

有机药物合成原理

李正化 主编

龚康孙 金初璐 副主编

编写人

毛文仁	邓元伟	李正化	庞其捷
金初璐	胥佩菱	钟裕国	翁玲玲
徐鸣夏	唐维高	龚康孙	程国维
蔡纯一			

人 民 卫 生 出 版 社

内 容 提 要

本书结合有机化学结构理论、反应历程、热力学、动力学和立体化学等基本原理探讨不同类型反应的化学结构与活性规律,研究化学结构因素与反应条件对活性及收率的影响。结合每类反应举出实例具体加以阐明。

全书除绪论外,分上、下两篇。上篇为基础篇,包括电性效应、空间效应、构象分析、立体化学、酸碱理论、分子轨道理论及对称守恒原理。下篇为反应篇,包括有机反应通论、饱和碳原子上亲核取代反应、芳环上亲电取代反应、消除反应、加成反应、羰基加成及取代反应、重排反应、自由基反应、氧化反应、催化氢化反应和还原反应等;每章重点研究反应历程、立体化学、化学结构与活性、反应条件与活性及收率等等,并重视在药物合成中的应用,有例阐明。

本书可供从事药物化学、药物合成、有机化学及有机合成的研究生、大学高年级学生、教师和科技人员参考。

责任编辑 刘家菴

有机药物合成原理

李正化 主编

人民卫生出版社出版
(北京市崇文区天坛西里10号)

自贡新华印刷厂印刷
新华书店北京发行所发行

787×1092毫米16开本 60 $\frac{1}{4}$ 印张 4插页 1414千字

1985年3月第1版 1985年3月第1版第1次印刷

印数: 00,001—6,900

统一书号: 14048·4803 定价: 12.85 元

(科技新书目 78—76)

编写说明

有机药物合成的理论基础为有机化学理论,包括有机结构理论、动态学及合成方法。近年来此三方面发展极为迅速,分别都有一些专门著述。但为化学制药工作者而写的专门著作则较少见,特别是较系统地将三者结合而写出的药物合成原理,更为少见。作者企图通过结构理论、反应历程、热力学、动力学和立体化学等基本原理来探讨不同类型反应的化学结构与活性规律,并研究反应条件(配料比、浓度、温度、压力、溶剂等因素)对反应活性及收率的影响。结合每类反应适当举例,具体阐明药物合成中结构因素与外界条件对收率的重要性,将理论与实践结合起来。这是一次初步尝试。在编写过程中得见 H. Zollinger 一文,指出物理有机化学为有机合成的得力工具,从而使作者的信念更加坚定。

因此除绪论外,本书分为上、下两篇。上篇为基础篇,下篇为反应篇。上篇中讨论电性效应、空间效应、构象分析、立体化学、酸碱理论、分子轨道理论及对称守恒原理等基本理论。下篇则阐述有机反应通论、饱和碳原子上亲核取代反应、芳环上亲电取代反应、消除反应、加成反应、羰基加成反应、羰基取代反应、重排反应、自由基反应、氧化反应、催化氢化反应及还原反应等。上、下两篇都重视在药物合成中的应用,除举例扼要说明外,并有专门篇幅结合实例作具体讨论,以使读者了解理论对实践的指导作用,实践结果进而对理论的深刻影响。

本书由李正化同志担任主编,龚康孙、金初谔两同志为副主编,分别由毛文仁、邓元伟、李正化、庞其捷、金初谔、胥佩菱、钟裕国、翁玲玲、徐鸣夏、唐维高、龚康孙、程国维、蔡纯一诸同志执笔撰写,索引的编排由龚祥嘉同志担任。

