

译者的话

有机反应的机理是有机化学的核心,学习有机化学的过程也是一个不断认识和探索反应机理的过程。学好反应机理不仅能够摆脱死记硬背的学习方法,而且能够提升对有机化学的理解和把握。国内目前的有机教材大都是依照官能团编排的,对于初学者,尤其是仍在高中阶段的化学竞赛学习者来说很容易陷入死记硬背的误区,忽略贯穿有机化学的反应机理。化学竞赛的试题越来越注重对于有机反应机理的考查,而国内的参考书中缺少介绍反应机理的教材,所以我们翻译了这本《The Art of Writing Reasonable Organic Reaction Mechanisms》,供广大学弟学妹们作为学习反应机理的参考书。

本书一共七章,由我们七个人的小组分工完成:

序言: 14 届毕业生 孙晗力 北京大学化学与分子工程学院

第一章: 14 届毕业生 赵克纬 清华大学化学系化生基科班

第二章: 13 届毕业生 许若凡 北京大学化学与分子工程学院

第三章: 13 届毕业生 葛洪鑫 北京大学化学与分子工程学院

第四章: 13 届毕业生 屈沛 北京大学化学与分子工程学院

第五章: 13 届毕业生 肖恩达 浙江大学化学系

第六章: 13 届毕业生 刘浩源 北京大学化学与分子工程学院

第七章: 13 届毕业生 肖恩达 浙江大学化学系

后序: 14 届毕业生 孙晗力 北京大学化学与分子工程学院

需要说明的是,由于翻译工作是小组成员分工完成的,所以翻译出来的文章语言风格和版式会有所不同,望大家见谅。另外,一些图和习题中保留了英文的原文,我们认为这对于高中基础的学生来说不难理解,而且也有助于大家学习英文。

国内的教材很多都缺少对于化学前沿和化学发展历史的描述,更新较慢,与国外教材的风格差别很大。我们希望有能力,对化学有兴趣的同学多开拓视野,有时间之后去读一读国外的一些教材。同时,也希望各届的竞赛毕业生们多多为学弟学妹们提供学习的资料、素材,促进化学竞赛更好地发展,毕竟学校能提供的帮助是有限的。

为尽量给大家留出看这本书的时间,翻译工作从 2014 年 1 月开始,于 2014 年 3 月便结束,历时两个月,有一些仓促,加上水平有限,译本中可能会有一些错误,欢迎大家发现后能够及时发邮件通知我们,我们将进行修改,尽力完善这份译本。邮箱地址: qpei@pku.edu.cn

感谢小组各个成员的通力合作,特别鸣谢北京大学化学与分子工程学院吉林省王战同学帮助我们进行审稿工作,祝愿学弟学妹们在学习化学竞赛的路上有更多的收获!

Art 翻译小组

2014 年 3 月

写给学生的序

这本书旨在帮助你学会如何正确书写有机反应机理。

反应机理就好像一个故事,我们用它来讲述在给定反应条件下化合物如何转化为化合物 B. 想你一下当你要说明你如何从纽约去洛城(这可类比为完整的反应)。你也许会说你会途经新泽西到宾夕法尼亚州,穿过圣路易斯,再到丹佛,紧接着向西南方向走到西海岸。你或许会一同说出你使用的交通工具(即反应条件),你中途停歇的城市(即中间体),走的冤枉路(副反应)和你在不同地段的速度(反应速率)。进一步再打个比方,从纽约到洛城不止一条路,同时又不都是可行的。同样地,一个反应不止一个机理,本书的一个目的就是都会你从不合理的机理中辨别合理的机理。

学会正确书写反应机理是十分重要的,因为机理对有机反应的原理起到构架作用。我们不可能理解并记忆所有的有机化学家发现的那么多反应,甚至把它们分为几种简单机械的类别都不行。构建一个关于有机反应如何进行的假说,仍需要对新反应的发现和最优化。

本书的基本任务是让读者熟悉一下已知的反应的种类与类型并教会读者如何为没见过的反应写出机理。每章节的正文讨论了常见的反应途径并提供实例供书写。对于每种机理的讨论包括已完成和未完成的问题。鼓励读者独立完成未完成的问题。常见错误警示会自始至终在文中警示你长期困扰学生的错误想法与陷阱。注意这些警示,因为不能正确看出限制条件付出的代价很大,这几年的许多考点就是这样。

有时候,你将看到有些像这个一样紧凑的段落,这种段落的信息通常是附加的注释,格式的需求,内容不很重要,与一般规则不符的特例,或者是内容超出了这本书讨论的范围。

每章后都设有许多问题。读者能学习书写机理的唯一方法即是完成问题!如果你不完成问题,你就学不到东西。问题难度由易到难不等。许多问题中的反应十分经典,甚至包括许多人名反应。所有例子都选自于文献。附加题也可从其它课本上找到。向你们的图书馆管理员借阅或自己在讨论到的有机书中自己查阅。

详细答案分卷放在 Springer-Verlag 网上可供下载 (<http://www.springer-ny.com/detail.tpl?isbn=0387885409>) 无附加费用。详细答案是 PDF 格式的。读者可以在任何平台上用 Adobe's Acrobat Reader 打印或浏览。

AAR 是一个可由 (<http://www.adobe.com>) 上下载的程序。不看答案完成这些问题是十分重要的。自己搞明白为什么《傲慢与偏见》是一部伟大的小说和自己写一部伟大的小说是不同的。写反应机理也是如此。如果你通过看答案解决了问题,几天后一定要再把题做一遍。记住,你在考试时也要做题。如果你不能在家不看答案把题做出来,你怎么可能在考试时看答案把题做出来,你怎么可能在考试时不能看答案的情况下指望自己做出题来呢?

本书默认读者已经学习了两个学期的基础有机化学。读者应熟悉掌握杂化理论、立体化学和现代有机化合物结构的方法。你不需记住基础有机中的确切反应,虽然这样一定会有帮助。如果你发现你在基础有机化学中有确切的薄弱环节,而你不得记得许多重要概念,你应该

回去再复习这门课程。时不时地给自己提个醒,加深记忆没什么丢人的。出版的Pine's *Organic Chemistry*, 5th ed. (McGraw-Hill, 1987) and Scudder's *Electron Flow in Organic Chemistry* (John Wiley & Sons, 1992)可提供本书章节主题的补充内容。

本书决不是为了教给读者具体的合成流程反应和策略。读者很少会被要求预测反应的产物也不是教给读者物理有机化学(即在实验室中用实验手段证实或推翻某个机理)

在你学会确定有机反应机理前,你一定要首先学会什么才是合格的反应机理。同位素效应,动力学分析和其他诸如此类的东西从其他课本上去学。

课本中出现的错误在所难免,本书也不例外。我将本书的印刷错误放在了网上(<http://www.chem.uky.edu/research/grossman/textbook.html>)如果你发现错误未列出,请联系我(rbgros1@uky.edu)。为了感谢指出者发现错误的有批判精神的读者名字会放在网页上。

已毕业本科生及高年级生物、有机、药理学的大学生学习本书后会发现本书对他们的职业发展有不可估量的帮助,尤其是考试和专业工作。对于化学专业的学士和硕士本书也十分实用。

罗伯特.B.格罗斯曼

写于肯塔基州,列克星顿

2002年,1月



1 基础知识

1.1 有机化合物的结构与稳定性

如果科学是描述宇宙的语言，那么路易斯结构式——表示有机化合物的点、线和字母——则是有机化学的词语，有机反应机理即是用这些词语编成的故事。就像任何一种语言一样，为了与他人交流，学会正确使用有机化学的词语是十分必要的。有机化学的语言规则有时看起来反复无常又主观随意；比如，你可能觉得很难理解为什么 RCO_2Ph 是带有一个端位氧原子的结构的缩写，然而 RSO_2Ph 是带有两个端位氧原子的结构的缩写，或者为什么用 \leftrightarrow 而不是 \rightleftharpoons 来表示共振。但在这一点上，有机化学与同样有硬性规定的英文、法文或中文是没有区别的。（你想过为什么说我、你、我们行走用 walk，而他或她用 walk 么？）此外，如果你想让你所讲的反应机理，像讲英语、法语和汉语一样被别人听懂（比如写出机理），那么你必须掌握正确的有机化学语法和句法，无论它们多么乏味与随意。作为介绍性的内容，本章的第一部分目的在于使你重新熟悉“说”有机化学时的一些规则和惯例。可能大部分内容在你以前的有机化学课中已经学习过，但它们是值得重申的。

1.1.1 书写结构的惯例；Grossman 规则

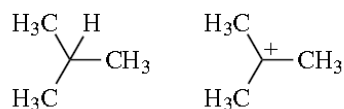
当画有机化合物的结构时，连接在碳原子上的氢原子总被忽略（不过，连接在杂原子上的氢原子总被画出来）。不要忘记它们的存在，这一点极其重要！

***常见错误提醒：** 不要忘记没画出来的氢原子。异丁烷、叔丁基自由基与叔丁基碳正离子有很大区别，但如果你忘记了没有画出的氢原子你就有可能弄混它们。所以，我谨提出一个规则，称为 Grossman 规则：永远记得画出反应中心附近的所有键与氢原子。在画这些氢原子上的很小的时间投入会在书写机理时为你带来巨大的回报。

It's easy to confuse these structures ...

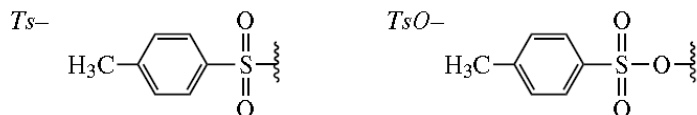


... but it's much more difficult to confuse these!



在有机化合物中常见的一价基团经常使用缩写。一些缩写示于表 1.1。Aryl 可以表示苯基，被取代的苯基，或一个芳杂环基，如咪喃基、吡啶基或吡咯基。Tosyl 是对甲苯磺酰基的缩写，mesyl 是甲基磺酰基的缩写，而 triflyl 是三氟甲磺酰基的缩写。TsO⁻、MsO⁻ 和 TfO⁻ 分别是常见离去基甲苯磺酸盐、甲磺酸盐和三氟甲基磺酸盐的缩写。

***常见错误提醒：** 不要弄混 Ac（只有一个氧原子）和 AcO（含有两个氧原子），或者 Ts（含有两个氧原子）和 TsO（含有三个氧原子）。同样不要弄混 Bz（苯甲酰基）和 Bn（苄基）。（但文献中常常弄混 Bz 与 Bn。）



惯用语在正文中书写的方式有时候会使学生混淆。下面是一些比较重要的常用词在本书中的写法。

***常见错误提示：** 因为书写方法上的相似，很容易让人弄混磺（ RSO_2R ）和酯（ RCO_2R ）的结构。

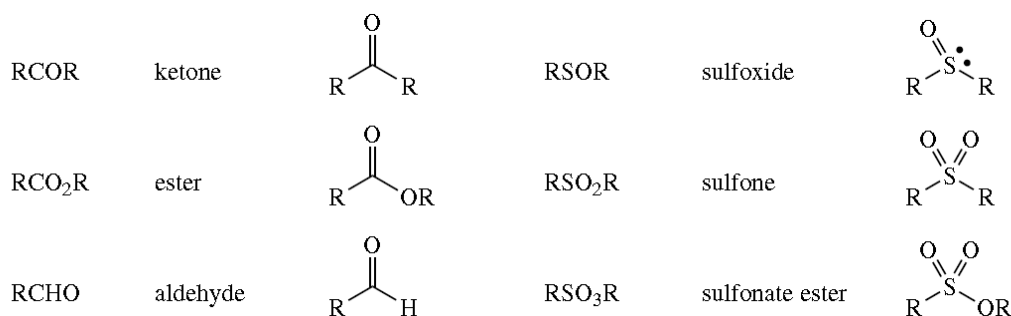
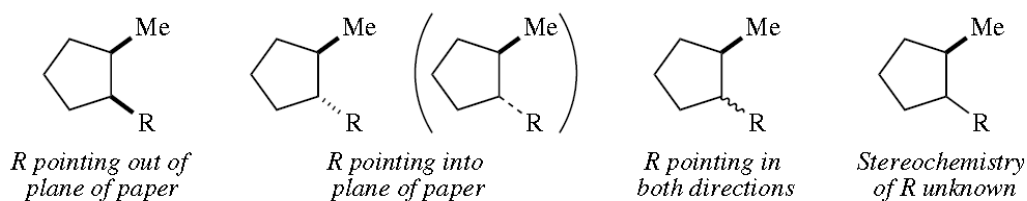


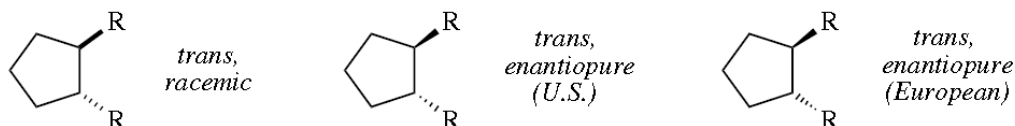
TABLE 1.1. Common abbreviations for organic substructures

Me	methyl	CH ₃ -	Ph	phenyl	C ₆ H ₅ -
Et	ethyl	CH ₃ CH ₂ -	Ar	aryl	(<i>see text</i>)
Pr	propyl	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	Ac	acetyl	CH ₃ C(=O)-
<i>i</i> -Pr	isopropyl	Me ₂ CH-	Bz	benzoyl	PhC(=O)-
Bu, <i>n</i> -Bu	butyl	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Bn	benzyl	PhCH ₂ -
<i>i</i> -Bu	isobutyl	Me ₂ CHCH ₂ -	Ts	tosyl	4-Me(C ₆ H ₄)SO ₂ -
<i>s</i> -Bu	<i>sec</i> -butyl	(Et)(Me)CH-	Ms	mesyl	CH ₃ SO ₂ -
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyl	Me ₃ C-	Tf	triflyl	CF ₃ SO ₂ -

立体化学的表示方法同样值得一提。加重或粗体的键表示那个取代基离开纸面指向你，楔形虚键表示那个取代基离开纸面背向你。有时候虚线键和楔形虚键的作用是一样的，但是人们通常认为虚线键代表一根部分断裂或形成的键（比如在过渡态中），而不是用来表示立体化学。弯曲的线或波浪线表示该立体中心存在两种立体化学不同的产物，比如样本中有的取代基指向你，有的背离你。普通键则代表立体化学未知或不那么重要。



粗体或虚线的键可以画成楔形或非楔形。人们通常认为楔形键代表绝对立体化学，而非楔形键代表相对立体化学。关于楔形键的哪一端与取代基相连，欧洲和美国的化学家有不同的习惯。记住，这些立体化学的表示方法并不是通用的！个别作者会使用不同于标准的“方言”。



1.1.2 Lewis 结构式；共振式

Lewis 结构式的概念与书写习惯在你之前的课程中已经学过了，在这里没有再重复一次的必要。计算形式电荷是书写 Lewis 结构式的一个易错点。形式电荷的计算方法如下：

$$\text{形式电荷} = (\text{元素的价层电子数}) - (\sigma \text{键和} \pi \text{键的数量}) - (\text{未共用的价层电子数})$$

这个公式是通用的，但有点死板。实际上形式电荷通常能够一眼看出来。碳原子“通常”有四根键，氮原子有三根，氧原子两根，氢原子一根，带有“通常”价键数的原子没有形式电

荷。当你看到带有“异常”价键数的原子时，你可以立即确定它的形式电荷。例如，对于一个连有两根键的氮原子，可以立即确定它的形式电荷为-1。常见元素的形式电荷列于表 1.2 与 1.3 中。非金属元素带有 ± 2 及以上形式电荷的情况是很少见的，虽然硫原子偶尔带有 +2 的形式电荷。

TABLE 1.2. Formal charges of even-electron atoms

Atom	1 Bond	2 Bonds	3 Bonds	4 Bonds
C		0*	+1 (no lp) [§] -1 (one lp)	0
N, P	0 [†]	-1	0	+1
O, S	-1	0	+1	0 or +2 [‡]
Halogen	0	+1		
B, Al			0 [§]	-1

Note: lp = lone pair

*Carbene

[†]Nitrene

[‡]See extract following Table 1.2 for discussion of S.

[§]Has an empty orbital

连有四根键的硫原子的形式电荷很让人疑惑。连有两根单键一根双键的硫原子（例如，DMSO, $\text{Me}_2\text{S}=\text{O}$ ）有一对孤对电子而没有形式电荷，但连有四根单键而没有孤对电子的硫原子带 +2 的形式电荷。一个总共有六根键的硫原子没有孤对电子也没有形式电荷，就像连有五根键的磷原子一样。后面会有关于硫和磷 Lewis 结构式的更完备的讨论。

形式电荷之所以被称为“形式”是有原因的。与描述化学事实相比，它们更侧重于描述化合物（想想负电性的元素常常带着正的形式电荷，比如 NH_4^+ , H_3O^+ 和 $\text{MeO}^+=\text{CH}_2$ ）。形式电荷可用来确保反应中电子守恒，但它们描述的反应性并不可信。比如， NH_4^+ 和 CH_3^+ 的中心原子上都带有正的形式电荷，但这两个原子的反应性却截然不同。

为了理解反应性，你必须注意有机物中原子的其他性质，如电正性、缺电子性和亲电性，而非形式电荷。

电正性（电负性）是一种元素性质，一般与元素的成键形式无关。

缺电子性是指一个原子的价电子层缺少电子，没有达到八隅体（对于氢则是两电子）。

亲电性是指一个原子具有能量较低的空轨道（后面将详细讨论亲电性）。

TABLE 1.3. Formal charges of odd-electron atoms

Atom	0 Bonds	1 Bond	2 Bonds	3 Bonds
C				0
N, P			0	+1
O, S		0	+1	
Hal	0	+1		

***常见错误提示：**电正性、缺电子性、亲电性与形式电荷相互独立，不要弄混。 NH_4^+ 与 CH_3^+ 中的碳原子和氮原子都有正形式电荷，但碳原子具有缺电子性，氮原子则没有。 CH_3 和 BF_3 中的碳原子和硼原子都具有缺电子性，但都没有正形式电荷。虽然硼原子具有电正性而氮原子具有负电性，但 BH_4^- 和 NH_4^+ 都是稳定的离子，因为中心原子都是八隅体。 CH_3^+ 、 CH_3I 和 $\text{H}_2\text{C}=\text{O}$ 中的碳原子都具有正电性，但只有 CH_3^+ 中的碳原子具有缺电子性。 $\text{MeO}^+=\text{CH}_2$ 中的氧原子有一个正形式电荷，但具有亲电性的是碳原子，而不是氧原子。

对于任何一个 σ 骨架， π 键与孤对电子的分布方式都有许多种。这些不同的分布方式称

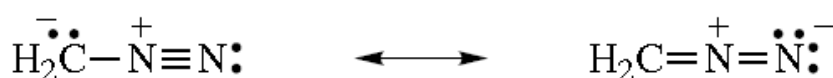
为共振式。共振式是对单个化合物的多种描述。每个共振式对于化合物的真实结构都有一定贡献,但任何单个的共振式都不是真实结构。字母,线段和点是描述分子的语言中的“单词”,就像任何一种语言一样,总有单个单词不够用的时候,需要一些其他的单词来描述分子结构的完整情形。事实上共振式是人们为描述有机物而创造,并且不得不使用的一种“语言”。

一个化合物真实的电子分布情况是所有共振式的加权平均(共振杂化)。每个共振式的权重体现出它在描述化合物时的重要性。优势共振式权重最大。两个共振式之间用双向箭头连接(\leftrightarrow)。

***常见错误提示:** 双向箭头仅用来表示共振。不要把它与表示化学平衡的可逆箭头弄混(\rightleftharpoons , 分隔两种及以上的不同物质)。再次强调,共振式是对单个化合物的多种描述。在不同的共振式之间不存在类似化学平衡的相互转化。也不要那样去思考。

Diazomethane is neither this:

nor this:



but a weighted average of the two structures.

低能量共振式对于化合物电子分布情况的描述优于高能量共振式。衡量共振式稳定性的标准与 Lewis 结构式一致。

1.第二周期元素(B, C, N, O)的价层电子数不能超过8(八隅律对于原子序数较大的主族元素不总是适用,如硫、磷,对于过渡金属则完全不适用)。

2.***常见错误提示:** 所有原子均为八隅体的共振式几乎总是比含有一个或多个非八隅体原子的共振式能量更低。只有电正性原子(C,B)才能具有缺电子性,而不能是负电性原子(N,O,卤素)。

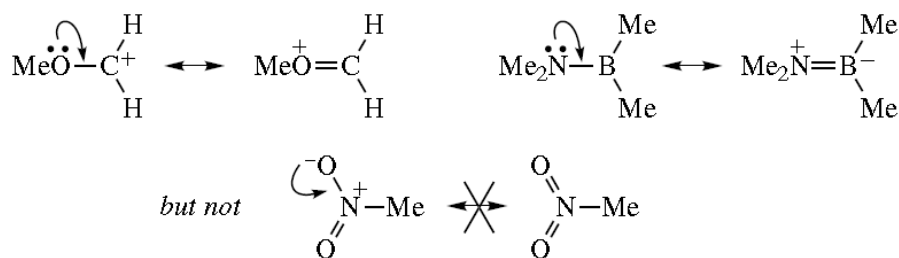
3.电荷分离的共振式通常比正负电荷中心重合的共振式能量更高。

4.如果电荷分离,则负电性原子应带负电荷,电正性原子应带正电荷。

这些规则按重要性顺序排列。比如 $\text{MeO}-\text{C}^+\text{H}_2 \leftrightarrow \text{MeO}^+=\text{CH}_2$ 。第二个共振式对于描述化合物的基态更为重要,因为所有原子均为八隅体(规则2)比电正性的碳带正电荷(规则4)更重要。再比如 $\text{Me}_2\text{C}=\text{O} \leftrightarrow \text{Me}_2\text{C}^+-\text{O}^- \leftrightarrow \text{Me}_2\text{C}-\text{O}^+$ 。第三个共振式重要性很低,因为它使负电性的原子具有缺电子性。第二个共振式的重要性低于第一个,因为第二个共振式电荷分离(规则3),同时有一个缺电子原子(规则2)。虽然如此,第二个共振式确实对描述丙酮基态电子结构有一些贡献。

有机化学家们所画的共振式仅仅是 π 键与孤对电子的位置不同, σ 骨架保持不变。如果两个结构式的 σ 骨架不同,那么这两个结构式代表两个异构体,而非共振式。

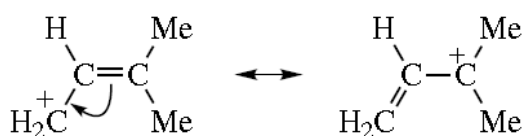
找到与有孤对电子的原子连接的缺电子原子。孤对电子可以通过形成 π 键的方式与缺电子原子共用。注意当电子对被共用时形式电荷发生的变化!同时注意接收新价键的原子必须是缺电子的。



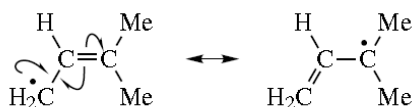
***常见错误提示：**正形式电荷与一个原子是否能够再成键无关。

弯箭头用来表示在产生新共振式的过程中，原有共振式中的电子是如何流动的。它完全是形式主义；事实上电子并非从一个固定的位置流动到另一个，因为真正的化合物是不同共振式的加权平均。弯箭头可以防止你在书写共振式的过程中丢掉或添加电子。

找到与 π 键相连的缺电子原子。 π 键中的电子可以流动到缺电子原子上，形成新的 π 键，旧 π 键的另一个末端原子则变得缺电子。同样地，注意形式电荷的变化！

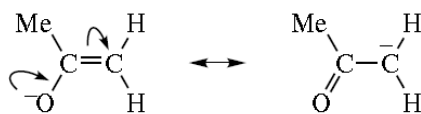


找到与 π 键相连的自由基。自由基的单电子与 π 键中的一个电子可以形成新的 π 键。旧 π 键中的另一个电子流动到另一个末端原子上，形成新的自由基。这个过程中没有形式电荷的变化。



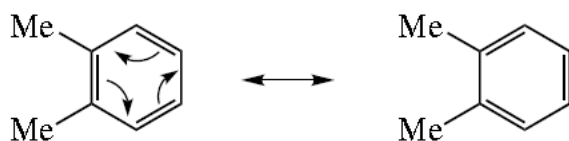
Half-headed arrows (fishhooks) are used to show the movement of single electrons.

找到与 π 键相连并有孤对电子的原子。孤对电子移向 π 键， π 键中的电子移向另一个末端原子，形成新的孤对电子。带有孤对电子的原子可能带有负的形式电荷。



在书写结构式时，如果杂原子的孤对电子被略去，那么杂原子携带的负形式电荷可被视为孤对电子。所以，弯箭头常常从一个负形式电荷开始，而不是孤对电子。

在芳香化合物中， π 键可以发生交替变动，形成新的共振式，虽然价键总数、孤对电子数、单电子数、缺电子原子数和形式电荷均不发生变化，但它们是不同的结构。



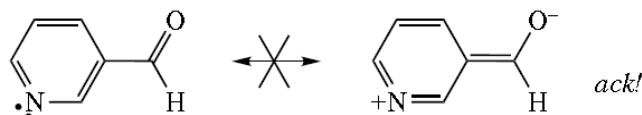
π 键可以发生均裂或异裂： $A=B \leftrightarrow A^+ \cdot B^- \leftrightarrow A^- \cdot B^+ \leftrightarrow A \cdot B \cdot$ 。均裂往往形成能量更高的结

构。当成键的两个原子不同时， π 键中的电子对将移向负电性更大的原子。



书写共振式时还应记住两条规则：

孤对电子或空轨道不能和与它正交的 π 键相互作用。这种错误的共振式往往看起来十分扭曲。



参与共振的两个共振式必须具有相同的电子总数（原子数更要相同），形式电荷的总和也要相同。

***常见错误提示：**

四价的碳原子或氮原子（比如季铵盐）没有孤对电子或 π 键，所以它们不参与共振。

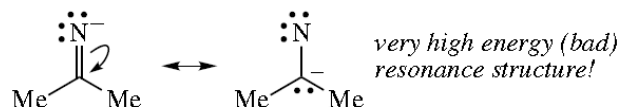
负电性原子（如氧和氮）必须是八隅体。它们是否带有正的形式电荷并不重要。负电性的原子愿意与别人共享它们的电子，就像往银行里存钱一样，但它们无法忍受电子被夺走。

An electronegative atom is happy to share its electrons, even if it gains a formal positive charge ...

... and it can give up a pair of electrons if it gets another pair from another source ...



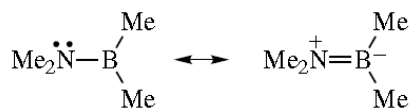
... but it will not give up a pair of electrons entirely, because then it would become electron-deficient.



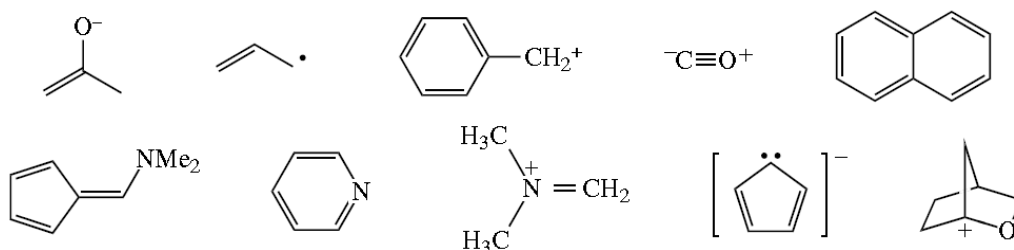
如果给一个已经达到八隅体的原子一个或两个电子，无论它是否带有正形式电荷，都必须断开与它相连的一根键。比如，在硝酮中 ($\text{PhCH}=\text{N}^+\text{R}-\text{O}^-$) 氮原子是八隅体。氧原子上的孤对电子可以用来形成新的氮氧双键，但碳氮双键中的电子必须离开氮并转移到碳上，氮原子保持八隅体且仍带有正形式电荷。

在桥环化合物中，由于环的张力，桥原子与其相邻原子之间不能形成双键，除非其中一个环为八元或更大的环（Bredt 规则）。含有这种 π 键的共振式对化合物的贡献很小。

Problem 1.1. Which of the two resonance structures is a better description of the ground state of the following compound?



Problem 1.2. Draw as many reasonable resonance structures for each of the following compounds as you can.

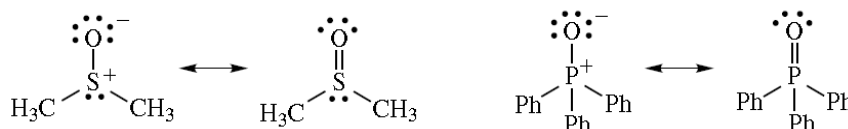


次优共振式通常是理解化合物反应性的关键。例如，丙酮的次优共振式告诉你羰基碳有弱的缺电子性，并且易被富电子物种进攻。这一点在后面会再次提到。

总的来说，一个化合物的低能量共振式越多，它的能量越低。

观察一个结构并写出其共振式的能力对于书写机理十分重要。如果你需要强化这方面的技能，Daniel P. Weeks 所著《Pushing Electrons, 3rd ed (Saunders College Publishing, 1998)》中第一至三章能够帮你获得必要的练习。

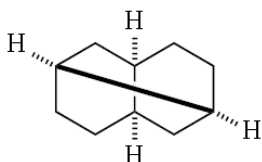
硫或磷与端基氧相连的有机物是相当常见的。在它们的共振式中，硫和磷可能会扩充其价层的电子容量（使用能量相对较低的 3d 轨道）来容纳 8 个以上的电子。这些价层扩展的共振式很容易引起混淆；比如 DMSO 看起来与丙酮相似，但其中的硫有一对孤对电子，而丙酮中的碳有弱缺电子性。极化共振式可以更好地描述这些化合物的基态，但是有机化学家们很难改变旧的习惯。在任何情况下，当你看到 S=O 或 P=O “ π ” 键时，要知道它们的价层已经扩充至 8 个电子以上，你看到的并不是传统的 π 键。



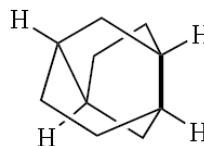
1.1.3 分子的形状，杂化轨道理论

分子是三维世界的物质，所以它们具有形状。当你书写机理时必须考虑有机物的三维结构。从平面图看起来合理的东西，当考虑到反应的空间立体性质时可能变得完全不合理，反之亦然。

This tricyclic compound looks horribly strained ...



... until you look at its three-dimensional structure!

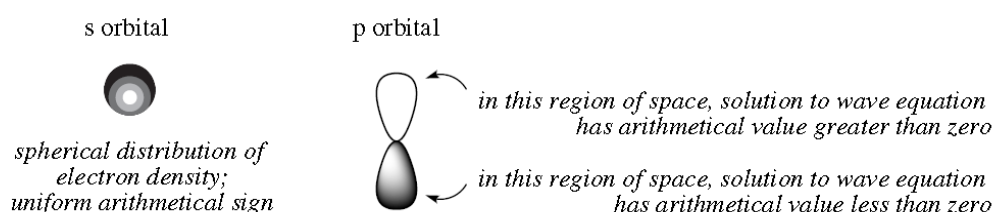


有机化学家通过杂化轨道理论来解释与理解分子的形状。杂化轨道理论本身即是 Lewis 理论与分子轨道理论 (MO) 的杂合体，事实上它的理论基础尚存在重大问题。尽管如此，有机化学家几乎都用它来解释有机物的结构与反应性，因为它便于理解与应用，而且能够有效解决问题。

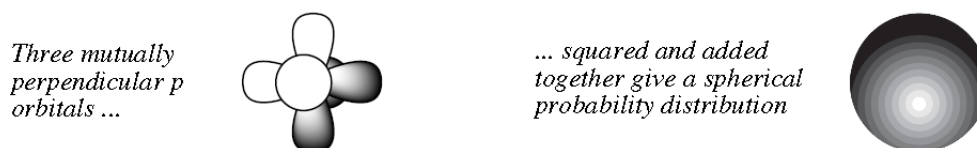
在讨论杂化轨道理论之前，先对分子轨道理论进行一个简短的复习。以下的讨论意在快速、定性地概括，而非全面讲解。

电子并非像早期核理论所提出的，绕核按一定的轨道运行，如同行星围绕恒星运转。更像是夏日一群小虫围着某人的脑袋嗡嗡地飞。再进一步，我们无法确定某一只小虫的具体位置；我们只能描述小虫在距人嘴巴或鼻孔大约某一距离的地方的出现概率。同样地，特定电子的位置无法精确给出；作为替代，一种称为“轨道”的函数用于描述在特定区域出现特定能量电子的概率。真正的概率值是将函数在空间中某一点的值平方后得到的。

有机化学家们最关心的原子（C, N, O）有四个价层原子轨道（AOs），1个s轨道和3个p轨道，每个轨道均可容纳0、1或2个电子。s轨道中的电子能量低于p轨道中的电子。s轨道是球形的，然而p轨道是哑铃形的并且相互正交（即它们并不重叠）。一个p轨道有两个波瓣，在定义这些轨道的函数中，一个波瓣的值大于0（正），另一个波瓣的值小于0（负）。（数学上的正负不要与电荷弄混。）

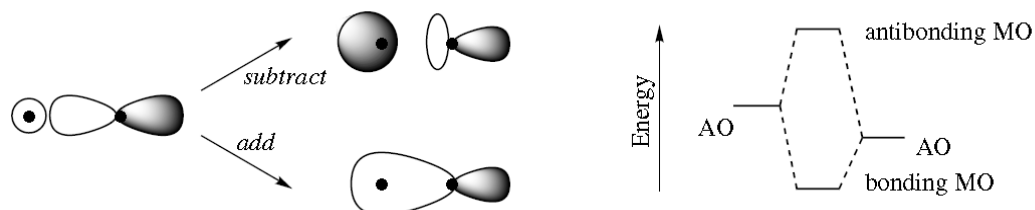


每个p轨道分别描述一种以x、y、z轴为中心的电子分布，所以三个p轨道相互正交，但将三个p轨道平方后相加会得到一个球形的电子分布。



原子序数更大的元素将具有d与f轨道，但这里并不需要。

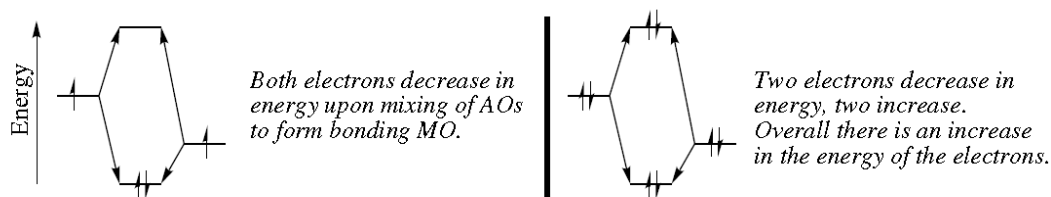
当两个原子在空间中靠近，由于另一个原子的存在，每个原子的能量与电子分布都发生了变化。描述电子分布与能量的原子轨道是简单的数学方程，所以空间相近的两个原子轨道间的相互作用在数学上被表示为原子轨道函数的相加与相减，从而得到两个新的函数，称为分子轨道（MOs）。成键轨道是原子轨道相加（同相叠加）的产物，能量低于任何一个起始原子轨道。反键轨道是原子轨道相减（异相叠加）的产物，能量高于任何一个起始原子轨道。事实上，反键轨道的不稳定性大于成键轨道的稳定性。



为什么两个原子轨道相互之间必须同时起正面和反面作用？从物理的角度看，两个原子轨道描述了四个电子在空间中的概率分布。两个原子轨道相互作用后，得到的方程必须仍然描述四个电子的空间概率分布。所以两个原子轨道相互作用给出两个分子轨道，三个原子轨道相互作用给出三个分子轨道，以此类推。

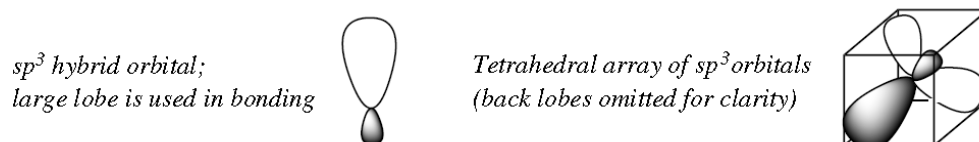
当两个原子轨道相互作用，如果每个原子轨道中有一个电子，则两个电子都可以进入成键轨道。此时的总能量低于未作用前，所以产生了新的化学键。相反，如果每个原子轨道都

是满的，则两个电子进入成键轨道，另两个电子进入反键轨道；总能量高于未作用前，两个原子相互排斥，故不能成键。



主族元素的价电子都在这四个价轨道上。例如，一个碳原子具有四个价电子。每个电子都能进入其中一个价轨道。之后四个半满的价轨道与四个其他原子的原子轨道相互作用，形成四根键。氧则有六个价电子，只有两个半满的价轨道，所以仅成两根键。

思考 CH_4 。如果碳使用一个 s 轨道和三个 p 轨道与氢成四根键，那么有一根键将与其他三根不同。但这不事实并非如此，大多数关于 CH_4 分子性质的测定证明四根键完全等同。为什么会这样？因为用来成键的四个轨道完全相同，碳原子的四个原子轨道是简单的数学函数，有机化学家假设这四个轨道经过“平均”或“杂化”，形成四个等同的新原子轨道，称为 sp^3 杂化轨道（因为每个轨道含有一份 s 成分与三份 p 成分）。这四个原子轨道相加则得到球形的电子分布，所以当这个球被分为等同的四个 sp^3 杂化轨道时，四个轨道按正四面体形排列。



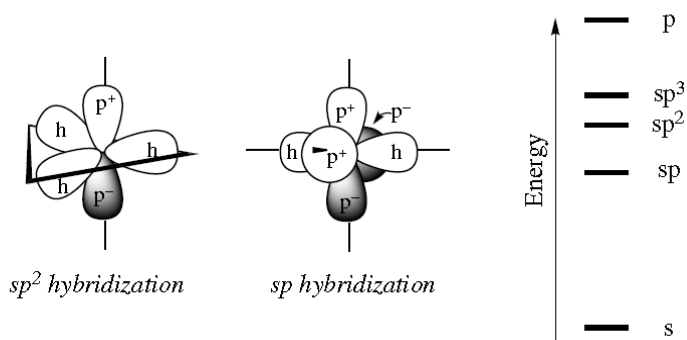
原子轨道也可以按照其他方式杂化。一个 s 轨道和两个 p 轨道平均化，产生三个杂化轨道，剩余一个不变的 p 轨道；这个过程被称为 sp^2 杂化。也可以是一个 s 轨道和一个 p 轨道平均化，产生两个杂化轨道，剩余两个不变的 p 轨道；这个过程被称为 sp 杂化。做个总结，这些杂化方式的特点如下：

sp^3 杂化：一个 s 轨道与三个 p 轨道平均化，产生四个能量相同的 sp^3 杂化轨道。四个轨道分别指向正四面体的四个顶点，相互间夹角为 109° 。每个 sp^3 轨道的能量是从 s 轨道到 p 轨道这个增加过程的 $3/4$ 处。

sp^2 杂化：一个 s 轨道和 2 个 p 轨道平均化，产生三个能量相同的 sp^2 杂化轨道，剩余一个不变的 p 轨道。这三个杂化轨道分别指向正三角形的三个顶点，彼此共面，夹角 120° ；未参与杂化的 p 轨道垂直于杂化轨道所在平面。每个 sp^2 杂化轨道的能量是从 s 轨道到 p 轨道这个增加过程的 $2/3$ 处。

sp 杂化：一个 s 轨道和一个 p 轨道平均化，产生两个能量相等的 sp 杂化轨道，剩余两个不变的 p 轨道。两个 sp 杂化轨道间夹角为 180° ，两个未参与杂化的 p 轨道相互正交，同时与杂化轨道所在直线垂直。每个 sp 杂化轨道的能量是从 s 轨道到 p 轨道这个增加过程的一半位置上。

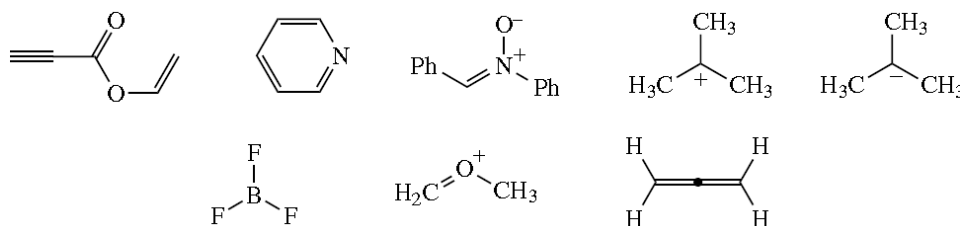
h = hybrid orbital.
 p^+ and p^- = lobes of p orbitals.
 Back lobes of hybrid orbitals omitted for clarity.



图示的杂化轨道比较简单。事实上， sp^3 ， sp^2 和 sp 杂化轨道并不像图中的那样。更好的图片可以在 Lowry 与 Richardson 所著《Mechanism and Theory in Organic Chemistry, 3rd ed (Addison Wesley, 1987)》中找到。

原子的杂化形式可按下述方法确定。杂化轨道可用来形成 σ 键或存放不参与共振的孤对电子；p 轨道可用来形成 π 键或存放参与共振的孤对电子，并且可被用作空轨道。为了确定原子的杂化形式，计算不参与共振的孤对电子与 σ 键（连在该原子上的）的数量和。如果总和是 4，则这个原子是 sp^3 杂化的。如果总和是 3，则是 sp^2 杂化。如果总和是 2，则是 sp 杂化。

Problem 1.3. Determine the hybridization of the C, N, and O atoms in each of the following compounds. (The black dot in the center of the final structure indicates a C atom.)

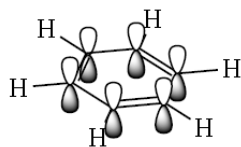


当你考虑一个原子的杂化情况时，考虑 p 轨道与考虑杂化轨道同样重要。一个原子的杂化形式能够影响它的性质与反应性。这一点将在以后反复说明。

1.1.4 芳香性

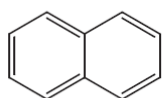
一些有机物具有特殊的稳定性或不稳定性，这与它们具有环闭共轭的 p 轨道有关。这样的化合物应有一个单双键交替的环，这个环也可以由交替的单双键与带有孤对电子或空轨道的原子组成。如果在环闭共轭体系中的电子对数为奇数，则化合物将特别稳定（与相应的多两个氢的无环化合物相比），这就是芳香性。如果电子对数为偶数，则化合物将特别不稳定，这就是反芳香性。如果在化合物中不存在环闭共轭体系，那么也就不存在芳香性的问题，这种化合物是非芳香性的。

苯是最简单的芳香化合物。在苯中，每个碳原子都是 sp^2 杂化的，都有一个垂直于环平面的 p 轨道。6 个 p 轨道共同组成环闭共轭体系，每个碳原子向它的 p 轨道提供一个电子，所以在体系中总共有三对电子。因为 3 是奇数，故苯具有芳香性。事实上，苯的能量大约比己三烯（它的无环相似物）低 30 千卡/摩尔。

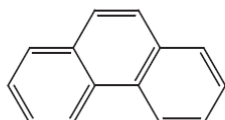


这里还有许多非苯芳烃，许多是由并合的苯环构成。在它们的环闭共轭体系中都有奇数对电子。

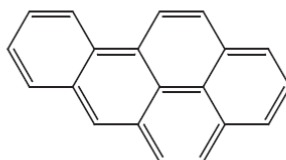
Some aromatic hydrocarbons:



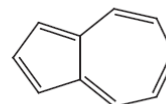
naphthalene



phenanthrene



benzo[a]pyrene



azulene

呋喃、噻吩、吡咯和吡啶都是芳杂环的例子。其中一些化合物（呋喃、噻吩、吡咯）中的杂原子为芳香体系提供了一对孤对电子，另一些化合物（吡啶）中的杂原子并不提供孤对电子。可以通过考察孤对电子的给予对杂原子杂化形式的影响来判断杂原子向芳香体系贡献了多少对孤对电子。例如，如果吡啶中的氮原子用它的孤对电子参与共振，则它应该是 sp 杂化（ $C=N\pi$ 键要使用一个 p 轨道，存放参与共振的孤对电子需要一个 p 轨道），但 sp 杂化要求键角为 180° ；这在该化合物中是不可能的。故氮原子必然是 sp^2 杂化的，氮原子的孤对电子存放在一个与环闭共轭体系正交的杂化轨道中。相反，在吡咯中，如果氮原子使用孤对电子参与共振，则氮原子是 sp^2 杂化才合理。因此，在吡咯中存在填入了 6 个电子（四个来自两个 $C=C\pi$ 键，两个来自氮上的孤对电子）的环闭共轭体系，吡咯是芳香性的。

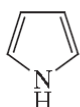
Some aromatic heterocycles:



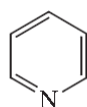
furan



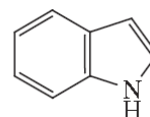
thiophene



pyrrole



pyridine



indole

Problem 1.4. What is the hybridization of the O atom in furan? In what kind of orbitals do the lone pairs reside? How many lone pairs are used in resonance?

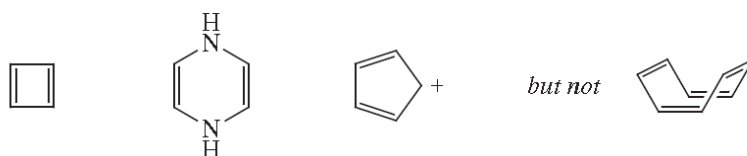
一些带有电荷的化合物也是芳香性的。环庚三烯正离子与环丙烯正离子中的缺电子碳原子为 sp^2 杂化，具有一个空的 p 轨道。环庚三烯正离子具有由 7 个 p 轨道组成，填入 3 对电子的环闭共轭体系；环丙烯正离子具有由 3 个 p 轨道组成，填入一对电子的环闭共轭体系。因此这两个离子都是芳香性的。（注意环丙烯本身是没有芳香性的，因为它不具有环闭共轭体系！）同样地，环戊二烯负离子中带有一对孤对电子的碳原子为 sp^2 杂化，这对孤对电子可参与共振；因此，环戊二烯负离子具有由 5 个 p 轨道组成，填入 3 对电子的环闭共轭体系，它也是芳香性的。

Some aromatic ions:

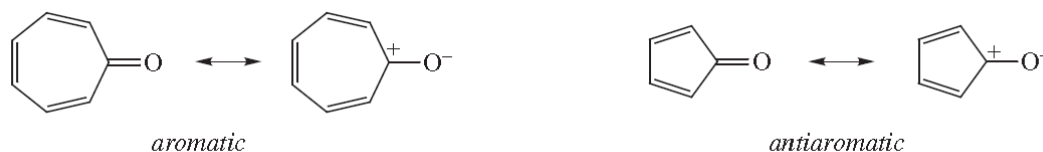


与它们的非环相似物相比，反芳香性化合物非常不稳定。环丁二烯仅在惰性环境和非常低的温度下游离存在。在二氢吡嗪中，两个氮原子上的孤对电子与两个 $C=C\pi$ 键共同组成具有 8 个电子的高能量体系。环戊二烯正离子的能量也很高，因为在由 5 个 p 轨道（包含缺电子碳上的 p 轨道）组成的环闭共轭体系中仅有两对电子。然而看上去具有反芳香性的环辛四烯，通过将自身折叠成盆状，从而使 p 轨道无法共轭，避免了反芳香性。

Some antiaromatic compounds:



一些化合物具有部分的芳香性或反芳香性，原因是它们的某个不太重要的共振式具有芳香性或反芳香性。环庚三烯酚酮的稳定性高于想象中的高度不饱和酮，因为 C^+-O^- 共振结构具有芳香性。另一方面，环戊二烯酚酮非常不稳定，因为 C^+-O^- 共振结构具有反芳香性。



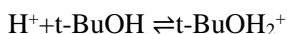
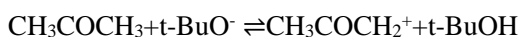
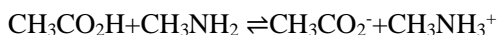
关于芳香性带来的稳定性，为了给你一个数量上的概念，想象 1, 3-戊二烯和环戊二烯。两种化合物均为非芳香性，但 1, 3-戊二烯脱质子后生成非芳香性化合物，而环戊二烯脱质子后生成芳香性化合物。环戊二烯的酸性 ($pK_a=15$) 大约比 1, 3-戊二烯大 20 个数量级，几乎与水的酸性相当。芳环的形成是许多有机反应的重要推动力。

环闭共轭体系中的电子数目越少，芳香性带来的稳定性越大。十电子芳香体系的萘比六电子芳香体系的苯稳定性低。同时，全碳体系比含有杂原子的体系(如 N, O, S)更稳定。

1.2 Brønsted 酸碱

一个酸碱反应包含从 Brønsted 酸到 Brønsted 碱的质子转移。

一些酸碱反应的例子如下：



应当指出一些要点：(1) 碱可以是负离子或中性分子，酸可以是正离子或中性分子。(2) 酸碱反应是一个平衡体系。平衡可能会很大程度上倾向某一边，但它仍然是一个平衡体系。

(3) 平衡的两侧均有一种酸和一种碱。(4) 不要将化学平衡与共振弄混。(5) 质子转移反应通常非常快，尤其是质子在杂原子间传递。

*常见错误提示：不要弄混质子 (H^+)，氢自由基 ($H\cdot$) 和氢负离子 (H^-)。

1.2.1 pK_a 值

化合物的酸性依靠 pK_a 值来衡量。酸 HX 的 pK_a 值定义如下：

$$pK_a = -\log \left(\frac{[H^+] + [X^-]}{[HX]} \right)$$

pK_a 越大，化合物的酸性越低。对不同化合物的 pK_a 有大致概念，并注意结构对 pK_a 的影响是很重要的。记住表 1.4 中打星号的数值，对于形成相对酸碱性的意识非常重要。

TABLE 1.4. Approximate pK_a values for some organic acids

CCl ₃ CO ₂ H	0	EtOH	*17
CH ₃ CO ₂ H	*4.7	CH ₃ CONH ₂	17
pyrH ⁺	*5	<i>t</i> -BuOH	19
PhNH ₃ ⁺	5	CH ₃ COCH ₃	*20
HC≡N	9	CH ₃ SO ₂ CH ₃	23
N≡CCH ₂ CO ₂ Et	9	HC≡CH	*25
Et ₃ NH ⁺	*10	CH ₃ CO ₂ Et	*25
PhOH	10	CH ₃ CN	26
CH ₃ NO ₂	10	CH ₃ SOCH ₃	31
EtSH	11	NH ₃	*35
MeCOCH ₂ CO ₂ Et	11	C ₆ H ₆ , H ₂ C=CH ₂	*37
EtO ₂ CCH ₂ CO ₂ Et	*14	CH ₃ CH=CH ₂	37
HOH	*15	alkanes	*40–44
cyclopentadiene	*15		

Note: pyr = pyridine.

有时你会看到某种化合物与上表中不同的 pK_a 值，尤其是烷烃。由于溶剂效应，化合物的 pK_a 可发生很大的变化，同时它与温度和测定方式均有关。在书写机理时，酸性化合物略有不同，故给出的数据可以满足本书的需求。对酸性的更多详细讨论，请参考物理有机化学的教科书。

下面是一些可从数据中得到的规律：

其他条件不变，沿周期表向右，随着元素电负性的增大，物质酸性递增（参照 H₃CH, H₂NH, HOH）。

其他条件不变，沿周期表向下，物质酸性递增（参照 EtOH, EtSH），同时分子尺寸增大。这个趋势与电负性的变化趋势相反，原因在于氢原子相连原子的价轨道半径越来越大，氢原子 s 轨道半径较小，轨道重叠程度递减。

***常见错误提示：**轨道重叠程度仅在酸性氢直接与杂原子相连的情况下有影响。否则，诱导效应占主导。

其他条件不变，对于给定原子，正离子的酸性强于中性分子（参照 NH₄⁺和 NH₃）。然而，并不是说带正电的离子酸性一定强于中性分子（参照 NH₄⁺和 CH₃CO₂H）。与之类似，对于给定原子，负离子的碱性强于中性分子。

当诱导吸电子基与 A 相连，HA 酸性增强；当诱导给电子基与 A 相连，HA 酸性减弱（参照 CCl₃CO₂H 与 CH₃CO₂H，以及 HOH 与 EtOH）。

对于无电荷的酸，空间体积增大，酸性降低（参照 EtOH 和 *t*-BuOH）。随着共轭碱的空间位阻增大，溶剂效应（溶剂分子包围负离子，并以偶极-偶极相互作用中和部分负电荷）及氢键作用均逐渐减弱。因此共轭碱的能量较高，酸的酸性较弱。

常用诱导效应解释为什么 *t*-BuOH 的酸性弱于 EtOH。事实上，在溶剂效应失效的气相中，*t*-BuOH 的酸性强于 EtOH。在多数化学家的工作领域——液相中，溶剂效应对物质酸性的影响很大，但由于难以量化所以常常被忽略。

***常见错误提示：**因空间位阻而导致的，酸碱间质子传递速率的减慢是不可察觉的。由于空间位阻而导

致的酸性降低是一种基态的，热力学上的影响。

若 HA 共轭碱的孤对电子可通过共振而得到稳定，则 HA 的酸性将变得更强(参照 PhOH 和 EtOH, PhNH_3^+ 和 Et_3NH^+ , 以及 $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}_2$ 和链烷烃)。若共轭碱的孤对电子与羰基共轭, HA 的酸性将变得特别强, 当与两个羰基共轭时将变得更强(参照丙酮和丙二酸二乙酯)。最常见的负离子稳定基即为 C=O 基团, 但硝基 (-NO₂) 与砷基 (-SO₂R) 也是很好的负离子稳定基(参照 CH_3NO_2 , CH_3COCH_3 和 $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{CH}_3$)。硝基具有比羰基更强的吸电子诱导效应, 是比羰基更好的负离子稳定基。

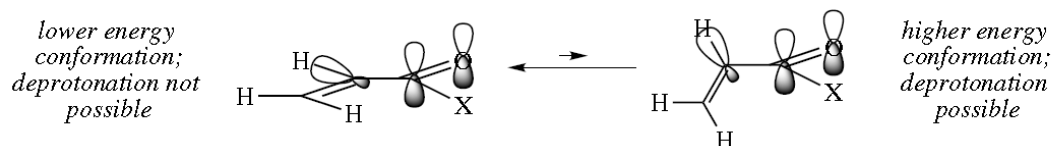
对于给定的 A 原子, A-H 键 s 成分越高酸性越强; 也就是说, A (sp) -H 酸性强于 A (sp²) -H (参照 pyrH^+ 与 R_3NH^+ 以及乙炔, 苯和链烷烃)。对于共轭碱的孤对电子, sp 杂化轨道的能量低于 sp³ 杂化轨道。

对于非芳香性的酸 HA 来说, 如果它的共轭碱具有芳香性, 那么它的酸性将增强(参照环戊二烯与丙烯)。反过来, 质子化后会丧失芳香性的物质将是很弱的碱(比如吡咯)。

你可以使用这些规律和列表中的酸常数来推测陌生物质的 pK_a。了解 pK_a 值是很重要的, 因为有机反应的第一步往往是质子转移, 而你需知道化合物中的哪个质子最可能发生转移。

羰基化合物可能是最重要的酸性有机物, 所以有必要指出一些影响其酸性的因素。羰基化合物的能量在很大程度上取决于其 $\text{R}_2\text{C}^+-\text{O}^-$ 共振式的能量。-R 稳定该共振式(通过共享孤对电子、超共轭效应或共轭效应)的能力越大, 羰基化合物的能量越低。虽然 C^+-O^- 共振式的重要性低于相应烯醇, 但在能量上大多和相应烯醇相同。羰基化合物的酸性与其能量密切相关(因为化合物的酸性是由质子化形式与去质子化形式间的能量差决定的): 羰基化合物的能量越低, 它的酸性就越弱(有特例)。因此, 常见羰基化合物酸性排序如下: 羧酸盐 < 胺 < 酯 < 酮 < 醛 < 酸酐 < 酰氯。

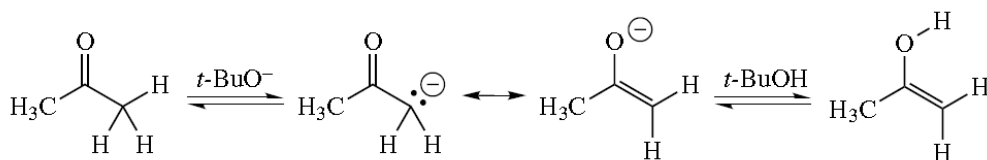
***常见错误提示:** α , β -不饱和羰基化合物中 α 碳原子的酸性并不是特别强。C=O π 键更倾向于与 C=C 双键共面并共轭。 α 碳上脱质子之前会有一个不利的构象转化。注意 α , β -不饱和羰基化合物中 α 碳的酸性低于其相应的饱和同类物, 与常见规律“其他条件不变时, C (sp²) 比 C (sp³) 酸性强”相反。



讨论化合物的碱性通常比讨论酸性更容易。在这本书中, 碱的 pK_b 被定义为其共轭酸的 pK_a。(这种定义不同于标准—— $\text{pK}_b = 14 - \text{pK}_a$ 。标准定义比上面的定义更复杂, 因为它需要你为了完全相同的性质记忆两套数值。注意不要在其他场合使用本书的定义, 你将很容易被误解。)例如, 根据这本书的定义, NH_3 的 pK_b 是 10 (因为 NH_4^+ 的 pK_a 是 10), pK_a 是 35。碱的强度与其共轭酸的强度密切相关。增强酸性的因素减弱碱性, 而减弱酸性的因素增强碱性。例如, EtS^- 比 EtO^- 的碱性弱, 因为 EtSH 的酸性强于 EtOH 。

1.2.2 互变异构现象

当丙酮被脱去一个质子, 得到一个碳原子上带有孤对电子和负形式电荷的化合物。可以画出一个孤对电子和负形式电荷均在氧上的共振式。当然, 负离子的真实结构是这两个共振式的加权平均。如果这个负离子与 H^+ 反应, H^+ 可能与 O 或 C 连接。如果质子与碳相连则重新得到丙酮, 如果质子与氧相连, 则能够得到一个仅在氢的连接位置以及相关 π 体系与丙酮不同的化合物(烯醇)。丙酮与烯醇互称为互变异构体。

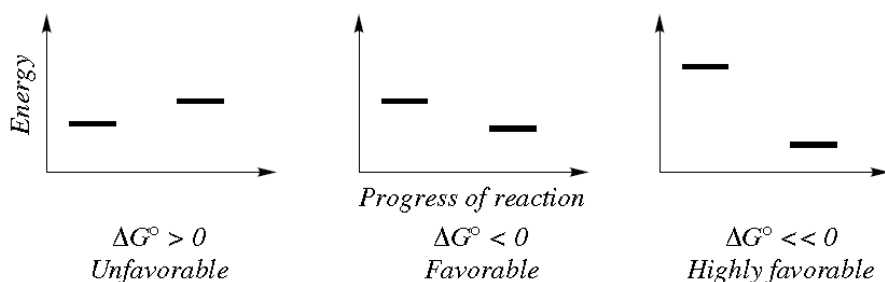


互变异构体是异构体的一种。与共振式明显不同，它们具有不同的 σ 骨架。最重要的互变异构体是羰基化合物—烯醇互变异构体，正如之前的例子。互变异构是一种在酸性或碱性条件下快速转化的化学平衡；不要把它与根本不是化学平衡的共振弄混。

1.3 热力学与动力学

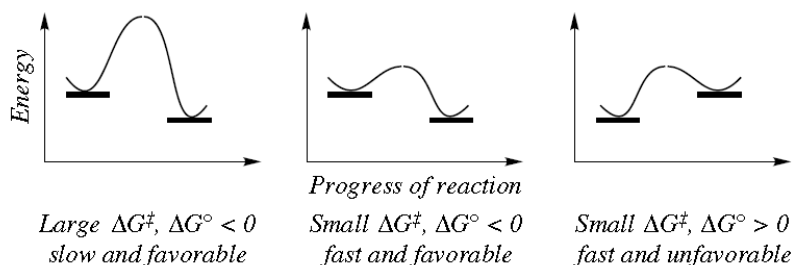
能量与速率是反应机理的两个重要方面。一个反应可以用自发或非自发，快或慢，可逆或不可逆来描述。这些术语都是什么意思？

一个自发反应是指反应的 Gibbs 自由能变 (ΔG) 小于零 (产物的自由能低于反应物的自由能)。若自由能变大于零则反应非自发。反应的自由能变可由其焓变 (ΔH) 和熵变 (ΔS) 依 $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ 计算得到。在实际工作中，焓变而非自由能变常用来判断反应是否自发，因为焓变较易测量，并且在常温下 (低于 100°C) $T\Delta S$ 一项的数值与 ΔH 相比可以忽略不计。 $\Delta H < 0$ 的反应为放热反应， $\Delta H > 0$ 的反应为吸热反应。



当然，反应物需要经过一个能垒才能转化为产物；如果不存在能垒，则产物不可能存在。反应物到达能垒顶端所需的能量称为活化能 (E_a)。反应物在能垒顶端的存在形式称为过渡态 (TS)，既可以回到反应物，又可以转化为产物。反应速率由活化能的大小决定，而不是反应物与产物间的能量差。反应活化能高，反应速率慢；反应活化能低，反应速率快。

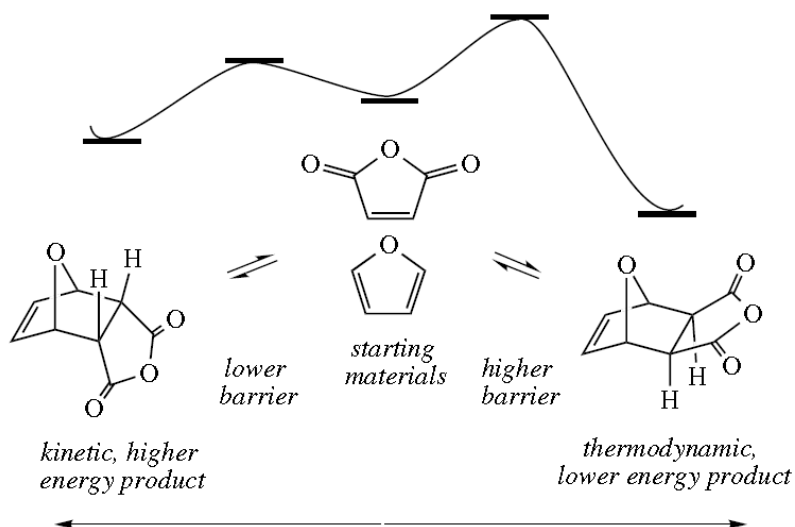
***常见错误提示：**反应速率 (取决于活化能) 和整个反应的能量效应 (取决于自由能变) 互不相关。一个快速、非自发的反应和一个缓慢、自发的反应都有可能存在。前者如水对 π 键加成生成水合物。后者如汽油与氧气在室温下反应，生成水和 CO_2 。产物的能量并不一定影响反应的活化能。



当正逆反应速率相同，反应到达化学平衡。存在化学平衡的反应称为可逆反应。原则上，所有的反应都是可逆反应，但实际上一些反应的平衡大大倾向于产物一方，以至于到达平衡时检测不到剩余的反应物。有一个经验规则，如果反应的平衡常数大于 1000，则将该反应视为不可逆反应。通过除去气态、难溶或低沸点的产物，也可以使反应的变得不可逆 (Le

Ch[^]atelier 原理)。当反应物与一种或多种产物到达平衡时，它们之间的比例由其自由能差决定。如果并未建立平衡，则比例不一定与自由能差有关。

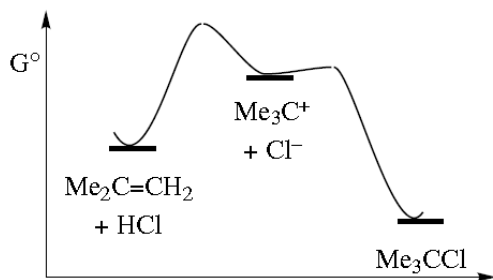
***常见错误提示：**如果一个反应能够得到两种产物，转化得快的（动力学产物）不一定是能量最低的（热力学产物）。例如，马来酐与呋喃反应生成三环产物。如果跟踪反应历程，可以发现一开始生成的是空间拥挤程度大、能量高的内型产物，但随着反应进行，内型产物逐渐转化为空间拥挤程度小、能量低的外型产物。动力学产物随时间逐渐消耗的原因在于，在反应物、动力学产物和热力学产物的平衡体系中，平衡有利于能量低的产物。然而，也有不少动力学产物未与热力学产物建立平衡的情况，此时则检测不到热力学产物。在一些反应中，热力学产物也是生成较快的产物。有机化学的一大乐趣即是设计反应条件，使得仅有热力学产物或动力学产物生成。



起初得到相当数量的热力学产物与动力学产物。然而，如果反应体系中有足够的能量，动力学产物就能够与热力学产物建立一个平衡，最终完全转化为热力学产物。

很多反应经过不稳定、高能量、存在时间短的中间体（比如碳正离子）。中间体在反应能量坐标图上处于“波谷”。不要将其与过渡态（处于反应能量坐标图的“波峰”）弄混。过渡态存在时间极短，小于一个分子振动周期，所以不能被分离出来；然而中间体的存在时间超过分子振动周期的 5 倍，能够达到毫秒级甚至分钟级。有些反应并不经过中间体，也有些反应经过许多中间体。

关于过渡态的信息很难获取，因为它们的存在时间小于 10^{-14} 秒，但过渡态提供的信息对于了解相对比率等十分重要。**Hammond** 假设规定，过渡态的结构与其前后两种基态化合物（反应物，中间体或产物）中能量更高的一种相近。化合物能量越高，其结构与过渡态越接近。例如，思考异丁烯与 HCl 的反应。这个反应经过一个高能量的中间体——碳正离子。速控步为碳正离子的生成。**Hammond** 假设认为生成碳正离子的过渡态的势能高低与碳正离子的稳定性有关；因此，反应速率与碳正离子的稳定性有关。

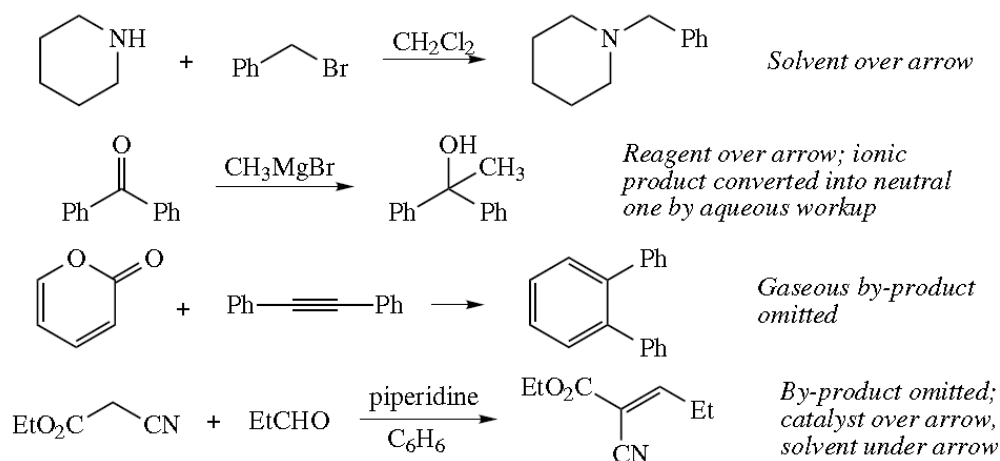


***常见错误提示:** Hammond 假设将过渡态的结构和能量与过渡态前后两种基态化合物中能量较高的一种联系起来。因此, 放热反应的过渡态与该反应的产物有较大区别, 因为放热反应中产物的能量低于反应物的能量。

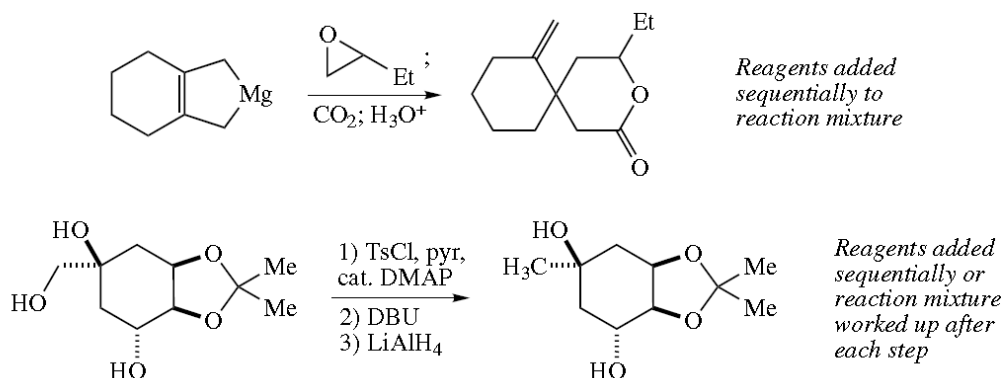
在有机化学中, “稳定”是个模棱两可的术语。当我们说一个化合物是“稳定”的, 有时是指它的能量很低, 比如“它是热力学‘稳定’的”; 但有时是指它转化为其他物质的能垒很高, 比如“它是动力学‘稳定’的”。例如, 苯和四叔丁基四面体烷都是非常稳定的, 前者动力学和热力学上都很稳定, 而后者只是动力学上稳定而热力学上不稳定。一些其他的化合物, 如半缩醛, 是热力学上稳定而动力学上不稳定的。总的来说, “稳定”常常指“动力学上稳定”, 但你自己应该明白那是什么意思。如果遇到问题, 多提问。

1.4 书写机理起步

书写有机反应式的三个习惯性特点常使学生摸不到头脑。第一, 书写在箭头上下的化合物有时是计量的试剂, 有时是催化剂, 有时只是溶剂。第二, 有机反应式常常不配平。反应式右方的盐、水、或气态产物常常被略去(但左边的通常不省略)。配平反应方程式有利于判断反应的类型, 并且可以缩小机理的选择范围。第三, 写在反应式右方的产物常常是经过溶剂操作后的产物。溶剂操作将产物离子转化为中性分子。要了解这些惯例。



试剂被分号隔开意味着按顺序依次加入。若试剂被标号排序, 则指依次投料或每步操作后将产物分离出来再进行下一步反应。

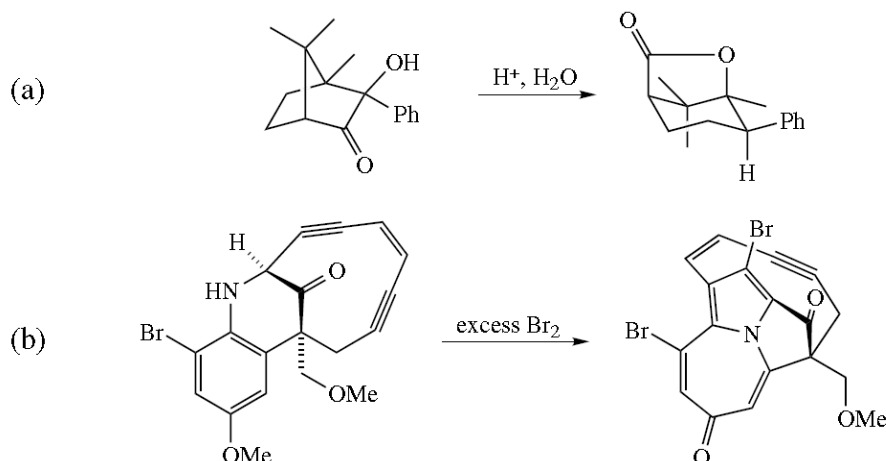


化学反应包含成键情况的变化, 所以在书写机理时最重要的一点即是确定在反应过程中成键与断键的位置。按照以下步骤去做, 这将变得很简单: 尽可能地按顺序给反应物中的每个非氢原子标号, 然后通过原子连接顺序与成键情况找出产物中与之相对应的原子, 并使发

生变化的键的数目最小。记得给羰基氧和酯中的两个氧原子标号,不要忘了 Grossman 规则! 观察反应物或产物中特定碳上氢的数目有助于给原子标号。有时配平反应式也会提供标号的线索。

一些学生不愿意花时间给原子标号,但标号的重要性再怎么强调也不过分。如果不标号,你将不容易确定成键与断键的位置,不知道成键情况如何变化就没法写机理! 确定成断键位置所节省下的时间足够弥补在标号上投入的时间。

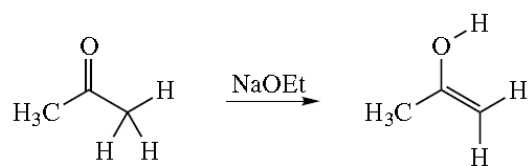
Problem 1.4. Balance the following equations and number all atoms other than H in the starting materials and products.



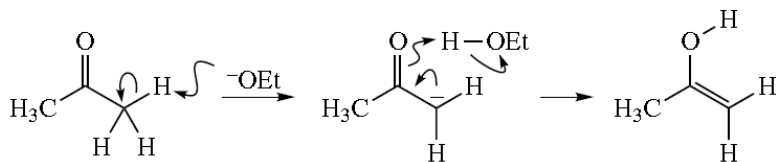
给原子标号之后,列出所有在非氢原子间需要形成或断裂的 σ 键。不用列出与氢原子相连的键和 π 键! 这一步有助于你将精力放在重点上: 反应物转化为产物过程中的成键情况变化。不要担心反应物和产物看起来很不一样; 重要的是原子之间的键的变化。仅仅变动几根键, 产物看起来就和反应物差很多了。

Problem 1.5. Make a list of all σ bonds made and broken between atoms other than H in the two preceding reactions.

为什么不列出 π 键呢? 因为 π 键会自然而然地随 σ 键的形成与断裂而移动。为了证明这一点, 想象在碱性条件下丙酮与相应烯醇的互变异构。



你可能会说变化的重点在于 π 键从 $C=O$ 转化为 $C=C$ 。 π 键迁移是事实, 但它并不能告诉你需要进行的机理步骤。如果只考虑 σ 键, 你会发现需要断裂一个 $C-H$ σ 键, 形成一个 $O-H$ σ 键。因为处于碱性环境中, 所以反应的第一步很可能是碱脱去碳上的一个质子形成烯醇盐, 从而断开了 $C-H$ σ 键。之后碱性的氧负离子夺走乙醇的质子, 形成新的 $O-H$ σ 键。形成或断裂适当的 σ 键之后, π 键自然会迁移到适当的位置。



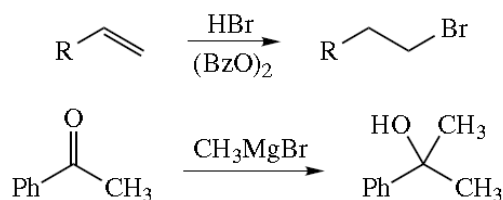
看到了吧，遵循 Grossman 规则将会给判断 σ 键的成断情况带来多么大的方便。

为什么不列出与 H 相连的 σ 键的变化情况呢？因为与 H 相连的 σ 键比其他 σ 键更容易形成或断裂，特别是在极性反应中；在形成或断断重原子间的 σ 键时，你将常常需要形成或断裂必要的与 H 相连的 σ 键。当完成重原子间 σ 键的形成与断裂后，仍没有得到产物时，注意一下与 H 相连的 σ 键。

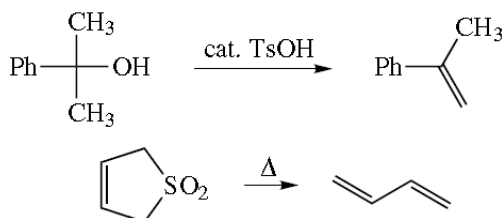
1.5 宏观变化的分类

如果无法将有机反应进行分类，有机化学看起来就像是一个杂乱无章的资料库。按照宏观变化分类是将反应进行分类的方法之一，即按照反应物与产物的关系进行分类。一共有四种基本反应类型：加成反应，消除反应，取代反应和重排反应。

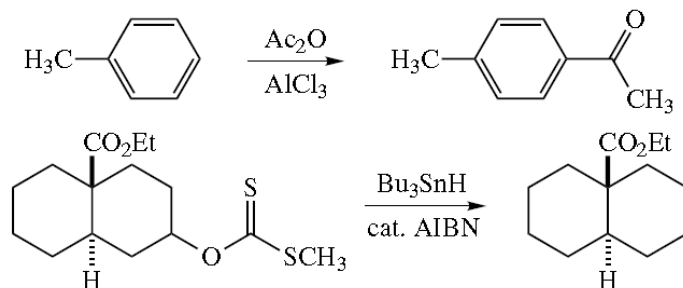
在加成反应中，两种反应物结合生成一种产物。通常，一种反应物中的一根 π 键被两根新的 σ 键取代。



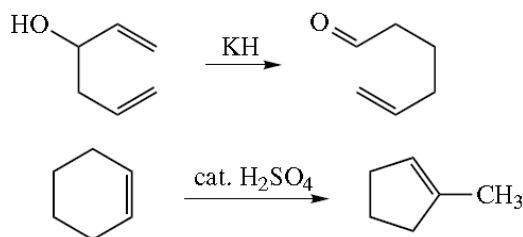
在消除反应中，反应物一分为二。通常是反应物中的两根 σ 键被一根新形成的 π 键取代。



在取代反应中，反应物中靠 σ 键连接的一个原子或原子团被另一个原子或原子团取代。



在重排反应中，从一种反应物得到结构不同的一种产物。



一些反应按照上面的方法能够归入不止一类。例如，酯与格氏试剂生成醇的反应既可以归为取代反应，又可以归为加成反应。记住这些分类方法都是人为制定的。在参与反应之前，化合物可不会考虑自己被人们归入哪一类。

1.6 机理的分类

根据反应进行时所依照的机理进行分类，是将反应分类的另一种方法。本书即是通过这种分类方法组织材料的。然而，不要只见树木（机理步骤），不见森林（宏观变化）。两种分类方法各有优势，应灵活掌握。

有机反应机理有四种基本类型：极性机理，自由基机理，周环机理，金属催化或以金属为媒介的机理。

极性反应通过电子从高密度位置向低密度位置流动而进行，或从充满的轨道流向空轨道。极性反应可进一步分为两种：在酸性条件下进行或在碱性条件下进行。

自由基反应通过单电子的转移进行。新键通常由一个半满轨道中的单电子和一个全满轨道中的电子形成。自由基反应通常是链反应，但也不全是。

周环反应的特点是成环过程中电子发生转移。

金属催化和以金属为媒介的反应需要一种过渡金属。不过一些过渡金属化合物（比如 TiCl_4 , FeCl_3 ）在有机反应中仅作 Lewis 酸，还有一些（如 TiCl_3 , SmI_2 ）被用作单电子还原剂，像 Na 和 Li 一样；这些化合物促进的反应可归入极性酸催化反应、周环反应或自由基反应中。

按照机理分类与按照宏观变化分类互不相关。例如，取代反应能够以极性酸催化、极性碱催化、周环或金属催化机理进行，而以极性碱催化机理进行的反应可以是加成、取代、消除或重排反应。两种分类方式对于确定反应的机理类型都很重要，因为知道机理和宏观变化的分类有助于排除某些机理并给出其他思路。例如，在碱性条件下，芳香取代反应仅能通过以下三种机理发生：亲核加成—消除，消除—加成或 $\text{S}_{\text{RN}}1$ 。如果你知道机理和宏观变化的分类，你的选择范围将会相当小。

1.6.1 极性机理

在极性反应中，亲核试剂与亲电试剂发生反应。此外，大多数极性反应是在酸性或碱性条件下进行的。

“亲电试剂”“亲核试剂”这两个术语既可以指整个分子，也可以指分子中的特定原子或官能团。它们的双重含义可能会被弄混。

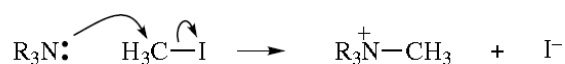
极性反应中最重要的两个概念是“亲电试剂”与“亲核试剂”，不过它们也可用在自由基反应或周环反应中。

1.6.1.1 亲核试剂

亲核试剂是指具有能量相对较高，且能用于成键的电子对的化合物。亲核试剂可以是阴离子或中性分子，共有三种：孤对电子亲核试剂， σ 键亲核试剂和 π 键亲核试剂。

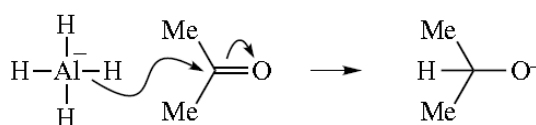
对亲核试剂的分类标准完全是人为规定的。自然界本身并不考虑亲核试剂是哪一类。区分它们的目的在于让你容易注意到亲核原子或官能团。

孤对电子亲核试剂含有带有孤对电子的原子。孤对电子用来与亲电原子成键。醇(ROH), 醇盐(RO⁻), 胺(R₃N), 卤离子(X⁻), 硫醇(RSH), 硫醚(R₂S)和磷(R₃P)都是孤对电子亲核试剂的例子, 也包括羰基氧。当这些化合物作为亲核试剂参与反应, 产物中亲核原子的形式电荷上升1。



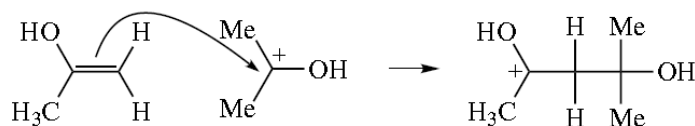
弯箭头用来表示反应中电子从亲核试剂流向亲电试剂。箭头应从用于成键的孤对电子开始, 指向亲电原子或两原子之间新键形成的位置。

·σ键亲核试剂含有金属与非金属之间的键。这根键中的电子被用来在非金属与亲电试剂间成键。亲核原子的形式电荷不变, 金属的形式电荷上升1。亲核原子可能是杂原子(如NaNH₂或KOH), 碳(如格氏试剂), 有机锂试剂(RLi), Gilman试剂(R₂CuLi)(依次存在C-Mg, C-Li和C-Cu键)或氢(如金属氢化物NaBH₄或LiAlH₄)。



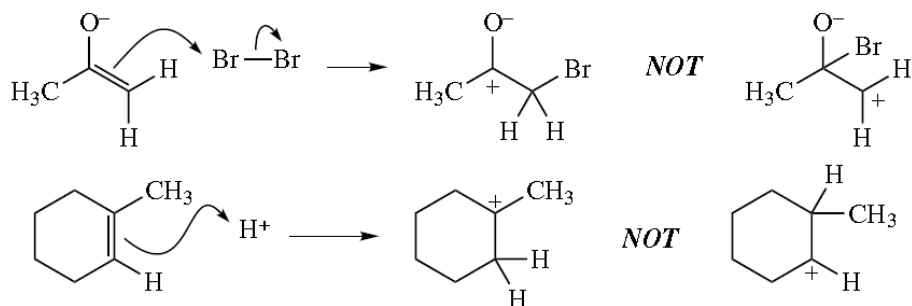
金属与非金属间的键极化程度很大(E-M), 常被视为离子键(E-M⁺); 因此, PhC≡C-Li, H₃C-MgBr和LiAlH₄有时被写为PhC≡C⁻, H₃C⁻和H⁻。照这个说法, σ键亲核试剂实际上都是孤对电子亲核试剂。

·π键亲核试剂使用π键中的电子对, 通常是C=C键, 在亲电原子与原π键中一个原子之间成键。亲核原子的形式电荷与电子总数均未发生变化, 但原π键中的另一个原子变得缺电子, 形式电荷上升1。简单烯烃或芳烃的π键具有弱亲核性; 直接与杂原子相连的π键, 如烯醇盐(C=C-O⁻), 烯醇(C=C-OH), 烯醇醚(C=C-OR)和烯胺(C=C-NR₂)都是更好的亲核试剂。



原则上, 烯烃中的任何一个sp²杂化的碳原子都可以与亲电试剂成键。但如果烯烃是不对称的, 总有一个亲核性更强的碳原子。

***常见错误提示:** 烯烃与亲核试剂成键后总是生成最稳定的碳正离子。在π键与杂原子直接相连的烯烃(烯醇盐, 烯醇, 烯醇醚, 烯胺)中, β碳原子(并未与杂原子相连)具有亲核性, 而α碳原子(与杂原子相连)不具有亲核性。在烷基取代的烯烃中, 取代少的碳亲核性更强, 在π键与亲电试剂反应后, 取代多的碳变得缺电子。



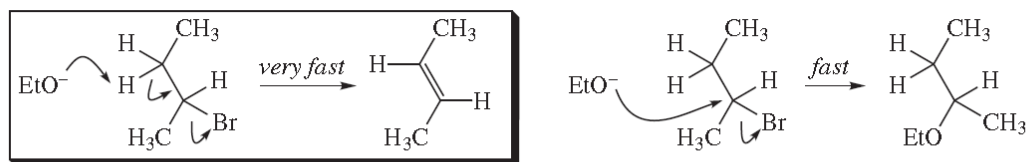
不同的化合物亲核性不同。化合物的亲核性可通过其在 25°C 的水中与 CH_3Br 的反应性来测量。亲核性与碱性有一定关系，碱性可通过与 H^+ 的反应性来测量，但二者有些不同。 CH_3Br 不带电荷，体积相对较大，并且具有能量相对较高的 LUMO (最低未占用分子轨道)。另一方面， H^+ 带电荷，体积较小，并且具有能量相对较低的 LUMO。此外，亲核性 (化合物与 CH_3Br 的反应速率) 是动力学性质，而酸性 (始终存在于化合物质子化与非质子化形态间的平衡) 是热力学性质。因为这些区别，一些碱是弱的亲核试剂，反之亦然。增强碱性通常使亲核性同时增大，除了以下几种情况：

沿周期表向下，亲核性递增而碱性递减，因此， I^- 是一个好的亲核试剂，而 Cl^- 亲核性一般； Et_2S 是很好的亲核试剂，而水的亲核性很弱。对于阴离子 (例如 I^- 与 Cl^- 相比)，出现这个趋势的原因是质子溶剂，如甲醇 (过去亲核性是在这种溶剂中测量的)，能够与较小的阴离子形成更多的氢键，减弱它们的亲核性。这个推断的证据是，在非质子溶剂或气相中， Cl^- 的亲核性略强于 I^- 。对于中性分子 (如 Et_2S 与 Et_2O)，原子序数越大，电负性越小，在空间上越容易接近 (键长更长)，由此可以解释其亲核性顺序。

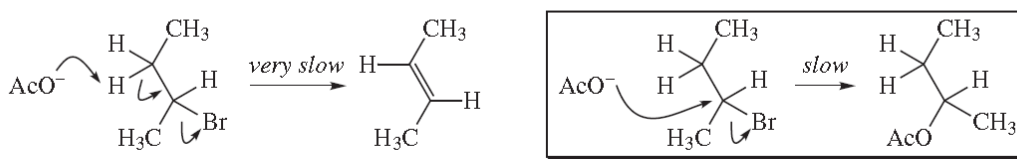
亲核性随亲核原子的空间拥挤程度增大而迅速减小，而碱性只是轻微减小。因此，虽然乙氧基负离子 ($\text{pK}_b=17$) 既是好的碱，又是好的亲核试剂，而叔丁基负离子 ($\text{pK}_b=19$) 只是好的碱，却是很差的亲核试剂。

电荷的离域会使碱性大大减弱，并在一定程度上减弱亲核性。例如，乙氧基负离子 ($\text{pK}_b=17$) 可以比乙酸根 ($\text{pK}_b=4.7$) 在更低的温度下与二级丁基溴反应，但乙氧基负离子更多的是作为碱参与反应，通过 $\text{E}2$ 消除 (见第二章) 得到 2-丁烯，而乙酸根多是作为亲核试剂参与反应，通过 $\text{S}_\text{N}2$ 取代反应得到乙酸二级丁酯。乙酸根的亲核性与碱性均弱于乙氧基负离子，所以需要更高的反应温度，但当它参与反应时，取代产物的比例更高，因为乙酸根的碱性远小于乙氧基负离子，而亲核性只是略小于乙氧基负离子。同样地，简单酯的烯醇盐 ($\text{pK}_b=25$) 与二级卤代烃 (如异丁基溴) 反应主要得到消除产物，而丙二酸盐 ($\text{pK}_b=14$) 需要更高的温度才能与异丁基溴反应，但主要得到取代产物。

EtO⁻ is both more basic and more nucleophilic than AcO⁻ ...



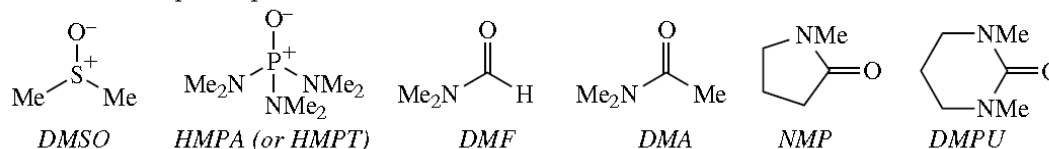
... but it is a lot more basic and only somewhat more nucleophilic ...



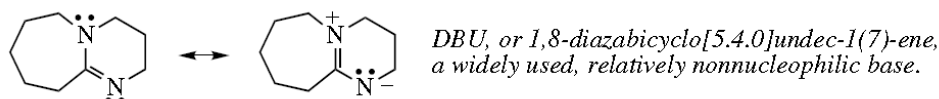
... so the proportion of nucleophilicity to basicity is greater for AcO⁻ than for EtO⁻.

在偶极非质子溶剂（一些极性、液态、低粘度并且不具有酸性质子的化合物）中，因为不存在氢键，所以阴离子的反应活性很高；它们的亲核性与碱性均有增强，并且亲核性提高得更多。例如，由于强的溶剂效应，F在水中反应性很弱，但在 DMSO 中它可作为亲核试剂与卤代烷反应。常见的偶极非质子溶剂有：DMSO, HMPA, DMF, DMA, NMP, DMPU 和吡啶，但不包括水和乙醇，注意：因为只是为了书写机理，所以知道某种溶剂是偶极非质子溶剂远比知道它的结构更重要！

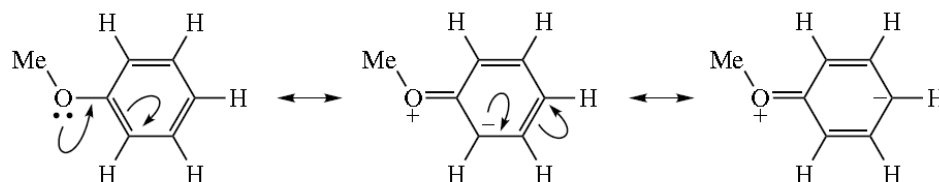
Some common polar aprotic solvents:



非亲核性碱在有机化学中扮演特殊角色，认识一些常用非亲核性碱很有必要：**t-BuOK**, **LiN(i-Pr)₂**(即 LDA), **LiN(SiMe₃)₂**(即 LiHMDS), **KN(SiMe₃)₂** (即 KHMDS), **NaH** 和 **KH**, **EtN(i-Pr)₂**(即 Hunig 碱)以及 **DBU** (一种脒碱)。除了 DBU 和金属氢化物，这些碱大多数空间体积很大，DBU 对一级卤代烷具有一定的亲核性，金属氢化物因动力学原因不具有亲核性。再次强调，记住这些化合物的性质比记住它们的结构更重要。



有时很难判断化合物中的亲电位点与亲核位点。这种情况下，遵循 **Meier 规则**：当有疑问的时候，标出所有的孤对电子，并且画出共振式，直到有思路。化合物的次优共振式通常示出其亲核或亲电位点。例如，在茴香醚的共振式中，可以很容易地看出亲核反应只发生在甲氧基的邻对位，而不发生在间位的原因；同样，通过丙酮的次优共振式可以看出其亲电位点是碳原子。



在酸性条件下出现的亲核试剂与碱性条件下的有很大不同。

一般的孤对电子亲核试剂是很好的碱 (**RO⁻**, **RC≡C⁻**, **RS⁻**, **R₂N⁻**)，仅能在碱性条件下存在。而弱碱性的孤对电子亲核试剂（卤离子，**RCO₂⁻**, **RSO₃⁻**, **R₂S**, **R₃P**) 在酸性或碱性条件下都能存在。水和醇在酸性或碱性条件下都能存在，但在碱性条件下，没等与亲电试剂反应它们就会被脱去质子，而在酸性条件下则不是这样。在酸性条件下，胺以铵盐形式存在，不再具有孤对电子，所以在与亲电试剂反应之前，它们必须经过一个不利于产物的平衡脱去质子。

大多数的 σ 键亲核试剂 (**PhMgBr**, **CH₃Li**, **LiAlH₄**, **NaBH₄**) 都是很强的碱，所以它们通常只能在碱性条件下使用。少数 σ 键亲核试剂能够在酸性条件下存在：**Lewis 酸亲核试剂**（比如 **AlMe₃**, **ZnEt₂** 和 **i-Bu₂AlH**）和一些非 **Lewis 酸氢负离子源**（如 **NaBH(OAc)₃** 和 **NaBH₃CN**）。

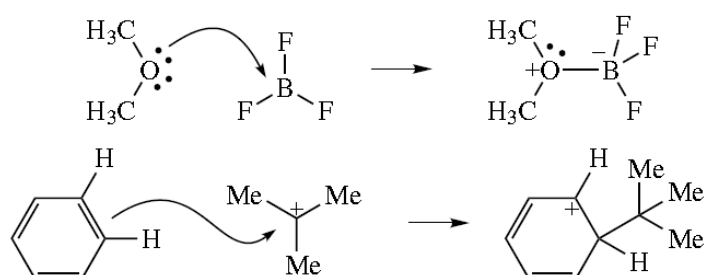
大多数的 π 键亲核试剂（烯醇，烯醇醚，烯胺以及简单的烷基取代的烯烃和芳烃）在酸性和碱性条件下都能存在。在 π 键亲核试剂中，只有烯醇盐和烯胺有足够的反应性在碱性

条件下与常见的亲电试剂反应。

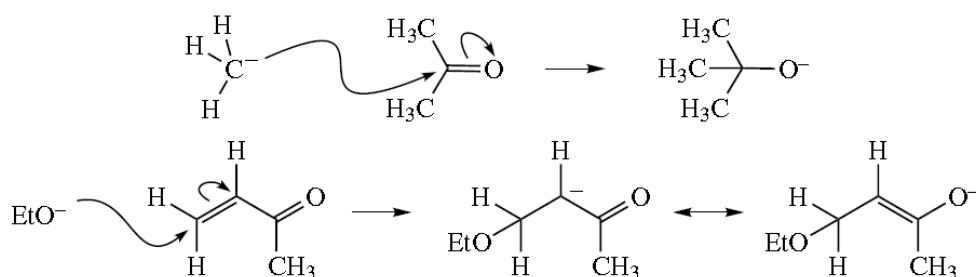
1.6.1.2 亲电试剂与离去基团

亲电试剂是指具有能量相对较低，并可用于成键的空轨道的化合物。亲电试剂可以是阳离子或中性分子，分为三类：**Lewis 酸亲电试剂**， **π 键亲电试剂**和 **σ 键亲电试剂**。

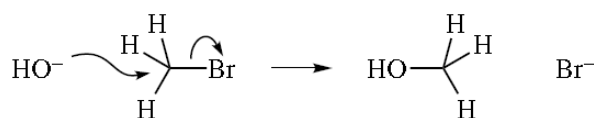
Lewis 酸亲电试剂具有一个非八隅体的原子 E，该原子上有低能量的未成键轨道，通常是 p 轨道。亲核试剂上的一对电子被用来与 E 成键，使其达到八隅体。E 的形式电荷降低 1。碳正离子，硼化合物和铝化合物是常见的 Lewis 酸亲电试剂。



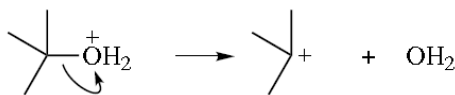
在 π 键亲电试剂中，亲电原子 E 达到了八隅体，但它通过 π 键与一个能够接受一对电子的原子或原子团相连。 π 键亲电试剂通常具有 C=O, C=N 或 C≡N 键，其中电负性小的原子是亲电原子。若 C=C 和 C≡C 与亲电原子相连，则其也具有亲电性。其他的 π 键亲电试剂还有 SO₃ 和 RN=O 等。某些阳离子亲电试剂归入 Lewis 酸亲核试剂还是 π 键亲核试剂，取决于它使用最优共振式还是次优共振式（如 R₂C=O⁺H ↔ R₂C⁺-OH，或 H₂C=N⁺Me₂，RC≡O⁺，O=N⁺=O，N≡O⁺）。当亲核试剂进攻 π 键亲电试剂时， π 键断裂，电子流向 π 键另一端的原子，使其形式电荷下降 1。



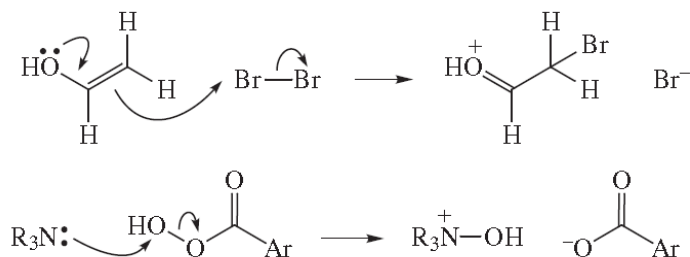
σ 键亲电试剂具有 E-X 的结构。亲电原子 E 已达到八隅体，但它通过 σ 键与一个原子或原子团 X 相连，X 被称为离去基，有带着 E-X 键的电子离去形成独立分子的倾向。亲核试剂使用自身的一对电子与亲电原子 E 成键，自身的形式电荷上升 1。同时，X 带着 E-X 键的电子离去，自身的形式电荷下降 1。总的来看 E 的电子总数不变。



σ 键亲电试剂可被进一步分为三类：亲电原子为碳的，亲电原子为杂原子的和亲电原子为氢的 Brønsted 酸。第一类 σ 键亲电试剂包括卤代烷，烷基磺酸盐，拟卤素化合物，氧鎓离子和硫鎓离子（如 R₃S⁺）。在没有亲核试剂参与的情况下，第一类 σ 键亲电试剂可能自发断开 C-X 键，产生碳正离子。



常见的第二类 σ 键亲核试剂包括溴和其他卤素单质，过氧酸 (RCO_3H ，过氧键中的末端氧具有亲电性)， RSX 和 RSeX (X 为溴或氯， S 或 Se 具有亲电性)。第二类 σ 键亲核试剂不会自发断开 E-X 键，因为 E 往往电负性较大而不能接受正电荷。



多取代的卤代烷，如四溴化碳和六氯乙烷，均是亲电试剂，卤原子而非碳原子具有亲电性。因为作为离去基的 Br_3C 和 Cl_3CCl_2 都是相当弱的碱（吸电子诱导效应使其稳定），同时碳原子被体积较大的卤原子包围，难以与亲核试剂接触。

离去基的离去能力各有不同，并与离去基的碱性密切相关：离去基的碱性越弱，离去能力越强。通常只有好的离去基（如表 1.5）才能在 $\text{S}_{\text{N}}2$ 取代反应中以合理的速率离去。一般或较差的离去基可以被相邻的负电荷“推出去”，就像羰基化合物的加成—消除反应一样。

***常见错误提示：** H^- 、 O^{2-} 和不稳定的碳负离子是很差的离去基团，永远不能在反应中离去！

TABLE 1.5. Approximate order of leaving group ability

Excellent to good leaving groups	$\text{p}K_{\text{b}}$	Fair to poor leaving groups	$\text{p}K_{\text{b}}$
N_2	< -10	F^-	+3
CF_3SO_3^- (TfO^-)	< -10	RCO_2^-	+5
I^-	-10	$-\text{C}\equiv\text{N}$	+9
Br^-	-9	NR_3	+10
ArSO_3^- (e.g., TsO^-)	-7	RS^-	+11
Cl^-	-7	stabilized enolates	+9 to +14
RCO_2H	-6	HO^-	+15
EtOH	-2.5	EtO^-	+17
H_2O	-1.5	simple enolates	+20 to 25
		R_2N^-	+35

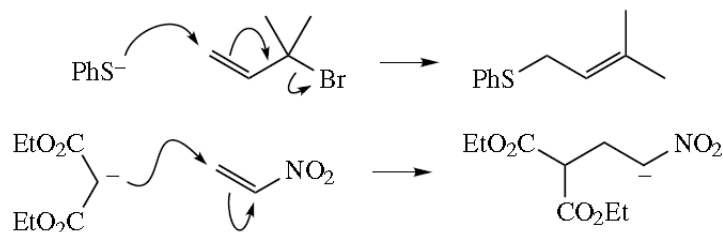
用 $\text{p}K_{\text{b}}$ 值判断离去基的离去能力不总是正确的。例如，虽然 $-\text{NR}_2$ 的 $\text{p}K_{\text{b}}$ 为 35， $-\text{C}\equiv\text{CR}$ 的为 25，但在碱性水溶液中可以将酰胺水解，却不能将炔酮 ($\text{RCOC}\equiv\text{CR}$) 水解。我们可以这样解释这个看似矛盾的问题：酰胺的氮原子在离去前已经被质子化，所以离去基不再是 $-\text{NR}_2$ 而是 HNR_2 ($\text{p}K_{\text{b}}=10$)。因为同样的原因， $-\text{CN}$ 的离去能力比 $\text{p}K_{\text{b}}$ 显示的要高。亲电试剂的结构，带相反电荷的金属离子和反应中间体的性质都是影响离去基离去能力的重要因素。

环张力的缓解可以增强离去基的离去能力。例如，环氧化物与亲核试剂反应很容易生成 $\text{NuCH}_2\text{CHRO}^-$ ，即使通常的醇盐是很差的离去基团。

你可能发现了， $\text{C}=\text{C}\pi$ 键既可作亲电试剂又可作亲核试剂。如何分辨一个烯烃是亲电的还是亲核的呢？烯烃是有机化合物中的“变色龙”：它们的反应性取决于与它们相连的基团。与亲电性基团例如 ($-\text{CR}_2^+$ ， $-\text{COR}$ ， $-\text{CO}_2\text{R}$ ， $-\text{C}\equiv\text{N}$ ， $-\text{NO}_2$ ，或 $-\text{CH}_2\text{X}$ (X 为离去基)) 相

连的烯烃或芳烃是亲电性的。与亲核性基团（例如 RO⁻、R₂N⁻或-CH₂MgBr）相连的烯烃或芳烃是亲核性的。简单的烯烃或芳烃也是亲核性的。

***常见错误提示：**被亲电性基团取代的烯烃和芳烃的 β 碳原子是亲电性的（即未与亲电性基团直接相连的碳原子），而不是 α 碳原子，因为 π 键中的电子最终需要处于 α 碳原子上，才能与亲电性基团作用。这种情形与被给电子基取代的烯烃相似，同样是 β 碳原子成为反应位点。



当遇到足够强的亲核试剂，亲核性的烯烃可作为亲电试剂；当遇到足够强的亲电试剂，亲电性的烯烃可作为亲核试剂。例如，有机锂试剂（RLi）能够与“亲核性的”乙烯反应，“亲电性的”2-环己烯酮的 C=Cπ 键能够与溴发生加成。这些反应再次证明了烯烃是有机化学中的“变色龙”。

***常见错误提示：**不要将形式电荷与亲电性弄混！思考 CH₂=O⁺CH₃。负电性的氧原子带有一个正的形式电荷，但它并没有缺电子性，所以认为它有亲电性是毫无道理的。画出它的共振式，H₂C⁺-O-CH₃。氧原子是电中性的，正形式电荷在碳上，而且碳具有缺电子性。考虑两种共振结构，哪个原子更可能被亲核试剂进攻？碳还是氧？将同样的思路用在 Me₂N⁺=CH₂，Me₃O⁺和 PhCH₂=N⁺(O⁻)Ph 上。通常，已达到八隅体，并带有一个正形式电荷的杂原子并没有亲电性，它所连接的电正性更强的原子才具有亲电性。一个常见的典型例子是 H₃O⁺，其中含有带有一个正形式电荷的氧原子，但真正的亲电试剂是 H。

卡宾是一种存在时间极短的有机物，从形式上看既有亲电性又有亲核性，但亲电性主导它的反应性。卡宾是二价六电子的化合物（CR₂），碳上有一对孤对电子。你可以将它看作 ±CR₂ 或：CR₂（“±”并不代表形式电荷）。人们最熟悉的卡宾是二氯卡宾（CCl₂），是 CHCl₃ 在强碱中产生的，可用于与烯烃反应生成二氯环丙烷。一氧化碳（： \ddot{O} =C:↔⁺O≡C:⁻)和异腈（R-N≡C:↔R-N⁺≡C:⁻)可视为特别稳定的卡宾。关于卡宾的更多细节将在第二章与第五章中讨论。

在酸性条件下出现的亲电试剂与碱性条件下的有很大不同。

Lewis 酸亲电试剂是 Lewis 酸，故它们只能在酸性条件下存在。

***常见错误提示：**书写机理时，游离的 H⁺和碳正离子不应该在碱性条件下出现。

大多数 π 键亲电试剂在酸性和碱性条件下都能存在。在酸性条件下，与亲核试剂反应之前就会被质子化或被 Lewis 酸络合。

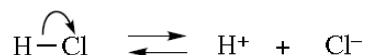
大多数 σ 键亲电试剂，C-X（X 为离去基）型和杂原子-杂原子型都可以在酸性和碱性条件下存在。C-X 型亲电试剂与酸性条件下的常见亲核试剂反应性较低，在与亲核试剂反应前就发生解离，生成碳正离子。

1.6.1.3 典型的极性反应机理

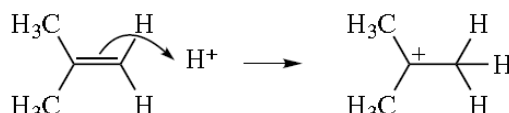
异丁烯与 HCl 反应生成叔丁基氯的反应是一个典型的极性反应。



HCl 是一种酸，能够解离为 H^+ 和 Cl^- 。弯箭头表示共价键中的电子向负电性更高的原子转移。

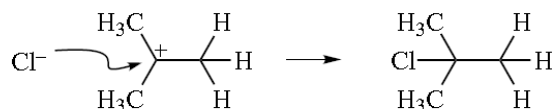


现在在反应体系中存在三种物质，你会如何描述它们的反应性呢？其中一个 (H^+) 是亲电试剂，另外两个 (Cl^- , 异丁烯) 是亲核试剂。亲核试剂与亲电试剂反应！ Cl^- 可以与 H^+ 结合，但这个反应只是第一个反应的逆反应。更多的是异丁烯的 π 电子与 H^+ 成键，形成一个碳正离子。



这一步中我们需要注意几点。第一，反应式左边有一个净的正电荷，所以反应式右边也必须有一个净的正电荷。第二，反应式左右两侧的电子总数和氢原子数都相同（记住 Grossman 规则！）。第三， H^+ 可以与两个碳原子中的任一个成键，但它更容易与亲核性更强的、取代基更少的碳原子成键（记住 Markovnikov 规则！）。第四，反应过程中，亲核碳原子（在反应物和产物中）周围的电子数目没有发生变化，由于非亲核性碳原子上的一对电子被夺走，所以产物中的这个原子具有缺电子性。

碳正离子是一种亲电试剂，并且反应体系中仍然存在亲核试剂 (Cl^-)。在反应的最后一步中， Cl^- 上的一对孤对电子被用来与碳正离子中的缺电子碳形成 σ 键。产物是叔丁基氯。

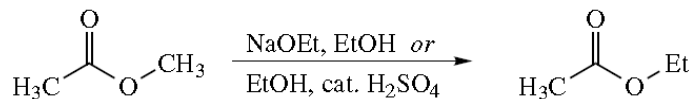


1.6.1.4 酸性和碱性条件； pK_a 规则

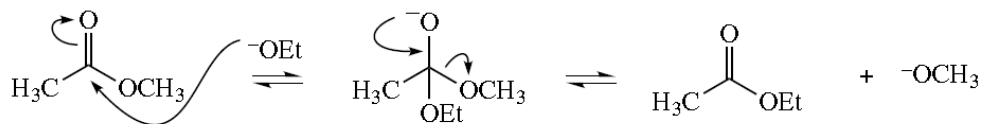
极性反应通常在酸性或碱性条件下进行，两种条件下反应机理的特征有很大不同。为了判断一个反应是否是通过碱性条件下的极性机理进行的，需要寻找如胺、醇盐、格氏试剂或有机锂试剂等的碱。之前讨论的非亲核性碱的使用也是极性碱催化反应的标志，同样还有盐类化合物，特别是碱金属盐（如 Na, Li 和 K）或低反应性离子（如 Bu_4N^+ ）的盐。为了判断一个反应是否是通过酸性条件下的极性机理进行的，需要寻找 Brønsted 酸或 Lewis 酸。常见的 Brønsted 酸包括羧酸，TsOH 和其他磺酸，无机酸如硫酸和 HCl，甚至弱酸性的铵盐如 $NH_4^+Cl^-$ 和 $pyrH^+TsO^-$ （即 PPTS）。常见的 Lewis 酸包括 BF_3 , $AlCl_3$, $TiCl_4$, $ZnCl_2$, $SnCl_4$, $FeCl_3$, $Ag(I)$ 盐以及镧系元素的盐如 $Sc(OTf)_3$ 。三级卤代烷在质子溶剂中的反应通常是通过酸催化下的极性机理进行的。

***常见错误提示：**如果一个反应是在酸性条件下进行的，那么强碱就不可能存在！任何负离子都必须只有弱碱性（如 Cl^- ）。如果一个反应是在碱性条件下进行的，那么强酸就不可能存在！任何阳离子都必须只有弱酸性。

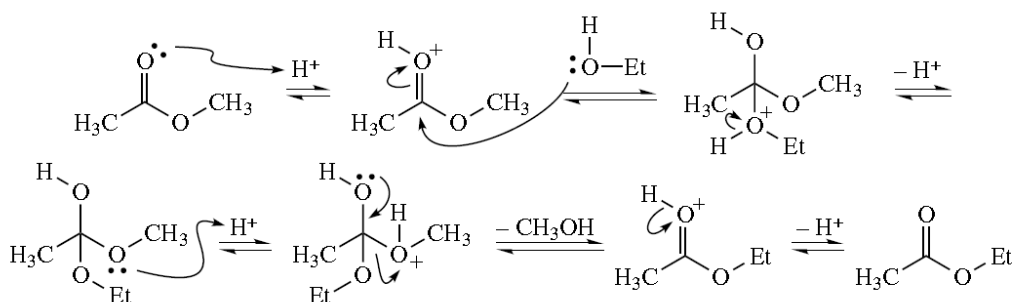
例如，酯交换反应在酸性和碱性条件下都可以进行。



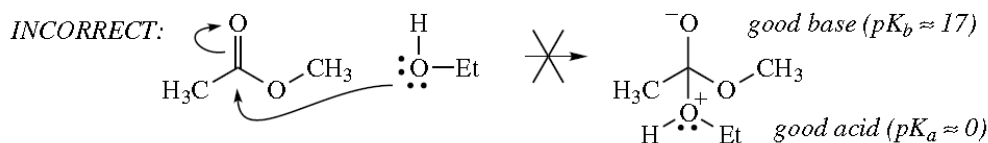
在碱性条件下，所有存在的物种酸性都很弱。注意在这个机理中没有 R_2OH^+ 存在。



在酸性条件下，所有存在的物种碱性都很弱。注意这个机理中没有 RO^- 存在。

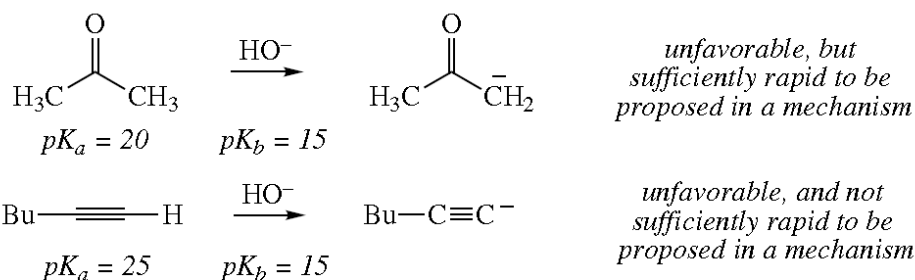


在任意一种条件下，乙醇直接进攻酯都是不合理的，这样得到的产物将会同时具有 RO^- 基团和 R_2OH^+ 基团，使它同时成为强碱和强酸。强酸强碱共存于同一化合物的情形不可能存在，就像 NaOH 和硫酸不能共存一样。



极性反应的第一步通常是质子化或去质子化。如果一个反应在碱性条件下进行，找到反应物中具有酸性的质子，并将脱除它作为第一步反应。如果在酸性条件下进行，找到碱性部位，将其质子化作为第一步反应。

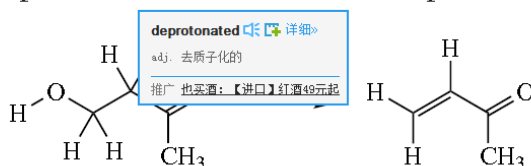
在酸碱的 pK_a 值之差小于 8 时，弱碱可以通过快速、可逆的方式将弱酸去质子化，生成一个更强的碱，即使去质子化的过程在热力学上是不利的。“ pK_a 规则”是一个经验规则，用于判断机理中一个热力学上不利的去质子化过程是否能够进行。例如， OH^- 可以使丙酮去质子化，因为 OH^- 的 pK_b 仅比丙酮的 pK_a 小 5；但 OH^- 不能使 $\text{BuC}\equiv\text{CH}$ 去质子化，因为 OH^- 的 pK_b 比 $\text{BuC}\equiv\text{CH}$ 的 pK_a 小 10。同样的规则可用于质子化反应，但在酸性条件下它并不是那么重要，因为在这些反应中往往使用很强的酸。



Problem 1.6. $\text{PhC}\equiv\text{CH}$ can be deprotonated by HO^- , even though $\text{BuC}\equiv\text{CH}$ cannot. What does this tell you about the relative acidities of $\text{PhC}\equiv\text{CH}$ and $\text{BuC}\equiv\text{CH}$?

在分子中往往有不止一处酸性或碱性位点。记住，质子化—去质子化反应是非常迅速并且可逆的反应，所以即使反应物中有某处酸性或碱性位点，也不意味着在该处的质子化或去质子化就是机理的第一步。为了使题目中的反应进行，你要找出必须起反应的位点。

Problem 1.7. Which is the most acidic site in the following compound? Which site needs to be deprotonated for the reaction to proceed?

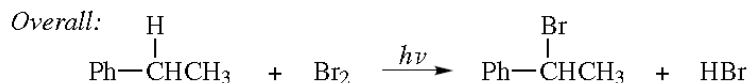


有时候已经指定了碱性条件，但找不到酸性质子。你应该看看距离离去基三根键处的氢原子，如 $\text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{X}$ 。如果存在好的亲核试剂，那么你应该去找找亲电试剂。不要忘了，已经达到八隅体，并且带有一个正形式电荷的杂原子没有亲电性！

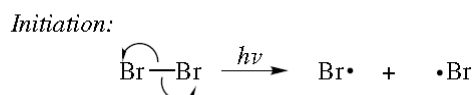
1.6.2 自由基机理

在自由基反应中，单电子物种大量存在。并不是所有含有自由基的反应都是链反应，也不是所有链反应都有自由基参与，但是自由基反应和链反应的交集很大，所以这两种反应常放在一起讨论。

一个链反应包含三个部分：链引发，链转移和链终止。

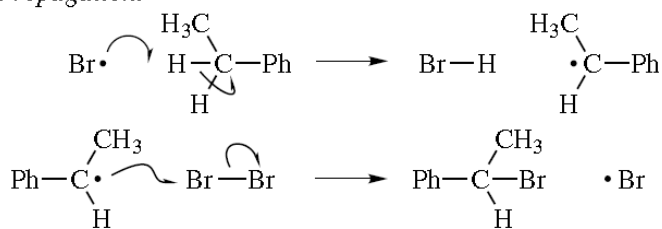


在链引发阶段，少量计量的反应物（配平反应式所需要的反应物）经过一步或多步反应转化为自由基。有时候需要加入引发剂来促进自由基的形成。在所举的例子中不需要引发剂，光照足够将溴——一个计量的反应物——通过 σ 键均裂转化为自由基。



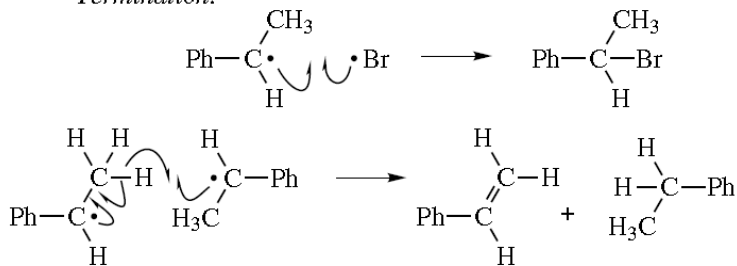
在链转移阶段，计量的反应物经过一步或多步反应转化为产物。

Propagation:



在链终止阶段，两个自由基通过自由基-自由基结合或歧化生成一个或两个闭壳层产物。

Termination:



etc.

