



“十二五”国家重点图书
现代化学与应用丛书



精细有机合成

王利民 邹刚 编著



华东理工大学出版社
EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY PRESS



“十二五”国家重点图书

现代化学与应用丛书

精细有机合成



王利民 邹刚 编著



华东理工大学出版社
EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY PRESS

· 上海 ·

图书在版编目(CIP)数据

精细有机合成 / 王利民, 邹刚编著. —上海: 华东理工大学出版社, 2012. 8

(现代化学与应用丛书)

ISBN 978-7-5628-3308-6

I. ①精… II. ①王…②邹… III. ①精细化工-有机合成
IV. ①TQ2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 131762 号

“十二五”国家重点图书·现代化学与应用丛书 精细有机合成

编 著 / 王利民 邹 刚

策划编辑 / 刘 强

责任编辑 / 刘 强

责任校对 / 李 晔

封面设计 / 裘幼华

出版发行 / 华东理工大学出版社有限公司

地 址: 上海市梅陇路 130 号, 200237

电 话: (021)64250306(营销部)

(021)64251837(编辑室)

传 真: (021)64252707

网 址: press.ecust.edu.cn

印 刷 / 常熟华顺印刷有限公司

开 本 / 787 mm×1092 mm 1/16

印 张 / 18.5

字 数 / 469 千字

版 次 / 2012 年 8 月第 1 版

印 次 / 2012 年 8 月第 1 次

书 号 / ISBN 978-7-5628-3308-6

定 价 / 49.80 元

联系我们: 电子邮箱: press@ecust.edu.cn

官方微博: e.weibo.com/ecustpress



自产业革命以来,精细化学工业已成为世界化学工业发展的战略重点之一。化学工作者创造了无数形形色色的精细化学品,广泛应用于衣、食、住、行等领域。精细化学工业早已成为与人类生产、生活息息相关的产业,对社会物质活动进步和精神生活水平提高的贡献巨大。

特别是进入新世纪,精细化学工业在不断创新中持续发展,为信息、能源、生物技术、材料等领域提供了不可或缺的高新精细化学品,促进并保证了与之紧密联系的传统产业即农业、石油化学工业、医药、纺织、皮革、造纸、日用化学品等行业的更新换代、快速发展。因此,精细化学工业正日益成为高新技术产业不可替代的支撑产业,也是其重要的组成部分,再者,精细化工率的高低已经成为衡量一个国家或地区化学工业发达程度和化工科技水平高低的重要标杆。因而加强精细化工专业教育,提倡技术创新,调整和优化精细化工产品结构,着重研发高性能、专一性强、系列化乃至绿色化的精细化学品业已成为当下以及今后世界精细化工发展的方向。国内外都将精细化工定位为高新技术产业,在国内外的高新技术园区都有大量的精细化工企业。

精细化学品的特点是功能新颖、品种众多、技术密集度高、技术专门性和垄断性强,同时相对生产批量小、附加价值高。而高等精细化学品基于分子水平乃至超分子水平,具体表现为分子器件与分子机器、有机电致发光材料、有机太阳能电池、功能色素、分子识别与组装、超分子功能材料、新型高效催化剂、医药中间体及高档日用化学品等,这些已成为目前精细化学品的研究热点和研究前沿,有的已经成功实现产业化。

其次,精细化学品的研究开发具有独特性,从分子结构设计、小试到中试乃至工业化生产,涉及多个环节。具体内容为精细化学品的结构设计与合成,精细化学品的合成工艺研究,精细化工的工程开发,精细化学品的应用研究及商品化开发。这就要求开展包括新原料来源、新催化剂、新合成方法、新化工设备等化学工程的研究,以及各学科交叉结合,由知识创新到技术创新,继而不断实现精细化工研究水平。

结构可控先进功能材料及其制备教育部重点实验室和华东理工大学精细化工研究所的科研工作者一直承担着国家自然科学基金项目、国家“973”子项目及国际大型精细化工企业等众多项目,在有机光电功能材料、生物功能性化合物、新型催化技术、医药中间体、日用化学品及

