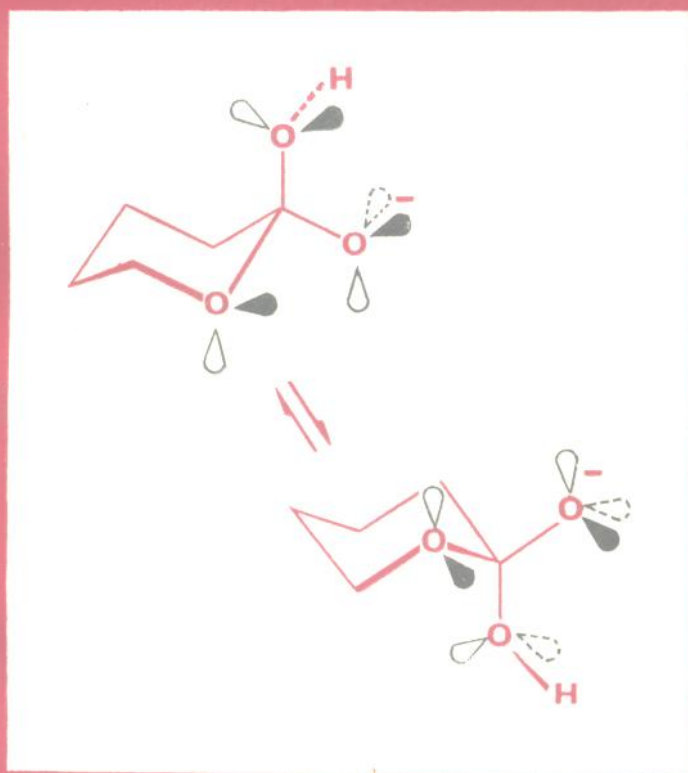


有机化学中的立体电子效应

[加] PIERRE DESLONGCHAMPS

李国清 房秀华 译 叶秀林 校



北京大学出版社

有机化学中的立体电子效应

〔加〕 PIERRE DESLONGCHAMPS

李国清 房秀华 译

叶秀林 校

K609/09



北京大学出版社

内 容 简 介

本书介绍“立体电子理论”及其在有机化学中的应用。这一理论对理解有机反应的机理及预测反应的产物和结构具有重要的意义，并能达到相当高的准确性。因此，对有机合成设计，特别是复杂天然产物的合成能起有效的指导作用。全书共分九章：前四章重点介绍“立体电子效应”的存在和概念，以及在缩醛基、酯基和酰胺基中的应用；第五至八章利用“立体电子效应”对有机化学中的常见几类反应进行了分析和解释；最后一章介绍了生物过程中的立体电子效应。

