

Analysis and Application
of Organic Reaction Mechanism

有机反应

机理解析与应用

陈荣业 著



**Analysis and Application
of Organic Reaction Mechanism**

有机反应

机理解析与应用

陈荣业 著



化学工业出版社

· 北京 ·

本书由9章构成。其中第1~3章概括了反应机理解析的基本概念、基本原理、基本规律,阐述了机理解析过程必须遵循的原则;第4~6章为分子结构与反应活性关系篇,解析了极性反应三要素各自结构、活性的影响因素及其活性排序;第7~8章为极性反应三要素的相互关系与动态变化篇,深入讨论了三要素的相互影响和动态变化,是对基础理论的必要补充;第9章为反应机理解析应用篇,列举了若干通过反应机理解析来优化反应过程的实例,以启发读者反应机理解析的实际应用能力。

本书以理论创新与结合实际为特点,各个章节特色鲜明,所有论点论据充分,列举实例真实可靠,有广泛代表性。

本书可供有机合成、制药等相关领域的专业技术人员阅读使用,也可供相关专业的师生阅读参考。

图书在版编目(CIP)数据

有机反应机理解析与应用/陈荣业著. —北京:化学工业出版社, 2017.9
ISBN 978-7-122-30242-7

I. ①有… II. ①陈… III. ①有机化学-反应机理-研究 IV. ①O621.25

中国版本图书馆CIP数据核字(2017)第167537号

责任编辑:戴燕红
责任校对:王素芹

装帧设计:史利平

出版发行:化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街13号 邮政编码100011)

印刷:三河市航远印刷有限公司

装订:三河市瞰发装订厂

710mm×1000mm 1/16 印张20 $\frac{3}{4}$ 字数390千字 2017年10月北京第1版第1次印刷

购书咨询:010-64518888(传真:010-64519686) 售后服务:010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

定 价: 98.00 元

版权所有 违者必究

前言

PREFACE

人们对有机反应规律的认识，是一个逐步深化的渐进过程，对其理解的深度与境界，体现在对反应机理解析的正确把握。反应机理是基元反应的集成，更是对化学反应原理的抽象概括。将化学反应原理贯穿于基元反应解析的全过程，是化学反应机理解析的客观要求。正是基于认识基元反应原理的目的，作者以此书与同行专家学者交流。

对于一个具体的化学反应，人们容易知其原料组成与主副产物，而若干不稳定的中间状态往往未知且又难以检测，这就为反应机理解析带来了难度，同时也预留了较大的想象空间。然而，反应机理不可任意推测，它必须符合经典的数学、物理学和化学的基本原理，必须符合分子结构与反应活性关系的客观规律。大量的非基元反应的机理是人为地解析出来的，因而受到学者所掌握的理论基础的限制且带有个人学术观点，而只有符合化学反应客观规律且与实验条件、实际完全吻合的反应机理才是正确的和客观的。“新陈代谢是宇宙间永恒的、不可抵抗的运动，”基于如上观点，作者以本书的若干新论点、新概念、新方法与研究、讨论、比较、鉴别。

化学反应过程无一不是电子有序转移的过程。正是依据电子运动规律，本书抽象化地简化了极性反应机理解析过程，将所有极性反应归一化为同一种；正是依据电子运动规律，本书揭示了极性反应各要素的分子结构、反应机理、反应活性与催化作用之间客观存在着的一一对应关系；正是依据电子运动规律，本书揭示了影响化学反应的物理化学规律，第一次揭示了无产物化学反应过程。正是这些论点的提出和应用，使得反应机理解析过程理论化、简单化、实用化了，便于读者比较、鉴别、掌握和运用。

有些化学反应机理确实相当复杂，这从反应的立体专一性和区域选择性就能证明。人们之所以对于反应机理解析感到困惑和无奈，并非是反应机理有多么复杂难解，而是缺乏这种反应解析系统的理论和若干反应机理无理解的干扰。考虑到广大化学工作者的实际需求，本书从最基本的原理出发，不过多关注信息量