其他精细化学品等领域的科研成果多次荣获国家级和省部级奖项,一些发明专利成功转化并顺利实现产业化应用,为我国精细化学工业的创新与发展做出了积极的贡献。

华东理工大学精细化工系是国内最早从事精细化工专业人才培养及科学研究的基地之一,应用化学(精细化工)学科是全国和上海市重点学科,多年来为我国培养了大批精细化工人才,在国内外精细化工领域享有一定的声誉。目前该系依托精细化工研究所的科研优势,实行所系合一,集教学和科研于一体,在教学和科研取得丰硕成果的同时,在教材建设上成果依然丰硕,出版的教材更是深受国内兄弟院校以及同类专业师生的欢迎和好评。

该书作者是在精细化工教学、科研上具有丰富经验的专家教授,他们将精细有机合成的基本原理和部分精细化学品科研成果汇集出版,做到理论联系实际,对于总结、积累、研究精细化工的基础理论和新工艺新技术,交流精细化工的教学、科研经验颇有益处,希望该书出版能为精细化工教材建设和技术交流作出贡献。

是为序。

中国科学院院士



前言

有机合成和化学工程是精细有机合成工艺的基础。

本书的主要线索是基于精细有机合成的基本原理以及基本有机反应,着重介绍精细有机中经常使用的几个有机合成反应,如金属有机化学及其在精细有机合成中的应用,同时对精细化学品的分子设计也作了叙述,这样可以架构起精细有机合成原理、反应和工业合成技术、工艺之间的有机联系,读者可以从中获得精细化学品的分子设计、合成小试、工艺研究到中试放大与生产工艺的思路和方法,在精细化工工艺基础研究和工业化生产上得到启迪。

在众多精细化学品中,有机功能色素、医药中间体和助剂是重要的精细化学品,也是目前精细化学品的产品化主体,本书对其经典实例的合成机理、合成方法以及工业化工艺进行了介绍,使得读者在进行精细有机合成工艺研究时,初步理解从实验室小试、中试到工业化的基本过程,从而加深对精细有机合成工业化的概念、原理的理解。

本书共9章,由华东理工大学精细化工系王利民、邹刚统稿,参与编写的人员有:王利民、邹刚、张春梅、伍新燕、童晓峰、张大德、余建军。

感谢华东理工大学精细化工研究所、精细化工系的教师、研究生为本书编写所做的辛勤工作!

感谢中国科学院田禾院士为本书作序!

由于缺乏经验,又囿于水平,且时间仓促,有失偏颇;诚请校正,不胜感谢。

目 录

第 1 章 精细有机化学品合成反应基础

- 1.1 共价键的形成、性质及其影响因素 / 1
 - 1.1.1 共价键的形成与性质 / 1
 - 1.1.2 影响共价键的反应性质的因素 / 2
- 1.2 精细有机合成反应 / 7
 - 1.2.1 极性反应 / 8
 - 1.2.2 非极性反应 / 8
 - 1.2.3 过渡金属催化的有机合成反应 / 9
- 1.3 有机反应活性中间体 / 11
 - 1.3.1 正离子中间体 / 12
 - 1.3.2 负离子中间体 / 16
 - 1.3.3 自由基 / 17
 - 1.3.4 卡宾 / 21
 - 1.3.5 苯炔 / 23
- 1.4 精细有机合成中的溶剂效应 / 24
 - 1.4.1 溶剂的分类 / 24
 - 1.4.2 极性分类 / 26
 - 1.4.3 有机反应中溶剂的使用和选择 / 26
- 1.5 精细有机合成中的催化技术 / 26
 - 1.5.1 均相催化 / 28
 - 1.5.2 配位催化 / 31
 - 1.5.3 异相催化 / 31
 - 1.5.4 相转移催化 / 34