本书可供有机化学及药物化学等方面的研究人员、大专院校有机化学专业教师及高年级学生和研究生参考。

PIERRE DESLONGCHAMPS

Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry

PERGAMON PRESS (OXFORD) 1983

有机化学中的立体电子效应

〔加〕 PIERRE DESLONGCHAMPS

李国清 房秀华 译

叶秀林 校

责任编辑：朱新邨

北京大学出版社出版

（北京大学校内）

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

850×1168 毫米 32 开本 10.875 印张 280 千字

1991 年 2 月第一版

1991 年 2 月第一次印刷

印数：00001—3,000 册

ISBN 7-301-01314-0/O · 221

定价：6.70 元

54.512
5

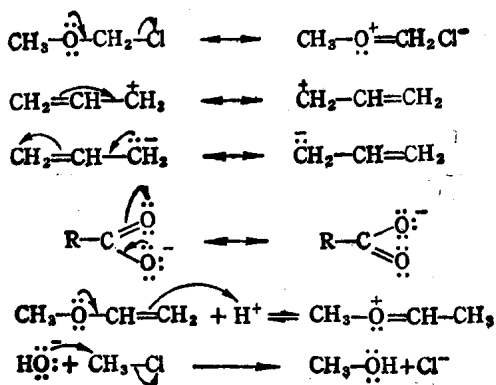
目 录

第一章 导言	1
参考文献	2
第二章 缩醛基与相关的基团	3
2.1 缩醛的构象	3
2.2 一硫代和二硫代缩醛的构象	20
2.3 1,3-噁唑和 1,3-二噁的构象.....	25
2.4 缩醛基的形成和水解	28
2.5 负氢向环状氧鎓离子的转移	39
2.6 缩醛中 C—H 键的氧化	40
参考文献	46
第三章 酯基与相关的基团	52
3.1 立体电子效应和酯基	52
3.2 酯基中同时发生的羰基-氧交换和水解过程	64
3.3 环状原酸酯的水解	69
3.4 四氢吡喃基醚的臭氧分解	80
3.5 乙烯基原酸酯的断裂	85
3.6 含有一个硫原子的四面体中间体的断裂	87
参考文献	92
第四章 酰胺基与相关的基团	95
4.1 立体电子效应和酰胺基	95
4.2 伴随酰胺水解中的羰基氧交换	101
4.3 亚胺盐的水解	112
4.4 半原硫代酰胺四面体中间体的断裂	137
4.5 亚胺-醚、脒及其它	140
4.6 最新进展	146

参考文献	152
第五章 在饱和碳上的反应	155
5.1 S_N2 型反应	155
5.2 S_N2' 型反应	166
5.3 环丙烷的开环反应	170
5.4 分子重排	174
5.5 与碳正离子的反应	181
参考文献	194
第六章 有关 sp^2 型不饱和体系的反应	198
6.1 亲核加成	198
6.1.1 酮和醛	198
6.1.2 亚胺盐	200
6.1.3 α, β -不饱和酮	210
6.1.4 α, β -不饱和羧基化合物的还原	229
6.1.5 环丙基酮的还原	233
6.2 双键的形成	240
6.2.1 E2 和 E1cB 反应	240
6.2.2 1, 4-消除反应	244
6.2.3 逆-Claisen 反应	254
6.2.4 烯醇离子和相关的功能团	261
参考文献	272
第七章 有关三键的反应	277
参考文献	286
第八章 其它类型的反应	288
8.1 其它类型的有机转化	288
8.2 不寻常的反应性	308
8.3 有机合成中的新策略	313
参考文献	320
第九章 生物过程	324
9.1 酶促反应	324
9.2 构象-活性关系	339
参考文献	341

第一章 导 言

当有机化学家认识到在有机分子中，由电子对离域引起的电子稳定化作用的重要性之后，他们对于反应性的理解便向前迈出了重要的一步。事实上，这一概念导致了共轭分子的共振理论的发展，并为理解化学反应性提供了合理的解释^[1,2,3]。使用 50 年前提出的“弯箭头”来表示共振结构的电子离域或某一特定反应机制的电子“取代过程”，仍是一种很方便的方法。这可用下面的例子来说明。



近些年积累起来的实验证据表明，只有当电子对在空间上处于合适的向位时，这种电子相互作用才能发生。的确，许多结果表明，大多数类型的有机分子的反应性依赖于特定的成键或非键电子对的相对立体关系。结果，分子，特别是含有杂原子的分子的反应性和构象分析可以得到较好的理解。也正是通过对立体电子效应这一概念的考虑，使人们有可能获得多数有机反应过渡态的立

体化学知识。

本专著试图把所有对立体电子效应这一概念提供实验支持的工作集中到一起,支持这一概念的理论计算的参考文献也包括在其中,希望本工作能使有机化学家确信立体电子效应是很重要的,并确信不论是当分析一个特定化合物的构象,还是分析一个有机反应的过程时,都应常规地考虑立体电子效应。

水解过程是生物体系中的关键反应,在以下的三章中将加以叙述:第二章包括缩醛及相关基团,第三章包括酯和相关基团,第四章包括酰胺和相关基团。接下去的三章涉及到合成有机化学家常用的反应,第五章描述在饱和碳原子上发生的反应,第六章论述有关 sp^2 型不饱和体系的反应,第七章讨论有关 sp 型不饱和体系的反应。不能在第五、六、七章中作适当描述的各种有机合成反应,将在作为“杂集”的第八章中加以介绍,这一章还描述了如何应用立体电子效应,去设计具有不寻常反应性的有机分子,以及去发展有机合成中的新策略。最后一章,即第九章,题为“生物过程”,指出了立体电子效应在酶催化反应中的重要性,以及在理解化学结构和生物活性相关性中的重要性。