的广度，主要关注反应原理的深度。简化反应机理解析过程，揭示反应发生的内在原因，是本书的主要目的。

反应机理解析不是终极目的。人们学习、研究客观规律的目的是希望能利用对客观规律的认识去改造世界。作者曾与化学界的诸多专家、学者讨论反应机理，深切地感受到反应机理解析对于解决化学反应实际问题很有意义，也确实解决了若干有机合成领域中的若干实际问题，机理解析理论的实用性也得到了同行专家、学者的普遍认同。解决化学品研究开发、生产过程的实际问题，是本书写作的初衷。

在本书撰写过程中，得到了若干专家学者的支持和帮助，在此深表感谢。感谢上海医药工业研究院张福利研究员、中国科学院大连化学物理研究所周业慎研究员对于本书的审核，感谢杨晓格博士、吴东辉硕士、王洋硕士、范莉莉硕士、张绥英硕士、孙立芹硕士对于本书的编辑和整理。

受作者理论水平与实践经验所限，本书一定会存在若干不足，恳请各位同行及读者给予批评指正。

陈荣业

2017年5月 于大连

目录

CONTENTS

第1章	反应机理解析的基本概念与方法	1
1.1	有机反应的分类	1
1.1.1	独对电子转移的反应	1
1.1.2	单电子转移的反应	4
1.2	反应机理的表达与改进	6
1.2.1	电子转移标注的意义	6
1.2.2	弯箭头及其弯曲方向	9
1.2.3	设定虚线弯箭头的意义	11
1.3	共振中间体的简化处理	13
1.3.1	中间体稳定状态的共振论	14
1.3.2	烯醇式与酮式共振体系的机理简化	14
1.3.3	碳正离子在共轭烯烃分子内的共振状态	15
1.3.4	芳烃为亲核试剂的反应机理简化	16
1.3.5	取代芳烃为亲电试剂的反应机理简化	16
1.4	极性反应机理解析要点	17
1.4.1	遵循三要素的基本规律	18
1.4.2	π 键上的三要素特征	19
1.4.3	多步串联的极性反应	22
1.4.4	极性反应的中间状态	24
1.4.5	极性反应三要素的动态观察	30
	参考文献	32
第2章	反应机理解析的理论基础	33
2.1	元素电负性与基团电负性	33
2.1.1	负离子的电负性显著减小	35

2.1.2	正离子的电负性显著增大	37
2.1.3	基团电负性的动态观察	40
2.2	诱导效应与共轭效应	42
2.2.1	诱导效应的孤立观察	42
2.2.2	共轭效应的孤立观察	43
2.2.3	诱导效应、共轭效应的叠加	44
2.3	共轭体系内的共振状态	47
2.3.1	化学键上的共振状态	48
2.3.2	分子内的空间共振	52
2.4	极性反应过程中三要素及其电荷的动态变化	54
2.4.1	三要素的电荷动态变化趋势	54
2.4.2	电荷分布与反应机理的关系	57
2.5	分子内空间诱导效应	60
2.5.1	分子内空间诱导效应的起源、特点、作用与形式	61
2.5.2	分子内空间诱导效应与分子内氢键	62
2.5.3	分子内空间诱导效应与场效应	63
2.5.4	分子内空间诱导效应对于反应活性的影响	65
	参考文献	67

第3章 极性反应的基本规律

69

3.1	遵循电子转移规律解析反应机理	69
3.1.1	以往的极性反应机理解析之概念	69
3.1.2	极性反应机理的简化与改进	72
3.2	分子结构、反应机理、反应活性与催化作用之间的对应关系	79
3.2.1	三要素中同一要素的活性比较	79
3.2.2	同类试剂催化作用原理	80
3.2.3	结构、机理、活性、催化之间的一一对应关系	82
3.3	应用物理化学理论解析极性反应机理	85
3.3.1	结活关系排序的难度与障碍	85
3.3.2	用物理化学理论解析反应的活性中间状态	86
3.3.3	反应动力学、反应热力学与极性反应三要素的对应关系	88
3.3.4	离去基离去后的三种状态	94
	参考文献	96