第2章 精细有机合成基本反应

- 2.1 磺化反应 / 37
 - 2.1.1 磺化剂 / 38
 - 2.1.2 磺化反应原理 / 38
 - 2.1.3 磺化方法 / 40
- 2.2 硝化反应 / 42
 - 2.2.1 硝化反应原理 / 43
 - 2.2.2 硝化方法 / 43
- 2.3 卤化反应 / 45
 - 2.3.1 芳环上的取代卤代 / 46
 - 2.3.2 脂肪烃及芳香烃侧链的取代卤代 / 47
 - 2.3.3 加成卤化 / 48
 - 2.3.4 置换卤化 / 49
- 2.4 烷基化反应 / 49
 - 2.4.1 C-烷基化反应 / 50
 - 2.4.2 N-烷基化反应 / 51
 - 2.4.3 O-烷基化反应 / 54
- 2.5 酰化反应 / 56
 - 2.5.1 氮酰化 / 56
 - 2.5.2 碳酰化 / 57
- 2.6 氧化反应 / 58
 - 2.6.1 催化氧化 / 59
 - 2.6.2 化学试剂氧化 / 60
- 2.7 还原反应 / 63
 - 2.7.1 催化还原 / 63
 - 2.7.2 化学还原 / 66
- 2.8 缩合反应 / 69
 - 2.8.1 醛酮缩合 / 69
 - 2.8.2 酯的缩合 / 70
 - 2.8.3 醛、酮与羧酸衍生物之间的反应 / 71
- 2.9 氨解和胺化反应 / 74
 - 2.9.1 卤代烃氨解 / 74
 - 2.9.2 醇与酚的氨解 / 75
 - 2.9.3 硝基和磺基的氨解 / 75
 - 2.9.4 加成胺化 / 76

2.9.5 芳环上的直接氨解 / 77

第 3 章 精细有机化学品合成中的金属有机化学

3.1 金属有机试剂在精细有机合成中的应用 / 79

3.1.1 有机镁试剂 / 79

3.1.2 有机锂试剂 / 83

3.1.3 有机铜锂试剂 / 85

3.1.4 有机锌试剂 / 89

3.1.5 有机钛锆试剂 / 93

3.1.6 水和空气稳定的金属有机试剂 / 95

3.2 在精细有机合成中的过渡金属催化反应 / 96

3.2.1 过渡金属有机配合物 / 97

3.2.2 过渡金属有机配合物的基元反应 / 100

3.2.3 支持配体对过渡金属有机配合物性质的影响 / 104

3.2.4 几个重要的过渡金属均相催化 / 106

第 4 章 有机合成反应的选择性及其控制

4.1 有机合成反应的选择性 / 129

4.1.1 化学选择性 / 129

4.1.2 区域选择性 / 130

4.1.3 立体选择性 / 131

4.2 有机合成反应选择性的控制机制 / 133**4.3 化学选择性控制的途径 / 134**

4.3.1 导向控制 / 134

4.3.2 保护控制 / 135

4.4 非对映立体选择性控制 / 138**4.5 对映立体选择性控制 / 139**

4.5.1 底物诱导 / 139

4.5.2 试剂诱导 / 140

4.5.3 催化诱导 / 141

第 5 章 精细有机化学品合成设计

5.1 有机合成设计基本原理 / 146

- 5.1.1 反合成分析 / 146
- 5.1.2 反合成分析中的基本概念 / 147
- 5.1.3 反合成分析的基本方法 / 148
- 5.1.4 特殊的反合成分析方法 / 158
- 5.1.5 碳环的反合成分析 / 158
- 5.2 合成路线的评价 / 161
 - 5.2.1 原料和试剂 / 161
 - 5.2.2 反应步数和总收率 / 161
 - 5.2.3 中间体的分离与稳定性 / 162
 - 5.2.4 反应条件和设备要求 / 162
 - 5.2.5 安全、环境、资源和能源问题 / 163
- 5.3 有机合成设计实例分析 / 164
 - 5.3.1 薄荷醇的工业化不对称合成 / 164
 - 5.3.2 埃博霉素(Epothilone)A 全合成 / 165

第6章 精细有机合成中试技术

- 6.1 中间试验研究的目的意义 / 169
- 6.2 中间试验研究的内容和任务 / 170
- 6.3 建立中间试验研究装置的原则 / 171
 - 6.3.1 中试装置的规模 / 171
 - 6.3.2 中试装置的完整性 / 171
 - 6.3.3 中试装置的运行周期和检测控制 / 172
- 6.4 实验室研究与中间试验研究的关系 / 172
- 6.5 中试放大方法 / 173
 - 6.5.1 逐级经验放大法 / 173
 - 6.5.2 数学模拟法 / 174
 - 6.5.3 部分解析法 / 175
 - 6.5.4 相似放大法 / 181
- 6.6 中间试验研究实例 / 188
 - 6.6.1 化合物结构式和性能 / 188
 - 6.6.2 实验室研究阶段确定的工艺条件 / 189
 - 6.6.3 中试方案的确定 / 189

