

内容简介

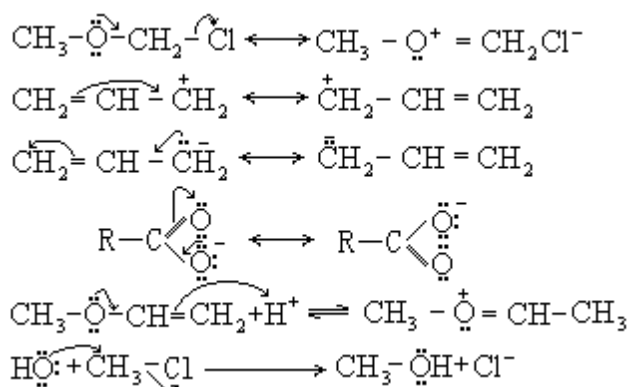
本书介绍“立体电子理论”及其在有机化学中的应用。这一理论对理解有机反应的机理及预测反应的产物和结构具有重要的意义，并能达到相当高的准确性。因此，对有机合成设计，特别是复杂天然产物的合成能起有效的指导作用。全书共分九章：前四章重点介绍“立体电子效应”的存在和概念，以及在缩醛基、酯基和酰胺基中的应用；第五至八章利用“立体电子效应”对有机化学中的常见几类反应进行了分析和解释；最后一章介绍了生物过程中的立体电子效应。

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。

有机化学中的立体电子效应

第一章 引言

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。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方位时，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。

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.

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 (anomerism) 和外-顶端异构效应 (exo-anomerism) 进行讨论. 顶端异构效应一词在 1958 年为 Lemieux 所引入, 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, 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. 一派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. 当氧原子上的电子对与极性的 C—X (X=OR, NR₂ 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, 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.

有人也曾提出, 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 sp² 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。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）。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。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 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 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（顺十氢合萘体系）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。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。

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 1.4kcal/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（O—CH₂CH₂CH₃）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。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 ^{13}C NMR 实验所证实，实验清楚地表明，化合物 9 只以构象 9A 存在。

甲基取代的螺体系 10 (图 3) 也被研究过。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 0kcal/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。

带有两个甲基的螺化合物也被研究过 (图 4)。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。低温

^{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 (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体 20。

也考查过带有一个甲基的三环螺体系 (图 6)。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

相对稳定性用相对能量的术语来描述。

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。

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 23 (或 24) 转化成一个大 1:123 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. 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, 而且它的结构也已被 X 射线确定. 最近报道的离子载体 A-23187 的全合成证实了这些结果, 它是一个聚醚抗菌剂, 具有 1,7-二氧杂螺十一烷的骨架, 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. 由于这些原因, 对于一个顶端异构效应来

说, 数值 1.4kcal/mol 应该认为仅仅是一个合理的最小值.

在普通黄蜂信息素的合成中, 非对映异构体 34 ($R=CH_3$) 比异构体 35 优先形成, 后者有一个处于平键向位的氧原子. 在莫能菌素的合成过程中 Kishi 和他的同事们也得到了类似的结果, 莫能菌素是一种抗菌剂, 在它的结构中具有 1,6-二氧杂螺癸烷骨架. 有趣的是, 有几个离子载体具有 1,6-二氧杂螺癸烷单元, 据 X 射线分析显示, 它们都以相当于 34 的相对构型存在. Descotes 及其同事们制备了几个 1,6-二氧杂螺癸烷的衍生物, 并证明氧处于直键的 34 ($R=H$) 是优势的排列. 他们进一步报道, 化合物 36 以所示的构象存在. 很有趣的是, 36 中的每个醚氧原子都有一电子对与极性的 C—O 键处于反式共平面. 这当然是立体电子效应的一种直接表现. 这也促使四氢吡喃环以一个扭船构象存在.

1,1-二甲氧基乙烷 (图 1 中, $R=R'=CH_3$) 的六种构象 A—F 现在可以给予分析了. 构象体 D、E 和 F 具有两个顶端异构效应, A 和 B 有一个, 而 C 没有. 由于具有很强的立体相互作用, E 和 F 可以除去, 并通过采用如下数值, 丁烷的邻位交叉形式为 0.9kcal/mol 和正丙醇醚 ($CH_2CH_2CH_2O$) 的邻位交叉形式为 0.4kcal/mol, 得出剩余几个构象的相对稳定性: $D(0kcal/mol) > A(1.0) > B(1.9) > C(2.9)$.

于是, 1,1-二甲氧基乙烷应该作为一个含量高的构象体 (D) 和两个含量低的构象体 (A 和 B) 的混合物存在. 对于一个烷氧基的氧, 其顶端异构效应比一个四氢吡喃环氧的大, 这也是可以接受的, 因为烷氧基的氧原子较容易变成三角形而允许一个较大的电子离域作用. 在这种情况下, 构象 D 的含量

将更大.事实上,有关偶极矩的研究显示,二烷氧基缩醛以优势构象 D 存在.