自由基链式反应的核心是链转移阶段，能够正确写出这一步很重要。链转移阶段具有以下特点：

在链转移阶段的每一步中，箭头两侧都必须只有一个单电子化合物。（例外： O_2 是一种 1, 2-双自由基，在链转移阶段可以与自由基结合生成新的自由基。即使是在这种情况下，在箭头两侧仍各有奇数个电子。）

***常见错误提示：**链转移阶段并不包含两个自由基之间的反应。只有在链终止阶段，两个自由基才能相互作用。（含有计量的 O_2 的反应例外。）

链引发阶段的产物自由基是链转移阶段的起始自由基。链转移阶段中任何一步的产物自由基都是下一步反应的起始自由基，最后一步的产物自由基与第一步的起始自由基相同。

将链转移中的所有反应式相加，两侧相同的物质相互抵消，即得到描述宏观变化的反应式。

只有计量的反应物或其片段能够出现在链转移阶段中。

***常见错误提示：**虽然引发剂参与链转移是可能的，但这样书写机理是一种很不好的习惯。引发剂的浓度往往非常低，自由基与其接触的概率远小于与计量的起始物接触的概率。

链转移阶段中的每一步都必须是放热或几乎无热效应的。如果某步反应是吸热的，那么自由基将会在那一步累积，并且会相互作用结束链反应。

除了第一条，这些链转移阶段的特点对所有链反应都是适用的，并不仅仅局限于自由基链式反应。

如何判断一个自由基反应机理是否可行？链引发阶段是一大要点。大多数自由基是非常不稳定的物种，所以当用于有机合成时，它们必须与相应的化合物共存。生成自由基的途径只有有限的几个。

烷基或酰基过氧化物以及 AIBN（见第五章）是常见的引发剂。这些化合物在光照 ($h\nu$) 或加热条件下很容易发生均裂，生成自由基。

***常见错误提示：**过氧化氢与烷基过氧化氢 ($ROOH$) 不可作自由基引发剂。自由基 OH 的能量很高，这些化合物在常温下无法发生均裂。

O_2 是一种稳定的 1, 2-双自由基，可以从化合物中夺取 H 来形成自由基，它还可以与

Et₃B 反应生成 Et₂BOO 和 Et·。记住空气中含有 20% 的氧气！

可见光 ($h\nu$) 拥有足够的能量使弱的 σ 键断裂，如 Br-Br 键，或者将电子从最高已占有分子轨道 (HOMO) (常常是 π 轨道) 激发到 LUMO 上，生成 1, 2-双自由基。如果反应物中有足够弱的键 (如 C-I)，那么即使是周围环境中的光线也足够引发一个自由基链式反应。

弱的 σ 键，特别是杂原子-杂原子 σ 键 (O-O, N-O 等) 或有张力的 σ 键，仅仅在加热条件下便能发生均裂。

一些周环反应也需要光照，所以不要认为需要光照的反应一定是自由基反应。同样地，一些自由基链式反应不需要外加引发剂。这些反应以后遇到时再讨论。

并非所有的自由基反应都是链反应，那些不是链反应的自由基反应不需要加引发剂。金属参与的还原反应 (如 Li, Na 和 SmI₂，通常在液氨中进行) 和光促进的羰基重排反应都是非链反应的自由基反应。含有弱 σ 键的化合物 (特别是杂原子-杂原子键和张力很大的键) 在加热条件下可以通过非链式的自由基反应进行分子内重排。区分链反应与非链反应的技巧将在第五章中讨论。

1.6.3 周环机理

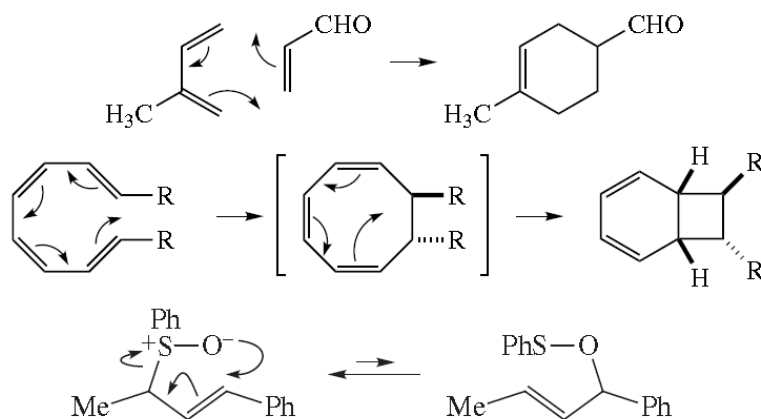
辨别周环反应需要注意。它们可能在酸性、碱性或中性条件下进行，就像极性反应一样。很多反应包含几步极性机理步骤和一步周环机理步骤。另外，有时很难找到反应物与产物之间的关系，因为在周环反应中成键情况往往变化巨大。

下面是周环反应的主要特点：

周环反应包括至少一根 π 键的形成或断裂。常常有不止一个 π 键参与反应，反应物与产物往往有两个共轭的 π 键。

周环反应具有立体专一性。反应物的双键为反式，可以得到一个非对映体产物；反应物的双键为顺式，则可以得到另一个非对映体产物。

在周环反应中不存在电荷或缺电子的中间体。因此有人开玩笑说周环反应是“没有机理”的反应。这类反应的机理可能包含几步极性机理步骤和一个及以上的周环机理步骤，这种情况下，电荷和缺电子中间体可能大量存在。



有时很难判断一个反应是否按周环机理进行的另一个原因是，对于同一个反应可以写出合理的自由基机理或极性机理。在本书中，当对于一个反应可以写出周环机理与非周环机理时，假定周环机理是正确的，除非有热力学或实验上的证据推翻它。

一些周环反应需要光才能进行，或者只有在光照条件下才能生成有特定立体选择性的产物。因此，光照条件即可以表示自由基反应，也可以表示周环反应。如果键的变化能够用电子在环中的转移表示，那么这个光催化反应往往按照周环机理进行。

1.6.4 过渡金属催化和以过渡金属为媒介的机理

一些应用广泛的有机反应是由过渡金属催化或以过渡金属为媒介的。例如，烯烃的催化氢化、炔烃的双氢化以及 Pauson-Khand 反应分别需要 Pd、Os 和 Co 化合物的参与。由于过渡金属具有 d 轨道，所以它们能够完成主族元素所不能进行的反应。这并不意味着过渡金属催化和以过渡金属为媒介的反应很难理解。事实上，在某些角度上它们比一般的有机反应更好理解。可通过反应混合物中是否存在过渡金属来判断一个反应是否是由过渡金属催化或以过渡金属为媒介的反应。

在一些有机反应中，过渡金属化合物仅被用作 Lewis 酸。这些反应应归为极性酸催化反应，而不是以过渡金属为媒介的反应。常见的作为 Lewis 酸的过渡金属化合物包括：TiCl₄，FeCl₃，AlCl₃，AgOTf，ZnCl₂ 和 CeCl₃。少量的过渡金属化合物被用作单电子氧化还原剂，包括：FeCl₂，TiCl₃，SmI₂ 和 (NH₄)₂Ce(NO₃)₆ (即 CAN)。使用这些化合物的反应应归为自由基反应。

1.7 小结

书写机理时起步最难，下面这些步骤也许对你有帮助：

给反应物和产物中的非氢原子标号。

列出在转化过程中非氢原子间形成与断裂的 σ 键。不需要列出 π 键和与氢相连的键，因为它们很容易形成与断裂。

配平反应式。

通过观察反应物与产物（不要忘记副产物），确定宏观反应类型。这是一个加成反应，消除反应，取代反应，还是重排反应？一些反应是其中两种或以上的组合。

通过观察反应条件，确定反应机理的类型。反应是按照极性碱催化机理，极性酸催化机理，自由基机理，周环机理，还是金属催化机理进行的？一些反应，尤其是周环反应，可能是其中两种或三种的组合。

当你已经完成对宏观反应与机理的归类，你的选择范围将会很小。例如，碱性条件下，芳环上的取代反应通常按那三个机理中的一个进行。

如果反应按极性机理进行，找出亲核试剂与亲电试剂，判断可能发生 σ 键形成或断裂的原子的酸性强弱。在碱性条件下，第一步往往是脱去酸性原子的质子来体现其亲核性。在酸性条件下，第一步往往是离去基团或 π 键的质子化。

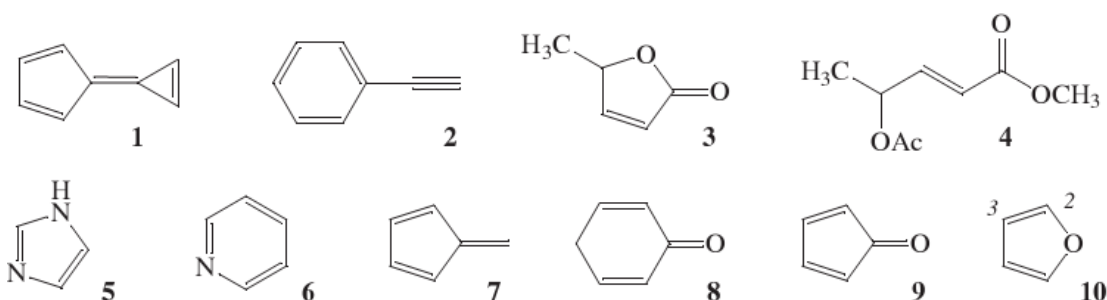
当面对一个机理问题时，学生总是问，为什么这个亲核试剂会进攻这个亲电试剂并得到这个产物？对于这个问题，相对直接的答案是，机理就是讲述一个故事，告诉你化合物 A 如何转化为化合物 B。要讲这个故事，你必须知道产物是什么！如果你不知道产物是什么，你的故事将会像 15 个孩子玩故事接龙一样，结局五花八门。有时候产物较少或不是目标化合物，但一个机理问题总会给你它的产物。有机化学家确实需要学习如何预测反应的产物，但这不是本书的重点，本书的目的是帮助你学习如何书写机理。只有某些时候才会让你预测反应的产物。

习题

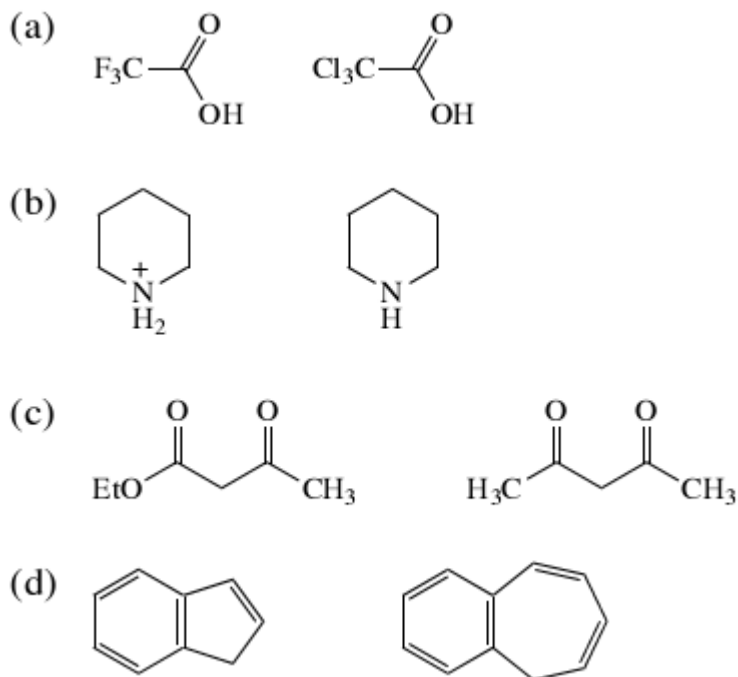
为了复习书写 Lewis 结构式、共振式和在简单机理问题中使用弯箭头的技能，强烈推荐 Daniel P. Weeks 所著《Pushing Electrons: A Guide for Students of Organic Chemistry, 3rd ed》(Saunders College 出版社, 1998) 中的第一至三章。

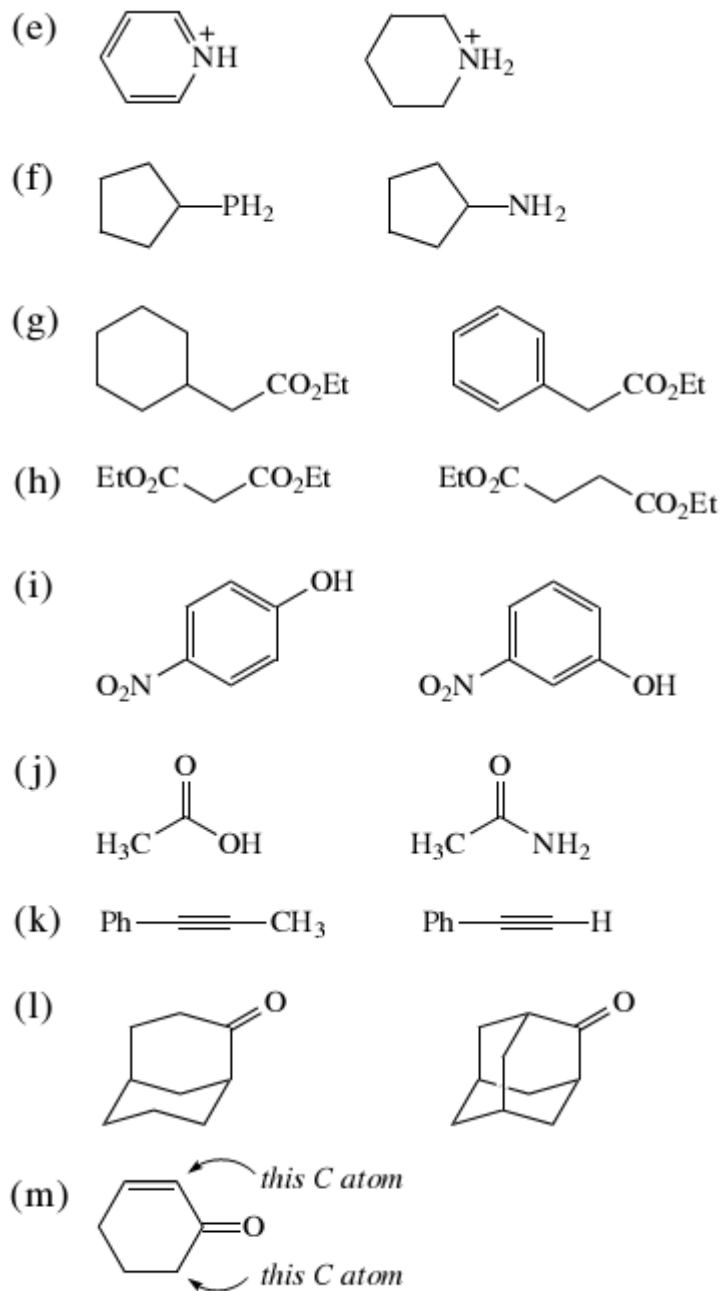
1. 解释下列现象:

- 酰胺 (R_2NCOR) 中氧原子比氮原子亲核性更强。
- 酯中碳原子的亲核性低于酮中碳原子。
- 酰氯 ($RCOCl$) 比酯的酸性更强。
- 化合物 1 的偶极距大于其异构体 2。
- 化合物 3 比 4 酸性更强。
- 咪唑 (5) 的碱性强于吡啶 (6)。
- 富烯 (7) 中的环外碳原子具有亲电性。
- 1,4-环己二烯-3-酮 (8) 的互变倾向大于一般的羰基化合物。(注意: 羰基化合物的互变异构都很迅速, 所以题中指的是热力学倾向, 而非动力学。)
- 环戊二烯酮 (9) 很不稳定。
- PhSH 与 EtSH 的 pK_a 差值比 PhOH 与 EtOH 的小很多。
- 呋喃 (10) 仅仅在 2 号位上具有亲电性, 3 号位则没有。

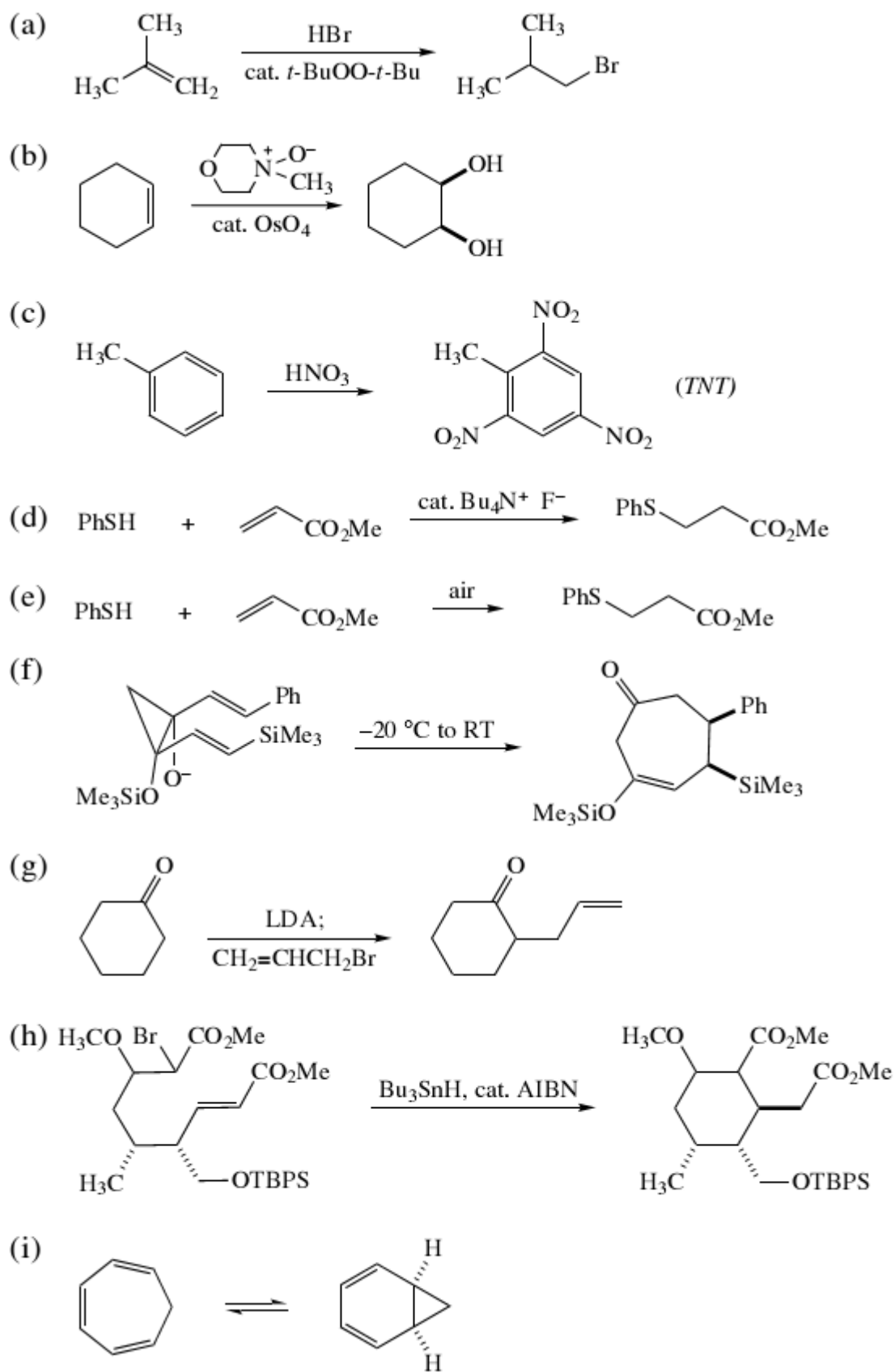


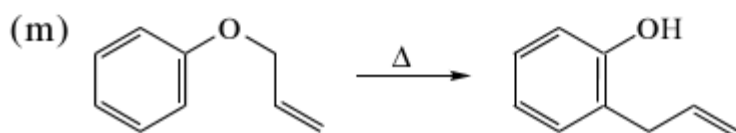
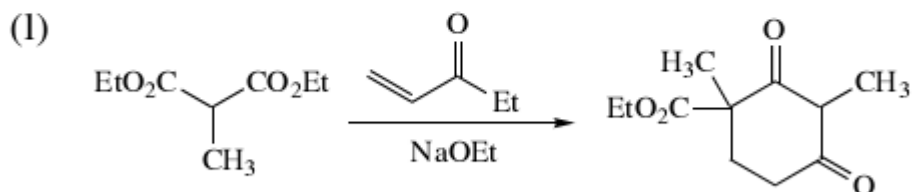
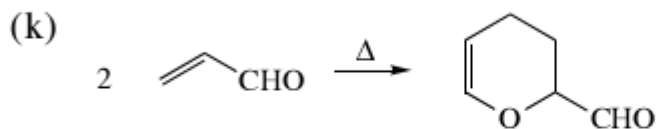
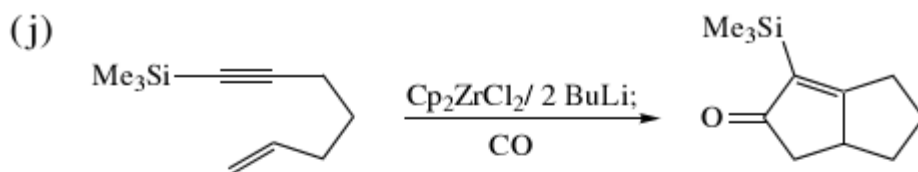
2. 指出下列每组化合物中, 哪一个化合物的酸性更强, 说明理由。



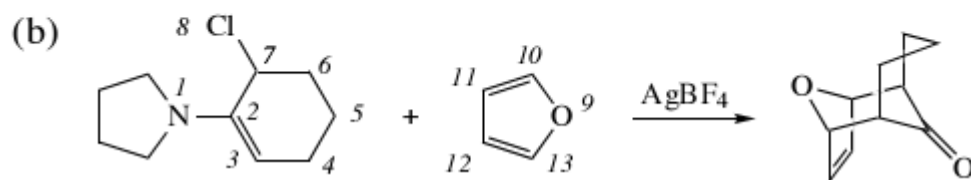
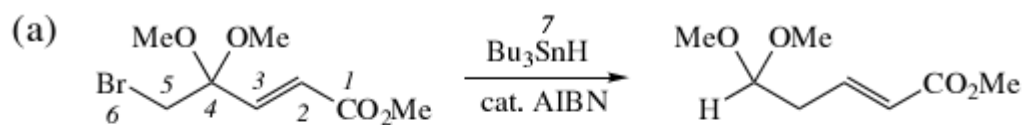


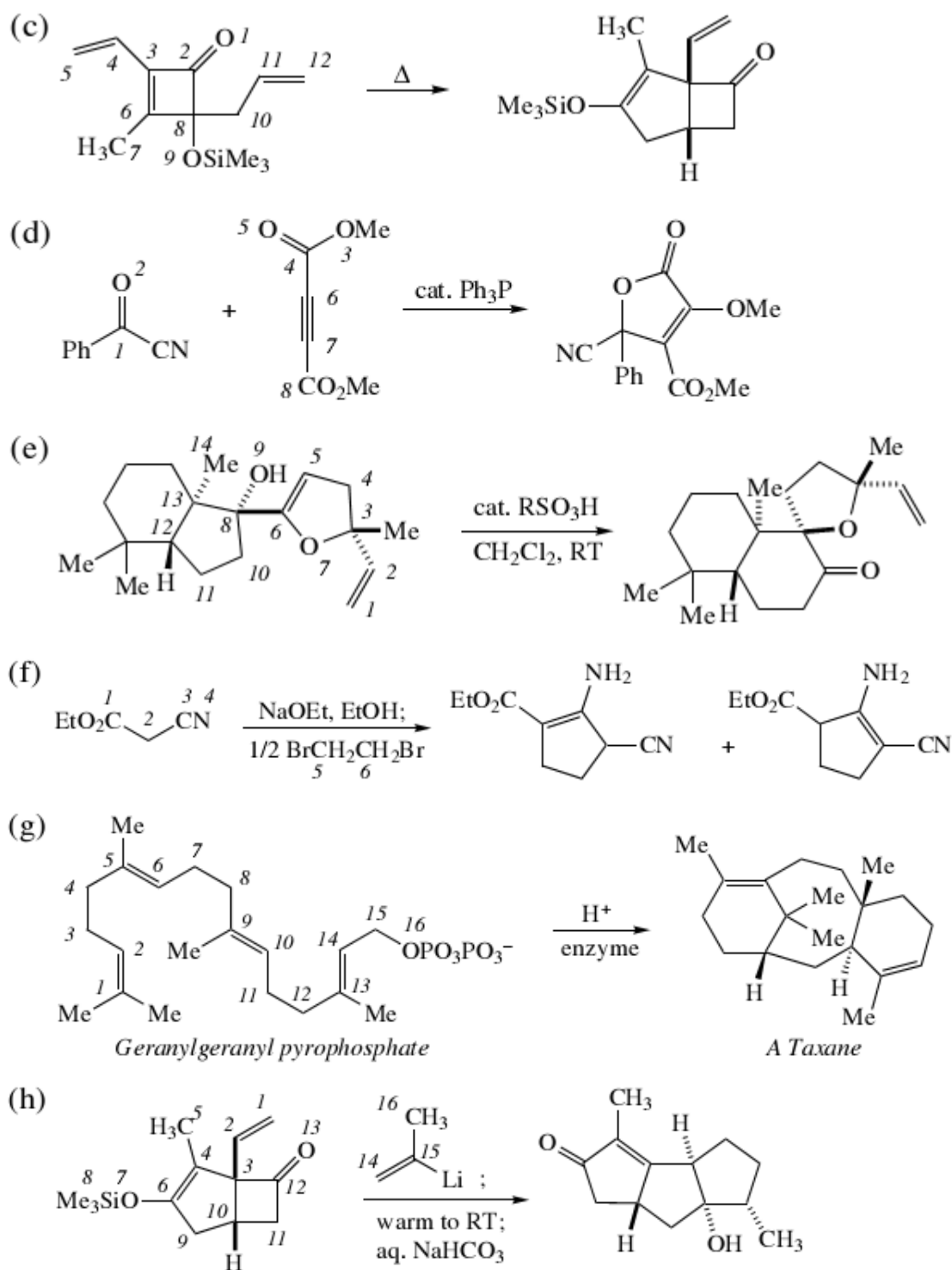
3. 判断下列反应的类型（按极性反应、自由基反应、周环反应、过渡金属催化或以过渡金属为媒介的反应分类）。对于极性反应，判断反应是在酸性还是碱性条件下进行的。

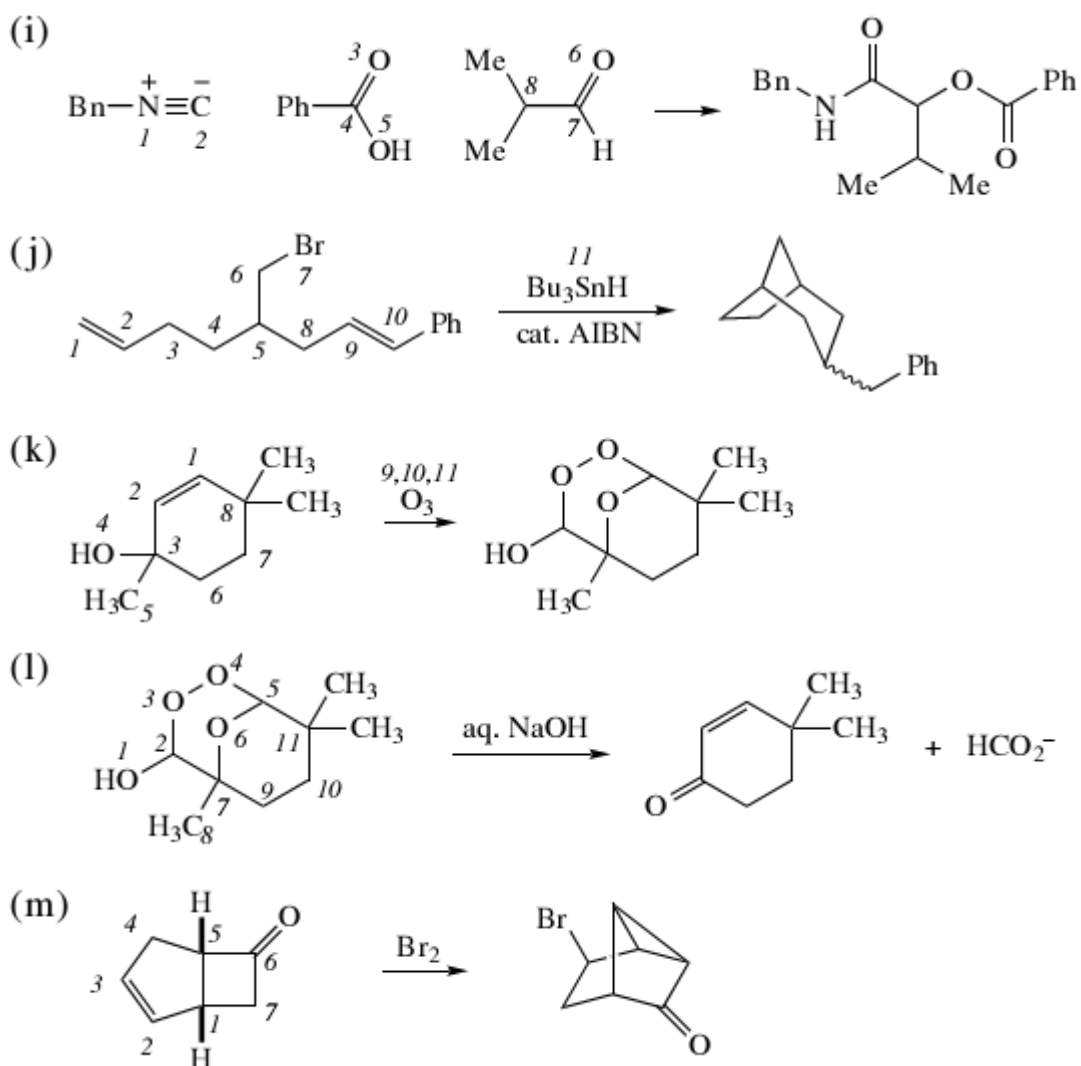




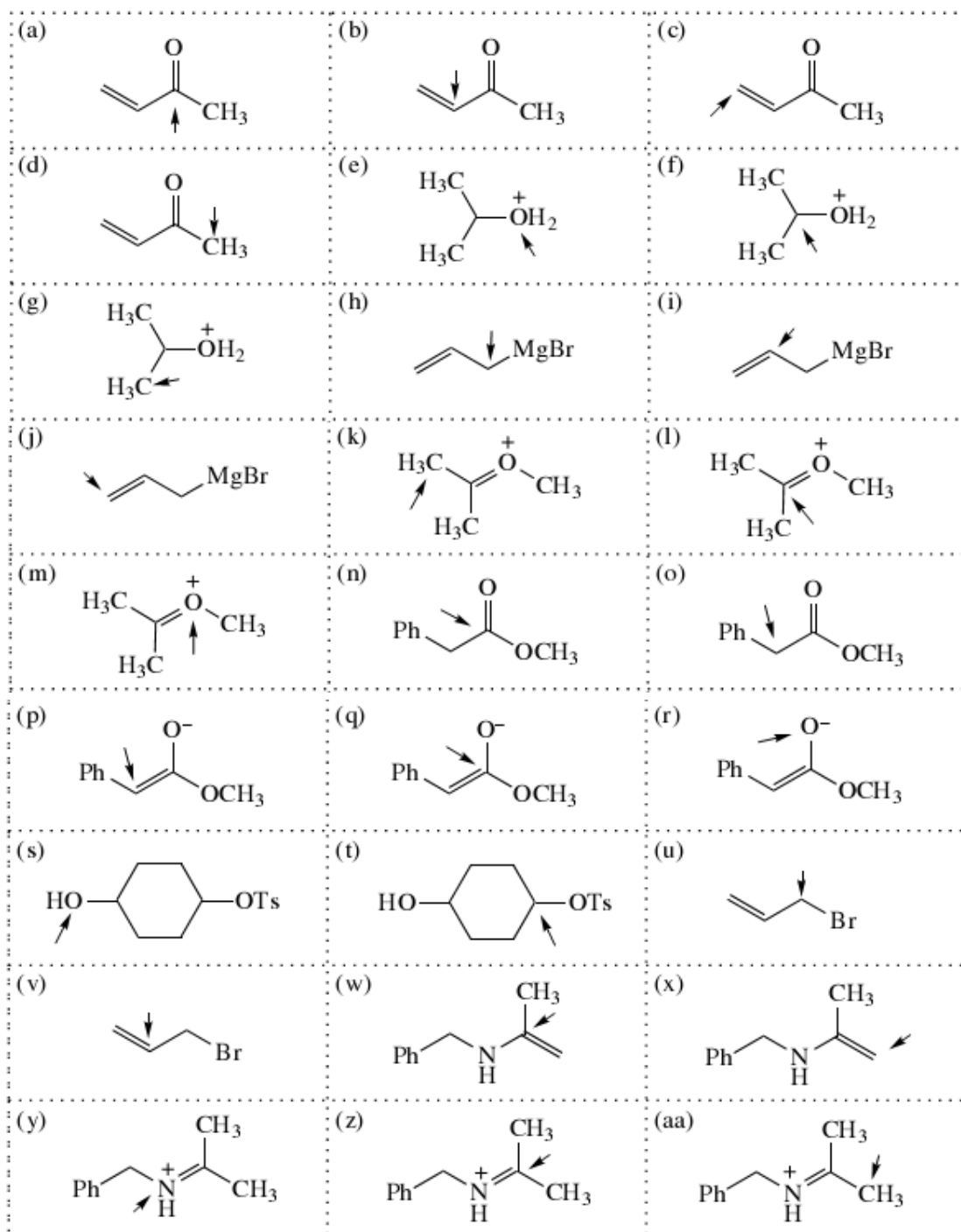
4. 下列反应中，反应物的大多数重原子已经被标号。按极性酸性、极性碱性、周环或自由基反应对下列反应进行分类。在产物中为对应的原子标号，并列着重原子间形成及断裂的键。假设所有产物都经过溶剂处理（水溶液）。

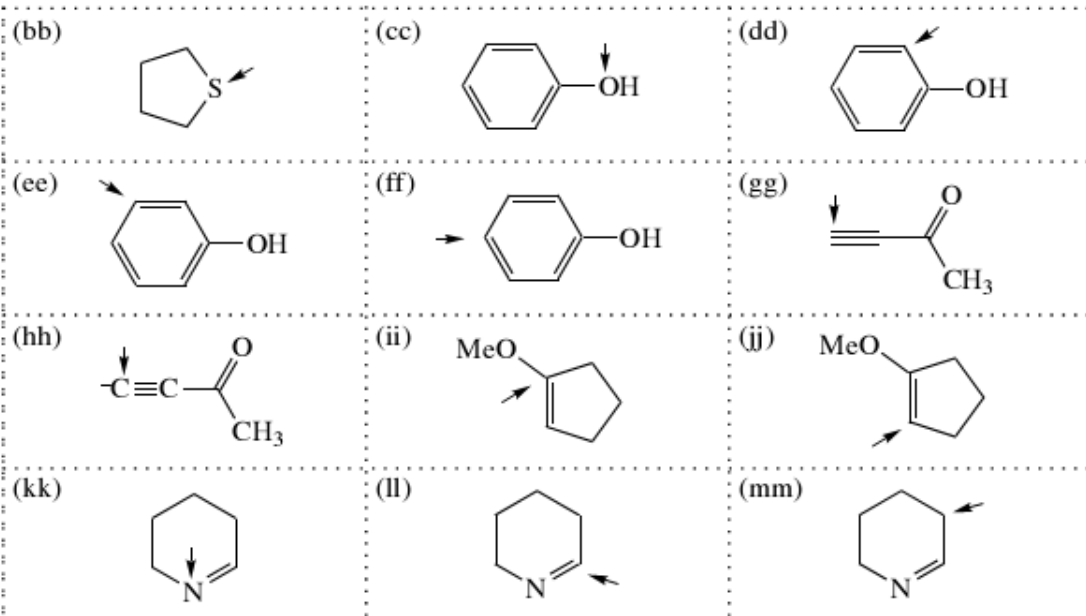






5. 下列化合物中各有一个用箭头标出的原子。判断这个原子是否具有亲核性，亲电性或酸性。有些原子具有其中一个以上的性质，有些原子则都不具有。本题中假定认为 $pK_a \leq 25$ 才有酸性。





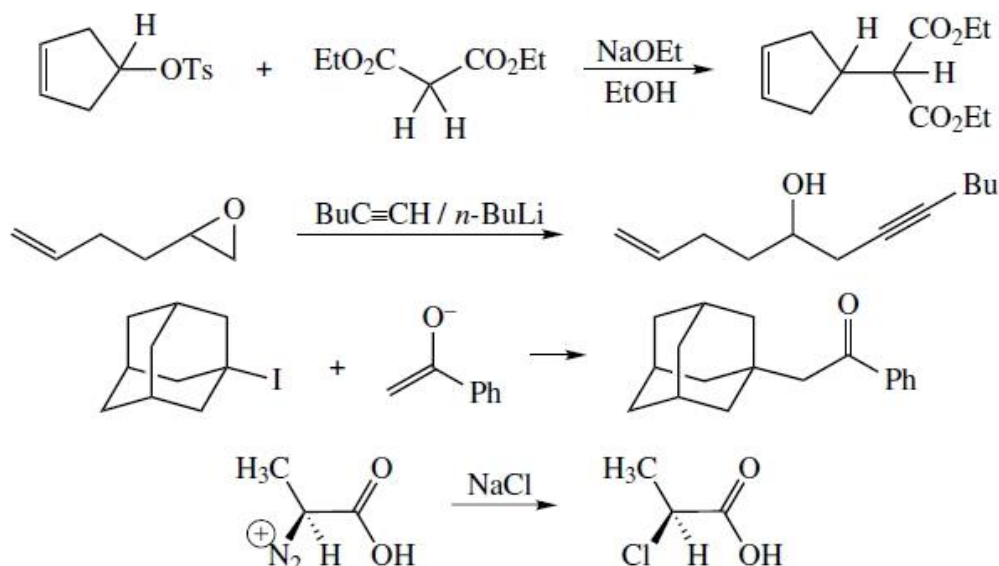
2 碱性条件下的极性反应

我们已经学习了如何确定一个反应的机理类型,现在来学习如何去书写一个反应的机理。这一章所讲述的是在碱性条件下发生的极性反应。本章将展示经典有机反应的机理并对它们进行讨论,以使读者熟悉在碱性条件下有机化合物反应活性的情况。

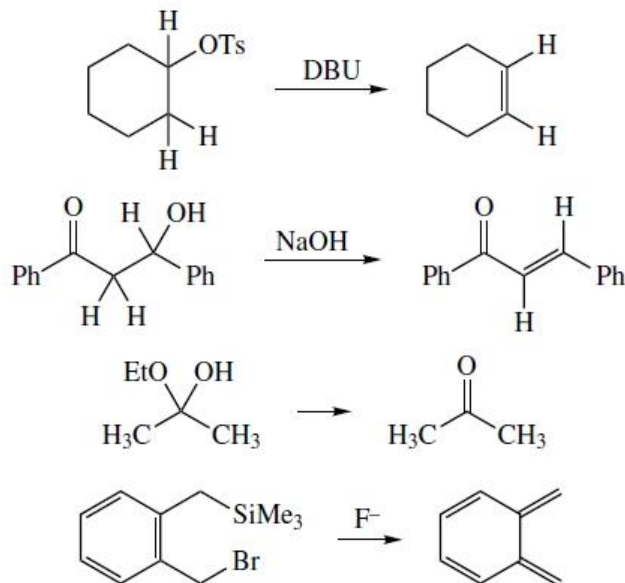
本章(也包括以后的章节)所讨论的很多反应被称为“人名反应”。本章中将以人名反应为例进行讨论,这是因为它们被广泛使用,而不是因为你需要记住这些反应的名字并给出它们的机理。事实上,学习这一章的目的是让你看到一点,那就是无论你之前是否见过某一个有机反应,你都能写出这个反应的机理。

2.1 C(sp³)-X 键的取代和消除, 第一部分

在 sp³ 杂化碳原子上连接有离去基团(X)的试剂是典型的亲电试剂,它们通常可以发生取代和消除反应。在亲核取代反应中,亲电体与 X 之间的 σ 键断裂,同时在亲电体和亲核体间形成 σ 键。

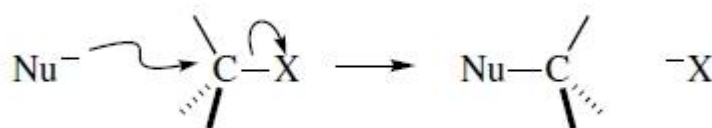


在消去反应中,离去基团 X 带着一对电子离去,同时化合物上的正电性基团 E (通常是 H) 也离去。最常见的消去反应是 β-消去反应,在此类反应中 E 和 X 所连接的碳原子相邻,反应后这两个碳原子间将形成一个新的 π 键。



2.1.1 S_N2 亲核取代反应

对 1° 和 2° 的 sp³ 碳原子来说，亲核反应主要以 S_N2 机理发生，反应可在碱性或中性条件下发生。在 S_N2 机理中，亲核试剂 Nu⁻ 从 C-X 键的反方向接近碳原子，并与 C-X 键在同一条直线上。Nu⁻ 上的孤对电子用来形成 C-Nu 键，与此同时 C-X 键发生断裂，C-X 键的对电子转移至 X 上。对碳原子上的其它三个基团来说，在反应过程中它们由 Nu 向着 X 翻转，因此反应结束后，这个碳原子的立体构型将发生转化，正如下图所示的那样。当然，亲核试剂可以带负电，也可以是电中性的；亲电试剂可以是电中性的，也可以带正电。

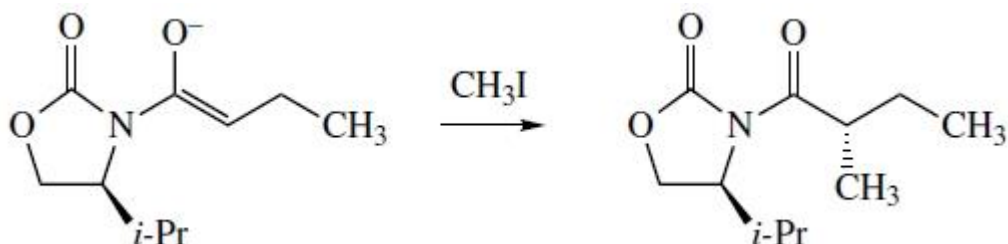


图中的弯箭头展示了电子对是怎样从亲核试剂转移到缺电子中心上的。反应后，亲核原子的形式正电荷增加 1，而离去基团的形式负电荷增加 1。Nu⁻ 上的减号既表示它带有 1 个形式负电荷，也暗示了它有一对电子。如果亲核试剂不带电的话，最好把这对电子画出来（以示强调）。

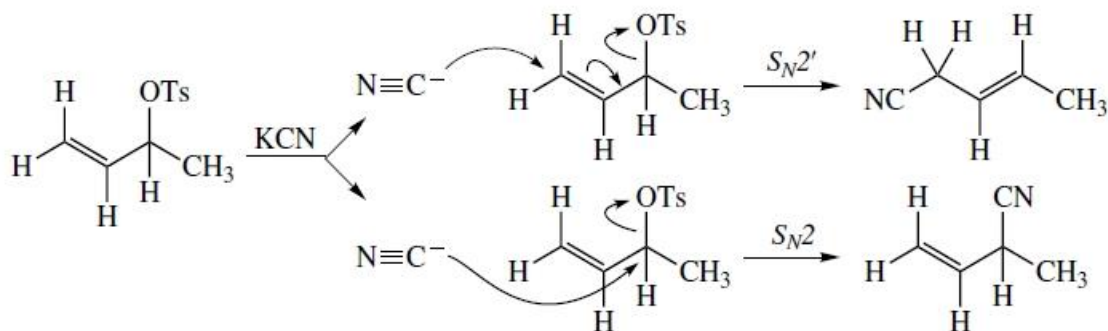
***常见错误提示：**分子内 S_N2 亲核取代反应只发生在 1° 和 2° 的 sp³ 碳原子上。在碱性条件下，3° 碳原子也可能按 S_N2 机理发生亲核取代反应，但是 sp² 杂化碳原子是无论如何也不可能发生 S_N2 亲核取代反应的。后面我们会指出，sp² 杂化碳原子上的亲核取代反应或者是分子内的 3° 碳上的取代反应不是按 S_N2 机理发生的。

***常见错误提示：**在碱性条件下，F⁻、HO⁻、RO⁻（不包括环氧化物）、H⁻ 和碳负离子是不可能 S_N2 反应中作为离去基团的。

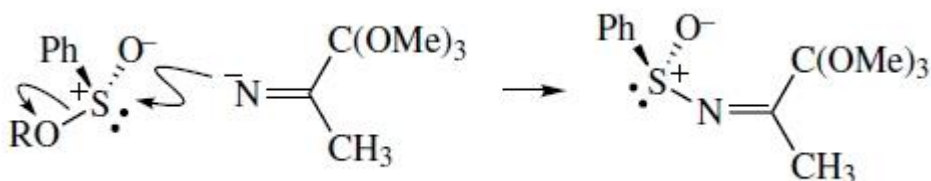
从目前来看，带孤电子对的亲核试剂是 S_N2 取代反应中最活泼的，σ 键亲核试剂也可以参与 S_N2 反应，但是它们出现的频率不如孤对电子亲核试剂高。相比之下，π 键亲核试剂通常情况下没有足够高的能量去进攻一个已经满足八隅体规则的原子，但有二个试剂例外，一个是烯胺 (R₂N-CR=CR₂ ↔ R₂⁺N=C⁻CR₂)，它们的 β 位能够进攻比较活泼的卤代烃（比如碘甲烷、烯丙基溴、苜溴）；另一个是烯醇 (·O-CR=CR₂ ↔ O=C⁻CR₂)，它也能与许多卤代烃反应。



烯丙位上有离去基团的亲电试剂既能发生 S_N2 反应，也能发生 S_N2' 反应。所谓的 S_N2' 反应就是 Nu⁻ 上的孤电子对进攻烯丙基体系中的 γ 碳原子（α 碳原子指的是与离去基团相连的那个碳原子），原本位于 β 碳和 γ 碳之间的 π 键电子转移到 α 碳和 β 碳之间，形成一个新的 π 键，同时离去基团带着一对电子离开。这种共价键的转移是 S_N2' 取代反应的一个特征。对于一个具体的烯丙基卤（或类卤）试剂来说，当它遇到一个亲核试剂时，究竟发生 S_N2 反应，还是 S_N2' 反应，是较难预言的。

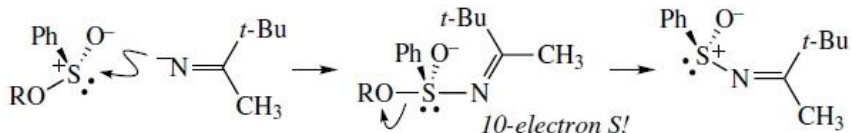


S_N2 反应不止发生在碳原子上。举个例子，下面的取代反应结束后，有旋光性的硫原子发生了构型转变，预示着这也是一个 S_N2 取代反应。

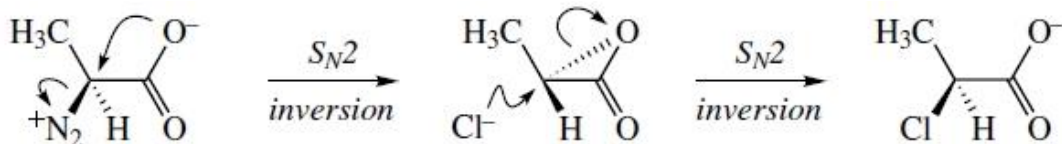


与第二周期元素不同的是，第三周期元素（也包括更重的元素），比如磷、硫，能够扩展它们的电子数量，所以发生在这些原子上的取代反应既能按一般的 S_N2 机理进行，也能按两步的加成-消除机理进行。在后一种机理中，第一步，亲核试剂加到亲电的重原子上，形成一个超价的 10 电子中间体；第二步，离去基团带着一对电子离开，得到最终的产物。这个 10 电子中间体的寿命从极短到很长不等，所以对于磷、硫，或者更重的元素来说， S_N2 机理和加成-消除机理都是可能发生的。

addition-elimination mechanism for substitution at heavy elements



并不是所有的碱性取代反应都伴随着构型的翻转，有时，亲和取代反应中有光活性的碳原子在反应后其构型未变化。通常在这类反应中，发生了两次连续的亲核进攻。举个例子， α -重氮基羧酸和亲核试剂，比如氯离子，在反应时首先羧酸中的氧负离子起到了亲核试剂的作用，使重氮基团离去，形成一个三元环中间体（一个 α -内酯）；接下来氯离子进攻，使氧负离子离去，总的结果是碳原子的构型不变。



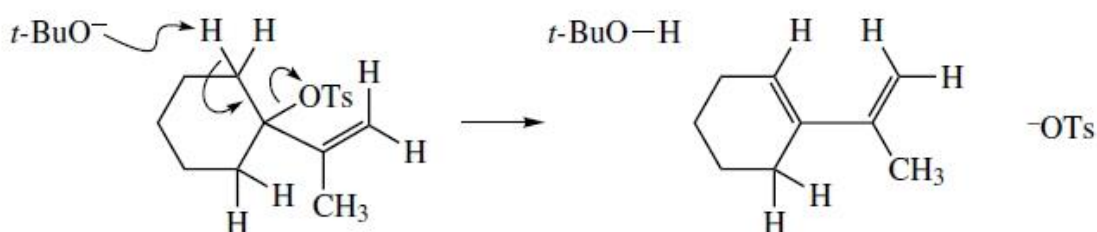
有时，一个手性碳原子上发生的亲核取代反应会导致光学纯度的下降。发生这种现象可能源自下面四个原因之一：

- (1) 反应物中的手性碳在发生 S_N2 反应之前就丢失了光学纯度。举个例子，2-溴环己酮可能会通过质子的加成和消除而丢失其光学纯度。
- (2) 产物的手性中心在发生 S_N2 反应之后丢失了其光学纯度。
- (3) 亲核试剂本身同时能作为离去基团，反过来也一样。这一现象尤其在含有碘离子的反应中很常见，这是因为碘离子既是一个良好的亲核试剂，也是一个良好的离去基团。正因为如此，要想制备光学纯的碘代烃（比如 2-碘丁烷）是很困难的。

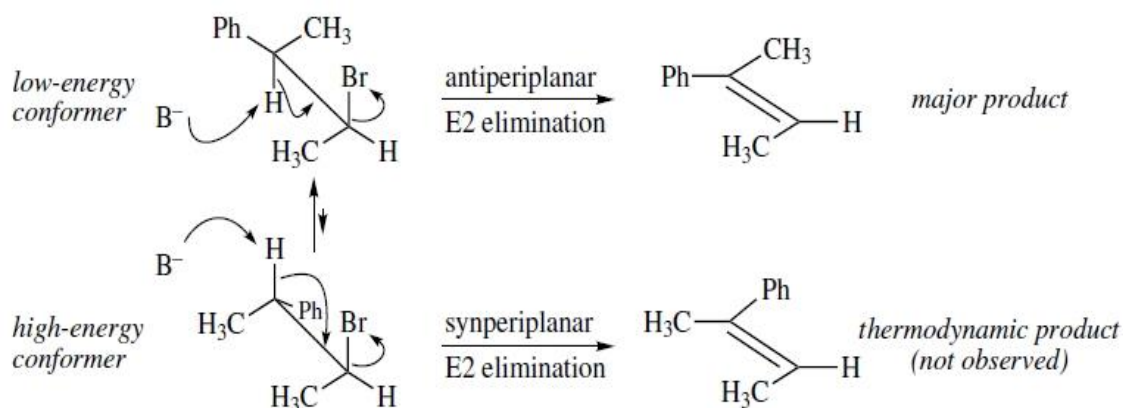
(4) 取代反应不是按 S_N2 机理发生的，比如说按 $S_{RN}1$ 或者加成-消除机理发生。我们将在后面的章节讨论它们。

2.1.2 β -消除反应的 E2 和 E1cb 机制

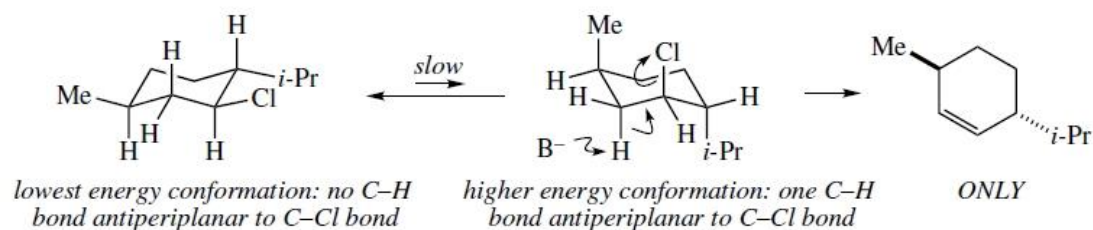
$C(sp^3)-X$ 类型的亲电试剂既能发生取代反应，也能发生 β -消除反应。在碱性条件下， β -消除反应可以按 E2 或是 E1cb 机理发生，其中 E2 机理更加常见。碱上的孤电子对进攻的是与亲电碳原子相连碳原子上的氢，同时 C-H 键的电子转移，在这个碳原子和亲电碳原子间形成一个 π 键。由于亲电碳原子已经满足八隅律，并且新成了一根键，它与离去基团之间的键必须断开，这根键的电子转移给离去基团，形成一对新的孤对电子。

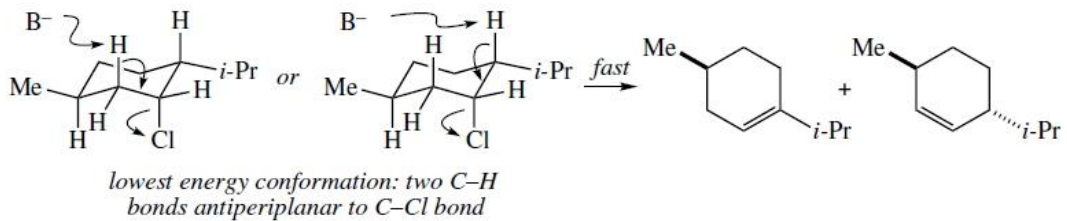


在 E2 机理中，C-H 键和 C-X 键的断开是同时发生的，因此对反应物产生了立体化学上的要求，在消除的过渡态中，新成键的两个轨道必须彼此平行。对于链状化合物的这两根键来说，满足这一要求的有两种情况，一种是重叠式（二面角为 0° ），另一种是交叉式（二面角为 180° ）。由于交叉式构象的能量比重叠式构象的能量低得多，反式消除比顺式消除要常见得多。



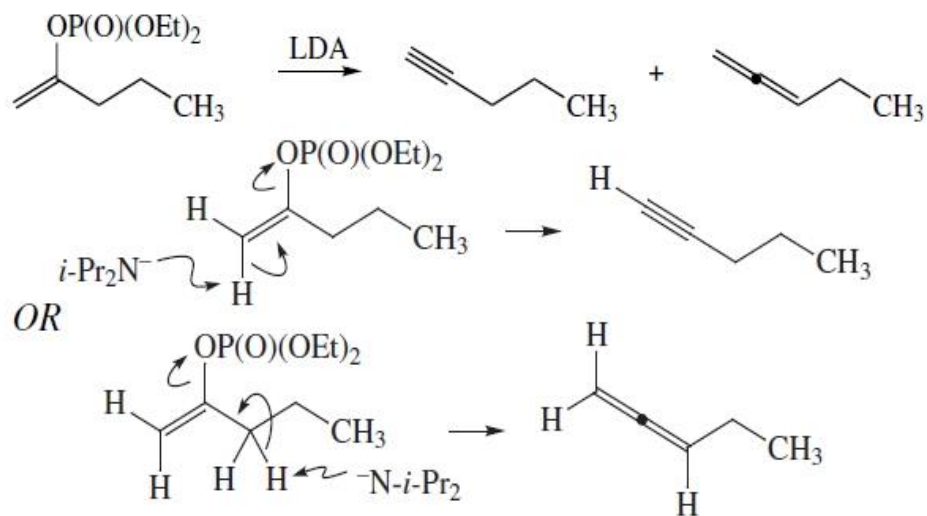
在环状化合物中，化合物的构象灵活性被更严格的限制。在六元环中，要满足刚才所述的那种轨道要求，离去基团-碳键和相邻氢-碳键必须在一根轴上，这种构象的化合物与不是这种构象的化合物相比，发生 E2 消除要容易得多，关于这一点可以举个例子。在薄荷基氯能量最低的构象中，C-Cl 键未与任何相邻的 β -H 呈反式构象；相比之下，它的非对映异构体，其最低能量构象中 C-Cl 键与两根 C-H 键呈反式构象，于是后者的消除反应要比前者要快得多。另外，在后者中，由于有两根 C-H 键都呈反式构象，在 E2 消除中观察到了两种产物；相比之下，在前者中只有一根 C-H 键呈反式构象，所以只观察到了一种消除产物。



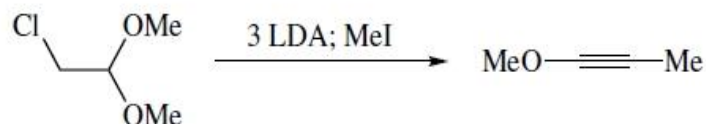


不只是 1° 、 2° (sp^3) -X 可以在碱性条件下按 E2 机理发生 β -消除, 3° (sp^3) -X 也可以。烯基卤化物也可以发生 β -消除, 如果其两侧都有氢原子, 那么能得到炔烃和丙二烯两种产物。甚至是烯醇醚也能发生 β -消除, 得到炔烃。

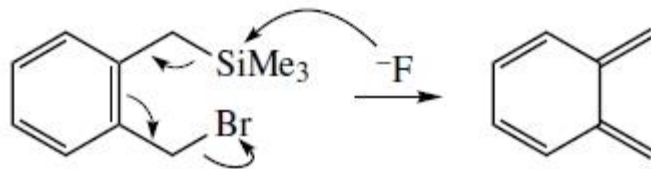
Example



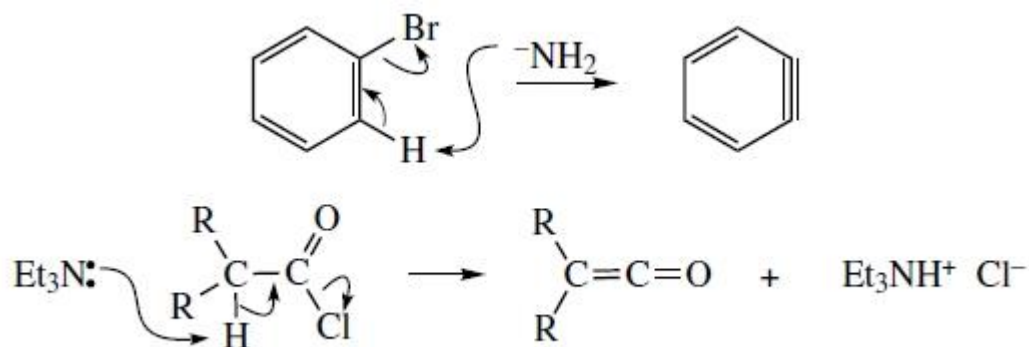
Problem 2.1. Draw a mechanism for the following reaction.



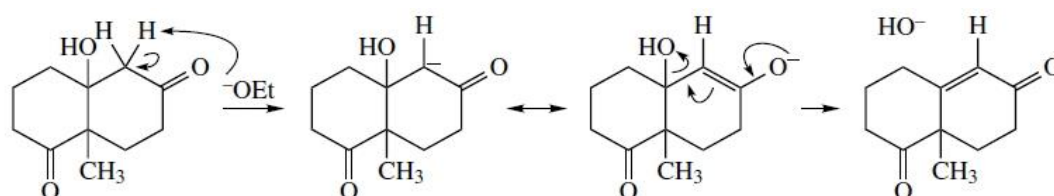
在 E2 消除中, 发生断键的碳原子之间形成新的 π 键。在下面这个例子中, 碱是氟离子, 结合三甲基硅基 (其它消除反应通常结合的是氢)。



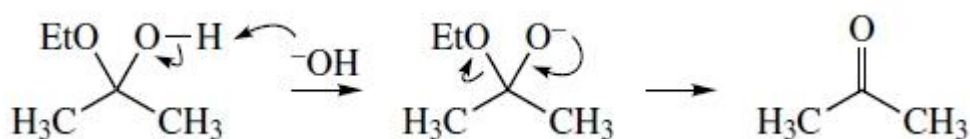
β -消除反应有时会给出高能量的反应产物。在很强的碱性条件下, 苯基卤可以发生 β -消除反应, 得到苯炔, 这是一种张力很大的不稳定的化合物。酰氯则可在较温和的碱性条件下发生 β -消除, 得到烯酮。这些反应还将在之后回顾。



当 H 酸性很强（通常是因为它紧邻一个羰基），并且离去基团性能不佳（特别是 OH⁻、OR⁻）时，可按历经两步的 E1cB 机理发生反应。在 E1cB 机理中，首先酸性的 H 被碱拔去，形成稳定的碳负离子，接下来，这对电子转移，与邻近的亲电性碳原子形成一个 π 键，同时脱落一个离去基团。羟醛化合物（也就是 β-羟基羰基化合物）的失水是按照 E1cB 机理发生消除反应的一个典型例子。



在碱性条件下，半缩醛转化成羰基化合物的反应，通常是按 E1cB 机理发生消除的。



2.1.3 究竟是取代还是消除？

大体上来说，任何一个带有孤对电子的化合物既能作为碱，也能作为亲核试剂去进攻 C(sp³)-X，导致 E2 消除或 S_N2 取代反应的发生。在条件确定的情况下，预言到底是发生取代反应还是消除反应是可能的（表 2.1）。决定反应类型的因素主要有两个，一是带孤电子对化合物的亲核性与碱性的强弱，二是反应物的类型：取代基是甲基还是苄基；是 1°，还是 2° 或 3° 卤代烃。

***常见错误提示：**亲电试剂和亲核试剂发生取代反应或是消除反应，是二者协调的结果，也就是说实际上两种反应均会发生。

影响反应类型的第一个因素是带孤对电子试剂的亲核性强弱和碱性的大小，亲核性和碱性对反应的影响已经在第一章被讨论过了。按照对 C(sp³)-X 反应性的不同，具有亲核性的碱可以简单的被分为强亲核性弱碱、强亲核性强碱、弱亲核性强碱。

TABLE 2.1. Predicting substitution vs. elimination at C(sp³)-X under basic conditions

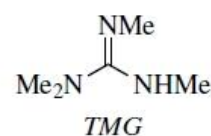
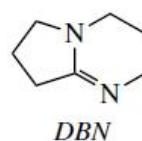
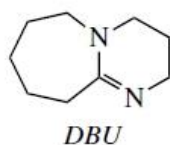
	Poor base, good nucleophile	Good base, good nucleophile	Good base, poor nucleophile
Me or Bn	S _N 2	S _N 2	S _N 2 or N.R.
1°	S _N 2	S _N 2	E2
2°	S _N 2	S _N 2 < E2	E2
3°	E2, S _{RN} 1, or N.R.	E2	E2

第三周期(或更高周期)的稳定的负离子试剂是强亲核性弱碱。 Br^- 、 I^- 、 R_2S^- 、 RS^- 、 R_3P^- 、都属于这一类。另外氰根、稳定的烯醇负离子(比如丙二酸负离子及其衍生物)及某些有机金属化合物(比如二烷基铜锂)也在这一类中。

第二周期的小体积中等稳定的负离子试剂是强亲核性强碱。 RO^- 、 R_2N^- 、 R_3N^- 属于这一类, 烯胺、简单烯醇、炔负离子也是, 另外第三周期的氯离子也在这一类中。

第二周期的大体积不稳定的负离子试剂是弱亲核性强碱。 t-BuO^- 、 $\text{i-Pr}_2\text{NLi}$ (LDA)、 $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NK}$ (KHMDs)、 $\text{i-Pr}_2\text{NEt}$ (hünig 碱)、脒和胍类(比如 DBN、DBU、TMG)属于这一类, $\text{C}(\text{sp}^2)$ 和 $\text{C}(\text{sp}^3)$ 的格式试剂和有机锂试剂也是, 还有氢氧化钠和氢氧化钾。氟离子在非质子溶剂中是好的亲核试剂, 在质子溶剂中表现不佳, 不过它是个不错的碱。

Some common amidine and guanidine bases that are relatively nonnucleophilic:



显然将亲核性和碱性按照好和差来分类是比较粗糙的, 实际上亲核性和碱性从极好到好, 再到中等、差、极差, 是有一个过渡的, 以上这种简单的分类只是提供了预言反应类型的一个指导方法。

***常见错误提示:** 不要忘记, 这里的强亲核性是以25度条件下在甲醇溶剂中与溴甲烷反应为标准的。有些物种(比如甲基溴化镁), 对于 σ 键亲电试剂来说是不佳的亲核体, 然而对 π 键亲电试剂来说却是很好的亲核体。关于亲电试剂的性质如何影响亲核试剂的亲核性(软硬酸碱理论), 请参阅《Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions》(New York: John Wiley & Sons, 1976)一书。

影响反应类型的第二个因素就是亲电试剂的结构了。

① MeX 和 BnX 不发生消除反应, 因为他们没有 β -氢。它们能顺利的发生 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应, 这是因为甲基体积很小, 而苄基对过渡态具有很好的稳定性作用。总的来说, 这两类试剂只发生亲核取代反应。

②1°卤代烃容易发生 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应。一方面因为它们的空间位阻相对较小, 有利于取代; 另一方面是它们的消除产物是取代基较少的烯烃, 在热力学上不甚稳定。总的来说, 这类试剂只要遇到好的亲核试剂, 不管其碱性大小, 都发生取代反应。但是, 如果它们遇到了弱亲核性强碱, 仍能发生消除反应。

③3°卤代烃容易发生 $\text{E}2$ 反应。一方面是因为它们的空间位阻较大, 不利于取代; 另一方面是它们的消除产物是热力学较稳定的多取代烯烃。总的来说, 这类试剂只要遇到较强的碱, 不管它的亲核性如何, 都会发生消除反应。但是, 如果真碰到了亲核性强的弱碱, 它可能会按 $\text{S}_{\text{RN}}1$ 机理发生取代反应, 也可能不发生任何反应。

④2°卤代烃对取代反应和消除反应的偏好居中, 两种反应均能发生, 具体情况取决于亲核试剂亲核性和碱性的强弱。

如果亲电试剂和亲核试剂都不具有高的选择性(比如2°卤代烃配强亲核性强碱), 这时气氛就会变得很尴尬, 它们只能彼此问对方“我不知道哎, 你想干什么呢? ”。一般这种情况下消除会比取代更有优势, 但实际上消除产物和取代产物的比例受反应物结构、溶剂及其它条件的影响很大。如果使用了烯丙卤、苄卤或炔丙卤, 取代产物的比例会提高。另一种提高取代产物比例的方法是降低亲核试剂的碱性, 并在非质子溶剂中反应。与链状2°卤代烃相比, 环状2°卤代烃更容易发生消除反应, 但这种倾向在非质子溶剂中又不甚明显。高烯丙基或高炔丙基卤(译者注: 即烯基或炔基与卤素间隔两个碳原子的化合物), 不论带有什么取代基, 都倾向于发生消除反应, 这源自烯丙基或炔丙基氢的较高酸性。

***常见错误提示：** 离去基团的离去能力对 S_N2 和 $E2$ 反应的速率都是有影响的，离去基团越容易离去，反应就越快。但是对于离去基团的离去不是决速步的反应来说，离去基团的性质对反应速率的影响是很小的。

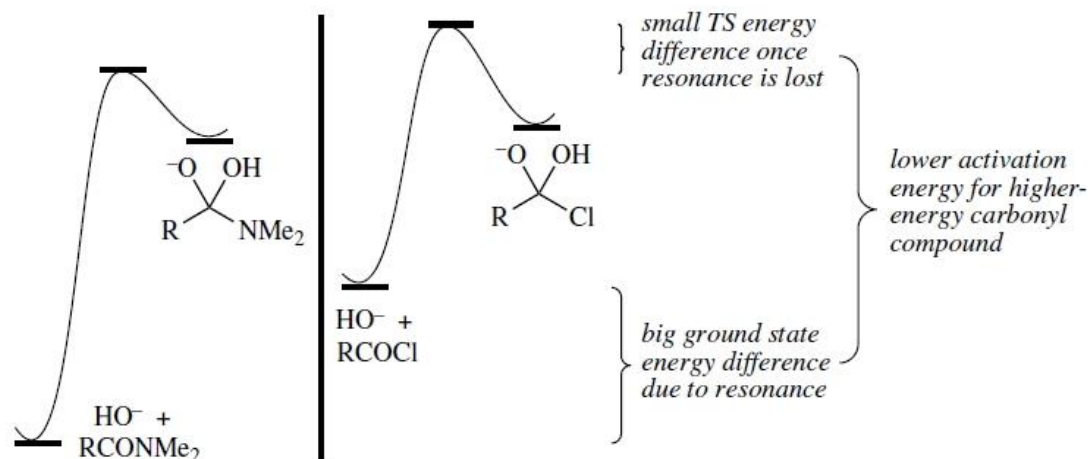
要想知道取代反应和消除反应究竟谁占优势，你要综合考虑上面这些因素。

2.2 亲核试剂与缺电子 π 键的反应

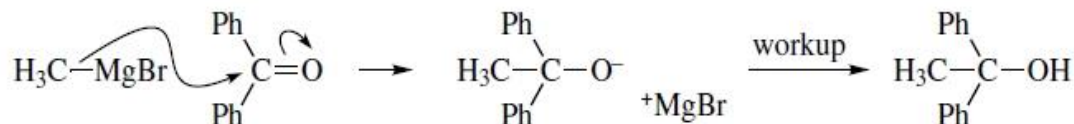
2.2.1 对羰基化合物的加成

羰基化合物有两种主要的共振结构， $R_2C=O \leftrightarrow R_2^+C-O^-$ 。在第二种极限式中，碳原子是缺电子的，所以羰基化合物是好的亲电试剂。羰基的 α -H 具有酸性，这是因为解离出的碳负离子能够通过共振稳定下来： $O=CR-CR_2 \leftrightarrow ^-O-CR=CR_2$ ，这种烯醇负离子的 α -碳和氧原子都有亲核性。在碱性条件下，羰基化合物中的羰基碳是亲电子的，羰基 α -碳则是亲核的（如果羰基有 α -H 的话），所有羰基化合物的反应都可归因于这两点。

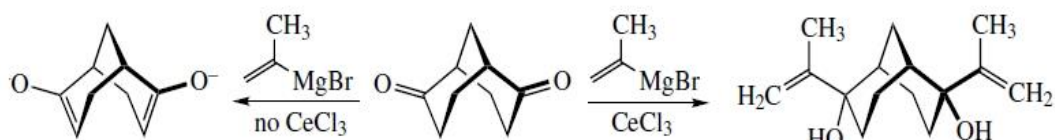
羰基化合物的热力学稳定性与它们的共振式 $R_2^+C-O^-$ 的稳定性大小有关，通常来说稳定性是 $RCOCl$ (酰氯) $< RCO_2COR$ (酸酐) $< RCHO$ (醛) $< R_2CO$ (酮) $< RCO_2R$ (羧酸酯) $< RCONR_2$ (酰胺) $< ROCO_2R$ (碳酸酯) $< ROCONR_2$ (氨基甲酸酯) $< R_2NCONR_2$ (脲) $\approx RCO_2^-$ (羧酸盐)。当亲核试剂加成到羰基上后，得到的中间体是没有共振稳定作用的，故这一步基本上破坏了羰基化合物的共振稳定性，也正是这个原因，羰基化合物的动力学稳定性排序和它们的热力学稳定性排序相同。



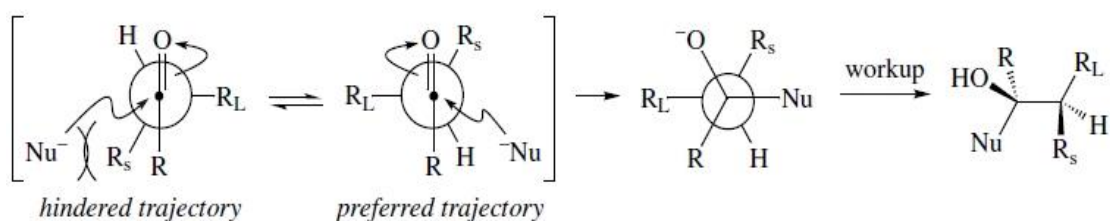
σ 键亲核试剂（比如格式试剂和有机锂试剂）以及金属氢化物（比如硼氢化钠和氢化铝锂），可以加成到酮上，得到醇类。加成到醛或酮上的机理是复杂的，目前仍有争论，但可简单描述如下： $C-M$ 键或 $M-H$ 键的电子从 M 上转移，在亲核试剂和羰基碳键形成一根键；与此同时羰基 π 键的电子对转移到氧上，成为孤对电子；该物种质子化后就形成了醇。



格式试剂和有机锂试剂同样也是很强的碱。你可能会问，当它与羰基化合物反应时是作为碱还是亲核试剂。1,3-二羰基化合物具有较强的酸性，所以它们在反应时通常会被拔去质子；对于一般的醛或酮而言，去质子产物和加成产物的相对比例取决于反应物的结构。大体来说，较大的位阻有利于去质子产物的形成，而三氯化铈能够明显增加加成产物的比例（即使对那些位阻较大的化合物），其中的原因尚不清楚。



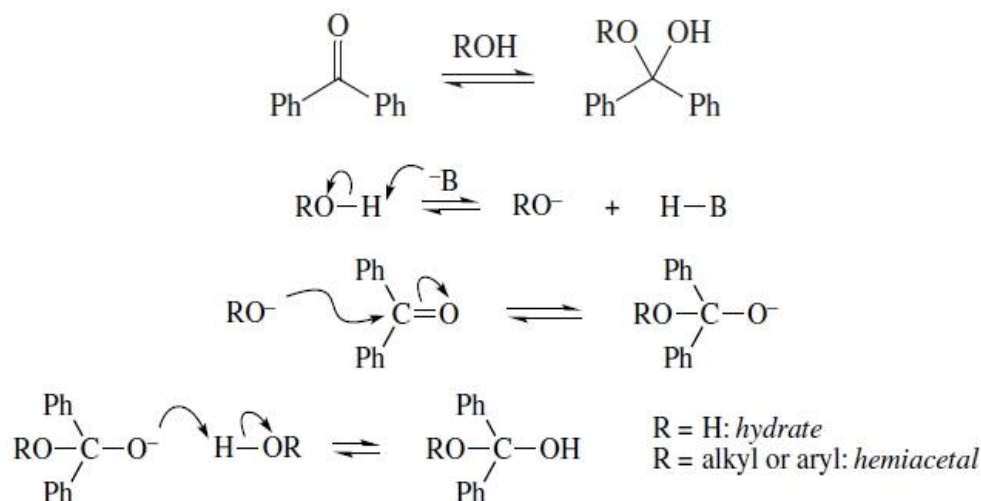
当醛或酮的 α -碳是一个手性碳，并且金属有机化合物加成到羰基上形成了一个新的手性碳时，通常能以较高的比率得到某一异构体，很多情况下，这与所谓的菲尔金-安选择性有关。羰基的 α -手性中心上连有一个大基团 (RL)，一个小基团 (RS)，还有一个氢。随着羰基碳和 α -碳之间键的旋转，会产生很多旋转异构体 (画纽曼式就能看出来)，亲核试剂 Nu⁻ 会选择从离 RL 最远的路径去进攻羰基碳。如果 C-RL 和 C=O 之间的二面角为 90°，则是最满足这一条件的情况，此时 Nu⁻ 会从 RL 相反的一侧去接近羰基碳。满足这一条件的构象有两个：一种 RS 大体上与羰基的取代基 R 重叠，另一种 H 大体上与羰基取代基 R 重叠。其中后者对 Nu⁻ 进攻羰基碳的阻碍最小，所以产生的最多的异构体就是这种 Nu⁻ 从 RL 反方向进攻羰基碳，得到 OH 与 H 呈反式构象的产物。



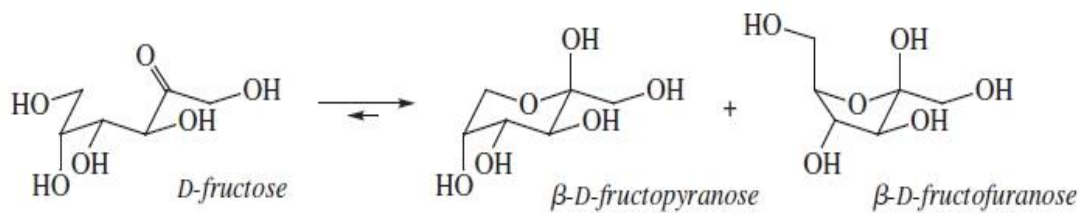
有机金属试剂加成到醛或酮上的立体选择性不高 (2:1)，而且有不少反菲尔金-安选择性的情况被观察到，但是这个规则仍被广泛的使用着。

在碱性条件下，水和醇可以与醛酮加成，得到水合物以及半缩醛。

Example

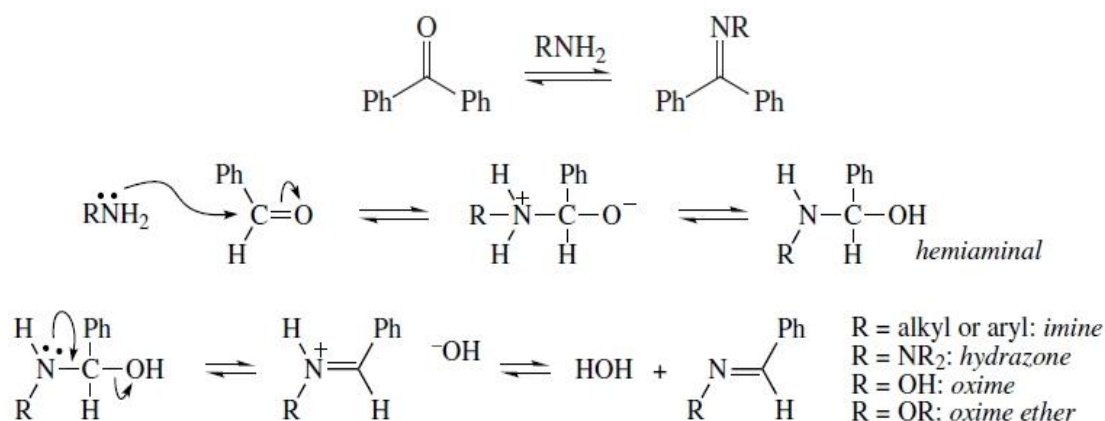


这类反应的平衡都有利于反应物 (醛酮) 一侧，但是对醛来说有利程度更小一些。当 α -碳上有吸电子基，或者是能形成五六元环时，平衡会向着产物一侧移动。这一现象广泛存在于葡萄糖、果糖等糖类中。



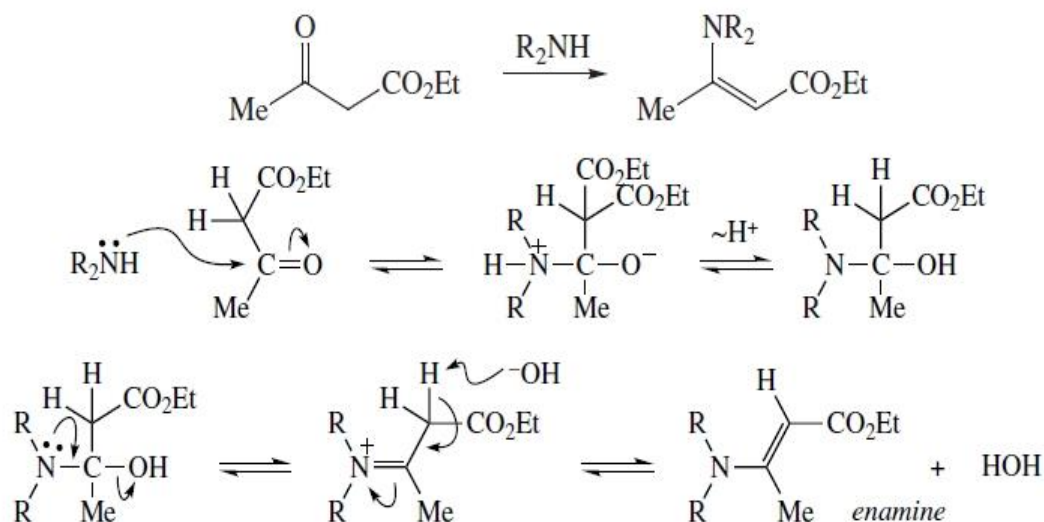
一级胺也能可逆的与醛酮加成，通过半缩醛胺中间体得到亚胺（西弗碱），平衡的位置取决于胺和醛酮的结构，对烷基胺来说，平衡有利于反应物，但是通过除水能使平衡向右移动。对肼、羟胺来说，反应有利于生成物（脎、脎、脎醚）一侧，以至于反应难以逆向进行。对于二级胺来说，也能形成半缩醛胺中间体，但是得不到亚胺。

Example

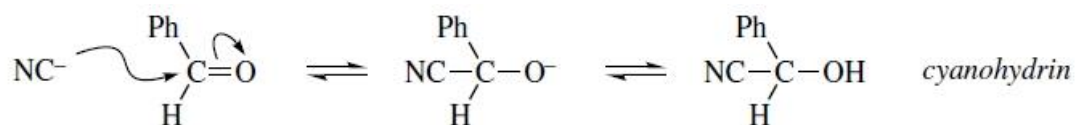


一级胺和二级胺都可以与烯醇化合物反应，得到烯胺。如果氮原子连接着一个吸电子基，那么平衡将有利于烯胺一侧；如果没有吸电子基，也能通过除水法来获得烯胺。

Example

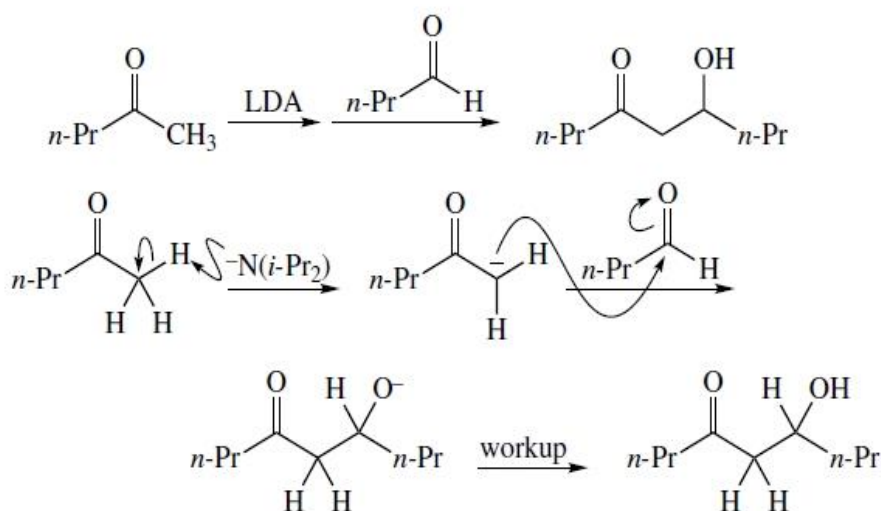


氰化物与羰基化合物反应得到氰醇，类似的是，平衡的位置与羰基化合物上所连基团的吸电子能力有关。



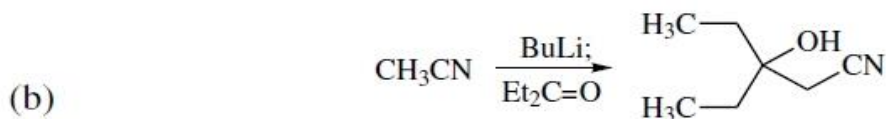
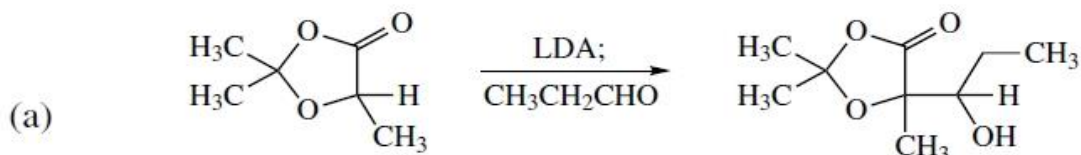
羰基化合物的共轭碱是烯醇盐，它可以与醛酮发生羟醛缩合反应。反应通常分两步发生：第一步，烯醇盐的形成，这一步通常在低温下用强碱（比如 LDA、KHMDS、LiHMDS）拔去羰基化合物的质子；第二步，将亲电子的羰基化合物加入到体系中。在这种条件下，反应通常能停留在 β -羟基醛阶段。所用的亲核试剂可以是任何一种羰基化合物，或者是腈、磺酰化合物、脂肪硝基化合物。

Example

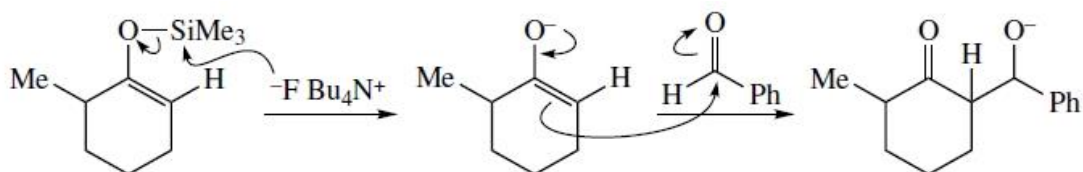


对烯醇盐来说，你把负电荷写在碳上或氧上都可以，因为它们实际上描述的是一种物质。

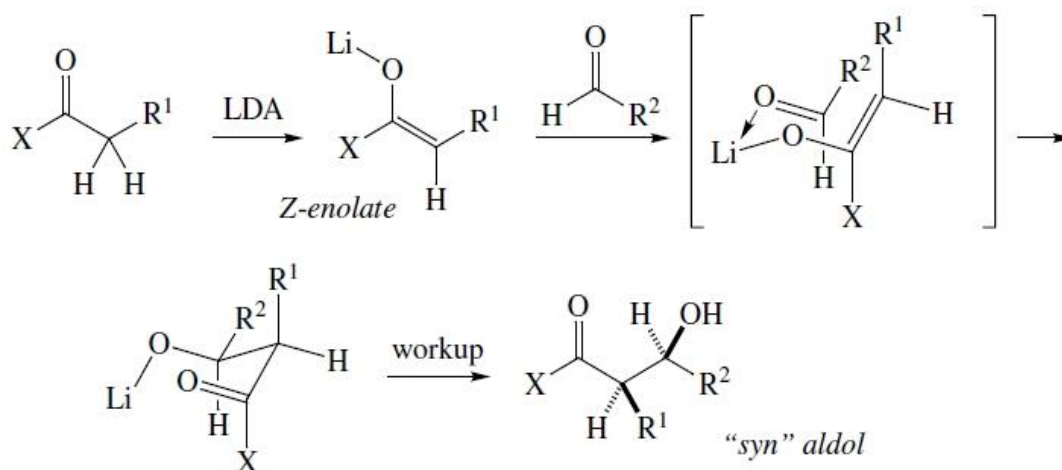
Problem 2.2. Draw mechanisms for the following aldol reactions.



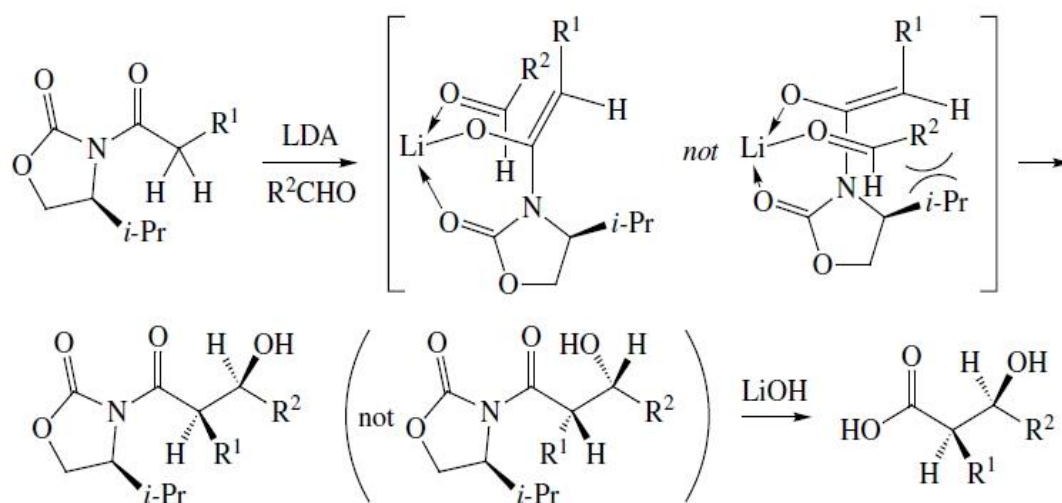
羟醛缩合反应中所需要的烯醇盐也可以通过其他途径得到。举个例子，三甲硅基烯醇醚和 TBAF（氟化四丁基铵）反应，形成对应的烯醇。烯醇盐也能通过用金属还原 α, β -不饱和酮得到（见第五章）。



当一个有两个 α -氢的羧基化合物 (R_1CH_2COX) 与醛 (R_2CHO) 反应时, 会形成两个手性中心, 得到两个非对映体。从上世纪 70 年代开始, 羟醛缩合反应的立体化学开始被大量研究, 现在基本上是可以预测的了。当 R_1CH_2COX 被 LDA 拔去质子后, 会形成 Z 和 E 两种构型的烯醇负离子, 但是 R_1 和 OLi 在顺位的烯醇盐 (称为 Z-烯醇盐) 在能量上更低, 占主导地位。接下来 Z-烯醇盐与醛反应, 经过一个含锂的六元环过渡态。六元环的椅式构象能量更低, 这里也不例外。当 Z-烯醇盐反应时, R_1 基团必须位于直立键上, 因为它必须位于氧负离子的同一侧, 但是醛取代基 (R_2) 可以位于平伏键上。当碳碳键生成后, 就有立体选择性的生成了 syn-羟醛。所谓的 syn-和 anti-型的区分方法是, 将 X 和 R_2 所在的主链以锯齿形画在平面上, 当 R_1 和 OH 在纸面的同一侧时为 syn, 异侧时为 anti。如果在过渡态中能够选择性生成 E-烯醇盐, 那么 R_1 和 R_2 都能处于平伏键上, 最终将生成 anti-羟醛。



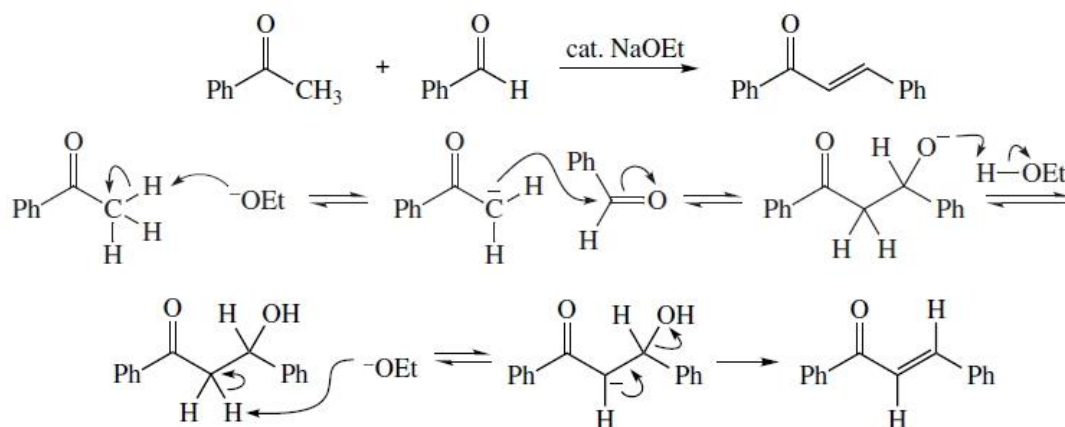
如果烯醇盐中的 X 基团也包含手性碳, 那么最终将生成 syn 或 anti 型的两个非对映异构体。非对映选择性可能会很高, 这取决于 X 基团的性质。如果在合成中使用某一个立体异构体, 以使生成的羟醛中某一立体异构体所占的比例较高, 那么这个试剂被称为手性助剂。使用的最广泛的手性助剂是恶唑烷酮化合物, 它们用来合成光学纯的氨基酸, 比如 (S)-缬氨酸。在羟醛缩合中使用 N-酰基恶唑烷酮的某一异构体, 照样会形成一个椅子状的过渡态。有两种椅式过渡态能生成, 其中恶唑烷酮的异丙基远离醛的构象是能量较低的。反应结束后, 将恶唑烷酮环水解, 生成某一构型的羧酸。



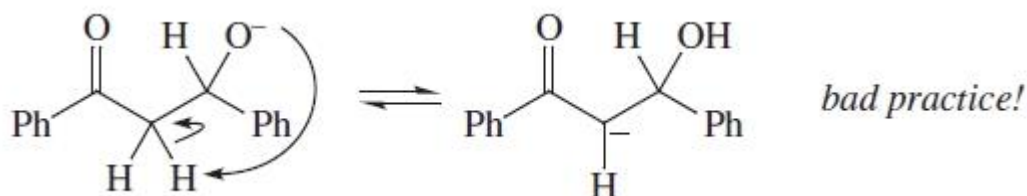
羟醛缩合还能使用除锂外的金属, 比如硼、钛、锡; 也能使用各种手性助剂和 X 基团。基本上所有的试剂在形成椅式过渡态时都会选择性的生成 Z 或 E 式烯醇盐。

在羟醛缩合中如果使用了两种羰基化合物并且把它们混合，加入碱，通常不会得到单一的产物，而是四种交叉缩合产物的混合物，这是因为任一组分既能作为亲核试剂，也能作为亲电试剂。但是，如果其中一个组分不能被拔去质子并且比另一个更加亲电（比如使用酮 + ArCHO、t-BuCHO 或 EtO₂CCHO），那么二者就能在比较弱的碱（比如乙醇钠、氢氧化钠、叔丁醇钾）的存在下发生羟醛缩合。这时只有一个化合物能够转化成亲核体并进攻另一组分（而不是这一组分的另一个分子），生成单一的产物。在这样的条件下，生成的羟醛通常会发生 E1cb 消去，生成 α, β -不饱和羰基化合物。

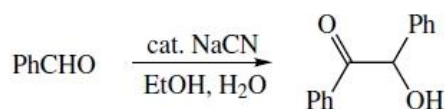
Example



大体来说，氧负离子被质子化，随后碳去质子化这两步其实可以被看成一个分子内的从碳到氧的质子转移过程。但是，这样的转移需要形成一个高张力的四元环过渡态，考虑到这种不稳定性，我们通常考虑的是，用溶剂分子来帮助它完成这一过程。

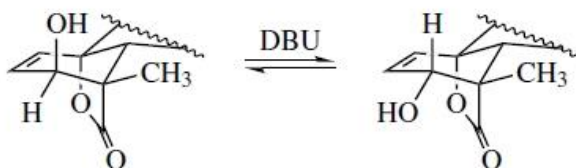


Problem 2.3. An aldol reaction is one of the key steps in the benzoin condensation, which requires a catalytic amount of CN^- to proceed. Draw a reasonable mechanism.

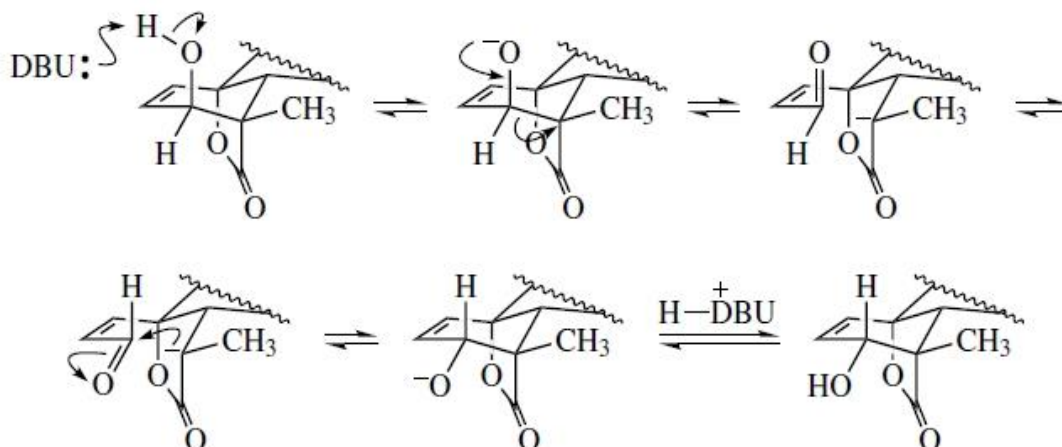


羟醛缩合是可逆的，所以你需要考虑它的逆反应，也就是逆羟醛缩合反应。在这样的反应中包含 C-C σ 键的断裂，因此这样的反应进行起来往往需要一定的推动力（比如伴随着张力的缓解）。

Example

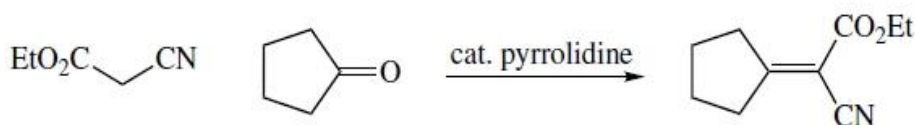


这个异构化反应不可能按 S_N2 机理发生，因为（1）无氢氧根存在，更何况（2）氢氧根在 S_N2 反应中是个糟透了的离去基团。DBU 是一个非亲核碱，它能拔去 OH 的质子，生成一个醇盐；接下来发生逆羟醛缩合反应，生成一个醛和一个酯负离子；醛能够转动它的 C-C 单键，这样能将它的另一面朝向酯；最终负离子进攻醛，就产生了另一个异构体。

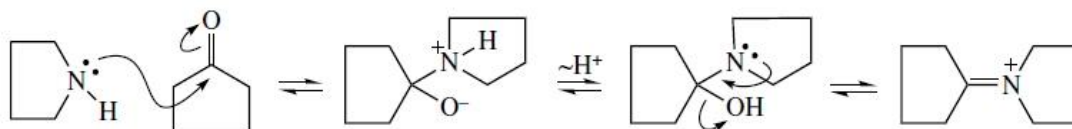


在 2 胺的催化下，1,3-二羰基化合物与醛缩合，得到不饱和化合物，这被称为脑文格反应。此反应的一个令人信服的机理是，1,3-二羰基化合物被碱拔去质子；接下来它与羰基化合物发生羟醛缩合；最后按 E1cb 机理消去一分子水。但是，使用 3 胺做催化剂时收不到较好的结果，这预示着胺可能不止扮演着一个碱的角色。

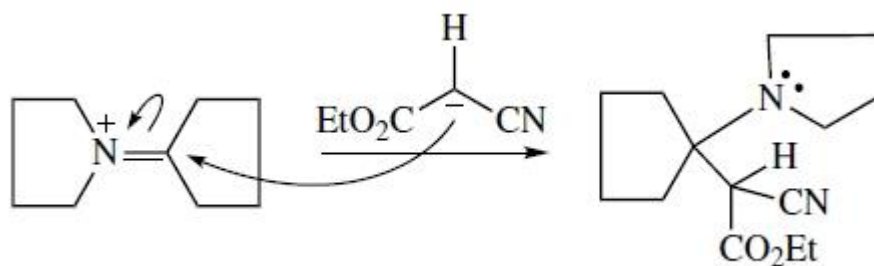
Example



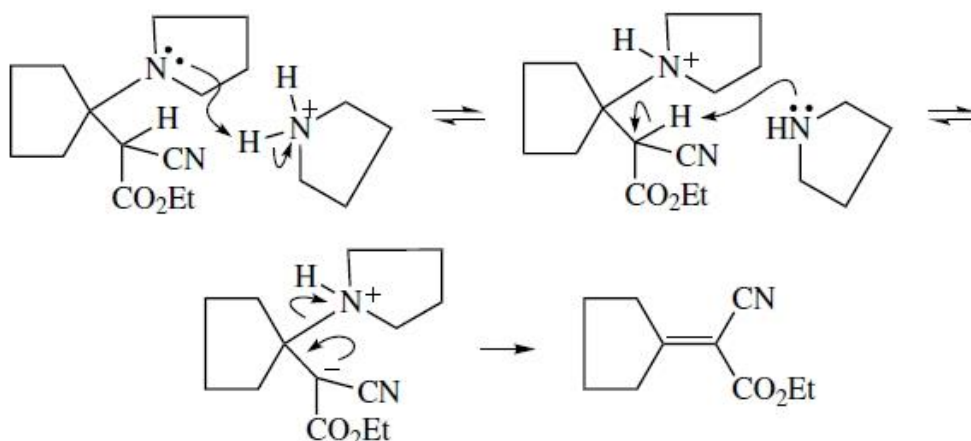
如果胺不是一个碱，那么它只能是一个亲核试剂。首先它进攻亲电子的酮，形成一个缩醛胺；接下来氢氧根离去，形成一个亚胺盐。能注意到的是，3 胺是不能形成这种亚胺盐中间体的。



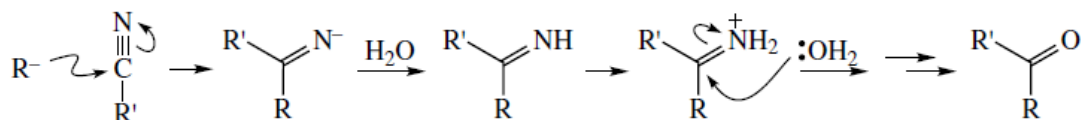
亚胺盐与酮相比，具有更高的亲电性，它与被拔去质子的 1,3-二羰基化合物反应。



要生成最终产物，还得消去一分子胺。首先胺被质子化，这样就更容易离去；接下来发生 E1cb 消除反应，得到产物，同时催化剂再生。



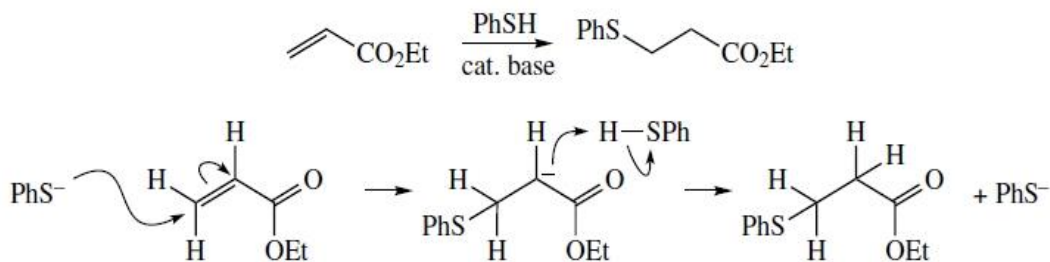
格式试剂和有机锂试剂加成到腈上，会得到亚胺。如果体系有水，会立即水解，得到酮。每个氰基只能被进攻一次，因为如果被进攻两次，将得到高能量的 RN^2 物种。



2.2.2 共轭加成，迈克尔加成反应

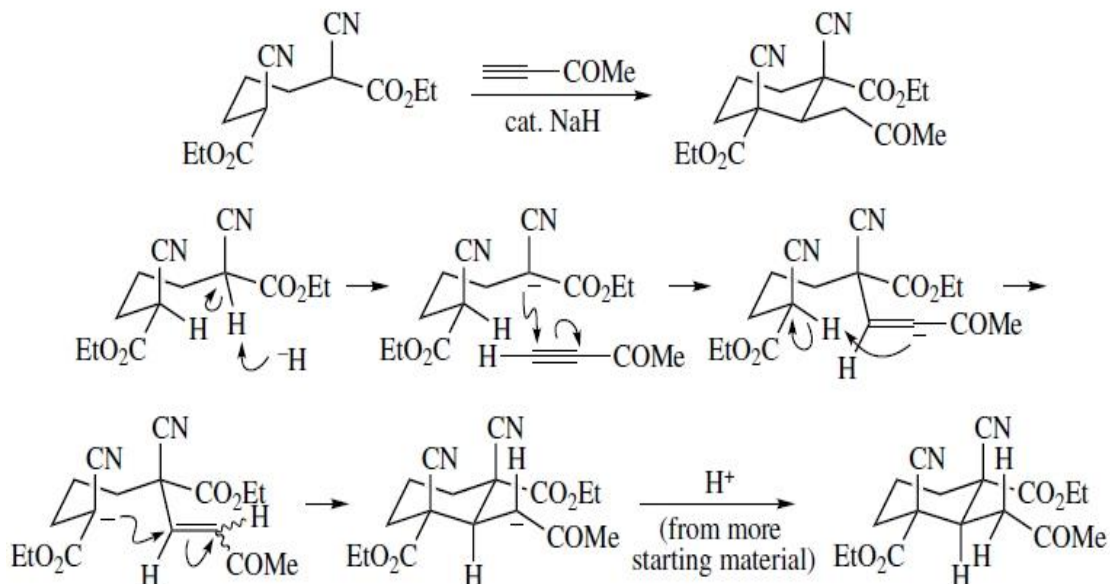
当烯键和炔键上连接了吸电子基团（比如羰基、硝基、磺酰基）时，就会成为亲电试剂，许多亲核试剂能与之发生 1,4-共轭加成。举个例子，醇、硫醇、胺，还有其它杂化亲核试剂，能与亲电烯反应，其机理是，亲核试剂进攻吸电子基团的 β -碳，原有的 π 键转移到吸电子基团和与之相邻的碳之间，形成一个碳负离子。这个负离子能量很低，因为它能把电子转移到吸电子基团上去。最后碳负离子被质子化，反应结束。

Example



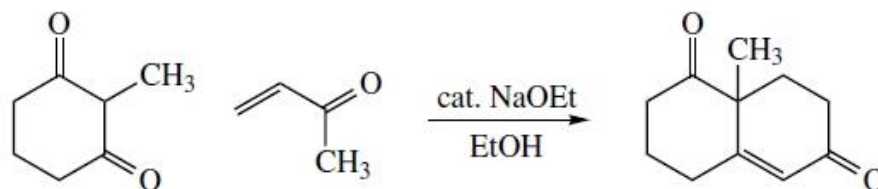
共轭加成中最重要的反应就是迈克尔加成反应了，它包含着亲核试剂加成到 C=C π 键上这一过程。亲核试剂通常是 1,3-二羰基化合物，比如丙二酸酯、氰乙酸酯、β-羰基酸酯、1,3-二酮，但是简单的羰基化合物也能使用。反应通常只需要催化剂量的碱。

Example

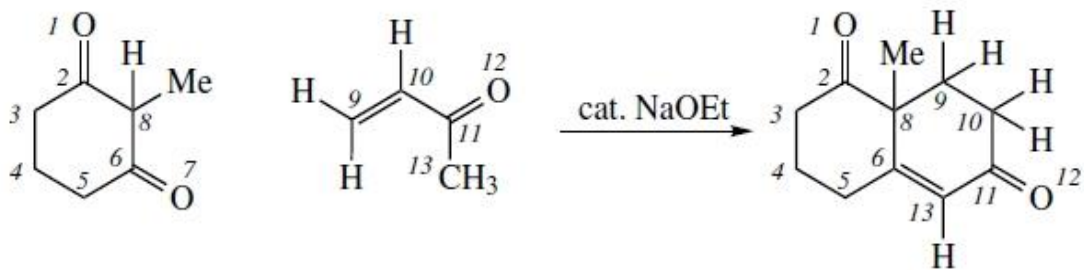


通常来说，迈克尔反应之后还伴随着羟醛缩合，或是取代，或是另一个迈克尔加成。举个例子，鲁滨逊关环反应包括一个迈克尔加成，一个羟醛缩合，以及一个 β-消除。

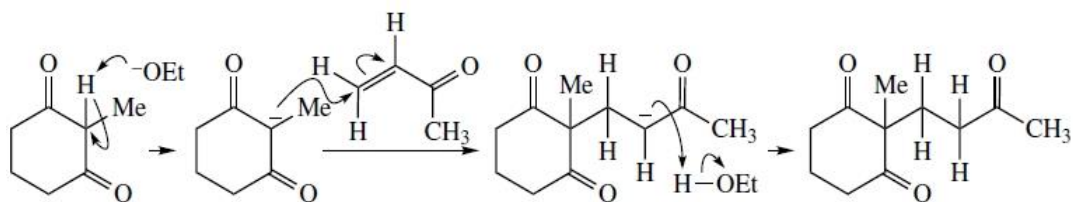
Example



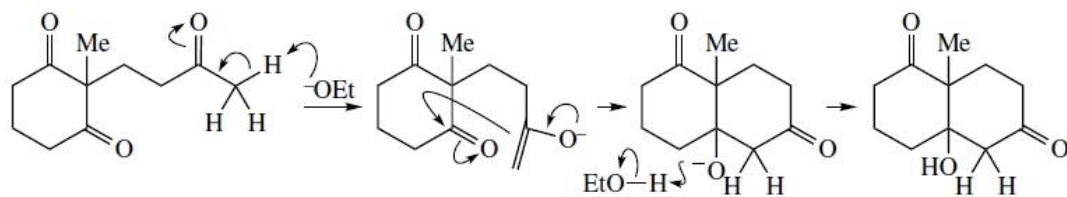
把碳原子标号，可以看到 C₆-O₇ 的共价键断裂，同时 C₈-C₉ 和 C₁₃-C₆ 之间形成了新共价键。



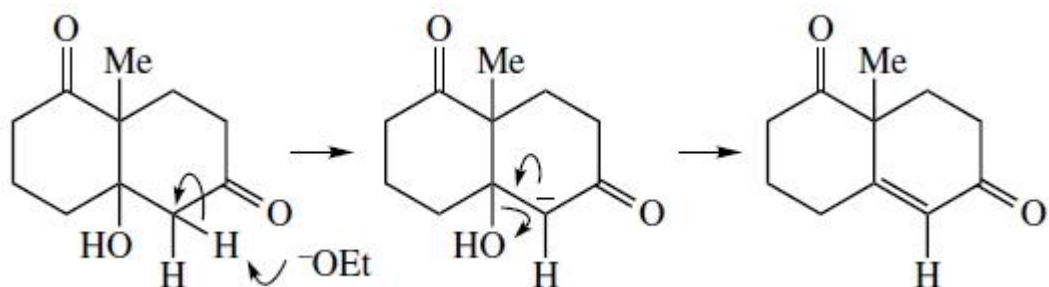
可以看到，酸性最强的碳是 C₈。拔去 C₈ 的质子，就得到了一个亲核试剂，它与 C₉ 能发生迈克尔加成，得到 C₁₀ 烯醇盐。它不需要进一步反应了，所以质子化即可。



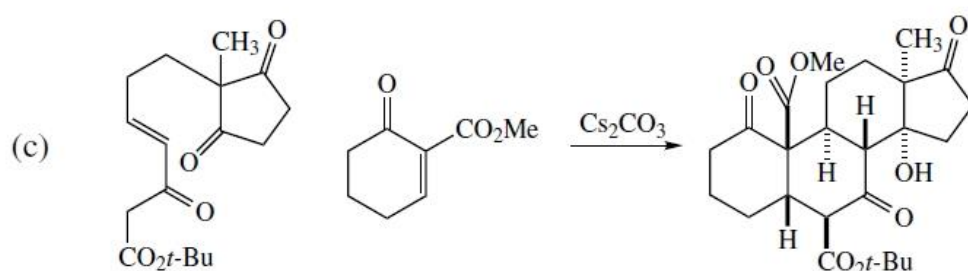
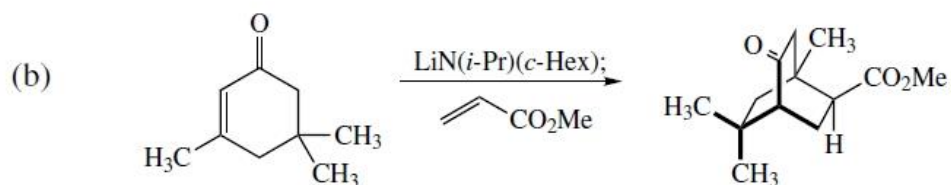
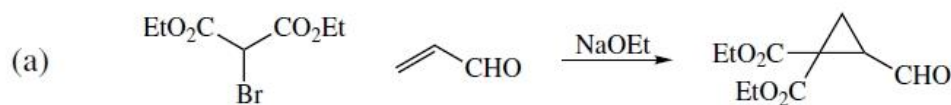
接下来 C₆-C₁₃ 还需要成键。首先 C₁₃ 被拔去质子，形成一个亲核试剂，然后它进攻 C₆，得到的醇盐被质子化，得到一个羟醛。



最后一步中，C₆-O₇ 断键，脱去一分子水。这个 β-消除反应是按 E1cb 机理发生的，因为有氢氧根这样很糟糕的离去基团，而且碳上的氢也有足够的酸性。



Problems 2.4. Each of the following reactions has a Michael reaction as a first step. Draw a reasonable mechanism for each reaction.

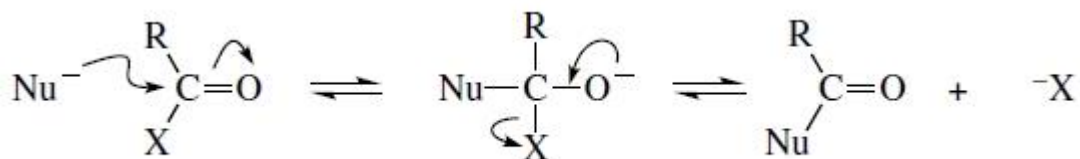


怎么强调迈克尔加成反应的重要性也不为过，因为它是最温和、通用、有效的形成 C-C 键的方法之一。

2.3 C (sp²) -X σ 键的取代反应

2.3.1 羰基碳上的取代反应

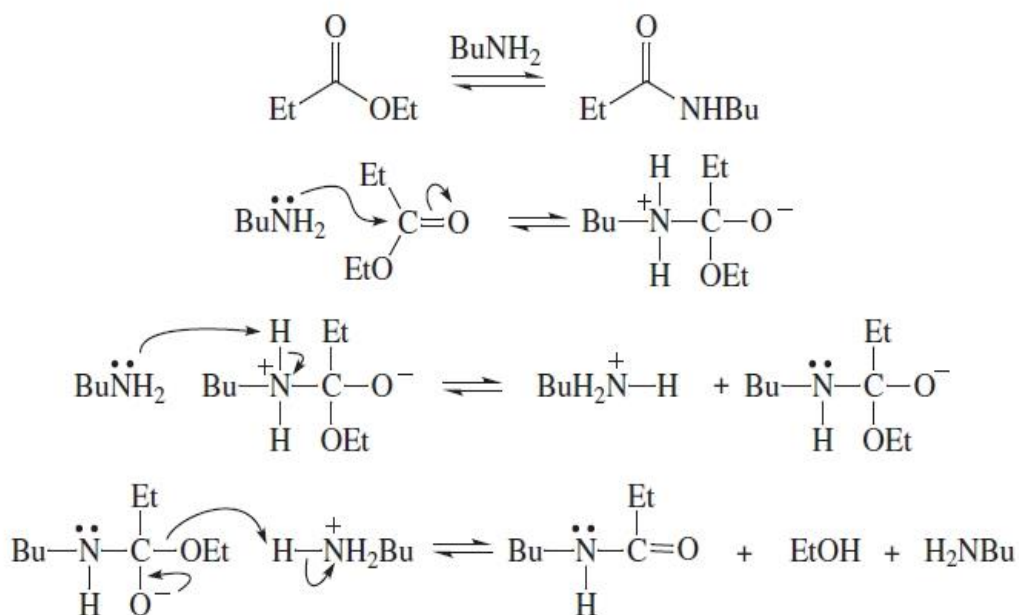
许多羰基化合物，包括酯、酰氯、酸酐，其羰基碳上都连有离去基团。羰基碳上的取代反应通常按加成-消除机理发生。亲核试剂 Nu⁻ 加成到亲电的羰基碳上，形成一个四面体中间体，然后离去基团 X⁻ 离开，得到一个新的羰基化合物。要注意，X⁻ 和 Nu⁻ 都可以离开中间体，究竟谁离开取决于二者的性质及反应条件。如果 Nu⁻ 离开，就又变回了反应物。



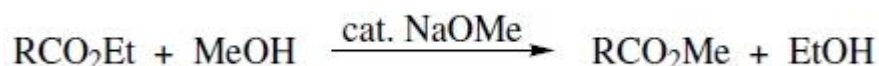
***常见错误提示：** C (sp²) 亲电试剂永远都不会按 S_N2 机理发生取代反应。两步取代机理比一步的 S_N2 机理要合理得多，关于这一点有很多理由。C=O π 键在能量上比 C (sp²) -X 键要高得多，所以它更容易断裂。另外，Nu⁻ 加成到 C=O π 键上的过程可以在羰基平面的两侧发生，然而对其进行 S_N2 取代则只能从拥挤的羰基平面上进攻。除了这些理论上的原因，还有很多实验证据支持了两步机制（可参阅任何一本物理有机化学教科书）。

1 胺与酯混合时，可以得到酰胺，因为胺对于酯羰基来说有足够的亲核性。有亲核性的氮原子去掉质子，此时烷氧基是一个更好的离去基团，所以烷氧基离去，四面体中间体转化成酰胺产物。

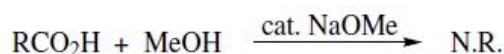
Example



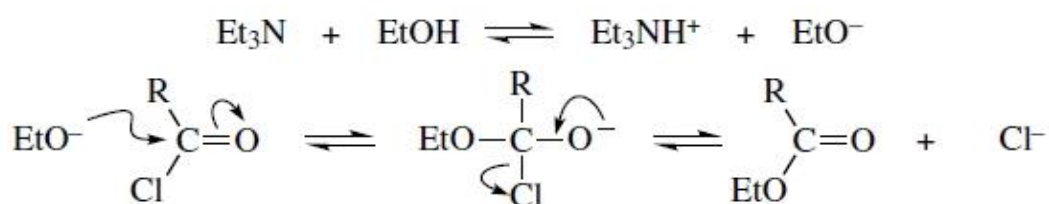
酯交换反应的机理与此很像，反应在催化量的碱存在下发生（通常是醇钠）。亲核试剂是醇盐，反应时可加入过量的醇来推动平衡向右进行。



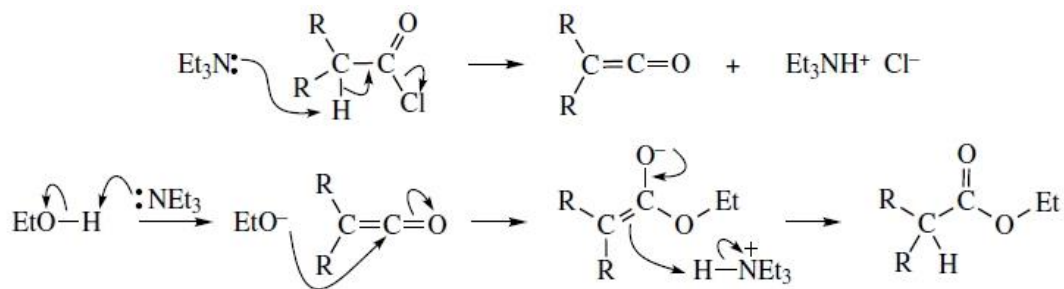
Problem 2.5. Why can't carboxylic acids be similarly esterified?