建议首先阅读第二、三、四章,因为我相信,这样对于下面几章中所描述的立体电子效应的重要性,将能更好地理解。

参 考 文 献

- [1] Ingold, C. K. "Structure and Mechanism in Organic Chemistry"; 2nd Ed.; Cornell University Press, N. Y., 1969, Chapter 2.
- [2] Robinson, Sir R. "Memoirs of a Minor Prophet"; Elsevier: Amsterdam, 1976, Chapter XI.
- [3] Pauling, L. "The Nature of the Chemical Bond"; 3rd Ed.; Cornell University Press: Ithaca, N. Y. 1960.

第二章 缩醛基与相关的基团

2.1 缩醛的构象

一个缩醛基可以采取图 1 所示九种邻位交叉构象中的任意一种。构象体 **A**、**B** 和 **D** 分别为构象体 **A'**、**B'** 和 **D'** 的镜影。剩余的几个构象体 **C**、**E** 和 **F** 各具有一个对称平面。因而，缩醛基原则上可以六种不同的构象 **A—F** 存在。将要描述的实验结果表明，这些不同构象体的相对稳定性决定于立体电子效应和标准的立体相互作用。

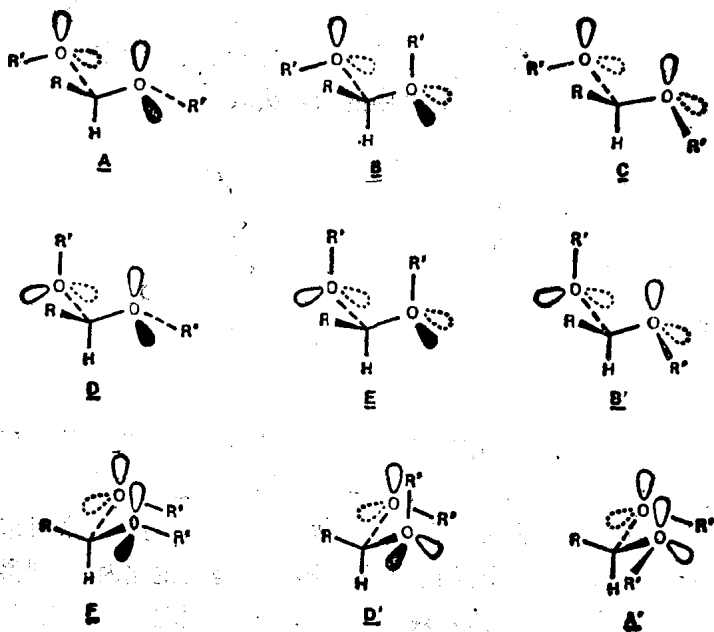


图 1

早已认识到,立体电子效应影响缩醛的构型和构象,尤其在碳水化合物中,这些效应首先被发现,并用术语顶端异构效应 (anomeric effect) 和外-顶端异构效应 (exo-anomeric effect) 进行讨论^[1-3]。顶端异构效应一词在 1958 年为 Lemieux 所引入^[4],用来表示吡喃环的 C₁ 甲氧基尽管存在着不利的立体相互作用,但仍采取直键而不是平键的倾向。外-顶端异构效应也为同一作者所引入^[5],它所涉及的是顶端异构中心上烷氧基的 O—R 键的优势取向。

关于顶端异构效应的根源存在两个学派的想法^[1-3]。一派^[6-8]认为这一电子效应为去稳定化的因素,起因于偶极-偶极或电子对-电子对(兔耳效应)的相互作用而引起的排斥作用,可用结构 1 中的双箭头来表示。另一派认为顶端异构效应为一种稳定化的电子效应^[9-13]。当氧原子上的电子对与极性的 C—X(X = OR, NR, 或卤素) 处于反式共平面时,这一效应即可产生。稳定化作用是通过电子对从一个杂原子部分地转移到另一个电负性原子而获得的;这种电子转移可用结构 2 中的弯箭头表明。