4.1 杂原子亲核试剂及其反应活性	98
4.1.1 所带电荷对亲核试剂反应活性的影响	98
4.1.2 不同周期元素、不同碱性基团亲核试剂的反应活性	99
4.1.3 可极化度对亲核活性的影响	99
4.1.4 空间位阻对亲核活性的影响	99
4.2 π 键亲核试剂	100
4.2.1 烯炔亲核试剂的结构、反应活性、反应机理与定位规律	100
4.2.2 芳炔亲核试剂的结构、活性与定位规律	102
4.2.3 烯醇结构亲核试剂及其共振状态	106
4.2.4 其他 π 键亲核试剂	108
4.3 碳负离子亲核试剂	111
4.3.1 金属有机化合物	111
4.3.2 共轭状态的碳负离子	112
4.3.3 其他碳负离子	116
4.4 负氢亲核试剂的结构与活性	119
4.4.1 与低电负性元素成键的氢化物	119
4.4.2 与亲核试剂成键的氢化物	123
4.4.3 按周环反应机理进行的负氢转移	125
4.5 亲核试剂的催化与共振	126
4.5.1 两可亲核试剂	127
4.5.2 亲核试剂的碱催化过程	132
4.6 亲核活性与碱性的异同	138
4.6.1 碱催化亲核试剂过程中的碱性变化	138
4.6.2 碱催化亲核试剂过程中的亲核活性变化	139
参考文献	139

5.1 空轨道型亲电试剂	141
5.1.1 路易斯酸亲电试剂	141
5.1.2 缺电正离子亲电试剂	144
5.1.3 碳正离子亲电试剂	146
5.1.4 质子亲电试剂	150

5.2	带有离去基的亲电试剂	151
5.2.1	具有独立离去基的亲电试剂	151
5.2.2	缺电的不对称 π 键亲电试剂	151
5.3	酸催化生成的亲电试剂	155
5.3.1	酸催化产生亲电试剂的基本原理	155
5.3.2	非亲电试剂在酸性条件下的转化	155
5.3.3	弱亲电试剂的酸性催化	158
5.4	亲电试剂的结构与活性	161
5.4.1	羰基化合物的亲电活性	161
5.4.2	不同种类亲电试剂的活性比较	163
5.5	以碳正离子为亲电试剂的反应	168
5.5.1	直接与亲核试剂成键	168
5.5.2	吸引邻位 σ 键成键	169
5.6	碳氢亲电试剂的差别	170
5.6.1	碳氢亲电试剂的活性比较	170
5.6.2	多位亲电试剂的选择性	171
	参考文献	172

第6章

离去基

174

6.1	离去基是化学反应方向的决定因素	175
6.1.1	离去基的相对活性	175
6.1.2	离去基的平衡转移	180
6.2	离去基的离去活性比较	184
6.2.1	碱性越弱的基团越容易离去	184
6.2.2	酸催化的基团容易离去	185
6.2.3	可极化度大的基团容易离去	189
6.3	离去基的催化与衍生化	192
6.3.1	离去基的酸催化离去	192
6.3.2	几个典型的离去基催化剂	194
6.3.3	离去基的衍生化催化	196
6.4	几种常见的离去基	198
6.4.1	负氢的离去与转移	198
6.4.2	碳原子离去基	204
6.4.3	π 键离去基	206
	参考文献	209

7.1 亲核试剂与亲电试剂的关系	211
7.1.1 同一分子内, 两者相互依存, 不可分割	211
7.1.2 同一分子内, 两者活性不同, 主次分明	212
7.1.3 两者成键的反应活性互补	212
7.1.4 两者均有较强活性, 在分子内不能共存	214
7.1.5 两者反应活性的影响因素截然相反	216
7.1.6 两者的催化作用相反, 且一一对应	218
7.1.7 两者之间随电子云密度的量变而相互转化	220
7.2 亲核试剂与离去基的关系	223
7.2.1 两者结构类同, 可相互转化	223
7.2.2 两者在相互竞争中共处平衡	224
7.2.3 两者难以共存于同一分子内	225
7.2.4 两者的催化作用方向截然相反	229
7.2.5 碳氢离去基转化为亲核试剂的规律与特点	232
7.3 亲电试剂与离去基的关系	234
7.3.1 两者互为存在条件, 相辅相成	234
7.3.2 两者互带异电, 容易处于离解平衡状态	236
7.3.3 两者均为酸催化作用机理	238
7.3.4 路易斯酸及其络合物的性质	240
参考文献	242

