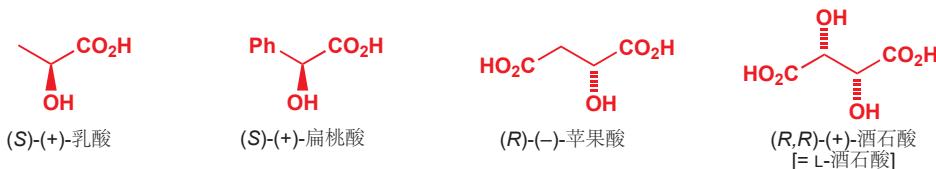
通过重氮化反应由氨基酸制取羟基酸也很容易。您在 Chapter 33 中见到了这一过程，但作为回忆我们还要提到，亚硝酸会生成重氮𬭩盐，继而经历先被羧基分子内进攻得到的 α -内酯中间体，最后被水加成。涉及两次构型翻转，因此产物醇仍保留 S 立体化学。

氨基酸通过整体构型保持的重氮化-水解给出羟基酸



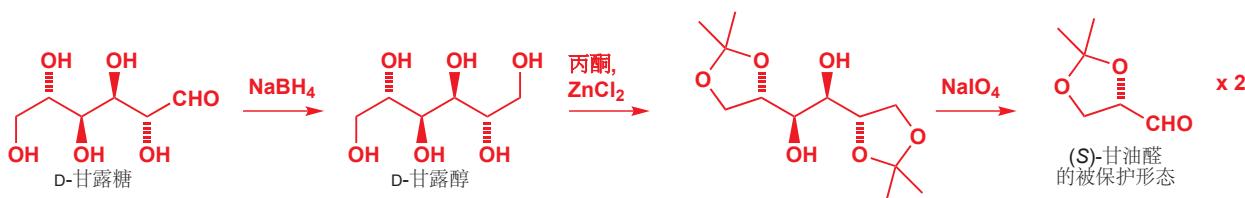
回顾 p. 875 更多关于此转换的机理——这个反应整体伴随立体化学的保持而发生是非常重要的。

一些羟基酸本身在大自然中可以获得，因而同样是手性池的一员：例如 (*R*)- 和 (*S*)-乳酸 (lactic acid)，可以由细菌发酵产生；扁桃酸、苹果酸和酒石酸 (mandelic, malic, tartaric acids) 分别可以从杏仁、苹果和葡萄中提取出来。



3. 糖及其衍生物。可获得的简单糖类十分多，但其中最重要的之一是甘露糖 (mannose)。将醇还原可给出 C_2 对称的化合物甘露醇 (mannitol)，可以通过选择性地与丙酮，在 Lewis 酸下保护为双缩醛进而转化为一种非常有用的醛。剩下的二醇可以在高碘酸钠下裂解，给出两当量被保护形态的甘油醛 (glyceraldehyde)。

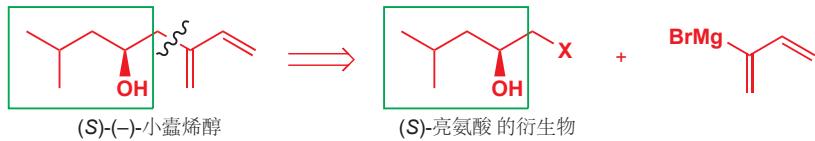
术语 C_2 旋转对称性已于 p. 320 讨论。 C_2 对称性与手性兼容。二醇裂解为醛的氧化分解反应请见 p. 443。



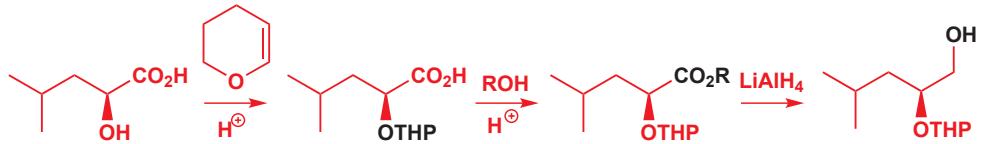
在本章中，我们将向您展示把手性池中的成员以各种各样的方式应用在不对称合成中，最直接的应用是发现目标分子与，比如说某个氨基酸，具有结构上的相似性。Mori 在制取另一种重要的昆

虫信息素，小蠹烯醇 (ipsenol) 时，分子左旋的一半具有与亮氨酸侧链相同的结构，*S* 手性中心也可以来源于 (*S*)-亮氨酸。

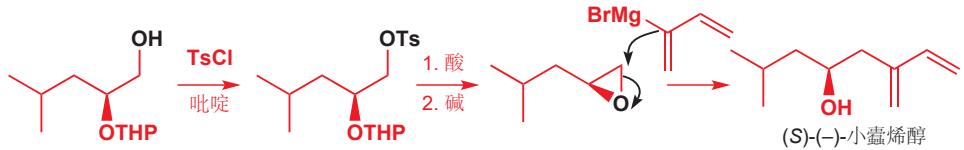
与亮氨酸在结构上相似



Mori 用 (*S*)-亮氨酸 作为起始原料，通过 p. 875 的方法将其转化为了 (*S*)-羟基酸。然后羟基被 THP 衍生物 (Chapter 23) 所保护。



经历酯将酸还原成醇，然后就可以引入对甲苯磺酰基离去基团，可以被过氧的形成所取代。然后用格氏试剂使过氧开环，则可引入双烯部分并得到目标分子。



► This drawback is highlighted in the synthesis of oseltamivir in Chapter 43 (p. 1174).

这看起来相当冗长，而冗长就可能是由手性池开始合成的一个缺点：您必须把合成路线硬塞进可用的起始原料中。由手性池开始合成的另一个缺点是，很多中性化合物只以一种对映体形式可获得，或者两种对映体都可以获得但一种比另一种贵好多。在本章后文，您会见到很多用于回避这个问题的巧妙方式，在下一节中，我们将处理一个非常简单的例子。

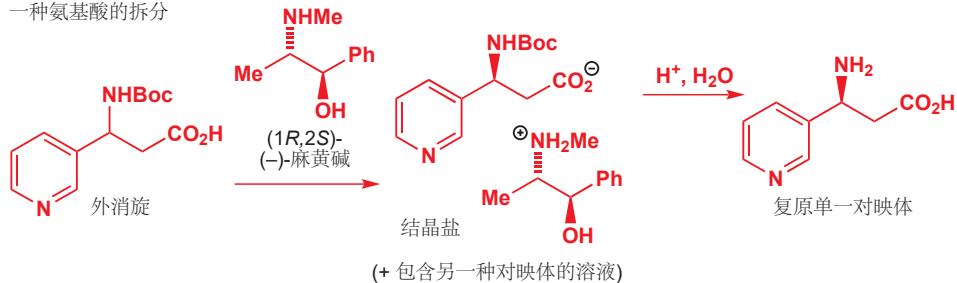
► 我们将不再阐释拆分的含义：关于细节，请翻回 p. 322。



拆分对映体

在 Chapter 14 中，我们向您介绍了拆分 (resolution)，它的意思是对对映体的分离。拆分需要有一个光学纯的溶剂，必然是出自于手性池，或手性池化合物简单衍生物的化合物。瑞士公司 Cilag 想要页边的这种手性的不寻常的氨基酸的一种对映体，用于制取一种潜在药物，那里的化学家决定用最简单的方法，先制得它的外消旋体，然后再拆分。他们发现，被保护的衍生物的两种对映体中的一种，能于便宜而容易获得的 (-)-麻黄碱 结晶，而另一种则留在溶液中。过滤并用酸处理，移去保护基，被酸质子化，可使它们得到目标氨基酸的单一对映体。

一种氨基酸的拆分



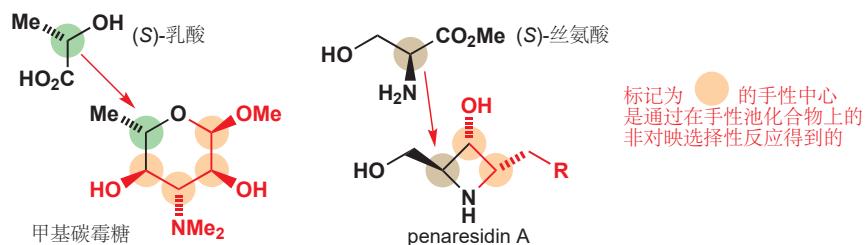
当然，用拆分的方法，最大产率只能达到 50%，因为如果您只想要其中一种对映体，那么另一种便浪费了。不过会有一些情况下，这两种对映体都是您想要的，比如说您可能需要分别测试生物活性。在这样的例子中，用拆分的方法是理想的——上文 Cilag 的化学家只需重结晶，将母液蒸发即可得到另一种对映体。这是拆分的一大好处：它让您仅由手性池中的一个化合物，得到两种对映体。

手性助剂

在 Chapter 33 中，我们向您展示了用非对映选择性的反应，制取单一非对映体的方法。非对映选择性反应在起始原料是外消旋的或光学纯的时都可以工作——两种情况下，您都会得到同一种非对映体，不过，如果您从外消旋原料开始，那么您还会得到外消旋产物，而如果从光学纯原料开始，您也还会得到光学纯产物。下面是 p. 867 的一个例子：



因此如果您从手性池中挑选起始原料，那么只需要非对映选择性的反应，您就可以构建新的光学纯的手性中心。我们在 Chapter 33 的结尾展示了应用这一思想的两个合成例子：用一系列非对映选择性的反应向分子中引入更多手性中心可将手性池起始原料 (S)-乳酸 和 (S)-丝氨酸 转化为两种天然产物。



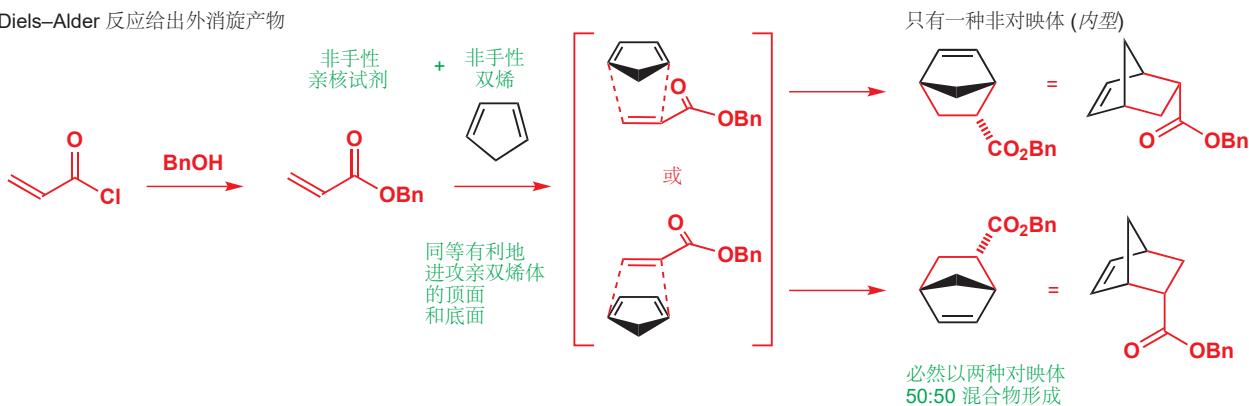
→ 这些合成位于 pp. 872–875。

这些合成依赖于手性池起始原料的结构被包含在产物中。不过，即使起始手性化合物不再是您要制取的目标分子的一部分，这种思想照样能运行。在这样的情形中，手性起始原料被称为手性助剂 (*chiral auxiliary*)。手性助剂用途广泛，它们可被用于制取光学纯形态的各种目标分子。我们将以两个例子阐释它们工作的方式。

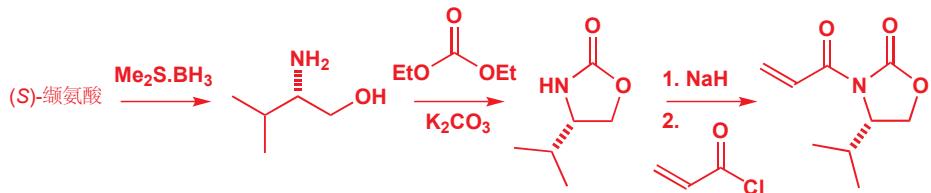
► 环戊二烯的 Diels–Alder 反应出现于 p. 880。

环戊二烯与丙烯酸苄酯的 Diels–Alder 反应必然会是外消旋的，因为两种试剂都是非手性的。虽然只会形成一种非对映体——内型产物——但它必然是以两种对映体精确的 50:50 混合物形成的。双烯体进攻亲双烯体的顶端和底端是没有区别的，因此它都会进攻，各占 50%。

Diels–Alder 反应给出外消旋产物

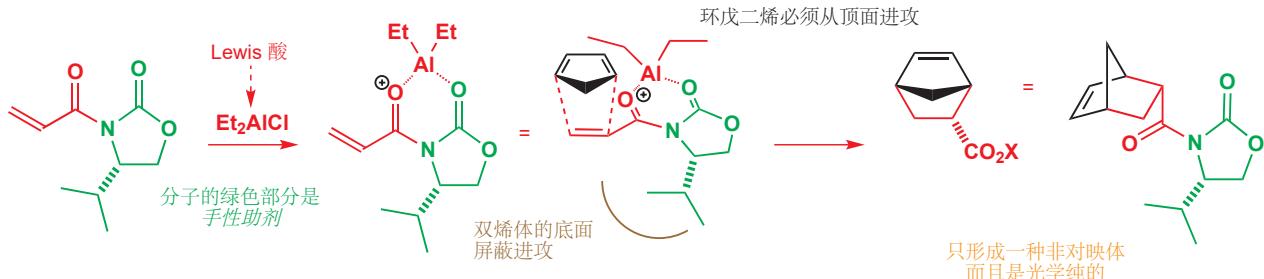


现在请看看，如果我们将亲双烯体上非手性的苄酯换成由缬氨酸衍生的一种酰胺时，会发生什么。这里亲双烯体的合成使用了您在 p. 1105 见到的氨基酸还原反应。



■ 如我们在 Chapter 34 中所讨论的，Lewis 酸的存在会增加 Diels–Alder 反应的速度，对于高立体选择性这也是关键的。

现在，由于有手性中心，亲双烯体双键的两面便不同了：它们是非对映异位的 (diastereotopic)，而双烯体便可以区分它们了。如果我们现在在 Lewis 酸，能螯合亲双烯体上两个氧原子以形成如下的刚性而活泼的结构的 Et_2AlCl 的存在下做 Diels–Alder 反应。异丙基处在这样一种方式上，巨大的空阻阻止了双烯体从前手性 (prochiral) 烯烃的底面进攻。双烯别无选择要从上方进攻，而且也只会形成一种非对映体产物。

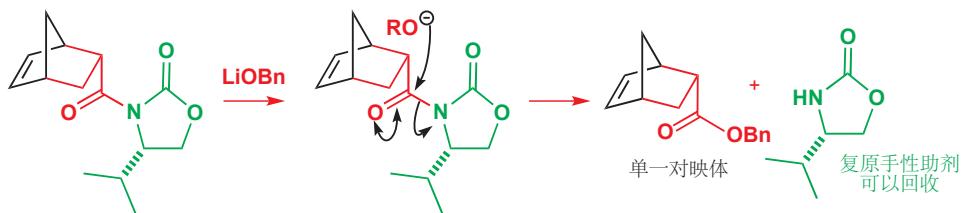


Interactive chiral auxiliary-controlled Diels–Alder reaction

我们将这个分子中绿色的缬氨酸衍生部分称为手性助剂——它协助底物以只能形成两种产物中的一种的那种的非对映选择性的方式反应。起始的手性助剂是光学纯的，因此产物必然既是非对映纯的，又是光学纯/对映纯的。

最后，是展示手性助剂策略实力的一步：我们会用亲核试剂处理产物，从上面移去手性助剂。手性助剂原则上可以再次使用，但能仅得到我们用此反应的外消旋版本制取的两种对映体中的一种才

是最为重要的。这不是拆分，所有这些步骤都以高产率进行——这是一个真正的 Diels–Alder 产物的对映选择性合成法 (enantioselective synthesis)，其中手性助剂帮我们做到了这一点。



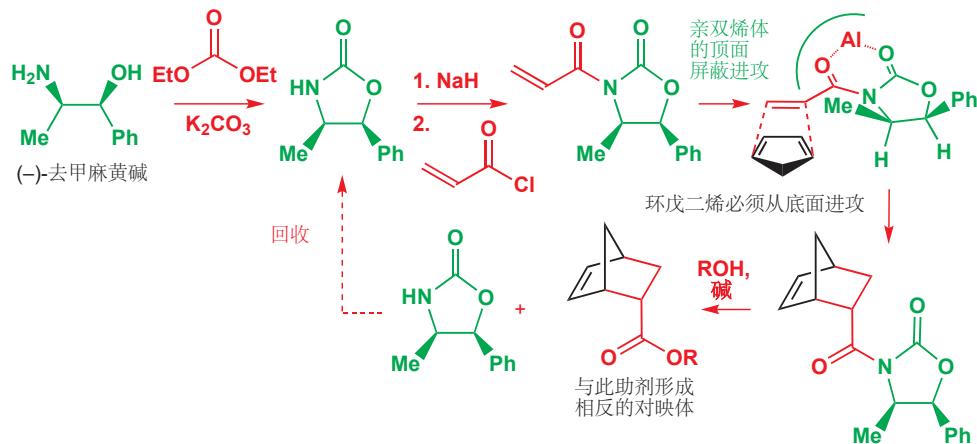
总得来说，通过加入助剂，发生对应选择性反应，移去助剂的流程，我们能够制取以单一对映体存在的相同产物。

● 这是手性助剂策略的意思

- 1 被称为手性助剂的光学纯化合物 (通常由比如氨基酸的天然产物衍生地来)，附着在起始原料上。
- 2 进行非对映选择性反应，由于手性助剂的光学纯，只会给出产物的一种对映体。
- 3 手性助剂通过如水解去除，得到以单一对映体存在的产物最好的手性助剂可以回收 (上面的例子就是这样一种)，因此虽然需要化学计量，但却没有浪费。

我们首先向您介绍的这种手性助剂比其他的更为常用，它是由哈佛大学的这种手性助剂，因为它比其他的更为常用。它是由 David Evans 开发的噁唑烷酮 (oxazolidinone, 杂环的名称) 族助剂的一员，它很容易并很便宜由氨基酸 (*S*-缬氨酸) 制取。即便它很便宜，它也能回收。上述路线的最后一步重新生成了以便再次使用的助剂。

最全能的手性助剂应当能用于合成全部两种对映体。但对于这里的缬氨酸衍生助剂，则不是这样的一—(*R*)-缬氨酸 不能在自然界中找到，因而它很贵。然而，由天然存在 (并且便宜) 的化合物去甲麻黄碱 (nor-ephedrine) 开始，则可以制得虽不是 (*S*)-缬氨酸 对映体，但能发生相似功能的助剂。



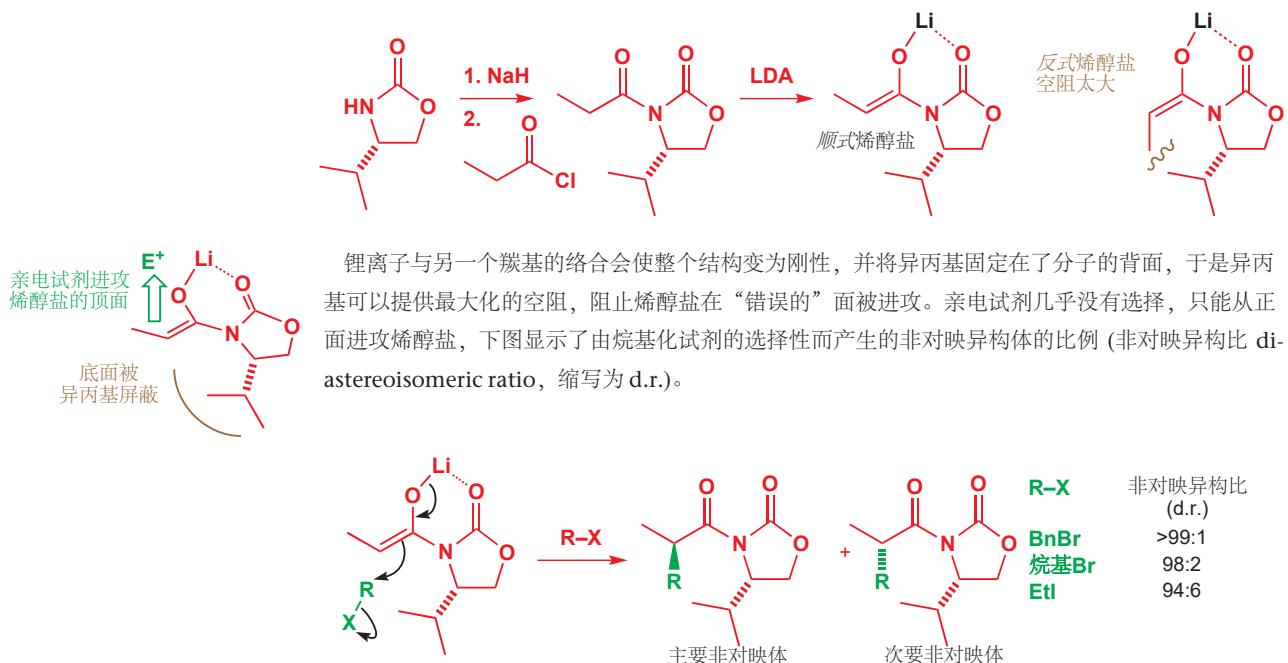
如上图所示，助剂的两个取代基处在双烯体的顶面，这回便迫使环戊二烯从底面进攻。然后从产物中清除助剂，即可形成相反的对映体。我们可以通过仅仅选择合适的助剂，来选择我们想要的对映体。

烯醇盐的烷基化

手性助剂可被用于大量其他的反应中，最常见的一些是烯醇盐的反应。Evans 的噁唑烷酮助剂尤

→ 烯醇盐是一类可以以顺式或反式形成的烯烃。此事导致的一个结果已于 Chapter 33 中讨论。

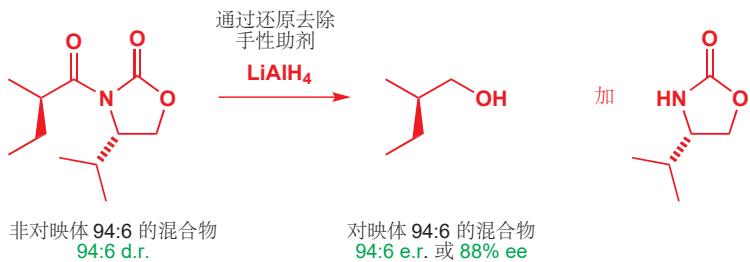
其适用于此，因为它们可以很容易转化为可烯醇化的羧酸衍生物。用碱（通常是 LDA）在低温下产出烯醇盐，大空阻的助剂使得只会形成顺式烯醇盐：反式烯醇盐空阻太大。



如您所见，这些反应都不是真正 100% 非对映选择性的，并且事实上，只有最好的手性助剂（比如上例中的这个）才会给出 >98% 的单一非对映体。非对映选择性不够完美，便会导致在去除手性助剂后，最终产物包含一些其他对映体。94:6 比例的非对映体会得到 94:6 比例的对映体，即 94:6 e.r. (对映比 enantiomeric ratio)。

对映体过量

既不是外消旋也不是光学纯的化合物通常会被称作富对映的 (*enantiomerically enriched*)。化学家有两种方式表示富对映样本中对映体的比例。第一种是我们刚刚使用的最简单的一种：对映比 e.r.，两数相加为 100。而更常用的表示方法，是对映体过量 (*enantiomeric excess*, ee)，定义为一种对映体超过另一种对映体的程度，也以占总数的百分比表达。那么对于一种 94:6 的对映体混合物，其中一种对映体的比例超出另一种 88%，我们便称它为一种有 88% ee 的富对映混合物。为什么不说我们有 94% 的一种对映体呢？这是因为，对映体与其他异构体不同，它们仅仅互为镜像，而 6% 的另一种对映体可以与主要对映体中的 6% 配对，形成占总数 12% 的一份外消旋混合物，由此计算，整个混合物包含 12% 的外消旋体，和 88% 的单一对映体，即 88% ee.



不久我们将会了解，我们还可以进一步利用手性助剂，来增加反映产物的 ee。但首先，我们应当考虑如何测量 ee。一种方法是简单度量平面偏振光穿过样品时旋转的角度。旋转的角度近似与样品的对映体过量成正比（见下文字框）。此方法的问题在于，若要测量样品的 ee 实际值，您需要先知道 100% ee 的样品所给出的旋转角度，而这通常是做不到的。同样，偏振仪的测量结果出了名的不可靠——它们还依赖温度、溶剂，浓度，而且，若含有少量高光活性的杂质，则也会造成巨大错误。

光旋转角正比于对映体过量吗？

想想您有一份样品，A，它是光学纯的化合物——比方说一种天然产物——您用偏振仪测量它，得到 $[\alpha]_D$ 为 +10.0。对于另一份相同化合物的样品，B，您知道它只是化学纯的（比方说一份合成样品），它显示 $[\alpha]_D$ 为 +8.0 对映体过量为多少呢？嗯，如果您将 80% 的光学纯样品 A 与 20% 没有旋光的外消旋（或非手性）化合物混在一起，您也会得到 8.0 的 $[\alpha]_D$ 。因为您知道样品 B 是化学纯的，与 A 是同种化合物，那么您便可知它具有 80% 的光学纯原料，加上 20% 的外消旋原料，或者 80% 的一种对映体和 20% 的两种对映体 1:1 的混合物——即一种对映体 90%，另一种对映体 10%，或 80% 的对映体过量。旋光可以为对映体过量给出指导——在本书中又是被称为旋光纯度（optical purity）——但在一些例子中，微量具有大旋光的杂质化合物会导致旋光和 ee 的线性关系——被称为 Horeau 效应（effect）——的消失。您可以在 Eiel and Wilen, *Stereochemistry of organic compounds*, Wiley, 1994 中读到更多。

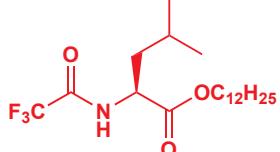
现在的化学家，通常用色谱法（chromatography），偶尔用光谱法，来定量确定对映体的比例。您可能认为这是不可能的——对映体在化学上完全相同，它们也具有完全相同的 NMR 谱图，色谱法和光谱法都是如何分辨它们的呢？同样，在手性环境下，它们并不完全相同。我们在 Chapter 14 中准备性地介绍了在手性固定相（chiral stationary phase）上用 HPLC（高效液相色谱）分离对映体的方法。这种方法也可被用在分析上——使少于一毫克的手性化合物，穿过包含被手性添加剂（chiral additive）修饰的二氧化硅的窄柱。一种对映体穿过的速度比另一种更快，于是两种对映体便被分开，每种的含量也能够得到测量（通常通过紫外吸收或折射率的改变测量），并得到 ee。以相同方式还可以进行气相色谱法（gas chromatography）——固定相使用例如页边所示的异亮氨酸衍生物填充。

在光谱上区分对映体同样也依赖于将它们放在手性环境中。其中一种方法是，如果化合物是一种醇或者胺，那么可以分别用光学纯的和经检验外消旋的酰氯与它制取衍生物（酯或酰胺）。最常用的一种被称为 Mosher 酰氯（Mosher's acyl chloride），以其发现者 Harry Mosher 命名，除此之外还有其他多种。醇或酰胺的两种对映体现在便会转化为非对映异构的酯或酰胺，并在 NMR 谱图上给出不同组峰——积分可用于确定 ee。即使是下面这种非对映异构混合物，它的 ^1H NMR 都会变得很混乱，但它包含 CF_3 基，这意味着可以通过除此之外都没有区别的 ^{19}F NMR 谱图中两个单重峰的积分测量。

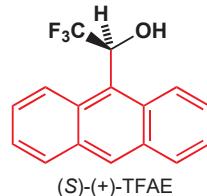


另一种区分对映体的强大方法是向 NMR 样品中加入一种光学纯化合物，仅仅通过与所研究的化合物形成复合物/配合物（complex）就可以了。由两种相反的对映体形成的配合物是非对映异构的，因而它们具有不同的化学位移，通过积分 NMR 信号，即可确定对映体的比例。其中最常用的是右侧的这种醇，2,2,2-三氟-1-(9-蒽基)乙醇，[2,2,2-trifluoro-1-(9-anthryl)ethanol]，或 TFAE，

► 拆分也依赖此原理：见 p. 322。

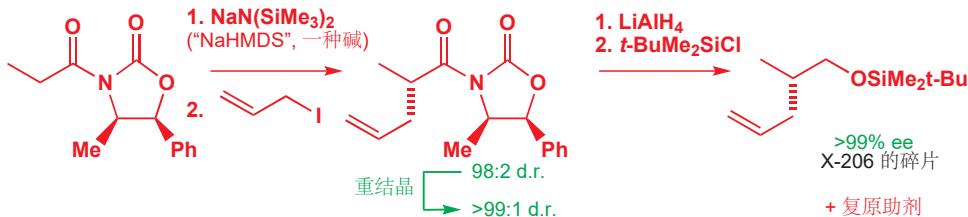


使用此手性固定相的气相色谱法可用于分离对映体



可以与许多官能化化合物形成 π -堆积 (π -stacked) 复合物，通常会在对映体化合物非常干净时分裂 NMR 信号。

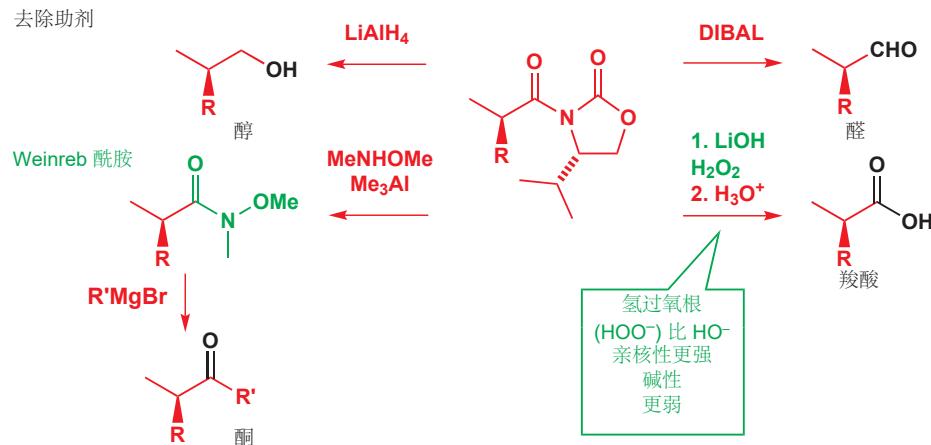
回到手性助剂。我们已经指出，虽然我们想要让手性助剂控制的反应的对映选择性达到最大的程度，但无论如何，总归会由少量的另一种非对映体，于是在去掉手性助剂后最终产物的 ee 还是会有所损失。在这一点上，我们可以使用一个小技巧，本质上是再次雇佣手性助剂，发挥它的第二个角色，作为拆分剂 (resolving agent)。只要产物可以结晶，那么将我们 94:6 对映体的混合物重结晶，则通常能够得到基本单一的非对映体，这很像是在一个本就很好的开端上进行拆分。做完了这一步，再移去手性助剂，则产物就可能非常接近 100% ee 了。当然，重结晶会牺牲几个百分点的产率，但这总比牺牲几个百分点的 ee 要好！下面是一个来自 Evans 自己的研究的离子。在对复杂的抗生素 X-206 的合成中，他需要很大量的下面的这种小分子。他决定用手性助剂控制的烷基化反应制取他，然后再还原给出醇。所需的 hand性助剂由伪麻黄碱衍生，烯醇盐与碘甲烷的反应会给出非对映体 98:2 的混合物。而在重结晶后，产率变为 83%，单一非对映体则在 >99% 纯度，去除手性助剂后原料基本上在 100% ee。



■ 在此阶段，我们应当澄清 p. 1108 介绍的不对称 Diels–Alder 反应：它本身并没有我们所暗示的那样具有高非对映选择性——它的次要异构体会以 7% 产率形成，主要异构体占 93%。但再经过重结晶，才会得到 81% 产率的 >99% 非对映异构纯的原料。

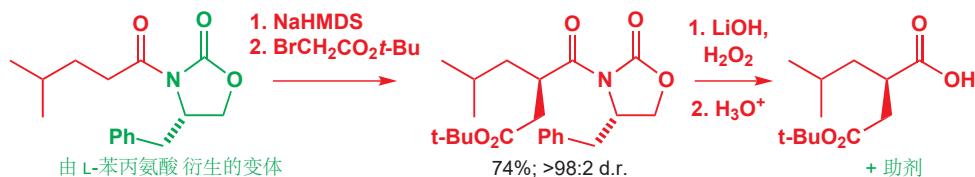
这是用手性助剂的一大好处——非对映体比对映体更容易纯化，而手性助剂控制的反应产生的就是非对映异构产物。

这些手性助剂控制的烷基化反应的例子都在去除助剂的一步，利用了 LiAlH_4 还原反应。您在上文还见到了用烷氧基阴离子进攻，下面总结了它们和数种其他可行的方法。DIBAL ($i\text{-Bu}_2\text{AlH}$, p. 533) 可以将产物还原为醛，而通过将产物转化为 Weinreb 酰胺 (p. 219)，则还可制取酮。



差向异构体 (Epimers) 指只在一个手性中心上构型不同的一对非对映体。**差向异构化 (Epimerization)** 是这样的非对映体的互相转化，如同对映体的外消旋化。

简单地在酸性或碱性条件下水解，则可能使新创造的手性中心发生差向异构化，好的解决方案是用碱性较弱而亲核性较强的氢过氧根阴离子。制取一种胶原酶抑制剂 (collagenase inhibitor) 的化学家们使用了这种方式，请注意用到的助剂是基于 L-苯丙氨酸的变体。

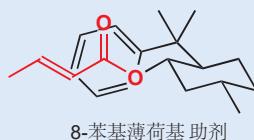


氢过氧根阴离子亲核性更好的原因已于 Chapter 22, p. 513 中讨论。

这些各种各样的移去助剂的方法，展示了将它们的巨大缺点为自己所用的可能：手性助剂必须先附着在正在构建的化合物上，在它们完成它们的工作后，还必须被移去。最好的助剂是可以循环的，但即使这样，在合成中还是会出现两个“非生产性”步骤。

噁唑烷酮并不是唯一的手性助剂

其他助剂也会被使用，而对于助剂的选择，所依赖的，可能不只是反应的选择性，还有产物的物理性质。Oppolzer 基于樟脑的助剂以其衍生物的结晶度而闻名，Myers 的伪麻黄碱助剂则因为便宜，易于获取，非常容易引入而被看好。更大空阻的助剂，如 8-苯基薄荷醇，则在需要长程相互作用的控制，如共轭加成上也表现得很好。



Interactive mechanism for Oppolzer's sultam in conjugate addition

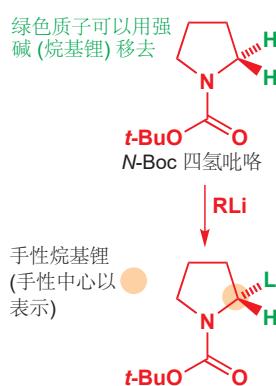
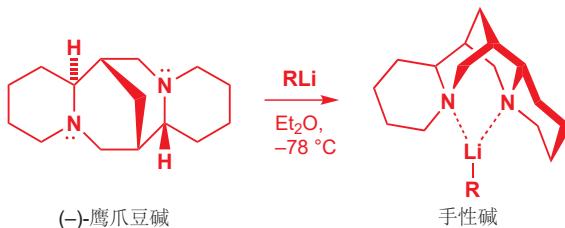
Interactive mechanism for 8-phenylmenthol in Diels–Alder reaction

手性试剂

不管是用附着在起始原料上的手性助剂，还是用来自手性池的化合物做起始原料，它们的非对映选择性都是根据起始原料的手性实现的，我们称这样的控制为底物控制。然而，对映选择性的反应同样可通过受手性试剂的控制而实现。例如，典型的非手性碱仅仅能够做到从底物上移去质子，而光学纯的碱则可以选择移去两个对映异位质子中的一个，并对映选择性地形成产物。实现这一过程，首先产物得是有手性的，比如我们不能用手性碱对映选择性地制取平面烯醇盐，但我们可以用手性碱制取手性有机锂。

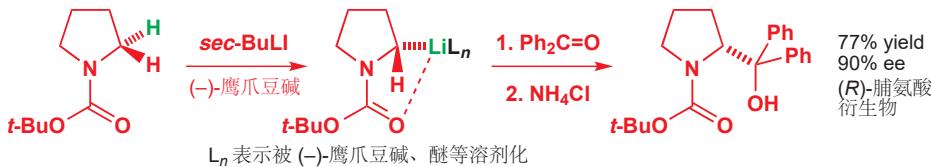
烷基锂的碱性足够移去页边所示的 N-Boc 四氢吡咯上与氮原子相邻的质子，去质子的产物是一个手性的有机锂分子：携带锂的碳原子是手性的。

将烷基锂转变成需要用的手性碱很容易——通过与手性配体络合即可。被广泛使用的一个例子是四环二胺 (−)-鹰爪豆碱 [(−)-sparteine]。鹰爪豆碱的结构看起来很复杂，但它是一种相对广泛、易得的天然产物，可以折叠环绕在烷基锂的锂原子周围，并将碱置于手性环境中。



所得的手性碱，现在可以选择从四氢吡咯底物上移去与氮相邻的对映异位质子中的一个了，于是便形成了一种手性的、富对映的有机锂。有机锂的立体化学可在它与亲电试剂，如下文所示的酮的反应中得以保持。

 Interactive mechanism for sparteine-mediated lithiation
(-)-鹰爪豆碱



这个反应如此有用的其中一个原因是，其产物不经意间成了较不易获得的 (R)-脯氨酸衍生物。但是，和手性助剂一样，如果您在需要用到完整一当量的光学纯原料（这里是 (-)-鹰爪豆碱），那么在大规模使用上就会变得非常昂贵。正因如此，不对称合成真正的巅峰境界是对不对称催化的利用，也就是我们下一节要论述的。

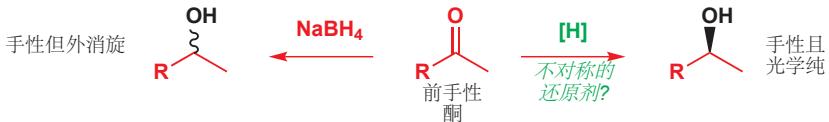
不对称催化

如果您需要提醒关于术语前手性、对映异位、非对映异位的含义，请回顾 Chapters 31 和 33 (p. 820)。

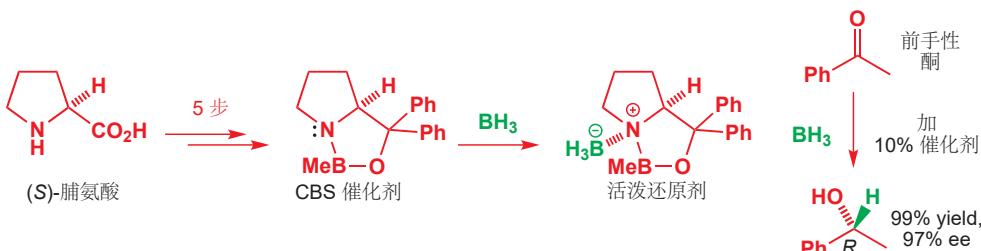
如果我们想要在一个分子上创造一个新的手性中心，那么我们的起始原料必须具有前手性——通过一个简单的转换变为手性的能力。最常见的产生新手性中心的前手性单元是烯烃或羰基的三角型碳原子，它们会在加成反应中变为四面体型。在上一节中，您见到了通过对其中一个质子对映选择性的移去，而变为新手性中心的前手性 CH_2 基。但更为常见的，还是由前手性烯烃（也算烯醇盐），受能使烯烃的两面非对映异位的手性助剂的影响，选择性地在一面上反应而制取，这是您在此之前一直所见的情形。

酮的催化不对称还原

您可以想象的由前手性单元产生手性的最简单的转换中的一种是酮的还原。虽然人们也用手性助剂的策略使这类反应不对称，但在概念上，以单一对映体的形式得到产物的最简单方式是使用手性的还原剂，而非手性酮——换句话说，将手性影响不安排到底物（如我们在用手性助剂时所做）上，而是安排到试剂上。我们需要不对称版本的 NaBH_4 。



对此挑战最广泛使用的解决方案之一，是由日本的伊津野发明，并被 (Itsuno) 发明，并被 Corey, Bakshi, and 柴田 (Shibata) 所发展的的手性硼氢化物类似物。它基于一种稳定的，来源于由脯氨酸衍生的氨基醇的硼杂环（合成方法见下面文字框），根据发展它的科学家，它被称为 CBS 催化剂 (catalyst)。当硼烷与这种杂环形成配合物时，便会得到反应所需的活泼还原剂了。由于硼烷只有在与氮原子络合的时候才足够活泼以还原酮，因而硼杂环只需要催化量（通常大约 10%）。剩下的硼烷会静静地等待着有催化剂游离。

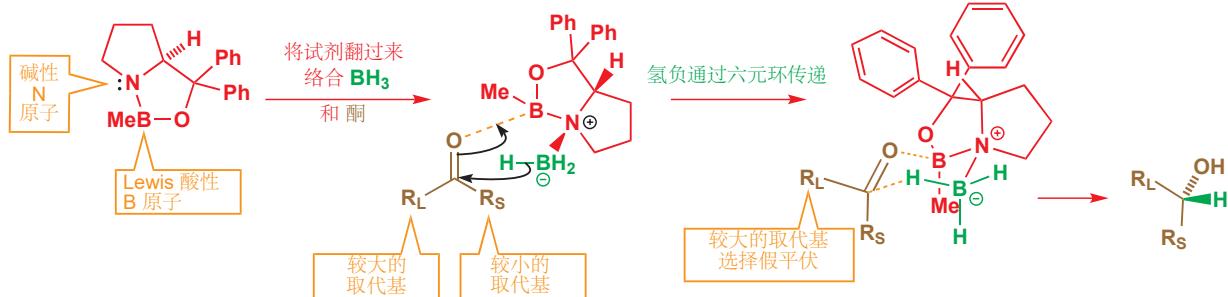


CBS 还原反应表现最佳的时候，是当酮的两个取代基在空间上有明显差异的时候——如同上方例子中的 Ph 和 Me。反应的发生是由催化剂将硼烷（与催化剂的碱性氮原子络合）与羰基化合物（与

■ 杂环做催化剂意味着所需要的只有很少的量。请注意这与手性助剂的区别：虽然助剂是可以回收的，但回收是在反应结束后、一个单独步骤，而在反应进行中还是需要用到化学计量。在本章的后文中，您还会见到催化剂比这里少用 1000 倍的催化反应。

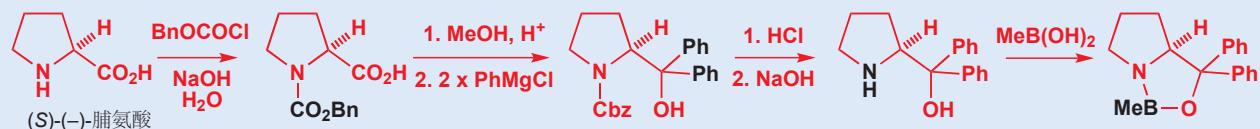
催化剂的 Lewis 酸性硼原子络合) 带到一起开始的。络合使两个搭档都得到了活化：将电子密度给到硼烷是说服负氢迁移的必要条件，而吸电子活化羰基则使羰基更容易与弱的负氢源发生反应。负氢通过一个六元环状过渡态传递，对映选择性则由酮两个取代基中较大的一个 (R_L) 须于在环上假平伏而产生。

Interactive asymmetric reduction of ketone with CBS catalyst



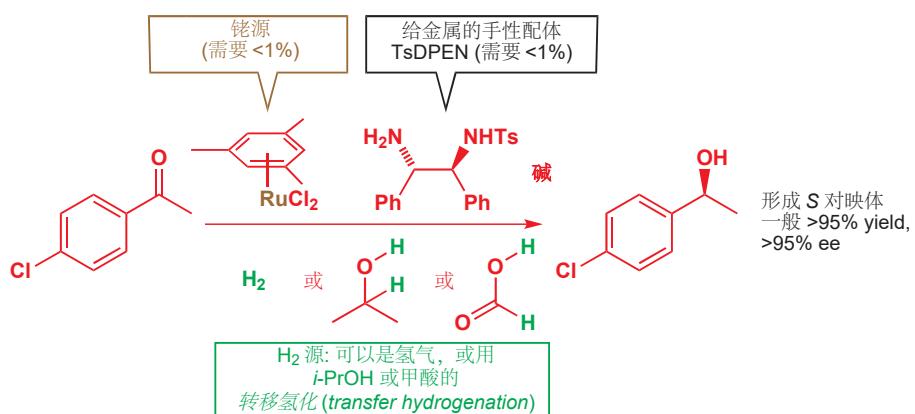
制取 CBS 催化剂

要制取 CBS 杂环，(*S*)-脯氨酸需要先保护为其 *N*-Cbz 衍生物 (Chapter 23) 并转化为其甲酯。于是可以与格氏试剂两次反应，给出叔醇 (Chapter 10)，加入 PhMgBr 后再去保护可给出所需的氨基醇。与甲基硼酸 (MeB(OH)_2) 缩合可得到稳定的催化剂。



要制取另一种对映体，您需要贵得多的“非自然”(*R*)-脯氨酸，您可以通过 p. 1114 的方法制取它，但如果这样，您还不如考虑能否用下面描述的其他还原方法替代它。

直到前不久，CBS 试剂一直是最常用的对酮的不对称还原剂之一。但到了 21 世纪早期，一种新的反应取代了它的角色——此方法中将酮和还原剂带在一起的是一个钌原子。钌以 16 电子 Ru(II) 配合物 (见 p. 1116) 的形式添加，配体为一种芳香化合物，如 1,3,5-三甲基苯基 (即三甲苯 mesitylene)。还需要一种手性配体——此处所示的双胺是非常好的。催化剂和配体都只需非常少量 (通常 $<< 1\%$)，这是好的，因为它们二者相比于 CBS 还原反应中的试剂都贵得多。还原剂本身可以是氢气，更方便而易处理的氢原子源还可以是异丙醇 (被氧化为酮) 或甲酸 (被氧化为一氧化碳)。下面是一个典型例子，我们稍后会解释它工作的方式。



这种使用过渡金属的手性配合物的对不对称催化的革新主要是由野依良治 Ryoji Noyori (他开发了本章所描述的 Ru 和 Rh 催化的还原反应) 和 K. Barry Sharpless (他开发了 Os 和 Ti 催化的氧化反应) 研究的。这项工作使野依和 Sharpless 并首个在工业目标中应用金属催化的不对称反应的 William Knowles 获得了 2001 年的诺贝尔化学奖。

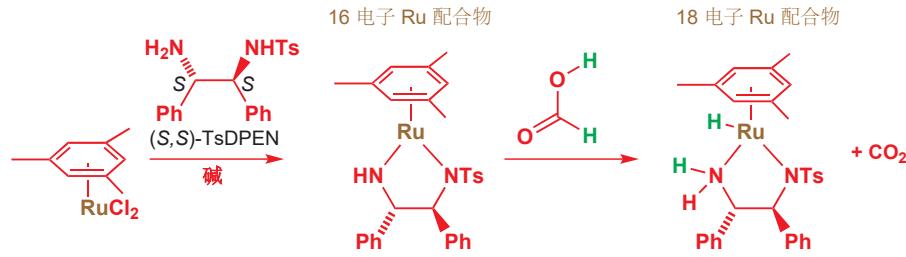
■ 本节讨论了数种金属有机化合物的反应。为了理解它们的机理，您必须熟悉 Chapter 40 中与金属有机配合物相关的术语，比如如何进行“电子计数”等，

Interactive mechanism for ruthenium-catalysed ketone hydrogenation

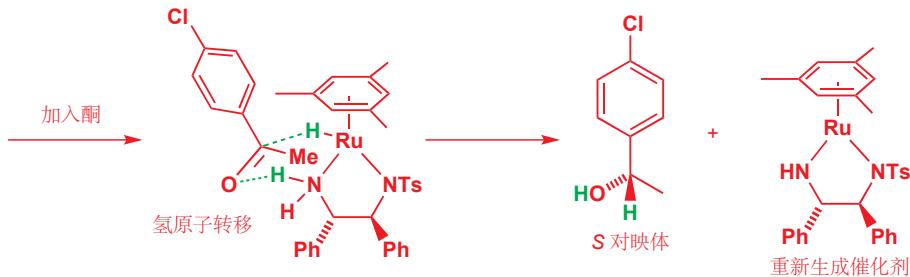
■ 为了展示这一领域发展的快速程度，我们可以引用 2001 年出版的本书第一版的一段话：“您一般不会选择用不对称催化氢化法将羰基还原到醇，事实上，用手性催化剂完成的羰基氢化反应通常对映选择性不佳。”在仅仅十年多一点的时间里，发生了多么大的改变呀！

您已经见到了多个钌配合物发生的反应，尤其在 Chapters 38 和 40 中，有用于催化烯烃复分解的钌卡宾。钌是被看中的过渡金属 (Pd、Ru、Rh、Cu、Os、Ti 等) 中的一员，它在不对称催化上扮演了重要的角色。它们成功的关键在于我们上一张所着眼的过渡金属络合化学：金属可以作为底物的络合位点，再加上使用其他手性而光学纯的配体，就可以使底物的反应在不对称环境下进行了。

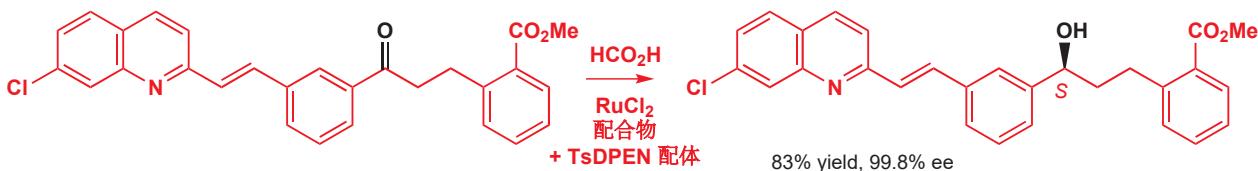
钌催化的酮的还原反应始于对甲苯磺酰二胺配体 (*(S,S)*-N-对甲苯磺酰基-1,2-二苯基-1,2-亚乙基二胺 (*S,S*-N-toluenesulfonyl-1,2-diphenyl-1,2-ethylenediamine 或 “TsDPEN”) 对金属钌的络合。所得的是一个 16 电子配合物，可以用甲酸还原为 18 电子氢化钌配合物。



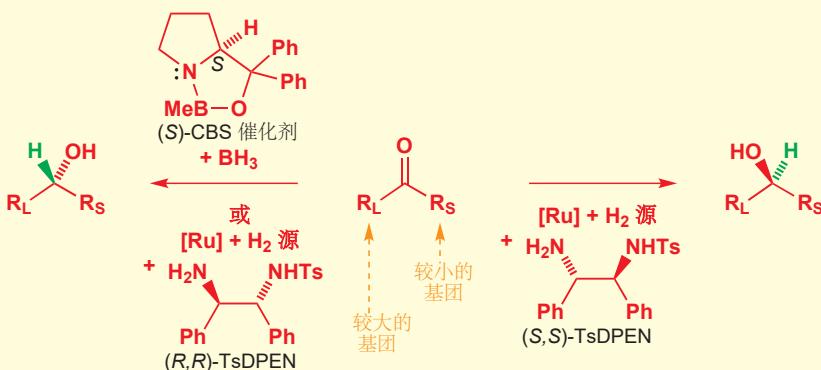
现在，回到还原反应。只要酮可以以正确的取向抵达钌配合物上， $18e^-$ 配合物就可以同时将 Ru 上的 H^+ 与质子化的氮上的 H^+ 转移到羰基上，而这种正确的取向是由较小的甲基折叠到铑下方，较大的芳基指向大配体的反方向而实现的。手性配体意味着醇也会以单一对映体形成，此过程重新生成钌催化剂。



下面所示的还原剂尤其重要，它被用于抗哮喘药物孟鲁司特 montelukast (顺尔宁 Singulair) 工业合成路线后期中间体的生成。对于这个过程，已尝试了数种方法，但在 2008 年，克罗地亚制药公司 Pliva (普利瓦) 申请了一种专利方法，使用钌催化剂和一种 TsDPEN 衍生物作为配体，以 83% 产率和 99.8% ee 以数千克的规模获得了产物。



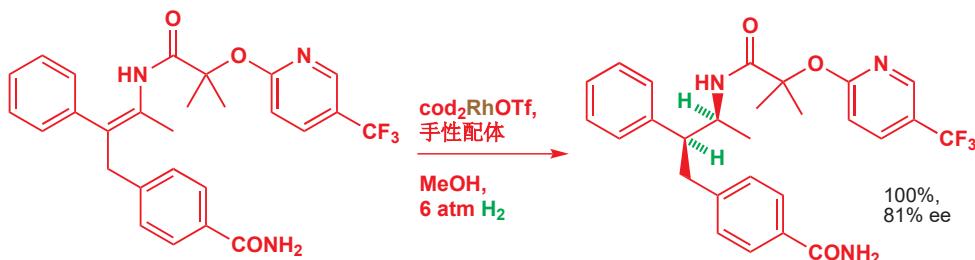
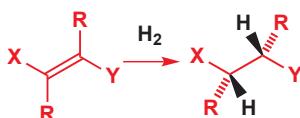
● 对映选择性地还原羰基化合物的两种方法



烯烃的催化不对称氢化

酮的还原反应可能得到手性的仲醇，而烯烃在两个对映异位面上，加两个氢的还原反应，则可能给出全部种类的产物，取决于烯烃的取代基，而创设一个或两个新的手性中心。作为例证，下面的烯烃氢化反应就在一步内，在一种减肥药泰伦那班 (taranabant) 的前提上创造了两个手性中心。单一非对映体由氢分子的 *syn* 加成形成，手性配体则保证了完美地形成单一对映体。

选择性地加成烯烃的正面？

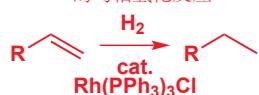


■ cod 是配体环辛二烯 (cyclooctadien)，还用到了 6 个大气压的 H₂。

您曾多次见过烯烃氢化的反应，它们会使用在负载在木炭上的钯固体催化剂上的氢气（“异相 heterogeneous 氢化反应”），但烯烃的催化不对称氢化反应则使用一类不同的催化剂——一种可溶性的配合物，通常是有含膦配体的 Ru 或 Rh。不对称烯烃氢化的底物同样受限于 Pd/C 氢化的底物，因为它们必须在于烯烃很近的地方携有官能团，使之能于过渡金属催化剂络合。在上方的例子中，官能团是直接与烯烃相邻的酰胺基。

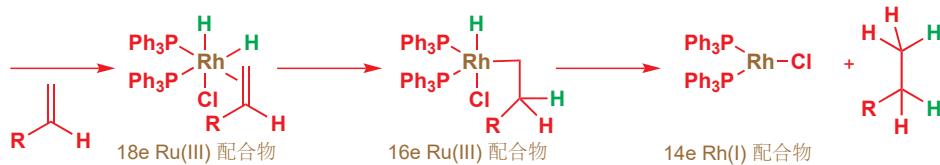
关于这些催化剂的灵感来源于伦敦的 Wilkinson 在 1960s 年代的研究，它展示了促进烯烃均相 (*homogeneous*, 即在反应过程中，只有一相，溶液相存在) 氢化反应的 RhCl(PPh₃)₃ [被称为 Wilkinson 催化剂 (Wilkinson's catalyst)]。Wilkinson 催化剂是一种 Rh(I) 的 16 电子配合物，它可被用作催化剂是由于它很容易失去一个膦配体而形成 14 电子配合物，继而可被 H₂ 加成，给出 16 电子 Rh(III) 配合物。

Wilkinson 催化剂的均相氢化反应



► 更多 Wilkinson 催化剂的信息请见 p. 1074。

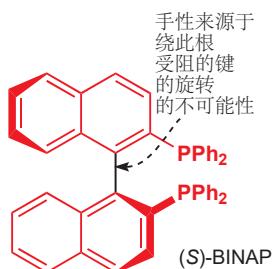
配合物现在仍然配位不饱和，因此可再与烯烃 π 络合，而形成完整的 18 电子构型。现在发生一个氢原子的迁移插入，然后是还原消除，再次给出 14 电子 Rh 配合物和被还原了的烯烃。



从概念上，让这类氢化反应不对称的进步，是通过将 Wilkinson 催化剂上两个非手性三苯基膦配体换为手性膦配体而实现的。注意观察，在整个反应机理中，两个三苯基膦配体始终保持络合，于是我们便可确保 Rh 始终处在手性环境中。

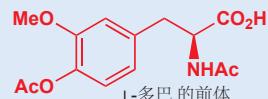
寻常的解决方案是使用一种包含两个磷原子的手性分子，这样的配体中最常用的是 BINAP。BINAP 是一种螯合性的双膦：金属处在两个磷原子之间，被紧紧地固定在手性环境中。此处的手性是不寻常的一类，您在 Chapter 14 中见过 BINAP (p. 319)，它没有手性中心，但它是被称为阻转异构体 (*atropisomers*) 的一类手性中的一员，这类手性是由两个萘环中间的键不能旋转所产生的。

将 (S)- 或 (R)-BINAP 结合进与 Rh 的氢化反应中后，在迁移插入步骤中，配合物被迫只能将氢转移到烯烃两个可能的对映异构面中的一个，这便会导致产物较高的对映体过量。如前文所述，不对称氢化反应需要可与金属络合的官能团，而与 Rh 络合的最佳底物是 N-酰基烯胺，下面的反应属于这一类，它给出了极好的结果，其中实用的是与 (S)-BINAP 反应的产物是一种与自然界中发现的氨基酸相对映体的氨基酸的被保护形态。

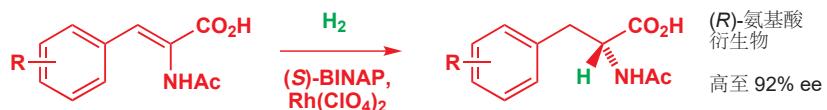


此反应的详细机理对于我们在此处的考察来说太过复杂。不寻常的是，它包含的两种非对映异构配合物中的一个更为活泼，但在平衡中较不利。

L-多巴的工业合成法



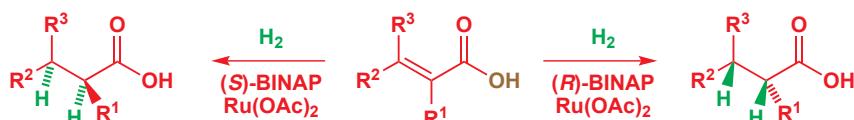
用于获得上方产物的，与我们讨论的内容相关的氢化反应，使用的是一种不同的催化剂，由 William Knowles 在孟山都公司 (Monsanto) 开发。这一氢化反应，是不对称催化在手性药物合成上的首次表现，Knowles 也因此与野依、Sharpless 分享了 2001 年的诺贝尔奖。



对于较昂贵的天然氨基酸，用此类反应合成相比于从自然资源中提取，甚至也可能是经济的——比如苯丙氨酸，作为人工合成甜味剂阿斯巴甜的组分，在工业上是重要的，它就是用对映选择性的氢化反应批量合成的。

野依发现，用钌替代铑可大幅地拓宽可以发生不对称氢化反应的底物范围。官能团仍然需要——通常是醇或羧酸的 OH 基——它们用于与金属络合。但是 (官能团可以离得再远一些，) 可以用烯丙醇或不饱和羧酸衍生物。BINAP 同样是良好的配体，当然，通过选择 BINAP 的对映体，您可以选择您想要得到的产物的对映体。

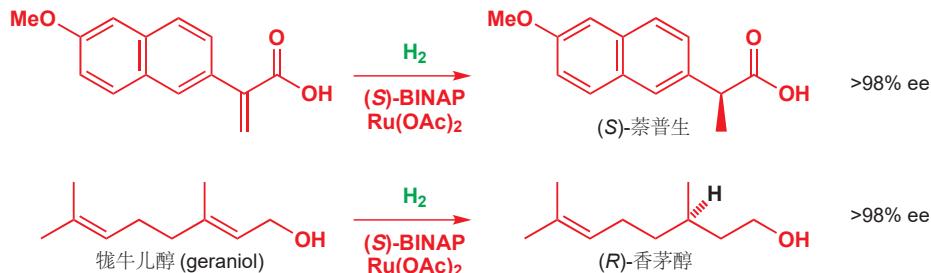
Ru 催化的不饱和羧酸的不对称氢化反应



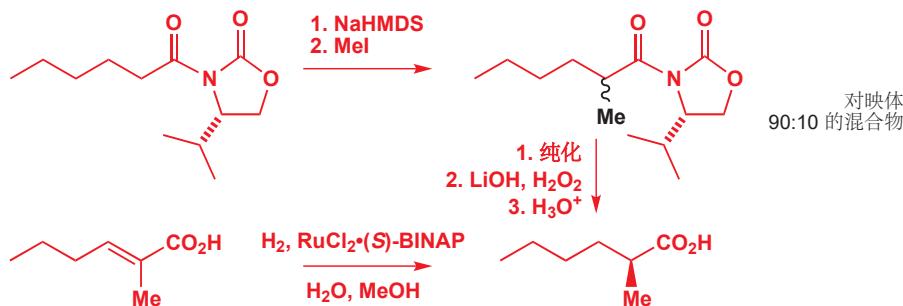
Ru 催化的烯丙醇的不对称氢化反应



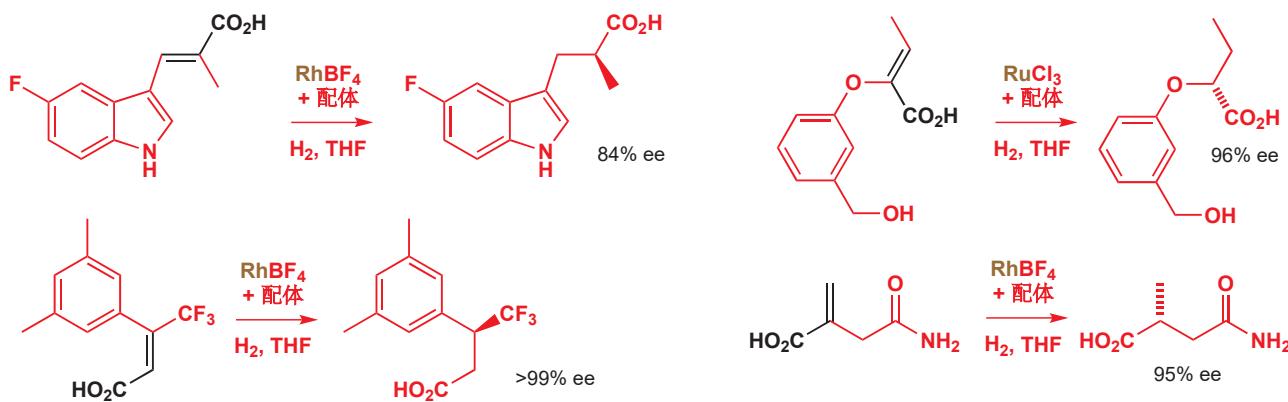
有两种重要的工业不对称合成法，例行地使用了此反应，分别用于生产止痛药 *(S)*-萘普生，和合成中间体，也是香水化合物 *(R)*-香茅醇 (citronellol)。令人欣慰的是，只使用 <1% 的 Ru，就可以比此化合物的许多天然资源更高的对映纯度获得香茅醛了。



不饱和羧酸的还原反应会给出您可能也会考虑用手性助剂控制的烷基化反应制取的产物。当 NutraSweet 公司需要单一对映体的这种手性的带支链的羧酸时，它们起初使用 p. 1110 中助剂的方法制取了少量，但它们发现钌催化的氢化反应在大规模上有利得多：只需 22 g 的 钌-(*S*)-BINAP 配合物就可以以 90% ee 生产 50 kg 的产物。

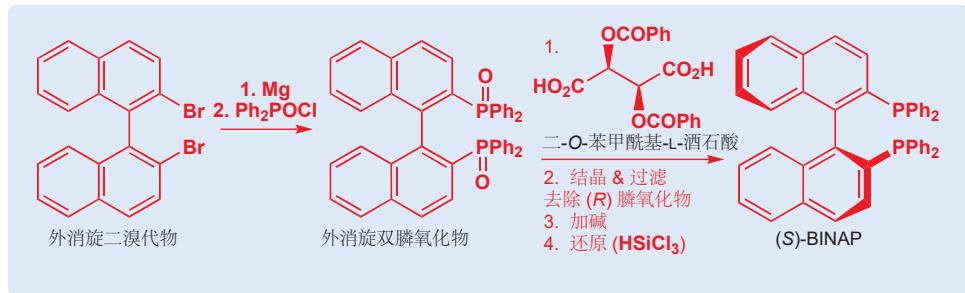


在过去的 20 年间，可用于氢化反应的钌或铑催化剂种类快速增长，以至于金属与配体正确的组合，可以以高对映体过量完成几乎任何不饱和羧酸衍生物的还原反应。细节超出了本书的讨论范围，但我们给您留了几个例子，都来自于药物的工业生产，它们可以说明方法的多样性。



BINAP 的拆分

BINAP 并不是由天然产物衍生的，它是在实验室中合成并用天然衍生的拆分试剂拆分得到的。下面的图表显示了制取光学纯 BINAP 的一种方法——拆分步骤不寻常，它依赖于分子配合物的形成而非盐的形成。*(S)*-BINAP 的双膦氧化物可与 二-O-苯甲酰基-L-酒石酸 共结晶 (co-crystallizes)，剩下 *(R)*-膦氧化物留在溶液中。加碱可以将 *(S)*-氧化膦释放回溶液中，用三氯硅烷可还原为膦。

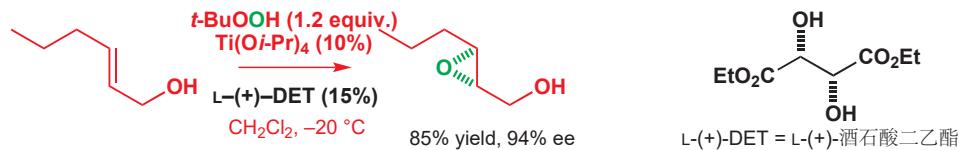


不对称环氧化

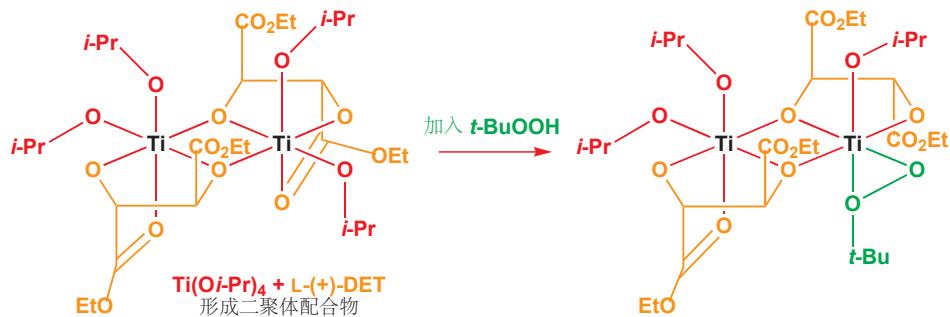
K. B. Sharpless (1941-) 求学于斯坦福大学，最初在麻省理工学院任教，现在在加利福尼亚的斯克里普斯研究所 (Scripps Institute) 工作。他的成名毫无疑问是赖于他至少三个具有重大意义的反应的发明：本章会描述不对称环氧化反应 (AE) 和不对称双羟基化反应 (AD)。第三个反应是不对称氨基羟基化 asymmetric aminohydroxylation (AA) 还并没有达到前两个反应的完美程度。

烯烃的不对称氢化反应能够创造两个新的手性中心，但并不能引入新的官能团。烯烃的不对称环氧化反应与之不同，它在创造两个新的手性中心的同时，还创造了两个新的官能团。我们将着眼于两个不对称环氧化反应的例子，它们都 Barry Sharpless (巴里·夏普利斯) 教授的实验室的作品。

Sharpless 的反应中的第一个是通过不对称环氧化反应对烯烃进行氧化的反应。您在烯烃被不对称 Chapter 32 中遇到过，与叔丁基过氧化氢配合，钒可以作为环氧化的过渡金属催化剂，此处新的反应利用的是钛，以四异丙基钛，Ti(O*i*-Pr)₄ 的形式完成同样的事情。Sharpless 和同事香月晶 (Tsutomu Katsuki) 猜测，通过向钛催化剂添加手性配体，可能会让这个反应不对称。工作得最好的配体是酒石酸二乙酯，下面展示出了这个反应的一个例子。

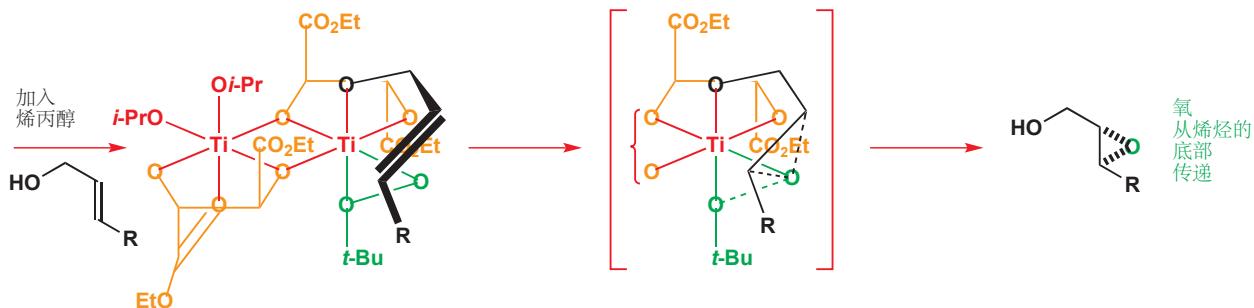


过渡金属催化的环氧化反应只在烯丙醇上可以工作，这是此方法的局限性，但除此之外，也能使烯烃被对映选择性地环氧化的限制条件很少，这个反应于 1981 年被发现，到目前为止都是已知最好的不对称反应。由于它的重要性，人们做了大量的工作来研究这个反应具体如何运行，下方显示了被认为是其中的活性配合物的物种，由两个钛原子通过两个酒石酸酯配体（橙色所示）桥连形成。每个钛原子都保留了两个异丙基配体，并与其中一个酒石酸酯配体的羧基络合。若多将钛和酒石酸酯搅拌一会儿，让此二聚体干净地形成，这个反应便会工作得最佳。当向混合物中加入氧化剂 (*t*-BuOOH，绿色显示) 时，它会取代掉一个异丙基配体，并使一个酒石酸酯羧基脱离络合。



要使此氧化剂与烯丙醇反应，醇就必须也跟钛络合，此过程进一步取代一个异丙基配体。由于配

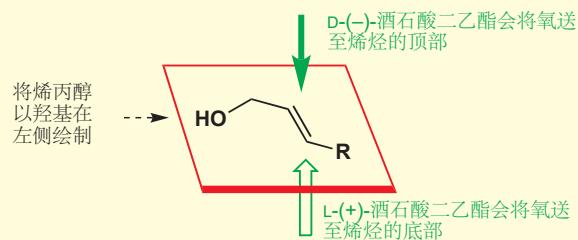
合物的形状，过氧配体只能从烯烃的底部（如所示）传递活性氧原子，环氧以高对映体过量形成。用另一分子的叔丁基过氧化氢取代产物，则可再次开始循环。



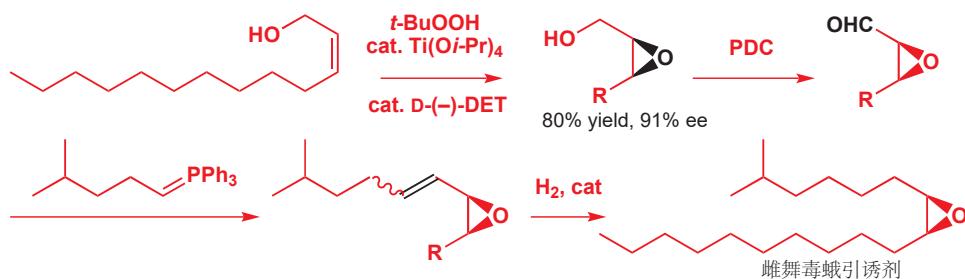
不同的烯丙醇可以以相同的方式与钛络合，并可靠地向氧化剂展示出相同的对映异面，L-(+)-DET 氧化的倾向性如下图表所示。两种对映体的酒石酸酯都相对便宜，容易获得，因而是理想的手性配体。L-酒石酸酯 是从葡萄中提取出来的，D-(-)-酒石酸酯 相对稀少，虽然比前一种贵些，但以上一节使用的双膦等配体作为表准，还是更便宜的。当然，通过使用 D-(-)-酒石酸酯，我们可以同等选择性地生产另一种对映体的环氧。

Interactive mechanism for the Sharpless epoxidation of allylic alcohols

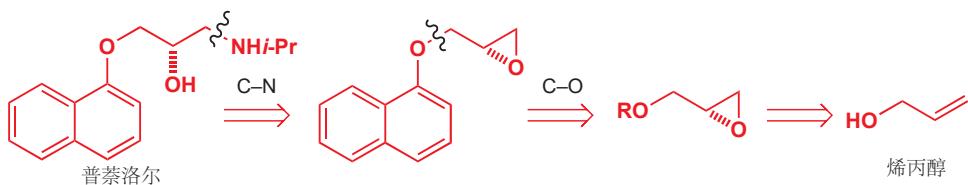
● Sharpless 不对称环氧化中的对映选择性



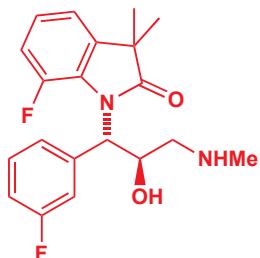
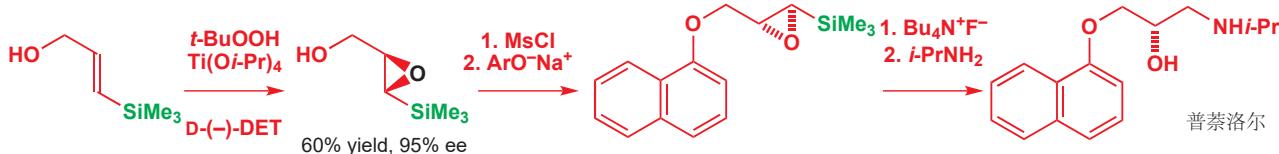
Sharpless 同样发现，这个反应用催化量的 钛-酒石酸酯 配合物就可以工作，因为两个新的配体可以从金属中心上取代掉反应的产物。不对称环氧化的催化版本很好地适用于工业利用，美国公司 J. T. Baker 利用此反应，然后通过将环氧醇用重铬酸吡啶𬭩 (PDC) (p. 543) 氧化为醛，发生 Wittig 反应 (p. 689) 再氢化制取了合成版的雌舞毒蛾引诱剂 (disparlure)，舞毒蛾的信息素。



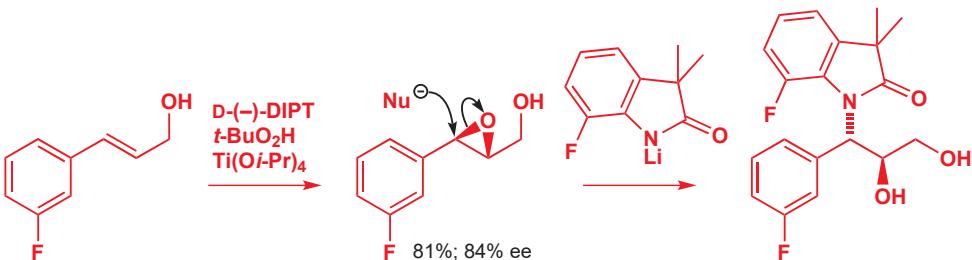
本身就是环氧的目标分子并不多，但环氧产物的优点在于它们的用途十分广泛——它们可以与很多类型的亲核试剂反应，得到 1,2-双取代产物。您在 Chapter 28 中见过 β -受体阻滞剂普萘洛尔 (propranolol)，它的 1,2,3-取代模式让此不对称环氧化反应成为其合成中很好的候选方案。



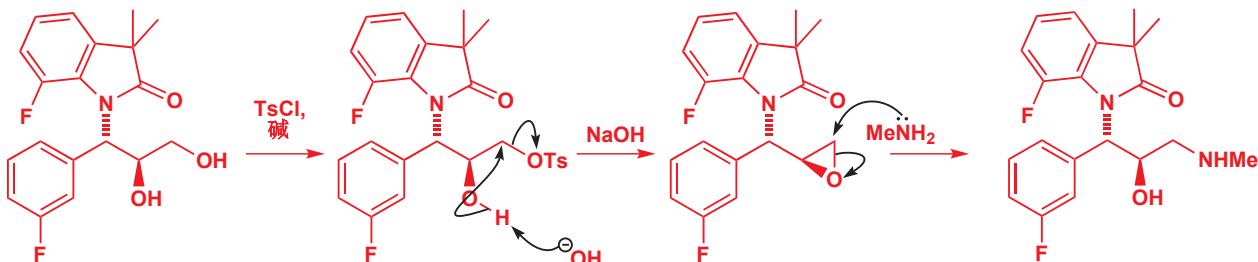
不幸的是，明显的起始原料，烯丙醇本身所给出的环氧难以处理，因此，进行普萘洛尔合成的 Sharpless 使用了下面硅取代的的烯丙醇替代。之后，将羟基甲基化并用 1-萘氧基 取代，用氟离子处理移去硅后，再用异丙基胺取代即可。



制药公司 Wyeth 的化学家需要页边所示的胺。1,2,3-官能团模式 让他们想到使用 Sharpless 不对称环氧化，他们用 D(-)-酒石酸二异丙酯 (DIPT) 对一种氟代烯丙醇进行环氧化，以比酒石酸二乙酯稍好的选择性得到了他们想要的对映体。环氧的苄基端对亲核取代反应更加活泼，在这回仅仅扮演 Lewis 酸的 $Ti(O-i-Pr)_4$ 的存在下，氨基锂杂环将环氧打开，伴随构型翻转，得到了中间体。

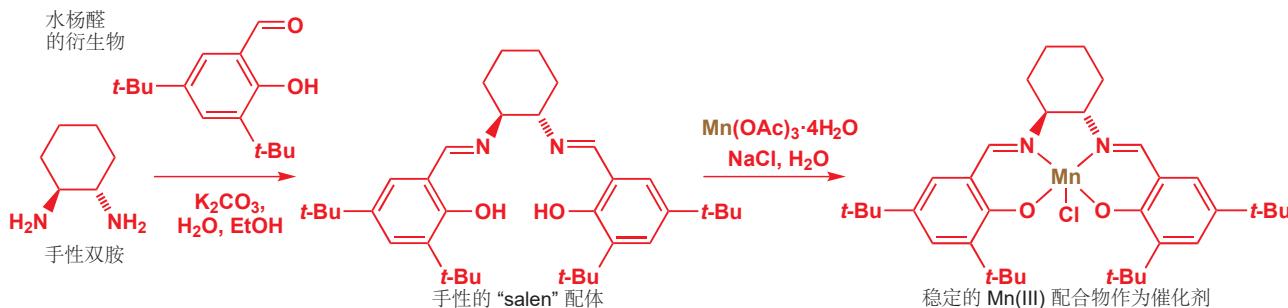


最后，还需要将氨基带入分子，这可以通过在较小空阻的伯羟基上选择性地对甲苯磺酰化而实现，在碱性下会关环为环氧，再用甲胺在较小空阻的末端位点将环氧打开即可得到产物。

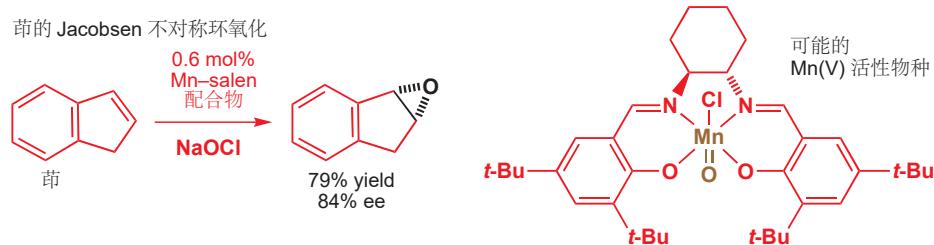


■ “Salen”是亚乙基双水杨亚胺 (salicylidenediamine) 的缩写，在配位化学较简单的 salens 长期被用作四齿配体。

Sharpless 不对称环氧化很可靠，但它至对于烯丙醇起作用。对于简单烯烃，还有一种替代方法。此方法是由 Eric Jacobsen (埃里克·雅克布森) 开发的，它使用一种锰催化剂，和一个由简单双胺构建的手性配体。所用的双胺并不是天然化合物，因此想以对映体形式获得，不得不通过拆分，但拆分至少还意味着两种对映体都可以容易地获得。双胺与一种水杨醛 (salicylaldehyde) 衍生物缩合，可制得被称为“salen”的双亚胺。



Mn(III) 处在配体组成的四配位口袋中，并催化次氯酸钠，NaOCl，很普通的家用漂白剂对简单烯烃的环氧化反应。这个反应在烯烃是顺式的时候，可以获得最好的结果（香月昂开发的其他配体对反式烯烃工作得也很好），Jacobsen 环氧化反应最重要的应用之一是茚与 <1% 的催化剂已 84% ee 给出环氧产物的反应。此反应的机理较复杂，并未被完全理解，它可能涉及 Mn(V) 氧配物种，也许涉及自由基中间体。



此环氧在抗 HIV 化合物茚地那韦的合成中扮演了一个明星角色：见 Chapter 43。

加在一起，Sharpless、Jacobsen、香月，加上另两位我们没来得及涵盖的科学家，通过实现环氧化反应，提供了许多合成问题有价值的解决方案——这尤其是因为环氧作为活泼合成中间体尤其有用。不过，还没有一种环氧化反应比我们接下来要阐述的这种氧化反应更加普遍（大的要来了！）。

不对称双羟基化

这种不对称氧化反应，事实上可能是最好的不对称反应。它是烯烃被四氧化锇 *syn* 双羟基化的不对称版本。这里有一个例子——虽然概念相当简单，但反应的配方有些复杂，需要我们一步一步娓娓而谈。



活性试剂基于锇(VIII)，并被以催化量使用。这意味着需要有一种化学计量的氧化剂，在每轮催化循环过后将锇重新氧化——最广泛使用的是 $K_3Fe(CN)_6$ 。由于 OsO_4 挥发且有毒，因此锇通常以 $K_2OsO_2(OH)_4$ 加入，它会在反应混合物中形成 OsO_4 。“其他添加剂”包含 K_2CO_3 和甲磺酰胺 ($MeSO_2NH_2$)，它们通过在催化循环结尾重新生成催化剂提高了反应的速率。

现在对于手性配体。叔胺对锇来说是很好的配体，它增加了双羟基化反应的速率：我们之前学外消旋的双羟基化反应时（见 p. 442）用 NMO 做助氧化剂的一个原因就是它生成的副产物 *N*-甲基吗啉也可以加速反应。Sharpless 选择用一些可获得的手性叔胺做配体，结果表明最好的配体是生物碱二氢奎宁定 (dihydroquinidine) 和二氢奎宁 (dihydroquinine)，它们的结构如下一页所示。它们可通过绿色的氮原子与锇络合。





生物碱 (通常分别缩写为 DHQD 和 DHQ) 必须连接在芳基 Ar 上, 根据底物的不同, 选择也各种各样。最普遍使用的配体是两种酞嗪 (phthalazines), 都包含携有两个生物碱配体, DHQ 或 DHQD 的芳基 Ar。



二氢奎宁和二氢奎宁定并不互为对映体 (虽然它们中橙色标注的一对手性中心处在相反的构型, 但棕色的一对则是相同的), 但它们在双羟基化反应上, 能像对映体一样发挥作用。

在所有的介绍之后, 此处有一个真实的例子, 可能是本章中最引人注目的一个。反-二苯乙烯 (*trans*-stilbene) 可比其他烯烃更选择性地发生双羟基化反应, 这也是被发明出的催化反应中最具对映选择性的例子之一。

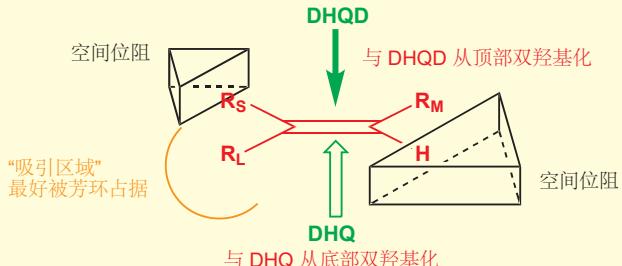
AD-mix

除 MeSO₂NH₂ 外, 所有这些试剂的混合物被打包出售为 AD-mix。AD-mix- α 包含 DHQ₂PHAL, AD-mix- β 包含 DHQD₂PHAL。



我们可以用下面所示的图表总结 AD 反应不寻常的选择性。将底物按如下方式排列, 最大的基团 (R_L) 和次大的基团 (R_M) 分别处在左侧底部和右侧顶部, DHQD 基配体会使 OsO₄ 双羟基化烯烃的正面, DHQ 基配体会使之双羟基化底部。

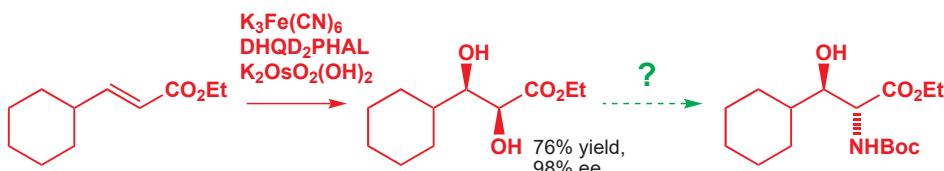
● Sharpless 不对称双羟基化的对映选择性



如此反应的原因必定来源于底物与 铱-配体 配合物相互作用的方式。然而, 不对称双羟基化反应的详细机理仍然不清晰。我们所知道的是, 配体会形成某种“手性口袋”, 像是酶活性位点一样, 铱处在其中。而烯烃, 只有在手性口袋中以正确的方式排列, 才能接近铱, 正确的排列方式正是空阻所迫使的如上图表所示的方式。进一步与酶活性位点类比, 口袋的一部分似乎对于芳基或强疏水

性基团具有“吸引力”。这一部分表现出适应 R_L ，这也是 反-二苯乙烯 双羟基化的对映选择性如此之高的部分原因。

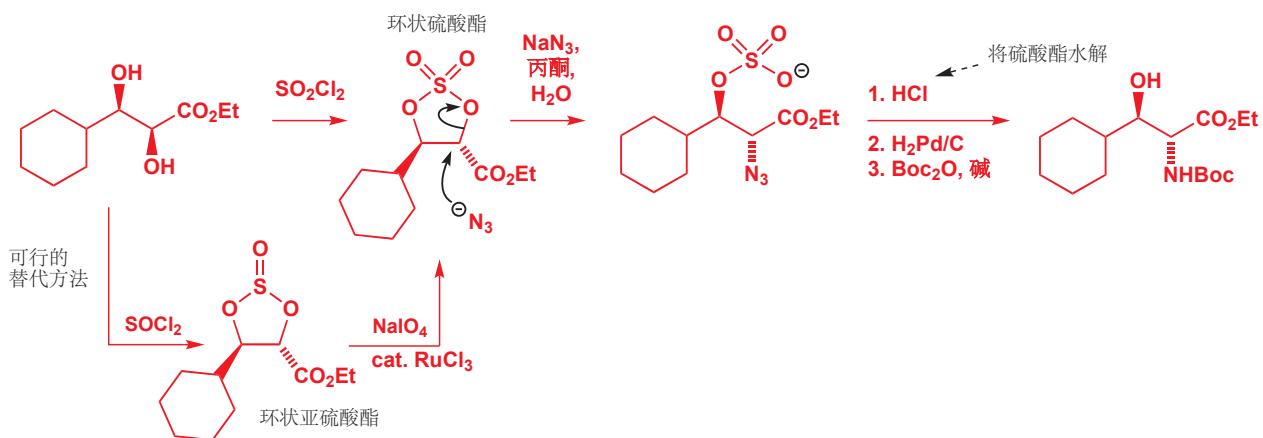
不对称双羟基化对它将要氧化的烯烃，不及 Sharpless 不对称环氧化那样挑剔。四氧化锇本身就是一种出色的试剂，它对各种类型的烯烃，不论富电子还是缺电子，都能或多或少地氧化，作为不对称双羟基化试剂，它同样如此。下面的例子说明了这一点，还说明了二醇产物的合成用途。



制取了此二醇的，西班牙礼来(Lilly)公司的化学家，想要将其转化为虚线箭头右侧被保护的氨基酸，作为一种抗 HIV 化合物合成的一部分。二醇的制取轻而易举，通过取代反应将它们转化成它们的衍生物的方法同样很多。此处使用的方法是先用硫酰氯， SO_2Cl_2 将二醇制成环状硫酸酯，环状硫酸酯的反应很像环氧，此处的环状硫酸酯会在与羰基相邻的较活泼的位点与叠氮根反应。将剩下的硫酸酯水解，再将叠氮氢化为胺，并用 Boc 保护即可得到目标产物。

■ 您可以从双羟基化反应的机理出发解释这一事实(p. 905): 双羟基化反应是一个环加成反应，因此烯烃既可以用 LUMO，也可以用 HOMO 参与。

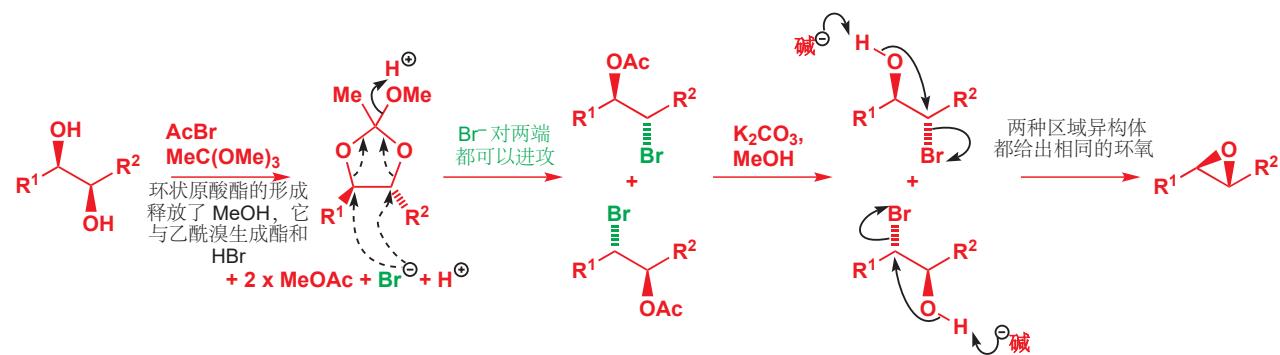
■ 我们在 Chapter 15 中阐述，与羰基相邻的 S_N2 反应非常快速。环状硫酸酯开环的区域选择性，和环氧(在碱性下)一样，是由两个亲核取代反应相对速率的竞争控制得。苄基和羰基取代的位点通常开环得更快。在 p. 351 有更多关于环氧开环的区域选择性的讨论。



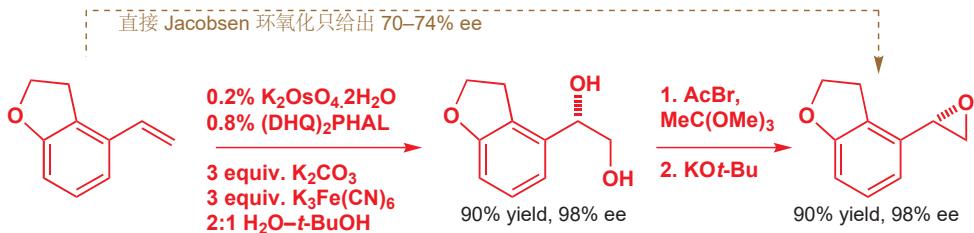
达到同样的，到环状硫酸酯的转换，的另一种方式，是使用亚硫酰氯(SOCl_2)先得到亚硫酸酯，然后再用钌催化的氧化反应氧化为硫酸酯。

二醇同样可以伴随立体化学保持地直接转化为环氧。用原乙酸三甲酯和乙酰溴处理二醇，首先可以得到环状原酸酯，溴离子可以将其开环，给出乙酸溴代酯的区域异构混合物。当下的区域化学无关紧要，因为用碱将酯水解并关环，可以使所得的两种溴代醇都转化为相同的环氧。

► 更多关于原酸酯的内容见 Chapter 39, p. 1059。

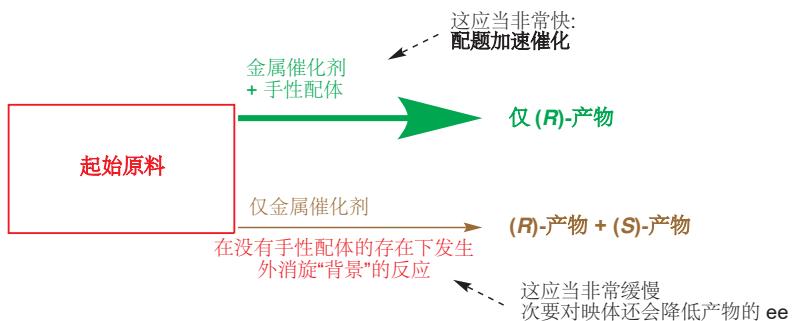


百时美施贵宝 (Bristol Myers Squibb) 的科学家想要制取下面的环氧，他们也不出人意料地抛弃了不对称环氧化方法，而选择了不对称双羟基化反应。Sharpless 环氧化仅能在烯丙醇上工作，Jacobsen 环氧化则表现得不是很好，只得到 70–74% ee (主要是因为底物不是顺式烯烃)。然而，不对称双羟基化反应用 98% ee 和 90% 左右的产率挽救了局面，他们用我们展示给您的反应的一个变种得到了环氧，产率为 90%——对于添加一个额外的步骤来说仍然值得。



配体加速催化

不对称双羟基化反应的好，不仅仅表现在对配体的精心设计上，更是由于一个更基本的原因：它本质上的反应 (锇催化双羟基化反应) 在没有手性配体的存在下运行得非常不好。手性胺配体不仅提供了手性环境，它们同时还加速了反应的发生。这就是“配体加速催化 (ligand accelerated catalysis)”的意思。



对于任何不对称反应，我们都想要试剂，只在处于由手性配体提供的不对称影响的时候，才进行结合。如果反应在任何时候都能发生，包括没有手性配体存在的时候，那么我们就会遇到困难，因为试剂有自行反应并产出外消旋产物的能力。外消旋“背景”的反应的发生，正是您见过的许多在外消旋的情况下发生得很好的反应都不具有很好的不对称版本的原因，比如格氏试剂对醛的加成。在下一节中，您将遇到一些被手性配体的存在所明显促进的反应例子。

■ 在本节中，我们不会考虑究竟是配体的那个立体化学控制了产物的立体化学的具体机理：很多情形中，这都是无从得知的。我们只想将配体加速催化的思想对新不对称反应的发现起到的指导作用展示给您。

碳-碳键的不对称形成

在本书中，您最先遇到的反应 (Chapters 6 和 9) 是有机金属试剂对醛或酮的加成。如果这样的加成得到手性产物，那么它当然是外消旋的。不过，我们如何让这样的反应有对映选择性呢？其中一种方法就利用了配体加速催化的思想，同时，所使用的反应在外消旋系列中事实上工作得也不好。

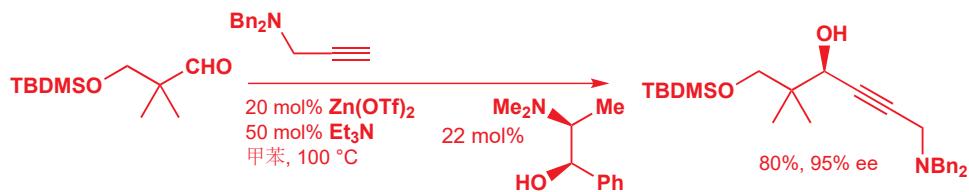
这是当有机金属试剂是烷基锌时的情形。二乙基锌可以以甲苯或己烷溶液买到，但如果将它与一种醛放在一起搅拌，它只会非常缓慢地反应。然而，如果加入手性氨基醇，反应会快得多。氨基醇

会在反应混合物中形成烷氧基锌，而此离子型手性配体与锌的络合，既加速了锌上烷基向醛的转移，还使这种转移有了对映选择性。



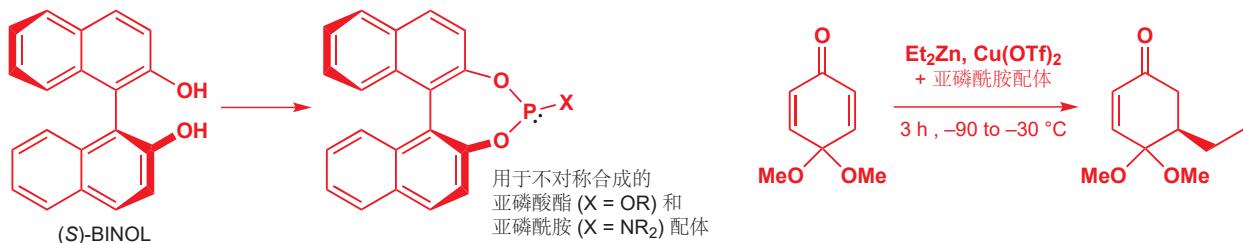
Interactive mechanism for catalytic enantioselective organozinc addition to aldehydes