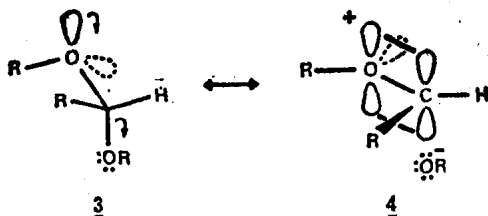


实际上,无论人们把顶端异构效应认为是去稳定化的因素还是稳定化的因素,都不会造成太大的差异,因为可以得出相同的关于构象体或异构体的相对稳定性的结论。例如,对于一个可采取两种构象 1 和 2 的分子,如果顶端异构效应是稳定化因素,则得出 2 比 1 稳定的结论,因为 2 具有一个稳定化的顶端异构效应。如果某人接受顶端异构效应是去稳定化因素,那么也可得出 2 比 1 稳

定的结论。因为 **1** 具有一个去稳定化的顶端异构效应。

可能或许很可能,在缩醛基中存在着两种类型的电子效应。换句话说, **2** 比 **1** 稳定,因为相对于 **1**, **2** 通过部分电子的转移而稳定化;还因为相对于 **2**, **1** 由于电子排斥而去稳定化。现在还没有实验技术可用来区分这两种效应。目前许多化学工作者,包括我自己,倾向于认为顶端异构效应是一种稳定化效应,而不是去稳定化效应。主要原因是,一个体系通过电子离域作用而稳定化的概念是有机化学中已充分确立了的原理。事实上,共振理论就是以这个原理为基础的。我相信,正是这一概念而不是偶极-偶极或电子对-电子对排斥的概念,使有机化学家们能更好地解释他们的结果。

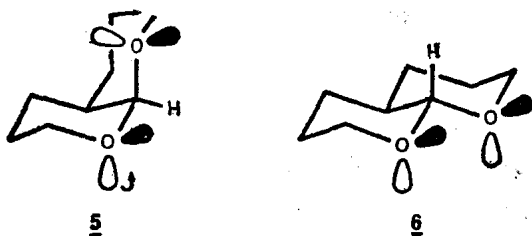
顶端异构效应作为稳定化效应可用“双键-无键共振”的概念来说明^[16,17],这一概念可用共振结构 **4** 和 **3** 表示,或者用等价的现代观点^[16,17]来表示,即这种电子离域是起因于氧原子的一个电子对轨道与 C—OR 的 σ 键的反键轨道的重叠^[12]。



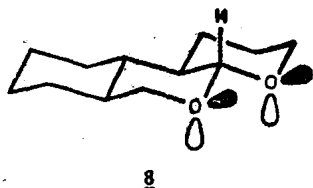
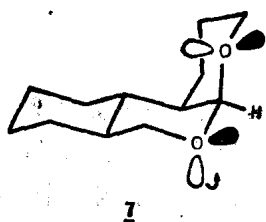
有人也曾提出^[18,19], 对一个指定的醚氧原子的两个孤电子对应该进行区分,一个较像 $2p$ 电子对,是一个较好的电子给予体,而另一个较像 sp^2 电子对,是一个较差的电子给予体。因而,在四氢吡喃环中,氧原子的类 $2p$ 孤电子对不能与直键的烷氧基处于理想的反式共平面^[22,20]。我倾向于认为,非键的电子对是等价的,而且醚氧原子是四面体的,于是与三级胺的氮原子和四取代的碳原子类似(参见价层电子对排斥理论^[21])。然而,在缩醛基的情形中,当一个氧原子的电子对之一与 C—OR 键处于反式共平面时,如 **3** 中

所示,另一个共振结构 4 就能写出来,而真实情况应该相应于这两个共振结构的杂化体。给出电子的氧原子能与碳原子形成部分的双键,因而是部分 sp^2 杂化的。通常,有机化学家并不写出所有的共振结构;他只写一个单一的结构,而在头脑中应用共振理论。我认为这是很好的实践。我也喜欢用术语“非键电子对”来代替“孤对轨道”,因为它以更准确的方式表达了化学反应性的基础(参看下文)。