由于作者学识所限,加以材料限制,在基础理论的阐述上,理论与实际问题的结合上,定有漏误之处,请读者指正,以便进一步丰富和完善。

编 者

1982 年 6 月于四川医学院

FBPSS

目 录

绪论	1
一、有机化学理论在有机药物合成中的重要性	1
二、反应机理的特点与单元合成反应及最佳反应条件的选择	2
三、反应机理与合成路线的设计	9
上篇 基础篇	15
第一章 有机药物分子中原子间相互影响——电性效应	15
第一节 概说	15
一、原子间相互影响	15
二、药物合成中研究原子间相互影响的重要性	17
第二节 静态极性效应	18
一、静态极性效应的类型	18
二、极性效应的强度	19
三、静态极性效应的定量表示	22
四、静态极性效应与理化特性	31
第三节 动态极性效应	35
一、动态极性效应	35
二、动态极性效应的强度	36
三、动态极性效应与反应性能	37
第四节 共轭效应	39
一、静态共轭效应	39
二、静态共轭效应的方向和强度	41
三、动态共轭效应	51
四、共轭效应与理化性能	54
第五节 极性效应与共轭效应的综合效应	57
第二章 分子中原子间的相互影响——立体效应	61
第一节 分子的几何形状	61
一、键长	61
二、键角	63
三、范德华半径	66
四、分子模型	67
第二节 立体效应	67
一、立体阻碍	68
二、立体张力	72
三、立体效应的定量表示	77
第三章 构象分析简介	85
第一节 构造、构型、构象和构象分析	85
第二节 链烃及其衍生物的构象分析	85
一、乙烷系的构象分析	85

二、1,2-多取代乙烷的构象分析·····	87
三、不饱和系的构象分析·····	93
四、根据扭转角命名·····	95
第三节 六员环化合物的构象分析·····	96
一、环己烷的构象分析·····	96
二、一取代环己烷的构象分析·····	99
三、多取代环己烷的优势构象·····	101
四、取代环己酮的构象·····	105
五、环己烯的构象·····	106
六、六员脂杂环的构象·····	107
第四节 其它脂环的构象·····	110
第五节 十氢萘和全氢菲的构象分析·····	113
一、十氢萘的构象分析·····	113
二、全氢菲的构象分析·····	115
第六节 甾体化合物的构象分析·····	117
第七节 构象与理化性质及反应活性的关系·····	120
一、构象与理化性质的关系·····	120
二、构象与反应活性的关系·····	124
第四章 分子的构型、不对称合成和外消旋体的拆分·····	140
第一节 分子的构型·····	140
一、对称因素·····	140
二、手性因素·····	145
三、构型的表示方法·····	147
四、构型的测定·····	158
第二节 不对称合成·····	163
一、基本概念·····	163
二、不对称合成的基本原理和途径·····	168
三、影响不对称合成的因素·····	169
四、羰基上的不对称合成反应·····	171
五、烯烃的不对称加成反应·····	186
第三节 外消旋体的拆分·····	191
一、概述·····	191
二、物理方法的拆分·····	193
三、转变成非对映体的拆分·····	194
第五章 酸碱理论及其在有机药物合成中的应用·····	203
第一节 质子论及其在有机药物合成中的应用·····	203
一、质子论·····	203
二、酸和碱的强度·····	204
三、化学结构与酸碱强度·····	208
四、化学结构与pK _a 预计·····	213
五、外界条件对酸碱强度的影响·····	215
六、在有机药物合成中的应用·····	219

第二节 电子论和软硬酸碱法则及其在药物合成中的应用	221
一、Lewis 酸和碱	222
二、Lewis 酸的强度	223
三、Lewis 酸碱理论在药物合成上的应用	225
四、软硬酸碱及其法则	232
五、软硬酸碱标度	234
六、软硬酸碱法则在药物合成及有机化学中的应用	235
第六章 分子轨道法概要	245
第一节 Hückel 分子轨道法概要	245
一、分子轨道法	245
二、Hückel 分子轨道法	247
三、扩展的 Hückel 分子轨道法	249
第二节 自洽场分子轨道法	250
一、自洽场分子轨道法概要	250
二、全略微分重迭分子轨道法	253
第三节 分子轨道指数	255
一、轨道能量	255
二、电子集居数、键序及自由价	256
三、超离域度	258
四、总能量	259
五、活化能与熵因子	260
第四节 在有机化学及药物化学中的应用	260
一、取代基电性效应常数与电子集居数	261
二、反应的择向性与分子轨道指数	262
三、构象与分子轨道指数	264
四、生物活性与分子轨道指数	265
第七章 分子轨道对称守恒原理简介	267
第一节 分子轨道的对称性	267
第二节 电环化反应	270
第三节 环加成反应	273
第四节 σ -键迁移重排	296
下篇 反应篇	307
第八章 有机药物合成反应历程概论	307
第一节 有机药物合成反应历程的基本类型	307
第二节 试剂的分类	312
第三节 影响反应历程的主要因素	313
一、结构因素	313
二、反应条件	314
第四节 活性中间体	317
一、碳正离子	318
二、碳负离子	321
三、自由基	326