最简单的缩醛,即二甲氧基甲烷,只能采取四种构象,它们对应于图 1 中的 A、C、D 和 E ($R=H$).构象体 E 很容易除去,其它构象体的相对稳定性估值为: $D(0\text{kcal/mol}) > A(1.5) > C(2.5)$.这样,在二甲氧基甲烷中,优势构象为 D.与这一结论相一致,对其气相的电子衍射研究表明,构象 D 是占绝对优势的,通过 X 射线分析,在氧亚甲基聚合物中也发现了同样的构象.甲醛的非张力环状低聚物也是采取这种构象的.

正像我们所看到的,顶端异构效应赋予构象 D 的每个 C—O 键以一种双键的特征;因而在缩醛中,C—O 键的旋转能垒一定比在简单烷烃中所观察到的高.对于这一点,Borgen 和 Dale 可能已提供了第一个证据,他们观察到,1,3,7,9-四氧杂环十二烷(37)的构象能垒(11kcal/mol)要比可与之相比的十二元环,如环十二烷(7.3kcal/mol)或 1,4,7,10-四氧杂环十二烷(5.5 和 6.8kcal/mol)高得多.这也说明,37 中的二个 1,3-二氧杂基团均与二甲氧基甲烷的构象,即 D 一致的那种构象存在.

Anet 和 Yavari 通过低温质子核磁共振谱研究了氯甲基甲基醚.他们的结果表明,这个化合物以邻位交叉构象 38 存在;他们还观察到, $O-CH_2Cl$ 键的旋转能垒为 4.2kcal/mol .这一能垒明显地比只根据立体排斥作用所预测的结果高,立体能垒粗略地估计为 2kcal/mol .于是他们得出结论,顶端异构效应使 $O-CH_2Cl$ 键的旋转能垒增加大约 2kcal/mol .

st-Jacques 及其同事们最近的研究结果揭示,2,4-苯并二氧杂 呈现的环构象由取代基的本质决定,可以是椅式的 39(图 8)、扭船式的 40 或船式的 41.对于无取代基的化合物 42,观察到了椅式(39)和少量的扭船式(40);而对于甲基衍生物 43,观察到了椅式;对于二烷基衍生物 44,45 和 46,也观察到了扭船式.

有趣的是,椅式 39 和扭船式 40 各自都有两个顶端异构效应.

在简单的 2,4-苯并二氧杂 42 中,两种形式之间的能量差可以利用椅式中 C_2 、 C_4 和 C_7 ,上直立氢之间较大的立体相互作用来解释.在化合物 43 中,显然带有一个平键甲基的椅式 39 ($R_1=CH_3$) 比带有一个等斜甲基的扭船式 40 ($R_1=CH_3$) 占优势,因为在后一种情形中,甲基与处于邻位交叉的亚甲基有很大的非键排斥作用.最后,在二取代衍生物 44—46 中,立体相互作用应该使扭船式 40 比椅式 39 占有较大的优势.在这些化合物中,当它们以椅式 39 存在时,直立的烷基(R_2)与 C_4 和 C_7 上的氢之间存在着强烈的立体排斥作用.在扭船式 40 中,部分这种立体相互作用是不存在的.

Anet 及其同事们和 Dale 及其同事们也已经证明,八元环像 1,3-二氧杂环辛烷及一些衍生物只以扭船式构象 47 存在.构象体 47 有两个顶端异构效应,其实质与在 40 或在二甲氧基甲烷中所能见到的一样.在上面的结果和讨论的基础上,现在就可以考虑糖甙了.对于碳水化合物、一取代的 2-烷氧基四氢吡喃和一些较刚性的体系,先前所做的努力是通过进行顶端异构中心上平键和直键异构体之间的平衡研究,估算顶端异构效应的大小.从这些研究来看,顶端异构效应的数值估计在 1.2 到 1.8kcal/mol 之间.在这些估值中,没有考虑平键和直键异构体中 OR 基团的构象;因而,忽视了外-顶端异构效应

的影响.尽管如此,这些研究还是说明了顶端异构效应的重要性.

-和 -糖甙可以分别采取构象 A_1 、 A_2 、 A_3 和 E_1 、 E_2 、 E_3 (图 9).这些不同构象的相对比例应该受通常的立体相互作用和立体电子效应的影响.由于立体的原因,构象体 A_3 可立即排除掉.构象体 A_1 有两个顶端异构效应,构象体 A_2 、 E_1 和 E_2 各有一个,而构象体 E_3 没有.考虑通常的立体效应和立体电子效应,这一分析预测的相对稳定性为: A_1 (0kcal/mol)、 A_2 (1.9)、 E_1 (0.6)、 E_2 (1.5) 和 E_3 (2.5).据此, -异构体基本上以构象体 A_1 存在;而 -异构体将是 E_1 和 E_2 的混合物,其中 E_1 占有很大的优势.另外,在一个构象刚性的体系中,在平衡的条件下, -异构体应该优先形成,这与实验结果相符合;ElieI 和 Giza 发现,1-甲氧基-5-甲基四氢吡喃的直键异构体比平键异构体有利,其稳定性的差值为 0.7—0.8kcal/mol.