第 7 章 精细有机色素及中间体合成工艺

- 7.1 引言 / 194
- 7.2 有机染料中间体磺酰苯胺及其染料的合成 / 194
 - 7.2.1 中间体磺酰苯胺的概述 / 194
 - 7.2.2 4,4'-二氨基苯磺酰替苯胺(DASA)中间体的合成 / 197
 - 7.2.3 改进型磺酰胺中间体及其染料的合成 / 198
 - 7.2.4 磺酰胺系偶氮染料的合成与性能研究 / 199
- 7.3 1,1'-二-2-萘酚中间体及其染料的合成 / 208
 - 7.3.1 1,1'-二-2-萘酚中间体概述 / 208
 - 7.3.2 1,1'-二-2-萘酚(BINOL)的结构特征及其合成 / 209
 - 7.3.3 1,1'-二-2-萘酚衍生物的偶氮染料的合成 / 210
 - 7.3.4 1,1'-二-2-萘酚衍生物的偶氮染料的性能 / 211
- 7.4 有机颜料中间体 1,8-萘酐的合成及其应用 / 212
 - 7.4.1 中间体 1,8-萘酐的合成 / 212
 - 7.4.2 茈酰亚胺的合成 / 213
 - 7.4.3 茈酰亚胺类衍生物在荧光探针领域的运用 / 214
- 7.5 吡咯并吡咯二酮类(DPP)功能材料 / 219
 - 7.5.1 吡咯并吡咯二酮类颜料结构与性能 / 220
 - 7.5.2 1,4-吡咯并吡咯二酮系颜料的合成工艺 / 221
 - 7.5.3 染料敏化太阳能电池和有机场效应晶体管 / 224
 - 7.5.4 基于其他功能材料的应用 / 229
 - 7.5.5 结论与展望 / 232

第 8 章 特种助剂的制备

- 8.1 有机硅柔软剂 / 233
 - 8.1.1 有机硅织物柔软剂的分类 / 234
 - 8.1.2 有机氨基硅油的制备方法 / 236
 - 8.1.3 氨基硅油的制备实例 / 239
- 8.2 含硅氧基阳离子型颜料分散剂 / 241
 - 8.2.1 硅氧烷阳离子型助剂的合成 / 242
 - 8.2.2 含硅氧基阳离子型助剂作为颜料分散剂的性能测定 / 243
- 8.3 Gemini “双子座”全氟碳链季铵盐 / 247
 - 8.3.1 Gemini “双子座”全氟碳链季铵盐的合成方法 / 247
 - 8.3.2 Gemini “双子座”全氟辛基链季铵盐表面张力的测定 / 248

- 8.3.3 Gemini “双子座”全氟辛基链表面活性剂的应用 / 249
- 8.4 长碳链阳离子柔软剂 / 252
 - 8.4.1 双烷基叔胺的制备 / 254
 - 8.4.2 季铵化反应 / 255
 - 8.4.3 复配应用 / 257

第9章 医药中间体合成反应工艺

- 9.1 引言 / 260
 - 9.1.1 医药中间体的范畴 / 260
 - 9.1.2 医药中间体的分类 / 260
 - 9.1.3 国际药物及其中间体的发展趋势 / 261
 - 9.1.4 国内药物及其中间体的发展现状及特点 / 262
- 9.2 药物中间体开发的基本原理 / 262
 - 9.2.1 医药中间体研发流程 / 262
 - 9.2.2 医药中间体化学合成研究内容 / 263
- 9.3 医药中间体合成工艺实例分析 / 268
 - 9.3.1 H^+/K^+ -腺苷三磷酸酶抑制剂:埃索美拉唑(Nexium)的合成工艺介绍 / 268
 - 9.3.2 糖尿病用药盐酸吡格列酮片 Actos (Pioglitazone Tablets) 的合成工艺 / 270
 - 9.3.3 抗抑郁药物草酸右旋西酞普兰(Escitalopram Oxalate) 的合成工艺 / 273
- 缩略词表 / 278
- 主要参考文献 / 280