四、碳烯·····	329
五、氮烯·····	331
第五节 研究反应历程的方法·····	332
一、产物的鉴定·····	332
二、中间体的分离和鉴定·····	334
三、催化剂的研究·····	335
四、同位素标记化合物的应用·····	335
五、立体化学研究·····	336
六、化学动力学研究·····	337
七、同位素效应·····	340
第六节 关于反应方向和速度的学说·····	341
一、反应的热力学因素·····	341
二、反应的动力学因素·····	343
三、反应的动力学控制和热力学控制·····	346
第九章 饱和碳原子上的亲核取代反应·····	349
第一节 亲核取代反应历程·····	351
一、单分子亲核取代反应历程·····	351
二、双分子亲核取代反应历程·····	352
三、溶剂化离子对单分子亲核取代反应历程·····	354
第二节 亲核取代的立体化学·····	357
一、典型的 S_N2 的立体化学·····	357
二、典型的 S_N1 的立体化学·····	358
三、邻基参预作用·····	359
第三节 影响亲核取代反应速度的因素·····	362
一、影响 S_N1 反应的因素·····	362
二、影响 S_N2 反应的因素·····	368
第四节 亲核取代反应在药物合成中的应用·····	374
一、碳氧键的形成·····	374
二、碳卤键的形成·····	380
三、碳氮键的形成·····	383
四、碳碳键的形成·····	389
第十章 芳环亲电取代反应·····	393
第一节 概论·····	393
第二节 芳环亲电取代反应历程·····	394
一、 σ -络合物在芳环亲电取代反应中的作用·····	395
二、 π -络合物在芳环亲电取代反应中的作用·····	398
第三节 影响芳环亲电取代反应的因素·····	400
一、择向性·····	400
二、分速度因子·····	402
三、影响邻、对位产物比例的因素·····	404
四、择向性的理论解释·····	406
第四节 硝化反应·····	410

一、硝化反应历程·····	411
二、硝化反应条件对反应速度的影响·····	415
第五节 磺化反应·····	423
一、磺化反应历程·····	424
二、反应条件对磺化反应的影响·····	425
第六节 芳环上卤代反应·····	430
一、卤代反应历程·····	431
二、影响卤代反应的因素·····	434
第七节 Friedel-Crafts 烷化反应·····	437
一、Friedel-Crafts 烷化反应历程·····	438
二、影响 Friedel-Crafts 烷化反应的因素·····	440
第八节 Friedel-Crafts 酰化反应·····	446
一、Friedel-Crafts 酰化反应历程·····	447
二、影响 Friedel-Crafts 酰化反应的因素·····	450
三、类似 Friedel-Crafts 的其它甲酰化反应·····	454
第十一章 消除反应·····	459
第一节 β -消除反应·····	461
一、反应历程·····	461
二、消除反应的择向·····	466
三、消除反应的立体化学·····	470
四、影响消除反应的因素·····	476
第二节 α -消除反应和 γ -消除反应·····	480
一、 α -消除反应·····	480
二、 γ -消除反应·····	482
第三节 热消除反应·····	483
第四节 消除反应的一些应用·····	486
第十二章 碳碳重键上的电性加成反应·····	495
第一节 烯类和炔类的亲电加成反应·····	496
一、亲电加成反应的一般历程与立体化学·····	496
二、亲电加成反应的择向性·····	503
三、影响反应活性的因素·····	505
四、亲电加成反应·····	509
第二节 烯类和炔类的亲核加成反应·····	523
一、亲核加成反应的一般历程、立体化学与反应活性·····	523
二、亲核加成反应·····	526
第十三章 碳氧双键的加成反应·····	535
第一节 概述·····	537
一、反应历程·····	537
二、羰基亲核加成的立体化学·····	541
三、影响反应活性的因素·····	546
第二节 复氢化合物与碳氧双键的亲核加成反应·····	550
一、反应历程·····	550