醇与烯醇化的酰氯或酸酐反应时有两种不同的机理。一种是上面讨论过的加成-消除机理：

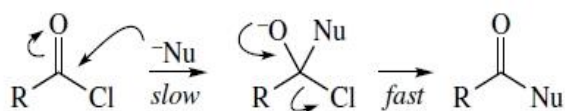


还有一种是两步的消除-加成机理：第一步是 E2 机理的 β -消除，得到一个高反应活性的烯酮；第二步醇盐加成到烯酮亲电子的碳上，得到酯的烯醇盐。可以看到，缺乏 α -氢的酰氯（ $t\text{-BuCOCl}$ 、 ArCOCl ）只能按加成-消除机理反应。

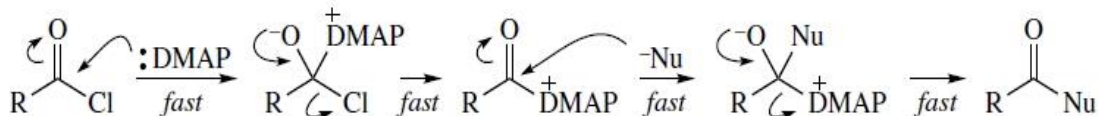


通常来说亲核催化剂(比如 DMAP, 4-二甲氨基吡啶)可以加入醇与酰氯的反应。DMAP 是比 RO⁻更强的亲核试剂, 所以与 RO⁻相比, 它能更快的与酰氯发生加成-消除反应, 生成酰基吡啶离子, 它比酰氯更活泼, 所以 RO⁻能够更快的加成上去。这样加入了 DMAP 的两步加成-消除反应要比不加催化剂的一步加成-消除反应更快。类似的, 碘离子也能加速反应, 因为它也是个好的亲核试剂和离去基团。

without catalysis:

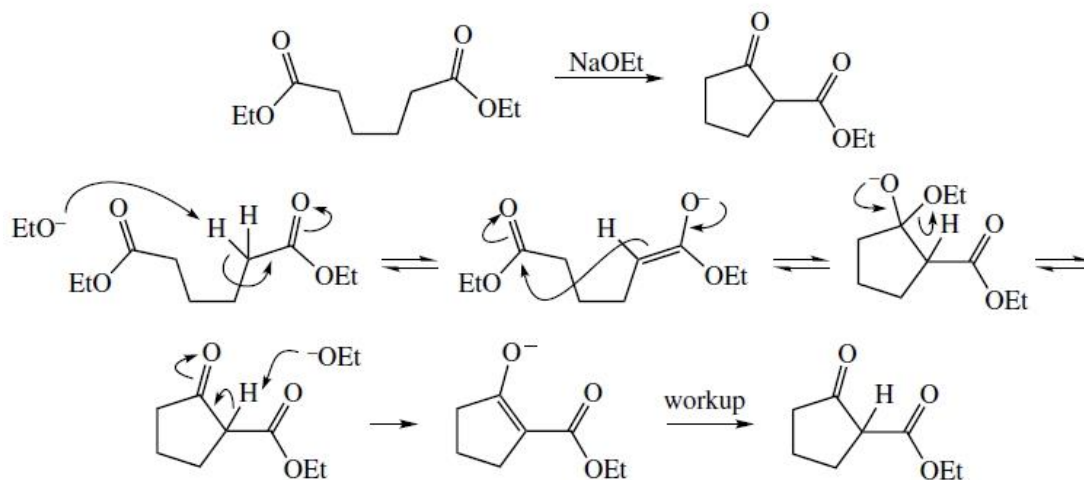


with catalysis:



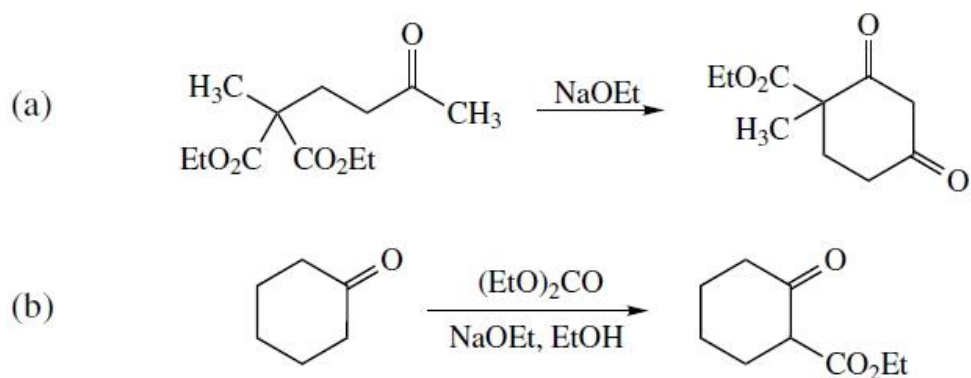
克莱森和狄克曼缩合反应是一个酯的烯醇盐作为亲核试剂, 进攻另一分子酯的反应。狄克曼缩合可以看做是分子内的克莱森缩合反应。在这些反应中, 烷氧基被烯醇盐部分取代, 得到一个 β-酮酯。反应需要一个化学当量的碱, 因为产物是一个较强的酸, 能把催化剂质子化。事实上正是这种催化剂的淬灭才拉着整个反应顺利进行。当使用一个不能烯醇化的酯(比如草酸二乙酯、甲酸乙酯、碳酸二乙酯)进行反应时, 克莱森缩合就显得很有用。

Example



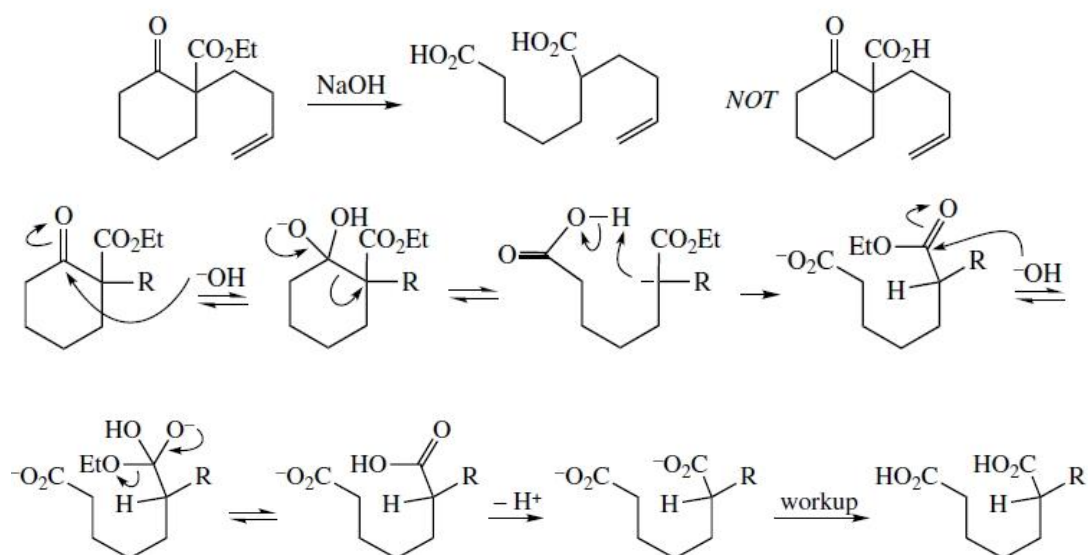
酮与酯可以发生类似的反应, 产物是 1,3-二酮。同样, 如果进行分子间反应, 最好用一个不能烯醇化的酯。反应也是靠着产物 1,3-二酮被拔去质子的过程来向右进行。

Problem 2.6. Draw mechanisms for the following two acylation reactions.



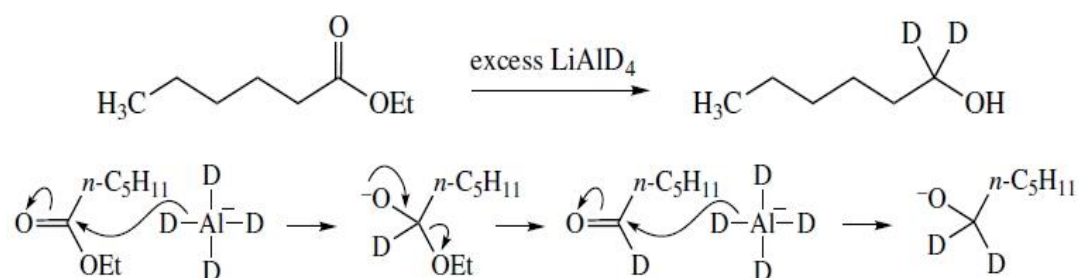
像羟醛缩合反应一样，烯醇加成到酯上是可逆的。在碱性条件下，那些不能被拔掉质子的 1,3-二羰基化合物能容易的分解成两分子羰基化合物，反应是按加成-消除机理发生的，此时烯醇盐扮演了离去基团的角色。

Example



格式试剂、有机锂试剂和金属氢化物能够与酯反应生成醇。第一步是亲核试剂按加成-消除机理与酯反应，得到酮或醛；它们比酯还活泼，所以继续被进攻，最终得到醇。

Example

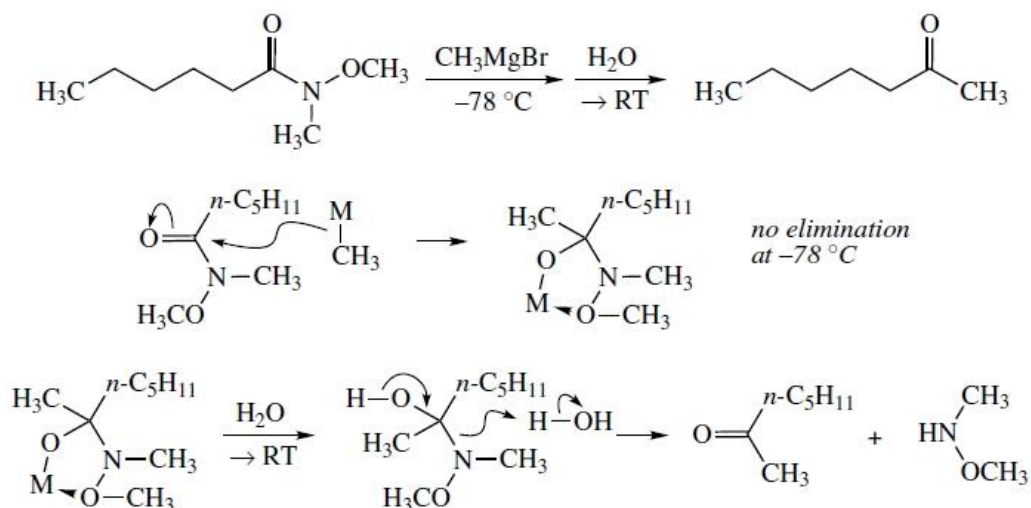


腈和酯的氧化态一样，所以你可能希望格式试剂能与腈反应得到伯胺，但是如之前所说

的，亲核试剂与腓加成一次后就会停下来，因为没有离去基团能离开以便形成一个新的亲电中间体。

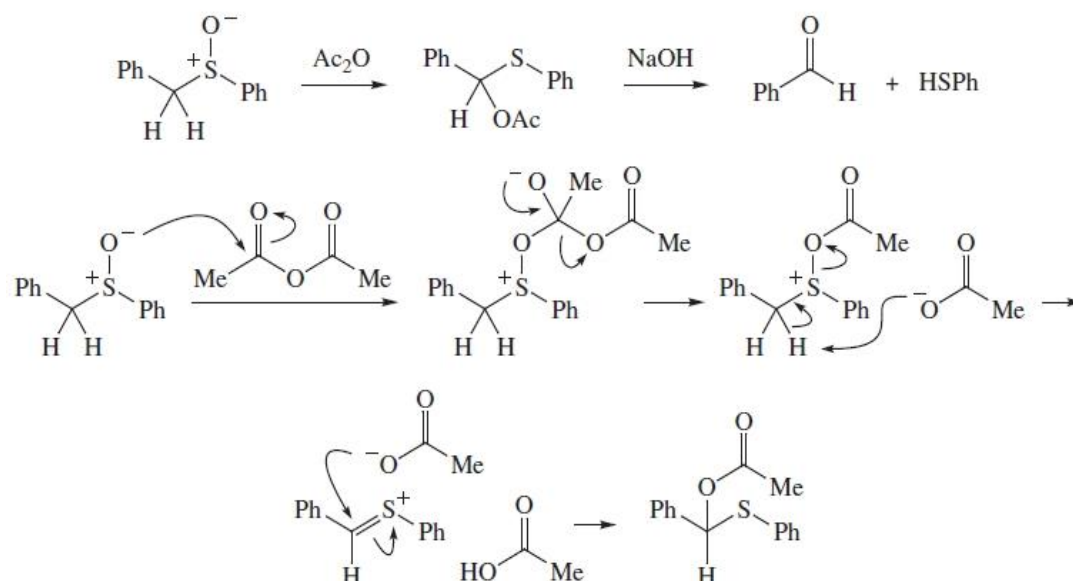
格式试剂、有机锂试剂、金属氢化物可以加成到酰胺上，但接下来消除这一步在-78度进行得很慢，尤其是有-N(Me)OMe结构的酰胺（Weinreb酰胺）。所以如果四面体中间体有比较长的寿命，可以在-78度用冰淬灭这一反应，就能得到醛酮而不得到醇。

Example



亚砷的氧原子具有弱的亲核性，可以与酰氯、酸酐反应。在普梅雷尔重排中，酸酐和亚砷反应，得到一个氧硫缩醛，水解后得到醛和硫醇。反应的机理是，首先，亚砷基的氧原子进攻酸酐，通过加成-消除机制得到酰氧基硫盐；接下来发生E2消除，脱掉一分子酸，得到一个含有C=S⁺π键的硫盐；接下来羧酸盐进攻这个高亲电性的碳，得到氧硫缩醛；氧硫缩醛按照通常的加成-消除机理反应，反应结束。之后，我们将看到亚砷和酰氯可以按相同的机理反应。

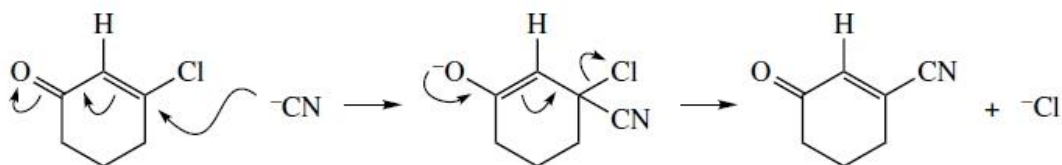
Example



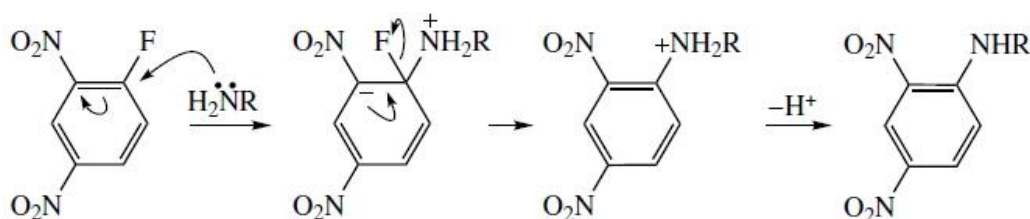
2.3.2 烯基和芳基碳上的取代反应

β位有离去基团的α, β-不饱和羰基化合物容易按加成-消除机制发生取代反应。X-C=C-

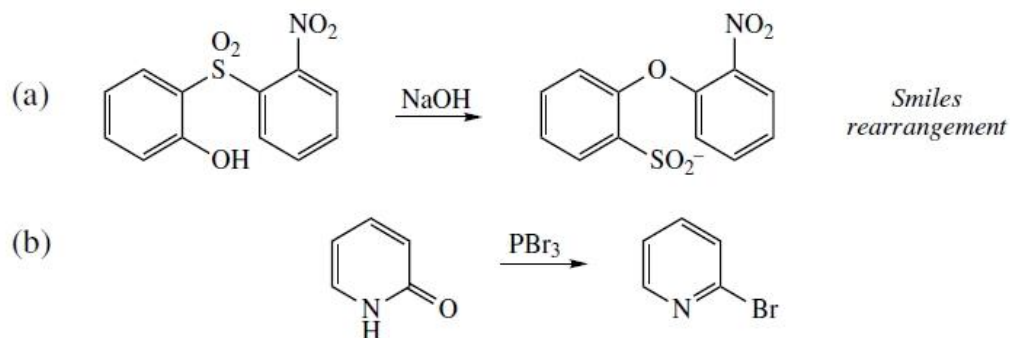
C=O 这一结构可以看做 X-C=O 的插烯产物。举个例子，3-氯-2-环己烯-1-酮可以和氰化钠反应，得到 3-氰基-2-环己烯-1-酮，反应按加成-消除机理发生。在这里亲电试剂是一个插烯酰氯，其中与氯连接的那个碳原子反应性就好像酰氯中的碳一样。



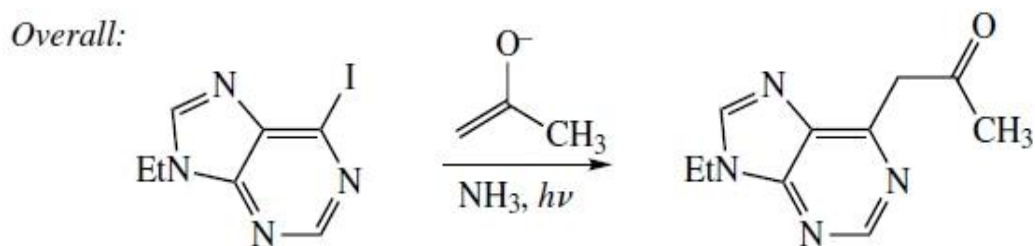
那些有吸电子基取代(通常是硝基)的芳香化合物能按这一机理发生芳香亲核取代反应。由于亲核试剂加到环上破坏了芳香性，反应的发生需要芳环上两个吸电子基的存在，以保证足够的缺电子性。桑格试剂，即 2,4-二硝基氟苯，可以与胺按这一机理反应。卤代吡啶也能按类似机理发生亲核取代反应。这种芳香环上的加成-消除机理被称为 S_NAr 机理，其中带负电的中间体被称为麦森哈梅尔复合物。



Problem 2.7. Draw mechanisms for the following two aromatic substitution reactions. *Note:* The second problem will be much easier to solve if you draw the by-product.

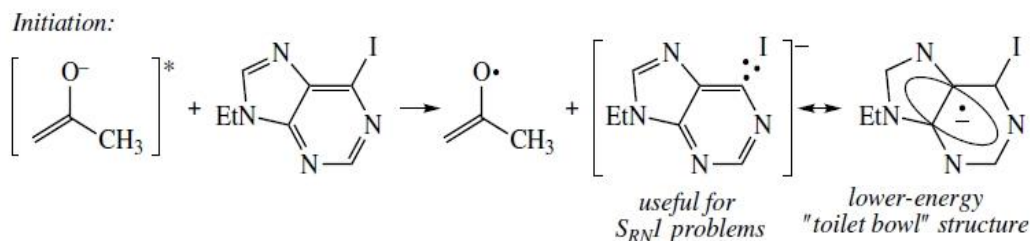


不连接吸电子基的芳环也能够发生亲核取代反应，只是比较少见。有两种可能机理，即 $S_{RN}1$ 和消除-加成机理。 $S_{RN}1$ 机理是一种自由基链反应，因此，此机理包含三步：链引发、链转移、链终止。来看这个反应：



这个反应的启动过程是，亲核试剂 (Nu^-) HOMO 上的电子转移到亲电试剂 ($R-X$) 的

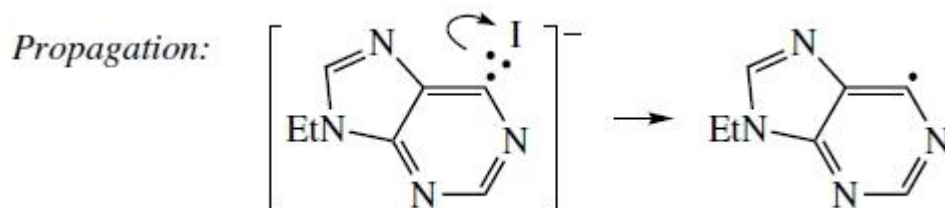
LUMO 上, 得到 Nu 和 R: X 这两个自由基(第五章有更完整的讨论)。如果 HOMO 和 LUMO 轨道的能量相近, 电子转移就是自发的。有时可以用光将 Nu 的 HOMO 电子激发到更高能量的轨道上去, 以促进电子转移的发生。如果电子转移实在太慢, 可用催化量的单电子还原剂(比如溴化亚铁)来引发链反应。



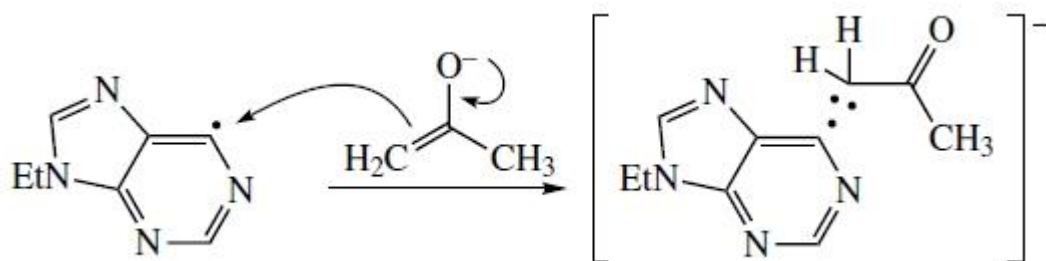
自由基负离子存在着很多共振极限式。本教材使用了一个不寻常的极限式 R: X⁻, 它包含一个两中心三电子键, 这一共振结构表明在 R-X σ* 轨道上存在着单电子, 使 R-X 键仅成半键。这种“马桶结构式”应当是对基态结构描述较好的, 它表明芳香自由基负离子的 SOMO (单占分子轨道) 来源于环的 p 轨道, 但在 S_{RN1} 的机理描述中显得不太重要。

现在用弯箭头表明电子转移。

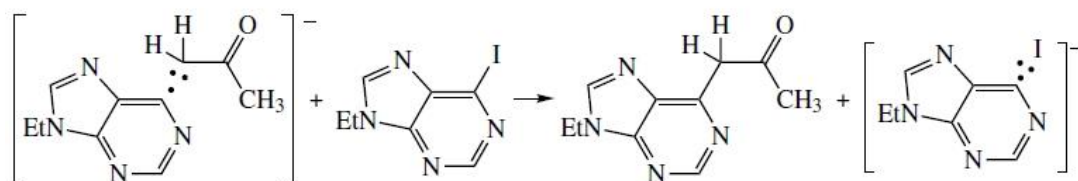
S_{RN1} 反应的链增长包含三个步骤。第一步 R: X⁻ 解离成: X⁻ 和 R, σ* 轨道上的电子促进了 X 的离开。



第二步, R 与 Nu 结合, 得到一个新的自由基离子 R: Nu⁻, 这一步其实就是第一步的逆反应。



第三步, 电子从 R: Nu⁻ 转移到 R-X 上, 得到 R-Nu 和 R: X⁻。这步反应又产生了 R: X⁻ 自由基, 所以链转移能够持续进行下去。

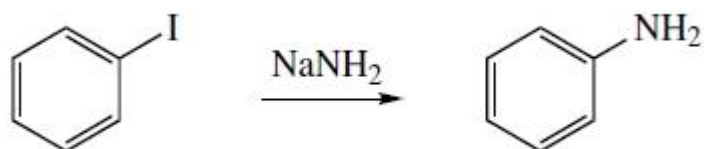


可以看到, 链转移过程的前两个反应颇像 S_{N1} 取代过程(第三章)——离去基团离去,

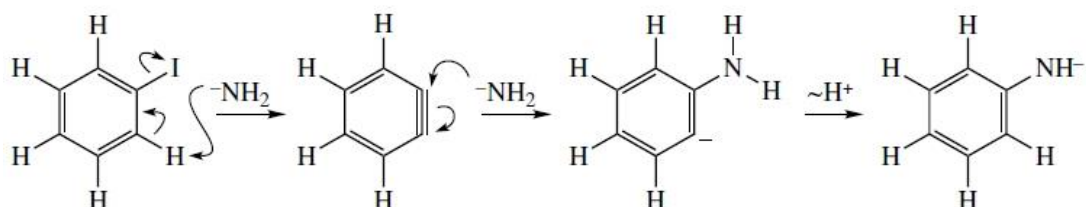
然后亲核试剂跟上来。不过与那里的碳正离子中间体不同，这里是芳香自由基中间体。

在 $S_{RN}1$ 反应中，选择一个好的亲核试剂能使链引发过程形成一个相对稳定的自由基，这可以通过共振实现（烯醇），也可以把自由基电子放在重原子（第三周期及以后）上。最好的亲电试剂是芳香溴和芳香碘。如果取代反应需要光去引发，那么基本上就是按 $S_{RN}1$ 机理进行的了。烯键 C (sp^2) -X 上的取代反应也能按 $S_{RN}1$ 机理发生。

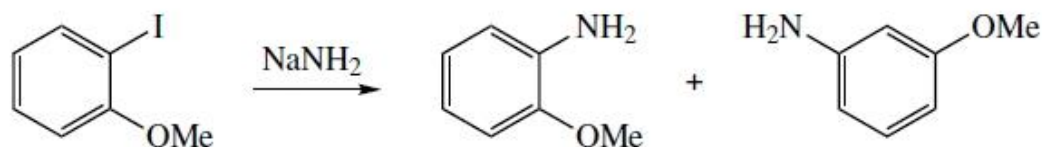
简单的芳香卤代烃可以在非常强的碱（比如 NH_2^- ）的存在下发生取代反应，这时既不是加成-消除机理，也不是 $S_{RN}1$ 机理。



此反应普遍接受的机理是两步的消除-加成机理。在第一步 β -消除中， NH_2^- 消去一分子碘化氢，得到苯炔；第二步， NH_2^- 加成到苯炔非常不稳定的三键上，得到一个芳香阴离子，经质子转移就得到产物。



支持这一机理的证据之一就是强碱对邻间位取代的芳卤取代时，会给出混合物。这是因为碱既可以进攻原来连接卤原子的碳原子，也可以进攻与之相邻的碳。而加成-消除机理和 $S_{RN}1$ 机理都不能解释这种现象的发生。



Problem 2.8. Draw a mechanism explaining why two products are obtained from the reaction of *o*-iodoanisole and sodamide.

Problem 2.9. Alkenyl halides such as $CH_3CBr=CHCH_3$ do not undergo substitution upon treatment with a strongly basic nucleophile such as $^-NH_2$. What reaction occurs instead, and why does substitution not occur?

按消除-加成机理进行得芳香取代反应在合成中用得不多，这是因为需要用很强的碱 ($pK_b \geq 35$) 才能通过 β -消除脱掉反应物的一分子 HX ，形成中间体苯炔。更何况对非对称卤代烃来说，反应缺乏区域选择性。甚至苯炔它自身都能用几种其它方法更容易的制得。

做个总结。芳香卤代烃在碱性条件下能够按加成-消除机理、 $S_{RN}1$ 机理和消除-加成机理发生取代反应。当芳环缺电子时，加成-消除机理显得十分合理；当芳环不缺电子，亲核试剂包含重原子或离域结构，或是反应需要光，或是需要催化量的单电子还原剂时， $S_{RN}1$ 机

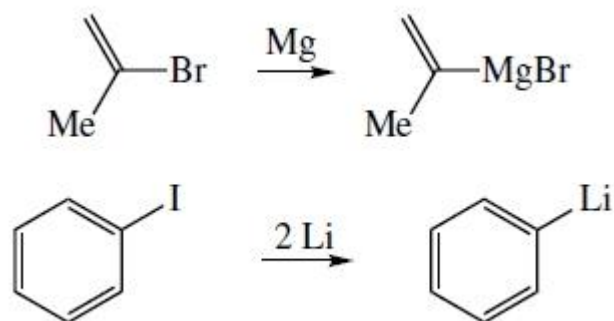
理就会派上用场；当芳环不缺电子，体系中有很强的碱（ $pK_b \geq 35$ ）时，消除-加成机理是最可能的。

*常见错误提示：芳香卤代烃和 S_N2 机理这辈子无缘分。

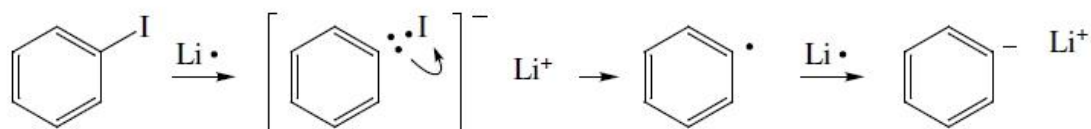
Problem 2.10. Hexachlorobenzene C_6Cl_6 undergoes six substitutions with PhS^- to give $C_6(SPh)_6$. Are the most reasonable mechanisms for the first and sixth substitutions the same or different? Draw the mechanisms for these two substitutions.

2.3.3 金属插入反应；卤素-金属交换

芳基卤和烯基卤可以和金属（比如锌、镁、锂）反应，使 $C-X$ 键转变成 $C-M$ 键。金属插入反应中最为人熟知的就是格林尼亚反应了，这个反应使用金属镁。对于锂化反应来说，需要两当量的金属锂，因为每个锂原子只能提供一个电子。对于镁和锌来说一当量就够了。插入反应的速率与 X 有很大关系， $I > Br >> Cl$ ，与 $C-X$ 键的强度顺序一致。

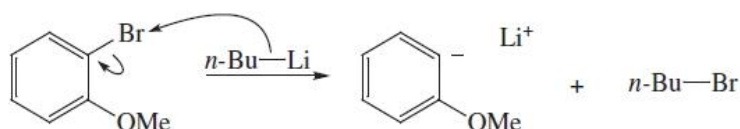


金属插入反应的机制最好理解为电子转移过程。锂将一个电子转移给 PhI ，形成一个带三中心两电子键的自由基离子，就像 $S_{RN}1$ 机理中的那样；接下来碘离子离去，给出一个苯基自由基；它与另一个锂原子发生电子转移，就得到了产物。

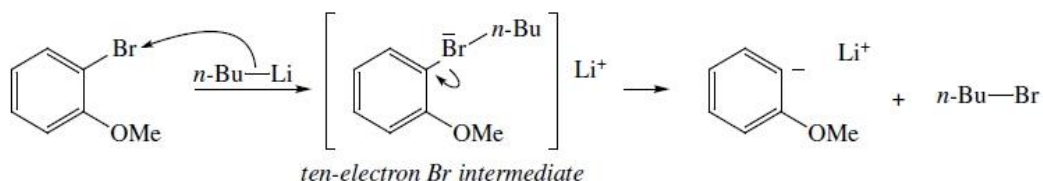


当芳基卤和烯基卤 (RX) 和有机锂试剂 ($R'Li$) 混合时，可以发生卤素-金属交换反应，得到 RLi 和 $R'X$ 。 $C(sp^3)-Li$ 转化成碱性更弱的 $C(sp^2)-Li$ ，是这个交换反应的推动力。此反应有三种合理的机理：(1) 在卤原子上发生了 S_N2 取代， R' 作为离去基团；(2) 经过 10 电子溴原子中间体的加成-消除机理；(3) 电子转移机理。其中最后一个机理很像 $S_{RN}1$ 机理，也形成了一个两中心三电子键，但不是一个链反应。

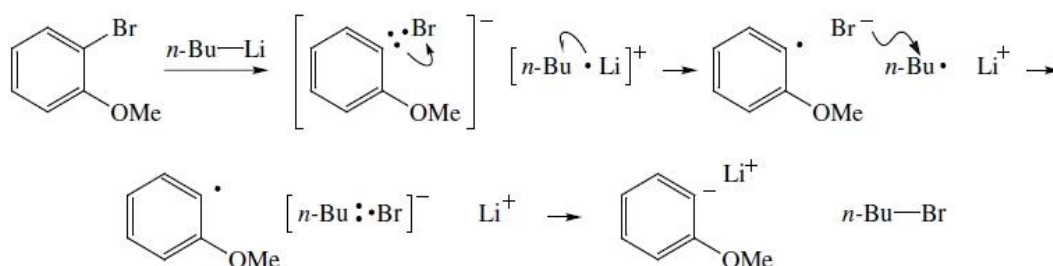
S_N2 mechanism for halogen-metal exchange



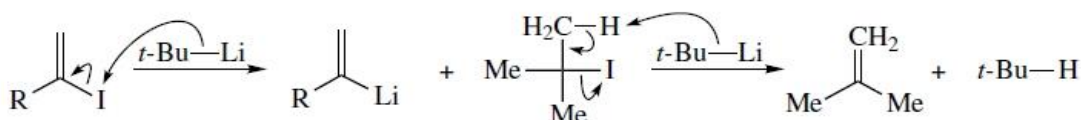
Addition-elimination mechanism for halogen-metal exchange



Electron transfer mechanism for halogen-metal exchange



卤素-金属交换反应进行迅速，即使在-78度也是如此。芳基、烯基溴（碘）是很好的反应物，氯的交换则进行很慢，对甲苯磺酸和其它拟卤素则不发生这种交换反应。有机锂试剂可以用甲基锂、正丁基锂、叔丁基锂、二级丁基锂。如果使用叔丁基锂，需要用两当量，其中第二当量的锂试剂与副产物叔丁基卤发生 β -消除反应，得到卤化锂和异丁烯。



当使用甲基锂或正丁基锂完成反应时，会产生副产物——亲电的甲基卤或正丁基卤。它们可以与亲核试剂有机锂试剂发生芳香亲核取代反应。然而，有机锂试剂和烷基卤的 S_N2 反应在低温下进行得比较慢，这时卤素-金属交换反应已经完成了，所以这个副反应通常影响不大。

通过这一交换反应制得的芳基或烯基锂试剂可以用作亲核试剂，通常用来与 π 键亲电试剂（比如羰基化合物）反应。

2.4 C(sp³)-X σ 键的取代和消去，第二部分

含有C(sp³)-X的化合物除了能按 S_N2 机理发生取代反应，按E2和E1cb机理发生 β -消除反应之外，还能发生其它反应，它们还能按 $S_{RN}1$ 机理、消除-加成机理、单电子转移机理发生取代反应，也能发生金属插入反应和卤素-金属交换反应。烷基卤代烃还能发生 α -消除反应，得到卡宾。

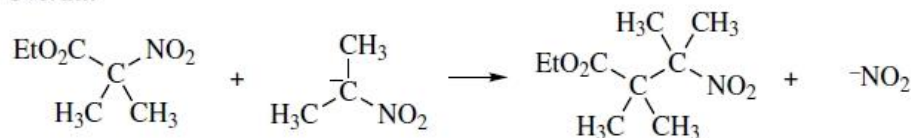
2.4.1 取代反应的 $S_{RN}1$ 机理

3°卤代烃在碱性条件下通常按E2机理发生消去反应，但是有时也能发生亲核取代反应。这时，不可能按 S_N2 机理发生（除非是分子内反应）。这时 $S_{RN}1$ 机理可以在碱性条件下用于C(sp³），其中亲电试剂C(sp³)-X与C(sp²)-X的反应方式一样。首先是亲核试剂

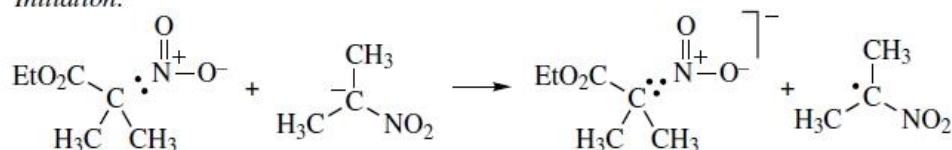
将电子转移给亲电试剂，得到一个自由基离子。有时用光激发亲核试剂，也有时使用单电子还原剂（第五章）来引发这一反应。链转移过程包括离去基团离去，形成中性自由基；亲核试剂与自由基反应，得到一个新自由基离子；这个自由基离子与另一分子亲电试剂发生电子转移反应。

Example

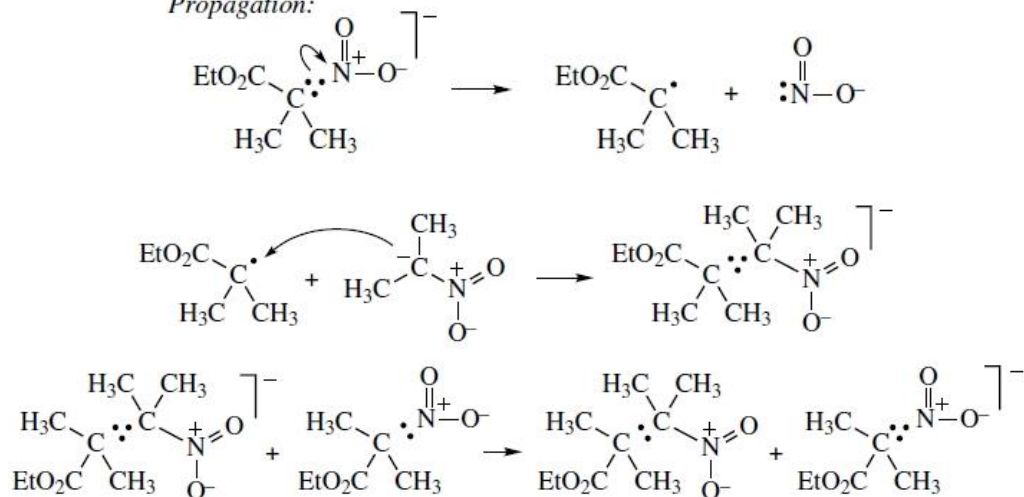
Overall:



Initiation:



Propagation:

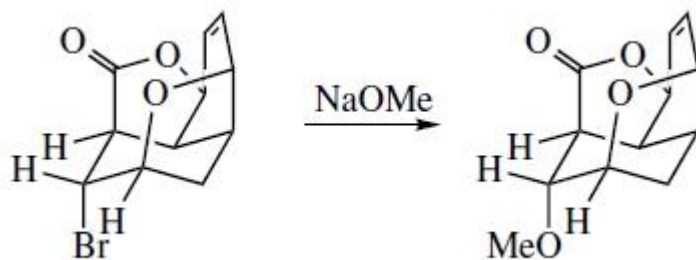


再次提及，自由基阴离子的这种结构式 R^-X^- （包含一个两中心三电子 π 键）对于阐述 $\text{S}_{\text{RN}}1$ 机理是最为有效的。当然，LUMO 不一定是这个特定的轨道，将这个单电子定域于其它位置来画共振式更好些。

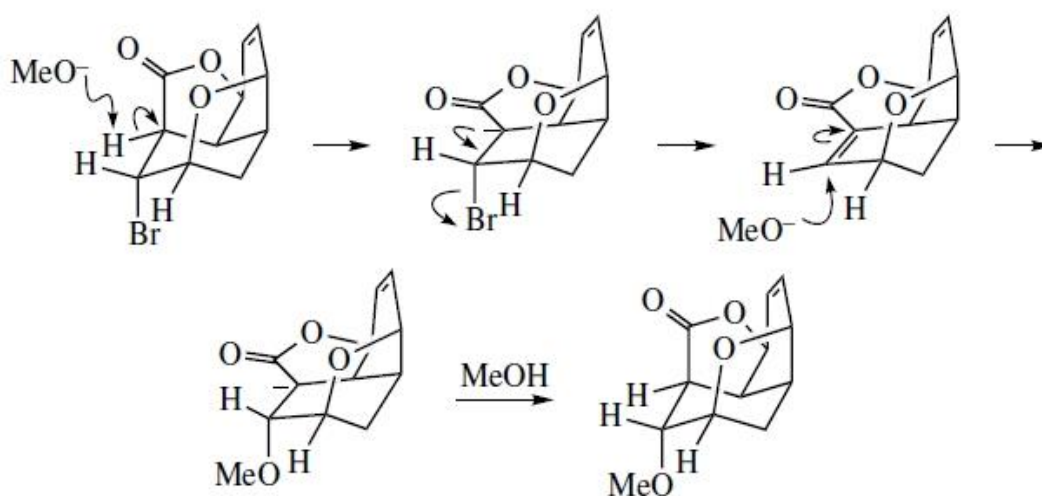
对 $\text{S}_{\text{RN}}1$ 机理来说，比较好的亲核试剂能稳定链引发这一反应，可以通过共振（烯醇盐）或将自由基安放在重原子（第三周期及以后）上来实现这一点。最好的亲电试剂应能使自由基阴离子中的单电子尽可能离域（芳基、羰基），应能形成一个稳定的自由基（3° 卤代烃），应有较弱的 R-X 键（ Br 、 I ）。对甲苯磺酸和其它拟卤素基团不是 $\text{S}_{\text{RN}}1$ 的好亲电试剂。对取代反应来说，如果需要光才能发生，那么基本上就是 $\text{S}_{\text{RN}}1$ 机理反应了。

2.4.2 按消除-加成机理取代

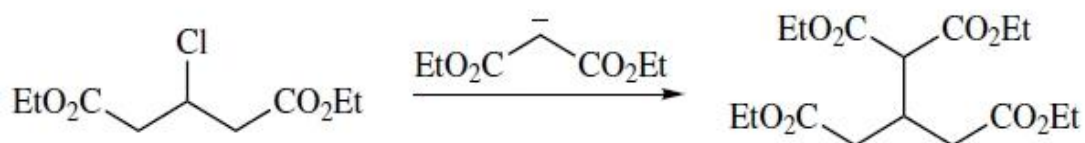
对碱性条件下的 $\text{C}(\text{sp}^3)-\text{X}$ 取代反应来说，偶尔会按照第三种机理进行，即消除-加成机理。下图反应的立体化学结果告诉我们这个取代反应不是按 $\text{S}_{\text{N}}2$ 机理发生的。连续两次的 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应可以解释反应的立体化学结果，但是 MeO^- 从十分拥挤的顶部向着溴离子背后发起进攻恐怕不太合理。 $\text{S}_{\text{RN}}1$ 机理也能被排除，因为定域亲核试剂 MeO^- 和 2° 卤代烃不适合做采取这样的机理发生反应。



这时可以提出消除-加成这种机理。MeO⁻即是个好的亲核试剂，又是个强碱。它可以启动 β-消除，带走一分子溴化氢（可能按 E1cb 机理，因为 C-H 和 C-Br 键不在一条线上），从一个 σ 亲电试剂转化成一个 π 亲电试剂；然后另一分子 MeO⁻对其进行共轭加成，加到亲电的碳原子上（由于空间位阻原因，MeO⁻应该是从底部加成的）；最后质子转移，得到产物。

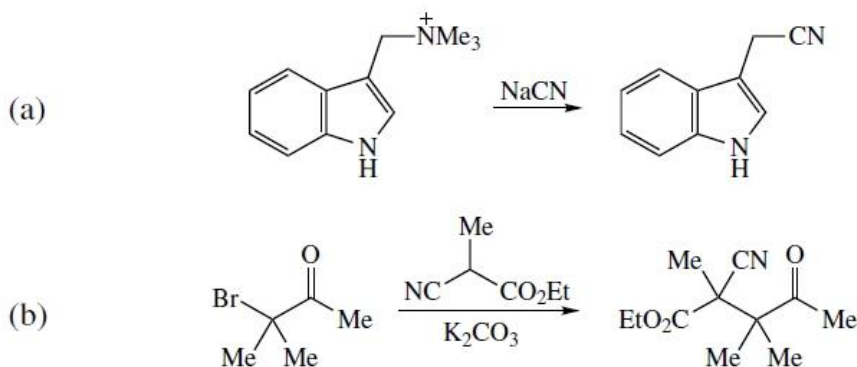


有时 S_N2 机理和消除-加成机理都是合理的。下面展示的这个取代反应异常的快（与通常的 2° 卤代烃相比），预示着消除-加成机理的存在。但是也不能说 S_N2 机理就不合理。这时需要用实验证据来说明到底哪种机理正确。



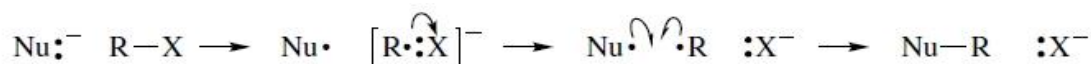
消除-加成机理只在一种情况下可以使用，那就是当发生消除反应后，能生成一个 π 键亲电试剂，并且之前连接离去基团的那个碳原子现在有亲电性。通常情况下离去基团位于羰基的 β 位，就像之前的例子那样，当然这也不是绝对的。如果一个取代反应给出了非反转的立体产物，或有一个立体阻碍很大的反应物，那么就应当排除简单 S_N2 机理的可能，这时应当考虑消除-加成机制或 S_{RN}1 机制的存在。

Problem 2.11. Is an elimination–addition mechanism reasonable for the following reactions? Draw the most reasonable mechanism for each one.



2.4.3 按单电子转移机理发生取代反应

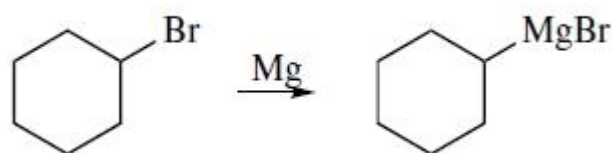
还应当讨论一个 C (sp³) -X 取代反应的机理，即单电子转移机理。这个机理与 S_{RN}1 机理有联系，但不是个链反应，与之不同的是，当亲核试剂与亲电试剂发生单电子转移并使离去基团离去后，通过自由基耦合给出产物。



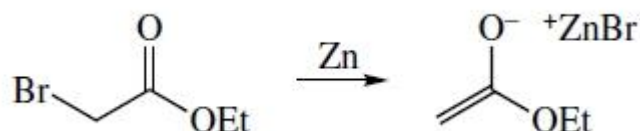
通过简单的考察反应条件和反应物是很难将单电子机理和 S_N2 机理、S_{RN}1 机理区分开的，所以很少建议使用这种机理。但是，应当注意到，有些化学家认为所有的取代反应都是以电子转移作为反应开端的。

2.4.4 金属插入反应；卤素-金属交换

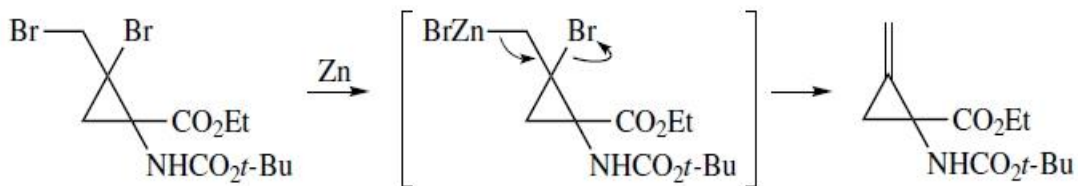
烷基氯、溴、碘能与锂、镁、锌发生金属插入反应，就像芳基卤和烯基卤那样。卤原子越重，反应越温和。



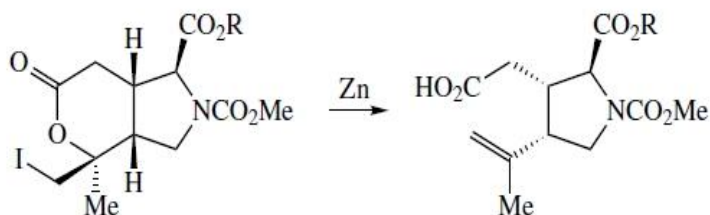
瑞福马斯基反应进行时，将 α-溴代羰基化合物与锌混合，得到烯醇盐。在很长一段时间里这是定量的使弱酸性羰基化合物生成烯醇盐的唯一办法，现在这种方法已经被取代，可以使用非亲核碱，比如 LDA、KHMDS。



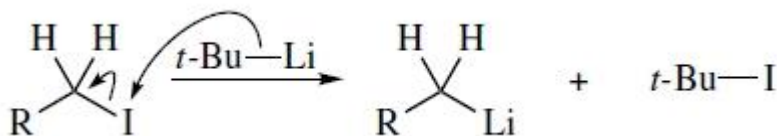
如果金属插入碳原子的紧邻碳原子上有一个离去基团，那么将迅速发生 β-消除反应，得到一个烯。通常使用锌来完成这一反应。紧邻离去基团可以是卤素、拟卤素、羧酸盐、甚至烷氧基。反应从卤素的背面发生，形成一个双键。二溴乙烷经常被用作制作格式试剂的引发剂，因为它能快速与镁反应，得到无干扰的乙烯和溴化镁。



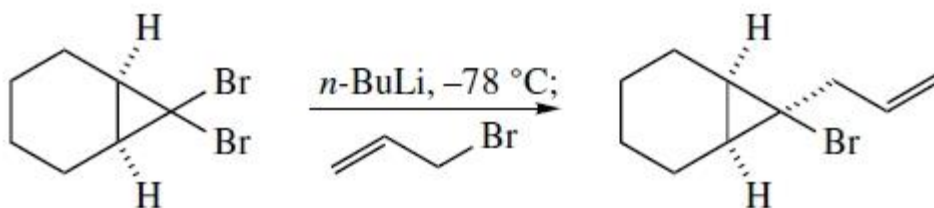
Problem 2.12. Draw a mechanism involving a metal insertion for the following reaction.



C (sp^3) 卤代烃的卤素-金属交换反应与 C (sp^2) 卤代烃的反应相比用得少得多。这反应是热力学自发的，所以只有 1 碘代烃和两当量的叔丁基锂（不能用甲基锂、正丁基锂、二级丁基锂）反应时能给出合适的速率。

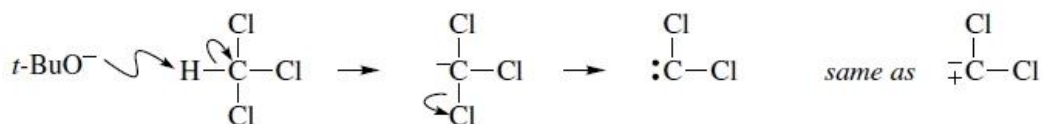


但是，一溴代和二溴代环丙烷也能以合适的速率发生卤素-金属交换反应。环外的成键的轨道有很大的 s 成分，所以环丙基阴离子比通常的 C (sp^3) 阴离子能量更低。比叔丁基锂惰性的有机锂试剂（比如正丁基锂、甲基锂）能够与环丙基卤发生卤素-金属交换。在使用二溴环丙烷的情况下，如果保持足够低的温度，溴锂化合物与亲电试剂将不发生 α -消除反应（本书 2.4.5）。



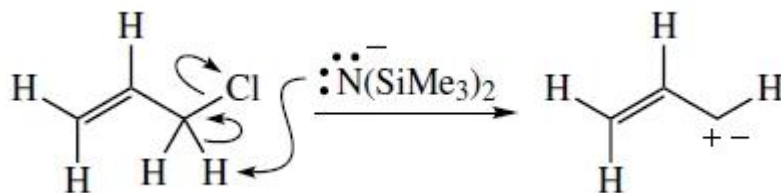
2.4.5 α -消除反应；卡宾的生成的反应

我们来看看氯仿这个卤代烃，它没有 β -H 因此不能发生 β -消除反应。由于氯原子的吸电子诱导效应，氯仿的氢有足够的酸性，能被叔丁醇钾拔去，此后碳上带有一对电子，与氯原子上的孤对电子发生排斥，同时原本带正电的碳积累了较多负电荷，因此氯原子带着一对电子离开，形成一个单线态、中性的二价碳衍生物，其中碳原子有一对电子和一个空轨道。以上反应被称为 α -消除。虽然碳原子不带电荷，你仍可以在卡宾的碳原子上画一个形式正电和一个形式负电，来强调满轨道和空轨道的存在。

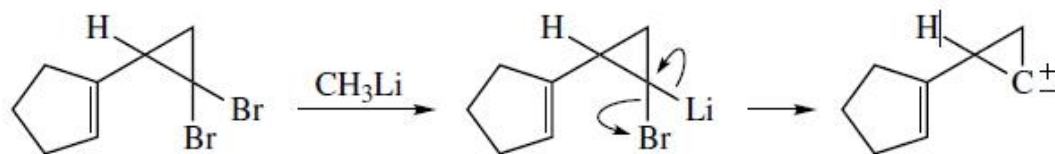


在单线态卡宾中，未配对的两个电子有着相反的自旋方向。由 α -消除得到的卡宾是单线态卡宾，这是因为这两个电子来源于同一个分子轨道。未成对电子自旋平行的称为三线态卡宾，通常由叠氮化合物的光解得到，我们将在第五章讨论它。

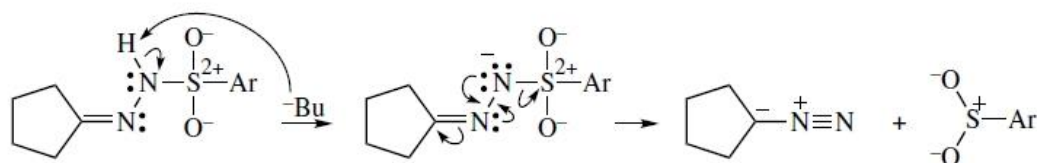
α -消除最广泛应用的反应物是氯仿和溴仿，不过其它卤代烃也能发生该反应。举个例子，在很强的碱的存在下，烯丙基氯发生 α -消除。



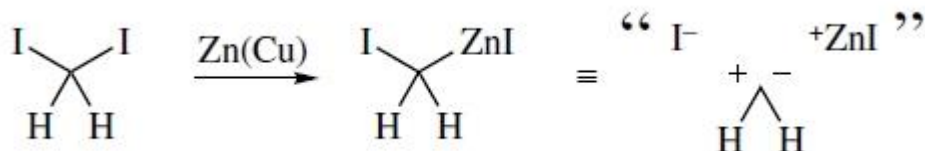
当一个二溴环丙烷发生卤素-金属交换反应后，也能继续发生 α -消除。



α -消除甚至能发生在氮原子上。举个例子，N-对甲基苯磺酰脲发生 α -消除，脱去一分子对甲基苯亚磺酸，得到重氮烷。

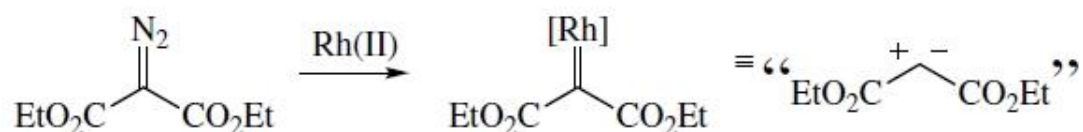


类卡宾反应起来类似卡宾，但并非二价碳物种。西蒙斯-史密斯试剂 (ICH_2ZnI) 是一个广泛应用的类卡宾。这个试剂由 Zn 插入到 CH_2I_2 的其中一个 C-I 键中而形成。普通的锌插入到 C-I 键的速率非常慢，所以通常使用铜锌合金，锌表面的少许铜能加速插入反应的发生。对比 C-I 和 C-Zn 键的极性，你就能明白 ICH_2ZnI 有“想要”发生 α -消除并给出卡宾的倾向了。实际上它并没有给出一个卡宾，但它确实能像卡宾那样反应。



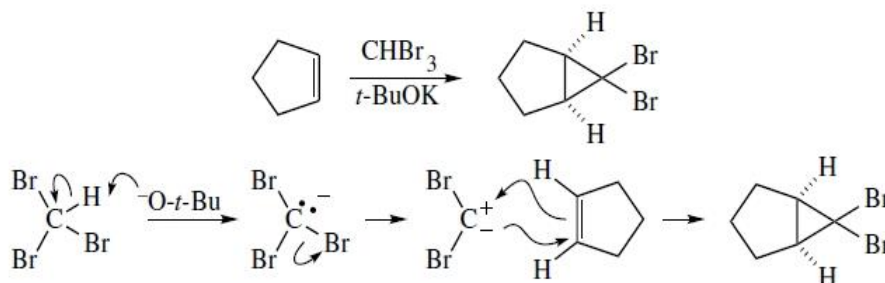
卡宾和类卡宾也能由重氮化合物 ($\text{R}_2\text{C}=\text{N}_2 \leftrightarrow \text{R}_2\text{C}=\text{N}=\text{N}^- \leftrightarrow \text{R}_2\text{C}^--\text{N}^+\equiv\text{N}$) 通过不寻常的几步制得。它们被放在这里一起讨论，因为不管以何种方式生成卡宾和类卡宾，它们的反应性能基本都一样。重氮化合物在温和加热的条件下得到单线态卡宾，在 Rh (II) 或 Cu (II)

盐（比如醋酸铑、氯化铜）的催化下得到类卡宾。这种过渡金属衍生的类卡宾含有 $M=C$ 双键，和单线态卡宾能发生类似的反应，从这点来看，你可以把它们看做自由的单线态卡宾（尽管实际上不是）。在第六章将更详尽的讨论金属类卡宾化合物。

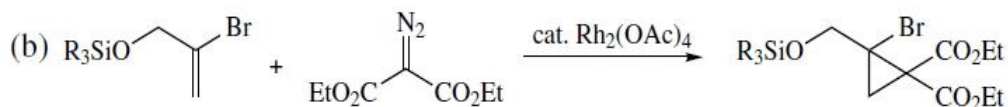
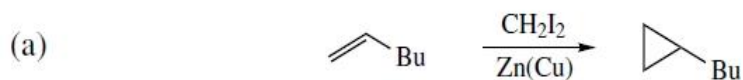


不管通过什么方法得到，卡宾和类卡宾能发生四种经典反应。最广泛的应用是环丙基化反应或者说对 π 键的加成。反应机理是[2+1]环加成反应（第四章）。从氯仿或溴仿得到的卡宾能用打开 π 键，加成一个 CX_2 基团，得到二卤代环丙烷。西蒙斯-史密斯试剂则增加 CH_2 基团。重氮化合物在 Rh(II) 或 Cu(II) 催化下得到的类卡宾也能发生环丙基化反应。

Example

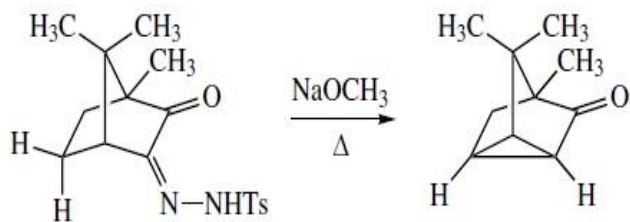


Problem 2.13. Draw mechanisms for the following two cyclopropanation reactions.

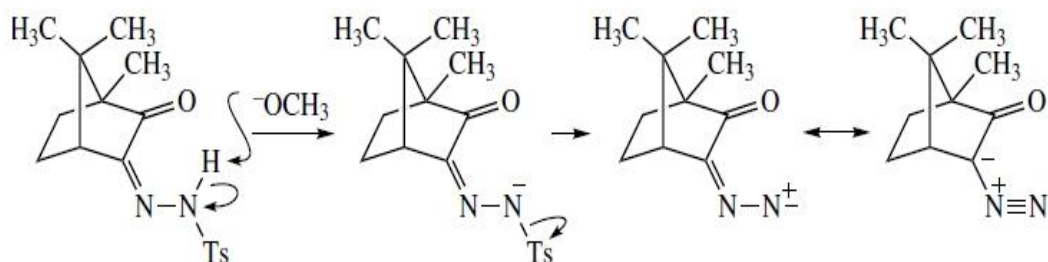


第二种经典反应是对 C-H σ 键的插入反应。这种三中心反应类似于环丙基化反应，不同之处是卡宾断开了 σ 键而不是 π 键。同样的，卡宾和类卡宾都能发生这一反应。这个反应最有用的就是分子内插入。如果 C-H 键的碳原子有手性，反应结束后构型将保持不变。

Example

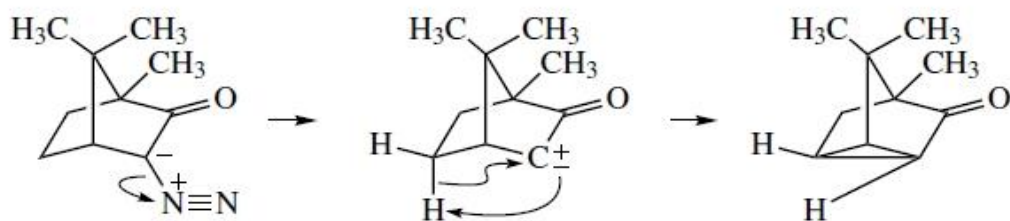


Base-promoted α -elimination of Ts-H from the hydrazone gives a diazo compound.

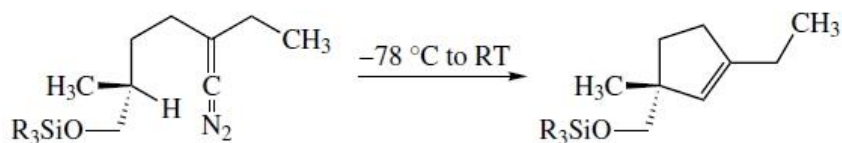


碱促进脞的 α -消除，掉落一分子对甲苯亚磺酸，得到一个重氮化合物。

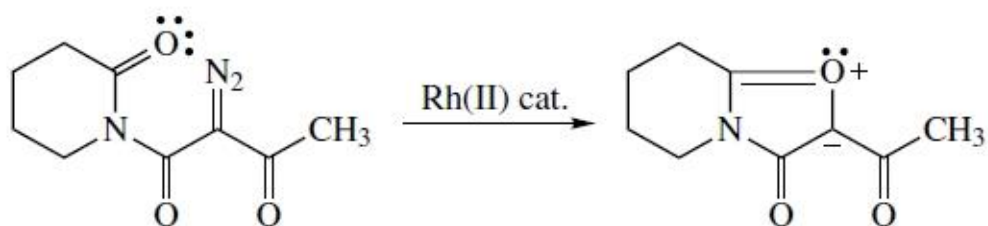
在反应条件下，重氮化合物分解给出卡宾，然后插入到 C-H 键中，得到张力较大的产物。



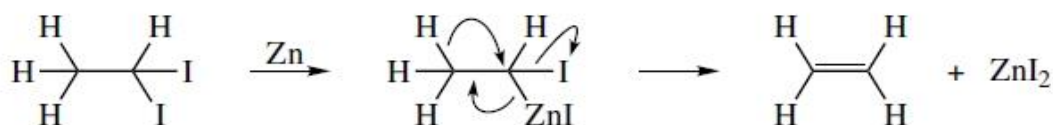
Problem 2.14. Draw a mechanism for the following C-H insertion reaction.



第三种经典反应就是与亲核试剂反应。卡宾是缺电子物种，所以它们能与带孤对电子的亲核试剂反应。卡宾加成到羰基氧上，得到羰基叶立德，此化合物可发生 1,3-偶极环加成反应合成呋喃环系。



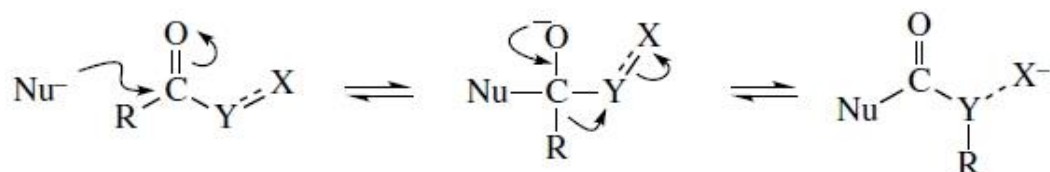
第四种经典反应是 1,2-迁移。一个与卡宾相连的碳原子带着一对电子迁移到卡宾碳上，得到烯烃。1,2-迁移反应严重制约了许多取代卡宾的应用。比如说，当环己烯用 Zn/Cu 和二碘甲烷处理时，可以得到 50% 以上产率的环己烷；但如果使用 CH_2CHI_2 ，产率仅有 5%，多数 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{I})\text{ZnI}$ 都转变成乙烯了。不过 1,2-迁移也能被应用，比如应用在乌尔夫重排 (α -重氮酮) 和柯提斯重排 (酰基叠氮) 中 (2.5.1、2.5.2)。但是这些反应在通常条件下并不是通过卡宾或氮宾进行的。



2.5. 碱促进的重排反应

如果有一种反应物，在反应时发生 C-C σ 键的断裂和生成，这样的反应就被称为重排反应。与其它类型的反应相比，写出重排反应的合理机理要更难些。当你写一个重排反应的机理时，决定哪根键断开，哪根键形成是至关重要的。你可以为反应物中的每个原子标上号，识别产物中标号相同的原子，这样就可以写出在反应中断开和形成的键。

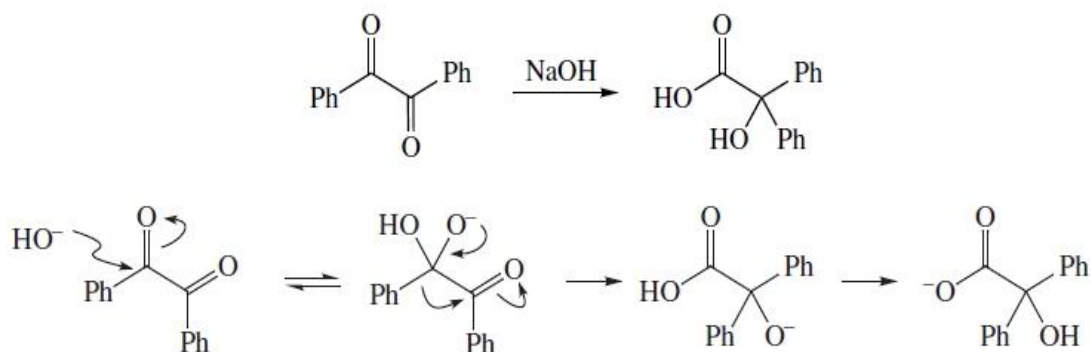
在碱性条件下发生的重排反应通常包括亲核试剂与羰基反应，随后发生某一根 C-C σ 键的断裂。其实这类反应只是简单的加成-消除反应，不过是离去基团变成了烷基而已。这类反应与其它多数对羰基的加成-消除反应相比，不同之处在于 R-是一个讨厌离去的基团 (除非以某种方法稳定下来，比如形成烯醇盐)。当羰基的 α -碳原子具有亲电性时，重排反应会发生。接下来 R-就能顺利迁移，因为它迁移到了亲电原子旁，而不是离开整个化合物。亲电原子可能是 σ 键亲电体，也可能是 π 亲电体；可能是碳，也可能是杂原子。



2.5.1 碳-碳迁移

在 1,2-二酮的二苯乙醇酸重排中，氢氧根加到酮上。接下来这个四面体中间体可以失去 HO^- ，便得到反应物；也可以离去 Ph^- ，得到产物。 Ph^- 之所以能离去是因为旁边连接着一个亲电的碳原子。

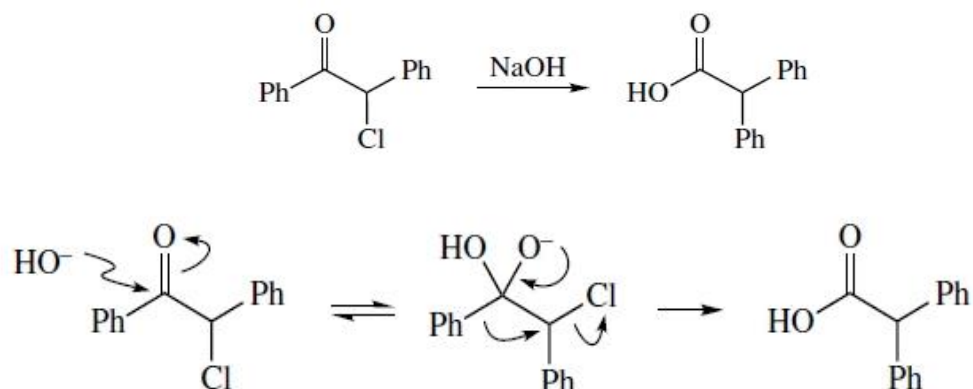
Example



法沃斯基重排与二苯乙醇酸重排的不同之处就是 α -碳不是一个 π 键亲电体，而是一个 σ

键亲电体。

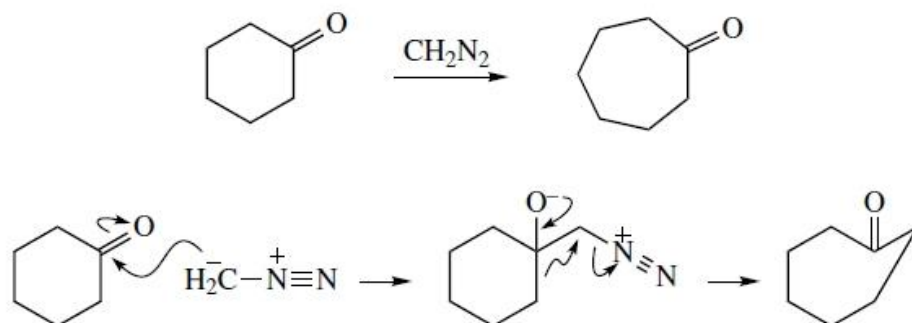
Example



如图所示的被称为半苈机制。仅当酮在离去基团的异侧不能烯醇化时才发生，比如在芳酮中。如果酮能够烯醇化，那么将按不同的机理发生，这个机理将在第四章中讨论。

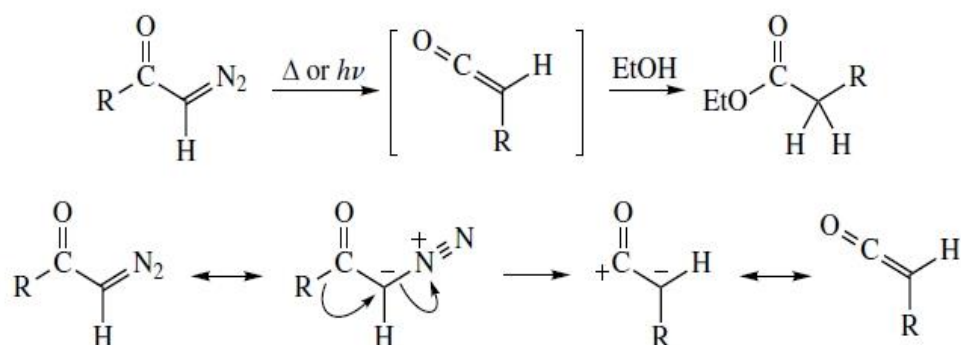
重氮甲烷能够与酮反应，在 α -碳和羰基碳之间插入一个 CH_2 单元。重氮化合物是亲核试剂，可以进攻亲电的羰基碳，接下来 R 基迁移到重氮化合物的碳上，离去基团很棒（得到氮气）。理论上讲任意重氮化合物都能发生这个反应，但是实际中专门为此反应制备重氮化合物是很少见的，因为它们比重氮甲烷难制备得多。如果迁移的 R 基团是手性碳，迁移后构型保持不变。

Example



在乌尔夫重排中，一个 α -重氮酮受热得到一个烯酮。乌尔夫反应的机理包括一步，羰基上的取代基迁移到重氮基所连的碳上，放出氮气。当这个反应在水或醇中发生时，烯酮可以与溶剂反应，最终得到羧酸或酯。这个反应的机理已在 2.3.1 中讨论过。

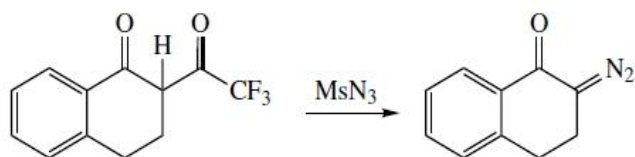
Example



光照也能促进乌尔夫重排。这时这个反应被称作光照乌尔夫重排，它可能不是一个协同反应。首先，氮气离开，得到游离的卡宾；接下来发生 1,2-烷基迁移，得到烯酮。

α -重氮酮经常通过将重氮甲烷加入酰氯中来制备，这是个基本的加成-消除反应。在这种条件下，这种从酸到酰氯到烯酮再到酸的反应被称为阿恩特-艾斯特反应。更复杂的 α -重氮酮可以通过未取代或单取代的 1,3-二羰基化合物与磺酰叠氮反应制备。如果亲核碳是单取代的，那么有一个羰基会脱去。

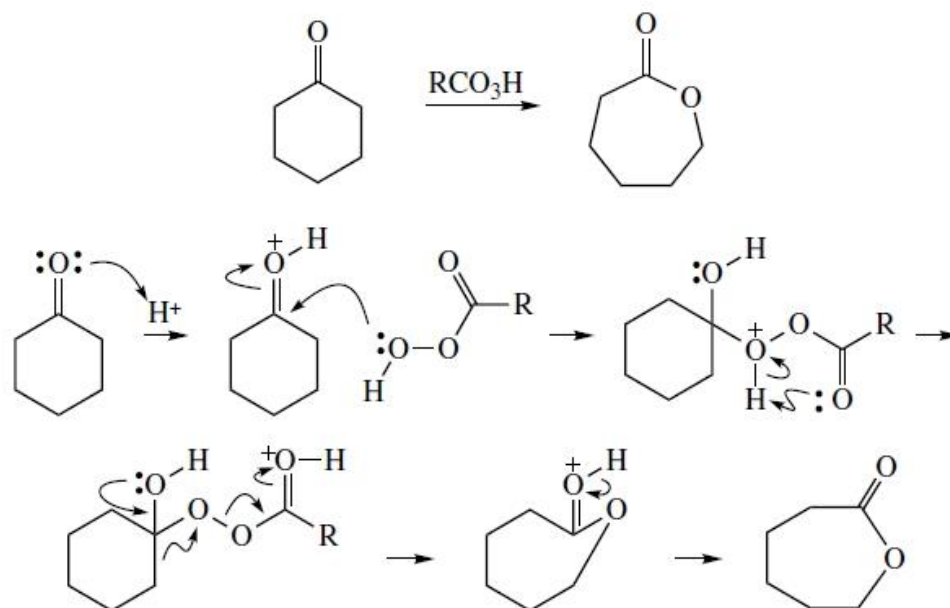
Problem 2.15. Draw a reasonable mechanism for the diazo transfer reaction. Your task will be much easier if you draw the by-products.



2.5.2 碳-氧和碳-氮迁移

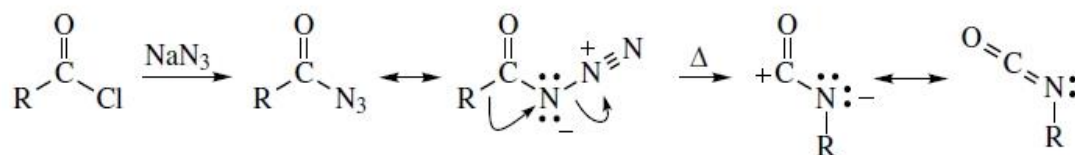
酮可以与过酸反应，得到酯，这就是拜耳-魏立格氧化反应。过酸通常用间氯过氧苯甲酸，过乙酸、三氟过氧乙酸也比较常用。过酸中有一个 O-OH 基团连接在羰基碳上。它们并不比醇的酸性强多少，因为去质子化产物不是个稳定的阴离子。过酸中通常混有对应的羧酸。拜耳-魏立格氧化反应通常在不太强的酸性条件下发生。首先，羰基氧被质子化，使羰基碳具有更强的亲电性；接下来过酸的端氧加成到这个碳原子上；O-O 键是很弱的，所以接下来取代基 R 从羰基碳迁移到氧上，离去羧酸盐这个好的离去基团（首先质子要转移到羧酸盐上使它成为一个更好的离去基团）；最后去掉质子，就得到了产物酯。

Example



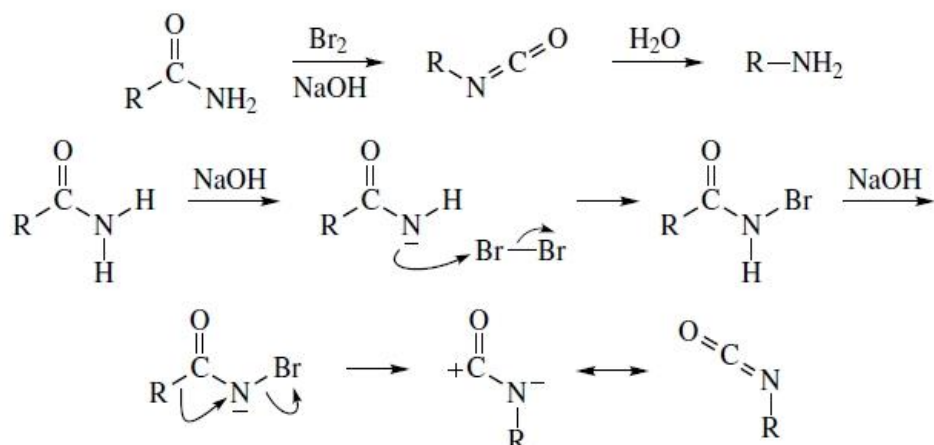
Problem 2.16. The Baeyer–Villiger reaction can also be carried out under basic conditions. Draw a reasonable mechanism.

在柯提斯重排中，酰基叠氮经过微热，重排为异氰酸酯。反应的机理和乌尔夫重排很像。酰基叠氮可以在碱性条件下由酰氯和叠氮化钠反应制备，或者是在酸性条件下由酰肼和亚硝酸反应制备（后一反应在第三章中讨论）。



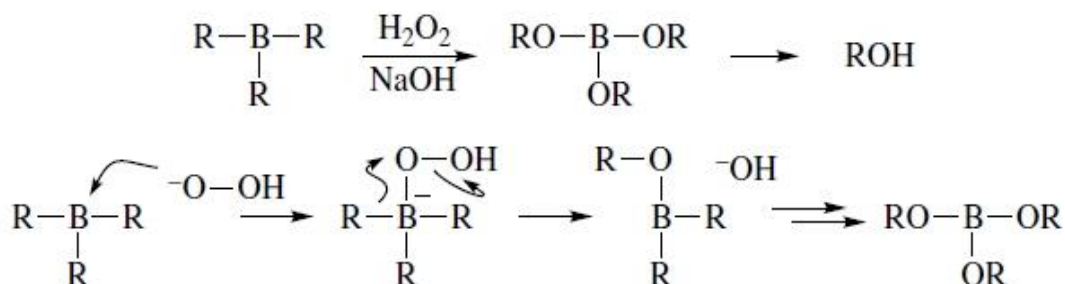
霍夫曼重排也能把羧酸转化为异氰酸酯。酰胺用溴和碱在水溶液中处理，得到异氰酸酯。在溶液中异氰酸酯水解，得到胺和比原料少一碳原子的羧酸。这个反应通过酰胺的去质子化和 N-溴代进行；再去质子化并进行重排。反应中酰胺 N 比酰胺 O 更活泼，这是因为 N 是去质子化的。

Example



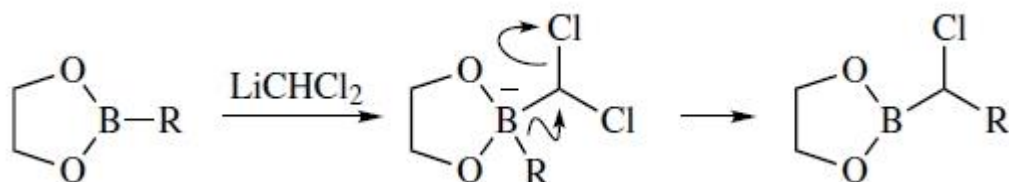
2.5.3 硼-氧和硼-氮迁移

R 基团迁移到附近原子上这种事不止发生在 R 连接到羰基碳的这种情况，三烷基硼烷也能发生迁移反应，举个例子，三烷基硼烷 (R_3B) 能与过氧化氢在碱性条件下发生反应，得到硼酸酯 ($(RO)_3B$)，随即水解便得到 ROH 。这个反应的机理和拜耳-魏立格反应的机理很像。在三烷基硼烷中，硼原子是缺电子的，它想要达到八隅体结构。碱性条件下用 H_2O_2 处理它时， HOO^- 加成到硼上，得到一个八电子硼化合物，然而硼原本带正电，现在积累了较多负电，这是不稳定的，因此它脱去一个烷基，迁移到邻近的氧上，离去 HO^- 。现在硼又缺电子了，它还想再变一次八隅体，所以再重复这些过程，直到所有的 B-C 键都断裂为止。最后生成的硼酸酯水解，得到对应的醇。



硼是周期表中事儿最多的元素，这家伙就从未对自己的电子数量满意过。当它不是八隅体结构时，就满世界嚷嚷它缺电子；但是当它亲核体满足它八隅体的愿望时，它又嫌负电荷太多。

硼烷上的烷基也能迁移到碳原子上。举个例子，它们和类卡宾试剂 $LiCHCl_2$ (可由 LDA 在低温下拔去 CH_2Cl_2 的质子获得) 发生加成反应。对于硼酸酯来说，能得到一个碳迁移的产物。其它类卡宾试剂，比如重氮化合物、CO，也能发生类似的反应。

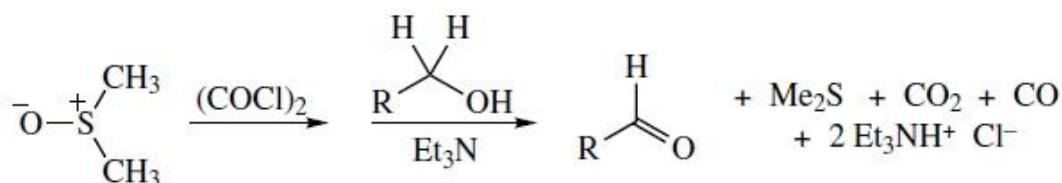


2.6 多步反应

有几个很著名并广泛使用的反应，使用了多种试剂，并经历了多步反应机理，以至于初学者辨识会遇到一些困难。这里我们讨论这类反应中的两个，它们是斯文氧化反应和光延反应。你会发现老师们特别喜欢拿这些反应的机理去虐同学们，所以你可得好好学哦。

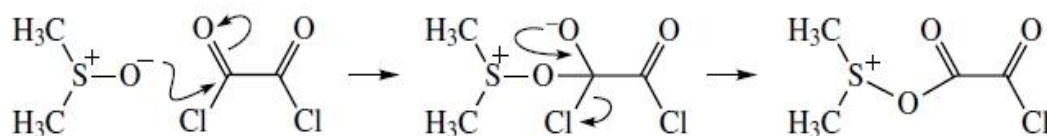
2.6.1 斯文氧化反应

当醇被草酰氯、DMSO、三乙胺的混合试剂氧化时，可以得到醛或酮。这个反应中加成的先后顺序很重要，首先，草酰氯和 DMSO 加成；接下来，把三乙胺和醇加入反应体系，将混合物升温到室温。反应的副产物是二甲硫醚（这货太臭了）、二氧化碳、一氧化碳和三乙胺盐酸盐。

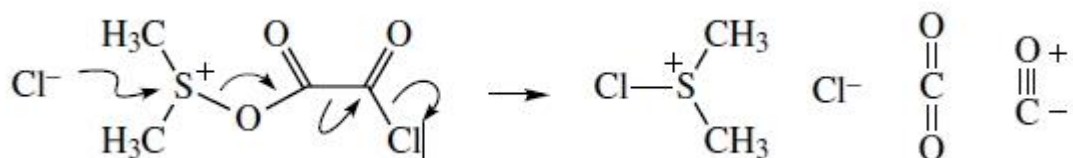


在这个过程中对醇的转化实际上就是醇消除氢气的过程，而问题在于 H 不是一个好的离去基团。醇的碳原子或氧原子上必须连有 H，这样在被离去基团替代后才能发生消除反应。在碱性条件下，醇氧是一个亲核原子，因此可能首先在醇氧上连接一个离去基团，然后发生 E2 消除反应。DMSO 和草酰氯的作用是产生一个亲电试剂，当它连接到醇氧上时，能成为离去基团。

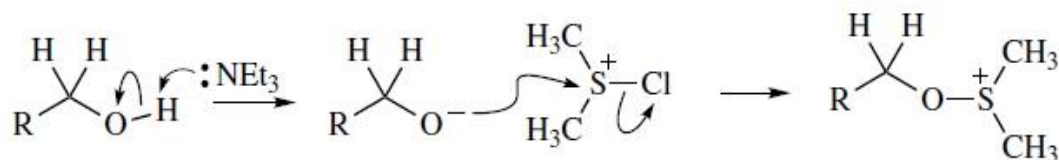
DMSO 的氧有亲核性，它能与草酰氯按加成-消除机理反应。



现在硫原子上连接着一个好的离去基团。氯离子进攻硫原子，使草酸盐离去，进而分解为二氧化碳、一氧化碳和氯离子，硫氧键就是这样被断开的。

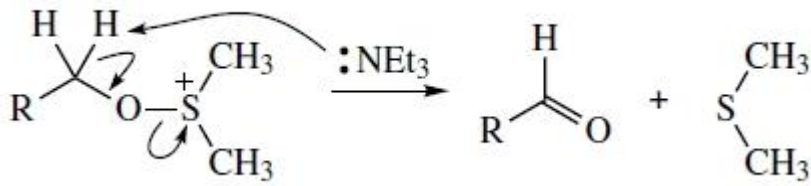


现在硫原子具有了亲电性。接下来醇被三乙胺拔去质子，带负电的氧原子进攻硫原子，氯离子离去。



不经过氯离子这一步，醇盐直接进攻 S-草酸酯也是合乎情理的。

之前的醇氧现在连接上了一个好的离去基团，所以现在 E2 消除发生，得到醛和二甲硫醚。

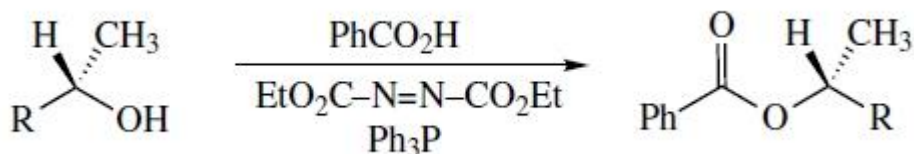


尽管这最后一步比较合理,但这不是消除反应实际发生的方式。在最近被认可的机理中, CH_3 基团被拔去质子,得到一个硫叶立德,发生一个不同的逆向烯烃反应,这个反应将在第四章中讨论。

斯文氧化有很多变体,通常是将草酰氯改成其它活化试剂,比如三氟乙酸酐 (TFAA) 或者二环己基碳二亚胺 (DCC), 其中有些反应还有它们的名字。所有的反应中 DMSO 的氧原子都被转化成了一个好的离去基团;醇氧进攻硫,使这个离去基团离去;接下来消除氢离子和二甲硫醚,给出产物醛酮。

2.6.2 光延反应

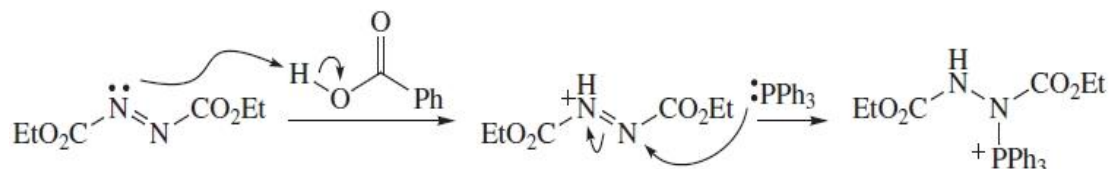
光延反应能将一个手性的 2-醇和羧酸成酯,并使手性碳构型完全翻转。反应需要三苯基膦和偶氮二甲酸二乙酯 (DEAD)。通常是将 DEAD 缓慢的加入到醇和三苯基膦的混合物中,此时亲核试剂以质子化的形式存在。



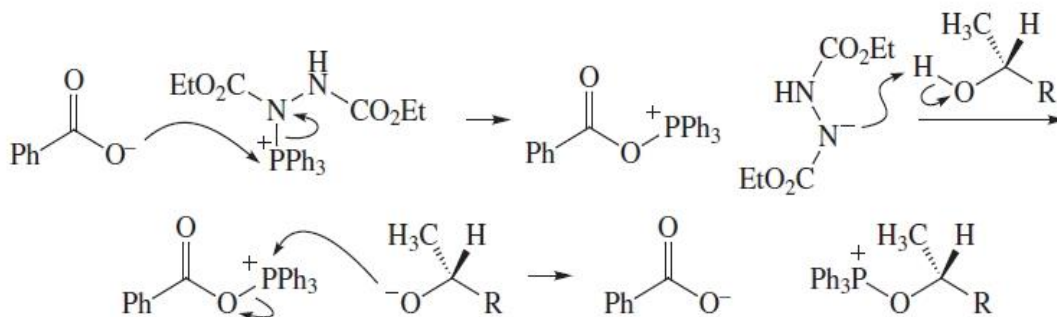
这个反应肯定不是 PhCO_2 对连接羟基的碳发起 $\text{S}_{\text{N}}2$ 进攻这么简单,因为 OH 是个糟糕的离去基团,不可能在这样温和的条件下离去;更何况三苯基膦和 DEAD 在反应中都是必要的。不过有一点明确的是, $\text{S}_{\text{N}}2$ 取代一定发生过,否则手性碳的构型不会发生翻转。

配平反应式就能发现反应后脱去了一分子水。当三苯基膦被用于一个反应时,十有八九是转化成三苯氧膦了;另一个副产物肯定是 $\text{EtO}_2\text{CNHNHCO}_2\text{Et}$ 。由于醇碳上发生了一个 $\text{S}_{\text{N}}2$ 取代反应,所有的氧原子必定都来自苯甲酸,这样很自然的推论就是,原来醇上的氧原子跑到三苯基膦上去了。醇氧和三苯基膦的磷原子都是亲核性的,所以 DEAD 的作用必然是把其中一个从亲核试剂转化为亲电试剂。DEAD 本身是一个带有两个亲电性氮原子的亲电试剂。

光延反应机理的第一步就是亲核性的三苯基膦对 DEAD 中亲电性的氮原子进行加成(磷比氧亲核性更强,所以不是醇去加成)。反应中苯甲酸先将 DEAD 质子化,然后反应。

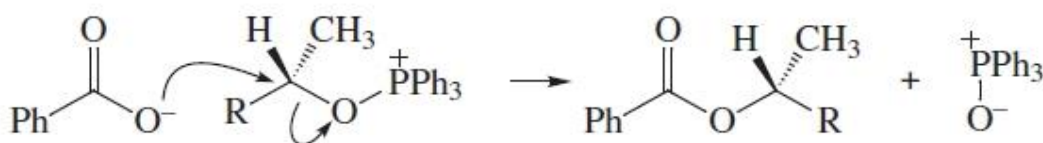


反应的第二步就是羧酸盐中的氧原子以 $\text{S}_{\text{N}}2$ 机理进攻磷原子,离去氮原子,得到一个酰氧基膦盐和一个氮负离子;氮负离子拔去醇的质子,得到醇盐;醇盐进攻磷原子,离去羧酸根,得到烷氧基膦盐。



这一步有另一种机理,就是羧酸盐拔去醇的质子;然后醇氧进攻胍基磷盐,离去氮原子。虽然这种机理更简单直观,但是它违反了酸碱反应的规律(醇的 $pK_a \approx 17$, 羧酸盐的 pK_b 约等于 5)。

反应生成的烷氧基磷盐是一个比醇更好的 σ 键亲电试剂,所以反应的第三步是,羧酸盐的氧原子以 S_N2 机理进攻烷氧基磷盐中亲电性的碳原子,离去三苯基磷,得到产物。



光延反应的条件很温和,这使它成为翻转 2 醇构型的经典亲核取代方法。通常来说,在 2° (sp^3) 上 $E2$ 消除会与 S_N2 反应竞争,但在光延反应中却几乎观察不到消除产物。

2.7 本章总结

饱和羰基化合物的羰基碳是亲电的,当被拔去质子形成烯醇盐后,羰基 α -碳和氧原子就是亲核的。

α , β -不饱和羰基化合物的羰基碳和 β -碳是亲电的。当亲核试剂加成到 β -碳上得到烯醇盐后, α -碳就有了亲核性。这类化合物的 α -碳没有酸性。

sp^3 杂化原子可以通过如下机理发生取代反应:

- S_N2 机理 (最常见的是 1 $^\circ$ 和 2 $^\circ$ 卤代烃, 3 $^\circ$ 卤代烃只发生分子内反应)
- $S_{RN}1$ 机理 (3 $^\circ$ 卤代烃, 离域或重原子亲核试剂, 有时需要光或单电子还原剂引发)
- 消除-加成机理 (β -消除, 形成一个 π 键亲电体)
- 金属 (镁、锂、锌) 插入反应, 以及卤素-金属交换 (叔丁基锂)

sp^2 杂化原子按以下机理发生取代反应:

- 加成-消除机理 (最常见的, 发生在羰基、亲电子烯、带吸电子基的芳香化合物上)
- 消除-加成机理 (酰氯; 芳香化合物在很强的碱中时)
- $S_{RN}1$ (离域或重原子亲核体, 有时需要光或单电子还原剂引发)
- 金属 (镁、锂、锌) 插入反应, 卤素-金属交换反应 (正丁基锂、叔丁基锂、甲基锂、二级丁基锂)

单线态卡宾可发生以下四类经典反应:

- 对 π 键的加成 (环丙化反应)
- 对 C-H 键的插入
- 对孤对电子亲核试剂的加成
- 1,2-迁移

羰基化合物的 α -碳有亲电性时,常发生重排反应。亲核试剂加成到羰基化合物上,这预示这重排反应的开始。

取代反应包括 C-Nu 键的形成和 C-X 键的断裂。大体来说,键形成和断裂的方式有三种(见

表2.2)。第一种方式是, Nu加成, 形成一个中间体; 接下来, X⁻离去。第二种方式是, Nu⁻的加成和X⁻的离开同时发生。第三种方式是, X⁻离开, 形成一个中间体; 第二步Nu⁻加成上去。在碱性条件下, 这三种模式都可以找到对应的例子。加成-消除对应第一种方式; S_N2反应对应第二种方式; 消除-加成和S_{RN}1对应第三种方式。第一种方式中, Nu⁻加成得到一个离域中间体, 只发生在能将电荷分散开的碳原子上, 比如, 连接氧原子的π键。第三种方式中, X⁻首先离去, 形成一个碳正离子中间体。由于碳正离子不能在碱性条件下存在, 这种方式只在以下几种情况出现: (1) 一个电子进入体系, 因而当X⁻离开后能形成一个自由基, 而不是一个碳正离子(S_{RN}1); (2) 发生取代的碳原子邻近有C-H键提供电子, 以满足它的需要(消除-加成)。在碱性条件下, 当碳正离子存在时, 第三种方式更普遍, 这就是S_N1机理了。

TABLE 2.2. Polar substitution mechanisms

Mode:	Nu ⁻ adds first	Nu ⁻ adds and X ⁻ leaves simultaneously	X ⁻ leaves first
Mechanism:	addition-elimination	S _N 2	elimination-addition, S _{RN} 1, S _N 1

消除反应包括了 C-H 和 C-X 键的断裂。大体来说, 有三种断键的方式(表 2.3)。第一种方式是, C-H 键首先断裂, 得到一个负离子中间体; 接下来 C-X 键断裂。第二种方式是, 两根键同时断裂。第三种方式是, C-X 键断裂, 得到碳正离子中间体, 接下来 C-H 键断裂。在碱性条件下发生的 E1cb 和 E2 机理分别对应于第一种和第二种方式。在碱性条件下不发生第三种断键方式, 这种方式能在酸性条件下发生, 这时碳正离子能够存在, 这就是 E1 反应。

TABLE 2.3. Polar elimination mechanisms

Mode:	C-H breaks first	C-H breaks and X ⁻ leaves simultaneously	X ⁻ leaves first
Mechanism:	E1cb	E2	E1

在碱性条件下, 反应的最后一步经常是对共轭碱的质子化。有的时候这个质子来自水分子, 也可能来自其它溶剂分子, 来自碱性催化剂的共轭酸, 或者来自另一分子反应物。那么怎么判断质子到底从哪来呢? 答案是, 取决于碱的用量, 以及产物共轭碱的碱性强弱。

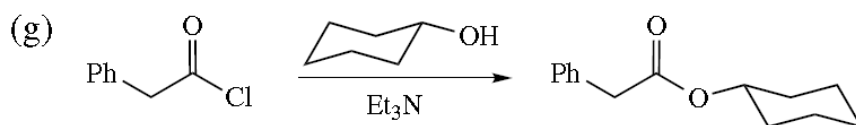
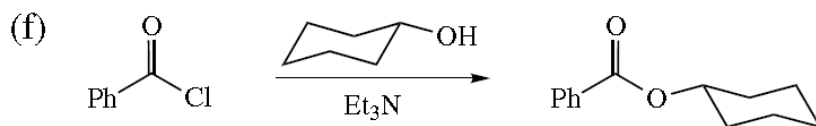
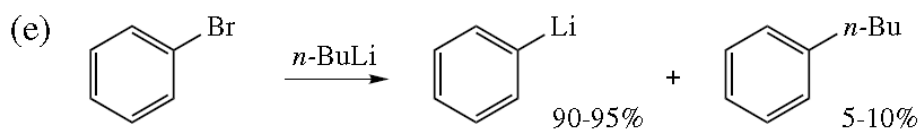
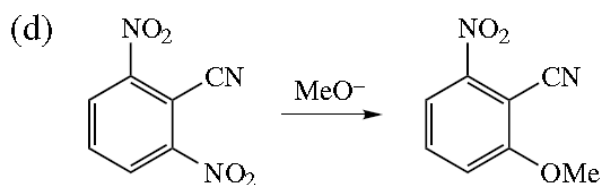
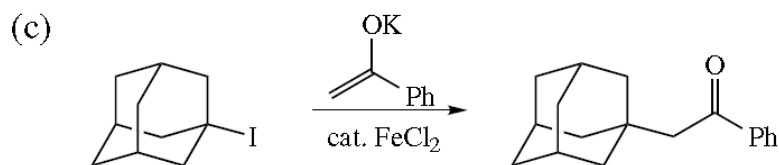
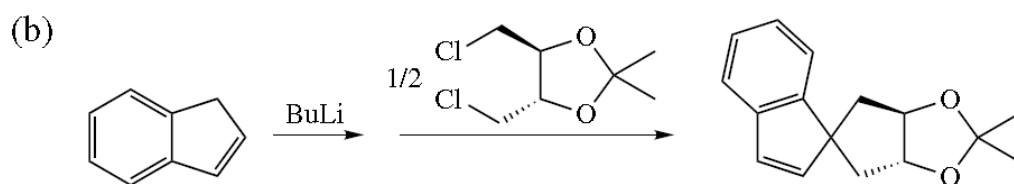
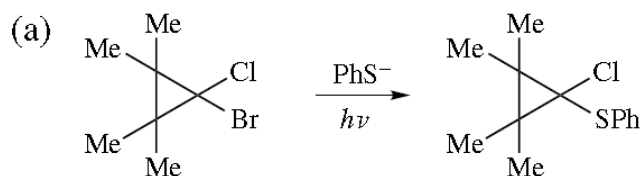
①当使用催化量的碱时, 碱必须再生以能继续拔去某些反应物的质子, 所以, 质子应当来自反应混合物而不是水。如果催化剂的碱性比较弱(比如乙醇盐、三乙胺), 质子能来自它们的共轭酸(共轭酸在机理的前几步形成, 方式是拔去反应物的质子)。如果催化剂的碱性很强(比如氢化钠、LDA), 那么质子不可能来自于它们的共轭酸, 因此必然来自其它的反应物分子。

②如果使用了化学计量(或超量)的碱, 在反应开始时, 所有反应物的酸性质子都被拔掉了, 在反应的最后, 重新生成碱不是十分必要。最后质子化过程的质子一定来自于水溶液。

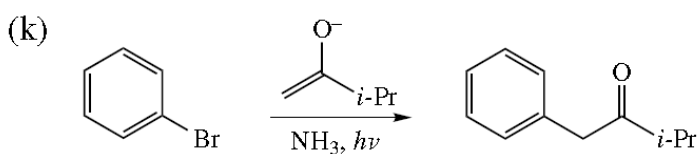
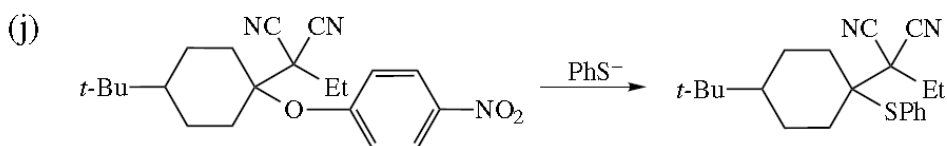
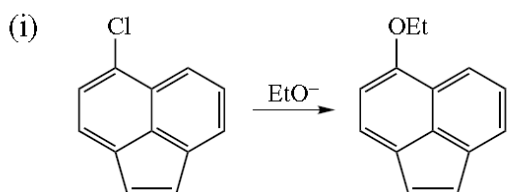
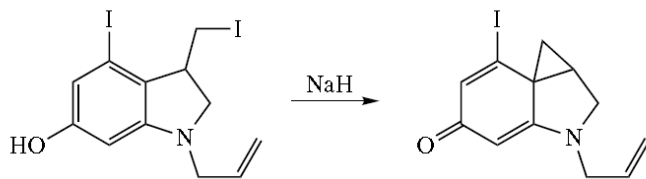
③如果碱的使用量不明, 你需要比较 pK_b 的相对大小, 来确定质子来自于哪。有些反应会生成酸性很强的产物, 它们的质子必须被拔掉, 知道加酸质子化为止(比如, 酯水解得到羧酸, 克莱森缩合得到 1,3-二羰基化合物)。另一方面, 有些反应生成的产物是酸性不太强的酸的共轭碱(比如羟醛缩合), 这些产物必须从溶剂中得到质子, 也可以从加入的碱的共轭酸中得到(当然在共轭酸不太弱的情况下)。在醇溶剂中经常使用对应的醇盐作为碱(比如乙醇钠-乙醇), 在这些溶剂中发生的反应, 质子的来源通常就是溶剂分子。

PROBLEMS

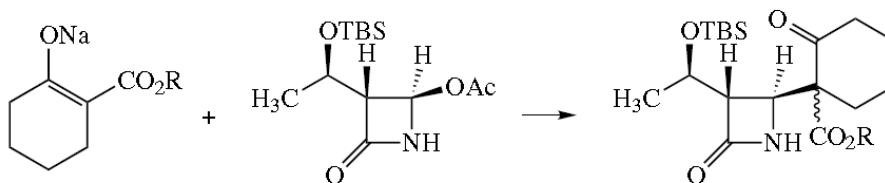
1. Determine and draw the mechanism (S_N2 , $S_{RN}1$, addition–elimination, or elimination–addition) of each of the following substitution reactions. Some reactions might reasonably proceed by more than one mechanism; in these cases, suggest an experiment that would allow you to determine the mechanism unambiguously.



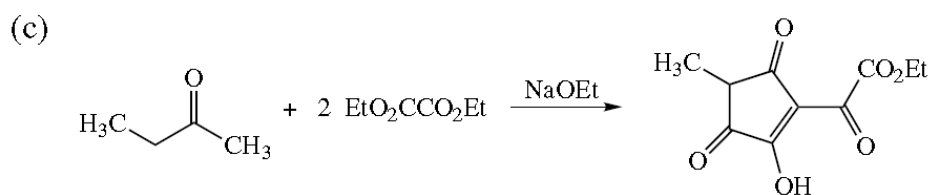
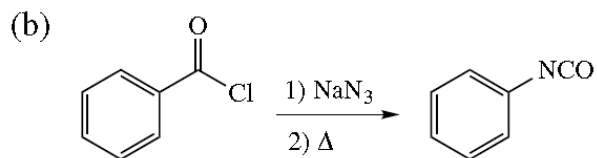
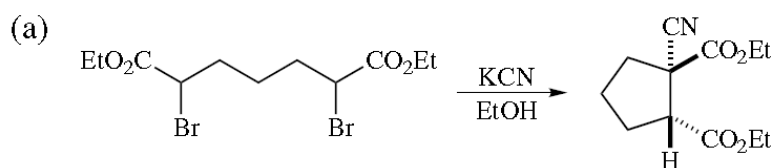
- (h) The product is a model for the antitumor agent duocarmycin, a potent alkylator of DNA.

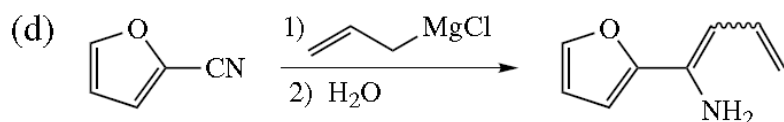


- (l) Note the stereochemistry!

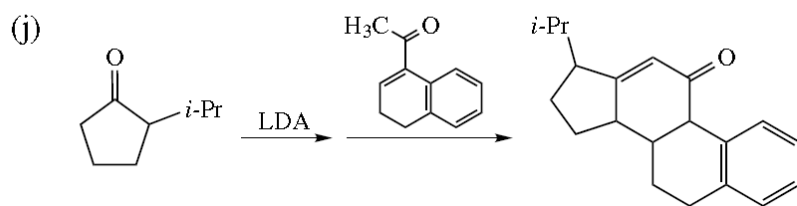
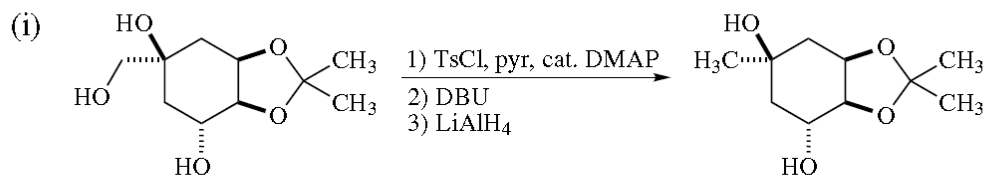
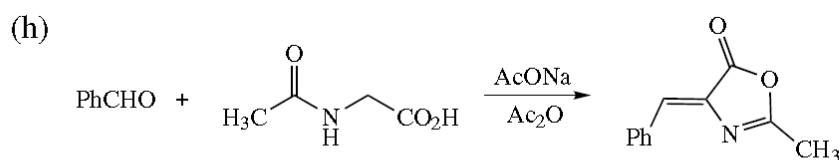
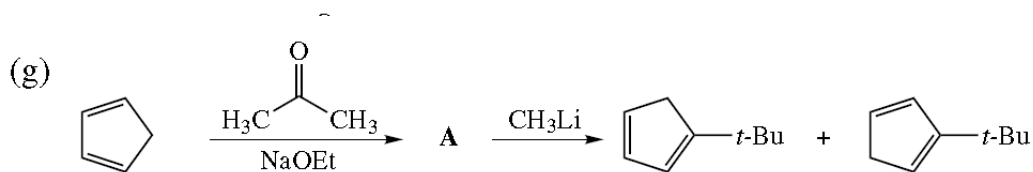
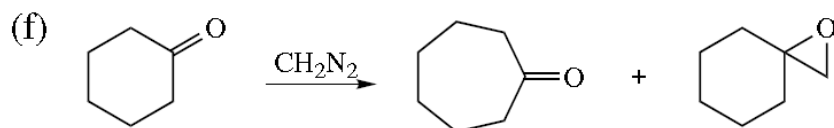
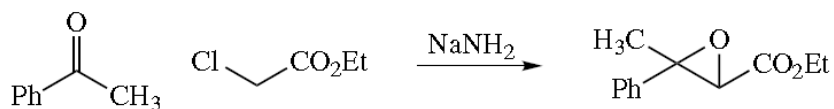


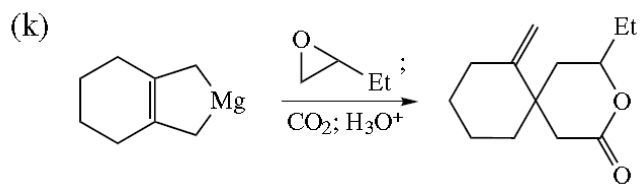
2. Draw mechanisms for the following reactions.



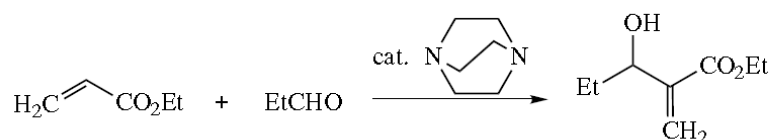


(e) *The Darzens glycidic ester synthesis.*

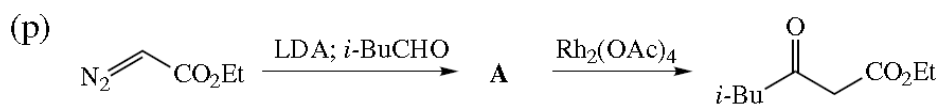
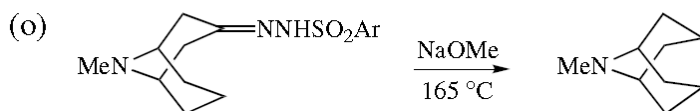
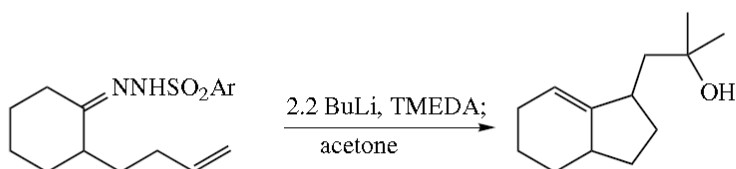


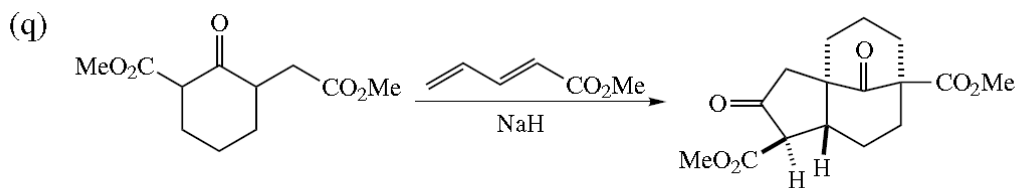


- (l) Two mechanisms can be drawn for the *Bayliss–Hillman* reaction. Draw one.

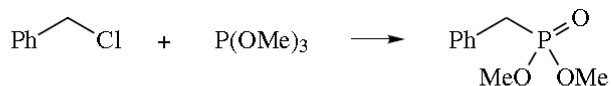


- (m) The rate of the Bayliss–Hillman reaction is dramatically reduced when the steric bulk of the tertiary amine catalyst is increased. Is your mechanism consistent with this information? If not, draw another mechanism.
- (n) TMEDA = $\text{Me}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$; the reaction takes a different course in its absence, but it's not needed for the mechanism.

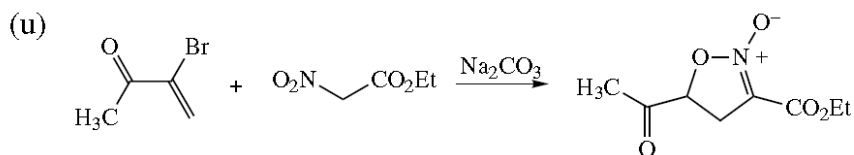
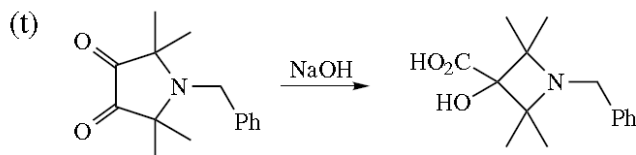
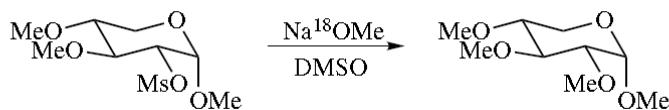




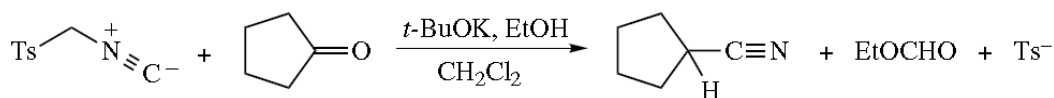
(r) The *Arbuzov reaction*.



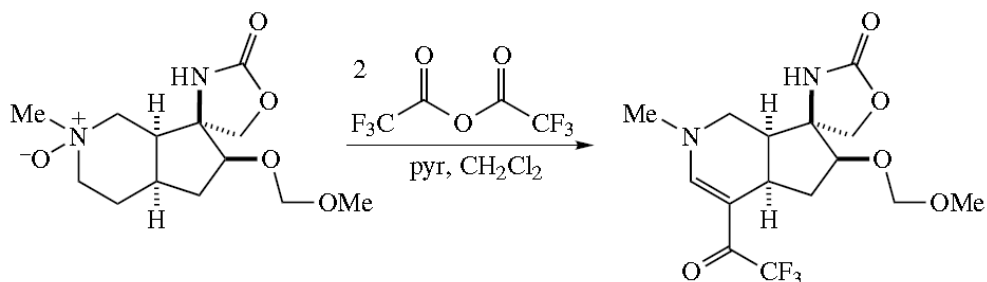
(s) No ¹⁸O is incorporated into the product!



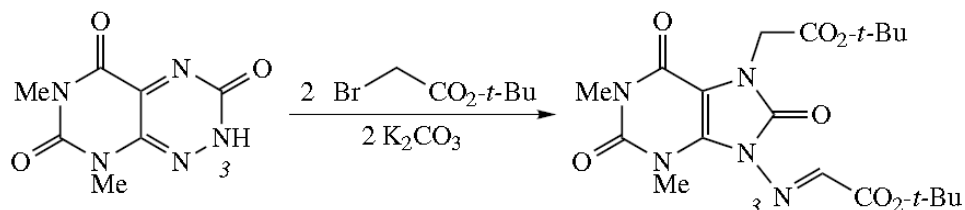
(v) This is a very difficult problem. Here's a tip: No reaction between *p*-toluenesulfonylmethyl isocyanide (TosMIC) and cyclopentanone occurs until base is added to the reaction mixture. Draw a deprotonation and then the first bond-forming step, and *then* number the atoms.



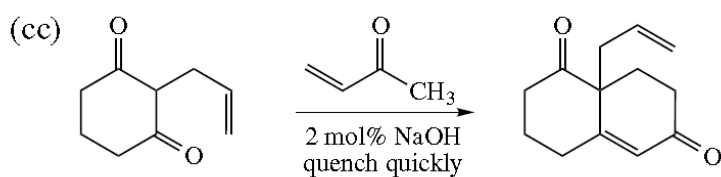
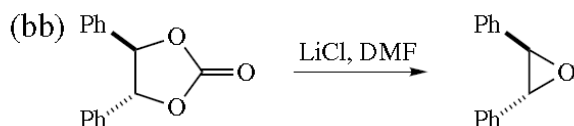
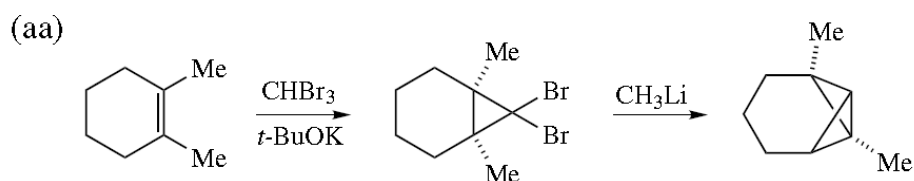
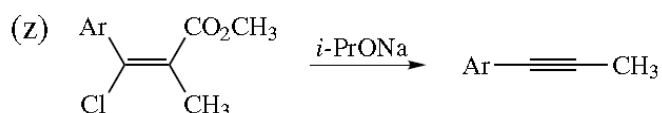
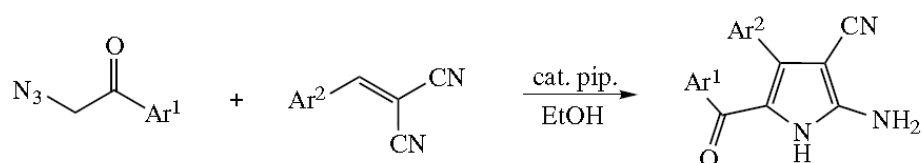
(w) The *Potier–Polonovski rearrangement*. Pyr = pyridine.



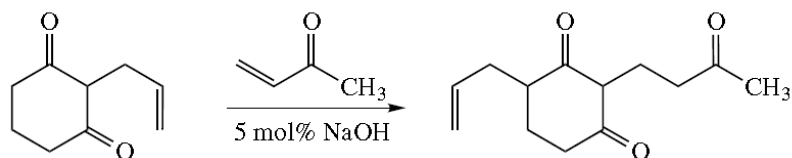
- (x) This is a hard one, but if you label all the atoms and concentrate on bonds made and bonds broken, you should be able to do it. One atom is already labeled to get you started.

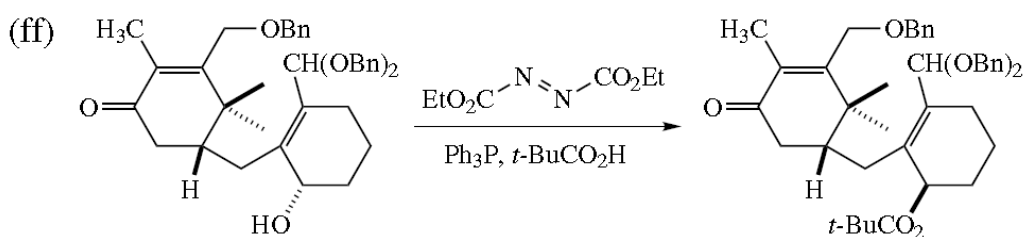
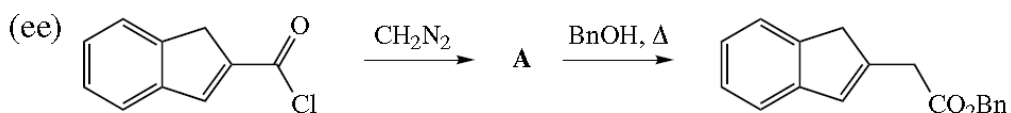


- (y) Pip = piperidine, a saturated six-membered ring with one NH group.