平键和直键双环缩醛 48 和 49 (图 10) 的酸平衡已研究过,并把其结果与单甲基缩醛 50 和 51 及同碳二甲基缩醛 52 和 53 的结果进行了比较.每对异构体基本上给出了同样的结果,即在苯中于 70 °C 平衡之后,有 23% 的平键异构体和 77% 的直键异构体 ($\pm 2\%$).这相当于 $G \approx 0.8\text{kcal/mol}$ 的值,这一数值接近于对旋转异构体 A_1 和 E_1 的相对稳定性所做的预测 (0.6kcal/mol).

仅仅根据立体效应,平键双环缩醛 48 可以采取三种构象 54、55 和 56,而直键异构体 49 可以构象 57 和 58 存在.平键单取代的缩醛 50 只可以采取构象 54 和 55,而直键异构体 51 必定以唯一的构象 57 存在.最后,平键和直键的同碳二甲基缩醛 52 和 53 基本上分别固定为构象 54 和 57.注意,54、55 和 56 对应于构象体 E_1 、 E_2 和 E_3 ,而 57 和 58 分别对应于构象体 A_1 和 A_2 .每对直键和平键异构体的平衡给出类似的结果.既然异构体 52 和 53 分别只以构象 E_1 (54) 和 A_1 (57) 存在,于是可以得出结论:在其它缩醛的情况下,构象体 E_2 (55)、 E_3 (56) 和 A_2 (58) 的含量一定是可忽略的.已知在极性溶剂中,顶端异构效应的重要性即变小.当在甲醇中实现平衡时,就可观察到这一现象,因为直键异构体的相对百分比趋于下降 (49 和 51 占 66%,53 占 62%).

假如各种构象体有足够差异的偶合常数,构象体的相对比例就可以用核磁共振谱来确定.然而,这种方法有其不利之处,即要检测一些少量构象体是困难的.利用这种方法,Lemieux 及其同事们未能检测到 -和 -糖甙中构象体 E_2 、 E_3 和 A_2 的存在.此外,也没有其它实验方法,包括 X 射线和偶极矩研究,表明 -和 -糖甙不是以 A_1 和 E_1 的构象存在.

构象体 E_2 不能与构象体 E_1 竞争,这是颇令人惊奇的,因为它们只相差一个丁烷的邻位交叉 (0.9kcal/mol).实验结果表明 E_1 和 E_2 的能量差应该超过 2kcal/mol.有人建议,这一预料之外的情况可能主要是一个短 C_1-O_1 键的结果.这将增大 E_2 中的立体相互作用,因为一个烷氧基的顶端异构效应 (外-顶端异构效应) 要比四氢吡喃氧的大.通过比较糖甙中的键长 (X 射线),Lemieux 提出,外-顶端异构效应在事实上可能是比较强的.然而,仍然存在着这种可能性,即一小部分的 E_2 与 E_1 处于平衡而存在,但还有待于寻找观察这一存在的实验技术.

2.2 一硫代和二硫代缩醛的构象

当缩醛基的一个或两个氧原子被另一个杂原子如硫原子或氮原子取代时,也应该能观察到立体电子效应.我们将首先讨论含有硫原子的化合物.

ElieI 和 Giza 已经研究了异构的 2-烷硫基-6-甲基四氢吡喃 59 和 60 ($R=CH_3$ 和 $(CH_3)_3C$) 的酸平衡.他们发现大约有 65% 的直键异构体 59, 这说明一硫代缩醛基有一个比缩醛基要弱的顶端异构效应.Zefirov 和 Skekhtman 通过研究 2-苯硫基和 2-乙硫基四氢吡喃, 得出了类似的结论.

2-烷氧基硫杂四氢吡喃也研究过.发现当 R 是甲基或丙基时,主要的异构体 (90%) 具有直键构象 61 而不是平键构象 62.另外, Perlin 和 Nam Shin 已经做了 5-硫代-D-半乳糖的甲醇解反应, 它几乎专一地产生了 β -糖甙 63. 这些结果表明, 在这些化合物中, 顶端异构效应是很大的.烷硫基硫杂四氢吡喃 (61 和 62, $OR=SR$) 也被研究过, 并证明有一个顶端异构效应.