对顶端异构效应作出第一个精确计算,是 1968 年由 Descotes 和他的同事们实现的^[22]。这些作者研究了顺式和反式双环缩醛 5 和 6 的酸催化异构化反应发现,在 80°C 达到平衡时,混合物中含有 57% 的顺式和 43% 的反式异构体。因而,顺式异构体比反式异构体稳定 0.17kcal/mol。顺式异构体 5 有一个稳定化的顶端异构效应,而反式异构体 6 没有。在顺式缩醛 5 中,立体相互作用估计为 1.65kcal/mol (一个正丁烷的邻位交叉式, 0.85kcal/mol 和一个 OR 基团对环己烷成直立键, 0.8kcal/mol)。通过减去一个熵因素(在 80°C 为 0.42kcal/mol),他们得到顶端异构效应的一个数值为 1.4kcal/mol。这是由顺式缩醛 5 以两个构象(顺十氢合素体系)的混合物存在这一事实引起的。



最近,对构象刚性的顺式和反式三环缩醛 7 和 8 的平衡进行了研究^[23]。顺式缩醛 7 (平衡时占 45%) 不如反式缩醛 8 稳定,能量相差 0.14kcal/mol。7 中的立体相互作用按 1.65kcal/mol 考虑,顶端异构效应就变为 1.5kcal/mol,这证实了 Descotes 的数值。



首次精确估算顶端异构效应和外-顶端异构效应的数值,是通过研究 1,7-二氧杂螺[5.5]十一烷(**9**)而实现的(图2)。利用这一体系,通过低温核磁共振谱进行构象分析是可能的,因为每一构象变化涉及到一个具有较高能垒的椅式转化。立体效应也很容易进行估算,通过引入适当的烷基取代基,使分离以不同构象存在的异构化合物在理论上成为可能。

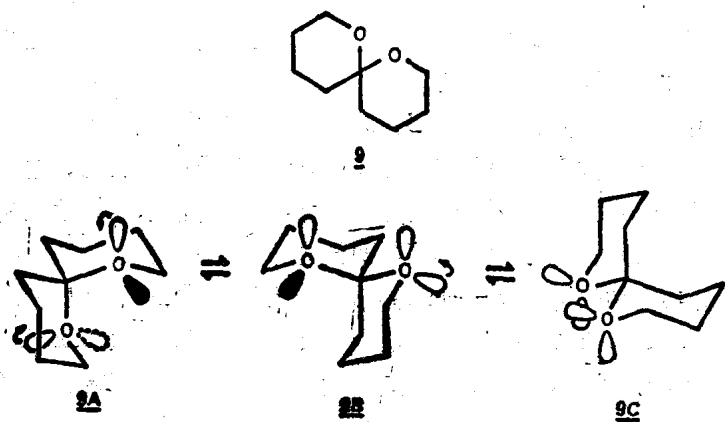


图 2

化合物**9**可以三种构象**9A**、**9B**和**9C**存在。在构象体**9A**中,两个氧原子都有一电子对与C—O键处于反式共平面;而在构象体**9B**中,只有一个这样的氧原子;构象体**9C**中则没有。有人假定,当在同一构象中有两个顶端异构效应时,它们是加和性的。对于一个顶端异构效应,我们接受 Descotes 的数值 1.4 kcal/mol.

并且只考虑电子效应,那么,9A 和 9B 应该比 9C 稳定,能量差值分别为 2.8 和 1.4kcal/mol.

然后对三种构象中的立体效应进行估算. 在构象体 9A 中,两个氧处于直键. 在构象体 9C 中,有两个亚甲基处于直键,而在构象体 9B 中,有一个氧和一个亚甲基处于直键. 当一个亚甲基处于直键时,它相当于两个正丁烷的邻位交叉形式,每个估值为 0.9kcal/mol. 当一个氧处于直键时,它相当于两个正丙基醚($\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)的邻位交叉形式,每个估值为 0.4kcal/mol. 使用这些数值,对于构象体 9A, 9B 和 9C 的立体效应的估值分别为 1.6, 2.6 和 3.6kcal/mol. 通过把稳定化的顶端异构效应和去稳定化的立体效应综合起来,构象体 9A 应该比构象体 9B 和 9C 稳定,能量差值分别为 2.4 和 4.8kcal/mol^①. 于是,这一分析导致如下预测: 这一螺化合物一定基本上只以构象 9A 存在. 这一预测已为低温下的¹³C NMR 实验所证实,实验清楚地表明,化合物 9 只以构象 9A 存在^[24,25].