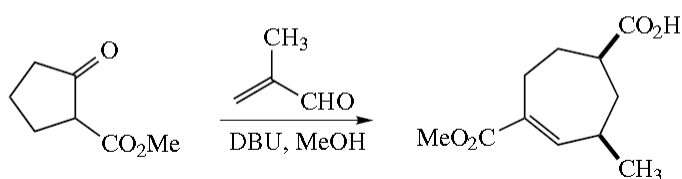


- (dd) Under very similar conditions but using more NaOH, the Robinson annulation product is no longer the major one. *Numbering correctly is key to solving this problem!*

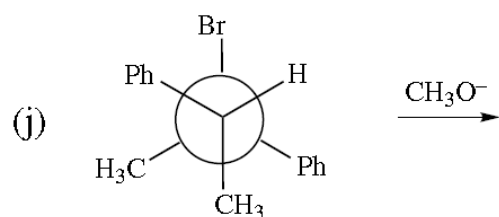
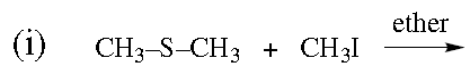
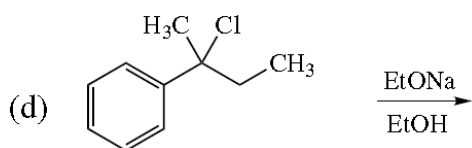
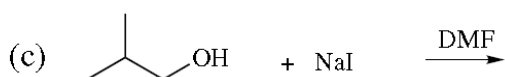
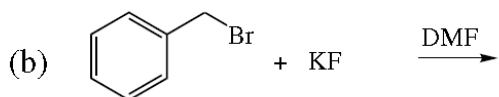
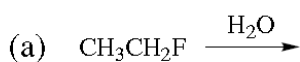


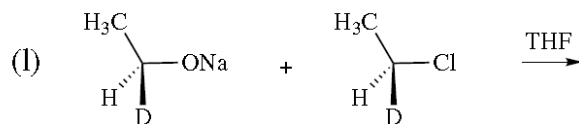
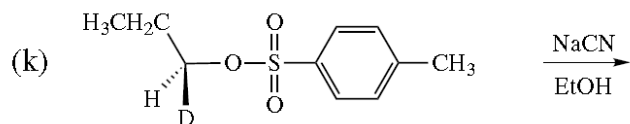


(gg) The first step is a Michael reaction. Use this information to number the atoms.

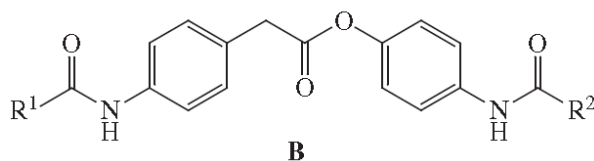
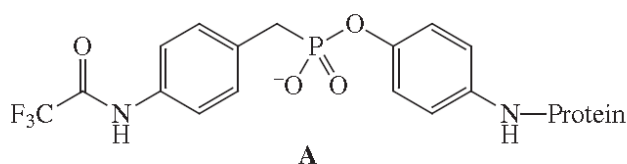


3. Indicate the product(s) of the following reactions and draw the mechanism. In some cases, no reaction occurs. Be sure to indicate the stereochemistry of the product where applicable.





4. *Catalytic antibodies* were first prepared in the mid-1980s. In one example, a rabbit or mouse was immunized with phosphonate ester **A**, and pure anti-**A** antibodies were isolated from this animal's spleen cells. Some of the anti-**A** antibodies were found to catalyze the hydrolysis of the ester functionality of **B** at rates significantly faster than background.



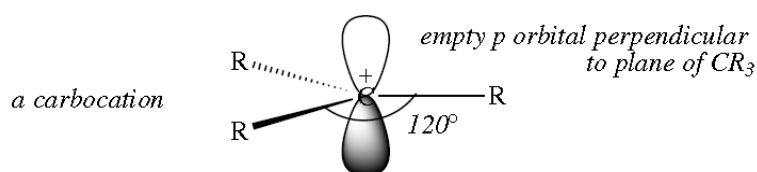
- Draw the mechanism for the hydrolysis of the ester functionality of **B** under basic conditions. What is the rate-determining step?
- Considering the parameters on which the rate of any chemical reaction depends, explain why antibodies to **A** catalyze (increase the rate of) the hydrolysis of **B**. Use a reaction coordinate diagram to illustrate your explanation.

3 酸性条件下的极性反应

大多数教科书并不对酸和碱控制条件下的极性反应进行特别的区分，但需要注意的是在书写机理的过程中，酸性试剂和碱性试剂的作用位置是完全不同的。酸性环境下使用的典型试剂，在反应中的活性中间体和质子转移的步骤均与在碱中不同。在这一章中，我们主要讨论酸性条件下的反应机理。其中大多数时间会用在讨论这类机理的核心——碳阳离子上。

3.1 碳阳离子

碳阳离子是一种三角形的，中心碳为六电子构型的有机物。碳原子采取 sp^2 杂化，有一个空的 p 轨道垂直于三个 sp^2 杂化轨道的平面。碳阳离子的缺电子性使之易受亲核试剂的进攻。许多（不是全部）有机化合物在酸性条件下的反应中都含有碳阳离子或包含碳阳离子的化合物，这可以从反应中重要的含碳阳离子的共振结构式中推断出。



碳阳离子 (carbocation)，早年在美国被叫做“碳鎓离子”，在欧洲被称作“碳正离子”。一段时间后，文献中这两个词已经被彻底混淆，所以 IUPAC 推荐将“碳鎓离子”定义为中心碳为五价，带正电荷的物种，如 CH_5^+ 。“碳正离子”为中心碳呈三价，带正电荷的物种，如 CH_3^+ 。不幸的是，这个定义带来了更多的混乱，一些美国科学家开始使用 IUPAC 的约定，而另一些则仍旧按原来的定义。现在碳阳离子这个术语更多的是指 CR_3^+ ，因为这个名词的概念是模糊的，而且与碳负离子(carbanion)形成了很好的类比。

***常见错误警告：**书写反应机理时出现碳阳离子一定要遵守格罗斯曼规则。如果你不遵守格罗斯曼规则，你一定会弄混哪个碳有四根键哪个有三根。

3.1.1 碳阳离子的稳定性

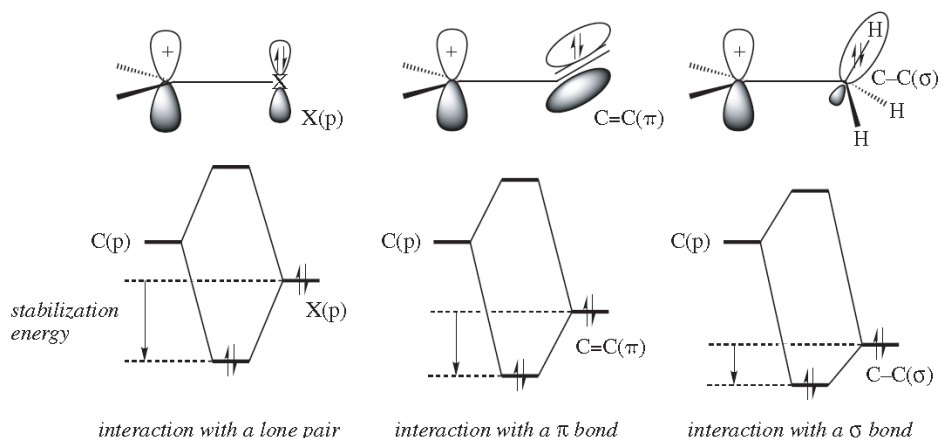
大多数的碳阳离子很不稳定且通常情况下是不能独立存在的。他们只存在于反应的过渡态、高能中间体中。因为碳阳离子的能量很高，所以根据哈蒙德假说，反应过渡态的结构极大地类似于碳阳离子的结构。因此以碳阳离子为中间体的反应，其反应速率直接取决于碳阳离子的稳定性。

***常见错误警告：**当你画一个经过碳阳离子中间体的反应机理时经过了一个能量很高的碳阳离子中间体，那么这个机理很可能是不合理的；相反含有稳定的碳阳离子的反应机理很可能是合理的。

每当你画出一个碳阳离子中间体，扪心自问：这个碳阳离子在这些反应条件下稳定么？还能画出能量更低的碳阳离子么？

虽然碳阳离子的能量都很高，但仍有一些碳阳离子的能量要高于其他的碳阳离子。有四种可以稳定碳阳离子的途径：空的 p 轨道分别与非键孤对电子、 π 键或 σ 键（超共轭效应）的相互作用和形成芳香体系。杂化形式也会影响碳阳离子的稳定性。

前三种对碳阳离子的稳定作用都是基于两个轨道重叠，使之产生一个成键分子轨道和一个反键分子轨道的事实。当一个填满的轨道如非键轨道、 π 键或 σ 键与碳的空 P 轨道重叠，会产生一个新的成键轨道和一个新的反键轨道。已填满的原子轨道上的电子进入成键轨道，造成了能量的降底。稳定能力 ($n > \pi > \sigma$) 取决于填充轨道和空的 p 轨道作用大小，能量越接近，稳定能力越强。因为非键的碳 P 轨道能量高于任何一个成键轨道 (π 或 σ) 和其他杂原子的非键轨道，所以填充电子的轨道能量越高，稳定化作用就越强。



一个杂原子上的孤对电子对碳阳离子的稳定作用强于任何其他的作用。我们可以画出一个共振式，在带正电荷的杂原子和邻近的正电中心间有一个 π 键。杂原子必须直接与缺电子的碳相连才具有稳定作用；否则会有使稳定性降低的诱导效应。即使杂原子与碳直接相连，几何因素也会制约两个轨道的重叠，比如桥头碳，杂原子对其没有稳定作用，且会有诱导效应。

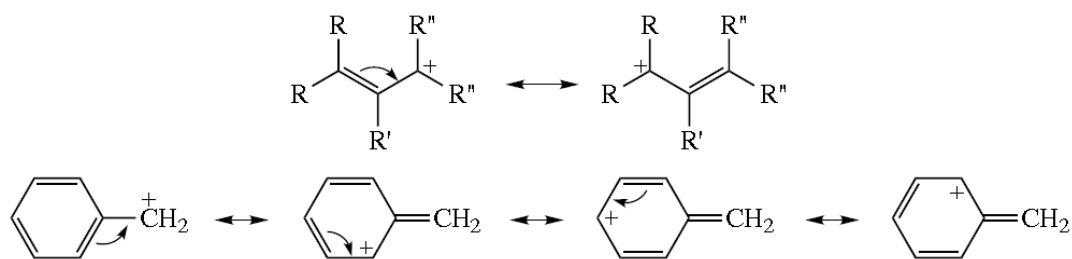


***常见错误警告：**提供孤对电子的杂原子通常也是电负性较高的，但是当存在使碳阳离子不稳定的诱导效应和共振稳定作用间的竞争时，共振作用总是占优的。

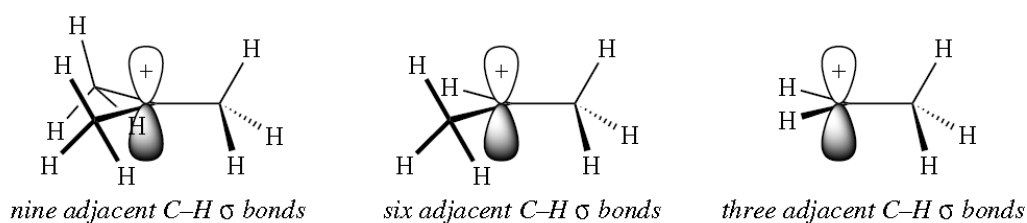
原子的孤对电子的稳定作用沿着周期表从上至下，从左至右依次降低，所以氮是最好的共振给电子体，氧次之。注意这个顺序与你所期望的按照电负性的次序不同。较重的元素如硫，氯对碳阳离子的稳定作用表现得并不比那些轻元素好，因为他们的价轨道伸展的太远，不能与更紧缩的碳的 p 轨道重叠。而氟是一个令人惊讶的很好的共振给电子体，尽管他有很高的电负性。

***常见错误警告：**当一个杂原子通过共享他的孤对电子来稳定碳正离子时，他仍然保持原本的八电子结构，因此他并不是带有真正的电荷也没有亲电性。（记住当一个电负性的原子有一个形式正电荷而他本身仍满足八电子构型，那么邻近的那个原子是亲电中心。）高电负性的元素如氮，氧，氟有能力通过共振稳定碳阳离子恰好是因为当他们参与共振时没有破坏自身的八电子结构。

碳碳 π 键的共振作用优于 σ 键的共振作用但弱于孤对电子（碳氧双键和碳氮双键由于其强烈的诱导效应使得碳正离子的稳定性降低，虽然共振作用使得这种效应有少量的减弱。）。越多的 π 键可以参与共振，稳定能力就越强。芳香环是好的共振稳定剂。同样，几何因素也会制约轨道重叠，阻碍稳定化作用。



第三种稳定碳阳离子的途径是通过与邻近的 σ 键重叠，称之为超共轭效应，这个名字对于这种常见的现象来说未免过于特别。邻近的 σ 键越多，稳定化作用就越强。 Me_3C^+ 中有九个 $\text{C}-\text{H}$ 键能与 C 的空 p 轨道重叠（三个完全重叠和六个部分重叠），然而在 Me_2CH^+ 中只有六个， MeCH_2^+ 中仅有三个，这导致了稳定能力顺序为 $3^\circ > 2^\circ > 1^\circ$ 。

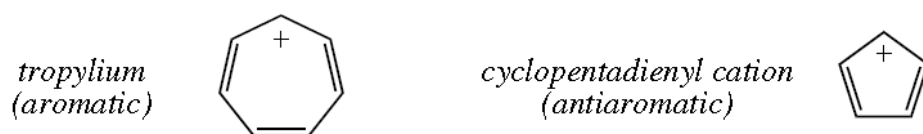


***常见错误警告：**如果你的机理中含有 1 $^\circ$ 碳阳离子中间体，那么他很有可能是错误的！

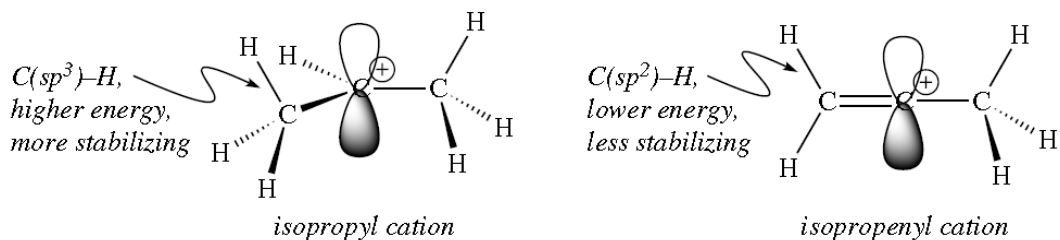
碳与电正性更强的元素成键甚至比 $\text{C}-\text{H}$ 键和 $\text{C}-\text{C}$ 键更稳定。因此， $\text{C}-\text{Si}$ 和 $\text{C}-\text{Sn}$ σ 键常用来稳定碳正离子。同样，这些键必须是邻近的，与碳阳离子中心不接触，来发挥稳定作用。

***常见错误警告：** σ 键直接与碳阳离子中心连接没有稳定作用，因为他们不能与碳的空 p 轨道重合。这些键必须在正电中心附近才能发挥其稳定作用。

若碳阳离子的空 p 轨道是芳香体系的一部分，那么他的稳定化作用会超过单纯考虑共振作用的结果。最重要的芳香碳阳离子是卓鎊离子，他极其稳定，甚至市场上可以买到他的盐。相反的，当那些碳阳离子的空 p 轨道是反芳香体系的一部分时则会非常不稳定。

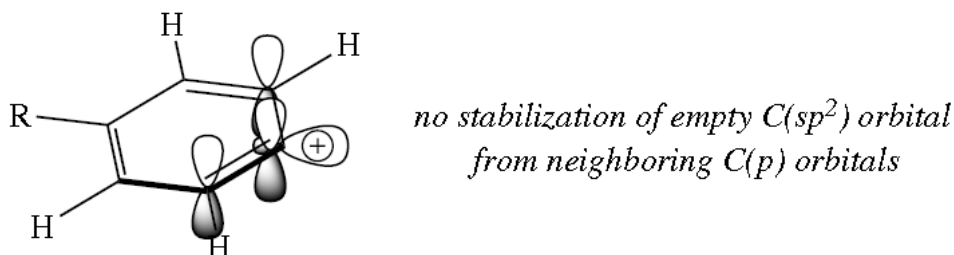


烯基、芳基和炔基碳阳离子与烷基碳阳离子相比极其不稳定。对比异丙基阳离子与异丙烯基阳离子。后者的中心碳原子有两个 σ 键，一个 π 键和一个空的轨道，所以他采取直线型的 sp 杂化。两个离子都被右侧甲基的 $\text{C}-\text{H}$ 键稳定。在异丙基阳离子中有一个附加的 $\text{C}(\text{sp}^3)-\text{H}$ σ 键稳定作用，然而在异丙烯基阳离子中只有两个附加的 $\text{C}(\text{sp}^2)-\text{H}$ σ 键稳定作用。因为碳的 sp^2 杂化轨道的能量低于 sp^3 杂化，所以 $\text{C}(\text{sp}^2)-\text{H}$ σ 键的能量低于 $\text{C}(\text{sp}^3)-\text{H}$ σ 键。所以 $\text{C}(\text{sp}^2)-\text{H}$ σ 键对正离子中心的稳定能力较弱。事实上，2 $^\circ$ 烯基碳阳离子 ($\text{R}_2\text{C}=\text{C}^+\text{R}$) 只能与 1 $^\circ$ 烷基碳阳离子相当，1 $^\circ$ 烯基碳阳离子 ($\text{R}_2\text{C}=\text{C}^+\text{H}$) 只能与甲基正离子稳定性相当。



芳基和炔基碳阳离子甚至比 1° 乙烯基和甲基阳离子更加不稳定，因为他们不能再次杂化形成一个空的不杂化的 p 轨道。事实上，这两类碳阳离子只能在特殊的环境下生成，需要最好的离去集团（如：N₂）

***常见错误警告：**如果你的机理中出现了烯基，芳基，炔基碳阳离子作为中间体，那么大多数情况下是不对的。



碳阳离子的稳定性会被具有吸电子诱导效应的元素和基团削弱。羰基的 α 碳阳离子、羧基 β 位的碳阳离子和 β 卤代碳阳离子都是极其不稳定的物种。

在缺电子的阳离子世界中，碳阳离子占据了一个独特的地位。缺电子的氮和氧化合物（分别是氮正离子和氧正离子）极其不稳定并且很稀少甚至从未发现过。缺电子的硼和铝很常见，但这些物种不是阳离子。硅离子（R₃Si⁺）在动力学上极不稳定；尽管如此，将 R₃Si⁺ 基团作为一个大体积、动力学相对质子更稳定的基团仍是有用的。

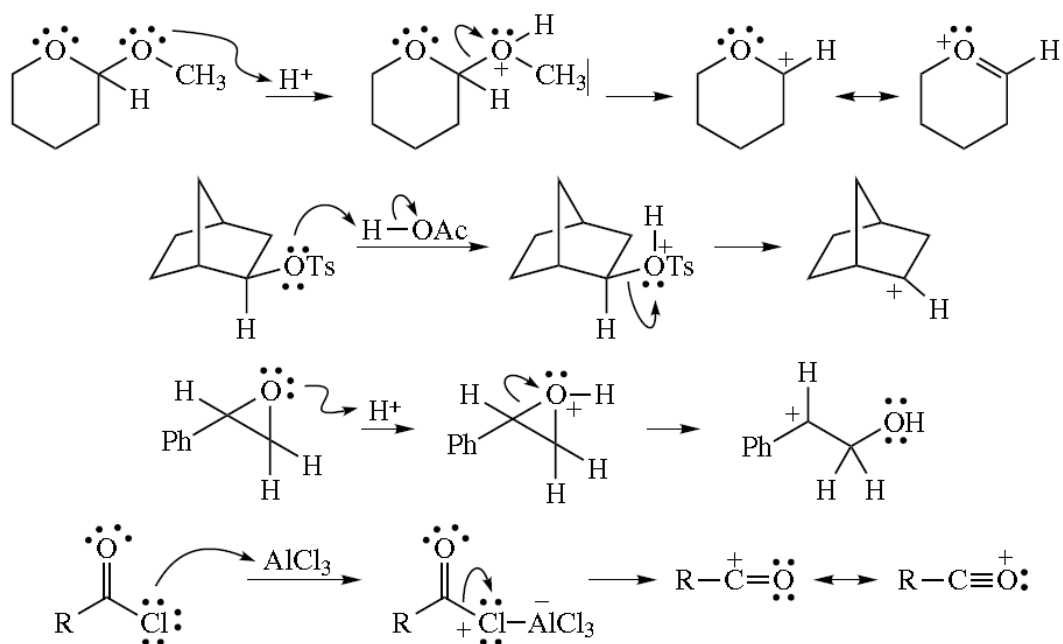
遵守迈耶规则：犹豫的时候，画出共振结构！通常，碳阳离子只存在于一个共振结构中，有时甚至不是最稳定的共振结构。这时你需要注意不同的共振结构，观察它们是如何降低碳阳离子的能量和反应性的。

3.1.2 碳阳离子产生；质子化作用

有三种可以生成碳阳离子的方法：C—X⁺ σ 键的异裂，C=X 中杂原子的孤对电子与路易斯酸反应和 C=C π 键与路易斯酸，如 H⁺或碳阳离子反应。

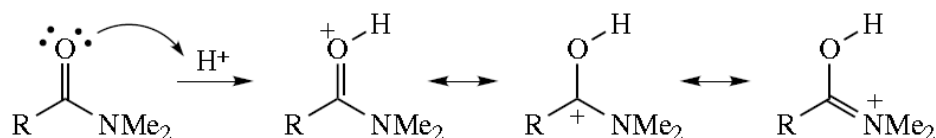
碳阳离子也可以通过对碳碳双键的单电子氧化得到。通过这些途径生成的碳阳离子是激发态的阳离子；他们有奇数个电子。包含激发态阳离子的反应将在第五章中进行更详细的讨论。

R₃C—X⁺键可以自发异裂得到 R₃C⁺和:X。能否顺利发生异裂取决于生成的碳阳离子的稳定性、离去基团 X 和溶剂。Me₃C—O⁺H₂ 脱 H₂O 的反应在室温下就很容易进行，但是与之相似的 RCH₂—O⁺H₂ 却不可，因为会生成一个非常不稳定的碳阳离子。需注意 C—X 键解离前通常是带形式正电荷的。阴离子自发离去生成 X⁻是很少见的，但是在强极性溶剂中（特别是在羟基溶剂中），如果产物能被充分的稳定下来，反应是有可能发生的。一个阴离子离去基可以容易的通过质子化使之变成一个中性基团；有时乙酸，对甲苯磺酸吡啶盐等弱酸就可以很好的进行质子化。有时则需要强的路易斯酸，如 BF₃，AlCl₃，FeCl₃，ZnCl₂，SnCl₄，或 TiCl₄ 来促进电离。一价银盐（AgNO₃, AgOTf, Ag₂O）可以促进相对稳定的碳卤键的电离，像 C—Cl；反应的驱动力来自强的 Ag—X 键和沉淀的生成。



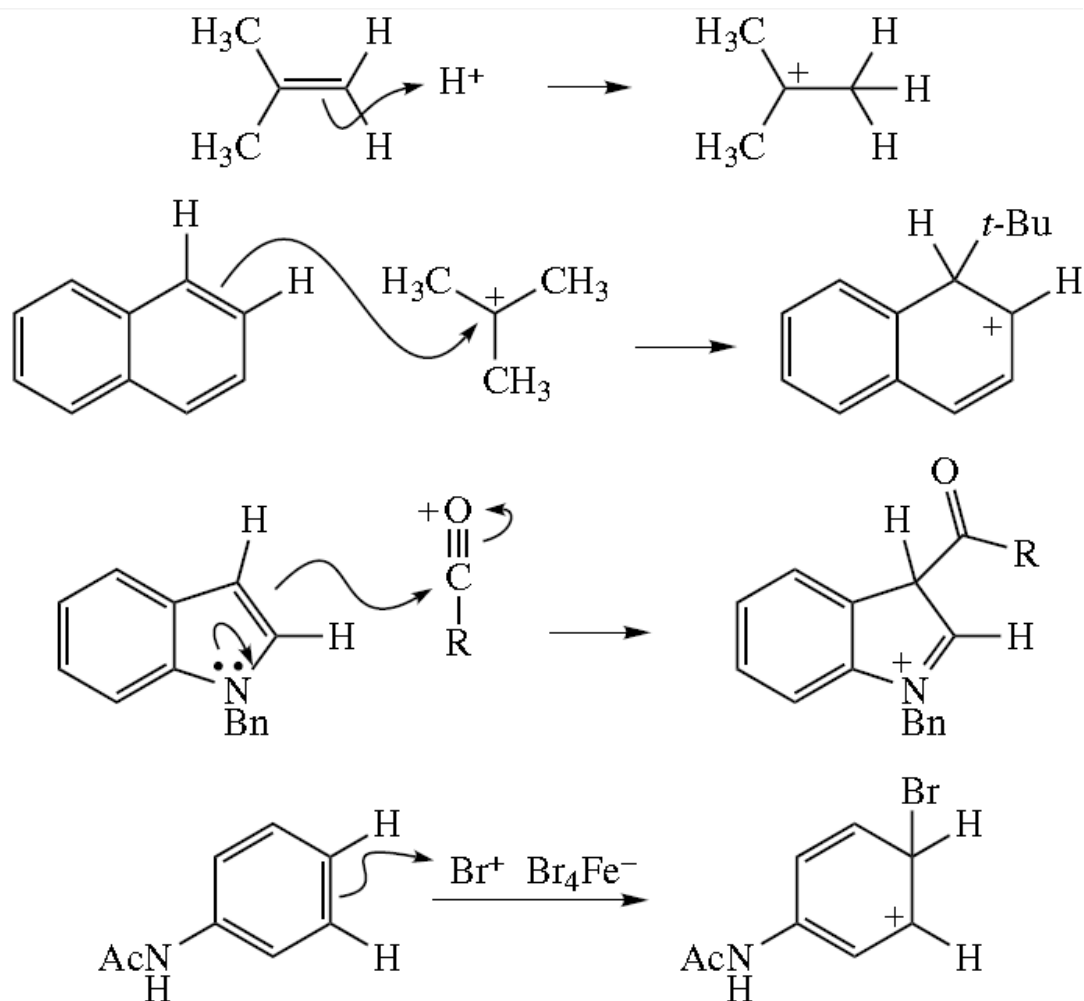
$C=X$ 双键中的杂原子的孤对电子可与路易斯酸反应得到一个共振式中含碳阳离子的产物。羰基化合物的质子化就属于这一类。氧上的一对孤对电子与质子结合得到的产物有两个主要的共振式，其中一个含有碳阳离子。虽含碳阳离子的共振结构并不是最稳定的，但他描述了离子绝大多数的反应性质。如果羰基碳上有杂原子与之直接相连（如：脂类，羧酸和酰胺），那么可以画出更多稳定的共振式。亚胺的反应（席夫碱）通常始于氮的质子化。

***常见错误警告：**脂，酰胺和羧酸与亲电试剂的反应只发生在羰基氧上。因为相比于非羰基杂原子，羰基氧被质子化后可以画出更多的共振结构式。



酰氯与路易斯酸 $AlCl_3$ 的结合得到了酰阳离子 ($RC=O^+$)，过程似乎是由于 $AlCl_3$ 与 Cl 优先结合发生的，表面上是这个规则的一个例外。而事实上，生成这个酰阳离子需要大于 1mol 的 $AlCl_3$ ，所以这种情况被认为是先由等摩尔的 $AlCl_3$ 与羰基氧结合，之后另一摩尔的 $AlCl_3$ 再与 Cl 结合。

$C=C\pi$ 键的 π 电子可以和路易斯酸性的亲电试剂反应给出碳阳离子。最简单的例子是烯烃与 H^+ 的反应。观察到 π 键上的一个碳原子用 π 键的电子与质子成键，同时另一个碳变得缺电子并获得了形式正电荷。其他的亲电阳离子（碳阳离子、酰阳离子和 Br^+ ）也能与 $C=C\pi$ 键发生这样的反应。



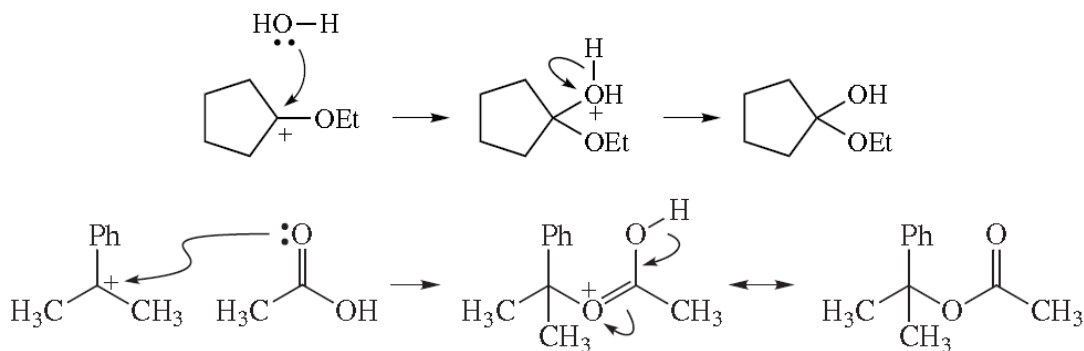
前两种生成碳阳离子的方法都需要杂原子与 H^+ 或路易斯酸反应。杂原子的质子化使得含 π 键的弱亲电试剂转化成了强亲电试剂，或使一个普通的离去基变成了更好地离去基。在第二章中，我们看到在碱性条件下的极性反应中从底物中消去质子并不总是发生在酸性最强的位点上。类似的，在酸性条件下的极性反应中，质子化也并不总是发生在碱性最强的位点上。为了确定质子化的位置，首先要判断哪个键要被断裂或生成，然后判断哪个原子是亲核的，哪个是亲电的。最后质子化的杂原子应能变成一个更好的离去基或使亲电试剂的亲电能力更强。

3.1.3 碳阳离子的特征反应；重排反应

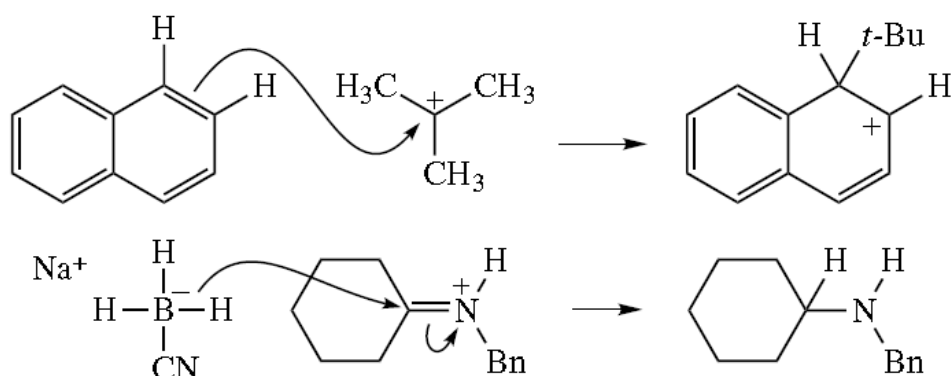
不管这类反应是如何发生的，碳阳离子总会出现在下面三个反应中的一个里：亲核试剂加成，底物裂解得到一个含有 π 键的化合物和一个稳定的阳离子（通常是 H^+ ）或重排反应。这些反应相互竞争，通常底物结构或者反应条件的微小差别都可能彻底改变反应的平衡，使主反应发生改变。例如 3° 烷基碳阳离子中，在羟基溶剂中 ($EtOH, H_2O, RCO_2H$) 倾向于加成反应，而当有易离去的 R_3Si^+ 或在非亲核性溶剂中进行时，更倾向于发生消除反应。我们很难预测这些反应中究竟会发生哪一个，通常要做的只是解释观察到的产物结构就可以了。

在加成反应中，亲核试剂提供了一对电子填入碳阳离子的空轨道形成了新的 σ 键。

***常见错误警告：**一个含有质子的孤对电子亲核试剂 (H_2O, ROH, RCO_2H, RNH_2 等)，在发生亲核加成后总是迅速发生去质子化反应。两个步骤结合起来——加成，然后去质子化——在微观上与碳杂原子键在酸性条件下的离子化恰好是相反的。当用羧酸做亲核试剂时，与碳原子成键的是羰基氧而不是羟基氧。

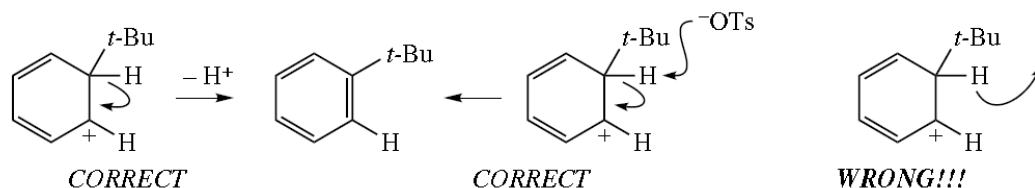


π 键和 σ 键亲核试剂也能与碳阳离子发生加成反应。在前一种情况下，生成了一个新的碳阳离子，与 3.1.2 节中讨论的一致。



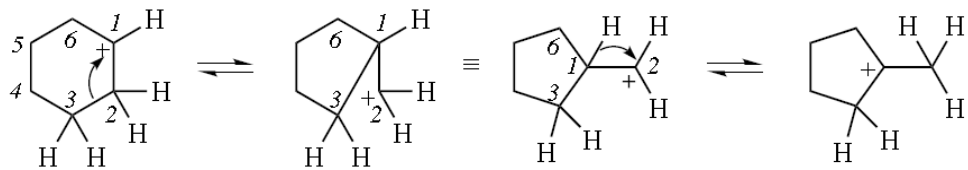
碳阳离子能够发生裂解得到一个含 π 键的化合物和一个新的缺电子阳离子。在裂解时，碳阳离子旁边的键上的电子转移到缺电子的碳上形成了 π 键 ($+C-X-Y \rightarrow C=X+Y^+$)。得到的缺电子物种 (Y^+) 通常是 H^+ ，碳阳离子偶尔也会是其他物种比如 R_3Si^+ 或 R_3Sn^+ 。处在中间的原子 X 可能是碳或其他的如氮或氧。裂解过程是路易斯酸性的亲电试剂对 π 键发生加成的逆过程。可以看到在 $X-Y$ 键上的弯箭头表示出了电子从 $X-Y$ 键向正电中心转移。 Y^+ 基团可以认为是 $Y-X$ 键断裂后得到。

***常见错误警告：**弯箭头不是用来表示 Y^+ 碎片转移方向的！如果 Y^+ 的离开让你觉得困惑，再画一个碱在 $X-Y$ 键断裂的同时与 Y^+ 结合。通常认为这个碱是参与反应的只是没有画出来。

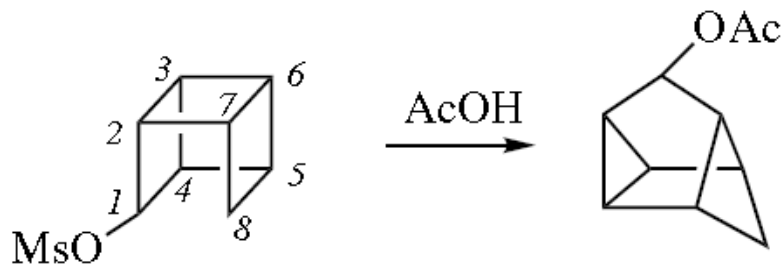


碳阳离子也可以发生重排反应，且远多于碳负离子。碳阳离子的寿命越长（酸性更强的反应条件），发生重排的可能性越高。通常碳阳离子重排可以给出更稳定的碳阳离子，但是在高温条件下也可能得到不稳定的碳阳离子。同样的，这也是有时不稳定的碳阳离子与稳定的碳阳离子存在平衡时，得到动力学产物的原因。

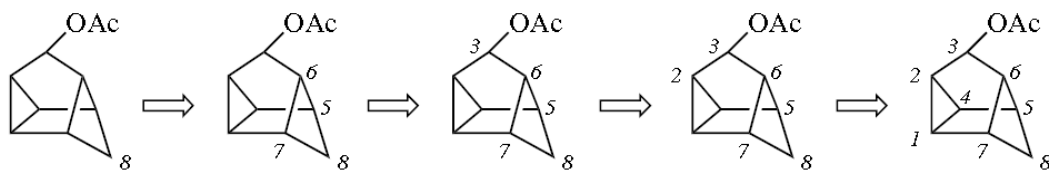
碳阳离子重排的主要机理是 1,2-氢迁移和 1,2-烷基迁移。这两种过程同时发生于环己基正离子中（2 $^\circ$ 碳阳离子），得到了一甲基环戊离子（3 $^\circ$ 碳阳离子）。首先由 C2—C3 键发生 1,2-烷基迁移给出了环戊基甲基正离子（1 $^\circ$ 碳阳离子）。这步反应的能量是升高的。然而，随后发生的从 C1 到 C2 的 1,2-氢迁移得到了更稳定的产物。



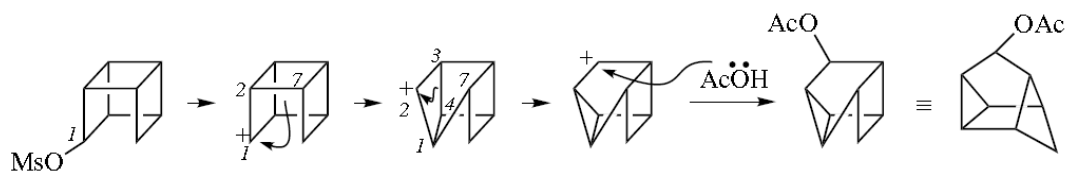
举例



编号：只有一个 CH_2 基团，所以 C8 的位置在反应前后不变。假定 C5-C6-C7-C8 环在重排过程中没有变化。C6 可能连接这 C3，C3 与 C2 相连（或 C4，两者等价），现在还剩下 C1 和 C4。假定 C4 仍旧与 C5 相连，我们得到了产物的编号。接着列出需要形成或断开的键，在这里要形成 C1—C7，C2—C4，C3—OAc 三个键，断开 C2—C7，C3—C4，C1—OMs 三个键。

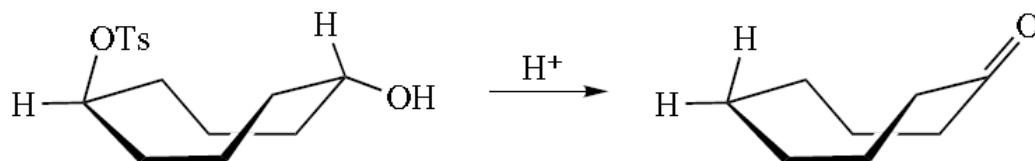


阳离子在 C1 处生成。然后 C7—C2 键定向迁移到 C7—C1，然后 C4—C3 迁移到 C4—C2。最后 AcOH 与 C3 发生加成并失去质子给出最终产物。



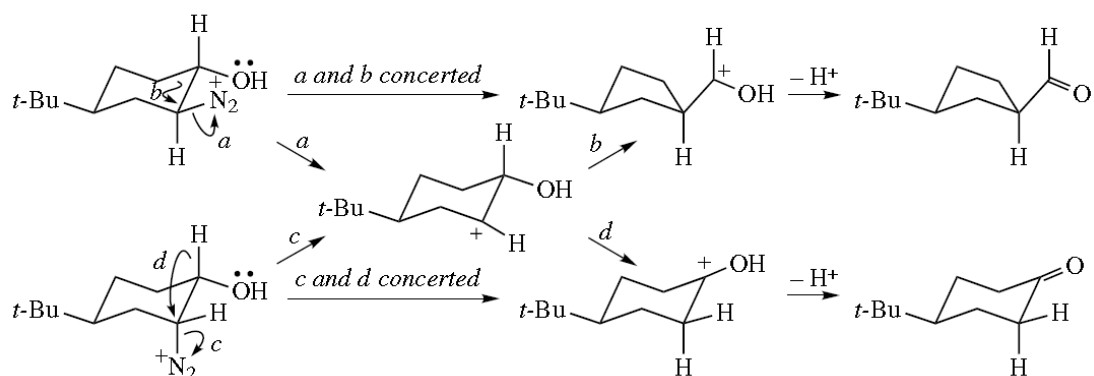
注意怎样在画键转移的时候保持各原子的相对位置。特别是再重排反应中，要像画起始物那样画出过程中每一个中间体。只有当生成和断开所有列出的键后，再尝试重新画出产物的结构。

跨环的 1,5-氢迁移常在中等大小的环上发生（8,9,10 元环）。在这些环中，各原子互相对非常接近，所以迁移很容易发生。虽然，通常我们可以用一系列的 1,2-氢迁移来解释。

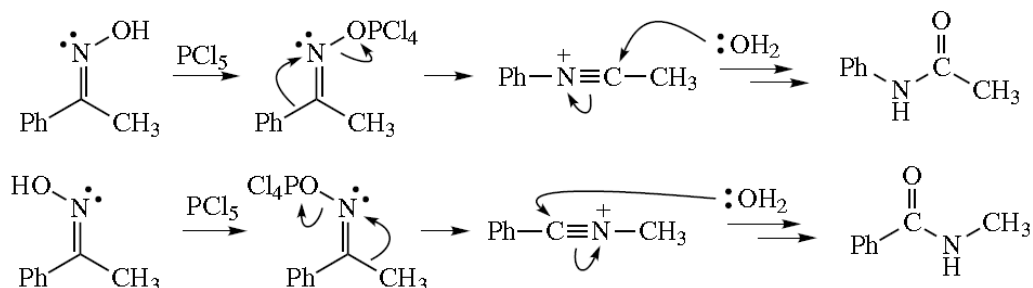


通常，1,2-迁移与离去基的离开是协同发生的。例如，我们考查下面这个重氮离子的表

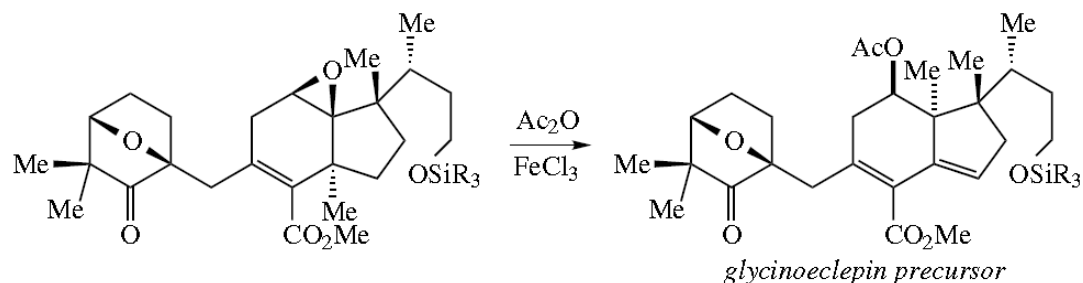
现。从任意一个非对映异构体中失去 N_2 后得到了相同的碳阳离子中间体，然后这个中间体现在经历 1,2-烷基迁移得到醛或一个 1,2-氢迁移得到酮。如果两个非对映体重排经历了碳阳离子中间体，那么两者给出的产物中醛和酮的比例应是相同的。事实上，一个非对映体仅得到了醛，而另一个仅得到了酮。这个结果表明并不存在碳阳离子中间体，重排与离去基团的离开是协同进行的。



为什么平伏的 RN_2^+ 离子仅得到了醛而直立的 RN_2^+ 仅给出了酮呢？当 1,2-迁移与离去基团的消除同时发生时，要迁移的键必须从离去基团的反位进攻。（参考第二章讨论 E2 消除时的顺反位置要求。）在上例的每一种非对映异构体中，总是处在 $C-N_2^+$ 反位的键发生迁移。（可以画出他的纽曼式或参考模型帮理解。）相同的现象也在贝克曼重排中存在，处在羟基反位的基团发生迁移。

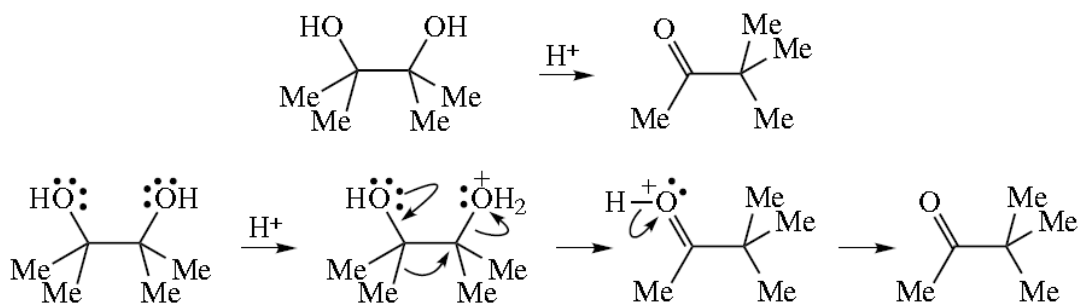


问题 3.1. 在下面的重排反应中，1,2-迁移与离去基团消去同时发生。画出反应的机理。 $FeCl_3$ 作为路易斯酸。如果两步反应不是同时发生，那么可能的副产物有哪些？



片呐醇重排代表了另一类酸性条件下伴随着羟基离去的重排反应。可以画出一个含碳阳离子中间体的机理，但这个阳离子在邻位羟基的诱导效应下变得很不稳定。

例如：

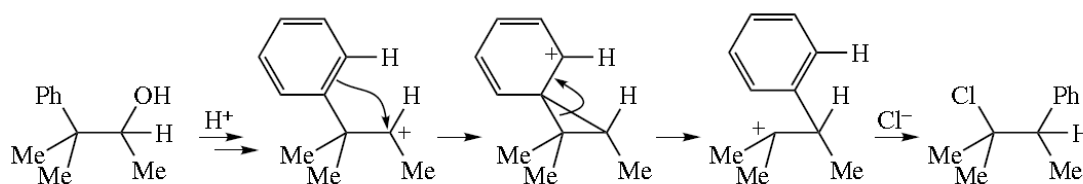


我们如何确定是否离去基团的消去和 1,2-迁移是同步发生的, 或者说是否在碳阳离子在 1,2 迁移发生前就已形成? 在强酸性条件下, 当碳阳离子的寿命很长时, 通常经历非协同迁移机理。相比之下, 协同机理通常出现在下面几种情况:

1. 离去基团消去后会得到一个能量很高的碳阳离子;
2. 发生 1,2-迁移后得到的碳阳离子能量很低;
3. 与离去基反式共平面的基团与其他基团相比有更强的迁移能力。

苯和其他的不饱和基团也会发生 1,2-迁移, 但是他们通过一个两步的加成消除机理完成。一个苯基的 π 键对碳阳离子发生加成得到了一个三元环中间体, 我们称之为酚鎓离子。随后, 三元环的一根键断裂得到反应物或产物。

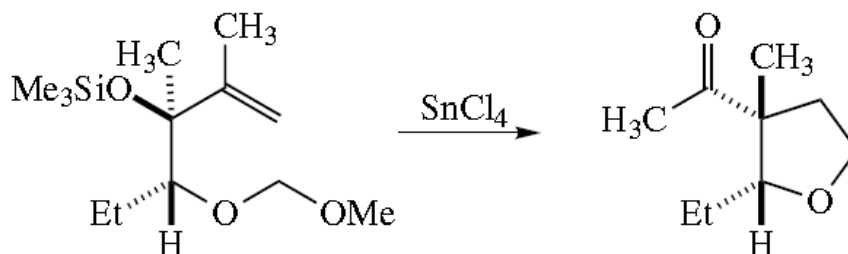
Example



苯基发生协同迁移时的活化能比两步反应高得多, 因为迁移基团上碳的 sp^2 杂化轨道与过渡态中其他两个原子的轨道作用比氢的 s 轨道和碳的 sp^3 杂化轨道弱。苯基发生 1,2-迁移往往要比烷基快, 即使他经历的是非协同机理且有一个三元环过渡态。在上例中, 虽然甲基迁移可以得到更稳定的碳阳离子, 但苯基迁移的更迅速。

有时会很困难判断机理中是否有 1,2-烷基迁移。这时应该参考你列出的成键和断键清单, 如果有一个基团从一个原子迁移到了它的相邻原子上, 那么你的机理中可能会有 1,2-迁移。

问题 3.2. 画出下面重排反应的机理。SnCl₄ 是一个路易斯酸。Me₃Si⁺ 可以视为一个大的质子。

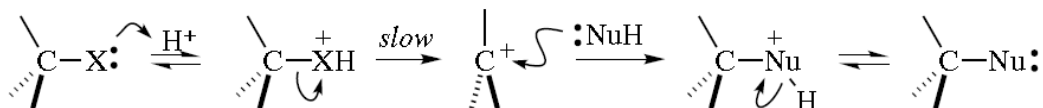


注意基团迁移的过程中是怎样保持它的立体化学的! 迁移基团的构型保持是 1,2-迁移中的主要特征。

3.2 C(sp³)—X 的取代与 β 消除反应

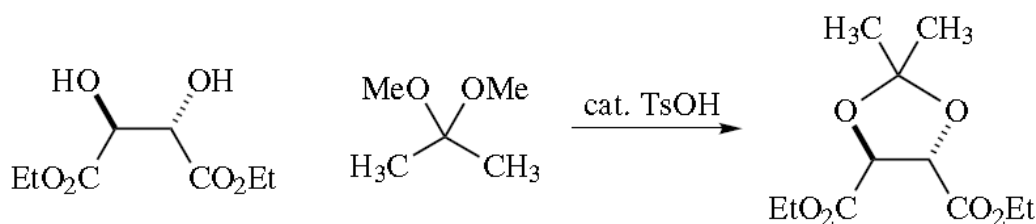
3.2.1 通过 S_N1 和 S_N2 机理发生的取代

C(sp³)—X 在酸性条件下的亲核取代通常经由 S_N1 机理进行。除去质子化和去质子化，S_N1 机理包括两步。决速步中，离去基团离去生成碳阳离子。随后发生一步快反应，亲核试剂对碳阳离子发生加成（碳阳离子的三类特征反应之一）得到产物。亲核试剂可能是阴离子（只要他是一种弱碱，如 Br⁻ 或 I⁻）或中性试剂。除去这两步反应，有时还需要质子化来帮助离去基团离去，在亲核试剂加成后，有时还需要去质子化。离去基团的质子化使之变成了更好的离去基，特别是对羟基，烷氧基。另一方面，一个中性的，含质子的亲核试剂（如：H₂O, ROH, RCO₂H）在加成后总会失去一个质子得到中性的产物。

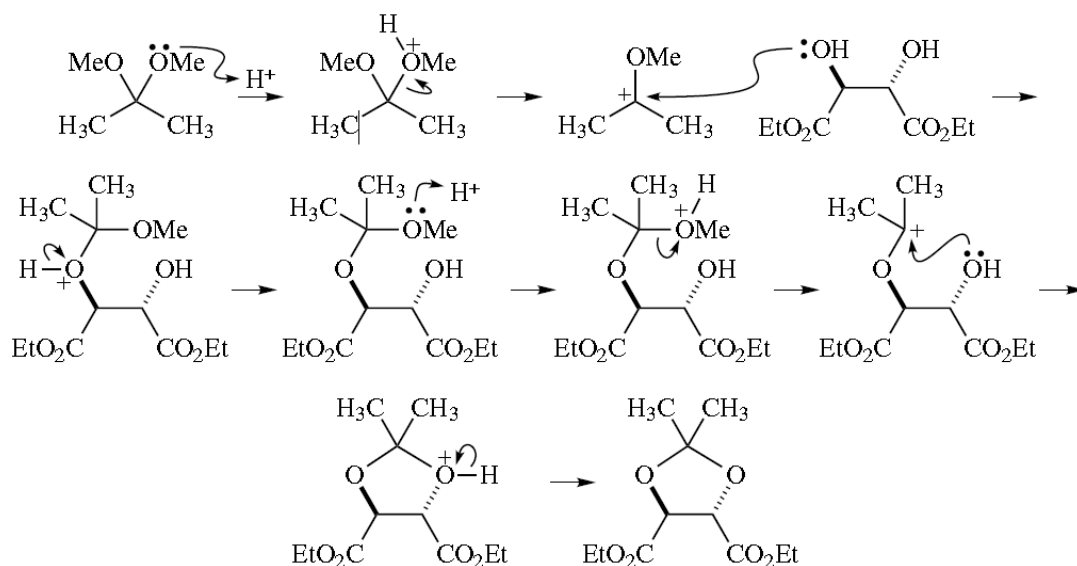


在 S_N1 机理中，决速步是碳阳离子的生成，所以得到的碳阳离子的稳定性直接决定了反应速率。C(sp³)—X 的 S_N1 反应，当碳原子为一 3° 碳时，反应很容易发生，2° 有时也会按 S_N1 机理（特别是有稳定碳阳离子的基团，如杂原子、π 键与之直接相连时），而 1° 碳只有在连有强的稳定碳阳离子的基团，如氧，氮时，才会经过 S_N1 机理。如果取代反应的亲核试剂是一 π 键亲核体，那么反应总是经过 S_N1 机理进行的，因为 π 键对 σ 亲电体是一个极弱的亲核试剂而对碳阳离子则有很好的反应性。

实例：

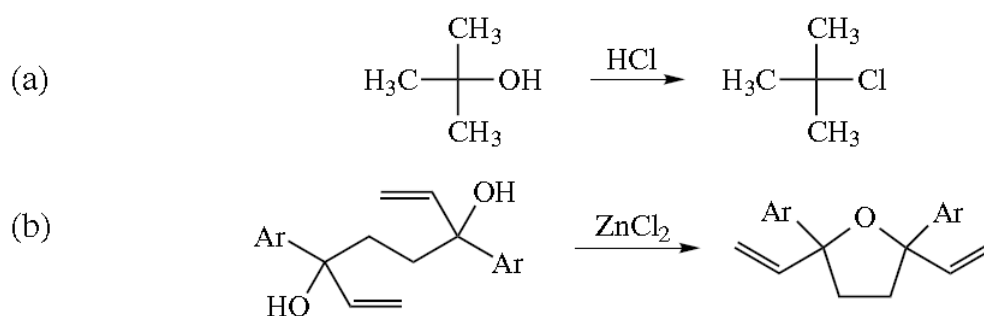


乍看之下并不能分辨环上的氧是来自于二醇还是缩酮。画出他的副产物！你会发现有两摩尔的甲醇生成。这个信息暗示了甲氧基中的碳氧键没有断裂，因此产物中的氧来自于二醇。反应的前两步一定是其中一个甲氧基被质子化后甲醇离去得到一个很稳定的碳阳离子。



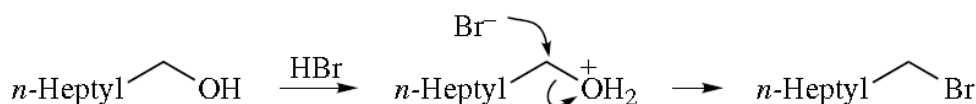
问题 3.3. 画出下面两个取代反应的机理。记住离去基团的消去是以对路易斯酸的配位

为先导的。

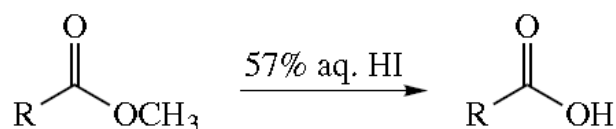


问题 3.4. 卤代烯烃和卤代芳烃在酸性条件下不能发生取代反应。为什么？

在酸性条件下，亲电性的碳只有在特殊的条件下才能发生 S_N2 取代。这个亲电性的碳必须是 1° 的 sp^3 杂化碳或是甲基碳，所以他们不可能形成稳定的碳阳离子，必须选取好的亲核试剂，如 Br^- 或 I^- ，反应必须在酸性很强的条件下进行（加热回流 48% 的 HBr ）。为数不多的酸性条件下 S_N2 反应的例子是 1° 醇在无机酸的作用下转化成卤化物。强酸性条件用来将羟基变成好的离去基团并使之存在足够长的时间以完成 S_N2 反应。

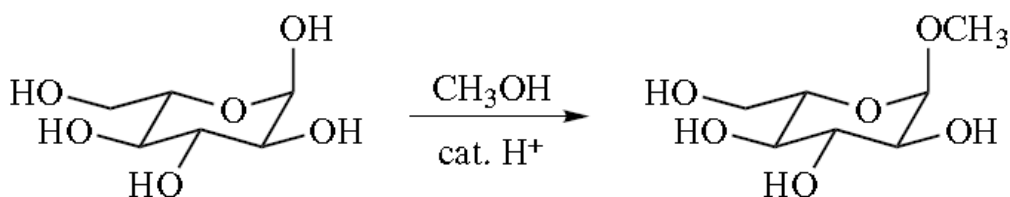


问题 3.5. 画出下面取代反应合理的机理。那一个氧最先被质子化？

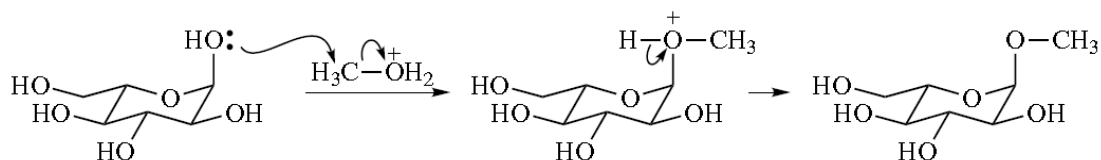


常见错误警告：当反应在弱酸性条件下进行时，通常采取 S_N1 机理。

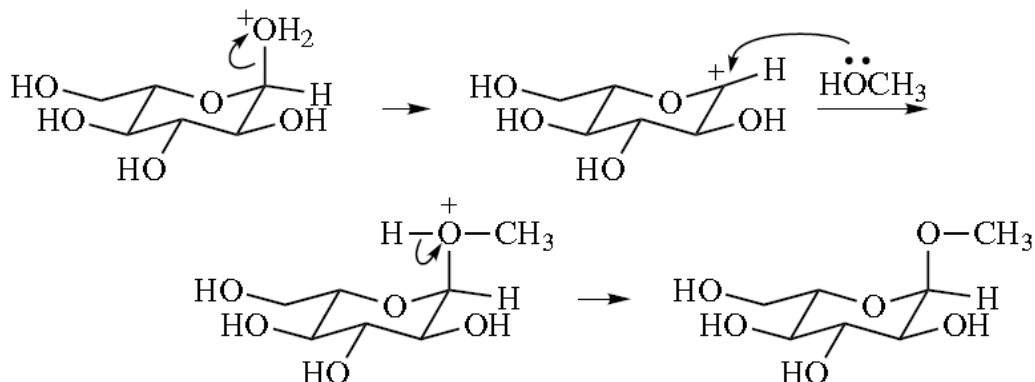
实例：



这个糖基化反应的机理决定于产物中甲氧基的氧原子来自于甲醇还是糖。如果它来自于糖，那么取代反应发生在甲醇的碳上。由于甲醇不可能生成稳定的碳阳离子，所以一定按 S_N2 机理进行。



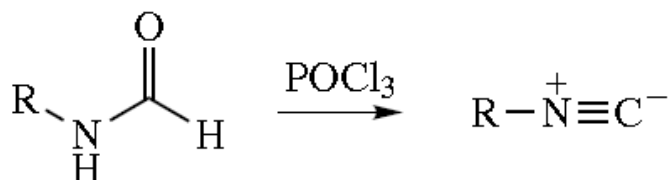
如果它来自于甲醇，那么取代发生在半缩醛碳上。这个碳上可以生成一个非常好的碳阳离子（被氧稳定），所以更有可能是 S_N1 机理。



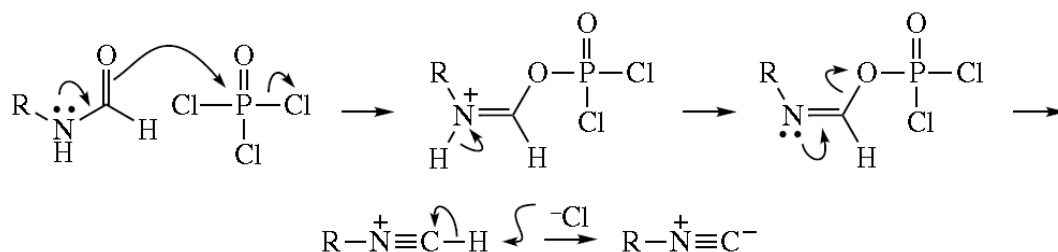
哪一个机理更好呢？ S_N2 机理要求更苛刻的酸性条件和极好的亲核试剂，如 Br^- 或 I^- ，这里两个条件都不满足，所以选择 S_N1 机理更妥当。

对于电负性较高的元素，像 P 和 Br 在酸性条件下发生取代时通常经历 S_N2 机理。这些元素不能形成稳定的阳离子以满足 S_N1 机理的条件。

实例：



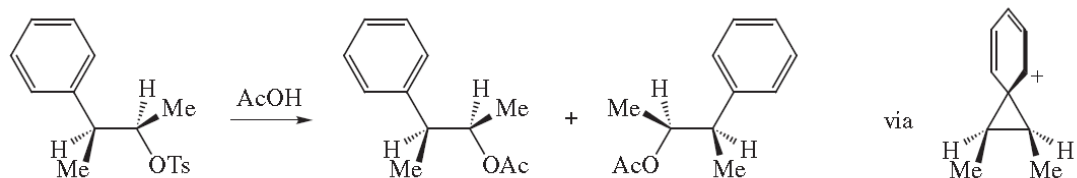
在 POCl_3 的作用下酰胺脱去一个水。酰胺的氧是亲核的而磷是亲电的，所以第一步很可能是一个简单的 S_N2 反应，酰胺氧做亲核试剂进攻磷，接着亲核试剂去质子化，并在氮的孤对电子的辅助下使 $\text{C}-\text{O}$ 键断开。氧鎓离子去质子化得到了异氰。



酸性条件下的取代极少通过 $S_{RN}1$ 机理进行，因为自由基负离子通常是一个强碱。碱性条件下的取代不能通过 S_N1 机理进行，因为碳阳离子中间体是一个强的路易斯酸。

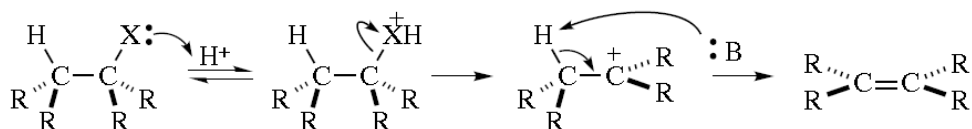
当 S_N1 取代发生在一个手性中心上时，产物的旋光活性会消失。因为碳阳离子中间体是平面构型的，亲核试剂从平面两侧进攻没有区别。偶尔旋光纯度只消失了一部分，这里的原

因不需要你关心。然而，有时一个明显的按 S_N1 机理进行的反应也是有立体选择性的。这样的结果通常是由相邻的 π 键或孤对电子参与反应造成的，正如下面的例子。你可以认为这些反应经历了两步 S_N2 过程。即使在反应中生成了碳阳离子中间体，它的存在时间也会短于 $C-C$ σ 键旋转的时间。



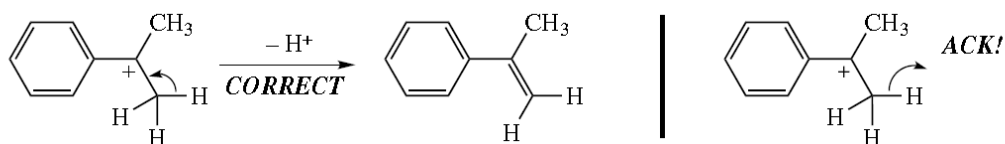
3.2.2 E1 机理的 β -消除

在酸性条件下， $C(sp^3)-X$ 中心也能发生消除反应。我们称之为 E1 机理。离去基团在质子化后离去，得到了碳阳离子。这个碳阳离子随后裂解（碳阳离子的三个特征反应之一）得到一个含 π 键的化合物和一个新的阳离子，通常是 H^+ 。要断裂的键总是与缺电子的碳相邻，绝不与之直接相连。键上的电子迁移到缺电子碳上形成 π 键。一个弱碱（既可以是溶剂也可以是反应体系中强酸的共轭碱）有时即可消除质子。其他的阳离子除了 H^+ 还有常见的 R_3Si^+ 、 R_3Sn^+ 或一个稳定的碳阳离子，都可以通过这种方式裂解消除。事实上，与 H^+ 相比， R_3Si^+ 和碳阳离子往往有更好的离去能力。



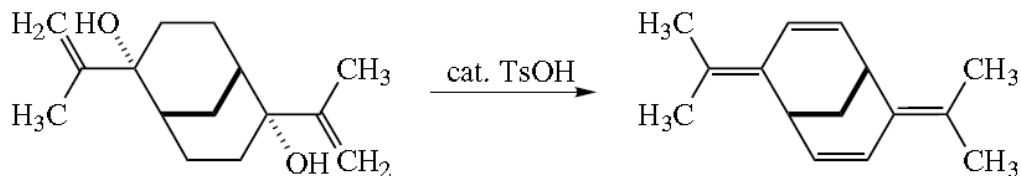
通常我们习惯不画出促进质子离开的碱，以至于碳阳离子看起来是自行解离的。

***常见错误警告：**如果你不画出使质子解离的弱碱，请确保你画的弯箭头是正确的。箭头方向表示了电子是如何从 $C-H$ 键转移并形成 π 键的。而不是展示 H^+ 是如何飞到广阔的世界中！

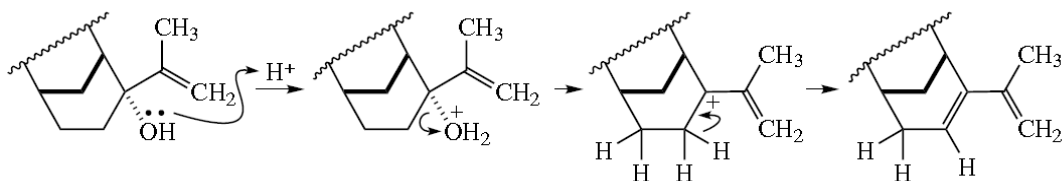


消除水或甲醇这样的小分子通常是在酸性条件下进行的。反应通常是在苯或石油醚中共沸蒸馏来促使其完成的。

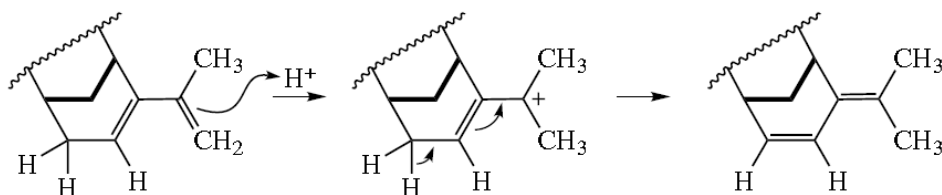
实例：



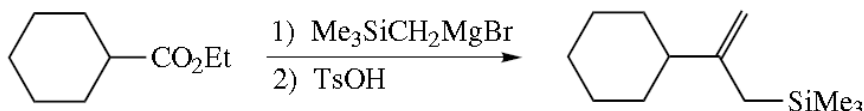
反应中消除了一个水。在酸性条件下，消除经由 E1 机理进行。首先，离去基团质子化以增强离去能力，然后离开得到碳阳离子。接下来， $C-H$ 键裂解得到了共轭二烯。



不幸的是，这个共轭二烯并不是预期产物。让我们将之与目标产物比较，两者那个 σ 键是不同的呢？有一个 $C-H$ 键发生了迁移。因为条件是酸性的，可以通过对 π 键的质子化形成一个 $C-H$ 键。随后这个碳阳离子裂解得到了预期的产物。



问题 3.6. 画出下面转化合理的机理。

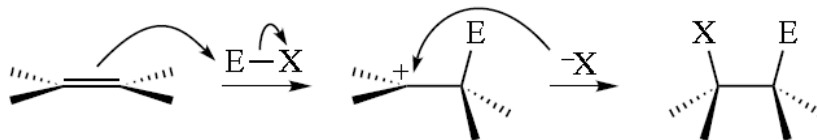


3.2.3 预测取代 vs. 消除

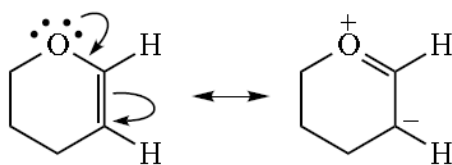
在 S_N1 与 $E1$ 机理中都形成了一个碳阳离子中间体。在其形成后，亲核试剂加成使整个反应成为取代反应，而裂解则将反应导向了消除方向，所以这里存在着两个反应间的竞争。预测是取代控制还是消除控制是可能的，就像我们可以预测在碱性条件下反应受 S_N2 还是 $E2$ 机理支配一样。虽然在酸性条件下预测反应受哪种机理控制更容易。加成往往在羟基（也即亲核性的）溶剂（ RCO_2H , ROH , H_2O ）中或当与亲核试剂在同一分子中时更易发生，而裂解在非质子溶剂中更易发生。换句话说，取代反应往往发生在碳阳离子中间体能被亲核试剂快速捕获情况下，而消除则发生在相反的情况中。

3.3 亲核性 $C=C$ π 键的亲电加成

被烷基或杂原子取代的烯烃对于布朗斯特酸（ $H-X$ ）和杂原子分子 σ 键亲电体（ Br_2 , NBS , $PhSeCl$, RCO_3H ），往往是好的亲核试剂。在一个亲电加成反应中， π 键扮演了一个亲核试剂去进攻亲电的原子得到一个碳阳离子，然后一个亲核试剂加成得到一个包含所有起始原料的产物。

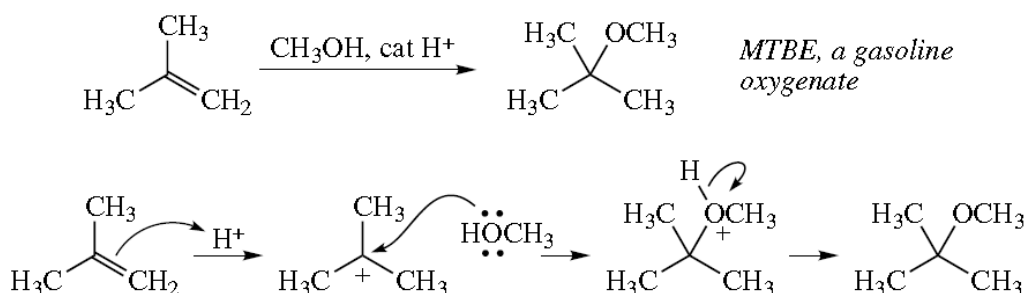


直接与含孤对单子的杂原子相连的烯烃，特别是氮和氧，对亲电试剂呈现极高的活性。我们可以画出一个 β -碳上带负电荷的共振结构，而且其碳阳离子中间体也能被很好地稳定。相反，被吸电子基取代的烯烃对亲电试剂只表现较低的反应性。



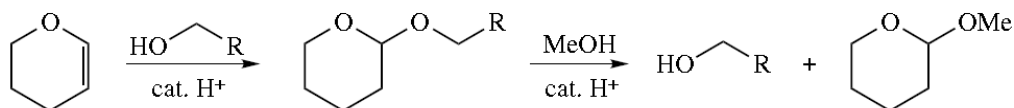
无机酸，羧酸，醇和水均可对 π 键加成。醇类和水酸性不足以使烯烃在第一步反应中被质子化，所以需要强酸来催化反应进行。

实例：

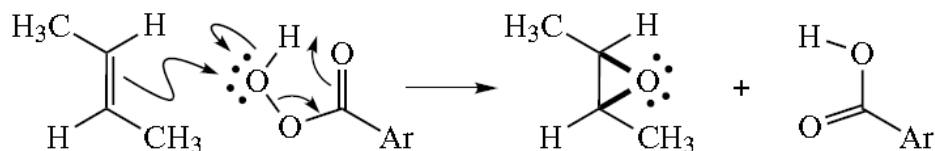


当亲电试剂是 H^+ 且烯烃不对称时， H^+ 与烯烃加成后应得到一个较稳定的碳阳离子（通常是取代更多的那个）。随后亲核试剂加成并得到产物。观察到的亲核试剂优先加到取代较多的碳上，就是著名的马可尼科夫规则。这个规则是哈蒙德假说的简单应用：反应速度越快，它所经历的中间体的能量越低。

问题 3.7. 二氢吡喃（DHP）再酸催化下与醇反应得到了四氢吡喃基（THP）醚。用甲醇在催化剂的作用下处理 THP 可将醇释放。因此，THP 可以作为一个醇的保护基。画出下面生成 THP 醚和其转化的机理。



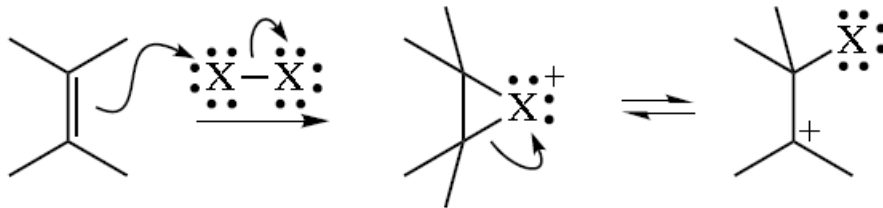
当一个简单烯烃与亲电的，可以提供孤对电子的杂原子反应时，并不形成碳阳离子。取而代之的是 π 键的两个碳原子与亲电原子形成了新的键得到了一个含三元环的产物。两个新的 σ 键所需的四个电子来自于 π 键和杂原子的一个孤对电子。这个反应是立体专一性的（也就是两个新生成的键处在双键同侧）。例如，烯烃与过酸（ RCO_3H ），如 mCPBA 反应得到环氧化物。一个反式的烯烃得到反式的环氧化物，顺式的得到顺式的产物。



习惯上我们不画出从氧的孤对电子返回到双键碳上的箭头。

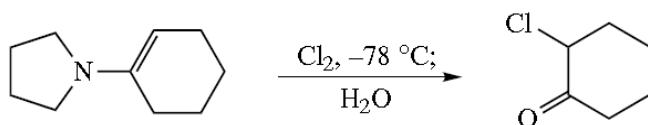
烯烃也会与亲电的卤素源，如 Br_2 ，NBS 和 I_2 反应得到三元环中间体，我们称之为卤鎓离子。同样，两个新的 $C-X$ 键所需的四个电子来自于烯烃和卤素上的一对孤对电子。卤鎓离子与开环的 β -卤代碳阳离子形成平衡。对于 Br 和 I ，平衡倾向于鎓离子，而对于 Cl ，则更偏爱以开环的形式存在，因为氯有更高的电负性（不易分享孤对电子）和更短的 $C-Cl$ 键。

当有强的给电子基，如-OR 或-NR₂，可以是碳阳离子很好的被稳定下来，这时平衡也偏向 β-卤代碳阳离子。

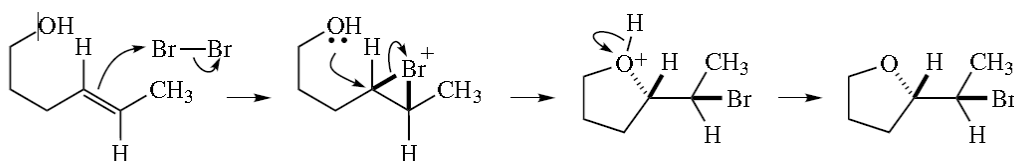


同样的，这里一般也不画出从 X 返回双键 C 的箭头

问题 3.8. 画出下面反应的机理。当卤鎓离子作为中间体?

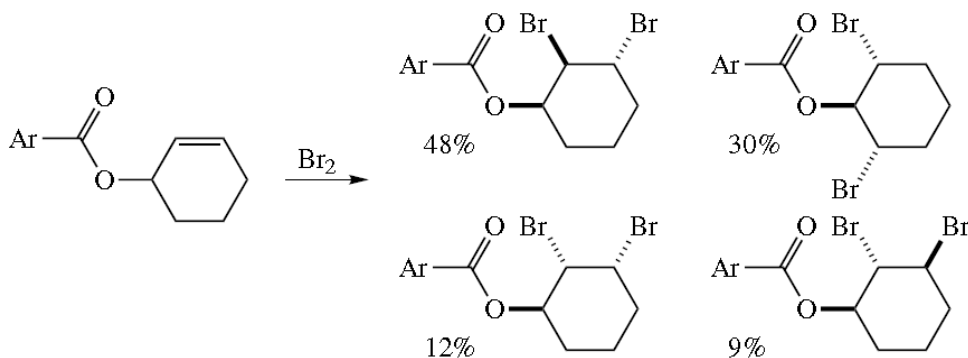


卤鎓离子中的卤原子保持它的八电子构型并有一个形式正电荷，所以卤鎓离子中的碳原子时亲电的且易受 S_N2 亲核进攻。因为 S_N2 取代反应的结果是使一个碳原子的构型翻转，所以整个反应——卤素对整个 π 键的亲电和亲核加成——通常伴随着构型翻转。



有时并未观察到反式加成。附近基团的邻基参与效应可以给出一个不寻常的立体选择性或区域选择性的结果。

问题 3.9. 画出可以解释下面每一种产物的机理。第一步与其他的机理相同。确保考虑到了立体化学!



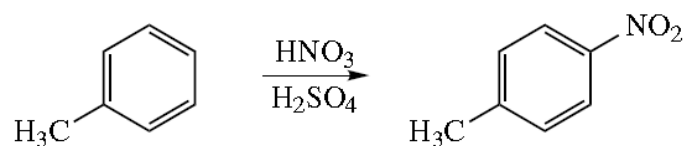
3.4 亲核 C=C π 键的取代反应

3.4.1 芳香亲电取代

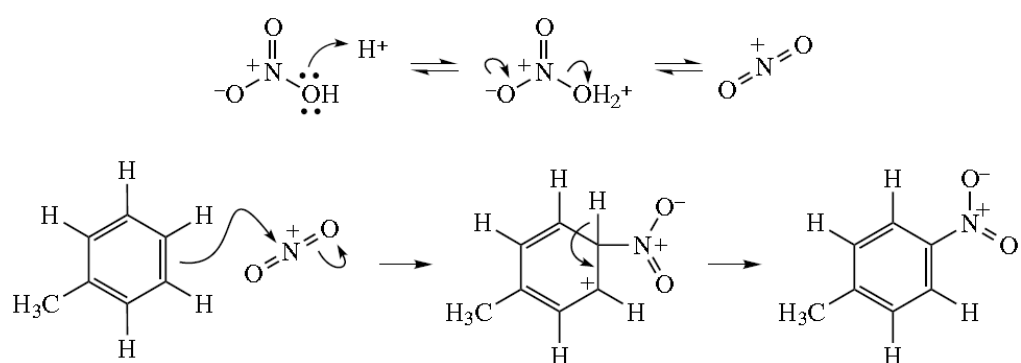
芳香化合物的 π 键也可以与亲电试剂反应，虽然这样的反应远不如烯烃常见。芳香环进攻亲电试剂得到碳阳离子中间体。这个阳离子从发生亲电进攻的碳上裂解出质子（有时是其他阳离子）使得芳香体系重现并得到了整体上由取代反应得到的产物。因此，酸性条件下芳

亲电取代反应的主要机理包括了亲电加成—消除，有时我们称之为 S_EAr 机理。有代表性的是甲苯和硝酸的反应。

实例：



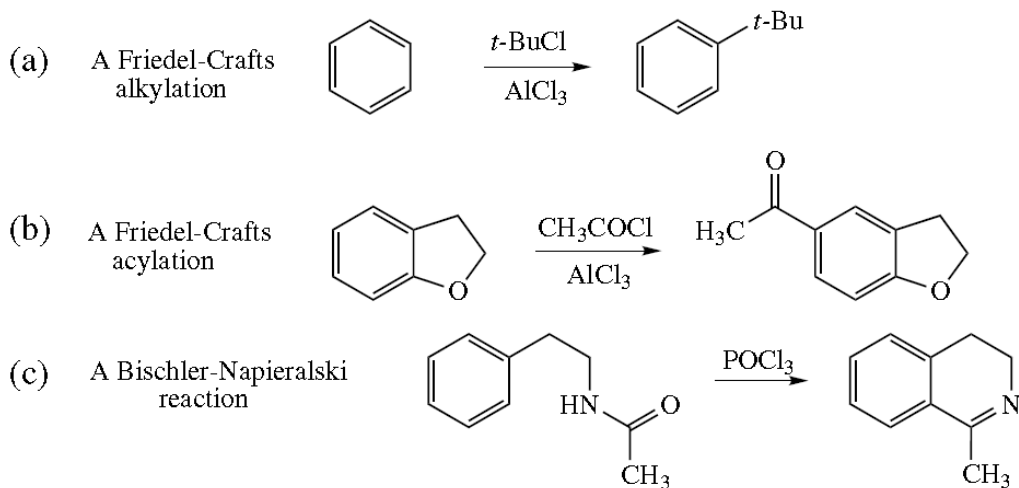
甲苯是以亲核试剂，所以 HNO_3 一定是亲电试剂。硝酸中的 $N=O$ 键可以与碳酸($HO-C(=O)-OH$)中的 $C=O$ 类比。就像碳酸可以分解产生水和亲电的 CO_2 一样，所以硝酸分解得到水和亲电试剂 NO_2^+ 。



芳烃只能与很强的亲电试剂发生反应。例如， Br_2 可与一般的烯烃迅速反应但对苯是惰性的。然而在路易斯酸 $FeBr_3$ 存在时， Br_2 也可与苯反应，因为路易斯酸与 Br_2 的配位作用使得 Br 成为了好的离去基。（芳烃与 Br_2 反应的中间体是一 β -卤代碳阳离子而不是溴离子。）芳环也可与 SO_3/H_2SO_4 发生磺化反应（被 $-SO_3H$ 取代），或被 HNO_3/H_2SO_4 硝化（被 $-NO_2$ 取代）。

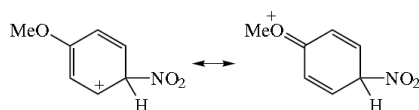
通过傅-克反应可在芳环上构建新的 $C-C$ 键。传统的傅-克烷基化反应是由 $AlCl_3$ 催化氯代烃或强的质子酸或路易斯酸催化烯烃完成的，反应的主要亲核试剂是以碳阳离子。傅-克酰基化反应通常由一酰氯和 $AlCl_3$ 催化完成，其关键亲电物种是酰阳离子 ($RC\equiv O^+$)。在 *Bischler-Napieralski* 反应中，发生了对羧正离子的分子内进攻。

问题 3.10. 画出下面芳香亲电取代反应的机理

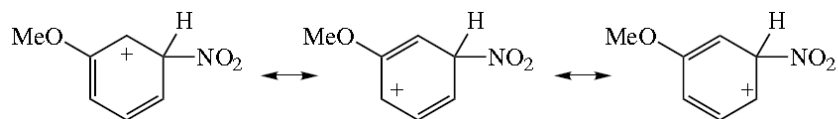


芳环上取代基的电子性质对芳香亲电取代反应的区域选择性有深刻的影响。亲电试剂优先进攻给电子基如 RO^- , RN_2^- , RCONH 和卤素的邻对位, 而对吸电子基如羰基, 氰基, 硝基, 磺基则选择了间位。(氨基在某些芳香亲电取代反应中可被质子化, 所以它既可以是邻对位定位基也可以是间位定位基, 这取决于反应的条件。) 芳香亲电取代反应中, 基团的定位能力直接决定于它稳定碳阳离子或使之不稳定的能力。

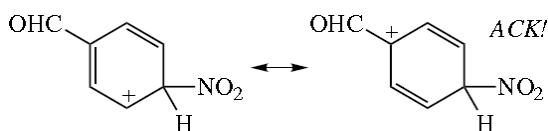
给电子基的对位取代可以得到一个含有稳定共振式的碳阳离子中间体...



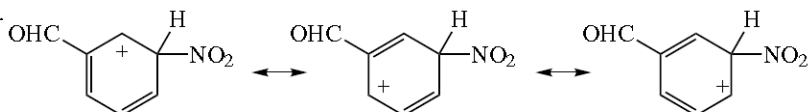
...而间位取代的中间体则较不稳定!



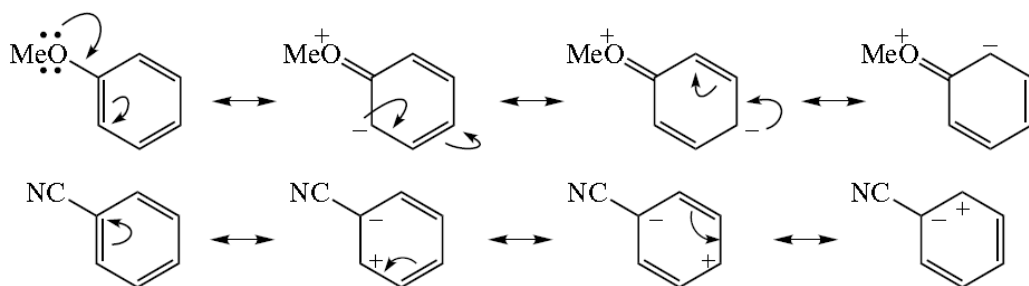
吸电子基的对位取代后得到了含极不稳定共振式的中间体...



...而间位取代则没有这个共振式!



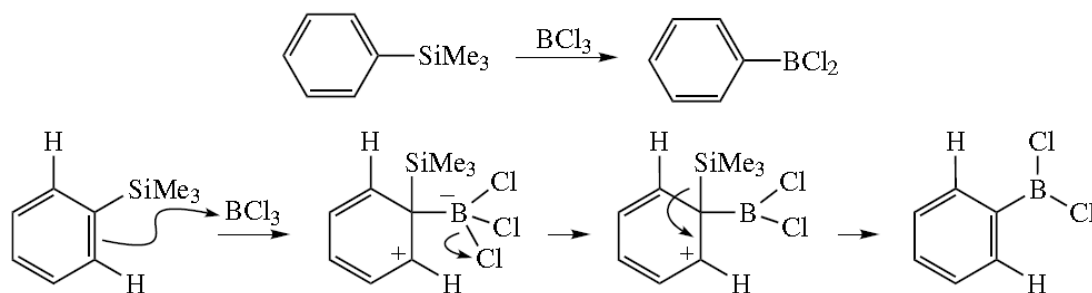
反应物中电荷分离的共振结构也显示了给电子基的邻对位有最好的亲核性而吸电子基在这些位置的亲核性最差。



在大多数情况下, 芳香烃上的碳原子可以看做是连有一个氢原子的亲核试剂, 所以取代

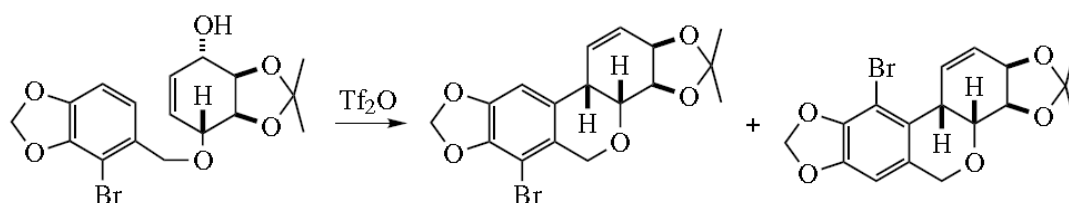
反应的消除一步得到了质子。当然也可以是其他的基团裂解。例如 Me_3Si ，它是一个原位定位基，尽管看起来似乎有很大的位阻效应。它引导亲电试剂和与它直接相连的碳加成，之后 C—Si 键断裂芳香体系重现。亲电进攻选择性的发生在原位因为亲电试剂使 C—Si 键偏离了平面使之可以稳定邻近的碳阳离子，而进攻其他的碳使得 C—H 键偏离芳香环平面，而 C—Si 键相对 C—H 键，对碳阳离子有更好的稳定作用。此外，能形成稳定的碳阳离子的烷基 ($t\text{-Bu}$, $i\text{-Pr}$) 也可以发生原位取代。

实例：

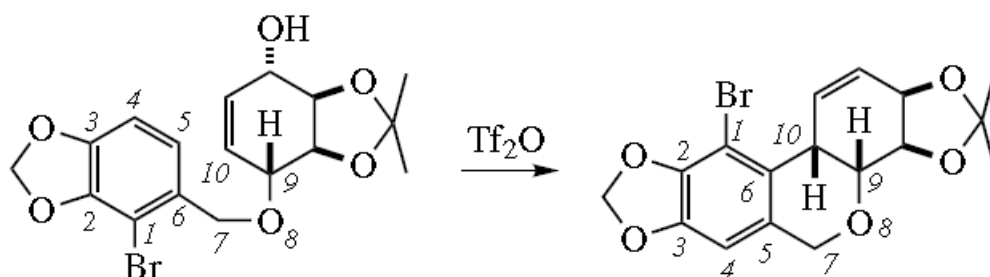


有时，芳香亲电取代中发生的一些奇怪的重排可以用原位取代来解释。

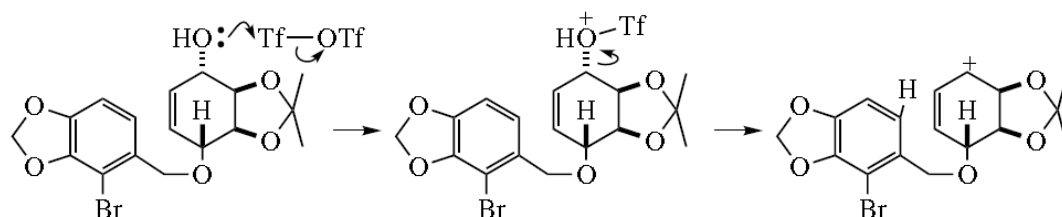
实例：



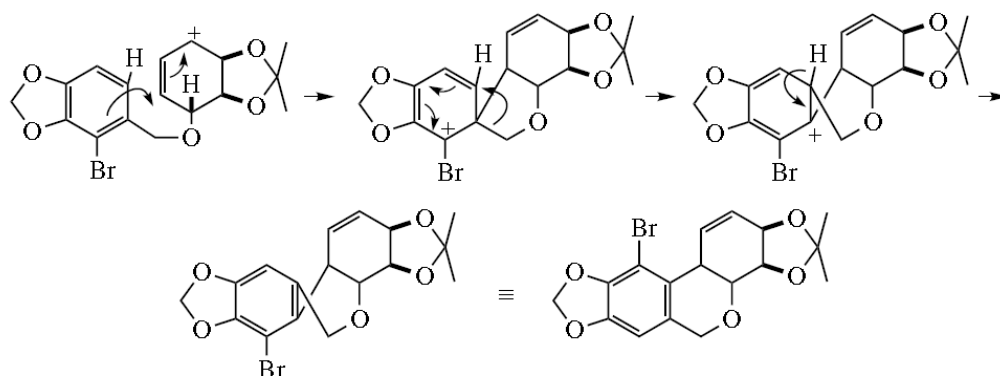
第一个产物由简单的取代反应得到。第二个产物则是更令我们感兴趣的，它的溴似乎是从芳环的底部迁移到了顶部，一个 $\text{C}(\text{sp}^2)\text{—Br}$ 键发生的三原子迁移是相当困难的，所以很有可能发生了其他的事。假定 C—Br 键在反应前后没有发生变化，认真的给各原子编号后可以发现与亚甲基相连的芳基碳 ($\text{C}6$) 上发生了原位取代，并且 $\text{C}(6)\text{—C}(7)$ 键发生了从 $\text{C}6$ 到 $\text{C}5$ 的 1,2-迁移。



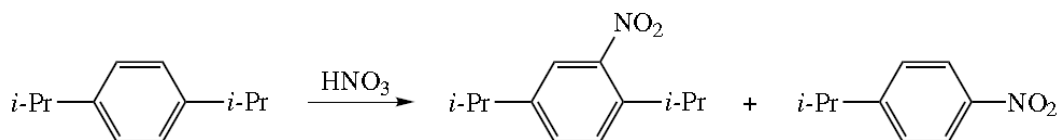
羟基进攻三氟甲磺酸酐，取代了极好的离去基 TfO 并将自己也变成了一个好的离去基。接着三氟甲磺酸从底物离去得到了烯丙型碳阳离子。



第一个产物是由 C5 进攻 C10 后在失去质子得到的。第二个则是由 C6 进攻烯丙型阳离子的 C10。紧随 C5 失去质子，C7 发生了从 C6 到 C5 的 1,2-迁移得到了产物。在这个特殊的反应中，我们也可以用裂解（得到了稳定的 $^+\text{CH}_2\text{OR}$ ）来代替第二步的 1,2-迁移，接着发生常规的芳香取代反应。



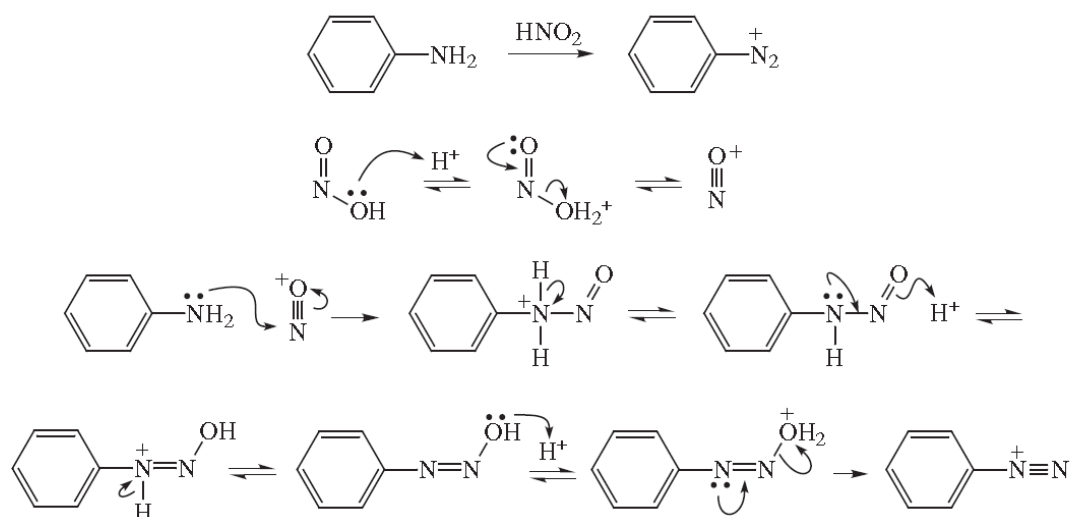
问题 3.11. 画出能够解释下面两个产物的芳香亲电取代反应的机理。



3.4.2 芳胺的芳香亲电取代：重氮盐机理

芳胺上的氨基被其他基团取代，在一类特殊的芳香亲电取代反应中。当用亚硝酸钠在酸性条件下处理芳胺时，可以得到一个重氮离子。这个反应的机理首先由 HNO_2 生成亲电试剂 NO^+ 。芳胺进攻 NO^+ ，随后脱水得到 ArN_2^+ 。

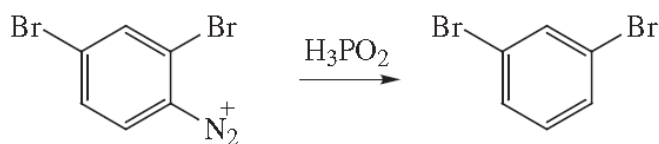
实例：



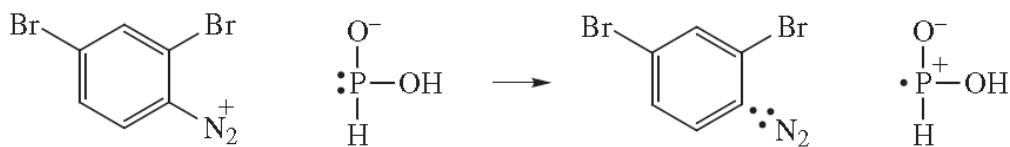
芳香重氮离子通常是现场制备然后迅速与亲核试剂结合得到取代产物。取代反应的机理随亲核试剂的不同变化很大，几乎包括了所有经过光谱研究的有机反应机理。例如，次磷酸和 I^- 与重氮盐反应都经历 $\text{S}_{\text{RN}}1$ 机理（参见第二章）分别得到了芳烃和碘代芳烃。

实例：

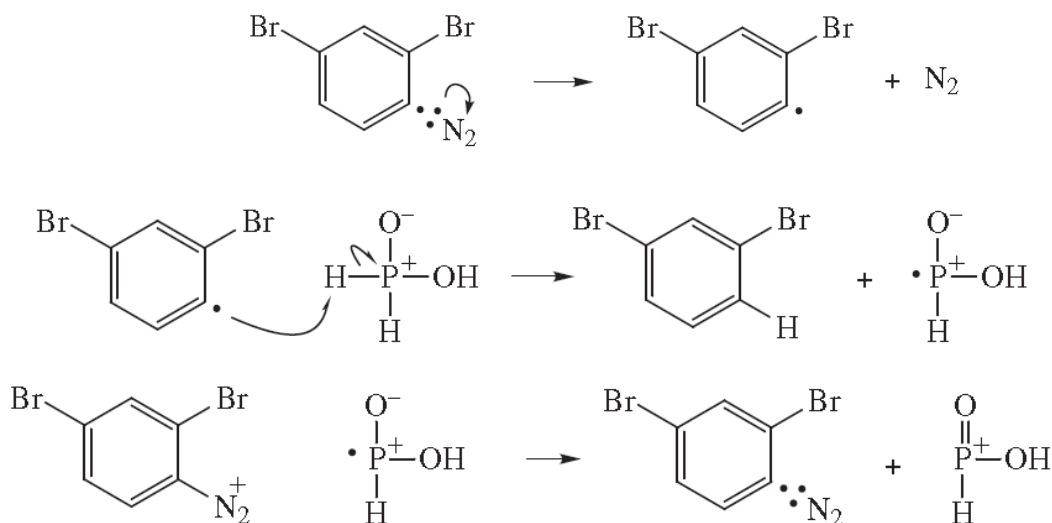
---x---



Initiation:

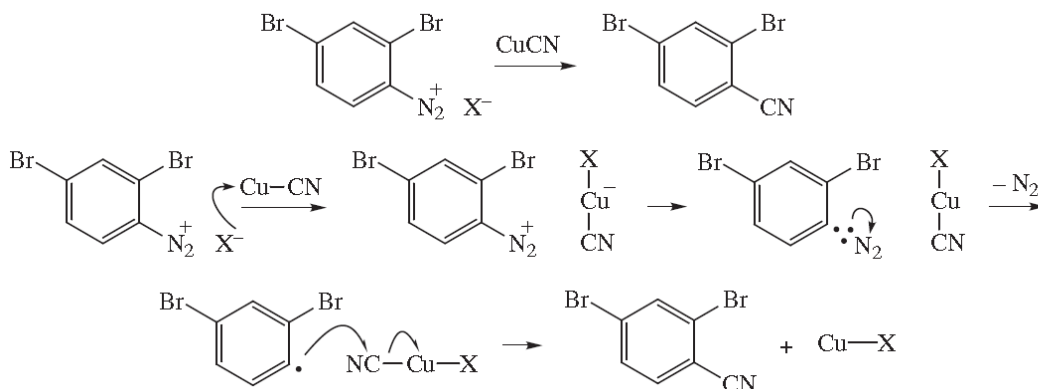


Propagation:



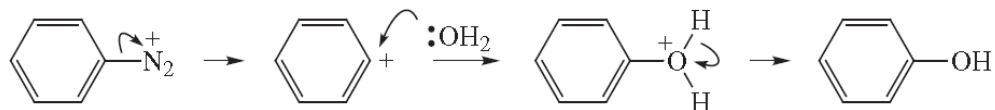
阴离子亲核试剂的 Cu(I) 盐 (CuBr, CuCl, CuCN) 也可与重氮离子反应得到相应的取代产物。这些反应可能是通过非链式自由基取代机理进行的, 与前面讨论过的相似 (参见第二章)。当与 ArN_2^+ 平衡的阴离子与 CuCN 配位后, 铜成为一有效的富电子化合物并向 ArN_2^+ 提供了一个电子得到了 $[\text{ArN}_2]$ 和 XCuCN 。接着 N_2 离去得到芳基自由基, 并与 XCuCN 中的 CN 结合得到观察到的产物。该反应也可用 $\text{S}_{\text{RN}}1$ 机理 (参见第二章) 得到合理的解释, 特别是当 Cu(I) 和 Cu(II) 盐同时存在于体系中的情况, 如同金属媒介机理一样包括氧化加成和还原消除 (参见第六章)。

实例:



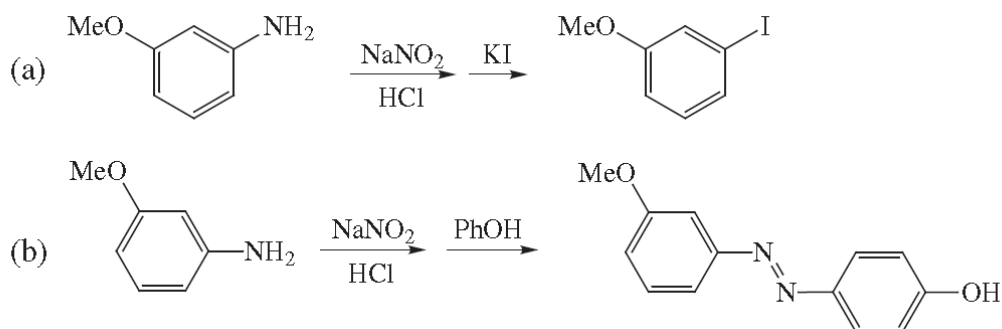
水和 BF_4^- 与重氮离子反应分别得到苯酚和氟代芳烃。因为水和 BF_4^- 的还原性都不足以转移一个电子给芳香重氮盐，所以这类反应只能通过 $\text{S}_{\text{N}}1$ 机理进行。

***常见错误警告：** 这些反应是极少数的生成高能碳阳离子中间体但仍合理的机理。 N_2 的离去是形成这些高能物种的强大动力。

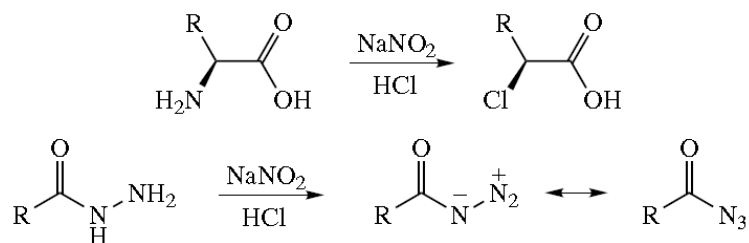


最后，芳香重氮离子的末端氮也是亲电性的，可与富电子的方向化合物如苯胺，苯酚等发生芳香亲电取代得到偶氮化合物 ($\text{ArN}=\text{NAr}'$)。

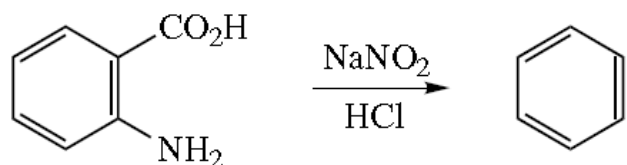
问题 3.12. 画出下面反应的机理：



脂肪胺也可以相同的途径与 HNO_2 反应得到重氮盐，并发生进一步发生 $\text{S}_{\text{N}}1$, $\text{S}_{\text{N}}2$ 或重排反应。 α -氨基酸在 HNO_2 存在下发生取代反应后得到了全部的构型保持的产物(见第二章)。同样的，酰肼与 HNO_2 反应可以得到 Curtius 降级反应的关键中间体，酰基叠氮化物。



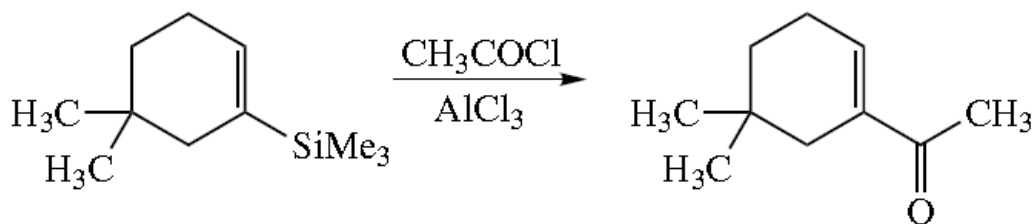
问题 3.13. 在 Stiles 反应中，高活性的苯炔是用 NaNO_2 和 HCl 处理氨基萘酸(2-氨基萘甲酸)得到的。画出这个反应的机理。



3.4.3 脂肪烃的亲电取代

脂肪烃发生亲电取代反应与芳香化合物的类似，都经历了加成消除机理。硅烯烃和锡烯烃是极好的亲电取代反应底物，因为碳阳离子中间体可以被 $\text{C}-\text{Si}$ 键和 $\text{C}-\text{Sn}$ 键很好的稳定下来。接下来的反应总是这根键裂解并得到失去甲硅基或甲锡基的产物。当离去基团和加成基团连接在同一个碳上时，这样的反应我们称之为 α -取代。(芳香烃的亲电取代反应都是 α -取代，因为他们需要在生成碳阳离子后重新恢复芳香性。)

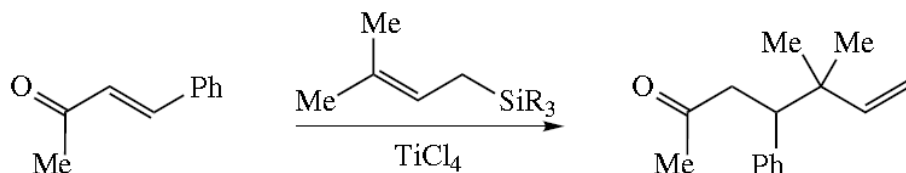
问题 3.14. 画出下面亲电取代反应的机理。



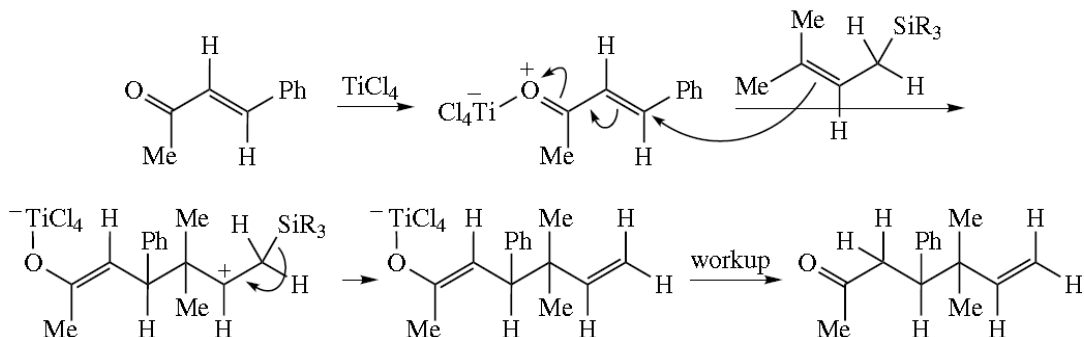
有时观察到的烯烃的亲电取代反应并不总是 α -取代。有时离去基团处在被加成碳的 γ 位。 Γ -取代在烯丙基甲硅烷和烯丙基甲锡烷中可以普遍观察到。整个过程仍然是取代三甲基硅基，因为一个新的 σ 键的生成是以另一个 σ 键的断裂为代价的，但是新生成的键并没有和旧键在同一原子上，与此同时，发生了烯丙基的位移。

实例：

Sakurai 反应



TiCl_4 为一路易斯酸；它与羰基氧配位，使得羰基碳和 β 碳成为阳离子。随后第二分子烯烃进攻 β 碳，并以此将碳阳离子转移到与 C—Si 相邻的碳上。C—Si 键裂解得到了一个 Ti-烯醇化合物。用水作后处理，将烯醇质子化得到观察到的产物。



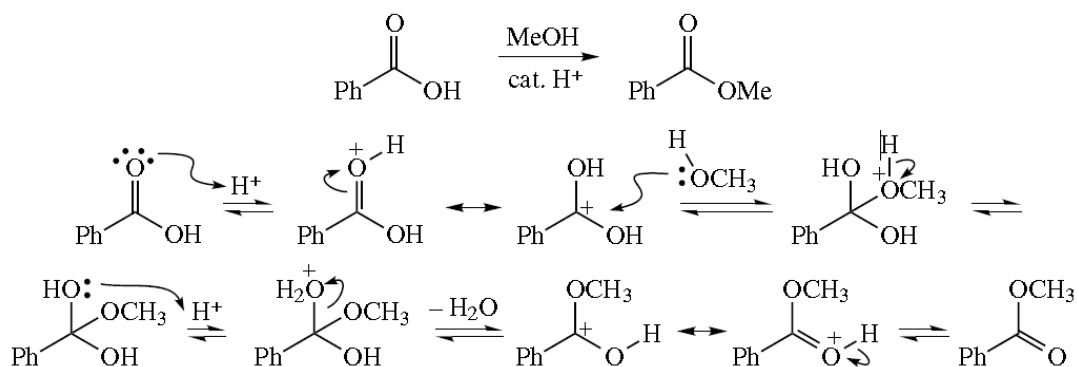
3.5 亲电 π 键上的亲核加成和取代

3.5.1 杂原子亲核试剂

羰基化合物质子化后可以画出两个主要的稳定共振式（如果羰基碳和杂原子以 σ 键相连可以画出更多）。在次稳的共振式中，氧呈电中性，而碳既带有形式正电荷，又是缺电子的。因此，羰基化合物在酸性条件下经历了与碱中类型相同的加成和取代反应！

羧酸和碳酸盐以及他们生物在酸催化下发生水解或醇解反应，得到羟基或烷氧基被另一羟基或烷氧基取代的产物。反应的机理很简单，羰基质子化后得到一个碳阳离子。亲核试剂加成后得到一四面体的中间体。接着亲核试剂失去质子而离去基则被质子化，消去后得到一个新的碳阳离子。最后，为取代的氧去质子化重新得到羰基化合物。所有的步骤都是可逆的，所以可以通过选择适当的溶剂来控制反应方向。

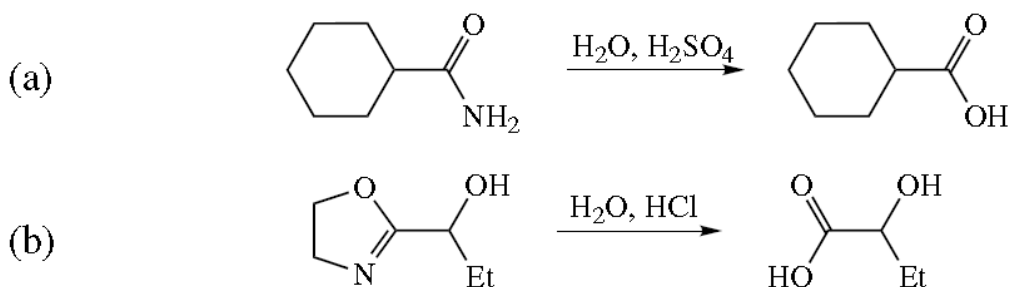
实例：



不要舍本逐末！酯和羧酸的羰基取代反应机理在酸性条件与碱性条件中并没有什么不同。总是包括了亲核试剂对羰基碳的加成，以及随后发生的离去基团的消除。在酸性条件下，有很多质子转移的步骤，但是机理中最本质的部分与碱性条件中并没有什么不同。

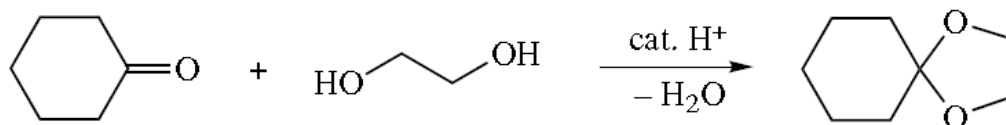
酰胺和腈类水解为羧酸经历了相似的机理，后者过程中也经历了一个酰胺。但是这类水解在酸性条件下是不可逆的，因为产物中的氨在反应条件下会被质子化而丧失亲核性。

问题 3.15. 画出下面羰基取代反应的机理。在第二个问题中，仔细考虑产物中的氧从何而来。

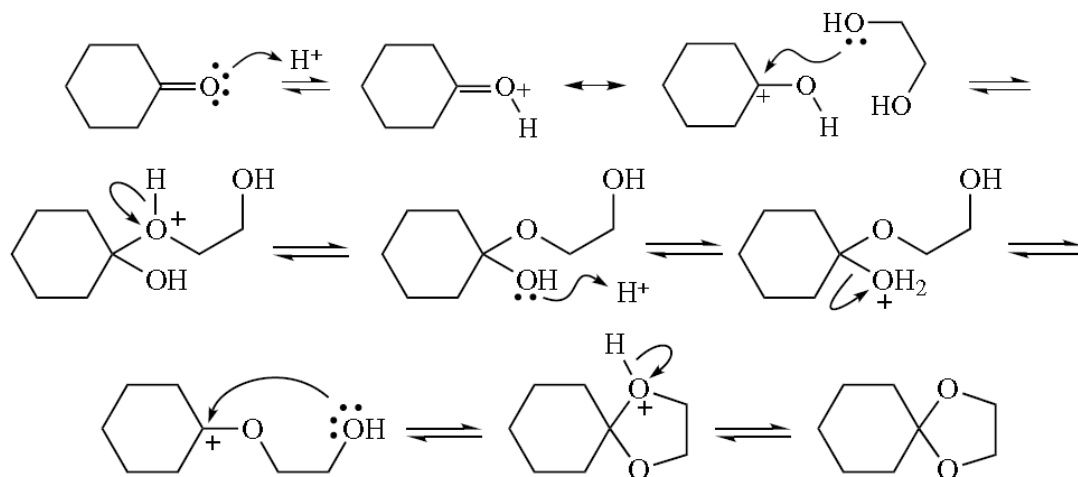


酮和醛可与缩醛 (acetals) 互变 (IUPAC 建议停用缩酮 *ketal*。) 缩醛化在热力学上通常是能量较高的，所以反应的完成通常需要将生成的水移走，可以通过共沸蒸馏法或加入脱水试剂如 4 Å 型分子筛或原甲酸三乙酯 (HC(OEt)_3)。缩醛的水解通常只需简单的将其溶解于水中并加入助溶剂如 THF 和催化计量的酸既可。

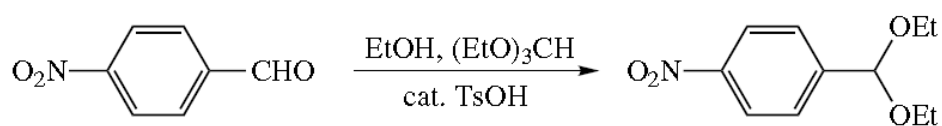
实例：



缩醛的生成机理包括一步紧随在 $\text{S}_{\text{N}}1$ 取代后的加成。第一步是羰基氧的质子化得到碳阳离子。一个乙二醇的羟基加到碳阳离子上并脱去质子得到一个四面体的中间体，我们称其为半缩醛。接着新生成的羟基质子化并消去一个水得到新的碳阳离子。乙二醇的另一个羟基加成去质子得到了缩醛。

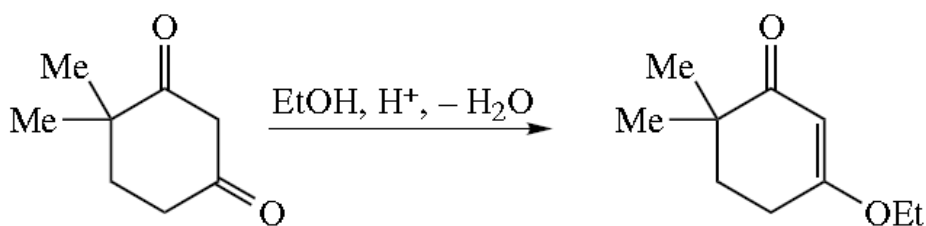


问题 3.16. 画出下面反应的机理。游离的水不是反应的中间体。哪个是副产物？

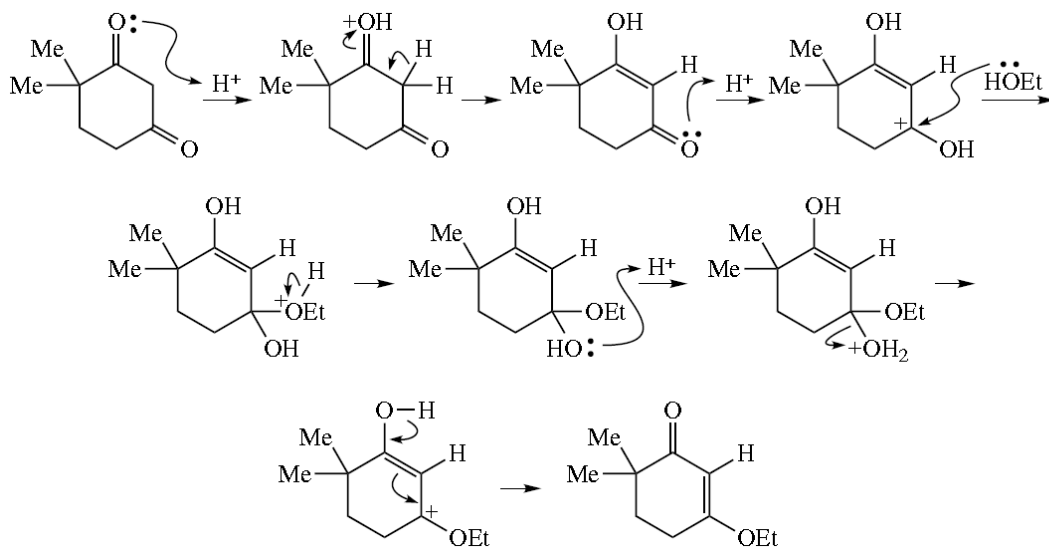


酮和醛也可以转化为烯醇醚，如果在脱水后，碳阳离子碎片失去质子既可得到烯烃。因为烯醇醚对 H^+ 很敏感，所以他们只能在双键与吸电子基共轭的时候才能独立存在，如 β -二酮和烯醇醚之间的转换。