第1章

精细有机化学品合成反应基础

精细有机化学品是指对石油化工产品和天然资源化学品等基本有机化学品再次经过化学加工而形成的具有更高附加值的各类有机化合物的统称。精细有机化学品的种类繁多、用途广泛,既可以作为进一步生产具有特定功能化学品的原料或中间体,也可以复配组成有特定功能的专用化学品或本身就是具有特定功能的化学品。精细有机化学品的合成是以有机合成原理为基础,融合有机合成工艺和工程技术,导向实际生产的有机合成化学。精细有机化学品的合成需要综合运用有机化学反应、有机合成路线设计、有机物分离分析技术、催化技术、生产设备工艺等化工技术,是知识、技术高度密集和综合的生产过程。

精细有机化学品虽然种类繁多,但从分子水平上看,都是由一些共同的基本结构和功能单元构成的。虽然在不同分子中同一个基本结构和功能单元的性质会有差异,但这些基本结构和功能单元的基本性质仍然十分相似,遵循共同的有机化学原理,可以通过同类化学反应形成或相互转化。这些用于形成有机物基本结构和功能单元的化学反应常称为有机合成反应,也称为有机合成单元反应或单元反应。掌握有机合成反应理论和技术是进行精细有机合成的基础。

1.1 共价键的形成、性质及其影响因素

1.1.1 共价键的形成与性质

有机化合物中各原子之间是以共价键连接的,有机反应在本质上就是旧的共价键断裂和新的共价键形成的过程,因此熟悉共价键的基本性质是掌握有机合成反应理论的基础。目前普遍接受的描述共价键的理论有三种:价键理论、杂化轨道理论和分子轨道理论。

价键理论认为两个原子自旋相反的未成对电子耦合配对,并被这两个原子共用而使每个原子的电子层结构都达到稳定的惰性气体构型,形成共价键。一个电子耦合成对后就不能再与其他电子耦合成对,共价键具有饱和性;原子轨道重叠越大,两个电子耦合成对后体系的能量降低就越大,形成的共价键就越牢固,共价键具有方向性。杂化轨道理论认为能量相近的原子轨道在成键时可以进行耦合,能量平均化,形成总数相等、能量相同的杂化轨道。杂化轨道的成键能力更强,成键后体系能量降低更大,体系更稳定。分子轨道理论认为原子轨道线性组合,形成数目与参与的原子轨道的总数相等的分子轨道。原子形成分子时,形成共价键的电子

对不仅属于成键的两个原子,而且运动在整个分子的分子轨道内,但每个分子轨道也只能容纳一对自旋相反的电子。共价键的三种理论各有特点,需要相互补充,才能简洁、完整地解释共价键的结构和反应特性。

共价键的性质可以用键长、键角、键能和极性等参数和概念加以描述,其中键长和键角描述共价键的空间立体性质,决定有机分子的空间形象;而键能和极性描述共价键的电子特性,与共价键的反应性密切相关。键能是热力学上共价键形成或断裂导致的能量变化,键能大表示共价键热力学稳定性高,相应分子或基团的热稳定性高,对实际有机合成有一定的指导意义。但是有机分子中常见的共价键,如 C—H、C—C、C—O、C=O、C—N 等,键能差别并不大,很难对特定的共价键施加能量使其断裂而不导致整个分子分解,因此键能对有机合成反应的参照作用并不大。而共价键的极性表示成键的一对电子在两个原子周围的分布,电负性大的元素原子周围的电子密度高些,带有部分负电荷;而电负性小的元素原子周围的电子密度低些,带有部分正电荷。如果两个成键原子的电负性差别足够大,电负性小的元素原子就完全失去电子,形成正离子;而电负性大的元素原子就完全得到电子,形成负离子,即共价键断裂而形成离子键。一个特定共价键的极性不仅与形成该共价键的两个原子自身的电负性差有关,而且会受到周围环境的影响(即极化),因此通过调控共价键的极性往往能够可控地实现共价键的断裂和重组,用于构建新的分子,完成有机合成。