甲基取代的螺体系 10 (图 3) 也被研究过^[24,25]. 对于这个体系,两个异构体 11 和 12 都是可能的,而且分子模型表明,它们各自都可以四种不同的构象存在. 对每个构象的顶端异构效应和立体效应^②的估算导致如下预测,即异构体 11 只以构象 11A 存在(相对其它构象为 0 kcal/mol), 而异构体 12 是一个含量高的构象(12A, 2.4kcal/mol) 和一个含量低的构象(12B, 2.9kcal/mol) 的混合物. 然而,由于异构体 11 和 12 是可以相互转化的(11 可以通过缩醛基的开环和再关环转化成 12 的镜影),还由于 11A 比 12A 稳定 2.4kcal/mol, 所以在热力学控制的条件下,应该只形成异构体 11, 而且它应该只以构象 11A 存在. 这一预测已完全为实验所证实.

① 相对稳定性用相对能量的术语来描述.

② 数值 4.0 和 3.0kcal/mol 分别用于一个甲基对甲基(或亚甲基)和氧的 1,3-二直键立体相互作用^[24].

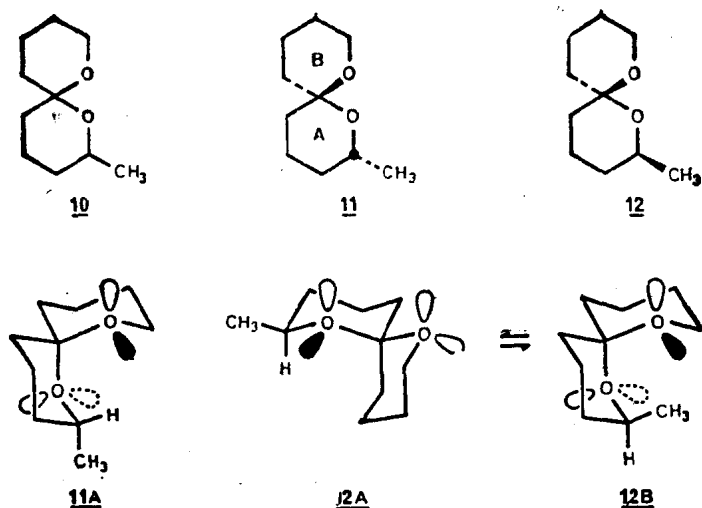


图 3

带有两个甲基的螺化合物也被研究过(图 4)^[24,25]。对于这一体系,有三种可能的异构体:其中的两个(**15**和**16**)由 dl-二羟基酮 **13** 经环化而成,而第三个异构体(**17**)从内消旋的二羟基酮 **14** 环化而来。在酸性条件下, **15**和**16**应该容易相互转化,如果这些酸性条件足够强,并允许两个二羟基酮 **13**和**14**的差向异构化,那么三个异构化合物 **15**、**16**和**17**应该是可以相互转化的。

分子模型表明,异构体 **15**和**16**均可以三种不同的构象存在;而对于异构体 **17**,四种不同的构象是可能的。对这些不同构象的立体效应和立体电子效应的分析表明,异构体 **15**应该只以一种构象存在 (**15A**, 0kcal/mol); 异构体 **16**也应该只以一种构象存在 (**16A**, 1.8kcal/mol); 而异构体 **17**应该以一个含量高的构象体 (**17A**, 3.1kcal/mol) 和一个含量低的构象体 (**17B**, 3.7kcal/mol) 的混合物存在。

在温和的酸性条件下, dl-和 meso-二羟基酮 **13**和**14**的混合物,经环化生成三种螺缩醛异构体 **15**、**16**和**17**的混合物。低溫