对于(有酸性的)炔基亲核试剂，只需要加入催化量的锌即可运行反应，因为如果加入了弱碱，那么炔基锌会在反应混合物中形成。这是制取含炔醇的好方法。



不对称共轭加成

在 Chapter 22 中，我们讨论过，铜可以促进对缺电子双键的共轭加成。同时，有机锌化合物对羰基化合物、对双键的活性都很弱，而这种弱活性正可以为我们所用，通过加入催化量的铜，并加入基于 BINAP 中轴手性的联萘结构的手性的含磷配体而实现。有机锌若想反应，则不得不与有机铜发生转金属反应，铜总是保留与手性配体成键，因此共轭加成仅会发生在手性环境中，于是便得到很好的 ee。

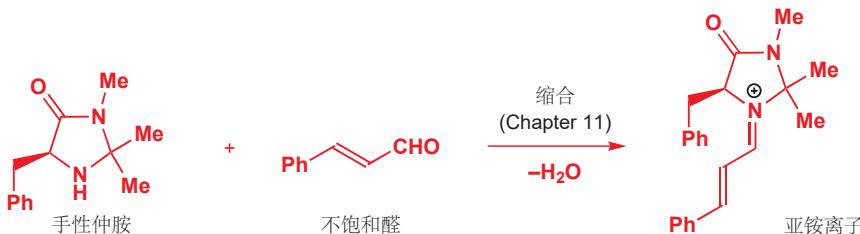


有机催化

您一定注意到了，我们在本章中介绍的大多数反应都利用了金属。金属有一些异变络合位点，它们可以携带手性配体，用于使底物和试剂在手性环境中相遇，同时还会在催化循环要继续进行的时候将产物解离出去。但在 21 世纪早期，世界范围内也有部分化学家意识到了，要在催化反应中得到高水平的对映选择性并不总需要用到金属。简单的手性和光学纯有机分子，大多数是胺类，同样可以可逆地与底物反应，创设手性环境，并同时促进它们进序对映选择性的进攻。

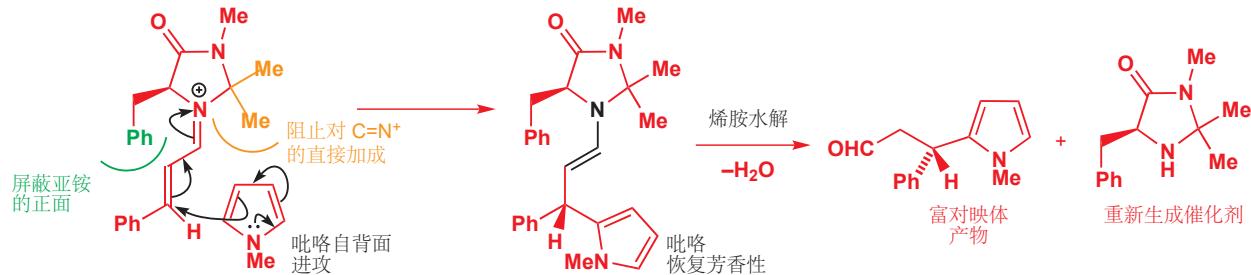
这里有一个例子，重新回到了我们刚才止步的地方：催化的对映选择性的共轭加成反应。如您在 Chapter 11 中所知，醛和酮可以与仲胺反应，通过亚铵离子而形成烯胺。但下面的不饱和醛可以形成亚铵离子，却不能形成烯胺，因为这里的亚铵离子没有质子可失。此缩合反应得到的亚铵离子

是一条线的末端：它对于水的进攻表现得非常活泼（这回可逆地重新生成起始原料），而面对其他亲核试剂也是如此。这正满足了我们对于好的不对称催化的要求——有一个活泼、有手性、光学纯的中间体。

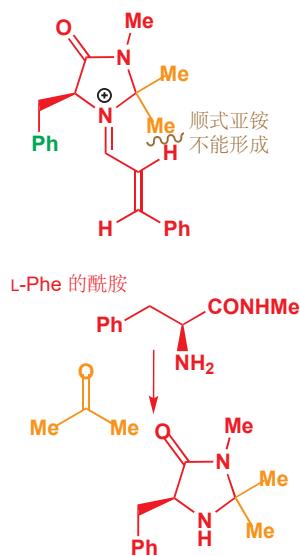


► 关于吡咯的一些反应见 Chapter 29 的 p. 733。如果您都忘了吡咯为什么在 2 号位反应，那么您肯定要回顾 Chapter 29。

如果此缩合反应在弱亲核试剂的存在下完成——弱亲核试剂要足够进攻带正电的亚铵离子，而不足以进攻醛本身——那么加成反应就可以得以发生。吡咯可以完成此项工作：它能很好地与阳离子反应。画为绿色的苯环阻挡在分子的正面，因而吡咯只能在背面非对映选择性地进攻。产物是一个烯胺，因而在反应的酸性条件下，它就会被起初的缩合所生成的水所水解，重新生成催化剂，并以富对映体形式 (93% ee) 获得酮。



Interactive mechanism for enantioselective organocatalytic Friedel-Crafts alkylation

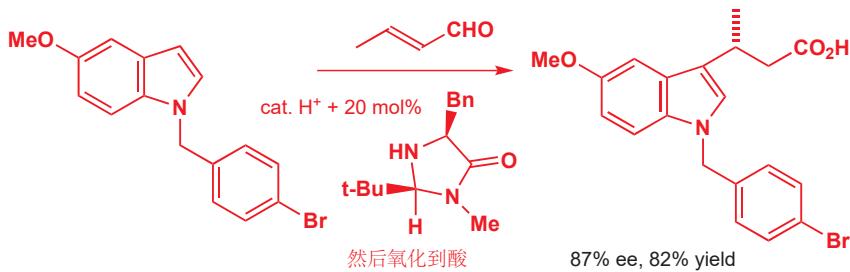


此催化剂和这种策略是由格拉斯哥化学家 David MacMillan 在加州理工学院（现在位于新泽西州普林斯顿大学）发明的，并被命名为“有机催化 (organocatalysis)”。有机催化利用有机小分子完成催化的不对称转换，可以从经典而更为广泛的利用金属催化的方法中区分出来。在本章的结尾，我们会介绍另一种有机催化，但在我们继续探索之前，更加详细地考察此胺催化剂以及它的作用方式是有必要的。

上方用橙色标出的偕二甲基，对于催化剂的功能也很重要。若没有它的存在，吡咯很明显有直接进攻亚铵离子 C=N 键的隐患，这个反应会杀死催化剂，因为产物是胺而不是烯胺，于是无法水解。在亚铵 C=N 键两面各一个的甲基组织了此隐患的发生。另一件事是，它确保了亚铵 C=N 键的几何构型。原先醛上的其他基团为了避开两个橙色甲基，而选择形成反式双键；包含绿色苯基的苄基从原子总数上讲可能比两个甲基大，但由于离这最近的碳同样携带 H 原子，因而这一侧的空间事实上更大。为什么亚铵的几何结构如此重要呢？嗯，如果它是顺式的话，它便会向吡咯展示出另外一面，这很可能会给出相反对映体的产物。

催化剂的用量不像手性助剂那样巨大，因此通常来说，它们的合成方法也不必要十分简单。不过，正如您在此处的几个例子中所见，有机催化剂相比于一些最佳的金属催化剂来说，通常仍需要很大的用量 (10–20 mol%)。在此情形中，您应当能发现，环状酰胺的左半边是 L-苯丙氨酸的衍生物。用其 N-甲基酰胺与等当量的丙酮缩合即可得到催化剂本身。

下面是一个与之相关的催化剂——与 Rh 和 Ru 催化的反应一样，对催化剂进行微调在实际应用中很重要。此催化剂被用在了一种重要的药物化合物，一种 COX-2 抑制剂 (inhibitor) 的合成中。这时，亲核试剂是一个吲哚，并在其 3 号位特征性地发生反应。



Interactive mechanism for enantioselective organocatalytic indole alkylation

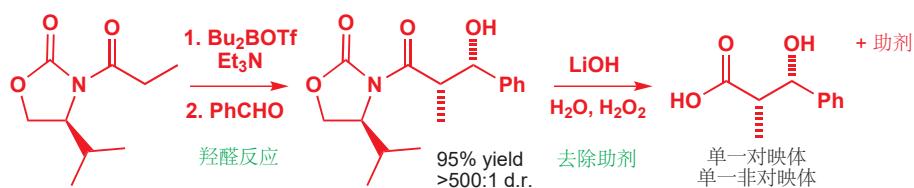
不对称羟醛反应

在 Chapter 33 中，您了解到，羟醛反应可以在一步内实现对两个新的手性中心的构建，两个新的手性中心的相对立体化学在很多情况下取决于被用于羟醛反应的烯醇盐的几何构型。由此我们不难看出不对称羟醛反应的实力：它可以在控制绝对立体化学的情况下实现两个新手性中心的构建，并且还搭建了一根新的 C–C 键。此外，羟醛反应的产物是一类为数众多的，被称为聚酮 (polyketides) 的天然产物的共同特征——您将在下一章中了解到，聚酮在生命体中的合成也是通过一系列酶控制的羟醛反应完成的。

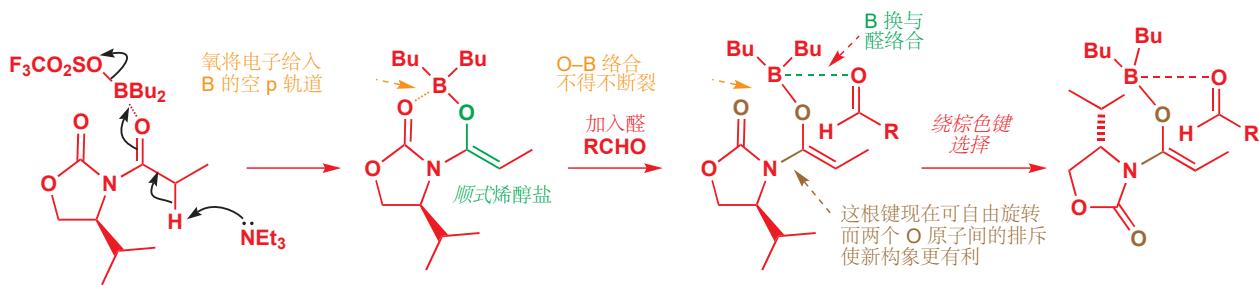
手性助剂控制的羟醛反应：Evans 羟醛

羟醛反应指烯醇盐对醛、酮亲电试剂的加成反应。在本章的前文中，您已经了解过了用烯醇盐对映选择性地制取新 C–C 键的方式，即用 Evans 手性助剂控制烯醇盐的烷基化。Evans 助剂同样也提供了发生不对称羟醛反应最直接的方式之一，在阐释用催化方法完成的不对称羟醛反应之前，我们会由一个助剂的例子开始。

此羟醛反应是使用碱（三乙胺）、三氟甲磺酸二丁基硼酸酯，再加入醛而完成的。羟醛产物以极好的选择性及高产率形成，所剩的工作只是用碱移去助剂，并以单一非对映体及单一对映体分离羟基酸。



用酰基化的助剂的烯醇锂完成羟醛反应并不能给出很好的选择性，这是我们选择用烯醇硼的原因。三乙胺和三氟甲磺酸硼酸酯的结合形成了稳定的烯醇硼，由于助剂的空阻，烯醇硼以顺式形成，硼有空的 p 轨道，羧基氧向此轨道的给电子作用稳定了烯醇硼。

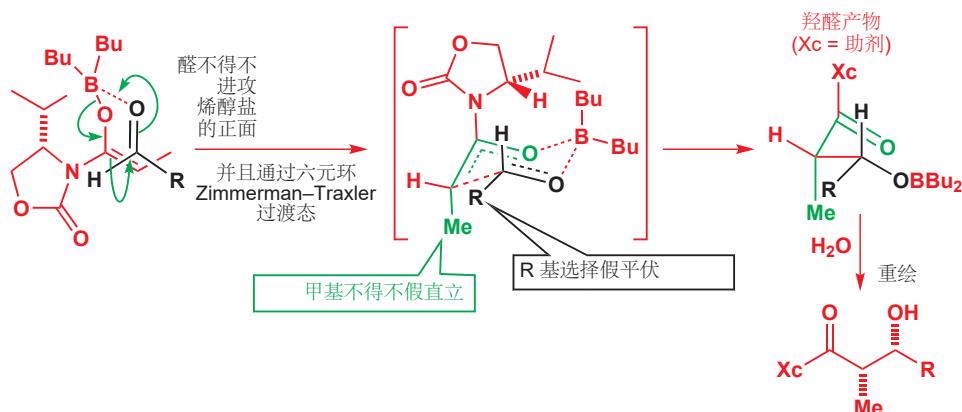


现在加入醛。如果要反应发生，醛就必须与硼结合，因为只有当被与之络合的 Lewis 酸活化后，醛才足以被活性较弱的烯醇硼进攻。但醛并不能简单地与硼原子络合，因为那样会导致硼成五根键，这对于第二周期元素是不可行的。因此，如果反应要进行，硼不得不放弃与助剂的碳基的配位而换与醛配位。

在此步骤下，有些相当引人注目的事情发生了：现在，助剂和烯醇硼的两个氧原子不再被硼连接在一起，它们之间的斥力（都是富电子原子）会迫使助剂部分旋转 180° ，并指向相反的方向。这对于下一步将要发生的反应非常重要，因为您能从图示中看出，异丙基被旋转到了烯醇盐的后部，这使得烯醇硼要用其前部与醛反应。

下面的图示延续了故事的放生。醛不得不从正面进攻烯醇硼，它同时还要遵循我们在 Chapter 33 中所说的“Zimmerman-Traxler 过渡态”——一个椅式六元环结构，使得烯醇盐可以在金属（此处是硼）由烯醇氧向新羟基转移的同时进攻醛。

► 您也许想要刷新您对于羟醛反应环状过渡态的记忆，见 p. 868。



Interactive mechanism for the chiral auxiliary-controlled aldol reaction

手性助剂的所有寻常的优点和缺点都应于此：产物以非常高的选择性形成，还可以纯化到更高的 ee，但却需要额外的步骤引入和去除手性助剂，这可能连累到反应总体上的产率和有效性。尽管如此，对此方法以及其他很多类似方法的使用，现在已然成为了用成功的羟醛反应，模拟天然方法，制取聚酮天然产物的常规操作。合成化学的实力有时会胜过自然资源，瑞士药物公司诺华 (Novartis) 的化学家用一条合成路线制取了 60 g 的抗癌化合物圆皮海绵内酯 (discodermolide)，路线中包含五个羟醛反应。其中的四个，对于如下结构中黑色标出的 C–C 见的构建，使用的都是由 Evans 嘧唑酮手性助剂控制的羟醛或烷基化反应。要从自然资源，圆皮海绵 (Discodermia) 中获得这么多此化合物是不可能的：海绵生产得极少，且只能通过载人潜水器采集，同时还会损害海洋环境/

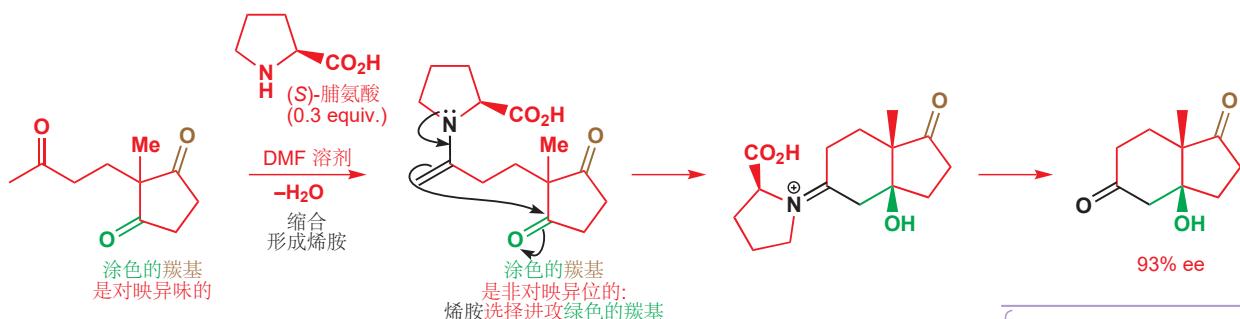


L-脯氨酸催化的羟醛反应

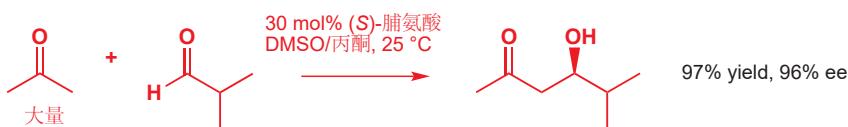
众多完成不对称羟醛反应的催化剂都已被发明，但由于篇幅有限，我们只谈其中一种。我们将这一种拿出来讨论，首先是因为它展示了一个极其简单的生物衍生化合物对一个复杂的反应的催化过程，其次还是因为，它的发现是 21 世纪早期，开启有机催化领域的革命性催化思想的一部分。

我们将用到的催化剂是氨基酸 L-脯氨酸——无需衍生或保护。其实早在 1971 年，就有人首次指出 L-脯氨酸可以催化不对称羟醛反应，但直到 2000 年，所涉及的例子还仅仅限制在下面的环化反应中。用脯氨酸处理一种三酮，可以引发对两个对映异位羰基中的一个的选择性的环化反应。首先，一分子的脯氨酸与空阻最小的酮发生缩合，于是可以形成烯胺（替换亚铵离子）。手性烯胺可以选择与另两个羰基中的一个发生反应，结果表明它以相当高的选择性，选择了下图中标绿色的那个羰基。环化以 Robinson 增环方式发生，所得亚铵离子的水解会紧随其后，这释放了 L-脯氨酸分子以进行下一轮的催化循环。所分离出的产物是双环酮，93% ee。

您在 p.638 见过此 Robinson 增环反应的外消旋例子。



直到 2000 年，这个反应都是独树一帜地存在的，而在这一年，斯克里普斯研究所的化学家，以及之后全世界各地的化学家，都采取了一种简单的研究方法，将 L-脯氨酸 加入到了许多其他的羟醛反应中，并取得了可观的成功。只要小心，总能获得极好的结果。下面便是一个例子。



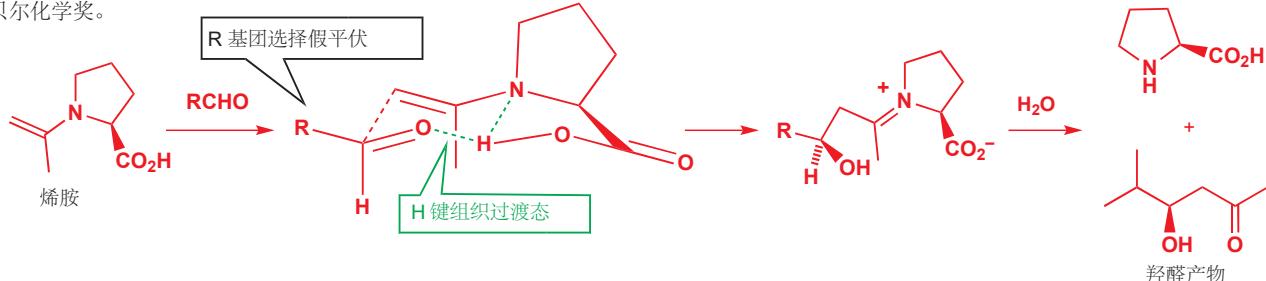
您会记得 Chapter 26 中可烯醇化的两个搭档之间的交叉羟醛反应，和此处一样，通常需要先将一个试剂转化为烯醇盐等价物，来确保有选择性的反应。此处，虽然丙酮是大量添加的，但反应进行的方式只是在室温下将它们在 DMSO 中搅拌在一起！成功的关键在于两个组分中的一个，必须能与脯氨酸形成比另一种的更活泼的烯胺。上述例子偏好于酮衍生的烯胺，这是因为 (1) 烯胺的形成是可逆的，(2) 酮过两天假，(3) 由酮形成烯胺空阻较小，于是活性更强。

Interactive mechanism for the proline-catalysed Robinson annelation

此环化反应的名字也很奇怪：有时被称为 Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert 反应，这是该反应的发现者，这一名字的使用仅限于某人想给自己的朋友留下深刻印象的时候。



译者注：如文中所说，这样的不对称小分子催化在 2000 年以前是独树一帜的，而在如今已经得到了广泛的发展。文中给出的模型被称为 Houk-List 模型，List 与 MacMillan 因不对称小分子催化获得了 2021 年诺贝尔化学奖。

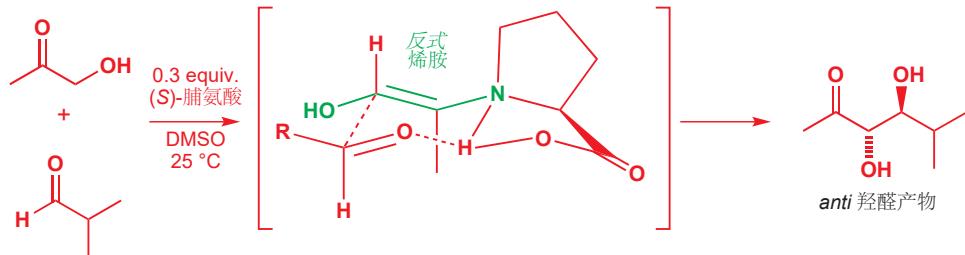


Interactive mechanism for the proline-catalysed enantioselective aldol reaction

对于烯醇盐几何结构和 *syn* 和 *anti* 羟醛的讨论请见 p. 868。

Interactive mechanism for the proline-catalysed *anti* selective aldol reaction

有机催化的羟醛反应对于羟基酮同样能很好地工作——例如下面的反应。在此情形中，烯胺会形成 *E* 双键，这意味着羟基会在六元环中处于平伏，您应当能推断出会形成 *anti* 羟醛。



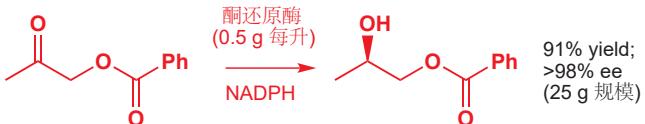
酶催化

在本章的开头我们就指出，所有的对应纯度，归根结底都来源于自然。我们在这一章兜兜转转，最后几乎又回到了原地：在刚刚我们所观察的反应中，我们直接使用了用于构建天然蛋白质的积木，L-脯氨酸作为了催化剂。更有趣的是，如果您读了下一章，您会发现上面形成酮二醇的反应非常能让人想到大自然用于构建糖类所用的羟醛反应。

但大自然不会仅仅使用氨基酸来催化不对称反应，它会使用酶 (enzymes)。酶相比于 L-脯氨酸 有效得多，并且可以催化的反应范围更大，但与此同时，它们繁琐得多，它们的反应性根本上也来源于构成它们的氨基酸。

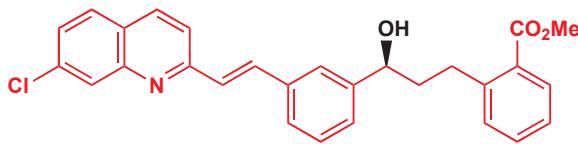
生命可以用酶来催化不对称反应，那么问题就来了——化学家可以这样做吗？答案是肯定的，人们会足够大量地生产许多种酶，并将它们用在光学纯分子的不对称合成中。这一领域——被称为生物催化 (biocatalysis)——融合了化学和生物学中的思想，我们却没有时间来详细讨论。我们只为您留下其中一个例子：用被称为 酮还原酶 (ketoreductase) 的酶完成的，由酮到醇的还原反应。

NADPH 的结构将于 p. 1150 展示。



酮还原酶会从还原剂 NADPH (您将在下一章遇到) 上获取负氢，然后将其对映选择性地转移到处在酶的活性部位 (active site) 中的羰基上。这种酮还原酶是从酵母中提取的，虽然它可能从来没见过。

过这种非生物底物——苯甲酰氧基丙酮 (benzoyloxyacetone)——但反应依然能工作。事实上，这种反应会进行得十分好，以至于酮还原酶会被用来以 230 kg 规模，生产 p. 1116 所讨论的药物中间体。



由酶催化还原反应以 1/4 吨规模制造

另有许多其他的酶有相似的行为：它们一方面会参与特定的生物化学途径，然而它们又足够混乱，乐意接受其他底物，并由此为化学提供有用的产品。酶就是催化剂，它们和其他催化剂一样。在下一章中，我们会更详细地研究那些生物化学途径，并讨论生命中的有机化学。

● 不对称合成的主要方法总结

方法	优点	缺点	例子
拆分	两种对映体同时得到	最大产率 50%	BINAP 的合成
手性池	通常确保 100% ee	通常只能得到其中一种对映体	由氨基酸或糖开始合成
手性助剂	通常有极好的 ees；可以通过重结晶纯化到高 ee	需要额外的步骤引入和去除助剂	噁唑啶
手性试剂	达成一些其他情况难以完成的转换	成功的试剂很少，通常也只能用于有限的底物	锂(-)-鹰爪豆碱配合物
手性催化剂	经济：只需要用少量可循环的原料	只有少数反应真正成功；重结晶只能改善已经很高的 ee	不对称氢化、环氧化、双羟基化反应

延伸阅读

有关气味与立体化学的关系的概述，请见 R. Bentley, *The Nose as a Stereochemist: Enantiomers and Odour*, *Chem. Rev.*, 2006, **106**, 4099。M. Ikunaka, *Chem. Eur. J.* 2003, **9**, 379 提供了在药物分子的大规模合成上使用不对称方法的有趣例子。B. Kasprzyk-Hordern, *Chem. Soc. Rev.*, 2010, **39**, 4466 和 J. S. Carey, D. Laffan, C. Thomson and M. T. Williams *Org. Biomol. Chem.* 2006, 2337 两篇文章，讨论了手性药物的普遍性以及不对称合成和拆分的相对重要性。

对不对称合成更先进的处理请见 P. Wyatt and S. Warren, *Organic Synthesis: Strategy and Control*, Wiley, Chichester, 2007, chapters 22–31 (译本：有机合成：切断法，科学出版社，2010) 和附带的 *Workbook*，同样是 Wiley, 2008。对不对称氢化和不对称环氧化方法非常详细而先进的机理性讨论或许可以在 *Asymmetric Synthesis*, vol. 5, ed. J. D. Morrison, Academic Press, New York (1985) 中找到，这套五卷合集虽然已经非常过时，但还是提供了一些关于不对称合成的经典方法非常有价值的讨论。

Chem. Rev. 1994, **94**, 2483 和 *Org. Synth.* 1996, **73**, 1 中是关于不对称双羟基化反应的综述, *Acc. Chem. Res.* 2007, pp. 1237–1419 和 Wiley, 2007 出版的 *Handbook of homogeneous hydrogenation* 是关于不对称氢化反应的综述。非常近期的关于不对称合成方法的全面综述可以在 *Comprehensive Chirality*, pub. Elsevier, 2011 中找到。

Org. Process Res. Dev. 2001, **5**, 23 描述了吡啶基氨基酸的 Cilag 拆分。对于在一种简单手性羧酸的合成中，不同的助剂和催化方法的信息性比较，请见 *Org. Process Res. Dev.* 2003, **7**, 370。有关酶催化还原酮的主要参考文献是 Codexis 在 *Org. Process Res. Dev.* 2010, **14**, 193 中对孟鲁司特 (montelukast) 的研究。*Org. Process Res. Dev.* 2004, **8**, 92, 101 和 107 中描述了诺华公司使用一系列羟醛反应合成圆皮海绵内酯的惊人方法。

检查您的理解



为确保您真正掌握了这一章的内容，请尝试解决本书 Online Resource Centre (在线资源中心) 中的习题：
<http://www.oxfordtextbooks.co.uk/orc/clayden2e/>

42 生命中的有机化学

联系

► 基础

- 酸性和碱性 ch8
- 羰基化学 ch10 & ch11
- 立体化学 ch14
- 构象分析 ch16
- 烯醇盐化学和合成法 ch25 & ch26
- 硫化学 ch27
- 杂环 ch29 & ch30
- 不对称合成 ch41

目标

- 核酸为蛋白质的合成储存信息
- 修饰的核苷用于抗病毒药物的合成
- 蛋白质催化反应并提供结构
- 其他氨基酸衍生物扮演甲基化试剂和还原剂
- 糖能储存能量，使对敏感官能团的识别和保护得以发生
- 如何制取和操控糖和它们的衍生物
- 脂质形成了膜结构的基础
- 天然产物的主要种类有生物碱、聚酮、萜类和甾体
- 生物碱是由氨基酸制得的胺类
- 脂肪酸由乙酰 CoA 和丙二酰基 CoA 亚单位构筑

► 展望

- 网络上更全面的三章：
 - 生命中的化学
 - 生物化学中的机理
 - 天然产物
- 当今的有机化学 ch43

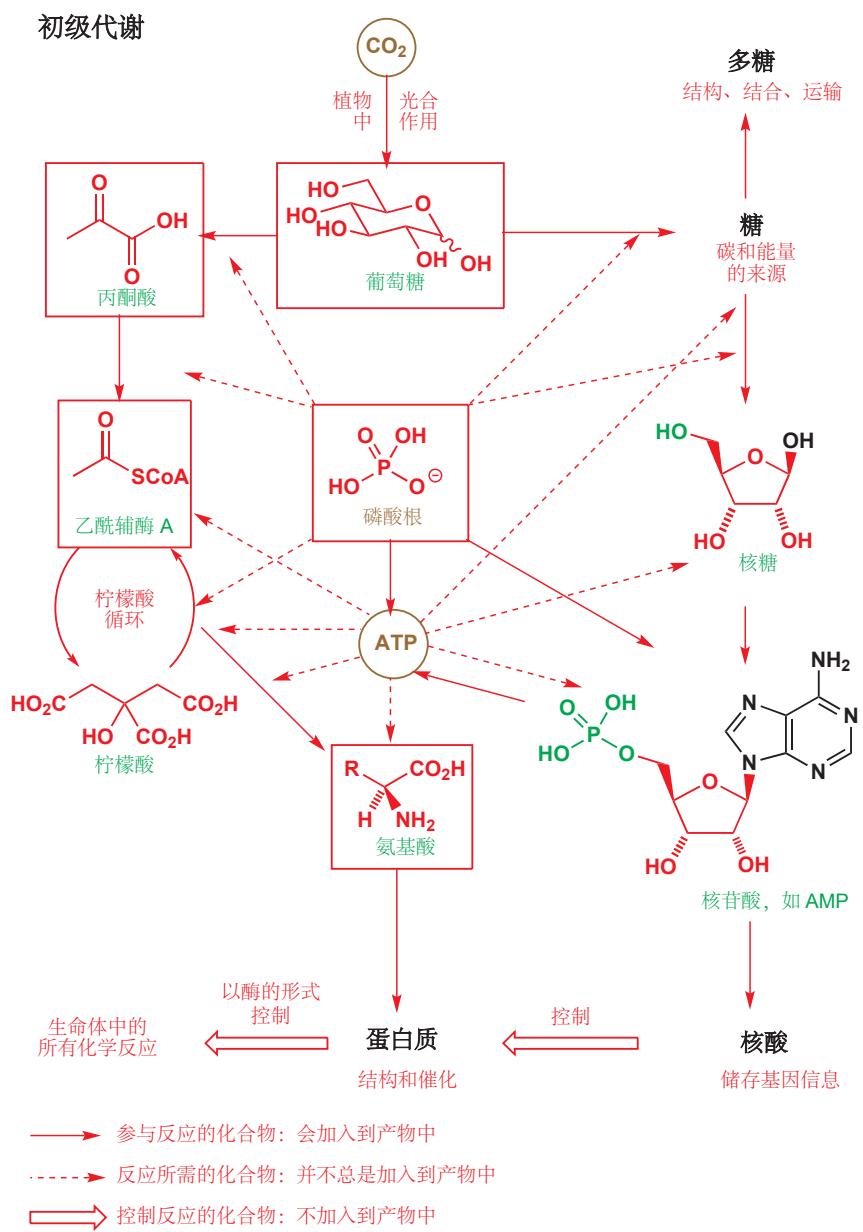
初级代谢

次级代谢 (*Secondary metabolism*) 与之相比是对生命的运行不那么基本的化学，它只局限在几小组生命体中。您将在本章后文中遇到由一些植物产生的生物碱、萜类。人类不能产生这些物质，但我们与其他动物(和少部分植物)能产生甾体。这些分子就都是次级代谢的产物。

生命是在化学的基础上运转的，也是因为这个原因，生物学中化学的一侧便非常迷人。意识到有一些分子同时存在于最简单的单细胞生物和我们自己中，这会令人自觉谦卑。核酸包含着任何生命体的基因信息，它们控制着蛋白质的合成。蛋白质一部分有结构性——比如结缔组织——一部分又有功能性——比如酶，催化着生物反应。糖和脂类 (*lipids*) 过去常常被认为是只能储存能量和构筑膜结构使用，但现在人们很清楚，它们在识别和运输上也起着关键性的作用。

所有生命体所共有的化学被称为初级代谢 (*primary metabolism*)，下一页的图表显示了初级代谢涉及的分子，以及它们之间的联系，我们还需要做一些解释。它显示了关键结构 (黑色粗字体) 之间简化了的关系，还显示了它们的来源——如 CO₂——以及一些重要的中间体。葡萄糖、丙酮酸 (*pyruvic acid*)、柠檬酸 (*citric acid*)、乙酰辅酶 A *acetyl coenzyme A* (乙酰 CoA) 和核酸 (*ribose*) 中代谢的关键阶段发挥着作用，并被构建进了许多重要的生物分子中。此表不太详细，请您依照此表，

跟随我们逐一进行更细致地探究。我们将由核酸开始。

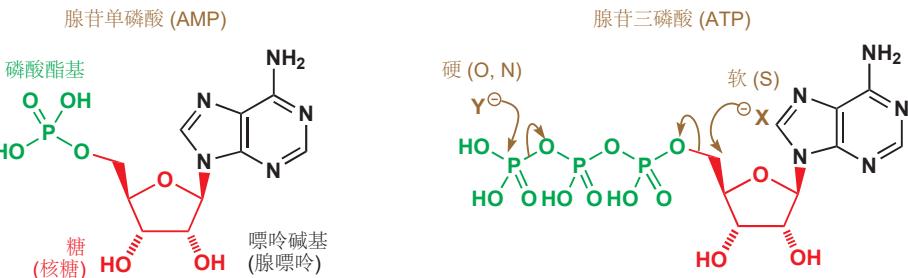


生命由核酸开始

核酸 (nucleic acids) 储存基因信息。它们是由核苷酸 (nucleotides) 单体构建的聚合物，核苷酸本身由三个部分组成——杂环碱基、糖和磷酸酯。在下面的例子中，碱基为腺嘌呤 (adenine, 黑色显示)，碱基与糖组合在一起被称为核苷 (nucleoside)，本例子中为腺苷 (adenosine)，整个分子，即再加上磷酸酯就是核苷酸，此核苷酸被称为 AMP——腺苷单磷酸 (adenosine monophosphate)。磷酸酯在自然界中是关键的化合物，它们能够在分子间建立实用而稳定的连接，并且，通过增加磷酸酯残基的数目，它们还可被用于构建活泼的分子。最重要的一种核苷酸同样是自然界中最重要的分子之一——它就是腺苷三磷酸 (adenosine triphosphate) 或 ATP。

核苷和核苷酸

核苷与核苷酸的区别在于核苷酸多了磷酸酯基，而核苷仅由碱基和糖组成。



ATP 是一种高度活泼的分子，因为磷酸根是稳定的阴离子和好的离去基团。它会被硬的亲核试剂在磷酸酯基上进攻（通常在末端的一个上），或被软的亲核试剂在糖的 CH_2 基上进攻。当一个新的反应在自然界中被引发时，通常第一步都是与 ATP 反应来使化合物更加活泼。这很像是我们用 TsCl 处理醇，或将酸转化为酰氯来使它们更活泼的策略。

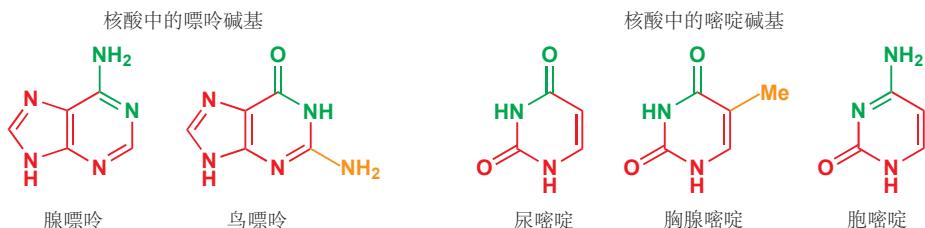
DNA 和 RNA 中存在五种碱基

核酸由五种碱基、两种糖和磷酸酯基构成。碱基包括单环嘧啶与双环嘌呤 (purines)，它们都是芳香的。

- 在核酸中仅发现了两种嘌呤碱基：我们已经见到的腺嘌呤 (A) 以及鸟嘌呤 guanine (G)；
- 还有三种较简单的嘧啶碱基：尿嘧啶 uracil (U)、胸腺嘧啶 thymine (T) 和胞嘧啶 cytosine (C)。胞嘧啶存在于 DNA 和 RNA 中，尿嘧啶只存在于 RNA 中，胸腺嘧啶只存在于 DNA 中。

如下分子中涂色的部分强调了这些碱基的特征结构。

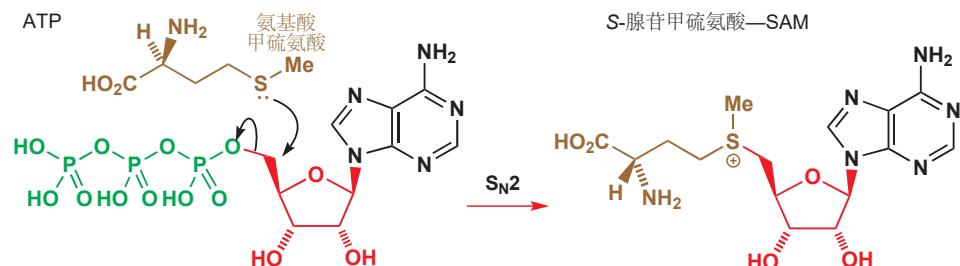
■ 您在 Chapter 29 遇到了嘧啶，并在 Chapter 30 学习了制造它们的方法，但嘌呤环体系对您可能是新鲜的。请确保您能找到使这些碱基芳香的六个（或十个）电子，尤其对于 U、T 和 G，您可能需要画出离域结构。



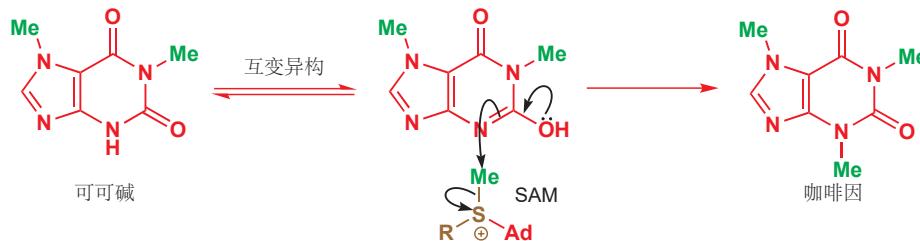
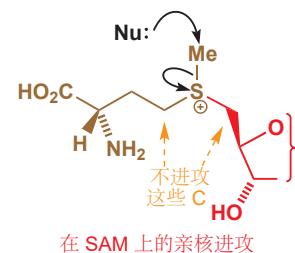
茶和咖啡中的兴奋剂是甲基化的嘌呤

存在于茶和咖啡中，一种对很多人都很重要的兴奋剂是被完全甲基化了的嘌呤——咖啡因 (caffeine)。咖啡因是一种晶体物质，用有机溶剂可以很容易地从咖啡和茶中萃取。工业上脱咖啡因茶、咖啡的生产使用超临界 CO_2 （所谓的“天然气泡”）萃取。

作为化学家，如果我们想添加甲基，我们会使用碘甲烷等试剂，而自然界使用的则是一种复杂的分子。生物体中发生的甲基化过程很多——甲基通常是由 (S)-腺苷甲硫氨酸 [(S)-adenosyl methionine, 或 SAM] 添加的，该试剂本身是由甲硫氨酸与 ATP 反应形成的。形成试剂的反应发生得很好，因为硫是一个好的软亲核试剂，三磷酸根是好的离去基团，伯碳上的取代也容易。



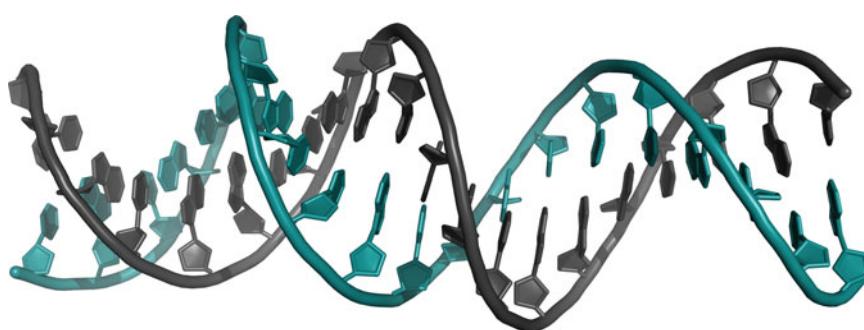
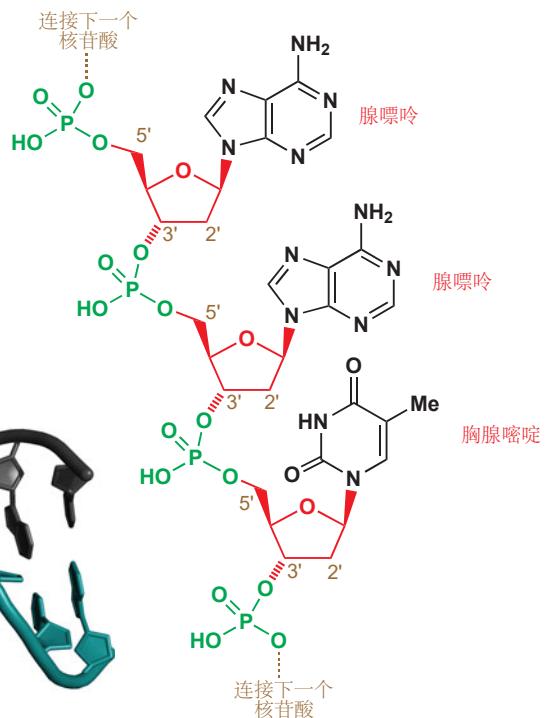
SAM 是一个锍盐，可在三个不同的碳原子上被亲核试剂进攻。其中两个是伯中心，还有一个是甲基， S_N2 反应在甲基上发生得最好。很多亲核试剂都会这样进攻 SAM。在咖啡植物中，可可碱 t-heobromine (一种也能在可可中发现的嘌呤) 会通过与一分子的 SAM 反应转化为咖啡因。甲基化发生在氮上，部分原因是能够保留芳环和酰胺官能团，同时也是因为将它们带到一起的酶将它们摆成了发生 N -甲基化的正确取向。



在此，我们应该指出一些容易遗忘的事情：化学只有一种。生物化学并没有魔法，自然界应用的化学原理与我们在化学实验室中的也是一样的。从前您学习到的机理，同样能帮您绘制生物反应的机理，您所遇到的大部分反应在自然界中也都有所对映。唯一的区别在于，大自然非常、非常擅长化学，而我们人类仅仅在学习化学。在我们体内，不加思考地进行着的化学，仍然比我们在体外，运用 21 世纪最先进的思想完成的化学要精妙得多。

核酸以双螺旋形式存在

现代科学最重要的发现之一是沃森 (Watson) 和克里克 (Crick) 在 1953 年阐明的 DNA 和 RNA 著名的双螺旋 (double helix) 结构。它们意识到 碱基-糖-磷酸酯基 的基本结构对三维缠绕十分合适。右侧示出了 DNA 一小部分的结构。注意观察，核糖的 2' (读作“二撇”) 位置是空置的，没有羟基取代，这也是为什么它被称为脱氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid)。核苷酸上连有剩下的两个 OH 基的位点被称为 3' 位和 5' 位。这一部分 DNA 包括三个核苷酸 (腺嘌呤核苷酸，腺嘌呤核苷酸和胸腺嘧啶核苷酸)，因此简写作 -AAT-。



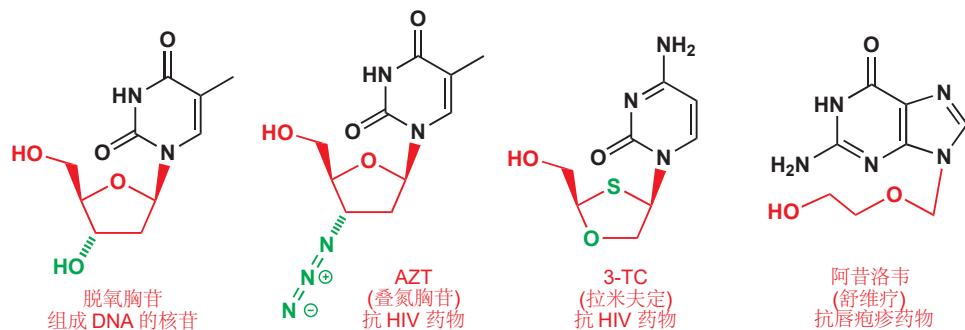
DNA 的两条聚合物链会缠绕成螺旋，彼此通过碱基间的氢键连接。每种碱基都专一地/特异地与另一种碱基称对——腺嘌呤与胸腺嘧啶 (A-T)、鸟嘌呤与胞嘧啶 (G-C)——如下所示。



关于这些结构，有很多要注意的地方。每种嘌呤（A 或 G）都专一地与一种嘧啶（T 或 C）结合，通过两个或三个氢键。氢键有两种：一种连接胺与羰基（黑色所示），一种连接胺与亚胺（绿色所示）。较大的嘌呤与较小的嘧啶成键方能弥合核酸缠绕时的空隙，这使得一种嘌呤必须要找一种嘧啶来称对。请回过头去看 p. 1136 中结构的绿色和橙色部分，您会发现只有一种可行的氢键结合模式。通过这种方式，每个核苷酸都能可靠地识别另一种核苷酸，并与它的搭档可靠地成对。上文的短链 DNA（-AAT-）会与 -TTA- 可靠地成对。

HIV 和 AIDS 可以用修饰的核苷治疗

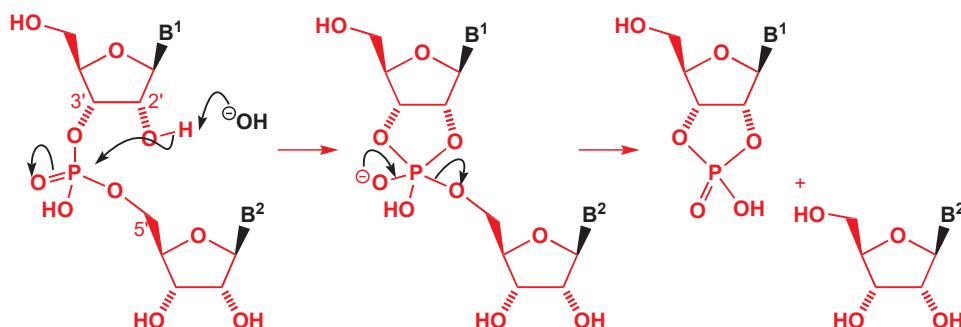
修饰了的核苷是最好的抗病毒化合物。抗 HIV 药物 AZT（齐多夫定 zidovudine）是一种稍稍修饰了的 DNA 核苷（3'-叠氮胸苷 3'-azidothymidine）。它用叠氮基替换了天然核苷中 C3' 位的羟基。修饰得更彻底的核苷 3-TC（拉米夫定 lamivudine）对 AZT-耐受性 病毒有活性。此药物基于胞嘧啶，糖则被另一种看起来十分相似，尤其在立体化学上相似的杂环所替代。阿昔洛韦 acyclovir（舒维疗 Zovirax）是用于治疗唇疱疹（cold sore/herpes）的修饰了的鸟苷，糖被修饰得只剩一点，没有环存在，也没有立体化学。



环状核苷和立体化学

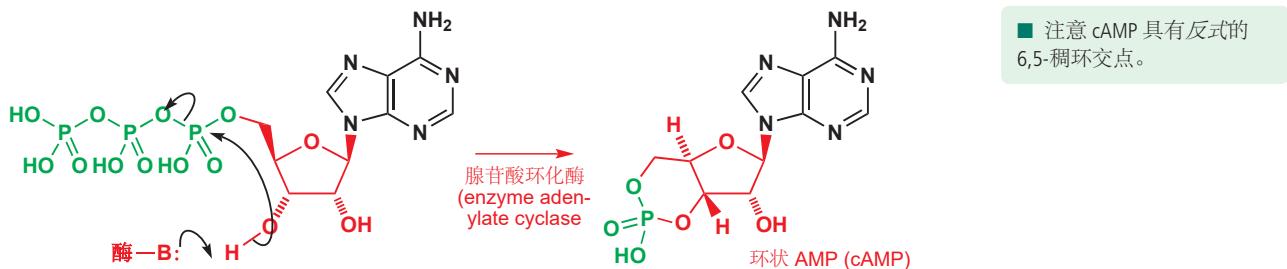
DNA 比 RNA 更加稳定，这是因为它的糖缺少 2' 羟基。在核糖核酸（ribonucleic acids）中，2' 和 3'-OH 基在环的同一侧，这使得它由于有分子内亲核催化剂，而在碱（alkaline）中异常快速地水解。

■ 取代基 B¹ 和 B² 代表任何嘌呤或嘧啶碱基。



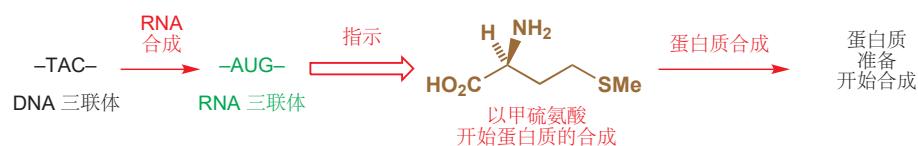
碱会在 2'-OH 基上移去质子，继而环化到磷酸酯上——只有当环交点是顺式时，环化才能发生。下一步反应涉及五价磷中间体的坍塌，并得到环状磷酸酯。此反应释放走了一个核苷，当环状磷酸酯本身的上游继续被碱处理时，还会释放走更多的核苷。

另一种由核苷形成的环状磷酸酯则是重要的生物信使 (biological messenger)，它帮助控制血液凝结 (blood clotting) 和胃酸的分泌等过程。它是环状的 AMP (cAMP)，由 ATP 通过 3'-OH 基对磷酸酯的酶催化的亲核取代反应形成。



蛋白质由氨基酸制成

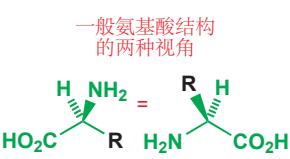
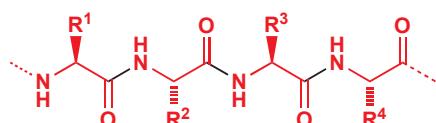
DNA 通过碱基三联体 (密码子 codons) 的形式，将制造蛋白质所需的信息进行编码，如下图所示的 胸腺嘧啶-腺嘌呤-胞嘧啶 (TAC)，当由 DNA 合成 RNA 之时，它们会通过与 p. 1138 所示的碱基配对形成互补密码子 complementary codons (例子中为 AUG)。此 RNA 用于指示核糖体 (ribosome) 合成蛋白质——核糖体很可能具有宇宙中最复杂的分子结构。RNA 链上的每个密码子都会指示核糖体向正在生长的蛋白质中添加一种特定的氨基酸。例如，密码子 AUG 指示我们在 SAM 中见过的甲硫氨酸。甲硫氨酸是蛋白质中存在的一种典型氨基酸，同时也是所有蛋白质的起始单元 (starter unit)。



RNA 的下一个密码子会引导核糖体继续添加新的氨基酸，并通过酰胺键与上一个氨基酸连接。用于制造蛋白质的氨基酸具有相同的基本结构与立体化学，如页边所示，只在 R 基上存在区别。



过程会继续，更多的氨基酸会被加入到下面正在生长的分子的右侧。最终蛋白质的一节可能如下所示。蛋白质的骨架以通常的方式，锯齿状一上一下地排列；由于共轭，酰胺键 (黑色所示) 是刚性的，保持如下图所示的形状。



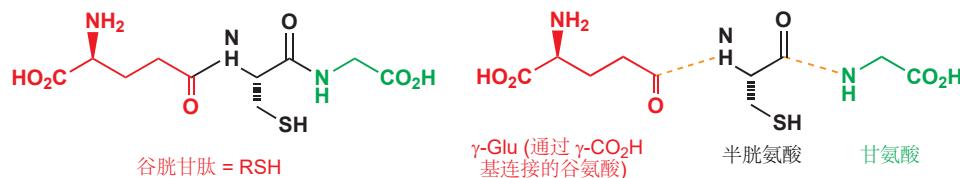
► 在 Chapter 23 (p. 554) 中讨论肽的实验室合成时，我们列出了天然存在的氨基酸。

■ 酶和蛋白质的许多功能都来源于它们所保持的构象，对此的讨论超出了本书的讨论范围。

氨基酸结合形成肽和蛋白质

在自然界中，氨基酸会结合得到蛋白质，每个蛋白质中具有成百上千甚至成千上万个氨基酸。较少氨基酸的组合被称为肽 (peptides)，连接它们的酰胺键被称为肽键 (peptide bond)。

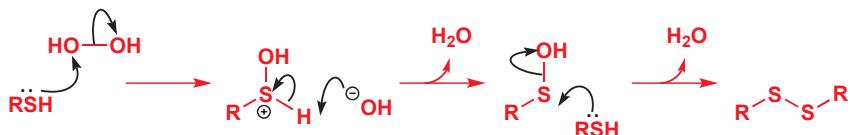
谷胱甘肽 (glutathione) 是一种存在于动植物组织中的重要的三肽。它是一种“普遍的硫醇”，通过自身被氧化到二硫化物 (disulfide) 而消除危险的氧化剂。然而，谷胱甘肽并不是一种典型的三肽，它最左侧的氨基酸虽然是正常的谷氨酸，但它并没有通过正常的 α -CO₂H 基与下一个氨基酸相连，而是用了它的 γ -CO₂H 基。中间的氨基酸——有一个游离 SH 基的半胱氨酸——是对其功能的实现关键的氨基酸。C-末端酸为甘氨酸。



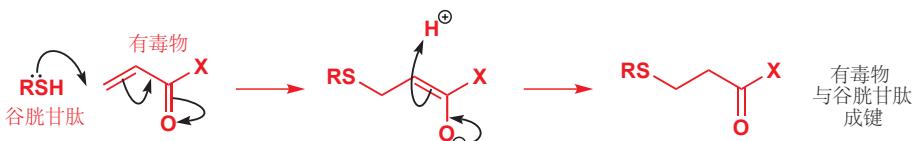
硫醇很容易被氧化为二硫化物，谷胱甘肽同样会在遇到氧化剂时牺牲自己。谷胱甘肽氧化后的形态随后可通过被您将在本章后文遇到的 NADH 还原而重新转换回硫醇。



对于过氧化物，比如 H₂O₂ 这样迷路的氧化剂，下面的机理显示了它被还原为水，谷胱甘肽 (以 RSH 表示) 被氧化为二硫化物的机理。



谷胱甘肽同样能给我们在本书前文描述的一些危险致癌物质，如 Michael 受体和 2,4-二硝基苯解毒。硫醇会扮演亲核试剂，反应后使亲电试剂失活。与谷胱甘肽共价结合后，它们变得无害，并可排出体外。失去的谷胱甘肽可由谷氨酸、半胱氨酸、甘氨酸合成而补充。



一些在十个氨基酸左右的短肽作为激素存在。例如血管紧张素 II (angiotensin II)，是一种导致血压升高的肽——在某些情况下非常必要，但如果量太多，会导致心脏病和中风。

血管紧张素转换酶 (angiotensin-converting enzyme, ACE) 是一种依赖锌的酶，可从血管紧张素 I 的末端断裂两个氨基酸，并将其转化为血管紧张素 II，ACE 抑制剂可抑制这种酶的作用，因而用做高血压的治疗方案。赖诺普利 (lisinopril) 是其中一个例子：它是一种二肽的仿品，具有两个天然氨基酸，但却还有些不同，不同之处是分子的左侧用胺而非酰胺连接成二

▶ 反应方式请见 Chapter 22, p. 516 的讨论。

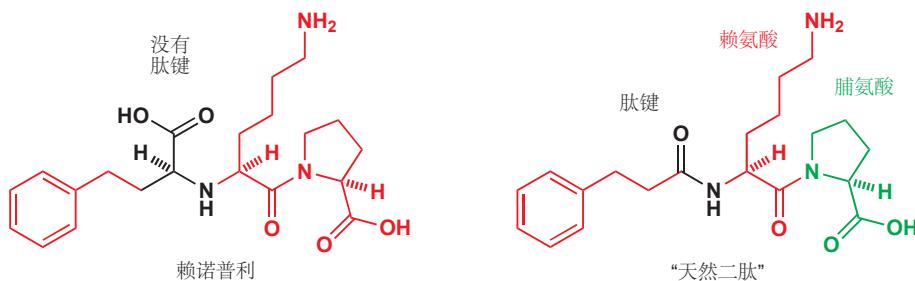
▶ 您在 Chapter 23 见过一些例子。

血管紧张素 I
包含十个氨基酸
对血压没有影响

Zn²⁺ | 血管紧张素转换酶 (ACE)

血管紧张素 II
包含八个氨基酸
会提高血压

肽 (Lys-Pro)，这能阻止酶水解该分子。赖诺普利能结合 ACE 正是因为它很像天然二肽，但由于它并不是天然二肽，因而会阻止酶发挥作用。很多人能活到今天，都得益于这种对酶的简单欺骗。



结构蛋白必须具有强度和弹性

与功能性的酶不同，胶原蛋白 (collagen) 等蛋白质是纯结构性的。胶原蛋白是肌腱和结缔组织中的一种有强度的蛋白质，存在于皮肤、骨骼和牙齿中。它包含大量甘氨酸（大约三分之一的氨基酸是甘氨酸）、脯氨酸和羟脯氨酸 hydroxyproline (同样，大约有三分之一的氨基酸是 Pro 或 Hyp 中的一个)。

羟脯氨酸是一种特殊的氨基酸，在其他几乎所有地方都不会出现，它与脯氨酸一起，为胶原蛋白建立了一个非常强的三重缠绕结构。三重缠绕中没有空间容纳更大的氨基酸，此时便需要甘氨酸。官能化的氨基酸在胶原蛋白中十分稀有。

羟脯氨酸和坏血病

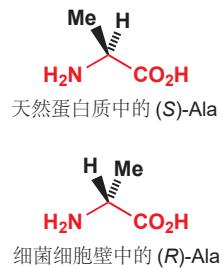
羟脯氨酸是一种非常不寻常的氨基酸。它并非在合成胶原蛋白时被加入生长的蛋白质链中，相反，胶原蛋白在用 Pro 组装时才需要其转化为 Hyp。当蛋白质构建完成时，一些脯氨酸残基会被氧化为羟脯氨酸。此氧化反应需要维生素 C 参与，否则胶原蛋白无法形成，这也是为什么缺乏维生素 C 会导致坏血病 (scurvy)——18 世纪的水手所患的坏血病症状 (牙齿松动、溃疡和水泡) 就是由于不能建立胶原蛋白而引起的。



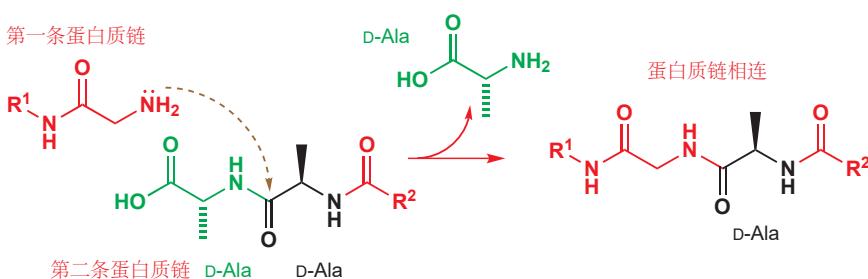
抗生素利用了真菌的特殊化学性质

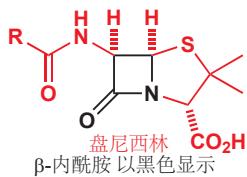
我们一直强调，所有生命都具有非常相似的化学性质。从生物化学的观点来看，最重要的划分在原核生物和真核生物之间。原核生物包括细菌，它是最初进化得到的，没有细胞核的简单单细胞生物。而真核生物，包括植物、哺乳动物和其他多细胞生物，是而后进化得到的，它们具有更复杂的细胞，包含细胞核。即便如此划分，但这两方大部分的生物化学性质仍是相同的。

药物化学家进攻真菌的其中一种方法是去干扰那些在原核生物中发生，而在我们之中不发生的化学反应。这些进攻中最著名的一种瞄准了一些细菌细胞壁的构建中包含的“非天然”(R)- (或 D-) 氨基酸。细菌细胞壁由一种不寻常的糖肽 (glycopeptides) 组成，即多糖链与包含 (R)-丙氨酸 (D-Ala) 的短肽交联的结构。在它们连接起来之前，一条链的末端是一个甘氨酸分子，另一条链的末端是 D-Ala-D-Ala。在细胞壁合成的最后一步，甘氨酸进攻 D-Ala-D-Ala 序列，取代掉一个 D-Ala 残基并形成新的肽键。



■ 细菌进化出使用这种“非天然”的 D-氨基酸 构建它们细胞壁的原因是，这样可由保护它们免受动植物中消化包含 D-氨基酸 的蛋白质的酶的进攻。



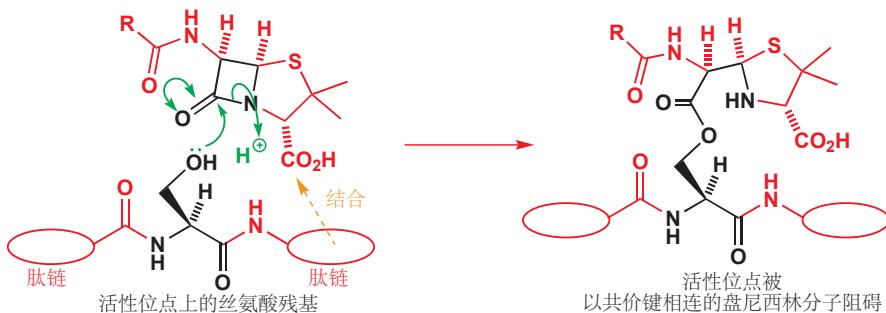


抗生素盘尼西林就是通过干扰这一步而起作用的——但发现盘尼西林的时候人们并不了解。盘尼西林以一种非常特殊的方式抑制了催化 D-Ala 转移的酶。它首先与酶特异性地结合 (因此它必须与天然底物相似，下方将其与 D-Ala-D-Ala 做了对比)，然后它会与酶反应，并通过阻止活性位点上一个关键的 OH 即而使酶失活。



盘尼西林会模仿 D-Ala 并于酶的活性位点结合，使活性位点上丝氨酸残基的 OH 基进攻活泼的、有张力的 β-内酰胺。相同丝氨酸上的相同 OH 基在正常情况下会催化用于构建细菌细胞壁构建的 D-Ala-D-Ala 的断裂过程。与盘尼西林发生反应后，丝氨酸被“保护”，酶被不可逆地抑制。细菌细胞壁的构建无法完成，因而在内容物的压力下，细菌细胞会破裂。盘尼西林不会杀死已经具有细胞壁的细菌，但却能阻止正在形成的新细菌。

目前，我们对于有青霉素和其他抗生素耐药性的细菌的最后一道防线是万古霉素 (vancomycin)。万古霉素通过与细菌细胞壁的 D-Ala-D-Ala 序列结合而起作用。



糖只是能源吗？

糖(基)是糖类 (carbohydrates) 的基本组成部分。过去，它们常被认为是基本而相当没意思的分子，它们(公认为有用的)功能原则上只有储存能量。事实上，它们所扮演的角色比这有趣而丰富得多。我们已经注意到，核糖在 DNA 和 RNA 的结构和功能上起到了密切的作用。糖常被发现与蛋白质也密切相关，也常被发现涉及在识别 (recognition) 和附着 (adhesion) 过程中。

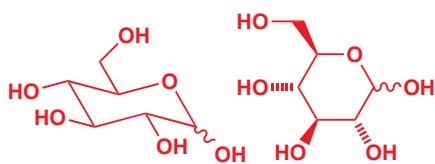
这里有两个例子。精子如何识别卵细胞并穿透其细胞膜？识别附着在卵细胞膜上的糖是我们所有人生中遇到的第一件事。病毒又如何进入细胞？同样，识别过程涉及特定的糖类。取得一定成功的一种 AIDS 处理方法就利用了本章前文所遇到的抗病毒药物与 HIV 蛋白酶抑制药物的结合，它瞄准的方向是阻止 HIV 识别并穿透细胞。

糖通常以具有很多立体化学的环状形态存在

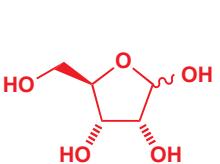
最重要的糖是葡萄糖 (glucose)。它具有一个饱和六元环，其中包含氧，最好画成几乎所有取代基都平伏的椅式构象，也可以画成平的构型图。在本章中，我们已经遇到过一种糖，也就是作为核酸结构的一部分的核糖。此糖是五元饱和氧杂环，具有许多 OH 基。事实上，您可以将糖定义为每个碳原子都带有基于氧的官能团——通常是 OH，也会是 C=O——的氧杂环。

► Chapter 43 中有更多关于治疗 HIV 的药物的发展的内容。

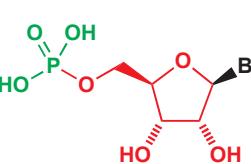
葡萄糖的两种表达方式



核糖



一种核糖核酸



葡萄糖和核糖的结构图显示出了大量的立体中心，其中有一个中心未确定——以波浪线显示的一个 OH 基。这两种糖都具有这个中心，它是一个半缩醛中心，因而分子都会与开链的羟基酮保持平衡。对于葡萄糖，开链形式如下所示。



当环再次关闭时，所有 OH 基都可以与醛环化，但事实上并不存在真正的竞争——因为六元环比其他任何替代品（如三元、四元、五元和七元环——请自行检查）都更加稳定。然而，对于核糖，有一种合理的五元环替代品存在。



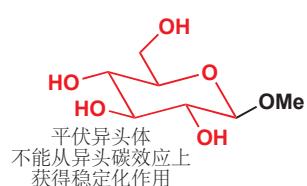
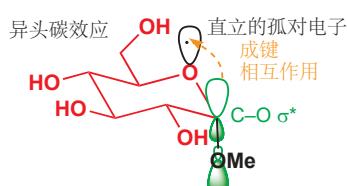
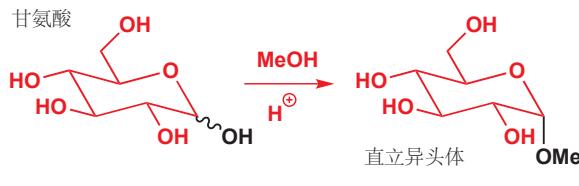
最重要的糖可能以开链形态存在，也可能以五元氧杂环（根据五元芳香化合物呋喃，而称为呋喃糖 furanose）或六元杂环（根据六元化合物吡喃，被称为吡喃糖 pyranose）。葡萄糖倾向于吡喃糖结构，核糖倾向于呋喃糖结构。



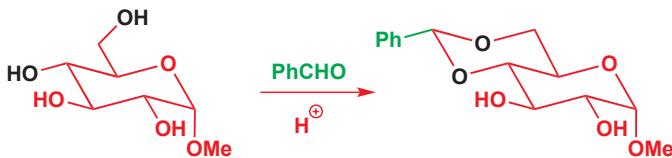
糖的形状可以通过形成缩醛而固定

将葡萄糖固定在吡喃形态最简单的方式，是将其捕捉并形成缩醛。与醇——如甲醇——酸催化的缩合反应可以给出缩醛，并且引人注目的是，缩醛还会具有直立 OR 基。缩醛的形成是在热力学控制下发生的 (Chapter 11)，因此直立化合物应当是更稳定的。这是异头碳效应/端基异构效应所致——此 C 原子被称为异头位点，缩醛非对映体被称为异头体 (anomers)。此效应是由环中氧上直立的孤对电子与 OMe 基的 σ^* 成键相互作用而导致的。

→ Chapter 31 中讨论过异头碳效应，您应当检查您能够写出 Chapter 11 中所学的缩醛形成反应的机理。

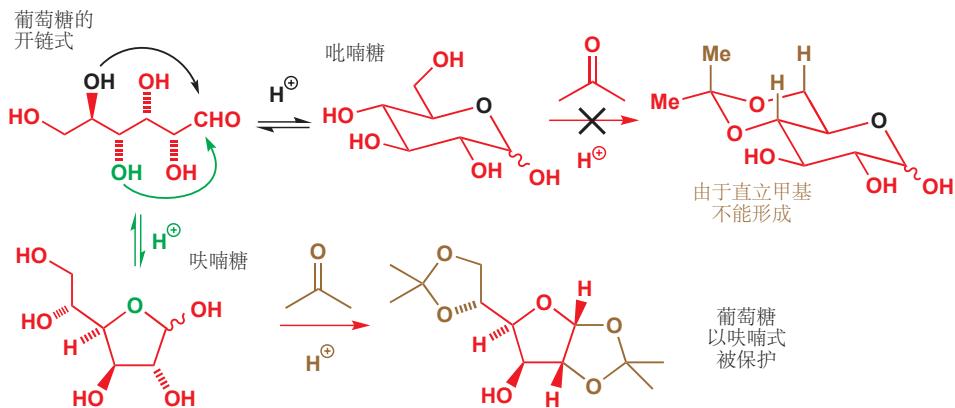


缩醛的形成对糖的化学性质起到了很大程度的控制。除去我们刚刚看到的葡萄糖缩醛，还有三种重要的缩醛值得我们理解，它们也说明了立体电子效应——立体化学与机理的相互影响——一起作用的方式。如果我们由甲基化的葡萄糖和苯甲醛制取缩醛，我们会以单一立体异构体得到一种单一的化合物。



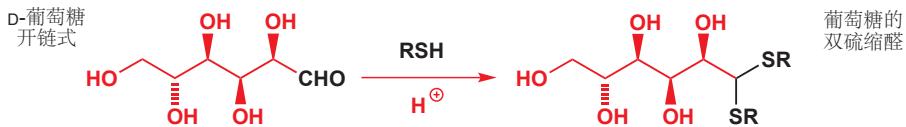
在起始原料中的任两个邻位 OH 基之间，都可以形成新的缩醛，但最好的一对是能形成六元环的（黑色 OH 基）。对于此葡萄糖中的立体化学，新的六元环与旧的六元环反式连接，得到了优美而稳定的全椅式双环结构，新的椅式缩醛环中的苯基也处在平伏位置。缩醛在热力学控制下形成，此产物也是可能的缩醛中最稳定的一种。

由糖和丙酮形成缩醛的过程表现出很不一致的选择性。首先，丙酮形成的环状缩醛倾向于五元而非六元。若为六元环，则丙酮的两个甲基必有其一处在直立，于是它更倾向于五元环。顺式相交的 5,5 或 5,6 环更加稳定，因此丙酮缩醛（丙酮叉 acetonides）会优先以 顺式 1,2-二醇 形式形成。吡喃式的葡萄糖不具有邻位而顺式的羟基，但呋喃式具有两对。与丙酮形成缩醛也将葡萄糖固定在了呋喃式。下面的图表总结了如上论述。



葡萄糖的开链式与吡喃、呋喃两种形态处在平衡当中，它们分别由用黑色和绿色 OH 基形成半缩醛得到。一般来说吡喃式更加有利，但呋喃式能与丙酮形成双缩醛，其中一个缩醛以顺式稠合的五元环存在，另一个处在侧链上，于是可以从反应中分离出双缩醛产物。

如果我们想要将葡萄糖固定在开链式，我们必须既不用醇，也不用醛、酮，而用硫醇 (RSH) 制取很不同的一种“缩醛”。硫醇会与开链式中的醛基结合，给出稳定的双硫缩醛。双硫缩醛很明显比任何一种由吡喃、呋喃式得到的半缩醛或单硫缩醛都更加稳定。



自然界中的糖苷

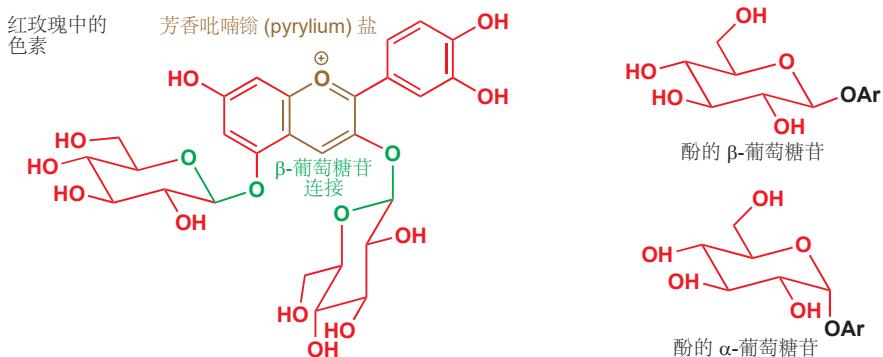
很多醇、硫醇、胺在自然界中都是以糖苷/glycosides 的形式存在的，也就是在葡萄糖的异头位置变为 O、S 或 N-缩醛。这些化合物附着在葡萄糖上的目的通常是提高溶解度或用于跨膜运输 (transport across membranes)——例如将毒素从细胞中运输出来。有时候，其目的也包括稳定被附着的化合物，这表现出葡萄糖是大自然所使用的保护基，与化学家所使用的 THP 基异曲同工 (Chapter 23)。

■ 当然，最重要的 N-糖苷是核苷，我们已经较为详细地讨论过了。

► 在 Chapter 6 (p. 129) 中您了解了木属植物中丙酮氰醇葡萄糖苷的例子。

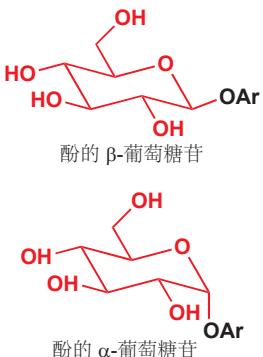


葡萄糖或其他糖与醇、酚上的 OH 基形成缩醛得到的 O-糖苷 的种类繁多。这些化合物的立体化学通常由希腊字母 α 和 β 描述。如果 OR 基朝下，则为 α -糖苷；如果朝上，则为 β -糖苷。红玫瑰的色素是一个吸引人的例子，它是一种有趣的芳香氧杂环（一种花青素 anthocyanidin），而其中有两个酚 OH 基是以 β -葡萄糖苷 的形式存在的。

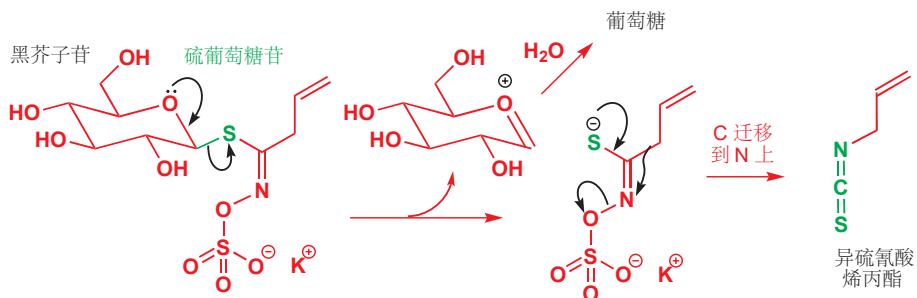


α - 和 β -葡萄糖苷

只要您承认设计这些术语的人恶毒而愚蠢，您就能很容易地记住它们。如同 E 代表反式，Z 代表顺式（字母的形状都不是所对应的异构体）一样， α 表示向下 (below) 而 β 表示向上 (above)——每个但此都由正好相反的字母开始。



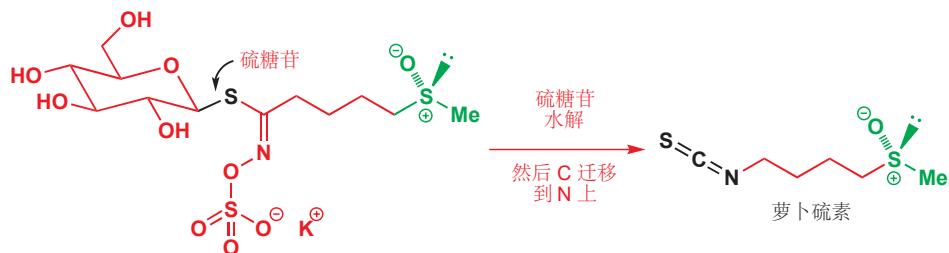
人们常说吃西兰花和抱子甘蓝对健康有特别的好处，这得益于它们具有的含硫抗氧化剂。这种化合物是不稳定的异硫氰酸酯 (isothiocyanates)，通常不直接存在于植物中，而会在被破坏——如切割和烹饪时——诱导糖苷酶 glycosidase (一种水解糖苷的酶) 将它们从葡萄糖保护中释放出来。黑芥子苷 (sinigrin) 是一个简单的例子，水解时硫以阴离子离去，是好的离去基团 (于是这种化合物在酸性下水解得没有氧离去基好)，此外，阴离子还被共轭稳定。



下一步很令人惊奇。发生了一个重排反应，这很像 Beckmann 重排，其中烷基从碳迁移到了氮上并形成了一个异硫氰酸酯 (R-N=C=S)。黑芥子苷存在于芥末和辣根中，正是异硫氰酸烯丙酯的释放提供了它们的“辣”味。将芥末粉与水混合，几分钟后就能闻到黑芥子苷水解为异硫氰酸酯而产生的辣味。

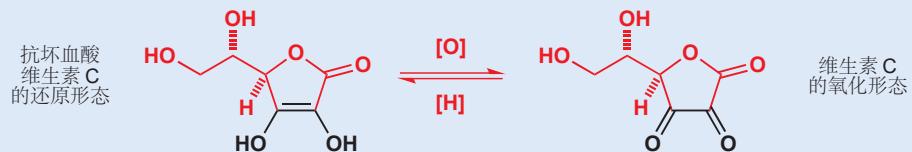
→ Beckmann 重排已于 Chapter 36, p. 958 描述。

西兰花和抱子甘蓝中的 S-糖苷 被认为可以预防癌症，其物质与上述类似，只是在链上多了一个碳原子，并同时还包含一个亚硫酰基。此 S-糖苷 的水解也遵循相同的重排过程，产出一种被称为萝卜硫素 (sulforaphane) 的分子。萝卜硫素通过诱导一种还原性酶的形成而对抗致癌的氧化剂。



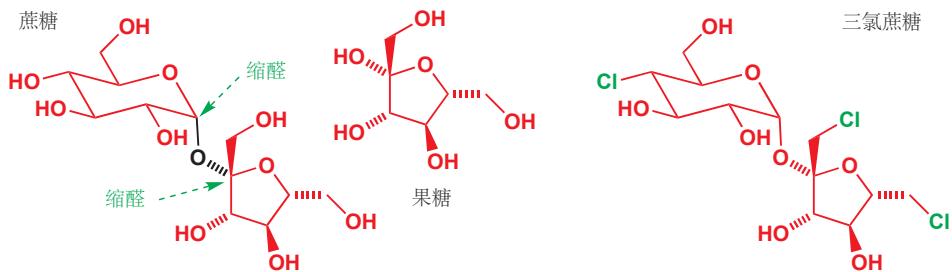
维生素 C 是葡萄糖的衍生物

大自然会由简单的糖制取一些重要化合物。维生素 C——抗坏血酸——就是其中之一。它也具有六个碳原携有氧原子取代基的碳原子，同时也具有氧杂环，看起来像一个糖。它一方面和谷胱甘肽一样，保护细胞免受迷路氧化剂的威胁；同时也被涉及在一些主要的氧化还原途径中（我们之前提到它在胶原蛋白的合成中发挥作用）。它的还原态和氧化态如下所示。



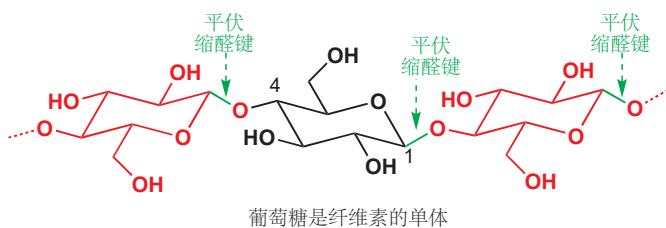
大多数糖都嵌在复杂的糖类中

在所有糖 (sugars) 中，我们最熟悉的是蔗糖 (sucrose)——由葡萄糖和果糖 (fructose) 形成的混合缩醛。蔗糖当然是甜的，并很容易代谢成脂肪。但如果用氯原子取代蔗糖中的三个 OH 基，那么就会产生一种 600 倍甜度的化合物：获得同样的甜味需要更少的糖，而氯还降低了代谢的速率，因而会产生的脂肪也更少。这就是化合物三氯蔗糖/蔗糖素，由泰莱公司 (Tate & Lyle) 发明，如今被用于软饮料的增甜。

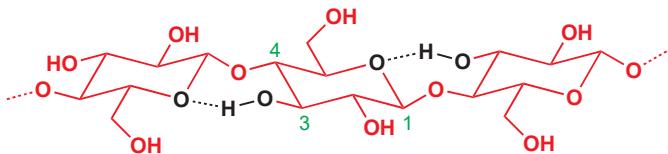


纤维素的年产量 10^{15} kg 是一个天文数字：相当于火星的卫星之一，火卫二的质量。月球质量为 10^{22} kg。

蔗糖是一种二糖 (disaccharide)——两个糖由缩醛连接。一般来说，糖类 (saccharides) 与糖 (sugars) 的关系就像是肽、蛋白质与氨基酸的关系。糖类是自然界中存在得最为丰富的化合物之一：纤维素 (cellulose)——植物的结构材料——就是葡萄糖的聚合物，产量非常大（每年大约 10^{15} kg）。每个葡萄糖分子都通过另一个葡萄糖 C4 羟基进攻异头碳原子形成的缩醛连接。基本序列如下。



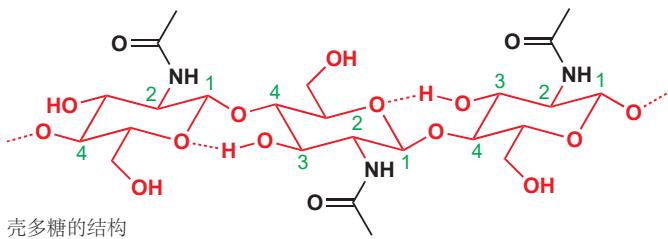
注意观察，异头键均为平伏。这意味着纤维素分子从总体轮廓上讲是直线形的。此刚性形状是由3-OH基与环中氧原子之间额外的氢键固定的一一如下所示。



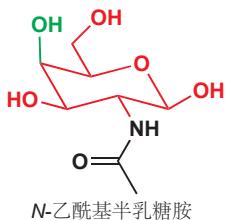
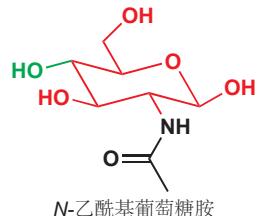
此聚合物还会盘绕成圈来进一步提高稳定性。所有这些都使纤维素非常难以水解，人类没有所需要的酶，因此无法消化纤维素。其他哺乳动物进化出特别的设备，如多个胃（牛等反刍动物中）方可消化纤维素。

氨基酸增添了糖类的多样性

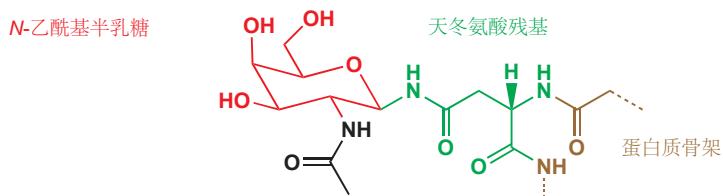
氨基糖 (amino sugars) 是包含了氮的糖类。这些分子让蛋白质和糖得以结合，并产出了多种多样引人注目的美丽结构。最常见的氨基糖是 N-乙酰基葡萄糖胺/氨基葡萄糖 (glucosamine) 和 N-乙酰基半乳糖胺 (galactosamine)，它们的区别仅在于立体化学。昆虫和甲壳类动物坚硬的外骨骼包含壳多糖/几丁质 (chitin)，一种非常类似于纤维素，只不过是由乙酰基葡萄糖胺与葡萄糖共同构成。它以相似的方式盘绕并提供了螃蟹壳、甲虫壳的强度。



壳多糖的结构

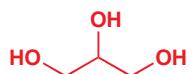


细胞膜的不透水性不能太好，因为它们还要允许水和其他复杂分子的通过。细胞膜包含糖蛋白 (glycoproteins)——蛋白质中的天冬氨酸、丝氨酸、苏氨酸残基与氨基糖连接而成。连接位点在异头位置，因此这些化合物也是氨基糖的 O 或 N-糖昔。如下结构显示的是 N-乙酰基半乳糖以 N-糖昔的形式连接在天冬氨酸残基上。

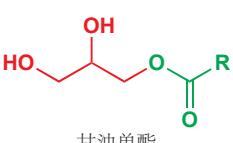


脂类

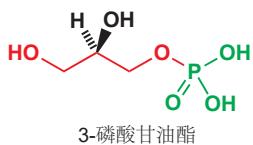
脂类 lipids (脂肪 fats) 是细胞膜的主要成分。连同同样作为细胞膜成分的胆固醇 (cholesterol)，它们虽然有不好的名声，但对于细胞膜的对分子移动的选择性屏障的功能，它们却是必不可少的。脂类中最常见的类别是甘油 (glycerol) 的酯。甘油是 1,2,3-丙三醇，这很简单，但它的立体化学很有趣。虽然它具有对称面，没有手性，但其中的两个伯 OH 基是对映异位的。如果其中一个被修饰



甘油

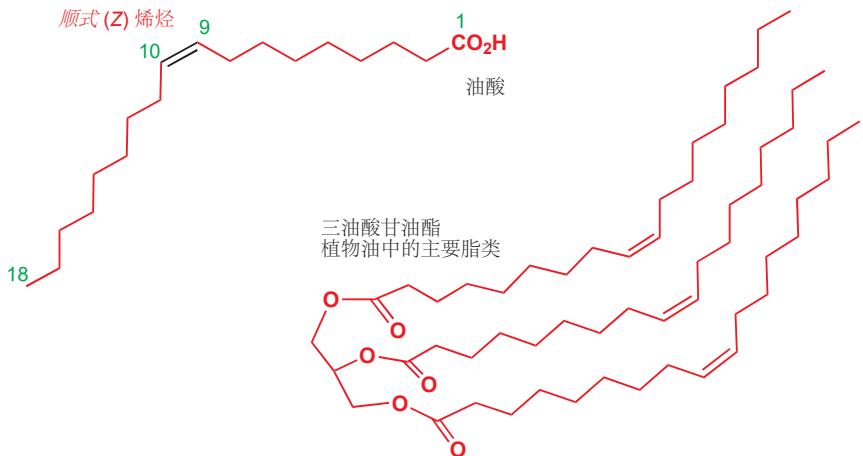


甘油单酯



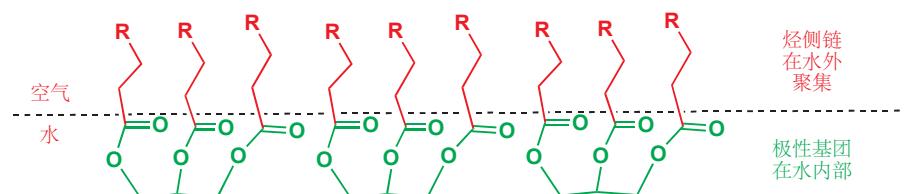
——如被酯化了，那么分子将变得有手性。天然的 3-磷酸甘油酯就是这样的酯，它具有光学活性。

食物中典型的脂类是由甘油和油酸 (oleic acid) 形成的三酯，这也是橄榄油中最丰富的脂类。油酸是一种单取代脂肪酸——它在其 C₁₈ 链的中部具有一根 Z 双键。这根双键让分子在中部有了一个明显的弯折。橄榄油中此化合物以三酯形式存在，三酯同样是有弯折的。

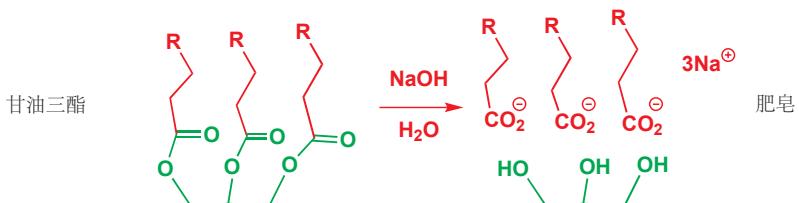


油和水不能混合

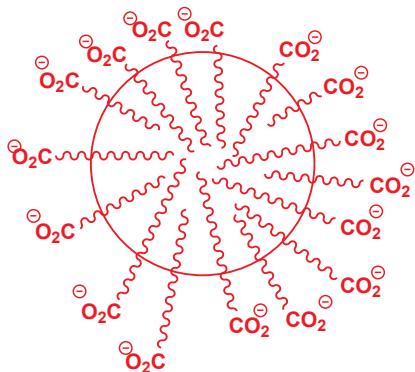
■ 在物理化学实验课上，您可能做过 Langmuir 膜实验。该实验通过使油在水的表面扩散成单分子膜二测量分子大小。(高中物理选修：油膜法测分子直径)。



当用碱 (alkali) 煮沸甘油三酯时，酯会被水解，并形成羧酸盐和甘油的混合物。这是肥皂制作的原理——硬肥皂用钠盐，软肥皂用钾盐。



当将肥皂放入水中时，羧酸盐分子中的羧基对水有很强的亲和力，侧链烃基则相反，这就形成了球状的羧酸盐分子团，或称胶束 (micelles)。正是胶束起到了去除油污的作用。



生物化学中的机理

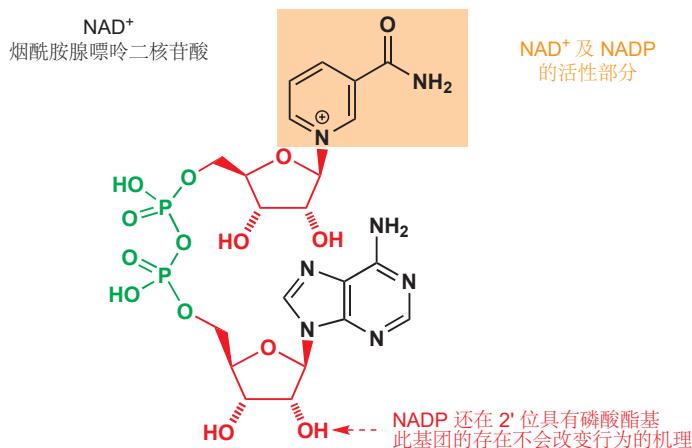
大自然所利用的化学原理与我们在实验室中的相同，她同样需要试剂完成化学反应。化学家能使用的温度通常从 100 °C 到 20 °C，可以选择任何溶剂，惰性或活性气氛等等。但大自然不行：所有自然反应都必须能在室温下，有水和活泼气体，氧气，的存在下进行。在本节中，我们将浏览一些大自然对这些问题的解决方案。

大自然的 NaBH_4 是一种核苷酸: NADH 或 NADPH

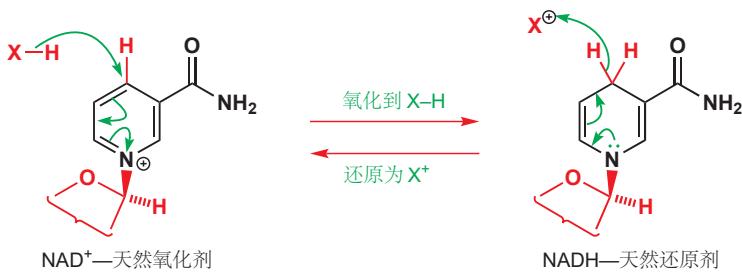
您在本章的前文遇到过核苷酸，也了解了它们在核酸结构中的作用。大自然同样用核苷酸作为试剂。下面是 AMP (磷酸腺苷) 的结构，帮您回忆您之前见过的核苷酸，它的右边还有一种含有吡啶的核苷酸。



这两种核苷酸可以以焦磷酸二酯的形式结合起来，得到一种二核苷酸 (dinucleotide)，被称为烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide)，简称 NAD (或 NAD^+ —用以标注带正电的吡啶𬭩)。注意，其连接方式与核酸中的不同。后者是由磷酸酯连接两个核苷酸的 3' 和 5' 位置，此处的二核苷酸则由焦磷酸酯连接两个 5' 位置。

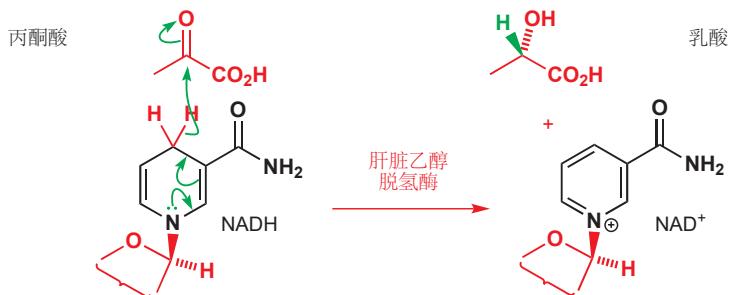


带正电的吡啶鎓环是完成该分子全部工作的部分，因此清晰起见，我们只会画出这一部分。NAD⁺ 是自然界中最重要的氧化剂之一。某些生物化学途径会使用 NADP，但它们的不同之处仅在于腺昔部分有一个额外的磷酸酯基，起作用的吡啶鎓环对二者来说是相同的。NAD⁺ 和 NADP 都通过从另一种化合物上接受负氢（氢原子加一对电子）而起作用。还原后的化合物被称为 NADH 和 NADPH。

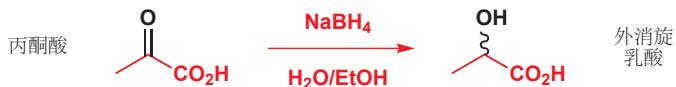


酶的名称通过会告诉我们它们的来源和它们的工作，并以“-ase (酶)”结尾。**脱氢酶**是可以催化氢脱去（或此情形中为加成）的氧化还原酶。

NAD⁺ (和 NADP) 的还原反应是可逆的，NADH 本身也是一个还原剂。我们将首先关注后者的一个反应：与一个酮典型的还原反应。酮为丙酮酸 (pyruvic acid)，还原产物为乳酸——它们都是重要的代谢物。反应受乙醇脱氢酶 (alcohol dehydrogenase) 催化。



这个反应同样能在实验室中用 NaBH₄ 作为还原剂实现，但也有很大的区别。NaBH₄ 反应的产物一定是外消旋的——因为起始原料、试剂、溶剂全部都是非手性的。



如果您关于对映选择性的反应或者为什么 NaBH₄ 必定给出外消旋混合物不清楚，请重新阅读 Chapter 41。如果您对于术语“对映异位”和“前手性”不清楚，请重新阅读 Chapters 31 和 33。如果您根本不清楚对映体是什么，您必须立刻重新阅读 Chapter 14。

但酶催化反应的产物则具有光学活性。丙酮酸羧基的两面是对映异位的，通过控制，加成可以只在一面上发生，酶催化的反应会给出乳酸的单一对映体。

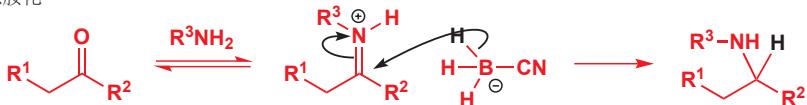


大自然的还原胺化

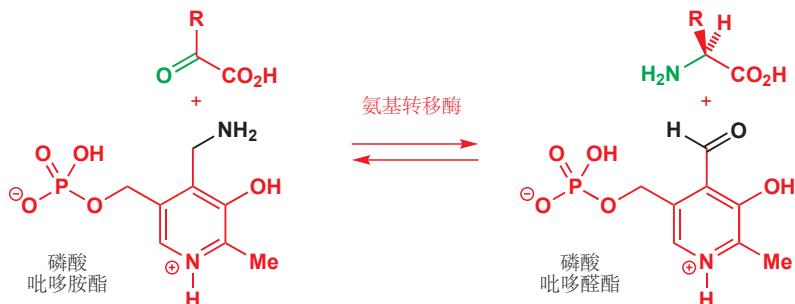
在实验室中制取胺的最好方法之一是还原胺化反应，先由羧基化合物和胺得到亚胺，后者再被还原为饱和胺。常见的还原剂包括 NaCNBH₃ 和有催化剂的氢气。