1.1.2 影响共价键的反应性质的因素

共价键的反应性质不仅与自身有关,还与同一分子中邻近的原子或基团,甚至该分子所处的环境中的其他分子有关。但无论这种外来因素是源于分子内或分子间,影响共价键的反应性质的因素只有两类:电子效应、立体效应与构象。

1. 电子效应

电子效应是电荷沿共价键传递的结果,又可以分为诱导效应(I)和共轭效应(C)。电荷通过电场对邻近的共价键的极性等性质产生的影响称为诱导效应。分子内的诱导效应既可以沿 σ 键传递,也可以沿 π 键传递,但一般跨越的共价键的数目有限。沿 σ 键传递的诱导效应,在相隔2个共价键以后就很微弱,一般情况下可以忽略不计。

在发生化学反应时,参与反应的分子中相关的共价键不仅会受到与自身邻近的原子或基团的诱导效应,其周围分子在一定距离内产生的电场等因素也会影响该共价键的电子密度和密度分布等性质,这种影响一般称为动态诱导效应。动态诱导效应不需要通过共价键,而是直接通过电场传递。

孤对 p 电子和由 p 轨道相互作用形成的 π 键中的成键电子对的活动性比杂化轨道中 σ 键电子对大,能在相连的共平面的 π 轨道或 p 轨道之间流动,电子云就不再局限于两个成键原子之间,而是分布在整个相连的 π 轨道或 p 轨道上。这种现象称为共轭(或电子离域)。两个或多个 π 键的共轭称为 $\pi-\pi$ 共轭,而 π 键与 p 轨道之间的共轭称为 p- π 共轭。丁二烯、丙烯腈、苯和丙烯醛等分子中的 π 键之间存在 $\pi-\pi$ 共轭;而苯酚、氯乙烯和酰胺等分子中的 π 键与杂原子的 p 轨道电子对存在 p- π 共轭。

离域(共轭)作用会使体系的能量得到降低,体系更稳定,即共轭效应。共轭效应的外在表现为共轭体系的共价键的性质平均化。例如,丁二烯中两个 C=C 双键之间的 C—C 单键的键长比一般的 C—C 单键短;而且在发生加成反应时,不仅可以进行 1,2 加成,也可以进行

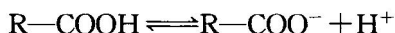
1,4 加成,即两个双键是相互关联的,而不是独立的。

共轭效应是电荷沿 π 键或 p 轨道移动的结果,虽然也与跨越的共价键数目相关,但理论上可以传递整个共轭体系。但共轭效应一般只能在共平面的轨道或共价键之间才能产生。例如,丁二烯的两个双键之间存在共轭作用,而丙二烯(联烯)的两个双键中由于 p 轨道相互垂直,它们之间不存在共轭作用。

对于诱导效应,以 C—H 或 C—C 键作为参比,如果一个邻近的原子和基团会使 C—H 或 C—C 键电子密度下降,就称为吸电子基,表现为负诱导效应($-I$);反之,就是供电子基,表现为正的诱导效应($+I$)。与诱导效应类似,以 C=C 双键为参比,一个邻近基团的共轭效应也可以分为吸电子共轭($-C$)和供电子共轭($+C$)效应。例如,丙烯腈中氰基(CN)为吸电子共轭基团,而乙烯基丁醚中醚基(OR)为供电子共轭基团。

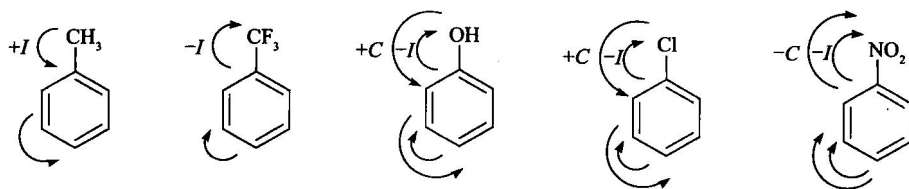
诱导效应的强弱与原子或基团的电子束缚能力相关。电负性大的元素原子对电子的束缚能力强,表现为强的负诱导效应,如 $-F > -Cl > -Br > -I > -OR > -CH_3$ 等。正离子或带有正电荷的原子或基团由于缺乏电子也表现为强的负诱导效应,如 $-N^+R_3 > -NO_2 > -CN$ 。而电负性小的元素原子和电子密度高的原子或基团易于给出电子,表现为强的正诱导效应,如 $-O^- > -CO_2^- > -CH_2R > -CH_3 > -H$ 等。