二、影响反应活性的结构因素	551
三、反应条件及后处理方法	554
四、复氢化合物的选择性	555
五、在药物合成中的应用	557
第三节 烷氧基铝与碳氧双键的亲核加成反应	559
一、反应历程及反应的专属性	559
二、在药物合成中的应用	561
第四节 α -碳原子与碳氧双键的亲核加成反应	562
一、反应历程	564
二、影响因素	573
三、在药物合成中的应用	581
第五节 Wittig 反应	602
一、反应历程及立体化学	603
二、Wittig 反应的副反应	607
三、改进的 Wittig 反应	608
四、在药物合成中的应用	612
第六节 硼烷与碳氧双键的亲电加成反应	617
一、反应历程与反应活性	618
二、其它硼烷化合物的选择性	620
第十四章 羰基亲核取代反应	624
第一节 反应历程	624
第二节 化学结构与反应活性	627
一、羧酸及其衍生物的化学结构与反应活性	627
二、亲核试剂的化学结构与反应活性	634
第三节 反应条件的影响	635
一、催化剂的影响	635
二、作用物用量及移除反应产物的影响	643
三、温度的影响	644
四、pH 的影响	645
第四节 在药物合成中的应用	646
第十五章 分子重排	654
第一节 亲核重排	654
一、向缺电子碳迁移的反应	655
二、向缺电子氮迁移的反应	670
三、向缺电子氧迁移的反应	685
第二节 亲电重排	687
第三节 芳环上的重排反应	700
一、自氮向碳原子迁移的反应	700
二、自氧向碳原子迁移的反应	704
第十六章 自由基反应	710
第一节 概述	710
一、自由基及其结构特征	710

二、自由基的直接测定·····	713
三、自由基反应·····	715
第二节 初始自由基的形成反应·····	717
一、光化学引发·····	717
二、热解引发·····	720
三、氧化还原反应引发·····	724
第三节 影响自由基反应活性的因素·····	726
一、影响反应活性的化学结构因素·····	726
二、影响反应活性的外界因素·····	736
第四节 药物合成中常见的自由基反应·····	738
一、自由基卤代反应·····	739
二、自由基加成反应·····	747
三、重氮盐的催化置换反应·····	753
第十七章 氧化反应·····	756
第一节 分子氧氧化·····	757
一、分子氧氧化反应历程·····	757
二、醚基化合物的分子氧氧化反应·····	760
三、醇类的分子氧氧化反应·····	762
四、烃类的分子氧氧化反应·····	764
第二节 高锰酸钾氧化·····	768
一、高锰酸钾氧化反应历程·····	769
二、烃类的氧化反应·····	771
三、醇类的氧化反应·····	775
四、醛和酮的氧化反应·····	777
第三节 铬酸氧化·····	778
一、铬酸氧化反应历程·····	779
二、烷基取代芳烃的氧化反应·····	782
三、烯烃的氧化反应·····	784
四、醇类的氧化反应·····	786
第四节 过氧化氢氧化·····	790
一、醛和酮的氧化反应·····	791
二、烃和烯烃的氧化反应·····	795
三、杂原子上的氧化反应·····	799
第五节 卤素及其含氧酸盐氧化·····	802
一、卤素氧化·····	802
二、次卤酸盐氧化·····	805
三、卤酸盐氧化·····	810
第六节 金属氧化物氧化·····	812
一、二氧化锰氧化·····	812
二、二氧化硒氧化·····	819
三、四氧化钼氧化·····	821
四、四氧化钨氧化·····	824
附：氧化反应表·····	828

第十八章 催化氢化反应	832
第一节 多相催化氢化反应	832
一、反应历程	832
二、催化氢化的立体化学	840
三、氢化催化剂及其制备	844
四、影响氢化反应的主要因素	849
五、催化氢化反应在药物合成中的应用	855
六、催化转移氢化反应	864
第二节 均相催化氢化反应	868
一、均相催化剂	868
二、反应历程	869
三、在有机合成中的应用	871
四、均相不对称氢化	874
第十九章 化学还原反应	879
第一节 概述	879
第二节 酸性条件下锌汞齐或锌产生的还原反应	881
一、反应历程	881
二、化学结构与反应活性	884
三、反应条件与药物合成中的应用	891
第三节 酸性条件下铁产生的还原反应	893
一、反应历程	893
二、化学结构与反应活性	893
三、影响铁-酸还原的因素	894
四、在药物合成中的应用	895
第四节 活性金属与醇产生的还原反应	896
一、反应历程	896
二、化学结构与反应活性	898
三、反应条件及在药物合成中的应用	901
第五节 活性金属在液氨(胺)中产生的还原反应	902
一、反应历程	903
二、化学结构与反应活性	906
三、反应条件的影响	913
四、在药物合成中的应用	915
第六节 肼和二亚胺产生的还原反应	916
一、肼产生的还原反应	916
二、二亚胺产生的还原反应	923
第七节 含硫化合物产生的还原反应	925
一、硫化物产生的还原反应	925
二、硫的含氧酸盐产生的还原反应	928
第八节 其它还原剂产生的还原反应	930
一、锡化合物产生的还原反应	930
二、亚铬盐产生的还原裂解反应	931