8.1 分子内电荷分布的动态观察	243
8.1.1 π 键化合物电荷分布与定位规律	243
8.1.2 反应活性中间体上电荷的动态变化	247
8.2 分子内各元素的外层电子排布规律与特点	249
8.2.1 八隅律规则及其适用范围	249
8.2.2 $p\pi-d\pi$ 键的结构与共振	251
8.2.3 叶立德试剂的结构与性质	252
8.3 杂原子基团内的电荷分布与性质	256
8.3.1 带正电荷的杂原子基团只可能成为亲电试剂	256
8.3.2 带负电荷的杂原子基团只可能成为亲核试剂	258

8.4	碳原子的活性中间状态及其性质	260
8.4.1	碳正离子的生成与性质	260
8.4.2	碳负离子的生成与湮灭	262
8.4.3	自由基的生成与自由基反应机理	267
8.4.4	卡宾的产生与化学性质	271
8.5	分子结构变化的动态平衡	275
8.5.1	不同酸碱性条件下基团的功能或属性	275
8.5.2	芳烃的定位效应与异常情况	276
8.5.3	Friedel-Crafts 反应的络合平衡	276
8.5.4	烯酮共轭体系内的亲电试剂活性对比	277
8.5.5	苯酚亲核试剂的定位规律及其变化	277
8.5.6	苯磺酸碱性水解反应机理	278
8.5.7	芳胺与亲电试剂的反应及其定位规律	278
	参考文献	279

第9章

反应机理解析的应用

281

9.1	根据反应机理构思合成工艺	281
9.1.1	反式-4-丙基环己基乙腈的合成路线改进	281
9.1.2	杜塞酰胺合成新工艺构思	282
9.1.3	羰基 α -位的单卤取代物的合成路线构思	284
9.2	中间体识别与反应转化率问题	285
9.2.1	糠醛催化溴化反应的转化率问题	285
9.2.2	羟基卤代反应的中间体识别	286
9.2.3	氰基取代反应的中间状态识别	288
9.2.4	中间状态结构的识别和利用	289
9.2.5	羰基加成-消除反应中间体的识别	291
9.3	根据反应机理解析认识和解决反应选择性问题的	292
9.3.1	异构重排副反应的抑制	293
9.3.2	异氰酸酯合成过程中的副反应抑制	293
9.3.3	糠醛溴化副反应的抑制	295
9.3.4	烷基化反应异构体的抑制	297
9.4	根据反应机理解决产品质量问题	298
9.4.1	异构重排副产物的抑制	298
9.4.2	副产物的结构、生成机理与控制	300
9.4.3	溶剂参与副反应的抑制	304

9.5	根据反应机理选择工艺路线	307
9.5.1	制备芳酮的合成路线比较	307
9.5.2	醇羟基溴代反应的合成路线比较	310
9.5.3	羧酸的酯化与羧酸酯水解反应的机理选择	310
9.5.4	取代硼酸的合成工艺与路线选择	312
9.6	副产物的回收与综合利用	314
9.6.1	副产磷酸的回收与综合利用	314
9.6.2	亚磷酸的回收与综合利用	316
9.6.3	废硫酸的综合利用	317
9.6.4	二氧化硫的回收与循环利用	317
	参考文献	319

第 1 章

反应机理解析的基本 概念与方法

化学反应机理是反应过程各步基元反应的集成。反应机理解析的标准就必须完成基元反应的逐个解析，每个基元反应必须符合电子运动的客观规律，机理解析的结论必须与化学反应实验结果相吻合。因此，解析反应机理的能力反映了人们对于化学反应客观规律的认识程度。