诱导效应直接表现为使与之相连的基团或共价键的电子密度或极性改变。例如,脂肪酸的酸性与相应的烷基的诱导效应直接相关。



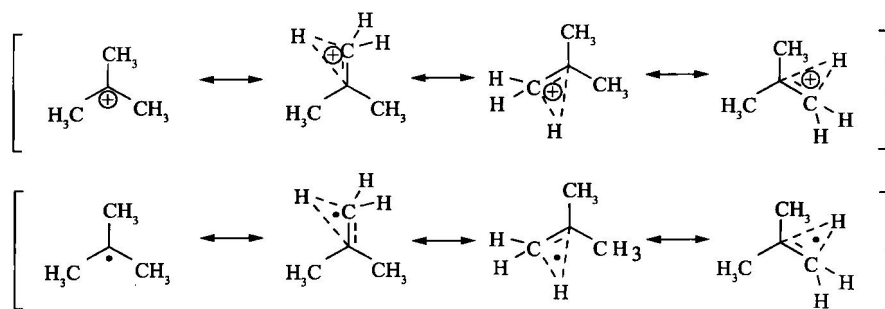
共轭效应的强度同参与共轭的 π 轨道或 p 轨道的能级匹配程度和共平面程度相关。能级匹配度越高,共轭效应越强;反之,两个轨道的能级相差越大,共轭效应越弱。共平面性越高,共轭效应越强。

值得指出的是在很多情况下,共轭效应和诱导效应同时存在且难以区分,最后表现出两种效应的共同作用。例如,具有孤对电子的取代基,如 $-NR_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR$ 、 $-NHCOR$ 、 $-OCOR$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 等对苯环亲电取代反应的电子效应就是共轭效应和诱导效应共同作用的结果。这些取代基的孤对电子和苯环形成正的共轭效应($+C$)。对于氨基和羟基及其衍生基团,其正的共轭效应($+C$)大于负的诱导效应($-I$),所以它们都使苯环活化,且对再次亲电取代表现为邻、对位定位作用。而对于卤素,其正的共轭效应小于负的诱导效应,所以使苯环稍稍钝化;但它们也对再次亲电取代表现为邻、对位定位作用,是邻、对位定位基。



从分子轨道理论的角度看,共价分子中原子的成键电子都是与组成该分子的所有原子相关。因此从某种程度上讲,不仅 π 键电子对的活动可以超出成键的两个原子的范围, σ 键电子对也可以有一定程度的离域,只是离域程度远远小于 π - π 共轭和 p- π 共轭体系。这种 π - σ 和 p- σ ,甚至 σ - σ 键之间的离域现象一般称为超共轭。由超共轭引起的共价键性质的变化称为超共轭效应。超共轭效应一般很弱,常常可以忽略或被掩盖,只是在一些特殊体系中才可以

明显地表现出来,如叔丁基正离子和自由基的特殊稳定性都源于超共轭效应。



叔丁基超共轭效应共振结构

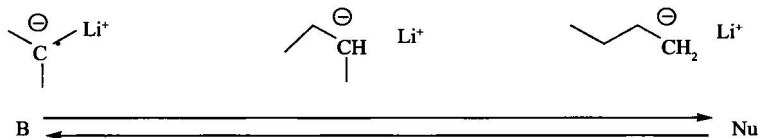


叔丁基超共轭效应分子轨道模型

2. 立体效应与构象

1) 立体效应

除了电子因素外,共价键的反应性质一般同时还受到空间立体效应的影响。空间立体效应是指分子内各基团之间,或两分子相互接近时不同分子的基团之间,通过空间张力相互作用所引起的取代基效应。相比于电子效应,空间效应的定性简单,一般是空间阻碍越大,反应越困难,甚至可以使反应不能发生。例如,在正丁基锂、仲丁基锂和叔丁基锂之中,叔丁基锂的位阻最大,很难进行亲核取代反应,而主要作为强碱;仲丁基锂的亲核能力和碱性都很强;而正丁基锂亲核性很强,主要用作亲核试剂,只有在无亲电基团时才作为强碱使用。