三、十二羧基三铁-甲醇产生的还原反应·····	932
附：常见还原反应表·····	933
中文术语索引·····	939
英文术语索引·····	947

绪 论

一、有机化学理论在有机药物合成中的重要性

具有治疗、缓解、预防和诊断疾病，以及具有调节机体功能的有机化合物称作有机药物。其中采用化学合成手段，按全合成或半合成方法研制和生产的有机药物称为有机合成药物。为使研制和生产过程最优化，有机合成药物的合成路线、单元合成反应及其反应条件都应处于最佳状态。欲达这一要求，必须理论与实验研究相结合，才能在理论指导下进行有目的、有计划的深入研讨，易于作出预期的方向性结论，为进一步实践及生产上运用奠定理论和实践基础。

有机药物合成的理论基础为有机化学理论，包括结构理论和有机反应原理两方面。大量有机化学实验知识的积累和分析，进一步发展为理论，又反过来指导进一步的实践，如此循环往复，已成为有机化学和有机药物合成化学发展中的根本规律。在实践基础上发展的基本理论和知识可大致归纳为三方面：有机分子的结构、动态学和合成方法^[1]。此三方面既相互联系，又相互促进。有机化学反应及其机理过去还停留在宏观现象的总结和归纳阶段。结构化学和量子化学的发展，则使化学反应及其机理与分子的微观结构和理论结合起来，将定性研究推进到定量水平，“分子轨道对称守恒原理”即为一例。所以近代有机化学必须以结构理论作为基础理论和基本知识；而有机药物合成作为有机化学的一个应用分支，结构理论必然成为该学科的基础理论。

有机化学的动态学涉及化学反应时的结构变化、能量变化、反应速度以及反应的深度和广度，既包含物理化学理论，又包含有机反应中的规律，综合运用热力学、动力学、立体化学和结构化学等等方面的基本理论，从而构成一种特定的综合性新内容，为有机化学理论近年来发展的一个显著特点。使实践经验进一步提高，使理论更富有指导性。有机药物合成既为有机化学的组成成员之一，在动态学研究上当然有所进展，动态学也必然构成该学科的基本理论。

合成方法为实验结果的理论总结。不仅是实验材料及过程的记实，而且是现有理论指导下的系统概括。近年来，若干复杂天然化合物的全合成都基于结构理论和动态学与合成方法相互结合所取得的成果。合成路线的选择和确定不在于有机合成化学家所谓“灵机一动”的创制，而在于有目的、有计划和理论指导下所取得的成功。有机合成设计已构成一门新的边缘学科，为系统设计新化合物的合成路线和反应条件奠定理论基础和提供方法，既概括有机合成反应的基本事实，又反映出结构理论与动态学在有机合成上的应用，将实验材料更加规律化、深刻化，使所设计的合成方法更富有实践意义。这方面理论的成就也为近年有机化学发展的一个显著特点。作为有机化学分支的有机药物合成，也应有所反映。因此，合成方法也必然构成该学科的基本理论和知识。

为此，本书企图将有机药物合成中反映出的结构理论、动态学和合成方法结合起

^[1] 王积涛：《高等有机化学》1980，第1页

来,进行阐述,既使人们了解基本理论和知识,又熟知其在药物合成中的应用,以便于在理论指导下进行新的实践。

二、反应机理的特点与单元合成反应及最佳反应条件的选择

(一) 单元合成反应与合成反应条件

一种有机化合物(原料或中间体)转变为另一种有机化合物,必经一种化学反应或一系列化学反应来完成,每一种化学反应必然属于某一化学反应类型。此种类型反应称作单元合成反应。单元合成反应的分类应按照反应内部的固有特殊性来区别。目前已有三种分类方法:(1)按新键形成分类。有机合成反应可以概括为新键形成和旧键断裂的过程。利用形成相同性质的新键的特点来分类,可以反映出化学特性。因此,单元合成反应可以按碳氢键(C—H)形成反应,碳卤键(C—X)形成反应,碳氧键(C—O)形成反应,碳氮键(C—N)形成反应,碳碳键(C—C)形成反应等等来分类。此一分类法对于剖析药物的化学结构,研究新键形成,创造性提出合成新路线,有一定的指导作用。但此种分类法还仅限于宏观过程的理解和归纳,缺乏深入微观的分析。