1, 7-二硫杂螺 [5.5] 十一烷可以三种构象 64A, 64B 和 64C 存在 (图 11). 构象体 64A 有两个硫处于直键, 可以有两个顶端异构效应, 构象体 64C 有两个硫处于平键, 没有顶端异构效应, 而构象体 64B 的一个硫处于直键, 只有一个顶端异构效应.考虑立体效应 (一个丁烷的邻位交叉形式为 0.9kcal/mol , 一个 $S-CH_2-X-CH_2$ 的邻位交叉形式为 0.4kcal/mol) 和一个顶端异构效应 1.4kcal/mol , 则相对稳定性为 64A (0kcal/mol), 64B (2.4) 和 64C (4.8). 据此, 这个化合物的构象一定基本上是刚性的, 只以构象 64A 存在.这一预测已为实验所证实, 而且通过研究酮二硫醇 65 的酸催化环化反应, 得到了进一步的证据.该化合物可以生成异构体 66 或 67, 它们均可采取两种不同的构象.对这些构象体的详细分析表明, 66 只以相当于 64A 的一个构象存在.类似地, 67 也只以相当于 64B 的一个构象存在.这一分析进一步预测, 66 比 67 稳定 2.4kcal/mol , 而且由于在酸性条件下, 这些异构体可以通过平衡而相互转化, 所以在热力学控制的条件下, 异构体 66 应该是所形成的主要的异构体.65 在平衡条件下的环化以 98 : 2 的比例生成 66 和 67, 而且证明 66 以一个相当于 64A 的构象存在.在室温下, 检测到少量 67 的事实表明, 在足够低的温度下, 67 的含量将低于 0.1%.这一结果证实, 在低温下, 1, 7-二硫杂螺 [5.5] 十一烷基本上只以构象 64A 存在.因而, 在二硫代缩醛中, 一个硫原子的顶端异构效应一定具有 1.4kcal/mol 的数量级.

分子模型表明, 1-氧杂-7-硫杂螺 [5.5] 十一烷可以采取四种不同的构象 68A—D (图 12), 其中 68A 具有两个顶端异构效应, 68B 和 68C 各具有一个, 而 68D 没有.对于每个顶端异构效应的稳定化作用, 仍采用数值 1.4kcal/mol , 在考虑立体效应之后, 预测 68A—D 相对稳定性分别为 0、2.4、2.4 和 4.8kcal/mol .于是, 以此为根据, 1-氧杂-7-硫杂螺 [5.5] 十一烷的构象一定基本上是刚性的, 只以构象 68A 存在.实验结果是完全相符的.

通过羟基酮硫醇 69 和 72 的环化研究证实了这一分析.化合物 69 环化生成异构体 70, 而不是具有一个平键氧的异构体 71.类似地, 72 的环化只生成 73; 观察不到异构体 74.同时进一步证明, 化合物 70 和 73 以一个相当于 68A 的构象存在, 它具有两个顶端异构效应.

半缩醛硫醇 75 (图 13) 经酸环化生成顺式和反式硫代缩醛 76 和 77 的平

衡混合物，其比例为 1 : 1. 如果 76 中的立体效应来用数值 1.7kcal/mol (两个 SCH_2XCH_2 的邻位交叉形式 = 0.8kcal/mol，一个丁烷的邻位交叉形式 = 0.9kcal/mol)，那么，76 中醚氧原子的顶端异构效应也一定等于 1.7kcal/mol.

Sauriol-Lord 和 St-Jacques 研究了 2,4-苯并二硫杂 78 及其取代的衍生物 79—82 (图 14). 他们发现，除了在衍生物 82 中检测到 13% 的扭船式 40 ($\text{O}=\text{S}$) 外，这些化合物都以椅式 39 ($\text{O}=\text{S}$) 存在 (图 8). 在这些化合物中，基本上只观察到椅式这一事实是由于较长的 C—S 键，它使构象体 39 ($\text{O}=\text{S}$) 中的立体排斥效应减弱了. 这与下面的事实相符合，即，与平键异构体 83 和直键异构体 84 按 7 : 3 之比存在的 2-甲氧基-1,3-二氧杂环己烷对比，发现 2-甲氧基-1,3-二硫杂环己烷只以直键异构体 85 存在.

这位作者还研究了具有一个甲氧基的化合物 86 和 87 (图 15). 这些化合物能以带有直键 (88) 或平键甲氧基 (89) 的椅式存在，或者以扭船式 90 存在. 构象体 88 在立体上是不利的，但在电子上是有利的，而带有一个邻位交叉甲氧基的扭船式 90 在电子上是更有利的，而且没受到严重的立体阻碍. 已经发现，和以椅式 88 ($\text{X}=\text{O}$ 和 $\text{OCH}_3=\text{CH}_3$) 存在的化合物 43 相反，化合物 86 以扭船式 90 ($\text{X}=\text{O}$) 存在，它具有最大的电子离域作用和最小的立体效应. 然而，发现化合物 87 以椅式 88 ($\text{X}=\text{S}$) 存在，这可用由于一个直键甲氧基的电子离域作用和较长的 C—S 键而削弱了的立体排斥作用来解释.