实例：

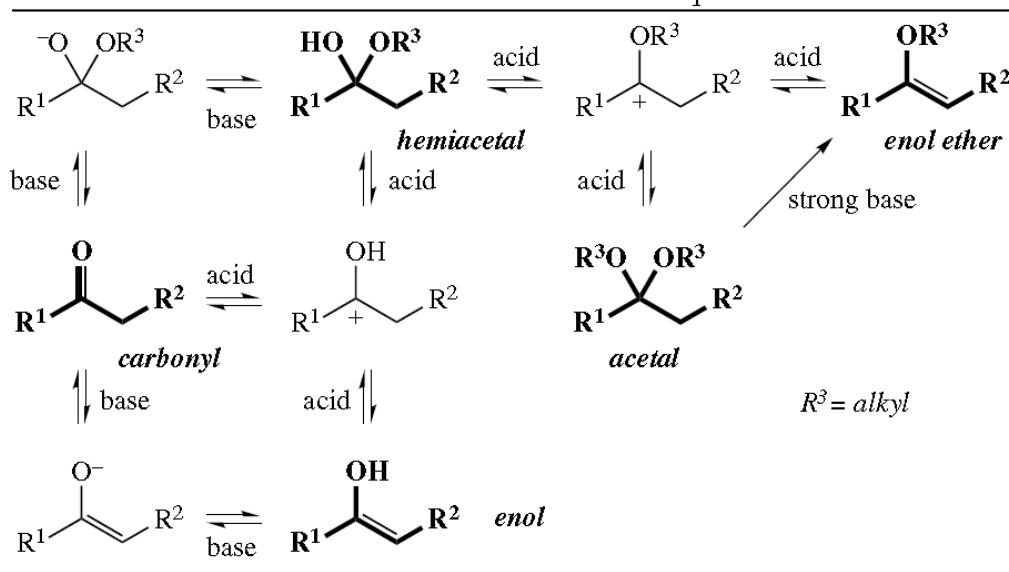


二酮首先互变为烯醇酮。烯醇质子化得到一个很稳定的碳阳离子，并被乙醇加成。亲核试剂随后发生去质子化。欲离去的羟基质子化，脱水后得到新的碳阳离子，失去质子后得到烯醇醚产物。



为什么二酮必须变为烯醇酮才可被乙醇加成？根据微观可逆原理，烯醇醚的生成和水解每步一定是按相同的顺序发生的（只是另一个的逆反应）。烯醇醚水解的第一步，质子化，一定会发生在羰基氧上，而不是碳上，所以烯醇醚的生成一定经历了相似的中间体。酮/醛，烯醇和半缩醛在酸性和碱性条件下都处在快速的互变中，但是缩醛和烯醇醚只在酸性条件下才可与其他物种互变（表 3.1）。有一件很重要的事，你必须意识到在酸性条件下，这些物种中的任何一个功能都是等价的，并且你要能够画出他们互变的机理。

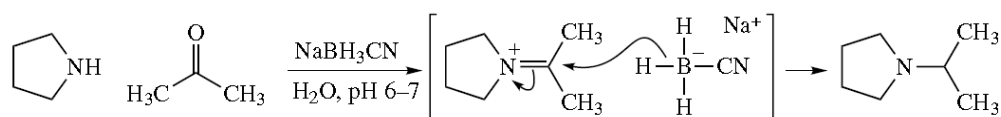
TABLE 3.1. Interconversions of ketones and their equivalents



三甲基硅基烯醇醚（烯醇醚， $R_3 = \text{Me}_3\text{Si}$ ）用 CH_3Li 或 $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$ 可以直接得到烯醇化物。相反的，烯醇化物也能在某些特殊的亲氧性的亲电试剂如 Me_3SiCl 甚至是某些酰氯的作用下直接转化为烯醇醚。

1 和 2 胺与醛或酮在氰基硼氢化钠 (NaBH_3CN) 存在下反应得到 2 或 3 胺，这个反应被称为胺的还原烷基化或酮/醛的还原胺化，是一种烷基化胺的有用的方法。起始的胺在弱酸性条件下大部分都被质子化而丧失了亲核性，但是仍有一小部分未质子化的胺与之平衡，并可以作为亲核试剂进攻羰基。 NaBH_3CN 是一个对酸稳定的 H^- 离子源，只与亚胺离子反应而不与羰基或亚胺反应。反应要求弱酸性条件以生成亚胺离子。亚胺离子也可以通过

催化氢化还原（见第六章）。

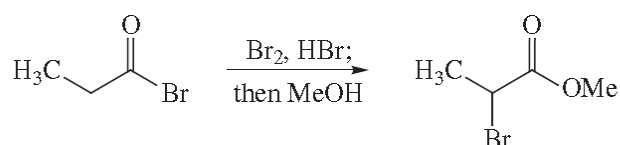


问题 3.17. 画出上面反应中生成亚胺离子的机理。

3.5.2 碳亲核试剂

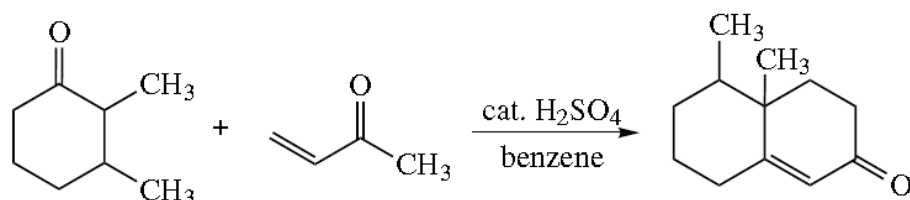
羰基化合物质子化后得到碳阳离子后可从 α -碳失去一个质子得到烯醇。烯醇是好的亲核试剂。因此，在酸性条件下，羰基化合物的羰基碳是亲电点而氧和 α -碳是亲核点，这与他们在碱性条件下相同。共振稳定的羰基化合物，如酰胺和酯在酸性条件下质子化的倾向比不稳定的羰基化合物，如酮、醛和酰氯弱；事实上，酯和酰胺在酸性条件下极少有 α -碳的反应。

问题 3.18. 画出下面赫尔-乌尔哈-泽林斯基反应的机理。

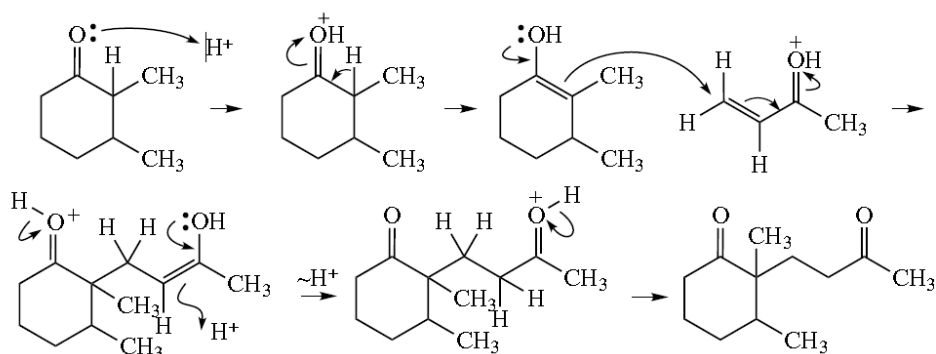


烯醇对羰基化合物和亲电性的烯烃，如 β -不饱和羰基化合物，有特别的活性。例如酸性条件下的罗宾逊关环和碱中一样，正如下例中显示的。在酸性条件下，亲电的羰基化合物被烯醇进攻之前先发生质子化得到碳阳离子。

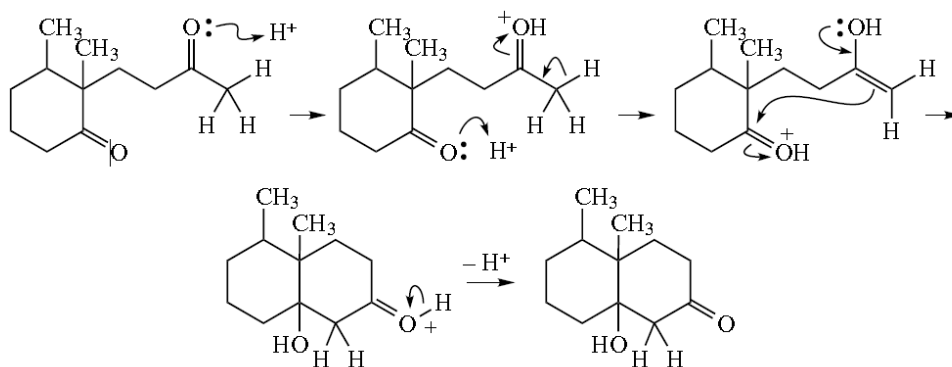
实例：



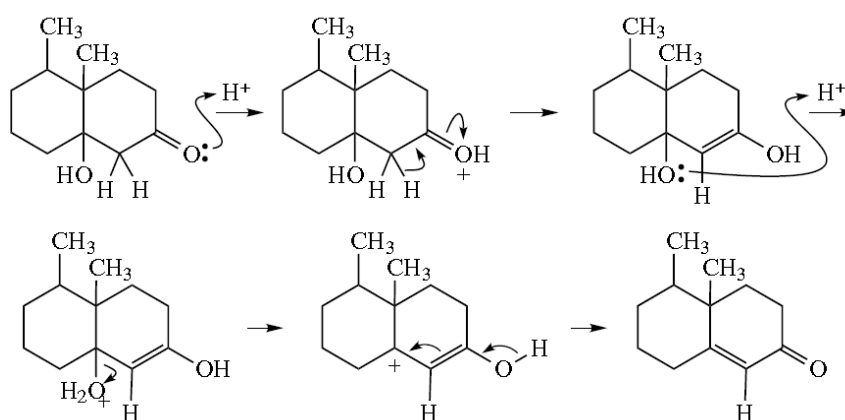
罗宾逊关环包含了一个迈克尔加成，一个羟醛缩合反应和脱水反应。在迈克尔加成中，亲核的酮通过质子化和去质子化转换成烯醇。随后烯醇加到质子化后的反应的受体上。带正电荷的氧去质子化，之后烯醇碳质子化，氧去质子化后得到整个迈克尔加成的产物。



在羟醛缩合反应中，亲核性的酮首先通过质子化和去质子化转化成烯醇。随后烯醇加成到被质子化的同上。带正电荷的氧去质子化得到了羟醛。

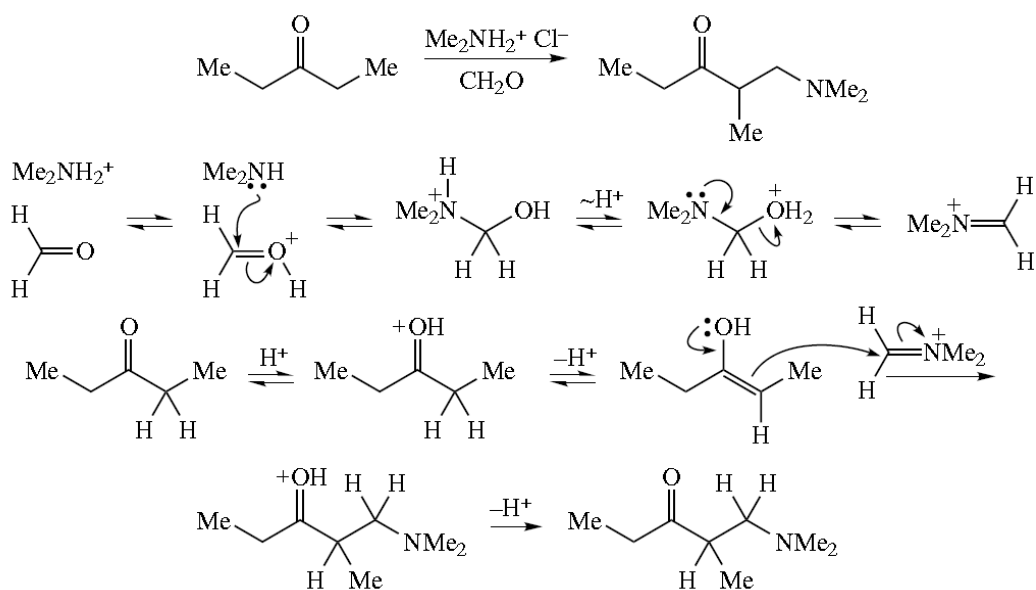


在脱水步骤中，酮先经质子化和去质子化得到烯醇。质子化的羟基氧随后经历E1消除（失水后在脱质子）得到产物。正如之前讨论的在形成烯醇醚时，微观可逆原则要求酮在发生E1消除前必须转化成烯醇。

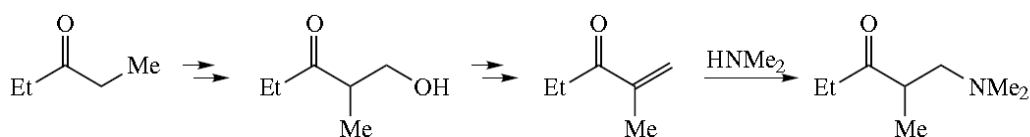


曼尼希反应时另一种在弱酸性条件下进行的羟醛缩合反应。这个反应有很多变体，但是无一例外的都包含亲核性的酮和一个一级或二级胺离子（ RNH_3^+ 或 R_2NH_2^+ ）以及乙醛，通常是甲醛的反应。曼尼希反应的实现经历了一个亚胺离子（ $\text{RN}^+\text{H}=\text{CH}_2$ 或 $\text{R}_2\text{N}^+=\text{CH}_2$ ）中间体，亲电性物种与酮的烯醇式反应得到 β -氨基酮。有时胺的E1消除（通过烯醇式）在得到 α,β -不饱和酮之后。

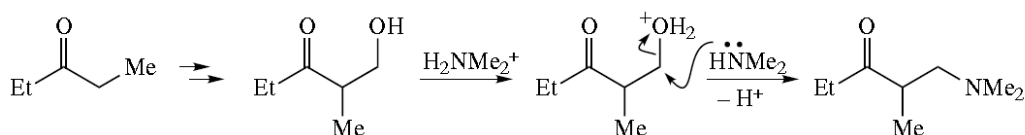
实例：



可以写出两个曼尼希反应的替换机理。在第一种替换机理中，在羟醛缩合时，酮直接进攻醛，羟醇经历E1消除脱水（通过烯醇式）形成了 α,β -不饱和酮，随后胺对不饱和酮进行迈克尔加成得到产物。已有的证据否认了这种机理：只有一个 α -氢的酮也可进行曼尼希反应，但这样的酮无法转化为 α,β -不饱和酮。



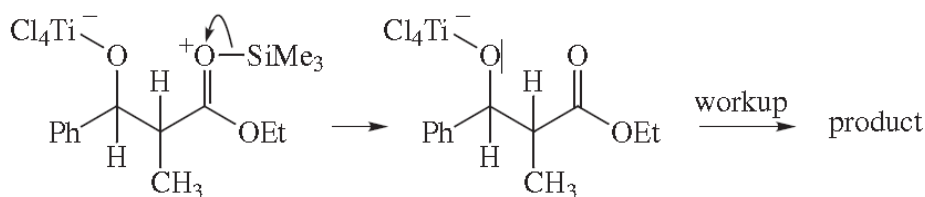
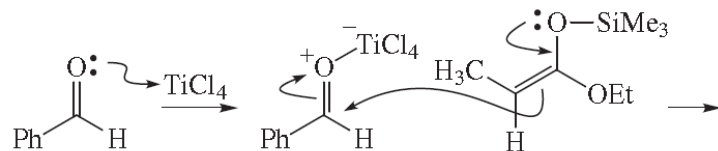
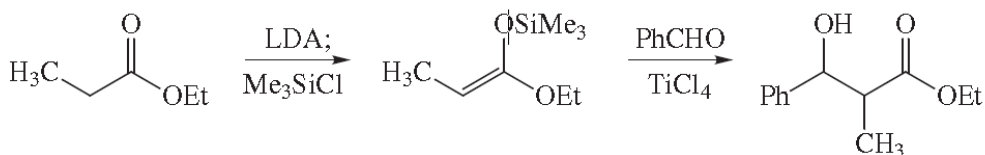
在第二种替换机理中，酮在羟醛缩合反应时直接进攻醛，随后羟醛的 β -碳上发生 $\text{S}_{\text{N}}2$ 取代，胺做亲核试剂。这种机理也被证据否认：酸性条件下的 $\text{S}_{\text{N}}2$ 取代反应要求的酸性很强，但是曼尼希反应只需要弱酸即可发生。



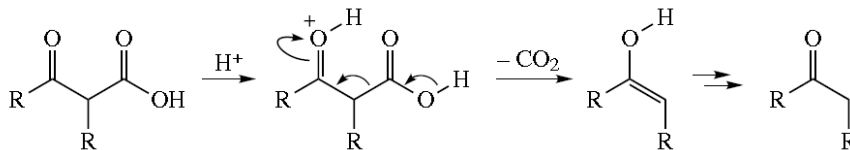
一些含羰基结构的化合物（亚胺、羧酸）在酸性条件下是比碱中更好的亲电试剂。以这些化合物作为亲电试剂的反应通常于酸性条件进行。另一方面，烯醇化物往往是比烯醇更好的亲核试剂；当羰基化合物与一个不太强的亲电试剂反应时，如醚或溴代烃，通常在碱性条件下反应。能量极低的羰基化合物（酯，酰胺）与之平衡的烯醇含量很低以至于 α -碳在酸性条件下不能成为亲核试剂。然而，不管是在酸性还是碱性条件，羰基化合物的 α -碳总是亲核的而羰基碳总是亲电的。

三甲基硅基烯醇醚由烯醇化物与 Me_3SiCl 反应来制备，可用来作烯醇的替代品应用于路易斯酸催化的Mukaiyama羟醛缩合和迈克尔加成。两个反应的机理都很简单。在亲核的 $\text{C}=\text{C}$ π 键加到亲电试剂（被路易斯酸活化）上后， $\text{O}-\text{SiMe}_3$ 键裂解；经后处理得到羟醛或迈克尔加成产物。此处的 Me_3Si 基可以当做一个大的质子处理。与传统的反应相比，Mukaiyama羟醛缩合和迈克尔反应的主要优势再与Mukaiyama反应可使酯和酰胺在酸性条件下成为亲核试剂。

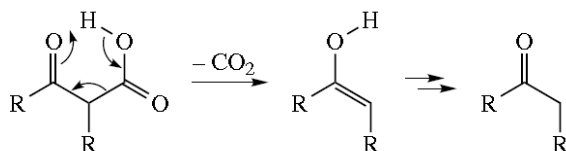
实例：



逆羟醛缩合和逆迈克尔加成在酸性条件下同样可以发生。机理正如你所期望的符合微观可逆性。目前应用最广泛的酸催化“逆羟醛缩合”反应是 β -酮，丙二酸这类化合物的脱羧反应。羰基质子化得到的碳阳离子经过裂解脱去 CO_2 并得到产物。脱羧反应在碱性条件下不发生因为羧酸阴离子要比烯醇化物能量低得多。



脱羧反应中经常会画出一个环状过渡态。这样的机理可以描述成一个逆向烯反应（见第四章）。



3.5 总结

三种生成碳阳离子的方法：

1. $\text{C}-\text{X}^+$ σ 键的异裂（通常在离去基团质子化后）；
2. 在 $\text{C}=\text{X}$ 中杂原子的孤对电子与路易斯酸（特别是 H^+ ）反应；
3. $\text{C}=\text{C}$ π 键与路易斯酸（ H^+ 或碳阳离子）反应。

碳阳离子的三类典型反应：

1. 亲核试剂加成（通常为含孤对电子或 π 键的亲核试剂）；
2. 裂解得到一个含 π 键化合物和一个阳离子（通常是一个碳阳离子或质子）；
3. 重排反应（典型的有1,2-氢/烷基迁移）。

含质子的亲核试剂对碳阳离子加成后总是发生亲核试剂去质子化。

sp^3 杂化碳的取代反应在酸性条件下通常为 $\text{S}_{\text{N}}1$ 机理； $\text{S}_{\text{N}}2$ 机理仅在 sp^3 杂化碳为1°；

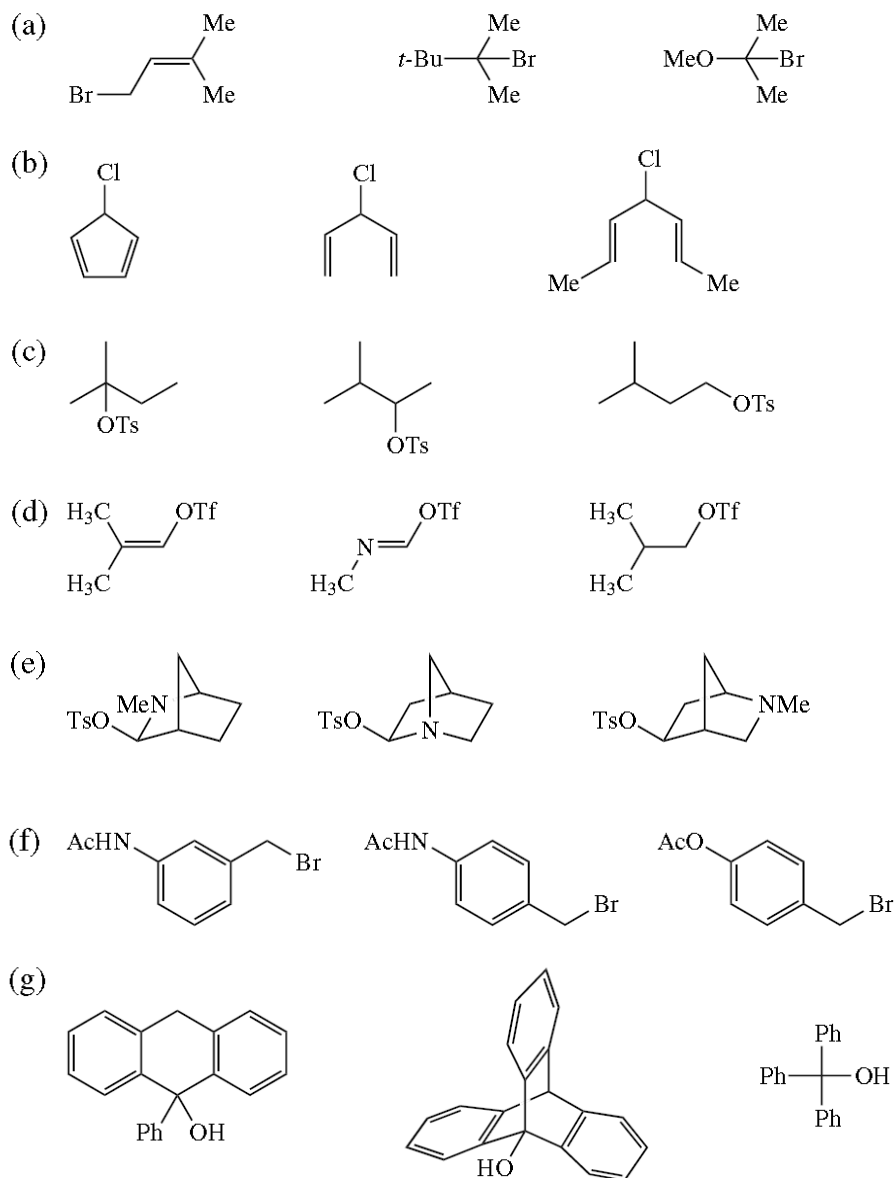
选用好的亲核试剂在很强的酸性条件下有效。（然而酸性条件下杂原子如S和P的取代反应通常为 S_N2 机理。）

sp^2 杂化碳在酸性条件下的取代反应通常为加成-消除机理。亲电试剂对亲核的 $C=C$ π 键加成，包括大部分芳烃；亲核试剂对 $C=N$ 、 $C=O$ 加成和亲电性的 $C=C$ π 键。芳胺的氨基可以通过重氮盐机理发生取代反应。

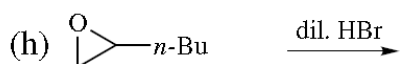
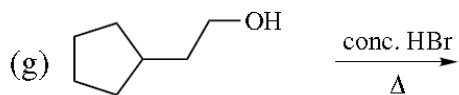
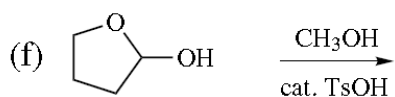
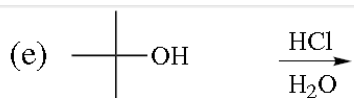
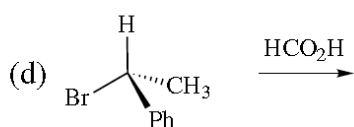
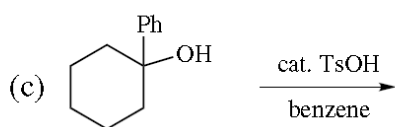
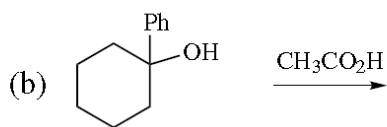
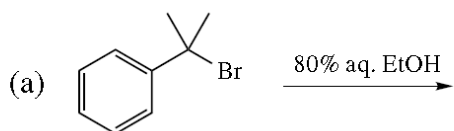
无论在酸性还是碱性条件，一个羰基化合物的羰基碳都是亲电的而 α -碳都是亲核的。同样的在酸性和碱性环境中，一个 α,β -不饱和酮的羰基和 β -碳是亲电的，而 α -碳在亲核试剂与 β -碳加成后是亲核的。羰基在酸性和碱性条件下反应机理的不同仅在于质子化和去质子化步骤中：在酸性条件下，亲核加成前，亲电试剂总是先质子化，加成后需要亲核试剂去质子化。

习题

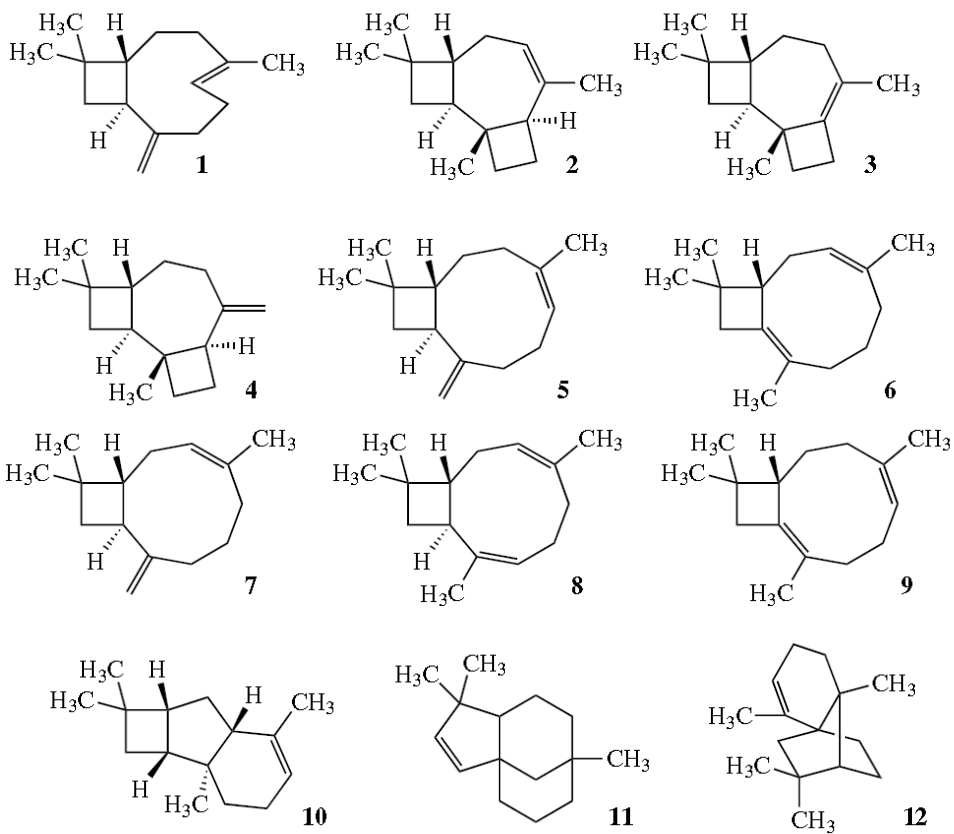
1. 将下列化合物按照酸性条件下异裂难度排序。



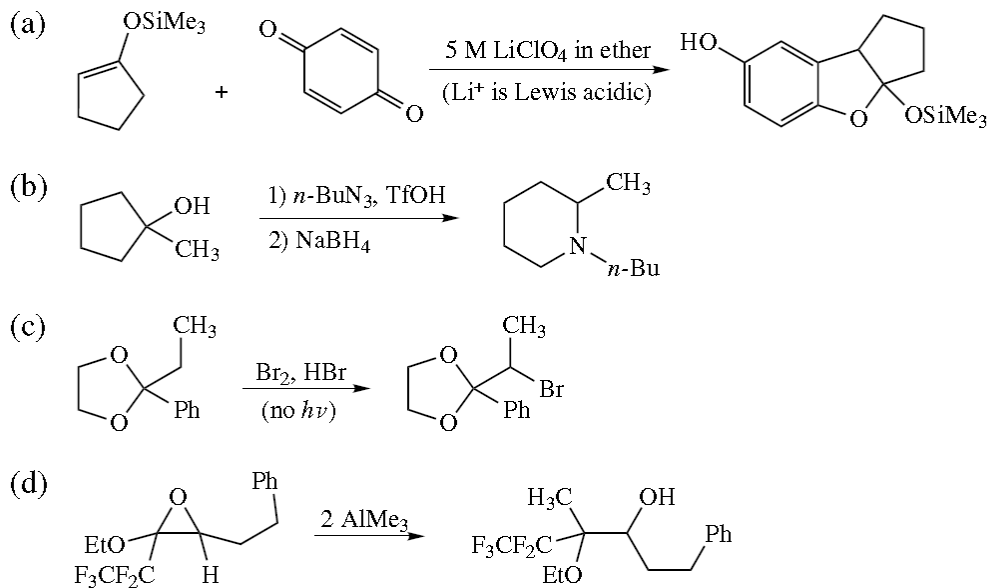
2. 指出下列反应的主产物，并画出合理的反应机理。



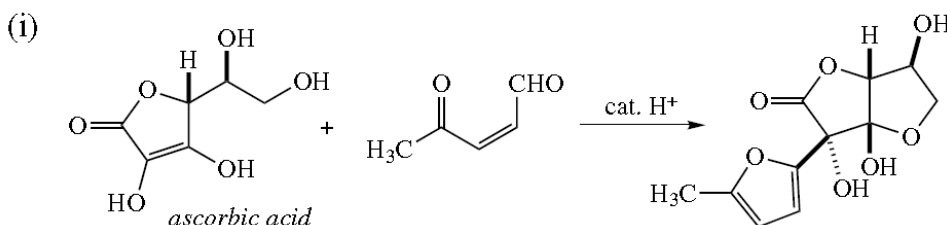
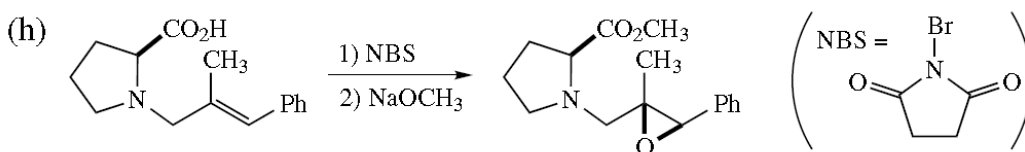
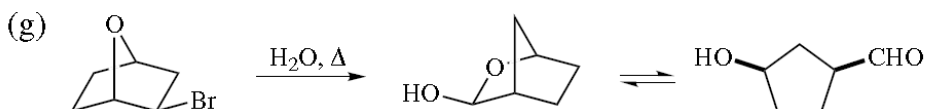
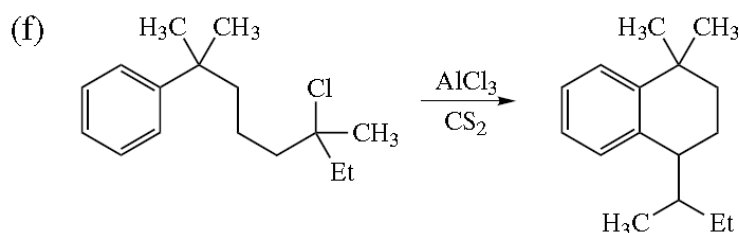
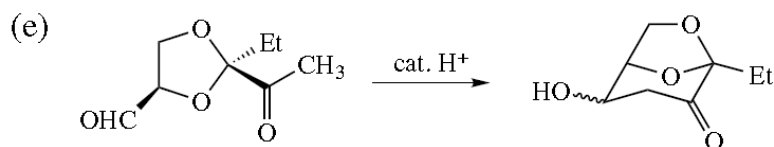
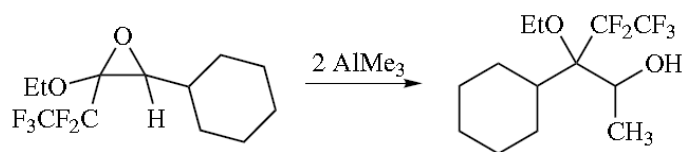
3. 将 β -石竹烯(1)在乙醚中用硫酸处理, 得到大量的混合产物。最初, 随着1的消耗, 化合物2到4是主要的烃类产物。随着时间的推移, 2到4消失, 化合物5到9出现在反应混合物中。在更长的时间后, 化合物5到9消失, 10到12成为最终的烃类产物。反应产物中同时含有大量的醇类。画出反应的机理解释这些产物的生成。机理要能够说明这些产物的生成顺序。



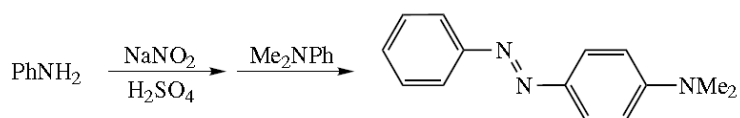
4. 画出下面反应的机理。



but

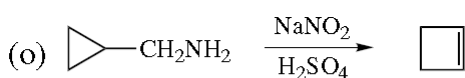
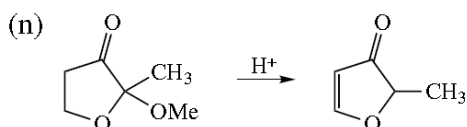
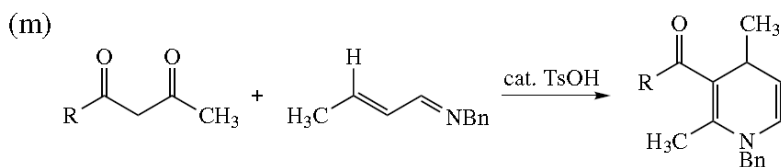
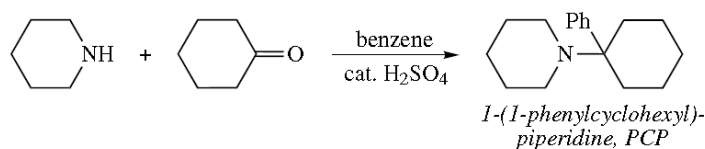


(j) The product, one example of an azo dye, was used for a long time as the coloring agent in margarine until it was discovered that it was carcinogenic.

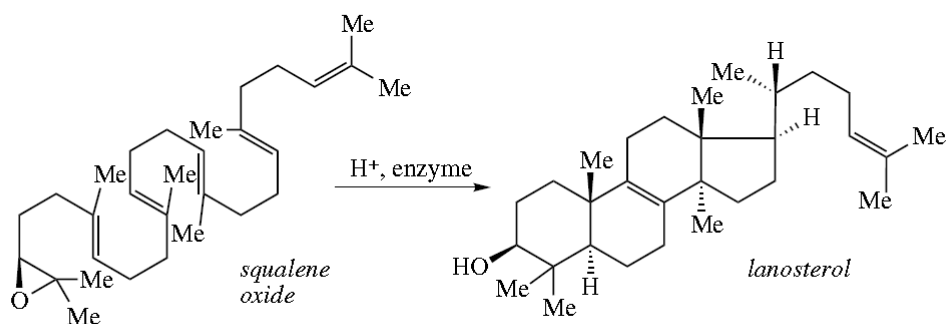


(k) When *p*-nitroaniline and salicylic acid are used as starting materials in the reaction in (j), Alizarin Yellow R, an azo compound used to dye wool, is obtained. What is the structure of Alizarin Yellow R?

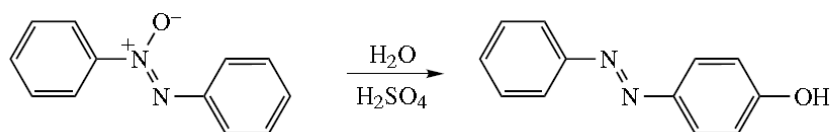
(l) The following reaction helps explain why piperidine is a federally controlled substance.



- (p) The following reaction is the key step in the biosynthesis of cholesterol. Compounds that inhibit the enzyme that catalyzes the reaction have been studied intensively recently because of their potential as anticholesterol drugs.

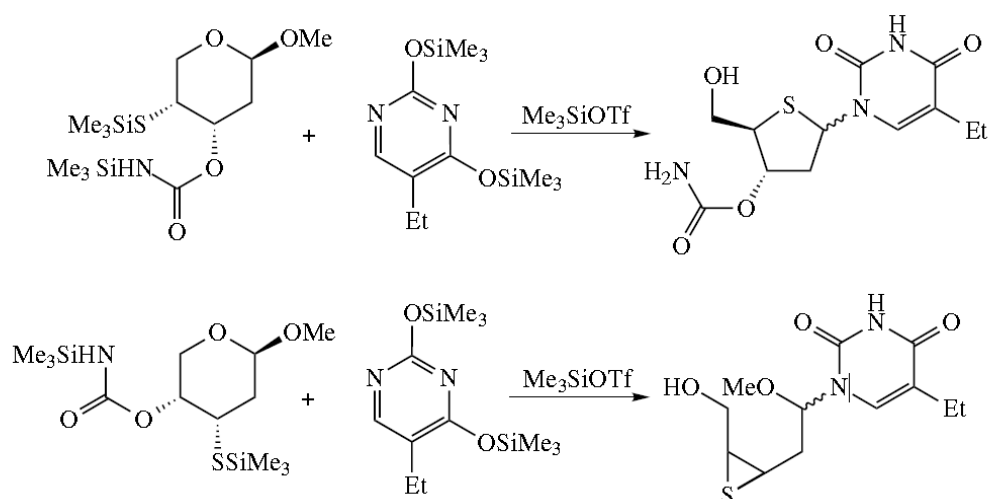


- (q) The Wallach rearrangement.

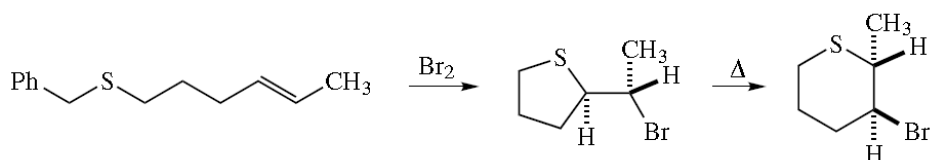


The following pieces of information should help you: (1) When ^{18}O -labeled water is used as solvent, the product is labeled. (2) When one N in the starting material is selectively labeled with ^{15}N , the label is found to be randomly distributed in the product. (3) The key intermediate is dicationic.

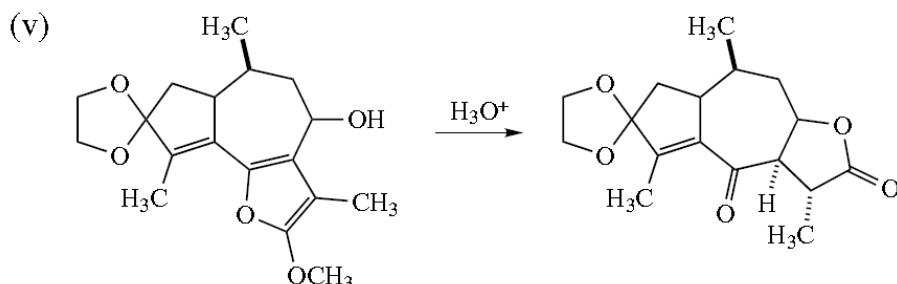
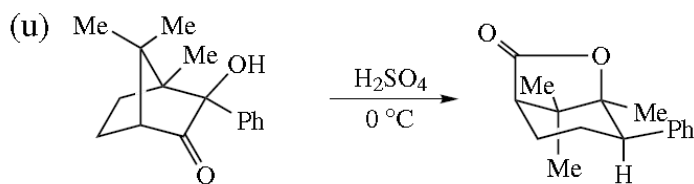
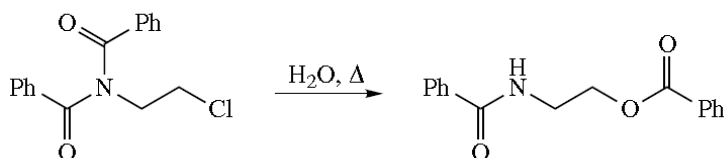
- (r) Think of the Me_3Si^+ group as a big proton.

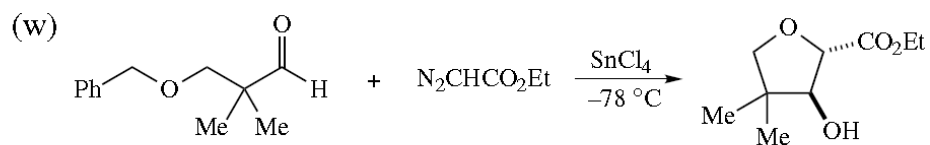


- (s) First draw a mechanism for formation of the five-membered ring. Then draw a mechanism by which the five-membered ring is converted into the six-membered ring simply by heating (no acid present).

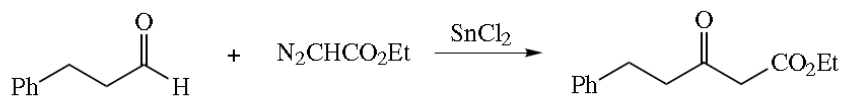


- (t) The following two pieces of information should help you draw the mechanism. (1) The rate-determining step involves cleavage of the C–Cl bond. (2) The rate decreases *dramatically* as the number of C atoms between N and Cl increases.

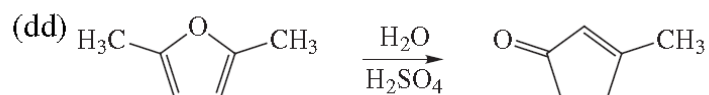
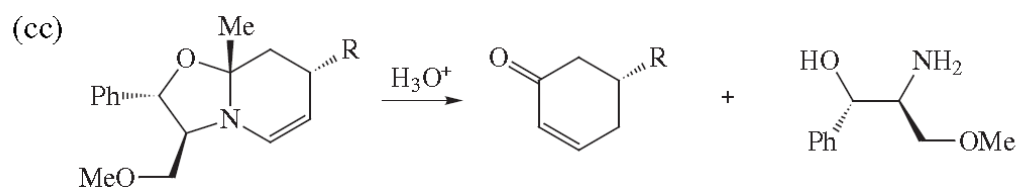
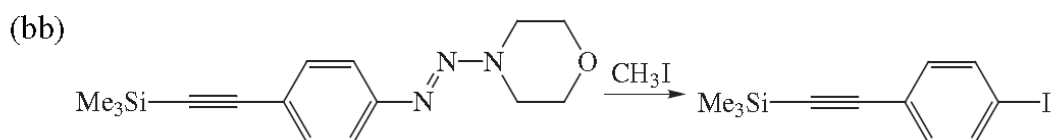
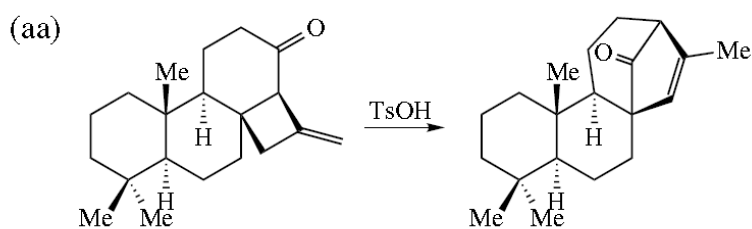
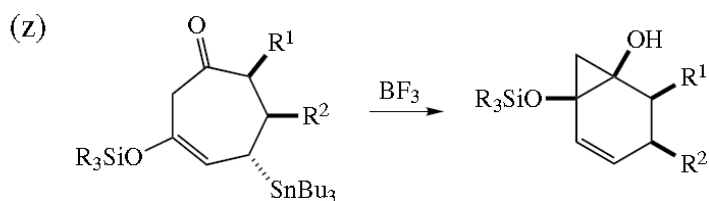
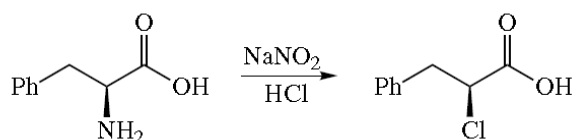




(x) SnCl_2 is a Lewis acid.



(y) *Note the stereochemistry of the product!* What does this tell you about the mechanism?



4 周环反应

4.1 引言

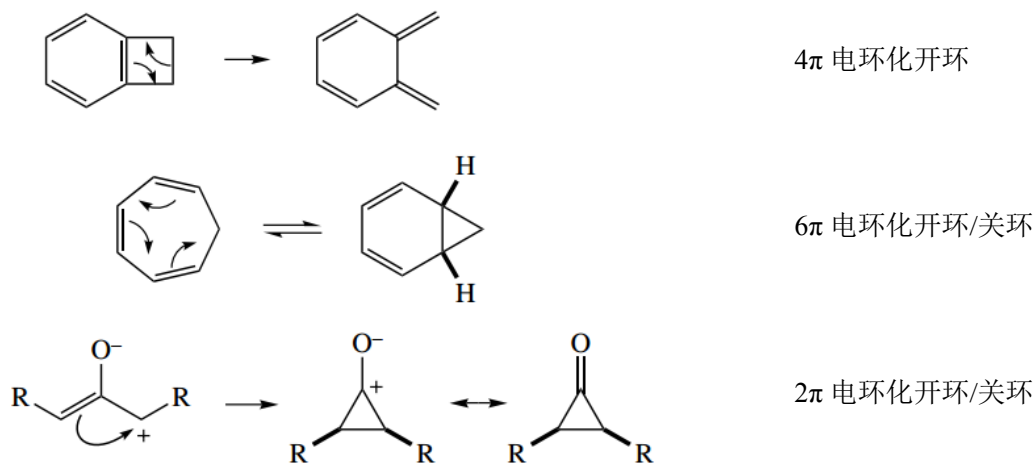
周环反应是在一个或者多个共轭的 π 体系的两端发生键的断裂或者形成的反应，电子沿着环转移，所有的键都是同时断裂和形成的，并且没有中间体的介入。尽管许多周环反应可以写出其它的分步进行的机理，但对于协同性的要求使周环反应和大多数极性或者自由基反应区分开来。

对于每一类周环反应我们将讨论以下两个或多个特征：典型反应，区域选择性，立体选择性和立体专一性。关于典型反应和立体专一性的讨论会帮助你辨别在一个特殊的化学反应中何时会发生周环反应；关于区域选择性，立体选择性和立体专一性的讨论会让你能够预测周环反应产物的结构和立体化学。

4.1.1 周环反应的类别

在讨论特定的反应之前，我们要先学会如何描述一个周环反应。周环反应主要有四种：电环化反应（开环和关环），环加成反应， σ 重排反应和烯反应。

在电环化关环的反应中，在共轭 π 体系的两端会形成 σ 键。电环化开环反应与之相反， $C-C\sigma$ 键断裂得到之前两端连接的共轭 π 体系。另外，空的或者满的 p 轨道也可以参与形成共轭 π 体系。电环化反应依据参与反应的电子的多少可以进一步分为 2π 电环化， 4π 电环化等。正如其它周环反应那样，电子是沿着环转移的，注意在关键的 σ 键形成或断裂时 π 键是怎样变化的。

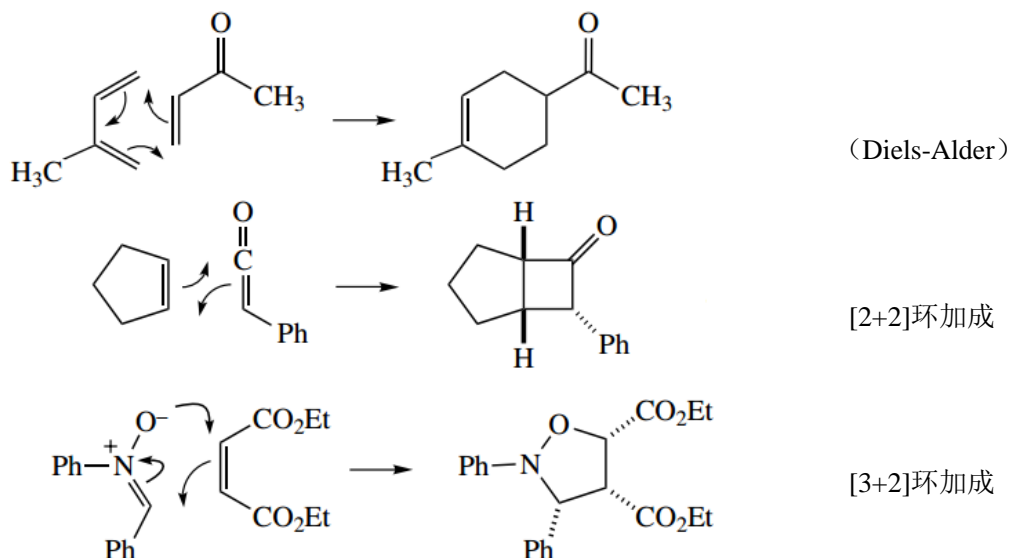


你也许看到最后一个电环化反应的例子是 2 电子反应，而不是 4 电子反应的时候会感到困惑。新的 σ 键是在 3 原子的 π 体系的两端生成的，而这个 3 原子的体系包含两个 π 电子。O 的孤对电子不属于 3 原子 π 体系，所以它们不会被算入周环反应的电子数中。

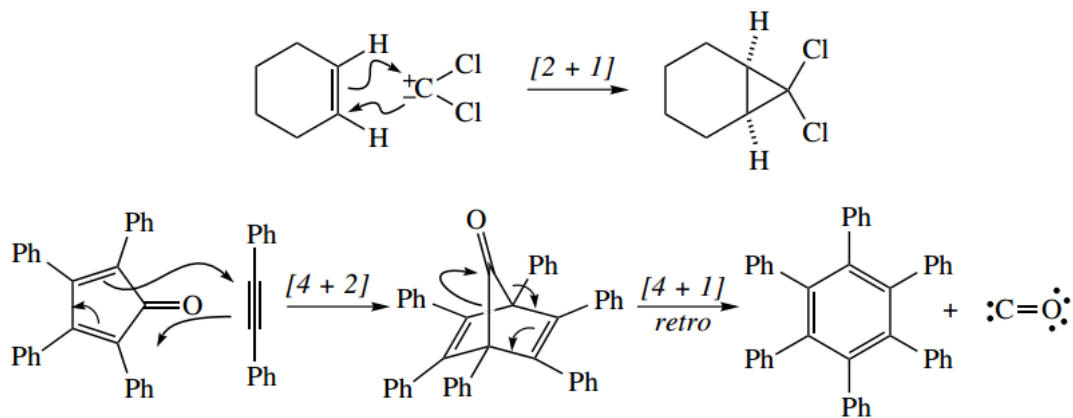
σ 键在两个 π 体系的末端之间形成得到一个环状产物的反应叫做环加成反应，相反的过程则称之为逆环加成反应。环加成反应根据反应物的原子数 $[m+n]$ 进行进一步的分类*。再一次强调，不只是要注意参与反应的原子数，还要注意参与反应的电子数。我们已经对于 6 电子的 $[4+2]$ 环加成反应，Diels-Alder 反应相当熟悉了。4 电子的 $[2+2]$ 环加成反应少见一些，我们之后会说明其原因，但是烯酮是很容易发生这类反应的。 $[3+2]$ 环加成反应（或 1,3-偶极环加成反应）是一类很重要的 6 电子环加成反应，可以用来合成各类杂环。其它类型的环加成反应，包括 $[8+2]$ ， $[4+3]$ 和 $[6+4]$ 环加成反应，也有所报道。

*在文献中有两种命名周环反应的习惯，旧的习惯（也是这本书中用的习惯）中 m 和 n 表示每部分的原子

数，而 Woodward 和 Hoffman 用 m 和 n 表示每部分的电子数。在反应物为中性的物质的反应中，比如 Diels-Alder 反应，参与反应的电子数和原子数是相同的，但如果反应物带电荷或者为偶极物质，则它们是不一样的。比如，1,3-偶极环加成在旧的习惯中是[3+2]环加成，在新的习惯中是[4+2]环加成反应，要时刻注意使用的是哪种表示方式。



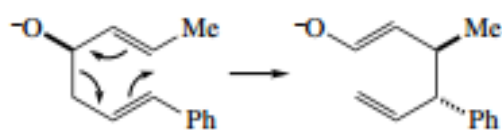
螯键反应（例如[2+1]环加成和[4+1]逆环加成）是一类一部分只有一个原子的特殊环加成反应。单原子的部分必须有一个空的或满的轨道，可以是卡宾 ($\pm\text{CR}_2$)， SO_2 ，或者 CO 。[4+1]的环加成反应通常是向相反的过程进行，脱除一个稳定的小分子如 CO 或者 SO_2 。



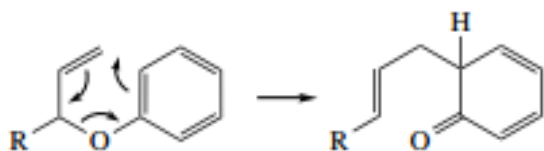
σ 重排反应包括连接一部分的末端的 σ 键的断裂和在另一端共轭地形成一个 σ 键。 σ 键看起来像迁移了，这也是反应名字的由来。 σ 重排反应是通过每部分的原子数来分类的。非常常见的[3,3] σ 重排是 Cope 重排，当 π 体系中一个原子是 O 时是 Claisen 重排（不要和 Claisen 缩合反应混淆）。（最初的产物二烯环己酮，异构化为苯酚，从而促使反应向右进行。）阳离子的[1,2] σ 重排（如 1,2 烷基或氢迁移）已经在第 3 章遇到过了。对于 σ 重排反应记住参与反应的电子数也是很重要的。[3,3]和[1,5]重排是 6 电子的反应，阳离子的[1,2]重排是 2 电子的反应，[1,3]重排是 4 电子的反应。

与其它反应相比，学生一般对于 σ 重排反应的判定和命名更有困难。在 σ 重排反应 σ 和 π 键的数目没有净变化。在命名 σ 重排反应时，在成键的原子之间画出虚线，并且在断裂的键的中心和虚线的中心画一小段波浪线。在 σ 键断裂和形成的每个原子处加重点标记。然后数出 π 体系中从一个点到另一个点的数目，注意不要跨过波浪线。

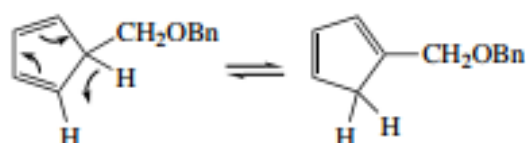
烯反应通常是 6 电子的反应，和[4+2]环加成反应，[1,5] σ 重排反应有些共同的特征。在[4+2]环加成反应中，一个 4 原子的组分与一个 2 原子的组分反应。而在烯反应中一个 4 原子的



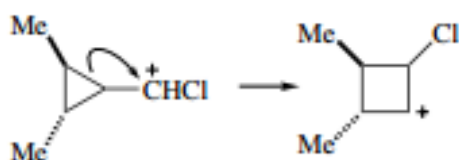
[3,3] σ (Cope)
重排



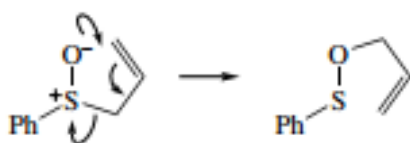
[3,3] σ (Claisen)
重排



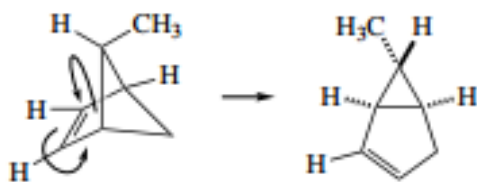
[1,5] σ 重排



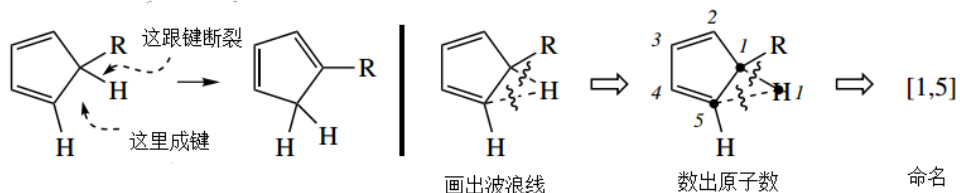
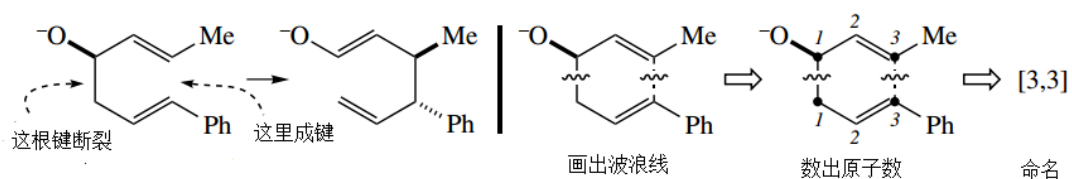
阳离子[1,2] σ 重排
(氢或烷基迁移)



[2,3] σ 重排

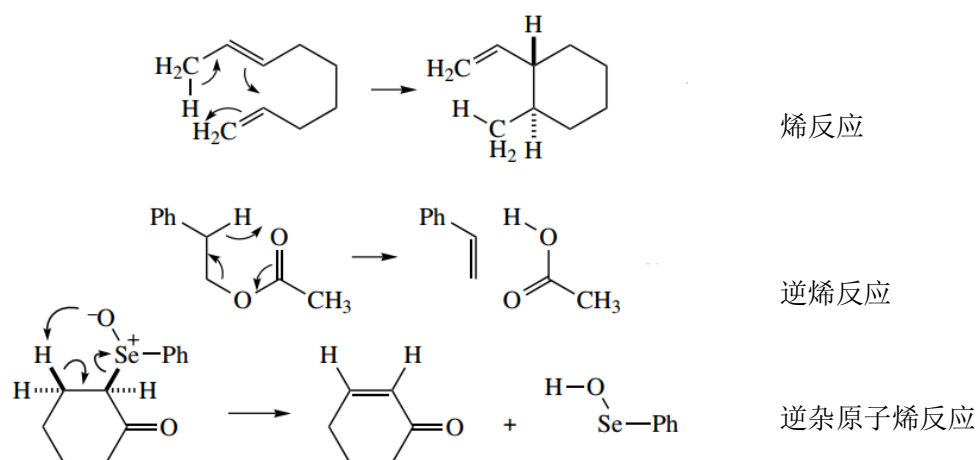


[1,3] σ 重排



组分与一个 2 原子的组分反应，4 原子的组分包含一个 π 键与一个烯丙基 σ 键（通常末端是 H），而不是两个 π 键。[1,5] σ 重排反应中一个 σ 键迁移，而烯反应也有一个 π 键消失，一个 σ 键生成。当反应发生在 $C=C\pi$ 键和烯丙基 H 的 $C=C\pi$ 键之间时，被称作 Alder 烯反应。烯反应可以是分子间反应，也可以是分子内反应。逆烯反应也是很常见的，比如从乙酸酯中热消除乙酸。杂原子烯反应像是[3+2]环加成和[1,4] σ 重排反应的交叉，逆杂原子烯

反应通常被用在合成上十分重要的热消除中。

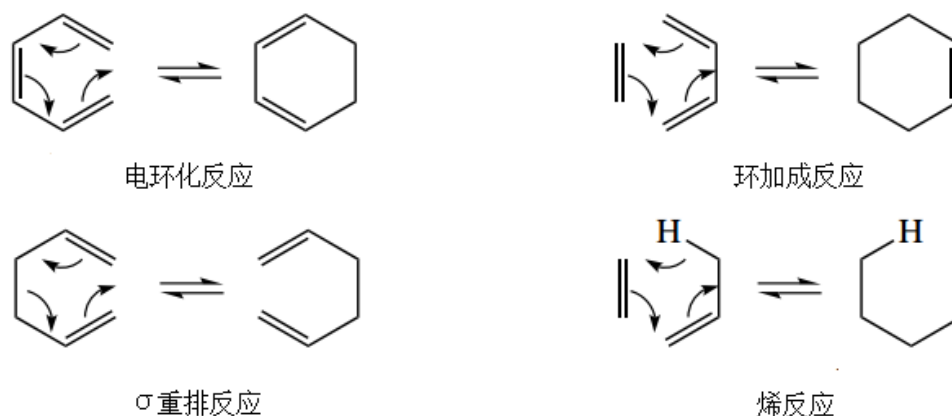


四种主要的周环反应的主要特征总结在表 4.1 中。

TABLE 4.1. Bond changes in pericyclic reactions

Reaction class	Changes in bond types
Electrocyclic reactions	one π bond \rightleftharpoons one σ bond
Cycloadditions	two π bonds \rightleftharpoons two σ bonds
Sigmatropic rearrangements	one σ bond \rightarrow new σ bond
Ene reactions	one π bond \rightleftharpoons one σ bond and one σ bond migrates

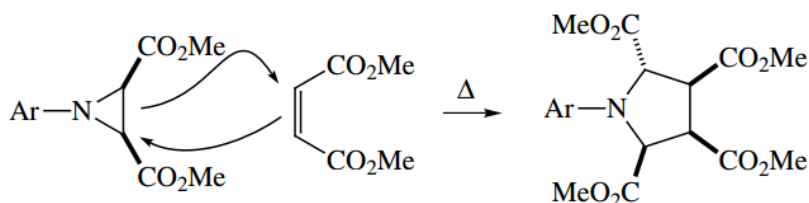
***常见错误提示：**周环反应表面上看起来都很类似，所以学生有时会难以区分。每种周环反应的典型 6 电子示例展示在下图中。（注意典型 σ 重排反应的简并！）



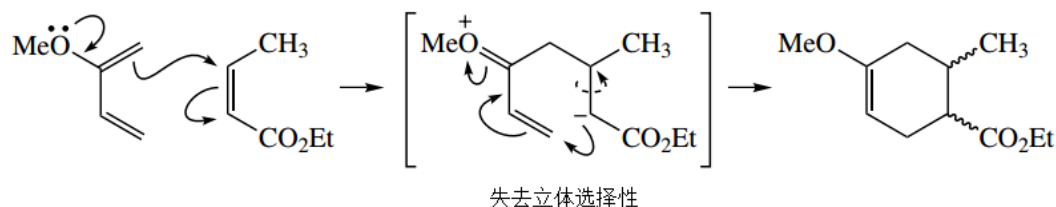
当画出周环反应中成键方式的改变时，电子的转移画成顺时针还是逆时针是无所谓的，因为周环反应是不以电子的转移方向为特征的。弯曲的箭头只是展示出从反应物到产物成键方式的变化。然而，如果反应的一部分含有带形式正电荷的原子，比如在[3+2]环加成反应，[2,3] σ 迁移反应或者是逆杂原子烯反应，那么电子就要从电子云密度高的地方转移了。

***常见错误提示：**学生经常给分步进行的反应画出虚构的一步周环机理。一个好的避免这种错误的指导是在你写的机理中，你能命名出任意你写的周环反应步骤。例如下面图中的反应，你也许会想画一个包含第一个物质的 C—C σ 键，第二个物质的 π 键的 4 电子，一步的机理。但这样的机理是没有办法分类到刚刚列出的表中的，所以这样的机理是不正确的。

立体专一性是指反应由反应物的立体化学决定了产物的立体化学的性质，它是周环反应的标志之一。许多周环反应都可以画出两步的，非协同的极性或自由基的机理，但是这些两步的机理是不能解释反应的立体化学的。比如，2-甲氧基丁二烯（亲核试剂）与 *cis*-巴豆酸酯（亲



电试剂) 的 Diels-Alder 反应可以画成两步极性反应机理，这个机理是通过形成一个 σ 键的偶极中间体进行的。这个中间体中亲双烯体参与形成新的 σ 键的两个 C 之间可以发生自由旋转，所以产物中 Me 和 CO_2Et 基团的 *cis* 的立体化学的关系应该是没有的。但事实上产物只得到 *cis* 的。这个发现还是不能完全排除极性机理的可能性——有可能中间体存在但是关环发生地比 σ 键旋转快多了一——但是这将偶极中间体的存在时间缩小到了一个几乎可以认为它不存在的范围。



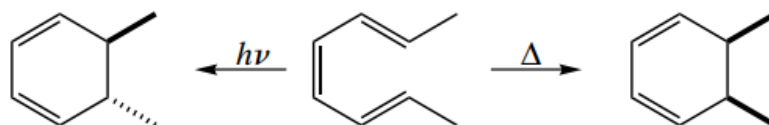
许多和这个反应类似的反应其产物的立体化学和观察到的从两部机理不会预测到的非热力学产物的一致，支持在大多数情况下使用周环反应的机理。最近实验和理论技术的进展允许化学家在远比 C—C σ 键旋转时间短的时间范围内观测机理，这些实验证明了一些周环反应是协同的机理而一些是非协同的机理。在应用的时候如果没有实验或者理论的证据排除了协同的机理，Occam 的剃刀定律仍要求要写出协同的机理而不是非协同的机理。

周环反应可以在酸性或者碱性条件下发生，比如含氧的 Cope 重排在碱性条件下反应速率明显加快，Diels-Alder 反应在 Lewis 酸的存在下反应速率明显加快。通常人们会使用一系列的极性反应合成不稳定的中间体，然后进行周环反应得到产物。换句话说，理解好极性机理（第 2 章和第 3 章）是理解如何写出一个周环反应机理的基础。

和其它反应一样，周环反应在原则上也是可以的。（虽然在实际中可能不可逆）正反应和逆反应都通过相同的中间体，做个类比，从 Lexington, Ky. 到达 Richmond, Va., 你需要选择能穿越阿巴拉契亚山脉最低的山谷。反过来，你需要选择同样的路线，只不过是反向，你选择的路线不取决于你前进的方向，反应也遵从同样的规律。

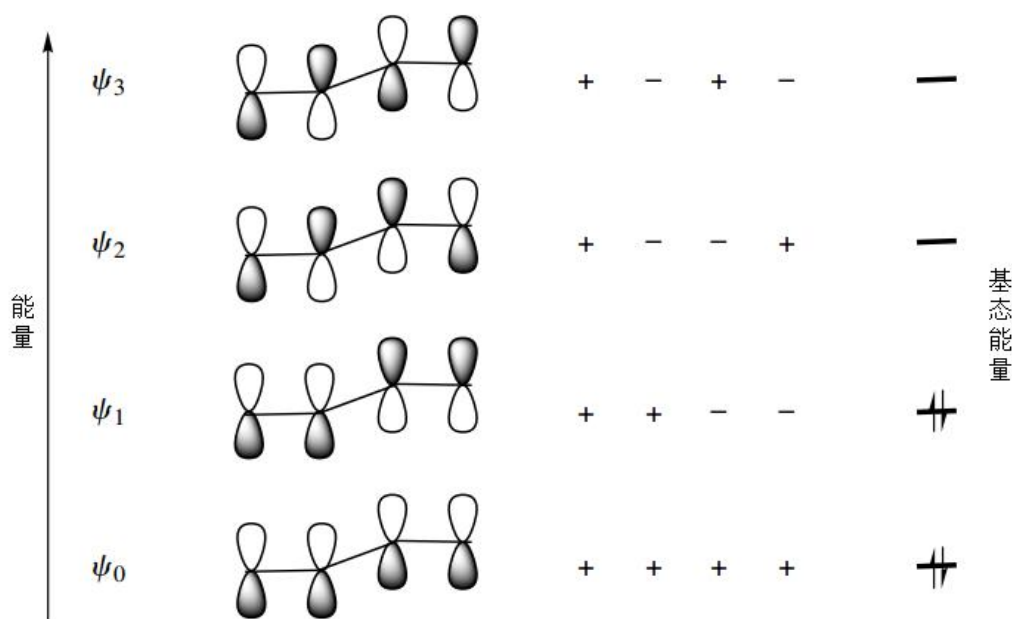
4.1.2 多烯的分子轨道 (MO)

你也许会认为对于“无反应机理”的周环反应不需要做什么探讨，但是还是有的。第一，周环反应立体化学是怎样的以及它们的进行是否全依赖于反应是在加热条件下还是在光照条件下进行的。例如，许多 [2+2] 环加成反应只在光照条件下进行，而 [4+2] 环加成反应是在加热下进行的。第二，所有的周环反应都有立体专一性，但是产物的立体化学有时取决于反应条件。例如，2,4,6 辛三烯在加热时给出 *cis*-5,6-二甲基环己二烯，在光照时给出 *trans*-5,6-二甲基环己二烯。这些现象能够通过考察反应物的 MO 解释，而控制周环反应能否进行和进行时的立体化学的规则叫做 Woodward-Hoffman 规则。



Woodward-Hoffman 规则可以通过检查反应物的前线 MO 合理地解释，例如反应物的 HOMO 和 LUMO。为了能够理解周环反应，你要能够从 π 体系的 p 轨道组分建立多烯体系的 MO。

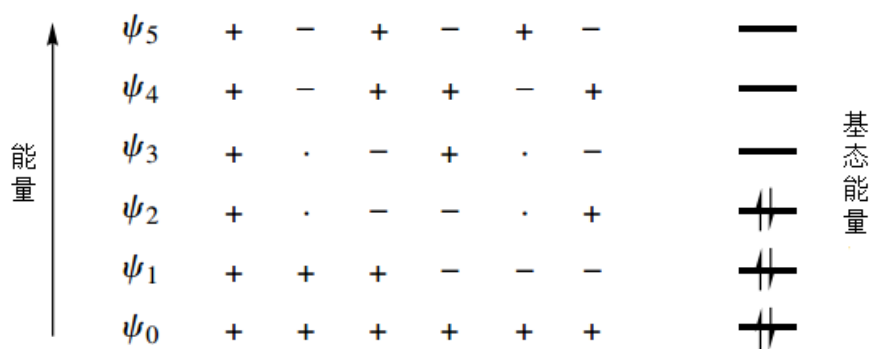
考虑 1,3-丁二烯, 4 个相邻的 p 轨道之间相互作用得到 4 个 MO。这 4 个轨道被称作 Ψ_0 , Ψ_1 , Ψ_2 , Ψ_3 。在能量最低的 MO Ψ_0 中, 所有的 p 轨道都与相邻的轨道进行成键相互作用, 没有节点或者在轨道之间发生变号。在能量最高的 MO Ψ_3 中, 所有的 p 轨道都与相邻的轨道进行非成键相互作用, 有 3 个节点。在能量处于中间的 MO Ψ_1 和 Ψ_2 中, 各自有 1 个和 2 个节点。原子轨道 (AO) 中的四个电子占据 Ψ_0 和 Ψ_1 ; Ψ_1 是 HOMO, Ψ_2 是 LUMO。



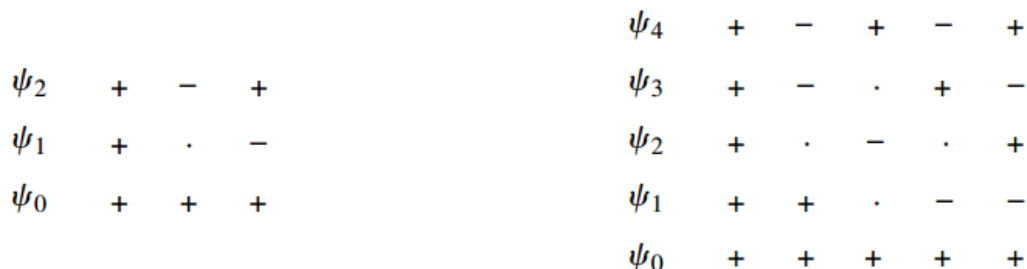
原子轨道的标志不能说明全部, 在每个 MO 中, 每个 AO 都有一个反映它在 MO 中贡献多少的因子相关联, 因子的大小为 0 至 1。每个 MO 中, 每个原子 AO 的因子的平方的加和等于 1。MO 中的因子能够提供很重要的反应性的信息。

注意末端轨道的符号的变化是从相同, 到相反, 到相同, 再到相反, 物理化学家称 MO 的对称性是在对称和反对称之间变化的。这是在多烯的 MO 中广泛存在的性质, 你不需要建立任何多烯完整的 MO 来判断决定周环反应性质的 HOMO 和 LUMO 的末端符号。

在 1,3,5 己三烯中, 6 个 AO 产生 6 个 MO。末端轨道的符号从相同, 到相反, 到相同, 等等, 每个 MO 的节点数也在增加。在基态的 1,3,5 己三烯中, Ψ_2 是 HOMO, Ψ_3 是 LUMO。注意 Ψ_3 和 Ψ_4 , 第二个碳原子和第五个碳原子的 p 轨道对 Ψ_3 和 Ψ_4 没有任何贡献。在 Ψ_3 和 Ψ_4 中, 两个节点通过这两个碳原子的中心。



奇数原子的共轭 π 体系 MO 的对称性也是变化的。烯丙基体系有 3 个 MO: Ψ_0 (对称), Ψ_1 (反对称), Ψ_2 (对称)。在烯丙基阳离子中, Ψ_0 是 HOMO, Ψ_2 是 LUMO。戊二烯基体系有 5 个 MO, 在戊二烯基阳离子中, Ψ_1 (反对称) 是 HOMO, Ψ_2 (对称) 是 LUMO。而在戊二烯基阴离子中, Ψ_2 是 HOMO, Ψ_3 (反对称) 是 LUMO。

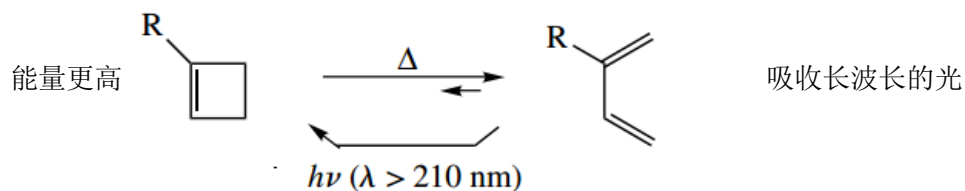


4.2 电环化反应

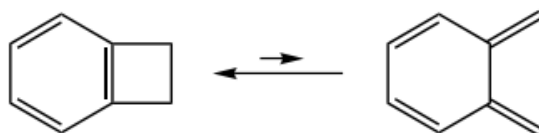
4.2.1 典型反应

在电环化反应中, 在非环的共轭 π 体系的两端形成 σ 键得到 π 键数目少 1 个的环状化合物通常发生相反的过程。和所有的周环反应一样, 电环化反应理论上是可逆的。成环化合物通常能量更低, 因为它用 1 个 σ 键代替了 1 个 π 键, 但也不总是这样。

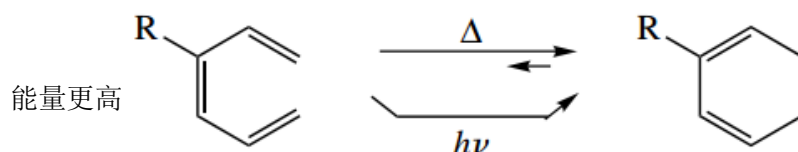
环丁烯和 1,3-丁二烯构成电环化平衡。1,3-丁二烯能量更低, 因为环丁烯的张力很大, 所以加热时可以将环丁烯转化成 1,3-丁二烯。而逆过程 1,3-丁二烯转化成环丁烯不会在加热时发生, 因为它要越过很高的能垒。然而, 在较长波长的光下, 1,3-丁二烯吸收的能量比环丁烯更多, 所以选用丁二烯吸收而环丁烯不吸收的波长的光光照, 可以将 1,3-丁二烯转化成环丁烯。



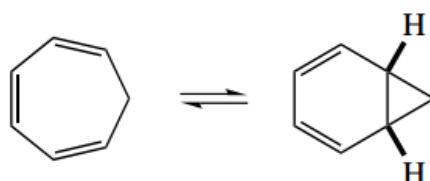
在苯并环丁烯中, 环丁烯和 1,3-丁二烯之间的平衡会转为偏向环丁烯。有芳香性的苯并环丁烯的电环化开环得到一个没有芳香性的, 反应活性很高的邻二亚甲基苯。邻二亚甲基苯通常是 Diels-Alder 反应的中间体。



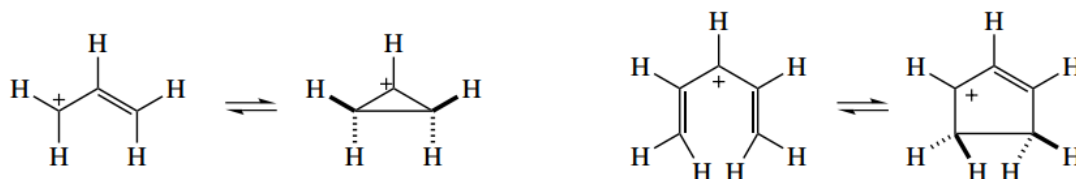
1,3-环己二烯和 1,3,5-己三烯构成电环化反应的平衡。两个化合物都没有张力，环己二烯比己三烯多 1 个 σ 键，所以在环己二烯在能量上更稳定。己三烯共轭体系比环己二烯更大，所以在光照时的反应活性更大。无论是在加热还是在光照的条件下，环己二烯都比己三烯更易得到。



当得到一个有张力的环时，1,3-环己二烯与 1,3,5-己三烯之间的平衡偏向性会发生改变。例如，1,3,5-环庚三烯和降薷二烯（二环[4.1.0]-2,4-庚二烯）之间的平衡常数基本上是 1，在室温时二者之间的相互转化是很快。开环容易是由于三元环的张力消失，关环容易是由于 1 个 π 键消失，1 个 C—C σ 键生成使 π 体系的两端更靠近。

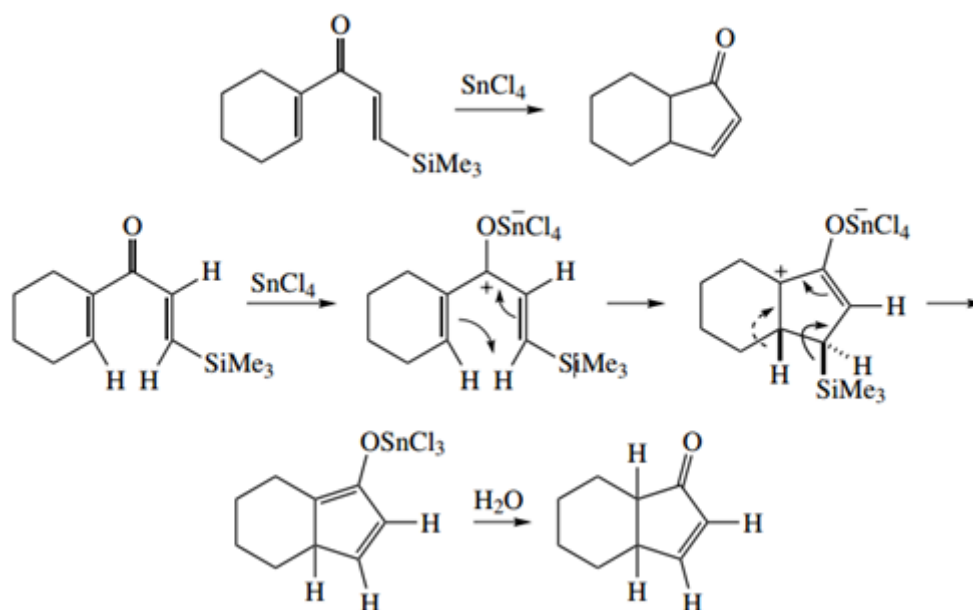


烯丙基和戊二烯基阳离子也参与开环和关环反应。（相对应的阴离子发生类似的反应，但是在合成上应用不是很重要。）关环反应得到共轭性降低的阳离子，阳离子稳定性的降低和得到 C—C σ 键相抵。在丙烯基的体系中，必须要关环后产生的环张力。

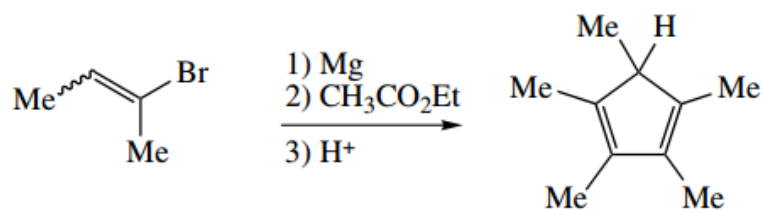


在 Nazarov 环化反应中，一个二乙烯基的酮在 Lewis 酸如 SnCl_4 的存在下发生电环化得到环戊酮。在电环化关环后得到的丙烯基阳离子可以在 2 个不同的 σ 键中任意一处发生消除反应，得到产物。一般情况下得到能量低的产物，但如果利用 C—SiMe₃ 键比 C—H 键更易断裂的性质可以让双键产生在热力学上不利的位。

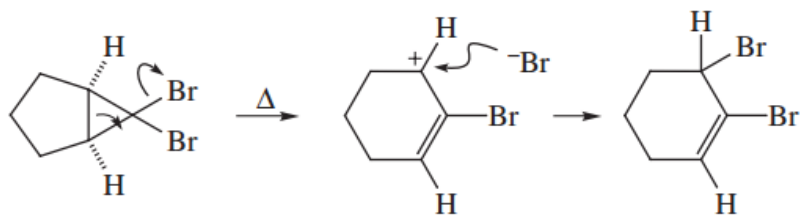
例



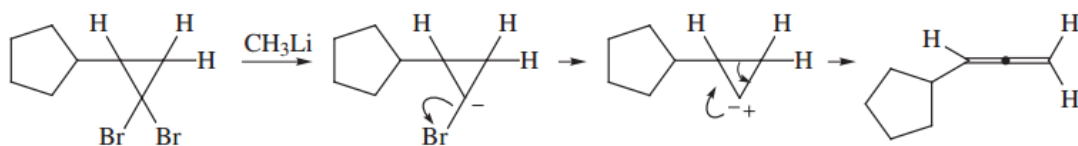
问题 4.1. 为下面五甲基环戊二烯，一种过渡金属有用的配体的制备提出合理的机理



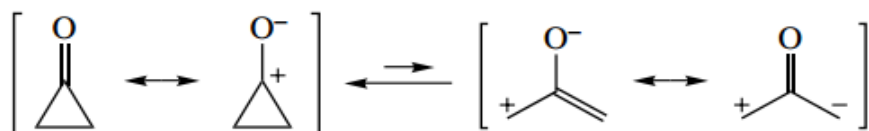
环丙基阳离子和丙烯基阳离子之间的平衡更偏向于丙烯基阳离子，因为环丙基阳离子的张力更大，而且共轭程度比丙烯基阳离子低。例如，下面的环丙基卤化物在蒸馏时失去 Br 并发生电环化开环得到丙烯基阳离子，（理论上开环反应和离去基离去不是协同进行的，但是环丙基阳离子的能量太高。）Br 和烯丙基阳离子发生加成反应得到产物。



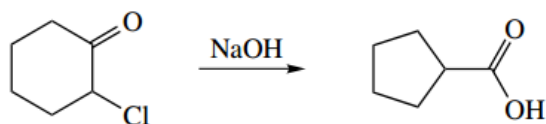
通过 RLi 和二溴环丙烷的卤素—金属交换得到的卡宾也会发生 2 电子的电环化开环得到丙二烯。



环丙酮和氧代烯丙基阳离子构成电环化反应平衡。环丙酮一般能量上更低，但是氧代丙烯基阳离子能量不是高到动力学上无法得到。氧代丙烯基阳离子也可以发生环加成反应，之后会做讨论。

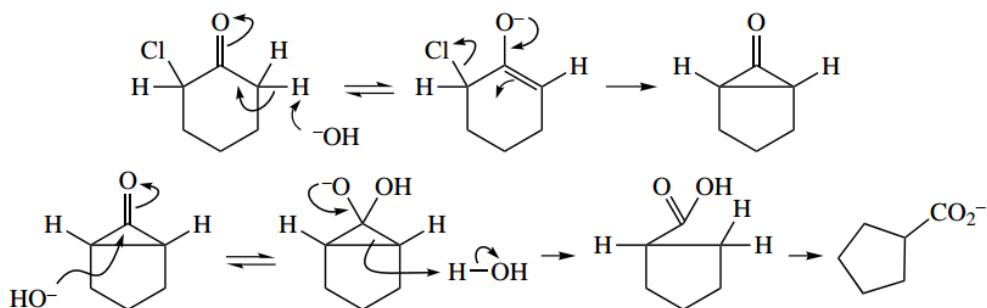


α -氯代酮在 Favorskii 重排中会重排为羧酸，当酮是环酮时，环会缩小。



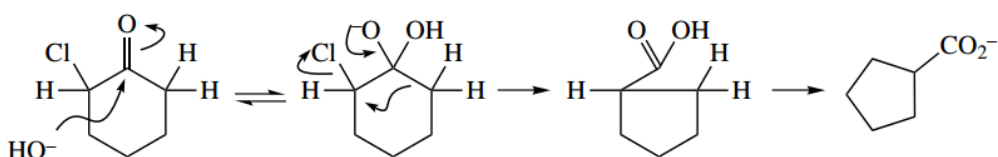
Favorskii 重排可以画出两个合理的机理。第一个机理，酮扮演酸的角色。 α 原子去质子给出烯醇离子。烯醇离子发生协同的脱去 Cl 和 2 电子电环化关环得到环丙烷中间体。OH 与这个张力很大的酮的羰基的加成，然后消除得到碳阴离子，环张力消失，碳阴离子形成后与溶剂反应淬灭。

机理1:

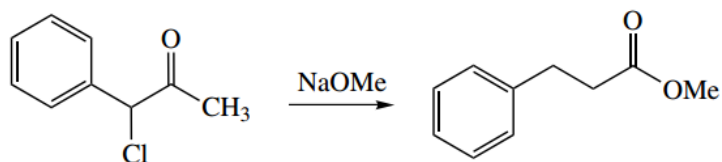


第二个机理，在第二章中已经讨论过，酮看做亲电试剂。 OH^- 与羰基发生加成，然后 C 迁移到与之相邻的有亲核性的 C 上，并发生 Cl 的离去得到产物。

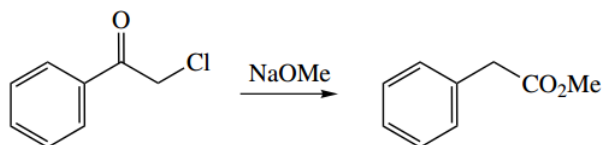
机理2:



机理 2（二苯乙醇酸机理）更好一些，但是标记实验表明酮的两个 αC 原子在反应中变成等价的了，这只与机理 1（电环化机理）相符。 α -氯代- α 苯乙酮重排为氢化肉桂酸甲酯的反应也只和电环化机理相符，如果二苯乙醇酸机理是可行的，那么得到的产物应该是 2-苯基丙酸甲酯。

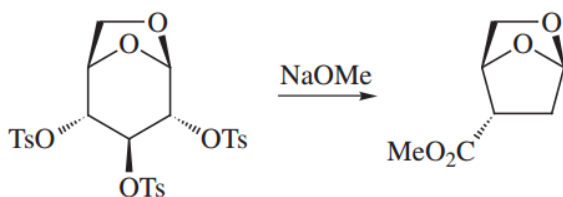


然而， α -氯代苯乙酮重排为苯乙酸酯一定是通过二苯乙醇酸机理进行的，因为无法形成环丙烷环。

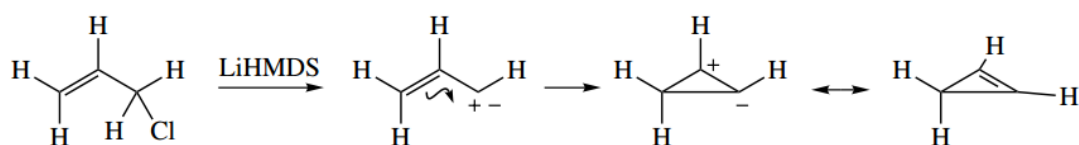


总的说来，当 H 原子出现在 α -碳并与离去基处于反式的位置，通常通过电环化机理进行；其它情况下通过二苯乙醇酸机理进行。为什么电环化机理比“更合理”的可烯醇化的 α -卤代酮的二苯乙醇酸机理进行的更快呢？去质子化和电环化关环都是非常快的反应——后者甚至生成有张力的环的时候也可以——并且他们肯定都比 OH^- 的加成和迁移要快，不管你的“化学直觉”是怎样的。

问题 4.2. 为下面的反应画出合理的机理，其中包括一个 Favoskii 重排。



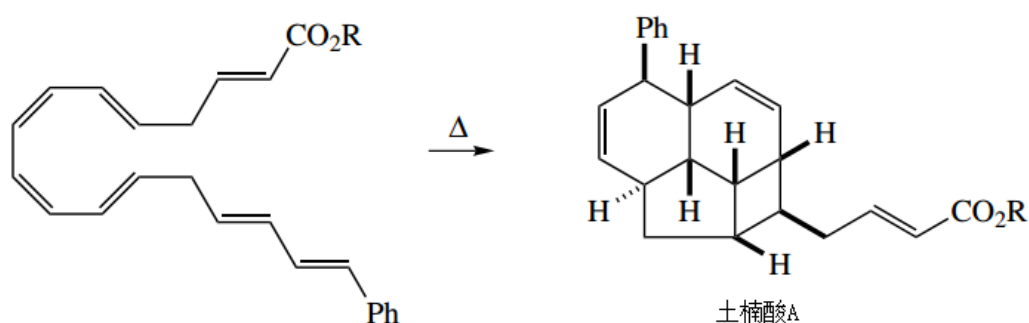
在 Favorskii 重排中烯丙基“阳离子”的电环化关环能够发生仅仅是因为产物中环丙基阳离子被 O-淬灭，电荷的中和也是乙烯基卡宾变为环丙烯的驱动力。关环可以描述为 2 电子的或 4 电子的过程，这个取决于卡宾是用空的轨道还是满的轨道和 π 键共轭。



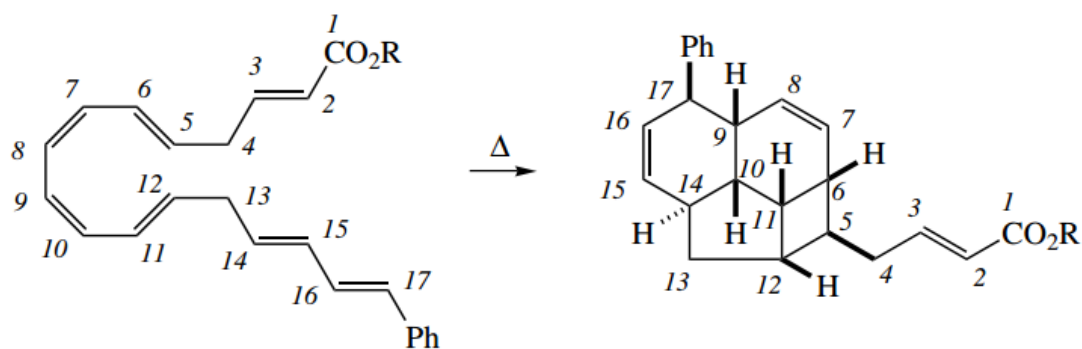
辨别电环化关环反应的关键是找出共轭 π 体系末端形成的新键，辨别电环化开环反应的关键是找出连接 π 体系的烯丙基位的 σ 键的断裂。三元环通过电环化反应，由烯丙基体系关环得到或者开环得到烯丙基体系。

例

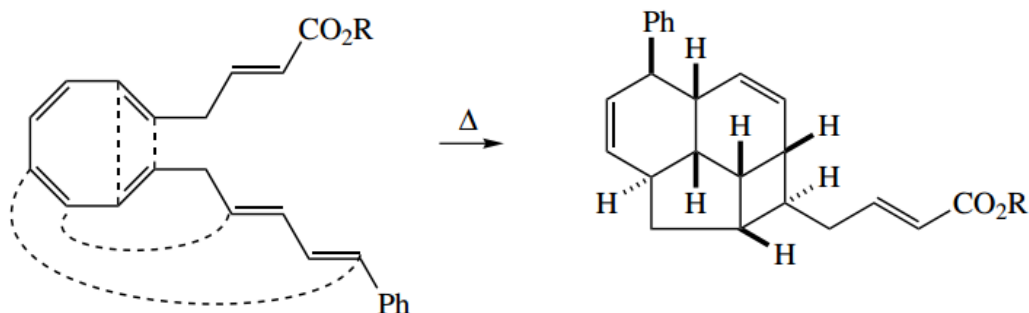
下面的重排反应是天然产物土楠酸 A 生物合成途径



如果你数一下原子的话，你就会发现在 C5-C12，C6-C11，C9-C17 和 C10-C14 处需要成键。

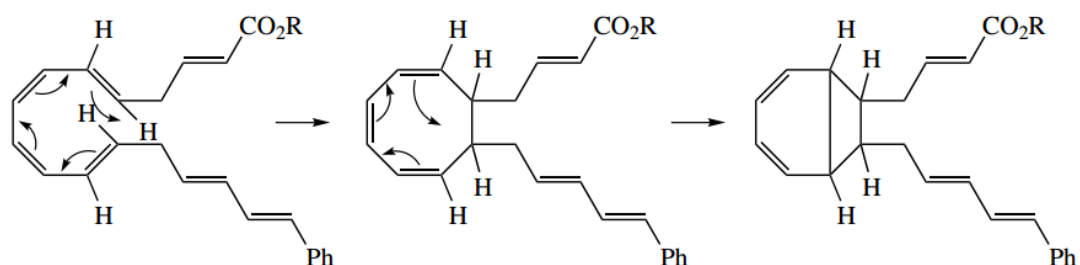


有的时候在你需要成键的地方画出虚线是有帮助的。

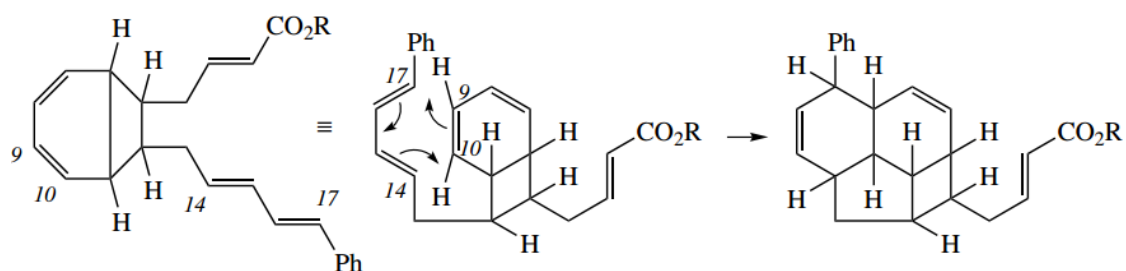


原料含有一个 1,3,5,7-四烯的基团 (C5 到 C12)，而你需要的键，C5-C12，处于这个

体系的末端，可以由 8 电子的电环化关环反应得到。电环化反应也产生了一个新的 1,3,5-三烯的基团（C6 到 C11），而你需要成的另一根键，C6-C11，处于这个体系的末端，可以由一个 6 电子的电环化关环反应得到。

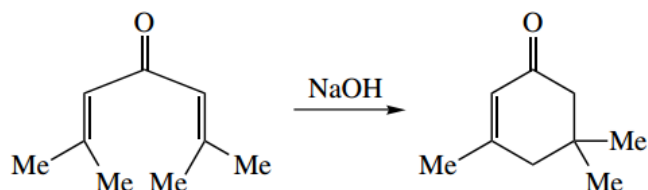


最后两根键是通过一个 C9=C10 π 键和 C14 到 C17 的二烯发生 Diels-Alder 反应（[4+2] 环加成反应）得到的。

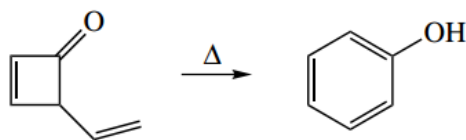


你也许想通过一个[2+2]环加成反应同时形成 C5-C12 和 C6-C11 两根键，但是你会很快发现根据 Woodward-Hoffmann 规则，简单 π 键的[2+2]环加成反应在加热条件下是禁阻的。

问题 4.3. 当佛尔酮用碱处理时，得到电环化关环的异佛尔酮，画出合理的机理。



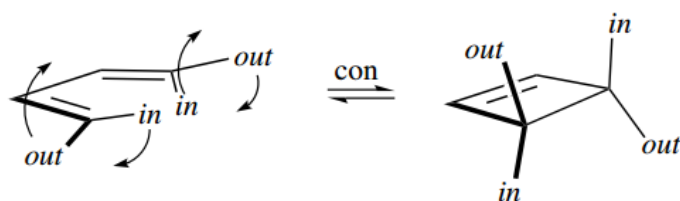
问题 4.4. 4-乙烯基环丁酮非常不稳定，会很快异构化为苯酚，画出含有电环化反应的合理的机理。



4.2.2 立体专一性

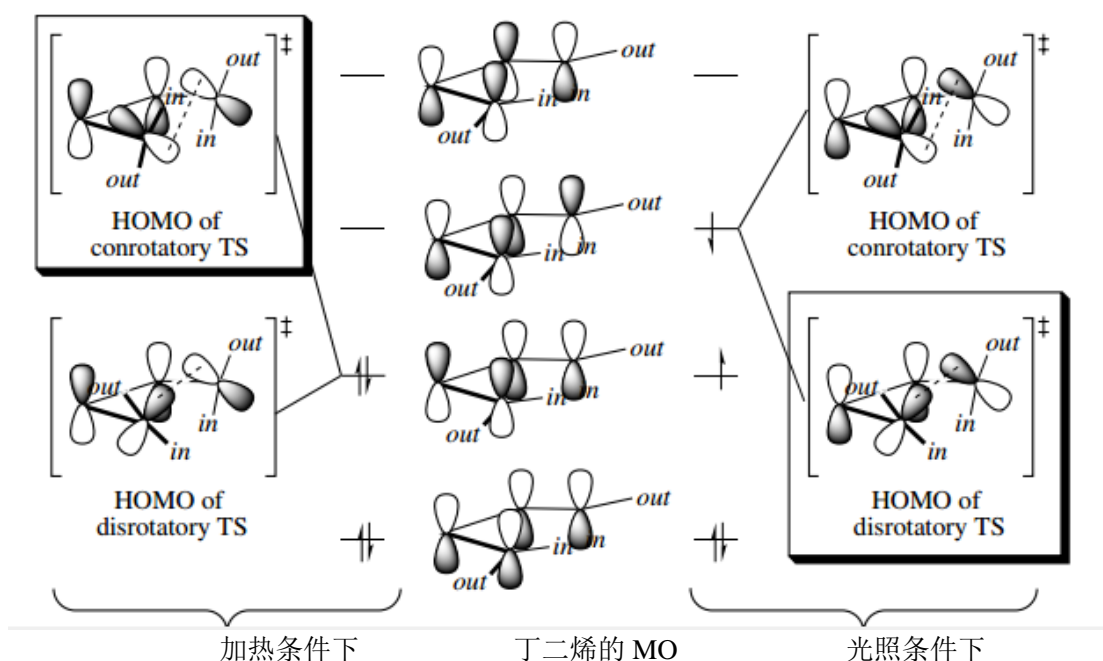
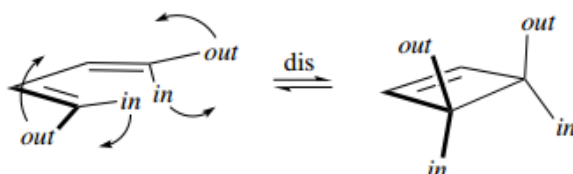
在所有的周环反应中，电环化反应的立体化学过程是最容易理解的，因为电环化反应单分子的并且只有一列轨道。第一，考虑丁二烯的电环化关环反应，一个 4 电子的反应。丁二烯在末端有四个取代基，当它处于 s-顺式构型的时候，可以将取代基分成两组，为内组（因为它们处于丁二烯四个碳原子构成的弧面的凹面）和外组（因为它们处于弧面的凸面）。在电环化反应中，丁二烯的末端必须旋转使它们的 p 轨道互相覆盖而成键，会产生两种立体化学的结果。如果末端向同一方向旋转（顺旋），那么两个外组的基团变成 trans 构型的，两

个内组的基团变成 *trans* 构型的，任意一个外组的基团与任意一个内组的基团为 *cis* 型的。



另一方面，如果它们向相反的方向旋转（反旋），那么两个外组的基团变成 *cis* 构型的，两个内组的基团变成 *cis* 构型的，任意一个外组的基团与任意一个内组的基团变成 *trans* 构型的。

在加热条件下，丁二烯的电环化关环是顺旋。对此可以有多种解释。1,3-丁二烯的 HOMO 是 Ψ_1 ，LUMO 是 Ψ_2 ，电环化关环在加热条件下丁二烯的电环化关环反应总是通过



顺旋进行的，对此有多种解释，我们这里选用前线 MO 方法来解释。在加热条件下，1,3-丁二烯的 HOMO 是 Ψ_1 ，LUMO 是 Ψ_2 。电环化反应关环进行，HOMO 经历 TS，在成键的位置发生成键的相互作用。因为 HOMO Ψ_1 在顺旋的 TS 时 π 体系的末端之间有成键相互作用，在反旋的 TS 时有反键的相互作用，所以反应都是通过顺旋的方式进行的。

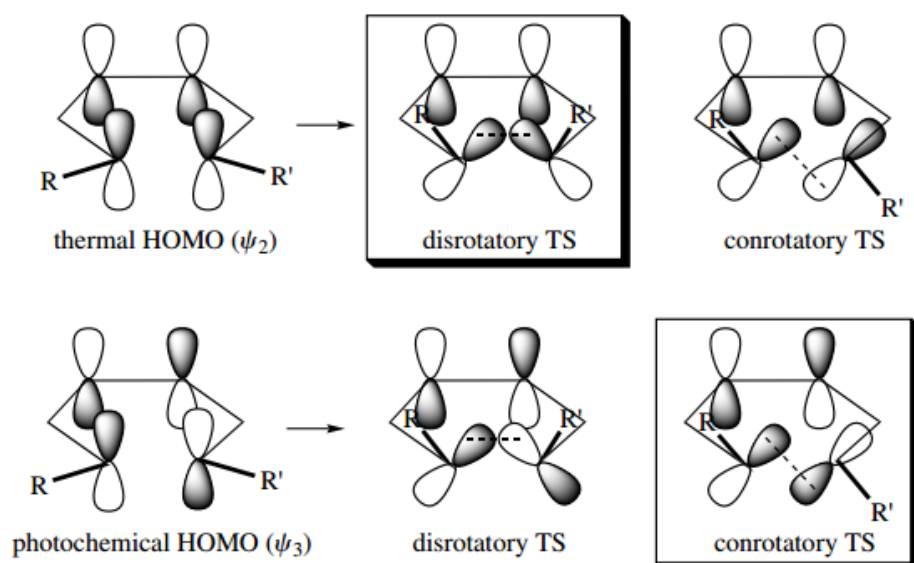
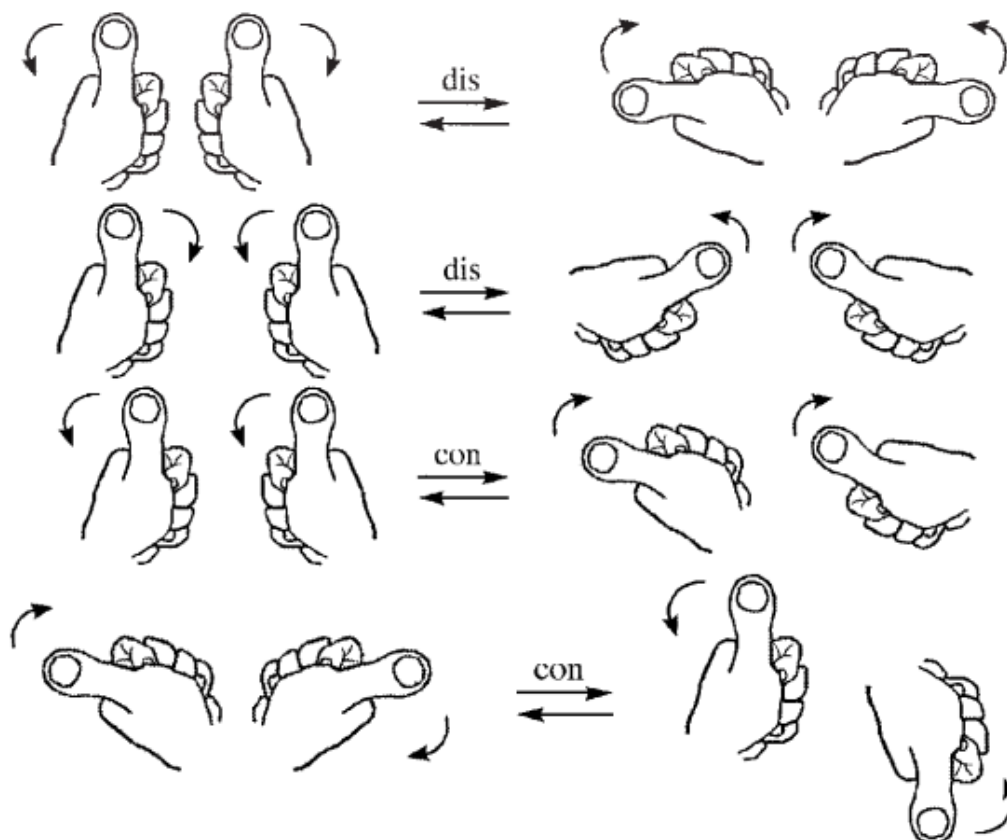
在光照条件下丁二烯的电环化关环反应总是通过反旋进行的，与加热条件下反应的结果是相反的。FMO 使反应的立体化学很容易理解。在光照条件下，一个电子从 HOMO Ψ_1 被激发到 LUMO Ψ_2 上，所以 Ψ_2 变成 HOMO。在顺旋的 TS 下，分子轨道 Ψ_2 在 π 体系的末端产生反键的相互作用。但是在加热条件下，产生成键的相互作用。所以，反应总是以反旋的方式进行的。

通过电环化关环反应比通过电环化开环反应更能了解 FMO 的相互作用。然而，开环和

关环的过渡态时相同的，所以在加热条件下环丁烯顺旋开环，在光照条件下反旋开环—和丁二烯关环时的立体化学是相同的。

总之，对于丁二烯和环丁烯来说：4 电子，加热，顺旋；4 电子，光照，反旋。最简单形象描述立体化学的方法是握拳，用你的大拇指指出 π 体系末端取代基的取向，并旋转你的手来确定顺旋或反旋的开环、关环反应产物的立体化学。

1,3,5-己三烯的电环化关环反应的立体化学是和 1,3-丁二烯相反的：在加热条件下反旋进行，同时在光照条件下顺旋进行。反旋的 TS 是从加热条件下 1,3,5-己三烯的 HOMO (Ψ_2 ，对称) 得到的，顺旋的 TS 是从光照条件下的 HOMO (Ψ_3 ，反对称) 得到的。再一次地，6 电子的电环化开环反应和 6 电子的电环化关环反应的 TS 相同，所以 1,3-环己二烯在加热时的开环也是反旋的而在光照条件下是顺旋的。



你也许会得到一个模式，电环化反应的 Woodward-Hoffmann 规则如下所示：

TABLE 4.2. Woodward—Hoffmann Rules for Electrocyclic Reactions

Number of electron pairs	Δ	$h\nu$
Odd	disrotatory	conrotatory
Even	conrotatory	disrotatory

含奇数个电子对的电环化反应在加热条件下经历反旋的 TS，而在光照条件下经历顺旋的 TS。含偶数个电子对的电环化反应在光照条件下经历顺旋的 TS，而在光照条件下经历反旋的 TS。

实际上，你只需要记住“偶-热-顺”（或其它任何一组组合），就可以得到整个表格。

问题 4.5. 环庚三烯在加热时很快发生电环化关环反应，确定产物的结构和立体化学。

问题 4.6. 确定合成土楠酸 A 的机理和观察到的产物的立体化学是一致的。

问题 4.7. 画出戊二烯基阳离子的 HOMO，并确定在加热条件下是顺旋还是反旋关环。然后用同样的方法分析戊二烯基阴离子。这些反应的立体化学过程和 Woodward-Hoffmann 规则一致吗？

电环化反应的 Woodward-Hoffmann 规则也可以用同面和异面术语来描述 (Table 4.3)。一个 π 体系的末端如果成键是在 π 体系的同一个面成为同面，如果在不同的面则成为异面。顺旋是同面的，反旋是异面的。

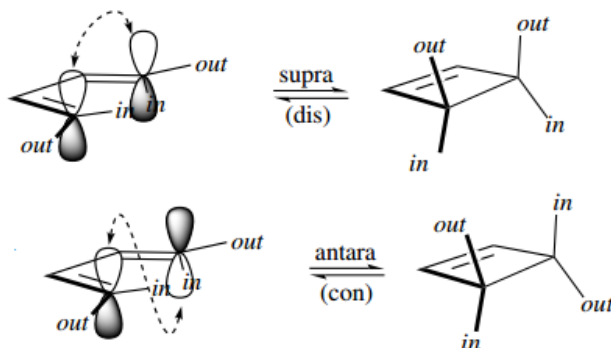


TABLE 4.3. Woodward—Hoffmann Rules for Electrocyclic Reactions

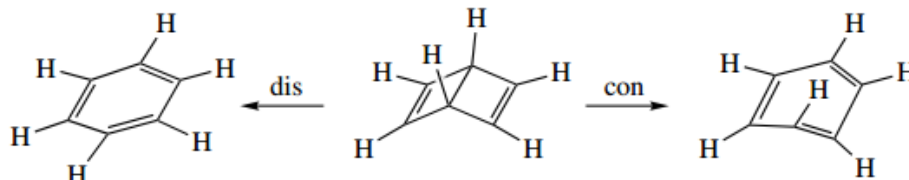
Number of electron pairs	Δ	$h\nu$
Odd	suprafacial	antarafacial
Even	antarafacial	suprafacial

术语同面和异面的意义在于不像反旋和顺旋，他们可以被用于描述环加成反应和 σ 重排反应。最重要的是，当一个 π 体系同面进行反应时，它的外组基团在产物中为 cis 式的，当它异面反应时，外组基团在产物中变为 trans 式的。注意在反旋的电环化反应中，外组的基团变成 cis 式，顺旋的电环化反应中，外组的基团变为 trans 式。

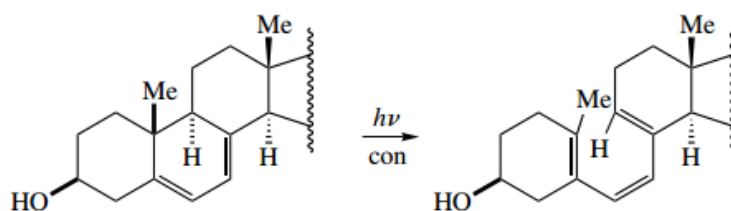
一个电环化反应的立体化学结果是可以完全预测的，这种性质叫做立体专一性。在一个立体专一的反应中，cis 的起始物只会给出一种立体化学结果，trans 的起始物会给出相反的

结果。其它的立体专一的反应包括 S_N2 取代反应，烯烃和炔烃的催化氢化，烯烃的双羟基化以及溴化等。

Woodward-Hoffmann 规则可以用来预测电环化开环或者关环反应的立体化学结果，但是有一些情况需要注意。第一，Woodward-Hoffmann 规则只能用于协同的周环反应，如果一个表面上是电环化反应实际上是通过非协同的机理进行的，那么这个规则不适用。第二，如果产物的几何张力很大以至于在能量上几乎是被禁阻的，反应是不能通过能量很高的 TS 反应的。在这些情况下，一些物质通常比人们想象的要稳定的多。例如，杜瓦苯出奇地稳定，因为对于它来说，它必须通过“禁阻”的反旋 TS 得到苯，而“允许”的 TS 得到的物质在六元环中含有一个 trans 双键，在能量上高地禁阻。

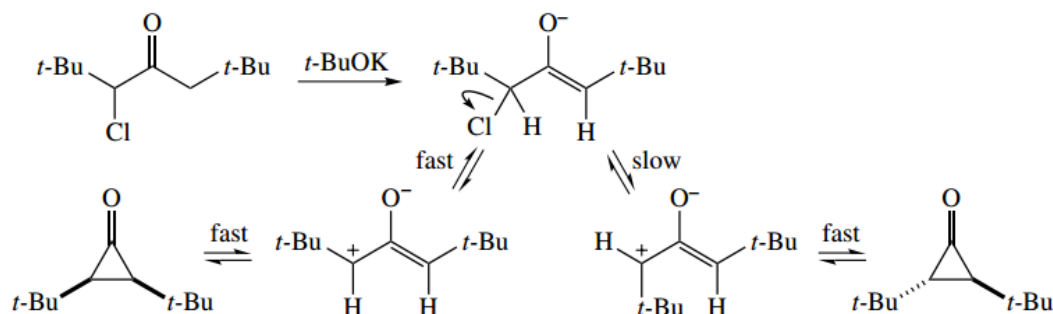


维生素 D_2 的生物合成也很好地阐释了 Woodward-Hoffmann 规则。哺乳动物通过麦角甾醇的 6 电子的电环化开环反应得到前钙化醇，开环必须通过顺旋进行（否则在六元环中将得到一个反式双键），所以必须要光照。如果一个人的皮肤一直没有阳光照射，维生素 D_2 的合成是禁阻的，会引发软骨病。



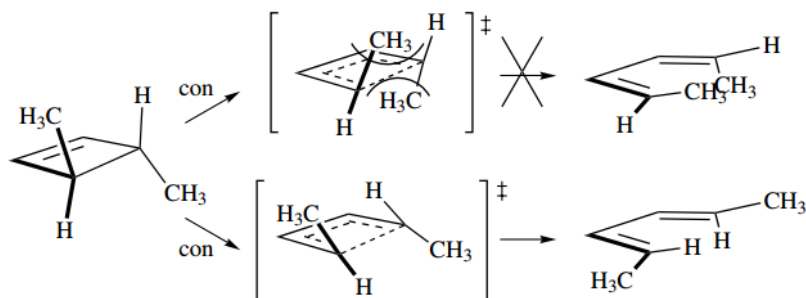
当然，过多的阳光对你来说也是有害的，这是因为另一个接下来要讨论的周环反应。

2 电子的电环化开环反应也是立体专一性的。1-氯-1,3-二叔丁基丙酮，在碱的处理下，能够发生电环化关环反应得到二叔丁基环丙酮。中间的偶极体存在三种非对映异构形式，能量最低的是叔丁基基团指向外面，这个外，外地非对映异构体通过在加热条件下的反旋电环化关环，只得到最初观察到的能量更高的 cis 产物。同时，cis 产物通过立体专一的电环化开环反应得到能量较低的外，外偶极体，然后可以进行较不利的平衡得到能量高的外，内偶极体，进而关环得到能量低的 trans 产物。



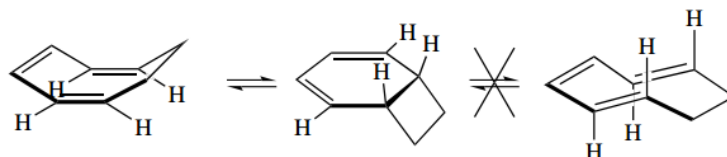
4.2.3 立体选择性

考虑 trans-3,4-二甲基环丁烯的电环化开环反应。这个化合物在加热条件下顺旋开环，根据 Woodward-Hoffmann 规则可能得到两种产物。但事实上只能得到 trans，trans 产物，因为得到 cis，cis 产物的 TS 有很强的立体化学斥力。



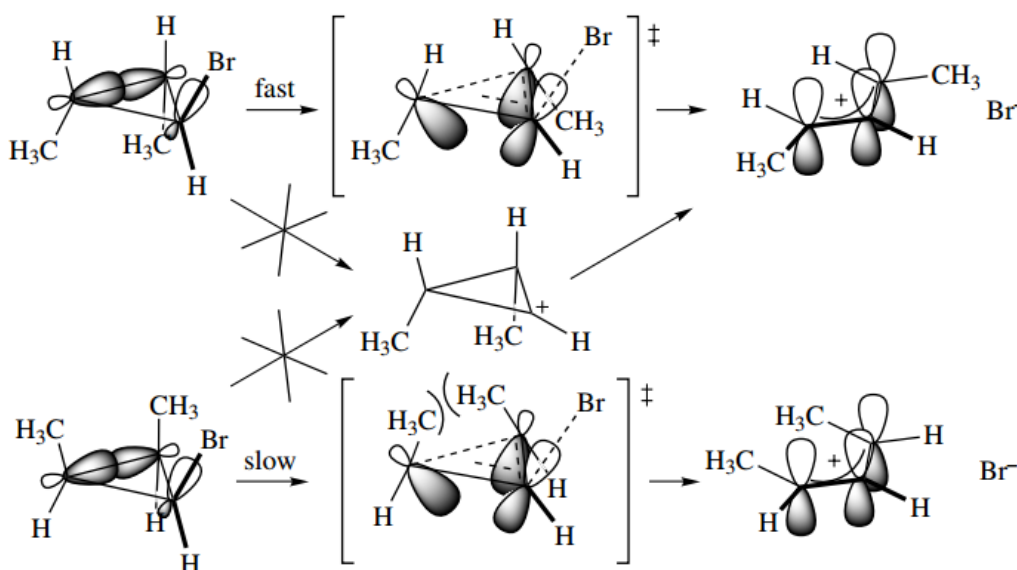
一个允许的 TS 比另一个更有优势的现象叫做转矩选择性，是一种特殊的立体选择性。*trans*-3,4-二甲基环丁烯的电环化开环反应时立体专一性的，因为总不会得到 *cis*, *trans* 异构体。同时又是立体选择性的，因为 *trans*, *trans* 产物比 *cis*, *cis* 产物更有利。

转矩选择性在其它的一些体系中也观察到了。*cis*-二环[4.2.0]-2,4-辛二烯在原则上能够发生两种反旋，然而其中一种将得到含有两个 *trans* 双键的八元环，相对于另一个给出全 *cis* 产物的方式是不利的。

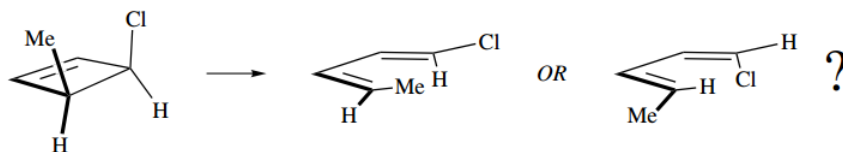


卤代环丙烯经历电环化开环反应。考虑 *cis*-1-溴-2,3-二甲基环丙烷的两个非对应异构，如果 *Br*-先离去得到一个环丙烯基阳离子，然后发生电环化开环，那么 *trans*-溴和 *cis*-溴的化合物将得到相同的中间体。因此，两个甲基都处于外面的能从任意一个非对映异构体得到。另外，人们预测 *cis*-溴化合物反应更快，因为立体化学效应促进离去基的离去。事实上，两个异构体给出不同的烯丙基阳离子，*trans*-溴化合物比 *cis*-溴化合物反应更快。