(2)按引入原子和基团或采用的试剂来分类。经化学反应后,产物的化学结构中仅引入卤原子,称为卤化反应;如引入硝基,称硝化反应。采用氧化剂或还原剂进行的反应称氧化反应或还原反应。用水、醇、氨等等作溶剂而进行的分解反应统称溶剂分解反应,分别称作水解、醇解、氨解等反应。在催化剂存在下,氢能还原硝基、不饱和键、羰基等官能团的反应为氢化反应。此种分类法不仅能反映引进原子和基团的特殊性,还能显示不同试剂对某一结构的化学反应性能。对于创立新合成路线,实现每一单元合成反应的反应条件,给予系统的概念。但仍属于宏观现象的分析和归纳,缺乏深入的微观剖析。

(3)按合成反应的机理来分类,即主要根据动态学研究结果来分类。按此种分类法,有机合成反应可分为亲电取代反应、亲电加成反应、亲核取代反应、亲核加成反应、电性消除反应、自由基反应、重排反应和周环反应等等。从微观过程将为数众多的有机化学反应按其化学本质简明地归纳起来,对于实现某一反应的可能性和必需的条件,则能从理论上有所判断,有所预计,为有效地控制化学合成反应,研究新的合成方法,创用新的合成试剂起到指导作用。由于反应机理研究的日益深入,许多不易理解的化学反应也得以阐明,从而有一合理的分类系统。正因反应机理研究在发展过程中,所以本分类系统也在不断完善之中。

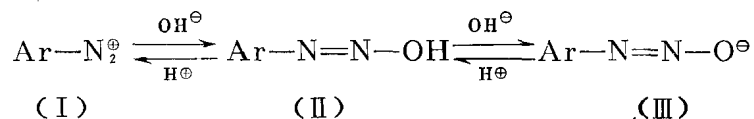
单元合成反应能否发生,除作用物的化学结构起决定性作用外,反应条件也有显著的影响。反应条件不同,同一原料可以生成不同的产物,或生成产率不等的异构体,甚至可以阻止某一方向反应的发生。在讨论单元合成反应时,必需研究反应条件,才能构成完整的科学内容。常见的合成反应条件为反应物的浓度与配料比、温度、压力、催化剂、溶剂、pH、搅拌状况及设备条件等等。

(二) 反应机理的特点与单元合成反应及最佳反应条件的选择

有机合成药物的研制与生产中,最终反应产物的总产率有重要意义。提高收率意味着原料、能量和主要设备的大量节约,对副产物的后处理也带来很多方便,并形成生态学上良好的生产过程。最终反应产物总产率的提高与合成路线的选择有关,也与每步的

单元合成反应和反应条件的选择密切有关。因此，研讨反应机理的特点与单元合成反应及最佳反应条件的选择至为重要。熟知反应机理的特点，便有可能选择最佳反应条件。为此，有机化学理论（物理有机化学）便成为联系理论化学与有机合成药物生产之间的有力杠杆^[2]。

芳环亲电取代反应历程中，存在预平衡及取代反应两个阶段；两者的总和构成净反应。在重氮化偶合反应中，下示酸-碱平衡为主要预平衡阶段，与芳香性作用物反应的物种为重氮鎓离子（I）（一种路易氏酸），而不是重氮氢氧化物（II）和重氮酸根（III）等其他平衡形态^[2]。



在合适的 pH 范围内（2~12），重氮鎓离子与芳香性作用物反应时，产生的亲电芳香取代反应为：

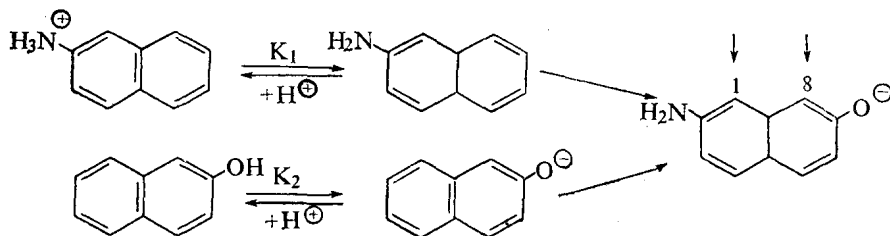


即为重氮偶合反应阶段。上示两式的净反应可写为：



芳香性作用物为酚类、萘酚类或烯醇型化合物（如 5-吡唑啉酮）时，与重氮鎓离子反应的形式为其负离子，酚 $\rightleftharpoons$ 酚盐间存在预平衡。负离子的给电子电性效应使芳环活化，有利于反应的进行。芳香性作用物为胺时，氨基或胺基与铵离子存在预平衡，反应的形式为活泼的游离胺。胺的给电子电性效应使芳环活化，有利于反应的进行。铵离子则产生吸电子电性效应使芳环钝化，不利于反应的发生。掌握上示诸种预平衡与 pH 的关系后，便可预测不同化合物产生重氮偶合反应的速率与 pH 的关系。如酚类等有关化合物的重氮偶合反应以在 pH = 10 附近为好，而胺类反应则以在 pH 4.3 以上（5~10）为佳。