2.3 1,3-噁嗪和1,3-二嗪的构象

前面的结果确切地说明,顶端异构效应在一硫和二硫代缩醛中是重要的.下面的讨论将表明,在缩醛带有一个或两个氮原子的情形中,这个效应同样也是重要的.

低温 NMR 研究有力地表明,在四氢-1,3-噁嗪中,构象体 91 ($R=R' =H$) 在平衡 $91 \rightleftharpoons 92$ 中为主要的组成.对于 $R=CH_3$ 和 $R' =H$ 的情况,得出了同样的结论.在构象体 91 中,具有可能的两个顶端异构效应,而在构象体 92 中只有一个.因而 91 的较大稳定性可以通过氮原子额外的顶端异构效应来解释.

N-取代的四氢-1,3-噁嗪也研究过.有人提出,当 R 是甲基或是苯甲基时,N-烷基处于直键的构象体 93 比 94 稳定.也有人发现,在四氢-2,3,4,4-四甲基-1,3-噁嗪中,构象体 95 的含量是可观的,它可能比构象体 96 占优势.此外,Riddell 和 Lehn 已经证明,当 R 是甲基、R' 是氢原子或对硝基苯甲基时,构象体 91 和 92 以大约相等的比例存在.

这最后一个研究是十分有意义的,因为它可以对一个氮原子的顶端异构效应进行估值.根据立体效应(一个丁烷的邻位交叉形式为 0.9kcal/mol ,一个 CH_3-N-CH_2-O 的邻位交叉形式为 0.4kcal/mol),带有一个直键 N-甲基的构象体 91 应该不如构象体 92 稳定,能量大约相差 1.3kcal/mol .在 91 中,由氮电子对的平键取向引起的第二个顶端异构效应必定补偿了立体效应.因而,对于这一电子效应,一定要采用一个与 1.3kcal/mol 相近的数值,这个数值接近于对缩醛基中氧原子所估计的数值.

最近,Crabb、Turner 和 Newton 观察到,全氢吡啶并[1.3]噁嗪以反式 97 和顺式 98 之比约为 9:1 的混合物存在.顺式 98 有两个顶端异构效应(— 2.8kcal/mol),两个丁烷的邻位交叉形式(1.8kcal/mol)和一个正丙醚的邻位交叉形式(0.4kcal/mol),反式 97 只有一个顶端异构效应(— 1.4kcal/mol).据此,反式 97 应该比顺式 98 大约稳定 0.8kcal/mol ,这与实验结果相符.Katritzky 及其同事们也已证明,1-氧杂-3,5-二氮杂环己烷和 1,3-二氧杂-5-氮杂环己烷衍生物分别以构象 99 和 100 存在.由于带有一个处于直键的烷基,两个构象都获得两个顶端异构效应.

有趣的是,Allingham 等人分析了一系列 N-烷基-5-硝基四氢 1,3-噁嗪,并得出结论:当烷基取代基是甲基、乙基或丙基时,N-烷基为直键的构象体 101 存在着优势;而当取代基是异丙基、环己基或叔丁基时,N-烷基为平键的构象体 102 存在着优势.这样,尽管硝基和一级 N-烷基之间的 1,3-二直键立体相互作用,101 仍然是占有优势的.最后,Katritzky 等人提出,对于化合物 104 和 105,构象 103 是主要的构象.

几个研究小组研究了 1,3-二嗪体系 106 ($R=R' =H$ 和/或 CH_3),发现这些化合物以构象体 107 和 108 的混合物存在.在这些研究中,没有考虑具有两个顶端异构效应的构象 109.当 $R=R' =H$ 时,最稳定的构象是 109 而不是 108,

这是可以接受的.另外,当 $R=CH_3$ 和 $R=H$ 时,构象体 109 的第二个顶端异构效应补偿了由直键 N-甲基引起的立体效应,它可以和只具有一个顶端异构效应的构象体 108 相竞争.这些预测还未被实验证实.