更多关于还原消除反应的内容请见 Chapter 11。

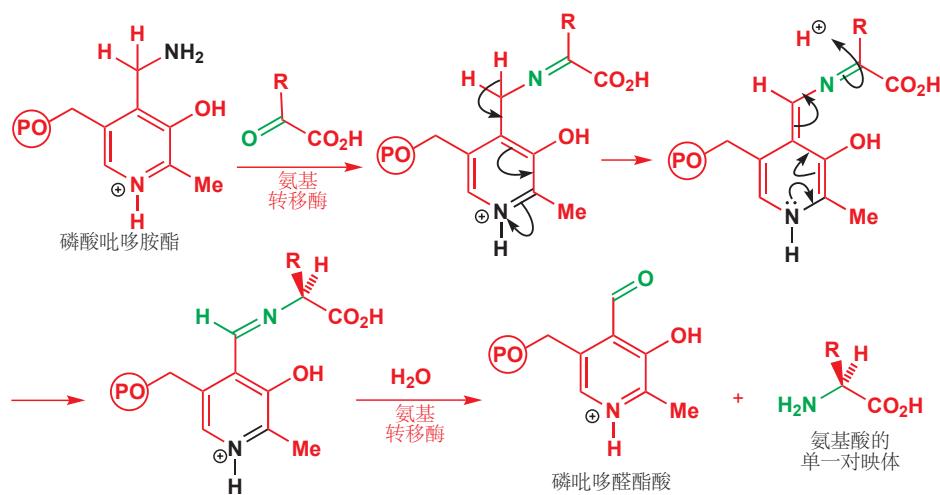
实验室中的还原胺化



此反应产出的胺当然是外消旋的。但自然界会将这一简单的反应转变为对映选择性而可逆的反应，它也因简单而美丽。所用的试剂是一对取代的吡啶，被称为吡哆胺 (pyridoxamine) 和吡哆醛 (pyridoxal)，酶是氨基转移酶 (aminotransferase)。



此还原胺化反应的机理开始于黑色的氨基与绿色的羧基形成亚胺的过程。然后，处在质子化的吡啶与共轭的亚胺酸之间的质子，现在酸性非常强，于是会被移去，并得到二氢吡啶。二氢吡啶会通过在邻近羧基的位置质子化而恢复芳香性。这一步中的质子来自于酶上，这一步也是对映选择性的。最后，新的亚胺会水解为酮，由此给出吡哆醛和氨基酸的单一对映体。



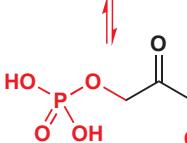
■ 常用“OP”或“P”及一个圆圈来表示磷酸酯基。

大自然的烯醇盐等价物：赖氨酸参与形成的烯胺、辅酶 A

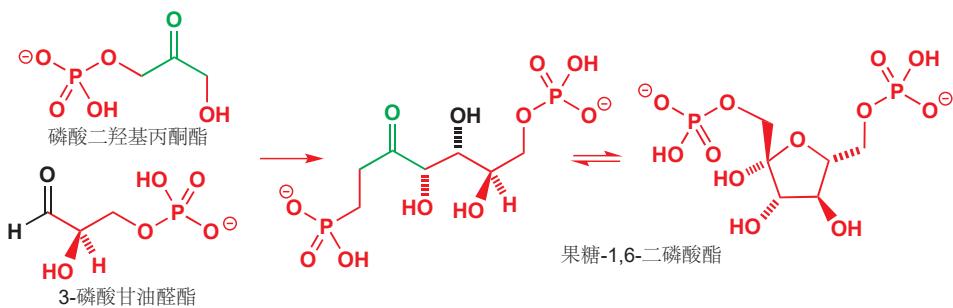
大自然通过分解葡萄糖产生能量，此过程包含此葡萄糖先产生一些小分子，它们随后进入柠檬酸循环/三羧酸循环 (citric acid cycle) 并被最终转化为二氧化碳。对其反方向，六碳果糖可由两个三碳碎片制得。这两种情况的关键步骤都是连接两个 C₃ 糖的 C-C 键形成或断裂的过程。C₃ 糖是甘油醛酯和二羟基丙酮，它们都以磷酸酯形式存在，它们之间的反应是一个羟醛缩合反应。磷酸二羟基丙酮酯的烯醇会进攻甘油醛酯亲电的醛基，此过程被一种名为醛缩酶 (aldolase) 的酶催化。产物是一种已酮糖 ketohexose (即带有一个酮羰基的六碳糖)，为果糖-1,6-二磷酸酯。



3-磷酸甘油醛酯



3-磷酸二羟基丙酮酯

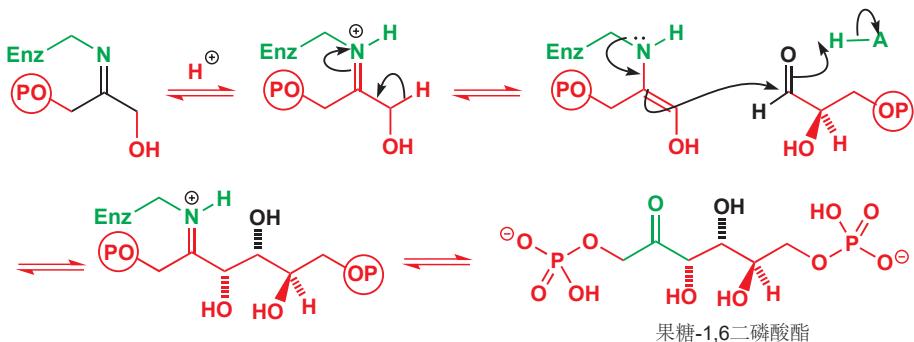


此羟醛反应中没有烯醇盐阴离子形成。首先进行的是醛缩酶中的赖氨酸残基与酮糖形成亚胺的过程。

■ 酰缩酶分子的剩余部分被表达为“Enz”。

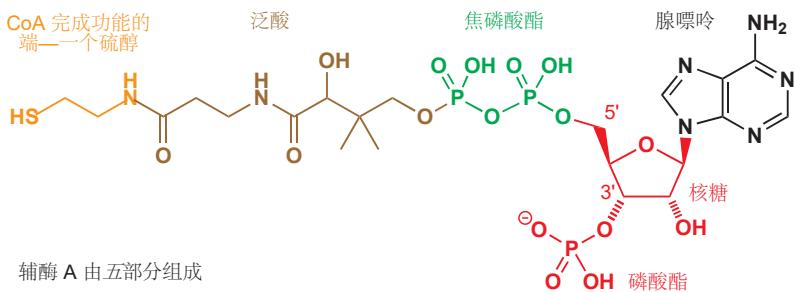


此亚胺会发生质子转移，于是转变为烯胺，后者会扮演羟醛反应中的亲核试剂。两个分子在结合的时候同时被酶持有，因而有立体化学控制（它是一个 *syn* 羟醛）。产物是一个亚胺，会水解为果糖-1,6-二磷酸酯的开链形态。



自然界中发生的许多其他反应也会用烯胺，而大部分的烯胺都由赖氨酸形成。然而，更常见的烯醇等价物基于辅酶 A (coenzyme A) 衍生的硫醇酯。辅酶 A 在一端是一种腺嘌呤核苷酸，而在其另一端，则通过 5'-焦磷酸酯与泛酸 (pantothenic acid) 相连，泛酸是一种看起来相当像二肽的化合物，泛酸与一个氨基硫醇相连。下面是它的结构。

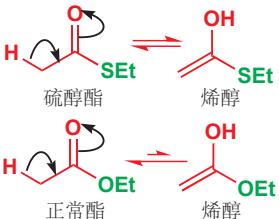
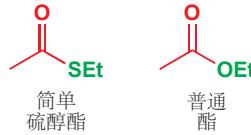
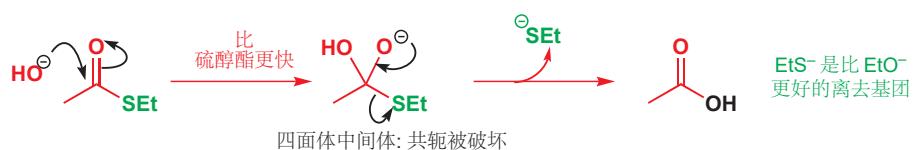
■ 将此结构与 NAD 的对比——腺嘌呤核苷酸是相同的，也同样通过 5'-焦磷酸酯连接。区别在于，焦磷酸酯的另一端并不是另一个核苷酸，而是一种类三肽分子。同样，此分子在核酸环的 3' 位有一个磷酸酯基，而 NAD 中没有(虽然 NADP 也是磷酸化的核糖，但它的磷酸酯基在 2' 羟基上！)。



到现在，您会意识到，这个分子的大部分都是用以允许各种催化辅酶 A 反应的酶发生相互作用的。辅酶 A 的结构可方便地缩写为 CoASH，其中 SH 是关键的硫醇官能团，接下来我们要讨论

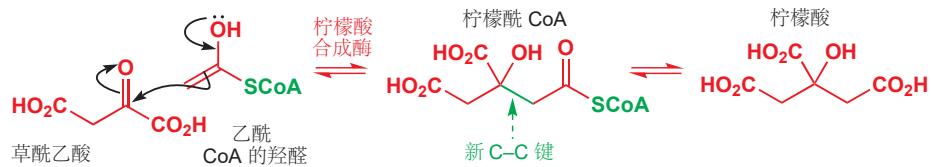
的，会让我们感兴趣的所有反应都发生在CoASH的酯上。它们是硫醇酯，与正常的酯截然相反，其区别值得我们加以备注。

硫醇酯的共轭比普通酯差，而由于酯水解反应的决速步是破坏了共轭的对羰基亲核进攻的步骤，因此硫醇酯的酯水解反应更快。烷硫基阴离子同样是更好的离去基团。

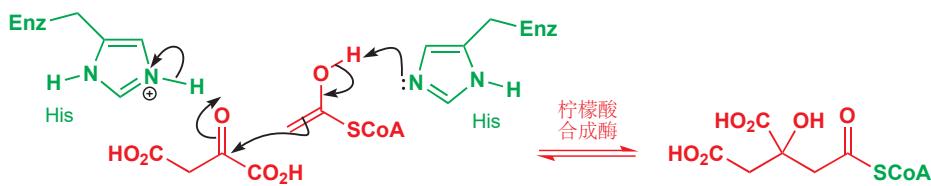


另一个硫醇酯进行得比普通酯好的反应是烯醇化。烯醇化是一个平衡反应，烯醇失去了本存在于酯中的共轭。同样，硫醇酯的共轭本来就不好，损失并不大，因此更易烯醇化，我们将要讨论的就是辅酶 A 的硫醇酯的烯醇化反应。

我们之前提到过柠檬酸循环，但直到如今，我们都还没讨论所涉及的化学内容。柠檬酸循环使代谢过程能在小分子之间转移碳原子，其关键步骤是由草酰乙酸和乙酰 CoA 合成柠檬酸的过程。这个反应基本上是一个醋酸(硫醇)酯的烯醇与一个亲电的酮之间的羟醛反应，催化此反应的酶被称为柠檬酸合成酶 (citrate synthase)。



机理显示，进攻活泼酮的是乙酰 CoA 的烯醇。在自然界中，所有这些反应都受酶的催化。在形成 C-C 键的步骤中，会有一个组氨酸残基移去烯醇的质子，还有另一个组氨酸残基向酮氧原子提供质子。现在，您应当了解到组氨酸对于酶的用处之大：它的咪唑环既可以扮演酸，又可以扮演碱。



▶ 质子化的咪唑的 pK_a 大约为 7: 见 Chapter 8。

▶ 这是一种一般酸催化，如 Chapter 39 所讨论。

甚至是活泼硫醇酯的水解，也会被酶所催化，组氨酸同样会充当质子给体，同时水解也和烯醇化一样被硫醇酯增强。

我们到目前为止见过的两种烯醇等价物都很普遍：赖氨酸的烯胺可被用于任何醛或酮，CoA 硫醇酯可被用于任何酯。另一类烯醇等价物只有一个例子，不过它却还是非常重要。

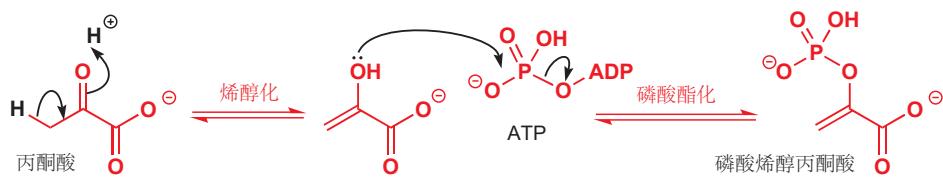
磷酸烯醇丙酮酸

我们不久就会了解到，丙酮酸本身是一种重要的代谢分子，它是最简单的 α -酮酸 (α -羟代丙酸)。它具有两个相邻的羧基，这意味着它更加活泼：酮更加亲电，也更容易烯醇化，羧基酸性同样更强。

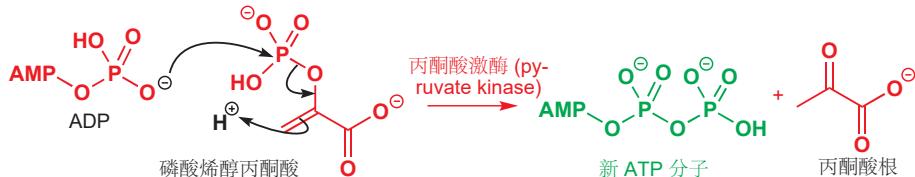
大自然将丙酮酸的烯醇磷酸酯 (磷酸烯醇丙酮酸 phosphoenolpyruvate 或 PEP) 用做了一种重要的试剂。我们可能想到，这种化合物是首先形成烯醇，然后在氧上被一些磷酸酯化试剂如 ATP 酯化制得的。



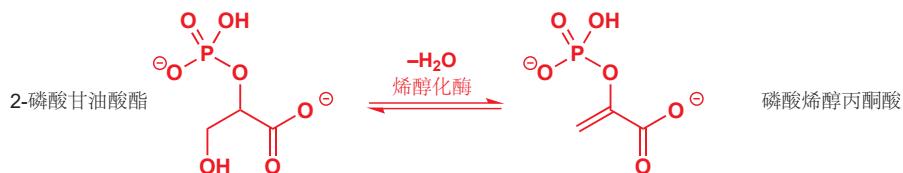
▶ 关于两个相邻羟基的影响的解释，请见 Chapter 26, p. 643。



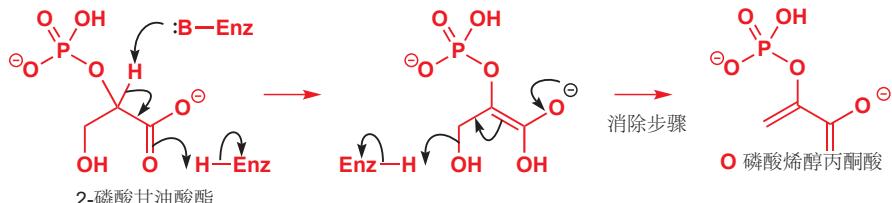
事实上，在自然中，这个反应作为糖酵解 (glycolysis) 途径的一部分确实这样发生，但整个过程恰好是颠倒的。PEP 在储能糖的氧化反应中被用作由 ADP 制取 ATP 的方式。烯醇是比普通醇更好的离去基团，尤其在烯醇可以在碳上质子化时更是如此。逆反应可能像这样进行。



PEP 在有糖分子做亲电试剂时，也会被用作用于制取 碳–碳 键的烯醇。但如果 PEP 并非由丙酮酸根的烯醇化得到，它又是如何制得的呢？答案在于脱水。磷酸酯是脱水发生之后的产物，这一过程由烯醇化酶 (enolase) 催化。



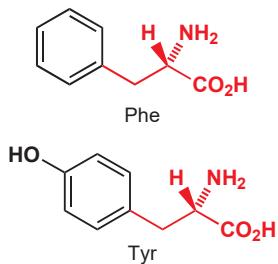
您在 Chapter 17 见过了简单 OH 通过脱水反应失去的方式。OH 基要么被强酸质子化 (并不是生命体中可选的选项)，要么有烯醇或烯醇盐以类 E1cB 机理将 OH 基推出。此处必定是这种情况，因为它放着更好的磷酸根离去基团，而选择排除了较差的 OH 离去基团。

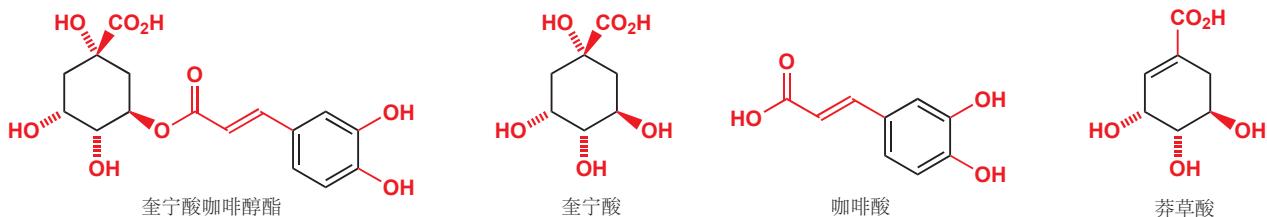


莽草酸途径

莽草酸途径 (shikimic acid)，尤其在植物中，负责着大量芳香化合物的生物合成。对许多哺乳动物来说，植物最重要的地方在于它们可以大量制造芳香氨基酸 Phe (苯丙氨酸)、Tyr (酪氨酸) 和 Trp (色氨酸)。它们是对于人体“必须”的氨基酸——但由于我们不能自身制取，因而我们需要作为饮食摄入它们。

那么植物是如何制取芳环的呢？奎宁酸咖啡醇酯 (caffeyl quinic acid)，一种形成了咖啡豆中大约 13% 的可溶性固体的化合物，它的结构为所涉及的化学过程提供了线索。速溶咖啡中含有大量比例的奎宁酸咖啡醇酯。

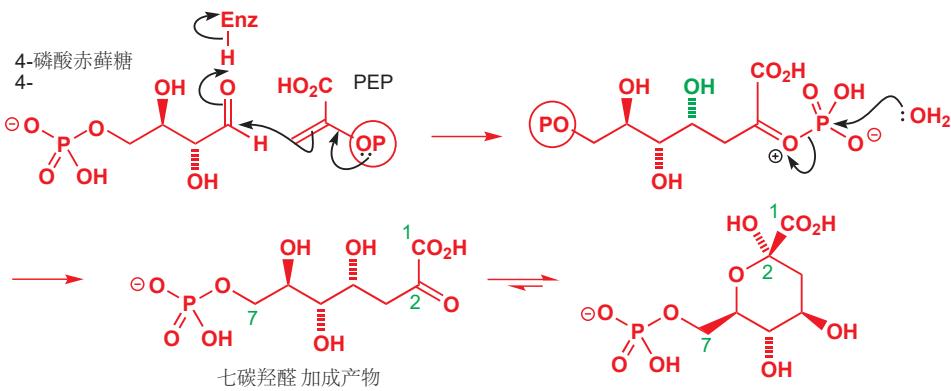




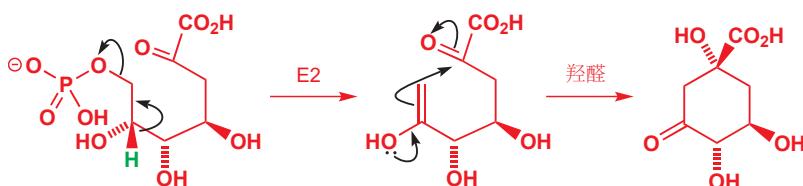
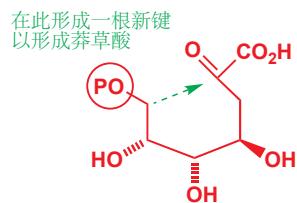
此酯具有两个六元环——一个芳香，一个不芳香。您可能想过，环己三醇的脱水（失去三分子的水）可以制取苯环，而此处的奎宁酸看起来就是这样一种候选物。现在我们得知，奎宁酸咖啡醇酯分子中的两个环（黑色所示）都来源于同一个中间体，莽草酸。

→ 奎宁酸会再次于 Chapter 43 中出现，作为重要的抗流感化合物奥司他韦的合成前体。

此中间体为这条得到芳香化合物和许多其他相关的六元环化合物的天然普遍路线提供了名字：莽草酸途径。这条途径包含一些生物学中（从化学家的视角看）最为有趣的反应。它开始于磷酸烯醇丙酮酸做亲核的烯醇组分，C₄糖 4-磷酸赤藓糖（erythrose）做亲电组分之间的羟醛反应。



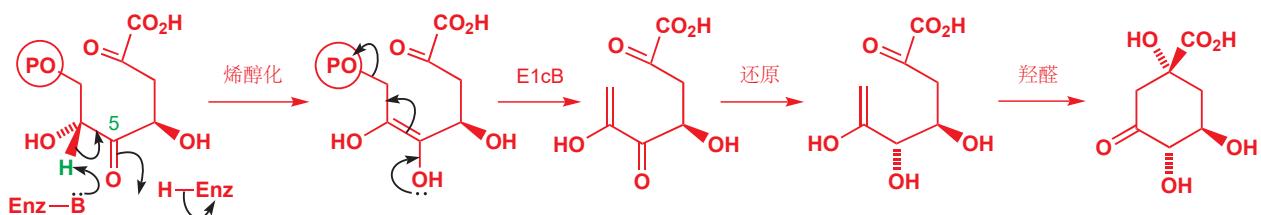
磷酸酯的水解会释放羟醛产物，带有一个新的立体中心的 C₇ α-酮酸，它像糖一样，与它的半缩醛式处在平衡中。此中间体与莽草酸具有相同数目的碳原子，我们会发现，余下所需的步骤只有环化了。如果我们将未环化的 C₇ α-酮酸重绘如右侧的形状，我们就能发现环化所需的工作了。绿色箭头显示需要形成的键。这跟键可以通过另一个羟醛反应形成，消除磷酸酯是得到所需的烯醇很明显的步骤，但这需要移去一个并不是酸性的质子（图中绿色）。



但如果 C₅ 位置上的羟基首先被氧化成酮（用 NAD⁺ 做氧化剂），问题便可以得到避免了。然后绿色质子的酸性会强得多，消除反应会变为一个 E1cB 反应，与之前 PEP 合成中的相似。这样做之后，酮还得被还原回醇，但大自然可以很容易地解决这一问题。虽然得到莽草酸很明显还需要几步，但所有 C-C 键已经就位，其中最重要的两个都是由羟醛反应形成的。

网站链接：您可以在在线章节 “Mechanisms in biological chemistry (生物化学中的机理)” 中找到更多关于莽草酸途径的内容。

“Mechanisms in biological chemistry (生物化学中的机理)” 是关于生物化学的，在第二版中被合并为一章的，第一版中三章的其中一章，也是从内容角度被删减最为严重的一章。这三章的英文电子版在原书提供的在线资源中均可以下载。本译本翻译了“生物化学中的机理”一章，放在 Chapter 43 章后面，其中介绍了此处的脱氢奎宁酸得到莽草酸的步骤涉及一个 [3,3]-σ 重排，非常有趣。



天然产物

有机化学家所说的“天然产物 (natural products)”，指的是一类特别的事物。虽然，之前我们讨论过的这些化合物固然都是天然的，但它们的化学对于大多数生物体都很常见。而生物体同样会通过次级代谢的过程制取化学物质，这些过程少见于其他生物体。草药和水果中的香味原理，霉菌中的抗生素和植物中有毒的生物碱都是例子。而这，尤其当它们对人类有用时，才被我们称为“天然产物”。

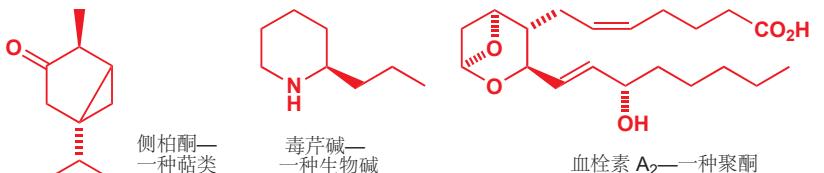
天然产物常常似乎对生物体本身并没有多少价值，它们由次级代谢的过程产生。它们分为萜类/萜烯 (terpenes)、甾体 (steroids)、生物碱 (alkaloids) 和聚酮 (polyketides)。

茄科生物碱

茄科 (Solanaceae) 植物，不仅包括颠茄 (*Atropa belladonna*—阿托品命名来源)，还包括土豆和番茄。这些植物的某些部分同样包含有毒的生物碱，比如您不应当吃生土豆，因为它们包含有毒的生物碱，龙葵素 (solanine)。



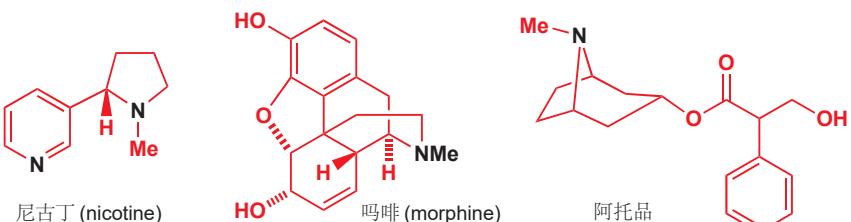
阿托品是一种外消旋化合物，但在天仙子/莨菪子 (*Hyoscyamus niger*) 中存在单一 (S)-对映体，获知结构之前它被赋予了不同的名称，莨菪碱 (hyoscamine)。事实上，在水中加热莨菪碱或用碱处理的话，很容易发生外消旋化。这很可能也是颠茄中所发生的变化。



侧柏酮/苦艾脑 (thujone) 是一种萜类，它被认为是苦艾酒 (absinthe) 的毒性原理——1900 年左右许多喝了这种饮品的艺术家和作家变成了傻子。毒芹碱 (coniine) 则是一种生物碱，是处死苏格拉底所用的毒芹 (hemlock) 提取物中的毒药。血栓素 (thromboxane) 则是一种聚酮，参与血凝块的形成过程，是一种人类天然产物。

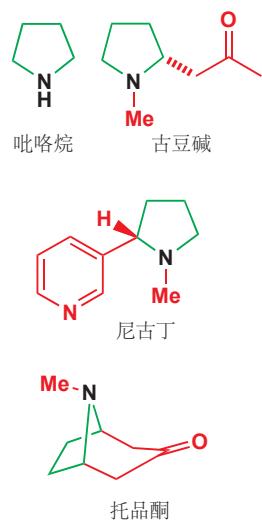
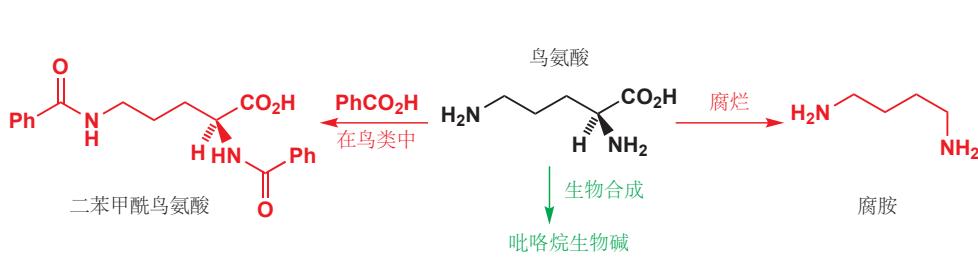
生物碱由氨基酸代谢制得

生物碱在古代就已为人所知，因为它们很容易从植物中提取，其中一些还具有强大的致命效果。任何植物都包含成千上万种化学化合物，但有些植物，如颠茄，可被捣碎并用水溶性酸提取出其中少量的，可溶于该介质而又会在中和后沉淀的化合物。这些化合物被看作“类碱 (like alkali)”，到 1819 年，黑尔的药剂师 Meissner，将它们命名为“生物碱”。Lucrezia Borgia (注：意大利贵族) 十分了解颠茄提取物阿托品 (atropine)，她会将阿托品滴入自己的眼睛中 (以使她看上去更漂亮：阿托品能使瞳孔放大)，还会将其添加到政治对手的饮品中，这能避免未来的一切麻烦。现在，我们很容易就能说出，它们有碱性是因为它们是胺。下面选择了一些生物碱并用黑色标记了碱性的氨基。人们常用它们来源的生物体的名称与它们化学部分的名称结合，为天然产物取名。这些化合物都是胺，因此它们的名称都以“-ine”结尾。它们的结构看上去非常不同，但在自然界中都是由氨基酸制成的。



吡咯烷生物碱由鸟氨酸制得

吡咯烷/四氢吡咯 (Pyrrolidine) 是简单的五元环状胺，吡咯烷生物碱，如尼古丁包含此环。它们在自然中都由鸟氨酸 (ornithine) 制得。鸟氨酸是一种通常不会在蛋白质中发现 (它比赖氨酸多一个碳原子) 的氨基酸，但大部分生物体，通常在有毒物质的排泄中，都会使用它。如果给鸟类喂食苯甲酸 (PhCO_2H)，它们就会排泄出二苯甲酰鸟氨酸。当动物尸体腐烂时，鸟氨酸的脱羧反应会得到腐胺 (putrescine)，即腐肉的味道。

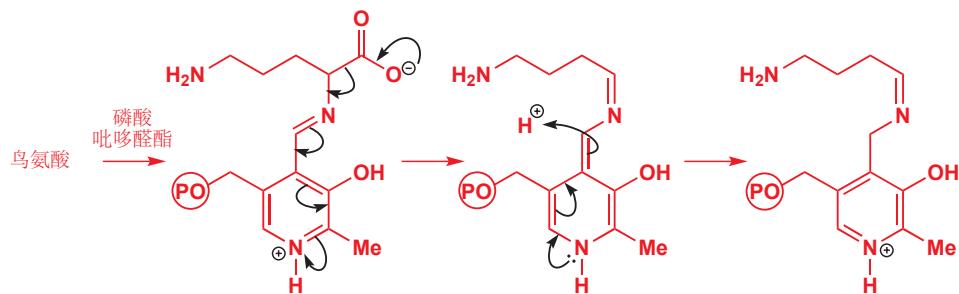


生物途径通常由对潜在前体进行同位素标记而确定，下图中被同位素标记的原子已用有颜色的斑点示出。某些植物——尤其是古柯植物——会产生简单的吡咯烷生物碱古液碱 (hygrine)，我们会用它来说明。如果用 α 位被 ^{14}C 标记了鸟氨酸给植物喂食，则可以分离出标记了的古液碱。如果用 ^{15}N 依次标记鸟氨酸中的两个氨基，则会发现 α 氨基失去，而 γ 氨基得以保留。



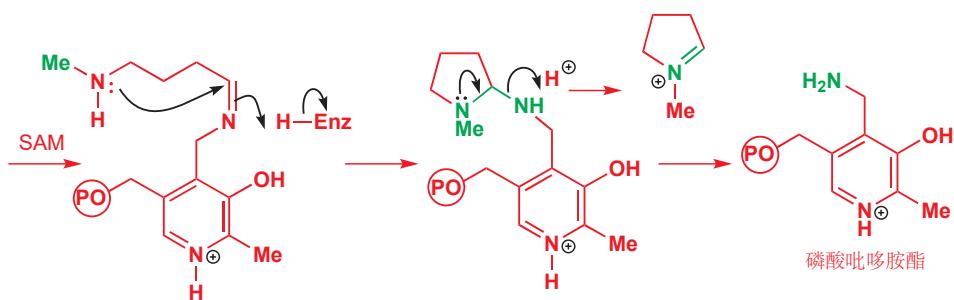
沿着这些线索进行的进一步的标记实验表明，鸟氨酸中的 CO_2H 基和 α 氨基都会失去，四氢吡咯环则由分子的剩余部分建立起来。古液碱中的三碳侧链来源于醋酸酯，更准确地说是乙酰 CoA，N-甲基则来源于 (S)-腺苷甲硫氨酸 (SAM, 见 p. 1136)。

像这样的标记研究能告诉我们天然产物中原子的来源，我们可以据此研究生物合成 (biosynthesis)——分子由这些前体组成的方式。第一步是一个吡哆醛催化的鸟氨酸的脱羧。



► 在 p. 1151 中您见到，还原胺化反应涉及吡哆醛：在此以及其他生物化学途径中——吡哆醛还通过相似的机理导致脱羧。

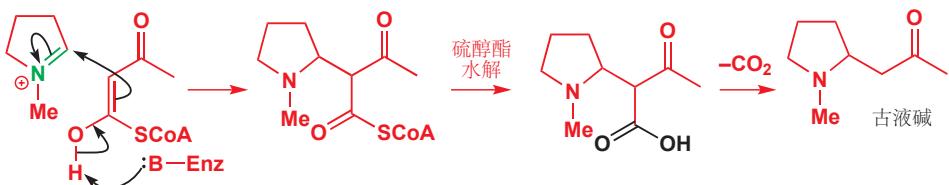
现在，末端氨基会被 SAM 甲基化，所得的仲氨基继而进攻吡哆醛亚胺得到缩醛胺。缩醛胺从另一边分解，即可排出吡哆胺并释放出一个亲电亚铵盐。



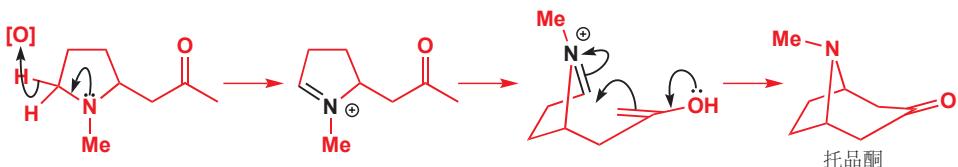
古液碱剩下的结构来自两分子乙酰 CoA。在本章的前文，我们已经见过，此硫醇酯是一种很好的亲电试剂也同样很容易烯醇化。乙酰 CoA 会利用这两种性质发生 Claisen 酯缩合，所得的酮酯非常像我们在 Chapter 25 中使用过的乙酰乙酸酯，它可以制得稳定的烯醇，CoA 硫醇酯由于共轭的稳定化因素，主要以烯醇形式存在。



细胞含有大量的乙酰 CoA 及其缩合产物，一旦上述的亚铵离子得以产生，它马上就会被乙酰乙酰 CoA 所进攻。形成古液碱剩下所有的工作还有 CoA 硫醇酯的水解和酮酸的脱羧。这是标准的化学反应，您应当确保您能画出这些步骤的机理。

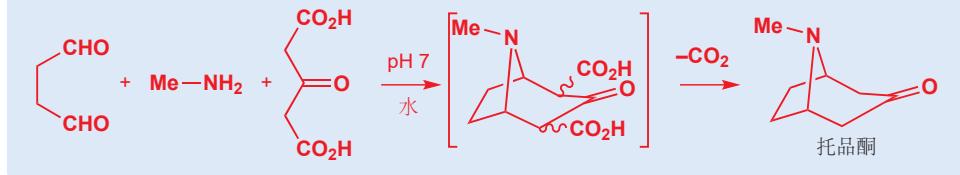


托品酮 (tropinone) 由古液碱制得，所需的变化很明显。需要烯醇化甲基酮，继而模仿上一次进攻，再在另一侧进攻另一个亚铵离子。过程需要生物氧化剂，如 NADP。



Robinson 脱品酮合成法

早在 1917 年，这种合成托品酮的复杂线路就被模仿了，这也是有史以来最著名的反应之一，Robinson 脱品酮合成法。Robinson 从纯化学的角度论述了亚铵盐和烯醇盐的流程，后来 (1970 年) 人们发现这与自然的路线异曲同工，可以在“自然”条件 (pH 7 的水溶液) 下进行，由一个 C₄ 二醛、MeNH₂ 和丙酮二羧酸产出托品酮。它工作的原理以及中间体都与生物合成中的非常相似。

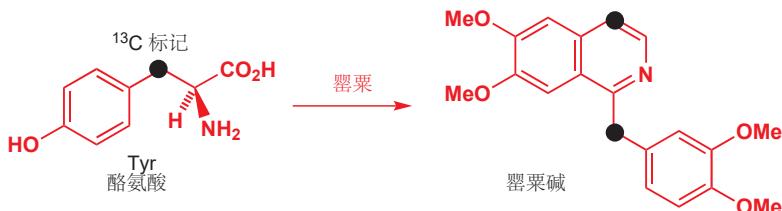


苄基异喹啉生物碱由酪氨酸制得

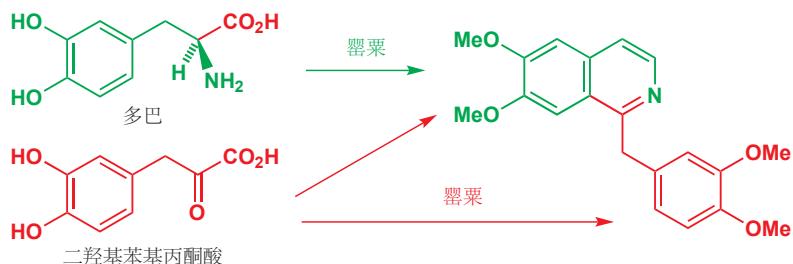
苄基异喹啉是另一个生物碱家族，具有相当不同的结构。它们都具有连接在一个异喹啉环 2 号位的苄基。通常，这类生物碱会在苯环上被氧化，罂粟 (*Papaver somniferum*) 中可以发现很多这类物质。罂粟碱 (papaverine) 是我们理想的例子。



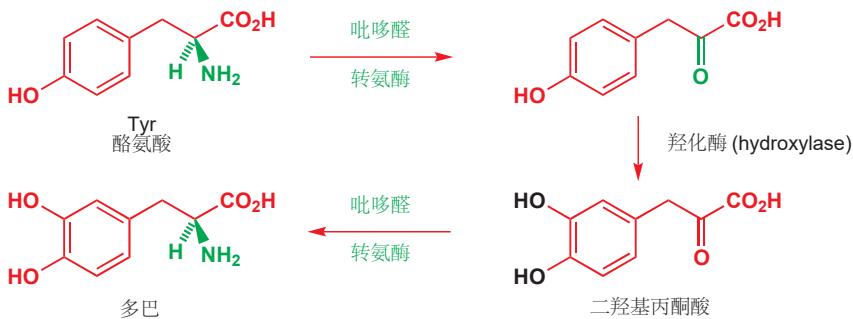
标记表明，这些生物碱来源于两分子的酪氨酸。其中一个必然会失去 CO₂，另一个则会失去 NH₃。我们可以很容易地看出，分子可被分为两半，但其他细节还有待考察。



额外的 OH 基是什么时候加上的这个问题同样可通过标记解决，人们发现二羟基丙酮酸 dihydroxyphenyl pyruvate (DHPP) 对两半都有影响，二羟基苯丙氨酸 (一种重要的代谢产物，同样也是有用的药物，常被称为多巴) 则单影响异喹啉。



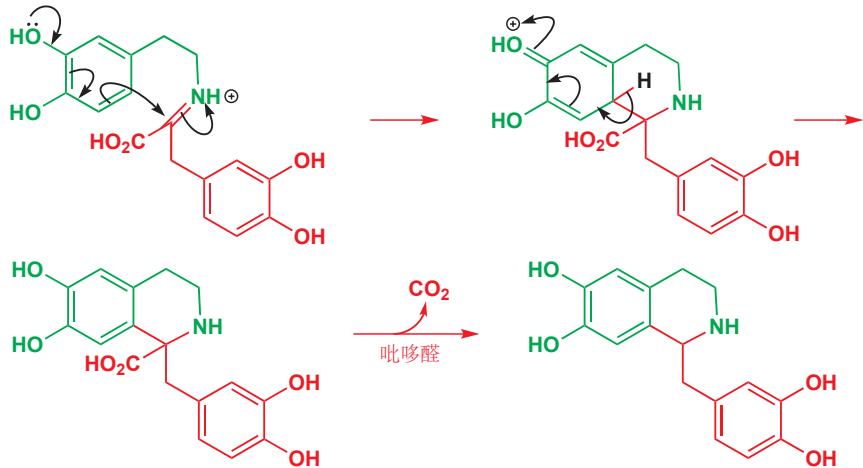
多巴和丙酮酸之间的联系由一种吡哆醛介导的 (pyridoxal-mediated) 转氨酶建立，而羟基化反应则在开始时发生。



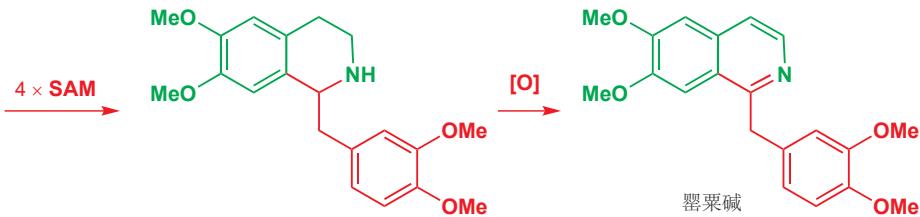
吡哆醛介导的多巴的脱羧反应可给出多巴胺 (dopamine)，它会与二羟基丙酮酸反应形成一个亚铵离子，亚铵离子完美地处在可与富电子的二羟基苯环发生分子内芳香取代的位置上。



这会通过一个类 Mannich 过程关闭异喹啉环，其中苯酚取代了吡咯烷类生物碱的生物合成中烯醇的角色。

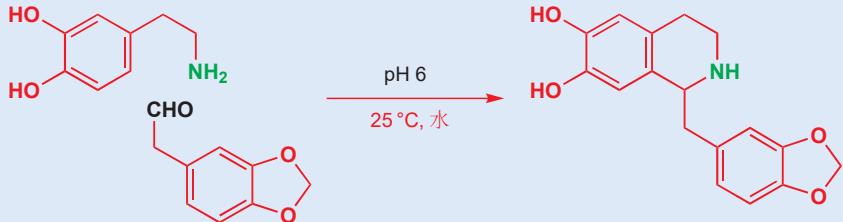


环化产物仍然是一个氨基酸，并可被吡哆醛脱羧。现在，我们有了这种类似罂粟碱的东西，但它还缺少甲基和杂环的芳香性，它们可以通过与 SAM 的甲基化反应和氧化反应引入。

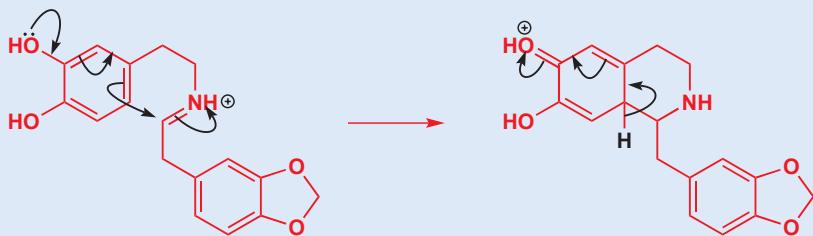


异喹啉的合成

与托品酮一样，只要我们用一个醛做羰基组分，那么就可以在实验室的温和条件下合成苄基异喹啉生物碱了。这个反应（有时被称为 Pictet-Spengler 反应）和生物合成中一样，也会给出被还原的芳杂环，但可通过化学氧化反应给出异喹啉。



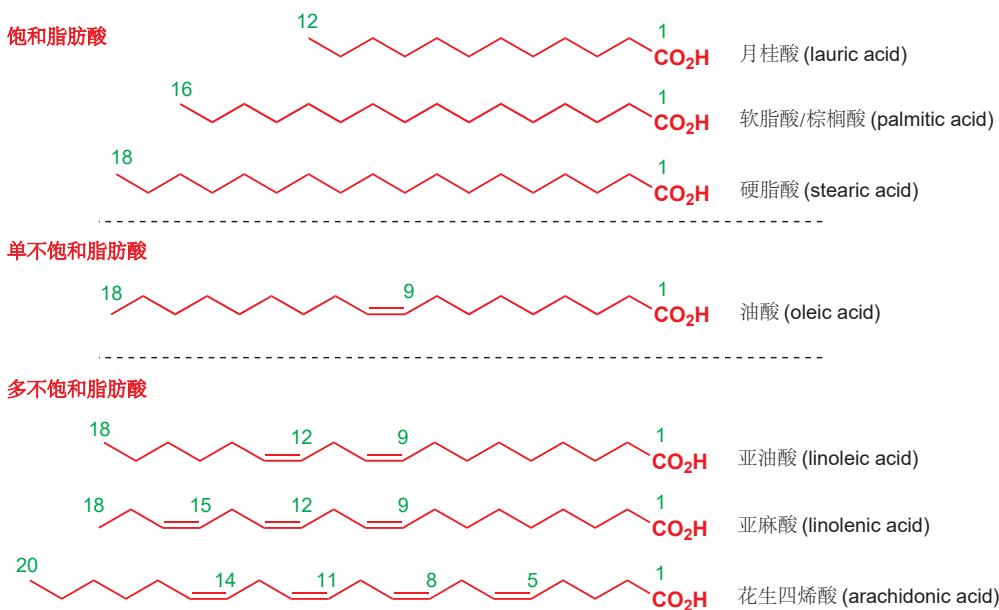
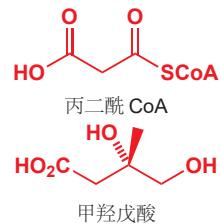
机理很直接——形成的亚胺会在 pH 6 下被质子化，准备好形成 C–C 键，这既是一个 Mannich 反应也是一个芳香亲电取代反应。



注意，对 OH 基进行保护并不必要——下方环中缩醛并不是为了保护，这个基团 (亚甲二氧基 methyl-enedioxy 或二氧戊环 dioxolane) 存在于许多苯基异喹啉生物碱中。在自然界中，它是由在苯环上处于邻位的一个 MeO 基 OH 基发生氧化反应制取的。

脂肪酸和其他聚酮由乙酰 CoA 制得

在本章的最后一部分，我们将展示大自然用非常简单的分子——乙酰 CoA——构建具有惊人多样性的结构的方式。由乙酰辅酶 CoA 开始有两条主要路径，一条沿丙二酰/缩苹果酰 CoA，一条沿着甲羟戊酸 (mevalonic acid)，它们各自产生天然产物的两个重要系列。丙二酰 CoA 指向脂肪酸和聚酮，而甲羟戊酸给出萜类和甾体。我们将由其中最简单的，脂肪酸开始。如下列出了几种存在得脂肪酸：它们都存在于日常饮食中，您会发现其中很多都出现在加工食品的标签上。



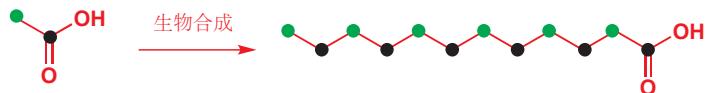
脂肪酸具有一些您应当注意的重要特征：

- 它们都是直链，没有分支。
- 它们都有偶数个碳原子。
- 它们的链上可能没有双键，也可以有一个或多个 C=C 双键，若有的话通常都是顺式 (Z) 烯烃。如果多于一个 C=C 双键，它们并不会共轭存在 (既不会与 CO₂H 基共轭，也不会与彼此共轭)——双键之间一般会有一个饱和碳原子。

软脂酸 (C₁₆ 饱和) 是生物体中最常见的脂肪酸。油酸 (C₁₈ 单不饱和) 是橄榄油中的主要脂肪酸。花生四烯酸 (C₂₀ 四不饱和，花生酸 arachidic acid 为饱和正二十酸) 是一种稀有的脂肪酸，是非常

重要的生物学信使前列腺素 (prostaglandins)、血栓烷 (thromboxanes) 和白三烯 (leukotrienes) 的合成前体。

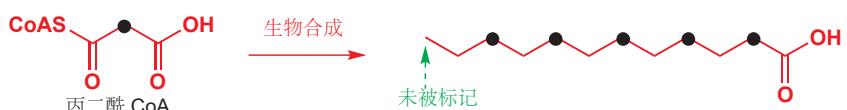
脂肪酸通常含有偶数个碳原子，这表明它们的组成部分是两个碳原子的，最明显的就是乙酸酯。如果向植物喂食标记了的乙酸酯，那么脂肪酸就会像这样交替着出现标记。



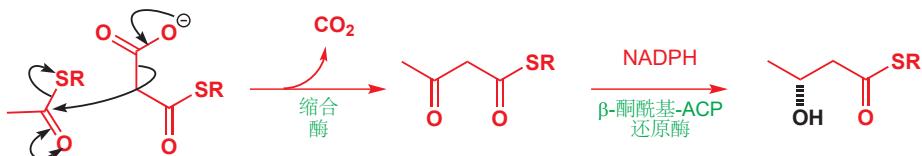
绿色半点可能代表氘 (如 CD_3 基)，黑色斑点则可能代表 ^{13}C 。事实上，反应比这要复杂得多，它表明同样需要 CO_2 和 CoA，并且只有第一个二碳单元是以乙酰 CoA 的形式添加的，其余的则是以丙二酰 CoA 的形式添加的。如果只标记丙二酰 CoA，那么起始单元不会被标记。

丙二酰 CoA

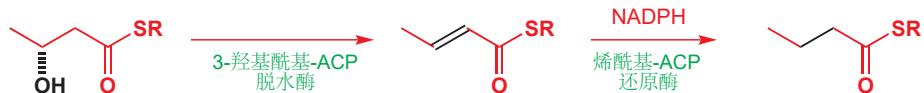
丙二酰 CoA 是 CoASH 和丙二酸组成的硫醇酯。它是由乙酰 CoA 与二氧化碳的酰基化反应生物合成的。



脂肪酸生物合成的第一个阶段是乙酰 CoA (起始单元) 与失去了 CO_2 的丙二酰 CoA 之间的缩合反应。请将反应画成下面这样，在 CO_2 失去的同时形成新的 C–C 键，这与化学家所喜欢的，先得到包含两个羰基的稳定烯醇，缩合，而后在释放 CO_2 (Chapter 25) 的不同。如您在 p. 1158 所见，大自然在生物碱的合成中也喜欢这样用乙酰乙酰 CoA，但这里的工作方式是有差别的。



下一步是酮基的还原。虽然，由于下一个过程就要将羟基继续还原，因此立体化学非常浪费，但这个 NADPH 反应通常是立体和化学选择性的。当下所得的是典型的羟醛产物，下一步会发一个酶催化的 E1cb 机理。消除反应将 H 和 OH 的顺式移去，双键完全为反式 (E)。在此循环的最后一步，双键会被另一分子的 NADPH 还原给出饱和侧链。



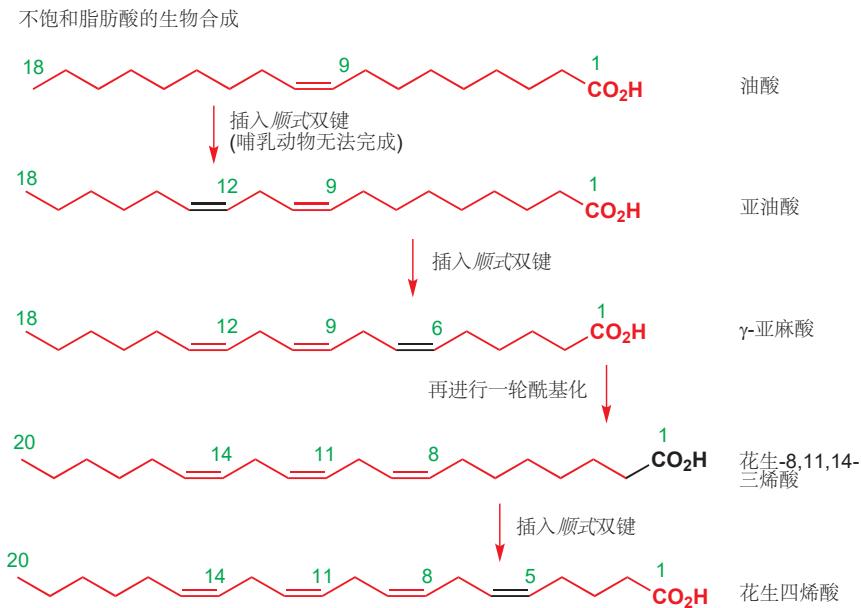
现在，用新制得的 C_4 脂肪酸作为起始单元，可以再次进行整个循环，并构建一个 C_6 脂肪酸，等等。每完成一轮循环，都会在增长的链的酰基端增加两个碳原子。



为什么不饱和脂肪酸如此重要？

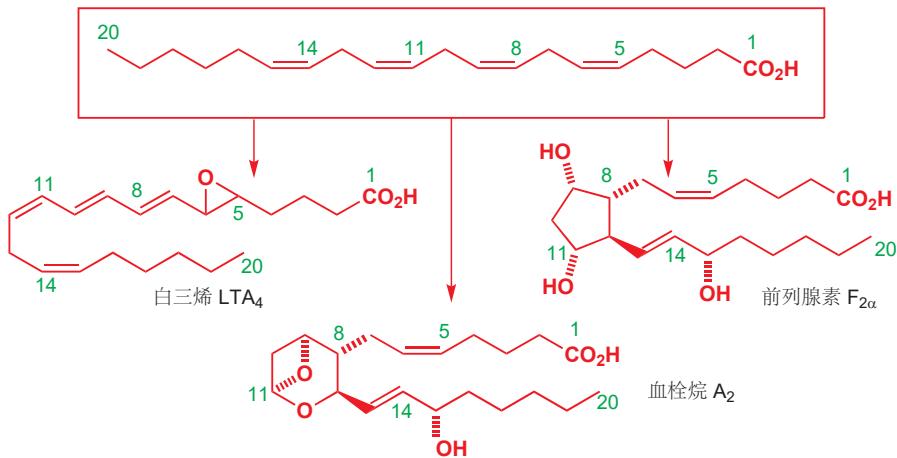
哺乳动物可以在链中间插入与羰基距离不远于 C9 的顺式烯烃。因此我们无法直接合成亚油酸和亚麻酸 (见 p. 1161)，因为它们有在 C12 和 C15 的烯烃，因此它们需要存在于我们的饮食中。但为

什么我们这么渴望拥有它们呢？它们是合成花生四烯酸，一种 C₂₀ 四烯酸所需要的，而后者是一些非常有趣而重要的化合物的合成前体。如下是花生四烯酸的生物合成过程。



这一连串时间的最终产物是花生四烯酸，它是类花生酸/二十烷类衍生物 (eicosanoids) 的一种，英文名称中 *eicosa* 为希腊文二十。白三烯与花生四烯酸最为接近，前列腺素有一个形成了五元环的闭链，血栓烷类似前列腺素，但碳链有断裂。它们都是在正确的位点有烯烃 (C5、C8、C11 和 C14) 的 C₂₀ 化合物，各具功能和其他结构特征。

由花生四烯酸合成的化合物



这些化合物都由花生四烯酸的氧化反应制得，它们都不稳定，并都与一些短暂事件，如炎症、凝血、受精、免疫反应有关。它们会在局部产生并很快降解，哮喘和关节炎等自身免疫性疾病与它们有关。

关于脂肪酸的生物合成及它们的代谢更详细的内容请见在线章节“Natural products”。

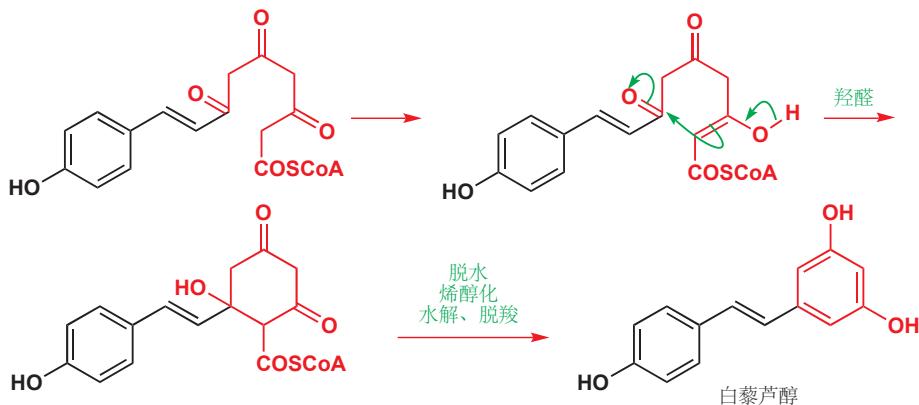
芳香聚酮

其他起始单元，如由莽草酸制取的 4-羟基肉桂酸 (4-hydroxycinnamic acid)，可被用于芳香化合物的构建。加成三个丙二酰 CoA 单元，可以得到一个直线形的四酮 (与此类天然产物中相同)，它

能环化为白藜芦醇 (resveratrol), 红葡萄皮中的一种化合物, 也被认为是红酒中可以预防心脏病的化合物之一。



将此中间体重绘, 可以显示出它环化为一个六元环的容易性。烯醇的形成会使之发生一个非常有利的强权环化反应, 给出六元环, 然后脱水和烯醇化即可给出芳环, 然后, 水解 CoA 酯并脱羧可得到白藜芦醇。



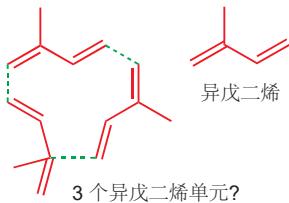
萜类是植物中的挥发性成分

萜类 (terpenes) 的命名来源松节油 (turpentine), 一种从松树中提取的, 用于油画的挥发性油。其主要成分是 α -蒎烯 (α -pinene)。这一术语现在相当模糊地指代所有来自于植物, 不溶于水, 通常具有树脂性气味的挥发性油状化合物。从植物中直接蒸馏出的油, 通常还具有香味化合物, 它们被称为精油 (essential oils), 这些精油中也含有萜类。例子包括樟脑中的樟脑, 可用来保护衣服被虫蛀, 啤酒花中的蛇麻烯 (humulene) 参与提供啤酒的风味。

 α -蒎烯

樟脑

蛇麻烯

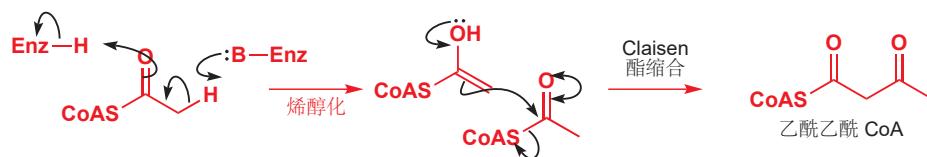


您会注意到, 它们都是脂肪族化合物, 带有零星的双键和环, 少有官能团, 并且有大量的甲基。当人们注意到这些化合物都具有 $5n$ 个碳原子时, 一个更好的定义方式产生了 (这也是基于生物合成的定义)。蒎烯和樟脑都是 C₁₀ 化合物, 而蛇麻烯是 C₁₅ 化合物。很明显, 萜类都是由一个 C₅ 前体制成的, 最理想的候选结构是异戊二烯 isoprene (2-甲基-1,3-丁二烯), 所有这些结构都可由由 2-、3- 或 4-异戊二烯骨架首尾相连而得到。

事实上，这是不正确的。异戊二烯并不是中间体，当人们相当惊奇地发现乙酸才是所有萜类的原始前体时，对真正途径的探索才刚刚开始。关键中间体是甲羟戊酸，由三个乙酸酯单元形成，通常以其内酯的形式分离。



第一步是两分子乙酰 CoA 的 Claisen 酯缩合反应，一个扮演烯醇，另一个扮演亲电的酰基化试剂给出乙酰乙酰 CoA。我们在本章前文吡咯烷类生物碱的生物合成中见过同样的反应。



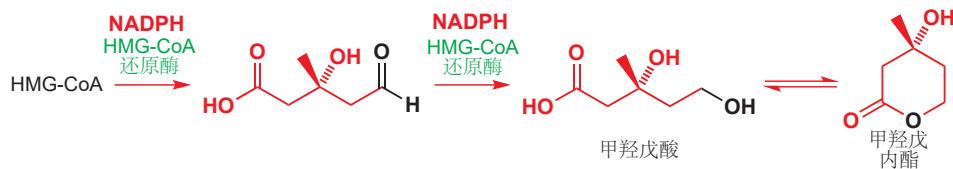
第三分子的乙酰 CoA 同样会扮演亲核的烯醇，并进攻乙酰乙酰 CoA 的酮基。这并不是一个 Claisen 酯缩合——这是一个硫醇酯的烯醇和亲电的酮之间的羟醛反应。



我们画出了产物的立体化学，但它并不是手性的。这是因为，在两个对映异位的硫醇酯中的一个被水解的时候，中间体仍然与酶相连，因此只会得到单一一对映体的半酸半硫醇酯。

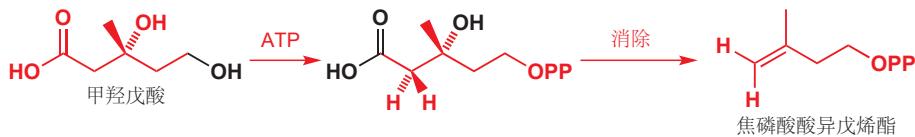
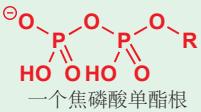


所剩的硫醇酯比酸更加亲电，于是会被来自 NADPH 的亲核负氢还原。如同 LiBH4 对酯的还原 (Chapter 23) 一样，反应不会终止在醛的一步，最终两分子的 NADPH 将其还原为醇。所得的便是甲羟戊酸。

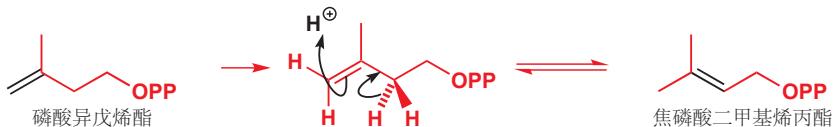


甲羟戊酸确实是萜类的真正前体，但它是一个 C₆ 化合物，因此它必须很容易失去碳原子变为 C₅ 前体。多余的碳原子会通过消除反应变为 CO₂。首先，伯醇会被 ATP 焦磷酸酯化；然后 CO₂H 基和叔醇会通过协同的消除反应失去。

■ “PP”代表从 ATP 转移来的焦磷酸酯 (pyrophosphate) 基团。



那么焦磷酸异戊烯酯是最终的 C₅ 中间体吗？嗯，是，也不是。实际上有两种密切联系的 C₅ 中间体，并都在萜类的合成中起到专一而合适的角色。焦磷酸异戊烯酯与焦磷酸二甲基烯丙酯，由一个简单的烯丙基质子迁移而处在平衡中。



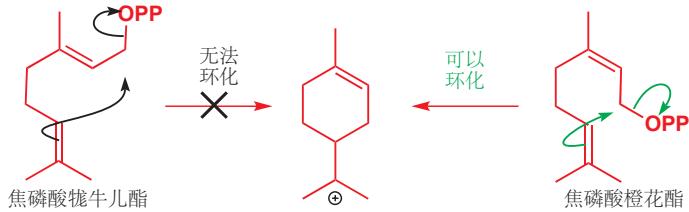
两种 C₅ 中间体会与彼此反应。焦磷酸二甲基烯丙酯由于烯丙基，是好的亲电试剂，烯丙型化合物无论是 S_N1 还是 S_N2 反应都能很好地完成 (Chapter 15)。焦磷酸异戊烯酯则是好的亲核试剂，因为它的反应是通过一个空阻较小的伯碳原子出发的，同时还会产生一个叔碳阳离子——我们可以这样绘制这个反应：



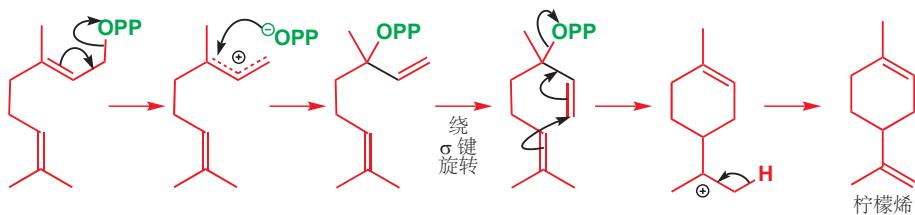
虽然这种思路揭示了反应背后的思考，但事实上它并不会这样发生。并没有阳离子中间体出现，产物直接就是一种特定位置异构和几何异构的烯烃。事实上，这个反应是立体专一性的（可通过标记质子发现，我们不会再给出复杂的细节），这表明反应是一个协同过程。



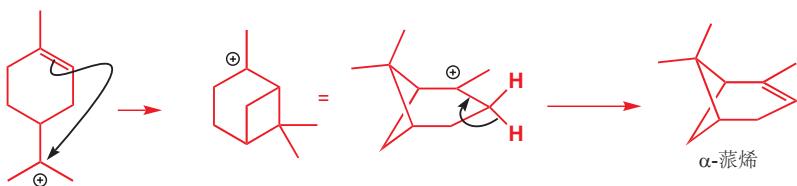
所得的是焦磷酸牻牛儿酯 (geranyl pyrophosphate)，不过，我们无法用它开始制取典型的环状单萜，它由于含有反式双键而无法发生环化。顺式化合物 (焦磷酸牻牛儿酯 neryl pyrophosphate) 可以环化，过去人们便认为它是由反式化合物作为中间体形成的。



现在我们知道，大自然然过了这个问题，而没有去制取焦磷酸牻牛儿酯。现在会发生一个烯丙型重排，焦磷酸酯基会移动到叔中心上。这是一个热力学不利的重排，很可能是通过烯丙基阳离子并被 Mg(II) 催化而发生的。这时烯烃不再有几何结构，分子可以绕着单键自由旋转，进而发生环化。发生环化后更多的磷酸烯丙酯就可以发生异构化了。

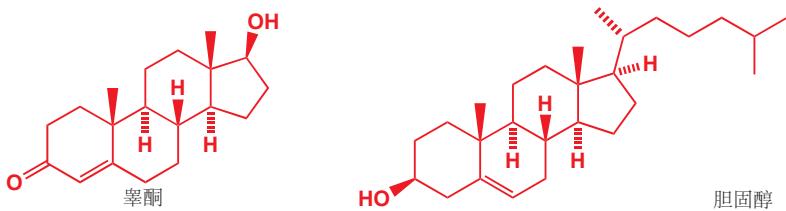


本过程中形成的阳离子，也会通过发生环化反应而产生更有趣的化合物。剩下的烯烃可以进攻阳离子并得到一个起初看上去很不稳定的化合物，但它事实上是一个有蒎烯骨架的叔碳阳离子。有成千上万种带有多个 C₅ 单元的萜类都是由甲羟戊酸制取的。



甾体也是一类由甲羟戊酸衍生的化合物。它们包括睾酮、孕酮等性激素，构建细胞膜所需的胆固醇，同时动脉粥样硬化 (atherosclerosis) 所引起的对动脉的伤害也与它们有关。

甾体的合成已于在线章节“Natural products”中讨论。



阐明有机化学制成生命的方式，以及利用有机化学在实验室中构建自然所使用的分子，是近几十年来最伟大的科学成功案例之一。在本章中，我们只是窥见了生物有机化学巨大的复杂性中的一点；您可以在在线资源的三章中找到扩展版本，同时也可在生物化学的书中找到更多细节。自然界美丽的分子结构和用于制造它们的反应为有机化学家提供了范例——有时望其项背，但总是穷追不舍。下一章，也是本书的最后一章，介绍了这样的科学灵感如何成为化学未来发展的关键，不仅出于化学本身考虑，而且正因为化学家的独创性，世界上数以万计的人的生活得到了改善，甚至是被拯救了生命。

延伸阅读

P. A. Frey and A. D. Hegeman, *Enzymatic Reaction Mechanisms*, Oxford University Press, Oxford, 2007。牛津初级读本中，更基本的两本关于生物化学的书：J. Mann 编著的 *Chemical Aspects of Biosynthesis*, OUP, 1994 和 T. Bugg 编著的 *Introduction to Enzyme and Coenzyme Chemistry*, OUP, Oxford, 2004。更复杂的：J. E. McMurry and T. P. Begley, *The Organic Chemistry of Biological Pathways*, Roberts, 2005。关于生物合成的介绍，请见 F. J. Leeper and J. C. Vederas, *Biosynthesis: Polyketides and Vitamins*, Springer, 2000。

第一版中的三整章扩展了本章的内容，您可以从互联网上下载：The chemistry of life (生命的化学), Mechanisms in biological chemistry (生物化学中的机理) 和 Natural products (天然产物)。

检查您的理解



为确保您真正掌握了这一章的内容，请尝试解决本书 Online Resource Centre (在线资源中心) 中的习题：
<http://www.oxfordtextbooks.co.uk/orc/clayden2e/>

当今的有机化学

联系

► 基础

- 本书的其余部分 ch1–ch42

目标

- 生物学家联合有机化学生产 AIDS 的治疗方案
- 有机化学家站在抗击流行榜的前线
- 有机化学今后的方向

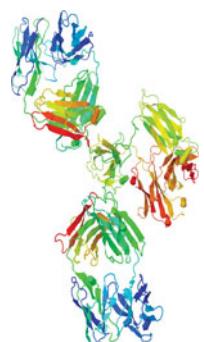
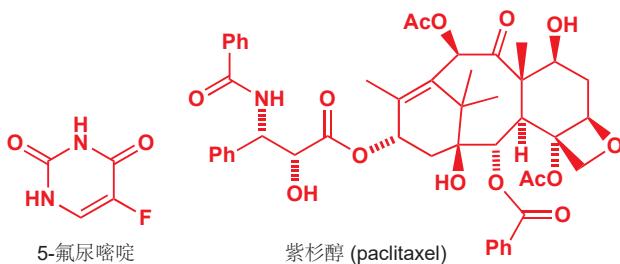
► 展望

- 您作为化学家的一生

科学通过学科间的交流而进步

中世纪那些发明了哥特式教堂建筑方法的石匠，改变了建筑的风格；而在比我们小 10^{10} 倍规模构建分子的有机化学家，则改变了我们对日常生活的要求。当我们生病的时候，我们需要能治疗我们的药；当我们想要修补什么东西时，我们需要密封胶、胶水，或者图层。我们需要各种油漆、塑料，以及各种颜色的衣服。工程师对有特定强度和韧性的材料的需求需要有机化学家实现，生物学家对选择性地抑制一种酶的分子的需求也需要有机化学家实现。在未来，也许有导电、发光的塑料，也许有适应您个人基因组成的药物，它们固然也需要有机化学。有机化学这门创造性的艺术，在分子规模及更高的规模上改变了我们理解和掌控世界的能力，这得益于能制造这些分子的人与能使用这些分子的人之间的合作——也就是化学家和物理学家、工程师、材料科学家之间的交流。

涉及有机化学的，最引人注目的科学发展，便包括 21 世纪初有机化学家和生物学家在医学上的新方法。进程虽然缓慢，但它让一系列一直以来被认为难以治愈的疾病有了治疗方案。媒体喜欢说“治愈癌症”，但侧重点早已不是一次成功的“治愈”，而是对成百上千中所谓“癌症”的疾病的成功的治疗方案。在二十、二十一世纪之交，所有已知类型的儿童癌症都有了一些生存的机会。2001 年推出的药物格列卫 (Glivec)，现今已基本治愈了 75% 的慢性粒细胞白血病 (chronic myeloid leukemia) 患者。5-氟尿嘧啶 (5-fluorouracil) 是一种公认的减缓癌症进程的化疗药物，与能阻止肿瘤自身的血液供应发展的安维汀 (Avastin) 共用，对某些特定的结肠癌的治疗有效得多。安维汀与紫杉醇 Taxol (1992 年推出) 共用，可以增加紫杉醇对治疗乳腺癌的有效性。安维汀于 2004 年推出，被认为将在 2014 年成为世界上最畅销的药物 (注：然而并没有)。



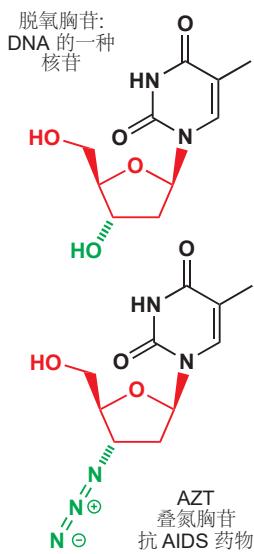
5-氟尿嘧啶 是再简单不过的药物了：它通过引入一个倔强地不活泼的氟原子，修饰天然尿嘧啶而干扰细胞增殖。紫杉醇是太平洋紫杉的一种稀有的代谢物，也可以在实验室中斥巨资制造，在一段时间中是通过对一种可以采集到的常见前体进行修饰而生产的。现在，它由人工培养的紫杉细胞发酵得到。安维汀处在复杂性刻度的另一端：它是一种参与血管生长的蛋白质的抗体，我们只展示了它大体上的结构：详细的结构图会过于巨大。这种抗体是在小鼠体内诱导，测定蛋白序列，并用 1960s 和 1970s 年代有机化学中发展起来的分子生物学技术对其进行修饰，然后在细菌中表达修饰后的基因而生产的。其中哪个涉及化学，哪个涉及生物学，哪个又涉及医学？确定它们是没有意义的。

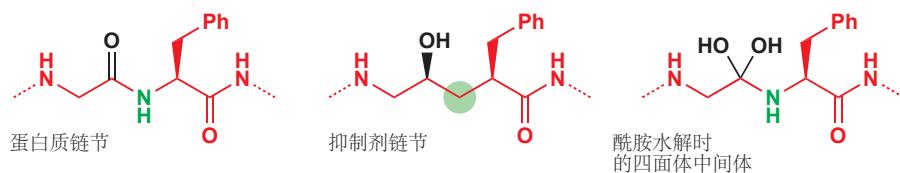
化学 vs 病毒

我们将会用本章的大部分时间来讨论两场医学的发展，都关于化学家与病毒的斗争：一场取得了部分的胜利，而另一场还处在僵持阶段。与癌症一样，病毒也是一种潜在的威胁，它们会破坏人体自身的生物化学机制来引发伤害。不过，自上个世纪人们开始用抗生素治疗细菌感染开始，传染病的威胁似乎也在消退。因此，当在 1980s 年代，艾滋病 (AIDS, 获得性免疫缺陷综合征 *acquired immune deficiency syndrome*) 首次进入新闻中之时，医务人员便试图解释是什么削弱、然后破坏了人体的免疫系统，并导致人体离奇地死亡于一些通常无害的疾病。最后生物学家验证，引起这些变化的是一种新的病毒，HIV (人类免疫缺陷病毒 *human immunodeficiency virus*)，于是人们开始使用一些抗病毒药物，如 AZT，并取得了一些成果。这些药物模仿天然核苷酸 (AZT 模仿脱氧胸苷) 并抑制病毒通过逆转录酶 (*transcriptase*) 将它自己的 RNA 复制到人体细胞中的 DNA 中。

在抗病毒 (和抗癌) 化疗中，药物也抑制人体必须酶的正常功能并造成毒性是常有的事。于是生物学家又发现了另一个可攻击的位点。这种病毒独有的一种酶会将长蛋白质切成小块，这对新 HIV 粒子的形成非常必要。如果能够抑制这种酶，那么新的病毒就无法形成，同时这种抑制剂不会干扰人体正常的生物化学。

阻断 HIV 蛋白酶的抑制剂意味着要模仿病毒所切割的蛋白质，由于人体也有自己的肽酶，可以通过水解酰胺键来切割所摄入的蛋白质，因此直接用肽做药物并不现实。解决方案是制造一种看上去像肽，但用一根 C-C 键替代肽中的 (下一页结构中的绿色部分) C-N 键，而因此不会被水解的药物。

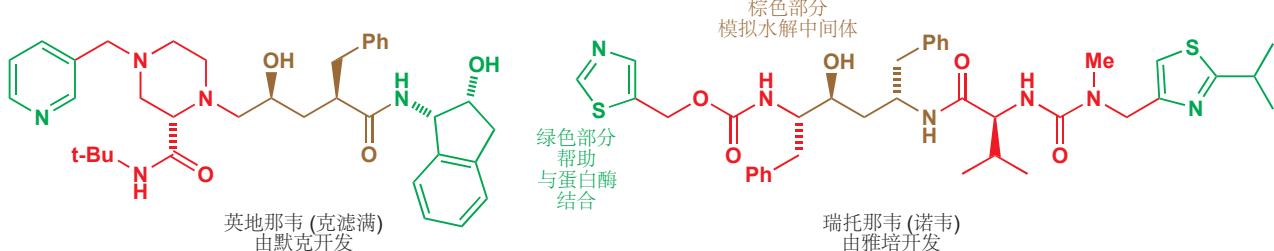




这使得药物不会被水解，不过药物还要做到的一点是防止病毒真正的蛋白质被水解。为了做到这一点，药物化学家使用了另一种戏法。酶的工作原理是与反应的过渡态结合，当然化学家没法真的制出过渡态来（它本质上是不稳定的），他们制取了一种与酰胺水解的四面体中间体（上图中黑色的部分）十分相似的分子，将蛋白酶骗到它的活性位点上并阻止蛋白酶发挥功能。

X 射线晶体结构显示了这种酶结合底物的方式，四面体中间体上其实只有一个羟基是必须的。人们也用其他的结构信息来设计药物：比如，HIV 蛋白酶是一个二聚体酶，对这类酶的经验正确地表明，放置一些芳环或杂环也许能极大地促进结合的发生。下面是两种成功的蛋白酶抑制剂，活性位点的结合位点以棕色显示，杂环部分以绿色显示。

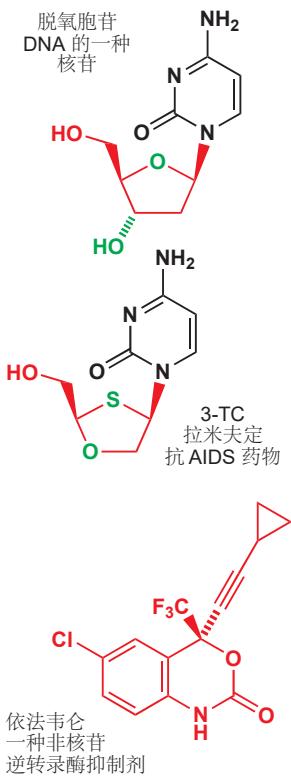
HIV 蛋白酶抑制剂



这些发展看起来很有希望，因此默克公司在宾夕法尼亚州西点建立了一个新的研究站专门从事这项工作。负责此项工作的生化学家 Irving Sigal 博士遭遇了 1988 年的洛克比空难，不过他研究的工作得以延续，体现在了克滤满 Crixivan (英地那韦 indinavir) 上。与抗病毒剂 AZT 和 3TC (拉米夫定 Lamivudine，右侧也显示出了它模仿的核苷) 结合，英地那韦在表现出 1990s 年代彻底改变了艾滋病的治疗方案。在使用这种“联合疗法”之前，大多数艾滋病患者都会在 2 年内死亡，不过时至今日，这三种药物的组合能将病毒数量减少到无法检测到的低水平，因而没人能够知道他们能活多久了。

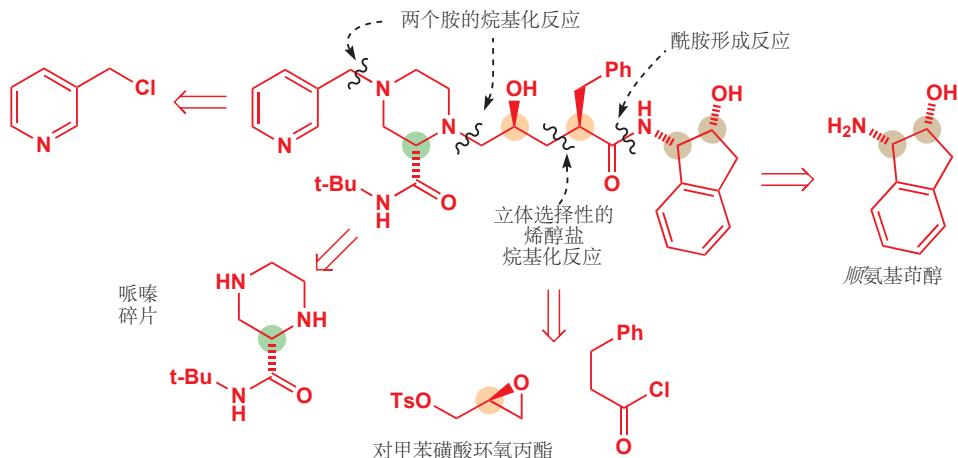
艾滋病危机所导致的制药公司间的合作，是在二战开发盘尼西林的一次之前，从未有过的。十五家公司一同建立了一个艾滋病药物开发合作方案，政府机构和大学也做出了贡献。当然，这场战斗并未取胜，新的非核苷逆转录酶抑制剂 (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors) 药物，如杜邦和默克的化合物依法韦仑 (efavirenz) 已经相继问世。这些药物通常与上文其他药物构成被称为“高效抗逆转录病毒治疗 (highly active antiretroviral therapy, HAART)” 的药物体系使用。随着研究的不断深入，用于对抗 HIV 的药物混合物也在不断变化，但若没有有机化学家、生物化学家、病毒学家、X 射线晶体学家以及发现和制造英地那韦的分子模型人员的合作，这些拯救生命的治疗方法都不可能实现。

在发现英地那韦的有效性后，化学家的工作变得异常紧迫。他们知道，每个病人每年需要一千克的化合物来维持健康生活 (新型 HIV 蛋白酶抑制剂的用量会减少)。于是默克公司在 1995 年于弗吉尼亚州埃尔克建立了一个专门生产克滤满的工厂。不到一年时间，生产线就全速运转，又有数百万计的人因此存活。



英地那韦的合成

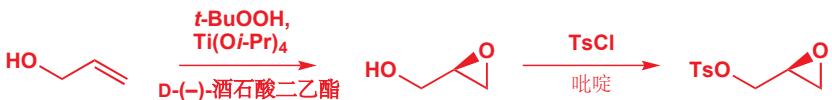
英地那韦是一个令人敬畏的合成目标。它可能是有史以来通过有机合成大规模生产的最复杂的化合物，每位患者每天需要 3 g 剂量的这种化合物，这意味着它巨量的需求。合成的复杂性主要来源于立体化学。和所有有手性的新药一样，它是单一的对映体：有五个立体中心，如下图中圆点圈出。从它们所处的位置推断，我们需要设计出三个独立的不对称合成。



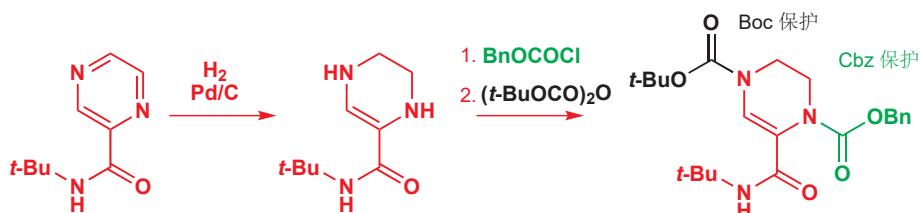
药物的工业生产要求高效性：较高的产率和较少的步骤。我们可以由观察一些可能的切断开始，它们与您在 Chapter 28 中见到的那种切断一样，都对应着可靠的反应。这些切断可将分子拆成五个易于处理的部分，其中三个包含立体中心，都必须一单一对映体制得。其中一个橙色的立体中心由烯醇盐烷基化反应形成，此步需要有非对映选择性。

让我们依次考察这些手性碎片。首先来看最简单的一个，中间的环氧。我们在此需要的试剂还携带一个离去基团通过左侧哌嗪的烷基化与之相连，如对甲苯磺酸酯基，它可以容易地由环氧丙醇制取。以单一对映体制取这种化合物有一种非常好的方式——烯丙醇的 Sharpless 不对称环氧化。

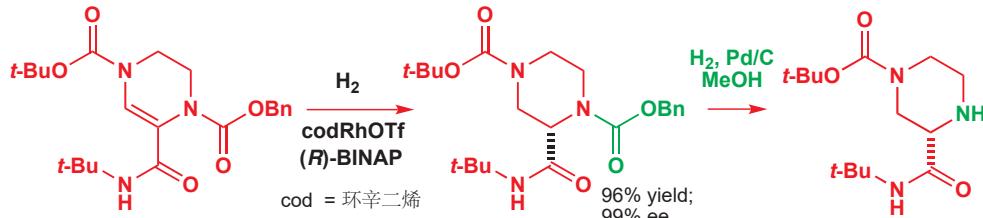
► Sharpless 不对称环氧化反应已于 Chapter 41, p. 1120 讨论。



下面是哌嗪碎片。它具有两个亲核性的氮原子，它们需要被不同的保护基保护，来使之分别与两种烷基化试剂反应。它同时还需要以单一对映体制得。在英地那韦的早期路线中，这一任务是通过拆分完成的，但我们还可以使用不对称氢化反应。由一种吡嗪衍生物开始，先进行一般的钯碳的氢化反应，此步可以停止在四氢吡嗪上。现在，对于这个化合物上的两个氮原子，由于一个与酰胺共轭，一个不共轭（页边中的弯曲箭头可体现），因此它们的活性不同。不与羧基共轭的，更亲核的氮会先被氯代甲酸苄酯保护为 Cbz 衍生物。然后用 DMAP 做碱将活性较弱的氮用 Boc 基团保护。



您在 Chapter 41 中见到过用铑的 BINAP 配合物实现不对称氢化反应的例子，当时我们将其用做氨基酸合成的方法（注：烯胺发生氢化反应制取氨基酸中心手性碳）。这里的底物和催化剂都有稍许改动，但原理是相同的：手性配体，BINAP，会在双键的其中一个对映异位面使氢加成，具有几乎完美的对映选择性以及非常高的产率。然后需要一个后续的氢化反应选择性地移去 Cbz 基团，准备用于烷基化的两个氮原子中的一个。



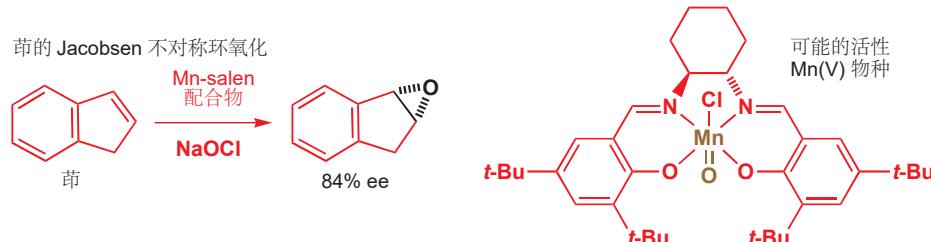
现在所剩的手性碎片的合成法已于 Chapter 39 中介绍过。它可以由茚开始，在同一反应釜中以相当大的规模（600 kg）制取。首先，双键会被环氧化，使用的并不是 *m*-CPBA，而是在异腈/甲醇混合物中使用了较便宜的过氧化氢，异腈与过氧化氢会生成活性试剂，过氧亚胺酸 peroxyimidic acid（过酸的 C=N 类似物）。环氧酸催化的开环会给出一种阳离子，继而与异腈溶液发生可逆的 Ritter 反应，得到单一非对映体的杂环中间体，水解可得氨基醇。

注：腈不容易被亲核进攻，因此也难以水解，过氧化氢能与之形成过氧亚胺酸的现象使之被用于催化腈的水解。

要了解此反应机理的细节和顺式非对映选择性的解释，请翻回 pp. 1066–1067。

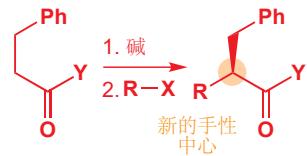


产物当然是外消旋的，但它是一种胺，可以通过与酸成盐十分简单地进行拆分。比如将它的酒石酸盐重结晶，即可以 99.9% ee 得到所需的单一对映体。由于起始原料太过便宜，于是在步骤中含有会浪费一半原料的拆分过程也是可接受的。对映选择性地氧化茚可能更好，解决方案是您在 Chapter 41 中所了解的 Jacobsen 环氧化，它可以以 79% 产率和 84% ee 给出产物。

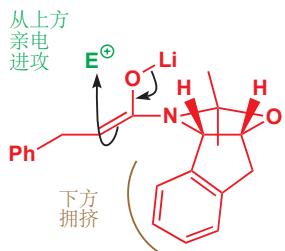
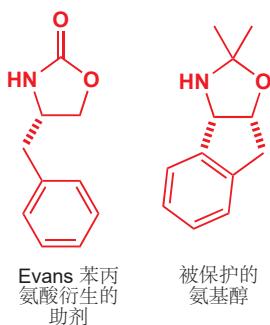


现在只剩下橙色的一个立体中心了，它的形成会使整个合成法中最引人注目的反应。在平面烯醇盐的烷基化步骤中，如页边所示，这个中心会得以创设。于是制得这个中心很明显的办法就是将 Y 换为手性助剂，使之定向一个非对映选择性的烷基化反应，然后直接用氨基醇部分取代掉手性助剂即可。

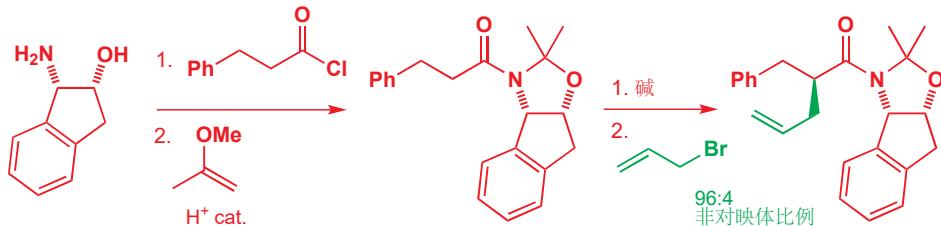
不过默克的化学家注意到，氨基醇本身（当然是被保护后的）具有与尤其一旦被保护，Evans 恶唑烷酮助剂有十分相似的性质，直接用它本身就能作为非常成功的手性助剂，无需被取代，因而也就减少了步骤而避免了浪费！氨基醇与酰氯烷基化，然后用 2-甲氧基丙烯（丙酮的甲基烯醇醚）与酸催



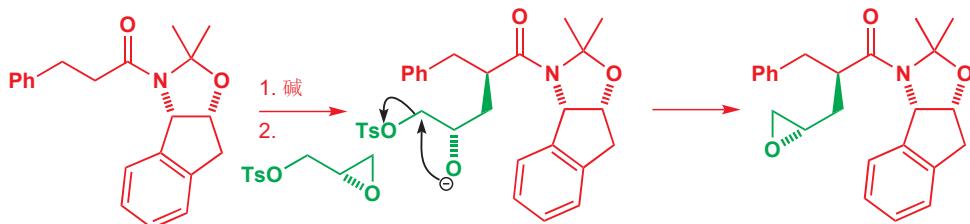
■ Evans 助剂定向的烷基化反应已于 Chapter 41, p. 1109 中描述。



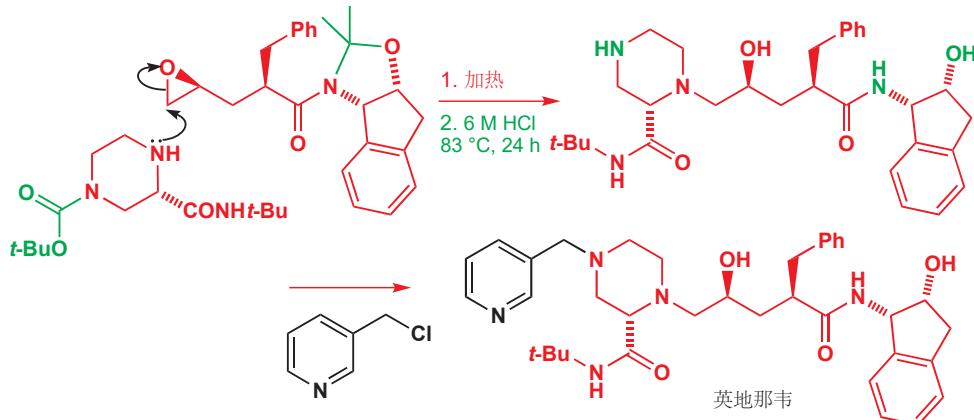
催化剂可将胺保护为缩醛的氮类似物。此酰胺的烯醇盐会非对映选择性地与烷基化试剂，比如烯丙基溴发生反应。



立体选择性的原因还未完全清晰，但我们预计是庞大的氮取代基使烯醇 顺式 形成，于是氨基醇如页边所示地排列，顶面对亲电试剂更为开放。烯醇盐同样可以与之前制备的对甲苯磺酸环氧丙酯反应。环氧比对甲苯磺酸酯基更亲电，会率先被打开，得到一个烷氧基阴离子，继而进攻对甲苯磺酸酯得到新的环氧（注：类似环氧氯丙烷）。这一步（以及之后环氧再被打开的步骤）与环氧的立体化学无关，环氧立体中心的绝对构型早已通过对映选择性的 Sharpless 环氧化反应确定。



五个碎片中的三个已经组装完毕，只剩下两个胺的烷基化反应了。首先进行的是利用环氧的烷基化反应引入 1,2-氨基醇 官能，使用被保护的光学纯哌嗪与环氧反应，将产物用酸处理后，哌嗪上的第二个氮，以及之前留下的偕二甲基保护基都会被脱保护。使新释放的仲胺与活泼的亲电试剂 3-氯甲基吡啶发生烷基化，再以硫酸盐的形式结晶即可得到最终产物。



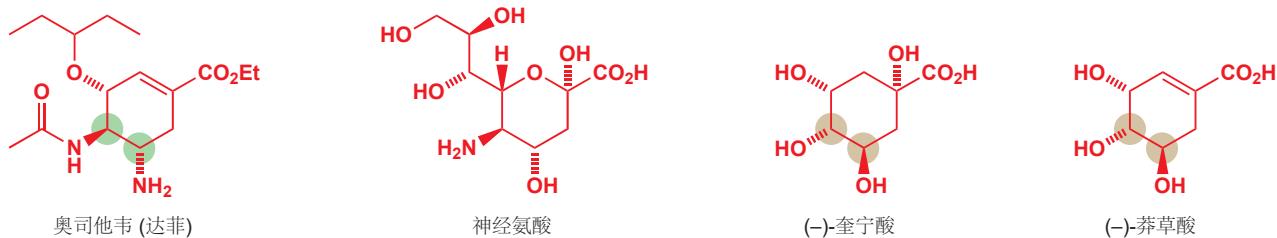
奥司他韦的合成

第二个用化学拯救生命的例子是在最近发生得。上世纪，流感 (influenza) 的几次大规模流行都造成了或多或少的死亡，有时超过百万人。病毒学家告诉我们，全球的流感应大流行是持续存在的危险，且近年来还有多次从其他动物（经常是家禽和猪）进入人类的高侵袭性流感出现。在撰写本书的时候，超过万人死亡的流感还很少，近期最严重的一次是 2009–2010 年主要在墨西哥爆发的猪流感，夺去了 18,000 人的生命。（注：截止译者翻译时，2020 美国流感有两万余人死亡，乙型

毒株引起。) 作为这次流感的背景，1918 年的流感(注：西班牙大流感)也是由同一种毒株(甲型 H1N1)引起，当时有 5 千万到 1 亿人死亡，大约占当时世界人口的 3%。

接种疫苗可以阻止流感的传播，但由于病毒突变速率快，而疫苗生产缓慢，因此很难推广。于是一类被称神经氨酸酶抑制剂(neuraminidase inhibitors)的抗病毒化合物成为了对抗流感的第一道防线。神经氨酸酶是流感细菌所使用的一种酶，以人体细胞表面含有神经氨酸的糖类为目标，可使病毒从宿主细胞内释放。抑制这种酶可以阻止新产生的病毒的传播。

由吉利德和罗氏公司(Gilead, Roche)开发的药物奥司他韦(oseltamivir)(达菲 Tamiflu)就是一种神经氨酸酶抑制剂。与上文所述的 HIV 蛋白酶抑制剂一样，它与酶本身要结合的底物具有足够的结构相似性，但一旦它与酶结合，便能阻碍酶的活性。没人知道假如流感又一次爆发，会需要多少的奥司他韦，因此最安全的办法就是储存这种化合物并为将来做准备。奥司他韦的第一条批量生产路线利用天然产物(-)-奎宁酸(quinic acid)做起始原料。奎宁酸存在于咖啡豆中，但广泛使用时可用的数量是不够的。

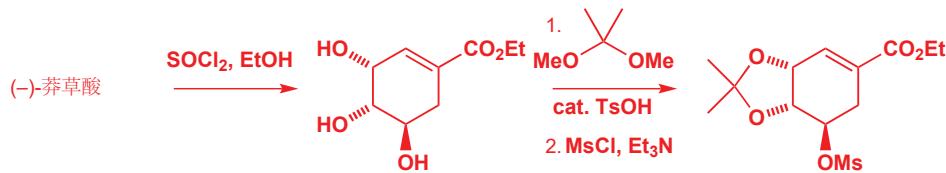


更好的起始原料，也是多年以来一直被用作商品药物原材料的化合物，是(-)-莽草酸(shikimic acid)。莽草酸是一种植物代谢物，是苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸等芳香氨基酸的生物化学前体。生长在中国的八角(spice star anise)中富含这种化合物，可以产出 3–7% 的莽草酸。

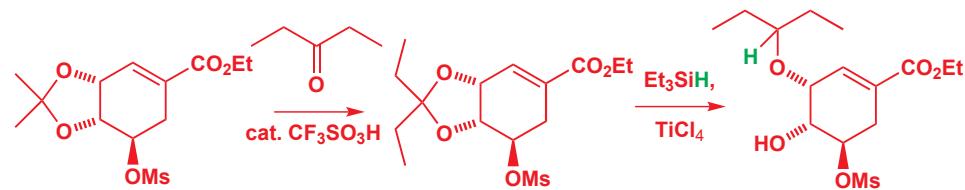
您在 Chapter 42, p. 1154 遇到了莽草酸。

我们都能看出奎宁酸和莽草酸与目标药物具有相似性，而真正值得关心的是涂色的立体中心上两个氨基取代基有立体化学翻转的引入。手性池合成法的一个特征就是通常需要很长的路线来纠正结构和立体化学上相对次要的“错误”。这就是我们使用这样一种有光学纯度，并且烃骨架正确的原料所要付出的代价。

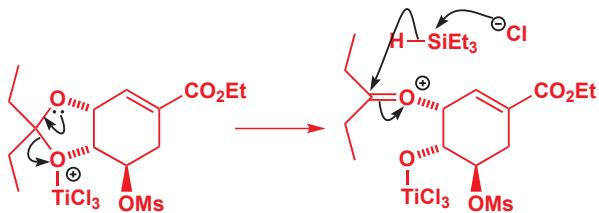
奥司他韦是一种乙酯，酯化反应首先发生，其次是对顺式邻二醇的选择性保护(顺-6,5环体系比反式的同等大小的环系稳定)，然后把剩下的甲基转化为甲磺酸酯离去基团。