这个结果显示出两个化合物不是通过寻常的解离 *Br* 进行的，因此，离去基的离去和开环必须是协同的。为什么 *trans*-溴化合物反应更快呢？因为组成断裂的 σ 键的轨道在过渡态中更倾向转动使它们较大的叶与 *C-Br* 键背面的叶重合（例如 *Br* 的背面取代）。在 *cis*-溴化合物中，当断裂的 σ 键这么转动时，两个甲基基团会互相排斥，所以反应更慢。



转矩选择性在很多情况下也是很容易解释或者预测的。例如，cis-3-氯-4-甲基环丁烯的电环化开环反应将得到哪种非对映异构体？答案是不确定的，立体化学效应能够很容易被电子效应抵消，TS 过渡态能量的计算有时候也能给出合理的较好的预测。

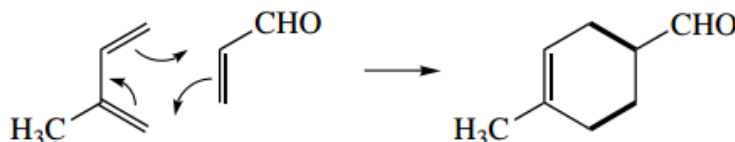


4.3 环加成反应

4.3.1 典型反应

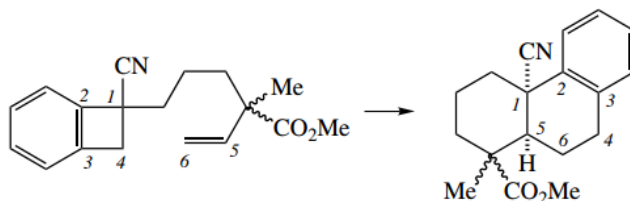
4.3.1.1 Diels-Alder 反应

最著名的环加成反应就是 Diels-Alder 反应，一个 6 电子的[4+2]环加成反应。一个 1,3-二烯与一个亲双烯体的 π 键反应得到含有 1 个 π 键的六元环。消耗两个 π 键，形成两个新的 σ 键。经典的 Diels-Alder 反应得到碳环，形成一个杂环的含杂原子的 Diels-Alder 反应也被广泛使用。

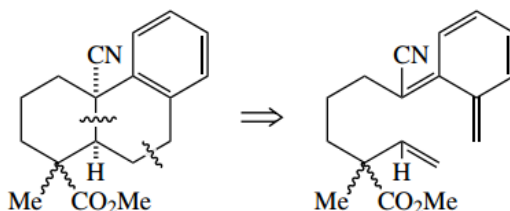


Diels-Alder 反应的产物是有两个 1,3 关系的新键的环己烯，找到产物中的这种环，可以确定发生了 Diels-Alder 反应。

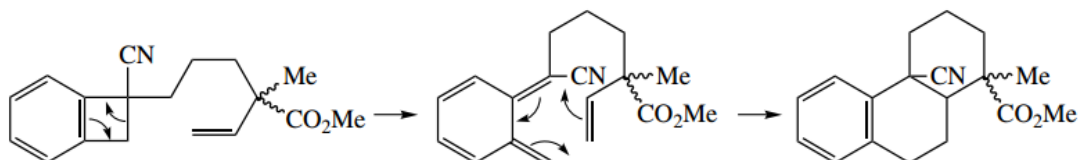
例



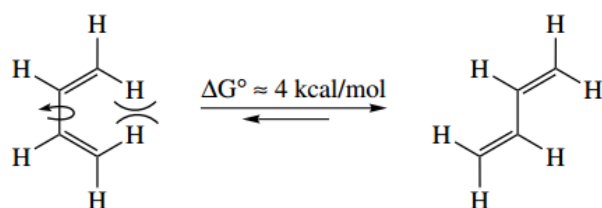
成键：C1-C5，C4-C6。断键：C1-C4。两个新的 σ 键在六元环中有着 1,3 关系，说明发生了 Diels-Alder 反应。断裂产物中的 C1-C5，C4-C6 键可以看到产物的前体，邻二甲苯。双线箭头 (\Rightarrow)，一个逆合成箭头，表明你正在从产物向前推。



为了能得到邻二甲苯的起始物，需要断裂 C1-C4 键。这根键可以通过环丁烯的电环化开环反应断裂，整个路线的机理如下：



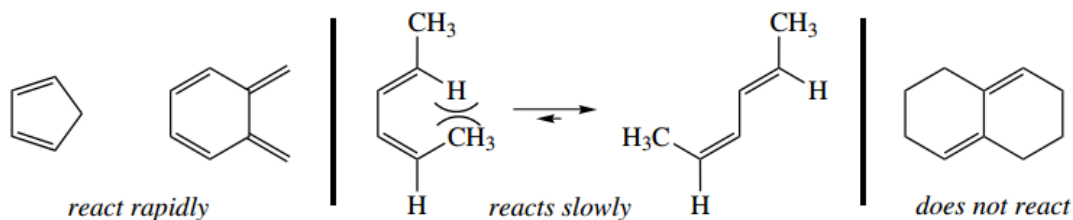
Diels-Alder 反应需要双烯的两个双键共平面且指向同一方向（例如在 s-cis 构型中）。双烯中中间两个 C 的 σ 键通过旋转发生 s-cis 和 s-trans 的转化。在 s-trans 构型中，里面的末端两个基团立体化学的斥力更小，所以双烯通常处于这种能量较低（低 4.0kcal/mol）的构型。



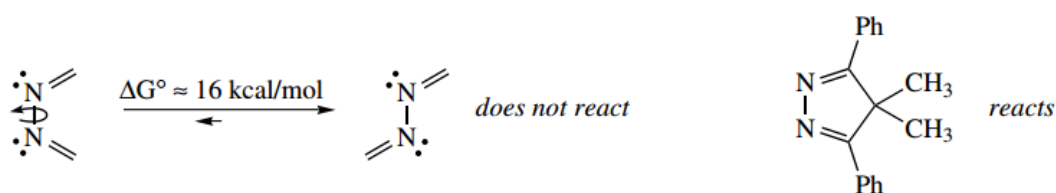
***常见错误提示：**1,3-二烯的双键上取代基的 cis 或者 trans 构型不要和 s-cis 和 s-trans 构型混淆。

s-trans 构型转化成 s-cis 构型的能量对于 Diels-Alder 反应的总活化能有贡献，结构上对于二烯的 s-cis 构型更有利，反应速率越快，对于二烯的 s-trans 构型更有利，反应速率越慢。环戊二烯是 Diels-Alder 反应很好的双烯体之一，因为它不能旋转改变 s-cis 的构型。事实上，环戊二烯自身发生[4+2]环加成反应是很容易的，所以它只能在 0°C 时存在几个小时。邻二甲苯是非常好的双烯体，因为 s-cis 几何构型占绝对优势，并且反应后一个非芳香起始物转化为芳香产物。

相反的是，双烯中有一个双键是 cis 的是比较差的 Diels-Alder 反应的底物，因为在 s-cis 构型中的立体化学斥力十分明显，致使 s-trans 比例升高，不利于 Diels-Alder 反应。

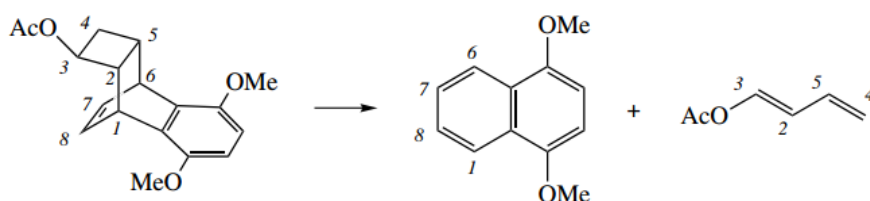


类似地，链状的 2,3-氮杂双烯（吡嗪）中从来没有观察到 Diels-Alder 反应，因为 N 的孤对电子会相互排斥，使 s-cis 构型比 s-trans 构型能量大约高了 16kcal/mol。然而环状的吡嗪是能够发生 Diels-Alder 反应的。



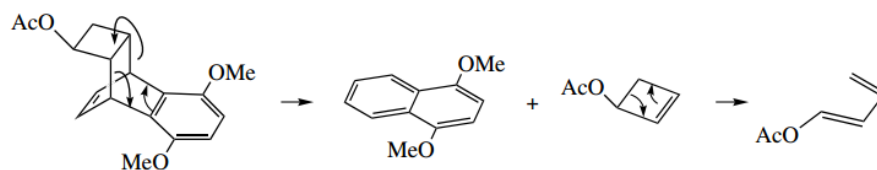
由于 2 个 π 键断裂生成两个 σ 键，Diels-Alder 反应正向通常是放热的，但是逆 Diels-Alder 反应当产物是 N_2 ， CO_2 或者芳香环的时候也很容易发生

例



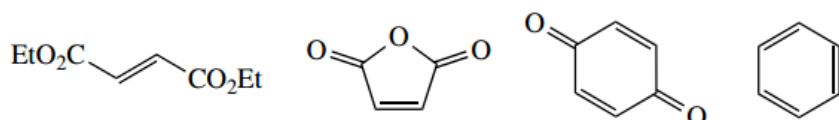
生成的键：无。断裂的键：C1-C2，C3-C4，C5-C6。C1-C2 和 C5-C6 的键在六元环中有

1,3 关系, 也有一个 $C7=C8\pi$ 键在同一个环中与它们是 1,3 关系。因此, $C1-C2$ 和 $C5-C6$ 键可以通过一个逆的 Diels-Alder 断裂得到萘环合环丁烯。 $C3-C4$ 键可以通过一个电环化反应断裂。



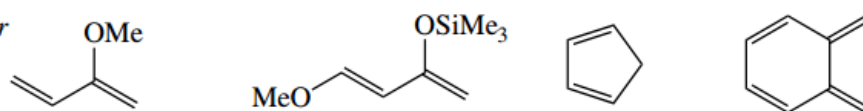
大多数 Diels-Alder 反应通过正常的电子需求发生, 即富电子的双烯 (亲核性的) 与缺电子的亲双烯体 (亲电性的) 反应。亲双烯体可以被羰基, CN , 磺酰基, NO_2 或者其它任何吸电子的基团取代。被两个吸电子取代基取代的亲双烯体 (二乙基反丁烯二酸, 顺丁烯二酸酐, 对苯醌) 是非常好的 Diels-Alder 反应的底物。没有缺电子性的亲双烯体发生 Diels-Alder 反应需要激烈的条件, 即使分子内的反应会使速率加快。然而, 含有张力非常大的双键的化合物 (苯炔, 降冰片二烯), 即使没有吸电子取代基的取代, 也是很好的亲双烯体。烯炔作为亲双烯体比炔烃好, 别的都是相同的。

Good Diels-Alder dienophiles

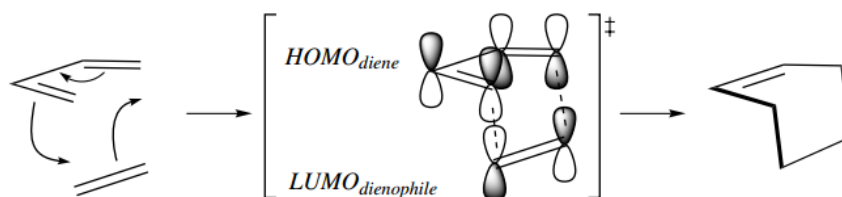


被 RO 或 R_2N 基团取代的双烯 (例如 Danishefsky 双烯, 1-甲氧基-3-三甲硅氧基-1,3-丁二烯) 是很好的 Diels-Alder 反应的底物, 但是烷基取代的双烯甚至丁二烯自身都是很一般的底物。苯是非常差的双烯体, 因为发生环加成反应后会失去芳香性, 而芳香性较差的葱更容易发生 Diels-Alder 反应。再一次地, 环戊二烯和邻二甲苯都是很好的 Diels-Alder 反应的底物。

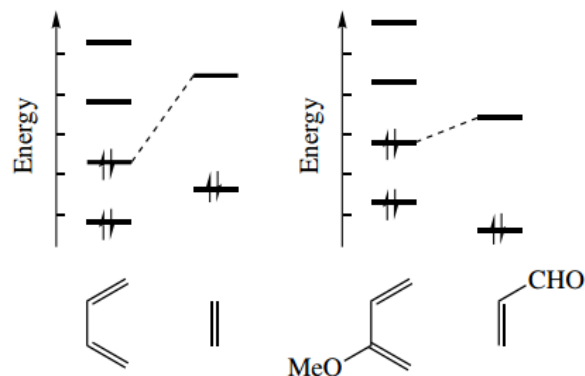
Good Diels-Alder dienes



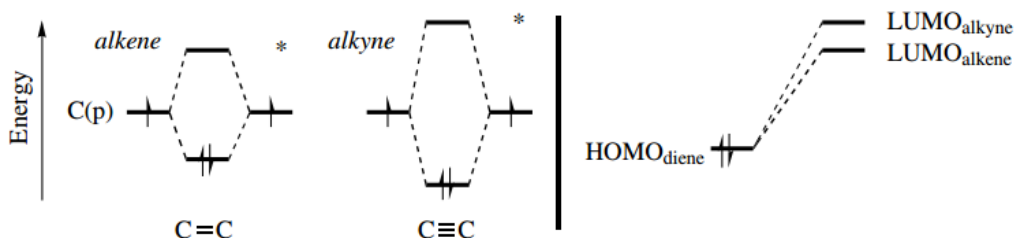
前线 MO 理论能够用来理解 Diels-Alder 反应速率和底物的电子性质有关。在任何一个 Diels-Alder 反应中, 反应速率是由 TS 的能量决定的。在大部分 Diels-Alder 反应的 TS 中, 双烯的 HOMO 和亲双烯体的 LUMO 发生相互作用。



Diels-Alder 反应的 TS 的能量是与 MO 之间的相互作用直接相关的, 也就是两个 MO 之间能量上的不同。MO 之间能量差别越小, 相互作用越强, TS 的能量越低, 反应更快。HOMO_{双烯} 作为一个成键轨道, 在能量上比 LUMO_{亲双烯体} 要低。被给电子取代基取代的双烯使 HOMO_{双烯} 能量升高, 与 LUMO_{亲双烯体} 更接近; 被吸电子基取代的亲双烯体使 LUMO_{亲双烯体} 的能量降低, 与 HOMO_{双烯} 更接近。任意一个使两个轨道能量更接近的取代, 都会加快反应速率。



我们之前提到过，炔烃是比相应取代的烯烃更差的亲双烯体。炔烃中的碳碳三键比相应的烯烃中的碳碳双键要短，使得 C(p)—C(p) 交盖得更好，所以与烯烃相比，炔烃的 HOMO 能量更低，LUMO 能量更高。炔烃的 LUMO 与 HOMO_{双烯} 的作用更差，所以 Diels-Alder 反应的速率更慢。

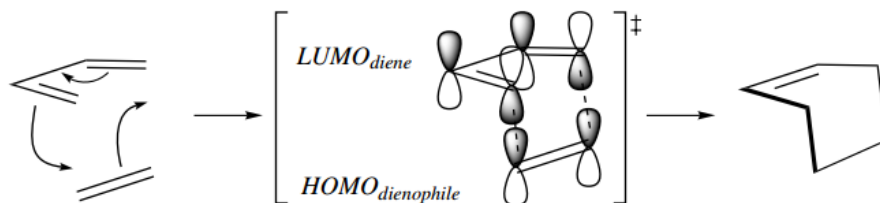


LUMO_{亲双烯体} 的能量也可以用 Lewis 酸催化剂来降低。Lewis 酸与亲双烯体上羰基取代基上的氧配位，降低了 LUMO_{亲双烯体} 的能量，加快了反应速率。Lewis 酸也增强了反应的区域选择性和立体选择性。使用光学活性的 Lewis 酸可以发生立体选择性的 Diels-Alder 反应，不对称 Diels-Alder 反应是研究领域的一个热点。

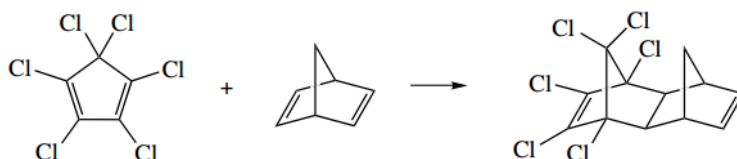
***常见错误提示：**使用 Lewis 酸做催化剂，很容易认为反应机理是酸性的极性机理，其实 Lewis 酸也通常用来催化环加成反应。

注意 Diels-Alder 反应的速率与 HOMO_{双烯} 和 LUMO_{亲双烯体} 的能量匹配是一个动力学效应，不是热力学效应。富电子的双烯和富电子的亲双烯体反应在热力学上是和缺电子的亲双烯体反应一样的，只不过他们没有可观的反应速率。

缺电子性很强的双烯可以与富电子的亲双烯体发生逆电子需求的 Diels-Alder 反应。在逆电子需求的 Diels-Alder 反应的 TS 中起决定性作用的相互作用是 LUMO_{双烯} 和 HOMO_{亲双烯体} 之间的作用。

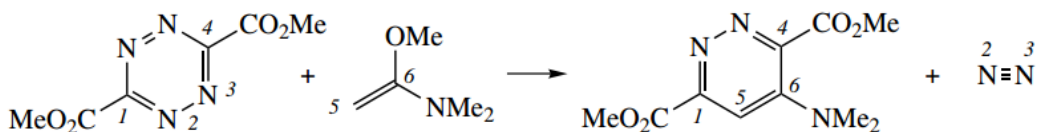


例如，六氯环戊二烯和降冰片二烯很容易发生逆电子需求的反应得到艾氏剂，一种因对环境有污染现在已经禁用的杀虫剂。

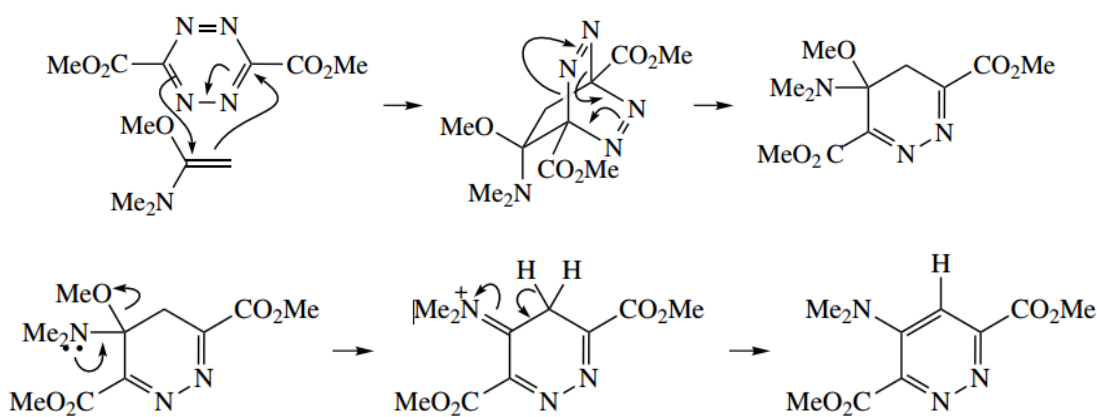


包含 N 或 O 这样的杂原子的双烯和富电子的亲双烯体如烯醇醚，烯胺发生逆电子需求的 Diels-Alder 反应。杂原子 p 轨道相当低的能量明显地同时降低了 HOMO_{双烯} 和 LUMO_{双烯}。

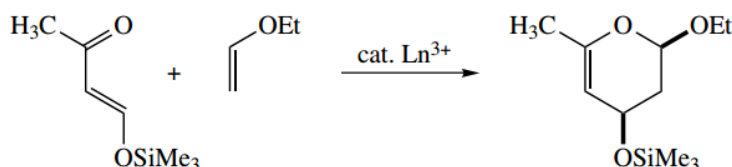
例



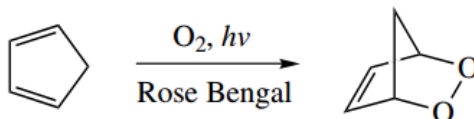
成键：C1-C5，C4-C6，断键：C1-N2，C4-N3，C6-OMe。两个新的 σ 键在一个六元环中，有 1,3-相互关系，说明第一步是 Diels-Alder 反应。Diels-Alder 加成可以发生逆 Diels-Alder 反应断裂 C-N 键得到副产物 N_2 。一步消除反应（可能是 E1）给出观察到的产物。



Lewis 酸催化剂可以更明显地降低杂原子双烯 LUMO_{双烯} 的能量，正如烯醇醚和 α, β -不饱和羰基化合物与烯醇醚的环加成一样。这个反应为合成葡萄糖烯糖，合成多糖中很重要的构造单元—脱水碳水化合物提供了一个重要的途径

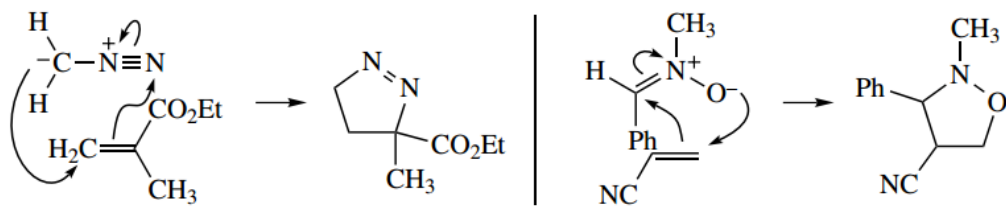


杂原子的亲双烯体例如醛，亚胺也可以发生 Diels-Alder 反应。杂原子的亲双烯体的 MO 能量更低，所以它们可以与富电子的双烯发生正常电子需求的 Diels-Alder 反应。单线态 O_2 (1O_2 , $O=O$) 也可以发生正常电子需求的 Diels-Alder 反应。大气中的 O_2 是三线态的，最好描述为 1,2-双自由基。 1O_2 有一个正常的 $O=O\pi$ 键，没有不成对的电子。三线态 O_2 在光照和光敏剂如玫瑰红的存在下会转化成高能量的单线态。

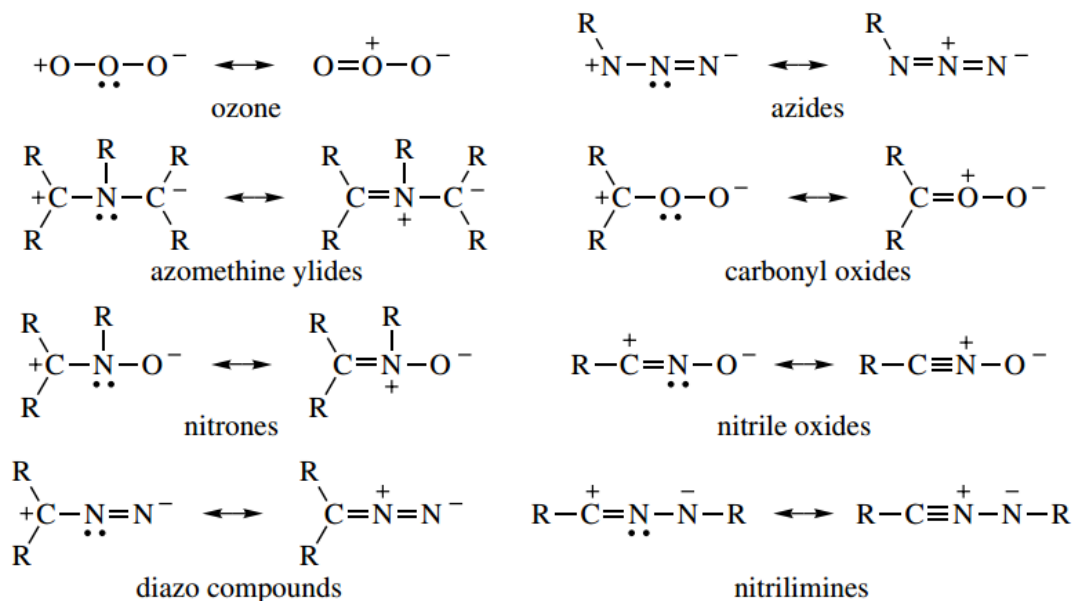


4.3.1.2 其它环加成反应

1,3-偶极体与烯烃和炔烃（亲偶极体）发生 1,3-偶极环加成反应（又叫做[3+2]环加成反应），得到五元杂环。许多农用化学品和药用化学品含有五元杂环，所以偶极环加成反应是合成这些化合物的很重要的方法。

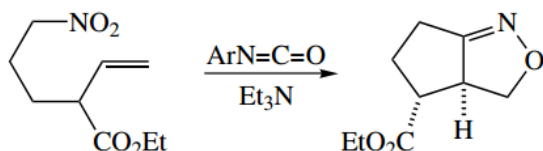


环加成反应的三原子组分，1,3-偶极体，是一个有一端带正电（缺电子的），一端带负电的稳定的共振式。所有常见的 1,3-偶极体在中心都有一个杂原子（N 或 O）来稳定缺电子的末端。

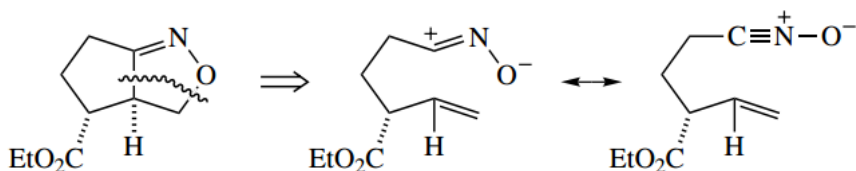


五元杂环产物是鉴定 1,3-偶极环加成反应的关键。许多 1,3-偶极体都不稳定，所以它们都不经分离，通过一系列极性反应生成后直接反应。

例

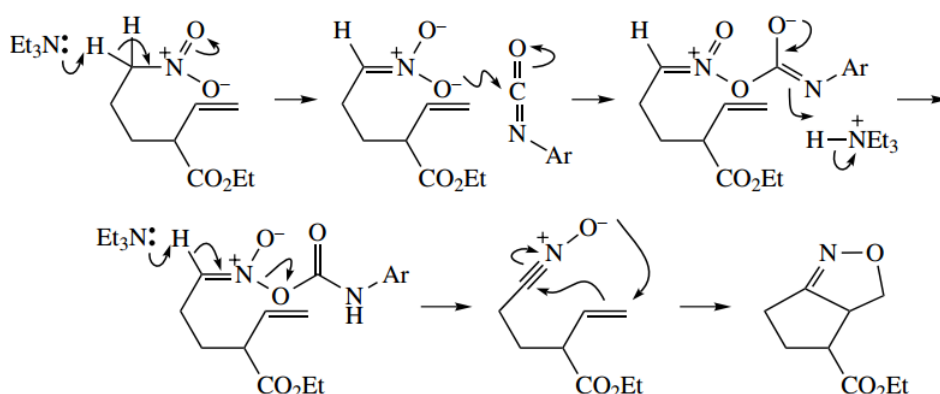


反应生成五元杂环，说明发生了 1,3-偶极环加成反应。什么样的倒数第二个中间体发生 1,3-偶极环加成得到观察到的产物呢？偶极环加成的双原子组分是 $C=C\pi$ 键，所以三原子组分肯定是 C-N-O。偶极体中 C 应该是 (+) 端而 O 是 (-) 端。这个反应的 1,3-偶极体是一个亚硝基，一种不稳定的官能团，必须在反应过程中生成。



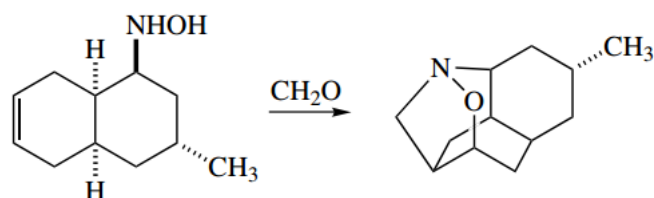
亚硝基是怎么形成的？硝基化合物中必须脱一分子水，并且 N-O 键必须断裂。NO₂ 基团的 O 不是一个离去基团，所以 ArNCO 的作用一定是使其中只有一个 O。硝基化合物的酸性很强 (pKa=9)，所以 Et₃N 的质子化是第一步。O 进攻亲电的异氰酸酯上的 C，N 的质子

化，然后 E2 消除得到亚硝基，发生[3+2]环加成反应得到产物。



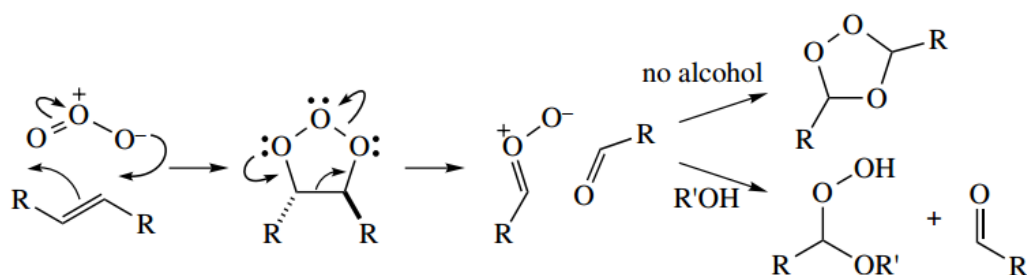
注意这个问题是怎样通过从产物逆推一步解决的。这种技巧解决周环反应的机理是很有用的。

问题 4.8. 画出下面包含一个 1,3-环加成反应的反应机理。提示：在正向推导之前先从产物逆推。



1,3-偶极体对于富电子和缺电子的亲偶极体的选择性是很复杂的。非常缺电子的偶极体例如臭氧与富电子的亲偶极体反应最快，但是与缺电子的亲偶极体反应慢。其它的偶极体，例如叠氮化物，与非常缺电子的和非常富电子的亲偶极体反应很快，与电子性质处于中间位置的反应慢。这种“U”形的反应性源于随着亲偶极体变得更缺电子，反应由 $LUMO_{\text{偶极}}/HOMO_{\text{亲偶极体}}$ 控制和由 $HOMO_{\text{偶极}}/LUMO_{\text{亲偶极体}}$ 控制发生了交叉。在电子性质处于中间位置的底物中， $HOMO_{\text{偶极}}/LUMO_{\text{亲偶极体}}$ 和 $LUMO_{\text{偶极}}/HOMO_{\text{亲偶极体}}$ 相互作用都不是很强，所以反应慢。

臭氧和烯烃的反应是最有用的 1,3-偶极环加成反应之一。臭氧与烯烃发生[3+2]环加成反应得到 1,2,3-三氧杂化合物，很快会通过逆[3+2]环加成反应得到羰基氧化物和醛。当臭氧解在醇中反应时，醇与羰基氧化物发生加成得到羟基过氧酯。如果没有醇，羰基氧化物与醛发生另一个[3+2]环加成反应得到 1,2,4-三氧杂化合物。



1,2,4-三氧杂化合物是不能分离的，但是它们在缓慢加热时会发生爆炸。1,2,4-三氧杂化合物和羟基过氧酯通常都不分离出来，它们会通过三种方式中的一种分解：温和还原 (Me_2S , Ph_3P , H_2 和 Pd , 或 Zn/HCl) 得到两个醛；强烈还原 ($NaBH_4$ 或 $LiAlH_4$) 得到两个醇，或者氧化 (H_2O_2 和酸) 得到两个羧酸（显然，如果烯烃是 3 或 4 取代的，那么就不会观察到醛而是酮。）。现在 Me_2S 还原是使用最广泛的方法，因为它以高收率得到最有价值的产物(醛)，

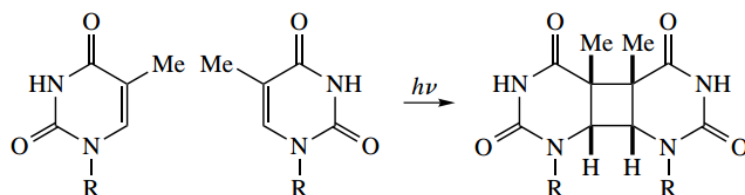
而且副产物 (DMSO) 很容易除去。

问题 4.9. 画出 Me_2S 和 1,2,4-三氧杂化合物反应得到两个醛的反应机理

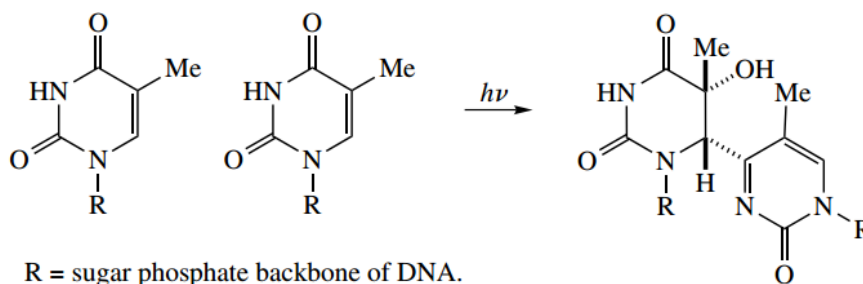
[2+2]环加成反应是应用很广泛的。基本上有三种[2+2]环加成反应: 当反应用光催化时, 一个反应物是烯酮 ($\text{R}_2\text{C}=\text{C}=\text{O}$), 另一个反应物是异氰酸酯 ($\text{RN}=\text{C}=\text{O}$)。或者当一个反应物在碳和重元素有 π 键时 ($\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$, $\text{Cp}_2\text{Ti}=\text{CH}_2$)。

烯烃的[2+2]光照环加成反应广泛用于合成环丁烯, 反应能够正向进行因为产物不能吸收反应物可以吸收的波长的光。在 Paterno-Büchi 反应中, 双原子组分中一个是酮或醛, 而不是烯烃。这些反应为什么需要光照才能进行, 稍后会进行讨论。

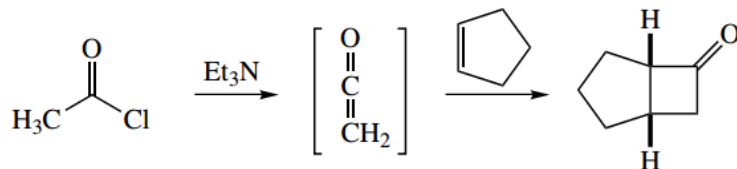
光催化的[2+2]环加成反应能够在生物体内发生。两个相邻的 DNA 胸苷残基可以发生[2+2]环加成反应得到胸苷二聚体。DNA 修复酶检测二聚体, 通常会修复它, 但是有时它会出错, 发生变异, 变异会导致皮肤癌。阳光对于你的健康是必须的 (因为麦角固醇到前钙化醇的电环化开环反应), 但是不要过多的光照!



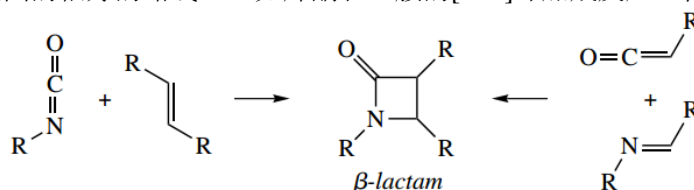
问题 4.10. 之前展示出的胸苷二聚体是通过两个 π 键的[2+2]环加成反应得到的。一个不同的, 可能变异程度更大的胸苷二聚体是通过另一个不同的[2+2]环加成反应得到的。给第二种胸苷二聚体的形成画出合适的机理。



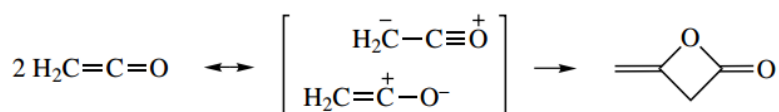
烯酮-烯烃加热是发生环加成反应得到环丁烯酮。大部分烯酮在动力学上都是不稳定的, 所以他们通常在反应过程中生成, 酰氯发生 E2 消除 HCl 或者 α -重氮酮的 Wolff 重排 (见第二章) 都可以得到烯酮。



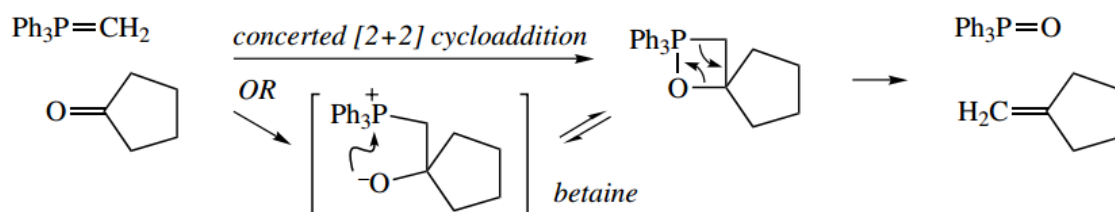
其它的累积双烯化合物例如异氰酸酯 $\text{RN}=\text{C}=\text{O}$ 在加热时也能发生[2+2]环加成反应。异氰酸酯和烯烃的[2+2]环加成反应是一个合成 β -内酰胺, 一种在盘尼西林和头孢菌素抗体中很关键的官能团的很好的路线, 正如烯酮和亚胺的[2+2]环加成反应一样。



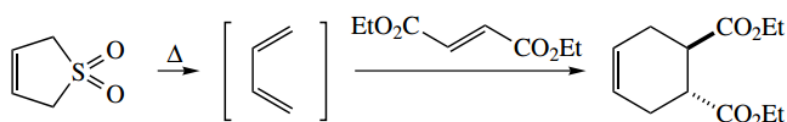
烯酮在没有其它底物时会通过[2+2]环加成反应发生二聚。富电子的 C=C π 键和缺电子的 C=O π 键发生反应得到 β -内酯。



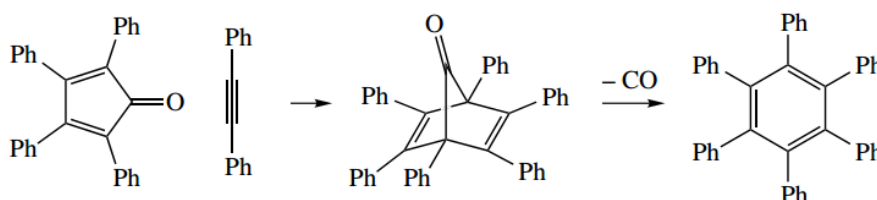
第三种[2+2]环加成反应最重要的例子是 Wittig 反应 ($\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2+\text{R}_2\text{C}=\text{O} \rightarrow \text{Ph}_3\text{P}=\text{O}+\text{R}_2\text{C}=\text{CH}_2$)。Wittig 试剂与酮加成得到磷氧化物，或是通过协同的[2+2]环加成反应，或是通过一个两步包含一个内铵盐类似物中间体的极性过程发生。之后磷氧化物发生逆[2+2]环加成反应得到 $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ 和 $\text{R}_2\text{C}=\text{CH}_2$ 。



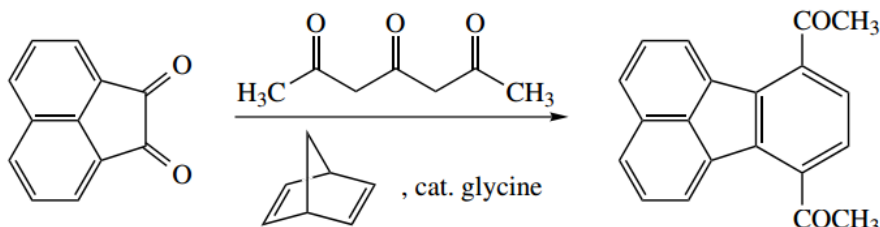
也有其它类型的环加成反应。[4+1]环加成反应，一个螯键反应，通常在熵驱动下发生逆反应。环丁烯砜发生逆[4+1]环加成反应生成 SO_2 和能够与亲双烯体发生 Diels-Alder 反应的 1,3-丁二烯。使用环丁烯砜比使用 1,3-丁二烯自身更方便，因为后者是容易聚合的气体。



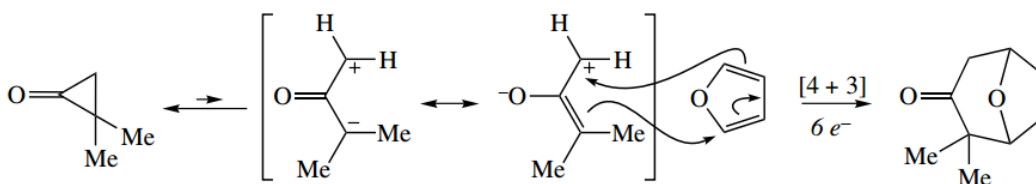
环戊二烯酮也很容易发生 Diels-Alder 反应，因为 s-cis 构型占绝对优势，并且它是反芳香性的。取代的环戊二烯酮和炔烃在 Diels-Alder 反应后会立刻发生逆[4+1]环加成反应生成 CO 和一个芳香性的化合物。



问题 4.11. 一个环戊二烯酮是下面反应中环加成反应和逆环加成反应中组合的起始点，画出合理的机理。提示：数出原子的个数并画出副产物！



卡宾和烯炔的[2+1]环加成反应得到环丙烷在第二章中已经讨论过。其它的环加成反应比较少见，尽管[4+3]，[4+4]，[6+4]，[8+2]和其它的环加成反应显然存在。[4+3]环加成反应特殊地需要一个丙炔基阳离子作为 3 原子组分和一个富电子的双烯作为 4 原子组分。



下面是一些鉴别环加成反应的重要方法：

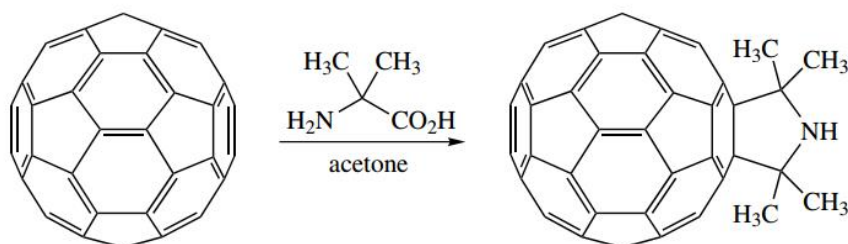
所有的环加成反应（除了螯键反应）都在两个 π 体系的末端形成两个新的 σ 键。

如果你看到一个新的包含两个有 1,3-关系的新形成的键和一个 π 键的六元环，想想 Diels-Alder！一个六元环和芳环并联通常是通过一个二亚甲基苯和一个亲双烯体的 [4+2] 环加成反应，或者是苯炔和 1,3-二烯的 [4+2] 环加成反应得到的。

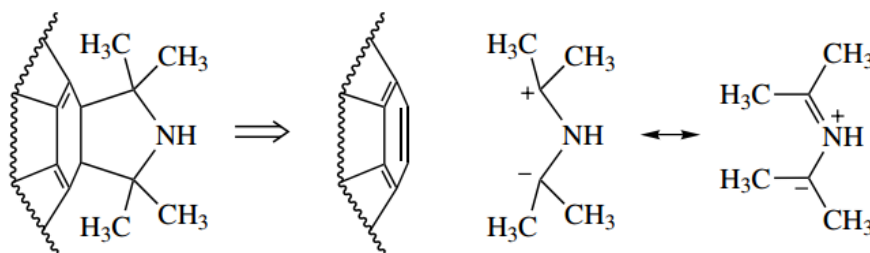
如果你看到一个五元杂环，特别是包含一个 N，想想 1,3-偶极环加成反应！环上杂原子中的一个 1,3-偶极的中心原子。

如果你看到一个四元环，想想 [2+2] 环加成反应，特别是这个环时环丁烯酮（烯酮）或者需要光照（光照允许的反应）。烯酮和其它的累积二烯化合物很容易发生 [2+2] 环加成反应。一个氧杂环丁烷（包含一个 O 的四元环）大都是通过羰基化合物和烯烃发生 [2+2] 光照环加成反应得到的。

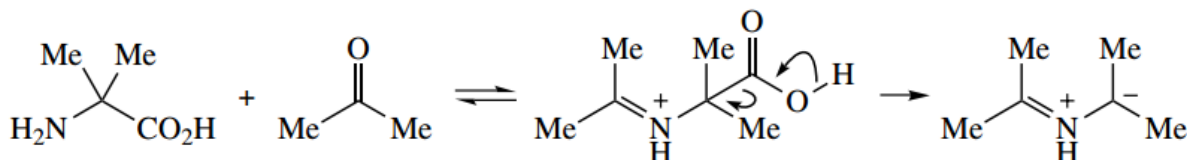
例



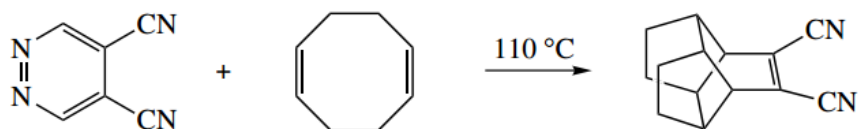
形成一个五元杂环，说明发生了 1,3-偶极环加成反应。一个 1,3-偶极几乎总是在 2 位包含一个杂原子，并且这里的杂环只有一个杂原子，所以 1,3-偶极肯定是氮杂叶立德。



氮杂叶立德肯定是通过氨基酸和丙酮形成的。简单来说，氨基和丙酮发生缩合得到一个亚胺离子，脱去二氧化碳得到 1,3-偶极，与 C_{60} 发生 [3+2] 环加成反应得到观察到的产物。到现在你应该能够写出亚胺离子形成的机理了。

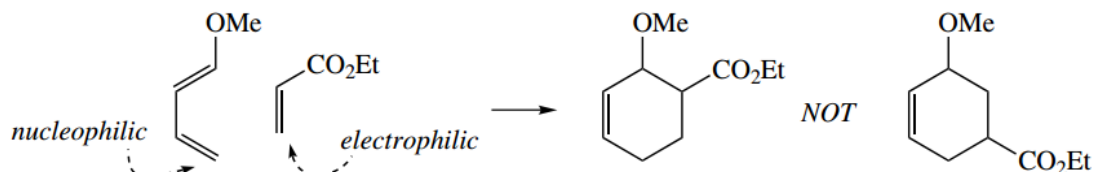


问题 4.12. 下面的反应是通过一系列的环加成和逆环加成反应发生的，画出合理的机理。

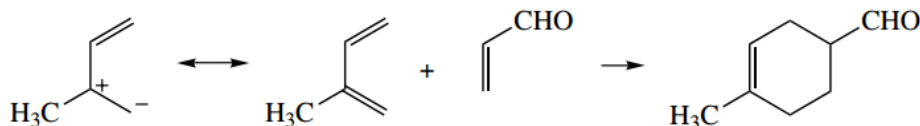


4.3.2 区域选择性

在 *trans*-1-甲氧基丁二烯和丙烯酸乙酯的 Diels-Alder 反应中, 1,2 和 1,3 取代的产物理论上都可以观察到。1,3-二取代的化合物在热力学上更稳定(更小的立体化学斥力), 但是动力学产物是 1,2-二取代的化合物。最简单的解释这个现象的方法是注意双烯的 C4 是亲核的, 亲双烯体的 C2 (β 碳) 是亲电的, C4 双烯和 C2 亲双烯体的结合得到观察到的产物。



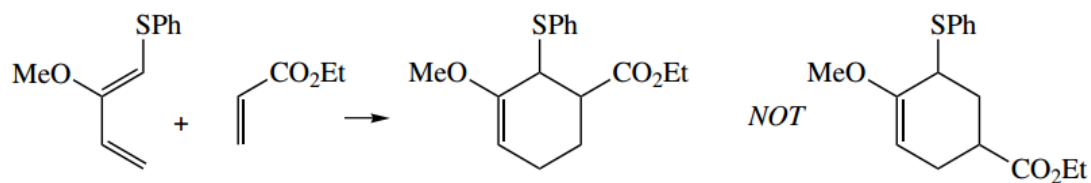
同样的解释可以说明异戊二烯和丙烯醛的反应结构。在这里尽管双烯是 2 取代的, C1 双烯是亲核的, 与 C2 亲双烯体结合得到观察到的产物。



事实上, 由于大部分 Diels-Alder 反应都是亲核性的双烯和亲电性的亲双烯体反应, 下面的规则可以归纳成: Diels-Alder 反应能够使双烯上给电子能力最强取代基的和亲双烯体上吸电子能力最强的取代基处于六元环的邻位或对位。这个“邻对位规则”错误地使用了只在苯环上使用的邻位和对位术语, 但是它可以让人很容易记住这些反应的区域选择性。

分子内的环加成反应的区域选择性更多地取决于底物中的几何张力而不是电子效应。

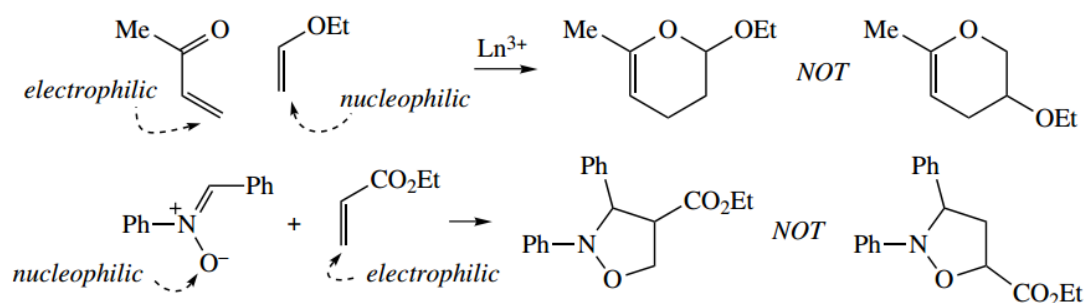
有时, 邻对位规则不能很好地使用, 特别是双烯上两个取代基有竞争导向的能力时。例如, 被 PhS 取代的 C1 双烯导向性比被 MeO 取代的 C2 双烯更强。经过共振的讨论, 反应情况是相反的, MeO 是比 PhS 更好的共振给电子体。



能够解释结果的唯一途径是看双烯 HOMO 轨道的系数和亲双烯体 LUMO 轨道的系数。当双烯的 p 轨道分别以成键和反键的方式形成 HOMO 和 LUMO 时, 它们对于两个 MO 的贡献是不同的(除非亲双烯体是对称的)。(这情况和 C (sp^3) 与 O (sp^3) 形成一个 σ 键时一样, O (sp^3) 对于形成 σ 键贡献更多, 而 C (sp^3) 对于 σ^* 贡献更多。) Diels-Alder 反应使在双烯 HOMO 中比例最大的末端和亲双烯体 LUMO 中比例最大的末端发生相互作用。在双烯 C1 和 C4 上取代对轨道系数的影响比在 C2 或 C3 上更大。对于简单的双烯, 轨道系数的讨论结果通常和邻对位规则的结果相同—双烯上吸电子最强的取代基和亲双烯体上给电子最强的取代基在产物中处于“邻位”或“对位”—但是轨道系数规则能够解释许多通过观察共振不能解释的情况。

类似地, 逆电子需求的 Diels-Alder 反应, 即 1,3-偶极环加成反应等的立体选择性也可用共振式和轨道系数讨论来解释, 尽管确定 1,3-偶极哪一端是亲核的, 哪一端是亲电的较困

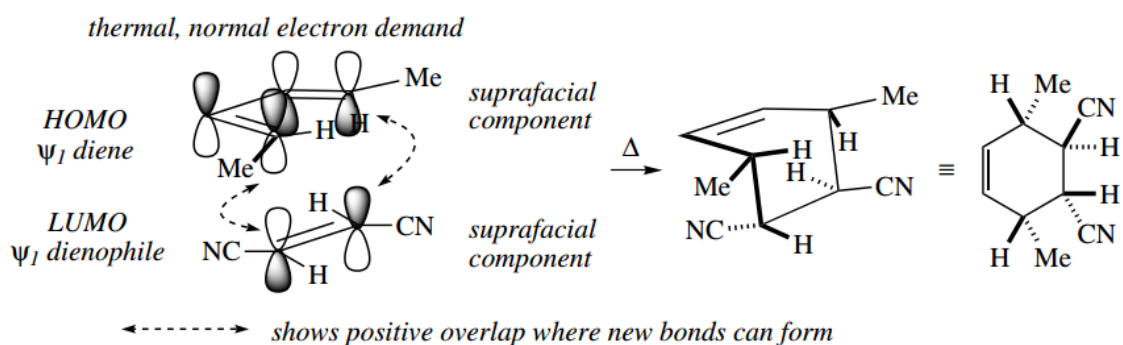
难。在硝酮 ($R_2C=NRO$) 中, O 是亲核端, 所以它和亲偶极体的亲电端反应。



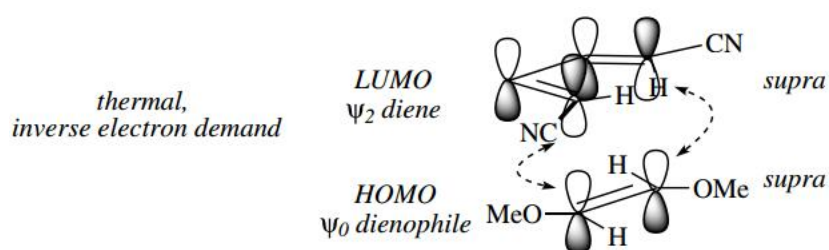
轨道系数讨论的问题在于它需要计算, 而共振式讨论只需纸和笔就可以。另一方面来说, 近年来个人电脑功能的增强使每个人都有可能做简单的轨道系数计算。

4.3.3 立体特异性

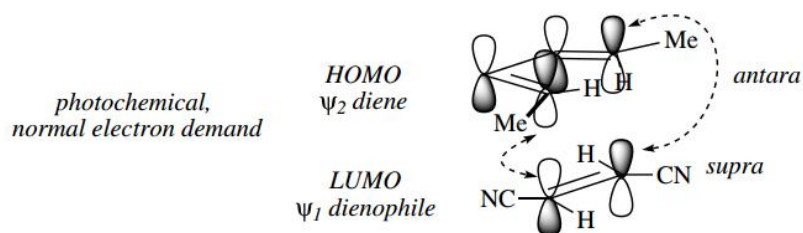
有些环加成反应加热时进行, 而另一些需要光照。一些环加成反应需要光照可以通过讨论两个反应组分的 MO 的相互作用来解释。前线分子轨道理论指出, 环加成反应的反应速率取决于一个组分的 HOMO 和另一个组分的 LUMO 之间的相互作用的强度。在正常电子需求的 Diels-Alder 反应中, HOMO_{双烯} (Ψ_1) 和 LUMO_{亲双烯体} 发生相互作用 (Ψ_1)。当两个反应组分从 π 体系的同一个面反应时 (同面), 在两个 σ 键形成的位置有正的相互作用。



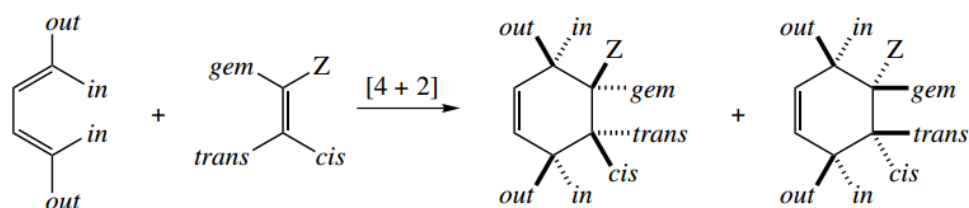
在逆电子需求的反应中, LUMO_{双烯} (Ψ_2) 和 HOMO_{亲双烯体} (Ψ_0) 发生相互作用。同样的, 当两个反应组分同面反应时在两个 π 体系的末端有正的相互作用。



相反的是, 在光照条件下的正常电子需求的反应, HOMO 由 Ψ_1 变为 Ψ_2 。在这种情况下, 只有一个 π 组分异面反应, 才能在 π 体系的末端有正的相互作用。这种情况在几何上是很难以实现的, 所以 6 电子的环加成反应光照下不能发生。

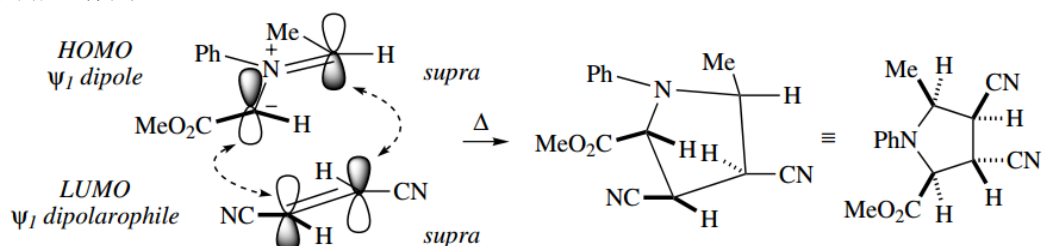


同面反应时一个反应组分的取代基之间的立体化学关系得到保留，互为 *cis*（或 *trans*）关系的基团在产物中变为 *cis*（或 *trans*）。两个外组的基团变成互为 *cis* 关系，正如反应之前。因为一个非对映异构体的起始物得到一个非对映异构体的产物，所以环加成反应是立体特异性的。

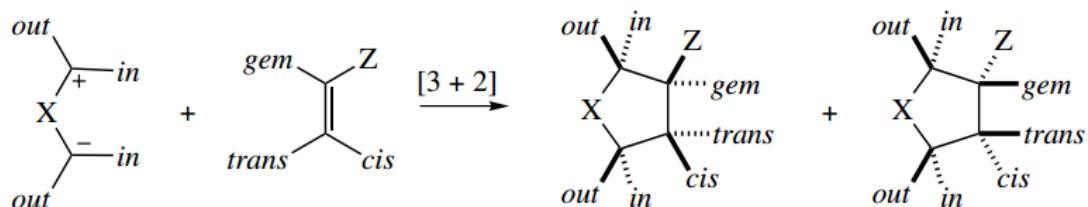


注意产物中两个立体异构体和 Woodward-Hoffmann 规则预测的结果一致。Woodward-Hoffmann 规则能让你预测同一反应组分中的取代基在反应后的立体化学关系，但不能预测不同反应组分中取代基的立体化学关系。后者预测的方法稍后会进行讨论。

[2+2]环加成反应能画出类似的图，这些 6 电子的反应要么是 HOMO_{偶极体}/LUMO_{亲偶极体} 控制的，要么是 HOMO_{亲偶极体}/LUMO_{偶极体} 控制的。任意一种情况都是在同面反应时末端会有最强的相互作用。



在 Diels-Alder 反应中，两个反应物的立体化学在产物中都得到保留。亲偶极体中两个外组的基团在产物中变为 *cis*，亲偶极体的取代基之间的立体化学关系在产物中得到保留。

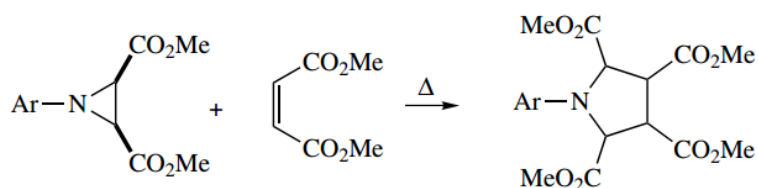


1,3-偶极体的取代基哪个是内组，哪个是外组的比 1,3-二烯中更难判断。偶极体的三个原子形成一个弧，末端取代基指向弧的凹面的是内组，指向弧的凸面的是外组。

1,3-偶极体组分只有在两个末端都是 C (sp²) 时（例如在羰基叶立德和亚胺叶立德中）同面关系变得重要，如果一端为 N, O 或 C (sp)，那么在偶极或环加成中就没有立体化学关系了。

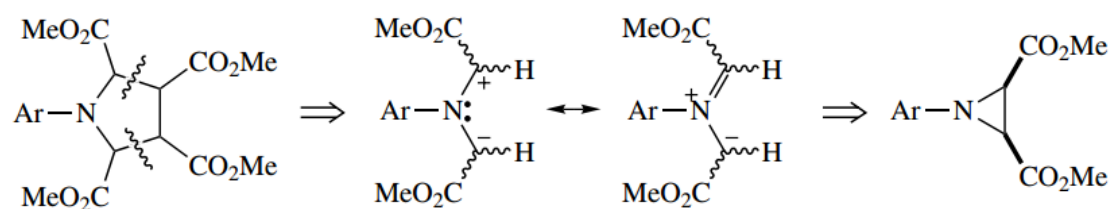
例

预测下面反应产物的立体化学。

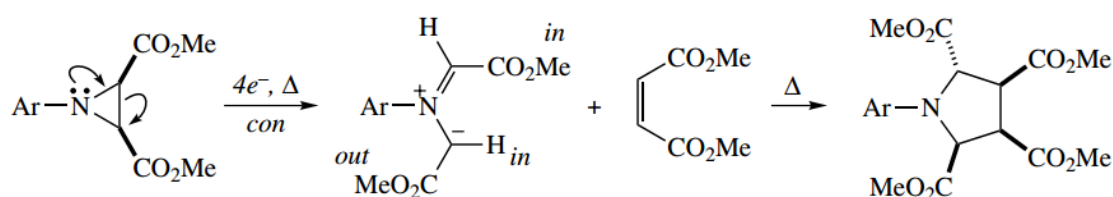


产物很明显是通过[3+2]环加成反应生成的，断裂相应的键，能够逆推到可通过氮杂环

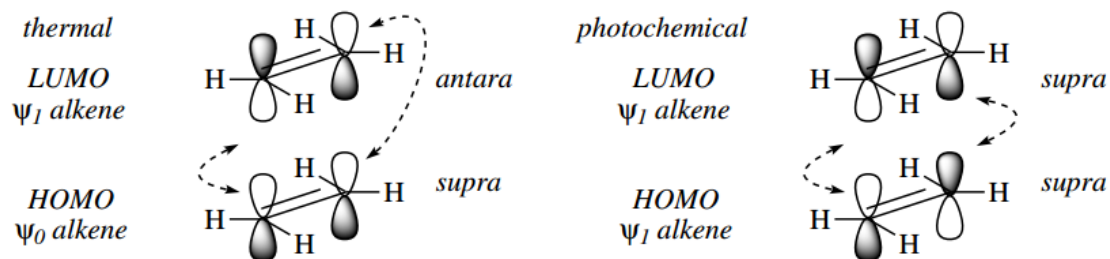
丙烷的电环化开环反应得到的氮甲基叶立德中间体。



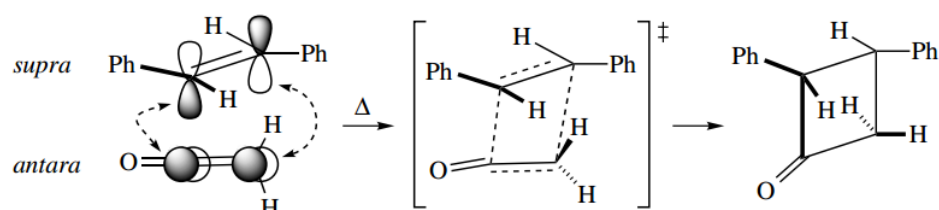
至于立体化学，氮杂环丙烷电环化开环反应是一个四电子的反应所以在加热条件下是顺旋的，一个 CO_2Me 基团在内组，一个在外组。[3+2]环加成反应同面反应的特征意味着在产物中这两个基团变为 *trans* 关系。当然，两个亲偶极体的酯基保持它们的立体化学。产物中酯基的方向是“下，上，上，上”（或是一反）。



在加热条件下，[2+2]环加成反应的 TS 是由一个组分的 Ψ_1 (LUMO) 和另一个的 Ψ_0 (HOMO) 组成的。只有当一个组分是异面反应时两个 π 体系的末端的轨道才会有正的重叠，这个方向在几何上是很难达到的，所以[2+2]环加成反应不能在加热下进行。然而，在光照条件下，一个组分的电子从 Ψ_0 激发到 Ψ_1 。现在的 HOMO-LUMO 相互作用是光激发的组分的 Ψ_1 和没有被激发的组分的 Ψ_1 之间的相互作用，所以在 TS 中两个组分都能同面反应。事实上，大部分烯炔和羰基的[2+2]环加成反应是只能通过光照发生的。

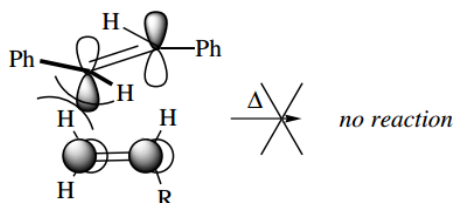


有三种[2+2]环加成反应是在加热条件下就能进行的。烯酮 ($\text{R}_2\text{C}=\text{C}=\text{O}$) 和烯炔在加热条件下可以发生协同的环加成反应，因为烯酮可以异面地与只能同面反应的烯炔发生反应。烯酮两个 $\text{C}=\text{C}\pi$ 键的末端从 π 键两个不同的面发生反应，在两个 π 体系的末端同时产生正的重叠。烯酮异面反应的特性对其立体化学没有影响，但是和烯酮发生[2+2]环加成反应的烯炔，由于同面反应在产物中保持其立体化学。

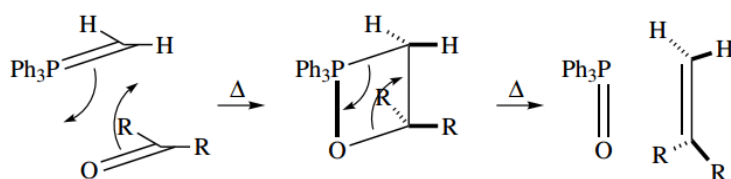


为什么烯酮可以异面反应但是烯炔不能呢？毕竟烯酮异面反应的 π 键在烯炔中也存在。

在烯酮中，一个 C 原子只有一个不需求立体化学的 O 原子与之相连，一般的烯烃在两个异面组分的末端都有需求立体化学的取代基。烯烃中一个异面的取代基在 TS 中直接阻挡了另一个烯烃与之反应的途径，在立体化学上阻止了反应的发生。



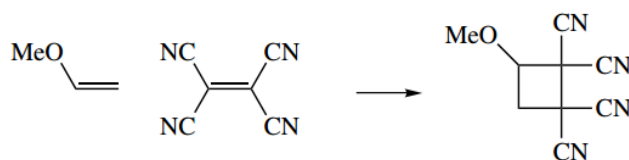
第二种能在加热下发生的[2+2]环加成反应是当一个 π 键中的原子有重原子时，比如在 Wittig 反应中。Wittig 反应的第一步实际上是否是通过协同的机理发生的还有待讨论，但是在这里的重点是协同的机理是可能合理的。另外，对于第二步反应是协同的逆[2+2]环加成反应的机理是没有争论的。



为什么 Wittig 反应中[2+2]环加成反应和逆环加成反应在加热时不是禁阻的？Woodward-Hoffmann 规则中提到反应物中的 MO 是像我们讨论过的那样不匹配的，反应的 TS 能量非常高，所以反应是“禁阻”的。理论上，在高温下甚至禁阻的反应也可以有效地发生，这个方法不行的原因是通常在远低于禁阻的反应发生的温度时，其它的反应便已发生。（然而，甚至一个只包含 $C=C\pi$ 键的对称禁阻的反应，如果特别有利，就像 Dewar 苯变为苯的电环化开环反应一样，也是可以发生的。）现在，Wittig 反应在一般温度下可以发生，因为当 π 键连接的比 C, N, O 更重的元素出现在周环反应中时，除了 MO 对称性的匹配，其它的因素对 TS 能量的影响变得更重要了。换句话说，Wittig 反应协同的机理是 Woodward-Hoffmann 对称性规则禁阻的，但禁阻程度不如 $C=C$ 和 $C=O\pi$ 键的[2+2]环加成反应。其它的因素，包括组成 $C=P\pi$ 键的轨道重叠较差，使 π 键能量较高，而 P-O 键能量很低，降低了 Wittig 反应 TS 的过渡态，以至于在一般温度下即可进行。

金属叶立德 ($M=CR_2$) 与烯烃在烯烃复分解反应（见第六章）和其它类似的反应中发生热允许的[2+2]环加成反应。

第三种热允许的[2+2]环加成反应，是一个非常富电子的烯烃和一个非常缺电子的双烯的反应。这些反应几乎显然是通过双离子或者双自由基中间体分步进行的，所以它们不是周环反应，不违反 Woodward-Hoffmann 规则。分步机理的[2+2]环加成反应是没有立体特异性的。

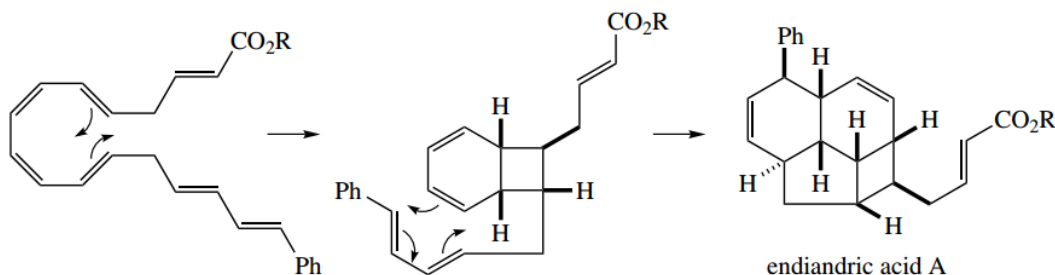


总的来说，大部分[2+2]环加成反应是光照下的唯一的共轭的加热下进行的[2+2]环加成反应中必须包含烯酮或者其它累积二烯，或者 π 键中含有重原子如 P 或者金属。

***常见错误提醒：**如果一个热允许的[2+2]环加成反应的反应物不包含在这些情况中，那么环加成一定是通过一个分步的机理进行的。

例

指出两个原因为什么下面生成土楠酸 A 的机理是不合理的。



理由 1: 如果组分中没有烯酮或者含有重原子, [2+2]环加成反应是不会在加热条件下进行的。这个反应没有用特殊的光照, 周围的光是不足以促使[2+2]环加成反应发生的。理由 2: 参与上面提出的[2+2]环加成反应的两个 π 键都是 transH 取代的, 但是在产物中, 两个环丁烷底部的 H 原子是 cis 的, 所以, 一个 π 键必须异面反应, 在几何上是不可能的。

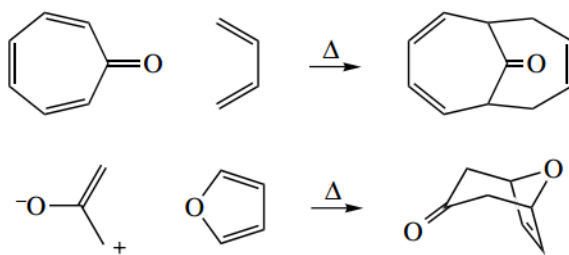
环加成反应的 Woodward-Hoffmann 规则如下所示 (表 4.4)。当两个环加成反应的组分包含奇数对电子时在加热条件下发生同面加成; 在光照条件下, 一个组分肯定是异面反应。当两个环加成反应的组分包含偶数对电子时在光照条件下发生同面的加成; 在加热条件下, 一个组分肯定是异面的。

TABLE 4.4. Woodward-Hoffmann Rules for Cycloadditions

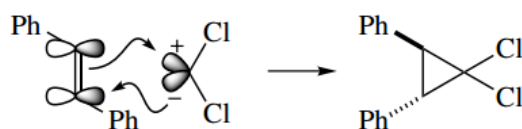
Number of electron pairs	Δ	$h\nu$
Odd	suprafacial-suprafacial	suprafacial-antarafacial
Even	suprafacial-antarafacial	suprafacial-suprafacial

光照下的同面-异面反应是非常罕见的因为几何上更简单的加热条件下的反应更容易发生。

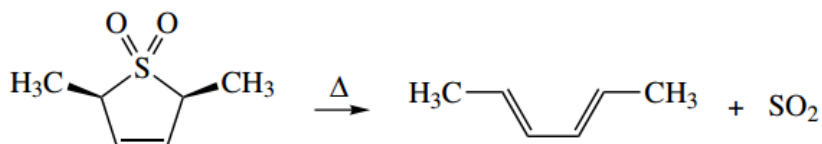
问题 4.13. 按照 Woodward-Hoffmann 规则, 下面的加热条件下的[6+4]环加成反应和加热条件下的[4+3]环加成反应的面反应性是怎样的?



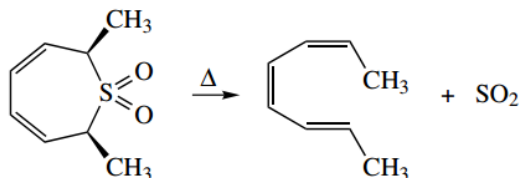
Woodward-Hoffmann 规则在螯键反应中就不能直接应用了。在卡宾和烯烃的[2+1]环加成反应中, 烯烃的立体化学在产物中得到保留, 所以烯烃一定是同面反应的。根据 Woodward-Hoffmann 规则, 在这个加热条件下的 4 电子反应中卡宾必须异面反应。但是, 这对于一个没有 π 体系的物质是很难说明的。



逆[4+1]环加成反应对于 4 电子的单元是同面反应的, 所以末端碳取代基是 cis 关系的在产物中是外组的。单原子组分一定是同面反应的, 但是和上一个例子相同, 对于一个没有 π 体系的物质是很难说明的。

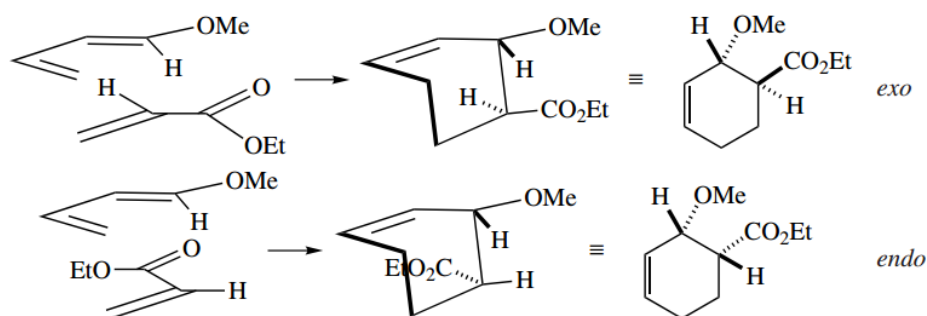


不是所有的螯键反应中较大的组分都是同面反应的。在下面的逆[6+1]环加成反应中，cisMe 基团在产物中分别变为内组和外组的，像这样的结果很难解释或提前预测。



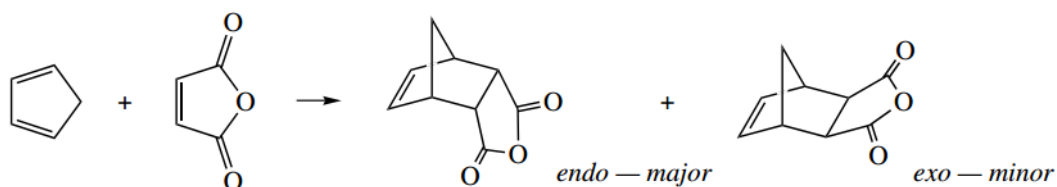
4.3.4 立体选择性

考虑 1-甲氧基丁二烯和丙烯酸乙酯之间的 Diels-Alder 反应。主产物在相邻的 C 原子上有 MeO 和 CO₂Et 基团，一个立体特异性的反应对于每一个组分给出 cis 或者 trans 的产物。显然得到取代基是 trans 关系的 TS 立体化学斥力最小，所以一般都推测得到的大部分产物是 trans 的。然而，主要的产物是基团处于 cis 关系的。

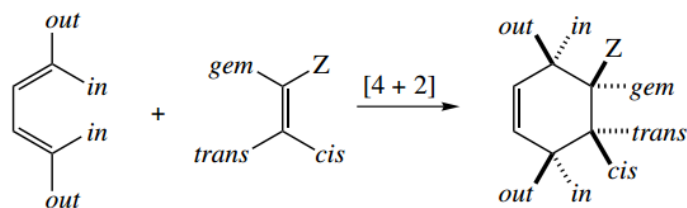


Diels-Alder 反应一般经历亲双烯体上吸电子能力最强的基团是内型，也就是处于双烯的下方的，而不是指向它的反方向的 TS。这个现象就是我们所说的内型规则。

环戊二烯和亲双烯体通过 Diels-Alder 反应得到降冰片烯是研究最早的反应之一。事实上总是得到内型的降冰片烯（亲双烯体上的取代基与两个碳原子的桥为 cis 关系），就是内型规则。后来内型规则拓展到没有环戊二烯的 Diels-Alder 反应，并且术语内型和外型也改变了意思。

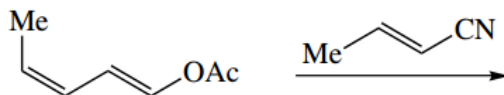


外-内-cis 规则是画出符合内型规则的 Diels-Alder 反应产物的工具。第一个词是指在双烯末端的取代基的方向；第二个词是指的亲双烯体上取代基（通常是吸电子能力最强的）。第三个词给出了这两个基团在产物中的立体化学关系。可以将前两个词中的一个变成相反的词，只要第三个词也变化：外-外-trans，内-内-trans，内-外-cis。为了使用外-内-cis 规则，你必须确定亲双烯体上哪一个基团是内型基团，这样使用该规则给出住产物的立体化学。

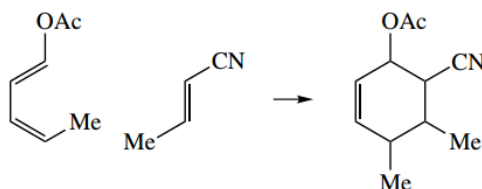


例

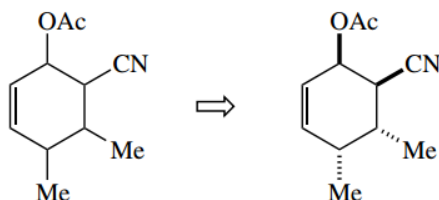
预测下面的 Diels-Alder 反应的主产物的立体化学。



首先重画起始物的结构，使他们在正确的构型（双烯为 *s-cis* 式）和相同的方向上。排列两个反应物使双烯上给电子能力最强的基团与亲双烯体上吸电子能力最强的基团为 1,2 或 1,4 关系。然后画出没有标出立体化学的产物。

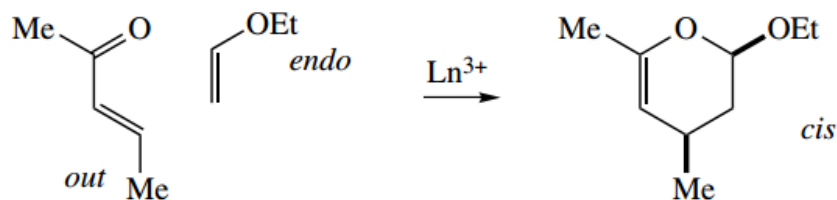


立体化学：双烯体上吸电子能力最强的基团为内型，然后根据外-内-*cis* 规则，OAc 和 CN 基团在产物中为 *cis* 关系。Diels-Alder 反应同面-同面反应的特征使双烯上两个外组的基团在产物中变为 *cis* 关系，而亲双烯体上的立体化学在产物中得到保留。所以 OAc 基团（外组）和与之相反的 Me 基团（内组）在产物中为 *trans* 关系，相邻的 CN 基团和 Me 基团在产物中变为 *trans* 关系将 OAc 基团画在上面（或者下面，没有关系），然后剩下的立体化学如下所示：



***常见错误提醒：** 确保在重画反应物时保留三个 π 键的立体化学！当给出的双烯为 *s-trans* 构型时，就像之前的那个例子，很多人在重画其结构为 *s-cis* 时会改变其 π 键的构型。这样一个正确的外-内-*cis* 规则就得到了一个错误的答案，这个常见的错误可以通过遵守 Grossman 规则来避免。

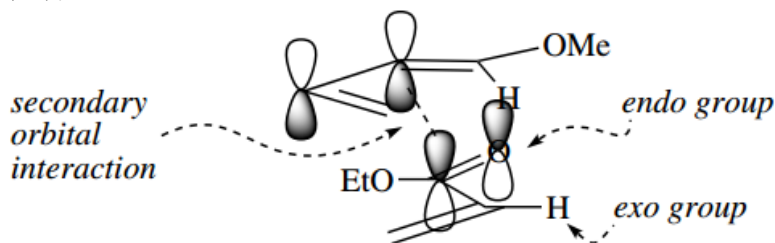
内型规则也同样适用于逆电子需求的 Diels-Alder 反应。在这些反应中，亲双烯体上给电子能力最强的基团为内型，而且外-内-*cis* 规则也适用。



内型/外型的比例很大程度上取决于反应条件和底物。当适用 Lewis 酸催化 Diels-Alder 反应时比例上升，倾向于内型产物；立体化学上的斥力可以使外型产物的比例增加。在分子

内的 Diels-Alder 反应中，影响这个比例最大的因素是构型的倾向，得到内型为主或外型为主的产物取决于反应条件和特殊的底物。

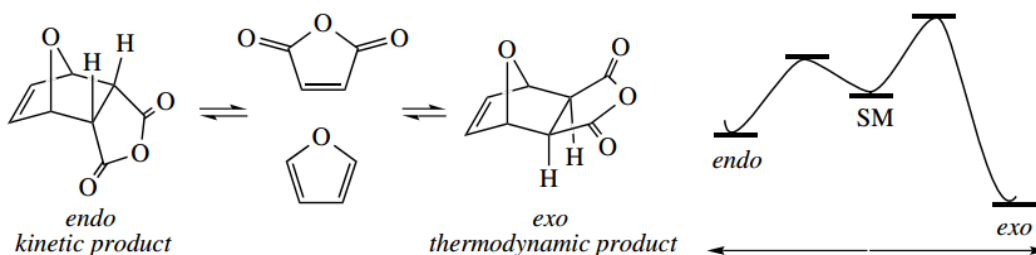
为什么立体化学斥力更大的 TS 在能量上更低呢？大多数人接受的解释是次级轨道相互作用。在更拥挤的反应途径中，亲双烯体羰基的轨道能和双烯 C2 的轨道发生相互作用。内型 TS 的次级轨道相互作用在能量上更有优势，所以动力学产物是更拥挤的，热力学上稳定性较差的内型产物。



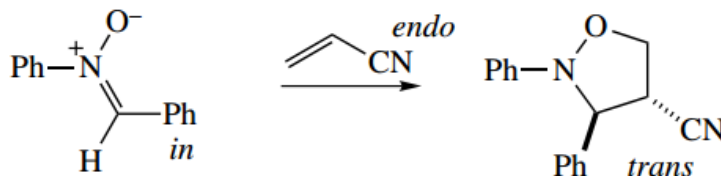
内型 TS 为主可以用除了次级轨道相互作用的其它因素来解释。例如，如果考虑与双烯 C-H 键相关的偶极和亲双烯体上吸电子基的偶极间的相互作用，更倾向于在吸电子基为内型的 TS。Lewis 酸能够通过极化吸电子基增大偶极矩，从而增加内型的选择性。Diels-Alder 反应的内型选择性也可以通过立体或者溶剂效应来解释。



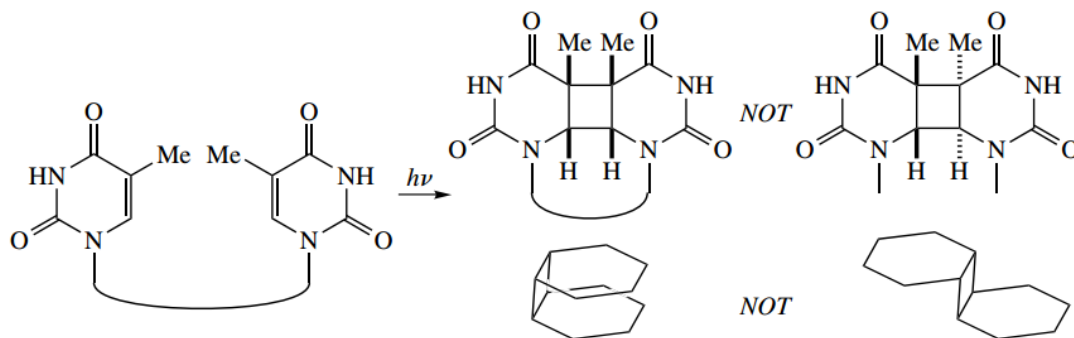
内型选择性是一个动力学现象。如果在能量较高的内型产物和能量较低的外型产物间建立平衡的话，那么将观察到外型产物占主导。马来醛和呋喃的环加成反应进行得很迅速，甚至是在非常低的温度下，也会给出外型产物。能量低的呋喃（芳香性的化合物）允许逆 Diels-Alder 反应在合理的速率下发生，尽管生成内型产物的速率比生成外型产物的快，起始物和产物间平衡的建立得到热力学的比例，外型产物为主。



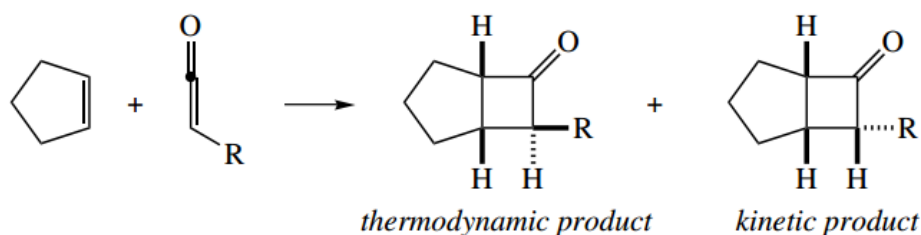
1,3-偶极环加成反应也主要得到内型产物，同样外-内-cis 规则也适用。



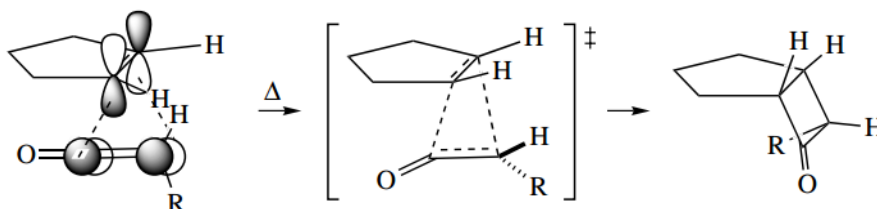
[2+2]环加成反应也主要得到内型的产物。例如，光催化的胸苷的二聚反应有着内型选择性。一个环上的羰基在另一个环的羰基上方，得到立体化学更拥挤的产物。



在单取代的烯酮和环烯烃的环加成反应中，可以得到两个反应产物。热力学产物，R基团在双环体系的凸面，不是主要产物。事实上，反应是“大基团选择性”的：R基越大，热力学不稳定的产物的比例越大。



因为烯酮必须异面反应，烯烃从两个 π 键几乎平行的方向上接近烯酮。烯酮较小的部分，C=O 基团，在烯烃环的下方，同时较大的 CHR 基团在远端。H 和 R 基团可以有两种排列方式，在能量较低的方向上 H 取代基指向烯烃，较大的 R 基指向下面。烯酮的异面反应性导致能量较低的途径得到能量高得产物，R 基在双环体系的凹面。R 基越大，R 基指向环烯烃外面的 TS 能量越低，能量高的产物占的比例越大。

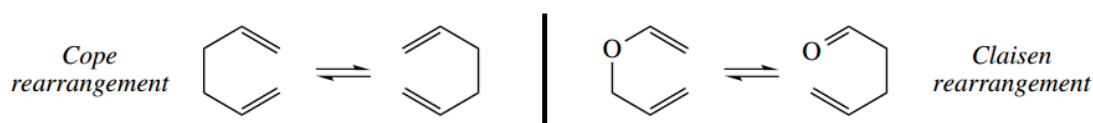


4.4 σ 重排反应

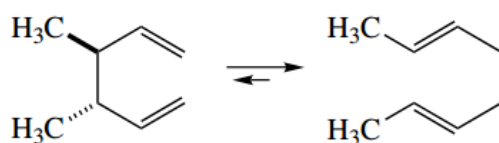
4.4.1 典型反应

一个 σ 重排反应在一个 σ 键消失的同时生成一个新的 σ 键，所以这个反应是可逆程度最高的周环反应。平衡的位置取决于起始物和产物的热力学和动力学稳定性。合成上最有用的 σ 重排反应是 2 电子和 6 电子的过程。

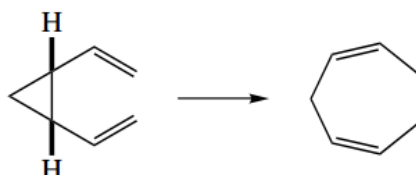
[3,3] σ 重排反应 (Cope 和 Claisen 重排) 大概是除了 Diels-Alder 反应外应用最广泛的周环反应。在 Cope 重排中，一个 1,5-二烯异构化为另一个 1,5-二烯；在 Claisen 重排中，一个烯丙基醚（一个 C 被 O 取代的 1,5-二烯）异构化为 γ,δ -不饱和羰基化合物（另一个 C 被 O 取代的 1,5-二烯）。Cope 和 Claisen 重排都需要 150°C 或者更高的温度，尽管特定的取代可以降低活化能势垒。



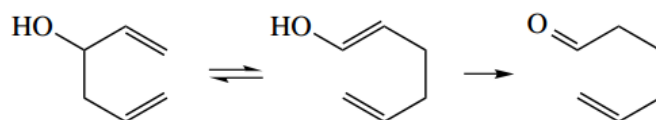
1. 取代基可能将平衡转变为另一边，例如，3,4-二甲基-1,5-己二烯和 2,6-辛二烯的平衡更倾向于 π 键取代基多的一边。



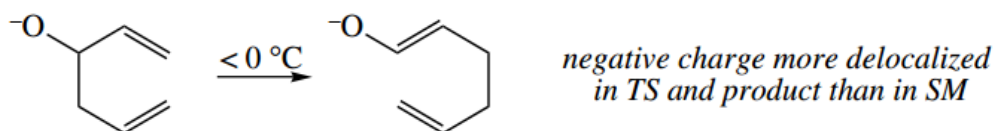
当一边断裂 σ 键时会释放环张力的时候 Cope 重排反应的平衡会被推向另一边，环张力的释放同样降低过渡态的能量。由于以上原因，cis-1,2-二乙烯基环丙烷只能在低温下稳定存在。



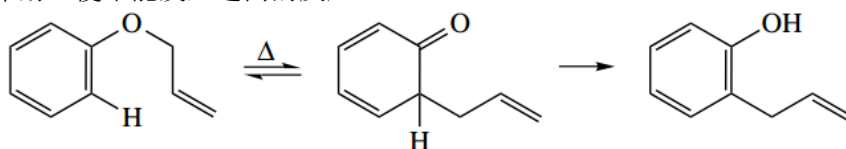
Cope 平衡的位置同样可以通过从反应的混合物中移除产物 1,5-二烯来实现。在含氧的 σ 重排反应中，一个 3-羟基-1,5-二烯发生 Cope 重排得到一个烯醇，能够很快地异构化为一个 δ,ϵ 不饱和羰基化合物。后者是一个 1,6-二烯，不是 1,5 二烯，所以不能发生逆向的 Cope 重排。 δ,ϵ 不饱和羰基化合物异构化为烯醇的反应速率不够快使逆的 Cope 重排发生。



当醇去质子化时，含氧的 σ 重排反应能够在非常低的温度下进行。负离子的含氧 σ 重排反应与中性的反应相比速率更快，是因为负电荷在 TS 中离域程度比起始物中大。负离子的含氧 σ 重排反应的不会从 Cope 重排反应产物的平衡中移动仅仅是因为负电荷的离域。起始的醇被 KH 去质子化因为 O-K 键比 O-Na 或 O-Li 键弱，为了使 K^+ 与负离子分离会经常使用冠醚 18-冠-6。



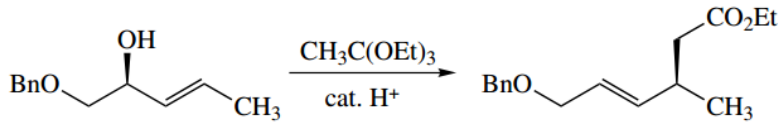
Claisen 重排由于羰基 π 键的生成倾向于正向反应。Claisen 重排最初只是指 O-烯丙基苯酚得到 2-烯丙基苯酚的反应，你可能会认为在这个特定的反应中，平衡会偏向于芳香化合物的一边，不是羰基。然而，羰基很快互变异构（通过一个非协同的机理！）得到有芳香性的 2-烯丙基苯酚，便不能发生逆向的反应。



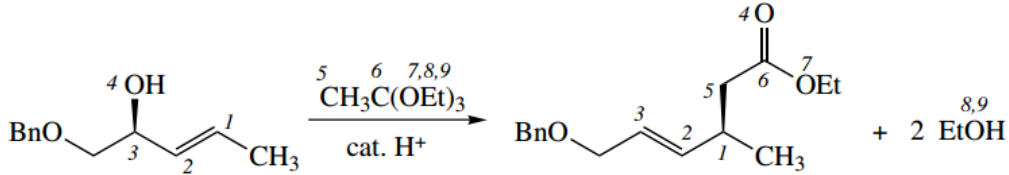
区分 Cope 和 Claisen 重排反应的关键是起始物或者反应物中的 1,5-二烯。一个 γ,δ 不饱和羰基化合物（1,5-杂原子取代的双烯）是通过 Claisen 重排反应得到的，一个 δ,ϵ 不饱和羰基化合物是通过含氧的 Cope 重排得到的。

例

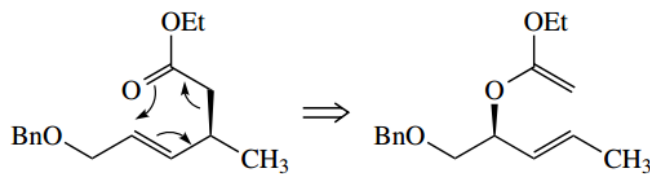
一个 Claisen 重排反应。



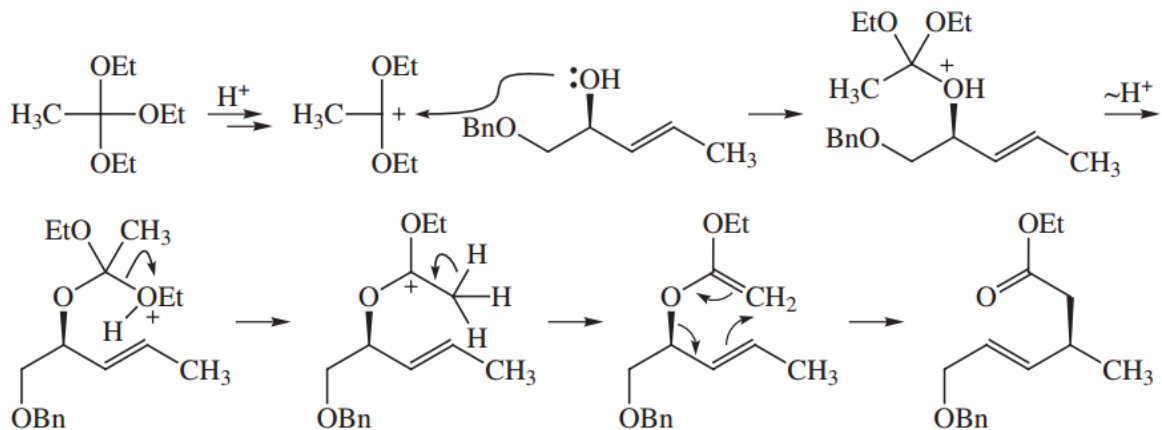
给原子标号并画出副产物。



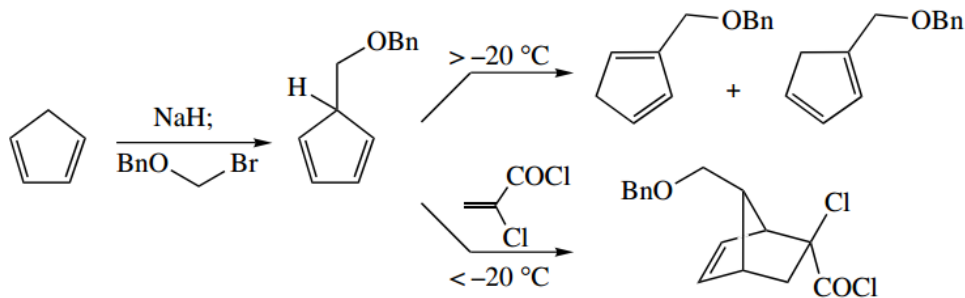
成键: C1-C5, O4-C6。断键: C3-O4, C6-O8, C6-O9。产物中的两个 π 键 C2=C3 和 O4=C6 为 1,5-关系。逆合成分析, C1-C5 键的生成和 C3-O4 键的断裂可以通过一个 1,5-二烯起始物的 [3,3] σ 重排反应 (Claisen) 实现。



生成产物的中间体前驱体能够通过醇或者醚的 S_N1 反应然后再发生 E1 消除得到。



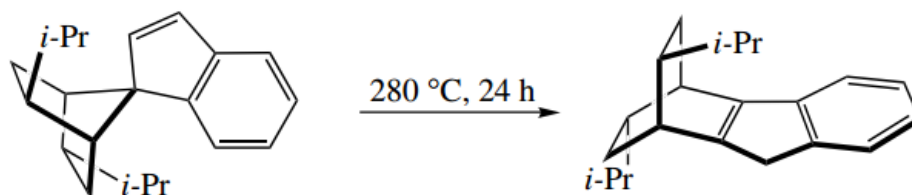
环戊二烯基中 H 的 [1,5] σ 重排是非常容易的, 因为戊二烯基的末端之间距离非常近。取代的环戊二烯的异构体之间在 0°C 以上很快建立平衡 (在实验室时间标准上)。二十世纪六十年代出现了一个合成 prostaglandin 的方法, 前两步为 (1) 环戊二烯与苄基溴的烷基化, 得到 5-取代的环戊二烯, 然后 (2) 发生 Diels-Alder 反应。一个亲双烯体能够在 -20°C 下与环戊二烯反应, 因为更高的温度下环戊二烯会异构化为 1-或 2-取代的异构体。



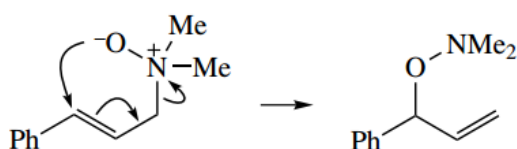
环戊二烯中也能发生烷基的 [1,5] 迁移, 但是需要更高的温度 (通常 $>200^\circ\text{C}$)。C (sp^3)

轨道比 H (s) 轨道的方向性更强，所以在 TS 中两个轨道自发地重叠不像 H 那么有利。

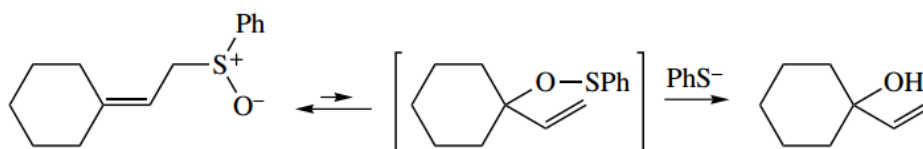
问题 4.14. 下面的反应包括[1,5] σ 重排反应，画出合理的机理，记住遵守 Grossman 规则！



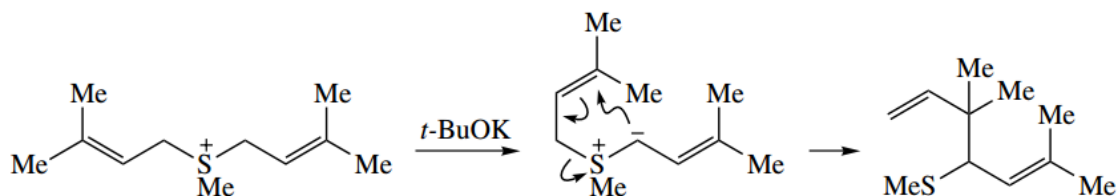
[2,3] σ 重排包括 1,2-偶极体到中性化合物的重排，一个烯丙基从偶极体正电荷一端迁移到负电荷的一端来中和电荷。



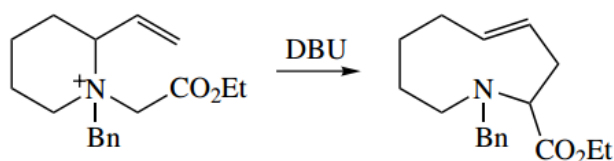
胺氧化物，亚砷，硒亚砷都可以发生[2,3] σ 重排，烯丙基砷和烯丙基次磺酸酯的平衡倾向于亚砷，但是 O-S 键的还原可以使平衡发生移动。



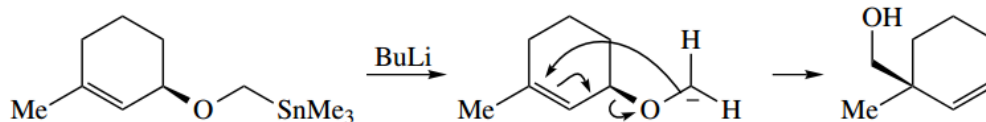
硫叶立德（烯丙基 S^+R-CR_2 ）和氮叶立德（烯丙基 $N^+R_2-CR_2$ ）也是[2,3] σ 重排的底物。两个叶立德通常都在反应过程中通过铊盐和铵盐的去质子化生成。



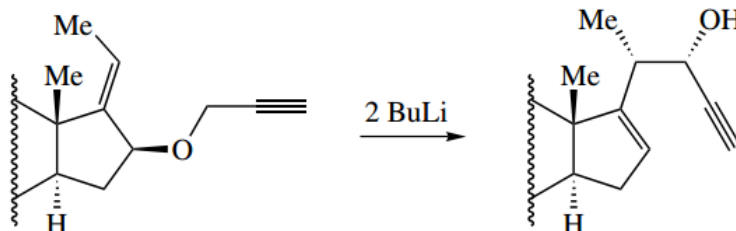
问题 4.15. 为下面的[2,3] σ 重排画出合适的机理，为什么这个特殊的反应是在如此温和的碱性条件下发生的？



烯丙基醚负离子的[2,3] σ 重排就是 Wittig 重排（不要和 Wittig 反应混淆），必需的碳负离子可以通过锡烷（锡化合物）交换金属的反应来制备。锡烷，不像有机锂试剂那样，它是稳定的，可分离的，可用色谱分离的化合物，但是它们能够通过和 BuLi 的反应很容易转化为有机锂试剂。

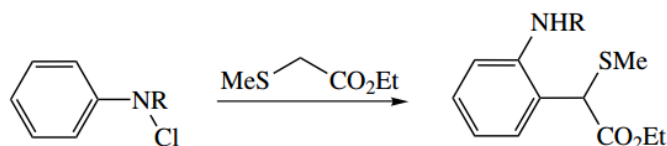


烯丙基环戊基醚也是非常好的 Wittig 重排反应的底物，环戊基位置上的去质子化时非常容易的。



鉴定[2,3] σ 重排反应的关键是一个烯丙基从一个杂原子迁移到相邻的原子(可能是C或另一个杂原子)上。

问题 4.16. 混合 N-氯代苯胺和 α -甲硫基乙酸乙酯，发生亲核取代反应，随后发生[2,3] σ 重排反应。最终得到一个邻位取代的苯胺。为这个反应画出合理的机理。



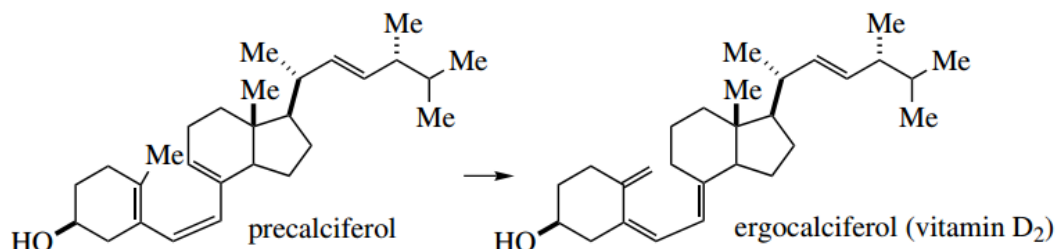
4 电子的[1,3] σ 重排是非常罕见的。有时一个烷基会发生协同的 1,3-迁移，但是 H 原子从来不会发生协同的[1,3] σ 重排。

***常见错误提醒：**烯酮到羰基化合物的互变异构第一眼看起来像一个[1,3] σ 重排，但是反应是通过酸或碱催化进行的，并且从来不是通过协同的周环反应机理进行的，观察到的这些现象会在下一部分进行解释。



8 电子的[1,7] σ 重排也是非常罕见的。一个 1,3,5-己三烯发生的 6 电子的电环化关环反应

释放更多的能量，发生地比[1,7] σ 重排快多了。然而，在人体内有一个非常重要的[1,7] σ 重排。前钙化醇(前维生素 D₂) (你可能对它由胆甾醇的顺旋电环化开环得到与印象)通过一个 H 的[1,7] σ 重排转化为钙化醇(维生素 D₂)。

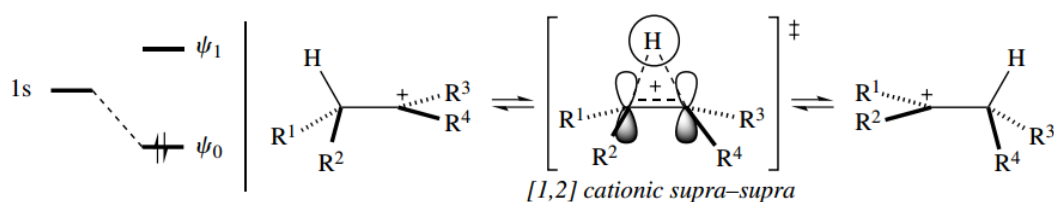


目前讨论的所有的 σ 重排反应都是在加热条件下进行的，在光照下进行的 σ 重排是十分罕见的。

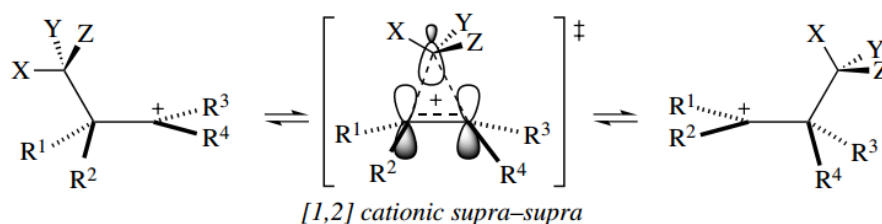
4.4.2 立体特异性

在一个 σ 重排反应中，两个共轭体系的末端发生成键和断键，应用 Woodward-Hoffmann 规则时必须将这两个都纳入其中。

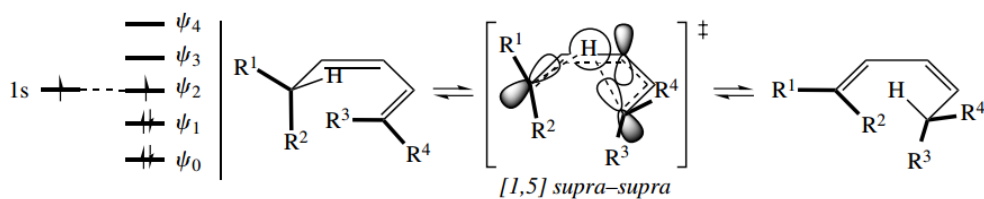
最常见的 σ 中排反应是 [1,2] 阳离子的，[1,5] 和 [3,3] 重排，这些重排反应在加热条件下都很容易进行。在阳离子的 [1,2]H 迁移中，一个加热条件下的反应，必须考虑两个组分的 MO。单原子组分，H 原子，有一个 1s 轨道。双原子的组分，有两个轨道， Ψ_0 和 Ψ_1 ，两个电子在这三个轨道中离域。很明显 H (1s) 轨道的能量比反键的 Ψ_1 轨道能量低，但是 H (1s) 轨道和 Ψ_0 哪个能量更高是不确定的。如果 H(1s) 轨道能量更低，那么两个电子都会进入 H(1s)；如果 Ψ_0 能量更低，那么两个电子都会进入 Ψ_0 ；如果两个 MO 能量相等，每个轨道中进入一个电子。然而，无论两个电子在两个组分中怎么分布，在 TS 中起主导的相互作用还是单原子组分 H (1s) 轨道和双原子组分 Ψ_0 轨道的 HOMO-LUMO 相互作用。H 原子总是被认为是同面反应的组分，因为 1s 轨道是单相的，所以当双原子组分同面反应时在 TS 中断键和成键的位置会有正的相互重叠。



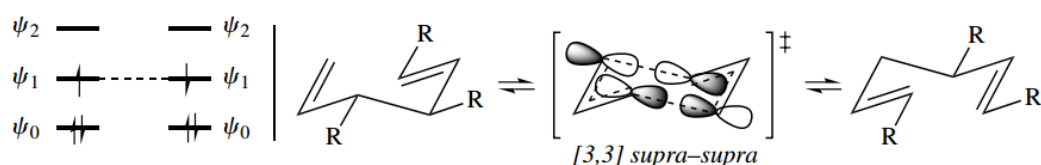
同样地，阳离子的 [1,2] 烷基迁移，两个组分必须是同面的以保证在 TS 中断键和成键的位置有正的相互重叠。迁移基团由于同面反应的需求保留其立体构型。



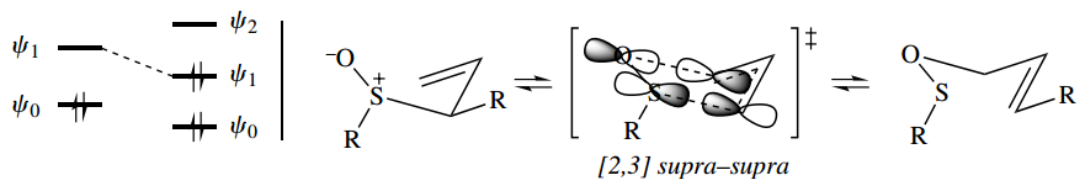
6 电子的 [1,5] σ 重排反应的 TS 中占主导的 FMO 相互作用，是 H (1s) 轨道和五原子组分的 Ψ_2 之间的相互作用。无论 6 电子的组分被怎样分成两个组分（下面展示出两个半充满的轨道）。再一次地，当五原子的组分同面反应时，在 TS 中成键和断键的位置有正的相互重叠。



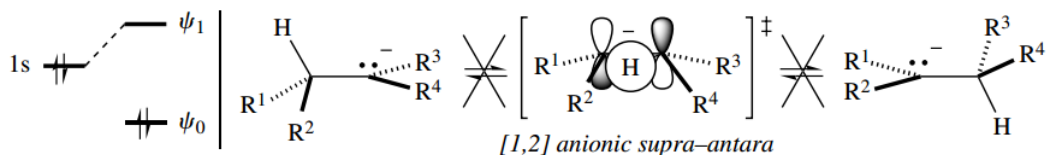
[3,3] σ 重排反应是一个 6 电子的反应。无论 6 个电子在两个三原子组分中怎样分布，TS 中主导的 FMO 相互作用发生在一个组分的 Ψ_1 和另一个组分的 Ψ_1 之间，两个组分都是同面反应的。



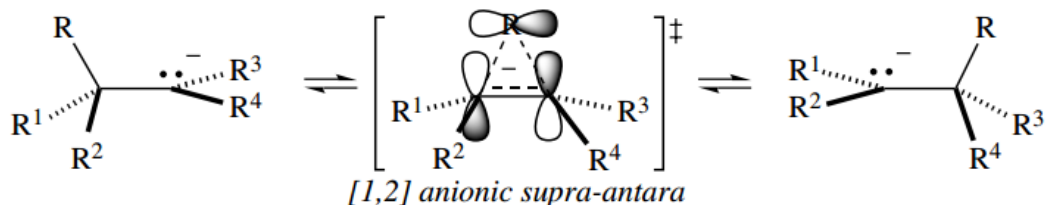
同样地，[2,3] σ 重排反应的 TS 中主导的 FMO 相互作用发生在两个组分的 Ψ_1 之间，两个组分都是同面反应。



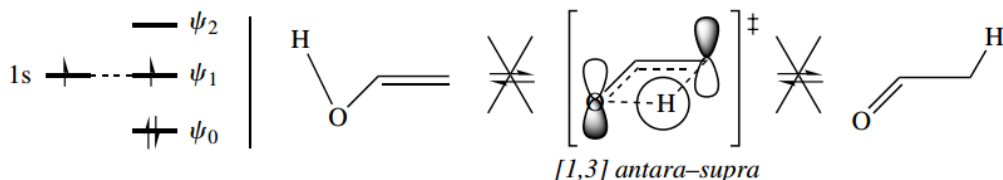
相反的是，阴离子的[1,2]H 迁移反应的 TS 中主导的 FMO 相互作用发生在单原子组分的 1s 轨道和双原子组分的 Ψ_1 之间。为了使成键和断键的位置有正的相互重叠，双原子组分必须异面反应。所以，为了让这个迁移成为热允许的，H 原子和 C2 单元顶部和底部的面有部分成键作用，但在几何上这种排列是不可能的，所以阴离子的[1,2]H 迁移是热禁阻的反应。



一个热允许的阴离子的[1,2]迁移反应中，单原子组分必须是异面反应的。在烷基迁移的情况下，迁移的 R 基的 C (p) 轨道能够异面反应，同时构型发生翻转。事实上，阴离子的[1,2]烷基迁移几何上的要求很高以至于这些反应是很罕见的。

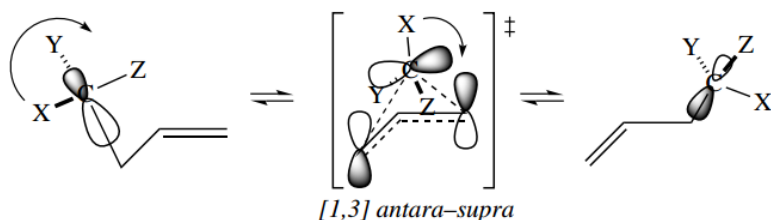


像烯醇重排为羰基化合物的协同的[1,3]H 迁移反应，在加热条件下是禁阻的。烯丙基单元 C-C-O 只能同面反应，同时由于 H (1s) 轨道只有一瓣，导致它不能自发地同面反应与一端的顶瓣和另一端的底瓣成键。根据 Woodward 规则，这个 4 电子的过程必须有一个组分是异面反应的。因此这个反应总是通过一个非协同的，需要酸或碱催化的机理进行。

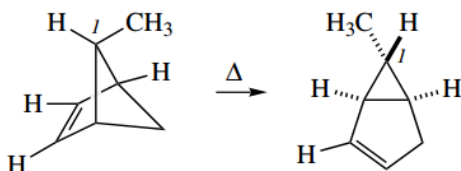


***常见错误提醒：** 一个包含协同的 H[1,3]σ 迁移的机理肯定是不正确的。

另一方面来讲，[1,3]烷基的迁移反应是热允许的，因为在 TS 中烷基可以按异面反应方向排列。迁移原子的 C (p) 轨道的两瓣在 TS 中与烯丙基体系的相反的两端成键，迁移基团的构型发生翻转。

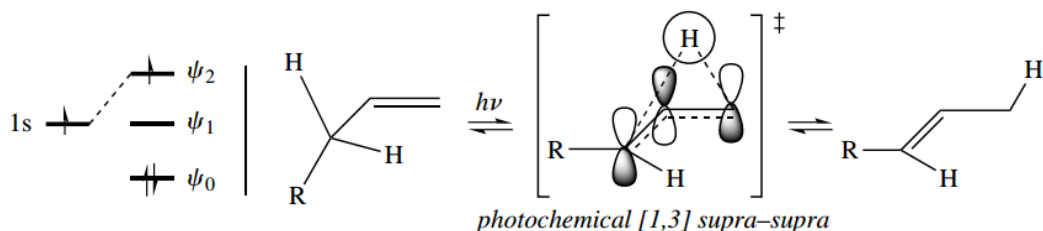


因为烷基的[1,3]σ 迁移反应在几何上要求很高，所以它是很罕见的，已知的[1,3]σ 迁移反应只有几个例子。在一个这样的例子中，迁移 C 的构型发生翻转，说明它在重排反应中的异面反应性。

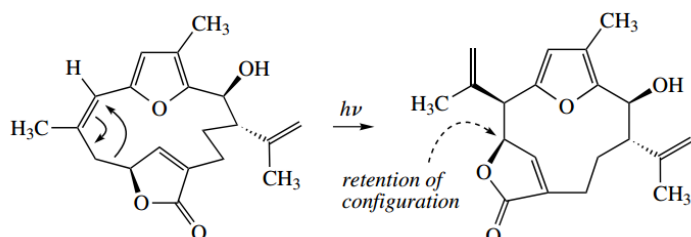


***常见错误提醒：**一个包含烷基的[1,3] σ 迁移的机理，虽然不是不可能，但是应该怀疑地去看。

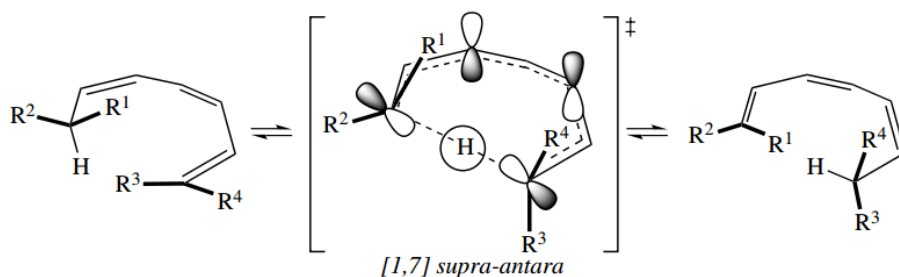
一个[1,3] σ 重排反应在一个组分是异面反应的时候是热允许的，但是当两个组分都是同面反应时是光允许的。在光照时立体化学需求改变了，因为三原子组分的HOMO是 Ψ_2 （对称）而不是 Ψ_1 （反对称）。



光催化的 σ 重排反应是很罕见的，但是有一个例子，在光催化的[1,3] σ 重排反应中两个组分都是同面反应，导致迁移的单原子组分，有光学活性的烷基的构型得到保持。反应在加热时不能发生。



一个加热的协同的[1,7] σ 重排反应有时会在链状体系中观察到，因为1,3,5-己三烯体系足够松散使H从顶面迁移到底面（使三烯成为异面反应的组分），前钙化醇-钙化醇的重排反应就是由于此原因为热允许的（然而，因为前钙化醇形成时为其激发态，很有可能会发生一个光照条件下的[1,7] σ 重排反应，两个组分都是同面反应的。）。在环状化合物比如环庚三烯中，几何张力阻止H从7个碳原子的 π 体系中由顶面迁移到底面，迁移不能发生。