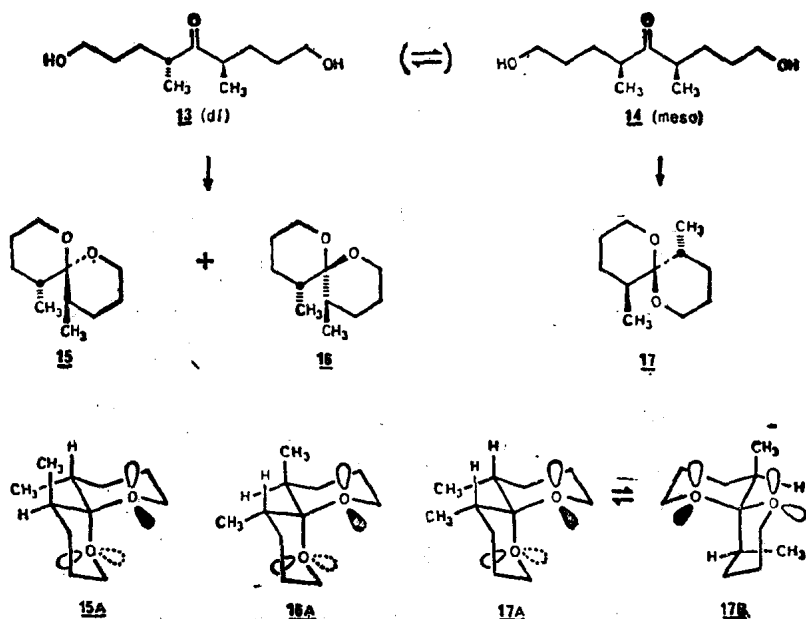


图 4

^{13}C NMR 分析证实,异构体 **15** 和 **16** 具有刚性构象, 它们分别以构象 **15A** 和 **16A** 存在. 使用同样的技术, 证明异构体 **17** 以构象体 **17A** 和 **17B** 的混合物存在, 这与预测的一致. 此外, **15** (或 **16**) 的酸性平衡给出异构体 **15** 和 **16** 的混合物 ($\approx 97:3$), 当异构体 **17** 在同样的条件下进行处理时, 也转化成 **15** 和 **16** ($97:3$) 的混合物. 这些结果与上面所做的分析完全相符.

对于三环体系 **18** (图 5), 从二羟基酮 **19** 环化可能得到两个异构体 **20** 和 **21**, 而且每个异构体都能以两种构象存在. 但据预测, 每个异构体都将具有刚性构象, 分别以构象 **20A** (0kcal/mol) 和 **21A** (2.4kcal/mol) 存在. 此外, 由于异构体 **20** 和 **21** 可以通过酸性条件下的平衡相互转化, 在热力学控制的条件下, 二羟基酮 **19** 环化生成 **20** 和 **21** 的混合物. 化合物 **20** 证明以构象 **20A** 存在, 当 **21** 在酸性条件下达到平衡时, 它完全转化成较稳定的异构

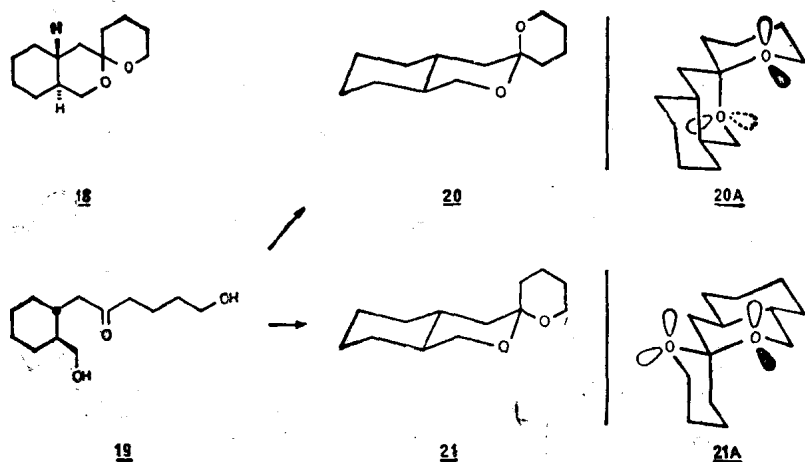


图 5

体 20^[24,25].