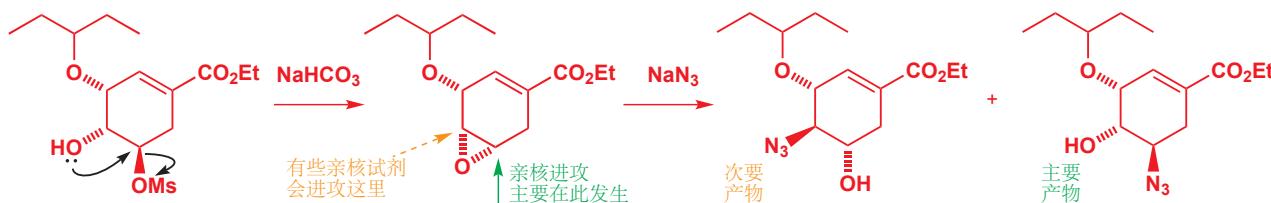
所得的二氧戊环可以结晶，之后再与 3-戊酮交换为新的缩醛，通过还原制得相对有挑战性的含空阻醚(直接与含空阻的卤代烷反应很难避免与之竞争的 E2 消除)。



缩醛的还原由 Lewis 酸催化，并提供氧𬭩离子中间体发生，氧𬭩离子例子会从还原剂三乙基硅烷上获得负氢。硅烷只会与阳离子型亲电试剂反应。氧𬭩离子也可能从另一个方向开环，但在正确的一边开环空阻较小，可能也是由于钛与甲磺酰基取代基有利的相互作用。

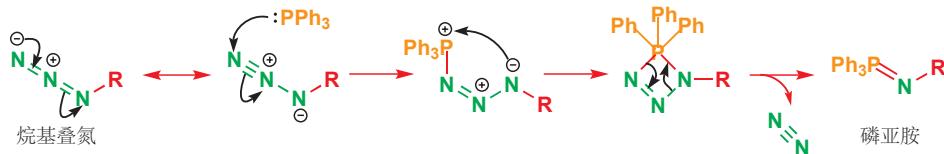


环氧作为关键中间体常见于 1,2-双官能化化合物的合成中，在此情形中，新释放的羟基会在碱性下进攻对甲苯磺酸酯离去基而使环氧关环。

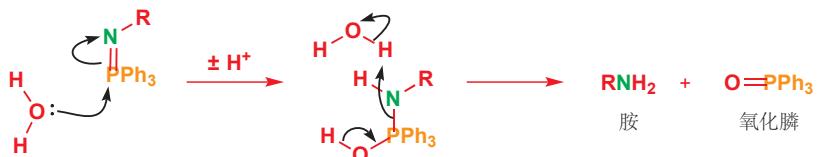


对于奥司他韦下方的两个氨基，我们打算用氮丙环——环氧的氮类似物——开环的办法，有特定立体化学地引入。首先由上面得到的环氧开始，用叠氮根进攻，虽然叠氮根进攻此环氧并不具有完全的区域选择性，但由于我们最后要关氮丙环，因此这两种区域异构体只要具有完全的构型翻转就可以了。

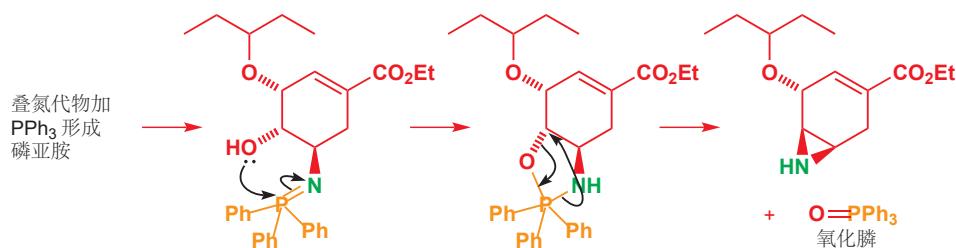
叠氮基可以被三苯基膦还原为氨基，这个反应被称为 Staudinger 反应 (施陶丁格反应，Staudinger reaction)。可能的机理涉及三苯基膦对叠氮基的亲核进攻，然后通过一个四元环中间体形成磷亚胺 (phosphinimine)——注意观察它与 Wittig 反应的相似之处。



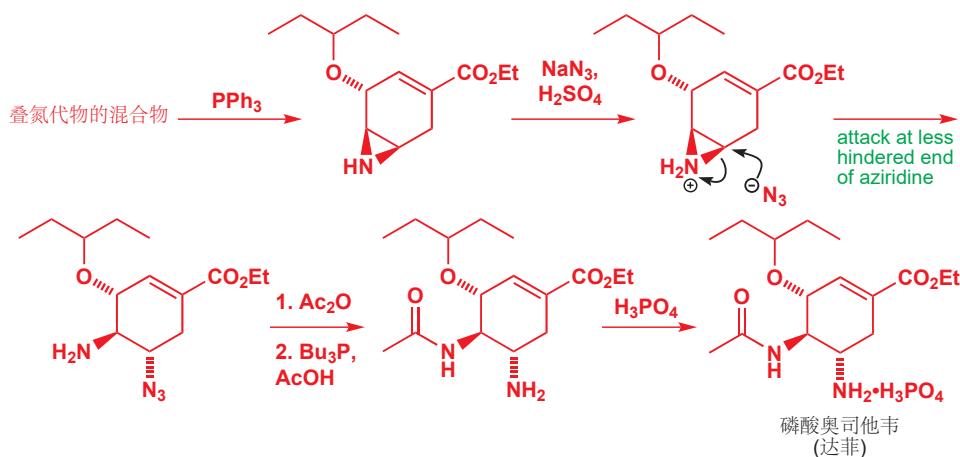
磷亚胺在水的存在下会水解为胺——总体上失去一分子的氮气，另有一分子的水被“解体”，在两个试剂间分享。



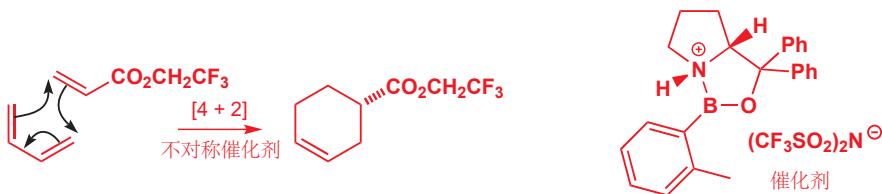
当叠氮基在邻位有羟基时，这个反应还会有一些有趣的变化：磷亚胺中间体会直接被醇截获，并将自己转化为一个离去基团。排出稳定的氧化膦可给出氮丙环，当氮移去离去基团时伴随有立体化学反转。下一页是以叠氮代物区域异构体的主产物为例，所得的结果。



由哪一种叠氮代物开始并不重要：三苯基膦会将它们转化为同一种氮丙环。和环氧一样，氮丙环与亲核试剂会在酸催化剂下反应开环，我们同样使用叠氮根引入第二个氨基，它进攻氮丙环空阻较小的一端。为了使正确的氨基被酰化，我们在叠氮基被还原前引入了酰胺，然后再使用三丁基磷还原，最终用磷酸处理，以稳定磷酸盐的形式得到药物。



不管怎么说，这都不是一条有效的合成路线，不仅是因为两次使用潜在爆炸性的叠氮化物，而且在使用磷的步骤中还会产生大量的浪费。然而，在数年间它一直作为可用的最佳线路，罗氏公司用此方法进行了吨规模的生产。然而，在过去几年中，有多种修饰得以排表，其中最有效的替代路线是由诺贝尔奖获得者 E. J. Corey 于 2006 年设计的一条。Corey 的路线以奥司他韦的环己烷为基础，并用您在 Chapter 34 中了解的 Diels–Alder 反应有效地制取了环己烷。

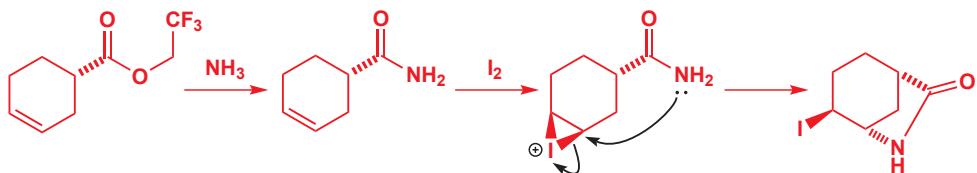


Corey 的研究组在第一步中结合了两种非常便宜的试剂，丁二烯和三氟丙酸烯丙酯，环加成产物具有奥司他韦的骨架。不由天然产物开始既有优点也有缺点：优点在于不需要产量有限的咖啡豆或八角，不再需要纠正错误的相对立体化学，无需在翻转立体中心上浪费资源。然而，如您在 Chapter 41 中所知，制取像奥司他韦这种光学纯的化合物必然需要涉及天然化合物。Diels–Alder 反应

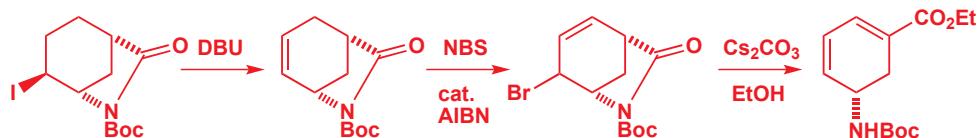
我们在 Chapter 41 中说明了用手性助剂完成的不对称 Diels–Alder 反应，但避免额外的步骤并能循环使用手性原料对于大规模生产便宜许多。

由 Lewis 酸催化，因此通过使用催化量的手性 Lewis 酸（结构显然以 CBS 催化剂为基础，p. 1114）可以诱导环加成反应具有对映选择性。

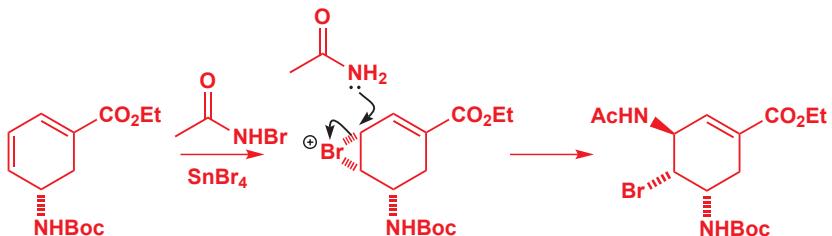
Diels–Alder 反应产物中有酯基处在正确的位置上，他又使用这单个的一个手性中心上的立体化学来控制分子中其他中心上的立体化学。我们在 Chapters 32 和 33 中讨论过这种策略，在此情形中，使用有拴绳的亲核试剂 (p. 847) 即可让第一个氨基以正确的立体化学引入。于是将酯先转化为酰胺，然后再用碘单质处理，可通过碘代内酯化的氮等价版本（碘代内酰胺化）放置一个与酯基 *syn* 的氮并使碘原子反式。



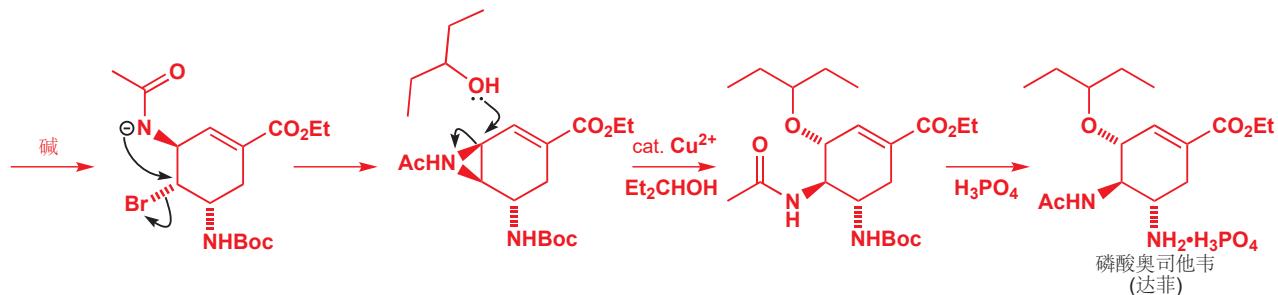
下一个关键中间体是一个双烯，由碘代物全面的氧化反应得到：首先将氮保护并将碘消除，只能得到一种烯烃；然后用 NBS 自由基溴化，并用碱在乙醇中处理，既能将溴(共轭)消除，又能水解掉内酯并给出双烯中间体。



现在要引入第二个氮取代基。在双烯缺电子性较弱的一端，用 *N*-溴代乙酰胺 在 SnBr_4 的存在下溴化，所得的溴𬭩离子中间体会被乙酰胺在较活泼的，与另一个烯烃相邻的一端开环，得到反式双直立产物。



用碱处理可使之环化为一个氮丙环，这次的醚则使用一个铜催化的，与氮丙环在 3-戊醇中的开环反应引入。而后用磷酸移去 Boc 保护基并随之得到产物磷酸奥司他韦。



总体来看，Corey 的路线仅仅用了 12 步，并得到 30% 的产率——大约是由莽草酸开始的路线产率的二倍。但仍有许多工作需要完成：其中数步需要不适宜工业使用的条件和溶剂 (如四氯化碳)。

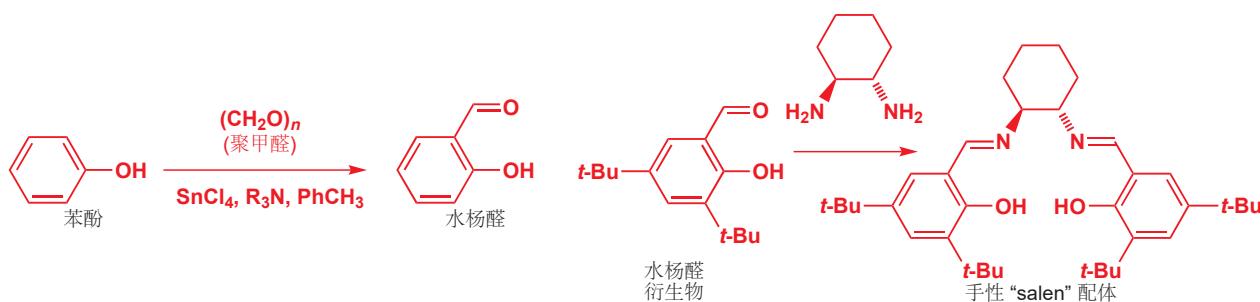
进步始终在产生之中，自 2006 年以来，也有报道出更短的线路。从某些方面来说，如果我们不再需要这项目前来看关键的工作，那才是最好的，但全世界的化学家仍然在以类似的方式工作，来减轻人们由疾病带来的痛苦和潜在痛苦。

有机化学的未来

并非所有的有机化学家，都能参与到像推出救命的抗病毒药物这样令人兴奋的项目中。这样的项目必须有人参加：耐药细菌正在追赶我们目前的抗生素范围，有机化学家团队与生物学家合作将会建立抵御这些感染的下一道防线。不过，这些前沿项目所使用的化学，通常来源于其他机构的化学家工作的产物，发现它们的人对它们将来所发挥的作用一无所知。

以拯救了数百万人的英地那韦的合成为例。如果没有 Sharpless 和 Jacobsen 不对称环氧化反应、催化不对称还原反应、对映选择性的烯醇盐烷基化反应，以及曾经尝试过，但未在最终合成法中使用的反应，或者有机化学家在学术和工业研究实验室中对这些反应的发展，我们最终都得不到这种药物。我们能听到一些比较著名的名字，如 Sharpless、Jacobsen 和 Noyori 发明了这些方法，而其他人则又改进和优化了这些方法，还有一些人则将它们应用到了新的分子类型上。再往前推，这些工作又建立在其他化学家的工作之上。

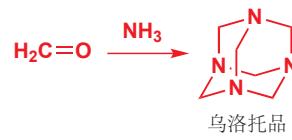
仅仅对于英地那韦合成法中的一个步骤，我们也可以进行深入的研究。1980 年，帕尔马大学的 Giovanni Casiraghi，一个知名度较低的化学家在 *Journal of the Chemical Society* 上发表了一篇论文，有关苯酚和甲醛之间有选择性的反应。他和他的同事们发现，以 SnCl_4 为催化剂，可以在甲苯中实现受控地制取水杨醛的反应。这个反应有邻位区域选择性，文章也描述了能给出很好产率的相当具体的反应条件。



这个反应用于取代的水杨醛也同样成功。Jacobsen 在开发不对称环氧化反应时使用 salens 作为催化剂，也是部分地由于它们能由水杨醛很容易地制取。

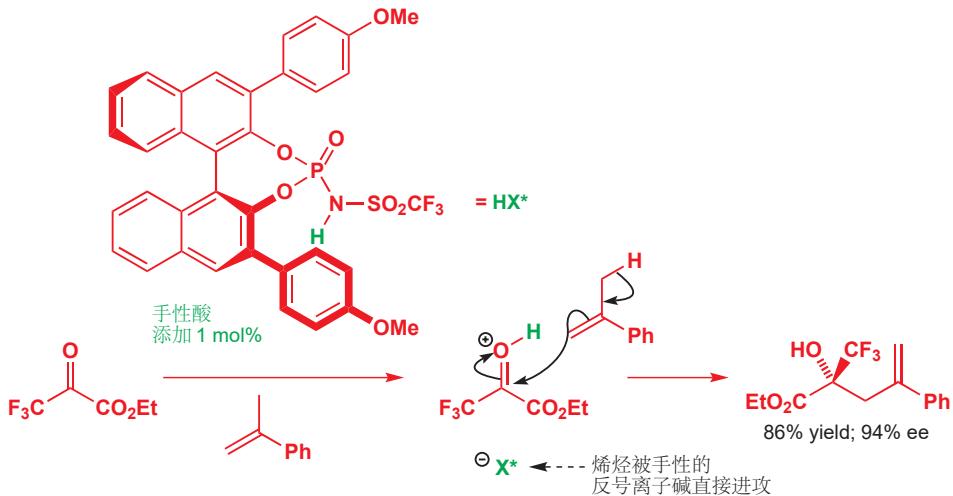
Jacobsen 环氧化是大规模制备合成英地那韦所需的顺氨基茚醇最佳的方法。这个过程也是整个合成法的基石。Casiraghi 做梦也不会想到，他的工作有一天能够在这样一个生死攸关的事情上发挥作用。他的四个同事、Jacobsen，以及更多的同事都不能清楚地看见他们研究工作在未来的应用。从一个研究的本质出发，预测结果以及应用是不可能的。但有一件事可以肯定：好的研究和令人兴奋的发现都来源于对有机化学基本原理的透彻理解。

当 Jacobsen 在 1998–99 年详细地描述环氧化反应时，Casiraghi 方法又被抛弃了，取而代之的是在甚至更早的时候，由 Duff 中 1930s 年代完成的方法。引人注目的 Duff 反应（达夫反应，Duff reaction）使用乌洛托品（六亚甲基四胺 hexamethylenetetramine），甲醛和氨的低聚物提供了额外的碳原子。否则也不会出名的 Duff 现在在伯明翰科技学院（Birmingham Technical College）工作。在 1972 年末，在纽约斯克内克塔迪的 GEC 化学实验室工作的 William E. Smith 发现，曾用



$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 做催化剂，可以更通用地，并以更高产率完成 Duff 反应。尽管如此，这种方法的产率都比 Casiraghi 方法低，但由于它使用的有毒试剂更少（尤其是避免了化学计量锡的使用），因此更适用于大规模生产。当 Duff 发明这个反应，或者当 Smith 修饰反应条件时，谁也不会想到“不对称合成”云云。发明者并不能预料自己的发现重要与否。

那么有机化学会向何方发展呢？在我们写这一章的时候，有机反应的领域正在取得进展，在十年前，这种进展就几乎是不可思议的。例如，2005 年以来进行的一项工作表明，我们能让许多阳离子的反应，即使只是在一个手性阴离子附近，就能形成单一对映体的产物，例如下面这个反应，从 2008 年开始，这有望再次革新化学家制取手性化合物的方法。



寻找药物是一件困难的工作，每年推出新药的数量正在下降，同时要超越现有疗法十分困难和昂贵，对于安全性要求也更严格了。不过，新药的研究仍未止步，没有别的原因，正是因为...我们可以研制它们！那么对于哪些从未被制出过的分子的类别呢，仅仅因为我们不需要它们吗？在它们之中，有些分子可能具有我们想要一个潜在药物表现出的所有性质。目前，被称为定向多样性合成 (diversity orientated synthesis) 的技术正在解决上述想法——如何简单而高效地制取和研究这些可能有革命性前景的分子。虽然现在下结论还为时过早，但我们希望这些技术能为我们找到全新的方法来攻克疾病，并让我们在疾病的斗争中取得新的突破。

大自然是一位卓越的合成化学家，有机化学家花费了上一个世纪来探索比自然界更有效的分子结构构建方法。大自然用某种方式构建分子可能由于它们别无选择——只有酶让分子存在的时候，分子才能被生物合成；而酶只由同样的 20 种氨基酸组成；氨基酸由相同的核糖体被构建到蛋白质中。核糖体是宇宙中最复杂、最美丽的分子结构，但它只能用于制造蛋白质。而化学家有元素周期表，有各种原料供应，在实验中加上他们的聪明才智，可以制造各种东西。有时候，化学家会利用自然界中的酶完成任务，或者迫使酶进化，更好地完成任务。通过在细菌中复制有用的酶，并迫使他们变异，诱导出高速进化，化学家可以创造出比他们原本的“野生型”祖先更好、更快，并能在不同温度下工作的酶。

化学家使用自然界永远不会使用的化学反应也十分常见——任何已知的生物过程都不会利用 Rh、Ru、Pd 或磷配体。化学家下一步将制造什么分子，他们将如何制造它们，这些问题可能决定未来大量人口的福祉，但在此之前，我们也许可能什么都不知道。

当您超出本章的范围，继续学习有机化学，上文描述的未来就掌握在您手中了。果真如此的话，您会想要阅读更多在更专业的领域上现代的工作。对于我们只简单地接触了相关主题的领域，您的大学图书馆会提供专业书籍供您选择，如轨道和化学反应，NMR 光谱法，分子建模，物理有机化学，光化学，酶的机理，生物合成，金属有机化学，不对称合成，超分子化学，聚合物和材料化学。这本书已经为您装备了足够的基础有机化学知识，以便您在探索这些主题时保有理解和享受，也许还能让您发现值得用一生去探索的内容。本章和本书中提到的许多化学家都是由一名大学生开始他们的职业的，而您——在这样一个对化学的理解比以往任何时候都丰富的时代，在信息比以往任何时候都容易检索到的时代，在有机化学家和其他学科的联系比以往都更加紧密的时代——学习化学，是无比幸运的。

延伸阅读

概述 20 世纪最重要的药物分子的信息，见 *Chemical and Engineering News*, 2005, Jun 20 edition.

英地那韦合成法: I. W. Davies and P. J. Reider, *Chemistry and Industry (London)*, 1996, 412–15. G. Casiraghi, G. Casnati, G. Puglia, and G. Terenghi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1980, 1862–65.

由莽草酸的奥司他韦合成法: M. Federspiel and group, *Organic Process Research & Development* 1999, 3, 266–274. Corey 的奥司他韦

合成法: Y-Y. Yeung, S. Hong, and E. J. Corey *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 6310–631.

手性 Brønsted 酸: M. Rueping, B. J. Nachtsheim, W. Ieawsuan, and I. Atodiresei, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, **50**, 6706.

定向多样性合成: D. Morton, S. Leach, C. Cordier, S. Warriner, and A. Nelson, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, **48**, 104.

检查您的理解



为确保您真正掌握了这一章的内容，请尝试解决本书 Online Resource Centre (在线资源中心) 中的习题:

<http://www.oxfordtextbooks.co.uk/orc/clayden2e/>

This page intentionally left blank

本页特地留白

生物化学中的机理

50

联系

基础:

- 酸碱性 ch8(8)
- 羰基化学 ch12 & ch14(10-11)
- 立体化学 ch16 (14)
- 构象分析和消除反应 ch18-ch19 (16-17)
- 烯醇盐的化学与合成 ch24-ch30 (25-26)
- 周环反应 ch35-ch36 (34-35)
- 反应机理的确定 ch13 & ch41(39)
- 杂环 ch42-ch44 (29-30)
- 不对称合成 ch45 (41)
- 硫化学 ch46 (27)
- 生命的化学 ch49 (42)

目标:

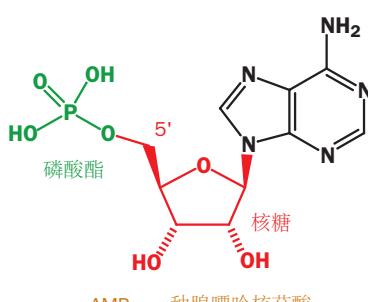
- 大自然如何使用普通的有机机理制造小分子
- 酶是大自然的催化剂，它们可以使反应加快 10^6 或更多倍
- 辅酶和维生素是大自然使用的普通有机试剂
- NADH 参与的还原反应
- 吡哆醛参与的还原胺化，脱氨化和脱羧反应
- 赖氨酸烯胺，辅酶 A 及磷酸烯醇丙酮酸参与的烯醇化学
- 硫胺素作为 d^1 试剂参与的极性反转化学过程
- 生物素的羧化反应
- FAD 参与的氧化反应
- 大自然如何制造芳香氨基酸

展望:

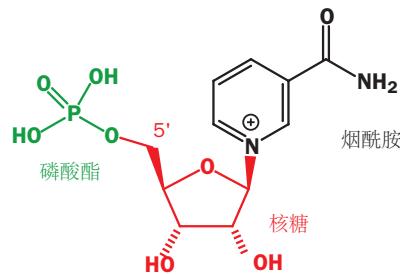
- 天然产物 ch51

大自然的 NaBH_4 是一种核苷:NADH 或 NADPH

在 Chapter 49(42) 中，我们花费了一些时间讨论核苷酸的结构与它们在蛋白质合成中作为密码子的用途。如下左侧给出了 AMP 的结构帮您回忆，而右侧则是一个新的烟酰胺核苷酸。



AMP—一种腺嘌呤核苷酸



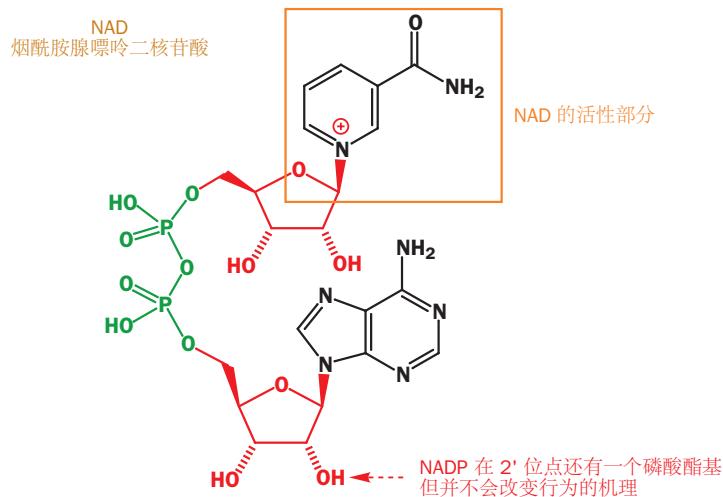
一种烟酰胺核苷酸

注：本章是一个附加章，来自原书第一版，这些关于生物化学机理的一些具体讨论在第二版中被删去，现翻译作为补充。原文的章号都是第一版章号，我在后面括注了对应的第二版章号。

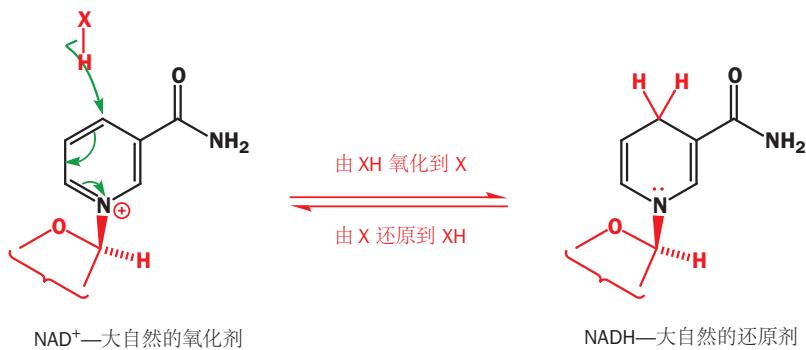
本文档英文原版下载：

<https://global.oup.com/uk/orc/chemistry/clayden2e/01resources/chapters/>

这两种核苷酸可以通过焦磷酸酯相连为二核苷酸。注意观察，这种连接方式与核酸中的不同。核酸是在 3'-5' 位点之间通过单磷酸脂连接而成的。而如上的结构则是在两个 5'-位点通过焦(二)磷酸酯连接而成的。

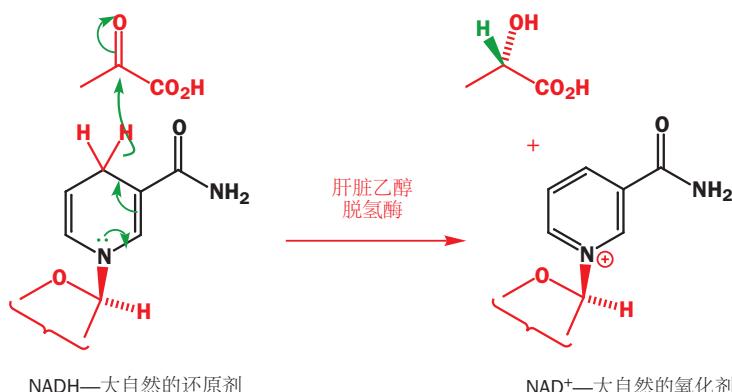


同样,请注意观察吡啶环氮原子上的正电荷。这是分子完成其全部工作所使用的部分,从此开始,为了清晰,我们将仅画出这一活性部分。这就是 NAD^+ , 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide),它是大自然最重要的氧化剂之一。有些反应会使用 NADP 替代,但它与前者的区别仅仅在于在核苷上多了一个额外的磷酸酯基,而完成其工作的仍然是之前的相同部分。 NAD^+ 和 NADP 都通过从另一个化合物上接受一个氢原子及一对电子而运作。还原后的化合物被称为 NADH 和 NADPH 。



NAD^+ (和 NADP) 的还原反应是可逆的, NADH 本身也是一个还原试剂。我们首先将着眼于它们的反应中的一种: 酮典型的还原反应。此酮为丙酮酸, 还原产物为乳酸, 它们都是重要的代谢物质。反应被酶肝脏乙醇脱氢酶催化。

► 酶的名字通常选自它们的由来和它们的工作以及词尾“酶(ase)”。
脱氢酶很明显指的是一种移去(或添加)氢的氧化还原酶。



此反应也会在实验室中通过 NaBH_4 作为还原剂而完成, 但二者之间有一重大差异。 NaBH_4 反应的产物必定是外消旋的——在化合物、试剂以及溶剂中都没有添加任何的光学活性。



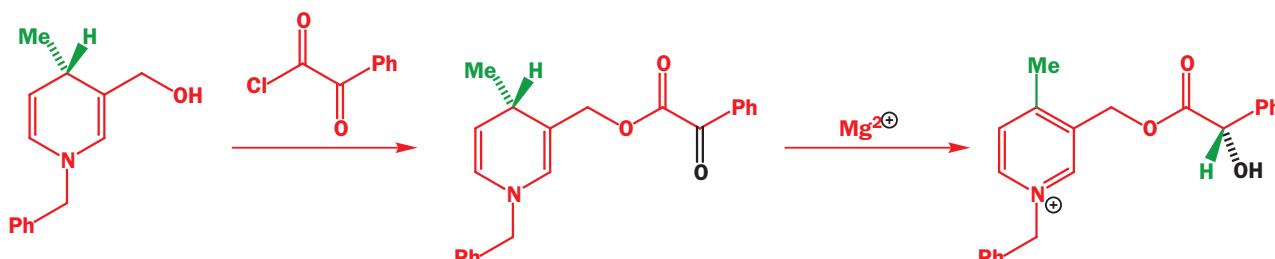
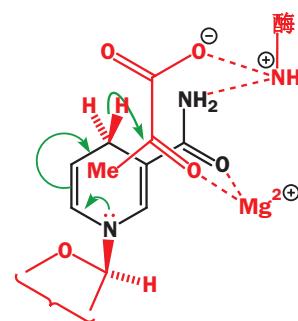
但酶促反应的产物是光学活性的。丙酮酸羰基的两面是对映异位的，通过控制，加成反应可以只在其中一面发生，反应会给出乳酸的单一对映体。



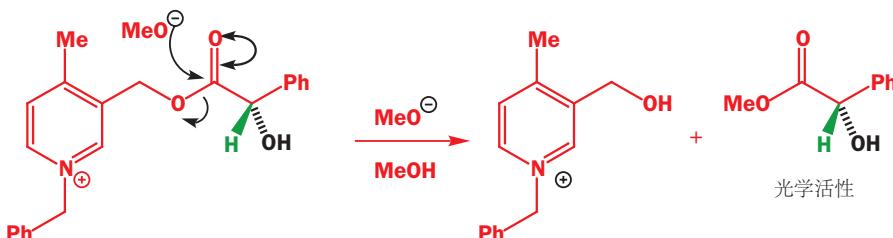
酶与试剂 NADH 均为单一对映体，它们会结合 (bind) 以合作工作。酶既会与底物 (丙酮酸) 结合，又会与试剂 (NADH) 结合，特定的结合方式使负氢只会传递到酮的一个对映异位面上。丙酮酸在生理条件下以阴离子形态存在，于是它会与酶上赖氨酸残基带正电的氨基紧密结合，此位点同时与 NADH 的酰胺基结合。酶还会携带一个 镁(II) 阳离子，它同时与 NADH 的酰胺基和丙酮酸的酮结合。如果此模型正确，那么在 NADH 的非对映异位 CH_2 中，只有 (图中) 朝上的 H 原子可以传递给丙酮酸。由氘代标记实验可以证实。

使用一个简单得多的还原剂，也可以搭建提供支持上述模型证据的模型体系。所用的二氢吡啶用伯醇取代基替代了 NADH 中酰胺基，还用简单的苄基替代了核苷酸取代基。此二氢吡啶可与酮酸成酯。当用 镁(II) 阳离子处理此酯时，就会发生分子内立体专一性的还原反应。一个负氢离子会从替代了 NADH 中 CH_2 基团的立体中心上传递到酮酸上。

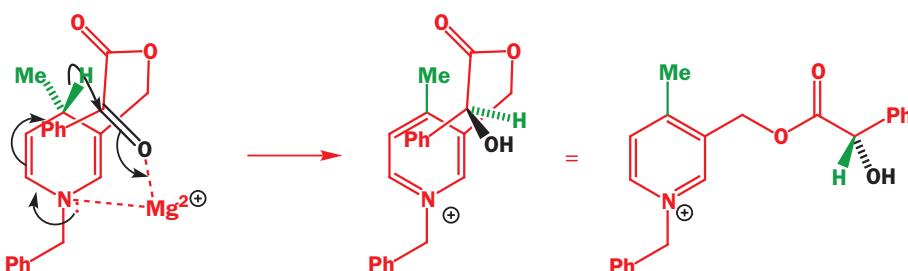
如果您对对映选择性的反应，以及 NaBH_4 必定给出外消旋混合物的原因不清楚，请重新阅读 Chapter 45(41)。如果您对“对映异位”和“前手性”的属于不清楚，请重新阅读 Chapters 32(31) 和 34(32)。如果您对对映体是什么都不清晰，那么您必须立刻重读 Chapter 16(14)。



当用甲氧基阴离子的酯交换反应将酯断裂后，所释放的羟基酯是有光学活性的。

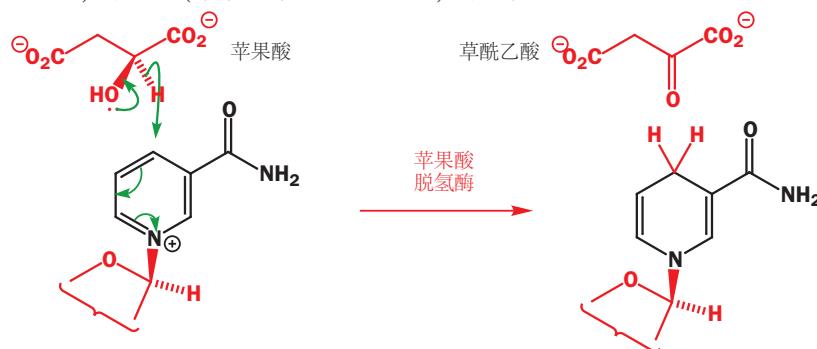


反应的细节，甚至是酮被 镁(II) 离子活化的部分，很可能也是对 NADH 反应的很好的模型。可能的过渡态会与上方的 NADH 过渡态非常相似。



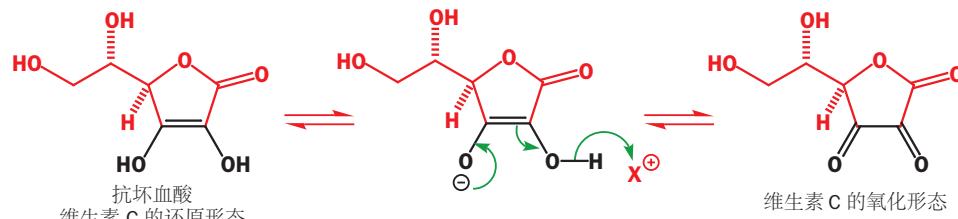
► 还有两个更复杂的反应，稍后，我们会在讲到搭建碳–碳键的关键试剂，乙酰辅酶A时遇到。

很多其他的反应也会用到 NADH 做还原剂，或用 NAD⁺ 做氧化剂。在三羧酸循环（见 p. 1393 的表格）中就用到了三分子的 NAD⁺。其中一种氧化反应是一个简单的由仲醇（苹果酸 malate）得到酮（草酰乙酸 oxaloacetate）的转换。



► 抗坏血酸通常被描述为抗氧化剂（antioxidant），而不描述为还原剂，不过这二者在机理层面上是相同的。

其他的氧化还原剂包括二核苷酸 FAD（黄素腺嘌呤二核苷酸 flavine adenine dinucleotide），以及我们将在讨论硫胺素（thiamine）的化学时遇到的硫辛酸（lipoic acid），还有您已经在 Chapter 49 中遇到了的抗坏血酸（维生素 C），抗坏血酸可与形成稳定的烯醇阴离子，并将一个氢负离子传递给合适的氧化剂。



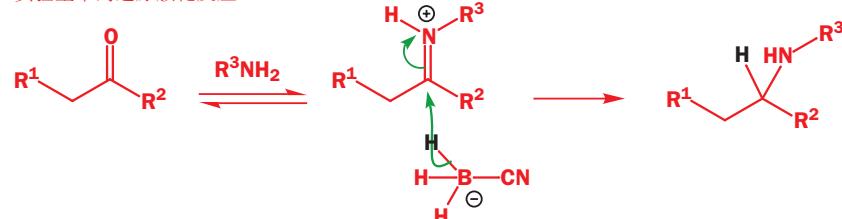
在此机理中“X⁺”代表一种氧化剂——也许是危险的活泼过氧化物，或者甚至是 Fe(III)，必须被还原为 Fe(II) 以参与许多包含基于铁的酶的反应循环。

大自然的还原胺化反应

■ 关于更多还原胺化反应的内容，请见 Chapter 14(11)。

实验室中合成胺最好的方法之一是还原胺化反应（reductive amination），其中有由羰基化合物和胺形成的亚胺被还原为饱和胺。常用的还原剂包括 NaCNBH₃ 和有催化剂的氢气。

实验室中的还原胺化反应：

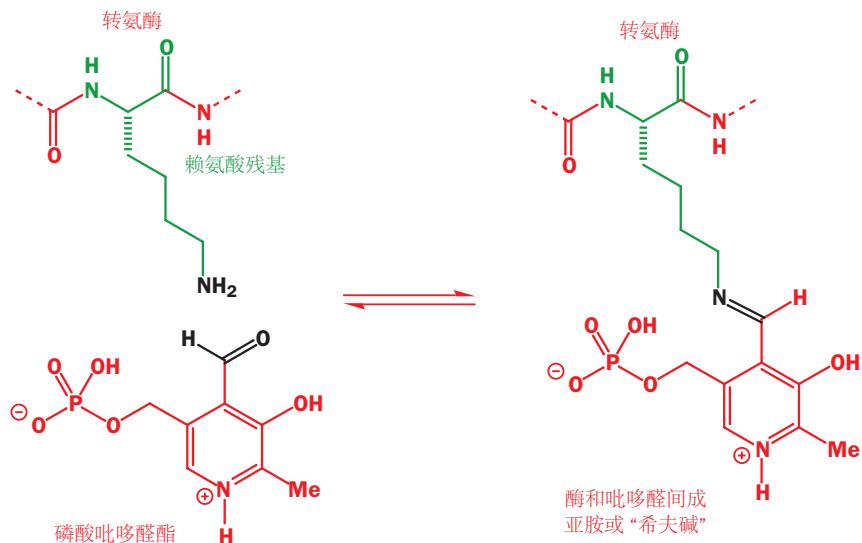


这个反应当然要产出外消旋的胺。但自然界会将这个简单的反应转换为一个立体专一性而可逆的反应，它的简单与智慧产生了美丽。试剂是一对称为吡哆胺（pyridoxamine）和吡哆醛（pyridoxal）的被取代的吡啶。

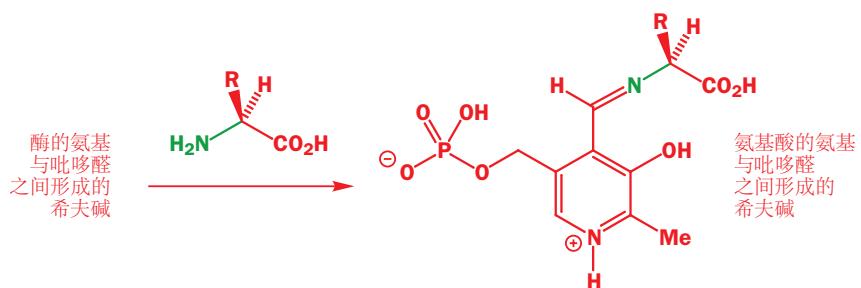


您可能会想象，吡哆胺是吡哆醛与氨发生还原胺化反应的产物。但事实上并非如此。大自然会使用氨基转移 (amine transfer) 过程而非简单的还原胺化反应，催化此过程的酶是一类转氨酶/氨基转移酶 (aminotransferases)。

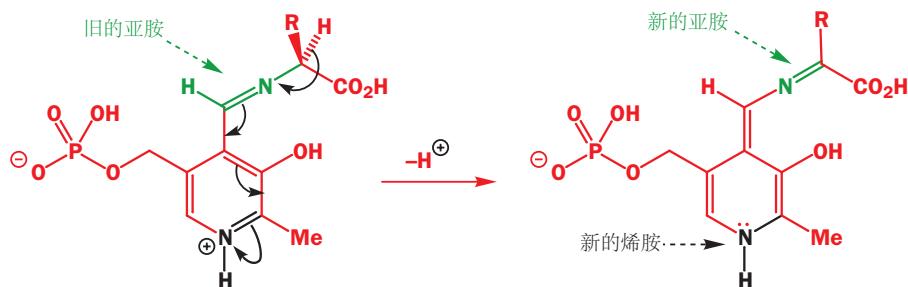
吡哆醛是一种辅酶 (coenzyme)，被携带在酶中赖氨酸残基的侧链上。赖氨酸具有一条长而灵活的侧链，包括四个 CH_2 基并以伯氨基 (NH_2) 结尾。此基团会与吡哆醛形成亚胺 (生物学家称亚胺为“希夫碱 (Schiff base)”)。由于亚胺的形成反应很容易可逆，因此亚胺是用于此目的的很好的官能团。



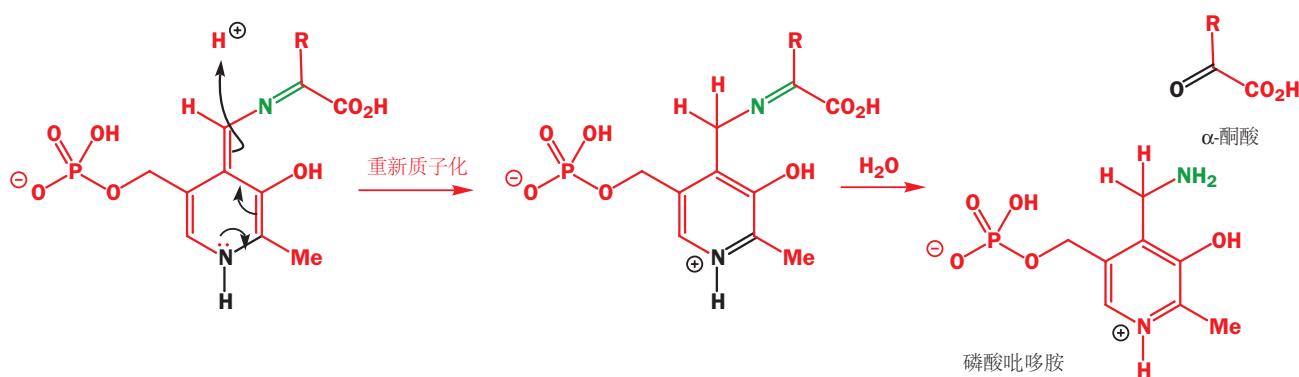
当需要进行还原胺化或其逆反应时，吡哆醛会被从赖氨酸上转移到底物的羰基上，由此形成同类的一种新的亚胺。最重要的底物是氨基酸和它们的等价 α -酮酸。



现在，一项简单而又令人惊喜的化学将要发生了。以吡啶上质子化的氮作为电子槽，氨基酸的 α 质子可被移去，由此会在分子的顶部形成新的亚胺，吡啶环上也会形成烯胺。



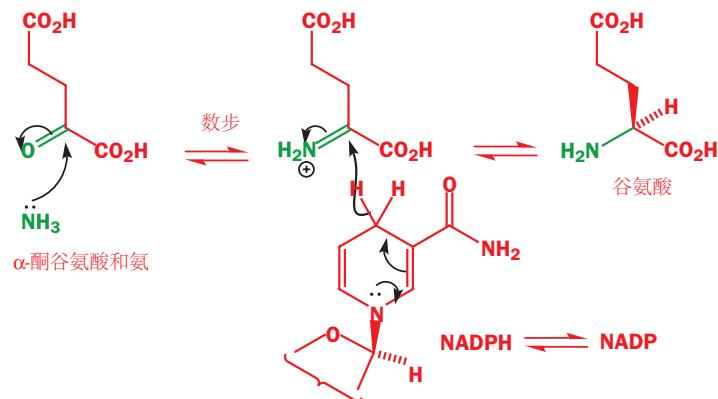
现在，电子可通过吡啶环返回，并在分子的顶部获取一个质子。此质子的来源多种多样，而更加值得注意的是，整个过程将质子从氮的一侧转移到了另一侧。此亚胺的水解可释放吡哆胺和酮酸。所有天然氨基酸都通过此机理，受转氨酶催化，与其等价的 α -酮酸 处于平衡中。



此反应的逆反应可以由 α -酮酸 立体专一性地制取氨基酸。事实上，整个循环通常是通过一种氨基酸转变为等价 α -酮酸，同时另一种 α -酮酸 转变为等价氨基酸而建立的。这是完整的氨基转移过程。

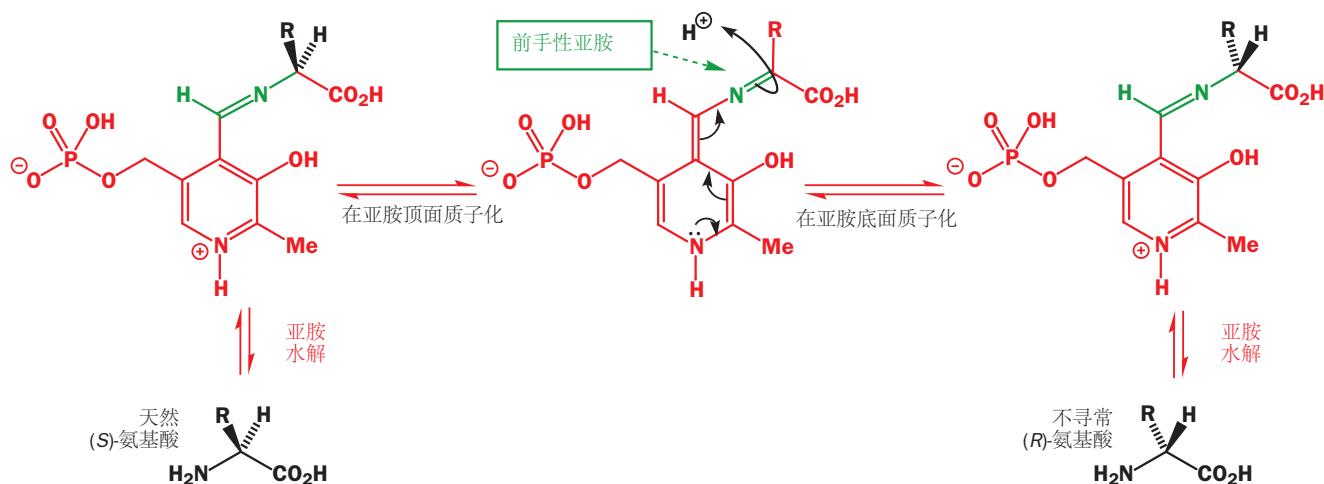
在制造蛋白质等等过程中会消耗氨基酸，因此为了长久运行，还必须从某个地方引入氨。这个环节中关键的氨基酸是谷氨酸。通过 NADPH 和氨的还原胺化反应。可以由 α -酮酸构建谷氨酸。

现在，其他氨基酸便可由谷氨酸通过氨基转移过程制取了。在它们发挥作用过后，至少在哺乳动物中，它们还会通过氨基转移过程转换回谷氨酸，并将其中的氮以尿素形式排出。

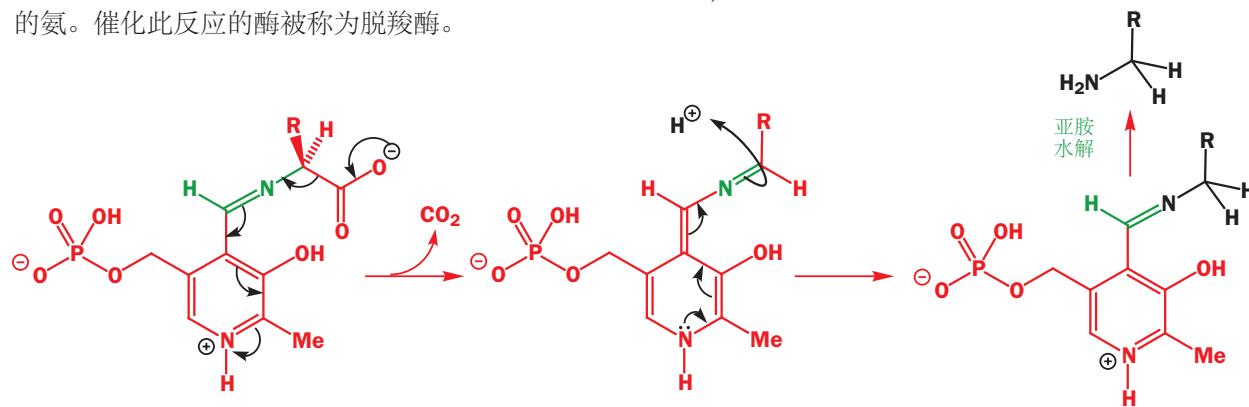


吡哆醛是氨基酸的生物化学中万能的试剂

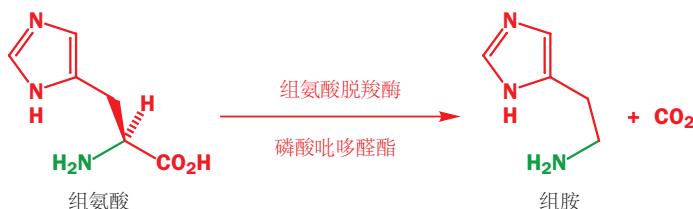
吡哆醛也是氨基酸其他反应中的试剂。这些反应都包含亚胺做中间体。最简单的是通过先失去一个质子，再在烯胺的另一面重新质子化而完成的氨基酸的外消旋化。下图中间所示的烯胺，可以在前手性亚胺（绿色所示）的任何一面被质子化。在底面质子化会重新的先开始的天然氨基酸，而在顶面质子化，再经历亚胺的“水解”（事实上是转移到酶的赖氨酸残基上）则可得到不寻常氨基酸。



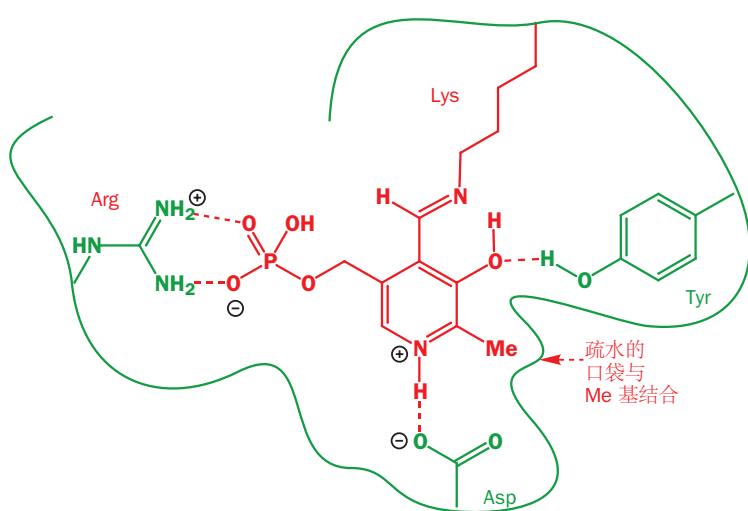
与之非常相似的反应是脱羧反应。由相同的亚胺开始，以非常相似的机理，我们可以失去一个二氧化碳而不失去质子。亚胺被质子化后再经历转移，即可释放对应于原始氨基酸的氨。催化此反应的酶被称为脱羧酶。



在 Chapter 43(29) 中，我们提及了组胺在促进胃酸分泌及造成胃溃疡上的作用。药物西咪替丁 (cimetidine) 就是为了抵抗组胺的作用而设计的。在体内，组胺由组氨酸经历上述机理的脱羧过程产生。

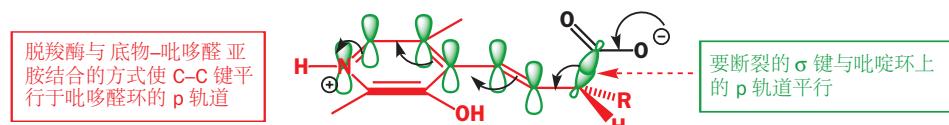


同样的试剂在同样的底物（氨基酸）上是如何做出截然不同的两件事——移去或交换质子，以及脱羧——的呢？答案当然在酶上。酶与吡哆醛结合的格外紧密，它利用了所有可用的途径：羟基和磷酸酯基，带正电的氮甚至是甲基。下图显示了吡哆醛的赖氨酸亚胺与转氨酶可能的结合方式。

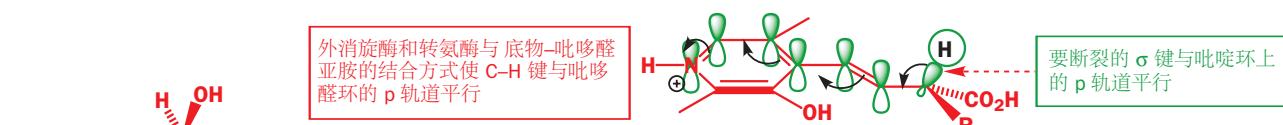


绿色线显示了酶链想象中的形状，其中酸性基团与碱性基团都与辅酶成氢键。甲基周围是氨基酸的烷基取代基，它们形成了一个疏水区域。即使赖氨酸与底物交换，这些相互作用也仍然存在。底物与酶上的其他基团也会通过类似的相互作用连接。

对反应的选择起到控制作用的，是不同的酶与底物—吡哆醛亚胺结合方式的不同。脱羧酶结合后，要断裂的C-C键被放在与吡啶环正交的位置上，于是与环上的p轨道平行。那么这根键就可以断裂并失去CO₂。



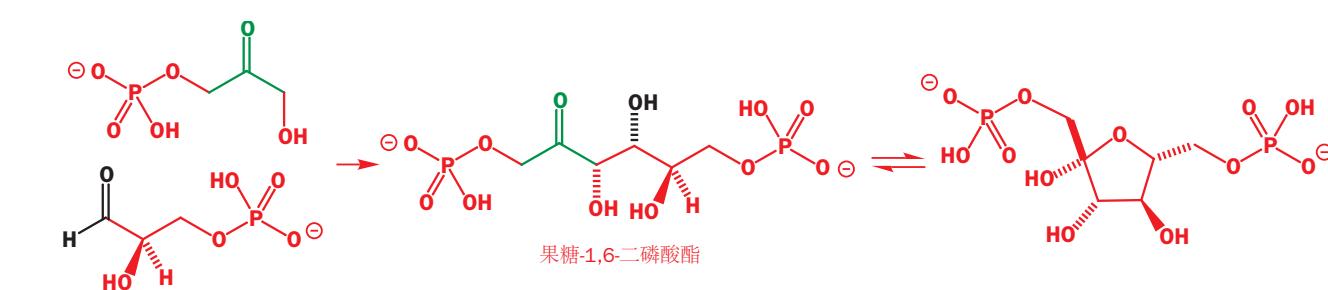
而外消旋酶和转氨酶与底物—吡哆醛亚胺的方式使C-H键与环上p轨道平行，于是会失去质子。酶不会不加选择地加速反应——它们只会选择性地促进某些反应的发生，使之盖过甚至是在相同的试剂下能发生的其他反应。



大自然的烯醇—赖氨酸烯胺和辅酶A

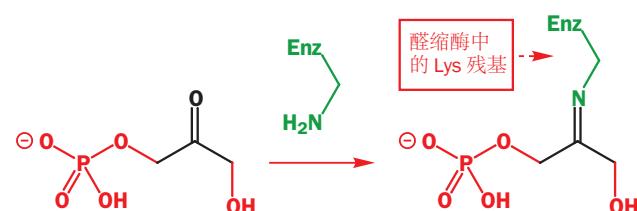
糖酵解(glycolysis)途径用于分解葡萄糖产生能量，它会产生较小的分子用于柠檬酸循环(citric acid cycle)。反过来，它还可以由两个三碳碎片合成六碳糖果糖(fructose)。其关键反应是这两个C₃糖结合起来的步骤。它们是甘油醛(glyceraldehyde)和二羟基丙酮(dihydroxyacetone)，我们在上一章已见过它们与它们的相互转换。

这个反应实际上就是酮糖磷酸酯的烯醇，与亲电的甘油醛磷酸酯之间的羟醛缩合反应，催化此反应的酶也被相称地命名为醛缩酶(aldolase)。产物是六碳酮糖果糖-1,6-二磷酸酯。

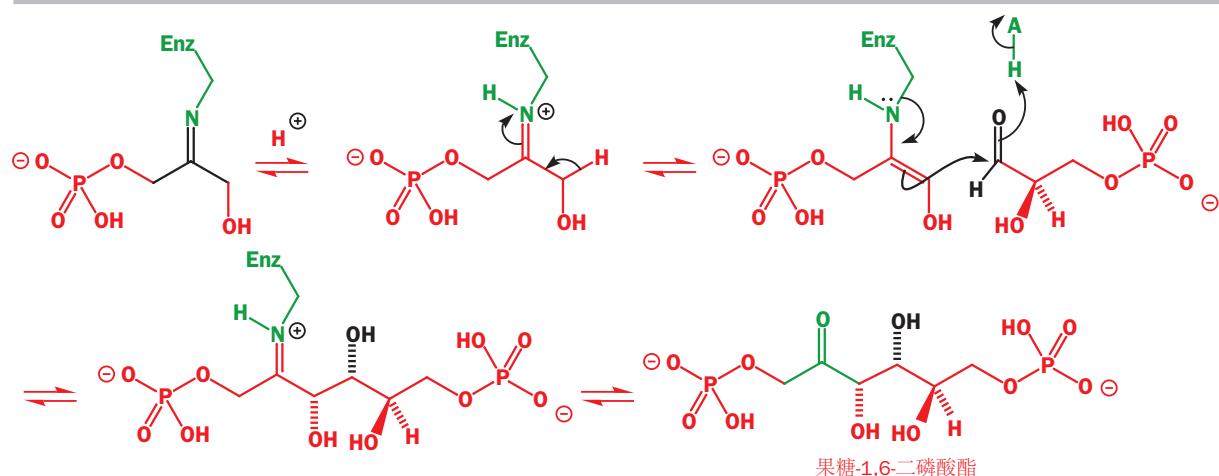


■ 醛缩酶分子的剩余部分以“Enz”表示。

在此羟醛反应中并没有形成过真正的烯醇阴离子。相反是酶中的赖氨酸残基与三碳酮糖先形成了亚胺。



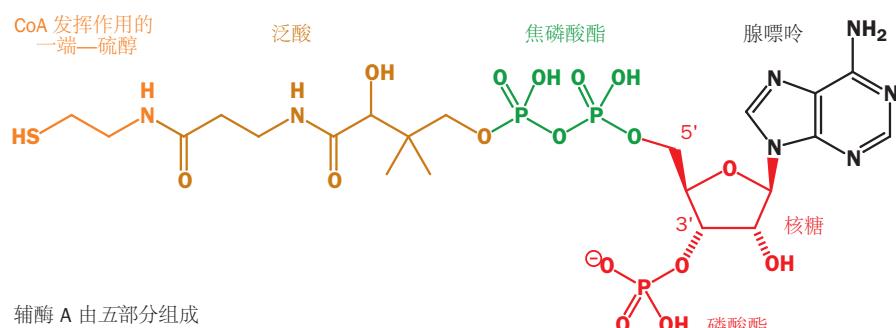
然后发生质子转移使此亚胺转化为了烯胺，烯胺扮演了羟醛反应中的亲核试剂。立体化学控制(这是一个syn羟醛反应)来源于这两个分子被酶控制结合在一起时的方式。所得产物是一个亚胺，可被水解为果糖-1,6-二磷酸酯的开链式。



自然界中的许多其他反应也会使用烯胺，大多数都是赖氨酸的烯胺。然而，还有一种更长久的羟醛等价物，基于由辅酶 A (coenzyme A) 衍生的硫醇酯。

辅酶 A 和硫醇酯

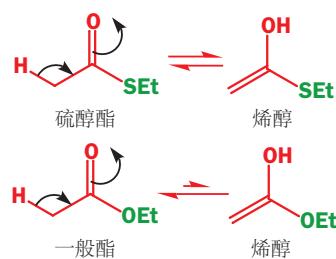
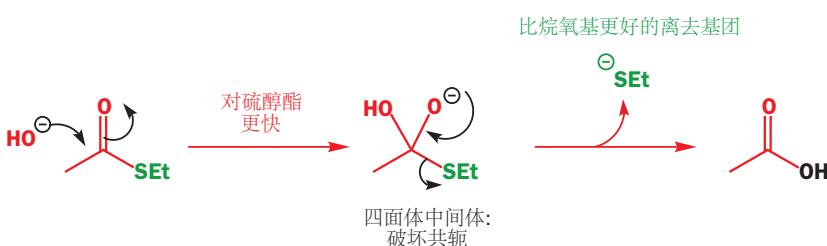
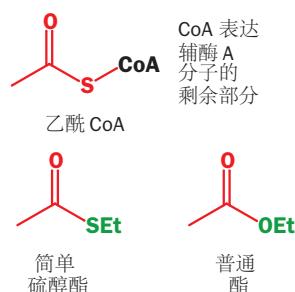
辅酶 A 的一端是一个腺嘌呤核苷酸，通过 5'-焦磷酸酯基与泛酸 (pantothenic acid) 相连，泛酸是一种长得非常像三肽的化合物，然后泛酸又与一个氨基硫醇相连。下图将它的结构分为这几部分。



请将此结构与 NAD 的对比—腺嘌呤核苷酸与之相同，同样也用 5'-焦磷酸酯连接。区别在于，连接的另一端是一个类三肽分子而非另一种核苷酸。核糖环上的 3'-磷酸酯基同样没有出现在 NAD 中。

事到如今，您应该理解，这个分子的很大部分都是用来与催化 辅酶 A 反应的各种各样的酶相互作用的，因此我们挑其中有用部分并将其缩写为 CoASH，其中 SH 是关键的硫醇官能团，我们所会感兴趣的所有反应都将是关于 CoASH 的酯的。它们是硫醇酯，与一般的“醇酯”对照，它们的一些区别需要强调。

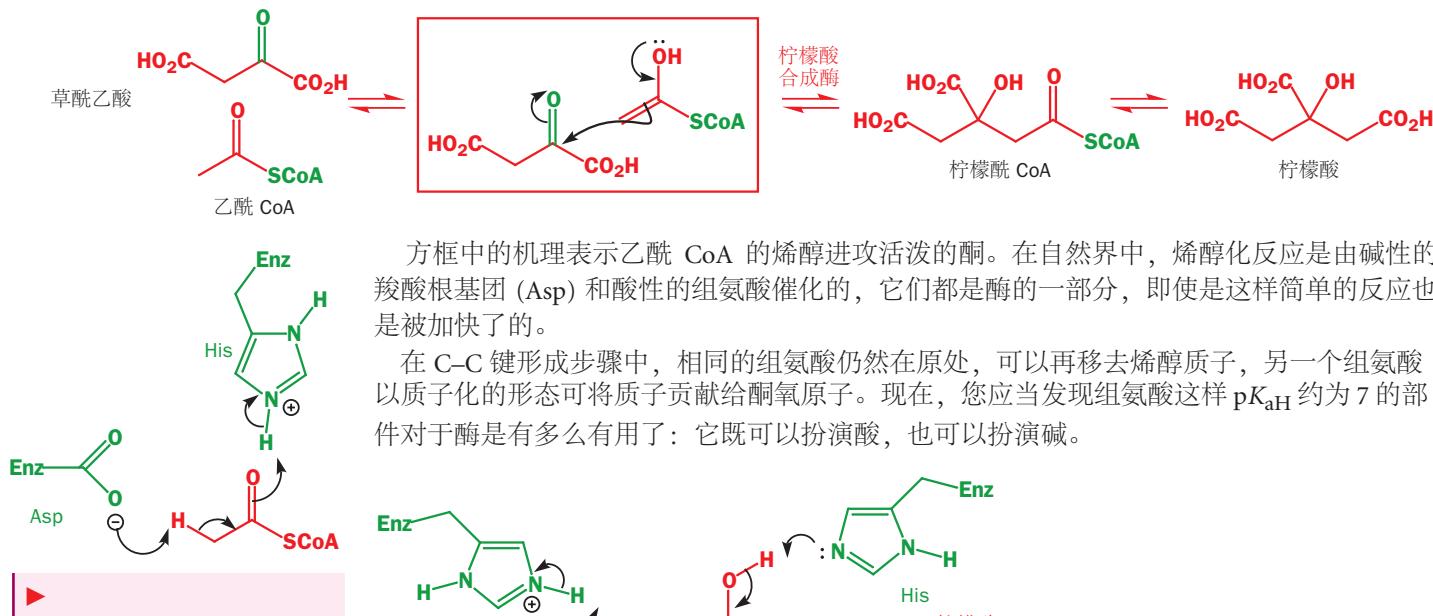
硫醇酯中的共轭不如普通酯的好 (见 Chapter 28, p. 744)，酯水解反应对于硫醇酯相比于普通酯更迅速，因为在其决速步 (对羰基的亲核进攻) 中需要破坏的共轭更少。而烷硫基阴离子也是更好的离去基团。



另一个在硫醇酯上发生得比普通酯好的反应是烯醇化反应。烯醇化反应是一个平衡反应，烯醇失去了酯中原有的共轭。硫醇酯会失去的更少，因此更可烯醇化。这也是我们将要讨论的乙酰 CoA 的反应。我们已经多次提及柠檬酸循环，它已然出现在两张图表中，但

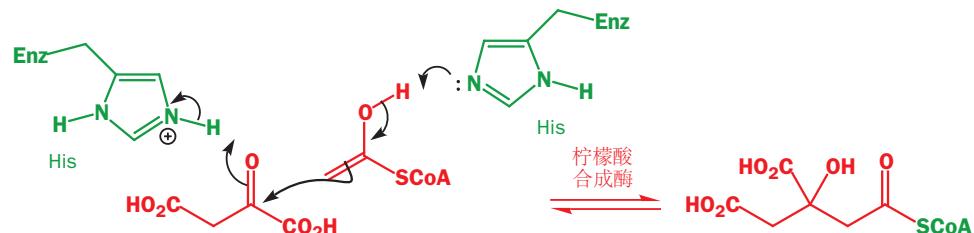
注：在生物化学名词中，合酶(synthase)与合成酶(synthetase)都指催化生物缩合反应的酶，其中合酶催化不需要腺苷三磷酸提供能量，合成酶反之。

到目前为止，我们都没有讨论其中涉及的化学。柠檬酸循环的关键步骤是由草酰乙酸和乙酰 CoA 合成柠檬酸的步骤。这个反应本质上就是乙酸硫醇酯的烯醇与亲电的酮之间的羟醛反应，此反应的酶被称为**柠檬酸合酶**(citrate synthase)。

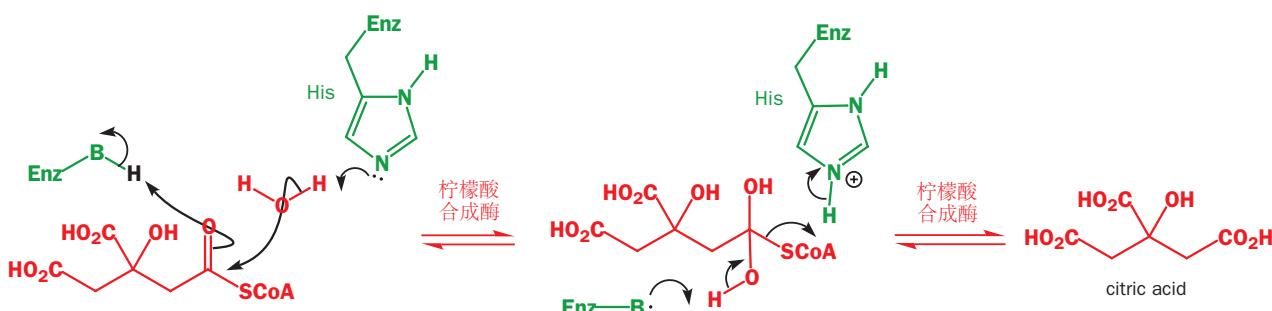


方框中的机理表示乙酰 CoA 的烯醇进攻活泼的酮。在自然界中，烯醇化反应是由碱性的羧酸根基团(Asp)和酸性的组氨酸催化的，它们都是酶的一部分，即使是这样简单的反应也是被加快了的。

在 C-C 键形成步骤中，相同的组氨酸仍然在原处，可以再移去烯醇质子，另一个组氨酸以质子化的形态可将质子贡献给酮氧原子。现在，您应当发现组氨酸这样 pK_{aH} 约为 7 的部件对于酶是多么有用了：它既可以扮演酸，也可以扮演碱。



即使是硫醇酯的水解，也是被酶催化的，之前的组氨酸扮演质子给体。乙酰 CoA 已经完成了它全部的角色。烯醇化和水解反应都有效地利用了硫醇酯的优越性。



CoA 的硫醇酯在自然界中应用广泛。大多时候它们都以乙酰 CoA 出现，但其他硫醇酯同样可以制造烯醇。在下一章中，我们将更多地了解此类化学。到目前为止，我们见过的两类烯醇等价物都很一半：赖氨酸烯胺可用于任何醛或酮，CoA 硫醇酯可用于任何酯。另一类烯醇等价物——烯醇酯——只有一例代表，但却是最重要的一个。

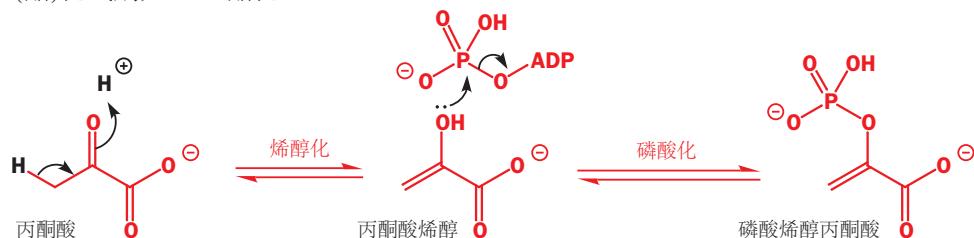
磷酸烯醇丙酮酸

丙酮酸本身就是一种重要的代谢物质，我们稍后就会看到。它是最简单的 α -酮酸(2-氧化丙酸)。其中相邻的两个羰基让它更加活泼：酮会更加亲电，更易烯醇化，酸则更强。丙酮酸通过吡哆醛催化的氨基转移过程与氨基酸丙氨酸处在平衡中(见上文)。

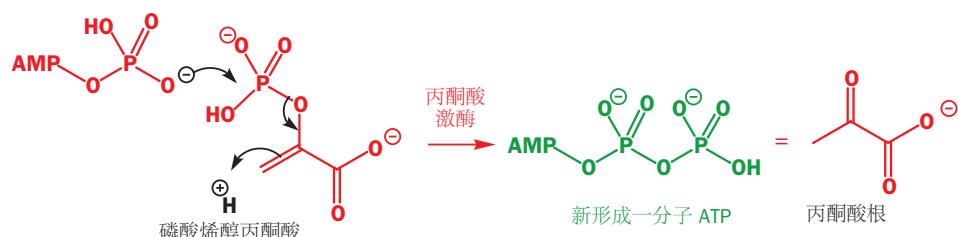


■ 关于两个相邻羰基产生的效应的解释，请见 Chapter 28, p. 728。

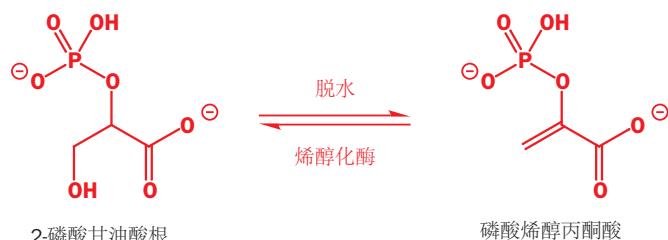
大自然使用丙酮酸的烯醇磷酸酯（磷酸烯醇丙酮酸(根) phosphoenolpyruvate, PEP）作为一种重要的试剂。我们可以想象，得到它的第一步是烯醇的形成，第二步是在氧上被磷酸化试剂如 ATP 酯化。



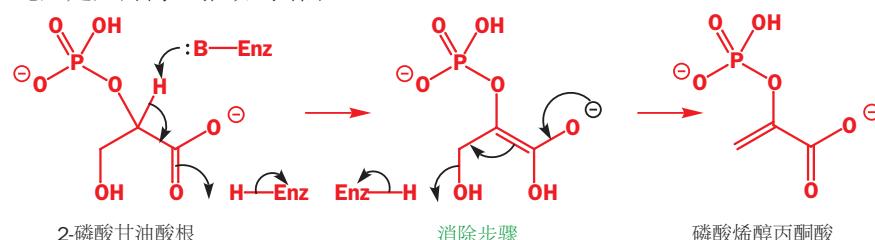
事实上，这个反应在自然界中确实是糖酵解途径的一部分，不过，反应方向却是完全颠倒的。PEP 被用作用在储能糖的氧化过程中，由 ADP 制造 ATP 的方式。烯醇是比普通醇更好的离去基团，尤其是当可以同时在碳上质子化时。逆反应可能如下方式发生。



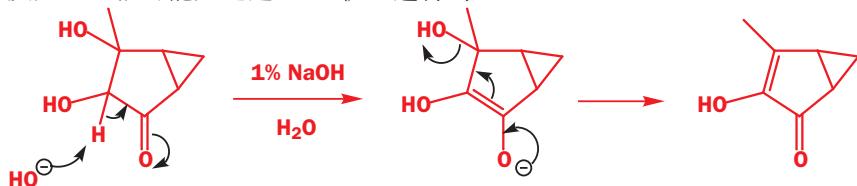
PEP 同样以烯醇形式，在糖分子做亲电试剂时，用于 碳–碳 键的制造，我们将在下一章中了解这个反应。那么，如果 PEP 不是由丙酮酸根的烯醇化得到的，它又是怎么来的呢？答案在于脱水。脱水反应发生前，磷酸酯基就已经就位了，脱水反应由烯醇化酶(enolase)催化。



在 Chapter 19(17) 中，您已经了解到简单 OH 基通过脱水反应失去的方式。OH 基要么被强酸质子化（在生命体中这并不是可选选项），要么是烯醇或烯醇盐在 E1cB 机理中推动 OH 基离去。在这里，好的离去基团（磷酸根）被忽略了，离去的是差的离去基团（OH），因此必定是烯醇盐推动的结果。



这在实验室中并不是制造烯醇的常规方法，但它也是可以使用的，通常用于制取稳定烯醇。下面有一个在温和的碱性条件下就可发生的例子，是双环酮二醇在稀氢氧化钠中脱水反应——很可能是通过 E1cB 机理进行的。



丙酮酸和乙酰 CoA: 糖酵解和柠檬酸循环之间的联系

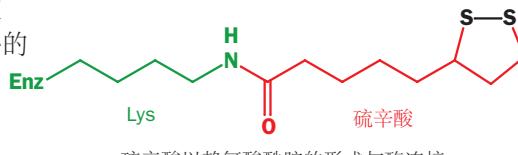
我们已经考察了糖酵解过程中的数步以及柠檬酸循环中的一步，这足够我们总体观察以下这两个重要过程以及它们之间的联系(见下一面)。

您已经了解到，柠檬酸由乙酰 CoA 制造。乙酰 CoA 本身由来源于丙酮酸。丙酮酸有许多来源，但最重要的是糖酵解：乙酰 CoA 是糖酵解与柠檬酸循环之间的连接者。同时涉及 CoASH 和丙酮酸的关键反应是二氧化碳的失去。这也是一个氧化反应，氧化剂为 NAD⁺。总体反应很容易概括。

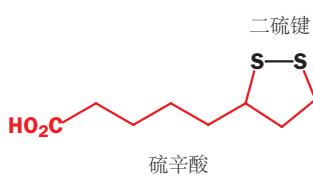


这看起来像是一个基于非常小的分子的简单反应。但请重新观察，它事实上非常奇怪。CO₂ 分子显然来源于丙酮酸的羧基，但 C-C 键是如何断裂的呢，乙酰 CoA 又是如何加入的呢？如果您试图绘制它的机理，您会发现肯定

还有比第一眼看上去的更多的反应发生。额外的特征是有两个新的辅因子，硫胺素焦磷酸 (thiamine pyrophosphate) 和硫辛酸 (lipoic acid)，反应分为数步，其中涉及一些有趣的化



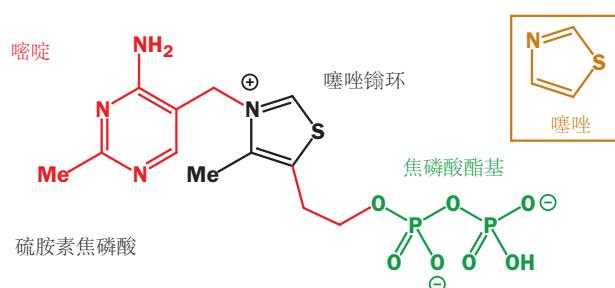
学。



硫辛酸是一个很简单的分子，主要特征是具有环状二硫基团。它以与赖氨酸成酰胺的形式与酶相连。不过，我们首先要考虑的是复杂得多的辅酶硫胺素焦磷酸。

大自然的酰基阴离子等价物 (d¹ 试剂) 是硫胺素焦磷酸

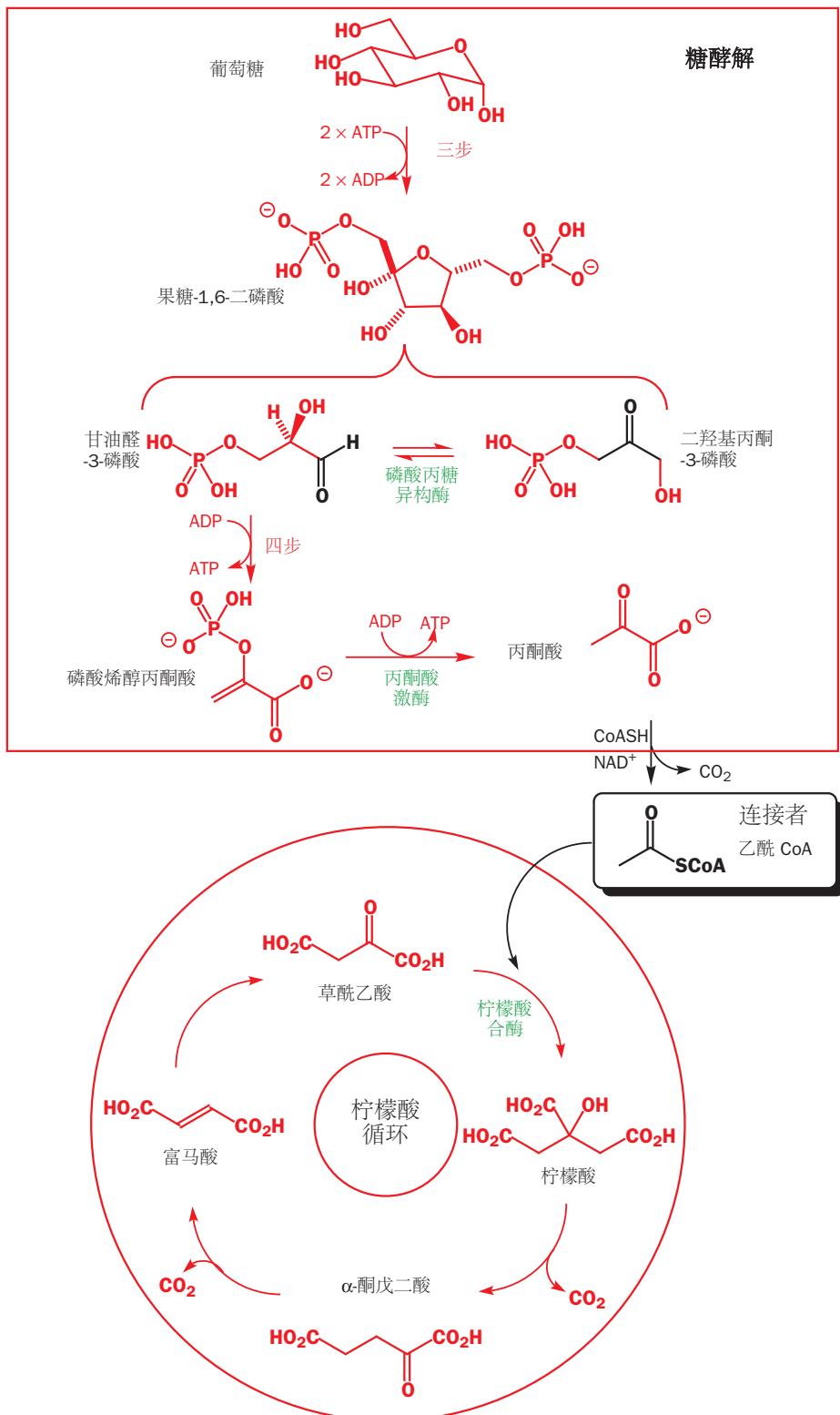
硫胺素焦磷酸看起来很像一个核苷酸。它具有两个杂环，一个类似于 DNA 中的嘧啶环，和一个噻唑环。此环在氮上被分子的嘧啶部分烷基化。最后还有一个由乙基侧链连接在噻唑环上的焦磷酸酯基。



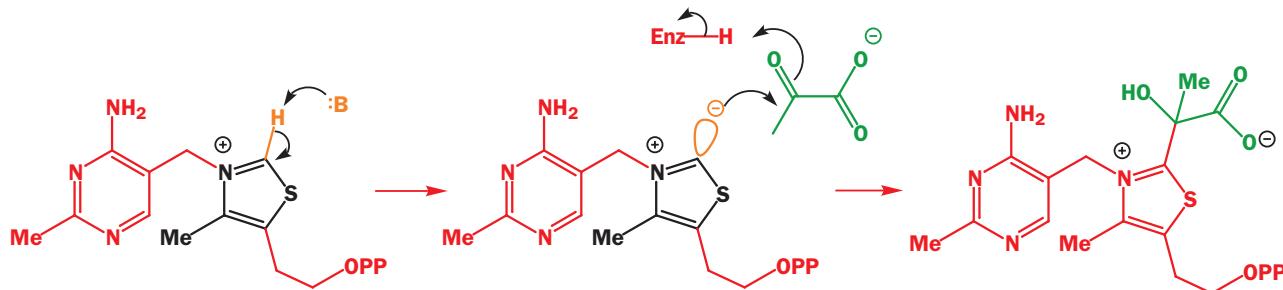
▶ 我们会将焦磷酸酯基在结构中缩写为“OPP”。

▶ 不要把硫胺素 (thiamine) 与胸腺嘧啶 (thymine) 混淆，后者是 DNA 上的一种碱基。DNA 碱基胸腺嘧啶指一种嘧啶，胸苷 (thymidine) 则对应于一种核苷酸，辅酶硫胺素更加复杂，它包含一个不同的嘧啶环。

糖酵解与柠檬酸循环的联系

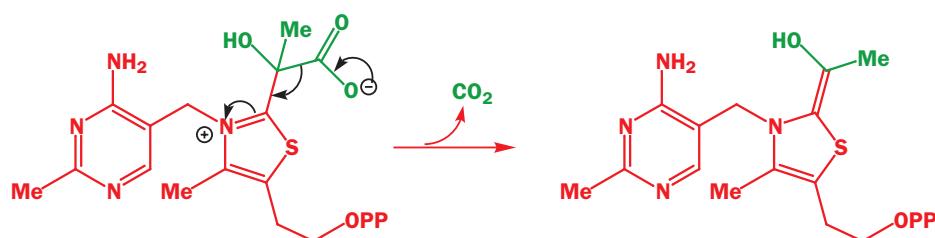


此分子反应性的关键部分是中部的噻唑鎓盐。N 和 S 原子之间的质子可以被很弱的碱去除，形成叶立德。您已在 Chapter 46(27) 中见过锍叶立德，这里与之有一些相似之处，但此叶立德是一个铵叶立德，旁边的硫原子提供了额外的稳定化作用。阴离子处在 sp^2 轨道中，可以加成丙酮酸根中活泼的羰基。

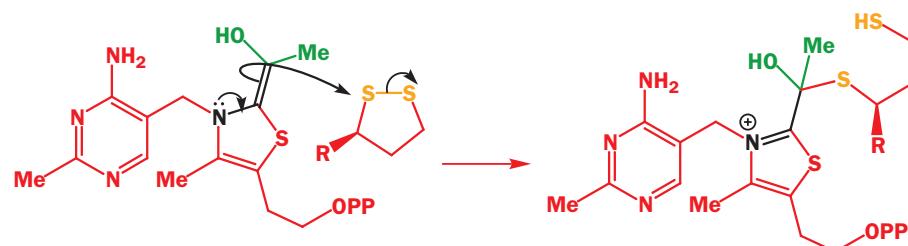


■ 关于更多碎片化反应，请见 Chapter 38(36)。

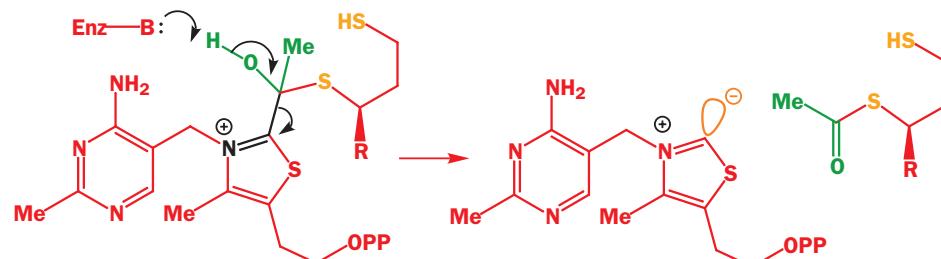
现在，可以从原来的丙酮酸上失去羧酸根阴离子，因为硫胺素分子中带正电的亚胺提供了完美的电子池作用来带走 C-C 键断裂时需要传递的电子。



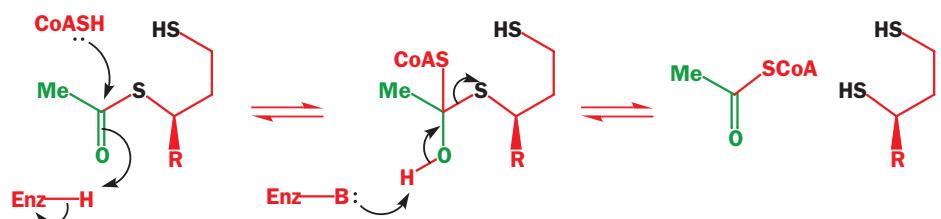
新的中间体多了一根奇特的 C=C 双键。它同时具有 OH、N 和 S 取代基，这使它非常富电子。由于氮是最好的给电子基，因此您可以将这根键看作是烯胺，它会进攻此反应的另一个辅因子，硫辛酸的二硫官能团。



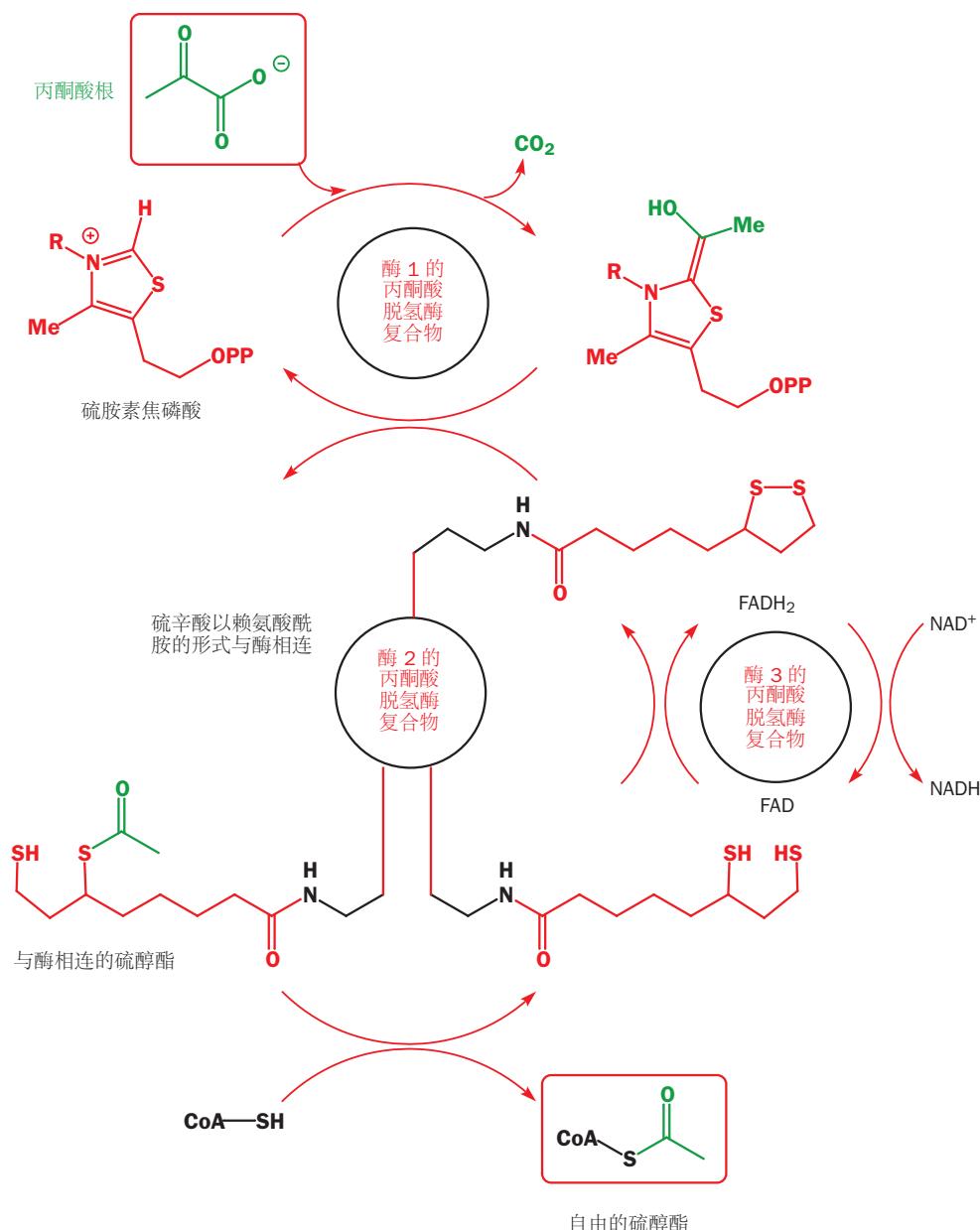
现在，分子可以使用绿色 OH 基脱去硫胺素。离去基团还是开始时的硫胺素叶立德，它只扮演了催化剂。



产物是一个硫醇酯，因此通过简单的酯交换反应就可以与 CoASH 交换。这是对羰基的亲核进攻反应，会释放硫辛酸的还原形态。完成此循环全部所需的，还剩下将此二硫醇氧化回硫辛酸的步骤。这个反应十分简单，在空气中都会发生，而在大自然中则是由 FAD，与 NAD^+ 相近的氧化剂发生的。



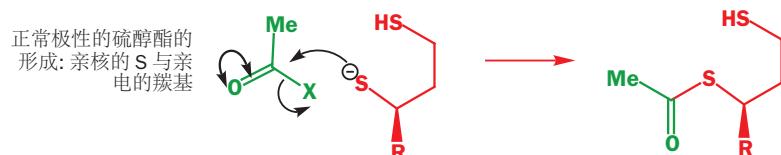
这是到目前为止我们所讨论的最复杂的反应流程之一。它对于生命体是至关重要的，因为它连接了糖酵解和柠檬酸循环两个过程。自然界为此过程的催化提供了不止一个，而是三个酶。在细胞质，它们聚集在一起形成单一的蛋白质复合物。



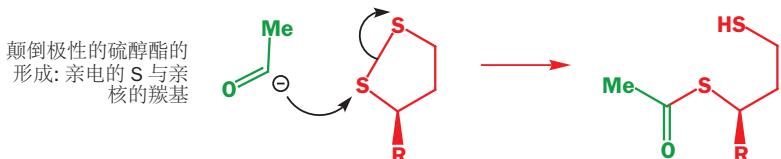
图的中心是通过 硫辛酸-赖氨酸酰胺 与乙酰基连接的“酶 2”。往上端看，乙酰基在硫胺素焦磷酸和“酶 1”的帮助下从丙酮酸上传递过来；往下端看，它又被传递到 CoA 上变

为自由硫醇酯。酶 3 用 FAD 及 NAD⁺使被还原的硫辛酸循环。这种非凡的蛋白质组装保证了用于柠檬酸循环和通过我们下一张将了解的烯醇化学构建复杂有机分子的乙酰 CoA 的库存。

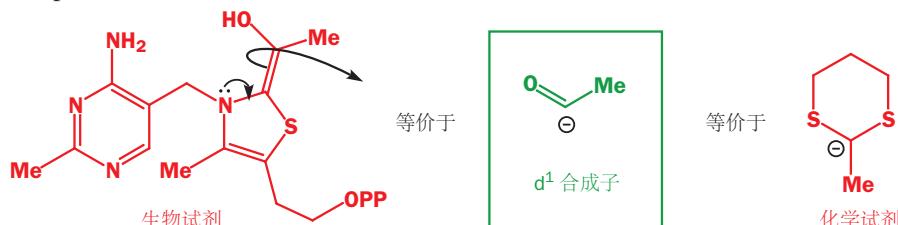
此序列中的一个反应值得详细分析。与酶结合的硫辛酸硫醇酯是一个十分正常的硫醇酯，如果是我们合成它，我们会采用硫醇的酰基化反应。



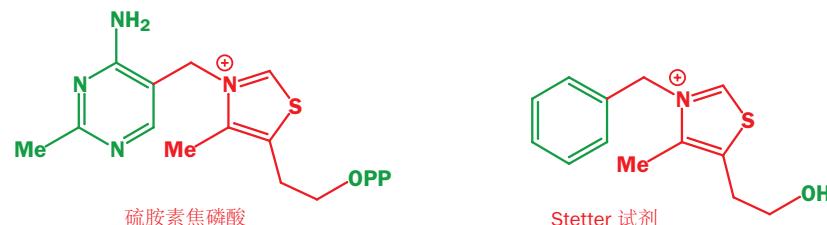
但在酶催化反应中，此硫醇酯并不是由我们想到的机理发生的。硫胺素将亲核的酰基传递到了亲电的硫原子上——极性正好与正常的酯化反应颠倒。