2.4 缩醛基的形成和水解

我们已经描述了一些实验结果，它们说明了立体电子效应对缩醛基的构型和构象的影响。接着的一个相关问题是，这些立体电子效应在这个基团的形成和水解过程中是否起着类似的作用。

缩醛基的形成或水解是通过图 16 中所描述的机制进行的，其中氧鎓离子和半缩醛是中间体。缩醛水解过程中的决速步也已被

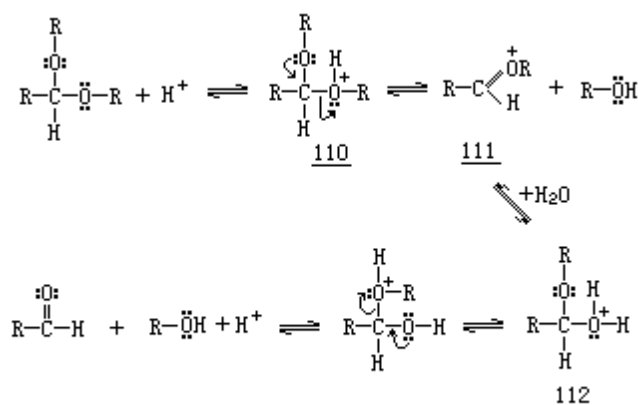


图 16

确定，一般是质子化缩醛 110 的 C—O⁺ 键的断裂，形成氧

鎓离子 111。而后，这个离子迅速水合，产生质子化的半缩醛 112，112 在适当的质子转移之后，可以给出醛产物。因而，弄清立体电子效应是否影响这一水解反应的决速步（110 → 111）是至关重要的。

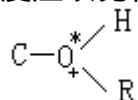
我们首先考察，当考虑立体电子效应时，将可能发生什么情况。二甲氧基甲烷的构象 D、A 和 C 分别有两个、一个和零个顶端异构效应（图 17），对这些构象的分析导致了下面的预测。构象体 A 中的 C—OR 键应该比正常的 C—O 醚键短，因为顶端异构效应使它具有部分的双键特征；而 C—*OR 键应该比通常的长，这起因于另一个氧的电子给予。在构象体 D 中，两个 C—O 键都具有部分的双键特征，它们可能比正常的短。既然构象体 C 没有顶端异构效应，它的两个氧是等同的；C—O 键的长度应该是正常的，其数值介于构象体 A 的预测值之间。

从甲基吡喃糖甙和其它产品的 X 射线晶体结构测定的实验数据中采集的键长数据强有力地支持上面的讨论。带有一电子对与 C—*OR 键处于反式共平面的氧原子一定有一个较短的 C—O 键，而 C—*OR 键要比正常的长。更有意义的是，理论计算的结果与上面的讨论和实验观察相符合。

因此立体电子效应也应该影响缩醛基的氧的碱性，由此而影响它们质子化的相对容易程度。例如在构象体 A 中，O⁺—R 基团的氧原子的碱性应该比另一个氧原子的强。在没有顶端异构效应的构象体 C 中，两个氧原子是完全等同的，它们所具有的碱性应该介于构象体 A 的氧原子的碱性之间。由于构象体 D 有两个顶端异构效应，两个氧的碱性都应该比构象体 A 的 OR 氧的碱性略强。

结果，通过 O⁺R 氧的质子化，构象体 A 中 (113) C—O⁺R 键长增长的程

子对与
度应该比构象体 C 中 (114) 的大, 因为 113 的非质子化的氧有一电



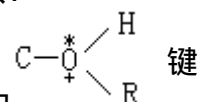
处于反式共平面, 而 114 的情况不同. 对于构象体 D, O^*R 氧的电
子对与 $\text{C}-\text{OR}$ 键处于反式共平面, 它的质子化 (115) 应该导致一种和 113
对上

相类似的情况. 在另一方面, O^*R 氧的质子化可以发生在另一个电子

116), 在这种情形中, $\text{C}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{R}}{\overset{*}{\text{O}}^{\oplus}}}$ 键长不应该增加如 115 那么多,

因为在 116 中, 质子化的氧仍有一电子对与 $\text{C}-\text{OR}$ 键处于反式共平面. 这样在构象体 D 中, O^*R 氧的两个电子对之一的立体特异的质子化导致了两种完全不同的情况 (115 和 116). 这是非常有趣的, 因为它指出了质子化立体化学的重要性以及同一个氧原子上两个电子对的相对碱性. 例如在构象体 D 中, O^*R 氧在顶端异构效应中没有被占用的电子对应该比另一对的碱性强, 据此, D 的质子化应该生成比 115 占优势的 116.

对质子化的二羟基甲烷的四种不同构象已经做了从头算起的研究. 把这些结果和从中性构象所得到的结果进行比较表明, 键长和重叠比例显示了很强的立体电子的构象依赖性, 这与上面的讨论完全一致.



现在, 我们可以考察质子化形式 113、114、115 和 116 中的
的断裂. 在相邻氧原子的一电子对的帮助下, 中间体 113 和 115

可以断裂给出
氧鎓离子 117 和醇. 在 116 中发生类似的情况, 但 RO^*H 的离去应该比较困难, 因为离去基团的氧原子仍有一个顶端异构效应. 构象体 114 不能在一电子对的帮助下发生断裂直接给出离域的离子 117, 它应该首先生成高能量非离域的正离子 118, 在 $\text{C}-\text{OR}$ 键旋转 60° 之后, 118 就能够转变成较稳定的氧鎓离子 117. 如果 114 \rightarrow 118 \rightarrow 117 过程与 115 \rightarrow 117 或 113 \rightarrow 117 过程之间的能量差达到前者不能与后二者相竞争时, 则此缩醛水解反应即可认为是在立体电子控制下发生的.