化学反应过程，无一不是电子的有序运动或有序转移过程。反应机理解析过程，必须遵循电子运动的客观规律，必须以分子结构为理论基础，必须遵循物理化学的基本原理，必须遵循辩证唯物论的思维方式，必须符合反应进行的实际条件。只有遵循上述原则解析反应机理，才是使之理论化、简单化、科学化的方法。

1.1 有机反应的分类

从电子转移的角度，有机化学反应有两种类型：独对电子转移的反应与单电子转移的反应。

独对电子转移的反应包括极性反应与周环反应。周环反应是几对电子的协同转移过程，它的电子转移规律与极性反应遵循同一原理，故可将其视为极性反应的特殊形式。

单电子转移的反应（SET）包括自由基反应和金属外层电子的转移。

无论是独对电子转移还是单电子转移，都有其内在的规律性，均遵循电子运动的基本规律。

1.1.1 独对电子转移的反应

在有机化学品的合成实践中，极性反应占绝大多数，且周环反应本身受极性

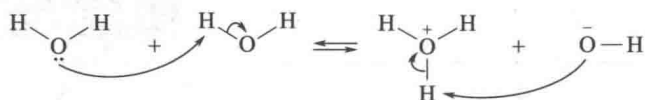
影响也十分显著，可视为极性反应的特殊形式。

1.1.1.1 极性反应

在化学反应过程中，由原料一步合成产品的反应，即未经任何稳定中间体阶段的反应，称之为基元反应。毫无疑问，基元反应是有机反应中最简单的一步反应。对于极性基元反应进行的方式与原理，我们首先从最简单的实例开始，循序渐进地、逐步深化地解析极性反应的一般规律。

例 1：水的离解与酸碱中和反应机理：

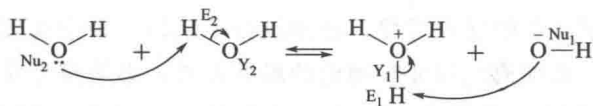
下式中，自左至右为水的离解反应机理，而自右至左是酸碱中和反应机理。



式中，弯箭头代表一对电子的转移，弯箭头的弯曲方向为共价键上独对电子所依附的元素方向，弯箭头的始点与终点分别表示独对电子在反应进行前后所处的位置。显然，电子的转移方向、弯箭头的弯曲方向不是任意的。

例 2：水的离解与酸碱中和反应活性比较：

下式中，Nu 代表亲核试剂，E 代表亲电试剂，Y 代表离去基。其下标 1, 2 分别代表上述各种功能即不同属性试剂的反应活性次序。结果如下：



总结例 1 与例 2，从水的解离与酸碱中和这一可逆反应中，容易发现下述规律：

第一，电子转移的规律没有区别，弯箭头均是从氧原子上的独对电子开始，至另一水分子上的氢原子终止。

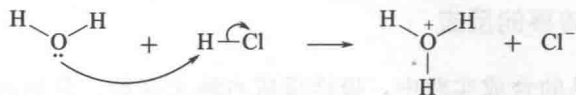
第二，弯箭头的起点均是电子密度较大的富电体-亲核试剂，而弯箭头的终点均是电子密度较小的缺电体-亲电试剂。

第三，一个弯箭头自富电体-氧转移至缺电体-氢时，总有一个电负性较大的基团（氢氧根或水）带着一对电子从亲电试剂-氢原子上离去。

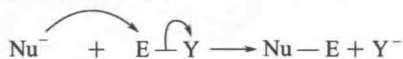
第四，逆向进行的中和反应的亲核试剂、亲电试剂和离去基的反应活性均强于正向进行的水的离解反应的各种相应试剂，故此反应以逆向反应为主。