如酚羟基与氨基同时存在，反应机理的探讨，不仅可知反应速度与 pH 的关系，还能解决位置选择性问题^[2]。如 2-氨基-7-萘酚与重氮盐反应时，欲使生成 95% 以上的 1 位或 8 位偶氮化合物，选择 pH 范围较为重要。将作用物看作 β -萘酚或 β -萘胺，能分别在 8 位或 1 位与重氮鎓离子反应，生成不同的产物。pH 的影响颇为显著。1-位取代反应仅由氨基 $\rightleftharpoons$ 铵离子的预平衡确定，8 位取代反应仅由萘酚 $\rightleftharpoons$ 萘酚盐预平衡确定。



[2] H. Zollinger, Chemtech, 1979, 9(9):578

(译文载：有机化学，1980(4):46)

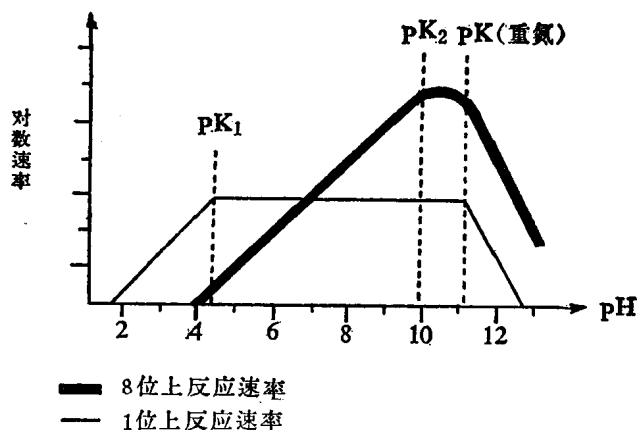


图 1 pH 和取代基的定向作用

在 2-氨基 7-萘酚中，平衡常数分别为 K_1 及 K_2 。此两种平衡可以相互叠加。 pK_1 为 4.3， pK_2 为 9.9。pH 为 4.3 的溶液中，氨基与铵离子两种平衡状态的浓度相等。pH 低于 4.3，氨基状态的相对浓度降低，每降低一个 pH 单位，相对浓度降低一个数量级；pH 高于 4.3 时，相对浓度由 50% 增加到 100%，即仅增加到二倍，在对数标度上仅为很小的变化。重氮离子仅与氨基状态反应，故 1-位偶合反应速率的量度对应于氨基状态的相对浓度，从而使反应速率的对数与 pH 的相互关系，平行于氨基状态百分浓度的对数与 pH 的关系（图 1 之细线）。在 8 位取代时，情况与此相似，反应速率的对数对应于萘酚离子相对浓度的对数，直到 pH 9.9 为止，每增加一个 pH 单位，速度就增加一个数量级；pH 较 9.9 个 pH 单位高时，速率稳定不变，直至 pH 11 为止（参见图 1 粗线）。

在强碱性范围内，重氮离子 $\rightleftharpoons$ 重氮酸根离子预平衡的 pH 定义为 $pK_m = (pK_1 + pK_2)/2$ 。在高 pH 值时，每增加一个 pH 单位，重氮离子的相对浓度的降低不是 10 倍，而是 100 倍。如对氯苯重氮离子的 pK_m 为 11.1（图 1）。 pK_m 也可从 Hammett 关系式算出（参见本书第一章）。

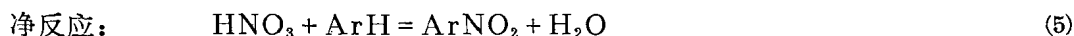
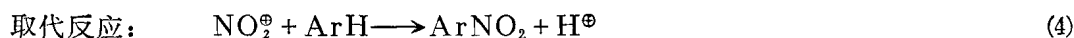
根据 2-萘酚和 2-萘胺各自的 pH 与速率曲线相叠加，可以得到 2-氨基 7-萘酚的相应结果。由图 1 知 pH 低于 6.8（细线与粗线交点的 pH 值）时，1 位上反应速率大，高于 6.8 时则以 8 位异构体产率占优势。在 pH 4 时，速率比为 2.5 对数单位，预计 1 位异构体多 300 倍。在 pH 10 时，8 位异构体占优势，速率比达 3 对数单位，预计多达 1000 倍。