由于立体电子控制原理, 其逆过程, 即醇对氧鎓离子的加成过程 (如 117 \rightarrow 113), 一定是通过一严格限制的途径发生的. 有关这一途径的证据来自于含有能紧密地相互趋近的一个胺基和一个羰基的分子的 x 射线分析 (如 119) (亦参考文献 [82]).

Bürgi、Dunitz 和 Shefter 作了如下观察: 发现 $\text{N} \cdots \text{C}=\text{O}$ 距离作为一个键太长了, 但作为一个非键却短得太多, $\text{RRC}=\text{O}$ 单元 (120 \rightarrow 121) 偏离了它通常的共平面形状, 并且假设趋近的氮原子的电子对的可能取向 (这不能观察到) 位于靠近三级胺基的三重轴上. 这一分析清楚地表明了氮原子和羰基之间的相互作用. 晶体结构毫无疑问地证实, 亲核试剂沿着一条与 $\text{C}=\text{O}$ 键夹角接近于 109° 的路线趋近羰基. 当亲核试剂接近羰基碳时, 氧原子和烷基取代基向外弯曲而偏离平面, 而且碳氧键长增长 (见 120 \rightarrow 121).

已经进行过氢负离子对甲醛进行亲核加成而产生甲氧负离子 ($\text{H}^- + \text{C}=\text{O} \rightarrow \text{CH}_3\text{O}^-$) 的 SGF-LCGO 计算. 有趣的是, 对于这个反应, 计算出的反应途径表

明，它与从胺对酮基加成的结构相关性得出的计算结果具有惊人的相似性。

亲核试剂对羰基加成反应路径的强有力证据，来自于萘胺基酮 122 的 X 射线结构。在多数 1,8 二取代的萘中，两个取代基都向外伸展（见 123）。在 122 中，C-CO 键是向外伸展的，但 C-N 键却向内倾斜（见 124）。和在未扭曲的分子中相比，这使氮处在较有力的进攻位置。从胺基酯（122， $\text{COCH}_3=\text{COOCH}_3$ ）和胺基羧酸（122， $\text{COCH}_3=\text{COOH}$ ）观察到了类似的情况。

Capon 和 Thacker 提供了一个有力的证据，证明甲基 - 和 - 吡喃葡萄糖甙在酸性甲醇中的异构化，是通过甲氧基的离去而给出葡萄糖基正离子进行的。这些化合物的水解也应该以一个类似的方式进行，先给出同样的正离子，后被水捕捉而产生水解产物。由于只有在 - 糖甙的情况下，甲氧基的离去可以在一电子对的帮助下发生，所以 - 顶端异构体的水解速度应该比 - 顶端异构体的快。

文献中所描述的有关缩醛水解相对速度的早期研究，没有提供有利于立体电子控制的证据。Feather 和 Harris 研究了 10 对顶端异构的烷基吡喃葡萄糖甙，发现含有平键甲氧基的 - 顶端异构体比带有直键甲氧基的 - 顶端异构体的水解速度快（1.3—3.2 倍）。通过测量 11 对烷基吡喃葡萄糖甙顶端异构体的水解速度，BeMiller 和 Doyle 观察到了类似的结果。在芳基糖甙的情况下，- 顶端异构体的水解速度略微快一些。van Eikeren 制备了构象刚性的模型化合物 125 和 126，发现直键异构体 125 水解的相对速率是 126 的 1.5 倍。

Chandrasekhar 和 Kirby 观察到，在 pH7—10 的范围内，直键对硝基苯氧基异构体 127 的水解速度与 pH 值无关，并发现在相同的条件下，这一自发水解的速度比平键异构体 128 慢 3.3 倍。这样，在一个设计排除了所有其它因素（包括与酸催化反应相联系的解释问题）的体系中，没有发现缩醛断裂受立体电子控制的证据。

因而可以得出结论：对于缩醛的水解速度，电子效应不是重要的，但只有当这些化合物在它们的基态构象水解时，这才是正确的。实际情况很可能是完全不同的。例如，一个缩醛可能倾向于通过一个较高能量的构象而发生立体电子控制的水解。这样，127 和 128 的水解可能是在立体电子控制下，以一个或大或小的竞争速度发生的。化合物 127 将通过它的基态构象水解，而 128 通过船式构象 129 水解。这种情况是可能的，因为在 127 和 128 中，对硝基苯氧基团断裂的活化焓接近于 25kcal/mol ，和船式构象 129 的形成能垒相比，这是一个大得多的数值，而后者的数量级为 10kcal/mol 。因此，129 能够位于反应坐标上。