但空间效应的定量非常困难,到目前还没有可靠的方法进行准确定量,偶尔有一些文献报道一些半定量的经验测量,如基团的锥形角等,但一般都不具有普遍意义。

2) 构象分析

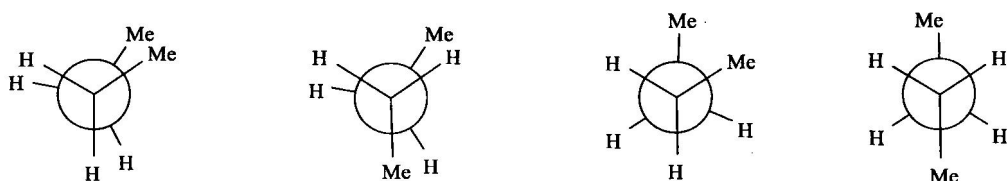
由单键旋转所形成的分子中基团在空间不同排列的立体形象称为构象。分子的构象对化合物的物理性质和化学性质有显著的影响。构象分析就是通过对化合物的不同构象的能量、稳定性和其中各基团的相对位置等方面的分析,理解化合物的理化性质和行为的方法。1969年 D. H. R. Barton 因发展分子构象分析而获得诺贝尔奖,现在构象分析已成为近代立体化学的一个重要组成部分。

在某一特定情况下,一个分子中出现概率最多的构象称为优势构象,分子的优势构象对化合物的性质和行为起主导作用。决定优势构象的主要因素是空间张力和非共价键作用。

(1) 链状分子的构象

饱和烃及其衍生物的链沿 Csp^3-Csp^3 键的旋转,会导致其他相关基团出现全重叠、部分

重叠、邻位交叉、对位交叉等几种主要的构象。以丁烷为例示意如下。

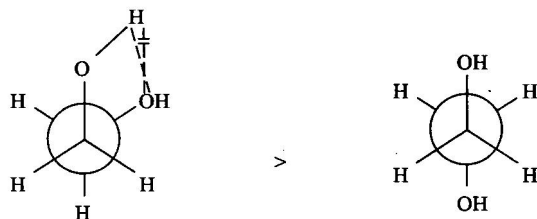


这几种构象的空间张力大小顺序为：全重叠 > 部分重叠 > 邻位交叉 > 对位交叉；对应的构象稳定性顺序则正好相反。

除了空间张力外，非共价键相互作用也是影响构象稳定性的重要因素，对于含有官能团的化合物往往还是构象稳定的决定性因素。例如，1-氯丙烷，由于 Me 与 Cl 间距离在接近它们的范德瓦尔斯半径之和时，两者产生吸引，因此邻位交叉构象比对位交叉构象所占比例大，即邻位交叉构象属于优势构象。

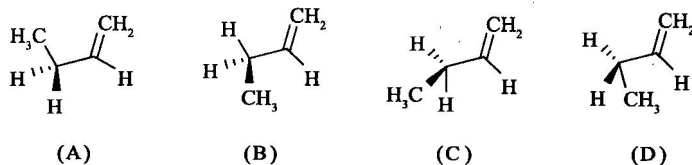


而对于 1,3-丙二醇，由于可以通过两个羟基之间的氢键形成五元环结构，邻位交叉构象属于优势构象。



(2) 不饱和链状化合物

由于官能团是决定有机化合物的化学性质的主要因素，因此对于含有官能团的有机化合物来讲，主要需要分析的是官能团相关片段的构象，而不一定是分子的整体构象。对于含 C=C 和 C=O 官能团的不饱和链状化合物，链沿 Csp^2-Csp^3 键的旋转而产生的构象显著影响 C=C 和 C=O 官能团的化学性质。例如，1-丁烯主要存在重叠式(A, B)和交叉式(C, D)等构象，由于双键的平面 120° 夹角的特殊性，取代基与双键的重叠构象比交叉构象较稳定，而在重叠构象中，取代基(甲基)与双键重叠的构象没有氢与双键重叠的构象稳定。



羧基化合物的情况与烯烃类似，优势构象为重叠式，但是这些构象的能量差都不大。