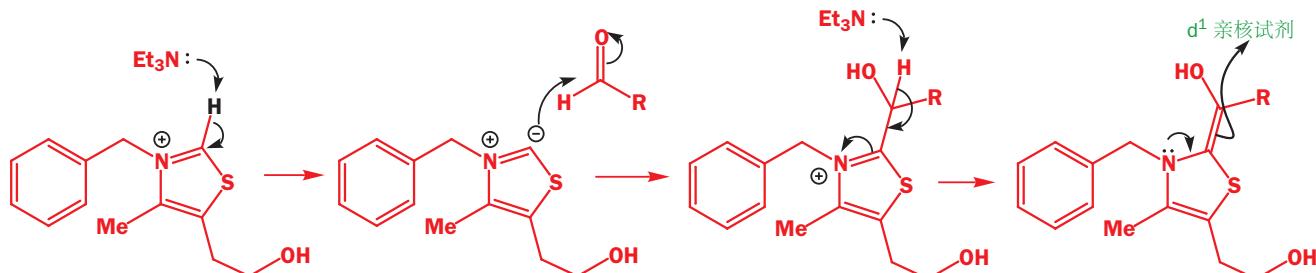
由硫胺素和丙酮酸形成的化合物是大自然的亲核酰基。它是一个 d¹ 试剂，很像您在 Chapter 46(27) 中遇到的二噻烷阴离子。



如果这真正可以发生而并不是理论上的分析，我们应当可以从大自然中汲取思想，设计基于硫胺素的有用的 d¹ 试剂。Stetter 用简化了的硫胺素完成了这项任务。嘧啶环被苯环所取代，焦磷酸酯基也被移去。现在剩下的简单的噻唑鎓盐被称为 Stetter 试剂 (reagent)。

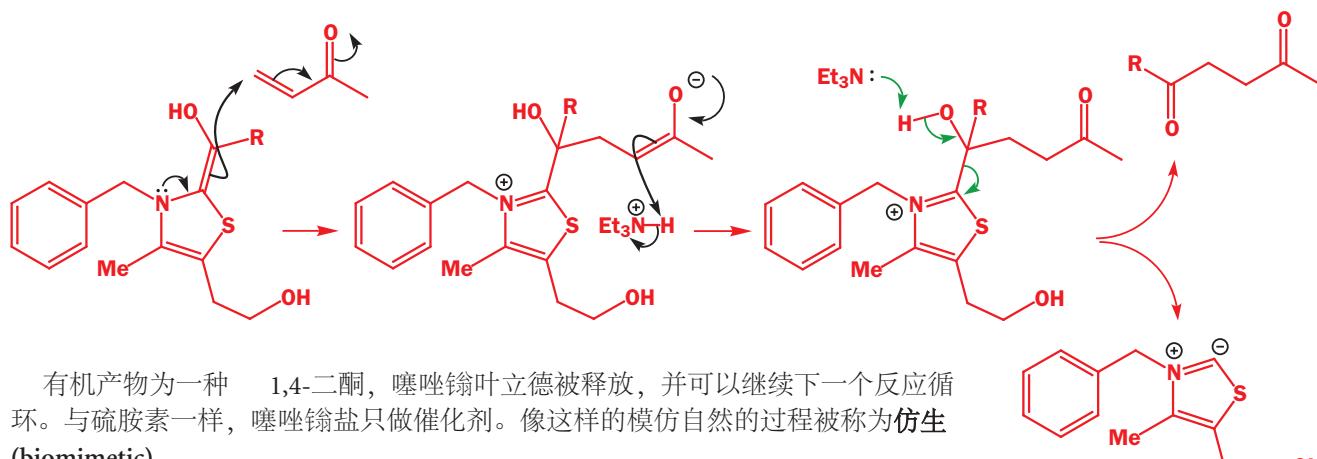


类比生物化学反应，由噻唑鎓盐制取叶立德仅需一个弱碱 (Et₃N)。叶立德同样可加成醛并创造等价于酰基阴离子的 d¹ 亲核试剂等价物。

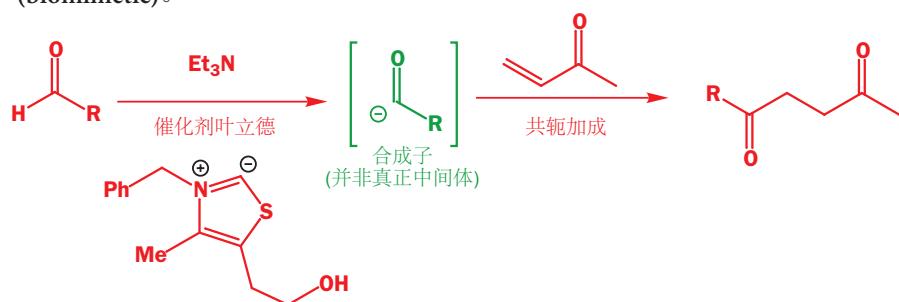


这些试剂有用的应用在于对不饱和羰基化合物的共轭加成中。只有少数 d¹ 试剂可以这样

做，而大部分碱性非常强，会直接加成羰基。注意，叔胺的 pK_{aH} 约为 10，足够移去此流程中的两个质子。

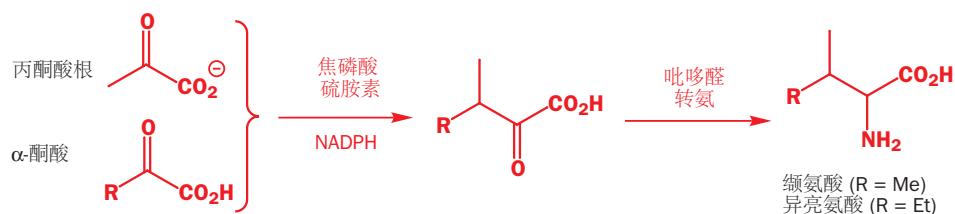


有机产物为一种 1,4-二酮，噻唑鎓叶立德被释放，并可以继续下一个反应循环。与硫胺素一样，噻唑鎓盐只做催化剂。像这样的模仿自然的过程被称为仿生 (biomimetic)。

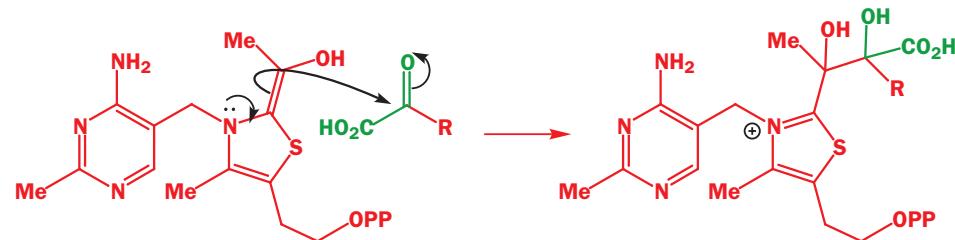


缬氨酸和异亮氨酸生物合成中的重排反应

在自然界中，焦磷酸硫胺素同样催化着除丙酮酸外其他 α -酮酸的反应。其中一种流程通过一些引人注目的化学完成了带支链的氨基酸，缬氨酸和异亮氨酸的生物合成。

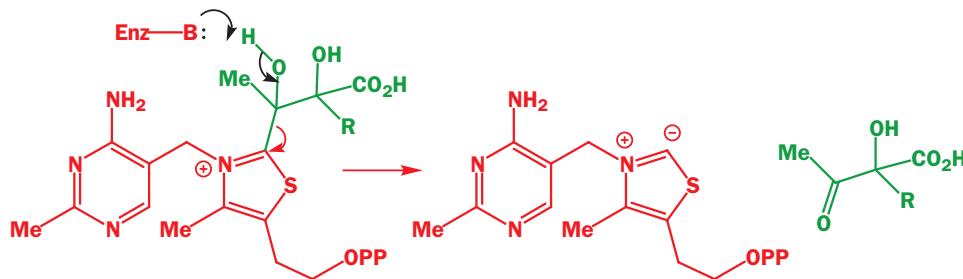


其化学最引人注目的是它包含了类频呐醇重排 [Chapter 37 (36)] 的 1,2-烷基迁移。流程的开始与先前一样，我们将从丙酮酸加成并脱羧后得到的 d^1 试剂开始，它首先加成到新的 α -酮酸上。

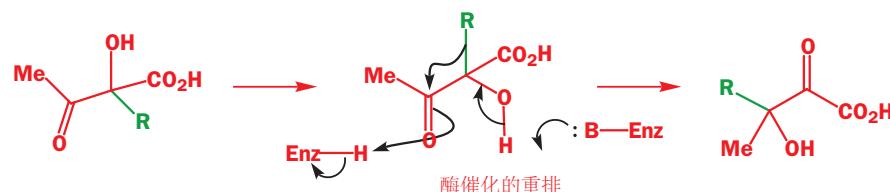


此产物会分解并释放噻唑鎓叶立德以及两种酮酸偶联的产物：1-羟基-2-酮酸 (绿色所

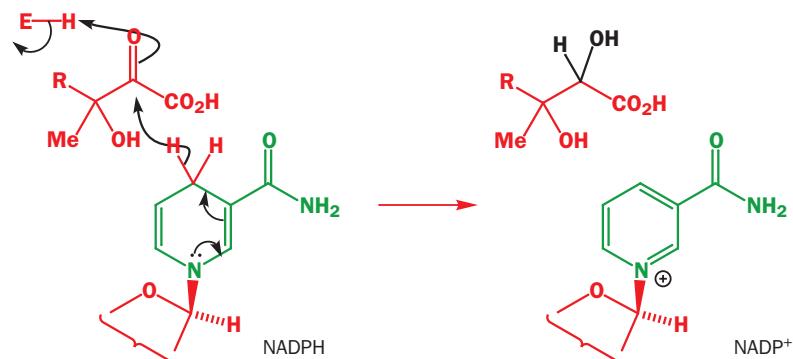
示)。丙酮酸原始的酮基团再一次出现了——总结果是一个乙酰基阴离子的等价物 (d^1 试剂) 加成到了新酮酸的酮羰基上。游离出来的噻唑鎓叶立德又可以催化下一轮的反应。



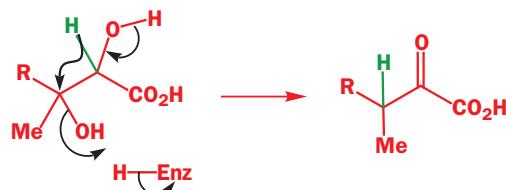
绿色的羟基酮现在准备好发生重排了。迁移基团 R 由被移去一个质子的 OH 基推动，并被酮羰基的吸电子能力所拉动。注意观察，R (Me 或 Et) 比 CO_2H 更倾向于迁移。通常在重排反应中，更能携带正电荷的基团更先迁移 [Chapter 37 (36)]。



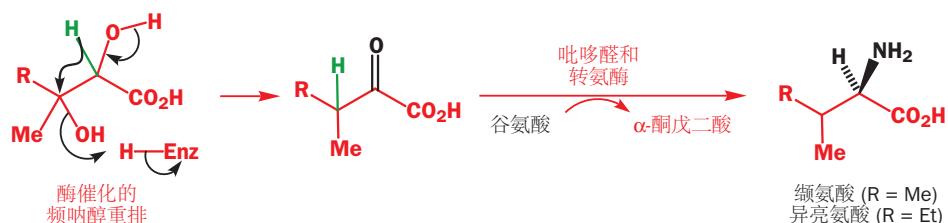
如同上方吡哆醛的反应一样，此反应中的控制很可能是由酶以立体电子效应的方式施加的。由于 C-R 键被放置在与酮的 p 轨道平行的位置上，因而发生 R 的迁移，如果 CO_2H 基团被放置在与酮 p 轨道平行的位置上，则也可能迁移。下一步是用 NADPH 的简单的还原反应，将酮转化为醇，准备进行下一次重排。



下一个重排更像是频呐醇重排，因为起始原料正是一个 1,2-二醇。叔醇会被质子化并离去，同样，即使取而代之的是氢， CO_2H 基团也并不迁移。

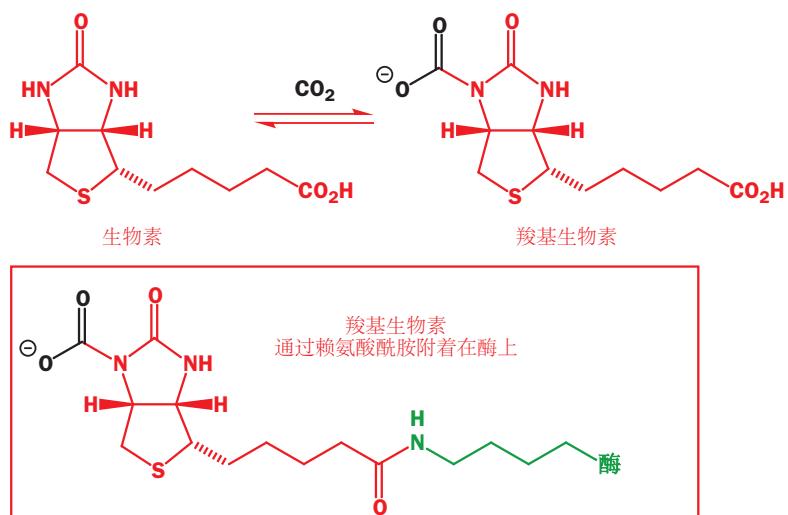


最后，发生吡哆醛的转氨作用将两种酮酸立体专一性地转化为对应的氨基酸，缬氨酸 ($R = \text{Me}$) 和异亮氨酸 ($R = \text{Et}$)。转氨作用的供体氨基酸可能是谷氨酸——它通常用于氨基酸的合成中。



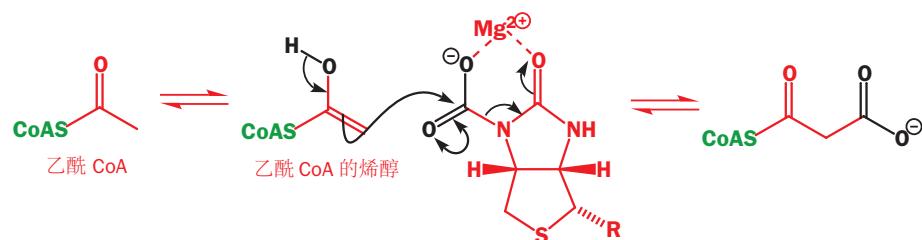
二氧化碳由生物素携带

在本章和上一章中，我们在很多场合添加和移去二氧化碳，但至今为止，我们并未提及这些过程发生的方式。您不会认为细胞内部可以使用气态的 CO_2 ：相反， CO_2 是被另一种辅酶——生物素 (biotin) 以共价化合物形式携带的。



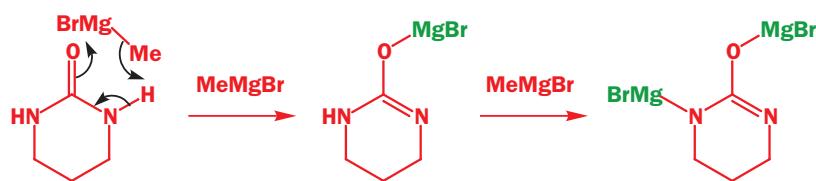
生物素具有两个稠合的五元杂环。靠下的一个是环状的硫醚，具有一条用于连接的长链，末端是一个羧基——是的，您已经猜到，羧基与蛋白质的赖氨酸残基相连。靠上的环是一个尿素——具有一个由两个氮原子伴随左右的羰基。正是这个环用于可逆地捕捉 CO_2 ，后者附着在长链对面的氮原子上。生物素与酶附着的方式仅是赖氨酸酰胺，这使它具有格外长而灵活的链，可以将 CO_2 输送到任何需要的地方去。

CO_2 作为被生物素携带的试剂应用的一个重点是脂肪酸的生物合成，过程中 CO_2 被转移到乙酰 CoA 的烯醇上。此过程还需要镁(II) 离子的参与，因此我们可能想象这个反应是烯醇对羧基生物素 (carboxybiotin) 镁盐的亲核进攻。我们所遇到的大多数 CO_2 转移都是通过这类机理完成的：对与 CO_2 结合的分子——通常还涉及金属离子——的亲核进攻。

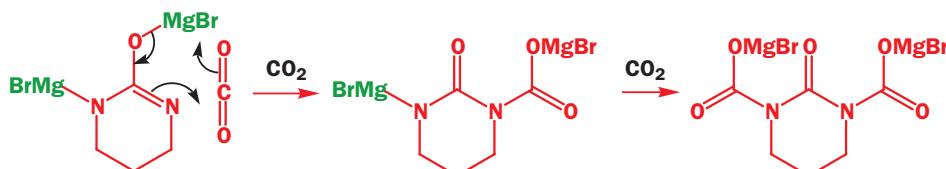


实验室中也可以完成非常相似的反应。下面简单的环状尿素可以与格氏试剂 MeMgBr 两次反应给出一种双镁衍生物，可能具有下面所示的结构，包含一根 O-Mg 和一根 N-Mg 键。

■ 我们将在下一章了解乙酰乙酰 (acetoacetyl) CoA 用做脂肪酸和聚酮生物合成的方式。

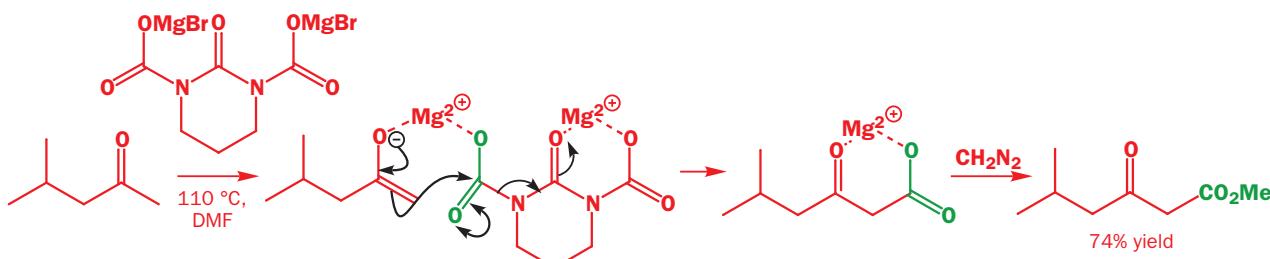


此镁衍生物会与两分子的 CO_2 反应给出一种两个氮原子都与 CO_2 结合的双加合物。此产物作为双镁盐是稳定的，是一种白色粉末。

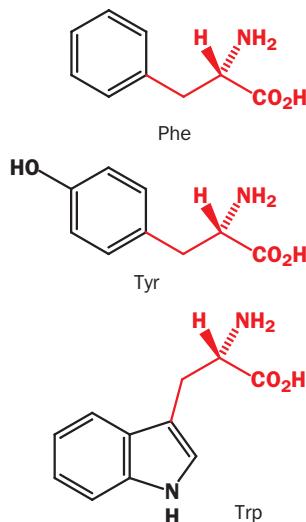


■ 重氮甲烷酯化反应的例子出现于 Chapter 40(38), p. 1053.

简单地将此白色粉末与酮加热，酮便会得到有效地羧基化。如果假如重氮甲烷，则可以捕捉不稳定的酮酸并形成甲酯。其机理非常像上方由羧基生物素向乙酰 CoA 转移 CO_2 的过程。像这样的反应例子并不能证明生物化学反应的过程，但它能至少能告诉我们这样的过程可以发生，这会帮我们在认识大自然所做的事情上更有信心。

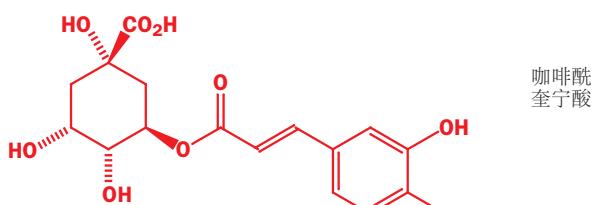


莽草酸途径

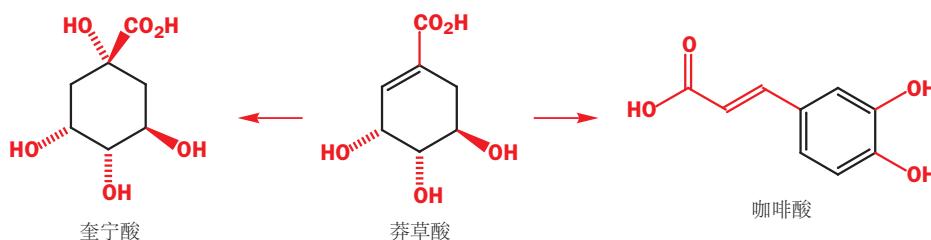


到目前为止，我们一直在描述各种不同的途径中涉及的普遍性反应，而接下来，我们将完整而细致地考察一种途径。它用于大量化合物的生物合成，尤其是在植物中。对我们最重要的是芳香氨基酸 Phe (苯丙氨酸)、Tyr (酪氨酸) 和 Trp (色氨酸) 的生物合成。它们是对于人类“基本”的氨基酸——由于我们自己不能制造它们，因此我们不得不在饮食中摄入。我们从植物和微生物中获取它们。

那么植物是如何制造芳环的呢？对此的线索来源于咖啡酰奎宁酸 (caffeyl quinic acid)，一种存在于咖啡中的化合物的结构。它通常占咖啡豆中可溶性固体的 13%。



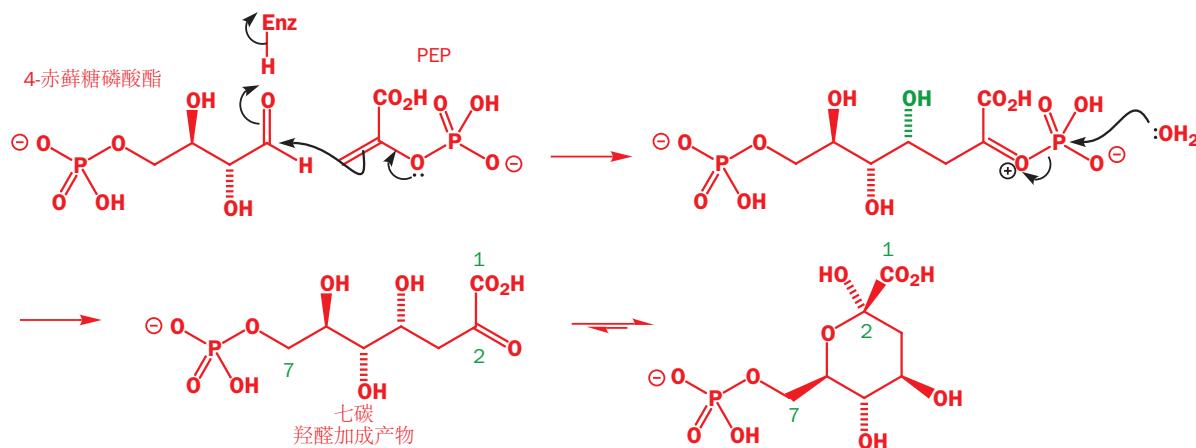
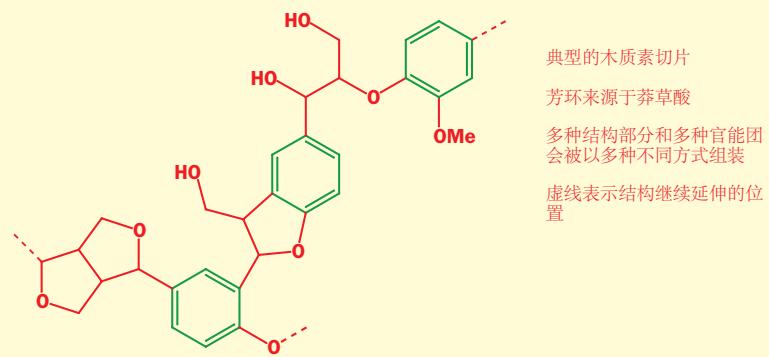
此酯具有两个六元环——一个方向，另一个类似于我们在上一章讨论的糖醇。您可能会想象芳香环是通过环己三醇的脱水（失去三分子水）而合成的，而饱和环看上去正像是脱水的候选人。现在我们知道，这两个环都来源于同一种中间体，莽草酸 (shikimic acid)。



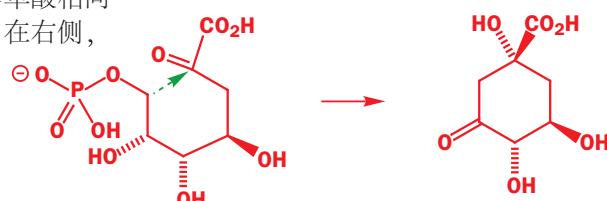
这条用于合成芳香化合物和许多其他相关的六元环状化合物的普遍性自然途径，被用其关键中间体命名为：莽草酸途径 (shikimic acid pathway)。这条途径包含着（化学家的眼中）生物学中最有趣的反应中的一些。它开始于一个羟醛反应，其中磷酸烯醇丙酮酸做亲核的烯醇组分，C₄糖4-赤藓糖磷酸酯 (erythrose 4-phosphate) 做亲电的醛组分。

木头

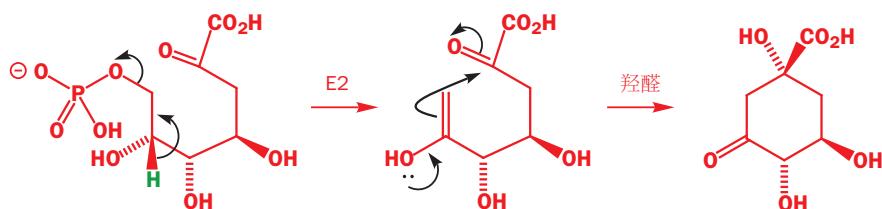
即使是植物的结构材料，木质素 (lignin)，都来源于莽草酸循环。木头由木质素组成，根据植物和所取木头的部位的不同，木质素具有多种多样的结构。右侧所示的是一个典型的切片。



磷酸酯的水解将释放羟醛产物，具有一个新的立体中心的 C₇ α-酮酸，和糖一样，它与半缩醛式处在平衡中。此中间体具有与莽草酸相同数目的碳原子，下一步将是环化过程。在右侧，我们以准备环化的正确形状重新绘制了 C₇ α-酮酸。绿色箭头显示了需要形成的键。

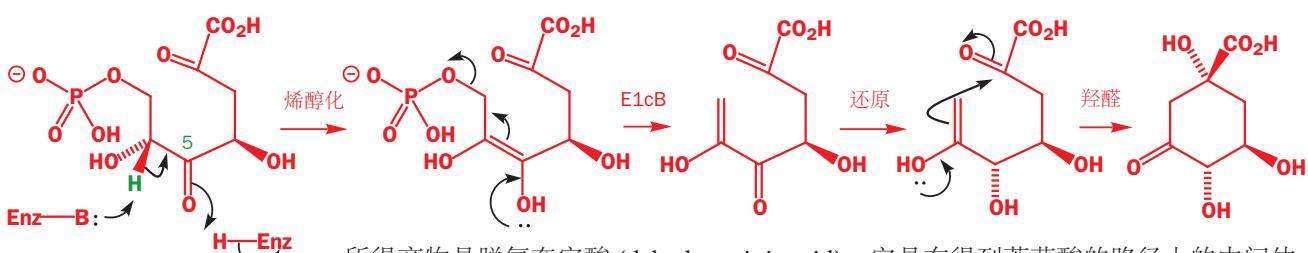


这个反应看起来也很像羟醛反应，很明显的路径就是先通过磷酸酯的消除反应得到所需的羟醛。这回需要移去一个非酸性的质子 (图中绿色)。

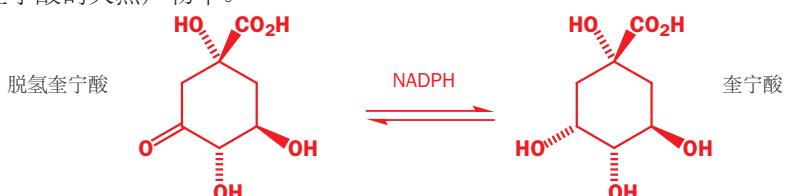


如果在 C₅ 位置上的羟基先被氧化为酮 (NAD⁺ 做氧化剂)，那么这个问题便可以避免了。于是绿色质子的酸性便会增强，此消除变为 E1cB 消除，与 PEP 的合成中的消除反应

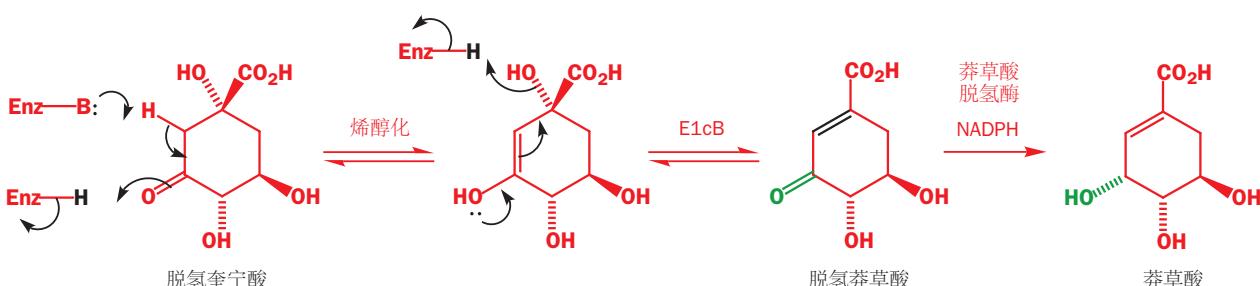
一样。在反应结束后，确实酮还需要被还原回醇，但自然界可以很简单地处理此问题。



所得产物是脱氢奎宁酸 (dehydroquinic acid)，它是在得到莽草酸的路径上的中间体。它同样与奎宁酸处在平衡中，奎宁酸并非该路径的中间体，然而它却会出现在像咖啡酯咖啡酰奎宁酸的天然产物中。

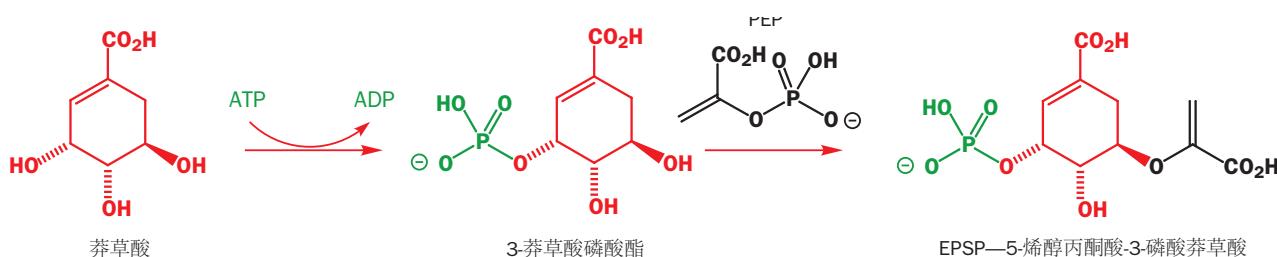


在植物中得到莽草酸的线路，在最终阶段包含脱氢奎宁酸的脱水和羰基的还原。按这种路线进行反应便意味着脱水可以通过 E1cB 进行——在生物条件下有利得多。如下是经历的变化。

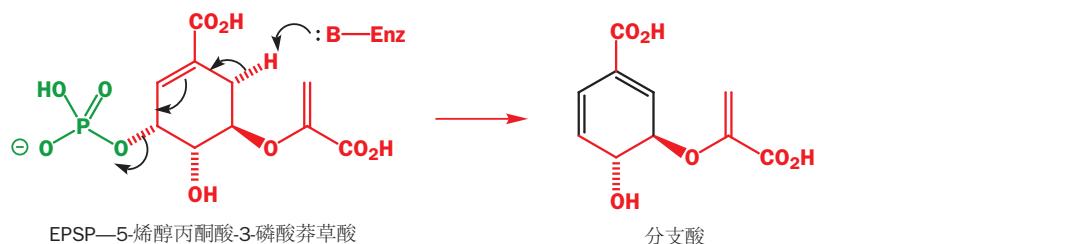


最终的还原反应使用 NADPH 作为还原剂，当然，负氢将完全地有立体选择性地从所画的绿色酮的正面接近。最终，我们完成了整条途径的一半并得到了关键中间体，莽草酸。

最重要的化学将在途径的另一半出现。第一步是 ATP 对三个 OH 基中一个有化学选择性的磷酸酯化——碰巧是刚刚由酮的还原形成的 OH 基。这一步使 OH 基准备好进行后续的消除。下一步是第二分子的 PEP 出现并加成到分子另一侧的 OH 基上。此处 PEP 扮演了烯醇醚的角色，在酸催化下消除了缩醛。反应伴随立体构型的保持而发生，因此我们知道是 OH 基做了亲核试剂，环-OH 键并未断裂。

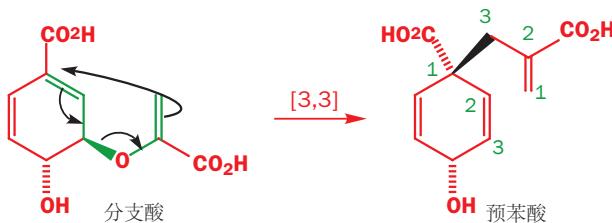


现在将发生 1,4 消除。已知此消除是发生在酶上的 *syn* 消除。当这样的反应在实验室中发生的时候，它既可以是 *syn*，也可以是 *anti*。离去基团是两步前加入的绿色磷酸酯基。

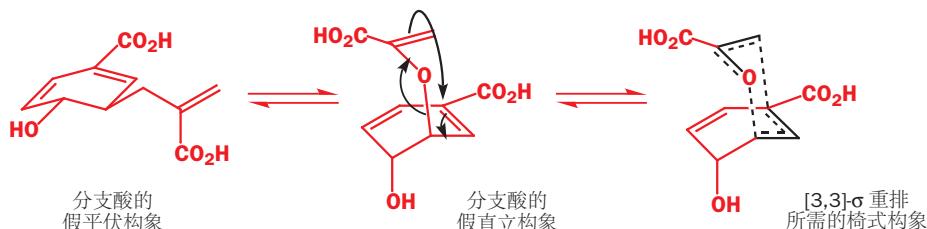


产物是分支酸 (chorismic acid)，它将发生最有意思的这一步骤——一个 [3,3]- σ 重排。注意观察新的 (黑色) σ 键在环上与 (绿色) σ 键相同的一面形成：即您应当认为它是一个同面重排。

对于更多 σ 重排的信息请见 Chapter 36 (35)。



分支酸最有利的构象是所有取代基都假平伏的情况，但在该构象中无法发生 [3,3]- σ 重排。于是首先必须形成双直立构象并达到椅式过渡态。然后所需的轨道将正确地排列。

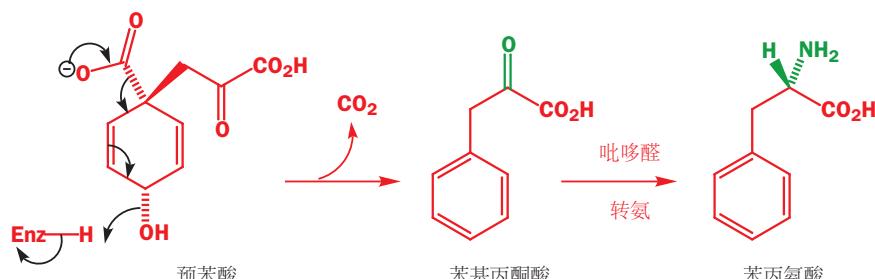


这些反应在没有酶时也能发生 [Chapter 36 (35)]，不过酶会使反应速率加快大约 10^6 倍。此处并没有酸或碱，因此我们会假设酶与过渡态结合得比与起始原料结合得好。我们知道这是事实，是因为如果使用六元环过渡态的闭环结构类似物，它也会与酶结合，并会使之停止工作。右侧展示了一个例子——它长得像过渡态，但却不能像过渡态一样反应。

通过与过渡态(而非起始原料)强烈地结合，酶可以降低反应的活化能。

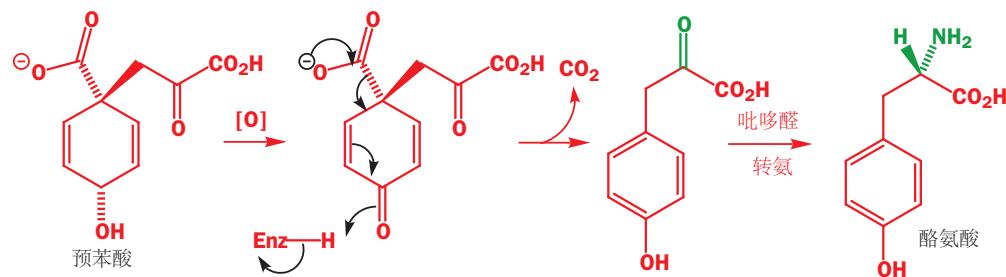


我们已经得到的预苯酸 (prephenic acid)，它的名字指示它是在形成芳香化合物前的最后一个化合物，我们会将其称为莽草酸途径的重点。形成苯丙氨酸和酪氨酸的最终步骤开始于芳构化。预苯酸是不稳定的，它会失去水和 CO_2 来形成苯基丙酮酸。此 α -酮酸可以通过与毗哆醛发生寻常的转氨过程转化为氨基酸。



得到酪氨酸的路径，需要在脱羧前先进行氧化，紧接着将脱羧断裂 C-C 键时产生的电子

最终流入酮羰基中。然后经转氨给出氨基酸。



其他莽草酸产物

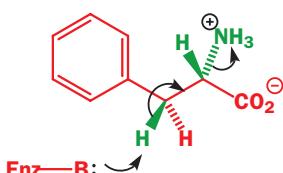
许多天然产物都是由莽草酸途径形成的。大多数可以通过芳环和三碳侧链识别。其中两个简单的例子，一个是香豆素（coumarin），修剪后的草和干草味道的来源，另一个是伞形酮（umbelliferone），出现在许多植物中，由于强烈吸收紫外光，因此也被用于一些防晒霜中。这些化合物都具有与 Phe 和 Tyr 相同的苯-C₃ 结构，但它们还具有一个额外的氧原子以及 C₃ 侧链上的双键。

莽草酸一种重要的代谢产物是鬼臼毒素（podophyllotoxin），一种抗肿瘤化合物——有些鬼臼毒素衍生物被用于对抗肺癌。此化合物表面上可以分为两个莽草酸衍生的碎片（图中红色和绿色两部分）。它们二者很是不同，因此很明显在莽草酸途径完成后，还有很多化学存在。

在全部这三种天然产物的制造中所涉及的很有意思的反应，包括由苯丙氨酸脱氨给出双键的过程和在苯环周围引入额外 OH 基的过程。我们已经知道，Tyr 对位的 OH 基是在预苯酸脱羧前直接氧化得到的，值得一提的是，此处额外的氧官能团也是用类似方法引入的。这是关于氧化反应的线索所在。

双键由氨的消除得到——苯丙氨酸解氨酶

许多氨基酸都可以失去氨得到不饱和酸。催化这些反应的酶被称为氨基酸解氨酶/氨裂合酶（amino acid ammonia lyases）。其中我们所关心的，在莽草酸途径的末尾发生作用的一种是苯丙氨酸解氨酶，它催化着氨从苯丙氨酸上的消除，此过程会给出常见的代谢产物肉桂酸（cinnamic acid）。

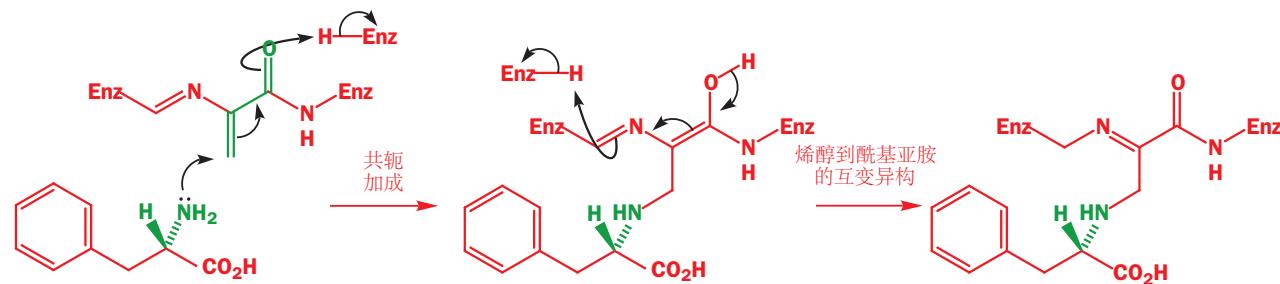
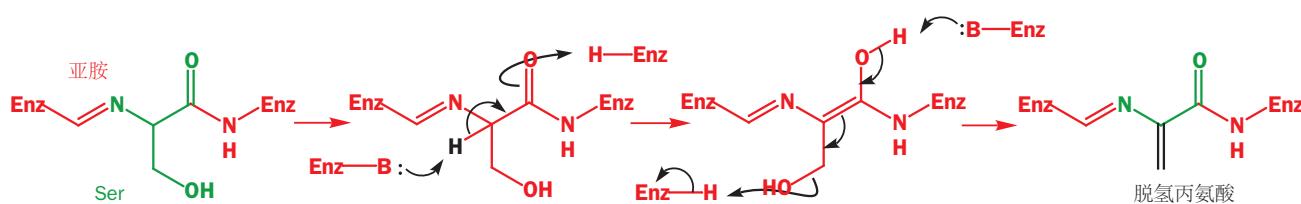


是苯丙氨酸解氨酶可行的 E2 机理吗？

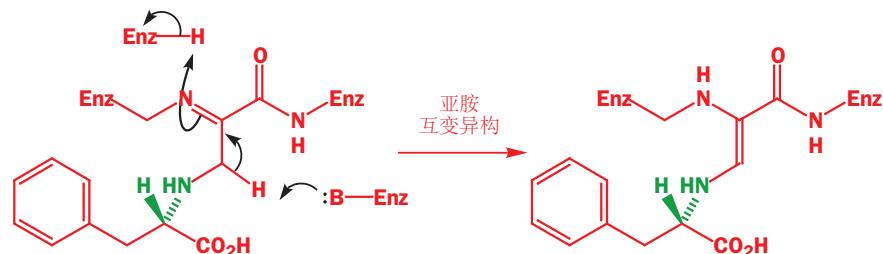
铵盐的消除反应（Chapter 19(17), p. 484）要求非常强的碱——远远超过酶可以使用的反位——还需要完全烷基化的胺。您不能在强碱的存在下再使胺质子化。

这个反应只会给出 E-肉桂酸，所失去的质子是与氨基 anti 的一个。这可能让我们想到这会是一个酶上的碱移去所需质子的 E2 反应。但仔细观察这种机理使之显得非常不可信。所要移去的质子并不具有酸性，而氨也并非好的离去基团。对大自然来说，用酶使一个其他情况根本不会发生的反应发生是非常不寻常的，大自然更常见的是使一个原本就能发生的反应变得更好。

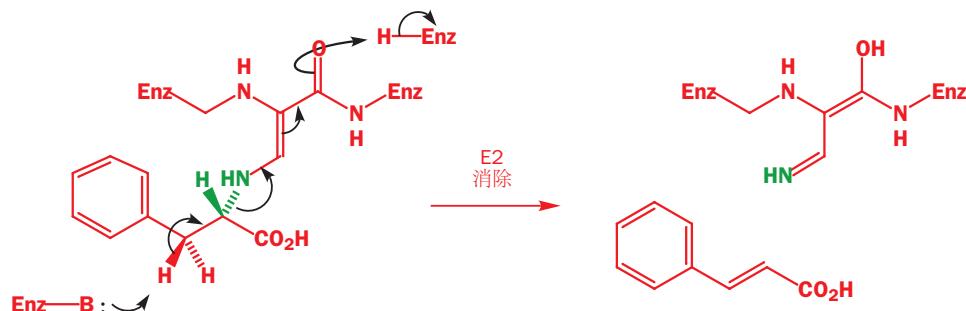
那么解氨酶是如何工作的呢？此酶会使用丝氨酸残基将氨分子转变为好得多的离去基团。丝氨酸通过寻常的酰胺键附着在蛋白质上，它的氨基以亚胺的形式与酶结合。这使得它可以消除水并在苯丙氨酸加入反应前形成双键。此消除将丝氨酸转化为了脱氢丙氨酸残基。这是一个只使用了一般酸和一般碱催化的 E1cB 消除，要消除的质子是有酸性的，可以有烯醇作为中间体。



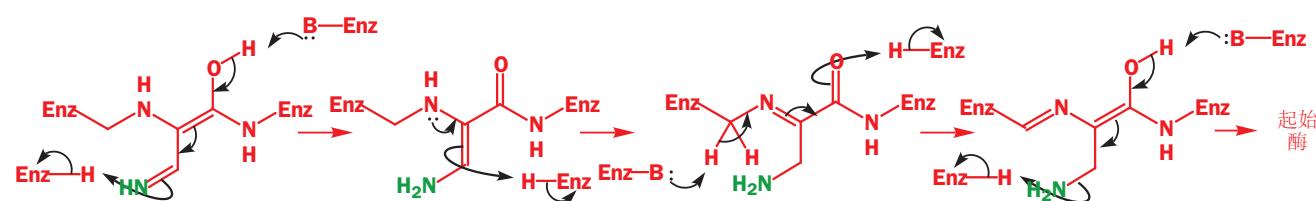
然后发生第二个互变异构反应制得先——同样很像是之前的吡哆醛机理。

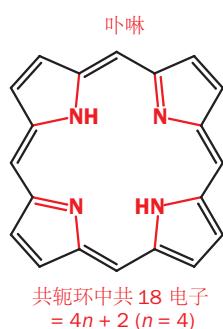


现在秘密就要揭晓了。以羰基做电子池，我们便可以轻松地断开 C–N 键了。必须要失去的质子的酸性并没有增强，但是氮原子变成了好得多的离去基团。



通过将原本难以发生的氨的消除反应变为容易的转氨反应，困难得以解决。酶的循环还需要氨的消除，但这一次是简单的 E1cB 而非困难的 E2。总体上，一个困难的反应——氨的消除——通过几步既不涉及强酸，也不涉及强碱的过程，而大多数只是简单的质子转移或是互变异构化得以实现。



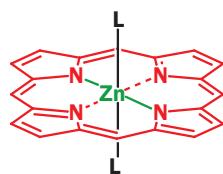
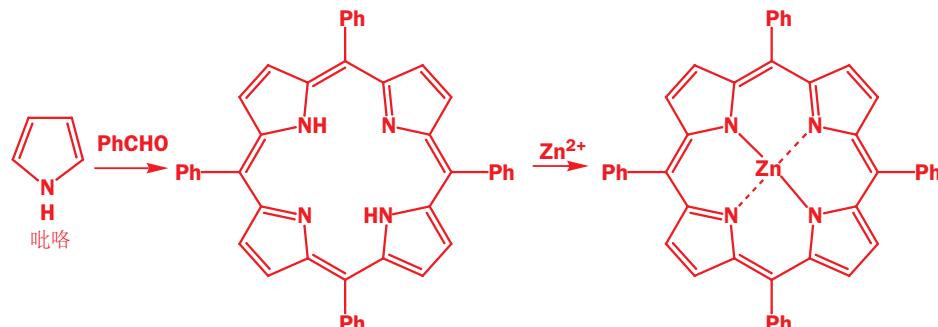


■ 吡咯出现于 Chapters 43(29) 和 44(30), pp. 1178 和 1189。

血红蛋白以铁(II)配合物的形式携带氧

生物氧化反应非常广泛。人类的代谢依赖于氧化，而氧化则依赖于将占大气 20% 的氧获取进细胞中的过程。氧气由大气向细胞的传递者是**血红蛋白 (haemoglobin)**。

血红蛋白的活性部分是一个**卟啉 (porphyrin)**。它们是一种绕共轭环有 18 个电子的芳香化合物，整个环由四分子的五元氮杂环组成。在化学上，对称的卟啉可以由吡咯和醛容易地制得。

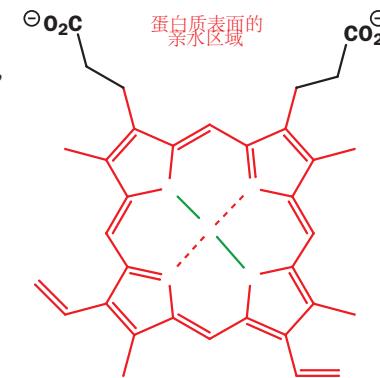


与两个额外配体的八面体形锌(II)卟啉配合物

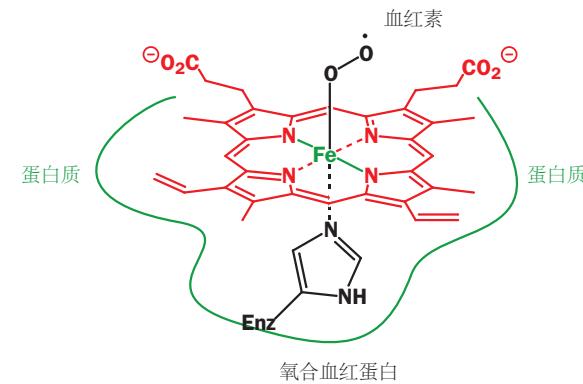
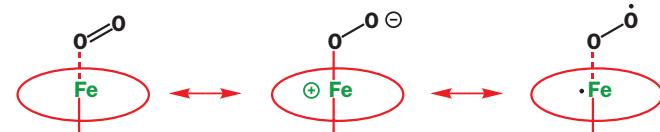
卟啉中间孔洞的大小正好适合携带第一过渡系的二价离子，例如锌卟啉就是稳定的化合物。一旦金属进入卟啉中，它便非常难以离开。其中两个氮原子与金属形成普通共价键（卟啉原本的 NH），另两个则都贡献孤对电子以满足金属周围有四个配体。被络合的锌原子是平面方形的，它还有两个空缺位点——平面环的上方和下方。它们可以被水分子、氨，或者其他配体所填充。

血红蛋白里的卟啉部分被叫做**血红素 (haem)**，它是一种铁(II) 配合物。它在一侧具有羧基，另一侧具有乙烯基，被不对称地取代。

血红素与蛋白质连接形成血红蛋白 haemoglobin (血液中) 和肌红蛋白 myoglobin(肌肉中)亲水的羧基突出到周围的介质中，而包含 Fe 的分子的主要部分则嵌入蛋白质中的疏水狭缝中，与如赖氨酸和缬氨酸等氨基酸排列在一起。铁(II) 的八面体配位环境被来自蛋白质的组氨酸残基及一分子氧完成。



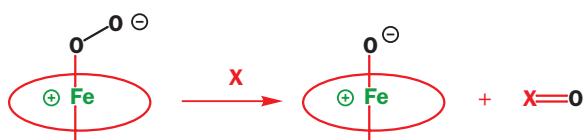
氧配合物可以绘制成右侧的样子，或者画成下面的氧阴离子与 Fe(III) 形成配合物的形式。



画出铁配合物完成氧化反应的精确机理是困难的，但发生反应的一定是与 Fe 远离的氧原子。您可以从如下所示的原理中看出，弱 O–O 键的断裂可以将一个氧原子转移到底物上，并留下一个 Fe(III)–O⁻ 配合物。

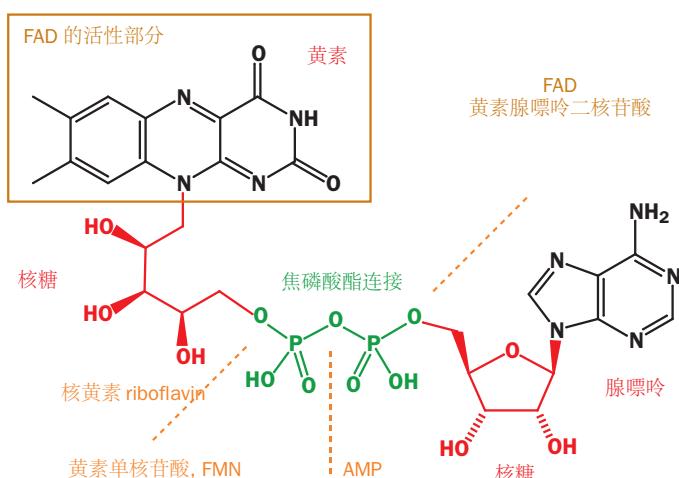
氧分子会从血红蛋白上转移到其他血红素上，例如 P450 页上的酶，以及大量氧化剂上。我们所摄入的分子中几乎只要不是营养物质——例如药物分子——就是要被氧化反应所几乎破坏的。

这些氧化反应的详细机理已被证实非常难以阐明，但苯的羟基化反应确实其中的例外。我们确实知道它发生的方式，这是又一个大自然利用酶完成引人注目的化学的情形。



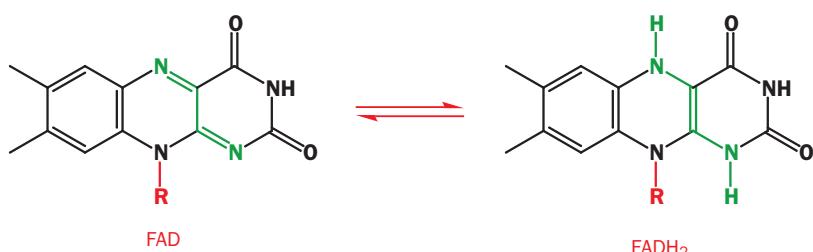
芳环通过环氧中间体被羟基化

此处的氧化剂与 FAD 有关。在本章中，我们曾提及一点，说到 FADH_2 是一个还原剂，因为它相当类似于我们详细讨论了的 NADH 。FAD 是另一种二核苷酸，包含一个 AMP 单元，并与另一个核苷酸通过一个焦磷酸酯基在 5' 位置连接。区别在于这另一个核苷酸是黄素单核苷酸 (flavin mononucleotide)。如下是完整的结构。



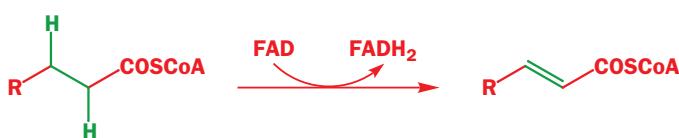
整个东西是 FAD。将 FAD 沿中部的焦磷酸酯连接分成两半，则会得到两个核苷酸，AMP 和 FMN (黄素单核苷酸)。二者中的糖都是核糖 (在 AMP 中为呋喃式，在 FMN 中为开链式)，因此黄素核苷酸叫做核黄素 (riboflavin)。我们可以将其复杂的结构简化到活性的黄素所在的部分，并将其与部分称为“R”。

▶ 核黄素也被称为维生素 B₂，您可以在玉米片 (注：早餐牛奶玉米片) 的包装上看到它。

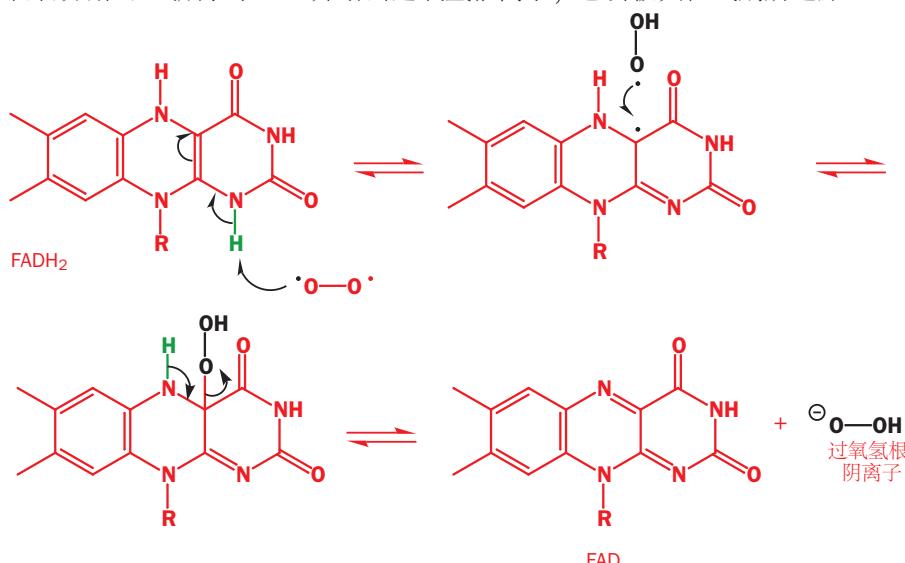


与 FAD 的氧化还原反应涉及所示的绿色部位上的两个氢原子的迁移。FAD 的典型反应是脱氢——由单键形成双键。当然，两个 H 原子可以看作是一个质子和一个负氢离子 H^- ，不过它们实际上都是以自由基 (H^\bullet) 形式传递的。

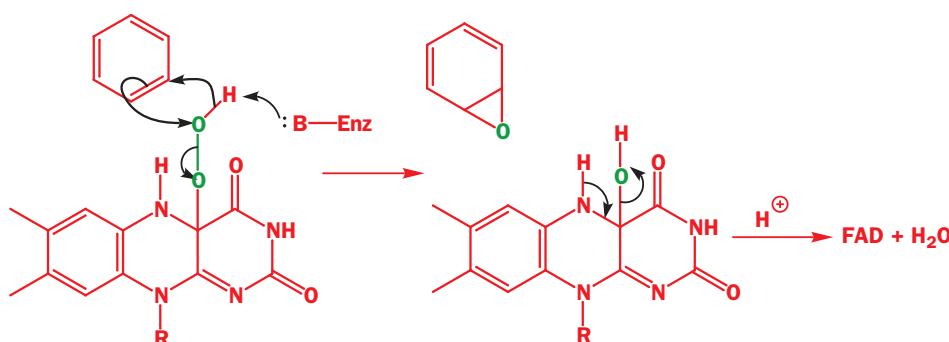
▶ 您可以将其与只传递一个氢原子 (负氢) 的 NAD 的氧化还原反应做对比。



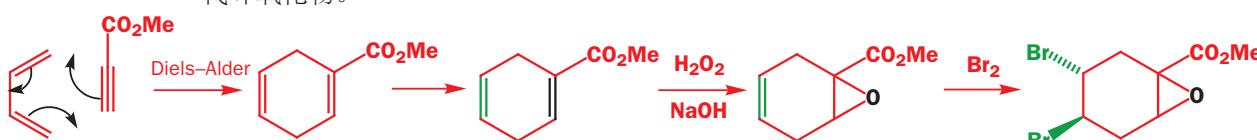
在 FAD 被以这种方式用做氧化剂之后, FADH₂ 可与一分子氧反应得到过氧化物, 过氧化物分解可重新得到 FAD 并给出过氧化氢根离子, 它会被其他试剂所还原。



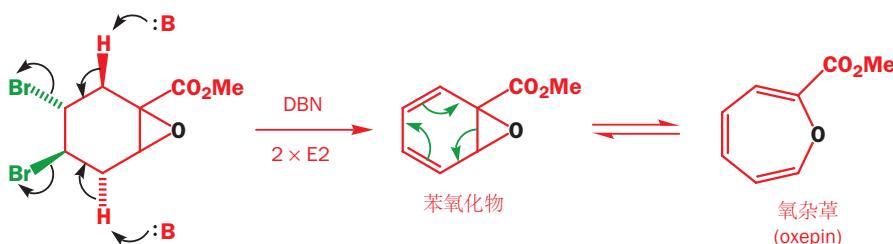
在此反应中, 我们当下真正关心的是, 在分解之前本身就作为一种重要试剂的过氧化物中间体。此中间体是一种氧化剂——例如它可以引人注目地与苯反应给出环氧。



此苯氧化物看起来非常靠不住、不稳定, 但在实验室中通过普通的化学反应, 苯氧化物是可以制得的(不过通常不采取苯直接氧化的手段)。我们可以由丁二烯与炔烃的 Diels–Alder 反应开始, 用亲核的环氧化合物(来源于 H₂O₂ 和 NaOH 的 HO-O⁻)化学选择性地在亲电的双键——与吸电子羰基共轭的双键——上发生环氧化。对剩下的烯烃溴化可以得到二溴代环氧化物。

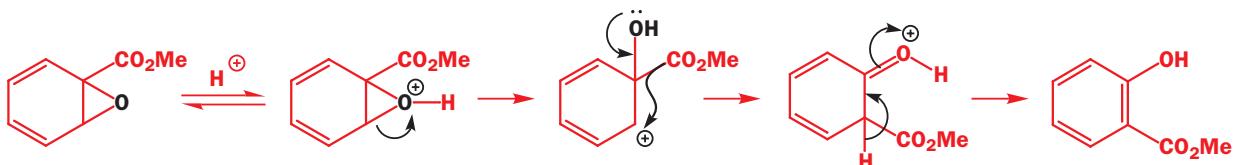


这是一个对烯烃普通的加成反应, 因而两个溴在产物中处于 *anti*。在碱性条件下用 DBN 消除可得到苯氧化物。

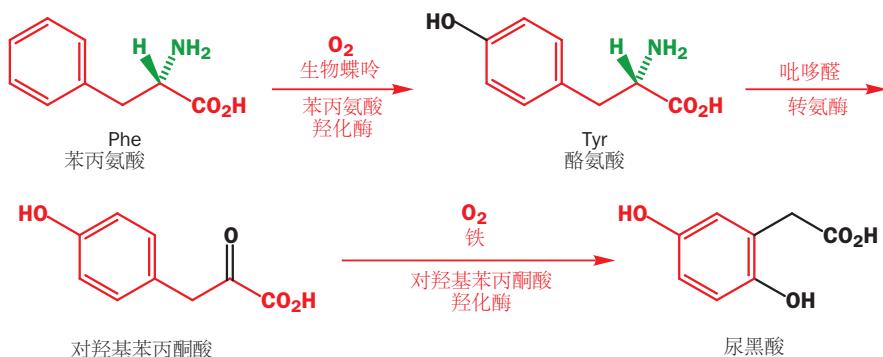


至少所得的应该是苯氧化物！但它具有一种流变的 (fluxional) 的结构——这是通过可逆的对旋电环化反应达成平衡的化合物的混合物。

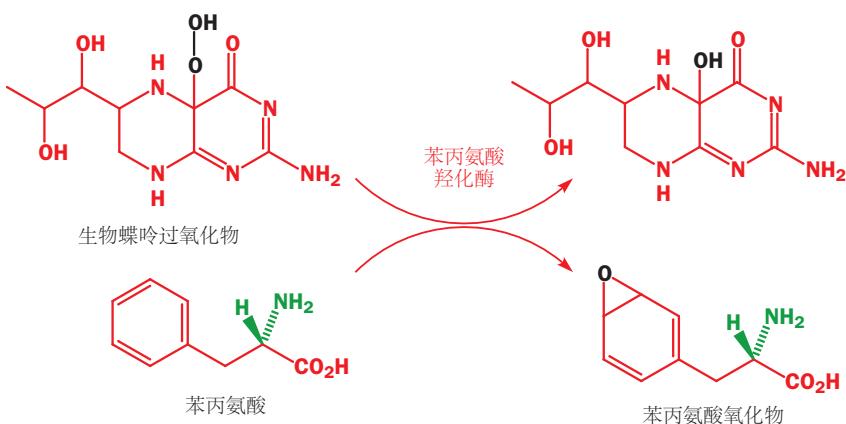
用酸处理，可以通过一个非常有趣的机理将苯氧化物/氧杂草转化为芳环。环氧回开环给出阳离子，此阳离子并不与吸电子的 CO_2Me 基团共轭，然后就会发生 CO_2Me 基团的迁移。此过程已被同位素标记实验所证实。最终产物是邻羟基酯，被称为水杨酸甲酯 (methyl salicylate)。



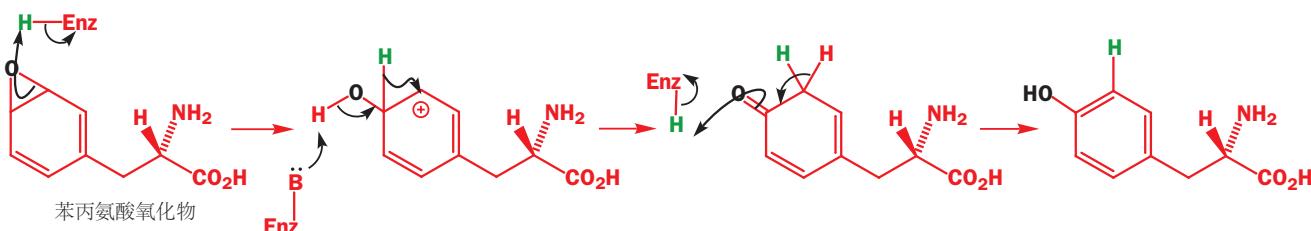
此化学看上去相当奇异，但是在苯丙氨酸的降解中确实有两个苯氧化物中间体并且有两个这样的重排反应依次发生。它们是反应的开始流程。



第一个反应涉及一个与您之前见到的 FAD 过氧化物相近的过氧化物，但它基于一个更简单的杂环体系，生物蝶呤 (biopterin)。反应基本上是一样的，由此生成苯氧化物。

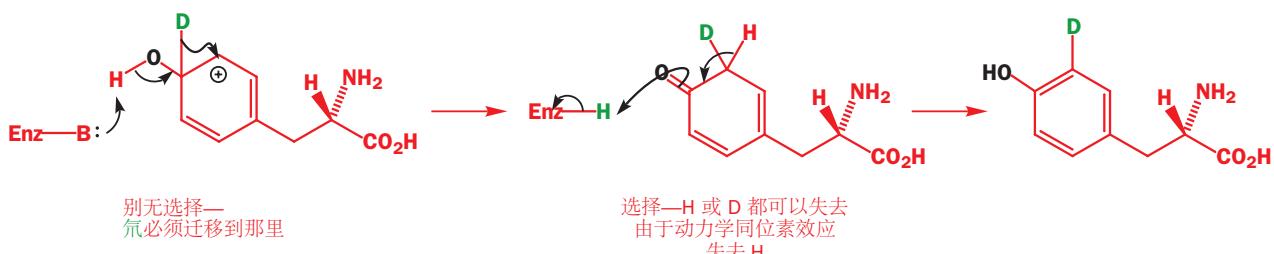


生物蝶呤产物可通过消除水，被 NADPH 还原，与一分子氧反应三步得以回收。另一个产物，苯丙氨酸氧化物会通过负氢迁移而重排，然后失去一个质子得到酪氨酸。

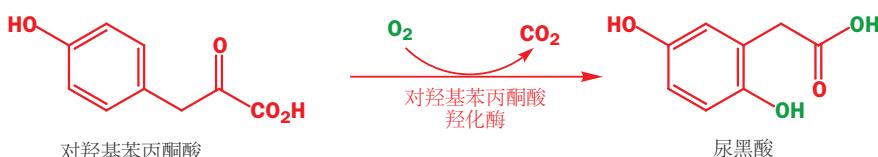


此重排被称为“NIH 迁移(shift)”，以发现美国马里兰州贝塞斯达的美国国立卫生研究院它的(National Institutes of Health)命名。

我们现在知道这个机理是正确的，是因为我们可以将绿色的 H 换为氘原子。然后我们发现酪氨酸产物中的氘原子出现在了酚羟基的邻位。发生迁移时，必须是氘要移动，它也必须移动到那个位置上；在下一步中，H 与 D 都可以失去，但动力学同位素效应 [(Chapter 19(39))] 选择了后者。大多数 D 留在了产物中。



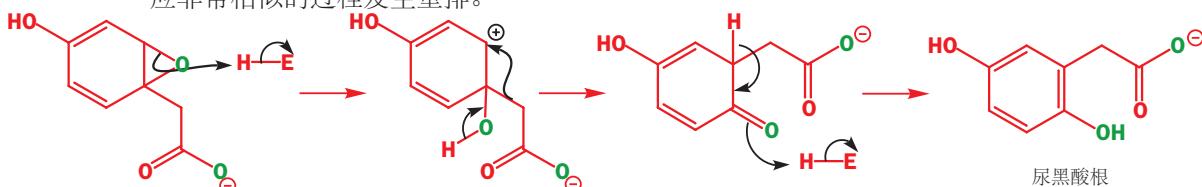
然后再经过两步和一个大基团的迁移即可合成出尿黑酸 (homogentisic acid)。用 $^{18}\text{O}_2$ 为原料进行另一次标记实验，它显示氧气中的两个氧原子都留在了产物中。



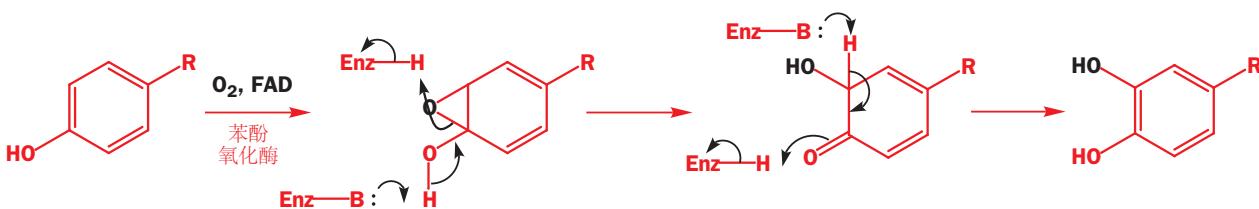
关键中间体是经过脱羧后形成的过酸。过酸给挨着侧链的苯环双键发生分子内环氧化反应已经摆好了位置。



环氧现在可以使整个侧链以一个与在您在 p. 1409 见到的在实验室中得到水杨酸甲酯的反应非常相似的过程发生重排。



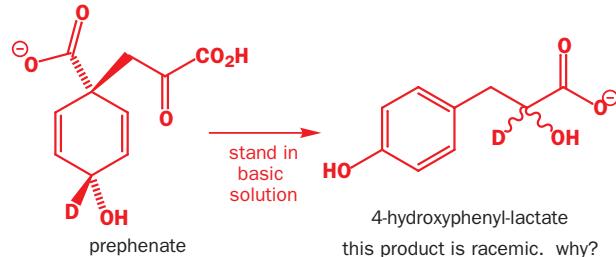
当环氧化在 OH 基旁边发生时，便不会有 NIH 迁移发生了。这是因为环氧会直接被只需要失去一个 H 原子的 OH 基的推电子作用所打开。这些酶的辅因子稍微不同，不过由于同样是 FAD 过氧化物参与，原理是相同的。



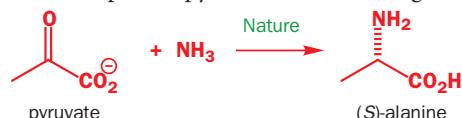
在下一章中，您将了解到苯环的羟基化反应在生物碱及其他芳香天然产物的生物合成中起到的重要作用。

Problems

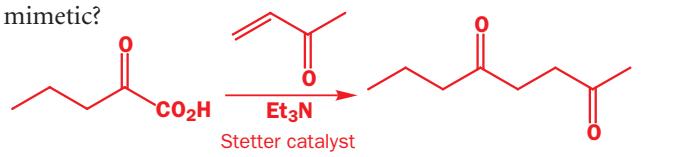
1. On standing in alkali in the laboratory, prephenate rearranges to 4-hydroxyphenyl-lactic acid with specific incorporation of deuterium label as shown. Suggest a mechanism, being careful to draw realistic conformations.



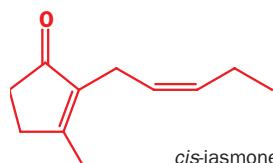
2. Write a full reaction scheme for the conversion of ammonia and pyruvate to alanine in living things. You will need to refer to the section of the chapter on pyridoxal to be able to give a complete answer.



3. Give a mechanism for this reaction. You will find the Stetter catalyst described in the chapter. How is this sequence biomimetic?



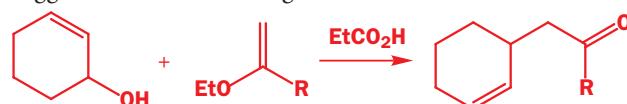
What starting material would be required for formation of the natural product *cis*-jasmine by an intramolecular aldol reaction (Chapter 27). How would you make this compound using a Stetter reaction?



4. The amino acid cyanoalanine is found in leguminous plants (*Lathyrus*) but not in proteins. It is made in the plant from cysteine and cyanide by a two-step process catalysed by pyridoxal phosphate. Suggest a detailed mechanism.

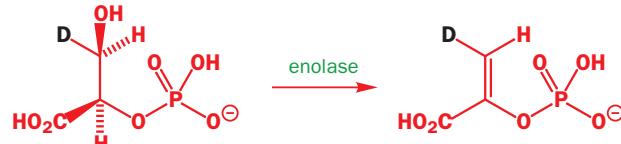


5. This chemical reaction might be said to be similar to a reaction in the shikimic acid pathway. Compare the two mechanisms and suggest how the model might be made closer and more interesting.

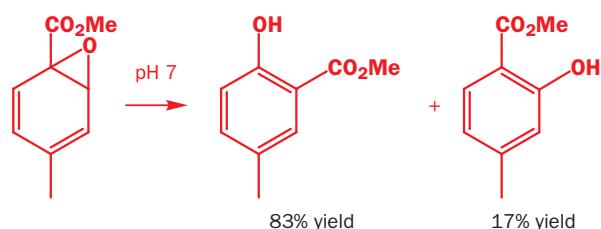


6. Stereospecific deuteration of the substrate for enolase, the enzyme that makes phosphoenol pyruvate, gives the results shown

below. What does this tell us definitely about the reaction and what might it suggest about the mechanism?

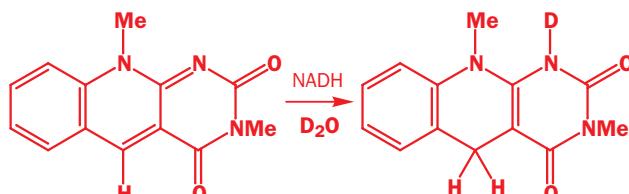


7. This rearrangement was studied as a biomimetic version of the NIH shift. Write a mechanism for the reaction. Do you consider it a good model reaction? If not, how might it be made better?

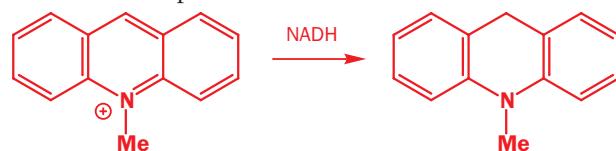


8. The following experiments relate to the chemical and biological behaviour of NADH. Explain what they tell us.

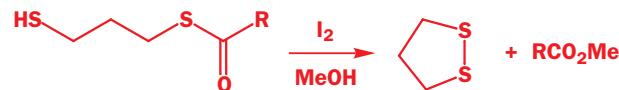
- (a) This FAD analogue can be reduced *in vitro* with NADH in D₂O with deuterium incorporation in the product as shown.



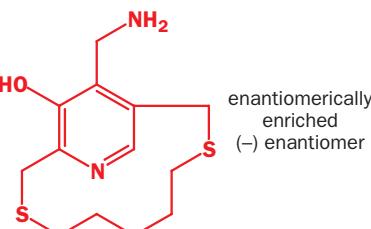
- (b) NADH does not reduce benzaldehyde *in vitro* but it does reduce this compound.



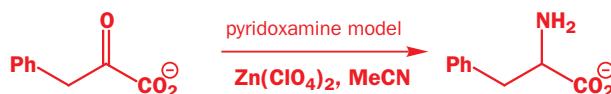
9. Oxidation of this simple thiol ester gives a five-membered cyclic disulfide. The reaction is proposed as a model for the behaviour of lipoic acid in living things. Draw a mechanism for the reaction and make the comparison.



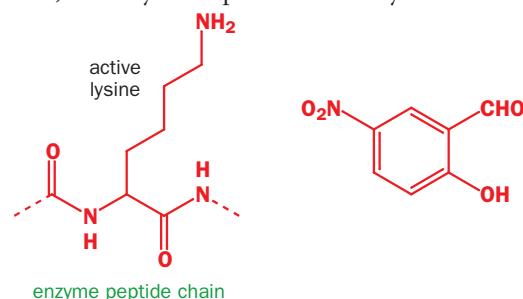
10. This curious compound is chiral—indeed it has been prepared as the (–) enantiomer. Explain the nature of the chirality.



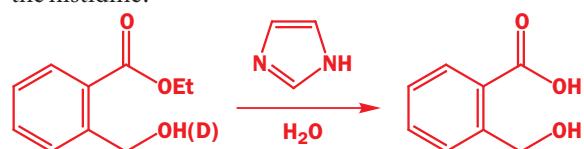
This compound has been used as a chemical model for pyridoxamine. For example, it transaminates phenylpyruvate under the conditions shown here. Comment on the analogy and the role of Zn(II). In what ways is the model compound worse and in what ways better than pyridoxamine itself?



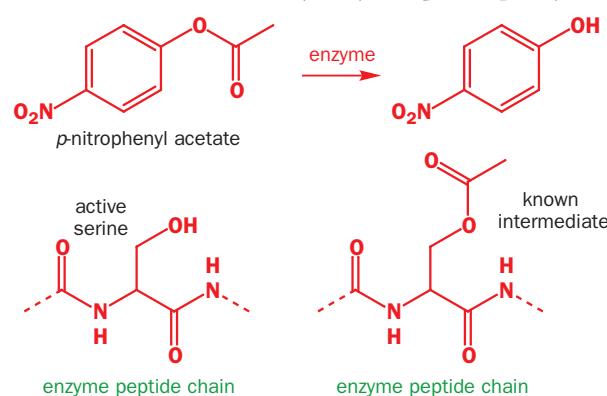
- 11.** Enzymes such as aldolase, thought to operate by the formation of an imine and/or an enamine with a lysine in the enzyme, can be studied by adding NaBH₄ to a mixture of enzyme and substrate. For example, treatment of the enzyme with the aldehyde shown below and NaBH₄ gives a permanently inhibited enzyme that on hydrolysis reveals a modified amino acid in place of one of the lysines. What is the structure of the modified amino acid, and why is this particular aldehyde chosen?



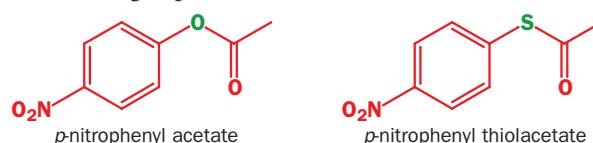
- 12.** This question is about the hydrolysis of esters by 'serine' enzymes. First, interpret these results: The hydrolysis of this ester is very much faster than that of ethyl benzoate itself. It is catalysed by imidazole and then there is a primary isotope effect (Chapter 41) $k(\text{OH})/k(\text{OD}) = 3.5$. What is the mechanism? What is the role of the histidine?



The serine enzymes have a serine residue vital for catalysis. The serine OH group is known to act as a nucleophilic catalyst. Draw out the mechanism for the hydrolysis of *p*-nitrophenyl acetate.



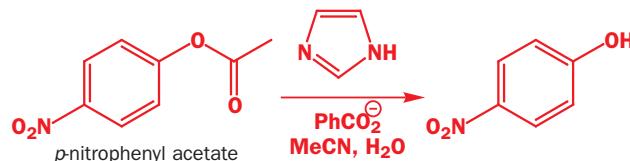
The enzyme also has a histidine residue vital for catalysis. Use your mechanism from the first part of the question to say how the histidine residue might help. The histidine residue is known to help both the formation and the hydrolysis of the intermediate. The enzyme hydrolyses both *p*-nitrophenyl acetate and *p*-nitrophenyl thiolacetate at the same rate. Which is the rate-determining step?



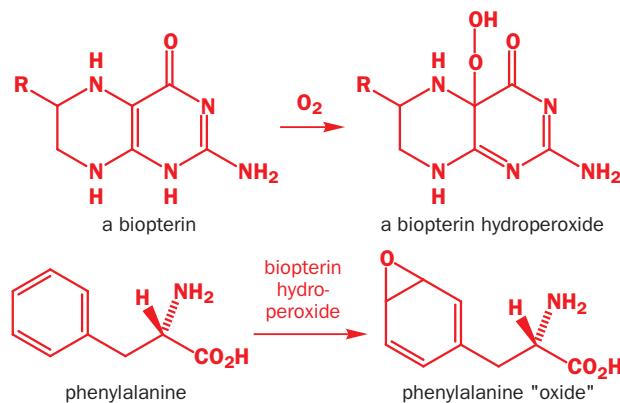
Finally, an aspartic acid residue is necessary for full catalysis and this residue is thought to use its CO₂⁻ group as a general base. A chemical model shows that the hydrolysis of *p*-nitrophenyl acetate in aqueous acetonitrile containing sodium benzoate and imidazole follows the rate law:

$$\text{rate} = k[\text{p-nitrophenyl acetate}] [\text{benzoate}] [\text{imidazole}].$$

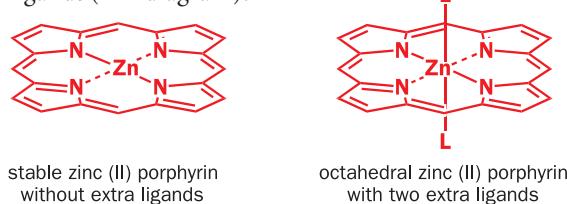
Suggest a mechanism for the chemical reaction.



- 13.** Give mechanisms for the biological formation of biopterin hydroperoxide and its reaction with phenylalanine. The reactions were discussed in the chapter but no details were given.



- 14.** Revision of Chapter 48. How many electrons are there on the iron atom in the oxyhaemoglobin structure shown in the chapter? Does it matter if you consider the complex to be of Fe(II) or Fe(III)? Why are zinc porphyrins perfectly stable *without* extra ligands (L in diagram)?



This page intentionally left blank

本页特地留白

致谢本书插图的提供者

- Page 4 Photo of a pair of skunks © Tom Friedel, licensed under Creative Commons:
<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.en>
- Page 5 Photo of a gypsy moth © Olaf Leillinger, licensed under Creative Commons:
<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/2.5/deed.en>
- Page 6 Photo of an oil refinery © Peter Facey, licensed under Creative Commons:
<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/2.0/deed.en>
- Page 6 Photo of sugarcane © Rufino Uribe, licensed under Creative Commons:
<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/2.0/deed.en>
- Page 18 Mona Lisa, Bridgeman Art Library. Cartoon by Jeremy Dennis
- Page 25 Photo of a Geodesic dome © iStock/Daniel Loiselle
- Page 45 Photo of an X-ray diffractometer courtesy of Edward E Mayer
- Page 47 Photo of a Mass Spectrometer courtesy of the U.S. Department of Energy's EMSL
- Page 52 Photo of NMR machine courtesy of the U.S. Department of Energy's EMSL
- Page 52 Photo of an MRI scanner courtesy of the Institute of Psychiatry, King's College London
- Page 80 DNA structure © Jonathan Crowe
- Page 81 Photo of a diamond ring © Alice Mumford
- Page 81 Pentacene image from Gross, L. (2009). *The Chemical Structure of a Molecule Resolved by Atomic Force Microscopy*. Volume 325, Science. Reproduced with permission of American Association for the Advancement of Science via Copyright Clearance Center
- Page 82 Photo of a streetlight © Alice Mumford
- Page 82 Hydrogen emission spectra reproduced from Chemistry 3: Introducing inorganic, organic and physical chemistry by Burrows et al (2009) by permission of Oxford University Press
- Page 144 Benzene diffraction image from *Chemistry: a European journal* by GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER. Reproduced with permission of WILEY - V C H VERLAG GMBH & CO. KGAA via Copyright Clearance Center
- Page 149 Colour spectrum image reproduced from 'Chemistry 3: Introducing inorganic, organic and physical chemistry' by Burrows et al (2009) by permission of Oxford University Press
- Page 150 Photo of blue jeans © Alice Mumford
- Page 163 Photo of soluble aspirin © Alice Mumford
- Page 305 Photo of a pair of hands © Alice Mumford
- Page 305 Photo of a pair of feet © iStock/Valua Vitaly
- Page 305 Photo of gloves and of socks © Alice Mumford
- Page 305 Egyptian art depicting Queen Nefertari © Sandro Vannini/Corbis
- Page 305 Photo of a tennis racquet © iStock/Skip Odonnell
- Page 305 Photo of golf clubs © iStock/Okea
- Page 315 Photo of a handshake © iStock/kokouu
- Page 315 Photo of held hands © iStock/eucyln
- Page 368 Photo of a deckchair © Alice Mumford
- Page 369 Photo of boats © Alice Mumford

- Page 458 Photo of *Callistemon citrinus* (bottle brush plant) © J J Harrison, licensed under Creative Commons: <http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/deed.en>
- Page 553 Photo of a peptide synthesiser courtesy of Activotec Ltd., Cambridge
- Page 1002 Photo of snail © Alice Mumford
- Page 1137 DNA structure © Jonathan Crowe
- Page 1156 Photo of deadly nightshade *Atropa belladonna* © H. Zell, licensed under Creative Commons: <http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/deed.en>

元素周期表

	1 I	2 II	3 III	4 IV	5 V	6 VI	7 VII	8 VIII	9 VIII
S	3 Li RAM: 6.941 P: 0.98 Lithium 锂	4 Be RAM: 9.012182 P: 1.57 Beryllium 铍							
2									
3	11 Na RAM: 22.98977 P: 0.93 Sodium 钠	12 Mg RAM: 24.305 P: 1.31 Magnesium 镁							
4	19 K RAM: 39.0983 P: 0.82 Potassium 钾	20 Ca RAM: 40.078 P: 1 Calcium 钙	21 Sc RAM: 44.95591 P: 1.36 Scandium 钪	22 Ti RAM: 47.88 P: 1.54 Titanium 钛	23 V RAM: 50.9415 P: 1.63 Vanadium 钒	24 Cr RAM: 51.9961 P: 1.66 Chromium 钔	25 Mn RAM: 54.93805 P: 1.55 Manganese 锰	26 Fe RAM: 55.847 P: 1.83 Iron 铁	27 Co RAM: 58.9332 P: 1.88 Cobalt 钴
5	37 Rb RAM: 85.4678 P: 0.82 Rubidium 铷	38 Sr RAM: 87.62 P: 0.95 Strontium 钡	39 Y RAM: 88.90585 P: 1.22 Yttrium 钇	40 Zr RAM: 91.224 P: 1.33 Zirconium 钇	41 Nb RAM: 92.90638 P: 1.6 Niobium 钮	42 Mo RAM: 95.94 P: 2.16 Molybdenum 钼	43 Tc RAM: 98 P: 1.9 Technetium 钔	44 Ru RAM: 101.07 P: 2.2 Ruthenium 钇	45 Rh RAM: 102.9055 P: 2.28 Rhodium 钻
6	55 Cs RAM: 132.9054 P: 0.79 Cesium 铯	56 Ba RAM: 137.327 P: 0.89 Barium 钡	71 Lu RAM: 174.967 P: 1.27 Lutetium 镨	72 Hf RAM: 178.49 P: 1.3 Hafnium 钨	73 Ta RAM: 180.9479 P: 1.5 Tantalum 钨	74 W RAM: 183.85 P: 2.36 Tungsten 钨	75 Re RAM: 186.207 P: 1.9 Rhenium 镍	76 Os RAM: 190.2 P: 2.2 Osmium 镍	77 Ir RAM: 192.22 P: 2.2 Iridium 镍
7	87 Fr RAM: 223 P: 0.7 Francium 钇	88 Ra RAM: 226.0254 P: 0.9 Radium 镭	103 Lr RAM: 260 P: Lawrencium 长	104 Rf RAM: 261 P: Rutherfordium 长	105 Db RAM: 262 P: Dubnium 长	106 Sg RAM: 263 P: Seaborgium 长	107 Bh RAM: 262 P: Bohrium 长	108 Hs RAM: 265 P: Hassium 长	109 Mt RAM: 266 P: Meitnerium 长
			57 La RAM: 138.9055 P: 1.1 Lanthanum 镧	58 Ce RAM: 140.115 P: 1.12 Cerium 钆	59 Pr RAM: 140.9077 P: 1.13 Praseodymium 镧	60 Nd RAM: 144.24 P: 1.14 Neodymium 镧	61 Pm RAM: 145 P: 1.13 Promethium 镧	62 Sm RAM: 150.36 P: 1.17 Samarium 镧	63 Eu RAM: 151.965 P: 1.2 Europium 镧
			89 Ac RAM: 227 P: 1.1 Actinium 镧	90 Th RAM: 232.0381 P: 1.3 Thorium 钍	91 Pa RAM: 213.0359 P: 1.5 Protactinium 镧	92 U RAM: 238.0289 P: 1.38 Uranium 钔	93 Np RAM: 237.0482 P: 1.36 Neptunium 镧	94 Pu RAM: 244 P: 1.28 Plutonium 镧	95 Am RAM: 243 P: 1.3 Americium 镧

图例

元素符号	Xx
原子序数00
相对原子质量RAM: 0.000
电负性 (Pauling)P: 0.0
元素名称	Name 名称

10	11	12	13	14	15	16	17	18							
I	II		III	IV	V	VI	VII	VIII							

This page intentionally left blank

本页特地留白

索引

3TC *see* Lamivudine

A

- A* value 375
A, pre-exponential factor 257
AA *see* asymmetric aminohydroxylation
AB system, in ^1H NMR 296–8, 822–3
absinthe 1156
absolute configuration 313
absolute stereochemistry 313, 1104
controlling 1102–33
abstraction, of hydrogen 972–3
radical *see* radical abstraction
ABX systems, in ^1H NMR 298
acceptor synthon 712, 719–20
ACE (angiotensin-converting enzyme)
inhibitors 1140–1
acetaldehyde (ethanal) 28
enolization of 615
 $\text{p}K_a$ of 176
reaction with ammonia to form a pyridine
758
use of trivial name 37
acetals 222, 224–8, 247
acyclic, conformation of 804
acyclic, stereoelectronic effects in 804
as functional group 32
as protecting group 228, 548–9, 1175
conversion of to enol ether 467–8
cyclic, conformation of 835
cyclic, stereoelectronic effects in hydrolysis
of 800–1
formation
acid catalysis of 224–8
comparison with imine formation 233
difficulty of 226
in sugars 1143
thermodynamic control in 808, 835
from orthoesters 248
from reaction of benzaldehyde and 1,3-diols 808
hydrolysis 227, 247
acid catalysis of 224–8
 $\text{S}_{\text{N}}1$ step in 338–9
in Claisen rearrangements 911–12
in nature 229
of esters 248
retrosynthetic analysis of 715
specific/general acid catalysed hydrolysis
of 1059
spiroketals 803
stability of cyclic 227–8, 247–8
acetaminophen *see* paracetamol
acetate, as weak base in catalysis 263
in fatty acid synthesis 1162
acetic acid 28
 ^{13}C NMR spectrum 59
 ^1H NMR spectrum 270–1, 283, 59–60
as weak acid 166
- bond strengths in 207
 $\text{p}K_a$ of 169, 172, 176
use of trivial name 37
acetic anhydride, as dehydrating reagent 624
general base catalysis in reactions of 263
in chemoselective acetylation of amines
529
reaction with dicarboxylic acid to form
anhydride 606
reaction with substituted pyridine *N*-oxide
731
- acetooacetate, dianion, regioselective
alkylation of 601
decarboxylation of 597
in retrosynthesis 708
- acetoacetic acid 596
- acetone, ^{13}C NMR spectrum 62
as solvent for $\text{S}_{\text{N}}2$ 345, 357
bromination of 461–4
in aldol reaction 615
 $\text{p}K_a$ of 176
use of trivial name 37
- acetonitrile, as ligand in Pd(II) complex
1070
 $\text{p}K_a$ of 585
- acetyl chloride 31
 ^{13}C NMR spectrum 409
in enol ester formation 642
- acetyl coenzyme A (acetyl CoA) 1134–5
biosynthesis of fatty acids, polyketides,
terpenes and steroids from 1161–7
in citric acid synthesis 1153
- N-acetyl galactosamine 1147
- N-acetyl glucosamine 1147
- acetylacetone, enolization of 458
- acetylation, general base catalysis in 263,
1057–8
- acetylene, as dienophile in Diels–Alder
reaction 881
- deprotonation of with sodium amide
170–1, 187
- deprotonation of with strong bases 170–1,
187
- $\text{p}K_a$ of 170, 187
- achiral 303–4
- acid 165, 180
Brønsted 165, 180
chiral Bronsted, use in asymmetric
catalysis 1180
- carboxylic *see* carboxylic acid
Lewis 180–1
- acid anhydrides *see* anhydrides
- acid catalysis, effect on rate of reaction 452
general (GAC) 1058–60
in substitution reactions of carboxylic
acids 208–9
- of acetal formation and hydrolysis 224–8
- of aldol reaction 616
- of alkene isomerization 264–6
- of amide hydrolysis 212
- of butene isomerization 254
- of dehydration 616, 621, 635
- of enolization 452
- of ester formation and hydrolysis 208,
244–6
- of ester hydrolysis 209–10, 244–6
- of ester hydrolysis, kinetics and
mechanism 262–3
- of hemiacetal and hydrate formation and
decomposition 223–4
- of imine and enamine formation and
hydrolysis 230–2, 233
- of substitution reactions at the carbonyl
group 207–8
- specific (SAC) 1053
features, summary 1055
inverse solvent isotope effect in 1054–5
- acid chloride *see* acyl chloride
- acid derivatives *see* carboxylic acid derivatives
- acid strength, and structure, correlation
between 1041–4
- summary of factors affecting 171 *see also*
 $\text{p}K_a$
- acidity *see* $\text{p}K_a$
of carbonyl compounds 595
summary of factors affecting 171
- acifran, synthesis of 646
- ackee 1016
- acquired immune deficiency syndrome *see*
AIDS
- acridine 750
- acrolein, ^{13}C NMR spectrum 77
conjugate addition to 502, 606
in quinoline synthesis 782
molecular orbitals of 502
- acronyms, as compound names 39
- acrylonitrile, as electrophile in conjugate
addition reactions 510
as Michael acceptor in conjugate addition
610, 612
- activation energy 108–9, 250
and rates 256
 E_a or ΔG^\ddagger 250–3
effect of catalyst on 254
of ring closing reactions 806–7
- acyclovir (Zovirax) 1138
- acyl anion equivalents 663
- acyl chlorides, ^{13}C NMR chemical shifts of
carbonyl 408–9
- α,β -unsaturated, conjugate addition to 506
as functional group 31
- bromination of 461–2
- chain extension by Arndt–Eistert reaction
1021
- conversion to ketones with Grignard
reagents and organolithiums 218
- E1cb elimination of 403
- enolization of 455
- for C-acylation of enamines 650
- formation of ketenes from 455

acyl chlorides, ^{13}C NMR chemical shifts of carbonyl (*continued*)
 from carboxylic acids 214–15, 730
 in Friedel–Crafts acylations 492–3
 IR for identification of 411
 reaction with alcohols 198–200
 reaction kinetics of 258–9
 reaction with amines 202–3, 695, 701, 714
 reaction with aza-enolates to acylate
 carbon 650–1
 reaction with aziridine 793
 reaction with diazomethane 1006–7
 reaction with enolates 453
 reaction with saturated nitrogen
 heterocycles 791
 reaction with water 206
 reduction to aldehydes 537
 uses of 31

N-acyl aziridines, 793–4

acylation, at carbon 640–55
 catalysed by DMAP 726
 chemoselective (N vs O) 529, 546–7
 Friedel–Crafts *see* Friedel–Crafts acylation of alcohols 198–9, 208
 of aza-enolates, regioselectivity in 650
 of enamines 650
 of enolates 641
 control with specific enol equivalents 648–52
 problem with 641
 of free carboxylic acids 651–2
 of Grignard reagents and organolithiums 218
 of indole nitrogen 779
 of ketones 649, 651
 of pyrrole by Vilsmeier reaction 733–4
 of pyrrole nitrogen 740
 of saturated nitrogen heterocycles 791, 793
 acylium ion, as intermediate in Friedel–Crafts acylations 477, 493–4
 acyloin reaction 983–4
 intramolecular 984
 with trimethylsilyl chloride (TMSCl) 983–4