从上述简单反应中，已经体现了极性反应过程中最基本的、最本质的内在规律。

例 3：氯化氢在水中的溶解，实际是个极性反应过程：

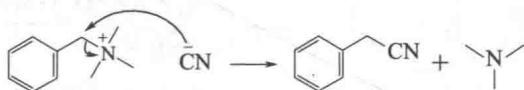


当然，此过程也存在一个与水水解类似的逆反应过程，请读者自行推论。综合上述各式，作为极性反应的一般规律，即极性反应通式表示如下：

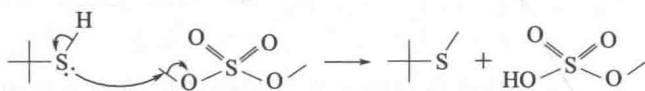


由上述极性反应通式能表示出若干单步进行的极性基元反应过程。此类基元反应很多。如：

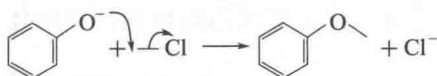
例 4：氰基取代季铵盐的反应。反应机理为：



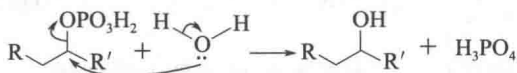
例 5：巯基与硫酸酯的反应。反应机理为：



例 6：酚与卤代烃的烷基化反应^[1]。反应机理为：



例 7：水对磷酸酯的水解反应。反应机理为：



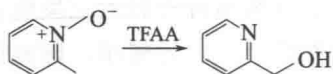
上述这些反应虽然简单，但其反应三要素十分清晰。其中的氰基、巯基、苯氧基、水等皆为富电体-亲核试剂；而季铵盐、硫酸根、卤离子、磷酸根等均具有较大的电负性，均为离去基；与上述离去基相连的元素因受较大电负性基团-离去基的影响，成了缺电体-亲电试剂。

之所以将极性反应以通式的形式表示出来，旨在简化反应机理的解析过程。因为无论多么复杂的极性反应均可由这一极性反应通式串联或并联地表示出来，多么复杂的极性反应均能通过上述三要素加以解释。此极性反应三要素虽然简单，它却全面地、准确地、理论化地概括了所有极性反应的各种类型，不愧为极性反应之通式，便于学习、理解、记忆与运用。

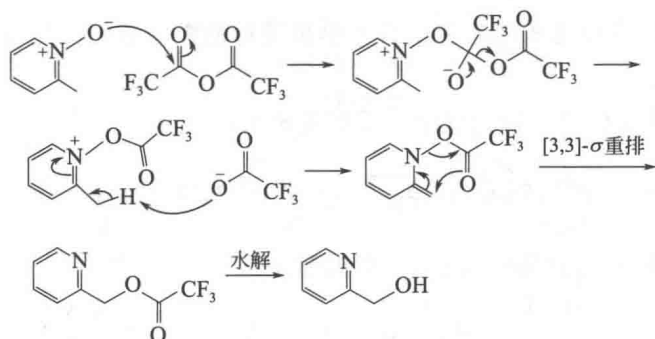
1.1.1.2 周环反应

在诸多《高等有机化学》教科书中，周环反应常被列为有机反应三大类型之一，虽然反应过程仍关系到亲核试剂、亲电试剂与离去基这三要素，但是它们的反应活性较弱，在任意两个基团间并不具备完成反应的条件，只有在几个基团联动或协同进行条件下才有反应产物生成。此类反应自然与基团间距离相关。

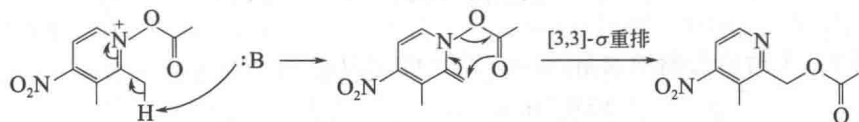
例 8：Boekelheide 反应，是 2-甲基吡啶氮氧化物酰基化后的重排、水解反应^[2]：



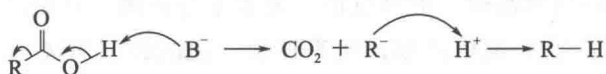
反应机理为【3a】:



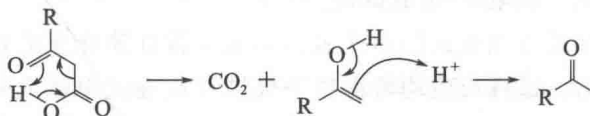
显然, 此 [3,3]- σ 重排反应只能发生在芳烃邻位的两个基团之间, 而间位与对位均不具备反应所需要的空间条件。上述反应的发生也并不是非用三氟乙酸酐不可, 乙酸酐已经满足要求, 正像医药阿格列汀中间体的合成那样:



例 9: 羧酸的脱羧反应, 一般是在碱性条件下实现的:



然而 β -酮酸的脱羧反应却并不需要碱性条件, 反应机理为:



这就是分子结构上的空间优势, 加之几对电子协同转移之优势所致。

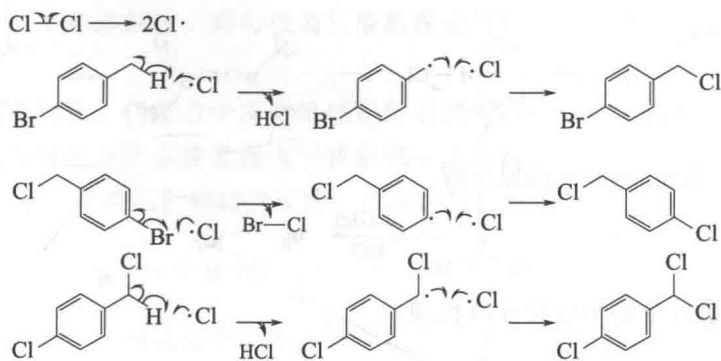
1.1.2 单电子转移的反应

在电子转移导致的化学反应过程中, 单电子转移 (SET) 常见于自由基反应机理或金属得失电子过程, 用鱼钩箭头表示单电子转移的起始与终到位置。

1.1.2.1 自由基反应

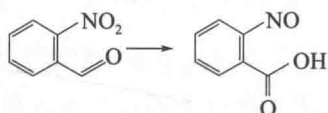
用鱼钩箭头描述自由基机理时, 无论是共价键的均裂还是共价键的生成, 鱼钩箭头必然是成对出现的。

例 10: 对溴甲苯的氯化反应机理:

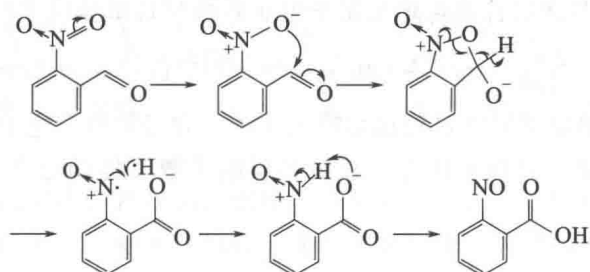


在上述自由基机理进行的反应过程中，共价键均裂成自由基是按其离解能的次序进行的，从上述反应进行的次序与中间状态便能排序出离解能的相对大小。

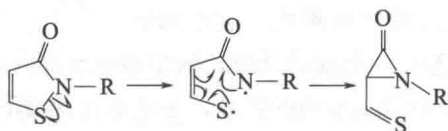
例 11: 邻硝基苯甲醛在光催化作用下的重排反应：



这是自由基机理与极性反应机理交叉进行的：



例 12: 杀菌剂 MIT 的光催化分解反应机理^[4]：



这是由于氮-硫 σ 键的键长较长，电负性差距又不大，因而容易在光照条件下均裂产生自由基的缘故，因而导致了产物的不稳定。

1.1.2.2 金属外层的单电子转移

当亲电试剂得到来自于金属外层的自由电子时，亲电试剂被还原，这是一系列还原反应的共同特点。在这种金属外层失去自由电子的过程中，鱼钩箭头不是成对出现的。

例 13: 将硼化物还原成自由基的反应机理：