也考查过带有一个甲基的三环螺体系(图 6)^[24,25]. 这一体系可以给出四种异构体 23、24、26 和 27. 异构体 23 和 24 来自于二羟基酮 22 的环化, 而异构体 26 和 27 来自于异构的二羟基酮 25 的环化. 在这一体系中, 22 和 25 在酸性条件下不能相互转化. 各个螺异构体都能以两种不同的构象存在. 理论分析预测, 异构体 23 作为构象体 23A(0.5kcal/mol) 和 23B(0kcal/mol) 的混合物存在, 而异构体 24 以构象 24A(0kcal/mol) 存在(图 6). 因而, 从二羟基酮 22 的环化反应中应该分离到大约 1:1 的 23 和 24 的混合物.

类似的分析预测, 异构体 26 应该以构象体 26A(0kcal/mol) 存在, 而异构体 27 应该以构象体 27A(4.8kcal/mol) 存在. 然而, 由于异构体 26 和 27 在酸性条件下是可以相互转化的, 所以应该只分离到以构象 26A 存在的异构体 26.

22 和 25 的混合物在酸性条件下的环化反应, 正像所预料的那样, 生成 23、24 和 26 的混合物. 此外, 在酸性条件下, 异构体

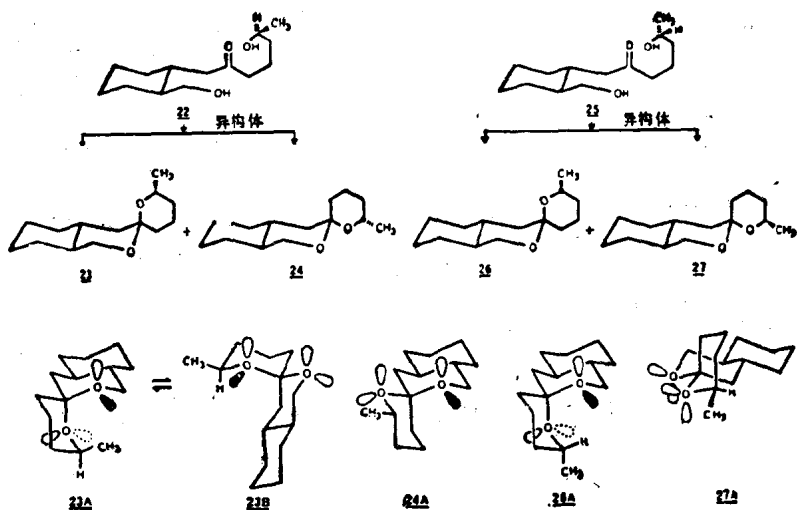


图 6

23 (或 **24**) 转化成一个大约 1:1 **23** 和 **24** 的混合物. 而异构体 **26** 在酸性条件下不建立平衡.

潜伏的四羟基酮 **28** (图 7) 在理论上可以生成异构体 **29** 和 **30**, 但发现它只产生唯一的异构体 **29**^[26]. **29** 的结构已为 X 射线分析所证明. 类似地, 二溴二羟基酮 **31** 可以生成异构体 **32** 或 **33**. 经过关环过程, 异构体 **32** 是所形成的产物^[27], 而且它的结构也已被 X 射线确定^[28]. 最近报道的离子载体 A-23187 的全合成^[29]证实了这些结果, 它是一个聚醚抗菌剂, 具有 1, 7-二氧杂螺 [5.5] 十一烷的骨架, 其构象与 **29** 和 **32** 的构象相当.

这一系列实验证实, **9A** (图 2) 是最稳定的螺缩酮构象; 它也说明在同一基团中的两个电子效应的重要性. 然而, 对于一个顶端异构效应来说, 数值 1.4kcal/mol 一定要认为是一个最小值, 因为使用达到 1.7kcal/mol 这样的高数值, 仍将得到类似的结论. 另外, 在一个取代的四氢吡喃中, 立体相互作用可能比在一个简单环己烷体系中的大^[30]. 由于这些原因, 对于一个顶端异构效应来