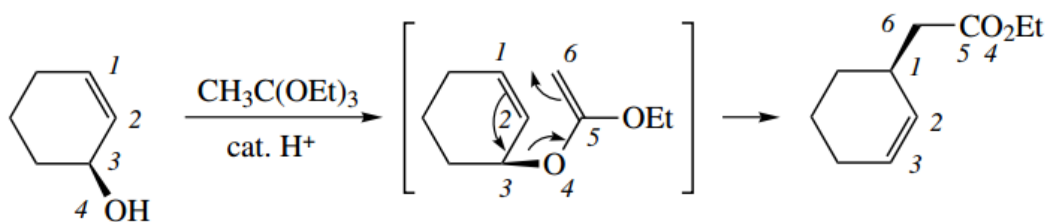


总之， σ 重排反应的Woodward-Hoffmann规则如下（表4.5）所示。包含奇数对电子的 σ 重排反应在加热条件下两个组分都是同面反应的；在光照下，一个组分必须是异面反应的。包含偶数对电子的 σ 重排反应在光照条件下两个组分都是同面反应的；在加热条件下，一个组分必须是异面反应的。

TABLE 4.5. Woodward–Hoffmann Rules for Sigmatropic Rearrangements

Number of electron pairs	Δ	$h\nu$
Odd	suprafacial–suprafacial	suprafacial–antarafacial
Even	suprafacial–antarafacial	suprafacial–suprafacial

反应的面选择性导致的立体化学结果在[3,3] σ 重排反应中显示得最清晰。考虑丙烯醇醚的 Claisen 重排反应，一个烯丙基醇转化为一个 γ,δ -不饱和酯。中间体乙烯酮发生一个两个三原子组分都是同面反应的[3,3] σ 重排反应，所以 C1-C6 之间的新键和 C3-C4 之间的旧键都必须在 C4-C5-C6 组分的同一个面上。在实际中，这意味着因为起始物中 C3-C4 键在纸面之上，所以产物中的 C1-C6 键也在纸面之上。对于[2,3] σ 重排反应的讨论也是这样的。

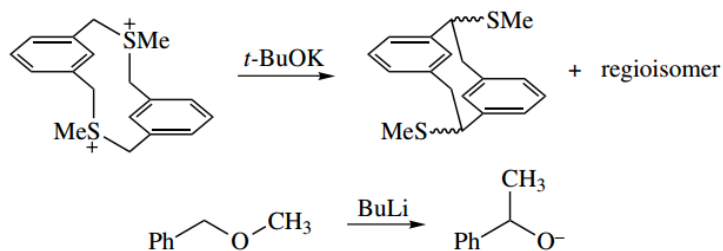


问题 4.17. 一小部分 4-烯丙基苯酚是通常通过苯基烯丙基醚的 Claisen 重排反应得到的。为这个反应画出合理的机理，命名这个机理，并确定根据 Woodward-Hoffmann 规则同面-同面反应是热允许的还是热禁阻的。如果是禁阻的，画出一个多步的机理。

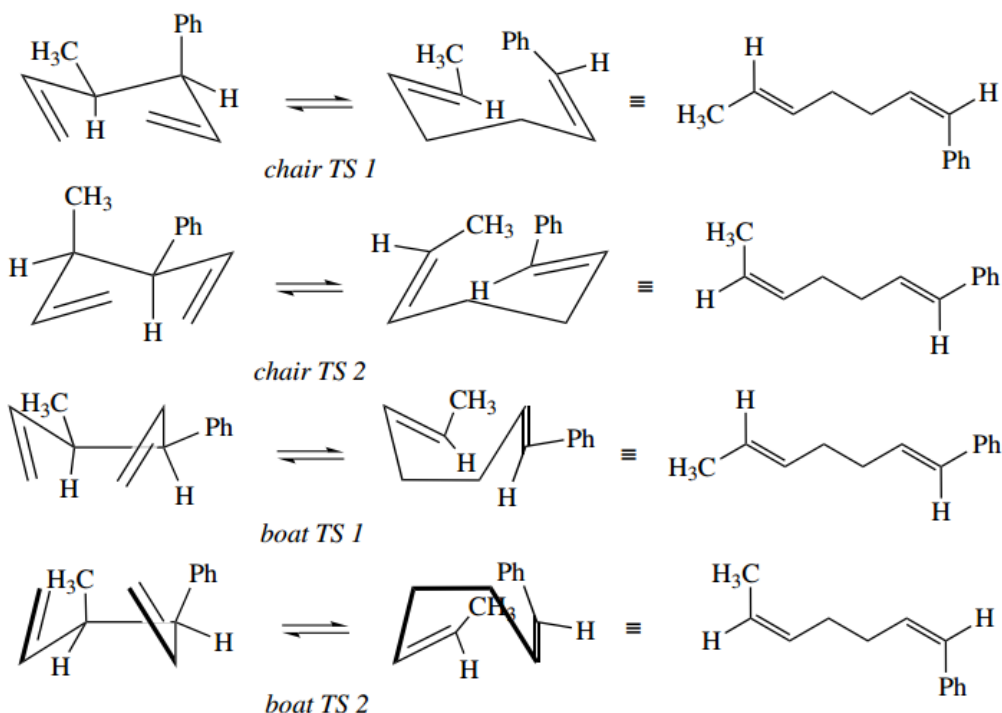
问题 4.18. 下面展示出 Stevens 重排反应和非烯丙基的 Wittig 重排反应的例子。根据 Woodward-Hoffmann 规则，这些反应的特征是什么？为这些反应能够发生提出两种解释（不一定是机理）。（提示：考虑 Woodward-Hoffmann 规则在应用时的条件。）

4.4.3 立体选择性

Cope 重排需要两个组分都是同面反应的，但是立体化学结果还是有可能多种多样的。Cope

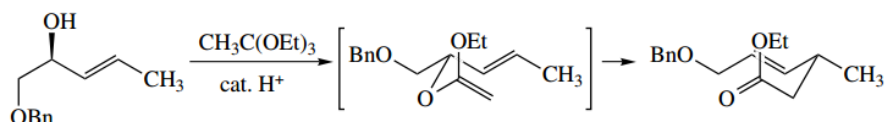


重排在 TS 中有一个六元环，这个环可以是 4 种构象中的一种（2 个椅式和 2 个船式）。这些不同的构象会得到不同的互为立体异构体的产物。考虑下面双取代化合物的可能的构象，通过一个椅式构象得到一个 Ph-取代的 π 键为 cis 的和 CH₃-取代的 π 键为 trans 的产物；通过另一个椅式构象得到一个 CH₃-取代的 π 键是 cis 的和 Ph-取代的 π 键位 trans 的产物。同样的化合物通过一个船式构象得到一个两个 π 键都为 trans 的产物；通过另一个船式构象得到一个两个 π 键都为 cis 的产物。换句话说，含两个 C=C 键的化合物的所有 4 个立体异构体都可以从一个起始物得到。我们必须强调，4 个可能的立体化学产物都是和两个组分在 TS 中都为同面重排是一致的。



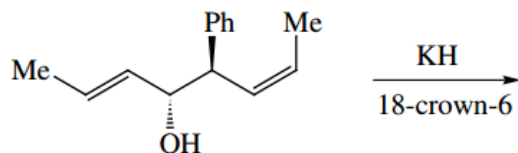
当然，4个可能的TS中通常会有一个会比其它的能量更低，这就导致了Cope重排反应的立体选择性。椅式构象比船式构象更有优势，就像在环己烷中。大的Ph基团在假平键而较小的Me基团在假直键的椅式TS 2比Ph在假直键而Me在假平键的椅式TS 1能量更低。然而，特定的取代基可以导致一个船式的TS能量会更低。例如，如果Me和Ph基都被特别大而不能在假直键的t-Bu基替换，船式TS 1将更有优势。

大多数Cope重排，特别是那些简单的1,5-二烯，是通过椅式TS进行的，很容易分析立体化学结果。例如，在下面的(R,E)烯丙基醇发生Claisen重排主要得到(E,R)产物；另一种得到(Z,R)产物的椅式TS，在假直键上有一个BnOCH₂基团，所以能量更高。

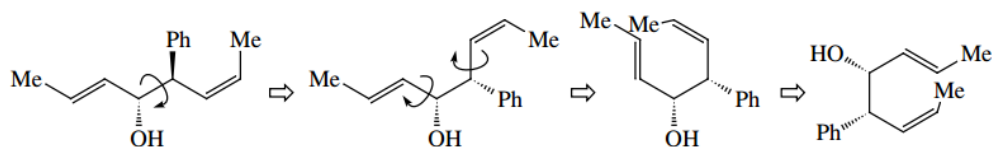


例

画出下面的含氧Cope重排反应产物（一个醛），并表示出正确的立体化学。



第一步是画出在重排中起始物的正确构象，并不改变它的立体化学。起始物画成如下所示，C2-C3和C4-C5键为s-trans构象（反式共平面）。重画这个化合物使这两个键为s-cis（弧状）。旋转后，之前在上方的Ph基团便在下。然后旋转C2-C3和C4-C5键使C1和C6相互接近，注意保持双键的几何构型。最后旋转整个结构使C3-C4为垂直的，你就得到了一个起始物的鸟瞰图。

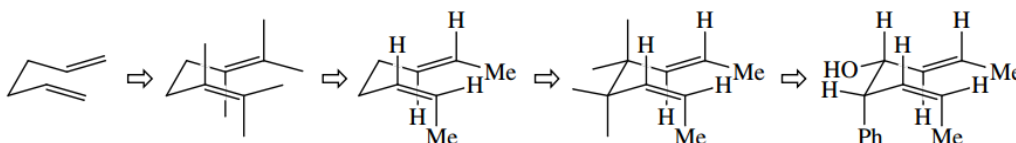


你现在需要将这个化合物画成椅式构象，画出一个椅子的 5 边，然后在链的末端画出两个双键。

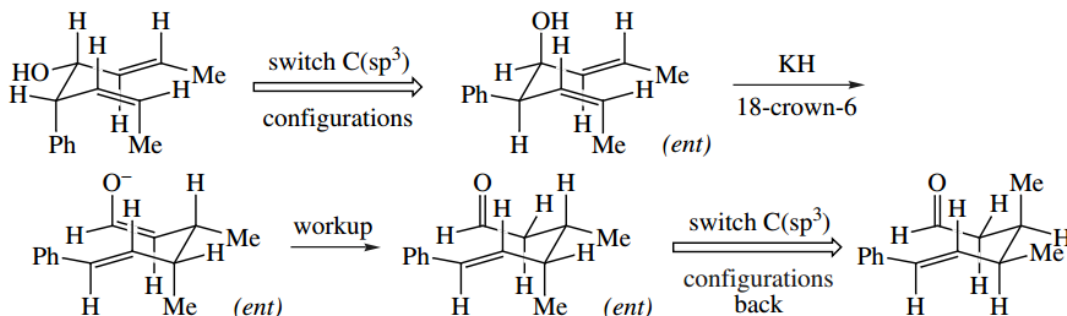
画出一个 5 边的椅子的最简单的方法如下所示。画一个浅 V，在下方画一个大小相同的倒置的 V，并位于第一个 V 的左边，然后连接两个 V 的一端。



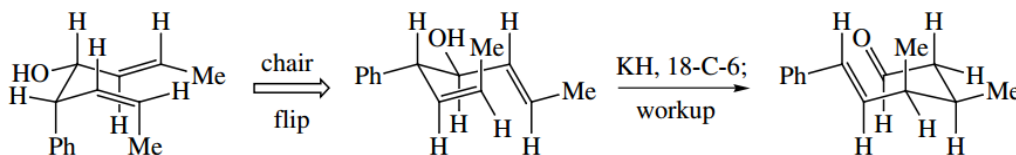
尽管 1,5-二烯的末端是 sp^2 杂化的，它们的两个取代基仍占据假平键和假直键。画出你得到的椅式构象中双键的取代基，保持双键的几何构型，注意鸟瞰图中上面的双键在这里是位于椅子的背面，下面的双键在这里是位于椅子的前面。最后，在椅子上 $C(sp^3)$ 中心画出 4 个键（两个平键和两个直键），填上取代基，注意“下面”的取代基指向下面，“上面”的取代基指向上面。你现在画出了一个化合物的正确的椅式构象。



OOPS! 你画出的椅式构象最大的 $C(sp^3)$ 取代基，Ph 基团，位于直键位置！这意味着你画出的不是能量最低的椅式构象。最简单的办法是转换两个 $C(sp^3)$ 中心的构型，得到一个错误的对映异构体（但还是正确的非对映异构体），画出重排反应，然后转换产物中两个 $C(sp^3)$ 中心从而得到正确的对映异构体生成的产物。

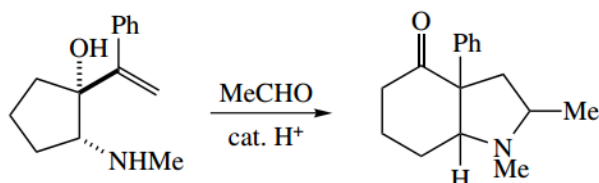


一个处理这个问题更严格的方法是将椅子翻过来。当你翻椅子时，所有的 $C(sp^3)$ 直键取代基变为平键，平键取代基变为直键。注意保持双键的立体化学：双键上假直键和键平键取代基在翻转的椅子中保持它们的方向！

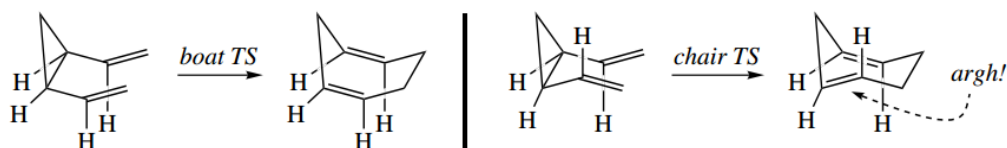


当然，如果你起始的椅子中最大的 $C(sp^3)$ 取代基是在正确的平键的位置，你不需要担心翻转构型或者翻转椅子。

问题 4.19. 下面的反应机理是一个包含 [3,3] σ 重排反应 (N 杂 Cope 重排)，然后进行 Mannich 反应的机理。画出该机理，然后预测当 N 杂 Cope 重排反应通过椅式构象反应得到的产物的立体化学。

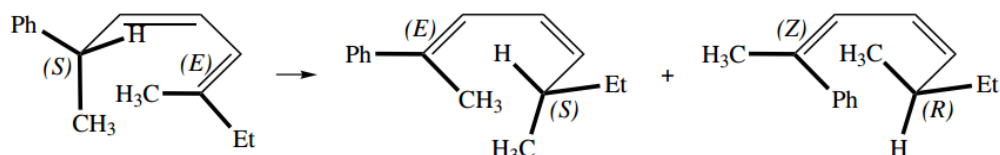


不是每个 Cope 或 Claisen 重排都能通过一个椅式 TS 反应。有时椅式 TS 的能量会比船式 TS 的能量更高。例如，cis-1,2-二乙烯基环丙烷发生 Cope 重排得到 1,4-环庚二烯。如果起始物通过椅式 TS 发生重排，那么产物七元环中的一个 π 键将变为 trans，所以反应会通过船式 TS 进行。

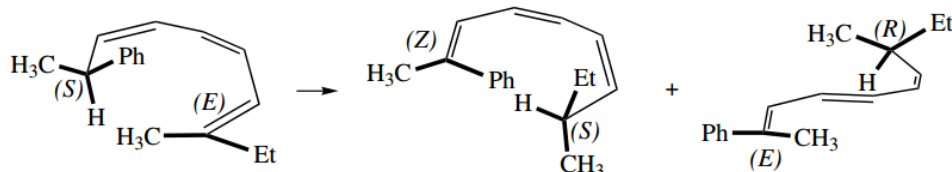


对于任何一个不是简单的链状的 1,5-二烯，都需要构建分子模型来确定 Cope 或者 Claisen 重排是经历一个椅式还是船式 TS。

不是只有 Cope 和 Claisen 重排这样的 σ 重排反应有立体选择性。例如，考虑下面双烯的 [1,5] σ 重排反应，它的手性中心构型为 S，手性中心远端的双键为 E 构型。因为反应对于五原子组分来说是同面反应，H 可以从一个末端的顶部迁移到另一端的顶部，或者是从一个末端的底部迁移到另一端的底部。在第一种情况中，得到 (E,S) 的产物；在第二种情况中，得到 (Z,R) 的产物。反应会选择性地得到 (E,S) 的产物，因为它大的 Ph 基团在热力学稳定的位置上。由于重排反应的立体特异性，(E,R) 产物和 (Z,S) 产物都得不到。

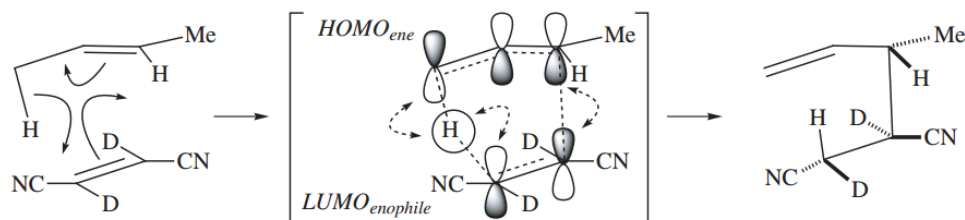


对于 [1,7] σ 重排反应讨论是类似的。(S,E) 的起始物中七原子的组分发生异面重排，H 可以从一端的底部迁移到另一端的顶部，或者从一端的顶部迁移到另一端的底部。得到的产物是 (E,R) 或者是 (Z,S) 的，而不是 (E,S) 或者 (Z,R) 的。

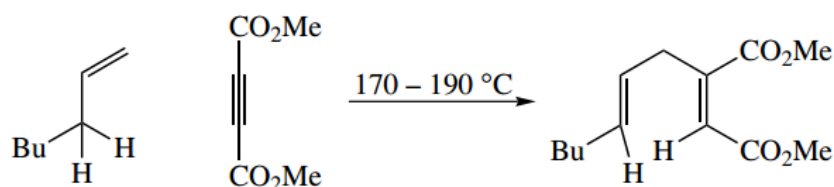


4.5 烯反应

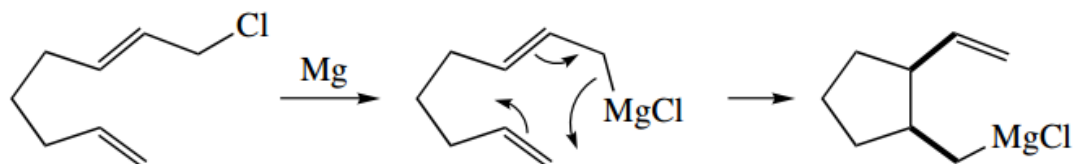
烯反应和 Diels-Alder 反应与 [1,5] σ 重排反应的相似点更多。烯反应总是一个 6 电子的反应，像 Diels-Alder 反应那样，它有一个 4 电子的组分，烯，和一个 2 电子的组分，亲烯体。2 电子组分是一个 π 键，而 4 电子组分是由一个 π 键和一个烯丙基 σ 键组成。 σ 键末端通常是 H，烯反应中另外的 5 个原子可能是 C 或杂原子。因为烯反应是 6 电子的反应，所以它的组分都是同面反应的。



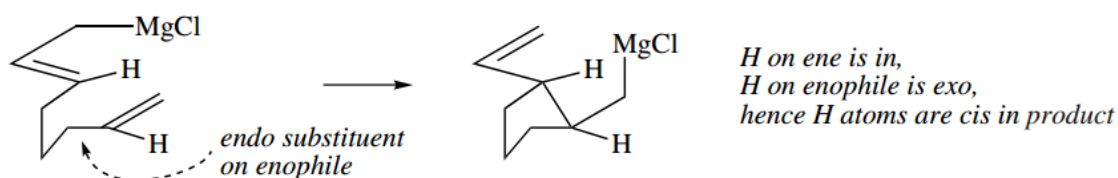
亲烯体的同面反应性意味着新形成的两个键都在一个面上，当亲烯体是炔烃时，两个新的 σ 键在产物中为 cis 关系。



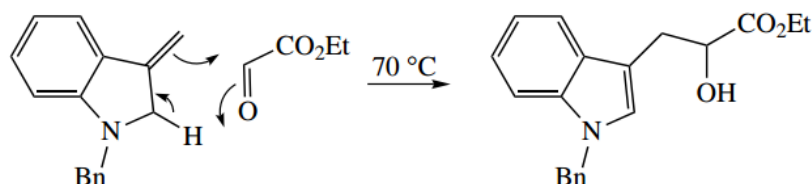
包含 5 个 C 原子和 1 个 H 原子的烯反应通常需要很高的温度 (>200°C)，当 H 原子被金属原子替代时，也就是金属的烯反应，反应温度会降低很多，金属可能是 Mg, Pd 等等。



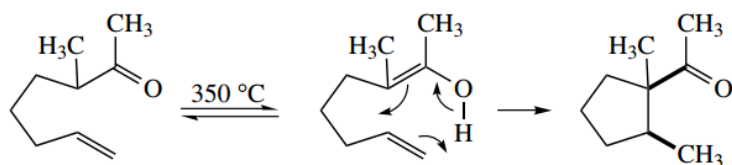
注意现在金属烯反应中得到 cis 产物。这个立体化学结果反应了对于这个特殊的底物，内型过渡态是更有利的，就像在环加成反应中。尽管在环加成反应中，亲双烯体的内型取代基通常是一个吸电子取代基，但在这个烯反应中亲烯体的内型取代基是连接在烯上的简单的烷基链。



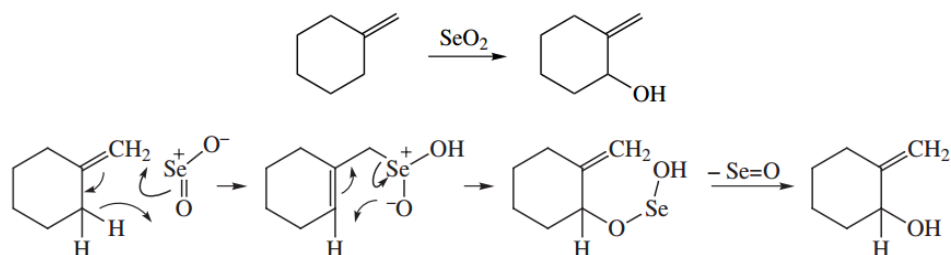
当杂原子取代烯或者亲烯体的 C 时，也可以发生烯反应。下面的杂原子的烯反应与一般的烯反应比，需要的活化能低很多。因为生成方向化合物吲哚的驱动力，和拥有相邻的羰基的乙醛酸酯的不稳定性。



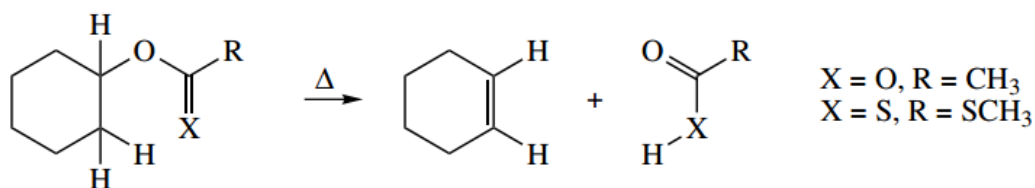
烯醇作为烯组分的的烯反应由于能量更有利的羰基的生成，反应趋向于正向进行，就像含氧的 Cope 重排反应。可能需要非常高的温度来生成浓度足够高的烯醇，使反应进行。



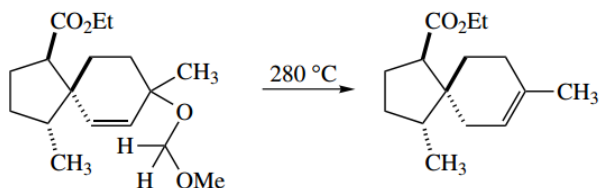
二氧化硒 (SeO₂) 通常被用来在烯烃的烯丙基位置上进行羟基化，这个转化的机理包含两个连续的周环反应。第一个反应是一个烯反应，得到亚硒酸，然后发生一个 [2,3]σ 重排反应，中间体失去 SeO 得到观察到的产物。注意反应前后两个烯丙基位是相同的！



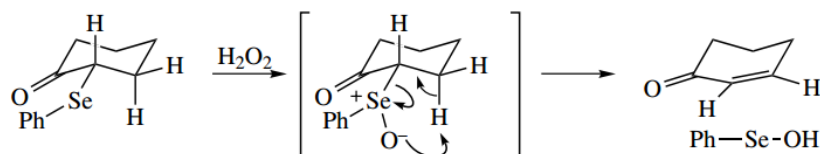
有些合成上有用的消除反应都是在加热条件下进行的，不需要酸或碱。这些消除反应是通过协同的逆烯反应机理进行的。（有时这个机理被称作 E_i。）乙酸酯热消除消去乙酸和黄原酸酯中消去 RSCOSH（Chugaev 反应）都是逆烯反应。



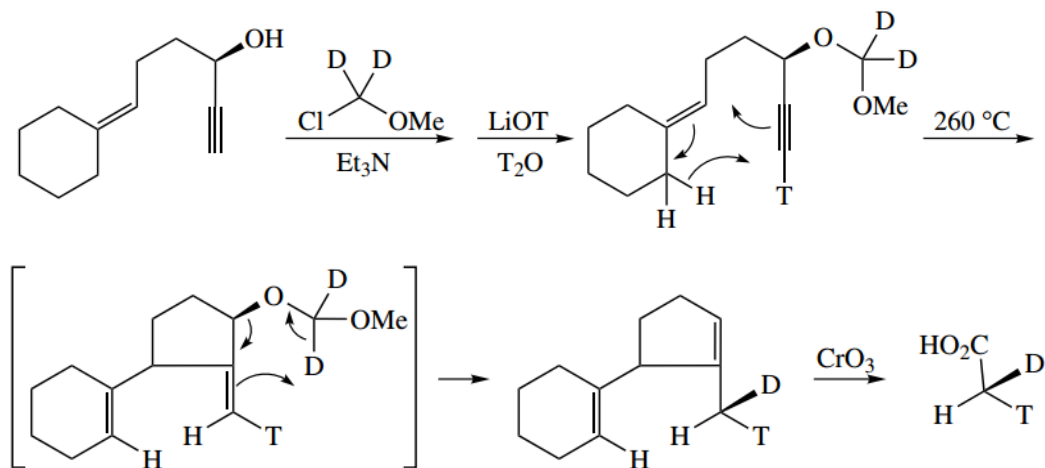
逆烯反应一部分是被熵增驱动的。（在高温下发生的烯反应熵对于 ΔG° 的贡献更为重要。）C=O π 键替代 C=S π 键为 Chugaev 反应提供了额外的驱动力。消除乙酸的反应在焓上是不利的，所以它需要非常高的温度使熵的贡献变为主导。C=O π 键的形成和熵增为下面的烯丙基 MOM（甲氧甲基）醚消去甲酸甲酯的反应提供了驱动力。



硒氧化物的消除反应，一个逆杂原子烯反应，是一个非常有用的将羰基化合物氧化为 α, β -不饱和化合物的方法。一个 α -烷硒基羰基化合物被多种氧化剂 (H_2O_2 , mCPBA, $NaIO_4$, O_3 等) 氧化为硒氧化物。硒氧化物的逆杂原子烯反应非常容易进行，在室温下几分钟即可完成。胺氧化物（Cope 消除，不要和 Cope 重排混淆）和硫氧化物也发生逆烯反应，但是他们需要更高的温度。逆烯反应的驱动力为熵，电荷中和，有时是弱的 σ 键的断裂（例如 C-Se）生成 C=C π 键。所有的逆杂原子烯反应都包含一个 1,2-偶极，通常是 E^+-O^- ，E 为杂原子。

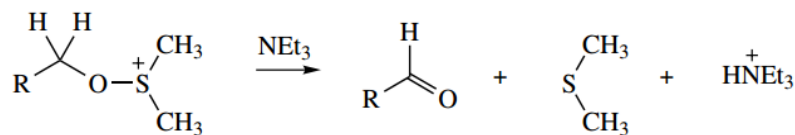


烯反应和逆烯反应能够进行的因素最好的说明是一个光学纯的，同位素标记的乙酸 CH(D)(T)CO₂H，这是一个研究酶催化反应的机理的有用的化合物。在这个合成中，有一个烯反应，一个逆烯反应。一个碳碳三键 π 键消失，得到一个新的 σ 键促使反应进行；C=O π 键的形成促使逆烯反应进行。注意两个周环反应都是立体特异性的，尽管它们都需要高温进行！



烯反应中一个 π 键消失，形成一个新的 σ 键，就像电环化反应，但是烯反应和电环化反应很容易区分。找烯丙基双键的转移和烯丙基 H 原子的转移，一个非烯丙基的 H 转移到一个烯丙基位。

问题 4.20. Swern 氧化反应的最后一步包含 Me_2S 的消除和 H^+ 从硫醚中的转移。一个 E2 机理对这个消除反应是更合理的，但是逆杂原子烯反应机理实际上也是可行的。画出逆烯反应的机理。



4.6 总结

所有周环反应的 Woodward-Hoffmann 规则 (表 4.6) 如下所示。一个包含奇数对电子的周环反应在加热时一定有偶数个异面反应的组分，在光照时一定有奇数个异面反应的组分。一个包含偶数对电子的周环反应在加热时一定有奇数个异面反应的组分，在光照时一定有偶数个异面反应的组分。在实际中，当然“偶数个异面反应的组分”意味着“没有异面反应的组分”，而“奇数个异面反应的组分”意味着“一个异面反应的组分”。

TABLE 4.6. Woodward-Hoffmann Rules for Pericyclic Reactions

Number of electron pairs	Number of antarafacial components	
	Δ	$h\nu$
Odd	even	odd
Even	odd	even

周环反应的机理无疑是学生最难画的。几种机理表面上的相似性，有些看起来合理的步骤在理论上是不允许的，许多自发形成的键，缺少清晰的反应中心——所有的这些周环反应的特征组合到一起使许多学生都感到厌恶。你能找到许多有用的技巧来处理周环反应的机理问题。这些技巧有的在讨论中已经提到，但它们在这里重新提及进行强调。

一般画周环反应机理注意的问题：

在你形成新键的两个原子之间画出虚线，然后在断键的键中间画一道波浪线，有时这个过程可以帮你鉴定你画出的周环反应。

在许多问题中，会发生一系列的极性反应得到一个活性中间体，然后发生周环反应得到产物。观察产物，然后确定哪个周环反应可以生成它，然后画出最终产物的前驱中间体。不要为在产物中画弯曲的箭头来帮助你画出它所有的键的正确位置而害羞，这个过程通常会大幅简化问题。

***常见错误提醒：** 学生通常画出一些虚构的周环反应步骤例如 $\text{A-B}+\text{C}=\text{D}$ 得到 A-C-D-B 。一个好的预防措施是命名你写出的所有反应，如果你不能命名它，它不是一个反应！

像往常一样，画出你的副产物，为原子标号，列出所有形成和断裂的键，遵守 Grossman 规则！

正推还是逆推，要找一些重要的底物。

起始物或产物中 1,3-丁二烯或者环丁烯的存在暗示着一个 4 电子的电环化反应的存在。

起始物或产物中 1,3 环己二烯或者 1,3,5-己三烯的存在暗示着一个 6 电子的电环化反应的存在。

环丙基阳离子和烯丙基阳离子和相应的卤代物能够分别通过一个 2 电子的电环化反应发生开环和关环。

一个含有两个新的有 1,3-关系的 σ 键的六元环可能暗示着[4+2]环加成反应 (Diels-Alder 或逆 Diels-Alder 反应) 的存在。当新的六元环和一个芳香环并联时, 活性中间体可能是苯炔或者一个邻二亚甲基苯。

一个有两个新的 σ 键的五元杂环的形成基本上就暗示着[3+2]环加成反应存在。

环丁酮的形成总是暗示着烯酮-烯炔的[2+2]环加成反应存在。

光照和环丁烯通常暗示[2+2]环加成反应存在。

***常见错误提醒:** 一个缺少羰基的环丁烷在没有光照的存在下通常不是[2+2]环加成反应生成的。

通过断裂两个 σ 键进行 CO_2 , N_2 , CO 或者 SO_2 的消除经常暗示着逆[4+2]或者逆[4+1]环加成反应存在。

一个 1,5-二烯, 包含一个 γ,δ -不饱和羰基化合物, 通常暗示一个[3,3] σ 重排反应, 例如 Cope 或者 Claisen 重排反应的存在。

一个 δ,ϵ 不饱和羰基化合物通常是含氧的 Cope 重排反应的产物。含氧的 Cope 重排反应在强碱条件 (KH 和 18-冠-6) 下速率很快。

环戊二烯的 H 原子很容易发生[1,5] σ 重排反应。

烯丙基从杂原子迁移到它相邻的原子通常暗示[2,3] σ 重排反应的存在。

在两个 π 键的末端形成一个新的 σ 键和自发的 H 原子的迁移通常暗示烯反应的存在。

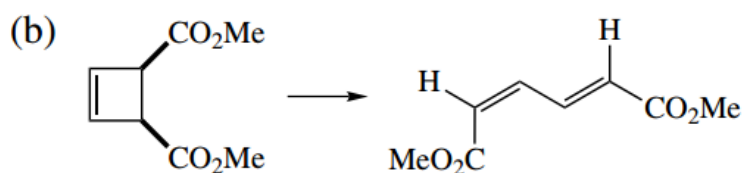
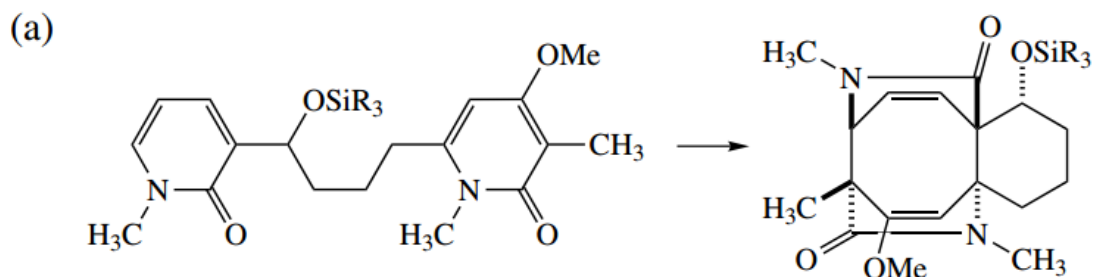
例如 AcOH 或 PhSeOH 这样的酸的消除反应通常暗示逆烯反应或者逆杂原子烯反应的存在。

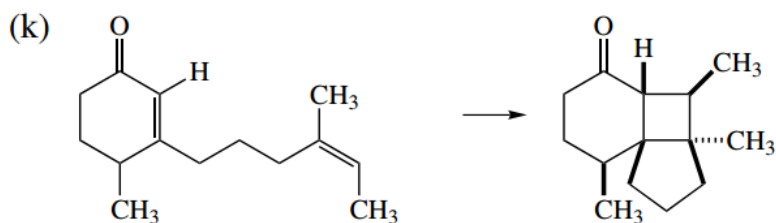
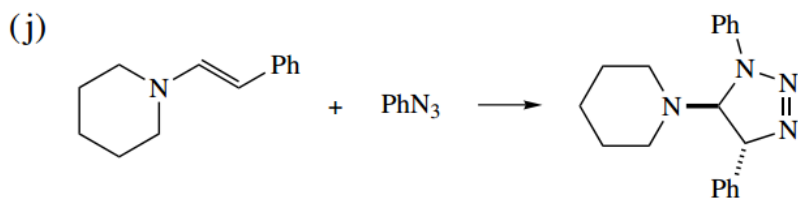
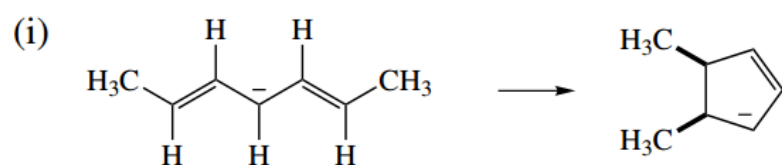
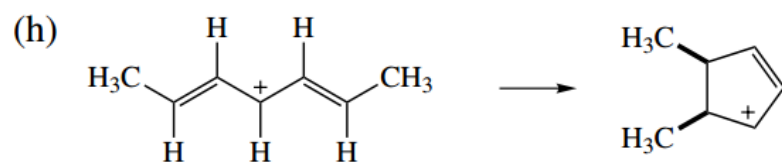
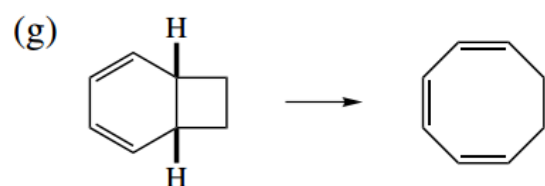
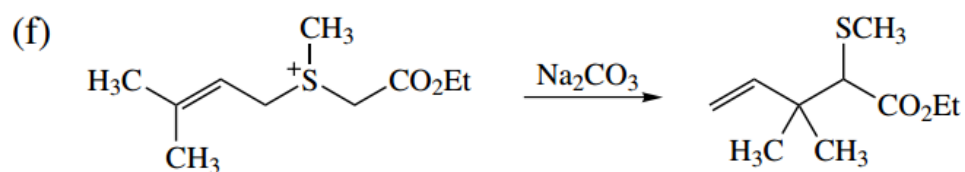
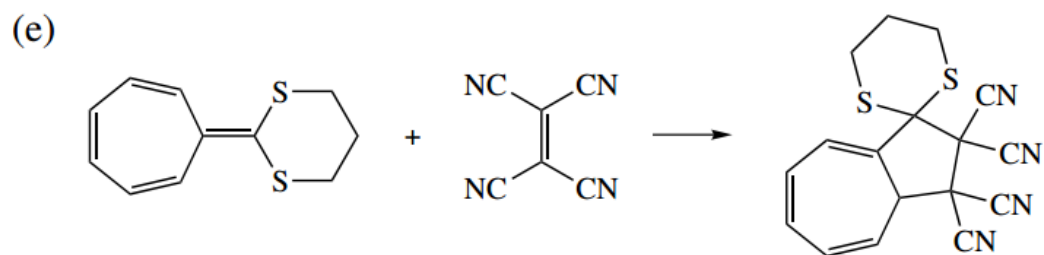
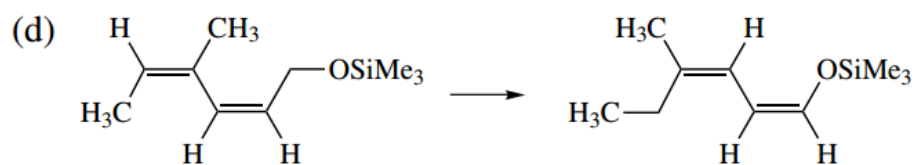
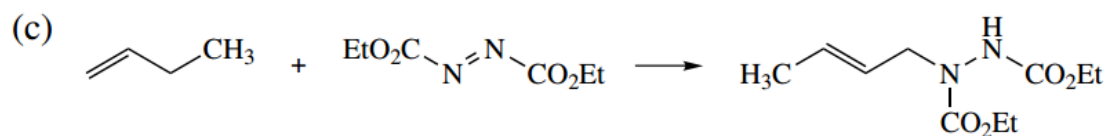
对于光照的需求说明通常发生电环化反应 (通常是关环), 或一个偶数对电子的环加成反应 (例如[2+2]环加成反应), 或一个自由基反应。

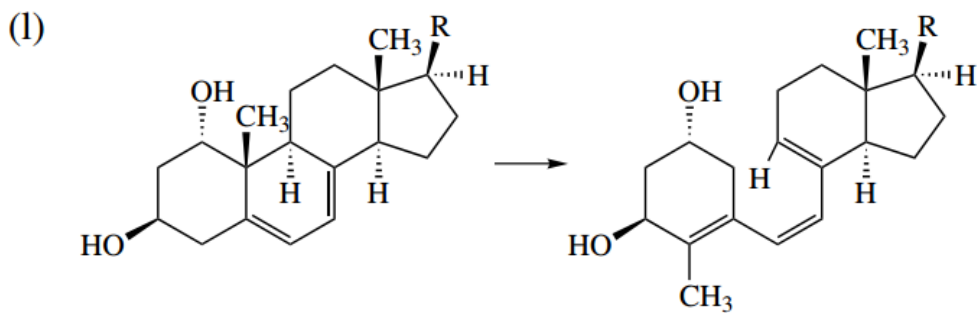
祝你好运!

习题

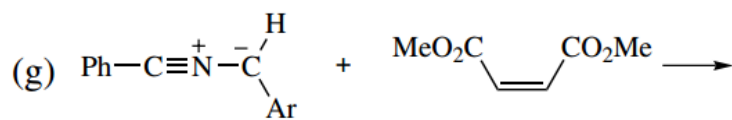
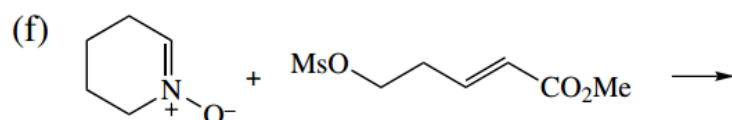
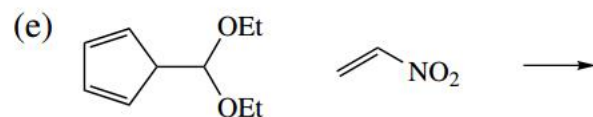
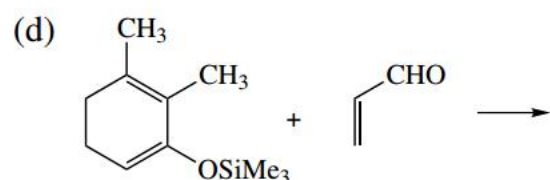
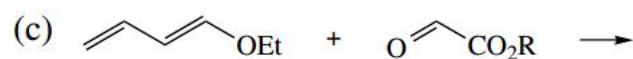
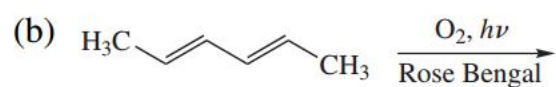
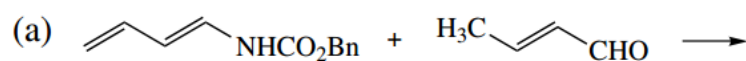
1. 尽可能具体地命名下列反应的反应机理, 并且预测反应是在加热条件下进行的还是光照下进行的。



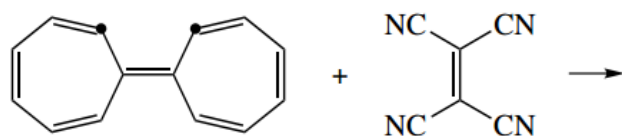




2. 预测下列每个环加成反应的主产物（区域和立体异构体）。所有的反应除了（h）以外都是 [4+2] 或者 [3+2] 环加成反应。

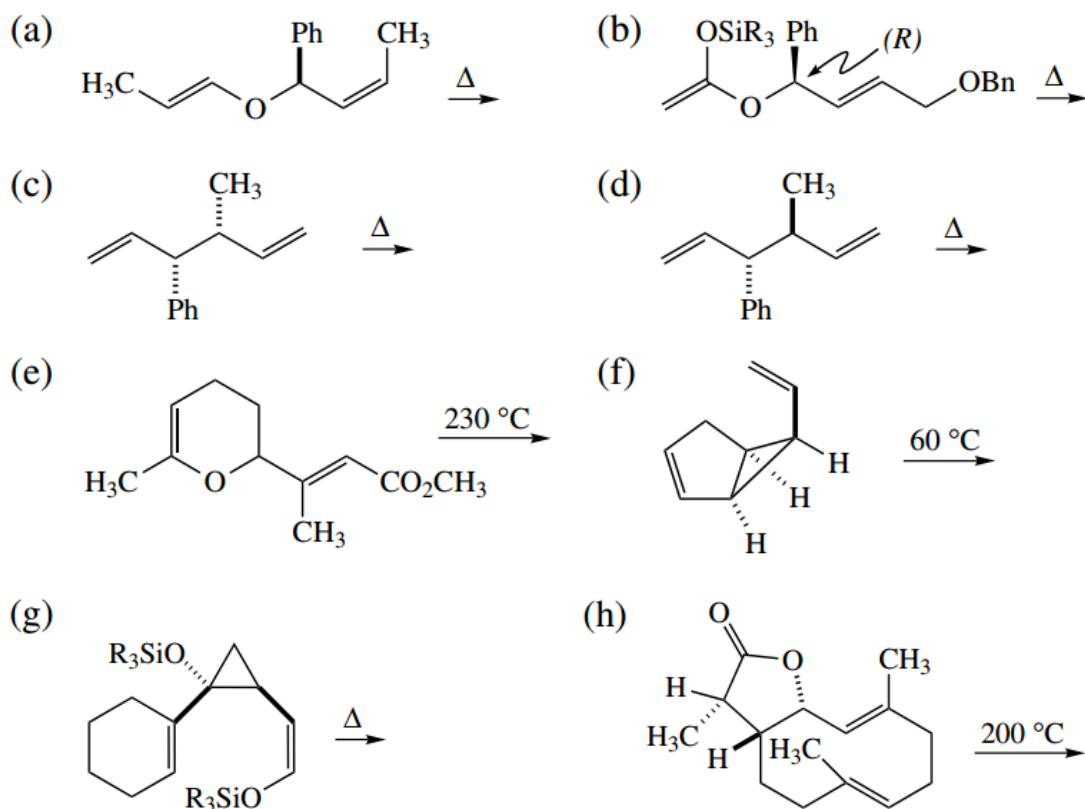


(h) The dots mark the locations where the polyene reacts.

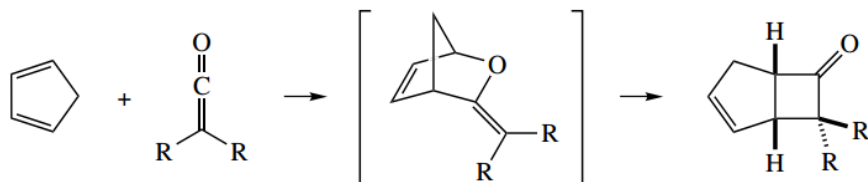


3. 全 cis-1,3,5,7-环壬四烯理论上能够发生三种不同的电环化关环反应。画出所有这些反应的产物，确定每个反应在加热条件下的产物的立体化学，然后按热力学稳定性给它们排序。

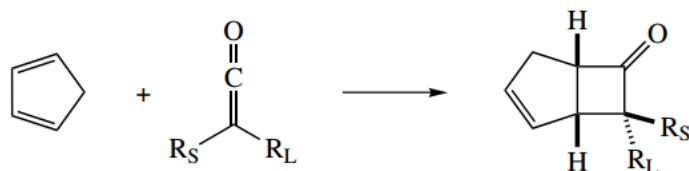
4. 画出下列每个 [3,3]σ 重排反应的产物，包括它的立体化学。在一些情况中你也许必须建立分子的模型来确定立体化学结果。



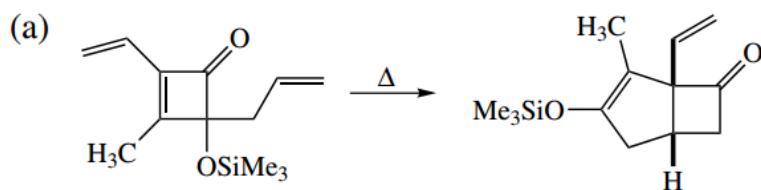
5. 当烯酮与 1,3-二烯反应时，得到二环的环丁酮，通常这个反应机理被描述为一步的[2+2]环加成反应，但是最近提出了下面的两步的反应机理。

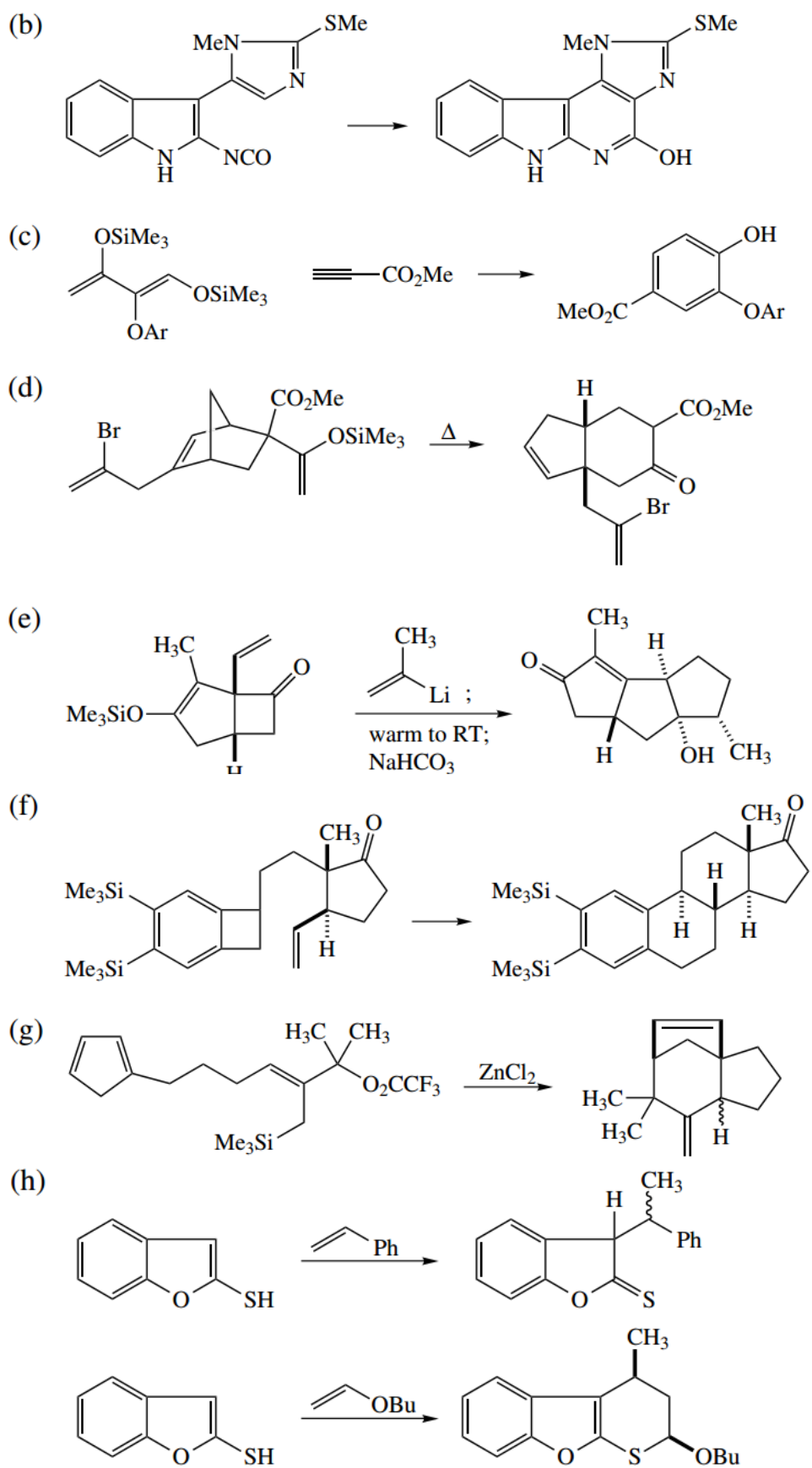


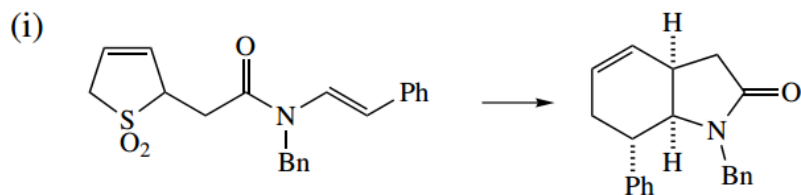
- (a) 分别命名这两步机理。
- (b) 解释为什么在提出的机理中，烯酮在第一步中用 C=O 而不是 C=C 键与 1,3-二烯反应。
- (c) 当一个不对称取代的烯酮 ($(R_L)(R_S)C=C=O$) 发生反应时，较大的基团 (R_L) 在最终产物中处于内型位置时立体化学斥力最大，如下所示。运用提出的机理来解释（图片和文字）这个现象，你需要关注这两步机理的立体化学结果。



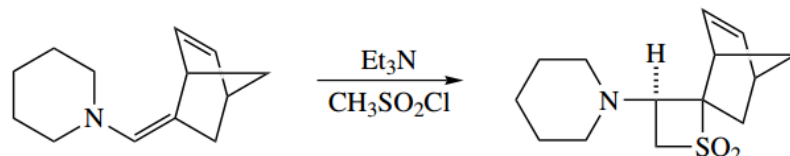
6. 画出下列反应的反应机理。



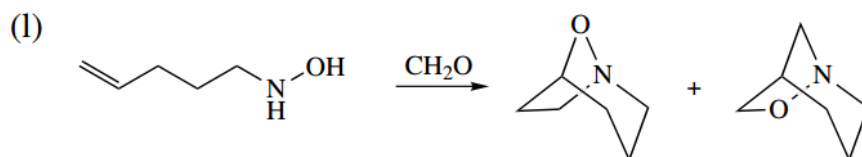
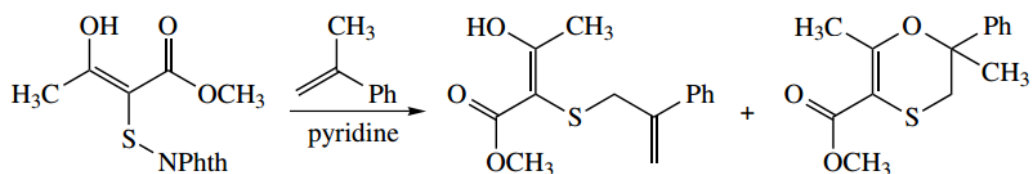




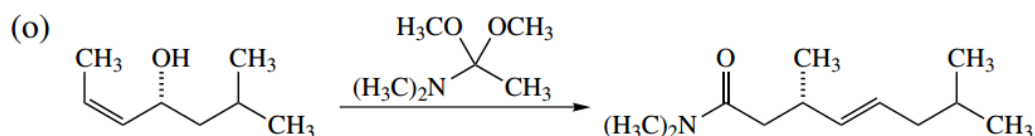
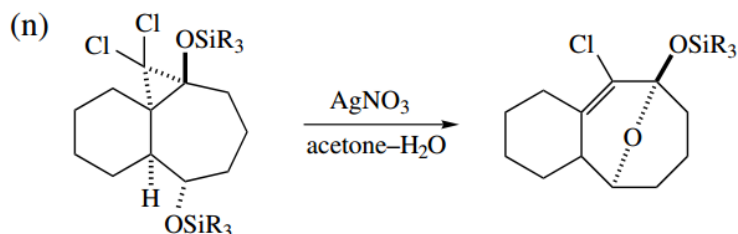
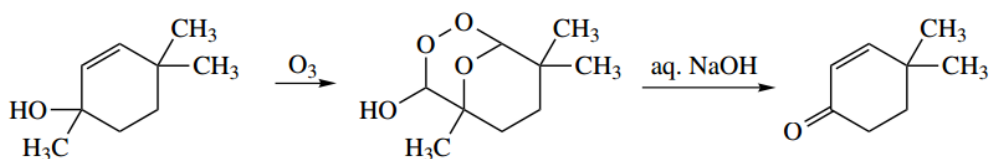
(j) Make an analogy between acyl chlorides and sulfonyl chlorides to solve this problem.



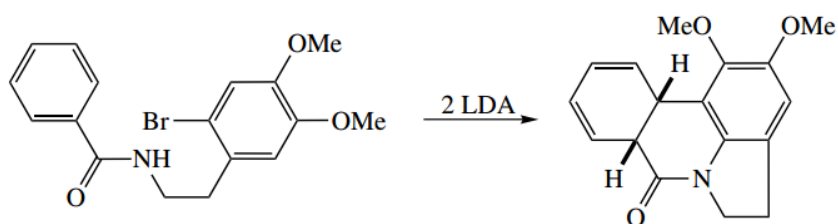
(k) NPhth = phthalimidoyl, an analog of succinimidoyl (as in NBS).



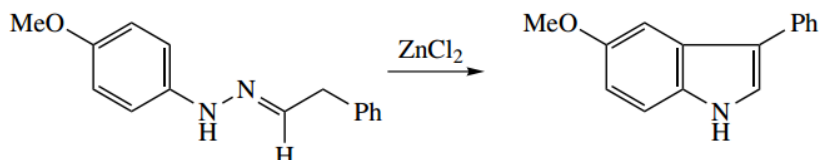
(m) The problem will be simpler if you number the atoms in the very first intermediate, rather than the starting material. *Hint:* The carbon-containing by-product of the second reaction is HCO_2^- .



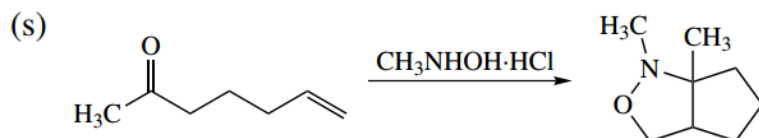
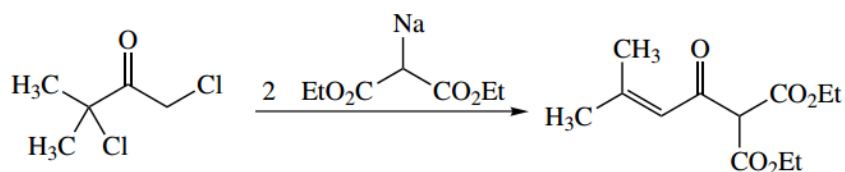
(p) What reaction could the second equivalent of the very strong, nonnucleophilic base LDA induce?



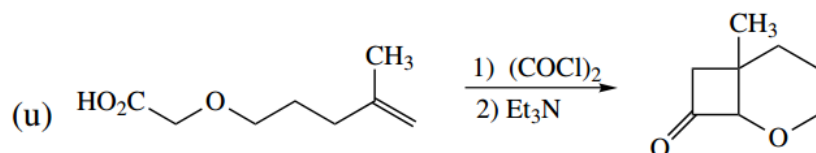
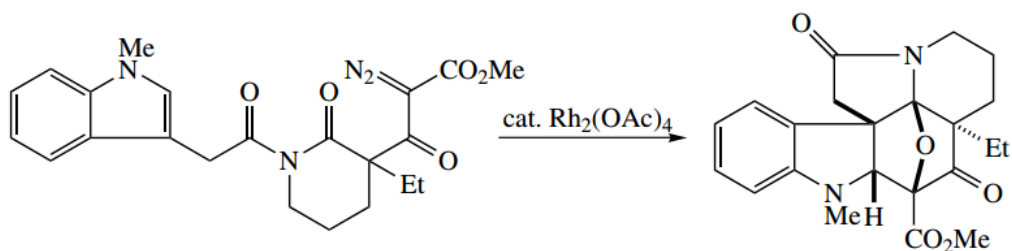
(q) The *Fischer indole synthesis*. Note the by-product!



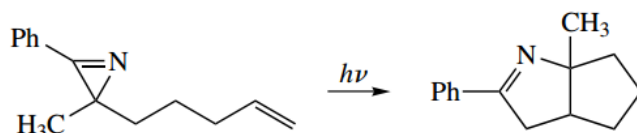
(r) Two equivalents of sodiomalonate are required for the following reaction to occur. *Hint*: What is the role of the second equivalent of malonate?

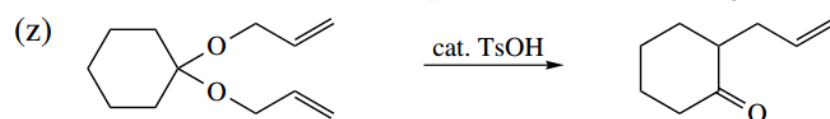
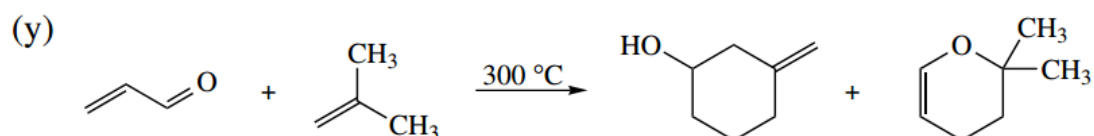
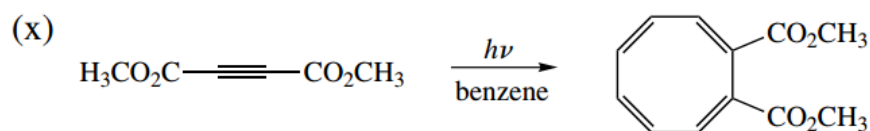
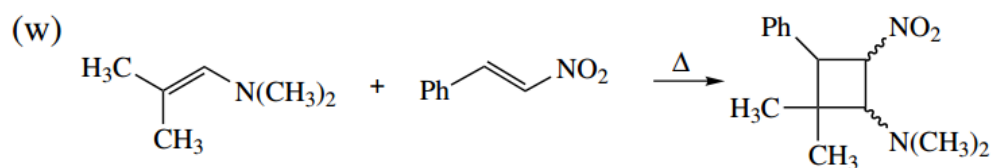


(t) The following problem is tough but doable. Number all your atoms and draw in the H's. Then ask, what is the role of the Rh?

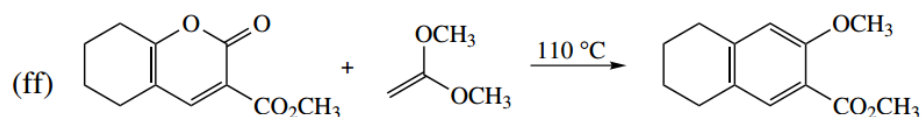
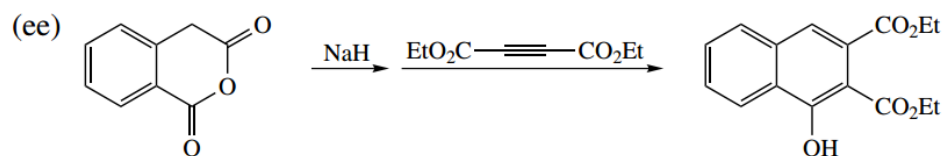
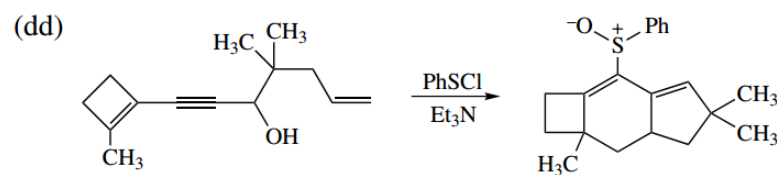
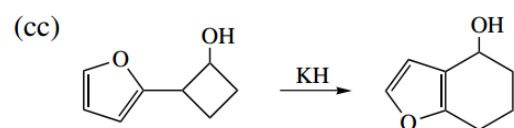
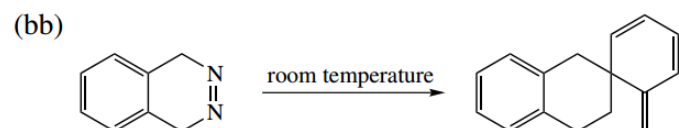
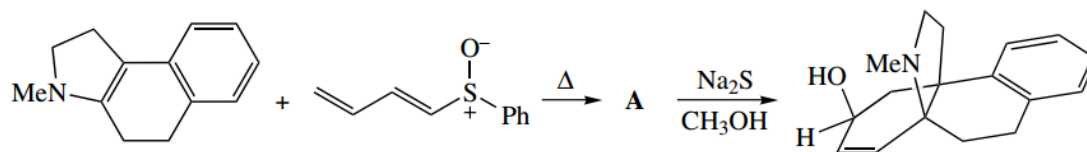


(v) The reaction is thermally allowed, but light is required to supply enough activation energy.

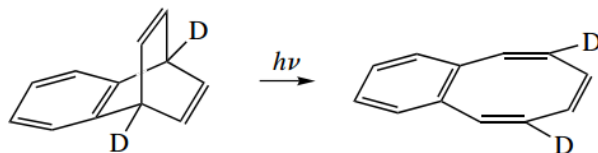




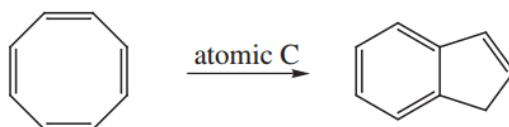
(aa) Be sure to account for the observed regio- and stereochemistry. *Hints:*
 (1) The C–O bond is already present in A. (2) Na₂S is an excellent nucleophile.



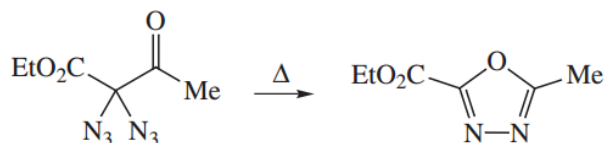
- (gg) Here's a clue to rule out one of the possible mechanisms: Irradiation of benzene under the same conditions does *not* give benzocyclooctatetraene, the product of the following reaction.



- (hh) Atomic C has the reactivity of $\pm C\pm$, a double carbene.



- (ii) The key to this very difficult problem is to number the N atoms in the product correctly. Draw the azido groups in their $R\overset{+}{N}-\overset{-}{N}_2$ resonance structure, draw the by-products, and *then* number the atoms. Then, for the first step, think of a thermal rearrangement of organic azides that we have already learned.



5 自由基反应

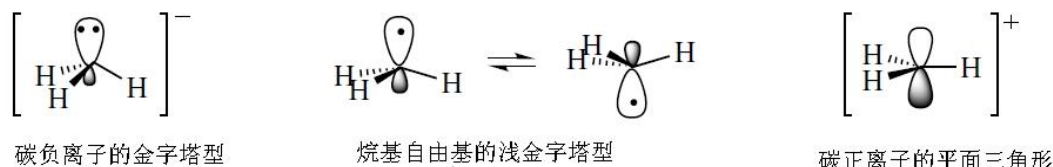
自由基是包含一个或多个未成对电子的片段。尽管自由基是缺电子的，但却是电中性的。所以它们的化学性质和像碳正离子和卡宾这样的偶数缺电子类型的片段有很大不同。

基(radical)这个词来源于拉丁语中表示植物的根(radish)的词语。学术用语的基(radical)最开始用来表示经过一系列复杂的反应后保持电中性的分子碎片。之后不久，术语自由基(free radical)被用来表示不连接任何东西的分子片段。现在，这两个词语经常混用。而在一些特定场合，基仍保留最开始的意思(比如在有机结构使用—R)。(译者注 radical 偏向于一种特定的结构，可以是一个整体的一部分。而 free radical 是一个单独的碎片。)

5.1 自由基

5.1.1 稳定性

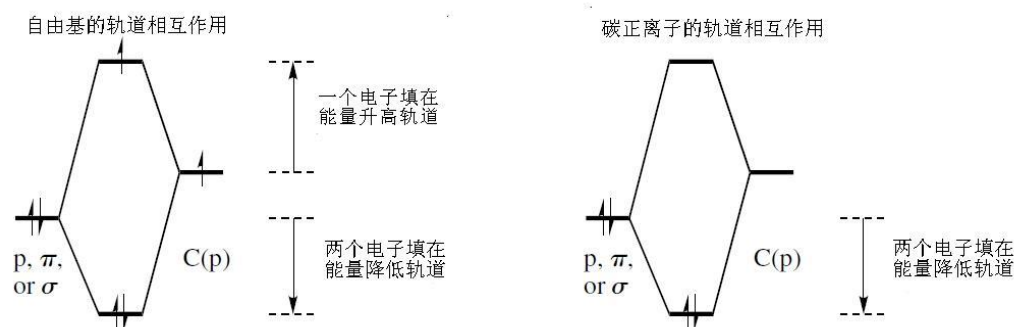
这章中讨论的大多内容都与烷基自由基(CR_3)相关，它是七电子的缺电子的。烷基自由基的空间构型被认为是比较平的金字塔型，介于 sp^2 杂化和 sp^3 杂化之间，翻转所需要的能将很小。在实际应用中，我们常把烷基自由基看做 sp^2 杂化。



烷基自由基和碳正离子都是缺电子的类型，使它们稳定的因素也相同，都是相邻原子的孤对电子和 π 键。烷基自由基的稳定性顺序为 $3^\circ > 2^\circ > 1^\circ$ 。然而需要注意，在碳正离子和烷基自由基间有两个主要不同。

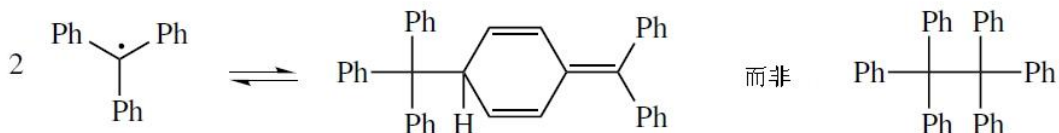
①相比于 C 原子周围只有 6 个电子的相应的碳正离子，有 7 个电子的自由基缺电子程度低一些，因而能量也低一些，更稳定。因此，非常不稳定的芳基和 1° 碳正离子几乎没被发现过，而相应的烷基自由基常见的多。

②其他稳定因素如相邻的孤对电子， π 键和 σ 键所能提供的稳定性在碳正离子中比烷基自由基中更强。因为，充满电子的 AO 或 MO 与空的 AO (在碳正离子中) 相互作用，将两个电子填在能量降低的 MO 中。而充满电子的 AO 或 MO 与半充满电子的 AO (烷基自由基) 相互作用，将两个电子填在能量降低的 MO 中，一个电子填在能量升高的 MO 中。



尽管这些稳定因素在自由基所提供的稳定性不如在碳正离子中，但它们的积累的稳定性还是很大的。卞型自由基的中心被三个 π 键所稳定，因而能量很低。由于其高稳定性，三苯甲基是第一个被发现的自由基。这种极稳定的自由基处在单体与二聚体的平衡当中，二聚体

由一个自由基的中心碳和另一个自由基的芳环上的对位碳结合而成。(二聚体结构开始时被误认为是六苯乙烷。)

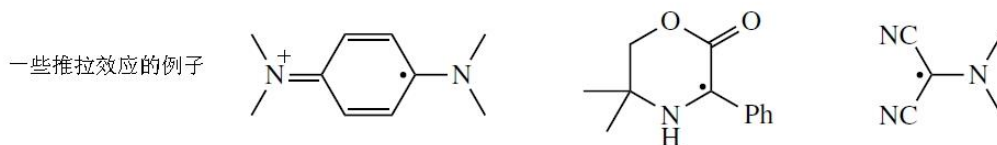


由于电中性的自由基是缺电子的，所以自由基中心的电负性低的会有更低的能量。所以在稳定性上， $CR^3 > NR^2 > RO$ ，卤素则有 $I \cdot > Br \cdot > Cl \cdot > F \cdot$ 。

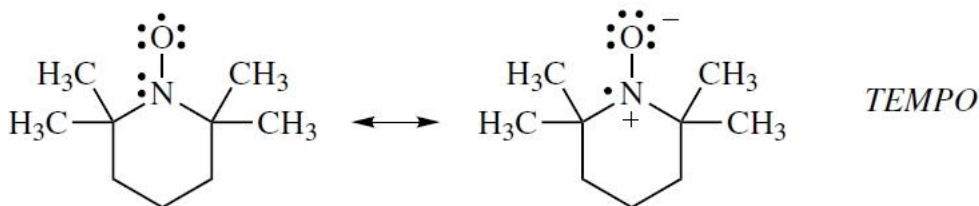
***常见错误提醒:** 羟基自由基 (OH) 能量非常高。虽然羟基自由基参与了生物系统和大气化学中的特定重要反应，但是应该以怀疑的观点对待它在合成反应中的中间性。

***常见错误提醒** H 能量很高而且很少见。

与碳正离子不同，富电子 π 键 (比如 $C=C$) 和贫电子 π 键 (比如 $C=O$) 都能稳定自由基。羰基所提供的共振效应抵消了 O 所破坏的稳定性。然而，富电子 π 键提供的稳定性自然比贫电子 π 键提高的强。同时带有推电子基团和拉电子基团的自由基的稳定性比各个基团的加和高，这个现象被称为推-拉效应 (captodative effect)。(译者注：推拉效应有时也写作 (push-pull effect))



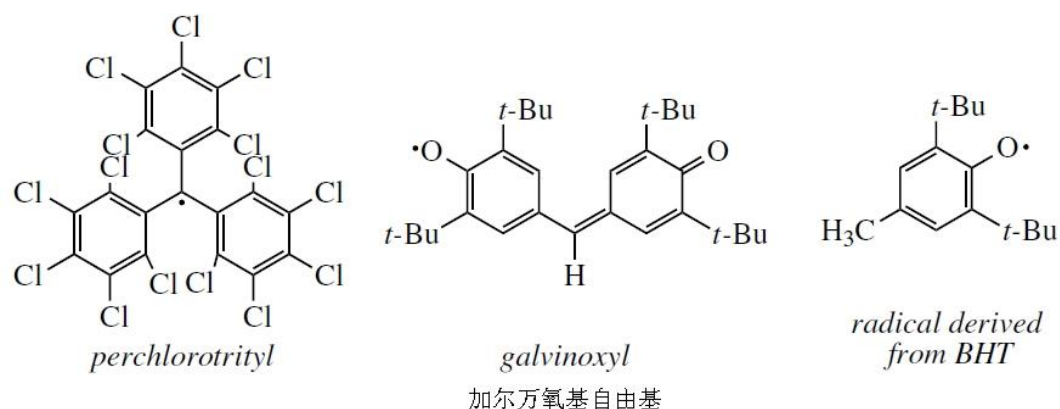
亚硝基类自由基是一类很稳定的自由基。它有两种主要的共振结构， N 中心和 O 中心；单电子也能被填在 $N=O\pi$ 键的 π^* 中。由于二聚化只产生弱的 $N-N$ ， $N-O$ 和 $O-O$ 键，所以亚硝基类自由基热力学稳定。TEMPO(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl)由于其空间阻碍效应，更加稳定。其他稳定的自由基还有 $O-O$ 和 $N=O$ 。 $N=O$ 是哺乳动物中调节平滑肌收缩的信号分子。



从均裂键能表 (bond dissociation energies, BDEs, 键解离能) 能看出自由基能量的相对大小。这类表格能在大多数有机化学工具书中找到。比较 H_3C-H 和 Me_3C-H 的BDE, 前者为104 kcal/mol, 后者为91 kcal/mol。BDE越小, 键越弱, 自由基的能量越低。所以 $Me_3C \cdot$ 自由基的能量比 $H_3C \cdot$ 低。比较 H_3C-Br (70 kcal/mol)和 Me_3C-Br (63 kcal/mol), 能看到相同的趋势。然而有注意到, H_3C-H 和 Me_3C-H 差13 kcal/mol而 H_3C-Br 和 Me_3C-Br 差7 kcal/mol, 这个不同反映了 H 自由基能量很高。小心使用BDE进行判断!

对自由基中心的阻碍还能提高动力学稳定性, 这类自由基被称为持续自由基 (*persistent*)。这类自由基的例子有全氯三苯甲基自由基 (perchlorotriptyl), 加尔万氧基自由基 (galvinoxyl),

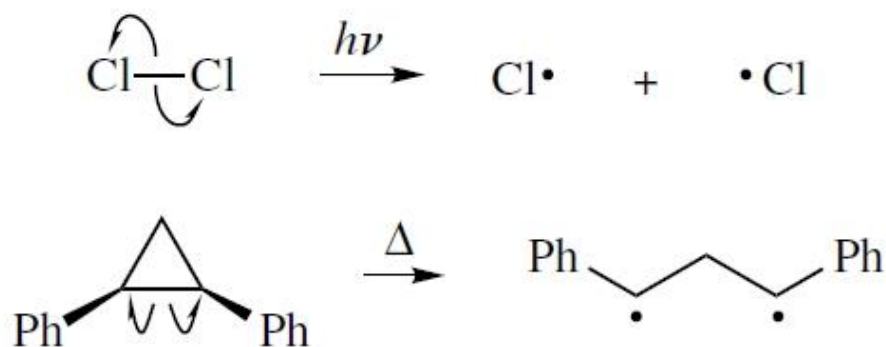
和来自 BHT(butylated hydroxytoluene, 2,6-di-*tert*-butyl-4-methylphenol)的自由基。BHT 是一种曾被用作防腐剂的抗氧化剂。



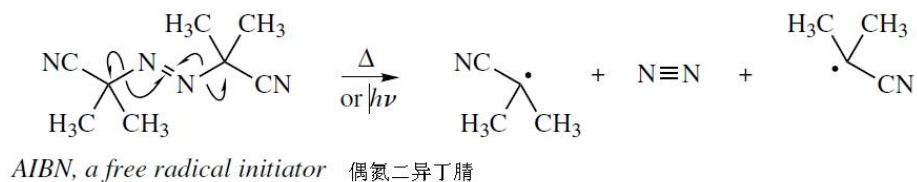
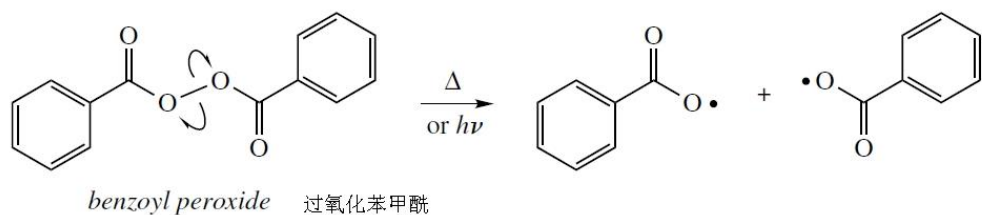
5.1.2 来自分子的自由基

大多数自由基并不是动力学稳定的，它们倾向于互相结合。所以反应中的自由基常常是在反应体系中从电子配对的有机物就地产生的。有四种产生的方式：① σ 键的均裂② π 键的光激发③一个电子的还原或氧化④环合芳构化

① σ 键的均裂 这是一种常用的方法。 σ 键常常是杂原子-杂原子键，例如N-O或者Br-Br。不过即使像C-C或者C-N这样很强的键，如果形成的碎片稳定或者 σ 键被拉得很紧，也能通过均裂得到自由基。有时使用光照将一个电子从 σ 轨道激发到 σ^* 轨道。如果 σ 键足够弱而产生的自由基能量很低，加热也能使 σ 键均裂。



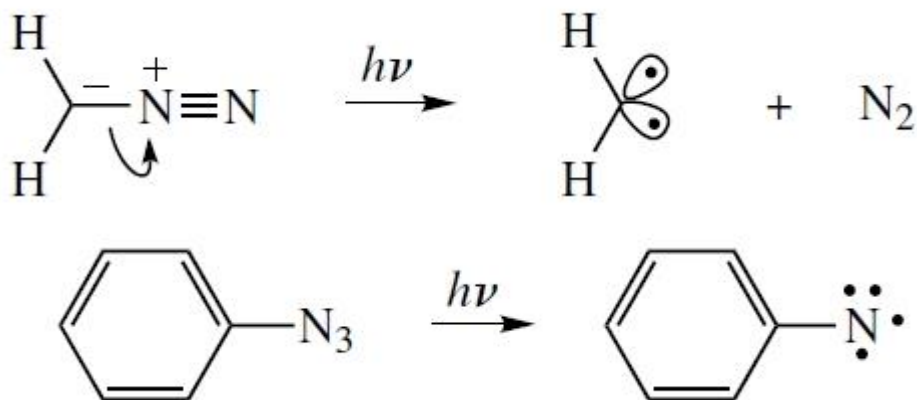
过氧化苯甲酰 (benzoyl peroxide) 和AIBN(偶氮二异丁腈)是两种常用的自由基产生剂。在热量和光照下，过氧化苯甲酰的O-O和AIBN的C-N键发生均裂。



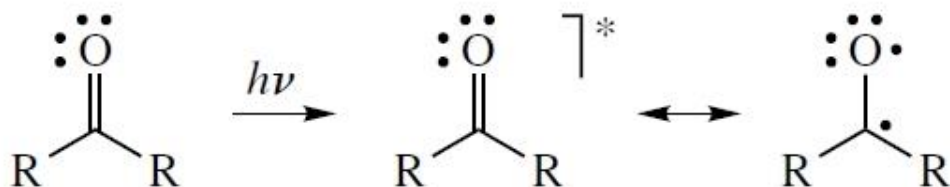
单箭头显示了未成对电子的移动方向。

可以从BDE看出能否发生均裂。H-H 的BDE为104 kcal/mol而Br-Br的BDE为 46 kcal/mol，所以H-H的均裂可能比Br-Br小的多。易于均裂的σ键有：N-O键，O-O键，C-重原子（比如I，Pb）键，卤素-卤素键和拉的很紧的键。

在光照下，联氮化合物的C-N键裂开，失去N₂，形成一个卡宾，通常为三线态。三线态的卡宾在两个轨道各有一个电子，可以被看成是1, 1-双自由基。芳香的叠氮化合物也能在光照下失去N₂，产物是活泼的氮卡宾。

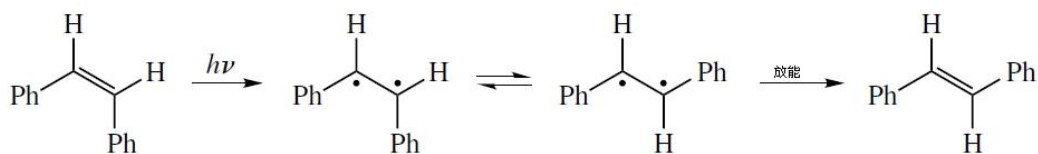


②π键的光激发 合适波长的光照能使电子从π轨道激发到π*轨道，比如C=O.C=S和C=Cπ键。π键越弱，越容易被光激发。产物可以被看做是1,2-双卡宾。

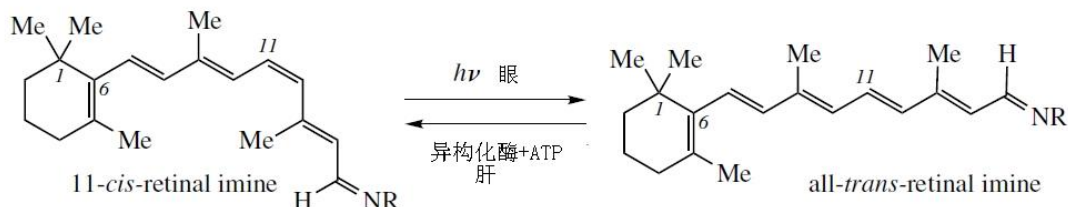


星号(*)常用来表示化合物处于光激发态，但无法说明反应性。1,2-双卡宾是一种更合适的形容方法。

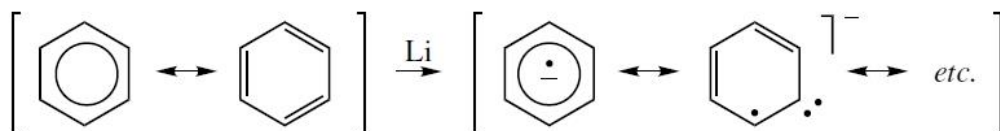
在光激发的烯烃中，两个自由基中心没有 π 键，可以自由旋转。所以cis的烯烃可以异构为trans的烯烃。这个异构化反应通常不能反向进行，因为cis和trans构型会达到一个偏向于trans的平衡。



节肢动物，软体动物和脊椎动物的眼中就是用cis-trans异构来感受光照。当光线照进眼睛中，被11-cis的视网膜亚胺所吸收，11-cis亚胺异构化为全trans的视网膜亚胺。这个异构化反应被许多酶所感受，并引发电信号冲动，传入大脑的视觉神经。同时，全trans的亚胺被运往肝，异构化酶通过催化剂和ATP将能量较低的全trans亚胺转化为能量较高的11-cis亚胺，再运回眼部。

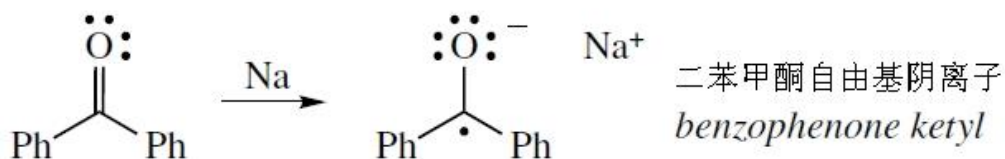


③一个电子的还原或氧化 有一个电子在高能量轨道的化合物能将电子转移给一个有低能量轨道的化合物。这种电子给体常常是金属或有还原性的金属盐，比如Li, Na和SmI₂。电子给体也可以是有孤对电子的胺和磷，尤其是它们处于光激发态时（光激发将电子激发到更容易迁移的高能量轨道上）。接受电子的轨道通常为 π^* 轨道，并且常常与芳香环或C=O π 键相连。当然， σ^* 也可以接受电子。接受了电子的产物，被称为阴离子自由基（radical anion）。（译者注：也被称为自由基阴离子 Orz）

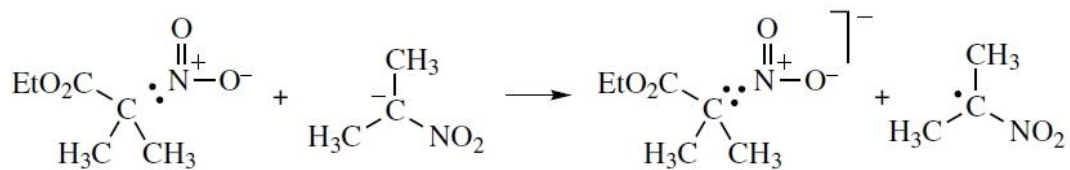


芳环常被画成是“马桶圈”或者“快乐的外星人”（译者：--！你考虑过马桶圈和外星人的感受么。。。）。然而，共振结构更能清楚的表现出电子踪迹，因此是一种更推荐的形式。一个单电子和一对电子能分布在环上的任意原子上，因此能画出18种共振结构。

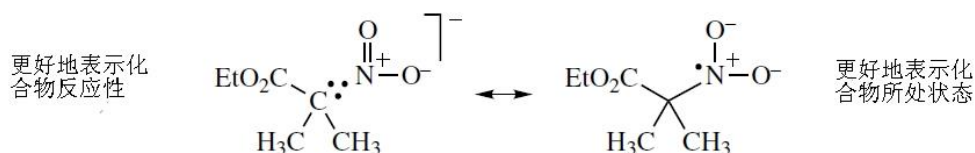
来源于酮的阴离子自由基被称为酮自由基阴离子。深蓝色的二苯甲酮自由基阴离子在结构和电子上都很稳定，是一种应用广泛的脱氧剂。



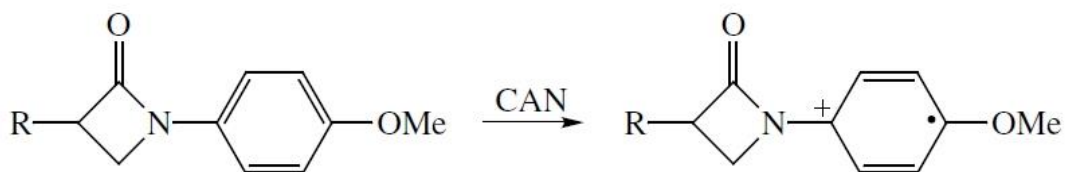
电子迁移也是S_{RN}1取代机理（第二章）的第一步。在此反应机理中，电子给体通常为亲核物质。光激发能使电子获得更多能量，更易迁移。



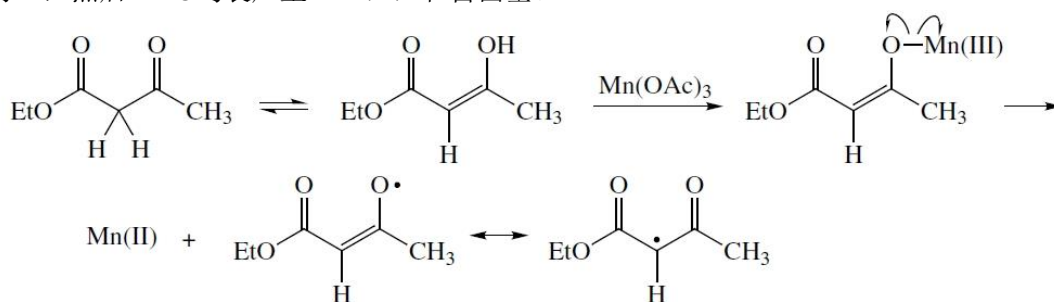
、在这个例子中，两中心三电子键形式更好地反映了化合物的反应性。



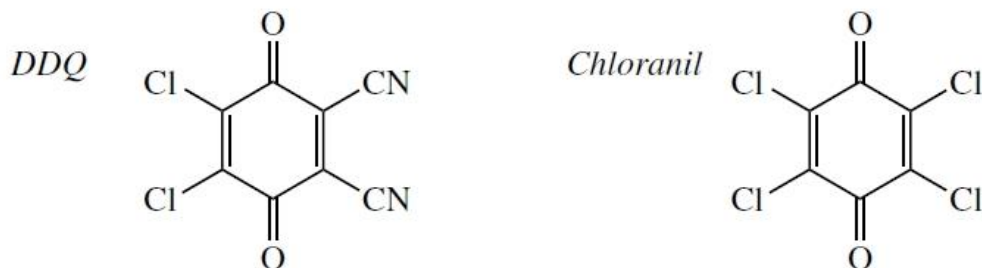
单电子氧化产生自由基阳离子。单电子氧化在合成反应中较分解反应少见。一些金属盐如 $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, $\text{Mn}(\text{OAc})_3$, $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ （英文名ceric ammonium nitrate, 缩写CAN）是常见单电子氧化剂。



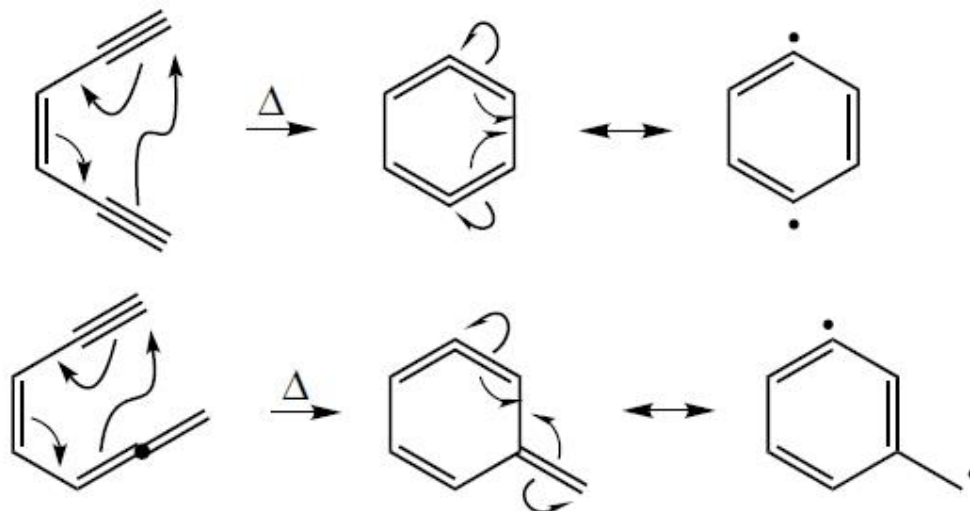
$\text{Mn}(\text{OAc})_3$ 通常用来除去来自羰基化合物的 α 碳的H自由基。Mn(III)取代化合物烯醇式时的 H^+ ，然后Mn-O均裂产生Mn(II)和自由基。



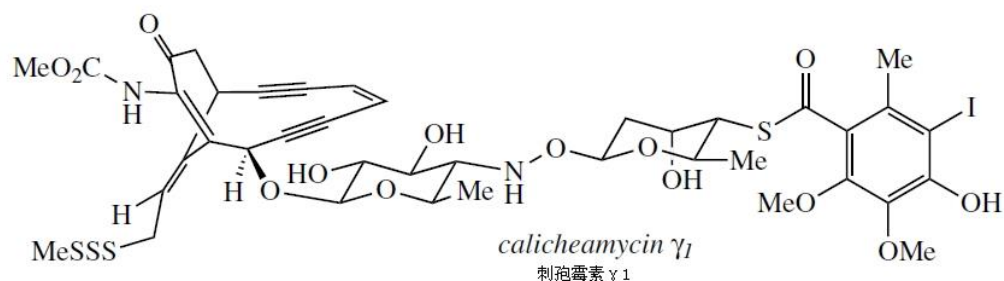
醌类，比如DDQ(2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone) 和四氯化苯醌(chloranil)，也常用来移除基底的一个电子。



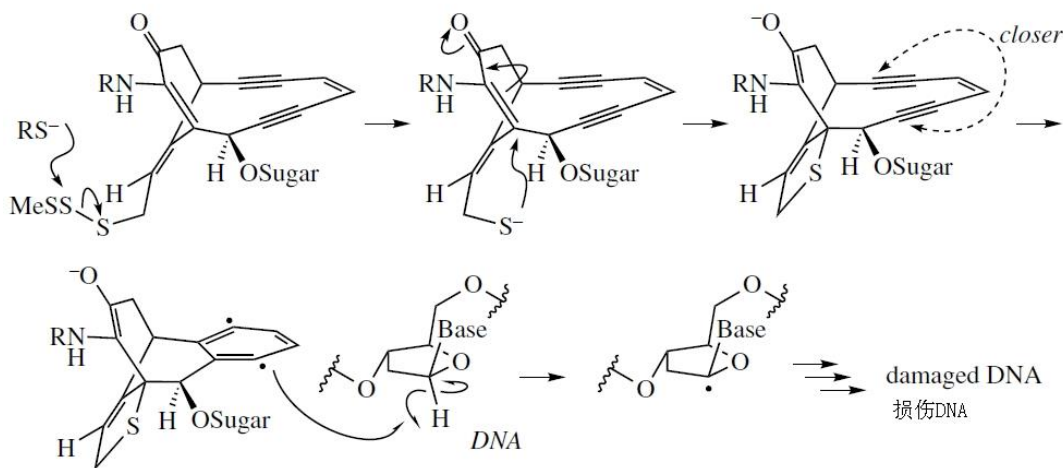
④**环合芳构化** 环合芳构化能使一些高度不饱和的有机化合物变为双自由基。这些反应能被看做六电子的关环反应（six-electron electrocyclic ring closings）（第四章）。但是六原子系统中的C3和C4的P轨道是否实际参与反应还不清楚。现在最了解的此类反应是烯二炔的伯格曼环合反应（*Bergman cyclization*）。



伯格曼环合反应在1960年代晚期被发现。在1980年代中期，发现它是抗癌抗菌素攻击DNA机理的关键部分，因而成为热门的研究主题。在刺孢霉素 γ_1 中，芳基和羰基部分弯向DNA，通过连续不饱和部分（下图左侧）拿掉DNA分子的一部分，从而造成损伤。



刺孢霉素效应部分的工作机理如下。S-S键在细胞核产生物质影响下断裂，形成的硫醇部分进攻不饱和酮进行分子内迈克尔反应。因为 β -C的杂化方式由 sp^2 变为 sp^3 ，烯二炔的两端变得足够近而发生伯格曼化合反应。通过伯格曼反应所得到的1,4-双自由基抢得DNA上的H，造成损伤导致细胞最终死亡。



其他的烯二炔抗癌抗菌素，如新制癌菌素（neocarzinostatin），埃斯波霉素（esperamycin）和葱环类抗生素（dynemicin），的机理可能与刺孢霉素相似或不同，但都是通过伯格曼反应得到损伤DNA的效应部分。

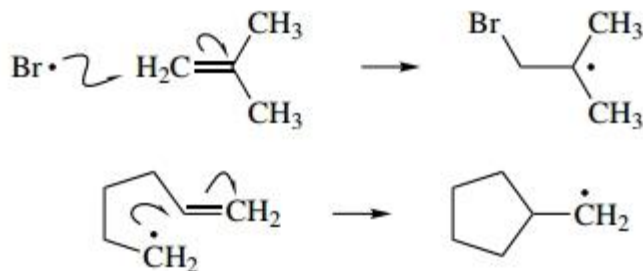
5.1.3 典型反应

自由基有八种典型的反应：①对 π 键加成反应②碎裂反应③提取反应（对 σ 键的反应）④自由基-自由基合成偶联反应⑤歧化反应⑥电子转移反应（译者注：氧化还原反应）⑦插入反应⑧失基团反应前三类是目前为止最重要的类型。取代反应和加成反应是自由基与闭壳层分子反应，碎裂反应由一种自由基产生新的自由基和闭壳层分子。在微观上，碎裂和加成互为逆反应。通常，链反应的增长阶段包含专门的加成，碎裂和取代步骤*。偶联反应，歧化反应和电子转移反应发生在链反应的终止阶段和非链反应。链反应也可以通过电子转移反应开始。插入反应和失去一部分的反应都是双电子反应。

自由基链反应机理在第一章中讨论了。熟悉规则并能写出链反应机理是十分重要的。

*在自氧化反应的增长阶段中包含自由基-自由基合成反应。S_{RN}1机理(第二章)中包含基团离去，亲核物质加成和电子转移。

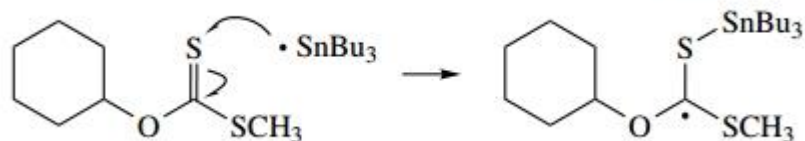
①一个自由基可以进攻一个闭壳层分子的 π 键进而产生一个新的自由基。自由基X•进攻Y=Z的 π 键形成X-Y-Z•自由基，新形成的X-Y σ 键的一个电子来源于自由基，一个电子来源于之前的 π 键。Y=Z π 键可以是极性的，也可以是非极性的。分子间的反应通常会生成能量最低的自由基，而分子内的反应由于空间电子的要求常生成能量更高的自由基。自由基对 π 键加成的机理和 π 键对碳正离子加成的机理相似。



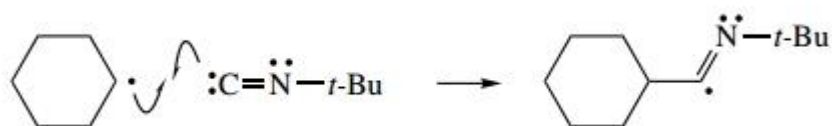
在这本书中，单箭头通常用来表示自由基反应的进行方向的迁移，而不体现均裂的。这个规定是为了避免箭头的混淆。如果有助于理解反应，你可以将所有的电子移动方向都

标示出来。事实上，大多数化学家都标示出两个方向的箭头。

自由基进攻极性 π 键的位置并不总是和亲核试剂相同。比如， $\text{Bu}_3\text{Sn}\cdot$ 自由基进攻 $\text{C}=\text{S}\pi$ 键的S原子而不是C原子。

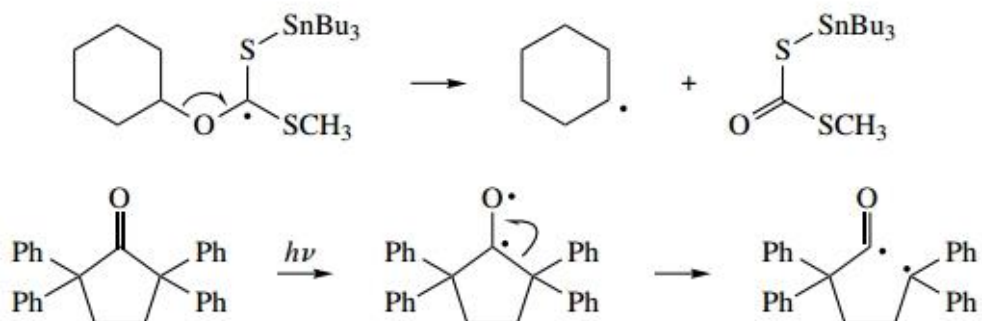


自由基也能进攻稳定的“卡宾”，比如CO和异腈（RNC）。在产物中，C成为自由基中心。

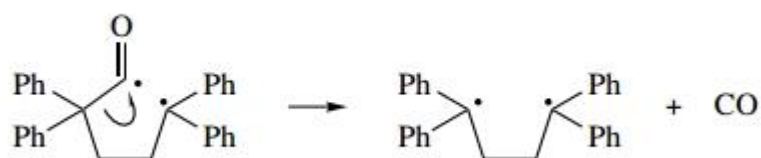


自由基对硝酮和亚硝基化合物的加成反应生成稳定的硝酰自由基。事实上，硝酮常被用作自旋顺磁共振（EPR）的自旋捕捉剂。自由基在反应过程中存在时间太短而无法直接检测。但衍生的硝酰自由基存在时间足够长，能被EPR检测。

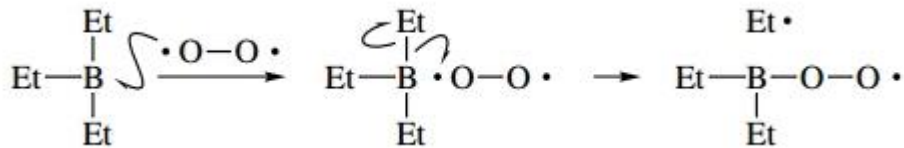
②碎裂反应在微观上是对 π 加成反应的逆反应。来自相邻自由基中心的碳原子的 σ 键的一个电子和之前的单电子共同在这个碳原子和自由基中心间形成一个 π 键。自由基碎裂反应的机理和碳正离子碎裂反应的机理相似。



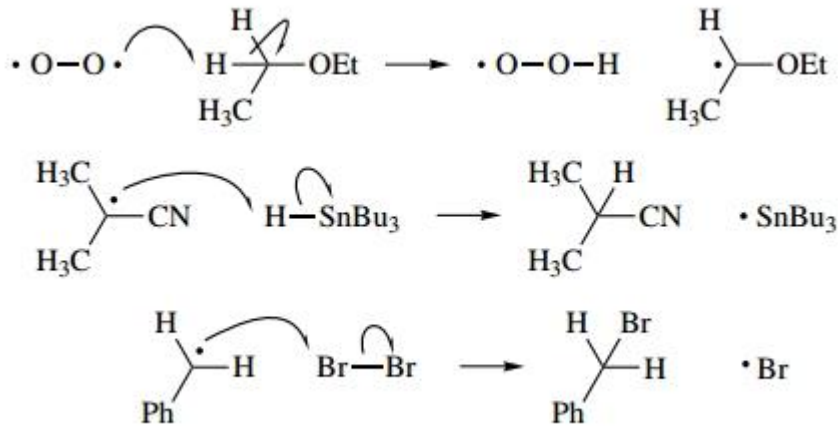
酰基在碎裂反应中能以CO形式失去。在这个反应中，断裂的键直接与自由基中心相连。



混合 Et_3B 和 O_2 是一种广泛的开始自由基反应的方法。其机理涉及两个不常见的自由基反应。首先， O_2 对 Et_3B 加成，在O和B间形成单电子键。之后，发生碎裂反应，产生 $\text{Et}\cdot$ 和 $\text{Et}_2\text{BOO}\cdot$ 。



③在提取反应中，X·自由基进攻Y-Zσ键进而形成一个新的闭壳层分子X-Y和自由基Z·。旧的σ键的一个电子和X·形成新的键，另一个电子随Z而去成为未成对电子。被提取的原子常为H或卤素，但不总是。



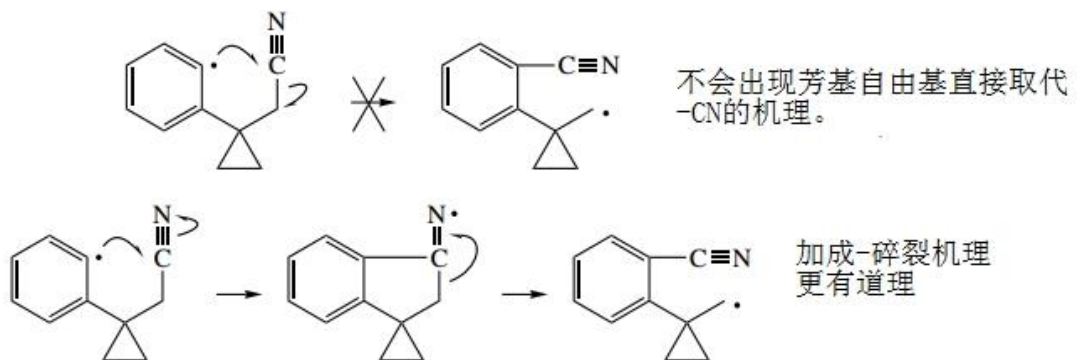
***常见错误警告：**不要把具有较低能量的H·取代和非常高能量的H·搞混。

经常使用 $\text{Bu}_3\text{Sn}\cdot$ 自由基来提取C—X中的重原子X。重原子X通常是Br，或Se，S。Sn-Br键非常强，使得 $\text{Bu}_3\text{Sn}\cdot$ 可以取代出芳基溴化物中的Br而产生高能量不稳定的芳基自由基。我们可以通过H·和 Bu_3SnH 反应得到。



食物防腐剂BHT的抗氧化作用，是通过 O_2 提取出BHT苯酚基上的H·进而形成稳定的苯氧基自由基。苯氧基自由基因为其电子阻碍效应和共振稳定性而变得不容易反应。

***常见错误警告：**自由基反应中不会出现直接对与 sp^3C 原子上原子的提取。对 sp^2 和 sp 上的C的提取可以用加成—碎裂机理解释。但如果反应的机理要求对 sp^3 杂化的C提取，这个机理往往是错误的。即使是对O的提取也很少见。



BDE的大小可以用来判断取代反应的难易。BDE越小，键越弱，越容易发生提取反应。

***常见错误警告：**均裂的解离能和异裂的解离能有很大不同。在涉及极性的机理中，键的断裂可能性与异裂键能有关。在自由基机理中，键断裂的可能性与均裂键能有关。比如，RO-H的BDE比Me₃C-H的BDE大，所以同种自由基提取Me₃C-H的H·比RO-H容易。但在碱性环境中，RO-H的H更容易以H⁺的形式离去。

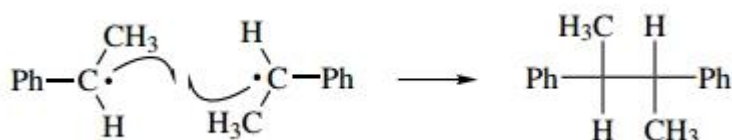
提取反应X· + Y-Z → X-Y + ·Z 的速率不仅被X-Y和Y-Z键能决定，还被X-Z的键能决定。X-Z键能越弱，反应越快。因为O-O键非常弱，所以O₂从ArOH提取H·的速率很快。

用来进行自由基反应的溶剂都有很高的X-H键BDE，所以溶剂不会参与反应，比如CH₃OH，H₂O和苯。而在像醚，四氢呋喃，甲苯，CH₂Cl₂和CHCl₃中，反应常由于对溶剂原子的提取反应而变得复杂。由于丙酮能受光激发成为引发剂，有时也会被用作一种自由基反应的溶剂，但它会给出H·而成为相对稳定的衍生自由基，使反应变得复杂。

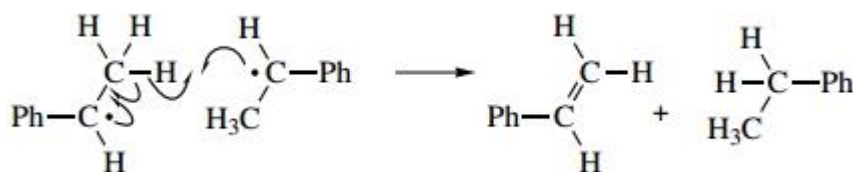
虽然加成反应和碎裂反应和碳正离子的一些反应有相似之处，自由基提取反应和碳正离子没有共通之处。

④两个自由基相互反应有两种方式：合成偶联反应（Radical-radical combination, homogenesis）和歧化反应（disproportionation）。

合成偶联反应是σ键均裂的逆反应，易发生，速度快。大多数自由基不能稳定存在，就是因为发生了合成反应。

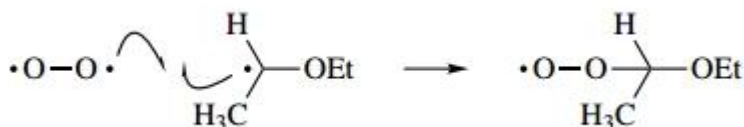


歧化反应是自由基X·从H-Y-Z·中提取H·进而形成X-H和Y=Z。被提取的原子几乎总是自由基中心Z的β位的H原子。进行反应的两个自由基可以相同也可以不同。歧化反应也十分容易发生和进行快速。

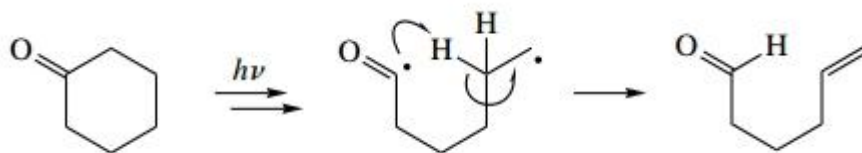


这种反应之所以叫歧化反应是因为两个相同的自由基反应后产生不同的两个产物。比如C₈H₉+C₈H₉→C₈H₈+C₈H₁₀。（译者注 更贴近无机化学的认识是，价态改变了。）

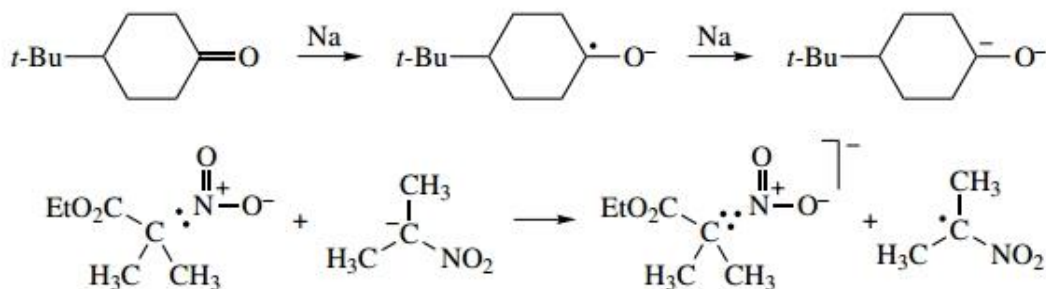
在链反应机理中，合成反应和歧化反应只在终止阶段出现。一个特例是，在自然氧化中，O₂和自由基的反应出现在扩增阶段。



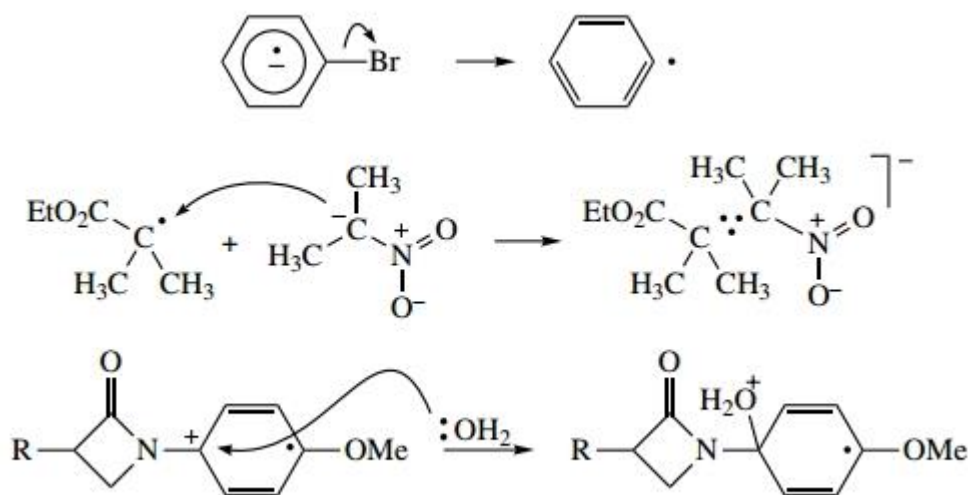
合成反应和歧化反应也出现在非链反应机理中。在研究中，我们经常用硝酰基来捕获烷基自由基，形成更容易被研究的足电子化合物。碳酰基的光激发反应常常涉及合成反应和歧化反应。



⑤自由基可以发生单电子的氧化或者还原。在非链反应机理中，发生单电子氧化还原的自由基一般也是由电子转移剂生成的。自由基单电子氧化还原还可以成为链反应的起始或终止阶段。它还是 $S_{RN}1$ 机理（第二章）开始和扩增的步骤。

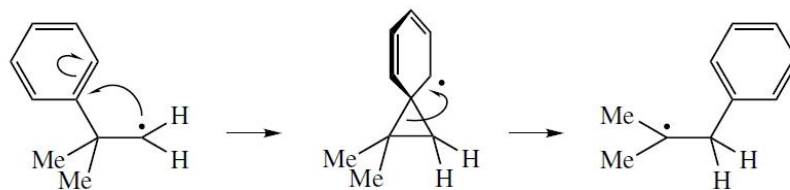


⑥自由基阴离子可以失去一个负电基团成为电中性的自由基，反过来，自由基也可以和负电性的亲核试剂反应得到自由基阴离子。一个自由基阳离子也可以和亲核试剂结合。这些都发生在 $S_{RN}1$ 的机理中。这些双电子的反应在碳正离子反应中都有对应。



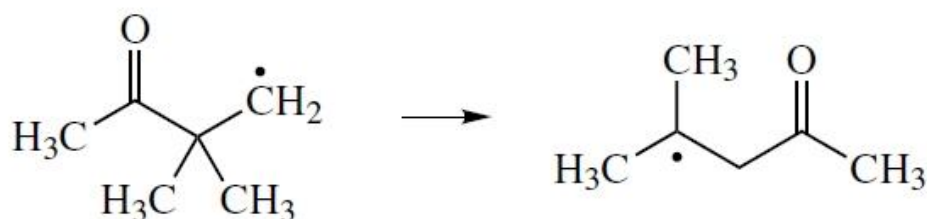
我们讨论了很多次关于自由基和碳正离子的相似之处了。但碳正离子的1,2-协同迁移并不发生在自由基中。1,2-协同迁移要求异面键合。1,2-氢原子迁移在空间上是不可能的，1,2-烷基迁移十分严格而极少发生。

不饱和的基团可以通过加成-碎裂机理，经由一个三元环自由基中间体进行迁移。苯基非常容易进行1,2-迁移，酰基，烷基，炔基和氰基稍次一些。

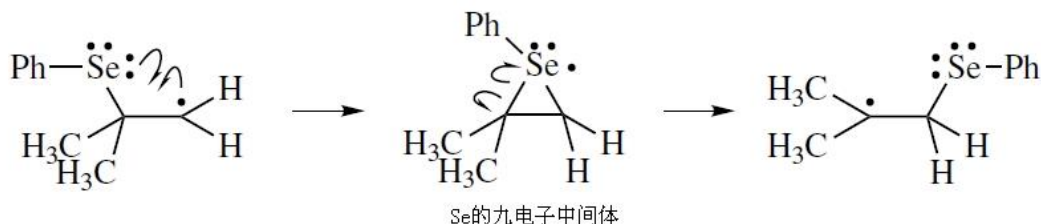


注意：虽然1,2-甲基迁移能产生能量最低的自由基，但由于其不能发生在自由基中，因而没有出现。

问题 5.1 画出以下自由基重排的机理。



经历加成-碎裂机理，像Br和Se这样的重原子通过九电子的中间体，也能发生1,2-迁移。第一，二周期的元素太轻不能产生九电子中间体，所以不能发生。



5.1.4 链反应机理与非链反应机理

一个自由基反应可能通过链反应机理进行，也可能通过非链反应机理进行。这里介绍一些判断的经验规则。然而这些规则对于类似于本书中问题的书面问题并没什么帮助。所幸可以通过试剂合反应条件进行判断。

①由于能及时消灭反应中的自由基，涉及化学计量比为单电子的还原或氧化剂的反应通常为非链反应机理。比如Li, Na, SmI_2 和 $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ 。同时产生相似的两个自由基的反应一般非链反应机理，比如许多光化学反应和环合芳构化反应。

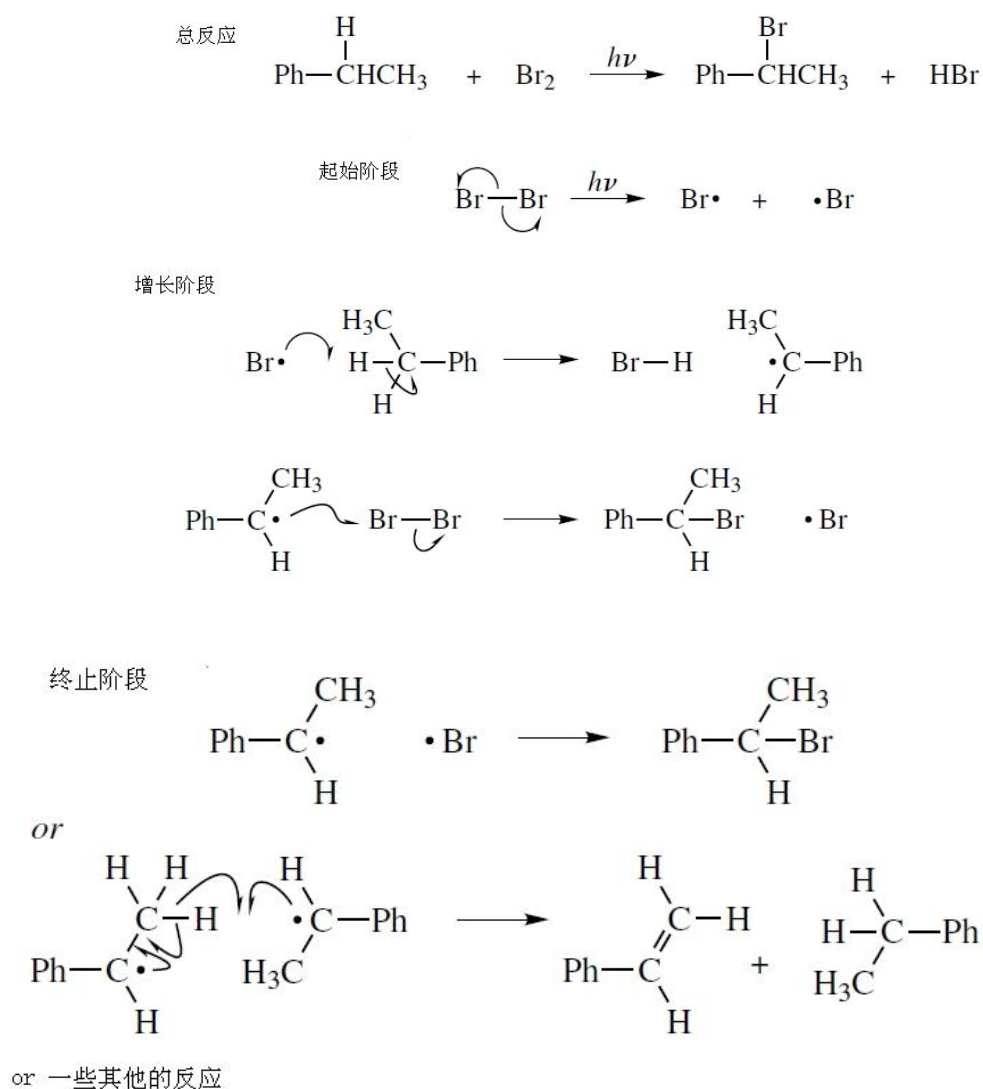
②所有的链反应都要有起始剂，能广泛使用的起始剂很有限，包括 O_2 ，过氧化物，AIBN和光照。所以这些试剂的出现往往是链反应的标志。但没有这些起始剂，并不意味着一定不是链反应。大气中的 O_2 是一种常见的起始剂，三级的碘代烷在轻微加热时也能通过C-I断裂引发链反应。涉及Sn化合物（比如 Bu_3SnH ）的自由基反应是链反应机理。但并非所有有 Bu_3SnH 的反应都是自由基反应。（ Bu_3SnH 也用于一些过渡金属催化反应。）