AD *see* asymmetric dihydroxylation

Adams' catalyst 535

addition, 1,4-, *see* conjugate addition
 conjugate *see* conjugate addition
 conjugate vs direct, control of 605–6
 of alcohols to carbonyl compounds 136–7
 of alkyl radicals to alkene, tin method,
 summary 996
 of alkyl radicals to alkenes, tin method 993–6
 of Grignard reagents and organolithiums
 to carbonyl compounds 132–3, 182, 187, 190–4, 216
 of water to carbonyl group 133–5
 oxidative 184–5
 radical *see* radical additions

addition–elimination reactions 201–2,
 511–14 *see also* conjugate substitution

adenine 750, 1135–6
 in aristeromycin synthesis 1091

adenosine diphosphate *see* ADP

adenosine monophosphate *see* AMP

adenosine triphosphate *see* ATP
 adenosine, as nucleoside 1135–6
 S-adenosyl methionine (SAM) 1136–7,
 1157–8, 1160
 adenylate cyclase 1139
 adipic acid *see* hexane-1,6-dioic acid
 AD-mix 1124
 ADP (adenosine diphosphate) 1154
 adrenaline (epinephrine) 314
 AE *see* asymmetric epoxidation
 aflatoxin B₁ 432–3, 817
 AFM *see* atomic force microscopy
 agonist, in drug design 178
 agrochemicals 11
 α_{H} , coupling constant in EPR 976
 AIBN (azoisobutyronitrile) 972
 as initiator for homolysis of tributyltin
 hydride 991–2
 reactivity of radicals from 996
 AIDS (acquired immune deficiency
 syndrome) 1170
 drugs for treatment of 1066–7, 1123, 1125,
 1138, 1142
 alanine 16, 308, 554, 1104
 biosynthesis 235
 (R)(D)-alanine, in bacterial cell walls 308,
 1141–2
 ^1H NMR spectrum of *N*-benzyl
 derivative 833
 racemic laboratory synthesis of (Strecker
 synthesis) 307–8

alcohols 29
 acylation, kinetics of 258–9
 allylic, asymmetric epoxidation of 1120–2
 from selenium dioxide and alkenes 919
 oxidation and rearrangement with
 Cr(VI) 916–7
 Simmons–Smith cyclopropanation of 1017
 stereoselective epoxidation of 850–1,
 856, 867
 amino, from epoxides and amines 352
 as nucleophiles in conjugate addition 500
 by hydrolysis of esters 209
 by ozonolysis of alkenes 444
 by reaction of organometallics with
 carbonyl compounds 191–4, 216,
 710–11
 by reduction, of carbonyl compounds with
 borohydride 193, 251, 253
 of esters with lithium aluminium
 hydride 217, 298
 of ozonides 907
 conversion to alkyl halides 329–30, 336–7,
 348
 enantioselective synthesis, from aldehyde
 1126–7
 from ketone 1114–17
 Fischer esterification of 208, 244–6
 from alkenes, by hydration 444–5
 by hydroboration 446–7
 from carbonyl compounds by Bouveault–
 Blanc reduction 981
 homoallylic, from allylic silanes and
 carbonyl compounds 676–7
 IR spectra of 67
 nucleophilic substitution on 348–51

oxidation to aldehyde with PCC or PDC 732, 1121
 primary, by reduction of aldehydes 132–3,
 530–1
 by reduction of esters 531
 by reduction of carboxylic acids 531–2
 oxidation to aldehydes 545
 oxidation to carboxylic acids 546
 reaction with PBr_3 329
 protection 549–52
 as silyl ethers 635, 670–1
 protonation with sulfuric acid 173
 reaction with acid chlorides and acid
 anhydrides 198–9
 reaction with alkylating agents to form
 ethers 337, 340
 reaction with carbonyl compounds 223–8
 reaction with carboxylic acids under acid
 catalysis 208, 244–6
 reaction with enol ethers 469
 reaction with epoxides to form ethers
 703–4
 secondary, by reduction of ketones 132–3,
 530–1
 oxidation to ketones 544–5
 $\text{S}_{\text{N}}1$ reaction with alkyl halides to give
 ethers 338
 sulfonylation for elimination reactions 390
 tertiary, from esters and organometallics
 297–8, 216–17
 from tertiary alkyl halides and water
 334, 336
 reaction with HBr 329

aldehyde 30–1 *see also* carbonyl compounds
 ^{13}C NMR chemical shifts of carbonyl 408–9
 ^1H NMR chemical shifts of proton 410
 ^1H NMR to distinguish from ketone 410
 acid catalysed enolization of 452
 addition of bisulfite 138–40
 aldol reactions of, controlling 632–3
 alkylation of 590–5, 613
 summary 594
 via aza-enolates 593–4
 asymmetric nucleophilic addition to
 1126–7
 Baylis–Hilman reaction with α,β -
 unsaturated carbonyl compound 792
 by decomposition of ozonides 907
 by hydroformylation of alkenes using
 OXO process 1077
 by hydrolysis of imines 594
 by oxidation of alcohols 545, 667–8,
 732, 1121
 by oxidative cleavage, of alkenes 443–4
 of diols 443
 by reduction, of acid chlorides 537
 of amides 533–4
 of esters 533
 of nitriles 534
 chiral, Felkin–Anh model for
 stereoselective reactions of 859–62
 conversion to alkenes by the Wittig
 reaction 237–8
 to amino acids by the Strecker
 reaction 236

- to epoxides with sulfonium ylids 665–7
disproportionation of, in the Cannizzaro reaction 1031–4
drawing structure of 31
enol and enolate equivalents for 591–5, 632
in nature 1151–3
enolization of 451, 454
formation of enamine by reaction with cyclic amine 791
from pinacol rearrangement of epoxides 946
 γ,δ -unsaturated, synthesis by Claisen rearrangement 911–12
hydration of 243
in Julia olefination to form alkenes 686–8
in McMurry reaction to form alkenes 983
nucleophilic addition to 125–40
oxidation to carboxylic acids 546
pinacol radical reaction of 982
protection as acetals 228
reaction with alcohols, to form acetals 224–7, 247
to form hemiacetals 135–8, 197, 223–4, 247
reaction with amines, to form enamines 233–4
to form imines 229–37
reaction with organometallics 190–1
in retrosynthesis 711
reaction with water 133–5
reduction to primary alcohol 131–3, 530–1
region in ^1H NMR 281–2
smell of 30–31
specific enol equivalents for, summary 595
synthesis from organometallics and DMF 219–20
unsaturated, synthesis of 545
use of ^{13}C NMR to distinguish from acid derivatives 408–10
aldehyde enolates, problem with 590
Alder ene reaction 894–6
Alder, Kurt 878
aldol disconnection, in retrosynthetic analysis 712–13
aldol reaction 614–40
acid-catalysed 616
asymmetric 1129–32
base-catalysed 615, 618
compared with Claisen condensation 640
competing, how to avoid during alkylation 585–613
conditions for aldol addition or elimination product 616
control in 631–6
controlling geometry of enolates for 870–1
dehydration product of 616
diastereoselective, effect of enolate geometry 868–71
disconnection in heterocycle synthesis 762
Evans 1129–30
in nature 1151–6, 1164, 1165
intramolecular 636–40, 738, 759
mechanism of 615
Mukaiyama 636
of 1,3-dicarbonyl compounds (Knoevenagel reaction) 629–30
- of lactone 617, 618
of silyl enol ether, mechanism 626
of unsymmetrical ketones 617
transition state for 869–70
with a lithium enolate 625–6
aldol self-condensation, unwanted in aldehyde enolate alkylation 590
aldolase enzyme 1151–3
aldose 315
aldrin 881
alga, pheromone of 915
aliphatic 281
alkali metal enolates, conjugate addition of 607
alkaloids 745, 1156–61
cinchona, in AD reaction 1123–6
indole 745
papaverine 755
synthesis of 1156–61
alkanes 28
bond length of C=C in 295
bonding in and molecular orbitals of 100
bromination of 988–9
chlorination of 986–8
heats of combustion 367–8
region in ^1H NMR spectrum 272–6
alkene geometry, and relationship to properties of 677–8
cis/trans and Z/E nomenclature 392, 679
control of 677–93
by alkyne reduction 681–3
by equilibration 679–81
by fragmentation 965–6
by nucleophilic addition to diyne 683–4
by reduction of alkynes 681–3, 707
by stereoselective elimination 684–9, 691–3
by stereoselective Julia olefination 686–8
by stereoselective synthesis 681–8
by stereospecific elimination 688
by stereospecific Peterson elimination 688–9
by stereospecific synthesis 688–93
by synthesis of cyclic compounds 678–9
by Wittig reaction 689–93
summary 678, 693
via cyclic compounds 678–9
equilibration 241, 264–6
by conjugate addition 680
by light 680
in rings 678–9
summary of terminology 405
alkene metathesis 1023–7 *see also* metathesis
alkenes 28,
[3+2] cycloaddition with nitrile oxide 903
 ^1H NMR, coupling in 415
allylic coupling in ^1H NMR 301
allylic radical bromination of 990
as dienophiles in Diels–Alder reactions 881
as electrophiles 498–514
summary table of reactions 526
as nucleophiles 118, 427–8
Baeyer–Villiger oxidation in presence of 954–5
bond length of C=C 295
bonding in and molecular orbitals of 100–1
bridgehead, from Cope rearrangement 914
bromination of 427–9
comparison with bromination of enol 461
evidence for mechanism 440–1
radical and ionic regiochemistry compared 573
stereospecificity and stereoselectivity of 836, 853
stereospecificity of 440–1
via ionic mechanism 971
by elimination 382–4
from alcohols 389
from alkyl halides 385–8
of selenoxides 686
of sulfoxides 684–5
by migration in carbene 1019
by reduction of alkynes 537
by Wittig reaction 237–8
catalytic asymmetric reduction 1117–19
chiral, stereoselective electrophilic attack on 865–7
complexation with mercury 444–5
conjugated *see also* α,β -unsaturated carbonyl compounds
effects of reaction conditions on reactivity 489
with carbonyl groups, effect of 498–503
coordinated to palladium, nucleophilic attack on 1096–8
coupling to organic halide/triflate in Heck reaction 1069, 1079–81
cyclic, ^1H NMR couplings in 814
allylic coupling (^4J) in 814–15
from intramolecular McMurry reaction 983
stereoselectivity of epoxidation 848, 850–1, 855
determination of geometry, by NOE 799–800
dihydroxylation of 1123–6
E or *Z* selective formation *see* alkene geometry
electron-rich and electron-deficient, ^1H NMR of 280–1
electrophilic 498–514
summary table of reactions 526
electrophilic addition to 427–48
orbital interactions 428–9
regioselectivity 433–5
summary 447
energy difference between *E* and *Z* 265
epoxidation of 429–33, 513–14
asymmetric 1120–3
effect of substituents 431–2
electrophilic, with peracids 429–33
mechanism 430
nucleophilic, with hydroperoxide 513
regioselectivity 431–2
stereoselectivity 840–1, 856
stereospecificity 430–1, 514, 854–5
with *m*-CPBA 430–2
excited state, molecular orbital of 897
from alkynes 543

- alkenes (*continued*)
from McMurry reaction of ketones 982–3
functional group interconversions of 707
geometry *see* alkene geometry
HOMO and LUMO of in Diels–Alder 886–91
hydration of 444–5
regioselectivity of 444–7
via boranes 446–7
hydroboration of 446–7
hydrobromination of 118–19, 433–4
radical and ionic regiochemistry compared 571
hydroformylation of using OXO process 1077
hydrohalogenation of 433–5
in Alder ene reaction 894–5
in rings, diastereoselectivity of reactions 835–6, 842, 844–5
IR spectrum of 70
isomerization of, acid catalysed 434–5
by hydropalladation–dehydropalladation 1081–2
for regiocontrol 570
isomerization of, in acid 254, 264–6
isomers of 105
neighbouring group participation by 935
NMR spectra of 281
oxidative cleavage of 443–4, 906–7
photoisomerization of 105
preference for ring position 570
radical addition of alkyl halides to 992–6
radical bromination of 971, 973
radical reaction with HBr 984–5
rates of bromination 437–8
reaction with carbenes to form cyclopropanes 1013–18
with hydrogen halides 434–5
with hydrogen sulfide 434–5
with NBS and alcohol or water 441–2
with osmium tetroxide to form diols 442–3, 905–6
regio- and stereoselective synthesis using vinyl silanes 673–4
region in ^1H NMR 277–81
retrosynthetic analysis of 707
Simmons–Smith cyclopropanation of 1017
stability of *E* vs *Z* 679
stereoselective electrophilic addition to 439
stereoselective epoxidation of 866–7
stereoselective formation 677–93 *see also* alkene geometry
stereospecific electrophilic additions to 440–1, 853–4
stereospecific formation, from E2 elimination reactions 853
substituted, by palladium catalysis 1096
summary of stabilizing effects on 405
Wacker oxidation of to form ketones 1096
alkoxides, as base for enolate formation 454–6, 595
as leaving groups 199, 202, 204, 728
as nucleophile in conjugate addition 503, 511
as nucleophile in nucleophilic aromatic substitution 518
choice of for deprotonation of ester 596
alkoxy, as functional group 29
alkyl bromides 30 *see also* alkyl halides
by reaction of primary alcohols with PBr_3 329
by reaction of tertiary alcohol with HBr 329
from hydrogen bromide and alkene 433–4
reaction with sodium cyanide to form nitrile 716
synthesis from alcohols 348
alkyl chains, assembly of 539
alkyl chlorides 30 *see also* alkyl halides
from alcohols 348
from hydrogen chloride and alkene 434–5
in Friedel–Crafts alkylation 492–3
rates of solvolysis 338
reaction with saturated nitrogen heterocycles 791
synthesis from alcohols 348
alkyl cyanides *see* nitriles
alkyl diazonium salt 521
alkyl group, migration of 940–4
alkyl halides 30 *see also* alkyl bromides, alkyl chlorides
 α -elimination of 1008–9
from alcohols 329–30, 336–7, 348
from hydrogen halide and alkenes 434–5
radical addition to alkene 992–6
reaction with enolates 453
 $\text{S}_{\text{N}}1$ reaction with alcohols to give ethers 338
 $\text{S}_{\text{N}}2$ reaction with alcohols to give ethers 340–1
substitution of halogen for hydrogen 991
tertiary, alkylation of enolates with 595
reaction with water 334, 336
alkyl iodides *see* alkyl halides
alkyl nitrite, as source of nitronium 521
alkyl radicals, conjugate addition of 998–9, 993–4
from borane–oxygen method 998–9
alkyl tosylate, as alkylating agent 596
alkylating agents 225 *see also* alkylation
alkylation, and electrophile choice (table) 587
chiral auxiliary-controlled 1109–10, 1112
diastereoselective, of *trans*-fused bicyclic enolates 841–2
double, of 1,3-dicarbonyl compounds 598
intramolecular 586
multiple, how to control 586, 589
multiple, of amines 700–1
of 1,3-dicarbonyl compounds 595–8
of a six-membered cyclic enamine, axial attack 830–1
of acetooacetate dianion, regioselectivity of 601
of aldehydes 590–5, 613
summary 594
via aza-enolates 593–4
of alkynes 189, 706–7
of amines 698, 700–1, 704
of aza-enolates 593–4
of benzene by Friedel–Crafts reaction 477–8
of butenolides, stereochemical control in 834–5
of carboxylic acids 589–90
of chiral enolates 1110
of dianions 601
of enamines 591–3, 650
of enolates 584–613
as disconnection in heterocycle synthesis 760, 770
C-alkylation vs O-alkylation 590
formed by conjugate addition 603–5
regioselectivity of 590, 592, 595–7, 598–604, 613
stereoselective, in indinavir synthesis 1172–4
summary of methods (table) 612
with α -halo carbonyl compounds 760–1
of esters 589, 595–8, 613
of imidazole 742–3
of imines 593–4
of indole nitrogen 778
of ketones 588–9, 591–7, 600–4, 613
regioselectivity of 590, 592, 595–7, 598–604, 613
of lithium enolates 588–90, 604, 607, 610
of Mannich base 621
of nitriles 585–6
of nitroalkanes 586–7
of pyrazole with dimethyl sulfate 769
of saturated nitrogen heterocycles 793
of sulfoxide anion 661
of symmetrical ketones 588–9, 591–7, 613
of unsymmetrical ketones, on less substituted side 588, 592, 600–3, 613
on more substituted side 595–7, 599–600, 602–4, 613
 $\text{S}_{\text{N}}1$, of cyclopentanone 595
of silyl enol ethers 595
stereoselective, of chiral enolate 867–8
using palladium 1088–91
alkylbenzenes, σ -conjugation in 484
alkyllithiums, as chiral bases 1113–14
alkynes 28–9
 ^1H NMR of 414
addition to, in stereoselective formation of alkenes 264, 681–4
alkylation of 189, 706–7
bonding in and molecular orbitals of 102
bromination of, reaction mechanism 1036
by elimination reactions of vinyl halides 398
complex with mercury 445–6
coupling by Sonogashira coupling reaction 1087–8
cycloaddition, with azide 776
with nitrile oxide 773–4, 903
deprotonation with strong base 170–1, 176, 187
hydration of, using gold 1099
using mercury 445–6
in antitumor agents 29
insertion into 1076
IR spectra of 67–9
metal derivatives of 187
metathesis of 1026–7

- oxymercuration of 445–6
 pK_a of 188
 reduction to alkenes 537
 retrosynthetic analysis of 706–7
 terminal, silyl as protecting group for 671
Z alkenes from by addition of nucleophiles to 683–4
 alkynyl silanes, reduction to give vinyl silanes 683
 alkynyl sulfone, as dienophile 739
 alkynyllithiums, as nucleophiles in S_N2 349
 from 1,2-dibromoalkenes 398
 allenes, arrangement of p orbitals 146
 chirality of 319
 allinic 37
 allopurinol, for treatment of gout 751
 synthesis of 758
 allotrope, of carbon 80–1
 allowed reactions, in cycloadditions 896
 allyl, meaning of 37
 allyl acetate, from electrocyclic reaction of cyclopropane 928
 allyl alcohol, ^{13}C NMR spectrum 62
 allyl anion, comparison with enolate 453
 metal complex 1071
 structure and molecular orbitals 150–2
 allyl cation, from electrocyclic ring opening of cyclopropyl cation 928
 metal complex 1071
 structure and molecular orbitals 152–3,
 336
 allyl group 150–3
 allyl lithium, ^{13}C NMR spectrum 152
 allyl silanes 668
 molecular orbitals of 676
 reactions of 675–7
 synthesis of 675
 allylation, stereo- and regioselective, using palladium 1088–91
 allylic alcohols, asymmetric epoxidation 1120–2
 asymmetric hydrogenation 1118
 conversion to allylic halides 336–7, 577
 from selenium dioxide and alkenes 919
 in Simmons–Smith cyclopropanation 1017
 oxidation and [3,3]-sigmatropic
 rearrangement with Cr(VI) 916–17
 stereoselective epoxidation of 850–1, 856,
 867
 allylic bromides, from alkenes 572–4
 from dienes 579–80
 isomerization of 579–80
 reaction with copper(I) cyanide 576
 allylic bromination 572–4, 989–90
 allylic chlorides, from dienes 579–80
 nucleophilic substitution of 578–9
 primary, from allylic alcohols 577
 regiospecific substitution on 578–9
 regiospecific synthesis of 577
 allylic compounds, frontier orbitals of 574
 reactivity of 574–81
 allylic coupling, in 1H NMR 295–6, 301, 814–15
 allylic ester, [3,3]-sigmatropic rearrangement of 914
 allylic ethers, sigmatropic rearrangement of 909–18
 allylic halides 336–7 *see also* allylic chlorides,
 allylic bromides
 in S_N1 reactions
 in S_N2 and S_N2' reactions 341, 574–9
 allylic radical 573
 allylic rearrangement, palladium catalysed 1097
 allylic strain 866
 allylic sulfoxide, by [2+3]-sigmatropic
 rearrangement of sulfenate 918
 almond extract, mandelic acid (synthesis of) 213–14
 $[\alpha]_D$, specific rotation 310
 α effect, in hydroperoxide anion 513
 in pyridazine 748
 α -elimination *see* elimination, α
 α -halocarbonyl compounds, alkylation of
 enolate with 760–1
 as reagents for 1,4-disconnection 721
 in 1,2-disconnections 704
 in S_N2 reactions 341–2
 α -haloketone, Favorskii rearrangement of 950–3
 α -hydroxyketone, from acyloin reaction of
 esters 983–4
 α -keto acids, biosynthesis 1153–5
 α,β -unsaturated aldehydes 500 *see also* α,β -unsaturated carbonyl compounds
 by dehydration 632
 by Reformatsky reaction 713
 1H NMR spectrum 282
 reactions of 502–3, 505–6, 509
 α,β -unsaturated amides, retrosynthetic
 analysis of 714
 α,β -unsaturated carbonyl compounds 498–502
 as electrophiles 498–514
 as enolate equivalents 602–5
 Baylis–Hilman reaction with aldehyde 792
 bromination of 499
 by dehydration of aldol product 616
 by E1cB elimination 399–404, 616
 by elimination of selenoxides 686
 by elimination of sulfoxides 684–5
 chlorination of 503–4
 conjugate addition of enolates to 605–10
 conjugate addition vs direct addition
 504–7
 epoxidation of 514
 from alkenes and selenium dioxide 919
 in retrosynthetic analysis 705
 molecular orbitals compared with dienes
 502
 polarization of alkene 501–3
 reactions of 498–514
 with anilines 781
 with organocupper reagents 509
 with tetrazole 775
 reduction with sodium borohydride 506
 retrosynthetic analysis of 713–15
 α,β -unsaturated carboxylic acid derivatives,
 reactions of 500, 508
 α,β -unsaturated carboxylic acids,
 hydrogenation 1118, 1119
 retrosynthetic analysis of 714
 α,β -unsaturated esters, from aldol reaction
 628
- retrosynthetic analysis of 714–15
 α,β -unsaturated ketones 500 *see also* α,β -unsaturated carbonyl compounds
 from aldol reaction 628
 Nazarov cyclization of 927
 reactions of 503–5, 507–12, 514
 α,β -unsaturated nitriles, as electrophiles in
 conjugate substitution 510–13
 alphaprodine 829
 aluminium trichloride, as electrophile 113–14
 as Lewis acid catalyst 180–1, 676
 catalyst for electrophilic aromatic
 substitution 474, 477, 493–4
 amelfolide 695
 ‘amide’ anion 174
 amide bond, conjugation and delocalization
 in 241–2
 rotation of, energy profile of 256
 rate constants 256
 indicated by 1H NMR 274
 structure and conjugation 154–6
 amide linkage 31
 amides 31
 α,β -unsaturated, conjugate addition to
 505–6
 γ,δ -unsaturated, synthesis by Claisen
 rearrangement 912
 ^{13}C NMR chemical shifts of carbonyl 408–9
 1H NMR spectra of 283
 as functional group
 by Schotten–Baumann method 203
 difficulty of formation from carboxylic
 acids and amines 207
 enolates from 456–7
 formation using DCC 747–8
 from amines, and acyl chlorides 202–3,
 403, 695, 701, 714
 and anhydrides 177, 695, 701, 714
 and esters 203–4
 and ketenes 403
 from Beckmann rearrangement 958–9
 from nitriles by Ritter reaction 353
 Hofmann rearrangement to amines 1022
 hydrolysis of 212–13
 reaction kinetics for 260–1
 IR for identification of 411
 protonation of 212
 reaction with Grignard reagents or
 organolithiums to form ketones
 219
 reaction with Lawesson’s reagent 772
 reaction with water 206
 reduction, to aldehyde 533–4
 to amine 236, 701–2
 with borane 532–3
 with DIBAL 533
 with lithium aluminium hydride 531
 retrosynthetic analysis of 695, 696, 701
 slow rotation about C–N bond in 241–3
 see also amide bond rotation
 stabilization through conjugation 206
 unsaturated, as Michael acceptors 610
 Weinreb (*N*-methoxy-*N*-methyl amide) 219
 amidines, as bases, elimination with 387
 in synthesis of pyrimidine 760, 770–1
 amination, Buchwald–Hartwig 1092–5

- amine oxide, structure of 901
 amines 29
¹H NMR spectra of 283
 β -halo, rearrangement during hydrolysis of 938
 acylation in presence of alcohols 529
 alkylation of 698, 700–1, 704
 selective, using epichlorohydrin 704
 aminoketones from S_N2 reaction 341–2
 aromatic *see also* anilines
¹H NMR of and effect of delocalization 278
 diazotization of 522–3
 aryl, from Buchwald–Hartwig cross-coupling reaction 1092–5
 as leaving groups 212–13
 as nucleophiles, for substitution on pyridines 728
 in conjugate addition 500, 503, 510, 512
 in S_N2 reactions 353
 asymmetric synthesis from carbonyl compounds, by nature 1150–1
 by Curtius rearrangement of a carboxylic acid 1022
 by hydrolysis of amides 212–13
 by reduction, of amides 236, 531–3, 701
 of azides 353–4, 1176
 of imines 234–6, 539
 of nitriles 236, 539
 of nitro groups 538, 728
 of oximes 702, 762
 by reductive amination 234–6, 701–2
 chiral, as organocatalysts 1128–9
 cyclic 791–4
 and acyclic, nucleophilicity compared 791, 794
 by palladium catalysed cyclization 1098
 enamine formation and nucleophilicity 592
 danger of multiple alkylations 700–1
 from Hofmann rearrangement of an amide 1022
 functional group interconversions leading to 700–2
 in Mannich reactions 622
 neighbouring group participation of 938
 primary, dimethylation of 778
 protection of 556–9
 reactions of, with acyl chlorides 202–3, 695, 701, 714
 with anhydrides 695, 701, 714
 with carbonyl compounds to form enamines 233–4
 with carbonyl compounds to form imines 229–37
 with chloroformates 728
 with epoxides to give amino alcohols 352, 439
 with esters 203–4
 retrosynthetic analysis of 698, 699–702
 symmetric and antisymmetric stretching in IR spectra 67
 amino acids 16, 554–5 (table), 1139–42
¹H NMR of 284–5, 822–3
 as acids and bases 167
 asymmetric synthesis of 1118
 by the Strecker reaction 236
 chirality of 307–8
 conjugate addition of protected 610
 coupling of 747–8
 derivatives of in chiral stationary phase 325–7
 diastereotopic protons and NMR 822–3
 diazotization of 1105
 drawing 23
 essential, synthesis by plants 1154
 from imines in nature 235
 in alkaloid biosynthesis 1156–60
 in primary metabolism 1135
 natural and unnatural 1103–4, 1141
 properties 16
 protection of 553–9
 racemization of 460
 resolution of 323–4, 1106
 stereochemical nomenclature 1103
 structures of (table) 554–5
 amino alcohols, 1,2-, retrosynthetic analysis and synthesis of 703, 715
 1,3-, retrosynthetic analysis of 715, 716–17
 1,3-, synthesis by Mannich reaction 716–17
 by nitrile aldol 715
 by reduction of amino acids 1105
 chemoselective acylation of 529
 chiral, as ligand for dialkylzinc additions 1126–7
 from amines and epoxides 352, 439
 from nitrile oxides 903
 amino group 29 *see also* amine
 3-amino ketones, retrosynthetic analysis of 716
 amino sugars 1147
 aminobenzenes *see* anilines
 aminohydroxylation, asymmetric 1120
 aminoketones, from S_N2 reaction of α -halo carbonyl compounds and amines 341–2
 aminonitrile 236
 aminotransferase, enzyme 1151
 amlodipine, structure of 765
 ammonia, as leaving group in imine hydrolysis 231–2
 as nucleophile in conjugate addition 505–6
 pK_a of 171
 reaction, with acetaldehyde to form pyridine 758
 with aldehydes to form imines 231
 with formaldehyde in synthesis of hexamethylenetetramine 1179–80
 shape of molecule 82
 ammonium ions, as leaving group in elimination reactions 390
 pK_a of 213
 tetra-alkyl, to avoid solvation of nucleophiles 344
 ammonium salts, unwanted formation of in S_N2 353
 amoxycillin 10
 AMP (adenosine monophosphate) 1135–6, 1149
 amphetamine 29, 314
 amphoteric 16
 anabolic steroids 379
 analgesic, opioid 701
 anchimeric assistance 932 *see also* neighbouring group participation
 androstenone 1103
 angiotensin-converting enzyme (ACE) 1140–1
 angle, bond 365 *see also* bond angles
 Bürgi–Dunitz 860
 dihedral and torsion 364
 anhydride, acetic *see* acetic anhydride
 anhydrides (acid anhydrides), ¹³C NMR chemical shifts of carbonyl 409
 from dicarboxylic acid with acetic anhydride 606
 in Friedel–Crafts acylations 494
 IR for identification of 411
 reaction with alcohols 198–9, 205
 reaction with amines 695
 reaction with water 206
 anilide 177
 aniline, ¹H NMR chemical shifts compared to phenol 482
 as an acid and a base 174–5
 bromination of 482
 electrophilic aromatic substitution, controlling 483
 IR spectrum of 66
 pK_a of 174–5
 anilines, by reduction of nitro compounds 495
 reaction with 1,3-dicarbonyl compounds 781
 reaction with α,β -unsaturated carbonyl compounds 781
 substitution by conversion to diazonium compounds 520–3
 sulfonation of 565
 anionic oxy–Cope rearrangement 913–14
 anions, as nucleophiles 112
 from sulfones 663, 664
 in electrocyclic reactions 927–8
 non-nucleophilic, use in synthesis of carbocation 334–5
 of nitroalkane *see also* nitronate anions 587
 stabilized by sulfur 660–1
 anisole 480
 annulenes, 10, 18, and 20 161, 278
 anomalous Beckmann rearrangement 959–60
 double 803
 in 1,3,5-triazine 804
 in saturated oxygen heterocycles 801–2
 in spiroketals 803
 in sugars 801–2, 1143
 anomeric effect, on bond strengths 803
 on saturated heterocycles 801–3
 orbital explanation of 802–3
 anomeric position, of sugars 1143
 anomers, of sugars 1143
 antagonist, in drug design 178
 antarafacial 892
 migration 920–1
 orbital interaction in [3,3]-sigmatropic rearrangements 913

- anthocyanidin 1145
 anthracene, Diels–Alder reaction with benzene 893
 anthracyclonone 445–6
 anthranilic acid, diazotization of 893
anti aldol product 868–71, 1132
anti aldols, summary 871
anti and *syn* nomenclature 858
 antiaromatic, definition of 161
 antibiotics 10
 ene-diyne 1088
 mode of action 1141–2
 quinolone containing 782
 antibonding orbitals 88–91
 in electrophiles 114
 anticancer drugs, mode of action 508
 anticholinergic 705–6
 anticlinal 366
 antidepressant 1103
 anti-obesity drug 698–9, 701, 703
 antioxidants, nutritional 1145–6
 anti-periplanar conformation 365–6
 in E2 elimination 395–7
 antipyrene 723
 antisymmetric stretch, in IR spectra 67, 70
 antitumour agents 12
 antiviral drugs 12, 1138, 1170–9
 AO *see* atomic orbital
 aprotic polar solvents *see* polar aprotic solvents
 Ar, definition of 24–5
 arabinose 316
 arachidonic acid 146, 1161, 1163
 arene *see* aromatic compound
 arginine 175, 555
 arildone 708
 aristeromycin 1091
 Arndt–Eistert reaction 1021
 aromatic amines *see* anilines
 aromatic compounds 161
 as electrophiles 514–26
 as nucleophiles 471–97
 Birch reduction of 542–3
 IR spectrum of 70
 regiocontrol in synthesis of 566–7
 synthesis by nature 1154–6
 use of numbers in naming 479
 use of *ortho*, *meta*, *para* in naming 479
 aromatic heterocycles *see also* heterocycles, aromatic
 structures and reactions of 723–56
 synthesis of 757–88
 aromatic rings, neighbouring group participation by 935–6
 catalytic hydrogenation of 537
 electron distribution by ^1H NMR 278–9
 aromatic substitution *see* nucleophilic or electrophilic aromatic substitution
 aromatic transition states, in Diels–Alder reactions 891, 894
 aromaticity, Hückel's rule and 161
 in benzene 143–4, 156–7, 159–60
 in heterocycles 162, 724–5, 903
 of porphyrin 753
 orbitals and 157–62
 stabilizing effect on phenol 471–2
- Arrhenius equation 257
 Arrhenius, Svante 257
 arrows, curly *see* curly arrows fish hook, in radical reaction mechanisms 972
 retrosynthetic 694
 types of, summary 123, 266, 694
 arsenic pentoxide, in Skraup quinoline synthesis 782
 arthritis, drug for treatment of 657, 1100, 1163
 2-aryl propionic acids 324
 aryl halides *see* halobenzenes
 aryl ring *see* aromatic ring
 aryl, meaning of 24
 aryl–aryl cross couplings, via Suzuki coupling reaction 1086
 aryllithium 563–4
 ascorbic acid 6 *see also* vitamin C
 as derivative of glucose 1146
 in treatment of scurvy 1141
 asparagine 555
 aspartame 9, 31, 558
 synthesis using enantioselective hydrogenation 1118, 1119
 aspartate, ^1H NMR spectrum 833
 aspartic acid 555, 1104, 1118, 1119
 aspirin, structure and solubility of 163
 synthesis of 481–2
 assignment of R or S 308–9
 asthma, drug for treatment of 1117, 1163
 asymmetric aldol reactions 1129–32
 asymmetric aminohydroxylation (AA) 1120
 asymmetric catalysis 1114–26, 1131–3
 asymmetric conjugate addition 1127–9
 asymmetric Diels–Alder reaction 1108–9, 1112
 asymmetric dihydroxylation (AD) 1120, 1123–6
 asymmetric epoxidation 1120–3
 asymmetric hydrogenation 1117–19
 asymmetric reduction, in nature 1150
 reduction, using CBS catalyst 1114–15
 asymmetric reductive amination, in nature 1150–1
 asymmetric synthesis 1102–33
 by diastereoselective reactions of single enantiomers 871–6
 by reagent control 1113–14
 by resolution 1106–7, 1133
 by substrate control 1107–13
 from chiral pool compounds 872–6, 1107–10, 1112–13, 1131–3
 summary of methods (table) 1133
 with chiral auxiliaries 1107–10, 1112–13, 1129–30, 1133
 with chiral catalysts 1114–29, 1131–3
 with chiral reagents 1113–14, 1133
 asymmetry, and chirality 304
 in nature 1102–3
 atomic emission spectroscopy 82–3
 atomic force microscopy 81
 atomic orbital 84–8
 2p 86
 2s 85
 factors affecting interactions between 98
 hybrid, sp 102
 sp^2 100–102
 sp^3 99–100
- atomic orbitals, combining 88
 effect of size, overlap and orientation on bonding 98
 energy of, difference between elements 95
 hybridization *see* hybridization
 atomic orbitals, nodes in 85–7
 atoms, number in known universe 250
 atorvastatin 11
 ATP (adenosine triphosphate) 1135–6, 1153–4
Atropa belladonna (deadly nightshade) 1156
 atropine 705–6, 1156
 atropisomer 319
 BINAP 1118–20
 BINOL 1127
 autoimmune diseases 1163
 Avastin (bevacizumab) 1169–70
 AX spectrum, in ^1H NMR spectra 286–9
 AX_2 spectrum, in ^1H NMR spectra 289–91
 axial and equatorial attack, by nucleophiles on six-membered rings 825–32
 axial and equatorial conformers, energy difference 374–7
 axial and equatorial hydrogens, in ^1H NMR 415
 axial and equatorial lone pairs in heterocycles 800–1
 axial attack, of nucleophile in $\text{S}_{\text{N}}2$ 380–1
 on cyclohexene oxides 837–9
 on cyclohexenes and cyclohexenones 829–32
 axial chirality 319–20, 322, 1118
 axial substituents 371, 374–7
 preference in saturated heterocycles (anomeric effect) 801–2
 repulsion between 374–8
 axial symmetry 320–1
 aza-enolates, acylation of with acyl chlorides 650–1
 alkylation of 593–4
 as specific enol equivalent 624, 632
 formation of 457, 593–4
 from hydrazones 650
 azeotrope 228
 azetidine, structure of 793
 azide, as nucleophile in nucleophilic aromatic substitution 518
 as nucleophile in $\text{S}_{\text{N}}2$ 353–4, 838–9
 cycloaddition with alkynes 776
 cycloaddition with nitriles 774
 explosiveness of 354
 reaction with triphenylphosphine 1176
 reduction to amines 353–4, 1176
 azidothymidine *see* AZT
 aziridine, in synthesis of oseltamivir (Tamiflu) 1176–7
 pK_a of 793
 reaction with acyl chloride 793
 ring strain and ring opening of 793
 aziridines, electrocyclic ring opening of 929
 N-acyl, stretching frequency of $\text{C}=\text{O}$ carbonyl in 794
 slow inversion at nitrogen 794
 synthesis by ring-closing reaction 805
 aziridinium ion, formed during rearrangement of β -halo amine 938
 azo compounds 350, 1006

azobenzene 350
 azoisobutyronitrile *see* AIBN
 azoles 725
 azomethine ylids 929
 AZT (azidothymidine) 754, 1138, 1170–1
 azulene 3

B

back-bonding 1073
 bacterial cell walls, amino acids in 1103, 1141–2
 Baeyer, A. 953
 Baeyer–Villiger oxidation, stereochemistry of 955
 which group migrates in 953–8
 Baldwin, Sir Jack 810
 Baldwin's rules 810–14
 exceptions to 812
 microscopic reversibility in 813
 summary chart of 814
 Balmer, Johann 82
 Bamford–Stevens reaction 1007–8
 barium hydroxide, use as base in aldol reaction 615
 barium sulfate, as support in catalytic hydrogenation 537
 barrier, to bond rotation 362–3
 to reaction 108–9
 Barton, Sir Derek 379, 686
 base 165, 180
 choice for formation of enolate anion 585
 Lewis 180
 Schlosser's 1008, 1019
 base accelerated sigmatropic rearrangement 914
 base catalysis, general, evidence for 263–4, 1057–8
 general, features, summary of 1058
 of aldol reactions 615, 618
 of amide hydrolysis 213
 of enolization 452–4, 615, 618
 of ester hydrolysis 210–11, 262–4
 of hemiacetal and hydrate formation and decomposition 223–4
 specific (SBC) 1053
 evidence for 1055–6
 features, summary of 1056
 base catalyst, (weak) pyridine vs (strong) hydroxide 200
 base pair, in DNA 1137–8
 bases, in nucleic acids 1136
 nitrogen and oxygen compared 177
 nitrogen compounds as 174–7
 pK_a of conjugate acid as measure of basicity 174–5
 basicity 163–81
 and nucleophilicity, substitution at C=O and saturated carbon compared 355
 inductive effect on 792
 of DBU 741
 role in substitution at saturated carbon 331, 347–8, 355–6
 Baumann, Eugen 203
 Baylis–Hillman reaction 792

9-BBN see borabicyclononane
 Beckmann fragmentation 959–60
 determination of mechanism 1065–6
 Beckmann rearrangement 958–60, 1145
 anomalous 959–60
 in synthesis of biotin 905
 bee pheromone 47, 51, 57–8, 294
 mass spectrum of 47
 Beechams 178
 beef tallow 212
 belfosil 709
 Bender, and evidence for tetrahedral intermediates 201–2
 bending, of bonds in IR spectra 72
 benzaldehyde, ¹H NMR spectrum 488
 in acetal protection of 1,3-diol 808
 benzene 60–1
 ¹³C NMR and ¹H NMR spectrum 58–9, 60–1, 277, 473–4
 as nucleophile in conjugate addition 500
 bond length of C–C 295
 carbene insertion into 1018
 conjugation and aromaticity 143–4
 double bone equivalents in 75–6
 drawing 473–4
 heat of hydrogenation 157–8
 IR spectrum as evidence of bond order 70
 nitration of 475–6, 487–9
 NMR
 pK_a of 188
 reaction, with bromine 474
 with propionyl chloride 493–4
 with electrophiles 473–8
 region in ¹H NMR spectrum 277–81
 ring current in 277
 structure of 143–4, 473–4
 substituted, synthesis by Diels–Alder reaction 739–40
 sulfonation of 476–7
 benzene diradical, by Bergmann cyclization 1088
 benzene rings, naming compounds containing 36–7
 benzenesulfonic acid 476–7
 benzil 666, 950
 benzilic acid rearrangement 950
 benzocaine, ¹³C NMR spectrum 409
 benzo-fused heterocycles, structure and reactions of 745–8
 benzoic acid, as preservative 165
 IR spectrum of 67
 benzonitrile, ¹H NMR spectrum 488
 benzophenone 619
 as indicator in THF distillation 981
 benzoquinone, for reoxidation of palladium(0) 1097
 benzyl allyl ethers, in [2,3]-sigmatropic rearrangements 917
 benzyl chloride, alkylation by 586, 594
 benzyl chloroformate, for protection of amines with Cbz 556–7 *see also* chloroformates
 benzyl esters, as protecting groups 557
 benzyl ethers, as protecting groups 551–2
 benzyl groups, in ¹H NMR spectra 274–6
 susceptibility to hydrogenolysis 538–9
 benzyl isoquinolines, alkaloid family 1159–61
 benzylamine, in reductive amination 717
 benzyl cations, in S_N1 reactions 337
 benzyl halides, in substitution reactions 341–2, 346–7
 benzyltriethylammonium chloride, phase transfer catalyst 585
 benzyltrimethylammonium hydroxide (Triton B) 612
 benzyne 523–6
 as intermediate, evidence for existence of 524, 1037–8, 1061
 bonding in 523
 Diels–Alder reaction with anthracene 893
 dimerization of 525–6
 formation of 523–4
 from diazotization of anthranilic acid 893
 nucleophilic addition to 523–6
 regiocontrol using 568
 bergamotene, synthesis via semipinacol rearrangement 948
 Bergmann cyclization 1088
 beta-blockers 665, 703–4, 752
 β-dicarbonyl compounds *see also* 1,3-dicarbonyl compounds
 β-emitter 1038
 β-hydride elimination, in transition metal complexes 1077–82, 1096–8
 β-hydroxyketones, retrosynthetic analysis of 713
 β-keto esters *see also* 1,3-dicarbonyl compounds
 as product of Claisen condensation 643
 summary of formation 647
 β-lactams 10
 by [2+2] cycloaddition of chlorosulfonyl isocyanate 898, 900–1
 by [2+2] cycloadditions of imines 900
 by rhodium-catalysed carbene insertion into N–H bonds 1023
 diastereoselectivity in reactions of 833
 in mode of action of penicillin 1142
 IR carbonyl stretching frequency 413
 NMR couplings in 816–17
 retrosynthetic analysis of 900
 bevacizumab (Avastin) 1169–70
 BHT (butylated hydroxytoluene), ¹H NMR spectrum 283
 ¹³C NMR spectrum 58
 IR spectrum 68
 synthesis by Friedel–Crafts alkylation 491
 biaryls, chirality of 319–20
 synthesis via Suzuki coupling reaction 1086
 bicyclic compounds, fused, spiro and bridged 653, 839
 stereoselectivity in 839–49
 elimination in 389–90
 synthesis by Diels–Alder reaction 879
 bimolecular reactions 258–9
 BINAP 319–20, 1118, 1119–20
 BINOL 1127
 biocatalysis 1132–3, 1149–68
 biodiesel 6

- biological chemistry 1134–68
 mechanisms in 1149–56
 biosynthesis 1156–67
 of unsaturated fatty acids 1163
 biotin, synthesis of 661, 904–5
 bipy (2,2'-bipyridyl) 732
 Birch reduction 542–3, 973
 of alkynes 543
 of aromatic rings 542–3
 of enones 602–3
 Bismarck Brown 2
 bisulfite addition compound 138–40
 Bitrex 5
 Black, David St. C. 925–6
 Black, James 180
 bleach (sodium hypochlorite), as oxidizing agent 195, 1123
 blood clotting, biological messenger for 1139, 1156
 blood pressure, enzyme in control of 1140–1
 Bn, definition of 37
 Boarmate 1103
 boat conformation, in Diels–Alder reaction 888
 of cyclohexane 369, 370, 373–4
 Boc anhydride 558
 Boc protecting group 557–9, 739, 1172
N-Boc pyrrolidine, asymmetric lithiation of 1113
 bold bonds 302
 boll weevil pheromone 1021
 bombykol, synthesis 692
 bond angle strain, Thorpe–Ingold effect on 808–10
 bond angles, in butane 365
 in ethane 364
 in propane 365
 in rings (table) 367
 in structural diagrams 18–19
 origins of 103
 bond dissociation energy (table) 971 *see also* bond strength
 bond energy *see* bond strength
 bond length, C=C, in alkene 144, 295
 C–C, in benzene ring 144, 295
 C–C, in butadiene 148
 C–C, in cyclooctatetraene 157
 C–C, in hexatriene 145
 C–C, in naphthalene 161, 295
 C–C, single bond 144, 295
 Cl–O 172
 C–N and C=N bonds 155
 C–O, in carboxylate anion 154
 C–Si 669
 N–CO in DMF 155
 bond order, in diatomic molecules 91
 in IR spectra 70
 bond polarization 183
 bond rotation 360–1
 effect of solvent on 256
 in NMR 58–9, 274
 influence of orbitals 105
 bond strength, anomeric effect on 803
 C–C 961
 C–H 961
 C–O 451, 961
 C=O and C–O 126, 154, 198, 208
 O–H 961
 P=O 238
 poor correlation with reactivity 207
 relative importance in radical reactions 971, 987–8
 S=O 665
 Si–X, compared with C–X 668
 S–X, comparison with other elements 657
 table of 971
 bonding electrons, as nucleophiles 113
 bonding orbital 88–91
 bonding, in transition-metal complexes 1070–3
 orbital overlap and 98
 bonds, hashed, bold, wedged, dashed, cross-hatched, or wiggly 302, 306, 680
 summary of types 97
 bongkrekic acid 193
 9-borabicyclononane 446
 borane, chemoselectivity of 531–3
 for reduction of amides 532–3
 for reduction of carboxylic acids 531–2
 shape of 103
 to reduce amino acids to amino alcohols 1105
 borane-oxygen method, in radical reactions 998–9
 boranes, for regioselective hydration of alkenes 446–7
 oxidation to alcohols of 446–7
 Borgia, Lucrezia 1156
 borohydride *see also* sodium borohydride
 as nucleophile 115
 reaction with carbonyl compounds 193, 251, 253
 reduction of ketone 119
 energy profile 251, 253, 257–8
 boron, energy level diagram 86
 boron enolate, control of geometry 870–1
 in asymmetric aldol reaction 1129–30
 radical formation of 999
 boron trifluoride, as electrophile 113–14, 117
 complexes of 794
 boron trifluoride etherate, as a Lewis acid 180, 662, 676
 in ring-opening of epoxides 794
 boronic acids and esters, use in Suzuki coupling 1085–7
 Bouveault–Blanc reduction 981
 bowsprit position 370
 brace device, use in drawing structures 628
 brackets, square *see* square brackets
 branched chains, names for 26
 branched structures 25–7, 36
 Bredt's rule 390, 914
 brefedin A 549–50
 brevetoxin B 29–30
 bridged bicyclic compounds, compared with spiro and fused 653
 conformation of 839–40
 examples of 840
 lack of rotation in ^1H NMR 274
 stereoselectivity in 839–41
 bridged bicyclic halide, unreactivity in 335
 bridgehead alkene, from Cope rearrangement 914
 impossibility of 390, 914
 bridgehead carbon, in elimination reactions 389–90
 in bicyclic intramolecular aldol products 637–8
 Bristol Myers Squibb 1126
 bromide, alkyl 30 *see also* alkyl bromide
 synthesis from alcohol 348
 bromide, aryl *see also* bromobenzene
 synthesis from diazonium salts 522–3
 bromide, as nucleophile, in *trans*-diaxial opening of epoxide 849
 in conjugate addition 500
 in $\text{S}_{\text{N}}2$ reaction with ethers to form alcohols 351
 bromination *see also* bromine, reactions of and halogenation
 allylic, by radical methods 572–4, 989–90
 aromatic, regioselectivity of 479–80
 base catalysis of carbonyl compounds 462–3
 comparison of enols and alkenes 461
 in synthesis of oseltamivir (Tamiflu) 1178
 of alkanes 988–9
 of alkenes, in five-membered rings 836
 radical and ionic regiochemistry compared 573
 stereospecificity of 853
 via radical 971, 973
 of alkynes, reaction mechanism 1036
 of aniline 482
 of benzene 474
 of carboxylic acid derivatives 461–2
 of cyclopentadiene 579–80
 of enols and enolates 461–4
 of fluorobenzene 490
 of furan 736
 of fused bicyclic alkene, stereoselectivity of 844
 of ketones, selectivity in acid and base 463–4
 of nitrobenzene 488, 566–7
 of phenol 479–80
 of pyrrole 733
 of toluene 484–5
 of α,β -unsaturated carbonyl compounds 499
 stereospecificity of 853–4
 using catalytic pyridine 731
 with pyridinium tribromide 731
 bromine, as electrophile 115–16
 for bromination of carbonyl compounds 461–4
 isotopes in mass spectrometry 49–50
 reactions *see also* bromination
 with alkenes 427–9
 with dienes 435–6
 with enols and enolates 461–4
 use as test for alkenes 108
 bromine molecule, bonding in 116
 bromoalkane, as functional group 30 *see also* alkyl bromides
 bromobenzene, by *ipso* substitution of aryl silanes 673
 from bromination of benzene 731
 nitration of 489–90

bromobenzene, by *ipso* substitution of aryl silanes (*continued*)
 oxidation by *Pseudomonas putida* 1103
 sulfonation of 490
 bromobutane, from reaction of *n*-butanol with PBr_3 329
 bromocarbonyl compounds, by bromination of enols and enolates 461–4
 bromoform *see* haloform
 bromohydrins, from bromonium ions and water 437
 bromolactonization, for regiocontrol 568–9
 bromonium ion 428
 N-bromosuccinimide *see* NBS
 regioselectivity of nucleophilic attack on 436–7
 stereospecific opening of 441–2
 bromoxynil 491
 Brønsted acid 165, 180
 chiral, use in asymmetric catalysis 1180
 Brønsted base 165, 180
 broperamole 775
 bropirimine 718
 Brown, H. C. 999
 Bu, definition of 23
 Buchwald–Hartwig cross-coupling reaction 1092–5
 Buckminster Fuller, Richard 25
 buckminsterfullerene ('buckyball') 25, 80–1
 Bürgi–Dunitz angle (trajectory) 860
 burimamide 179
 but-2-ene, barrier to rotation in 362
 butadiene, barrier to rotation in 362
 HOMO of, in Diels–Alder reaction 889–90
 in Diels–Alder reactions 882
 molecular orbitals of 146–8, 502
 reaction with bromine in methanol 580–1
 reactivity and stability compared with ethylene 147–8
 butadiyne, molecular orbitals of 683
 Z-alkenes from 683–4
 butan-1-ol *see* *n*-butanol
 butane, barrier to rotation in 366
 bond angles in 365
 conformation 365–6
 pK_a of 188
n-butanol, ^{13}C NMR spectrum 62
 reaction with PBr_3 329
 butenal *see* acrolein
 butene, isomerization in acid 254
 butenolide (2H-furanone), butyl nitrite, as source of nitronium ion 521
 by E1cB elimination from lactone 400–1
 enolate from, diastereoselectivity in 834
 synthesis of, 1085
 butylated hydroxytoluene *see* BHT
 butyllithium *see also* alkyllithium
 as nucleophile in conjugate addition 505–6
 in ortholithiation 563–4
 reaction with furan 737–8
 reaction with thiophene 737

C

$\text{C}=\text{O}$ *see* carbonyl
 C_2 axis of symmetry 320–1

^{13}C , ^{14}C *see* carbon-13, carbon-14
 ^{13}C NMR is indexed at carbon-13 NMR
 caesium, electronegativity of 612
 caesium carbonate, as base for conjugate addition of nitroalkanes 611–12
 caffeic acid 1155
 caffeine 750–1, 1136–7
 caffeyl quinic acid 1154–5
 cage *see* bridged bicyclic
 Cahn–Ingold–Prelog (CIP) rules 308
 calcium carbonate, as support in catalytic hydrogenation 537
 calcium hypochlorite, as oxidizing agent 195
 calicheamicin 29
 Callisto *see* leptospermone
 cAMP (cyclic AMP) 1139
 camphene, from Wagner–Meerwein rearrangement of isoborneol 943–4
 camphenilol, Wagner–Meerwein rearrangement of 942
 camphor 840, 1164
 diastereoselective reactions of 840
 oxidative cleavage of 841
 camphoric acid and anhydride 841
 camphorsultam, as chiral auxiliary 1113
 canadensolide, structure of 817
 Cane, David E. 1020
 Cannizzaro reaction 164, 620, 1031–4
 determining reaction mechanism 1031–4
 caprolactam, synthesis by Toray process 986
 synthesis of nylon from 958
 capsaicin 690–1
 captan 879
 captodative radicals 978
 caraway odour, (S)-(+)-carvone 1102–3
 carbamate, by Curtius rearrangement of an acid 1022
 from reaction of amine with chloroformates 728
 carbanions, [2,3]-sigmatropic rearrangements of 917–18
 sulfur-stabilized 660
 carbapenems 1023
 carbene complexes, ruthenium, in alkene metathesis 1023–7
 carbene equivalents 1017–18
 carbenes 1005, 1013–27
 alkyl substituted, 1,2-migration of hydrogen to 1018–20
 insertion to form cyclopropane 1019
 attack on lone pairs 1023
 α -carbonyl, rearrangement of 1021
 effect of method of formation on structure 1013
 evidence for existence of 1006
 Fischer 1007
 formation, by deprotonation of a cation 1009–10
 by α -elimination 1008–9
 by photolysis of diazomethane 1005
 from diazo compounds 745
 from diazocarbonyl compounds 1006–7
 summary 1027
 spin-flipping after 1014–15
 tosylhydrazone 1007–8
 insertion, into $\text{C}=\text{C}$ 1013–18
 into C–H 1018–20
 into O–H and N–H 1023
 linear 1011–12
 N-heterocyclic, as ligands in metathesis catalysts 1025
 reactions of 1013–27
 summary 1005
 with alkene to form cyclopropanes 1013–18
 with benzene 1018
 rearrangements of 1020–1
 singlet and triplet 1010
 singlet, orbital description of reaction with alkene 1015–16
 stabilization by substitution 1012–13
 stable 1006
 structure of 1010–13
 synthesis of 1005–10, 1013
 summary 1010
 carbeneoid 1007
 comparison of -enoid reagents 1018
 in Simmons–Smith cyclopropanation 1017
 lithium, from dibromoalkane 1008–9
 rhodium, from diazo carbonyl 1007
 carbocations, [2,3]-sigmatropic rearrangements of 917–18
 ^1H and ^{13}C NMR spectra 335
 allylic, in $\text{S}_{\text{N}}1$ 336–7
 as intermediate in electrophilic additions 433–5
 in alkene isomerization 254
 benzylic, in $\text{S}_{\text{N}}1$ 337
 formation by migration 940
 formation using superacids 334–5
 heteroatom stabilization in $\text{S}_{\text{N}}1$ 338–9
 HOMO and LUMO of 941–2
 in electrocyclic reactions 927–8
 in $\text{S}_{\text{N}}1$ alkylation of silyl enol ethers 595
 intermediate in $\text{S}_{\text{N}}1$ 334
 involvement in $\text{S}_{\text{N}}1$ reactions (table) 339
 isopropyl, ^1H NMR spectrum 338
 primary, instability of 335
 rearrangement of 940–4
 shape and structure 334
 stability of 334–9, 394
 stabilization, by alkyl substituents 335–6
 by conjugation 336–9
 by silicon 672
 tert-butyl, ^1H and ^{13}C NMR of 940–1
 tertiary, stability of 334–5
 carbohydrates 29, 1105, 1142, 1146
 carbometallation 1076, 1079–82
 carbon, allotropes of 80–1
 compared with silicon 668–74
 carbon-13, abundance of 50, 269
 in mass spectrometry 50
 isotopic labelling with, for elucidating biosynthetic pathways 1159, 1162
 ^{13}C NMR (carbon nuclear magnetic resonance) 54–69, 269–70, 408–9
 coupling in 416–18
 integration in 799
 interpretation of 62–3
 of compounds labelled with ^{13}C 417
 proton decoupled spectra 418
 regions of spectrum 56

- signal intensity in 56
 carbon-14, half-life of and use as radioactive label 1038
 isotopic labelling with, for elucidating biosynthetic pathways 1157
 carbon acids, pK_a of 176–7, 237
 carbon atoms, chemical synthesis of 745
 carbon chains, abbreviations 23
 branched 25–7
 drawing 22
 isomers of 26
 names for 23
 carbon dioxide, as solvent 480
 in primary metabolism 1134–5
 reaction with organometallics 190–1
 reaction with phenol 481–2
 supercritical, as solvent 1136
 carbon rings, naming 24
 carbon suboxide 878
 carbonates, allylic, Pd-catalysed addition to 1090
 electrophilicity compared with esters 644
 carbon–carbon bond formation
 asymmetric 1126–32
 by alkylation of alkynes 189
 by alkylation of enolates 584–613
 using aldol and Claisen reactions 614–655
 using organometallics 182–96
 using radical reactions 992–9
 using the Wittig reaction 237–8
 carbon–carbon bond length 144 *see also* bond length
 carbon–metal bond 183
 carbon–nitrogen bond length 155 *see also* bond length
 carbon–oxygen bond length 154 *see also* bond length
 carbon–oxygen bond strength 198, 451 *see also* bond strength
 carbonyl compounds, *see also* carbonyl group and individual names of functional groups: aldehydes, ketones, etc.
 acyclic, chelation-controlled attack on 862–5
 acyclic, diastereoselective reactions of 858–65
 addition of bisulfite 138–40
 addition of organometallic reagents to 133, 182, 187, 190–4, 216
 α -substituted, effect of substituent size on stereoselectivity 864–5
 α,β -unsaturated *see* α,β -unsaturated carbonyl compounds
 as nucleophiles 584–613, 614–655
 Bouveault–Blanc reduction to alcohol 981
 bromination of 461–4
 by oxidative cleavage of alkenes 443–4
 complete reduction to alkane 493–4
 conversion to epoxides with sulfonium ylids 665–7
 cyanohydrins from 125
 cyclic, effect of ring strain on reactivity 135
 electrophilic but non-enolizable 622
 enantioselective reduction of 1117
 enol equivalents in nature 1151–3
 enolization blocked in 617
 enolization of 451
 evidence for tautomerism of 451–2
 hydration of, equilibrium constants for 135
 acid/base catalysis of 137–8
 evidence from IR 135
 steric effects on 134
 IR spectra to distinguish between 70, 411
 lithium enolates of 587–90
 lowest energy conformations of 859–60
 models for stereoselective reactions of 859–62, 865
 most reactive conformer of 860, 861–2
 nitrosation of 464–5
 non-enolizable 454, 622
 nucleophilic addition to 125–140
 pinacol reaction of 981–4
 protection as acetals 228
 reaction, with alcohols 135–8, 197, 223–8, 247
 with amines to form enamines 233–4
 with amines to form imines 229–37
 with cyanide ion 125
 with enolates 614–54
 with phosphonium ylids to form alkenes 689–93
 with sodium borohydride 193, 251, 253
 with sulfur ylids to form cyclopropanes 666–7
 with tosyl azide 1006–7
 reactivity series towards nucleophiles 529
 reductive amination of 538
 self-condensation of, how to avoid 585–613
 substitution of ^{16}O for ^{18}O 223
 substitution of the carbonyl oxygen atom 222–3
 thioacetal formation from 662
 unsaturated, migration of double bonds by enolization 459
 carbonyl diimidazole (CDI), as electrophile 742
 carbonyl ene reaction 895–6
 asymmetric 1180
 carbonyl group *see also* carbonyl compounds
 ^{13}C NMR chemical shifts 408–9
 angle of nucleophile attack on 129–30
 as activating substituent in nucleophilic aromatic substitution 519
 as electrophile 114–15
 as functional group 30–1
 bond energies and bond lengths 126–7
 bonding and hydrodization in 103
 change in bond angle on nucleophilic attack 128–9
 conjugated *see also* α,β -unsaturated carbonyl compounds
 effects of reaction conditions on reactivity 489, 498–503
 effect of adjacent, on $S_{\text{N}}2$ reaction 341–2
 energy level diagram of 104
 HOMO–LUMO interactions in reactions of 126–7
 importance in organic chemistry 125
 IR, effects of ring strain and substituents 412–13
 table of frequencies 413
 lone pairs of 103
 molecular orbitals of 103–4, 126–7
 nucleophilic addition to 125–40
 polarization and reactivity of 104
 protection of 548–9
 reaction, with cyanide ion 125
 with organometallic reagents 132–3
 with water (hydrate formation) 134
 with sodium borohydride 130–2
 removal of via thioacetals 540
 substitution of $\text{C}=\text{O}$ 222–39
 substitution reactions at 197–221
 carbonyl oxide, intermediate in ozonolysis 443, 906
 carbonylation, by OXO process, palladium catalysed 1084–5
 transition metal catalysed 1076–7
 carbopalladation, in palladium catalysed coupling 1079, 1082, 1098
 carboxybenzyl *see* Cbz
 carboxyl group 31
 carboxylate anion, conjugation in 154
 in Cannizzaro reaction 620, 621
 neighbouring group participation by 934
 carboxylate salts, reaction with acyl chlorides 202
 reaction with organolithiums to form ketones 218–19
 carboxylic acid derivatives *see also individual functional groups: esters, amides, etc.* 198
 bromination of 461–2
 identification by IR 206, 215, 411
 interconversion of, summary 215
 reactivity of 205–7, 215
 use of ^{13}C NMR to distinguish from aldehyde and ketone 408–10
 carboxylic acids, ^{13}C NMR chemical shifts of carbonyl 408–9
 acylation of 651–2
 alkylation of 589–90
 as functional group 31
 by amide hydrolysis 212–13
 by decarboxylation of malonate derivatives 596
 by ester hydrolysis 209–10
 by oxidation of alcohol 195
 by ozonolysis of alkenes 443–4, 907
 by Wolff rearrangement 1021
 chain extension by Arndt–Eistert reaction 1021
 conversion to acyl chlorides 214–15, 730
 Curtius rearrangement to amines 1022
 ene-diols from in acid solution 456
 enolates from 455
 from alcohols 546
 from aldehydes 546
 from nitriles 214, 586
 from organometallics and carbon dioxide 190–1
 IR spectrum of 67–8
 protection of 555–7
 reaction with alcohols under acid catalysis 208
 reaction with diazomethane 1003–4
 reduction to alcohols 531–2

- carboxylic acids, ^{13}C NMR chemical shifts of carbonyl (*continued*)
tautomerism of 451
tertiary substituted, from Favorskii rearrangement 952–3
unreactivity towards nucleophiles 207
 γ,δ -unsaturated, by Ireland–Claisen rearrangement 914
carnation perfume 706
carone, in synthesis of nootkatone 967
 β -carotene 25–6, 28
retrosynthetic analysis and synthesis of 708
structure and conjugation 145–6
carveol 195
carvone 195, 1102–3
 ^{13}C NMR spectrum 409
reaction with sulfoxonium ylids 667
 α -caryophyllene alcohol, synthesis via ring expansion rearrangement 944–5
caryophyllene, synthesis via ring expansion 964
Casiraghi, Giovanni 1179
cassava, cyanohydrins in 129
catalysis, acid or base, of enolization 452–4
of ester hydrolysis, kinetics and mechanism 262–4
of hemiacetal and hydrate formation 223–4
acid, of acetal formation and hydrolysis 224–8
of aldol reaction 616
of ester formation and hydrolysis 207–8
asymmetric 1114–29, 1131–3
base, of aldol reaction 615, 618
of enolization 452–4, 615, 618
chiral 1114–29, 1131–3
DABCO in Baylis–Hilman reaction 792
effect on activation energy 254
general acid 1058–60
general base 263–4, 1057–8
Grubbs I, for metathesis 1025
Grubbs II, for metathesis 1025
homogeneous 1078–1101
Hoveyda–Grubbs, for metathesis 1025, 1100
in substitution reactions at the carbonyl group 262–3
isomerization of butene by acid 254
Lewis acid, of Alder ene reaction 895
of Diels–Alder reaction 891
ligand-accelerated 1126
metal and organo- and compared 1128
nucleophilic, iodide as, in $\text{S}_{\text{N}}2$ 358
phase transfer, use in alkylation 585
solvent as 256–7
specific acid 262, 1053–5
specific base 262, 1055–6
stabilization of transition state by 254
transition metal, concepts 1069–72, 1099
gold 1099
overview 1099
palladium 1069–99
ruthenium 1077, 1099–100
catalysts, enzymes as 1132–3, 1149–68
catalytic cycle, for Pd-catalysed nucleophilic displacement reactions 1089
of Heck reaction 1080
of OXO process 1077
catalytic hydrogenation 534–9
for removal of benzyl ether protecting group 551
in synthesis of margarine 536
metal catalysts for 535
of acid chlorides 537
of alkenes 535–7
of alkynes 537
of imines 538
of nitro groups 538
stereoselectivity of 535
substrate reactivity series 539
catecholborane, use in Suzuki coupling 1085–6
cation *see* carbocation
cats, sleep inducing substance of 5
CBS catalyst, synthesis of 1114–15
Cbz (carboxybenzyl) protecting group 556–7, 1172
 ^1H NMR spectrum 275
 CDCl_3 *see* deuteriochloroform
CDI (carbonyl diimidazole) 742
Cecropia juvenile hormone 183, 191, 677–8
cedrol 389
cell membranes, components of 1147
cell recognition, in nature 1142
cell walls, amino acids in bacterial 1103
cellulose 229, 1146–7
centre, chiral 306–7
stereogenic 306–7
centre of symmetry 320–2
cerium chloride, chelation by in reduction of chiral ketone 864
effect on addition of borohydride to α,β -unsaturated ketones 506
cerulenin, synthesis and ^1H NMR spectrum 815
cetaben 698, 700
chain extension, by Arndt–Eistert reaction 1021
chain reactions, radical *see* radical chain reactions
chair conformation, in transition state for aldol reaction 869–70
in transition state for Claisen rearrangement 910–11
of Alder ene transition state 896
of cyclohexane 368, 370–3, 373–4
of cyclohexanones, axial or equatorial attack on 826–32
 α -chamigrene, 604
charge, conservation of 118
role in reactions 108–9
charges, drawing 21
in brackets 251
Chauvin, Yves 1025, 1084
chelation control 862–5
chelation, to stabilize tetrahedral intermediates 219
cheletropic reaction 1015–16
chemical ionization 46, 48
chemical shift, effect of electronegativity on 272
in ^{13}C NMR 55–6
in ^1H NMR 272–85
relation to reactivity 280, 281
terms used to describe 57
variation of in ^1H vs ^{13}C 270
chemoselectivity 528–61
by kinetic control 546
by thermodynamic control 546
in acetylation of amine in presence of alcohol 529
in aldol reactions 618, 619
in hydrolysis of ester in presence of amide 529
in reactions of dianions 547
in reactions of trianions 548
in reduction, of aromatic rings in presence of carbonyl groups 537
of carboxylic acids in presence of esters 532–3
of enolization 582
of esters in presence of carboxylic acids 532–3
of ketone in presence of ester 529
of salmefamol 530
of α,β -unsaturated carbonyl compounds 536
problems of, in retrosynthetic analysis 698–9
chilli peppers, capsaicin from 690
chiral, defined 303
chiral auxiliary, in asymmetric aldol reaction (Evans aldol) 1129–30
in asymmetric alkylation 1109–10, 1112
in asymmetric Diels–Alder reaction 1108–9
removal of 1108
use in asymmetric synthesis 1107–13, 1129–30, 1133
chiral Bronsted acids, use in asymmetric catalysis 1180
chiral catalysts 1114–29, 1131–3
chiral centre 306–7
chiral drugs 325–6
chiral ligand, (–)-sparteine 1113–14
BINAP 118–20
BINOL 1127
DHQ and DHQD 1123–6
diethyl tartrate (DET) 1120–2
phosphoramidite 1127
salen 1122–3
TsDPEN 1115–17
chiral memory, example of 835
chiral objects, in everyday life 304–5
chiral pool 1104–6
asymmetric synthesis with 872, 873–5
disadvantages of using 1106
enantioselective syntheses with compounds from 1107–13, 1131–2
chiral reagents, in asymmetric synthesis 1113–14, 1133
chiral reducing agent 1114–17
chiral shift reagents 1111–12
chiral stationary phase 325–7
in determination of enantiomeric excess 1111
chiral sulfoxides 660
chirality 302–6, 312–13
axial, in BINAP 1118

- in nature 322–3, 1102–3
 planes and centres and axes of 322
 chitin, structure 1147
chloral *see* trichloroacetaldehyde
chloral hydrate 134–5
chloramines 428
chlorbenside 697–8
chloric acid (HClO_3), pK_a of 172
chloride, alkyl *see* alkyl chloride, alkyl halide
 aryl *see* chlorobenzene, halobenzene
 as leaving group from tetrahedral intermediate 200–1
 as leaving group in substitution of pyridines 728
 as nucleophile in conjugate addition 500, 504
chlorination, of alkanes 986–8
 of aromatic compounds 481
 of α,β -unsaturated carbonyl compounds 503–4
chlorine, isotopes in mass spectrometry 49–50
 photolysis of 986
chloroalkanes *see* alkyl chlorides
chlorobenzenes, nitration of 489–90
 synthesis from diazonium salts 522–3
chloroform, as solvent for NMR *see also* deuteriochloroform 55
 α -elimination of 1009
chloroformates, reaction with amines 728 *see also* methyl chloroformate, benzyl chloroformate
chloroperbenzoic acid, meta- *see* *m-CPBA*
4-chlorophenol, pK_a of 176
chlorophyll, structure and conjugation 149
chloropyridines, from pyridones 729
chlorosulfonic acid, reaction with toluene 485–6
chlorosulfonyl isocyanate, in synthesis of β -lactam 898, 900–1
chlorous acid (HClO_2), pK_a of 172
chlorophedanol 711
cholestanol 379
cholesterol 949, 1147, 1167
chromate ester 195
[3,3]-sigmatropic rearrangement of 917
chromatography, chiral 325–7
 use in determination of enantiomeric excess 1111
chromic acid 194
chromium, stable complexes of 1070
chromium(VI) (chromium trioxide), as oxidizing agent 194–5
 for oxidation of alcohols 544–5
 for oxidation of tertiary allylic alcohol 916–17
chrysanthemic acid 25, 664
 ^1H NMR spectrum 292–3, 815
chuangxinmycin 780, 798–9
cigarette beetle 4
cimetidine 178–80, 512, 723, 754
cinchona alkaloids, in AD reaction 1123–6
cinflumide 714
CIP rules *see* Cahn–Ingold–Prelog rules
cis and trans coupling constants, and ring size 814–17
cis and trans dienophiles, Diels–Alder reactions 881–2
cis chrysanthemic acid, ^1H NMR coupling in 815
cis/trans isomerization, of butene 254
cis/trans isomers 306, 311
cis-9,10-octadecenamide 5
cis-alkenes, from alkynes 537
cis-butenedial (maleic dialdehyde), from furan 736
cis-decalin 378–9, 845
 stereoselective reactions of 845–6
 substituted, by hydrogenation of Wieland–Miescher ketone 845
cis-enolate, effect on diastereoselectivity of aldol 868–71
cis-fused bicyclic rings, stereoselectivity in 842–6
cis-jasmone 2, 9, 547
cis-stilbene, epoxidation of 431
citalopram 1103
citral, industrial synthesis 915
citrate synthase 1153
citric acid 31, 1134–5
citric acid cycle 1135, 1151–3
citronellal, use in manufacture of (–)-menthol 896
citronellol, synthesis of 1119
citrus fruits, smell of 28
CLA *see* conjugated linoleic acid
Claisen condensation 640–55
 avoiding self-condensation during alkylation 589
 between ketones and esters 645
 compared with aldol reaction 640
 in biosynthesis 1165
 in heterocycle synthesis 769
 in retrosynthetic analysis 717
 intramolecular 652–4
 mechanism 640
 symmetry in 653–4
 to form 1,3-dicarbonyl compounds 766–7
Claisen rearrangement 909–12
 aliphatic 910–11
 alkene geometry in 910–11
 γ,δ -unsaturated carbonyl compounds from 911–12
clavicipitic acid 1098–9
clavulanic acid, structure of 790
cleavage, of alkenes, by ozonolysis 906–7
Clemmensen reduction 494, 540, 568
'click' chemistry 776
clobutinol 716
clopirac, synthesis of 734, 760
coal, as source of organic compounds 3
CoASH *see* coenzyme A
cocaine 5, 790, 793, 840
coconut oil, principal component of 211
COD *see* cyclooctadiene
codeine 164, 793
 solubility of 164
codon (triplet) 1139
coenzyme A (CoASH) 1134–5, 1151–3
coenzymes, definition of 44
coffee, chemical responsible for smell and taste of 659
instant, component of 1154
collagen 1141
collagenase inhibitor 1112–13
Collins' reagent 194
collisions, between molecules 108
colour, conjugation and 141, 148–9
combination therapy, in treatment of AIDS 1171
combustion, heat of, for alkanes 367–8
 for isoctane (petrol) 250
Comins' reagent 1079
common names 38 *see also* trivial names
common organic acids, pK_a of 172–3
concentration effects, in radical addition 994–5
condensation, aldol *see also* aldol
 condensation 617
condensing enzyme 1162
conditions, of reaction, choice of according to mechanism 329–32, 345
configuration 306, 361–2
 absolute and relative 313
 assignment of (*E/Z*) 308
 assignment of (*R/S*) 308–9
 determination by NMR 796–7
 inversion of, in S_N2 343–4, 351, 352, 380–1
 retention of in Baeyer–Villiger oxidation 955
 retention of, in neighbouring group participation 932–4, 936–7
conformation 306, 360–81
 effect on coupling constants 796–9, 802
 energy difference in staggered vs eclipsed 364, 366
envelope, in five-membered rings 834
half-chair (flattened chair) in cyclohexenes 829
 names for (in six-membered rings) 370–1, 373
 names for (open chain) 365–6
 of 1,3,5-triazine 804
 of acyclic acetals 804
 of acyclic structures 363–6
 of bridged bicycles 839–40
 of butane 365–6
 of chiral alkenes 865–6
 of chiral carbonyl compounds 859–60
 of chiral enolates 867–8
 of cyclobutane 369
 of cyclohexanes 374–9
 of cyclopentane 370
 of cyclopropane 369
 of esters 804–5
 of ethane 363–4
 of five-membered rings 370
 of fused bicycles 841, 842
 of norbornane 839–40
 of pentane 804
 of propane 365
 of ring structures 366–79
 of saturated heterocycles 796–805
 of spiroketals 803
 of sugars 801–2

conformation (*continued*)
 of sulfur stabilized anions 660
 role in diastereoselective reactions 859–65
 twist-boat 830
 conformational analysis 360–81
 conformational preference, in cyclohexene oxides 837–8
 in five-membered rings 834–5
 in four-membered rings 833
 in six-membered rings 826–32, 837–9
 conformer 366
 axial and equatorial, energy difference 374–7
 in diastereoselective reactions of acyclic chiral carbonyls 860, 861–2
 coniine 790, 1156
 coniochaetone A and B, structure and ^1H NMR 818–19
 conjugate acid 167
 conjugate addition 499–511
 1,3-relationship in 705
 as 1,5-disconnection, retrosynthetic analysis of 719
 asymmetric 1127–9
 axial attack in six-membered rings 829–32
 base catalysis of 503
 chiral auxiliaries for 1113
 diastereoselective, to unsaturated five-membered rings 834–5
 equilibration of alkenes by 680
 followed by alkylation 603–5
 in synthesis of saturated heterocycles 762, 812–13
 kinetic vs thermodynamic control 504–5
 molecular orbitals in 502–3, 889
 of 1,3-dicarbonyl compounds 606–7, 762
 of alkyl radicals 998–9
 of allylic sulfones 664
 of butyllithium as nucleophile 505–6
 of cyanide 504–5, 721
 of enamines 608
 of enolates 605–13
 alkali metal enolates 607
 anion-stabilizing substituents to promote 610
 lithium enolates 607
 regioselectivity in 605–6
 thermodynamic control in 605–6, 607
 of hydroperoxide ion 513–14
 of nitroalkanes 611
 of protected amino acids 610
 of silyl enol ethers 608–9
 of sodium borohydride 506
 of tetrazole 775
 potassium *tert*-butoxide as base for 607
 rate of reaction 504–5
 reactivity sequence 506
 regioselectivity of 581–2
 role of copper(I) salts 508–9
 silyl enol ethers from 508
 solvent for 503
 summary of controlling factors 509–10
 to enones 504, 603–5, 609
 to nitriles 510, 610
 to unsaturated nitro compounds 511, 610–11, 904

conjugate addition, vs direct addition
 (1,2-addition) 504–7
 effect of nucleophile 506–9
 effect of reaction conditions 504–5
 effect of structure 505–6
 conjugate base 167
 in E1cB elimination 399
 conjugate reduction 603
 conjugate substitution 511–14
 conjugated carbonyl compounds *see* α,β -unsaturated carbonyl compounds
 conjugated linoleic acid 5
 conjugation 141–62
 and delocalization, defined 145
 and heteroatom stabilization of carbocations in S_{N} 338–9
 effect of solvents on 256
 effect on barrier to bond rotation 362
 effect on IR spectra 411–12
 effect on LUMO of 1,2-dicarbonyl 643–4
 effect on NMR 412
 effect on radical stability 977–9
 effect on reactivity of carbonyl group 205–7, 500–3
 effects on enol stability 457–9
 in alkenes, effect on ^1H NMR chemical shifts 280–1
 in allyl cations 336–7
 in amides 241–2
 in aromatic rings, effect on ^1H NMR 278–80
 in pyrrole 735
 in thioesters and esters compared 1153
 stabilization of carbocation by 336–9
 stabilization of transition state in $\text{S}_{\text{N}}2$ reaction by 341–2
 conrotatory 925–6
 conservation of charge, in reaction mechanisms 118
 constant, equilibrium, definition of 242–3 *see also* equilibrium constant
 constitutional isomers 306
 contraceptive, oral 187, 949
 cooking, hydrolysis during 1145–6
 coordinatively saturated 1074
 coordinatively unsaturated 1074
 Cope rearrangement 913–17
 copolymerization 997
 copper, in acylation of Grignard reagents and organolithiums 218
 in Sharpless synthesis of 1,2,4-triazoles 775
 copper iodide, use as co-catalyst in Sonogashira coupling reaction 1087–8
 copper(I) salts, for regioselective nucleophilic addition to allylic compounds 576
 in reaction with diazonium salts 522–3
 promotion of conjugate addition by 508–9, 603–5
 transmetallation with 508–9
 coprostanol 379
 Corey, Elias James 1177
 synthesis of oseltamivir (Tamiflu) by 1177–9
 Corey–Bakshi–Shibata catalyst *see* CBS catalyst 1114–15

corgoine, synthesis of 793
 corylane (caramel and roast meat flavour) 9
 COT *see* cyclooctatetraene
 cotton, herbicide for 767
 coupling constant, a_{H} , in EPR 976
 coupling constant, J , in ^1H NMR 288
 and conformation 796–9, 802
 cis and *trans*, in rings 814–17
 cis and *trans*, alkenes 293–4, 295, 299–300
 factors affecting (summary) 294–5, 300–1
 typical values of (table) 300–1
 coupling, in ^1H NMR 285–301
 heteronuclear, in NMR 415–16
 2J (geminal) 298–300, 817–24
 AB pattern 822–3
 and ring size 819–20
 between diastereotopic protons 820–4
 effect of π -contribution 820
 in six-membered rings 819
 2J and 3J , influence on magnitude of (summary) 820
 3J (vicinal) 295, 300, 822–3
 and Karplus relationship 796–8
 and ring size 814–17
 axial-axial 797–9, 802, 820
 axial-equatorial 797–9
 effect of dihedral angle on 796–8
 in beta-lactams 816
 in *cis* and *trans* chrysanthemic acid 815
 in cyclic acetals 797–8
 in cyclic alkenes 814
 in epoxides 815
 in five-membered rings 817
 in four-membered rings 815
 in furans 817
 in penicillins 816
 in six-membered rings 797–9, 802
 in saturated heterocycles 798
 in thienamycin 816–17
 in three-membered rings 815
 orbital effects in 796–8, 800–1
 4J (*meta*, W, or allylic) in aromatic rings
 and alkenes 295–6, 301
 allylic, in ^1H NMR 295–6, 301
 in cyclic alkenes 814–15
 long-range 295–6, 301
 coupling reaction *see* cross coupling
 Buchwald–Hartwig 1092–5
 C–C, palladium catalysed 1079–88, 1098–9
 C–N, palladium catalysed 1092–5
 Heck 1069, 1079–81
 of amino acids 747–8
 of organometallics and halides 1082–8
 palladium catalysed, summary 1088
 COX-2 inhibitor, synthesis of 1129
 cracking, of dimers and polymers 248–9
 Cram, Donald 936
 Cram's rule, for nucleophilic additions to carbonyls 860
 Crick, Francis 1137
 Crixivan *see* indinavir
 cross metathesis 1025–6
 cross-condensation, of esters 643
 in aldol reactions 618
 cross-coupling reactions, palladium-catalysed 1082–8

- reactivity of halides and triflates 1083–4
 crossed aldol reactions 619
 asymmetric 1131–2
 involving formaldehyde 620
 crossover experiments 1038–9
 crotonaldehyde 616
 crotyl bromide 576
 crude oil, as source of organic compounds 3, 6
 cubane, IR and NMR spectra 420
 synthesis via Favorskii rearrangement 952
 α -cuparenone, synthesis via intramolecular C–H carbene insertion 1020
 cuprates, in conjugate addition 509, 603–5
 curly arrows 106, 116–24
 atom-specific 119, 131
 double headed 217
 fish hook, in radical reaction mechanisms 972
 in reaction mechanisms 120–4
 S-shaped for migration 940
 summary 120
 tips on drawing 267
 Curtin–Hammett principle 860
 Curtius rearrangement 882, 1022
 Cyanamid 767
 cyanide 31
 as functional group
 as leaving group 128
 as nucleophile in conjugate addition 500, 721
 as nucleophile towards carbonyl group 112
 bonding and molecular orbitals of 127
 reaction with formaldehyde 108
 reaction with imines to form aminonitriles 236
 cyanine dyestuff 755
 cyano group 31 *see also* nitrile
 as activating substituent in nucleophilic aromatic substitution 519
 cyanoacetoamide, IR spectrum 65
 cyanoborohydride *see* sodium cyanoborohydride
 cyanoethylation, with acrylonitrile 510
 cyanohydrin 127–9
 enzymatic hydrolysis of 129
 from aldehyde and cyanide 121
 from carbonyl compounds 125
 in synthesis 128
 release of hydrogen cyanide from 129
 reversibility of formation 128
 cyclamate 25
 cyclic acetals, synthesis and stability 227–8, 247–8 *see also* acetals, cyclic
 cyclic AMP (cAMP) 1139
 cyclic hemiacetals, stability of 223, 247 *see also* hemiacetals, cyclic
 cyclic molecules, effect on nucleophilicity of heteroatoms 791–2, 794
 reactions of, stereoelectronic effects in 801
 stereoselectivity in 825–51
 cyclic nucleosides 1138–9
 cyclic phosphate, in cAMP 1139
 cyclic sulfate, from diol and sulfuryl chloride 1125
 cyclic transition state, aldol reaction 625, 626
 for lithium enolate formation 625
 cyclization, Baldwin's rules for 810–13
 by alkene metathesis 1023–4
 electrocyclic 922–3, 927
 of radicals 999–1002
 palladium catalysed 1091
 cyclizine, synthesis of 791
 cycloadditions 877–908
 [1+2], of singlet carbenes to alkenes 1015
 [2+2], in alkene metathesis 1024
 in synthesis of β -lactams 898, 900–1
 ketenes in 898–900
 photochemical 896–8
 thermal 898–901
 [3+2] 901–7 *see also* 1,3-dipolar cycloadditions
 as disconnection in heterocycle synthesis 772
 HOMO and LUMO in 901, 903
 intramolecular 902, 904–5
 of alkyne and nitrile oxide 773–4
 of azide and alkyne 776
 of azide and nitrile 774
 palladium catalysed 1091–2
 reverse, in decomposition of THF 795
 reverse, in ozonolysis 906
 stereochemistry of 902–5
 to form five-membered rings 901–5
 [4+2] 878–93 *see also* Diels–Alder cycloaddition
 ketene equivalents in 899
 of selenium dioxide and alkenes 919
 [4+3] 893–4
 [4+4], failure of 887, 893
 Diels–Alder 877–93 *see also* Diels–Alder reaction
 dimerization of dienes 880, 887–8
 entropy of activation in 1052
 for trapping reactive intermediates 893–4
 frontier orbital description 886
 meaning of square brackets 894
 of alkenes with osmium tetroxide 905–6
 of dienes and trienes 894
 palladium catalysed 1091–2
 photochemical 896–8
 reverse *see* reverse cycloaddition
 summary 907–8
 cycloalkanecarboxylic acids, synthesis of 598
 cycloalkanes, ring strain in 368
 cyclobutadiene 421
 cyclobutane, conformation of 369, 833
 cyclobutanone, diastereoselectivity in reduction of 833
 hydration of 135
 synthesis by [2+2] cycloadditions of ketene 898–900
 cyclobutene, electrocyclic opening of 922, 923–4
 cyclododecanone, ring expansion by fragmentation 964–5
 cycloheptadiene, from [3,3]-sigmatropic rearrangement 915
 electrocyclic reaction of 922
 cycloheptatrienyl radical, EPR of 976
 cyclohexa-1,3-diene, in Diels–Alder reaction 880
 cyclohexadienes, isomerization of 543
 cyclohexane, ^1H and ^{13}C NMR spectra 60–1, 373–4
 barrier to ring-flipping 373–4
 how to draw 371–4
 cyclohexanes, conformation of 368–9, 370–9
 coupling constants and dihedral angles in 796
 effects of conformation on E2 elimination 396–7
 reactions of 379–81, 826–9, 837–9
 stereoisomerism in 376–8
 cyclohexanol, pK_a of 173
 cyclohexanone, ^1H NMR spectrum 293
 cyclohexanones, alkylation of 589
 conformational preference in 827
 equatorial vs axial attack 827–9, 832
 equilibration and conformational preference of 826, 837–9
 how to draw 827
 cyclohexene, ^1H NMR and ^{13}C NMR spectra 277, 280
 heat of hydrogenation 157–8
 reaction with hydrogen bromide 433
 cyclohexene oxides, conformational preference in 837–8
 regioselectivity of ring opening 836–9, 873
 stereochemical requirements for formation by $\text{S}_{\text{N}}2$ 836–7
 cyclohexenes, and cyclohexenones, axial attack on 829–32
 barrier to inversion 829
 by E1 elimination 389
 conformational preference in 829
 reactions of 830–2, 850–1
 stereoselective epoxidations of 856
 cyclohexenol, reaction with HBr 336
 cyclohexenones, axial attack on, in conjugate addition 831–2
 as products of Robinson annelation 639
 cyclohexyl halides, E2 elimination from 396–7
 cyclooctadiene, electrocyclic ring closure of 928
 cyclooctatetraene, as metal ligand 1071
 dianion and dication 158–9, 160
 heat of hydrogenation 157–8
 structure and bond length of 157, 160
 cyclooctene, heat of hydrogenation 157–8
 cyclopentadiene, [1,5]-sigmatropic hydrogen shifts in 919
 bromination of 579–80
 dimerization 248–9
 HOMO and LUMO of 920–1
 hydroboration of 446
 hydrochlorination of 579
 in Diels–Alder reactions 880–1, 884, 1108–9
 in synthesis of longifolene 650
 monoepoxidation of 432
 stable anion from 162
 substituted, by fragmentation reaction 920

cyclopentadienyl anion 162
as intermediate in E1cB elimination 401
as ligand, σ or π complex 1071
cyclopentane, conformation of 370
cyclopentanone, enamine formation from 650
from Nazarov cyclization 927
pseudoequatorial vs pseudoaxial attack of nucleophiles on 834
substituted, from intramolecular C–H carbene insertion 1019
cyclopentenes, diastereoselectivity of electrophilic addition to 835–6
cyclopentenones, diastereoselectivity in 834–6
synthesis from 1,4-dicarbonyl compounds 759
cyclophane 662
[7]-*para*-, ^1H NMR spectrum 278
cyclopropane, conformation of 369
examples of compounds containing 1016
cyclopropanes, [3,3]-sigmatropic opening of 915
as intermediate in Favorskii rearrangement 951–2
by alkylation of conjugate addition product 607
by intramolecular alkylation 586
by Simmons–Smith reaction 1017
formation from carbenes and alkenes 1013–19
from sulfur ylid and unsaturated carbonyl compound 666–7
palladium-catalysed formation of 1091
cyclopropanone, hydration of 135
cyclopropyl cation, electrocyclic ring opening of 928
cyclization, Nazarov 927
cypermethrin 128
cysteine 555
in glutathione 1140
stereochemistry of 1103
cytidine, modified for HIV treatment 1138
cytosine 1136
 ^1H NMR spectrum 285

D

2,4-D *see* dichlorophenoxyacetic acid, 2,4-D,L nomenclature 310–11
 D_2O *see also* deuterium oxide as NMR solvent 272, 284–5
DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane), $\text{p}K_a$ of 791
in the Baylis–Hilman reaction 792
structure of 840
Dacron (polyester) 210
Dakin reactions 954
damascenone 4
daminozide 695
dapsone 140, 657
Darvon 326, 1103
Darzens reaction 639
dashed bonds 302
dative bond 110
dba *see* dibenzylidene acetone

DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene) 175
as base in E2 elimination 387
basicity of 741
in E2 elimination 391
DCC (dicyclohexylcarbodiimide), in amino acid coupling 747–8
DDQ (dichlorodicyanoquinone) 3
in oxidation of dihydropyridine 764
DEAD (diethyl azodicarboxylate) 39
in Diels–Alder reaction 884
in Mitsunobu reaction 349–50
deadly nightshade (*Atropa belladonna*) 705–6, 1156
Dean–Stark head 228, 245
decaffeination process 1136
decalins, conformation of 378–9, 637
ring expansion of 963–4
decamethrin 11, 1016
decarbonylation 1077–8
decarboxylation, of 1,3-dicarbonyl compounds 596–8, 606, 630, 654
of pyrrole 735
of sodium trichloroacetate 1009
spontaneous, after aldol reaction 630
using sodium chloride (Krapcho reaction) 597–8
decomposition, and entropy 249
deformation frequencies, of bonds in IR spectra 72
degradation, to determine structure and configuration 310–11, 1037
dehydration, of aldol product 616
of alkenes 389
dehydrogenase, enzyme 1150
delocalization 141–62
and conjugation, defined 145
effect of solvents on 256
effect on reactivity of carbonyl group 205–7
effect on reactivity of oxime 232
importance in enolate stability 629–30
in alkenes, effect on ^1H NMR 280–1
in amide bond 241–2
in aromatic rings, effect on ^1H NMR 277–80
in imidazole 741
in pyridine 726
in pyrrole 733
in triazoles 743
 δ , in NMR 273 *see also* chemical shift
denatonium benzoate *see* Bitrex
deoxycytidine 1171
deoxydaunomycinone 445–6
deoxyribonucleic acid 1136–8 *see also* DNA
deoxythymidine 1170
deprotonation, irreversible in Claisen condensation 641
of alkynes with strong base 170–1, 176, 187
of phenols with potassium carbonate 173
derivatization, for determination of structure 232
deshielding 55
in benzene 277
desilylation, electrophilic 673
Dess–Martin periodinane 545
DET *see* diethyl tartrate

determination of absolute configuration 310–11
determination of mechanisms 1029–68
deuterated solvents, for NMR 272
deuteration, of phenol 472
deuterium, exchangeable, in ^1H NMR 275, 284–5
incorporation as evidence of enolization 451–2
isotopic labelling with 811
for elucidating biosynthetic pathways 1162, 1166
deuterobenzene, as solvent for NMR 272
deuterochloroform (CDCl_3) as solvent for NMR 55, 272
deuteromethanol, as solvent for NMR 272
Dewar benzene 143
dextrorotatory 310
DHP *see* dihydropyran
DHPP (dihydroxyphenylpyruvate) 1159
DHQ (dihydroquinine), as chiral ligand 1123–6
DHQD (dihydroquinidine), as chiral ligand 1123–6
diamond, atomic structure 81
dianions, chemoselective reactions of 547
of acetoacetate derivatives, regioselective alkylation of 601
diastereoisomers 311, 313, 315, 852
and enantiomers, distinction between 313–16
chirality of 312–13
different chemical properties of 376
drawing and interpretation of 855–6, 859
from aldol reaction 626
from stereoselective reactions 853–5
separation by chromatography 312, 323
diastereomers *see* diastereoisomers
diastereoselectivity 825–76
importance of conformational control 859–65
in acyclic compounds 852–76
in enantiomerically pure compounds 871–6
in rings 825–51
 β -lactones and cyclobutanones 833
bridged bicyclic 840
cyclohexanones 826–9, 832
cyclohexenes 829–32
cyclopentanones 834
cyclopentenes 834–6
fused bicyclic 841–2, 844–5
summary 851
of aldol reactions 868–71
of alkylation of butenolides 834–5
of alkylation of enolates 603, 604–5
of Diels–Alder reactions 881–9
of electrophilic addition to acyclic alkenes 865–8
of electrophilic addition to cyclic alkenes 835–6
of nucleophilic addition to chiral carbonyl compounds 858–65
diastereotopic, definition of 821
faces 850, 856



- diastereotopicity 820–4
in acyclic compounds 822–3
dialix interactions 374–7
1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane *see* DABCO
1,8-diazabicyclo-[5.4.0]-undecene-7 *see* DBU
diazo transfer agent 1007
diazocarbonyl compounds (diazoketones),
synthesis and formation of
carbenes from 1006–7, 1021
in Wolff rearrangement 1021
diazomethane 3, 350
formation, structure and reactivity of 1004
photolysis of to produce carbenes 1005
reaction with acyl chloride 1006–7
reaction with carboxylic acid 1003–4
reaction with phenol 1004
ring expansion using 949, 953
diazonamide A 45
diazonium salt 495, 521
alkyl, semipinacol rearrangement of
948–9
nucleophilic aromatic substitution on
520–3
stability and decomposition of 252
synthesis of 521
diazotization 521
of 2-aminobenzoic acid 893
of amino acids 1105
of anilines 252, 521–3, 566–7
DIBAL (diisobutylaluminium hydride) 26, 39
for reduction of esters and amides 533
for reduction of lactones to hemiacetals
533
for reduction of nitriles to aldehydes 534
dibenzoyl peroxide, as radical initiator 571,
971, 985
homolysis of 971
radical elimination of 974
dibenzylidene acetone (dba) 680, 1078
dibromoalkane, α -elimination of 1008–9
dibutylamine, pK_a of 792
dicarbonyl compounds *see also* diketones,
keto acids, keto esters, and
malonates
1,2-, by nitrosation 464
from acyloin reaction 983
1,3- *see also* β -keto-esters, malonates
acidity of 595
alkylation of 595–8
as specific enol equivalent 624, 628
conjugate addition of 606–7, 762
decarboxylation of 596–7
from Claisen condensation 766–7
in synthesis of pyrazole 760, 768, 769
in synthesis of pyrimidine 760, 770–1
Knoevenagel reaction of 629–30
 pK_a of 629
reaction with acetamide to form
pyridones 766–7
reaction with anilines to form
quinolines 781
reaction with hydroxylamine 772–3
retrosynthetic analysis of 717
stability of enol form 457–8
1,4-, from Friedel–Crafts acylation of
succinic anhydride 722
from nitroalkane conjugate addition
product 612
in cyclopentenone synthesis 759
in furan synthesis 759
in pyrrole synthesis 758
in thiophene synthesis 759
retrosynthetic analysis of 721–2, 760,
770
1,5-, from conjugate addition of enolates
608–9
in synthesis of pyridine 759, 765–6
retrosynthetic analysis of 719
1,6-, by ozonolysis 444
 β *see* dicarbonyl compounds, 1,3-
dichloroacetyl chloride, ketene from 899
dichloroalkane, α -elimination of 1008–9
dichlorocarbene, by decarboxylation of
sodium trichloroacetate 1009
dichlorodicyanoquinone *see* DDQ 3
dichloroketene 455, 899–900
dichloromethane, unreactivity of 804
dichlorophenoxyacetic acid, 2,4- (2,4-D) 481,
696, 697
diclofenac potassium salt, mass spectrum of
49–50
dictyopterene 1016
dicyclohexylcarbodiimide *see* DCC
dieldrin 881
dielectric constants, of common solvents
(table) 256
Diels, Otto 878
Diels–Alder reaction 877–93 *see also*
cycloaddition, [4+2]
and Alder ene reaction, compared 894–5
chiral auxiliary-controlled 1108–9
effect of solvent 888
enantioselective 1108–9, 1112, 1177–8
in retrosynthetic analysis 882
intramolecular 888–9
kinetic and thermodynamic control in
884–5
Lewis acid catalysis of 891
mechanism of 878–9
molecular orbital diagram of 886
of pyrones 739
of thiophene sulfone 739
preference for *endo* product 884–5, 887–8
recognizing products of 881
regioselectivity in 889–91
reverse electron demand 887
stereochemistry of 881–4
transition state of 878, 885
with aromatic heterocycles 738–40
Woodward–Hoffmann rules applied to
892–3
dienes, and 1,3-dipoles, difference between
901
bromination of 435–6
by ene-yne metathesis 1026–7
by reduction of aromatic compounds
542–3
dimerization by cycloaddition 880, 887–8
electrophilic addition to 435–6
in Diels–Alder reaction 886–91
monoepoxidation 432
reaction with hydrogen bromide 435
stereochemistry of, in Diels–Alder reaction
882–9, 921
stereospecific synthesis via Suzuki coupling
reaction 1086
by oxypalladation 1097
dienone-phenol rearrangement 949–50
specific acid catalysis in 1054
which group migrates in 956
dienophiles 880–1
chiral 1108
HOMO and LUMO of 886–91
stereochemistry of 881–2, 884–9
diethyl adipate 245
diethyl azodicarboxylate *see* DEAD
diethyl carbonate, in Claisen condensations
645
in crossed ester condensations 643
diethyl ether, as nucleophile 117
from acid-catalysed reaction of ethanol
121–2
stability in the presence of organolithiums
795
use of ‘ether’ as trivial name for 37
diethyl fumarate, conjugate addition to 606
diethyl malonate *see* malonates
diethyl oxalate, in Claisen condensations 645
in crossed ester condensations 643
in Reissert indole synthesis 779
diethyl tartrate (DET), in asymmetric
epoxidation 1120–2
diethylaluminium chloride, as Lewis acid for
asymmetric Diels–Alder 1108
diethylamine, pK_a of 792
diethylzinc, asymmetric addition to an
aldehyde 1126–7
difluoroacetic acid, pK_a of 176
difunctional compounds, 1,2-, retrosynthetic
analysis of 720
dig nomenclature, in Baldwin’s rules 810
dihedral angle 364, 796
effect on coupling constants in ^1H NMR
796–8
dihydrofolate synthase 754
dihydrofolic acid 753
dihydropteroate synthase 753
dihydropyran, for protection of alcohols 469
dihydropyridines, as heart drugs 764–5
from Hantzsch synthesis 763–4
oxidation of 763, 764
dihydroquinidine (DHQD), as chiral ligand
1123–6
dihydroquinine (DHQ), as chiral ligand 1123–6
dihydroquinoline, from α,β -unsaturated
carbonyl compounds and aniline
781
dihydroxyacetone 1151
dihydroxylation 442–3, 905–6
asymmetric 1120, 1123–6
by opening of epoxide 442
of alkene by osmium tetroxide 442–3,
905–6
stereospecificity of 442–3
dihydroxyphenylalanine *see* dopa
dihydroxyphenylpyruvate (DHP) 1159
diisobutylaluminium hydride *see* DIBAL
diisopropylamine, for synthesis of LDA 588