缩醛水解受立体电子因素控制的第一个实验证据，是由 Kirby 和 Martin 提供的。他们测定了三环缩醛 130 和相应的顺式异构体 131 的酸催化水解（ 0.1mol/L HCl ）速度，130 没有电子对与离去基团处于反式共平面，而 131 却确有一处于合适取向的电子对排斥离去基团。他们发现，顺式异构体 131 迅速地被水解，而反式异构体 130 中缩醛中心的构象是刚性的，经过几周之后，它仍没有完全被水解，这说明速度相差起码是 3000 倍。

他们也发现，在 pH9 时，131 的水解比 130 快 2.4 倍。但已证明这两个水解反应的决速步是不同的。在 130 中，决速步是 C—O 键的断裂，而在 131 中

是相应的氧鎓离子的水合.因而,在 130 和 131 的自发水解速度之间不能作直接比较.但是,130 可以与反式双环缩醛 128 进行比较.在基态,它们基本上都有同样处于平键的离去基团,而且在 pH9 时,它们都通过决速的 C—OAr 断裂而水解.唯一的区别在于,128 可以采取船式构象 129,而 130 不能采取一个类似的构象.化合物 128 在 39 的水解速度比 130 在 100 的水解速度快 20 倍,这相当于一个 10^4 的因子.Kirby 和 Martin 得出结论,认为这一速度差是 130 具有刚性构象的直接结果.事实上,130 不存在一个合适的构象,即不存在一个电子对与离去基团处于反式共平面的构象.因此,C—O 键断裂的立体电子能垒估计可达 7kcal/mol.

Kirby 和 Martin 发现了在缩醛断裂中,立体电子控制的一个进一步的例子.他们对直键取向的对硝基苯氧基缩醛 132 和 133 的自发水解进行了研究.从这些化合物失去对硝基酚负离子,将产生氧鎓离子 134,它是一个带有更好的离去基团的缩醛,该离去基团就是醛的氧.如果在 134 中,A 环的氧原子上的电子对之一处于一个可参与反应的位置,那么它就应该引起一个协同反应而直接形成 135.只有在顺式异构体 133 的情况下,这种参与才是可能的.因此,反式异构体 132 的水解速度应该慢得多.实验结果与这一预料相符合.反式异构体 132 的自发水解比对硝基苯氧基四氢吡喃(136)慢 1380 倍,而 136 的水解比顺式异构体 133 大约快 7 倍.与反式异构体 132 中立体电子控制相联系的焓垒估计为 7.2kcal/mol,这一数值与从化合物 130 所得到的数值一致.

继 Bürgi 和 Dunitz 开拓性研究后,Jones 和 Kirby 进一步发现了键长和反应性之间的线性关系.他们首次测定了一系列 2-取代的芳氧基四氢吡喃衍生物的晶体和分子结构.在前面,我已指出,这些化合物通过一个氧鎓离子自发地水解,而且晶体结构表明,键长的差异呈现在基态里.他们发现,在直立取向的芳氧基四氢吡喃中,环内 C—O 键缩短了很多,离去基团的 C—OAr 键增长了,变化的数量依赖于 O-芳基的氧原子的电负性.他们进而注意到,这一键长变化与这些缩醛的水解速度有很简单的相关性.事实上,当 C—O 断裂是决速步时,水解速度对于离去基团的 pKa 表现出一种线性依赖关系.键长对离去基团的 pKa 所作的曲线等价于键长对在水中 C—O 键断裂的活化自由能所作的曲线.这曲线表明,缩醛基的两个 C—O 键的长度线性地依赖于离去基团的 pKa.按这种方式,他们可以预测一个典型的甲基吡喃葡萄糖甙的直立 C—OCH₃ 键长应该为 1.401Å,这一数值,在实验误差范围内,与通过 X 射线分析得到的观测平均值 1.405Å 相一致.

最近,通过研究双环羟丙基缩醛 137 的温和酸环化过程,得到了缩醛基形成过程中存在立体电子控制的第一个实验证据(图 18).在室温下,化合物 137 只生成顺式三环缩醛 138,只有在五天之后,才出现了少量的反式三环缩醛 139.然而当顺式缩醛 138 在相同的条件下进行回流时,发生了异构化,产生了顺式缩醛 138(45%)和反式缩醛 139(55%)的一个平衡混合物.

很清楚,137 专一地转化为顺式三环缩醛 138,是一个动力学控制反应的结果.因此,反式缩醛 139 的形成与顺式缩醛 138 的形成相比,前者一定涉及一个较高的能垒.环化反应中的第一步必定是由起始物 137 失去一个甲醇而生成环状氧鎓离子 140.然后羟基有选择地进攻氧鎓离子的 面或 面,分别生成顺式或反式三环缩 138 和 139.可容易看到,对 140 的 进攻可以在立体