苯重氮离子在稀酸水溶液中分解时为羟基所取代而生成苯酚的反应，称作羟基去重氮化反应。此反应的温度梯度（即反应速率的增加为温度的函数）大于重氮偶合反应的温度梯度，因而随着温度的升高，羟基去重氮化反应随之愈占优势。预计产物的产率随之降低，副反应产物（酚的偶氮化合物）随之增多。因此重氮偶合反应需在低温（常为 0~10℃）下进行。

由上例可知：反应机理的探讨，不仅可以预计最佳反应条件（如上例的 pH 及反应温度），还可预计位置异构体的种类及其相对数量，同时可以确知副反应进行的深度以及

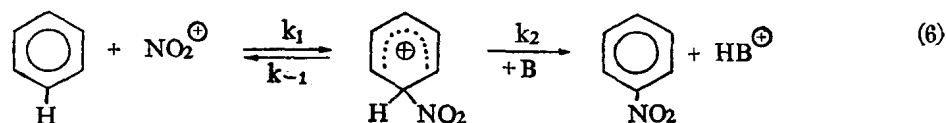
副反应产物的相对数量。

今再以芳环上亲电取代反应中的硝化反应为例，除说明上述诸问题外，尚可说明微观扩散作用 (Microdiffusion) 的重要性以及取代本身的催化^[2,3]。芳环上硝化反应的预平衡、取代反应和净反应如下：



从预平衡看，硫酸的存在促使硝鎓离子 NO_2^+ 的生成，而不是脱除净反应中生成之水。为此，硫酸的强度和用量为芳环硝化反应的关键因素，根据芳环作用物的化学活性确定硫酸的强度和用量。

取代反应过程中形成 σ 络合物已经确定。形成 σ 络合物的速率常数为 k_1 ，其逆反应速率为 k_{-1} ， σ 络合物与碱性物作用产生去质子化反应，其速率常数为 k_2

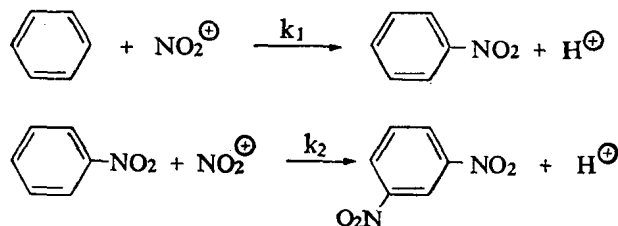


则总的反应速率为：

$$\text{总速率} = [\text{芳环作用物}][\text{NO}_2^+] \frac{k_1 k_2 [\text{B}]}{k_{-1} + k_2 [\text{B}]} \quad (7)$$

由(7)式知：仅当 $k_2[\text{B}] < k_{-1}$ 时， k_2 才影响总速率，而 $k_2[\text{B}] > k_{-1}$ 时则不影响。因此，如第一步的逆反应比去质子化反应为快，则反应为碱所催化，加入特定的碱对总速率产生有利的影响。产生这种影响的反应有两种类型，一是芳环上碳原子与亲电试剂正离子形成之键较弱，另一是邻位或萘衍生物的迫位 (Peri position) 上的大取代基对亲电试剂产生空间位阻，使芳环碳原子与亲电试剂间形成之键而被削弱。如 1, 3, 5 三叔丁基苯硝化时，由于立体因素的存在，使 k_{-1} 增大， $k_2[\text{B}] < k_{-1}$ 。说明少量碱的存在，对总速率发生有利的影响。

在芳环硝化过程中，先生成单硝化物，还可产生双硝化物，实验结果证实，前者产率较后者为多。硝基苯中硝基吸电子电性效应使内在活性降低 1000 倍或更多些，内在反应速率常数 k_2 也大为降低，速率常数比 k_1/k_2 的值大于 1000。因而 NO_2^+ 主要与苯反应，而不与硝基苯反应，即使在反应后期硝基苯的浓度高于苯时也是如此。



^[3] P. Rys, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1977, 16:807