- diketones *see also* dicarbonyl compounds
 1,2-, LUMO of 643–4
 rearrangement of under basic conditions 950
 synthesis by nitrosation of enols 464–5
 1,4-, formation of cyclopentanone from 738
 from hydrolysis of furan 736–7, 738
 in synthesis of pyridazine 759–60, 767–8
 1,5-, reaction with hydroxylamine to form pyridines 765–6
 1,6-, from reduction of acylated thiophene 737
 diketopiperazine 321
 dimedone, tautomerism 457–8
 dimerization, effect of temperature on equilibrium in 248–9
 of carbonyl compounds 616–18
 of dienes by Diels–Alder cycloaddition 880, 887–8
 of ketyl radicals 981, 983–4
 1,4-dimethoxybenzene, ^1H NMR spectrum 271
 dimethyl fumarate, as dienophile in Diels–Alder reaction 882
 by inversion of dimethyl maleate 679
 physical properties 677
 dimethyl maleate, as dienophile in Diels–Alder reaction 882
 physical properties 677
 synthesis from maleic anhydride 679
 dimethyl malonate *see* malonates
 dimethyl phosphite, ^1H NMR spectrum 416
 dimethyl sulfate 340, 769
 O-methylation of enolate by 467
N,N-dimethylacetamide *see* DMA
 dimethylallyl pyrophosphate 1166
N,N-dimethylaminopyridine *see* DMAP 726
 dimethylbenzene *see* xylene
 dimethyldioxirane (DMDO), epoxidation with and mechanism of 432
 oxidation of furan with 736
N,N-dimethylformamide *see* DMF
 dimethylsulfide, as nucleophile 116
 for reduction of ozonide from ozonolysis 443, 907
 dimethylsulfoxide *see* DMSO
 2,4-dinitrophenylhydrazine, synthesis of 516
 diols, 1,1- *see* hydrates
 1,2- and 1,3-, selective protection of 808
 by asymmetric dihydroxylation 1123–6
 by bacterial oxidation of aromatic rings 1103
 by dihydroxylation 442–3, 905–6
 by opening of epoxide with water 442
 by pinacol reaction 981
 conversion to epoxides, with retention of stereochemistry 1125–6
 from alkenes and osmium tetroxide 442–3, 905–6
 from asymmetric epoxidation of allylic alcohols 1120–2
 reaction with carbonyl compounds to form acetals 228, 247, 346–7
 rearrangement of 945–6
 retrosynthetic analysis of 720
- syn* 442–3
 dioxane, as solvent 790, 794
 dioxolane 227–8, 247, 429
 as protecting group, for ketone 548–9
 for 1,2-diol 808
 diphenylmethane, synthesis of 492–3
 1,3-dipolar cycloaddition *see* cycloaddition, [3+2]
 dipolarophile, definition of 901
 1,3-dipole, and diene, difference between 901
 definition of 901
 linear 902–3
 dipole moment, effect on IR spectra 71
 dipoles, role in reactions 108–9
 diradical 681
 disaccharide 229, 1146
Discoderma 1130
 discodermolide, synthesis of 1130–1
 disconnection approach *see* retrosynthesis
 disconnection 695
 1,1 C–C 709–11, 716, 720
 1,2 C–C 707–9, 714, 719
 1,2-diX 702–5
 1,2-NO 715
 1,3-diCO 717, 766, 769
 1,3-diO 712–14, 716, 718, 762, 766
 1,3-diX 705, 710, 715–17
 1,3-NO 715, 718, 766
 1,4-diCO 721–2, 760, 770
 1,5-diCO 719, 762
 C=N imine 701–2, 781
 C–Br alkyl halide 718
 C–C 706–11, 716
 C–N amide 695, 696, 701–2, 708, 714, 717, 769, 779
 C–N amine 698, 700, 716, 718, 1122
 C–N imide bond 719
 C–O acetal 715
 C–O ester 698, 707
 C–O ether 696, 699, 704, 708, 717, 1122
 C–P 709
 C–S sulfide 697–8, 768
 C–X 695–706
 Diels–Alder 882
 guidelines for 697–9, 706, 709
 of ketones 710
 disiloxane, by hydrolysis of silyl enol ether 469
 disparlure 5, 1121
 Dispersol 9
 disrotatory 925–6
 dissociation, of acids 169
 of hydrogen chloride, into ions vs radicals 970
 dissociation energies (table) *see also* bond strength 971
 dissolving metal reductions 540–3, 602–3
 disulfides 658, 659
 from thiols, in nature 1140
 dithianes 661, 662, 663, 795
 as acyl anion equivalent 663, 795
 from dithiols 662, 633
 hydrolysis of 663
 dithioacetal 227, 238, 657, 662 *see also* dithiane, thioacetal
 dithiolane, decomposition of 795
- diversity orientated synthesis 1180
 Djerassi, Carl 950
 D-line, of sodium lamp 310
DMA (*N,N*-dimethylacetamide), slow bond rotation in 256
DMAP (*N,N*-dimethylaminopyridine), as catalyst for acylation 726
 pK_a of 740
 structure of 726
DMDO *see* dimethyldioxirane
DMF (*N,N*-dimethylformamide) 39
 ^{13}C NMR spectrum 156, 409
 ^1H NMR spectrum 274, 282
 as electrophilic source of formyl (–CHO) group 219–20
 as solvent for $\text{S}_{\text{N}}2$ reactions 344, 345, 352, 586, 596
 barrier to bond rotation in 362
 in Vilsmeier reaction 734
DMP *see* Dess–Martin periodinane
DMS *see* dimethylsulfide
DMSO (dimethylsulfoxide), as solvent 39, 255, 345, 586, 597
 in Swern oxidation 667–8
 DNA (deoxyribonucleic acid) 80, 1136–8
 and RNA, stability compared 1138–9
Dolabella (sea-hare), anticancer agent from 861
 dolastatin, synthesis from isoleucine 861
 donor synthon 712, 719–20
 dopa (L-dopa, dihydroxyphenylalanine) 1103, 1159
 industrial synthesis of 1118
 synthesis by Baeyer–Villiger oxidation 954
 dopamine 1160
 double anomeric effect 803
 double bond equivalents 75–6
 double bond isomers 306, 311 *see also* geometrical isomers
 double bond, region in IR spectrum 65, 70–1
 double bonds, carbon–carbon *see* alkenes
 double isotopic labelling, in determining mechanisms 1038–9
 double-headed curly arrows 217
 doublet, in ^1H NMR 285, 287–8
 doublet of doublets, in ^1H NMR 292–3
 doublet of triplets, in ^1H NMR 293–4
 doxpicomine 715
 drawing 17–22
 π complexes, in transition metal complexes 1071
 acyclic diastereomers 859
 bicyclic structures 839–40
 bonds, in transition metal complexes 1071
 cyclohexanes 371–4
 cyclohexanones 827
 decalins 371–2
 guidelines for 17–22
 norbornane 839–40
 shorthand 19
 spiroacetals 803
 structures with stereogenic centres 309
 drugs, synthesis, on industrial scale 1119, 1113, 1133
 chiral 325–6, 1103
 dsp orbital 1073

du Vigneaud 555
Duff reaction 1179–80
dyes 9, 755
and pigments, defined 149
dynamic NMR 374

E

E/Z isomers 306, 311
E1 elimination *see* elimination, E1
E1cB elimination *see* elimination, E1cB
E2 elimination *see* elimination, E2
Earl Grey tea, aroma of 948
eclipsed conformation 363–4
ecstasy *see* MDMA
ectocarpene 915
EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid), ^1H NMR spectrum 284–5
ee *see* enantiomeric excess
eicosanoic acid 1163
eicosanoids 1163
18-electron rule 1070
electrocyclic reactions 922–30
photochemical 926–7
rules for 923–5
stereochemistry of 925–6, 929
Woodward–Hoffmann treatment of 923–4
electromagnetic radiation, wavelength 64
electromagnets, in NMR spectrometer 53, 277
electron, as a particle and as a wave 83
in orbital 83–4
mass of 51
spin of 84
électron célibataire 974
electron distribution, effect in NMR 55
in aromatic rings 278–9
electron donating groups, effect on radical stability 978–9
effect on $\text{S}_{\text{N}}1$ vs $\text{S}_{\text{N}}2$ 346–7
electron donation, from alkyl groups 484
electron impact ionization 46–8
electron paramagnetic resonance 975–6
see also EPRelectron transfer 973
electron withdrawing groups, effect on aromatic chemical shifts 488
effect on electrophilic aromatic substitution 487–9
effect on radical stability 978–9
effect on $\text{S}_{\text{N}}1$ vs $\text{S}_{\text{N}}2$ 346–7
electronegative atoms, effect in Felkin–Anh model 861–2
in electrophiles 114–15
electronegativity, and ^1H NMR chemical shifts 272
and polarization of carbonyl group 126–7
effect on coupling in ^1H NMR 295, 300
effect on molecular orbitals 96
effect on NMR chemical shift 55–6, 422
of metals 183
of sulfur 657
origin of and trends in 95
summary of common elements 114
table of values *see periodic table in endpapers of book*
electronic effects, in $\text{S}_{\text{N}}1$ and $\text{S}_{\text{N}}2$ 346–7

electronic structure, of carbenes 1011–12
electrophiles 109
allylic, activated by palladium 1088–92
choice for alkylation (table) 587
effects of structure on determining $\text{S}_{\text{N}}1$ vs $\text{S}_{\text{N}}2$ (table) 347
empty orbitals as 113
epoxides as 351–2, 354
ethers as 351
for alkylation of enamines 592–3
for conjugate addition of enolates 605–13
for $\text{S}_{\text{N}}1$ alkylation of silyl enol ethers 595
hard and soft 507
how to identify 113, 120
non-enolizable carbonyls as 622
silicon as 632
sulfonium salts as 664
types of 113–16
electrophilic addition, comparison of benzene and cyclohexene 474
of bromine to fused bicyclic alkene 844
of water to alkene 444–5
regioselectivity of 433–5
stereospecificity of 853
to alkenes 427–48
stereospecificity of 439–42
stereoselectivity of 439, 865–8
strategies for regiocontrol 570
summary 447
to cyclic alkenes, diastereoselectivity of 835–6
to dienes 435–6
to dienes, regioselectivity of 579
to enols 464–5
electrophilic alkenes 498–514 *see also* alkenes, electrophilic; conjugate addition
electrophilic arenes 514–26 *see also* aromatic compounds, electrophilic; nucleophilic aromatic substitution
electrophilic aromatic substitution 471–97
as disconnection in heterocycle synthesis 769
blocking groups 565
bromination 474, 488, 490
chlorosulfonation 485–6
choice of solvent 480
combined effects of substituents 491–2
compared with electrophilic addition 474
competing effects of substituents 491–2
conjugating substituents, effect of 486–9
diazotization 566–7
directing groups in, order of precedence 491–2
effect of steric hindrance 483
effect of substituents, alkyl 484–6
electron withdrawing 486–9
halogen 489–90
nitro group 487–9, 566–7
nitrogen 482–3
oxygen 479–82
trifluoromethyl 487
energy profile 478
evidence for mechanism 475
Friedel–Crafts acylation 493–4
Friedel–Crafts alkylation 492–3
inductive effect in 483
intermediate in 474–5
ipso, with arylsilanes 672–3
kinetic and thermodynamic control of regioselectivity 566
nitration 486–90, 492
of activated pyridines 729–30
of alkyl benzenes 484–6
of aniline 482–3
of benzene 473–8
of furan 735
of halobenzenes, comparisons between 490
of indole 745–6
of isoquinoline 749
of phenols 472–3, 479–82
of pyridine 726–7
of pyrroles 733–5
of quinoline 749
of thiophene 735
position of substitution 563
rate determining step 475
regioselective *ortho* substitution 563–4
regioselectivity of 483–7, 563–7
relative rates 482
sulfonation of toluene 485–6
sulfonation to control regiochemistry 565
summary of directing and activating effects and groups 491
summary table of products 495–6
summary table of reactions 478, 496–7
trapping of intermediate 1060–1
electrophilic radicals 995–7
electrophilic substitution, of vinyl silanes 673–4
electrophilicity, of carboxylic acid derivatives 205–7
of esters and carbonates compared 644
electrospray ionization 46, 48
electrostatic attraction, role in reactivity 108–9
unimportance in $\text{S}_{\text{N}}2$ 355–6
elimination,
 α , in synthesis of carbenes 1008–9
of alkyl halides 1008–9
of chloroform 1008–9
of dihaloalkanes 1008–9
 $\text{E}1$ 386–8
acid catalysed 383–4
compared with alkene isomerization 434
competition with $\text{S}_{\text{N}}1$ reaction 467–8
effect of polar solvents 389, 393–4
example of substrates 388
of alcohols 389, 616
rate equation 386
regioselectivity of 391–4
stereoselectivity of 855, 391–3
strength of base required 388–7
to form *E*-alkenes 684
transition state for 392–4
 $\text{E}1\text{cB}$ 399–404
base catalysis of 399–400
enolate intermediate in 399
equilibrium constant for deprotonation 401
favoured by delocalization 400

- elimination (*continued*)
 for enone or enal formation 616
 from aldol product 616
 from Mannich product 621
 in mechanism of Fmoc deprotection 559
 in nature 1154, 1156, 1162
 leaving groups in 400
 of β -halocarbonyl compounds 400–1
 rate determining step and rate equation
 401–2
 regio and stereoselectivity 402, 569
 stabilization of intermediate 401
 to form *E*-alkenes 684
E2 382–3, 386
 anti-periplanar transition state of 395–7
 effects of base on regioselectivity of
 398–9
 effects of steric hindrance 395
 evidence for reaction mechanism 396–7
 examples of substrates 388
 for making alkynes 398
 from cyclohexanes, effects of
 conformation 396–7
 in diene formation 387
 of alkyl halides 383, 385–7
 of vinyl halides to give alkynes 398
 rate equation for 383, 386
 regioselectivity of 398–9
 stereoelectronic effects in 801–2
 stereospecificity of 395–6, 853
 with basic nucleophile 382–3
' Hofmann's rule' 399
Peterson 671
radical 974
reductive *see* reductive elimination
'Saytsev's rule' 399
step in acetal formation 225
elimination reactions, comparison of E1, E2,
 and E1cB 402
effects of concentration 386
effects of nucleophile 384–5
effects of steric hindrance 385–7
effects of temperature 385–6
entropic effects 385–6
in bicyclic structures 389–90
leaving groups in 390
stereoselective 678, 684–93
vs substitution reactions 384–6, 404–5
elimination–addition mechanism, in benzene
 reactions 523–6
enals 500 *see* α,β -unsaturated aldehydes
enamines 233–4
[3,3]-sigmatropic rearrangement of 916
 ^1H NMR spectrum 280–1
acylation of with acyl chlorides 650
addition to carbonyl compounds 591–3
alkylating agents for 591–3, 650
as specific enol equivalents 608, 624, 632
axial attack on 830–1
formation 233, 591, 791
 thermodynamic control over 592
from lysine, enolate equivalent in nature
 1151–3
nucleophilicity compared to enolates 591
stability 233
tautomeric forms 456–7
enantiomeric excess, measurement of 1110–12
enantiomerically enriched 1110
enantiomerically pure 308
enantiomers 303, 309, 313, 315, 852
 and diastereoisomers, distinction between
 313–16
 difference between 5, 309
 in nature 322, 1104–6
 separation of 322–7
enantioselective *see also* asymmetric
enantioselective synthesis 1102–33
enantiotopic 821
 faces, definition and examples of 856
endiandric acids 925–6
endo face, in bridged bicyclic compounds 840
endo nomenclature, in Baldwin's rules 810
endo selectivity, in Diels–Alder reaction
 884–5, 887–8, 1108–9
ene reaction 894–6 *see also* Alder ene reaction
enediolate, from acyloin reaction of esters
 983–4
ene-diols, from carboxylic acids 456
ene-diynes 1088
energy, activation *see* activation energy
energy, of intermediates and transition states
 250–3, 320–3
energy barriers 108–9
 relation to rate of bond rotation 363
energy difference, between axial and
 equatorial conformers 374–8
between *E*- and *Z*-alkenes 265
energy level diagram, of helium molecule 91
of hydrogen molecule 89
of interaction between electrophile and
 nucleophile 111
of nitric oxide (NO) 96
of nitrogen molecule 94
energy levels, in NMR 53, 270, 287–91
 of electrons in atoms 82–3
energy minima, local and global, defined 370
energy profile diagram 241–65
 of $S_{\text{N}}1$ reaction 334
ene–yne metathesis 1026–7
enol boronate *see* boron enolate
enol equivalents, enamines as, in conjugate
 addition 608
for aldehydes (and ketones) 591–5
 in nature 1151–4
enol esters 642
enol ethers *see also* silyl enol ethers
 by acetal decomposition 467–8
 by methylation of enolate 467
 comparison with alkenes and ethers 469
 coupling constants in ^1H NMR of 280–1,
 295, 300
 from aldehyde 467–8
 from Diels–Alder cycloadditions 890
 from enols and enolates 466–8
 hydrolysis of 468
 reaction with alcohols 469
enol form, of carbonyl compound 450
 see also enols
enol, specific equivalent of 624 *see also* enols;
 specific enol equivalents
enolate equivalents 465–6 *see also* specific
 enolate equivalents
for aldehydes 632
for ketones 634
enolates 449–70
 alkali metal, conjugate addition of 607
 alkylation of 584–613, 760–1
 summary of methods (table) 612
 regioselective 590, 592, 595–7, 598–604,
 613
 stereoselective 603, 604–5, 844–5,
 867–8, 1110
anion stabilizing substituents to promote
 conjugate addition of 610
as intermediates in E1cB elimination
 reactions 399–404
as nucleophiles 453, 460–8
axial attack on six-membered ring, 831–2
base catalysed bromination of 462–3
by base catalysed enolization 452–4
charge distribution in 453
chiral, conformation of 867–8
 stereoselective alkylation of 867–8,
 1110
cis and *trans* 869
condensation with ethyl formate 771
conjugate addition of 605–13
control of regiochemistry by use of enones
 601–5
cyclization of, in Favorskii rearrangement
 952
equilibration of 600
for aldol reaction and acylation at carbon,
 summary (table) 652
formation of, by conjugate addition 503,
 603–5, 792
choice of base 454–6, 595
kinetic and thermodynamic control
 599–601, 634–6, 654
geometry of, controlling 869–1
 effect on diastereoselectivity 868–71,
 1132
lithium *see* lithium enolates
molecular orbitals of 453
of aldehydes, problems with 590
of amides 455
of diethyl malonate 629
of esters 454–5, 631
of ketones, regioselectivity in formation
 454, 601
of β -lactones 833
of malonic acid 629–30
preference for alkylation at C or O
 466–8, 590
reaction, with acyl chlorides 453
 with alkyl halides 453
 with carbonyl compounds 614–54
silyl enol ethers as stable enolate
 equivalents of 466–7
sodium and potassium 589
stability of, influence of substitution 599,
 610
stable equivalents 465–6 *see also* specific
 enolate equivalents
summary of types 453
synthons representing 712
enolization 450–1
acid catalysed 452, 461

- as mechanism for racemization or epimerization 459–60, 826
 base catalysed 452–4, 615, 618
 chemoselectivity of 582
 impossibility of 454, 622
 migration of double bonds by 459
 nitrogen analogue of in imine/enamine equilibrium 234
 of amino acids 460
 requirements for 456
 substituents preventing (table) 622
enols 449–70 *see also* enolates
 as intermediates in conjugate addition 503–4
 as nucleophiles 460–8
 as reaction intermediates 460–8, 503–4
 bromination, comparison with alkenes 461
 equivalents of *see* specific enol equivalents
 from 1,3-dicarbonyl compounds 457–8
 from esters 631
 nitrosation of 464–5
 reaction at oxygen 466–8
 regioisomeric 454
 stability of 451, 457–9
 sulenylation of 470
 summary of types 453
 tautomerism in 457–8
enones 500 *see also* α,β -unsaturated ketones
 by elimination of sulfoxides 684–5
 by palladium catalysed oxidation of silyl enol ethers 1097
 conjugate addition to 603–5, 609
 formation by E1cB elimination 616, 621
 formation by Mannich reaction 621
 reaction with hydroxylamine 419
 reductive alkylation of 601–5
 enophiles 895
 enoyl-ACP reductase enzyme 1162
 enthalpy, ΔH , in intra- and intermolecular reactions 247
 and equilibria, 246–9
 entropy, ΔS , 246–7
 and decomposition 249
 and equilibria 246–9 as a factor in the formation of hemiacetals and acetals 247–8
 in intra- and intermolecular reactions 247
 entropy of activation, in cycloadditions 1052
 in epoxide opening 1052–3
 in ring closing reactions, relation to size 806–7
 ‘E-numbers’, common preservatives 165, 168
 envelope conformation, of five-membered rings 370, 834
 enyne, by Sonogashira coupling reaction 1087–8
 enzymes 309, 1134–5
 aldolase 1151–3
 aminotransferase 1151
 angiotensin-converting (ACE) 1140–1
 β -ketoacyl-ACP reductase 1162
 citrate synthase 1153
 condensing 1162
 enoyl-ACP reductase 1162
 glycosidase 1145
 ketoreductase 1132
 liver alcohol dehydrogenase 1150
 protease 1170
 pyridoxal transaminase 1159
 as catalysts 1132–3, 1149–68
 directed evolution of 1180
 ephedrine 314–15, 1105
 as resolving agent 1106–7
 epibatidine 739, 740
 epichlorohydrin, regioselectivity of attack 703–4, 785, 1064–5
 epimerization 1112
 epimers 1112
 epinephrine *see* adrenaline
 episulfonium ion (thiiranium ion) 665
 epoxidation *see* alkenes, epoxidation asymmetric 1120–3
 enzymatic, in metabolism 432–3
 Houk model for 866–7
 Jacobsen 1122–3, 1126
 of allylic alcohols, stereoselectivity of 850–1, 856, 867
 of α,β -unsaturated carbonyl compounds 513–14
 chiral alkenes, stereoselectivity of 866–7
 of cyclic alkenes, stereoselectivity of 835–6, 840, 843–4, 850, 855
 of homoallylic alcohols 856
 reagents for 429–33, 513–14
 regioselective, of dienes 432
 stereospecificity of 854–5
 with vanadyl acetoacetone 850–1
epoxides, 1H NMR coupling in 815
 acid-catalysed opening of 438–9
 as electrophiles in S_N2 reactions 351–2, 354
 by ring closure 437, 1126
 entropy of activation in opening of 1052–3
 from alkenes 429–33, 513–14 *see also* epoxidation; alkenes, epoxidation
 bromoalcohols (bromohydrins) 437, 1126
 diols 1125–6
 electrophilic alkenes 513–14
 α -halocarbonyl compounds 640
 sulfur ylids 665–7, 744
 fused to six-membered rings, axial attack on 836–9, 873
 in 1,2-disconnections 703
 opening of 351–2, 354, 438–9, 838–9, 1120–3
 regioselectivity 438–9, 1125
 specific base catalysis 1055
 stereospecificity of opening of 854
 Payne rearrangement of 938–9
 pinacol type rearrangement of, to form aldehydes 946
 rate of formation by ring-closing reaction 808–9
 reaction with alcohols to form ethers 703–4
 with base 438
 with bromide 439
 with hydrazine 704
 with imidazole 742–3
 with thiol 121–3
 with triazole 743
 with amines 439
 reagents for synthesis 429–33, 513–14
 ring strain in 351–2
 sensitivity to acid 432
 spiro 432
 stereochemical requirements for formation by ring closure 836–7
 vinyl, synthesis 1090
 epoxidizing agents 429–33, 513–14
 epoxyketone 513
 in Eschenmoser fragmentation 965
EPR (electron paramagnetic resonance) 975–6
 drawbacks of using for mechanistic determination 1034
 for observation of carbenes 1006, 1010
equation, Arrhenius 257
 rate 257–62
 equatorial and axial attack, on six-membered rings 825–32
 equatorial and axial conformers, energy difference 374–7
 equatorial and axial hydrogens, in 1H NMR 415
 equatorial attack, impossibility for cyclohexenes 829–32
 equatorial substituents 371, 374–7
 equilibration, as means of stereochemical control 826, 829, 832
 of enolates 600
 of non-conjugated and conjugated alkenes 679–81
equilibrium 240–9, 264–6
 constant 242–3
 acidity (K_a) 169
 relationship to equilibrium composition 243–4
 variation with temperature 248–9
 variation with ΔG 243–4
 between acetal and carbonyl compound 226, 247
 between axial and equatorial conformers 374–8
 between hemiacetal and carbonyl compound 223, 247
 control of 208–10, 244–6
 enthalpy and 246–9
 entropy and 246–9
 parasitic 618
 erectile dysfunction, drug for treatment of 768–70
 ergosterol, photochemical [1,7]-sigmatropic shift of 922
 erythronolide A 187
 erythroose 4-phosphate 1155
 Eschenmoser fragmentation 965
 Eschenmoser rearrangement *see* orthoamides
 Eschenmoser, Albert 965
 Eschenmoser’s salt 621
 Eschweiler–Clarke method 716, 778
 esomeprazole 11
 ESR *see* EPR
 essential oils 1164
 esterification 208
 using pyridine as nucleophilic catalyst 726
 esters 31
 ^{13}C NMR chemical shifts of carbonyl 408–9

esters (*continued*)
 acyloin reaction of to form α -hydroxy-
 ketones 983–4
 aldol reactions of, controlling 631–2
 alkylation of 589, 595–8, 613
 by Arndt–Eistert carbene homologation of
 acid 1021
 by Baeyer–Villiger oxidation of a ketone
 953–8
 by Favorskii rearrangement of α -halo
 ketones 950–2
 chemoselective hydrolysis in presence of
 amide 529, 557–8
 Claisen condensation of 645
 compared with carbonates 644
 lactones 804–5
 thioesters 1153
 conformation and stereoelectronic effects
 804–5
 enol equivalents of 631–2
 in nature 1151–3
 enolates from 454–5, 588
 ethyl and *t*-butyl, as protecting group 555–6
 formation of, stereochemical issues 351
 from alcohols and acyl chlorides 198–9,
 258–9
 alcohols and anhydrides 198–9
 alcohols and carboxylic acids under acid
 catalysis 208, 244–6
 alcohols, summary 209
 diazomethane with carboxylic acid
 1003–4
 γ,δ -unsaturated, synthesis by Claisen
 rearrangement 912
 hydrolysis of 206
 chemoselective 546–7
 Hammett relationship in 1041–4
 mechanism in acid and base 209–12,
 262–4, 1053, 1056
 specific acid/base catalysis 1053, 1056
 study of mechanism by isotopic
 labelling 211
 variation of rate with pH 262
 in conjugate addition reactions 606, 607,
 610
 IR for identification of 411
 molecular orbitals of 804–5
 neighbouring group participation by 932–3
 non-enolizable 643
 reaction with amines 203–4
 reaction with base 454–5
 reaction with organolithium or Grignard
 reagents 216–17, 297–8, 710
 reduction, to aldehydes with DIBAL 533
 to alcohols with lithium aluminium
 hydride 217, 531
 to alcohols with lithium borohydride
 531
 retrosynthetic analysis of 695, 698, 707
 reversibility of formation 208–9, 244–6
 smell and taste of 31
 $tert$ -butyl as protecting group 556
 Et, definition of 23
 η , haptic number, definition 1070
 ethane, barrier to rotation in 362
 bond angles in 364

bonding and molecular orbitals 100, 116
 conformation of 363–4
 ethane-1,2-diol *see* ethylene glycol
 ethanoic acid *see* acetic acid
 ethanol, ^{13}C NMR spectrum 55
 metabolism of 28
 pK_a of 172
 ethene *see* ethylene
 ether 29, 37 *see also* diethyl ether
 ethers, allylic, sigmatropic rearrangement of
 909–18
 as electrophiles in S_N2 reactions 351
 by reaction of alcohols and epoxides 703–4
 by reaction of alcohols with sulfuric acid
 173–4
 cleavage by Lewis acids 351
 cyclic, by intramolecular oxypalladation
 1097
 increased reactivity with Lewis Acids 794
 ring-opening of 794
 from alcohol and alkyl halide 338, 340
 from phenols 173, 1004
 neighbouring group participation by 934–5
 retrosynthetic analysis of 696, 698, 699,
 704, 708, 717
 trityl 337
 ethoxide, as base 596, 642
 ethyl acetate 37
 in Claisen ester condensation 641
 ethyl acetoacetate, alkylation of 596
 as specific enol equivalent 629
 in Robinson annelation 639
 synthesis of by Claisen condensation 642
 ethyl acrylate, ^1H NMR spectrum 299
 ethyl benzoate, in crossed ester
 condensations 643
 ethyl chrysanthemate 1017–18
 ethyl ester, as protecting group 555
 ethyl formate, in crossed ester condensation
 643, 771
 ethyl group, ^1H NMR spectrum 292
 ethyl octadecanoate 6
 ethyl stearate 6
 ethyl vinyl ether, ^1H NMR spectrum 300
 ethylene glycol (ethane-1,2-diol) 228, 247
 dehydration of 457
 ethylene oxide 429, 794
 ethylene, bonding in and molecular orbitals
 of 100–1, 142
 ethylenediaminetetraacetic acid *see* EDTA
 ethyne, bonding in 102 *see also* acetylene
 ethynoylestradiol 187
 eukaryotes 1141
 Evans' aldol reaction 1129–30
 Evans' auxiliary 1108–13, 1129–30
 evolution, directed, in enzyme development
 1180
 exact mass, atomic, of common elements 51
 exaltone, synthesis by ring expansion 964–5
 exchange, of acidic protons in ^1H NMR
 283–5
 rate of, in NMR (equation) 374
 excited state, in atomic emission
 spectroscopy 82
 of alkene 897
 exclusion principle, of Pauli 84

exo face, in bridged compounds, definition
 of 840
exo nomenclature, in Baldwin's rules 810
exo product, from Diels–Alder reaction 884
exo-brevicomin, synthesis by Eschenmoser
 fragmentation 965
exo-methylene carbonyl compounds 609, 621
 exoskeleton, of insects and crustaceans 1147
 explosives 354, 744–5
 extraction, acid–base 164–5

F

^{19}F NMR, use in analysis of enantiomeric
 excess 1111–12
 farnesol 187
 fats, hydrolysis of 211–12
 saturated and unsaturated 536, 1148
 structure of 31
 fatty acids 17, 211–12, 1161
 biosynthesis 1161–3
 unsaturated 1162–3
 Favorskii rearrangement 950–3, 1061–3
 Feist's acid, structure determination of 318–19
 Feldene *see* piroxicam
 Felkin–Anh model 859–62, 874
 effect of electronegative atoms in 801,
 861–2
 felodipine, structure and synthesis 765
 fenarimol 192
 fenfluramine 702
 fenpiprane 710
 fentiazac 772
 ferrate salts, in AD reaction 1123–6
 ferrocene, structure 1072
 FGI *see* functional group interconversion
 fialuridine 12
 field strength, in ^1H NMR, and effect on
 spectra 288–9
 fingerprint region 72
 first-order kinetics 259–60, 329–31
 Fischer carbenes 1007
 Fischer esterification 208–9
 Fischer indole synthesis 775–80
 [3,3]-sigmatropic rearrangement in 916
 recognizing substitution pattern from
 778–9
 Fischer projections 316
 Fischer, Emil 775–6, 1084
 Five-membered rings, by intramolecular
 radical reactions 1000–1
 by [3+2] cycloadditions 901–5
 conformation of 370, 834–5
 diastereoselective reactions of 835–6
 rate of formation 806–7
 flagstaff position 370
 flattened chair *see* half-chair
 flavour chemistry, terpenoids in 274
 flavouring, synthetic 9
 Fleming, Ian 913
 Fleming–Tamao, oxidation 673
 flexibilene, by intramolecular McMurry
 reaction 983
 flipping *see* ring flipping, spin flipping
 fluconazole, structure and synthesis 744
 fluorenylmethyloxycarbonyl *see* Fmoc

- fluoride, alkyl, as functional group 30
 fluoride, as leaving group in nucleophilic aromatic substitution 515, 518
 fluorine atom, energy level diagram of 86
 fluorine, coupling to ^{19}F in NMR 416–17
 fluoroacetic acid, pK_a of 176
 fluoroalkane, as functional group 30
 fluorobenzene, ^{13}C NMR spectrum 416
 bromination of 490
 nitration of 489–90
 5-fluorouracil 1169–70
 flupirtine, synthesis of 728
 Fmoc protecting group 559
 folic acid, structure and biological synthesis 753–4
 formaldehyde, failure of aldols with 620
 hexamethylenetetramine from by reaction with ammonia 1179
 hydration of 133–5
 molecular orbitals of 126–7
 reaction with cyanide 108
 reaction with organometallics 191
 salicylaldehydes by reaction with phenols 1179
 use in Mannich reaction 620
 formalin 620
 formate esters, ^1H NMR spectrum 282
 pyrolysis of 968
 formate ion, as reducing agent 620
 formic acid 37
 as a reducing agent and hydrogen source 716, 1115–17
 as weak nucleophile and solvent 345–6
 fosfarnet 12
 four-membered rings, and ^1H NMR 816–17
 by [2+2] cycloadditions 897–901
 by double alkylation of 1,3-dicarbonyl compounds 598
 conformation of 369, 833
 fragmentation in synthesis of nootkatone 967–8
 from benzene 525–6
 rate of formation 806–7
 stereoselective reactions of 833
 FR-900848 ('jawsamycin'), structure of 1016
 fragmentation, in mass spectrometry 48
 fragmentation reactions 931, 959–69
 Beckmann 959–60
 effect of bond polarization on 960–2
 effect of stereochemistry on 962–4
 entropy of activation in 1052
 Eschenmoser 965
 in caryophyllene synthesis 964
 in ring expansion reaction 963–5
 in synthesis of nookatone 966–9
 of small rings 961
 orbital interaction in 962–3
 push and pull effect in 961–2
 retro-aldol 962
 stereoelectronic effects in 801
 fredericamycin, lithiation in synthesis of 564
 free energy, ΔG 243–4, 246–9
 effect on equilibrium constant 243–4
 Friedel–Crafts 492–4
 Friedel–Crafts acylation, advantages over alkylation 493–4
 intramolecular 494
 of benzene 477–8
 of furan 735
 of thiophene 735, 737
 on pyridine, lack of 727
 phosphoric acid as catalyst of 494
 regioselectivity of 568
 with anhydrides and cyclic anhydrides 494, 722
 with succinic anhydride 722
 Friedel–Crafts alkylation, asymmetric 1128
 in synthesis of BHT 491
 multiple substitutions 492–3
 of benzene 477–8
 problems with 492–3
 rearrangement of alkyl halides during 493, 945
 synthesis of diphenylmethane 492–3
 Friedel–Crafts disconnection 720, 722, 782
 frontalin, structure and ^1H NMR spectrum 822
 frontier orbitals *see also* HOMO, LUMO
 in [1,5]-sigmatropic hydrogen shifts 920–1
 in [3,3]-sigmatropic rearrangements 913
 in conjugate addition 502, 889
 in cycloadditions 886–7
 in radical additions 995–6
 fructose, from glyceraldehyde and dihydroxyacetone 1151
 fruit fly, pheromone of 803
 fruity peony perfume 710–11
 Fukui, Kenichi 892
 fumaric acid 105, 311
 functional group interconversion (FGI), in retrosynthetic analysis 699–702
 in amine synthesis 700–2
 of alkenes 707
 functional group removal, halogen, by tributyltin hydride 493–4, 539–43, 991
 functional groups 16, 27–33
 drawing 19, 21
 effect on NMR chemical shift (table) 423–5
 effect on radical stability 978–9
 naming 35
 oxidation level of 33
 furan 735–8
 acetal formation from 736
 as diene in Diels–Alder reaction 880, 884
 bromination of 736
 by via lactone reduction 761
 electrophilic aromatic substitution on 735
 exo adduct from Diels–Alder reactions of 739
 Friedel–Crafts acylation of 735
 from 1,4-diketone 738, 759
 hydrolysis of 736
 lithiation of 737–8
 maleic dialdehyde (*cis*-butenedial) from 736
 nitration of 735–6
 NMR couplings in 817
 oxidation of by DMDO 736
 regioselectivity in reactions of 735
 retrosynthetic analysis of 758–60
 structure and reactivity of 735–8
 furanose 1143
 furfural 737
 furonol 9
 fused bicyclic compounds, *cis* and *trans* 841–2
 compared with spiro and bridged 653
 conformation of 378–9, 841, 842
 stereoselectivity in 841–6, 848–50

G

- GAC *see* general acid catalysis
 galactosamine 1147
 galvinoxyl 975, 998–9
 γ,δ -unsaturated carbonyl compounds, by Claisen rearrangement 911–12
 garlic, taste and smell of 37
 gas chromatography, use in analysis of enantiomeric excess 1111
 gas constant, R 243
 gasoline, combustion energy 250
 gauche (synclinal) conformation 365–6
 gauche effects, in acyclic acetals 804
 gauss, as unit of coupling in EPR 976
 GBC *see* general base catalysis
 GC *see* gas chromatography
 geminal (2J) coupling *see* coupling
 general acid catalysis, evidence for 1058–60
 in acetal hydrolysis 1059
 in nature 1059
 of orthoester hydrolysis 1059
 general base catalysis 263–4
 evidence for 1057–8
 in acetylation 1057–8
 in nature 1059
 in synthesis of alkenes, summary of 693
 geometrical isomers 306, 311
 calculating energy difference between 265
 control of 681–93
 equilibration in acid 254, 264–6
 of imines and oximes 231
 properties of 677–8
 geometry *see also* alkene geometry
 assigning *E* or *Z* 392
 of alkenes summary of terminology 405
 of dienes, in Diels–Alder reactions 882–9
 of dienophiles in Diels–Alder reactions 881–2
 of enolates 869–871
 geraniol, asymmetric hydrogenation of 1119
 geranium oil 790
 geranyl pyrophosphate 1166
 Gibbs free energy *see* free energy
 Gibbs, Willard 243
 Gilman reagents 578
 gingerol, retrosynthetic analysis of 635, 713
 GlaxoSmithKline (GSK) 178
 GlaxoWelcome 178
 Gleevec or Glivec *see* imatinib
 global energy minimum 370
 glucosamine 1147
 glucose 229, 1134–5, 1142–4
 conformation and anomeric effects 801–2
 cyclic hemiacetal structure 137
 glutamic acid 555, 1104
 in glutathione 1140
 glutamine 555

glutathione 657, 1140
glyceraldehyde 1151
importance in D,L nomenclature 310–11
protected, from mannose 1105
glycerol, structure 17
glycerol (propane-1,2,3-triol) 211, 1147
3-phosphate 1147–8
monoester 1147
trioleate 1148, 1161, 1163
glycerol, in Skraup quinoline synthesis 782
glycine 554
¹H NMR spectrum 284–5, 833
achiral structure of 307, 822, 856
component of collagen 1141
in glutathione 1140
structure 16
glycolysis pathway 1154
glycosidase enzyme 1145
glycosides, in nature 1144–6
O-glycosides 1145
S-glycosides 1145–6
gold, catalysis by 1099
grandisol 25, 1021
grapefruit, smell and taste of 5, 659, 969
grapes, health benefits of 6
graphite, atomic structure 81
Greek letters, in naming of organic structures 459, 500
green pepper, chemical responsible for flavour 752–3
Grignard reagents 182–94
as bases 132–3
as Lewis acids for epoxide rearrangement 946
as nucleophiles 133
chelation controlled addition 863–4
complex with ether 185
detailed structure 1074
diastereoselective addition to chiral carbonyl compounds 858–64
making 184–5, 187, 549
polarized bond of 132
reaction with acyl chlorides to form ketones 218
amides or nitriles to form ketones 219–20, 231
esters to form tertiary alcohols 216
α,β-unsaturated carbonyl compounds 508–9
retrosynthetic recognition of 710–11
transmetallation of 508–9
use as base in aza-enolate formation 594
Grignard, Victor 1084
Grubbs, Robert 1025, 1084
Grubbs I and II catalysts, for metathesis 1025
guaiazulene, synthesis and ¹H NMR 814
guaiol 814
guanidine, basicity of 175, 178, 512–13
disconnection of in retrosynthetic analysis 718
in orb weaver spider toxin 236
in synthesis of trimethoprim 771
guanine 1136
degradation in human metabolism 751
guanosine, modified for treatment of herpes 1138

H

¹H NMR *see* NMR, ¹H
H1N1 virus 1174–5
HAART (highly active antiretroviral therapy) 1171
Hajos–Parrish–Eder–Sauer–Wiechert reaction 1131
half-chair (flattened chair) conformation in cyclohexene 829
of cyclohexene 373–4
of cyclohexene oxide 837–8
halides, as nucleophiles in conjugate addition 500
haloalkanes 30 *see also* alkyl halides
from alkenes 427–9
elimination to give alkynes 398
from 1,2 dibromoalkenes 398
halobenzenes *see also* chlorobenzenes, bromobenzenes, iodobenzenes
from diazonium salts 522–3
nitration of 489–90
reactivity towards nucleophilic aromatic substitution 518
haloform reaction 462–3
halogen, reduction by tributyltin hydride 991–2
halogenation, of enols and enolates 461–4, 469
of silyl enol ethers 469
halogen–lithium exchange 188
halogen–metal exchange 188–9
halogens, as aromatic substituents 489–90
as electrophiles 115
compounds containing 12
homolysis by light 971
halolactonization, for regiocontrol 568–9
halomon 12
Hammett, Louis P. 1041
Hammett reaction constant, ρ 1043–4
Hammett relationship, in ester hydrolysis 1041–4
in mechanism determination 1041–8
non-linear plots 1048
Hammett substituent constant, σ 1042–3
Hammond postulate 989
Hantzsch, Arthur 763
Hantzsch pyridine synthesis 763–5, 783
hapto number η , definition 1070
hard and soft nucleophiles 357, 507, 658
and conjugate addition 506–7
and enolate alkylation 590
attack on ATP 1136
hashed bonds 302
HCl *see* hydrogen chloride, hydrochloric acid
heats of combustion, of alkanes 367–8
heavy water (D_2O), as NMR solvent 272
Heck, Richard F. 1084
Heck reaction 1069, 1079–82
Hegedus, Louis 1098–9
Heisenberg, Uncertainty Principle of 83
helenalin 508
helium, inability to form bonds 91
helium atom, energy level diagram 85
helix, double, in DNA 1137–8
hemiacetals, acid/base catalysed formation of 137–8, 223–4
by reduction of lactones 533
cyclic, anomeric effects in 801
from hydroxy aldehydes 136–7
from hydroxy ketones 137
decomposition 224
formation, by acetal hydrolysis 338–9
from alcohols and carbonyl compounds 135–8, 197, 223–4, 247
in nature 229
in sugars 229, 801, 1143
instability 198, 223–4, 247
stable cyclic 136–7, 247
hemiaminal 230–1
hemlock, poison from 1156
henbane (*Hyoscyamus niger*) 1156
Henry reaction 622–4
heptan-2-one, ¹H NMR spectrum 294
mass spectrum of 48, 51
heroin 793
herpes virus, drug 708, 1138
hertz, conversion to ppm, in NMR 288
heteroatoms, definition of 32
nucleophilicity in rings 791–2, 794
protons attached to, in ¹H NMR 282–5
heterocycles 723–824, 1089
aromatic, amination by Buchwald–Hartwig cross-coupling reaction 1093
benzo-fused, structure and reactions 745–8
coupling by Suzuki coupling reaction 1086
examples (table) 754–5
five-membered, synthesis of 759, 903–4
in Diels–Alder reactions 738–40
natural products containing 723
nitrogen and oxygen containing, isoxazole 751
oxazole 751
nitrogen and sulfur containing, 1,2,5-thiadiazole 752
isothiazole 751
thiazole 751
nitrogen containing, acridine 750
adenine 750
imidazole 725
indole 745
indolizine 750
isoquinoline 749
purine 750–1
pyrazole 725
pyridone 728–9
quinoline 749
tetrazole 744
triazole 725
pyrazine 724
pyridazine 724
pyridine 724
pyrimidine 724
pyrrole 725
oxygen containing, furan 735–8
pyrilium cation 732
pyrone 732
retrosynthetic analysis of 757–88
six-membered, synthesis of 759–60

- structures and reactions of 723–56
 sulfur containing, thiophene 735–7
 synthesis, by ring modification 787–8
 synthesis by cycloaddition reactions (summary) 787
 synthesis of (summary) 785–8
 aromaticity of 162
 as nucleotide bases 1135–6
 nomenclature used for 724, 725
 saturated 789–824
 conformation of 796–805
 effect of stereoelectronics on conformation 801–5
 examples of natural products containing 790
 from intramolecular Michael additions 812
 from intramolecular nucleophilic substitution 805–10, 812
 nitrogen containing, anomeric effect on conformation of 804
 as nucleophiles 791
 by ring-closing reactions 806
 in drugs 793
 reactions of 790–4
 ring opening 793
 nomenclature 793
 orientation of lone pairs in 800–1
 oxygen containing, ^1H NMR coupling in 801–3
 anomeric effects in 801–3
 in sugars 801–2
 reactions of 794–5
 ring opening of 794
 spiroketals, anomeric effect in 803
 reactions of 790–5
 sulfur containing, reactions of 795
 synthesis of 805–14
 by ring-closing reactions 805–13
 N-heterocyclic carbenes, as ligands in metathesis catalysts 1025
 representation of 1025
 structure and ^{13}C NMR of carbene in 1006, 1010
 heterolysis (heterolytic cleavage), definition of 571, 970
 heteronuclear coupling, in NMR 415–16
 hexachloroacetone, in synthesis of secondary allylic chlorides 577–8
 hexadecanoic acid (palmitic acid) 212
 hexamethyldisiloxane 469, 670
 hexamethylenetetramine 1179–80
 hexanedioic acid 35
 by ozonolysis of cyclohexene 444
 X-ray crystal structure of 44
 hexatriene, electrocyclic ring closing of 922–3
 shape and NMR spectrum 145
 high performance liquid chromatography see HPLC
 highest occupied molecular orbital *see* HOMO
 highly active antiretroviral therapy (HAART) 1171
 high-resolution mass spectrometry (HRMS) 50
 himalchene 631
 hindrance, steric *see* steric hindrance
 hirsutene 992
 histamine, pK_a of 178
 histidine, as acid and base 555, 754, 1153
 HIV (human immunodeficiency virus) 1170
 HIV, drugs for treatment of 1066–7, 1123, 1125, 1138, 1142
 HIV protease inhibitors 1142, 1170–4
 HOBr *see* hydroxybenzotriazole
 Hoffmann, Roald 892
 Hofmann rearrangement 1022
 Hofmann's rule 399
 HOMO, definition of 111
 of allyl cation and anion 150–3
 of butadiene 889–90
 of carbocation 941–2
 of cyclopentadiene 920–1
 of nucleophile 111, 356
 of pyridine 729–30
 of pyrrole 733, 744
 role in Diels–Alder reactions 886–91
 homoallylic alcohols, epoxidation of 856
 from allyl silanes and carbonyl compounds 676–7
 homogeneous catalysis 1078–101
 homogeneous hydrogenation 1117–19
 HOMO–LUMO interaction 110–11
 in [3+2] cycloadditions 901, 903
 in conjugate addition 502–3
 in photochemical [2+2] cycloadditions 897–8
 in reactions of carbonyl group 126–7
 in $\text{S}_{\text{N}}2$ 355–6
 in thermal [2+2] cycloadditions 898–901
 homolysis (homolytic cleavage), definition of 571, 970
 ease of (table) 971
 of hydrogen chloride 970
 photochemical 971
 homotopic 820
 faces, example of 856
 Hooke's Law 64
 hops, terpenes from 1164
 Horeau effect 1111
 hormones 1140
 sex 1167, 379
 Horner–Wadsworth–Emmons reaction 570, 628, 692
 Horner–Wittig reaction *see* Horner–Wadsworth–Emmons reaction
 Houk, K. N. 865
 Houk model, for reactive conformation of chiral alkenes 865–7
 house fly, pheromone of 540–1
 Hoveyda–Grubbs catalyst, for metathesis 1025, 1100
 HPLC, use in determination of enantiomeric excess 1111
 HRMS *see* high-resolution mass spectrometry
 Hückel's rule 161–2
 Hughes, Edward David 329–30
 human immunodeficiency virus *see* HIV
 humulene 1164
 Hund's rule 86
 hybridization 99–103
 change during reactions of carbonyl group 127
 effect on pK_a 175–6
 hydrate formation (hydration) 134–5
 equilibrium constants for 135
 hydration, of aldehyde, energy profile 243
 of alkenes 444–5
 of alkynes 445–6
 hydrazine, by reduction of diazonium salt 777
 in synthesis of pyridazine and pyrazole 759–60, 767–8
 reaction with epoxide 704
 hydrazone 232
 formation in Fischer indole synthesis 776
 in aza-enolate formation 650
 hydride ion, H^- , as base 130 *see also* sodium hydride, potassium hydride
 energy level diagram 84
 lack of nucleophilicity of 586
 pK_a 237
 hydride migration 941–2
 hydride transfer 530–1
 hydroalumination, of alkynes 683
 hydroboration 446–7
 strategies for regiocontrol 570
 hydrobromination, of alkenes 118–19
 radical and ionic compared 571–2
 hydrocarbon chains *see* carbon chains
 hydrocarbon framework 17
 branched 25–7, 36
 drawing 22
 naming 34
 hydrochloric acid, strength in water 166
 hydrochlorination, of cyclopentadiene 579
 hydroformylation of alkenes 1077
 hydrogen, abundance of ^1H 269
 hydrogen (^1H) NMR *see* NMR, ^1H
 hydrogen abstraction 972–3
 hydrogen atom, energy level diagram 84
 hydrogen bonding, in epoxidation of allylic alcohols 856
 in IR spectra 67–8
 in stabilization of enols 458
 hydrogen bromide, addition to dienes 435
 pK_a of 172
 hydrogen chloride, addition to alkenes 434–5
 dissociation of 970
 ionization of 166, 970
 pK_a of 169, 172
 $\text{S}_{\text{N}}1$ reaction with alcohols 348
 hydrogen cyanide, pK_a of 188
 hydrogen fluoride, pK_a of 171, 172
 hydrogen iodide, addition to alkenes 434–5
 pK_a of 170, 172
 hydrogen molecule, energy level diagram 89
 hydrogen peroxide, for synthesis of peroxy acids 430
 in Baeyer–Villiger oxidation 954
 in oxidation of pyridine to *N*-oxides 730
 reaction with boranes 446–7
 hydrogen sulfide, addition to alkenes 434–5
 hydrogenation 534–9 *see also* catalytic hydrogenation
 asymmetric, of alkenes 1117–19
 by Lindlar's catalyst 681–2
 enantioselective, in indinavir synthesis 1172
 heat of, as measure of stability 157–8, 241

- hydrogenation (*continued*)
 homogeneous 1117–19
 of aromatic nitro compound 769
 of imines to amines 235
 of Wieland–Miescher ketone 845
 stereospecificity and stereoselectivity of 842, 845
 transfer 1115–17
- hydrogenolysis, of benzylic C–O and C–N bonds 538–9, 717
 of sulfides and thioacetals 663
- hydrolysis, of acetals 227, 247, 338–9
 of amides, reaction kinetics of 260–1
 of carboxylic acid derivatives 206
 of cyclic acetals, stereochemical effects on 800–1
 of dithianes 663
 of enamine 592–3
 of enol ethers 468
 of esters 209–12, 262–4, 547
 in presence of amide 529, 557–8
 Hammett relationship 1041–4
 of fats and glycerides 211
 of glycosides in nature 1145–6
 of imines 231–2, 594, 632
 of nitriles 213–4
 of nitroalkanes (Nef reaction) 612
 of orthoesters 248
 of oximes 232
 of silyl enol ethers 469
 of thioesters in nature 1153
 prevention of in acetal formation 226–7, 247–8
- hydrometallation 1076–7
- hydronium ion (H_3O^+) 166
 concentration in water 168
- hydropalladation–dehydropalladation 1081–2
- hydroperoxide, as nucleophile for removal of oxazolidinone auxiliary 1112, 1121
 for epoxidation of α,β -unsaturated carbonyl compounds 513–14
 reaction with boranes 446–7
- hydroxide, as base in E2 elimination 386
 as leaving group in E1cb elimination 400, 1154
 as nucleophile 113, 117
 in Cannizzaro reaction 620
 by dissociation of water 168
 in E2 elimination 382–3
 pK_a of 170
- hydroxy acids, by diazotization of amino acids 1105
 natural 1105
- hydroxy ketones, synthesis from nitrile oxides 903–4
- hydroxybenzotriazole, in amino acid coupling 747–8
- hydroxyl group *see also* alcohol 29
 aromatic, from amino group via diazonium salt 521
 effect on solubility of organic compounds 29
 protection and deprotection of 549–52
- hydroxylamine 229, 901
 addition to enones 419
 effect of pH on reactivity 773
- reaction with 1,3-dicarbonyl compound 772–3
- hydroxyproline, in collagen 1141
- hydroxypyridines, tautomerism of 728
- hygrine 1157–8
- hysocystamine 1156
- Hyoscyamus niger* (henbane) 1156
- hyperconjugation *see* σ -conjugation
- hyperfine splitting, in EPR 976
- hypertension, drug for treatment of 699–700
- hypochlorite, as oxidizing agent 195
- hypochlorous acid (HClO), pK_a of 172
- hypoglycin, structure of 1016
- hypophosphorous acid, in radical reactions 1001–2
- Hz, conversion to ppm, in NMR 288
- I, nuclear spin, of ^1H and ^{13}C 270
- i-Bu *see* isobutyl
- ibuprofen 26, 324–5
 ^{13}C NMR spectrum 409
 racemization of *in vivo* 460
- IBX, precursor to DMP/Dess–Martin periodinane 545
- identification of natural products 421–2
 of unknown compounds 418–22
- imatinib 11, 1169–70
- imidazole 178, 451, 725, 741, 754
 acid/base properties 741
 as catalyst in silyl ether formation 741
 delocalization in 741
 nitration of 742
 pK_a of 178, 741
 reaction with electrophile 742–3
 structure of 725
 tautomerism of 451, 742
- imidazolium cation, deprotonation of in carbene formation 1009–10
- Imigran 777
- imines, alkylation of 593–4
 comparison (and interconversion) with enamines 233–4, 456–7
 formation of 229–37
 variation of rate with pH 263
 comparison with acetal formation 233
- hydrolysis of 231–2, 594, 632
- in aldol reactions 632
- in synthesis of β -lactams by [2+2] cycloadditions 900
- pK_a of 726, 793
- reaction with cyanide 236
- reduction of 234–6
- stability of 231–2
- stereoisomers of 231
- tautomerism in 456–7
- iminium ions 233
- iminium salt, formation of 621
- indene, asymmetric epoxidation with 1123
- indigo 9, 149–50
- indinavir (Crixivan), synthesis of 1066–7, 1123, 1171–4, 1179
- indole 745
 acylation of nitrogen 779
 by palladium catalysed cyclization 1098
- electrophilic aromatic substitution 745–6
- enantioselective alkylation of 1129
- Fischer synthesis 775–80
- Mannich reaction of 746–7
- methylation of nitrogen 778
- regioselective reactions, compared with pyrrole 745–6
- Reissert synthesis 779–80
- retrosynthetic analysis of 775–9
- role in biochemistry and medicine 755
- substitution of Mannich product 747
- Vilsmeier reaction of 746
- indole alkaloids 745
- indolizine, structure of 750
- indomethacin 744, 779
 tetrazole substitute 774
- inductive effect 134
 on aromatic ^1H NMR chemical shifts 279–80
 on ester electrophilicity 644
 on IR spectra 411–12
 on nucleophilicity and basicity of cyclic amines 792
- influenza, drug for treatment of 1174–9
- infrared spectroscopy *see* IR spectroscopy
- infrared stretching frequency *see* stretching frequency
- Ingold, Sir Christopher 240, 308, 329–30, 358
- initiation, of radical reactions 571–3
- initiator, radical, AIBN as 972
 borane–oxygen as 998–9
 dibenzoyl peroxide as 971, 985
- inorganic acids, pK_a of 170
- inositol 318
- insecticide, decamethrin 1016
 pyrethrin group 664, 815
- insertion, oxidative 184–5
- insertion reaction, intramolecular, of α -dicarbonyl 1019
 of carbenes, summary 1005
 into C=C 1013–18
 into C–C 1021
 into C–H 1018–20
 into O–H and N–H 1023
- of nitrene into C–C 1022
 of oxygen, in Baeyer–Villiger 953–7
- integration, of ^{13}C NMR 799
 of ^1H NMR 270
- intermediates, cyclic, in neighbouring group participations 932
 to control stereochemistry 847–50
- detection by spectroscopy 419–20, 1060–3
- effect of solvent on reaction 256
- experimental evidence for 1061
- in reaction pathways 253
- trapping 893–4
- variation of concentration with time 264
- intermolecular and intramolecular reactions, enthalpy and entropy in 247
- International Union of Pure and Applied Chemistry *see* IUPAC
- intramolecular [3+2] cycloaddition 902, 904–5
 aldol reaction 636–40
 alkylation 586
 Claisen condensations 652–4

- Diels–Alder reactions 888–9, 891
radical reactions 999–1002
rates, compared to intermolecular 938
intramolecular reactions, regiocontrol from 568–9
inverse solvent isotope effect, in specific acid catalysis 1054
inversion of configuration in S_N2 343–4, 351, 352, 380–1
iodide, aryl, synthesis from diazonium salts 522–3 *see also* iodobenzenes
iodide, as a nucleophilic catalyst 358
as leaving group in semipinacol rearrangement 948
S_N2 reaction with ethers to form alcohols 351
Iodide, alkyl, as functional group 30 *see also* alkyl iodides
iodine, hypervalent compounds for oxidation 545
use in alkene equilibration 680
idoalkane 30 *see also* alkyl halides
iodobenzene, from diazonium salts 522–3 *see also* iodobenzene
nitration of 489–90
idoform reaction 462–3
iodolactamization, in synthesis of oseltamivir (Tamiflu) 1178
iodolactonization, regioselectivity 568–9
stereoselectivity and stereospecificity 847–8, 853–4
ionic reactions, definition of 877
ionization, in mass spectrometry 46–8
ioxynil 491
i-Pr *see* isopropyl
iproniazid 26
ipsenol, synthesis of 1106
ipso 416, 473
substitution of aryl silanes 672–3
IR spectra, bond bending 72
bond strength and vibrational frequency 66
C=N oxime stretching frequency 230
C=O stretching frequencies (table) 413
effects of conjugation 411
in carboxylic acid derivatives 206, 215
in *N*-acyl aziridines 794
inductive effect 411
effect of dipole moment 71
estimating carbonyl frequencies 413–14
fingerprint region 72
hydrogen bonds in 66–8
identifying C–Cl bonds 72
interpretation of 66–71
of amines 66
peak shapes in 69
regions of 65–6
scale 64–5
symmetric and antisymmetric stretching in 67, 70
typical deformation frequencies 72
IR spectroscopy 43, 63–72
bond vibration in 64
use in identifying unknown compound 72–8, 498–9
use to identify functional groups 63, 66–71
IR stretching frequency *see* stretching frequency
Ireland, Robert E. 914
Ireland–Claisen rearrangement 914
iridium, in Vaska's complex 1074
iron, as catalyst for bromination 488, 567
iron acyl complex, from migratory insertion of CO 1076
isoborneol, Wagner–Meerwein rearrangement of 943–4
isobucaine, synthesis of 546
isobutanol, ¹³C NMR spectrum 62
isobutene, reaction with hydrogen bromide 433–4
isobutyl group 26
isobutyl propionate, flavour of 31
isobutyraldehyde, in crossed aldol reactions 632
isocyanates, β -lactams from 898, 900–1
from Curtius or Hofmann rearrangement 1022
in [2+2] cycloadditions 898, 900–1
isoelectronic structures 102–3
isoleucine 554, 874–5
isomenthol 377
isomer, definition and examples 26
isomerization of an amide bond, rate constants for 256
of alkenes, by acid catalysis 254, 264–6, 434–5
by hydropalladation–dehydropalladation sequence 1081–2
of allyl bromides 435–6
isomers, constitutional 306
geometrical, properties of 677–8
stereo- 306, 311
isonopinone, structure of 947
isoctane (2,2,4-trimethylpentane) 3, 28
combustion energy 250
isopentyl acetate, flavour of 31
isopentyl pyrophosphate 1166
isopentyl valerate, flavour of 31
isoprene (2-methylbuta-1,3-diene) 1164–5
reaction with hydrogen bromide 435
isopropanol, as hydrogen source 1115–17
isopropyl cation, ¹H NMR spectrum 338
isopropyl group 26
isopulegol, from Alder–ene reaction of citronellal 896
isoquinoline 749, 755
¹H NMR spectrum 282
by intramolecular Vilsmeier reaction 784
electrophilic substitution of 749
role in biochemistry and medicine 755
isoquinoline alkaloids 1159–61
isothiazole, structure of 751
isothiocyanates, in green vegetables 1145
isotopes, abundance of ¹H and ¹³C 269
detection of by mass spectrometry 49–50
radioactive, use and disadvantages of 1037–8
relative abundance of 50
isotopic labelling, ¹³C, detection by NMR 417
by ⁸²Ba in S_N2 345–6
by ⁸²Ba to show rate of S_N2 345–6
double, with ¹³C 1038–9
examples of atoms used 1037
for elucidating biosynthetic pathways 1157, 1159, 1162, 1166
in crossover experiments 1038–9
in mechanism determination 211, 1019, 1032, 1037–8
in mechanism of ester hydrolysis 211
kinetic isotope effect 1050–2
of carbonyl compounds with ¹⁸O 223
to show neighbouring group participation 937
with ¹³C 417, 1038–9
with ¹⁴C 623
with ¹⁸O 201–2, 211, 223
with deuterium 811, 1162, 1166
isoxazole, by [3+2] cycloaddition 903
from 1,3-dicarbonyl and hydroxylamine 772–3
from nitrile oxide and alkyne 772–4
reduction of 751
retrosynthetic analysis of 772
structure and aromaticity of 751, 903
itraconazole 1094
IUPAC 34
- J**
- J*, coupling constant, definition of 288 *see also* coupling constant
Jacobsen, Eric 1122
Jacobsen epoxidation 1122–3, 1126, 1173
Jamaican vomiting sickness, causative agent 1016
Japanese beetle pheromone 4, 1104
japonilure 4, 1104
jasmine 2, 9
jawasmycin *see* FR-900848 1016
Johnson–Claisen rearrangement *see* orthoesters
Jones oxidation; Jones' reagent 544, 731–2
Julia, Marc 686
Julia, Sylvestre 687–8
Julia olefination 686–8
one-step 687–8
Julia–Kocienski reaction 687–8
juvenile hormone 183, 191, 677–8, 965–6
- K**
- K*, as symbol for equilibrium constant 242–3
k, as symbol for rate constant 257
K_a, as symbol for acidity constant 169
Karplus relationship 796–8
Katsuki, Tsutomu 1120, 1123
kcal (kilocalories), use of unit 244
Kekulé structure of benzene 143, 473
ketal 227–8, 247–8
ketene, dimer of, NMR spectrum 419–20
ketene acetals, from E2 elimination 387
in conjugate addition 609
ketene equivalents, in [4+2] cycloadditions 899
ketenes, cyclobutanone from 898–900
formation from Wolff rearrangement 1021
from acyl chlorides 455
from E1cB elimination of acyl chloride 403

ketenes, cyclobutanone from (*continued*)
 in [2+2] cycloadditions 898–900
 IR and NMR spectra 420
 orbitals of 419
 keto acids 235
 from Friedel–Crafts acylation 494
 keto alkynes, from Eschenmoser fragmentation 965
 keto form, of carbonyl compound 450
 keto-enol tautomerism 450–1, 471
 ketohexose 1151
 ketones 30–1 *see also* carbonyl compounds
¹³C NMR, chemical shifts of carbonyl group 408–9
¹H NMR to distinguish from aldehydes 410
 acylation of 649, 651
 addition of bisulfite 138–40
 aldol reactions of, controlling 634–6
 alkylation of 588–9, 591–7, 600–4, 613
 regioselectivity 590, 592, 595–7, 598–604, 613
 asymmetric reduction of 1114–17, 1132, 1150
 Baeyer–Villiger oxidation of 953–6
 bicyclic, diastereoselective reactions of 840–6
 bromination of 461–4
 by decarboxylation of acetoacetate derivatives 596
 by hydration of alkynes, using gold catalysis 1099
 by hydrolysis of dithiane 795
 by hydrolysis of nitroalkanes (Nef reaction) 612
 by oxymercuration of alkynes 445–6
 by ozonolysis of nitro group 612
 by pinacol rearrangement 945–6
 by semipinacol rearrangement 947
 by Wacker oxidation of alkenes 1096
 chemoselective reduction of in presence of ester 529
 chiral, Felkin–Anh model for stereoselective reactions of 859–62
 Claisen condensation with esters 645
 conversion to alkenes by the Wittig reaction 237–8
 conversion to epoxides with sulfonium ylids 665–7
 disconnections of 710
 enol equivalents for 591–634
 in nature 1151–3
 summary 595
 enolization of 451, 454
 five-membered cyclic, diastereoselectivity of nucleophilic attack on 834
 formation of enamine by reaction with cyclic amine 791
 four-membered cyclic, diastereoselectivity of nucleophilic attack on 833
 from carboxylate salts with organolithiums 218–19
 from nitriles and Grignard reagents 220, 231
 from nitro compounds using TiCl₃ 899
 from secondary alcohols 544–5
 from Weinreb amides 219–20, 1112
 McMurry reaction to form alkenes 982–3

mechanism of lithium enolate formation from 588
 nitrosation of 464–5
 nucleophilic addition to 125–40
 pinacol reaction of 981
 prochiral, definition of 856–7
 protection as acetals 228, 548
 reaction with alcohols to form acetals 224–8, 247–8
 with alcohols to form hemiacetals 135–8, 197, 223–4, 247
 with borohydride 119, 130–1, 251, 253, 257–8, 530–1
 with enolates 614–54
 with organometallics 190–1
 with primary amines to form imines 229–37
 with secondary amines to form enamines 233–4
 with sulfur ylids 744
 with water 133–5
 spirocyclic, diastereoselective reduction of 847
 symmetrical, alkylation of 588–9, 591–7, 613
 synthon representing 712
 unsaturated, Baeyer–Villiger oxidation of 954–5
 unsymmetrical, alkylation on less substituted side 588, 592, 600–3, 613
 alkylation on more substituted side 595–7, 599–600, 602–4, 613
 use of ¹³C NMR to distinguish from acid derivatives 408–10
 Wieland–Miescher 845
 γ,δ -unsaturated, synthesis by Claisen rearrangement 912
 ketoreductase, enzyme 1132
 ketorolac 738
 ketose 315
 ketyl radical anion, as indicator in THF distillation 981
 formation and structure 980
 reaction in protic vs aprotic solvents 981
 ketyl 973
 KHMDS *see* potassium hexamethyldisilazide
 KIE *see* kinetic isotope effect 1050–2
 kilocalories (kcal), use of unit 244
 kinetic and thermodynamic control 264–6
 in conjugate vs direct addition reactions 605–6
 in reactions of sulfur ylids 666–7
 over electrophilic aromatic substitution 566
 kinetic and thermodynamic stability 250
 kinetic control, in conjugate addition 504–5
 in control of alkene geometry 264–6, 678, 684
 in Diels–Alder reactions 884–5
 in electrophilic addition 434–6
 in enolate formation 600–1
 in reactions of sulfonium ylids 667
 in ring-opening of epoxides 838–9
 of ring-forming reactions 806–10
 kinetic enolate, formation of 601, 634–5, 654
 kinetic isotope effect (KIE) 1050–2
 kinetic product *see* kinetic control
 kinetics, of reactions 250–66
 S_N1 and S_N2 as examples 329–33
 Knoevenagel, Emil 629–30
 Knoevenagel reaction 629–30
 Knorr pyrrole synthesis 761–3
 Knowles, William 1116
 Kocienski, Philip 687
 Kolbe–Schmidt process 481
 Krapcho decarboxylation 597–8
 K-selectride (potassium tri-sec-butylborohydride), to reduce enones to enolates 603
 K_w (ionization constant of water) 168

L

L and L_n, meaning of 1075
 labelling *see* isotopic labelling
 lactam, C=O stretching frequency 413
 lactam, β *see* β -lactam
 lactate dehydrogenase 28
 lactic acid 28, 209, 309, 311, 1105
¹³C NMR spectrum 54, 56
¹H NMR of methyl ester 275
 as starting material in asymmetric synthesis 872–3, 1107
 by reduction of pyruvic acid by NADH 1150
 lactol 136–7
 lactones, enolization of 617, 618
 fused bicyclic, by iodolactonization 848
 in Claisen condensations 654
 reactivity compared to esters 804–5
 reduction by sodium borohydride 617
 reduction to hemiacetals 533
 lactonization 400–1
 laetrite 31–2
 laevorotatory 310
 LAH *see* lithium aluminium hydride
 lamivudine (3TC) 1138, 1171
 Langmuir trough experiment 1148
 large rings 368, 807
 rate of reaction 806–7
 lauric acid 1161
 Lawesson's reagent 759
 in synthesis of thioamide 772
 LCAO 88–99
 LDA (lithium diisopropylamide) 26, 39, 174
 as base in E2 elimination 398
 chemoselectivity in formation of enolates 465–6
 compared with LiTMP 793
 for makingaza-enolates from imines 594
 for making enol esters 642
 for making lithium enolates 465–6, 1110
 formation of 588
 in aldol chemistry 625–6, 631, 634
 regioselectivity in kinetic enolate formation 600–1
 variants of 588
 L-dopa *see* dopa
 Le Châtelier's principle 249
 leaving group ability, and relationship to pK_a 202–4, 792

- and ring strain 351–2
effect of acid catalysts 208
effect on rate of S_N1 and S_N2 331, 347–8
effect on stability of tetrahedral intermediates 200
leaving groups and nucleophiles compared 357–8
leaving groups 197–8
 axial and equatorial 379–81
DABCO, in Bayliss–Hilman reaction 792
hydroxide as, rare cases 400, 1154
in elimination reactions 390
in nucleophilic aromatic substitution 516, 518, 728
in S_N1 and S_N2 347–52, 357–8
 phosphates in ATP 1136
Lehn, Jean-Marie 936
leprosy, drug for treatment of 657
leptospermone, stable enol and herbicide 458
leucine 16, 554, 1105, 6
leukaemia, drug for treatment of 1169
leukotrienes 854, 1162–3
 synthesis of single diastereoisomers of 854–5
Lewis acid 180–1
 aluminium chloride 180–1
 boron trifluoride 180
 common examples of 180–1
 diethylaluminium chloride 1108
 halogen-selective, silver oxide as 934
Lewis acid catalyst, for enolization 461
 for ring-opening of cyclic ethers 794
in Alder ene reaction 895
in aldol reactions 626
in cleavage of aryl alkyl ethers 351
in conjugate addition of silyl enol ethers 608–9
in Diels–Alder reaction 891
in Friedel–Crafts reactions 477
in reactions of allyl silanes 676
in S_N1 alkylation of silyl enol ethers 595
Lewis base 180
LHMDS *see* lithium hexamethyldisilazide
 LiAlH_4 *see* lithium aluminium hydride
ligand migration 1076
ligand-accelerated catalysis 1126
ligands, chiral *see* chiral ligands
 for Buchwald–Hartwig cross-coupling reaction 1093
 for Sharpless asymmetric dihydroxylation 749, 1123–6
N-heterocyclic carbenes, in metathesis catalysts 1025
transition metal, classes and characteristics 1070–2
light, energy associated with 971
 equilibration of alkenes by 680
lilac perfume 709–10
limonene 28, 1102–3
Lindlar's catalyst, in hydrogenation of alkynes 537, 541, 681–2
linear 1,3-dipoles 902
linear combination of atomic orbitals *see* LCAO
linearmycin 22
linoleic acid 17, 536, 1161, 1163
X-ray crystal structure 18
linolenic acid 536, 1161, 1163
lipids 1134–5, 1147–9
 in cell membranes 1147
Lipitor *see* atorvastatin
lipoic acid, ^{13}C NMR spectrum 409
lisinopril 1140–1
lithiation 563–4
 of furan 737–8
 of thiophene 737
lithium acetylide, by deprotonation of ethyne 189
lithium aluminium hydride,
 diastereoselective reductions of cyclic ketones with 828, 834
 for removal of chiral auxiliary 1110, 1112
 in reduction of esters to alcohols 217, 531
 reduction of amides to amines 236
 reduction of nitriles to amines 236
lithium atom, energy level diagram 85
lithium borohydride, reduction of esters with 531
lithium carbonyl 1008–9
lithium carboxylates, reaction with organolithiums 218–19
lithium chloride, in metal catalysed reactions of triflates 1084
 in synthesis of allylic chlorides 577
lithium cuprate, in conjugate addition 509
lithium diisopropylamide *see* LDA
lithium enolates, [3,3]-sigmatropic Cope rearrangement of 914
 alkylation of 588–90, 604, 607, 610
 as specific enol equivalents 465–6, 624, 625
 control of geometry 870–1
 cyclic mechanism for formation 625
 formation using LDA 465–6
 from silyl enol ethers 466–7
 geometry of 870–1
 in aldol reactions 625
 in conjugate addition 607
 mechanism of formation 588
 of carbonyl compounds, to prevent self-condensation 587–90
 of esters 631
 tetrameric structure of 625, 626
lithium hexamethyldisilazide (LHMDS) 588, 635
lithium tetramethylpiperidine 588, 793
lithium tri-sec-butyl-borohydride *see* L-selectride
LiTMP *see* lithium tetramethylpiperidine
liver alcohol dehydrogenase 1150
local energy minimum 370
locking groups, and effect on conformation of cyclohexanes 377–9
lone pairs, as nucleophiles 112
 drawing 21
 orientation of 790, 794, 800–1, 803–5
longifolene, synthesis of 650, 948
long-range coupling 295–6, 301
loose S_N2 transition state 437–8, 441
Lossen rearrangement 1022
Low-temperature baths, for reactions 133
low temperatures, to slow reactions 252–3, 266
lowest unoccupied molecular orbital *see* LUMO
LSD (lysergic acid diethylamide), structure of 745
L-selectride (lithium tri-sec-butyl-borohydride), to reduce enones to enolates 603
diastereoselective reductions of cyclic ketones with 828, 834
LTMP *see* lithium tetramethylpiperidine
Luche reduction 506, 536–7
LUMO 111
 of allyl cation and anion 150–3
 of carbocation 941–2
 of carbonyl groups with adjacent electronegative atoms 862
 of cyclopentadiene 920–1
 of electrophile 111, 356
 of nitrile oxide 903
 of pyridine 726–7
 role in Diels–Alder reactions 886–91
LUMO–HOMO interaction *see* HOMO–LUMO interaction
lycopene, red plant pigment 141
lysergic acid diethylamide *see* LSD
lysine 16, 23, 555
 X-ray crystal structure 20
lysine enamines, enolate equivalent in biochemistry 1151–3
lyxose 316

M

- m*- as prefix *see* meta-Macmillan, David 1128
macrolide 219
magnesium enolates 649
magnesium(II), as catalyst in nature 166–7
magnetic field, induced 54
 role in ^1H NMR 270, 277
magnetic resonance imaging *see* NMR
malaria, drug for treatment of 724
malayamycin A 1100
maleic acid 105
 structure and melting point 311
maleic anhydride, ^{13}C NMR spectrum 409
 as dienophile in Diels–Alder reaction 880, 884
maleic dialdehyde (*cis*-butenedial), from furan 736
maleic hydrazide, structure and synthesis of 748
malic acid 31, 1105
malonate esters, in retrosynthesis 708 *see also* malonates
malonate radical, reactivity of 996–7
malonates, alkylation of 596
 as specific enol equivalents 629
 decarboxylation of 597
 in conjugate addition 606
malonic acid 596, 630
malonic anhydride 420
malonyl coenzyme A 1161–4
maltol 9
maltose 229
mandelic acid 310, 1105
 from benzaldehyde 213–4
 in asymmetric synthesis 322–3

- manganese(VII), for oxidation of alcohols 546
 manganese, as catalyst in asymmetric epoxidation 1123
 manicone 627
 Mannich base, formation of 621
 Mannich disconnection, in retrosynthetic analysis 716–17, 766, 778
 Mannich reaction 620
 in heterocycle synthesis 766, 778
 in synthesis of 3-amino alcohol 716–17
 of indole 746–7
 of pyrroles 734
 D-mannose 1105
 margarine, manufacture of 536
 Markovnikov's rule 433–4
 masked ketene *see* ketene equivalent
 mass spectrometer, components of 46–7
 mass spectrometry 43, 46–52
 ionization techniques 46
 isotope patterns 49
 use in identifying unknown compounds 72–8
 McMurry reaction 982–3
m-CPBA (*meta*-chloroperbenzoic acid), for
 epoxidation of alkenes 430–2
 for oxidation of pyridine to *N*-oxide 730
 for oxidation of sulfides and selenides 685–6
 in Baeyer–Villiger oxidations 953
 in diastereoselective epoxidation 836, 840–1, 843–4
 stereoselective epoxidation of *cis*-fused bicyclic alkene 843–4
 MDMA 5
 Me, definition of 23
 mechanisms, detailed study of 240–68, 1029–68
 drawing curly arrows for 120–4
 in biological chemistry 1149–56
 relationship to kinetics of reaction 258
 shorthand versions 204, 217, 267
 summary of 266–7
 mechanistic determination, by detection of intermediates 1060–3
 by systematic structural variation 1040
 methods for, summary 1067–8
 of benzyne reactions 1061
 of Favorskii rearrangement 1061–3
 of S_N1 vs S_N2 1040, 1044–8
 using crossover experiments 1038–9
 using entropy of activation 1052–3
 using general acid/base catalysis 1057–60
 using Hammett relationships 1041–8
 using isotopic labelling 1032
 using kinetic isotope effects 1050–2
 using solvent isotope effect 1054–6
 using specific base catalysis 1055–6
 using stereochemistry 1063–7
 medium rings, definition of 368, 806
 transannular interactions in 807
 Meerwein's salt (trimethyloxonium tetrafluoroborate) 225, 467, 664
 megahertz, conversion to ppm, in NMR 288
 Meissner, Carl F. W. 1156
 Meldrum's acid, structure and pK_a 1090
 memory of stereochemical information, example of 835
 menthofuran, structure and synthesis 760
 menthol 2, 1104
 synthesis by Alder ene reaction 896
 use in resolution 324
 mercaptan *see* thiol 659, 663
 Merck 816, 1023, 1066, 1171–3
 mercurinium ion 444–6
 mercury, decline in use for catalysis 1099
 mercury(II), for hydrolysis of thioacetals 663, 795
 in hydration of alkenes and alkynes 444–6
 mesityl oxide, conjugate addition to 503
 mesitylene (1,3,5-trimethyl benzene) 1115–17
meso compounds 317–18
 mesyl chloride *see* methanesulfonyl chloride
 mesylate *see* methanesulfonate
meta, meaning of 36, 479
meta coupling, 1H NMR in aromatic rings 295–6, 301
 metabolism, primary and secondary 1134, 1156
meta-chloroperbenzoic acid *see* *m*-CPBA
 metacyclophane 662
 metal carbonyls 1073
 metallacyclobutane, intermediate in metathesis 1024
 metallacyclobutene, intermediate in ene-yne metathesis 1026–7
 metallation, of furan 737–8
 of thiophene 737
 regioselective, of aromatic compounds 563–4
 metal–ligand interaction, concepts 1069–72
 metalallocarbenes 1007
 metals in complexes, oxidation states of 1072
meta-substitution, regioselective formation of 525
 metathesis 1023–7, 1099–100
 catalysts for 1025
 cross 1025–6
 ene-yne 1026–7
 mechanism of 1024
 ring-closing 1023–4
 methadone, synthesis via pinacol rearrangement 947
 methane, bonding and molecular orbitals 98–100
 pK_a of 170
 shape of 81
 methanesulfonate, as leaving group 349, 390–1
 methanesulfonate esters, E1cB step in mechanism of formation 403–4
 in eliminations 391, 400
 synthesis from alcohols 349
 methanesulfonic acid, pK_a of 173
 methanesulfonyl chloride, elimination to sulfene 404
 in synthesis of allylic chlorides 577
 methanol, as solvent for S_N1 reactions 346–7
 methine group, in 1H NMR 274–6
 methionine 16, 23, 555, 1136, 1139
 crystal structure of 44
 methoxide, as base in Claisen condensation 647
 as nucleophile in conjugate addition 502
N-methoxy-*N*-methyl amide (Weinreb amide) 219
 methoxymethyl cation, in S_N1 reactions 338
 methyl acetoacetate, 1H NMR spectrum 276
 methyl benzenesulfonate, 1H NMR spectrum 488
 methyl benzoate, 1H NMR spectrum 488
 nitration of 489
 methyl cation, shape of 103
 methyl chloroformate *see* chloroformates
 methyl cyanoacrylate *see* superglue
 methyl esters, from diazomethane with carboxylic acid 1003–4 *see also* esters
 methyl ethers, as protecting groups 552
 methyl group, in 1H NMR 272–6
 methyl lactate, 1H NMR spectrum 275
 methyl methacrylate, ^{13}C NMR spectrum 409
 methyl myacaminoside, synthesis of 872–3, 1107
N-methyl-*N*-nitrosotoluenesulfonamide, as source of diazomethane 1004
N-methyl-*N*-nitrosourea, as source of diazomethane 1004
 methyl phenyl sulfide 660
 methyl phenyl sulfone 660
 methyl phenyl sulfoxide 660
 methyl propiolate (methyl propenoate), IR spectrum 69
 methyl radical, EPR and absorption spectrum of 976
 methyl vinyl ketone, conjugate addition to 606
N-methylaniline, IR spectrum of 66
 methylation 467 *see also* alkylation
 in biological chemistry 1136–7
 of amines by reductive amination with formaldehyde 234–5
 of indole nitrogen 778
 methylene group, diastereotopicity in 820–4 in 1H NMR 274–6
 methylene insertion reactions, by diazoalkanes 953
 methylenation of carbonyl compounds by the Wittig reaction 237–8
 methylolithium, ^{13}C NMR spectrum 152
 addition to α,β -unsaturated esters 582
N-methylmorpholine-*N*-oxide *see* NMO
 2-methyloxirane *see* propylene oxide
 2-methylpropan-1-ol *see* isobutanol
 2-methylpropan-2-ol *see* *tert*-butanol
 methyltriphenylphosphonium bromide, 1H NMR spectrum 416–17
 metiamide 178–9
 metronidazole, synthesis of 743
 mevalonic acid 1161, 1165–7
 mevalonolactone 1165
 MHz, conversion to ppm, in NMR 288
 micelles 1148–9
 Michael acceptors 623 *see also* α,β -unsaturated carbonyl compounds
 examples of 500, 605, 609–10
 reaction with nitronates 623
 unsaturated amides as 610
 unsaturated nitriles as 610

- unsaturated nitro compounds as 610–11
with *exo*-methylene groups 609
- Michael addition 500 *see also* conjugate addition
axial, in six-membered rings 831–2
in synthesis of saturated heterocycles 812
palladium catalysed 1092
- microscopic reversibility 813, 1056
- migration, during oxidation of boranes 447
of alkyl groups from C to N, in Curtius rearrangement 1022
of alkyl groups in carbocations 940–4
of aryl and alkyl groups in carbenes 1021
of hydride 941–2, 1018–20
to oxygen, in Baeyer–Villiger reaction 953–8
1,2-, stereochemistry of 955
- migration origin and terminus 939
- migratory insertion 1075–7
- milbemycin, synthesis of 551
- millitesla, as unit of coupling in EPR 976
- mint flavour, chemical responsible for 760
- mirror images 302–6
- Mitsunobu, Oyo 349
- Mitsunobu reaction 349–51, 578
for synthesis of secondary allylic chlorides 577–8
- MO *see* molecular orbital
- models, molecular 361
- Mogadon *see* nitrazepam
- molecular formula, from high-resolution mass spectrometry 50
- molecular ion, in mass spectrometry 48
- molecular models 361
- molecular orbital (theory) 88–99
and excited states 897
antibonding 88
bonding 88
effect on bond rotation 105
in Alder ene reaction 895–6
in conjugate addition reactions 502–3
of allyl cation 336
of allyl cation and anion 150–3
of allyl silanes 676
of benzene 160
of butadiene 146–8
of butadiyne 683
of carbenes 1011–12
of carbonyl group 126–7
of cyclooctatriene 160
of ethene (ethylene) 142
of polyatomic molecules 98–103
of radicals 976–9
of vinyl silanes 674
- π 91–5
- π^* 91–5
- σ 91–5
- σ^* 91–5
- symmetry of 92–3
- molecular orbital diagram, for Diels–Alder reaction 886
- for S_N2 reaction 356
of radicals 977–9
- molecular sieves 226
- Monastral green 9
- montelukast (Singulair), synthesis of 1117
- Mori, K. 873–5, 1106
- morphine 793
- morpholine 790–1
as amine for enamine formation 592, 608
in preparation of enamine 650
 pK_a of 792
- Mosher, Harry S. 1111
Mosher's esters, use in analysis of enantiomeric excess 1111
- mother liquor 324
- moxnidazole 704
- Moxysyte *see* thymoxamine
- Mozingo reaction 540
- MsCl *see* methanesulfonyl chloride
- Mukaiyama, Teruaki 636
- Mukaiyama aldol reaction 636
- multicolanic acid 645
- multiplet, in 1H NMR 291–2
- muscalure, chemoselectivity in synthesis of 540–1
- muscone 25
synthesis by ring expansion 964–5
- mustard gas 664–5
participation of sulfides in 935
- Myers, pseudoephedrine chiral auxiliary of 1113
- myristic acid (tetradecanoic acid) 211
- myrtenal, 1H NMR spectrum 274, 282, 300
- N**
- n-, N-, N,N-: compound names starting with these prefixes are indexed under the first word of the name*
- NAD, NAD $^+$, NADH (nicotinamide adenine dinucleotide) 1140, 1149–50
- NADP, NADPH, NADPH $_2$ (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) 1132, 1149–50
- nafimidone 704–5
- NaHMDS *see* sodium hexamethyldisilazide
- names, trivial *see* trivial names
- naming compounds 33–42
acronyms 39
branched structures 36
containing benzene rings 36
use of Greek letters 500
use of numbers in 35–6
use of *ortho*, *meta*, *para* (*o*-, *m*-, *p*-) 36, 479
use of suffixes and prefixes 35
use of trivial names 37
- naphthalene 161
bond length of C–C 295
coupling constants in 1H NMR 295
drawing 473–4
regioselectivity of electrophilic aromatic substitution 565–6
- naproxen 1104
asymmetric synthesis of 1119
resolution of 324–5
- natural gas, smell of 4
- natural product synthesis 872–5, 992, 1098–9
- natural products, biosynthesis 1156–67
containing aromatic heterocycles 723
- nomenclature 1156
- nature, chirality in 323, 1102–3
- NBS, as bromine source 441, 573, 836, 990
- Nef reaction 612
 $TiCl_3$ as alternative to 899
- Negishi, E-i. 1084
- Negishi coupling 189
- neighbouring group participation 931–8
effect on rates 931–2
effect on stereochemistry 932–4, 936–7
in activity of mustard gas 935
labelling studies of 937
by alkenes 935
by amines 938
by carboxylate groups 934
by esters 932–3
by ethers 934–5
by phenyl rings 935–6
by sulfides 932, 934
phenonium ion in 935–6
racemization by 936–7
- neighbouring groups, definition of 932
- neon atom, energy level diagram of 86
- neopentyl (*t*-butylmethyl), structure 940
- neopentyl chloride, lack of reactivity in S_N1 and S_N2 343
- neopentyl iodide, silver nitrate induced rearrangement of 940
- nerolidol 193–4
- neryl pyrophosphate 1166
- neuraminic acid 1175
- neuraminidase inhibitors 1175
- neutron, mass of 51
- Newman projection 363–4
- Nexium *see* esomeprazole
- NHC *see* *N*-heterocyclic carbene
- nickel, as catalyst for hydrogenation 535–7
- Nicolaou, Kyriacos Costa 926
- nicotinamide adenine dinucleotide *see* NAD
- nicotinamide adenine dinucleotide
phosphate *see* NADP
- nicotine 790, 1157
 1H NMR spectrum 275
- nicotinic acid 730
chlorination of 730
- niflumic acid, synthesis of 730
- nisoxetine 717
- nitrate, structure of 901
- nitration, conditions for 476
of 3,4-dimethoxybenzaldehyde 492
of acridine *N*-oxide 750
of benzene 475–6, 487–9
of furan 735–6
of halobenzenes 489–90, 566–7
of imidazole 742
of isoquinoline 749
of methyl benzoate 489
of nitrobenzene 487–9
of *para*-xylene (1,4-dimethyl benzene) 780
of phenol 481
of phenyltrimethyl ammonium ion 486–7
- of pyridine, strategies for 727
- of pyridine *N*-oxide 730
- of quinoline 749
- of substituted pyrazole 769
- of trifluoromethylbenzene 487

nitration, conditions for (*continued*)
 regioselectivity of 486–7
 trapping of intermediates 1060–1
 nitrenes, formation and rearrangement 1022
 nitric acid, for oxidative cleavage of camphor 841
 in oxidation of dihydropyridine 783
 nitric oxide (NO) 95–6
 nitrile oxide, [3+2] cycloaddition of 773–4, 903–5
 structure of 901
 synthesis of 773, 902–3
 nitriles 31
 alkylation of 585–6
 as nucleophile in Ritter reaction 353
 by conjugate addition reactions 500
 by dehydration of amides 213
 cycloaddition with azide in tetrazole synthesis 774
 deprotonation of 456
 from alkyl bromide and sodium cyanide 716
 hydrolysis to carboxylic acids 213–14, 586
 pK_a of 175
 reaction with Grignard reagents 220, 231
 reduction to amine 236, 716
 reduction to aldehyde with DIBAL 534
 unsaturated, as Michael acceptors 510–13, 610
 nitrite, structure of 901
 nitro aldol reaction (Henry reaction) 622–4
 nitro compounds 30, 901 *see also*
 nitroalkanes, nitroalkenes,
 nitrobenzenes
 as intermediates in aromatic chemistry 494–5
 unsaturated, as Michael acceptors 511, 610–11
 nitro group 30
 activating effect in nucleophilic aromatic substitution 516–17
 comparison with nitroso group 464–5
 conversion to diazonium salt 495
 drawing 30, 70
 electron withdrawal by 488
 equivalence of N–O bonds in 70, 154
 for regiocontrol in electrophilic aromatic substitution 494–5, 566–7
 IR spectrum of 70
 reduction to amino group 538
 structure and conjugation 154
 symmetric and antisymmetric stretching in IR spectra 70
 nitroalkanes 623
 ^1H NMR spectra 280–1, 282
 alkylation of 586–7
 as ketene equivalent in [4+2] cycloadditions 899
 as termite defence compounds 623, 624
 conjugate addition of 611, 623
 conjugate addition to 511, 904
 conversion to ketones 612, 899
 cyclic, synthesis of 587
 deprotonation of 177, 456, 611, 622
 hydrolysis to ketone (Nef reaction) 612
 pK_a of 177, 586, 611
 reaction to form nitrile oxide 773

reaction with ozone to form ketones 612
 nitrobenzene 476
 ^1H NMR spectrum 282, 488
 bromination of 488
 by nitration of benzene 487–9
 halogenated, nucleophilic aromatic substitution on 518
 in Skraup quinoline synthesis 782
 nitration of 487–9
 4-nitrocinnamaldehyde, IR spectrum of 70
 ^{15}N , isotopic labelling with, for elucidating biosynthetic pathways 1157
 nitrogen, N_2 , energy level diagram of 86
 bonding in 91–5
 nitrogen, as a stereogenic centre in aziridines 794
 nitrogen-containing compounds, in mass spectrometry 51–2
 nitrogen acids and bases 174
 compared with oxygen bases 177
 nitrogen fixing bacteria 188
 nitrogen gas, as leaving group in nucleophilic aromatic substitution 520–3
 nitrogen heterocycles, saturated, reactions of 790–4
 nitrogen insertion, by Beckmann rearrangement 958–9
 nitromethane, anion of 622–3
 pK_a of 177, 586
 nitronate anion 587, 622
 nitrone, as 1,3-dipole 901
 synthesis of 902
 nitronium ion (NO^+) 476
 from sodium nitrite with acid 521
 nitrosamine 521
 nitrosation, of carbonyl compounds 464–5
 nitroso group, structure of 464–5, 522, 901
 9-nitrosojulolidine 3
 nitro-stabilized anion 587
 nitrous acid, in nitrosation of enols 464–5
 NMO 1123
 as reoxidant for osmium tetroxide 442
 in dihydroxylation with osmium tetroxide 906
 in TPAP oxidation 545
 NMR spectrometer 54
 rating in MHz 288–9
 NMR spectroscopy 43, 52–63 *see also* NMR, ^1H or ^{13}C NMR
 bond rotation in DMF by 156
 chemical shift in 57
 delocalization of a cation in 152–3
 diastereotopic groups in 820–4
 effect of electronegativity on chemical shift 55–6, 422 (table)
 effect of functional groups on chemical shift (table) 423–5
 evaluation of exchange rate (equation) 374
 heteronuclear coupling 415–16
 nuclear energy levels in 270, 287–91
 recording of spectra 270
 resonant frequency of ^{13}C 418
 resonant frequency of ^1H 418
 sensitivity of 57
 solvents for 55, 272
 symmetry in 57–8
 use to follow course of reactions 335
 use to solve unknown structures 62, 72–8, 418–22
 NMR, ^1H (proton nuclear magnetic resonance) 59–62, 269–301, 414–18
 AB system 296–8, 822–3
 ABX systems in 298
 AX spectrum 286–9
 AX_2 spectrum 289–91
 abbreviations used in 293
 aldehyde region 281–2
 alkene and benzene region 277–81
 axial/equatorial substitution 818–19
 carbon satellites in 417
 chemical shift 59, 272–85
 additive effects of substituents on (table) 425–6
 and relation to reactivity 280, 281
 summary (table) 276
 compared with ^{13}C 269–70
 conformation of saturated rings by 796–800, 802
 coupling 285–301 *see also* coupling
 determination of configuration by 796–7
 diastereotopic protons 822–3
 effect of chiral shift reagents 1111–12
 effect of electronegativity on chemical shifts in 61, 272–3
 electron distribution in aromatic rings 278–9
 evidence for ring-flipping in cyclohexane 373–4
 exchange of acidic protons in 283–5
 factors affecting coupling constants (summary) 294–5, 300–1
 inductive effects in 279–81
 integration in 270–2
 negative chemical shift 414
 nuclear Overhauser effect in 799–800
 of alkynes 414–15
 of methyl group (table) 273
 of protons attached to heteroatoms 282–5
 of small rings 414
 of *t*-butyl group 273–4
 protons on saturated carbon in 272–6
 ring currents 277–8
 regions of spectrum 60, 273
 relationship to pK_a 283
 relaxation of protons in 799
 roofing in 298, 822
 rotation of bonds in 274
 singlets in 286
 splitting using Pascal's triangle 291
 tetramethylsilane (TMS) as reference for 270
 to compare electron distribution in aromatic rings 279–80
 to determine enantiomeric excess 1111–12
 to study reactive intermediates 940–1
 NMR, ^{13}C *see* carbon-13 NMR
 NMR, ^{19}F , use in analysis of enantiomeric excess 1111–12
 N–O bonds, functional groups containing 901
 NO *see* nitric oxide
 NO $^+$ *see* nitronium
 Nobel prize winners: Kurt Alder (Chemistry, 1950) 878

- Svante Arrhenius (Chemistry, 1903) 257
 Derek Barton (Chemistry, 1969) 379
 James Black (Physiology/Medicine, 1988)
 180
 Herbert C. Brown (Chemistry, 1979) 999
 Yves Chauvin (Chemistry, 2005) 1025,
 1084
 Elias James Corey (Chemistry, 1990) 1177
 Donald Cram (Chemistry, 1987) 936
 Francis Crick (Physiology/Medicine, 1962)
 1137
 Otto Diels (Chemistry, 1950) 878
 Emil Fischer (Chemistry, 1902) 776, 1084
 Kenichi Fukui (Chemistry, 1981) 892
 Victor Grignard (Chemistry, 1912) 1084
 Robert Grubbs (Chemistry, 2005) 1025,
 1084
 Roald Hoffmann (Chemistry, 1981) 892
 William Knowles (Chemistry, 2001) 1116
 Jean-Marie Lehn (Chemistry, 1987) 936
 Ei-ichi Negishi (Chemistry, 2010) 1084
 Ryoji Noyori (Chemistry, 2001) 604, 1116
 George Olah (Chemistry, 1994) 334–5
 Charles Pedersen (Chemistry, 1987) 936
 Robert Robinson (Chemistry, 1947) 638
 Richard Schrock (Chemistry, 2005) 1025,
 1084
 K. Barry Sharpless (Chemistry, 2001) 1116
 Akira Suzuki (Chemistry, 2010) 1084
 Vincent du Vigneaud (Chemistry, 1955)
 555
 James D. Watson. (Physiology/Medicine,
 1962) 1137
 Geoffrey Wilkinson (Chemistry, 1973)
 1084
 nodes, in orbitals 85–6
 NOE (nuclear Overhauser effect) 799–800
 nomenclature *see* naming compounds
 nomenclature, \pm – 310
 anti/syn 858
 cis/trans and *Z/E* 679
 D/L 310–11
 R/S 308–9
 for alkene geometry 392
 or heterocycles 724, 725
 for natural products 1156
 of azo compounds 1006
 of bicyclic compounds 839
 of enolate geometry 869
 of prochiral faces and groups 856–7
 of saturated heterocycles 793
 systematic 34–41
 terms used in Baldwin's rules 810
 trivial 33–4, 36–9
 non-polar solvents 255–6
 non-steroidal anti-inflammatory drug
 (NSAID) 324–5, 1104, 1119
 nootkatone, synthesis via fragmentation
 966–9
 norbornadiene, in Diels–Alder reaction 881
 norbornane, conformational drawing 839–40
 norbornanone, diastereoselective attack on
 840
 norbornene, diastereoselective attack on
 840–1
 norcaradiene, by electrocyclic closure of
 cycloheptatriene 922
 norephedrine, use in chiral auxiliary
 synthesis 1109
 Novartis 10–11, 1130
 Novrad 326, 1103
 Noyori, Ryoji 604, 1116
 N-propylglucosamine, as a resolving agent
 325
 NSAID *see* non-steroidal anti-inflammatory
 drug
 Nu *see* nucleophile
 nuclear energy levels, and NMR spectra 270,
 287–91
 nuclear magnetic resonance, *see* NMR, ^1H
 NMR, or ^{13}C NMR
 nuclear Overhauser effect (NOE) 799–800
 nuclear spin, *I*, of ^1H and ^{13}C 53, 270
 nuclei, energy level differences in ^1H NMR
 270
 ^1H NMR 270, 287–91
 NMR-active 53
 nucleic acids 1134–9
 nucleophiles 109, 112–13
 addition to alkynes to form Z alkenes 683–4
 allyl silanes as 675–7
 and leaving groups compared 357–8
 anionic and neutral compared 205
 basicity of 177
 carbonyl compounds as 584–613, 614–55
 dependence of axial and equatorial attack
 on 380–1, 826–8, 832, 834
 for conjugate addition and substitution 507
 hard and soft 357, 385, 444, 453, 506–7
 and conjugate addition, 506–7
 and elimination 385
 and enolate alkylation 462, 590
 attack on ATP 1136
 how to identify 112–13, 120
 in $\text{S}_{\text{N}}1$ reaction 352–3
 in $\text{S}_{\text{N}}2$ reaction 353–8
 nitroalkanes as, in conjugate addition 611
 saturated nitrogen heterocycles as 790–5
 solvent as 337–8
 summary of types 113
 nucleophilic addition, diastereoselective 855,
 864–5
 to chiral carbonyl compounds 858–65
 effect of chelation on 864–5
 equatorial vs axial in six-membered rings
 825–32
 Felkin–Anh model for 859–60
 in attack on four-membered rings 833
 pseudoequatorial vs pseudoaxial in
 cyclopentanones 834
 to bridged ketones, face of attack 840
 nucleophilic addition, to alkenes conjugated
 with carbonyl groups *see* conjugate
 addition
 to allylic carbonates, palladium catalysed
 1090
 to benzene 523–6
 to carbonyl groups 125–40
 to conjugated carbonyl groups 489
 to electrophilic alkenes 498–514
 to enol ethers 468
 to vinyl epoxides 1090
 nucleophilic aromatic substitution 514–26
 activating substituents for 519
 alkoxide as nucleophile 518
 amine as nucleophile 515
 azide as nucleophile 518
 compared with Buchwald–Hartwig
 coupling 1095
 evidence for intermediate in 516–17
 in synthesis of ofloxacin 519–20
 of pyridines 726–8
 of quinolines 784
 ortho, *para*-directing groups 516
 rate of reaction 518–19
 regioselectivity of 567–8
 requirements for 515–16
 similarities with conjugate substitution
 515
 $\text{S}_{\text{N}}1$ mechanism of 520–3
 types of leaving group and mechanism 518
 nucleophilic catalysis, by DMAP 726
 by imidazole 741
 by iodide in $\text{S}_{\text{N}}2$ 358
 by pyridine in acylation 200
 by pyridine in bromination reactions 726,
 731
 nucleophilic radicals 995–6
 nucleophilic substitution *see also* $\text{S}_{\text{N}}1$; $\text{S}_{\text{N}}2$
 adjacent to indole 778
 at a carbonyl group 197–221
 summary 220
 at saturated carbon ($\text{S}_{\text{N}}1$ and $\text{S}_{\text{N}}2$) 328–59
 see also $\text{S}_{\text{N}}1$; $\text{S}_{\text{N}}2$
 summary of $\text{S}_{\text{N}}1$ vs $\text{S}_{\text{N}}2$, (table) 347
 at silicon 469, 669–70
 determination of $\text{S}_{\text{N}}1$ vs $\text{S}_{\text{N}}2$ 328–9, 1040,
 1044–8
 effect of neighbouring group on rate of
 931–2
 in synthesis of saturated heterocycles 812
 intramolecular, in synthesis of saturated
 heterocycles 805–10
 of allylic compounds 574–9
 of carbonyl group oxygen 222–39
 on pyridazine 748–9
 on pyridine *N*-oxides 730–1
 on pyrrole 738–9
 on quinoline *N*-oxide 750
 $\text{S}_{\text{N}}1$ *see* $\text{S}_{\text{N}}1$
 $\text{S}_{\text{N}}2$ *see* $\text{S}_{\text{N}}2$
 stereochemistry and 343–4
 to give secondary allylic chlorides 577–8
 using palladium 1088–92
 nucleophilicity, enamines and enolates
 compared 591
 in $\text{S}_{\text{N}}2$ reactions 355–6
 increase of in absence of solvation 344
 inductive effect on 792
 of amines vs cyclic amines 791, 794
 vs water and alcohol 177
 of organometallics 183–4
 of thiols vs alcohols 658
 towards C=O, relationship to pK_a 792
 nucleoside analogues 1138, 1170–1
 nucleosides 1135–6, 1170–1
 nucleosides, cyclic 1138–9
 nucleotides, in primary metabolism 1135
 NADH and NADPH as 1149–50
 numbering, use of in names of compounds 35
 Nurofen *see* ibuprofen

NutraSweet *see* aspartame
nylon, synthesis of by Beckmann
rearrangement 958

O

o- as prefix *see ortho-*
oblivon 529
ocfentanil 701-2
octadecanoic acid (stearic acid) 212
octatriene, electrocyclic ring-closing of 924
oestradiol 25
oestriol 1005
oestrone 187, 548, 949
synthesis of 548
ofloxacin 783
synthesis of 519-20
oformine 699-700
O-glycosides 1145
Olah, George 334-5, 338
olean 5
olefin *see* alkene
olefination *see* alkenes, synthesis
oleic acid 536, 1148, 1161, 1163
oleum, for sulfonation 476-7, 485-6
olive oil, lipid in 1148, 1161, 1163
ondansetron 755
retrosynthetic analysis and synthesis of 778
opioid painkiller 701
opium poppy (*Papaver somniferum*) 1159
Oppolzer, camphorsultam auxiliary of 1113
Oppolzer, Wolfgang 631, 650
opsin 681
optical activity 309-10
optical purity 1111
optical rotation, in analysis of enantiomeric excess 1111
orb weaver spider 236-7
orbital, atomic 84-8 *see also* atomic orbital
dsp 1073
effect of alignment on couplings in NMR 796-8, 800-1
hybridized, *see* hybridization
molecular 88-99 *see* molecular orbital
orientation of 86
phase of 87
shape of 84-6
wavefunction of 84, 87
orbital overlap 108-11
and Baldwin's rules 810-14
and unreactivity of dichloromethane 804
effect on bonding 102
importance of, summary 801
in Alder ene reaction 895
in anomeric effect 802-3
in Baeyer-Villiger reactions 955, 957
in C-H insertion by carbene 1020
in cyclopropane formation by carbenes 1015-16
in Diels-Alder cycloaddition 878, 882
in fragmentation reactions 962-3
in thermal [2+2] cycloadditions 898-9
order, of reaction 259
organic elements 11, 23, 42
summary 42

organic structures, determining 43-78
guidelines for drawing 17-22
organocatalysis 1127-9, 1131-2, 1180
and metal catalysts compared 1128
organochlorine compounds, as pesticides 881
organocupper reagents 218, 508-9
organolithiums 182-93
as bases 132-3
as nucleophiles 132-3
chiral 1113-14
decomposition of solvents by 795
for formation of dianions and trianions 547-8
from 1,2-dibromoalkenes 398
in ring-opening of cyclic ethers 794
making 185-7
polarized bond in 132
reaction with acyl chlorides to form ketones 218
reaction with esters to form tertiary alcohols 297-8, 216-17
organomagnesium reagent *see* Grignard reagent
organometallic chemistry
electropositive metals (Li, Mg, Zn) 182-96
transition metals 1069-101
organometallics, aggregate structures 184, 185
as bases 132-3, 186-7
as nucleophiles 132-3
commercially available 186
coupling with organic halide/triflate 1082-8
formation of 184-90
by deprotonation with another organometallic 187
by halogen-metal exchange 188-9
in catalysis 1069-101
nucleophilicity of 183-4
polar 182-96
polarized nature of carbon-metal bond 132
reaction with carbon dioxide 190-1
reaction with carbonyl compounds 182-96
reaction with α,β -unsaturated carbonyl compounds 508-9
regioselective reactions of 563-4
sensitivity to water 132-3
solvents for 794
transition metals 1069-101
organophosphorus compounds, disconnections of 709
organosilicon compounds 668
organozincs 189
ornithine, pyrrolidine alkaloids from 1157-8
ortho, meaning of 36, 479
ortho, *para*-directing effect 480, 483
orthoamides, use in Claisen rearrangements 911-12
orthoesters 248
from neighbouring group participation of acetate 937
general acid catalysed hydrolysis of 1059
in Claisen rearrangements 912
ortholithiation 563-4
oseltamivir (Tamiflu) 10
synthesis of 1174, 1177-9
osmate ester 905-6
osmate salts, in AD reaction 1123-6
osmium tetroxide (OsO_4), as catalyst for AD 1123-6
cycloaddition with alkenes 905-6 *see also* dihydroxylation
osmylation *see* dihydroxylation
osteoporosis, drug for treatment of 1100
'Owen Brackett', [O] symbol 626
oxalate *see* diethyl oxalate
oxaloacetate, in citric acid synthesis 1153
oxalyl chloride, in Swern oxidation 545, 667-8
oxanamide intermediate, retrosynthetic analysis of 713
oxaphosphetane intermediate, in Wittig reaction 238, 690-2
oxazole 725, 751
oxazolidinones, as chiral auxiliary 1108-13, 1129-30
Weinreb amides from 1112
oxenoid 1018
oxetane 429, 794
 ^1H NMR spectrum 291-2
by ring-closing reaction 805, 808-9
ring opening of 794
oxidants, for asymmetric dihydroxylation 1123-6
oxidation, Baeyer-Villiger 953-8
Fleming-Tamao 673
Jones 544
of alcohols or aldehydes or ketones 544-5
to carboxylic acids 195, 546
of alkyl boranes to alcohols 446-7
of dihydropyridine 763, 764
of furan with DMDO (dimethyl dioxirane) 736
of quinoline with potassium permanganate 750
of sulfides 685
of thiophene 739
Swern 545, 667-8
Wacker 1096
oxidation levels, of carbon 32-3
oxidation of alcohols, with chromium(VI) 194-5
with transition metals 194-5
oxidation state, comparison with oxidation level 32
of metals in complexes 1072
sulfur 657
oxidative addition 184-5, 1073-4
oxidative cleavage, of $\text{C}=\text{C}$ 443-4, 841, 906-7
of $\text{C}=\text{N}$ with ozone 612
oxidative insertion 184-5
N-oxide, of pyridine 730
oxidizing agent 195, 544-6
table of chemoselectivity 544
oxime 229-30, 232
from nitrosation of carbonyl compounds 464-5
hydrolysis and stability of 232
in Beckmann fragmentation 959-60
in Beckmann rearrangement 958-9
in pyrrole synthesis 762

- oxidation to nitrile oxide 773
 reduction of 702, 762
 stereoisomers of 231
 structure of 901
 oxine (8-quinolinol), synthesis of 782
 oxirane *see* ethylene oxide
 oxiranes *see* epoxides
 OXO process 1077
 3-oxobutanoic acid *see* acetoacetic acid
 oxonium ion, as electrophile 122
 as intermediate in acetal formation 225, 233
 attack on by allyl silanes 676–7
 in hydrolysis of enol ethers 468
 in S_N1 reactions 338
 2-oxopropanoic acid (pyruvic acid) 1153–4
 oxyallyl cation, as intermediate in Favorskii reaction 951
 evidence for 1061–3
 formation of and use in [4+3] cycloadditions 893–4
 oxy-Cope rearrangement 913–14
 oxygen, O_2 , with borane, as initiator of radical reactions 998–9
 oxygen, ^{18}O , isotopic labelling with 201–2, 211, 223
 in tetrahedral intermediates 201–2, 211
 oxygen atom, energy level diagram of 86
 oxygen bases, compared with nitrogen bases 177
 oxygen heterocycles, saturated, reactions of 794–5
 oxygen insertion, in Baeyer–Villiger reaction 953–6
 oxymercuration, in hydration reactions 445–6
 oxypalladation 1096–7
 oxypalladation, reverse 1097
 oxytocin 555
 ozone 906
 1,3-dipolar cycloaddition with alkenes 906–7
 in oxidation of quinoline 750
 reaction with alkenes 443–4, 906–7
 reaction with nitroalkanes to form ketones 612
 ozonide, from ozone and alkene 906–7
 ozonolysis 443–4, 612, 906–7
- P**
- p*- as prefix *see para-*
 p orbital 86
 Pacific yew tree 1170
 paclitaxel *see* Taxol 1169–70
in situ reduction of, mechanism 1080–1
 palladium, π -allyl complexes of, use in synthesis 1089–92
 activation of allylic electrophiles by 1088–92
 allylations and alkylations with 1088–91
 amination catalysed by 1092–5
 as catalyst for hydrogenation 535–9
 catalysis by 1069–99
 choice and cost 1078
 coordination to alkenes 1096–8
- on carbon, for reduction of aromatic nitro groups 495
 stable complexes of 1070
 tetrakis(triphenylphosphine) 12
 palladium(0), catalysis by 1069–99
 palladium(II), catalysis by 1072, 1078, 1080–1, 1096–9
 pallescensin A 649
 palm oil 212
 palmitic acid (hexadecanoic acid) 212, 1161
 palytoxin 15
 pantothenic acid 1152
Papaver somniferum (opium poppy) 1159
 papaverine 755, 1159–60
para, meaning of 36, 479
para-toluenesulf... *see* toluenesulf...
para-xylene (1,4-dimethyl benzene), nitration of 780
 paracetamol 31, 696
 ^{13}C NMR spectrum 58–9
 IR spectrum 68
 paracetamol, synthesis 481
 paraformaldehyde 621
 parasitic equilibrium 618
 Parkinson's disease 1103, 1118
 partial double bond character, of DMF 156
 participation
 by sulfur, in synthesis of episulfonium ion 665
 by π systems 935–6
 Pascal's triangle, and splitting in 1H NMR 291
 Paternò–Büchi reaction 896–8
 Pauli exclusion principle 84
 Payne rearrangement, of epoxy alcohol 938–9
 PCC (pyridinium chlorochromate) 39, 194–5, 545, 731–2
 PDC (pyridinium dichromate) 194, 731–2, 545, 1121
 pea moth pheromone 360–1, 707
 pederin, structure and 1H NMR 819
 Pedersen, Charles 936
 pefloxacin 780–1
 penaresidin A, synthesis of 873–5, 1107
 penicillin 657
 mode of action 1141–2
 penicillin V, E1cB elimination in synthesis of 403
 pentacene, viewed by atomic force microscopy 81
 pentaerythritol, synthesis of 620
 pentalenolactone 1020
 pentane, lowest energy conformation of 804
 pentazole 744
 pentenal, IR and NMR 412
 PEP (phosphoenolpyruvate) 1153–4
 peptide bond 31, 1140
 peptides 156, 1140
 ^{13}C NMR of carbonyl groups 409
 biological synthesis 1139–42
 protecting groups for use with 553
 synthesis of 553–9
 peracids *see* peroxy acids
 perchlorate anion (ClO_4^-), shape of 172
 perchloric acid ($HClO_4$), pK_a of 172
 perfume 9
- pericyclic reactions, classification of, summary 922
 cycloadditions 877–908
 electrocyclic 922–30
 sigmatropic 909–22
 Woodward–Hoffmann rules for 892
 periodate *see* sodium periodate
 periodinane 545
 periplanone B 929–30
 peroxide, as oxidant in Sharpless epoxidation 1120
 hydrogen 430, 513
 reduction by glutathione 1140
 peroxy acids, comparison with carbeneoids 1018
 for epoxidation of alkenes 429–32
 in Baeyer–Villiger oxidations 953
 synthesis of 430
 persistent radicals 974–5, 979
 pest control, compound used for 183
 Peterson elimination 671, 675, 688–9
 stereospecificity of 689–90
 pethidine, synthesis by Favorskii rearrangement 952–3
 petrol, combustion energy 250
 Pfizer 11, 529, 657, 744, 768
 Ph 24–5
 pH 166
 effect on rate of imine formation 231, 263
 effect on reactions of hydroxylamines 773
 of stomach 163
 relationship to pK_a 167, 168–9
 phase transfer catalysis 585
 phase, of orbital 87
 phenaglycodol 720–1
 phenol 37
 1H NMR spectrum 472, 480
 comparison with enols 471–2
 deuteration with D_2O 472
 electron distribution in 480
 keto form 472
 nitration of 481
 orbitals of 480
ortho, *para*-directing effect in 480
 pK_a of 173
 reaction with bromine 479–80
 reaction with carbon dioxide 481–2
 stabilizing effect of aromaticity 471–2
 phenols, by rearrangement of dienone 949–50
 electrophilic aromatic substitution of 479–82
 from aniline via diazonium salt 521
 IR spectrum of 67
 preference for enol form 459
 reaction with diazomethane 1004
 reaction with formaldehyde in synthesis of salicylaldehydes 1179
 phenonium ion, in neighbouring group participation 935–6
 phenyl (Ph) 24
 neighbouring group participation by 935–6
 L-phenylalanine, as source of chiral auxiliary 1113
 phenylalanine 16, 554, 1104, 1154
 1H NMR spectrum 274
 in aspartame synthesis 1118

phenylglycine 236
 phenylhydrazine 232
 in Fischer indole synthesis 916
 reaction with carbonyl compounds 775–6
 phenylhydrazone 232
 [3,3]-sigmatropic rearrangement of 916
 8-phenylmenthol, as chiral auxiliary 1113
 synthesis of 832
 phenylsilane 668
 phenylsodium, deprotonation of
 dihaloalkanes using 1008
 phenyltrimethyl ammonium ion, nitration
 of 486–7
 phenyramidol 703
 pheromone, of bee 47, 51, 57–8, 294
 of boll weevil 1021
 of fruit fly 803
 of house fly 540–1
 of Japanese beetle 4, 1104
 of marine brown alga 915
 of pea moth 360–1
 of pig 1103
 of silkworm 692
 of termite 685
 phosgene 742
 phosphate ester, cyclic, in cAMP 1139
 in nucleotides 1135–6
 phosphates, as leaving groups in ATP 1136
 in primary metabolism 1135
 phosphine 656
 as ligands for palladium 1072, 1078, 1093
 for *in situ* reduction of Pd(II) 1080–1
 phosphine oxide 238, 656
 as a by-product of the Wittig reaction 690
 reduction to phosphine 1119–20
 phosphinimine 1176–8
 phosphites, as ligands for asymmetric
 conjugate addition 1127
 phosphoenolpyruvate (PEP) 1153–4
 2-phosphoglycerate 1154
 phosphonate, stabilization of enolate by 628
 phosphonium salts 237, 358, 627, 689
 in the Wittig reaction 237
 synthesis 358
 phosphonium ylids, in the Wittig reaction
 237
 compared with sulfonium ylids 665
 phosphoramidites, as ligands for asymmetric
 conjugate addition 1127
 phosphorane 627, 689
 phosphoric acid, ^1H NMR 416
 as catalyst in Friedel–Crafts acylations 494
 as catalyst of E1 elimination of alcohols
 389
 phosphorus oxychloride (POCl_3), reaction
 with pyridone 729
 reaction with quinolones 784
 phosphorus pentachloride (PCl_5), in synthesis
 of acyl chlorides 215
 phosphorus pentoxide (P_2O_5), in synthesis of
 nitriles from amides 213
 phosphorus tribromide (PBr_3), in synthesis of
 alkyl bromides 348
 phosphorus, coupling to ^{31}P in NMR 416
 phosphorus–oxygen bond, energy of $\text{P}=\text{O}$
 double bond 238

phosphoryl chloride *see* phosphorus
 oxychloride
 phosphorylation, in nature, by ATP 1154
 photochemical [2+2] cycloadditions 896–8
 electrocyclic reactions 926–7
 sigmatropic shifts 921–2
 photolysis, of diazomethane 1005
 of halogens 986, 988
 photorhodopsin 681
 photostationary state 681
 phthalazine-based ligands, in AD reaction
 1124–6
 physical organic chemistry 240–68
 π bond, as nucleophile 113, 118
 π -complex 1071, 1073
 π orbital 91–5
 π^* orbital 91–5
 π -participation, in Baeyer–Villiger oxidation
 956
 π -stacking complexes 1111–12
 picric acid (2,4,6-trinitrophenol) 176
 Pictet–Spengler reaction 1160–1
 pig pheromone 1103
 Pigment Red 254 9
 pigments and dyes, defined 149
 pinacol reaction 981–4
 pinacol rearrangement 945–9
 reverse 949–50
 semi- 947–9
 pinacolone, by rearrangement of pinacol 945
 pine forests, smell of 28
 pineapple, smell and taste of 659
 α -pinene 28, 840, 1164, 1167
 β -pinene 895–6
 piperazine 791
 Buchwald–Hartwig cross-coupling of
 1094–5
 piperidine 790–1
 as amine for enamine formation 592
 pK_a of 175, 630, 726, 792
 substituted, ring opening of epoxide fused
 to 838–9
 use in Mannich reaction 622
 piperazine, pK_a of 792
 piroxicam 458, 657
 pK_a 163–81, 205
 of acetaldehyde 176
 of acetic acid 169, 172, 176
 of acetone 176
 of acetonitrile 585
 of acetylene (ethyne), an alkyne 170, 187
 of alcohols 173
 of alkynes 188
 of amides 175, 176
 of amidines 175
 of amines 174
 of ammonia 171
 of ammonium ions 174, 213
 of aniline 174–5
 of aziridine 793
 of benzene 188
 of benzophenone imine 793
 of butane 188
 of carbon acids 176–7
 of carbonyl compounds 595
 of carboxylic acids 173, 176
 of chloric acid (HClO_3) 172
 of chlorous acid (HClO_2) 172
 of common organic acids 172–3
 of cyclohexanol 173
 of DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane)
 791
 of DBU 175
 of dibutylamine 792
 of diethylamine 792
 of 1,3-dicarbonyl compounds 629
 of difluoroacetic acid 176
 of DMAP 740
 of ethanol 172
 of first row element ‘hydrides’, table 171
 of fluoroacetic acid 176
 of HBr 172
 of HCl 169, 172
 of HF 171, 172
 of HI 170, 172
 of histamine 178
 of hydride ion 237
 of hydrogen cyanide 188
 of hydroxide (OH^-) 170
 of hypochlorous acid (HClO) 172
 of imidazole 178, 741
 of imine 726
 of inorganic acids 170
 of Meldrum’s acid 1090
 of methane 170
 of methanesulfonic acid 173
 of morpholine 792
 of nitriles 175
 of nitroalkanes 611
 of nitromethane 177, 586
 of *para*-nitrophenol 176
 of *para*-chlorophenol 176
 of perchloric acid (HClO_4) 172
 of phenol 173, 176
 of piperazine 792
 of piperidine 175, 630, 726, 792
 of potassium *tert*-butoxide 213
 of protonated amide 175, 212
 of pyrazine 748
 of pyridazine 748
 of pyridine 175, 630, 726, 792
 of pyrimidine 748
 of pyrrole 732, 740
 of quinuclidine 791
 of sulfur-containing compounds 660
 of sulfuric acid 170
 of tetrazole 744
 of triazole 743
 of triethylamine 174, 791
 of trifluoroacetic acid 176
 of water 169, 170
 pK_a , and aldol chemoselectivity 623
 and leaving group ability 202–4, 347–8, 792
 and nucleophilicity 177, 355, 792
 and substitution at saturated carbon 331,
 347–8, 355–6
 calculations with 169, 170, 171
 comparison of carbon, nitrogen, and
 oxygen acids 176–7
 consideration in Claisen condensation 641
 consideration in aldol reactions 629
 correlation of reactivity with 1041–4

- definition of 165–9
 effect of delocalization 172–3, 175
 effect of electron withdrawing groups 175–6, 179
 effect of electronegativity 170, 171, 176–7
 effect of hybridization 175–6, 188
 effect of substituents 175–6, 179
 effects on halogen–lithium exchange 188
 factors determining 170–7
 inductive effect on 792
 relation to ^1H NMR shifts of O–H protons 283
 relationship to pH 167, 168–9
 role in development of the drug cimetidine 178–80
 small ring effects on 794
 solvent-dependent limits of 170–1
 summary of factors affecting 171
 $\text{p}K_{\text{aH}}$, definition and use of 174 *see also* basicity
 planarity, evidence for lack of in ring structures 368, 370
 plane-polarized light, rotation of 309–10
 planes of symmetry 304–6, 312, 320–1
 plants, terpenes from 1164–7
 platinum, as catalyst for hydrogenation 535, 537–8
 platinum metals 1070
 platinum oxide *see also* Adam's catalyst 535
 +/- nomenclature 310
 POCl_3 *see* phosphorus oxychloride
 poison dart frogs, neurotoxin from 680
 polar aprotic solvents 255–6
 polarimetry 309–10
 in analysis of enantiomeric excess 1111
 polarity of common solvents (table) 256
 polarization, effect on bond cleavage 960–2
 polarized light 309–10
 polio virus, drug 708
 polyester fibre manufacture 210
 polyethylene, structure 22
 polyketides 1129–30, 1156, 1163–4
 polymerization, entropy and 249
 of pyrrole in acid 733
 Ziegler–Natta 1076
 polyphosphoric acid (PPA) 777
 polysaccharides 229, 1135
 polystyrene 26
 polyunsaturated fats 31
 poly(vinyl chloride), PVC 30, 259
 polyzonimine 692
Popilia japonica 1104
 poranthrine, synthesis of 549
 porphyrin, aromaticity of 753
 formation from pyrrole 753
 in haemoglobin 761–2
 retrosynthetic analysis of 761–2
 potassium amide, as base 589
 potassium carbonate, as weak base 587, 620
 potassium enolates 589
 conjugate addition of 607
 potassium hexamethyldisilazide (KHMDS) 589, 687
 potassium hydride, as base for thermodynamic enolate formation 599
 in base-accelerated sigmatropic rearrangement 914
 potassium osmate, in AD reaction 1123–6
 potassium permanganate, for oxidation of alcohols 546
 for oxidation of quinoline 750
 potassium *tert*-butoxide, as base for kinetic conjugate addition 607
 as base in E2 elimination 386
 $\text{p}K_{\text{a}}$ of 213
 potassium tri-*sec*-butylborohydride *see* K-selectride
 PP *see* pyrophosphate
 PPA *see* polyphosphoric acid
 ppm, conversion to Hz, in NMR 288
 Pr, definition of 23
 pre-exponential factor, *A* 257
 prefixes, in compound names 27, 35
 prenyl bromide, reaction with phenols 575
 synthesis of 337, 435
 preservatives, acids as, in foodstuffs 165, 168
 primary alcohols, reaction with PBr_3 329
 primary carbocations, instability of 335
 primary carbon, meaning of 27
 primary metabolism 1134–5
 priority rules, in assignment of configuration 308
 prismane, isomer of benzene 143
 prochiral, definition of 822, 856–7, 1114
 faces and groups, nomenclature for 856–7
 prochirality, in asymmetric synthesis 1114
 in diastereoselective reactions 856–8
 progesterone 949, 1167
 projection, Newman 363–4
 prokaryotes 1141
 proline 16, 554, 1104
 as precursor to CBS catalyst 1114
 in collagen 1141
 to catalyse aldol reaction 1131–2
 propagation, of radical reactions 572–3, 985
 propane, barrier to rotation in 365
 bond angles in 365
 conformation of 365
 propane-1,2,3-trio 1147 *see also* glycerol
 propanedioic acid *see* malonic acid
 propanoic acid, as catalyst for orthoester hydrolysis 911
 propargyl alcohol 671
 propenal *see* acrolein
 propene, ^{13}C NMR spectrum 152
 propiconazole 11
 propionyl chloride, reaction with benzene 493–4
 propiophenone, reduction to propylbenzene 493–4
 propranolol 703–4
 synthesis 1064, 1121–2
 propylene oxide, ^{13}C NMR spectrum 62
 prostaglandins 533, 1162–3
 prostaglandin E_2 , synthesis of 604–5
 protease inhibitors, for treatment of HIV 1170–4
 protecting group 548–60
 acetal, for aldehydes and ketones 228, 549, 1175
 acetonides, for 1,2-diols, 808
 benzaldehyde acetals, for 1,3-diols 808
 benzyl amine, for amines 552
 benzyl ester, for carboxylic acids 557
 benzyl ether, for alcohols 551
 Boc, for amines 558, 739–40, 1172
 Cbz, ^1H NMR spectrum 275
 Cbz, for amines 556–7, 1172
 Fmoc, for amines 559
 glucose as nature's 1144–5
 methyl ether, for alcohols 551
 silyl ether, for alcohols 550, 635, 670–1
 silyl, for terminal alkynes 671
tert-butyl ester, for carboxylic acids 555, 1172
 THP (tetrahydropyran), for alcohols 550
 protecting groups, assessing the need for 552
 for peptide synthesis 553–9
 for sugars 808
 summary 560
 protection *see* protecting groups
 proteins 1134–5, 1139–42
 biosynthesis of 1139–42
 structural 1141
 protic solvents 255–6
 protodesilylation 674
 proton (^1H) NMR *see* NMR, ^1H
 proton exchange, in ^1H NMR 284–5, 833
 proton nuclear magnetic resonance (NMR) *see* NMR, ^1H
 proton transfer, alternative mechanisms for 136
 during enolization 450–1
 in tetrahedral intermediates 201–2
 rate of 257–8
 proton, as electrophile 117
 mass of 51
 solvation by water 166
 protonation, of alcohols with sulfuric acid 173
 of amides 212
 protons, exchange for deuterium in ^1H NMR 275, 283–5
 provitamin D₂ 921, 927
 pseudoaxial 829, 834
 vs pseudoequatorial attack, on cyclopentanone 834
Pseudomonas putida 1103
p-toluenesulf... *see* toluenesulf...
 PTSA *see* toluenesulfonic acid
 puckered, conformation of cyclobutane 369
 puffer fish, poison from 790
 pulegone, synthesis of 832
 purine degradation, in human metabolism 751
 purines, as bases in nucleic acids 1136
 structure of 750–1
 push-pull effect, in fragmentation 961–2
 in pinacol rearrangements 945–6
 putrescine 29, 1157
 PVC *see* poly(vinyl chloride)
 pyran ring 469
 in sugars 1143
 pyranose 1143

pyrazine 9, 724
 pK_a of 748
 pyrazole 725
 pyrazoles, alkylation of 769
 from 1,3-diketone and hydrazine 760,
 768, 769
 nitration of 769
 retrosynthetic analysis of 768–9
 pyrethrins 11, 664, 1016
 pyrethrum flowers, chrysanthemic acid from
 292
 pyridazine 724
 ^1H NMR spectrum 752
 from 1,4-diketone and hydrazine 759–60,
 767–8
 from dihydropyridazolone 767–8
 nucleophilic substitution of 748–9
 pK_a of 748
 retrosynthetic analysis of 767
 α -effect in 748
 pyridine 37
 ^1H NMR spectrum 282, 724
 activated, electrophilic aromatic
 substitution of 729–30
 as a polar organic solvent 337, 726
 as a weak base 337
 as nucleophilic catalyst of acylation
 199–200
 as nucleophilic catalyst of bromination
 726, 731
 comparison of structure with benzene 724
 complex with chromium trioxide (Collins'
 reagent) 194
 conjugation in 282
 electrophilic aromatic substitution of
 726–7
 Hantzsch synthesis 763–5, 783
 HOMO of 729–30
 nucleophilic substitution on 728
 orbital structure of 724
 pK_a of 175, 630, 726, 792
 reactivity of 725–6
 retrosynthetic analysis of 763, 766
 synthesis from 1,5-diketones 759, 765–6
 synthesis, from acetaldehyde and
 ammonia 758
 unreactivity towards Friedel–Crafts
 acylation 727
 unreactivity towards nitration 727
 use in Mannich reaction 624
 pyridine N -oxide 730–1
 2-methyl, reaction with acetic anhydride
 731
 reduction to pyridine 730
 pyridinium chlorochromate *see* PCC
 pyridinium dichromate *see* PDC
 pyridinium tribromide 731
 pyridones 728–9, 781
 chlorination by reaction with POCl_3 , 729
 from acetamide and 1,3-dicarbonyl 766–7
 from hydroxypyridines 728
 pyridoxal 235, 1151
 pyridoxal phosphate 1157–8
 pyridoxal transaminase 1159
 pyridoxamine 235, 1151
 pyrilium cation 733

pyrimidine 724
 ^1H NMR spectrum 285–6
 pK_a of 748
 pyrimidines, as bases in nucleic acids 1136
 from amidine and 1,3-diketone 760, 770–1
 retrosynthetic analysis of 770
 role in biochemistry and medicine 754

 pyrolysis, of formate group 968
 pyrones, Diels–Alder reaction of 739
 structure and regiosomers of 732
 pyrophosphate (PP) 1166
 pyrrole 725
 ^1H NMR spectrum 283, 422, 725, 733
 acylation by Vilsmeier reaction 733–4
 asymmetric Friedel–Crafts reaction of 1128
 Boc protection of 740
 bond lengths in 733
 bromination of 733
 decarboxylation of 735
 delocalization in 733
 Diels–Alder reaction of 739
 electrophilic aromatic substitution
 reactions of 733–5
 formation of porphyrins from 753
 HOMO of 733, 744
 Knorr synthesis of 761–3
 Mannich reaction of 734
 nucleophilic substitution on 738–9
 nucleophilicity at nitrogen 740
 orbitals of 725
 pK_a of 732
 polymerization with acid 733
 retrosynthetic analysis of 758, 761–2
 synthesis, from 1,4-dicarbonyl compounds
 758–9
 synthesis, strategies for substituted pyrroles
 761–3
 tert-butyl ester as blocking group with 761
 pyrrolidine 233, 790–1
 enamine formation with 592, 608
 in Mannich reaction 622
 N-Boc, asymmetric lithiation of 1113
 rate of formation by ring-closing reaction
 809–10
 pyrrolidine alkaloids 1156–8
 pyruvate 1153–4
 pyruvic acid (2-oxopropanoic acid) 28, 229,
 1134–5, 1153–4
 conversion to alanine by reductive
 amination 235
 reduction by NADH to form (S)-(+)-lactic
 acid 1150

as additive in catalytic hydrogenation
 537–8
 by reaction of aniline with α,β -unsaturated
 carbonyl compounds 781
 from 1,3-dicarbonyl compounds and
 anilines 781–2
 nitration of 749
 N -oxide 750
 oxidation with potassium permanganate
 750
 retrosynthetic analysis and synthesis of
 781–2
 role in biochemistry and medicine 755
 Skraup synthesis 781–2
 nucleophilic aromatic substitution of 784
 8-quinolinol (oxine) 782
 quinolone 781
 reaction with POCl_3 783–4
 retrosynthetic analysis and synthesis of
 782–3
 synthesis, from enamine diester 783
 quinolone antibiotics 782–3
 quinone, as dienophile in Diels–Alder
 reaction 879
 quintet, in ^1H NMR 291–2
 quinuclidine, pK_a of 791
 structure of 791

R

R *see* gas constant
 R, as abbreviation for alkyl group 29
 R,S nomenclature 308–9
 racemic mixture 307–8
 racemization, in S_N1 343–4
 of drugs *in vivo* 460
 of stereogenic centres adjacent to carbonyl
 groups 459–60
 radical abstraction 572–3, 972–3
 radical addition, borane–oxygen method
 998–9
 C–C bonds by 992–9
 concentration effects in 994–5
 for formation of carbon–carbon bonds
 993–4
 frontier orbital effects in 995–6
 of triplet carbenes to alkenes 1015
 regioselectivity of 571–2, 574
 tin method 993–6
 to acrylonitrile 993–4
 to alkenes 571–2, 971, 973, 992–7
 radical anions and cations, in mass
 spectrometry 47
 radical bromination, allylic 989–90
 of alkanes 988–9
 radical chain reaction 571–4, 984–1102
 of alkene with HBr 984–5
 summary of steps in 985–6
 radical chlorination, regioselectivity of 986–8
 radical copolymerization 997
 radical initiator, AIBN as 991–2
 borane–oxygen as 998–9
 radical reactions 571–4, 970–1002
 intramolecular 999–1002
 regiocontrol in 571
 radical substitution 972–3, 990–2

Q

quartet, in ^1H NMR 291–2
 quartz crystals, chiral 323
 quaternary carbon, meaning of 27
 queen bee substance, synthesis of 685
 quinic acid 1155, 1175
 quinine 2, 723, 755, 780
 quinine-derived ligands, for Sharpless
 asymmetric dihydroxylation 749,
 1123–6
 quinoline 749, 755

- radical–radical reactions 980–4
 by borane–oxygen method 998–9
radicals, by dissociation of hydrogen chloride 970
 captodative 978
 conjugate addition of 998–9
EPR for determination of structure 975–6
formation, by addition 973
 by elimination 974
 by homolysis of weak bonds 971–2,
 974, 985
 by hydrogen abstraction 972–3
 by photochemical homolysis 971
 summary 974
from dissolving metal reactions 542–3
hard/soft reactivity of 997–8
in acyloin reaction 983–4
in Birch reductions 542–3
in mass spectrometry 47
in McMurry reaction 982–3
ketyl, pinacol reaction of 981, 983–4
molecular orbitals (SOMO) of 976–9
persistent 974–5, 979
reduction of carbonyl group via 981
regiocontrol in reactions of 571
stability, factors affecting 977–9
summary of reactions 980, 998
trapping by vitamin E 975
unreactive 974–5, 979
writing mechanisms involving 972
radical-stabilizing groups, summary of 979
radio waves, in NMR 53
radioactive isotopes, use and disadvantages
 of 1037–8 *see also* isotopic labelling
Raney nickel 537
 for reduction of aromatic nitro groups 728
 for reduction of sulfides and thioacetals
 540, 663
 for reduction of thiophene 737
ranitidine 512
raspberry ketone 536
raspberry ketone, ^{13}C NMR spectrum 409
rate constant, k 257
rate-determining step (rate-limiting step)
 257–8
 change of 1049
 experimental determination of 1041–8
 in $\text{S}_{\text{N}}1$ and $\text{S}_{\text{N}}2$ reactions 330, 332
rate equation 257–62
 experimental determination of 330
 for $\text{S}_{\text{N}}1$ 332
 for $\text{S}_{\text{N}}2$ 330
 use in determining reaction mechanisms
 1031–2
rate-limiting step *see* rate-determining step
rate of bond rotation, relation to energy
 barriers 363
rate of reaction 250–66
 effect of pH 262–3
 effect of solvents 255
intramolecular vs intermolecular 938
nucleophilic substitution, effect of
 participation on 931–2
ring formation and relation to size 806–7
 $\text{S}_{\text{N}}1$ and $\text{S}_{\text{N}}2$, factors affecting 331–2, 347–8
 compared 345–6
- rates, and spectroscopy 374
Re and *Si*, in assignment of prochiral faces
 and groups 856–7
reaction constant, p 1043–4
reaction coordinate, definition of 243
reaction intermediates 253
 detection by spectroscopy 419–20
 effect of solvent on 256
 variation of concentration with time 264
reaction kinetics 250–66
reaction mechanism, detecting change of 1048
 drawing curly arrows for 109, 120–4
 establishing experimentally 1029–68
 relationship to kinetics 258
reactivity, poor correlation with bond
 strength 207
quantified effects of structure (Hammett
 relationship) 1041–8
relation to ^1H NMR chemical shifts 280,
 281
reagent control, in asymmetric synthesis
 1113–14
rearrangement, [1,5]-sigmatropic 919–22
 [3,3]-sigmatropic 731
allylic, palladium catalysed 1097
Beckmann 958–60, 1145
benzilic acid 950
by alkyl group migration 940–4
by ring expansion to relieve ring strain
 944–5
Claisen 909–12
Cope 913–17
Curtius 882, 1022
during Friedel–Crafts alkylation 945
Favorskii 950–3
guidelines for spotting 945
Ireland–Claisen 914
Lossen 1022
of carbenes 1020–1
of carbocations 940–5
of dienone to phenol 949–50
of diols 945–6
of epoxides 946
of nitrerenes 1022
of β -halo amine 938
orbital description of 941–2
Payne 938–9
pinacol 945–9
semipinacol 947–9
sigmatropic 909–22
stereochemistry of 957–8
Wagner–Meerwein 942–4
Wolff 1021
 working out mechanisms for 941, 943–5
rearrangement reactions 931, 937–59
recrystallization, for purification 1112
 to improve ee 1112
red wine, resveratrole from 1164
RedAl, to reduce alkynes to E alkenes 682–3
reduced mass 64–5
reducing agents 530–43
 bulky 603
 chiral 1114–17
 effect of size on diastereoselective reactions
 826–8, 832, 834
- in nature (NADH or NADPH) 1140,
 1149–50
summary (table) 534
reduction *see also* catalytic hydrogenation
 asymmetric, using CBS catalyst 1114–15
 asymmetric, by hydrogenation 1115–17
 in nature 1150
Birch, of aromatic rings or alkynes 542–3,
 973
Bouveau–Blanc 981
by single electrons 542–3, 973, 981
chelation-controlled stereoselectivity
 of 863
chemoselective, of ketone in presence of
 ester 529
 summary table of chemoselective
 reducing agents 534
Clemmensen 493–4
diastereoselective, of a cyclopentanone 834
 of a four-membered ketone 833
 of a spirocycle diketone 847
 of bridged bicyclic compounds 840
 of chiral carbonyl compounds 858–61
 of Wieland–Miescher ketone 845
dissolving metal, of enones 602–3
Luche 506
of alkenes 534–7 *see also* hydrogenation
of alkynes 537, 542–3 *see also*
 hydrogenation
of amides 701, 702
of aromatic rings 537, 542
of aromatic nitro groups 495, 728, 769
of benzylic ketones to methylene groups
 493–4
of carbonyl compounds, chemoselectivity
 in 530
of chiral ketone, chelation control in 864
 Felkin–Anh model for 861
of conjugated double bonds 603
of diazonium salt to hydrazine 777
of imines by catalytic hydrogenation 538
of isoxazoles 751
of ketone with borohydride 119, 257–8
of nitrile to amine 716
of nitroalkene to nitroalkane 623, 624
of N–O bonds by zinc 902
of oximes 702
of pyridine *N*-oxides 730
of sulfones, by sodium amalgam, in Julia
 olefination 686
of thiophene with Raney Ni 737
of α,β -unsaturated ketones in presence of
 cerium chloride 506
reductive amination 234–7, 538, 701–2
 asymmetric, in nature 1150–1
 by catalytic hydrogenation 538
 to form amine 701–2
 using a nitrile 716
 with benzylamine 717
reductive elimination, in palladium catalysed
 reactions 1074–87, 1093, 1096
 in transition metal complexes 1074–5
reflux 245
Reformatsky reaction 631, 713
refractive index changes, detection by HPLC
 1111

- regiocontrol *see also* regioselectivity
 in synthesis of aromatic compounds 566–8
 strategies for 563–82 *see also*
 regioselectivity
 using tethers 568–9
regioselectivity 562–83
 by kinetic or thermodynamic control 566
 enones to control in enolate formation
 601–5
 from elimination reactions 569–70
 of alkylation of acetoacetate dianion 601
 of alkylation of ketone enolates 590, 592,
 595–604, 613
 of allylic substitution using palladium
 1088–92
 of aromatic sulfonation 565
 of attack on cyclic sulfates 1125
 of Baeyer–Villiger oxidation 953–8
 of benzene reactions 524, 568
 of Birch reductions of aromatic
 compounds 542–3
 of Claisen condensation of ketones 645
 of conjugate addition to α,β -unsaturated
 carbonyl compounds 504–8, 581–2
 of cycloaddition to form triazoles 775
 of Diels–Alder reactions 889–91
 of electrophilic addition to alkenes 433–5
 of electrophilic aromatic substitution
 479–80, 486–90, 565
 of epoxide opening 438–9, 836–9, 1125
 of formation of enamines and enols 592
 of formation of enolates from ketones,
 summary 601
 of halogenation of ketones 469
 of halolactonization 568–9
 of Heck reaction 1080–1
 of hydration of alkenes and alkynes 444–7,
 571
 of hydroboration of alkenes 446–7
 of intramolecular reactions 568–9, 653–4,
 891
 of nitration of ketones 464–5
 of nucleophilic aromatic substitution
 515–17
 of nucleophilic attack on bromonium ions
 436–7
 of opening of cyclohexene epoxides 836–9
 of photochemical [2+2] cycloadditions 898
 of radical bromination of an alkene 986
 of radical reactions compared with ionic
 reactions 571–4, 986
 of reactions of indole 746
 of reactions of pyrrole, thiophene, and
 furan 735
 of reactions of silanes 672–7
 of reactions of vinyl, aryl, and allyl silanes
 676
 of ring opening of aziridine 939
 of S_N1 reactions 336–7
 of sulfonation of toluene 485–6
regiospecific, definition of 577
 Reissert indole synthesis 779–80
 relative configuration 313, 1104
 relative stereochemistry 313, 1104
 control of 825–76
 relaxation, of protons, in ^1H NMR 799
 between axial substituents 374–8
 between molecules 108–9
 between orbitals in eclipsed conformation
 364–5
 resolution 322–7, 1106–7, 1111, 1133, 1173
 resolving agent 325
 resveratrol 6, 1164
 retinal 1, 681
 ^{13}C NMR spectrum 409
 retro-aldol reaction 605–6
 retro-Diels–Alder reaction 739–740, 884–5
 retrosynthetic analysis (retrosynthesis)
 694–722
 chemoselectivity problems in 698–9
 common starting materials for 711–12
 definition of terms used in 697, 712
 donor and acceptor synthons in 712
 functional group interconversion (FGI) in
 699–702
 of 1,2-difunctional compounds 720
 of 1,3-difunctional compounds 713, 717
 of 1,4-difunctional compounds 721–2,
 760, 770
 of 1,5-difunctional compounds 719
 of 2-amino alcohols 715
 of 3-amino alcohols 715, 716–17
 of 3-amino ketones 716
 of 3-hydroxy ketones 713
 of acetals 715
 of alkenes 707, 720
 of alkynes 706–7
 of amides 695, 696, 701
 of amines 698, 699–702
 of aromatic heterocycles 757–88
 of diols 720
 of esters 695, 698, 707
 of ethers 696–9, 704, 708, 717
 of furan 758–9
 of pyrrole 758
 of sulfides 697–8
 of α,β -unsaturated carbonyl compounds
 713–14
 of β -hydroxy ketones 713
 umpolung reactivity in 719–21
 using aldol reaction 712
 using Claisen ester disconnection 717
 using Friedel–Crafts acylation 720, 722, 782
 using Mannich reaction 716–17
 retrosynthetic arrows 694
 reverse cycloaddition *see also* retro-
 Diels–Alder
 [2+2], in olefin metathesis 1024
 [3+2] 685, 906
 [3+2], in decomposition of THF 795
 reverse electron demand Diels–Alder
 reactions 887
 reverse oxypalladation 1097
 reverse pinacol rearrangement 949–50
 reverse transcriptase inhibitor 1171
 reversibility, of cyanohydrin formation 128
 of Diels–Alder reaction 884–5
 of reactions on heating 248–9
 of sigmatropic rearrangements 918
 ρ (rho), reaction constant 1043–4
 rhodium, as catalyst, for asymmetric
 hydrogenation 1117–19
 for carbene insertion 1019–20, 1023
 for hydrogenation 535
 for nitrile reduction 716
 carbene complex of 1007
 rhodopsin 681
 ribofuranose 1143
 ribonucleic acid *see* RNA
 ribonucleotide 1143
 ribopyranose 1143
 ribose 137, 315–16, 1134–7, 1142–3
 ribosome 1139, 1180
 ring-closing metathesis 1023–4
 ring-closing reactions, activation energy of
 806–7
 classification of, by Baldwin's rules 810
 effect of ring size on reactions 806–7
 in synthesis of saturated heterocycles
 805–13
 thermodynamic control of 808–10
 Thorpe–Ingold effect in 808–10
 ring closure, electrocyclic 922–3
 ring contraction, in Favorskii rearrangement
 952
 ring current, effect on ^1H NMR chemical
 shifts 277
 ring expansion, by fragmentation 963–5
 in α -caryophyllene alcohol synthesis 944–5
 of cyclic ketone using diazomethane 949
 ring flipping, of *cis*-decalin, 845
 impossibility of in *trans*-decalins and
 steroids 378–9, 381
 in substituted cyclohexanes 838
 of six-membered rings 373–4, 376–81
 ring formation, kinetic control of 806–10
 rate and relation to size 806–7
 thermodynamic control of 808–10
 Thorpe–Ingold effect in 808–10
 ring inversion *see* ring flipping
 ring opening, Baldwin's rules for 810, 813–14
 electrocyclic 922–4, 928–9
 of aziridine 793, 929
 of cyclic ethers 794
 of epoxides, stereospecificity of 854
 of small rings, by electrocyclic reactions
 928–9
 regioselective, of cyclohexene oxides of
 reactions 836–9
 ring size, and ^1H NMR 814–17
 and geminal (^2J) coupling 819–20
 and neighbouring group participation 935
 small, medium, and large, definition of
 806
 thermodynamic control of in acetal
 formation 808
 ring strain 366–8
 and leaving group ability 351–2
 driving ring-opening reactions 793–4
 driving rearrangement 944–5
 effect on IR carbonyl stretching frequency
 413
 effect on orbital hybridization 413
 effect on rate of ring formation 806–7
 ring synthesis, by double alkylation of
 1,3-dicarbonyl compounds 598
 by intramolecular acyloin reaction of
 esters 984

- by intramolecular alkylation 586–7
by intramolecular radical reactions 1000–1
by palladium catalysed cyclization 1091
five-membered, by [3+2]-dipolar cycloadditions 901–5
four-membered, by [2+2] cycloadditions 897–901
heterocycles, aromatic 757–788
 saturated 805–14
seven membered, by [4+3] cycloadditions 893–4
ten-membered, using Stille coupling 1084
by alkene metathesis 1023–4
rings, bicyclic, stereoselectivity in 839–49
 bond angles in (table) 367
bridged bicyclic, stereoselectivity in 839–41
cis and *trans* alkenes in 678–9
diastereoselectivity in, summary 851
effect on nucleophilicity of heteroatoms 791–2, 794
evidence for lack of planarity in 368, 370
five-membered, ^1H NMR couplings in 817
 conformation of 370, 834–5
 stereoselective reactions of 835–6
formation by metathesis 1099–100
four-membered, ^1H NMR coupling in 816–17
 conformation of 369, 833
 stereoselective reactions of 833
fused bicyclic, stereoselectivity in 841–6, 841–6, 848–50
in transition states and intermediates 847–51
saturated, rate of ring-closing reactions 806
six-membered, ^1H NMR and axial/equatorial substitution 797–9, 802, 818–19
conformational preference in 456, 457–74, 826–32, 837–9
diastereoselective attack on 826–9
equatorial vs axial attack on 825–32
germinal (^2J) couplings in 819–20
how to draw 371–4
opening of epoxides fused to 836–9
 reactions of 826–32, 837–9, 850–1
small, effect on $\text{p}K_{\text{a}}$ 794
 fragmentation in 961
small, medium, and large, definitions of 368
spirocyclic, stereoselectivity in 846–7
temporary, for control of stereochemistry 847–51
three-membered, conformation of 369
 NMR coupling in 815
ritonavir 10
Ritter reaction 353, 1173
 determination of mechanism 1065–6
 relationship to Beckmann fragmentation 959–60
RNA (ribonucleic acid) 1136, 1138–9
 biological synthesis of 1139
 stability compared with DNA 1138–9
Robinson, Robert 638
Robinson, tropinone synthesis of 1158
Robinson annelation 638–9
- rogletimide 707–8, 719
'roofing', in ^1H NMR 298, 822
rose oxide ketone 790
rose, pigment from 1145
 smell of 4
rosoxacin, structure and synthesis of 783
rotation, of amide bond, rate constants 256
 of bonds 360–1
 energy barriers 362–3
 in ^1H NMR 274
rotation, of plane-polarized light (optical rotation) 309–10
ruminants, cellulose digestion in 1147
ruthenium, as catalyst 1099–100
 for alkene metathesis 1023–7
 for asymmetric reduction of carbonyl group 1115–17
 for hydrogenation 535
 in asymmetric hydrogenations of alkenes 1116–19
- ## S
- s orbital 84–5
SAC *see* specific acid catalysis
saccharides 1146–7
saccharin, synthesis of 485
 para-toluenesulfonic acid as by-product 227
S-adenosyl methionine (SAM) 1136–7, 1157–8, 1160
salbutamol, protecting group strategy in synthesis of 552
salen (salicyllylenediamine) ligand 1122–3, 1179
salicylic acid, synthesis and ^{13}C NMR spectrum 409, 481–2
salmefamol 530
SAM (S-adenosyl methionine) 1136–7, 1157–8, 1160
sandalwood oil, fragrance 942
sandaverine, synthesis of 793
santene 942
saponification 212
saturated carbons, protons attached to in ^1H NMR 272–6
saturated fats 31, 211, 536
saturated fatty acids 1161
saturated, meaning of 29
Saytsev's rule 399
SBC *see* specific base catalysis
 $s\text{-Bu}$ *see* $sec\text{-butyl}$
Schiff base 235
Schlosser's base 1008, 1019
Schotten, Carl 203
Schotten–Baumann method 203
Schreiber, Stuart L. 929–30
Schrock, Richard 1025, 1084
 $s\text{-cis}$ 879–80
scurvy, cause and treatment 1141
Seagal, Irving 1171
sea-hare (*Dolabella*), anticancer agent from 861
seaweed pheromone, [3,3]-sigmatropic rearrangement of 915
 $sec\text{-butanol}$, inversion by $\text{S}_{\text{N}}2$ 343
- $sec\text{-butyl}$ 26–7
second law of thermodynamics 246
second-order reaction 258–9, 329, 331–3
secondary carbon, meaning of 27
 carbon, $\text{S}_{\text{N}}2$ at 341–3, 347, 380–1
secondary metabolism 1134, 1156
selectivity *see also* chemoselectivity, regioselectivity, and stereoselectivity 528
selectride *see* L-selectride, K-selectride
selenium dioxide, in allylic oxidation of alkenes 919
selenium, and sulfur compared 686
 oxidation to selenoxides 685–6
selenoxides, by oxidation of selenides 685–6
 elimination to form alkenes 686
 in [2+3]-sigmatropic rearrangements 918–19
self-condensation, avoiding 585–613
 in aldol reactions 616–18
semicarbazide 232
semicarbazone 232
semipinacol rearrangement 947–9
separation of enantiomers 322–7
septamycin, step in synthesis of 218
serine L-serine, as starting material in asymmetric synthesis 873–5, 1107
serine 554, 1104
serotonin 1, 755, 777
serricornin 4
seven-membered ring synthesis, by [4+3] cycloaddition 893–4
sex hormone 379, 949, 1167
S-glycosides 1145–6
shape, of molecules 80–105
Sharpless, K. Barry 1116
Sharpless asymmetric aminohydroxylations (AA) 1120
Sharpless asymmetric dihydroxylations (AD) 1120, 1123–6
Sharpless asymmetric epoxidation (AE) 1120–3, 1172
Sharpless 'click' synthesis of triazoles 775
shell, in electronic structure 86
shielding, in NMR 54, 270
shifts, chemical *see* chemical shifts
 sigmatropic 919 *see also* sigmatropic shifts
shikimic acid 1154–6, 1163
 ^{13}C NMR spectrum 409
 in synthesis of oseltamivir (Tamiflu) 1175
 pathway 1154–6
short-cuts (short-hand), allowable when drawing mechanisms 204, 217, 267
shower gel, ingredients of 6–8
Si and *Re*, in assignment of prochiral faces and groups 856–7
 σ bond, as a nucleophile 113, 119
 σ orbital 91–5
 σ^* orbital 91–5
 σ , substituent constant 1042–3
 σ -complex 1071
 σ -conjugation 484
sigmatropic 910
[1,3]-sigmatropic hydrogen shifts 921, 919–22
[1,5]-sigmatropic hydrogen shifts 919–21
[1,7]-sigmatropic hydrogen shifts 921

- [2,3]-sigmatropic rearrangement 917–19
[3,3]-sigmatropic rearrangement 731, 909–17
in Fischer indole synthesis 776
in synthesis of citral 915
of silyl enol ethers and lithium enolates 914
sigmatropic reactions (rearrangements) 909–22
reversibility of 918
sigmatropic shifts 919–21
silanes 656, 668
alkynyl, for protection and activation 671–2
allyl, as nucleophiles 675–7
aryl, *ipso* substitution with electrophiles 672–3
reactivity of, compared to alkenes 675
regioselectivity of reactions of 672–7
vinyl and aryl and allyl, reactions with electrophiles, summary 676
vinyl, electrophilic substitution of 673–4
sildenafil *see* Viagra
silica, SiO_2 325
silicon, affinity for electronegative atoms 668–9
compared with carbon 668–74
in organic chemistry 669–77
nucleophilic substitution at 469, 669
 β -cation stabilization by 672
silkworm, pheromone of 692
silver nitrate, in rearrangement of neopentyl iodide 940
silver oxide, as halogen-selective Lewis acid 934
silyl enol ethers, [3,3]-sigmatropic rearrangement of 914
 ^1H NMR spectrum 280–1, 282
alkylation of 595
as specific enol equivalent 624, 466–7
for regioselective halogenation 469
formation, from lithium enolates 466
thermodynamic control in 599–600, 636
in aldol reactions 626
in conjugate additions 608–9
of esters 631
palladium catalysed oxidation to enones 1097
reaction with PhSCl 470
stability, influence of substitution on 600
silyl ethers,
as protecting group 549–50, 635, 670
for alcohols 670
cleavage by TBAF 669
from acyloin reaction of esters with TMSCl 984
removal of 550
silyl groups, as ‘super-protons’ 671–3
silyl halides, regioselective reaction with enolates 466–7
silyl ketene acetals 609
silyl triflates 670
silylating agents, in conjugate addition reactions 508
Simmons-Smith reaction 1009, 1017–18
single bonds, region in IR spectrum 65
single electron reductions 973
singlet carbene *see* carbene, singlet
singlet, in ^1H NMR 286
singly occupied molecular orbital *see* SOMO
Singulair *see* montelukast
sinigrin 1145
sirenen 1018
six-membered rings 456, 457–74
 ^1H NMR of axial vs equatorial substitution 818–19
conformational preference in 826–32, 837–9
equatorial vs axial attack 825–32
fragmentation of in synthesis of nootkatone 968
geminal (^2J) couplings in 819–20
how to draw 371–4
opening of epoxides fused to 836–9
rate of reaction 806–7
 $\text{S}_{\text{N}}2$ reactions on 379–81
stereochemical control in 826–32, 837–9
synthesis by [4+2] cycloadditions 878–93
vicinal (^3J) coupling in 797–9, 802
16-electron complexes 1070
skeleton, of insects and crustaceans 1147
Skraup quinoline synthesis 781–2
skunk, smell of 4, 657
small rings, definition of 368, 806
effect on pK_a 794
smell, and stereochemistry 1102–3
Smith, Kline and French 178
SmithKline Beecham 178
 $\text{S}_{\text{N}}1$ and $\text{S}_{\text{N}}2$ *see also* substitution
 $\text{S}_{\text{N}}1$ and $\text{S}_{\text{N}}2$ mechanisms, choice between 333, 347
contrasts between 342–7
effect of leaving group 347–52, 357–8
effect of nucleophile 352–8
electronic effects 346–7
kinetic evidence for 329–33
reaction rate and structure (table) 342, 345–6, 347, 355–6
relative rates compared 345–6
solvent effects 344–6
stereochemical consequences 343–4
steric effects 342–3, 380–1
 $\text{S}_{\text{N}}1$ reaction, competition with $\text{E}1$ elimination 467–8
energy profile diagram 334
examples of 336, 558
of allyl systems 576
regioselectivity in 336–7
with aromatic electrophiles *see* nucleophilic aromatic substitution, $\text{S}_{\text{N}}1$ mechanism
with benzene as nucleophile 477
 $\text{S}_{\text{N}}2$ reaction 340–2, 557
at secondary centre 341–3, 347
at tertiary centre 343, 347, 705
effect of nucleophiles, (tables) 355–6
in opening of epoxide 438
inversion of stereochemistry in 439–41
loose *see* loose $\text{S}_{\text{N}}2$
molecular orbitals and 356
on allylic compounds 574, 578–9
on six-membered rings 379–81
stereospecificity of 853
transition state of 340–1, 343
 $\text{S}_{\text{N}}2'$ reaction 574
compared with $\text{S}_{\text{N}}2$ 574–5
 $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ *see* nucleophilic aromatic substitution
 $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ *see* electrophilic aromatic substitution
soap 212, 1148
 SOCl_2 *see* thionyl chloride
sodium, for reduction of carbonyl group 973, 981, 983–4
sodium acetylide, from deprotonation of acetylene 171, 187, 189
sodium amalgam, as reducing agent in Julia olefination 686
sodium amide, as base 170–1, 187, 589
in formation of benzyne 523–5
sodium borohydride 131–2, 193, 251, 253 *see also* borohydride chemoselectivity of reactions with carbonyl compounds 132
comparison with lithium aluminium hydride 132
for reduction of aldehydes and ketones 130–2, 530–1
in demercuration 444–6
in radical chain reactions 994
mechanism of reduction with 131
reduction of lactones 617
of α,β -unsaturated carbonyl compounds 506, 536–7
of α,β -unsaturated nitro compounds 511
sodium bromide, insolubility in acetone 255
sodium chloride, bonding in 96–7
energy level diagram of 97
in Krapcho decarboxylation of esters 598
reaction with sulfonic acid 477
sodium cyanide *see* cyanide
sodium cyanoborohydride 234
sodium enolates 589, 607
sodium ethoxide, as a base 644, 596
sodium hexamethyldisilazide (NaHMDS) 589
sodium hydride, as base in Claisen condensation 645, 654
sodium hypochlorite (bleach) 195, 1123
sodium in liquid ammonia, as reducing agent 542–3, 682
sodium iodide, solubility in acetone 255
sodium nitrite, in formation of diazonium compounds 521
in nitrosation of enols 464–5
sodium periodate 443, 661
sodium triacetoxyborohydride 234
sodium trichloroacetate, in dichlorocarbene synthesis 1009
sodium triphenylmethyl, as base 643
sodium vapour lamps 82
soft and hard nucleophiles 357, 658
radicals 998
Solanaceae alkaloids 1156
solanine, alkaloid 1156
solenoid 277
solubility, of acids and bases 163–4
solvation, of salts by water 255
solvent choice, for ionic salts 187, 345
for organometallics 187
in organic reactions 255
solvent effects, in $\text{S}_{\text{N}}1$ and $\text{S}_{\text{N}}2$ 344–6

- solvent isotope effect, use in determining reaction mechanisms 1055–6
 solvent peak, in ^{13}C NMR 55
 solvent, as catalyst 256–7
 as nucleophile 337–8, 345–6, 353
 as reagent 255 *see also* solvolysis
 choice of, for ionic salts 187, 345
 classes of (protic, aprotic, polar, non-polar) 163, 255–6
 deuterated, for NMR 272, 284–5
 dielectric constants (polarity) of (table) 256
 effect on Diels–Alder reaction 888
 effect on reaction rates and products 255–7
 effect on $\text{S}_{\text{N}}1$ vs $\text{S}_{\text{N}}2$ substitution reaction 344–6
 for organolithium and Grignard reagents 186, 255, 795
 in limiting pK_a 170–1
 pyridine as 337, 726
 solvolysis 337–8, 931–2
 SOMO (singly occupied molecular orbital) 976–7, 995–7
 Sonogashira coupling 1083, 1087–8
 sp orbital 102
 sp² orbital 100–2
 sp³ orbital 99–100
 sparteine 1113–14
 spearmint odour, (*R*)-(*–*)-carvone 1102–3
 specific acid catalysis (SAC) 262, 1053
 evidence for 1053–5
 in acetal hydrolysis 1059
 in dienone–phenol rearrangement 1054
 in ester hydrolysis 1053
 inverse solvent isotope effect in 1054–5
 specific base catalysis (SBC) 262, 1053
 evidence for 1055–6
 in epoxide opening 1055
 in hydrolysis of ester 1056
 specific enol equivalents (table) 624–5
 for aldehydes and ketones 591–5, 595, 632, 634
 for control of acylation 648–52
 for esters 631
 from 1,3-dicarbonyl compounds 628
 Wittig reagents as 627
 specific rotation 310
 spectrometry, mass *see* mass spectrometry
 spectroscopic methods, for identification of unknown compounds 72–8, 418–22
 summary of 46, 408
 spectroscopy 43
 and rates 374
 EPR (ESR) *see* EPR
 for detection of reactive intermediates 419–20
 NMR *see* NMR, ^1H NMR or ^{13}C NMR
 sphingosine 683
 spider toxin, synthesis of 236–7
 spin, of electrons 84
 spin-flipping, in carbenes 1014–15
 spiro compounds 432, 653
 chirality of 320
 spiroacetals 803
 spirocycles, stereoselectivity in 847
 synthesis via pinacol rearrangement 946
 spiroepoxides 432
 spiroketals 803
 square brackets, in nomenclature of sigmatropic rearrangements 910
 in terminology of cycloadditions 894
 stability, of cyclic and acyclic hemiacetals and acetals 223, 227, 247
 of radicals, factors affecting 977–9
 of tetrahedral intermediates 200–1, 218–20
 stability, relative, of *cis* vs *trans* alkenes 241
 stabilized ylids 689–90, 691–3
 staggered conformation 363–4
 stannanes, in Stille coupling 1084–7
 star anise 1175
 starting materials, choosing, for synthesis 711–12
 stationary phase, chiral, for determination of enantiomeric excess 1111
 in chromatography 325–7
 Staudinger reaction 1176
 stearic acid (octadecanoic acid) 212, 536, 1161
 stereochemical memory 835
 stereochemistry 302–27
 absolute 313
 control of 1102–33
 as means of determining reaction mechanisms 1063–7
 cis vs *trans*, and coupling constants 815
 drawing 21
 effect on fragmentation 962–4
 elucidation using NOE 799–800
 in rings, control of 825–51
 in $\text{S}_{\text{N}}1$ and $\text{S}_{\text{N}}2$ reactions 343–4
 indication of neighbouring group participation 932–4, 936–7
 inversion of in Mitsunobu reaction 350–1
 of [2,3]-sigmatropic rearrangements 917–18
 of electrocyclic reactions 925–6, 929
 of epoxide opening 352, 354
 of ester formation 351
 of sigmatropic shifts, summary 919–21
 of sugars 1142–5
 relative 313
 control of 825–76
 stereoelectronic effects 789–824
 and conformation of saturated heterocycles 801–5
 anomeric effect 801–3
 explanation for Baldwin's rules 810–14
 in acyclic acetals 804
 in esters 804–5
 orbital requirements for 804
 summary 801
 stereogenic centre 306–7
 how to draw 309
 nitrogen as in aziridine 794
 compound with more than one 313–17
 stereoisomers 303, 306, 309, 311, 361
 number of possible 316–18
 of imines and oximes 231
 of substituted cyclohexanes 376–8
 stereoselective, definition of 396, 852
 stereoselectivity, effect of chelation 862–5
 Felkin–Anh control 864
 in [2+2] cycloadditions 897, 900–1
 in reactions of vinyl silanes 673–4
 in alkylation of enolates 603, 604–5, 867–8
 in bicyclic molecules 839–49
 bridged bicyclic compounds 839–41
 fused bicyclic compounds 841–6, 848–50
 spirocyclic bicyclic compounds 846–7
 in cyclic molecules 825–51
 in Diels–Alder reaction 881–9
 in five-membered rings 834–6
 in four-membered rings 833
 in synthesis of alkenes, summary 693
 of Alder ene reaction 895–6
 of alkene dihydroxylation 905–6
 of alkene hydrogenation 842, 845
 of allylic substitution using palladium 1088–92
 of carbonyl ene reaction 896
 of catalytic hydrogenation 535
 of Claisen rearrangement 910–11
 of electrophilic addition to alkenes 439
 of elimination reactions 678, 853–5
 of epoxidations of alkenes 514, 866–7
 cyclic alkenes 843–4, 850–1, 855
 of rearrangement reactions 957–8
 of the Heck reaction 1081–2
 of the Julia olefination 686–7
 of the Wittig reaction 690–3
 with cyclic transition states and cyclic intermediates 847–51
 stereospecific, definition of 396, 852
 stereospecificity, in cross-coupling reactions 1082
 in epoxidation of alkenes 430–1, 514, 854–5
 in synthesis of alkenes 688–93
 of electrophilic addition reactions 440–1, 853–4
 of epoxide opening reactions 854
 of iodolactonization reactions 853–4
 of Peterson elimination 688–9
 of singlet vs triplet carbene reaction with alkenes 1014–15
 of $\text{S}_{\text{N}}2$ reactions 853
 steric hindrance 129
 effect on reactivity of radicals 979
 effect on regioselectivity of electrophilic aromatic substitution 483
 in nucleophilic additions to carbonyl compounds 129
 in $\text{S}_{\text{N}}1$ and $\text{S}_{\text{N}}2$ reactions 342–3, 380–1
 steroids 639, 848–50, 1156, 1167
 conformation of 379, 841
 synthesis in nature 1167
 stilbene, asymmetric dihydroxylation of 1124
 epoxidation of 431
 reaction with NBS and water 441
 Stille coupling 1083–5
 stomach, pH of 163
 Stork, Gilbert 634
 strain, in rings 366–8
 s-trans 804–5, 879–80
 conformation, of esters 804–5
 Strecker reaction 236, 307–8, 324
 Streptomyces fungi 1020

- stretching frequency, in IR 64 *see also* IR spectra
 structural variation, for determination of reaction mechanisms 1034, 1036, 1040–8
 structure determination 43–78, 407–26
 by ^1H NMR 269–301
 by degradation 1037
 structure, of molecules 80–105
 strychnine 25, 745
 styrene, reaction with hydrogen bromide 433
 substituent constant, σ 1042–3
 substituent effects, in Hammett relationship 1041–8
 substituents, axial and equatorial 371, 374–7
 effect on radical stability 977
 effect on ring-forming reactions 808–10
 substitution *see also* $\text{S}_{\text{N}}1$, $\text{S}_{\text{N}}2$
 and elimination, competition between 384–6
 aromatic *see* nucleophilic or electrophilic aromatic substitution
 at saturated carbon and $\text{C}=\text{O}$ compared 355–6
 at the carbonyl group 197–221, 262–3
 with loss of $\text{C}=\text{O}$ 222–39
 kinetic studies and mechanisms 257–63
 compared with elimination 404–5
 electrophilic, aromatic *see* electrophilic aromatic substitution
 in acyl chlorides 198–9, 202–3, 218
 in anhydrides 198–9
 intramolecular, in synthesis of saturated heterocycles 812
 nucleophilic aromatic *see* nucleophilic aromatic substitution
 nucleophilic, at saturated carbon 328–59
 see also $\text{S}_{\text{N}}1$, $\text{S}_{\text{N}}2$
 effect of neighbouring group on rate of 931–2
 intramolecular $\text{S}_{\text{N}}2$, in synthesis of saturated heterocycles 805–10
 mechanisms compared 328–9
 stereospecificity of 853
 radical 972–3
 substitution, stereochemistry and 343–4
 substrate control, in asymmetric synthesis 1107–13
 succinic anhydride, Friedel–Crafts acylation with 494, 722
 sucralose 1146
 sucrose 3, 29, 32, 1146
 Sudafed 314
 suffixes, in names of compounds 35
 sugars 1134–5, 1142–7
 amino 1147
 as examples of stable hemiacetals and acetals 229, 808
 conformation of 801–2
 in cell membranes 1147
 protection of 808
 stereoisomers of 315–16
 sulfa drugs 753–4
 sulfamethoxazole 753
 sulfamethoxypyridazine 753
 sulfanilamide 565
 sulfapyridine 565, 723
 sulfate, cyclic 1125
 sulfenate ester 918
 sulfene 403–4
 sulfenyl chloride 658–9
 sulfenylation, of silyl enol ethers 470
 sulfides 656–9, 660
 alkylation to give sulfonium salt 664
 by sulfenylation of enol ethers 470
 from thiols 336
 in mustard gas 935
 neighbouring group participation by 932, 934
 oxidation of 685
 retrosynthetic analysis of 697–8
 synthesis of, by $\text{S}_{\text{N}}2$ 354–5, 380
 sulfinate anion 659
 sulfite 657, 1125
 sulfonamide 657
 sulfonates 390, 657 *see also* toluenesulfonate, methanesulfonate
 as leaving groups
 sulfonation, of aromatic rings 476–7, 485–6, 490, 565
 regioselectivity of 565
 sulfone 656, 657, 659–60
 anion from 663, 664
 allylic, conjugate addition of 664
 as activating substituent in nucleophilic aromatic substitution 519
 reaction with aldehydes 686
 sulfonic acids 659, 476–7 *see also* toluenesulfonic acid, methanesulfonic acid
 by sulfonation of aromatic compounds 485–6
 in regiocontrolled aromatic substitution 565
 sulfonium salt 658–9, 664–5
 in *S*-adenosyl methionine 1136
 sulfonium ylids 665–7, 1018
 sulfonyl chlorides *see also* toluenesulfonyl chloride, methanesulfonyl chloride
 sulforaphane 1145–6
 sulfoxides 659, 660
 activating substituents in nucleophilic aromatic substitution 519
 alkylation of 661
 allylic, in [2,3]-sigmatropic rearrangements 918
 as oxidizing agent 545
 chiral 660
 elimination to form alkenes 684–5
 oxidation 685
 stabilization of anion by 661
 sulfoxonium ylids 667–8
 sulfur compounds, basicity and pK_a 660, 663
 smell of 4
 sulfur dioxide 658
 sulfur heterocycles, saturated, reactions of 795
 sulfur nucleophiles, in $\text{S}_{\text{N}}2$ 354–5, 380
 sulfur trioxide, electrophilic aromatic substitution by 485–6
 sulfur ylids *see also* sulfonium ylids, sulfoxonium ylids
- sulfur, bond strengths to 657
 comparison with selenium 686
 crystalline 657
 electronegativity of 657
 functional groups containing 659–60
 in organic chemistry 656–68
 oxidation states of 657
 stabilization of adjacent anion 660, 795
 versatility of 657
 sulfuric acid, as dehydrating reagent 637
 for hydrolysis of nitrile to carboxylic acid 586
 in catalysis of E1 elimination of alcohols 389
 in E1 elimination 383–4
 pK_a of 170
 sulfuryl chloride 658, 659
 sumatriptan, structure and synthesis 755, 777, 778
 superacid 334–5, 485
 supercritical carbon dioxide 1136
 superglue 6
 superimposable mirror images, and chirality 303–4
 super-protons, silyl groups as 671–3
 suprafacial 892
 in sigmatropic rearrangements 913
 Suzuki, Akira 1084
 Suzuki coupling 1083, 1085–7
 Swern oxidation 545, 626, 667–8
 mechanism of 668
 swine flu 1174–5
 symmetric stretch, in IR spectra 67, 70
 symmetry, centre of 320–2
 planes of 304–6, 312, 320–1
 planes of, centres of, and axes of, summary 322
 syn aldol product 868–71
 syn diols, from alkenes and osmium tetroxide 905–6
 syn/anti nomenclature 858
 synclinal (gauche) conformation 365–6
 syn-periplanar 365–6
 Syntex 325
 synthesis, asymmetric 1102–33
 diversity orientated 1180
 of natural products 872–5
 planning *see* retrosynthetic analysis
 synthon 695–6, 712
 donor and acceptor 712, 719–20
 systematic nomenclature 34–41

T

- Taber, Douglass F. 1020
 Tamao oxidation *see* Fleming–Tamao oxidation 673
 Tamiflu *see* oseltamivir
 tamoxifen, synthesis of 393
 tandem reactions 603–5, 640
 taranabant 1117
 tartaric acid 31, 317–18, 1105
 tautomerism 629
 in NMR 449–50
 in thioamide 772
 keto-enol 450–1

- of 1,3-dicarbonyl compounds 457–8
of carboxylic acids 451
of hydroxypyridines 728
of imidazole 451
of imines 456–7
of tetrazole 744
of triazoles 743
tautomers 629
Taxol (paclitaxel) 1169–70
 geminal (J^2) coupling in 820
 synthesis via pinacol radical reaction 982
tazadolene 717
TBAF (tetra-*n*-butylammonium fluoride) 550, 669
TBDMS (*tert*-butyldimethylsilyl), as
 protecting group 549–50, 670
TBDPS (*tert*-butyldiphenylsilyl), as alcohol
 protecting group 670
t-Bu, *t*-butyl *see* *tert*-butyl
TCP 480
temperature, convenience of –78 °C 253
 effect on equilibrium constants 248–9
 effect on rates of reaction 250–3, 257, 266
TEMPO (2,2',6,6'-tetramethylpiperidine
 N-oxide) 975
ten-membered ring, conformational drawing
 of 637
 formation, using Stille coupling 1084
terephthalic acid 210
termination, of radical reactions 572–3
termite, defence mechanism 501, 623, 624
 pheromone of 685
termolecular reactions 260–1
terodilin 702
terpenes 1156, 1164–7
terpenoid 274
tert-butanol, ^{13}C NMR spectrum 62
 ^1H NMR spectrum 283
 as solvent 1123
 in E1 elimination reaction 383–4
 reaction with HBr in synthesis of *tert*-butyl
 bromide 329
 reaction with thiols in synthesis of sulfide
 336
tert-butoxide, as base in E2 elimination 386
 see also potassium *tert*-butoxide
tert-butyl bromide, by reaction of *tert*-butanol
 with HBr 329
 in E2 elimination reaction 382–3
tert-butyl cation, ^1H and ^{13}C NMR spectrum
 940–1
tert-butyl ester, as blocking group in pyrrole
 synthesis 761
 as protecting group 556
 S_N1 cleavage of 598
 use of to avoid Claisen self-condensation
 589
tert-butyl group 27
 ^1H NMR spectrum 273–4
 effect on conformation of cyclohexanes
 377–8
tert-butyl hydroperoxide, use as oxidant 919,
 1120–2
tert-butyl methyl ether, ^1H NMR spectrum 61
tert-butylamine, ^1H NMR spectrum 283
tert-butylcyclohexanol 311, 797
tert-butyldimethylsilyl *see* TBDMS
tert-butyldiphenylsilyl *see* TBDPS
tert-butyloxycarbonyl *see* Boc
tert-butylthiol 4, 283
tertiary amine, as non-nucleophilic base 455
tertiary carbocations, stability 334–5
tertiary carbon, meaning of 27
Terylene (polyester) 210
TES (triethylsilyl), as alcohol protecting
 group 670
testosterone 25, 1167
tet nomenclature, in Baldwin's rules 810–9
tethers, for regio and stereocontrol 568–9,
 847–8
tetraalkylammonium chloride, as phase
 transfer catalyst 585
tetracarbonyl ferrate, iron acyl complex from
 1076
tetradecanoic acid (myristic acid) 211
tetrahedral angle 18
tetrahedral intermediate 199–202
 evidence for existence 201–2
 formation in rate-determining step 258
 stability of 200–1, 218–20
tetrahedrane 420–1
tetrahydrofolic acid 754
tetrahydrofuran *see* THF
tetrahydropyrans 479 *see also* THP
 anomeric effect in 802–3
 synthesis by ring-closing reaction 805
tetrahydropyranyl *see* THP
tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0)
 [Pd(PPh₃)₄] 12, 1072
tetralin, from naphthalene 161
tetralone, regioselective synthesis of 568
2,2',6,6'-tetramethylpiperidine (TMP) 793
2,2',6,6'-tetramethylpiperidine *N*-oxide
 (TEMPO) 975
tetramethylsilane (TMS), in ^1H NMR 55–6,
 270
tert-*n*-butylammonium fluoride *see* TBAF
tert-*n*-propylammonium perruthenate *see*
 TPAP
tetrazole, as carboxylic acid substitute in
 medicinal chemistry 744, 774
 by [3+2] cycloaddition of azide and nitrile
 774, 904
 pK_a of 744
 retrosynthetic analysis of 774
 structure and tautomerism 725, 744
 use in one-step Julia olefination 687–8
tetrodotoxin, structure of 790
TFAE (2,2,2-trifluoro-1-(9-anthryl)ethanol)
 1111–12
theobromine 1137
thermal cycloadditions *see* cycloadditions
thermodynamic and kinetic control 264–6
 in conjugate vs direct addition reactions
 605–6
 in electrophilic aromatic substitution 566
 in reactions of sulfur ylids 666–7
thermodynamic control, in acetal formation
 808, 835, 1143
 in conjugate addition 504–5
 in Diels–Alder reactions 884
 in electrophilic addition 434–6
in enamine formation 592
in enolate and enol ether formation
 599–602, 636
in intramolecular aldol reaction 637
in reactions of sulfonium ylids 667
in ring-closing reactions 808–10
in synthesis of aromatic heterocycles 758
in synthesis of *Z*-alkenes 264–6
of enolate conjugate addition 605
thermodynamic enolate, formation of 636
thermodynamic silyl enol ethers, formation
 of 636
thermodynamic stability, vs kinetic stability
 250
thermodynamics, second law of 246
thermodynamics, summary of principles 249
THF (tetrahydrofuran) 39, 794
 decomposition by organometallics 253,
 795
 in lithium enolate complex 625–6
 ring opening of 794
thiadiazole, 1,2,5- 752, 785
thiazoles 725, 751, 771–2
thienamycin 816–17
thiranium *see* episulfonium
thioacetals 657, 661–2 *see also* dithianes
 for removal of carbonyl groups 540
 hydrolysis of 663
 of glucose 1144
thioacetate, as nucleophile in S_N2 355
thioamide 772
thioate anion 657, 658
thiocarbonyl compounds, stability of 662
thiocetic acid, ^{13}C NMR spectrum *see* lipoic
 acid
thioesters 355
 compared with esters 1153
 of coenzyme A 1152–3
thioether *see* sulfide 659
thiol 27, 657–8
 in glutathione 1140
 reaction with epoxide 121–3
 sulfide from 336
thiolate anion 659
 conjugate addition to nitroalkene 904
 in nucleophilic aromatic substitution 517,
 728
 in Payne rearrangement 938–9
thiols 4
 as nucleophiles 354–5
 from hydrogen sulfide and alkene 434–5
 in conjugate addition 500–1, 506–8, 582
 oxidation to disulfides 1140
thionyl chloride, in synthesis of acyl
 chlorides 214–15, 462, 658
thiophene 735–7
 desulfurization 737
 electrophilic aromatic substitution
 reactions 735, 737
 from 1,4-dicarbonyl compounds 759
 oxidation of 739
 reaction with butyllithium 737
 regioselectivity in reactions of 735
 sulfone 739
 sulfoxide 739
thiophenesaccharin, synthesis of 582

- thiophile 918
 third-order kinetics 260
 Thorpe–Ingold effect 808–10
 THP (tetrahydropyran, -yl) 469, 550–1, 794
 three-dimensional structures, drawing 21
 three-membered rings *see also* cyclopropane,
 epoxide, aziridine etc.
 conformation of 369
 effect on ^1H NMR 414, 815
 fragmentation of 967
 rate of formation 806–7
 threonine 554
 thromboxane antagonist 705
 thromboxane 714, 1156, 1162
 thujone 1156
 thymidine 1138
 thymine 1136
 thymoxamine, synthesis of 521–2
 Tiffeneau–Demjanov rearrangement 949,
 956–7
 timolol 752, 785–6
 tin, decline in use of 1099
 for reduction of aromatic nitro groups 495
 tin hydrides, in radical carbon–carbon bond
 formation 993–4
 tin tetrachloride, as Lewis acid 595
 tin(II) chloride, for reduction of diazonium
 salt to hydrazine 777
 TIPS (triisopropylsilyl), as alcohol protecting
 group 670
 titanium alkoxide, in Sharpless asymmetric
 epoxidation 1120–2
 titanium tetrachloride, as Lewis acid 595,
 609, 626, 676
 titanium tetraisopropoxide, as Lewis acid
 1122
 titanium, use in McMurry reaction 982–3
 TMP (2,2,6,6-tetramethylpiperidine) 793
 TMS *see* trimethylsilyl, trimethylsilane
 TNT (2,4,6-trinitrotoluene) 30, 176
 tolmetin, synthesis of 734
 toluene 37
 bromination of 484–5
 protonation of 485
 sulfonation and chlorosulfonation of 485–6
 toluenesulfinate, as leaving group 344, 349,
 380, 390–1, 664, 948
 toluenesulfonate esters (tosylates), synthesis
 from alcohols 349, 403
 as alkylating agents 596
 toluenesulfonic acid (PTSA, TsOH, tosic acid)
 227, 389, 485, 627
 toluenesulfonyl azide 1006–7
 toluenesulfonyl chloride (tosyl chloride,
 TsCl) 344, 349, 658, 659
 toluenesulfonyl hydrazine, -one *see*
 tosylhydrazine, -one
 topanol 354 50, 61–2
 Toray process 986
 torsion angle 364
 toxic *see* toluenesulfonic
 tosyl *see* toluenesulfonyl
 tosylate *see* toluenesulfonate
 tosylhydrazine, in Eschenmoser
 fragmentation 965
 tosylhydrazone 965, 1007–8
 TPAP (*tetra-n*-propylammonium
 perruthenate) 545
 tranquillizers 793
trans and *cis* coupling constants, and ring
 size 814–17
trans-alkenes *see* alkenes, *trans*
 transannular strain, in medium rings 807
trans-cycloheptene 679
trans-cyclooctene 679
trans-decalin 378–9, 381, 841
trans-diaxial opening, of epoxide 849
trans-enolate, in aldol reactions 868–71
 transesterification 209–10
 transfer hydrogenation 1115–17
trans-fused bicyclic rings 841–2, 848–50
trans-hexatriene, conformations of 145
 transition metal catalysis, gold 1099
 palladium 1069–99
 ruthenium 1099–100
 transition metal complexes, bonding and
 reactions in 1073–8
 chiral 1115–17, 1117–26
 stability and 18-electron rule 1070
 transition metals, as oxidizing agents 194–5
 in formation of carbenes 1007
 valence electrons of, table 1070
 transition state, cyclic, to control
 stereochemistry in reactions 850–1,
 862–5, 869–70
 definition of 251, 253
 effect of solvent on 256
 experimental investigation of 1041–8
 Felkin–Anh 859–62
 for amide C–N bond rotation 256
 for CBS reductions 1115
 for diastereoselective epoxidation 835–6,
 850
 for ring-opening of an epoxide 837
 Hammond postulate and 989
 how to draw 251
 in Baeyer–Villiger oxidation 956
 in catalysed reactions 254
 in Grignard reagent formation 185
 in reduction of a ketone with borohydride
 251
 mimic of by HIV protease inhibitors 1171
 of [2,3]-sigmatropic rearrangements 917
 of Alder ene reaction 896
 of Claisen rearrangement 910–11
 of Diels–Alder reaction 878, 885, 891
 of $\text{S}_{\text{N}}2$ reaction 340–1, 343
 Zimmerman–Traxler 869–70, 1130
 transmetalation 189, 218, 1083–8
trans-retinal, ^{13}C NMR spectrum 409
trans-stilbene, asymmetric dihydroxylation
 of 1124
 epoxidation of 431
 travel sickness, drug for treatment of 791
 trialkylborane 446
 trialkylsilyl chloride, for protection of
 hydroxyl group 549–50
 trianions, chemoselective reactions of 547
 triazine, 1,3,5-, structure and conformation
 of 804
 triazole, pK_a of 743
 reaction with epoxide 743
 triazoles 725
 1,2,3-, synthesis, from azide and alkyne
 776
 1,4-disubstituted, selective synthesis of 775
 acid/base properties in 743
 by [3+2] cycloaddition 775
 in fungicides 11
 tautomerism of 743
 tributyltin hydride 991–4
 trichloroacetaldehyde, hydration of 134–5
 2,4,6-trichlorophenol 480
 2,4,6-trichlorophenyl ester, for activation of
 carboxylic acids 558–9
 trienes, cycloaddition of 894
 electrocyclic ring closing of 922–3
 triethylamine, pK_a of 174, 791
 triethylsilane, as reducing agent 668, 1175–6
 triethylsilyl *see* TES
 2,2,2-trifluoro-1-(9-anthryl)ethanol (TFAE)
 1111–12
 trifluoroacetic acid, ^{13}C NMR spectrum
 416–17
 pK_a of 176
 trifluoromethylbenzene, nitration of 487
 trifluoromethyl group 487, 519
 trifluoroperacetic acid *see* peroxy
 trifluoroacetic acid
trig nomenclature, in Baldwin's rules 810
 triglyceride 1148
 triisopropylsilyl *see* TIPS
 trimethoprim 770–1
 trimethylenemethane 1091–2
 trimethyloxonium fluoroborate *see*
 Meerwein's salt
 trimethylphosphite, as nucleophile for sulfur
 918
 trimethylsilyl (TMS), as protecting group 670
 as 'super-proton' 671–3
 trimethylsilyl chloride, as electrophile 466–7
 for formation of silyl enol ethers 670
 in conjugate addition reactions 508
 in silyl enol ether formation 626
 use in acyloin reaction 983–4
 use in enolate trapping 632
 trimethylsilyl triflate, as Lewis acid with allyl
 silanes 676
 trimethylsilylacetylene 671–2
 trimetozine, synthesis of 791
 2,4,6-trinitrophenol (picric acid) 176
 2,4,6-trinitrotoluene *see* TNT 176
 triphenylmethyl *see also* trityl 337
 anion 643
 radical and dimer 973–5, 979
 triphenylphosphine, as nucleophile in $\text{S}_{\text{N}}2$
 358
 for reduction of azides 354, 1176
 for reduction of ozonide 443, 907
 in Mitsunobu reaction 349–51
 in synthesis of secondary allylic chlorides
 577–8
 in Wittig reaction 237
 to cause CO insertion into transition metal
 ligands 1076

triphenylphosphine oxide, as by-product of the Wittig reaction 238
 triple bonds, carbon–carbon *see* alkynes
 region in IR spectrum 65, 69
 stability and acidity 188
 triplet (codon) 1139
 triplet carbene 1010
 triplet, in ^1H NMR 289–92
 trisporol B 1086
 tritium (^3H , T), as radioactive label 1037
 Triton B (benzyltrimethylammonium hydroxide) 612
 trityl cation (triphenylmethyl cation) 337
 trityl chloride (TrCl), reaction with primary alcohols 337
 trivial names 33–4, 36–9
 tropinone 1157–8
 truffle, smell of 4, 657
 tryptophan 16, 554, 755, 1154
 as precursor to indole alkaloids 745
 X-ray crystal structure 20
 TsCl *see* toluenesulfonyl chloride
 TsDPEN, as chiral ligand 1115–17
 TsOH *see* toluenesulfonic acid
 turpentine 1164
 twist-boat conformation 370, 373–4, 378, 830, 839
 tyrosine 554, 1154
 alkaloids from 1159–61
 in synthesis of L-dopa 954

U

ulcer treatment drug, cimetidine 178–80
 ultraviolet absorption, for detection in HPLC 1111
 ultraviolet light, associated energy of 971
 for radical initiation 572
 ultraviolet-visible (UV-vis) spectroscopy 148–50
 umpolung 720
 Uncertainty Principle, Heisenberg's 83
 unimolecular reactions 259–60
 universe, number of atoms in 250
 unknown compounds, identification of 418–22
 unsaturated carbonyl compounds *see* α,β -unsaturated carbonyl compounds
 unsaturated fat 31, 536
 unsaturated fatty acid 1148, 1161–3
 unsaturated, meaning of 29
 unstabilized ylids 689–91, 693
 uracil 754, 1136
 uric acid 750–1
 UV *see* ultraviolet
 UV-visible spectra 148–50

V

valeren root oil 948
 valine 554, 1104
 chiral auxiliary from 1108
 Valium 326, 793
 vanadyl acetoacetone 850–1
 vancomycin 308, 1142

vanillin 9
 ^{13}C NMR spectrum 409
 Vaska's complex 1074
 venlafaxine 715–16
 vernolepin 508
 Viagra 723, 768–70
 vibrational spectroscopy 64
 vicinal ($\beta\beta$) coupling *see also* coupling 295, 300
 and ring size 814–17
 in saturated heterocycles 796–9, 802, 814–17
 in six-membered rings 797–9, 802

Villiger, V. 953
 Vilsmeier reaction 733–4, 746
 vinegar 28
 vinyl alcohol 456–7
 vinyl cation, structure and reactions of 264
 vinyl epoxides, synthesis and reactivity 1090
 vinyl group, coupling constants in 299–300, 293–4, 295
 vinyl halides, elimination to give alkynes 398
 from 1,2 dibromoalkenes 398
 vinyl silanes, molecular orbitals of 674
 alkenes from 673–4
 by reduction of alkynyl silanes 683
 vinylous 512
 violet oil 707
 vision, chemistry of 681
 vitamins

A, retrosynthetic analysis and synthesis of 708, 915
 B_{12} 38
 B_6 235
 C (ascorbic acid) 6, 1141, 1146
 ^1H NMR spectrum 275
 acidity of 458–9
 D, biosynthesis of 922, 927
 D_2 921, 927
 E, as radical trap 975
 vivalan, structure and synthesis 612
 Vollhardt, K. P. C. 548
 von Liebig, Justus 950

W

Wacker oxidation 1096
 Wadsworth–Emmons reaction *see* Horner–Wadsworth–Emmons reaction
 Wagner–Meerwein rearrangement 942–4
 water, addition to carbonyl group 133–5
 as a solvent for organic compounds 163–4
 as an acid and a base 167–8, 170
 as nucleophile 113
 as solvent in amide synthesis 177
 as solvent in Diels–Alder reaction 888
 concentration of, in water 169, 243
 deuterated (heavy water, D_2O), as NMR solvent 272, 284–5
 ionization constant (K_w) 168
 $\text{p}K_a$ of 169, 170
 reaction with carboxylic acid derivatives (hydrolysis) 206
 shape of molecule 82
 solvation of salts by 255
 Watson, James D. 1137

wavefunctions, of orbitals *see* orbital wavefunctions of wavelength, absorption and colour (table) 64, 149
 wave–particle duality 83
 W-coupling, in ^1H NMR 295–6, 301
 weak base, acetate as 263
 catalysis by 1057
 pyridine as 199–200
 wedged bonds 302
 Weinreb, S. M. 219
 Weinreb amides (*N*-methoxy-*N*-methyl amides) 219, 1112
 Wieland–Miescher ketone 845
 wiggly bonds 306, 680
 wiggly line, meaning of 21
 wild type enzymes 1180
 Wilkinson, G. 1084, 1117–18
 Wilkinson's catalyst 1074, 1117–18
 Williamson ether synthesis 340
 wine, chemical responsible for taste of corked 790
 health benefits of 6, 1164
 wing-shaped, conformation of cyclobutane 369

Wittig, Georg 237

Wittig reaction 237–8, 570, 689–93

examples of 628, 1121

in retrosynthetic analysis 720

stereoselectivity and mechanism 689–93

Wittig reagents, as specific enol equivalents 627

Wolff rearrangement, of α -carbonyl carbene 1021

Wolff–Kishner reduction 540

Woodward, Robert 892

Woodward–Hoffmann rules 892–3

and [1,5]-sigmatropic hydrogen shifts 920–1

and [2,3]-sigmatropic rearrangements 917–18

and [2+2] photochemical cycloadditions 897

and [3,3]-sigmatropic rearrangements 912

and Alder ene reaction 895

and Diels–Alder reaction 892–3

and electrocyclic reactions 923–4

X

X, as abbreviation for halogen 30

xanthine oxidase 751

xanthine, oxidation to uric acid 751

XantPhos 1093

X-ray crystallography 44–5

xylene, as solvent 358

xylose 316

Y

yew tree 1170

ylid (ylide) 237

from carbene attack on lone pair 1023

phosphorus, in aldol reaction 627, 628

in Wittig reaction 237, 689–93

stabilized and unstabilized 689–93

sulfur, for formation of epoxides 665–7

Z

Z/E-alkenes, calculating energy difference between 265
Z-alkenes *see* alkenes
Zantac *see* ranitidine
zeolite 226
Ziegler–Natta polymerization 1076

zig-zag, drawing carbon chains as framework 18–19
Zimmerman–Traxler transition state, for aldol reaction 869–70, 1130
zinc carbenoid, in Simmons–Smith reaction 1009, 1017
zinc enolates, [4+3] cycloaddition reaction of 893–4
formation of 631
zinc, as reducing agent 494, 658–9, 899, 902
organometallic derivatives of 189
Zovirax *see* acyclovir
zwitterion 167, 174
of glycine, ^1H NMR spectrum 284–5