5.2 自由基链反应机理

5.2.1 取代反应

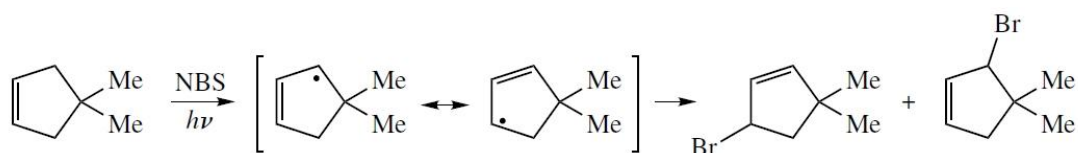
使用Br₂和NBS对烯烃进行卤化可能是最典型的自由基链反应。反应的起始阶段为Br₂在光照下均裂，增长阶段包括两个原子提取反应。

Example

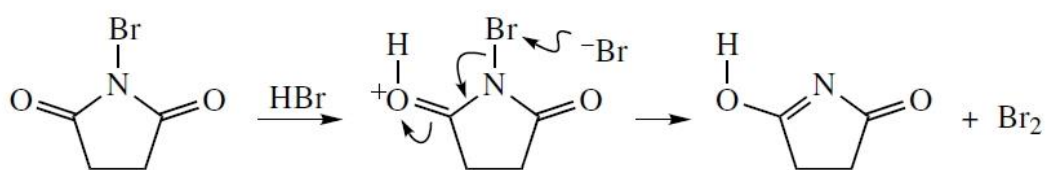


终止阶段总是相同的：增长阶段得到的两个自由基发生合成反应或歧化反应。本书不把终止阶段作为写机理的常规部分。

由于烯丙基和苄基自由基能量很低，所以自由基卤化是对它们进行卤化的常用手段。当然，在烯丙基自由基卤化中，双键移位很容易发生。



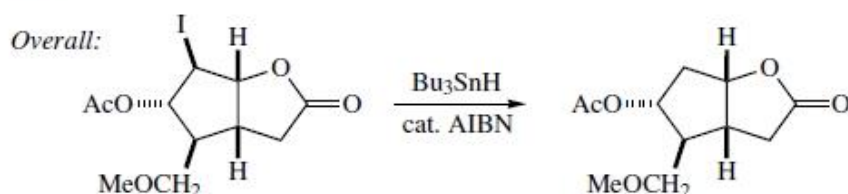
在使用NBS进行溴化时，Br₂其实是实际上的卤化剂。HBr（HBr是卤代反应的副产物）和NBS反应产生Br₂，进而发生卤代。Br₂产生的反应和链反应增长阶段相互影响。



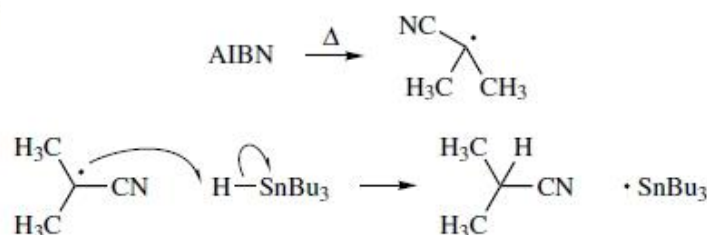
氯代反应由于Cl比Br活泼和选择性差，所以不好控制。*t*-BuOCl和SO₂Cl₂是常用的氯化剂。由于F过于活泼和F-F+C-H→H-F+C-F剧烈放热，自由基氟代反应常常发生爆炸。另一个极端的碘代，由于H的提取反应吸热太多而效果不好。

自由基去卤代反应也是一种常见的反应。在这些反应中，C-X被C-H所替代。常用的试剂是Bu₃SnH，现在常用Bu₃SnCl和NaBH₄混合物作为一种环境友好的替代试剂。AIBN或(BzO)₂是常用的自由基起始剂。去卤代反应中，从起始剂得到的自由基先从Bu₃SnH上提取H。增长阶段，Bu₃Sn·从C-X提取X得到Bu₃SnX和一个烷基自由基。烷基自由基再从Bu₃SnH提取H得到去卤代产物和SnBu₃。

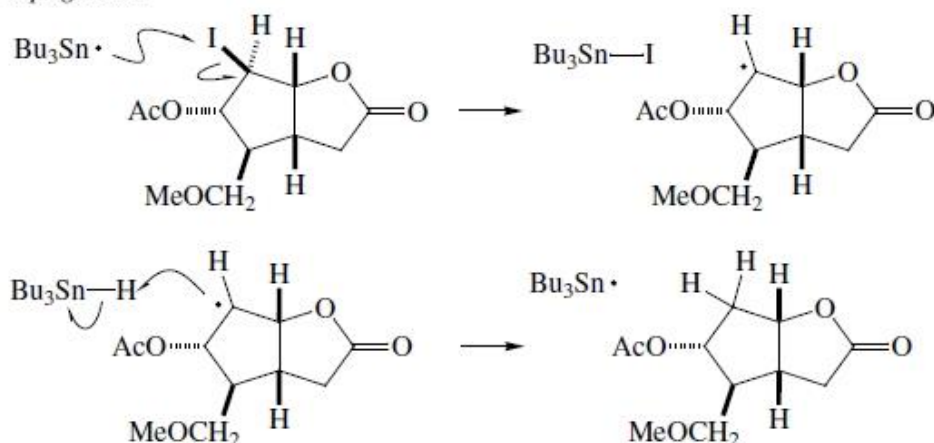
Example



Initiation:



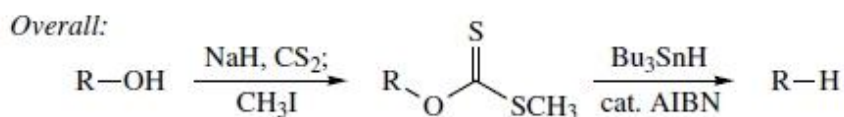
Propagation:



通过Barton-McCombie去氧反应，醇被还原。首先醇被转化为黄原酸酯（ROCS₂CH₃）或其他硫代羰基化合物，然后整个黄原酸基团被Bu₃SnH去除转化成H。在增长阶段，Bu₃Sn·加到S=C的S原子上，然后碎裂成烷基自由基和羰基化合物。烷基自由基夺取Bu₃SnH的H生成

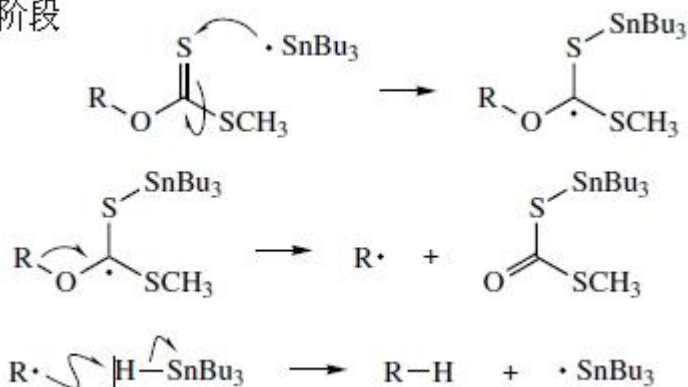
去氧产物和 $\text{Bu}_3\text{Sn}\cdot$ 。稳固的 $\text{C}=\text{O}$ 键的形成是 $\text{C}-\text{O}$ 键碎裂的驱动力。

Example



起始阶段和之前的例子相同

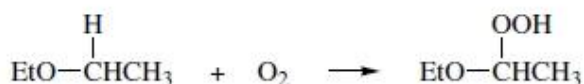
增长阶段



用 OOH 取代烷烃的 H 的反应被称为自氧化反应（然而自氧化是一个误命名，因为是 O_2 进行了氧化而不是烷烃）。自氧化过程一个链反应，增长阶段包括很罕见的自由基-自由基合成反应。由于 O_2 是一个双自由基，所以合成反应并没有终止链过程。

Example

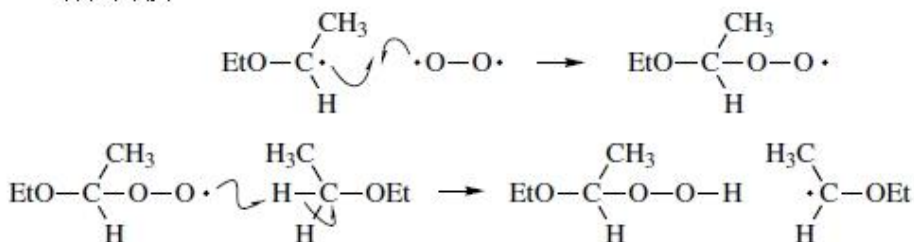
总反应



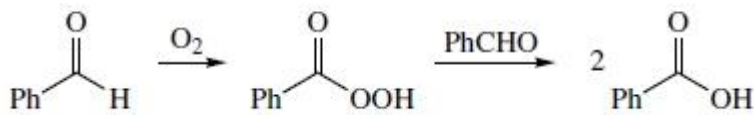
起始阶段



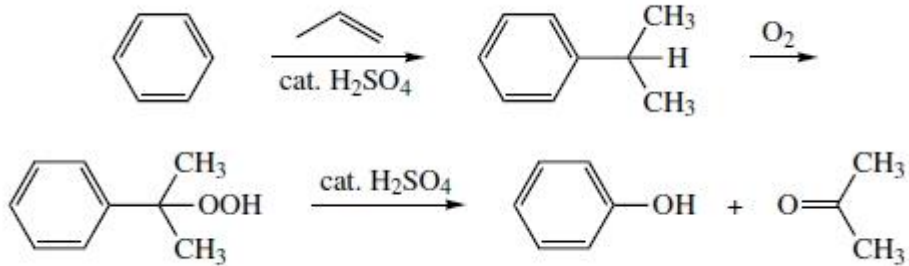
增长阶段



由于 O 能稳定相邻的烷基自由基，所以醚很容易进行自氧化。醛也很容易进行自氧化，得到的过氧羧酸会和反应物醛进行Baeyer-Villiger反应得到两个羧酸。



自氧化是工业上从苯和丙烯合成苯酚和丙酮的第二步，也是关键的一步。

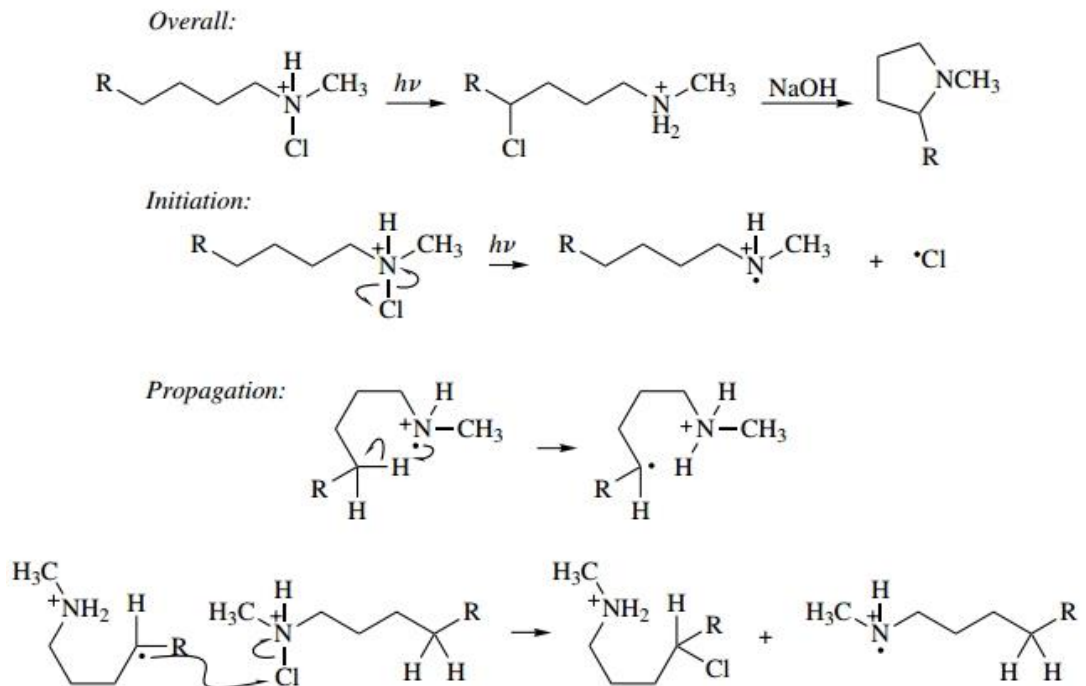


问题 5.2 画出合成苯酚的三步机理。

自氧化是一种非常重要的涉及有机基团的非生物过程。自氧化会使许多像二乙基醚和THF这样的溶剂转化成震动敏感和反应强烈放热的过氧化物。二异丙基醚非常容易自氧化，所以必须在使用时立即除去自氧化物。老化过程也可能涉及自氧化过程。在加油站的油污布片会通过自氧化放热，释放的热量会加速自氧化过程，最后导致燃烧。

*Hofmann-Loeffler-Freytag*反应（译者注 简称HLF反应，又称Hofmann-Löffler反应）将N-卤代胺转化成4-卤代胺离子，再通过分子内 $\text{S}_{\text{N}}2$ 自由基取代环合成吡咯烷。由于熵和立体结构的因素，C4的H有极高的选择优越性。

Example

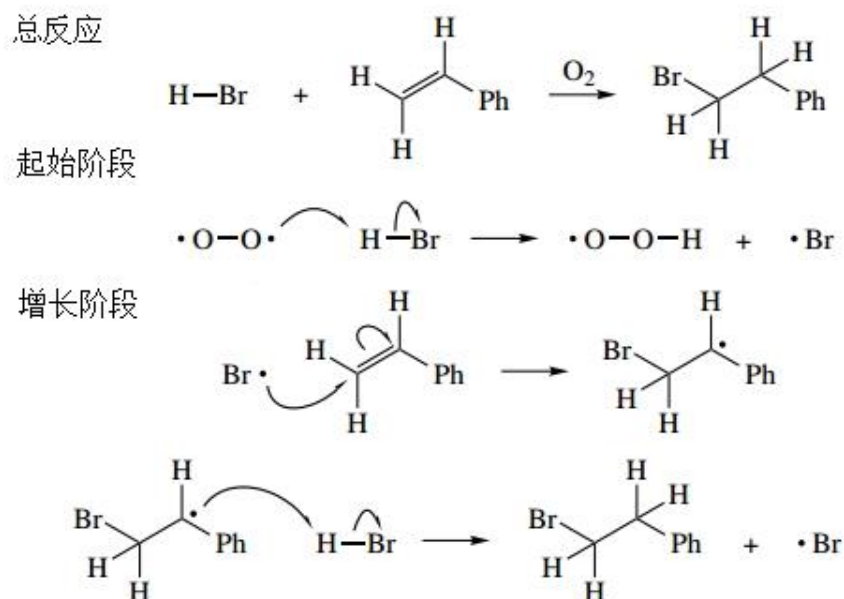


5.2.2 加成和碎裂反应

5.2.2.1 碳-杂原子成键反应

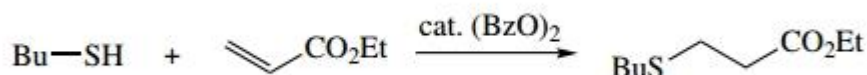
HBr对烯烃的反马氏加成可能是最早被发现的自由基反应。它是在20世纪初由研究区域选择性的化学家不经意间发现的。当时化学家不能解释同种反应物两种不同加成产物的比例为什么变化。最后发现氧气和过氧化物的存在会大量提升反马氏产物的比例。后来使用自由基机理解释了这个发现。由于Br•会进攻取代较少的烯烃碳，形成能量较低的自由基，因而出现反马氏产物。而在极性过程中，Br会进攻取代较少（译者 也就是电正性较强）的碳，产生马氏产物。

Example



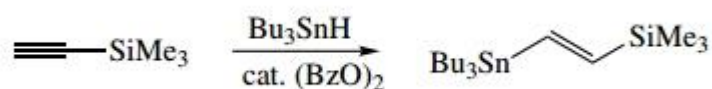
与HBr不同，由于从HCl提取H•和I•进攻烯烃吸热很多，所以即使在氧气或过氧化物存在下，HCl和HI也不能发生自由基加成反应。而硫醇（RSH）对烯烃的自由基加成和HBr机理很相似。常用的起始剂是AIBN或（BzO）₂。负电子或贫电子的烯烃都能进行反应。要注意的是，硫醇对烯烃的加成不仅能通过自由基机理进行，也能通过极性的亲核机理进行。

问题 5.3 画出以下反应的自由基机理。



三丁基氢化锡对C=Cπ键的加成也通过自由基机理进行。Bu₃SnH对炔烃的加成是制备烯基锡的常用方法。在有机合成中，烯基锡是一种很有用的试剂。加成的机理和HBr加成的机理

问题 5.4 画出以下加成反应的自由基机理

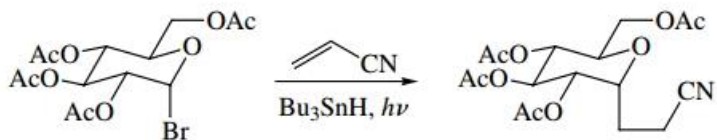


5.2.2.2 碳-碳成键和解离反应

工业上最重要的自由基反应可能是从乙烯多聚得到聚乙烯的反应。工业上常用 (t-

Example

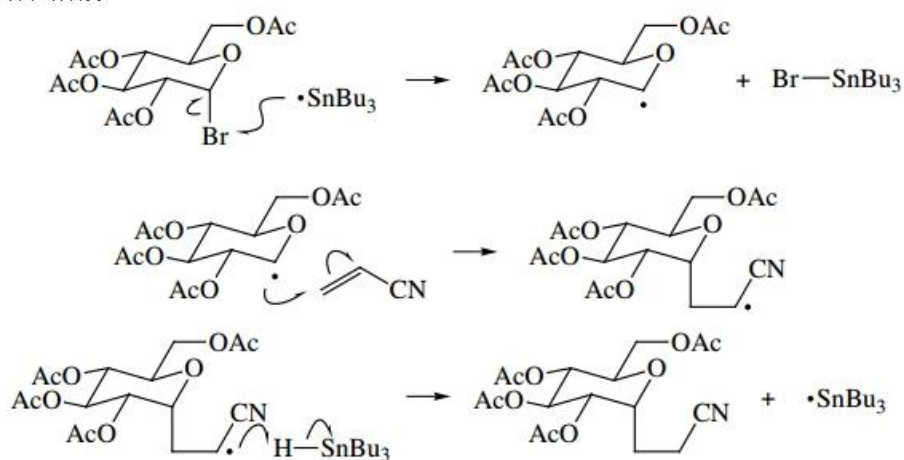
总反应



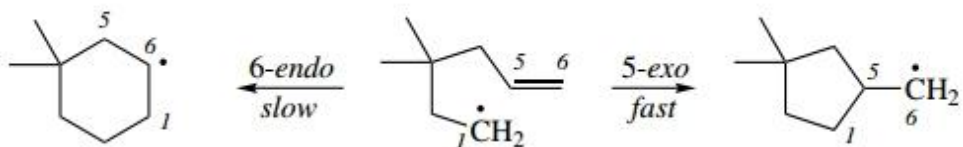
起始阶段



增长阶段



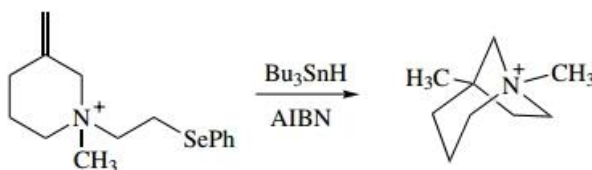
自由基化合反应（分子内烷基自由基对 π 键的进攻）是一种速度快，应用广的有机反应。从5-己烯自由基到环戊基自由基的反应非常快，速率大约在 $1.0 \times 10^5 \text{ s}^{-1}$ 。由于在C1进攻C5时，自由基的p轨道和双键的 $\pi^* \text{ MO}$ 重合度比C1进攻C6时更好，所以形成环戊基的速度比能量较低的环己基的速度更快。5-*exo*和6-*endo*的速率决定于有机物本身的结构。6-庚烯基的6-*exo*环合也很容易进行。（译者注 关于*exo* *endo*请参周鲍德温规则。）



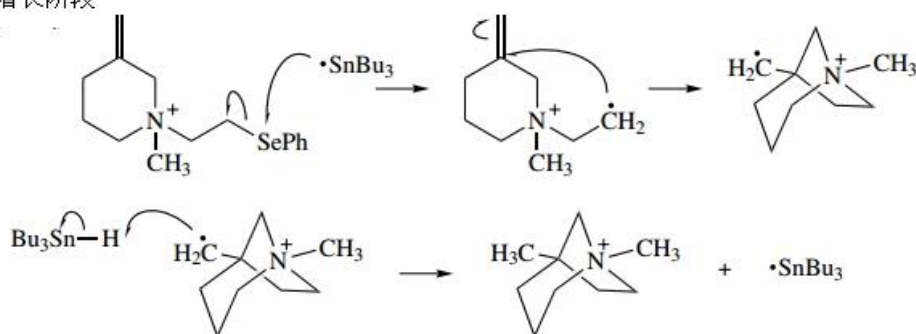
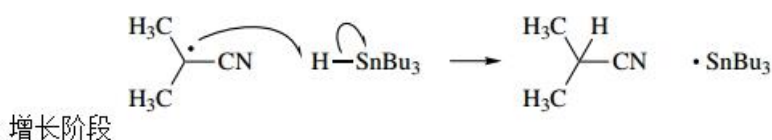
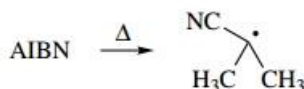
分子内和分子间环合机理相似。

Example

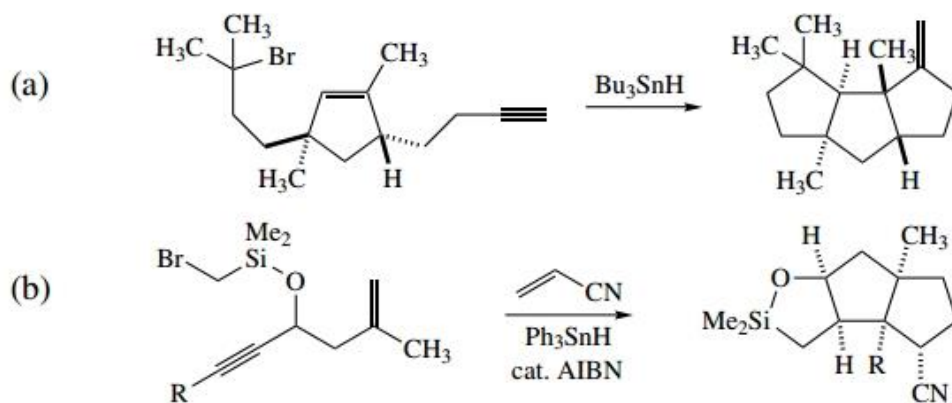
总反应



起始阶段



问题 5.5 画出以下自由基环合反应的机理。涉及五或六元环。

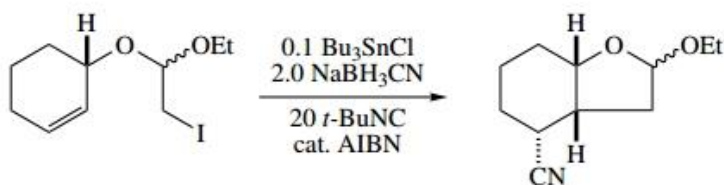


环合过程中，一个自由基可以通过和CO或异腈（RNC）反应得到羰基自由基和亚胺基自由基（iminyl radical），在进行下一步反应。在下面的例子中，烷基自由基向t-BuNC末端的C进攻形成亚胺基自由基。之后亚胺基自由基碎裂成t-Bu•和腈（RCN）。在其他情况下，亚胺基自由基还能发生加成或提取反应。

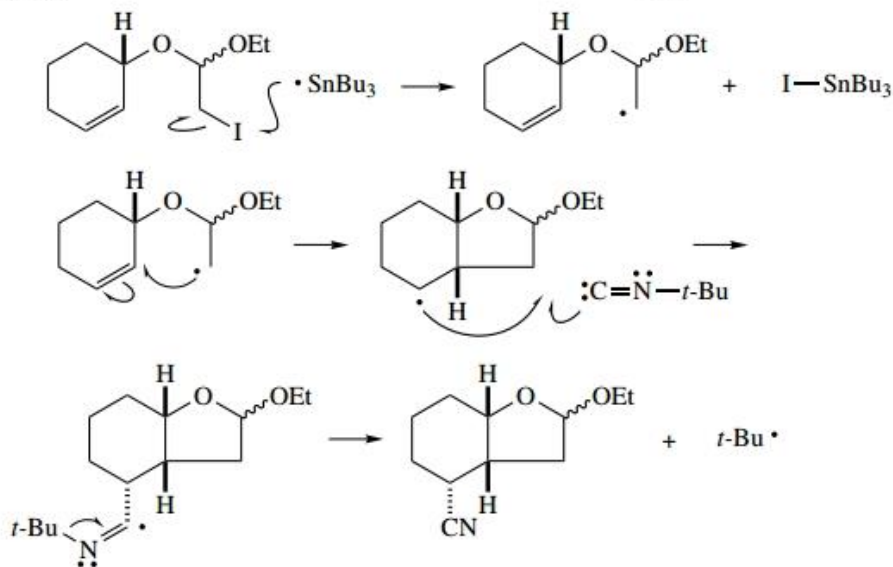
这个反应的第二个有意思的特征是加入了催化量的 Bu_3SnCl 和化学当量的 NaBH_3CN 。在加入后， Bu_3SnCl 被还原成 Bu_3SnH 。每次催化循环结束后， Bu_3SnH 转化成 Bu_3SnI ，再被 NaBH_3CN 还原成 Bu_3SnH 。这个手段减少了难闻又有毒的Sn的化合物的使用。

Example

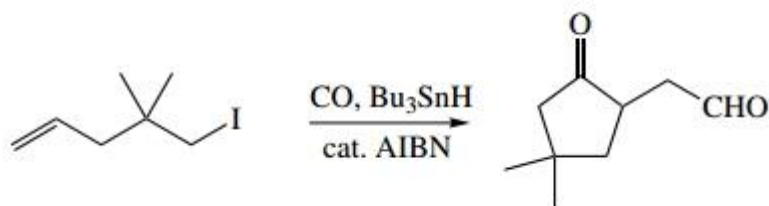
总反应



增长反应



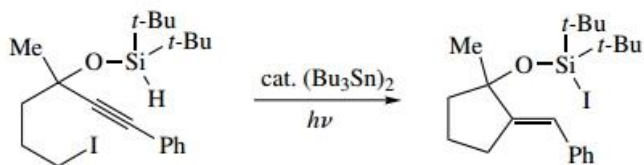
问题 5.6 画出以下自由基环合反应的机理。



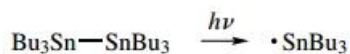
一些自由基环合反应只需要催化量的 Bu_3SnH 或 $\text{Bu}_3\text{SnSnBu}_3$ 。在这些反应中，并不是用 C-H 代替 C-X 而是发生 X 的转移。这类反应和传统反应的区别在于在增长阶段的最后一步，不是 $\text{Bu}_3\text{Sn}\cdot$ 提取 $\text{X}\cdot$ ，而是环合的反应物提取 $\text{X}\cdot$ 。只有当生成的新键比原来的键更强时，这个步骤才是动力学上可行的。在下面的例子中， Si-X 键替代了 C-X 键。

Example

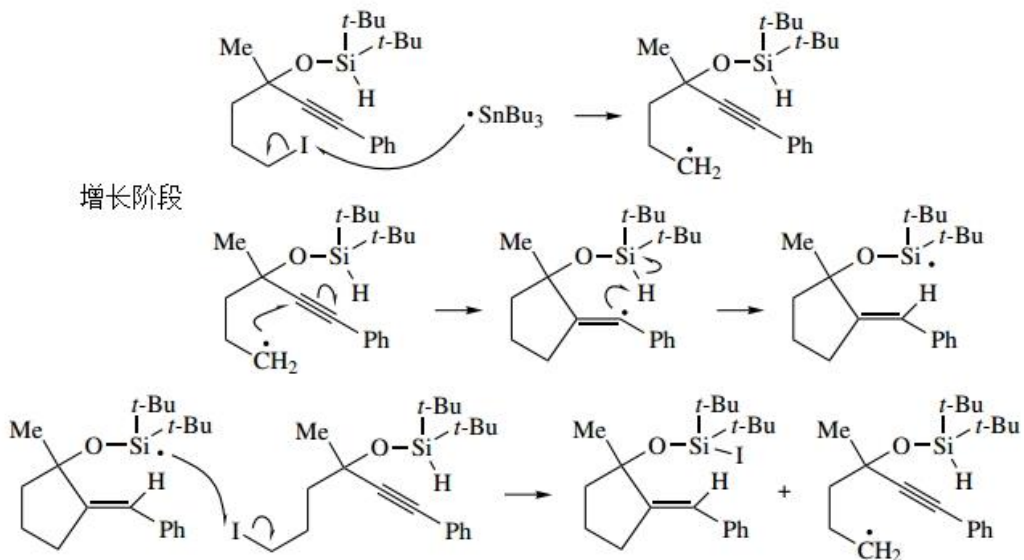
总反应



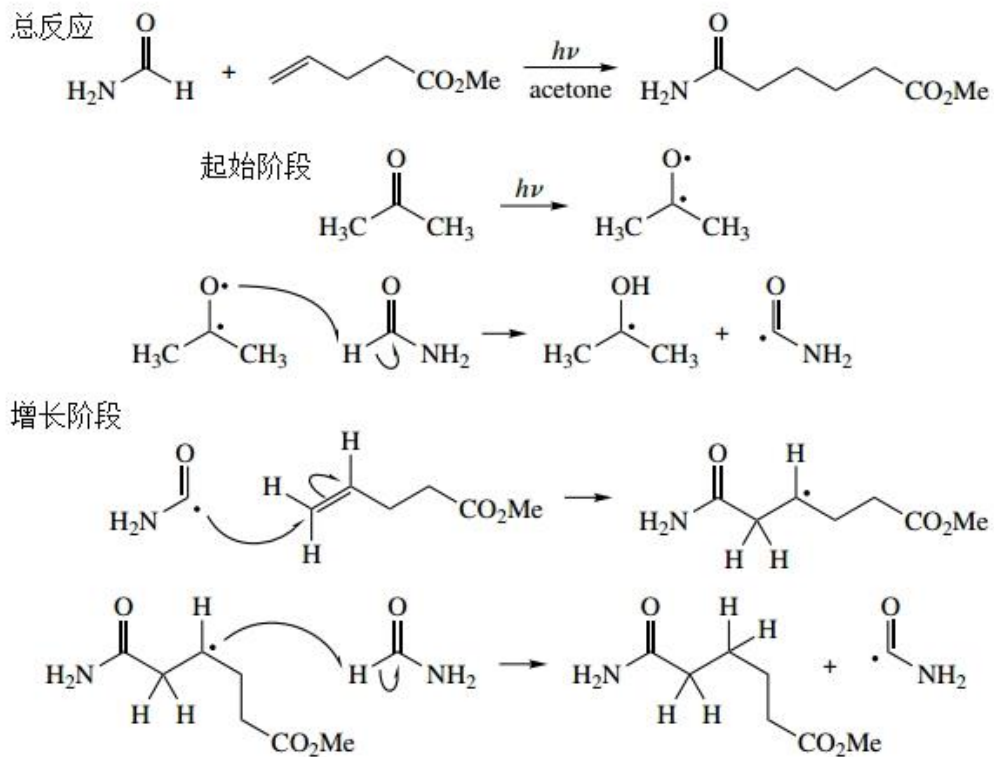
起始阶段



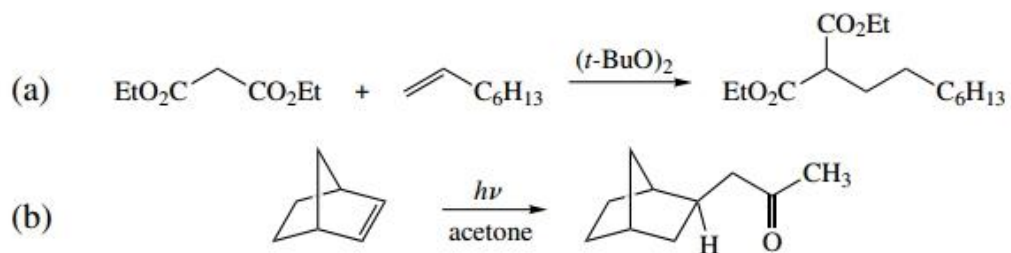
增长阶段



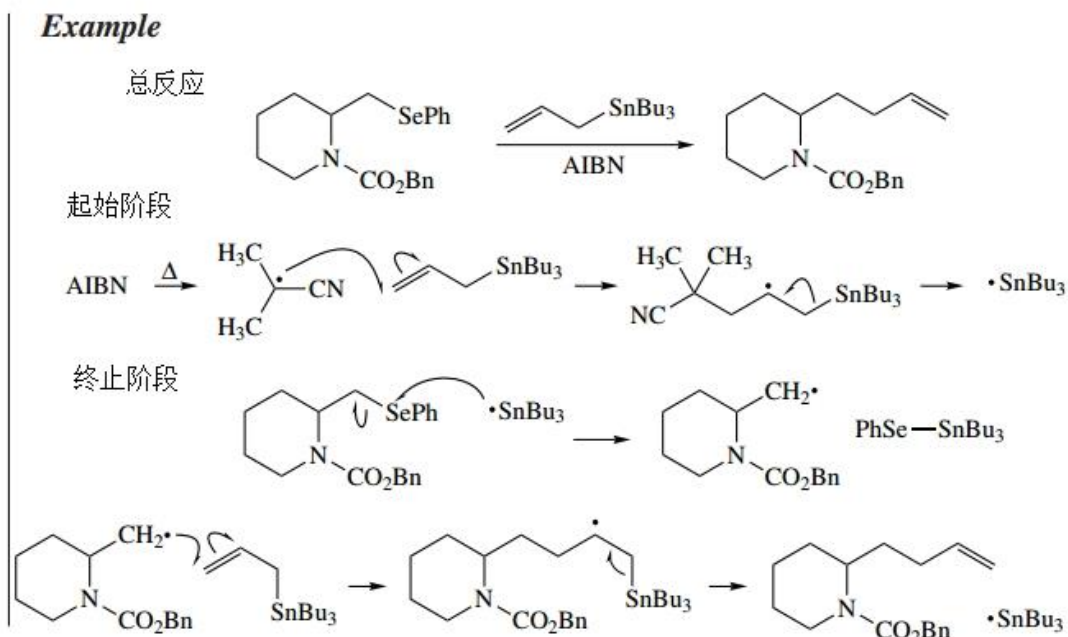
有弱的C-H键的化合物能通过自由基机理对烯烃进行加成。可以进行这个反应的化合物包括RCHO型（比如醛和甲酸盐）和1,3-二羰基化合物。在起始阶段，起始剂从弱的C-H键提取H•形成烷基自由基。在增长阶段，烷基自由基进攻烯烃的 π 键，之后新的自由基从其他反应物的弱C-H键提取H•。



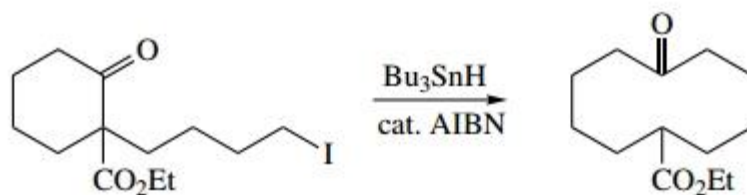
问题 5.7 画出以下加成反应的自由基机理



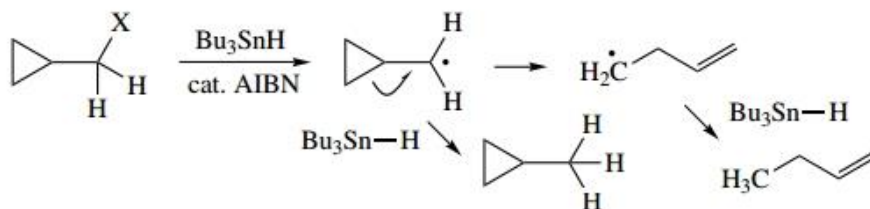
有时再加成反应后会立即进行碎裂反应。比如，卤代烷和硒化物与(烯丙基) SnBu_3 进行的自由基烯丙基化反应。在增长阶段， $\text{Bu}_3\text{Sn}\cdot$ 从反应物提取 $\text{X}\cdot$ ，生成的烷基自由基进攻硒烷上烯丙基终端的C。之后发生碎裂，产生产物和 $\text{Bu}_3\text{Sn}\cdot$ 。



问题 5.8 画出以下反应的加成-碎裂机理。



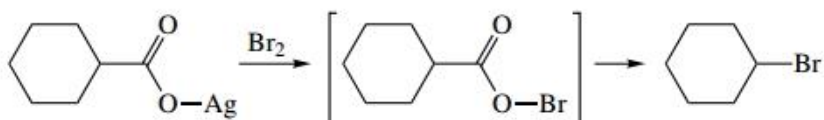
环丙基甲基自由基碎裂产生3-丁烯基的反应是已知的最快的反应之一，速率是 $2.1 \times 10^8 \text{ s}^{-1}$ 。苯取代的环丙基甲基自由基打开能更快。这些自由基时钟 (radical clocks) 用于测量那些极快的反应的机理，特别是酶的机理。如果一个反应中间有自由基而且存在时间超过 10^8 s^{-1} ，那么如果在推定的这个自由基上中心加上环丙基基团，在反应后环会打开。环没有打开并不意味着推定的自由基不存在，只以为着自由基存在时间比环丙基甲基自由基短。然而，如果自由基中间体存在时间比已知最快的反应更短，那么实际上我们可以认为它不存在。



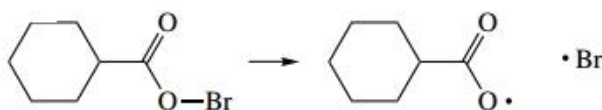
在汉斯狄克反应 (Hunsdiecker reaction) 中，羧酸的银盐 (RCOOAg) 和 Br_2 反应生成 RBr 。芳香酸的这个反应进行的不太好，说明它涉及自由基机理。羧酸银盐和溴反应生成羧基溴化物，之后分裂进行自由基链反应。

Example

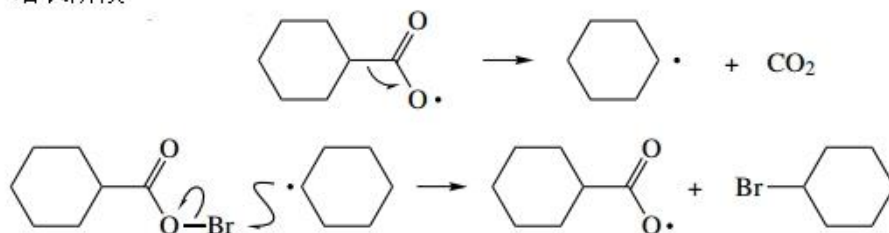
总反应



起始阶段



增长阶段

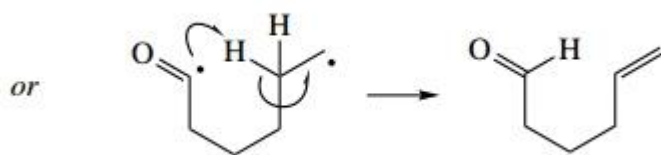
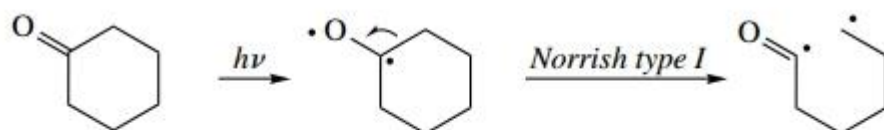


5.3 非链自由基反应

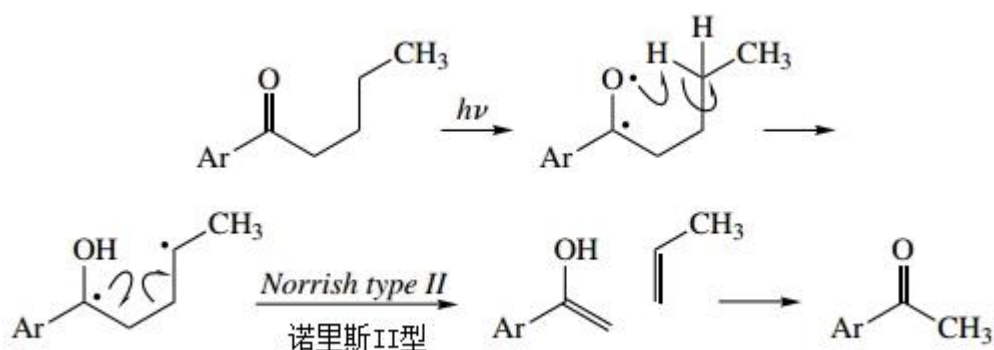
主要的非链自由基反应包括光化学反应，氧化还原反应和环合芳构化反应。

5.3.1 光化学反应

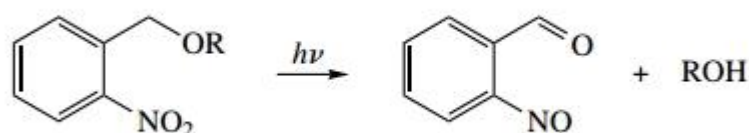
羰基化合物的光激发反应会生成 1,2-双自由基，之后一般会发生碎裂反应。碎裂反应一般有两种方式诺里斯 I 型和诺里斯 II 型。在诺里斯 I 型中，羰基碳和 α 碳之间的 σ 键断开，生成一个羰基自由基和一个烷基自由基。之后，这些自由基可以进行一系列的反应。比如，羰基自由基可以通过去羰基化生成一个新的烷基自由基，两个烷基自由基发生合成反应。或者，两个自由基通过发生歧化反应生成一个醛和一个 $C=C\pi$ 键。当然也可能两个自由基直接再结合回去，生成反应物。



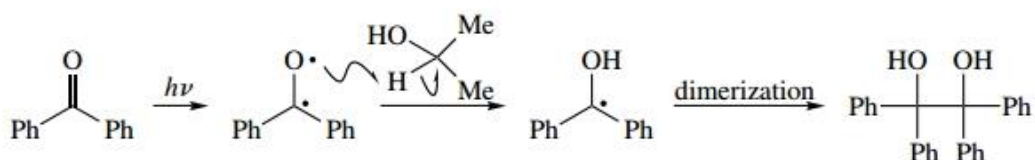
在诺里斯 II 型反应中, O•通过一个六元环提取出 γ -C 上的 H•, 形成一个 1,4-双自由基, 再进一步碎裂成一个烯炔和一个烯醇, 烯醇异构化为酮。也有时会发生合成反应生成一个环丁烷。诺里斯 II 型反应和麦氏重排 (译者 麦克拉夫迪? 迈克罗夫特?) 密切相关。



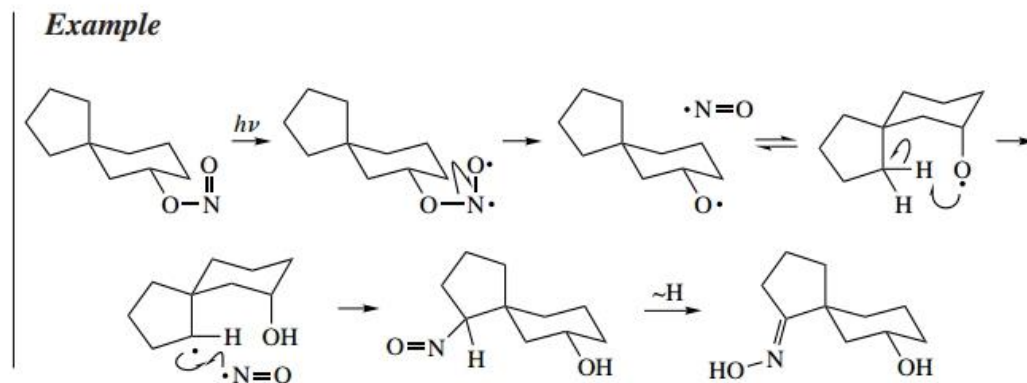
问题 5.9.2 硝基苄基基团是一种常用的酸碱稳定剂, 但会在光激发下脱出醇。画出光激发下, 从 2-硝基苄基醚中脱出醇的诺里斯机理。



光激发的酮还可以发生其他典型的自由基反应。溶解在异丙基醇的苯甲酮可以在光照下发生片呐醇重排。i-PrOH 充当质子供体。



巴顿反应中, 亚硝酸酯被转化为 δ -亚硝基醇。首先, 亚硝酸酯在光激发下转化为 1,2-双自由基, 再碎裂成 NO 和烷氧基自由基。烷氧基自由基夺取最近的 H• 形成烷基自由基。烷基自由基和 NO 结合形成亚硝基化合物, 再通过极性的逐步反应机制生成脞。巴顿反应曾用来活化远端碳氢键, 特别是类固醇的制备。(译者注: 巴顿老爷子真心威武, 一次掏出来了几十克当时全世界只分离了几毫克的激素, 把小伙伴们都惊呆了.....)



虽然也能写出合理的链反应机理，但非链反应机理是更合适的。因为 NO 是稳定的自由基，而且在形成稳固的 C-N 键前都以 NO 形式存在于体系中。

光照下烯烃的[2+2]环加成可以被看做自由基机理的。烯烃在光照下形成 1,2-双自由基，一个自由基中心和另一个烯烃 π 键的一端结合，形成 1,4-双自由基，进而形成四元环。最近毫微微秒级的光谱手段证明了过程中 1,4-自由基的存在。由于 1,4-自由基的存在时间比 σ 键旋转时间更短，所以[2+2]环加成是空间定向的。



5.3.2 金属参与的氧化还原反应

使用第一主族金属的有机还原反应可以分为两大类：① H_2 对 π 键的加成，比如伯奇反应和共轭还原②非 H 原子间 σ 键的形成和破坏，比如 C-X 的还原，片呐醇偶联。

5.3.2.1 H_2 对 π 键的加成

通过 H_2 对 π 键的加成的还原反应涉及一下一种或两种反应步骤。

- (\rightarrow)1. 一个电子从金属转移到有机物，形成自由基阴离子。
2. 第二个电子转移到自由基阴离子，形成二价阴离子。
3. 通过质子化形成闭壳层阴离子。

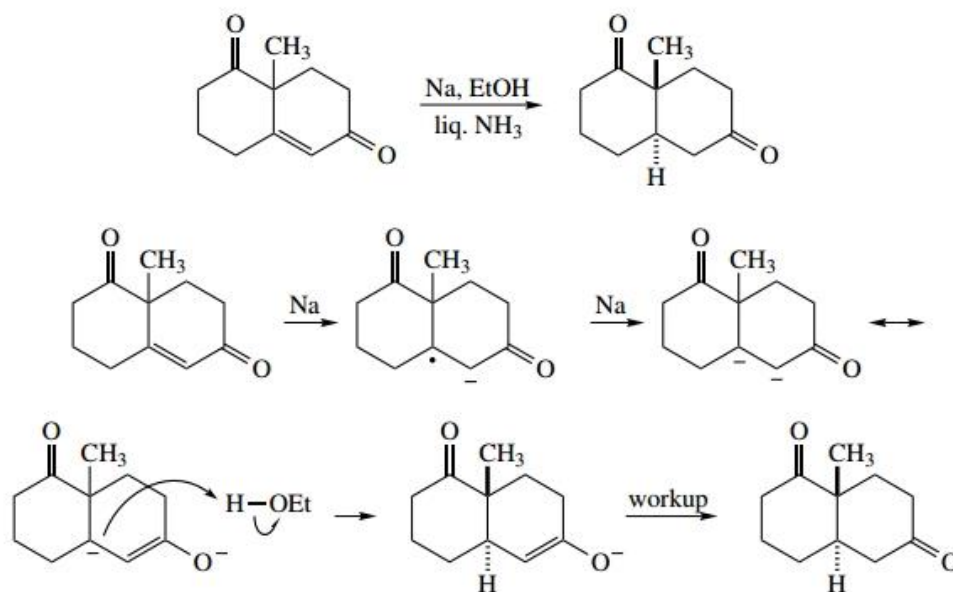
P255

- (\leftarrow)1. 一个电子从金属转移到有机物，形成自由基阴离子。
2. 自由基阴离子通过质子化形成电中性的自由基。
3. 第二个电子转移到自由基，形成闭壳层阴离子。

常用溶剂为液氨。在液氨中，金属提供的电子溶剂化，溶剂呈深蓝色。质子源一般是醇或氨本身。

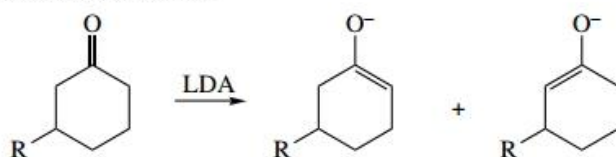
直到现在，很长时间以来，溶解的金属都是 α , β -不饱和酮的共轭还原的主要方法。在共轭还原中，两个电子的转移后，通过质子化形成一个通常更稳定的烯醇。烯醇经过水处理得到酮，也可以通过 Me_3SiCl 处理得到甲硅基烯醇醚，或通过卤代烷生成烷基酮。

Example

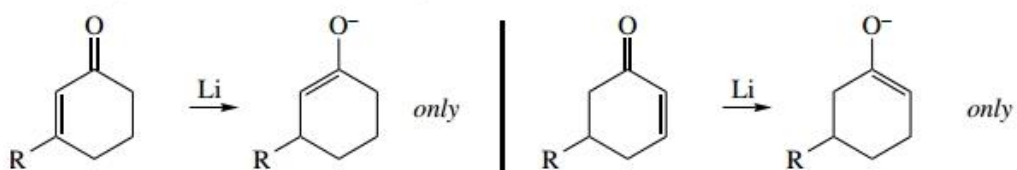


共轭还原也用于生产特定的烯醇异构体。对 3-取代的环己酮的去质子化得到几乎相等比例的烯醇式异构体，但如果对合适的环己烯酮进行共轭还原则能得到特定的烯醇异构体。

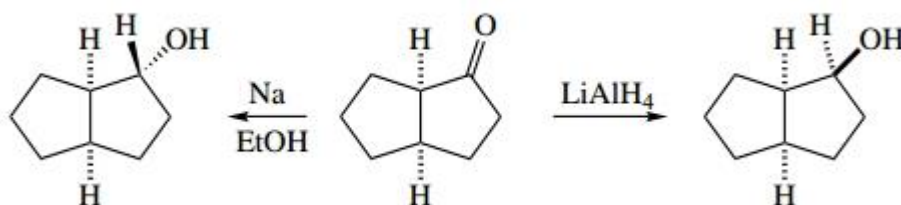
去质子化得到混合的异构体.....



...但共轭还原得到特定异构体。

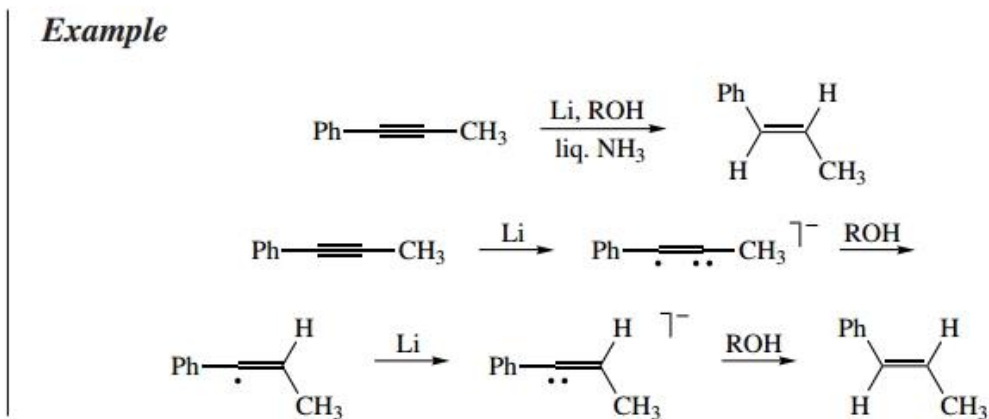


通过玻沃-布兰还原反应 (Bouveault-Blanc reduction), 不饱和酮被还原成热力学上更稳定的醇。现在这个旧反应经常被复合金属氢化物替代, 比如 NaBH₄ 和 LiAlH₄。但当金属氢化物不能得到理想的结果时, 玻沃-布兰还原反应仍是十分有效的方法。

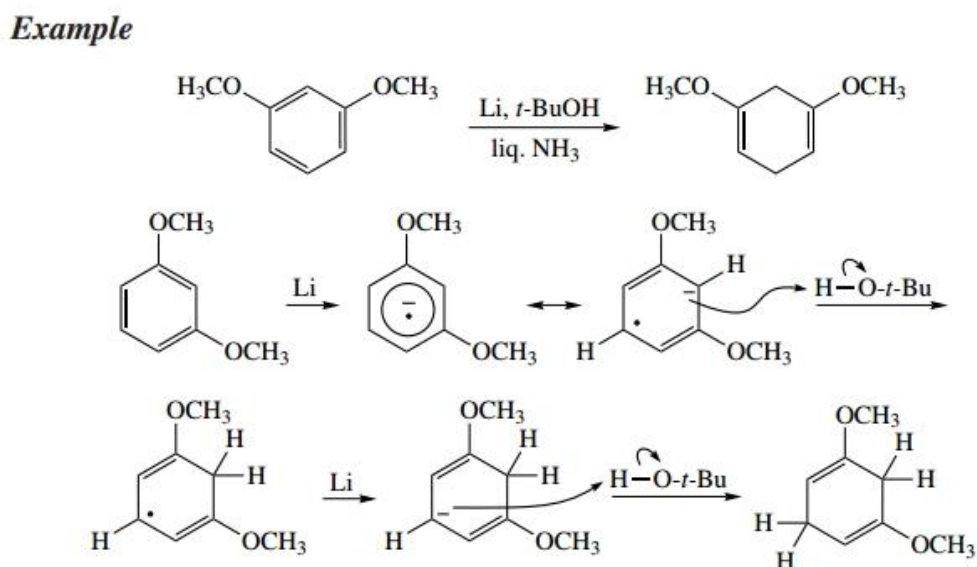


问题 5.10 画出上图所示玻沃-布兰还原反应的机理。

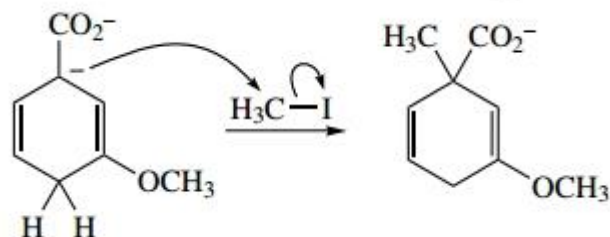
炔还原为 *trans* 的烯反应的机理为第二个电子在质子化后进行转移的机理(译者注 第(二)种机理)。立体化学决定步骤是第二个电子转移后的质子化步骤。通常的到热力学上更稳定的产物。



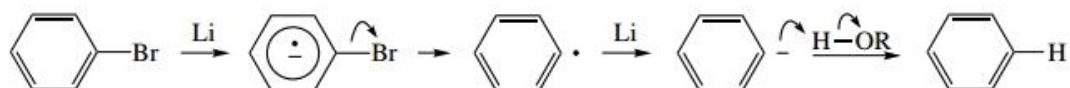
伯奇还原能将芳环转化为 1,4-环己二烯。它的机理是第(二)种,先得到电子变为自由基负离子,然后质子化变为中性自由基,再得到电子,最后再一次质子化得到中性产物。这个反应有高度的选择性。质子化步骤是决定产物构型的步骤。由于质子化的位置偏向于吸电子基团位置及其对位和推电子基团的邻位和间位,所以产物的推电子基团(比如-OMe)连在 π 键上,而吸电子基团(比如- CO_2H)在 sp^3 杂化位置。



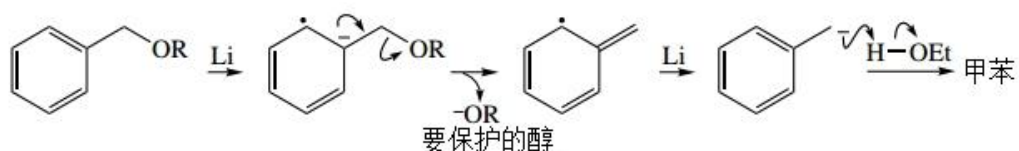
当安息香酸衍生物被还原时,最后一步质子化不会出现,此时通过质子化处理可得一般产物,若加入亲电子试剂可得到烷基化的产物。由于羧基所在位置的 HOMO 的系数最大,所以质子和亲电子试剂对这个位置有特定的选择性。



伯奇还原会将卤原子，苄基醚，羟基和羰基还原成—H。非苄型羰基可能被还原成羟基。也可能不会。但炔基和共轭烯基会被还原成简单的烯基。



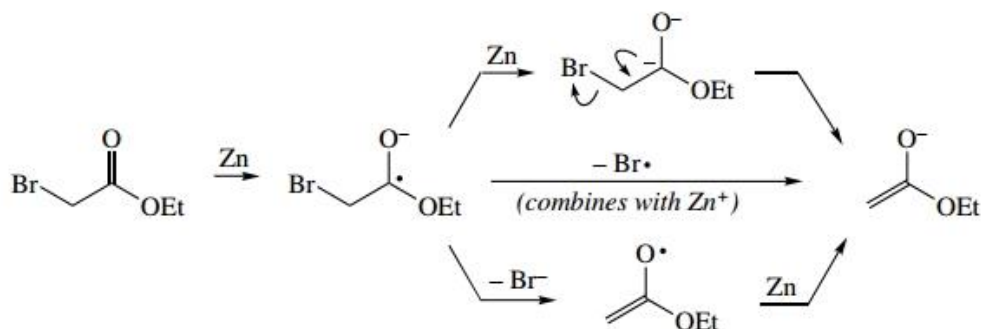
苄基醚的还原除去使得苯甲基成为了一个有效的羟基保护基团。它对大部分的酸碱环境都稳定，并能被液氨中的 Li 或 Pd-催化氢解 (第六章)还原除去，还原产物是要保护的醇和甲苯或环己二烯，且副产物易被蒸发法除去。



问题 5.11 画出乙酰基苯 (PhCOMe) 在溶解的金属中还原为乙苯，再还原为 1-乙烷基-1,4-环己二烯的机理。

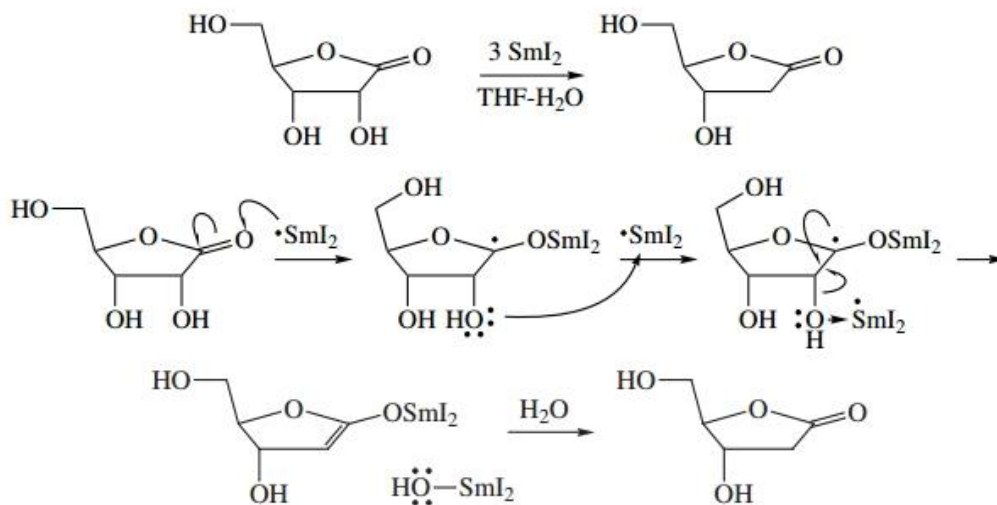
5.3.2.2 C-X 键还原与还原缩合

在羰基化合物 α -C 上的离去集团 (比如 Br 和 OR) 可以被单电子还原剂所除去。通过瑞福马斯基反应 (第二章), α -溴代羰基化合物能被 Zn 还原为相应的烯醇。在开始的电子转移后, 有多种反应途径, 但产物都是烯醇。通常烯醇可以立即与亲电子试剂反应。在强非亲核性的碱出现之前, 瑞福马斯基反应是唯一的制备简单的羰基化合物的烯醇式的反应。



SmI_2 是一种亲氧的单电子还原剂, 常用于羰基化合物 α 位的脱氧。Sm 为+2 价, 但倾向于变为+3 价, 所以能给出一个电子到 $\text{C}=\text{O}\pi$ 键形成羰基自由基。羰基自由基具有通常的反应性, 比如向 π 键进攻。当羰基 α 位上有羟基或烷氧基时, 再加入一份等量的 SmI_2 可以和这个基团结合, 再均裂产生 ROSmI_2 和烯醇式的脱氧羰基化合物。

Example



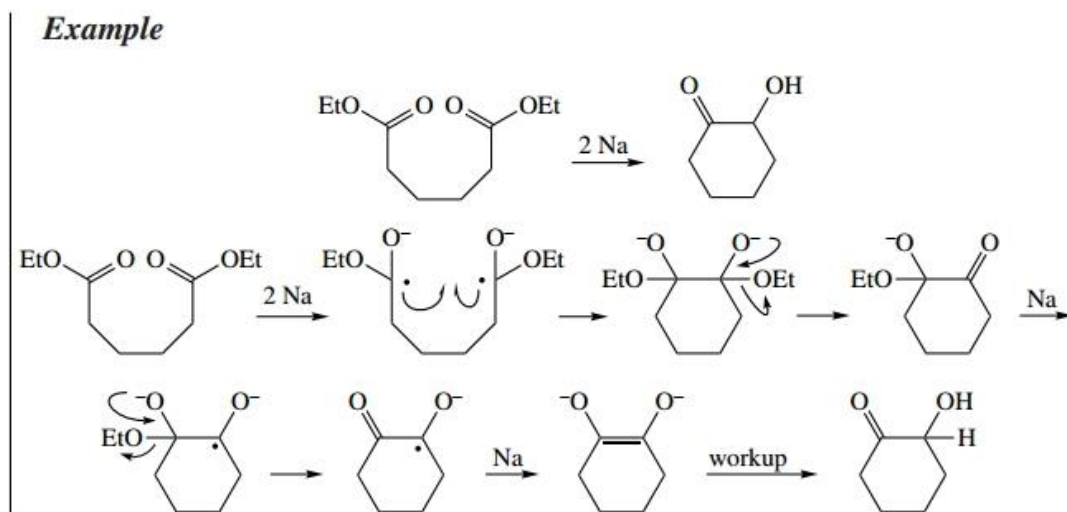
在这个例子中，使用了三份 SmI_2 来使还原剂过量，反应效果更好。

在片呐醇耦合中，两个酮还原耦合形成 1,2-二醇。（与 5.3.1 节中的光化学片呐醇缩合对比）两个酮通常是相同的。分子内的二聚能得到不对称的 1,2-二醇。反应中，反应物从还原剂得到电子成为自由基阴离子，再进行二聚得到 1, 2-二醇。



麦克默里反应（第六章）与片呐醇耦合密切相关。

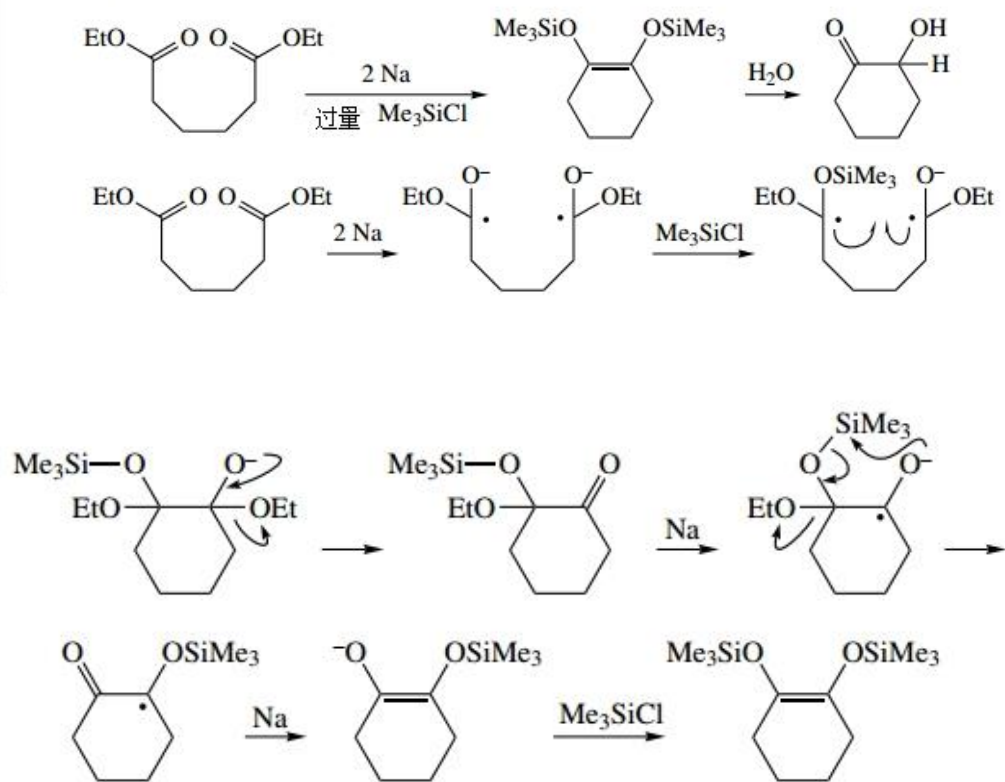
偶联缩合反应能将两个酯转化为一个 α 酮醇，这个反应常发生在分子内。这个反应的机理和片呐醇缩合的机理相似，区别在于在自由基合成反应后，有两步脱去和两步电子转移。分子内的这个反应有很广的作用范围。



现在的偶联缩合中通常添加 Me_3SiCl 来得到二硅氧基烯作为直接产物。可以再水解得到

酮醇。通过这个方法，偶联缩合的效果有很大提升，特别是分子内的反应。这种效果可能是由于通过生成中性的自由基减少了相同电性相斥。

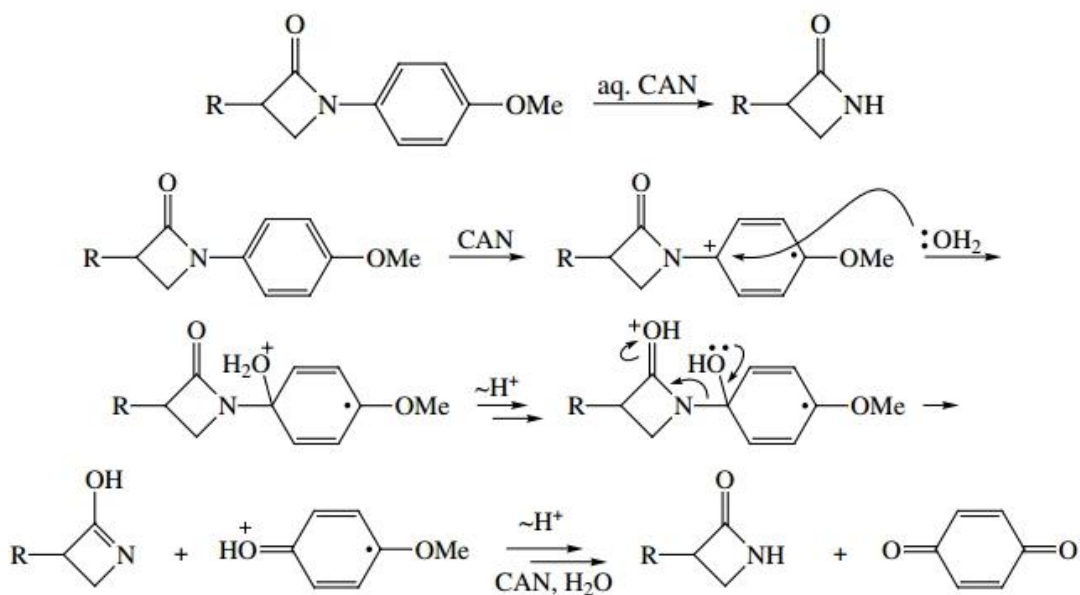
Example



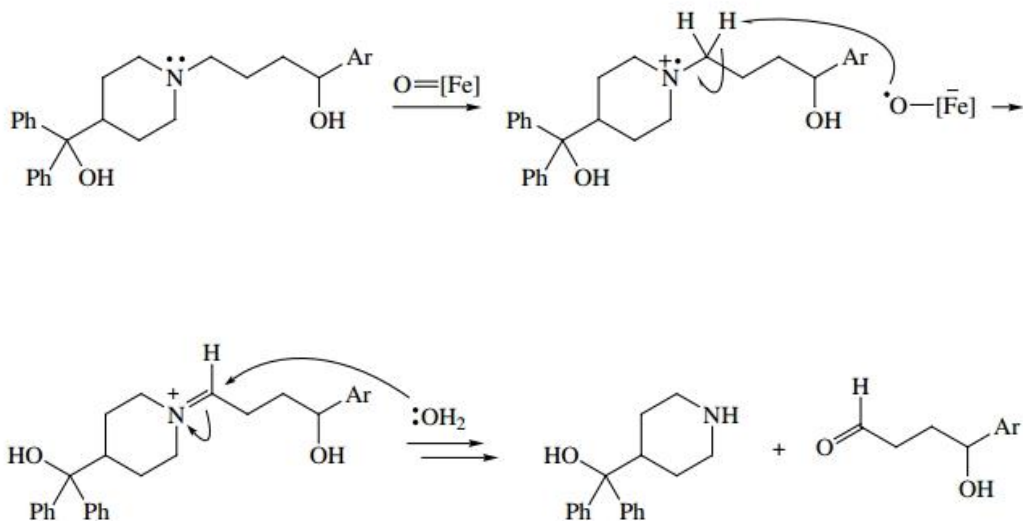
5.3.2.3 单电子氧化

甲氧苯基可以通过单电子氧化来脱去。常用试剂为 CAN 或 DDQ。芳基在脱去后会被进一步氧化为苯醌。所以至少需要两份氧化剂。

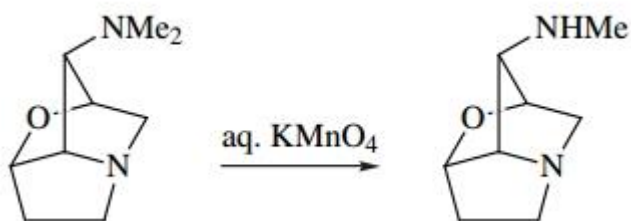
Example



在肝中，色素酶 P450 通过单电子氧化的机理代谢三级胺。一个电子从 N 上转移到亚铁血红素的 Fe=O 上生成一个自由基阳离子和一个自由基阴离子。之后，阴离子从阳离子 N 的邻位上提取一个 H 形成一个亚胺离子。亚胺水解形成一个二级胺和一个醛。两者都能进一步氧化形成水溶性的化合物，然后被排除体外。从三级胺的到二级胺的过程也能在实验室中进行。



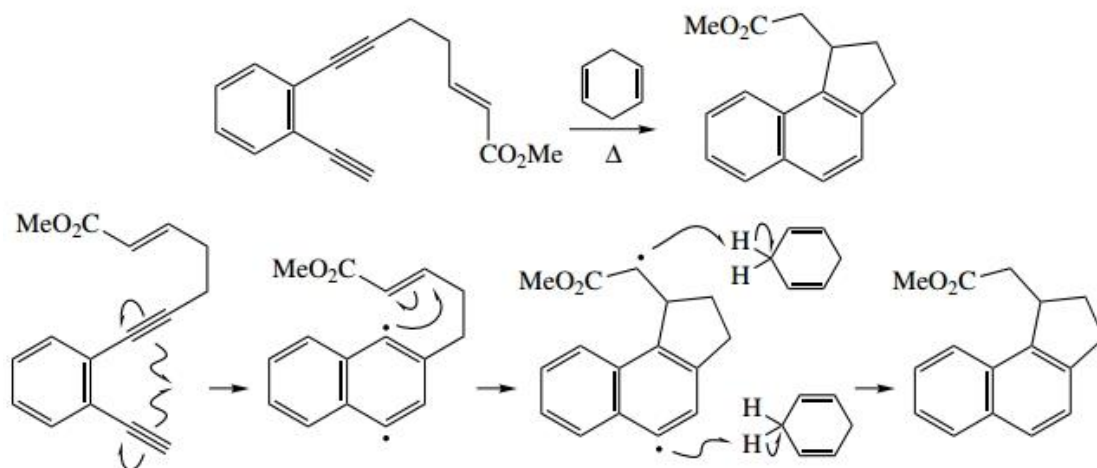
问题 5.12 画出以下反应的一个可行的机理。为什么环上的 N 周围的 C 原子没被氧化。



5.3.3 环合芳构化

环合芳构化在合成上的探索才刚开始。环合芳构化中形成的两个芳基自由基会在 H 的提取步骤被卡住，此时其中一个自由基可能会进攻相邻的 π 键而形成新的自由基。最后，自由基会从像 1,4-环己二烯这样的化合物上提取 H 而形成产物。

Example

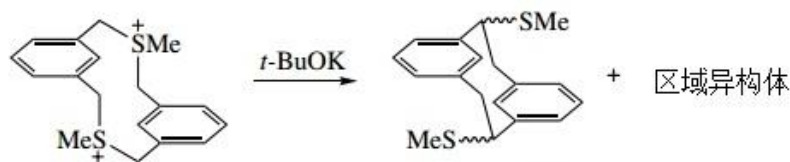


5.4 其他多样的自由基反应

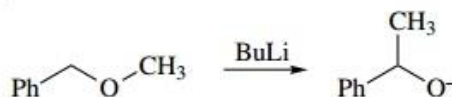
5.4.1 1,2-阴离子重排和孤对电子翻转

史蒂文森重排和维蒂希重排（第四章）可以被划为四电子[1,2]单键重排。然而伍德沃德-霍夫曼规则中，四电子单键重排必须通过异面反应实现。但是，在史蒂文森重排和维蒂希重排都不是如此，那么是如何发生的呢？

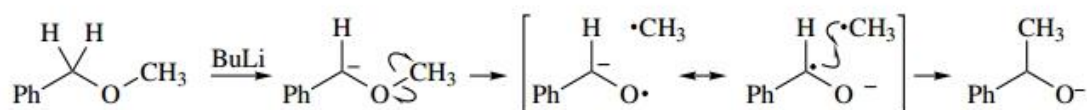
史蒂文森重排



维蒂希重排

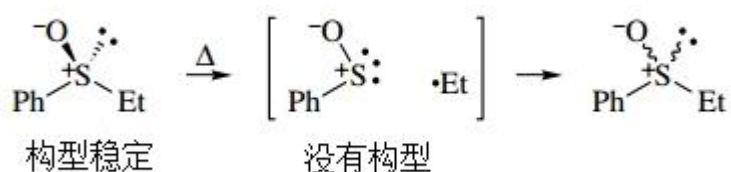


伍德沃德-霍夫曼规则的条件之一是反应通过协同过程进行。然而实际上史蒂文森重排和维蒂希重排是通过涉及自由基的两步非协同的机理完成的。杂原子的 α 位去质子化后，杂原子和迁移基团间的键均裂形成一个阴离子和一个自由基。自由基阴离子的共振结构显示它是一个羰基自由基。迁移基团和羰基 C 发生自由基合成反应形成重排产物。



问题 5.13 画出史蒂文森重排的机理。

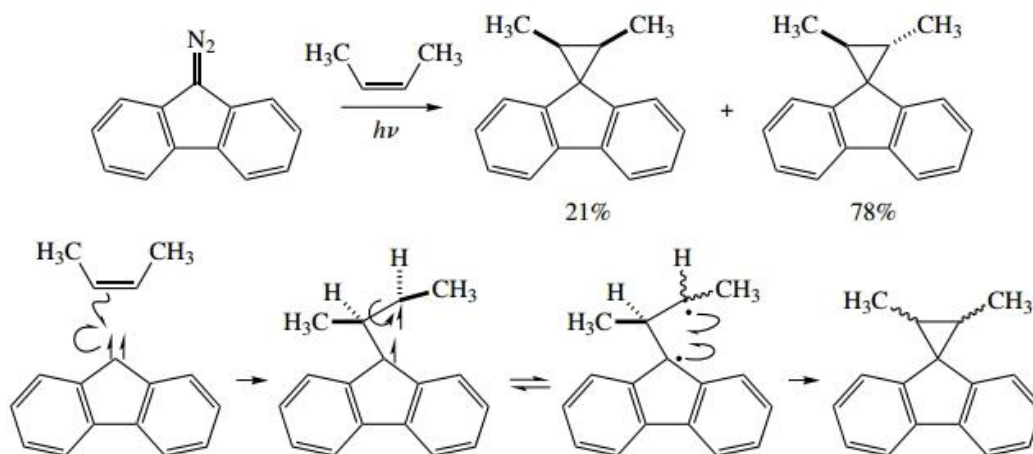
胺上的孤对电子并不是空间固定的。像 $\text{MeN}(\text{Et})(i\text{-Pr})$ 这样的化合物呈金字塔形而且有手性，但是由于在室温下 N 的孤对电子会快速翻转，所以不能分离出异构体。相对的， S 和 P 这样的重原子上的孤对电子在室温下不会翻转。在一般温度下 ($<100^\circ\text{C}$)， S 和 P 的化合物能保持构型的稳定。当加热到足够温度时，硫的化合物会发生消旋。消旋的过程并不是通过孤对电子的翻转，而是通过 C-S 键均裂。二价的 S 自由基没有构型，通过自由基重组反应可以得到起始化合物的两种构型。



5.4.2 三线态卡宾和氮宾

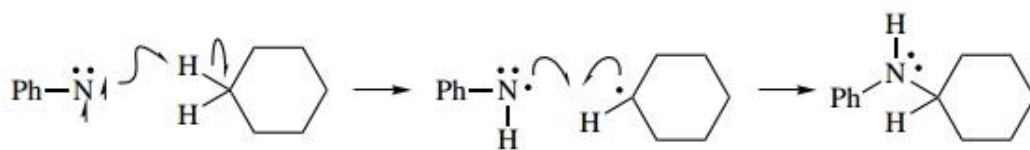
重氮或叠氮化合物光解后可得到三线态的卡宾或氮宾。三线态卡宾上未成键的两个电子在两个轨道上按相同方向自转。三线态卡宾可以进行所有单线态卡宾的典型反应，只有一个区别：反应不具有立体特异性。这和 1, 1-双自由基的特征有关。比如一个成环丙烷的反应。 π 键中的两个电子自旋相反，但三线态的两个电子自旋相同。单线态中，四个电子直接平稳的流动成两个单键时，反应是协同的，具有立体特异性。然而在三线态中，这是不可能发生的。所以，会先生成一个键，再生成一个键。在这个过程中原本 π 键位置的 σ 键可以转动，所以失去了立体特异性。

Example

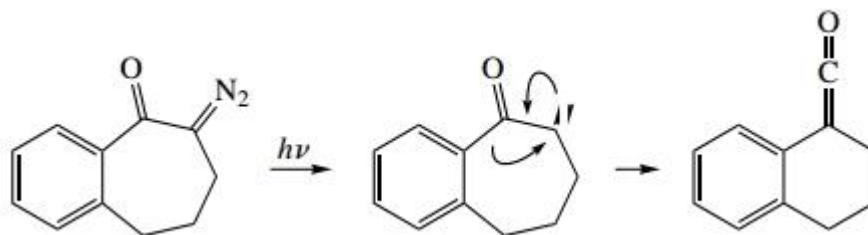


符号 $\text{R}_2\text{C}\pm$ 不能用于表示三线态卡宾，因为 \pm 用于表示一对电子，而在三线态中电子是不成对的。 R_2C ：既可以表示三线态卡宾也能表示单线态卡宾。

不像单线态卡宾，三线态的卡宾和氮宾对 C-H 的插入反应会破坏插入位置 C 的异构。三线态的卡宾或氮宾提取一个 $\text{H}\cdot$ 形成两个自由基，在两个自由基的电子可以成键后发生自由基合成反应生成产物。氮宾的插入反应常用于光亲和标记 (photoaffinity labeling)。在标记中，目标的配合基被叠氮基团和放射或荧光基团所修饰，再通过光分解共价和特异性的固定在目标。



当卡宾上有羰基取代时，单线态比三线态能量低很多。所以 α -重氮羰基化合物在光分解时产生单线态。于是在光分解时，这些化合物发生光致 Wolff 重排（第二章）。



卡宾的反应由于单线态和三线态的互相转化而变得复杂，比如光致 Wolff 重排。取代基的性质通常决定了哪种卡宾更稳定。通常，因为具有立体特异性，单线态的卡宾在合成上更实用。大多数生成卡宾的手段都是得到单线态。

（译者也不知道 5.5 去哪了。。。目录上还有呢。。。）

5.6 总结

自由基是 7 电子的缺电子有机碎片。大多数自由基反应都是链反应，但光化学重排，溶剂化金属氧化还原和环芳构化是非链机理。自由基能进行八种典型的反应，有三种非常重要：提取反应，对 π 键加成和碎裂反应（剩下五种是：自由基-自由基合成，歧化，电子转移，亲核试剂加成，离去基团）。碳正离子是六电子的缺电子的，有四种典型反应：亲核试剂加成，化合芳构化，对 C-H 键插入和 1,2-迁移重排。自由基，碳正离子和碳负离子的相同之处很明显。他们的不同之处是由于未成键电子的数量不同造成的。

习题

1. 甲基叔丁基醚（MTBE）和乙基叔丁基醚（ETBE）能降低易挥发物质（VOCs）的稳定性，使它们更容易挥发到大气中，从而被加入汽油中提高燃烧效率。由于 THF 和双乙基醚的毒性，化工中对使用 MTBE 作为替代品很感兴趣。但对于 ETBE 兴趣较小。

(a) 为什么 MTBE 比醚和 THF 不容易发生自氧化。

P265

(b) 作为替代品，为什么 ETBE 不如 MTBE？

(c) 画出从异丁烯和甲醇合成 MTBE 的机理。需要什么条件？

(d) 来自农业部的议员推行 EPA，要求汽油中有特定含量的 ETBE（而不是 MTBE），为什么？（提醒：合成 ETBE 的原料是什么？和农业有什么关系？）

(e) 由于一个地下储油库的泄漏，使得地下水被污染了，产生了难闻的气味。MTBE 被加利福尼亚州禁止了。然而 ETBE 并没造成地下水污染。给出两条 MTBE 更容易污染地下水的理由。

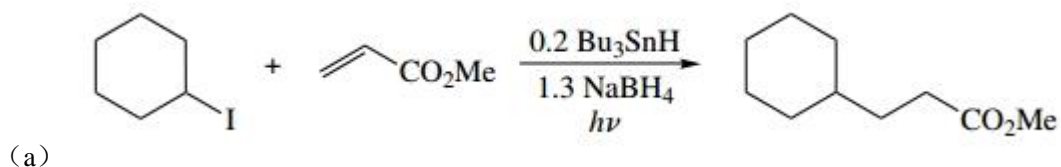
2. 臭氧层能吸收来自太阳的紫外线，保护地球的生物。含氯氟烃（CFC）在大气时稳定，但已进入平流层就会分解成自由基，成为臭氧分解的催化剂。臭氧层的破坏在春天的南极洲最为明显。CF₂Cl₂ 是一种典型的 CFC。

氢化含氯氟烃 (HCFC) 是一种用来代替 CFC 的化合物。HCFC 在平流层稳定, 不会分解。然而, 有一种途径, HCFC 可以在较低层的大气层分解, 然而那里并不会破坏臭氧层。 CHF_2CCl_3 是一种典型的 HCFC。

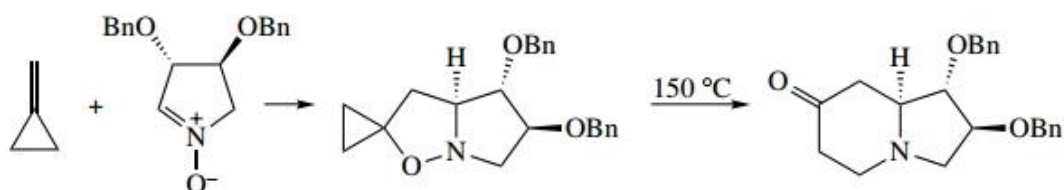
(a) 在平流层中 CFC 分解的第一步是什么?

(b) HCFC 在较低层大气层中分解的第一步是什么?

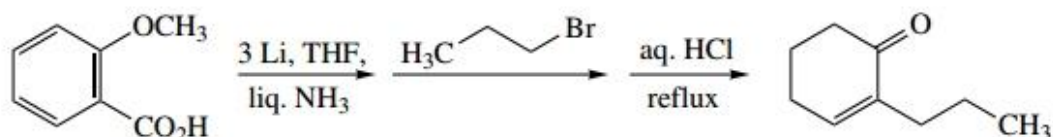
3. 画出以下反应的机理。



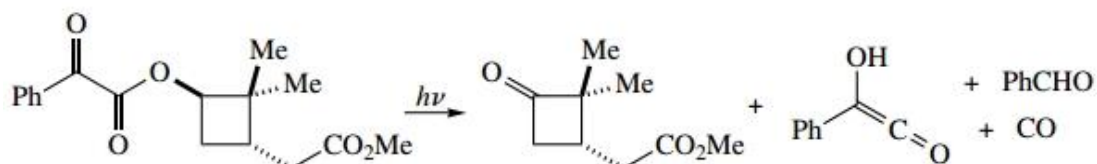
(b) 解释第一个反应立体特异性的原因。

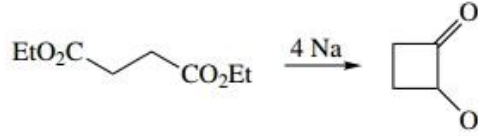
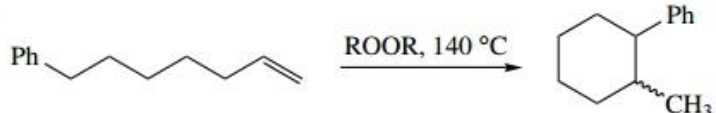
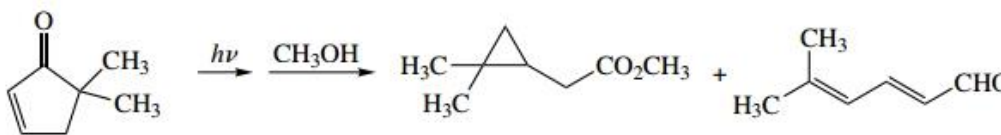
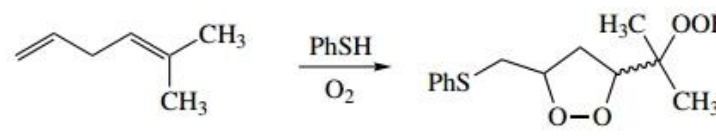
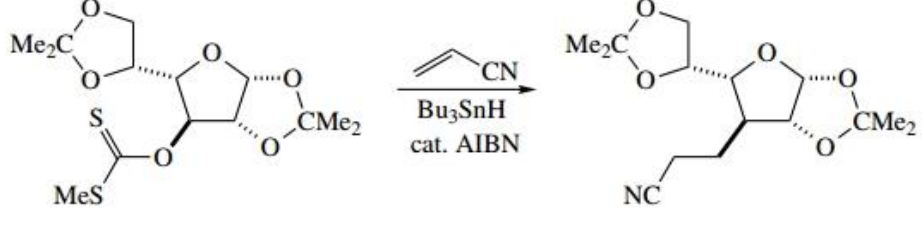
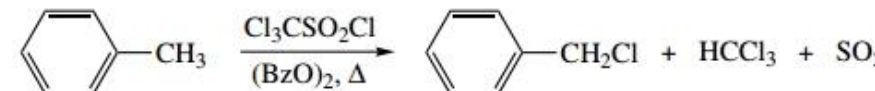
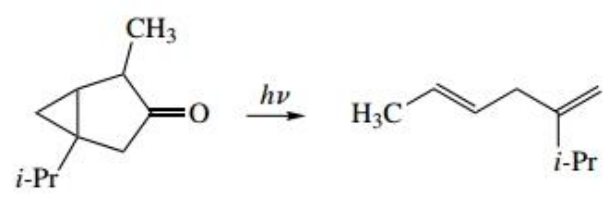


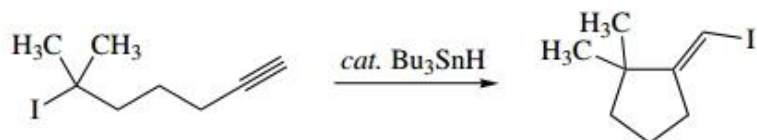
(c) 烷基化伯奇反应

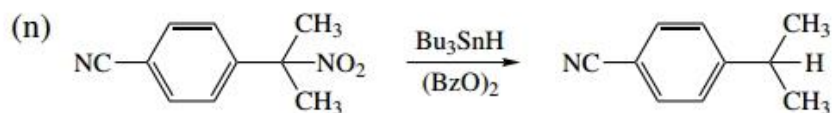
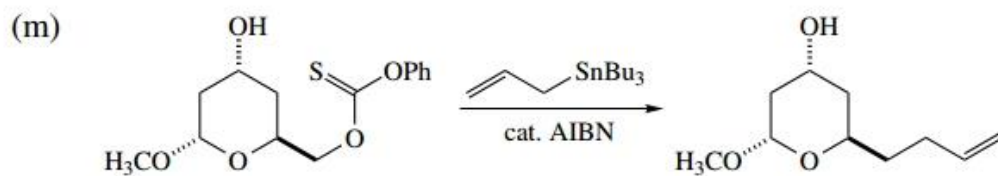


(d) 起始物有两种反应途径, 都生成所示的含四元环化合物, 一种副产物为烯酮, 另一种副产物为 PhCHO 和 CO (1:1)。

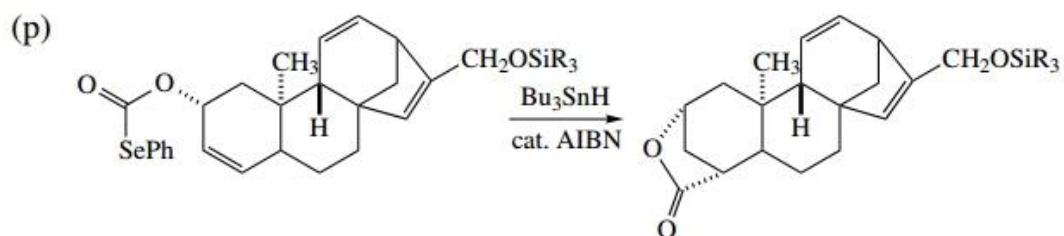
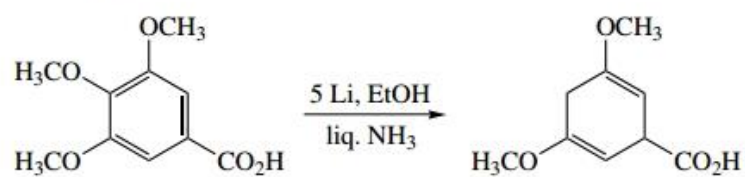


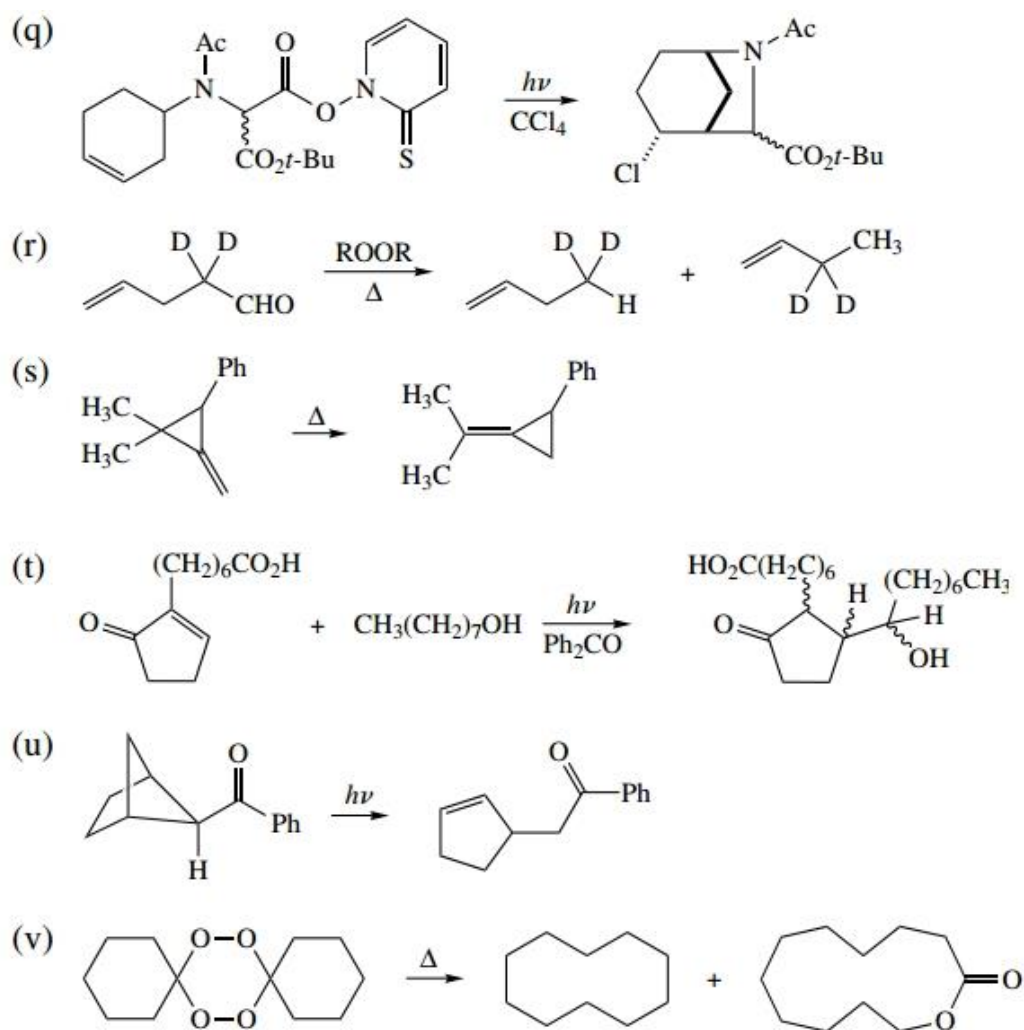
- (e) 
- (f) 
- (g) 
- (h) 
- (i) 
- (j) 
- (k) 
- (l) Note the use of *catalytic* quantities of Bu_3SnH .

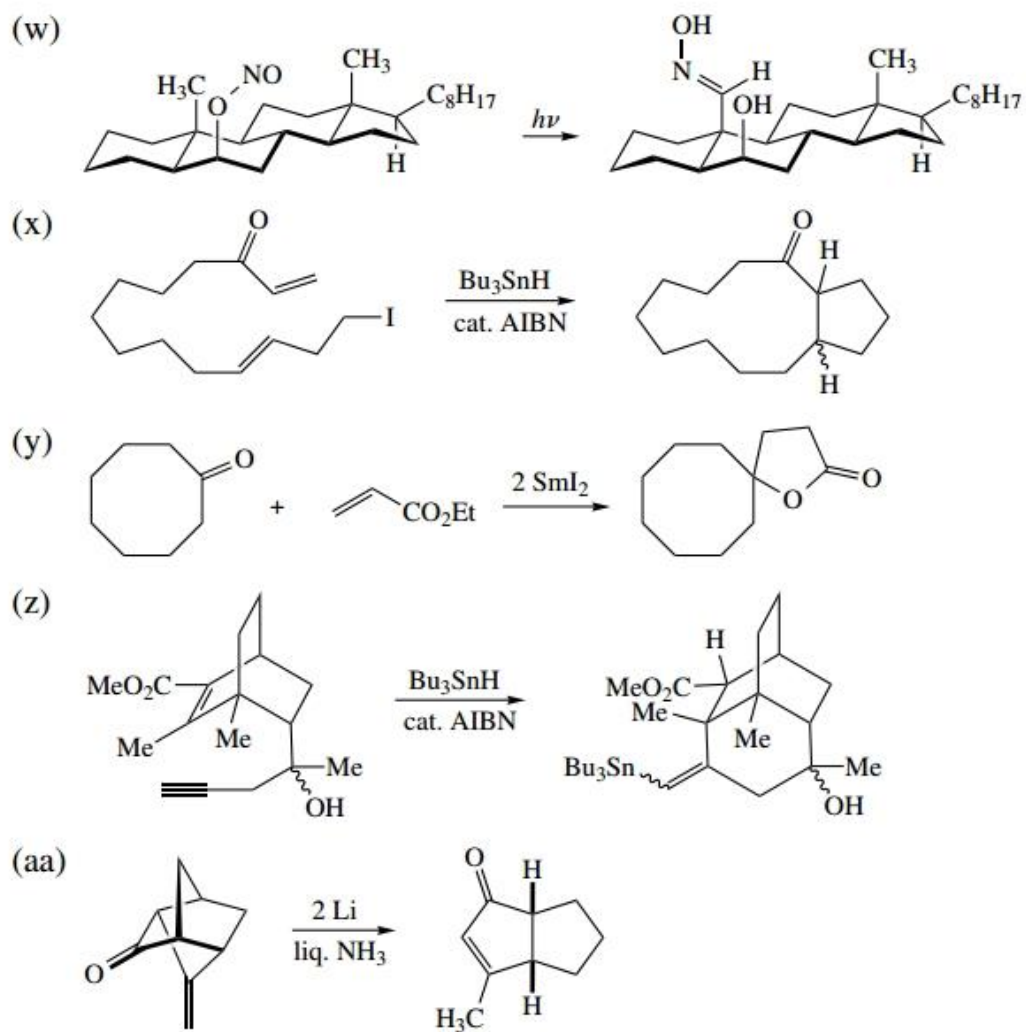


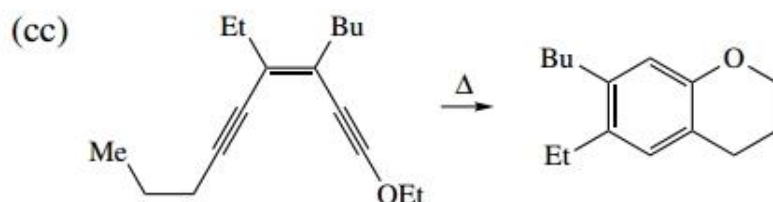
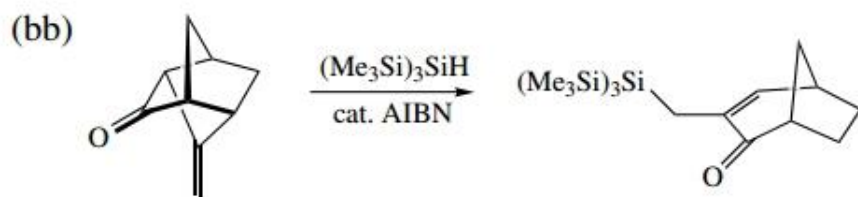


(o) There is no typo in the following reaction.

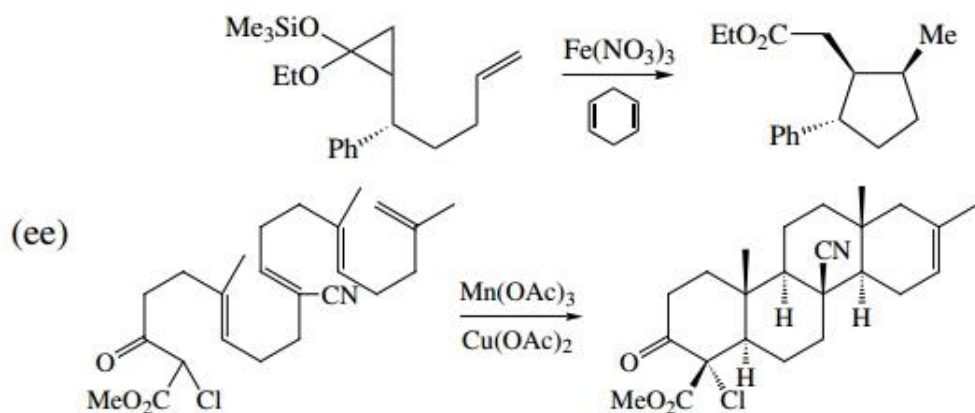




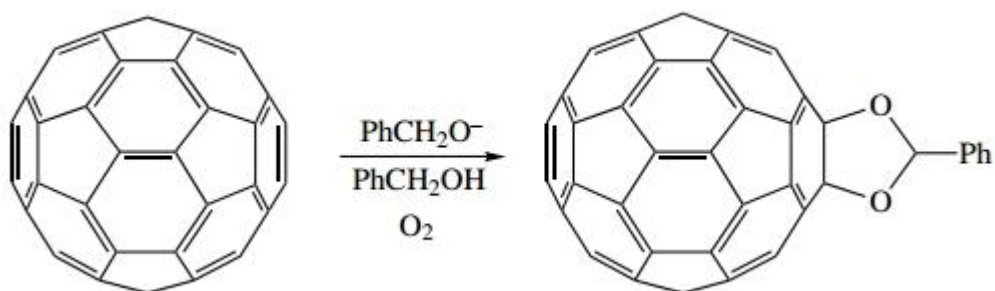




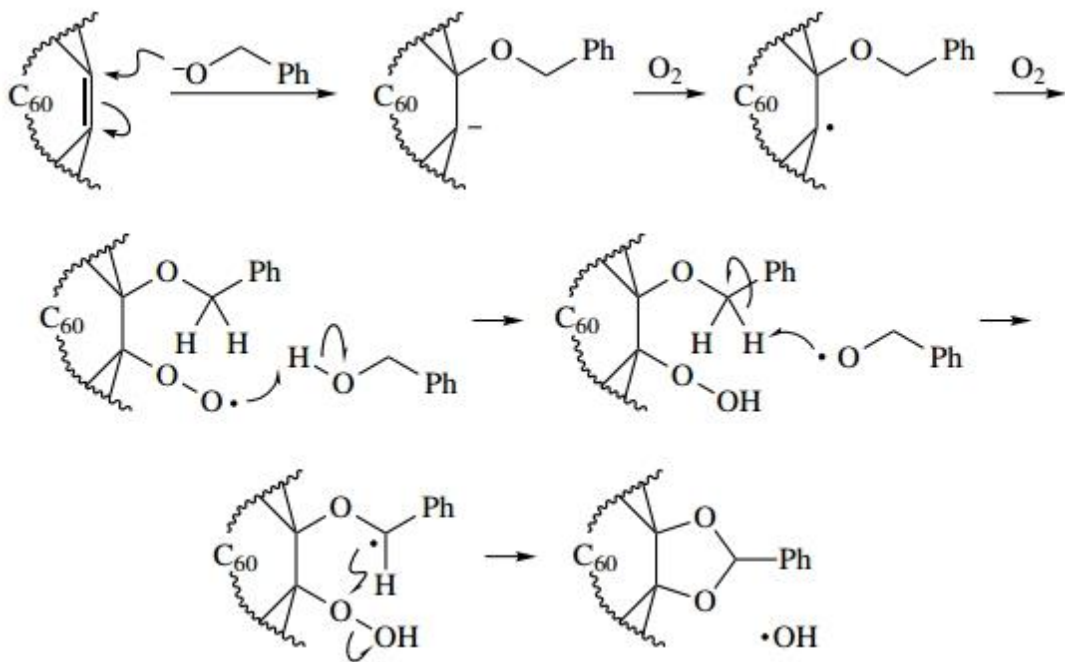
(dd) $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ has the same reactivity as CAN.



4. 下面是一个刊登在权威杂志上的 C_{60} 的反应，反应过程需要 O_2 的参与。



作者给出了下面的机理。 C_{60} 是一个亲电子基团， RC_{60} 和 RC_{60}^- 都很稳定，所以前两步机理非常合理。



(a) 运用自由基的知识，之处后四步中有什么不合理，并解释。

(b) 写出一个替代的合理的机理。第一步要与原文相同，之后可以相同也可以不同。

6 过渡金属催化的和具有过渡金属中间体的反应

6.1 过渡金属化学简介

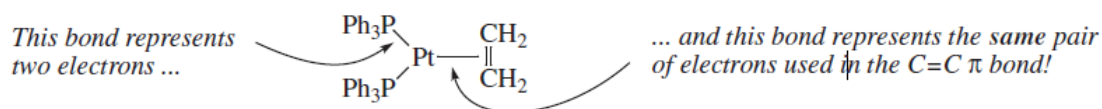
许多广泛使用的化学反应都需要过渡金属的参与。你可能已经学过烯烃和炔烃在金属催化下的氢化，利用 OsO_4 进行的烯烃双羟化，以及将二烷基铜锂（Gilman Reagents）作为“软”的亲核试剂。虽然很多这类反应看起来很神秘，但是利用一些基本的原理能够很容易的理解大部分这类反应。本章讨论了一些过渡金属的典型反应。这些原则随后会被用于理解一些过渡金属介导的有机转化。

本章节是按照总的反应结果来组织的。通过反应机理的类型（插入、过渡金属化等）来进行组织被考虑了并且最终被剔除了。这些内容的目标是教会学生如何写陌生的反应机理。一个不知道反应机理类型的学生将会发现考虑整个反应结果来筛选可能的反应机理会比尝试来确定反应机理的类型容易得多。通过金属类型（过渡前、中、后）的组织也是被考虑并最终被剔除了，因为它会模糊这些不同金属参与的反应的相似性。

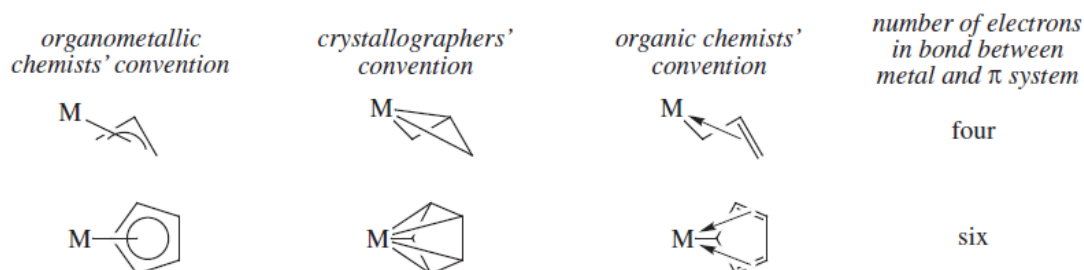
我们并没有进行任何的试图覆盖整个有机金属化学的尝试。许多有趣的有机金属化学反应，比如 Cr 的芳香配合物已经被发现并进行了广泛的研究，但却由于这样那样的原因没有被有机化学家使用。这些反应并不在讨论的范围内。并且，就像前面的章节一样本章着重注意了电子推拉，立体化学被弱化看待了。读者可以在其它的有机金属化学书上找到这些重要的内容。

6.1.1 画结构式的惯例

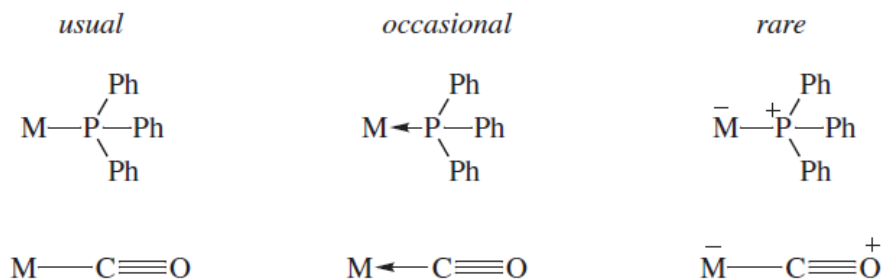
有机金属化合物和无机化合物的画法惯例和“通常的”有机化合物的画法惯例有微妙的不同。最重大的不同之处是用什么方式来画一根键。在有机化合物中，我们并不使用一条线将键连到一个原子上。而在有机金属化合物和无机化合物中，一条线有时候会将一个一个原子和一条 σ 键或者 π 键连起来。在这种情况下，这条线表示 σ 或者 π 键的电子和金属共享。



更令人迷惑的场景出现在离域在三个或者更多的原子上的 π 电子体系与金属成键的时候，在这种情况下，通常的做法是用一条弧线来表明 π 体系，用一条线将 π 体系和金属连起来，不去管 π 体系中有几个电子（有机金属化学家的惯例）。然而，有时并不用弧线，而是用线将每个原子和金属原子连起来（晶体学家的惯例）。然而一种可能对于有机化学家最有用的表示方法，也就是用单线表示和金属的 2 电子 σ 键，配位键来表示 $\text{C}=\text{C}$ 和金属间的 2 电子键，几乎从来不被使用。



在有机金属和无机配合物中形式电荷通常被省略掉了，只有总的电荷才被表示出来。举个例子，含有过渡金属的 Lewis 酸碱配合物通常并不写上形式电荷。这根酸-碱键有时会用一条从配体指向金属的箭头来表示，但是在更多的情况下是直接一条线来表示。



6.1.2 数电子

任何特定的金属配合物的化学性质都可以通过检查它的总电子数、d 轨道电子数、金属的氧化态来得到。

6.1.2.1 典型的配体；电子总数

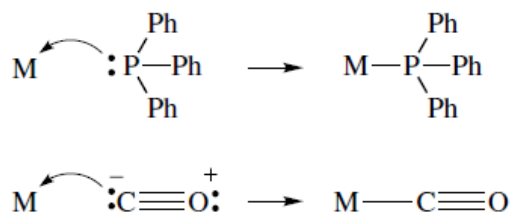
主族元素比如 C 和 S 都有 4 个原子轨道，即一个 s 和三个 p，它们都遵循八隅体规则（虽然更重的主族元素可以扩展它们的八隅体）。过渡金属具有 10 个原子轨道——1 个 s，三个 p 和 5 个 d，因此类似的它们遵循 18 电子规则。相对于八隅体规则来说，过渡金属受 18 电子规则的束缚不是那么有力。首先，尤其是前过渡金属，让足够多的配体来对金属进行配位以达到 18 电子可能是比较困难的。其次，金属的价轨道延伸的足够远以至于核并不关心它的价层轨道发生了什么。

过渡金属与主族元素相比更难知道到元素周围到底有多少个电子。不像主族元素的取代基几乎总是把一个或者两个电子带给一个原子，过渡金属的取代基或者配体可以给出一到六中的任何个数的电子。然而，在有机金属化学中只有一小分配体被广泛的使用着，记住它们每个给出多少个电子也不是什么太难的事情。

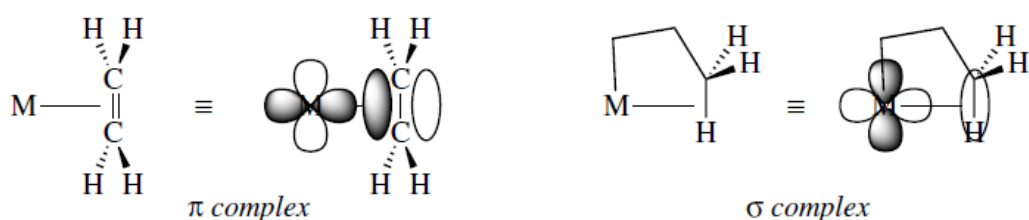
一价比如烷基，烷氧基，H，R₂N，卤素等等逐一地结合到金属上的基团都是单电子给体。

双价基团比如 R₂C=（卡宾或烷叉基），RN=（亚胺基），或者 O=（氧化物）这类以双键形式结合到金属上的都是两电子给体。

Lewis 碱比如 R₃N，RC≡N，H₂O 和 R₃P 以及一氧化碳（C=O）和等电子体异氰化物（C≡NR）是两电子给体。（当 CO 连到金属上的时候它被称为一个羰基。）这种由 Lewis 碱和 Lewis 酸性的金属形成的键有时候被称为配位键。

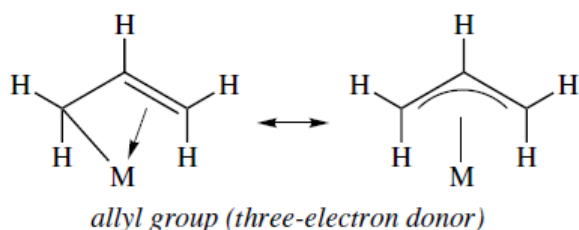


通过使用它们的两电子的 π 键，烯烃和炔烃也可以作为金属的 Lewis 碱配体。这样的相互作用被称为 π 络合。这种金属-烯烃键是一根 σ 键因为由金属和 C=C 双键的中点形成的轴是具有球对称（spherical symmetry）的。甚至 σ 键比如 C-H 和 H-H 也能以这种方式作为金属的两电子配体，这些化合物被称为 σ 络合物。当 σ 络合物在分子内形成时，这根键被称为抓氢键（agostic bond）或者元结效应（agostic interaction）。 σ 络合物和 π 络合物都可以被看成具有三中心两电子键，其中三个 contributing orbital 形成了占有的成键轨道。

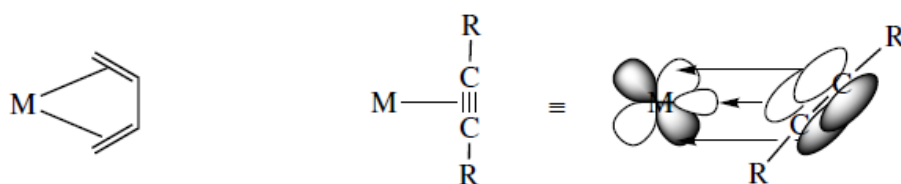


三价基团比如 $\text{RC}\equiv$ (卡拜或者次甲基), 和 $\text{N}\equiv$ (氮化物) 这些以三键和金属结合的基团都是三电子给体。

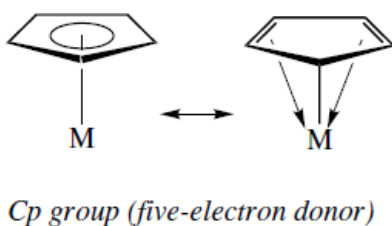
烯丙基既可以作为单电子给体也可以作为三电子给体。把一个三电子给体的烯丙基想象为通过 C-M 键的单电子给体和通过 π 键的两电子给体。



双烯是四电子给体。只有当炔烃用一个 π 键和金属形成 σ 键, 另一个 π 键以合适的对称性和金属形成 π 键时它才是四电子给体。当苯的三个双键只有两个参与和金属作用是, 苯环是四电子给体。



茂基 (C_5H_5 或者 Cp) 是五电子给体。概念上, 一个电子来自于和 C 的共价键, 剩下的每个双键都作为两电子给体。然而, 实际上, Cp 的五个 C 原子是不能分辨的。有时候 Cp 基团可以“滑倒”, 让一个双键不参与配位从而将它自己变为三电子给体。非环状的戊二烯基也是五电子给体。



苯环可以作为六电子给体。

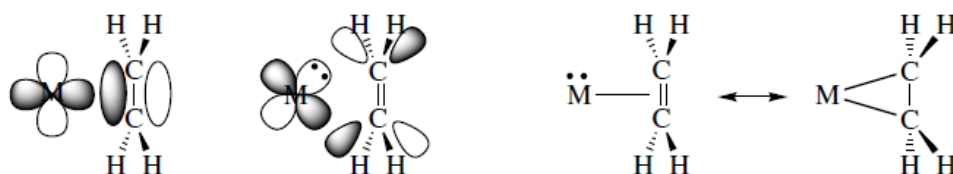
具有孤对电子的配体比如 $\text{R}, \text{R}_2\text{N}, \text{X}, \text{O}$ 可以利用它们的孤对电子来形成和金属的 π 键, 就像 $\text{M}-\text{OR}$ 互变 $\text{M}=\text{OR}$ (这里形式电荷又一次没有被画出)。因此如果金属需要额外的电子密度并且它具有能够和给体轨道对称性匹配的轨道, 那么这些基团就可以成为 3 ($\text{R}, \text{R}_2\text{N}, \text{X}$), 4 (O), 甚至 5 电子给体 (RO, X)。

为了计算金属周围总的电子数, 用配体提供的电子数加上金属带来的价电子数, 再减去或者加上配合物的电荷数。金属带来的价电子的数量通过它的阿拉伯数字编号的族序数或者

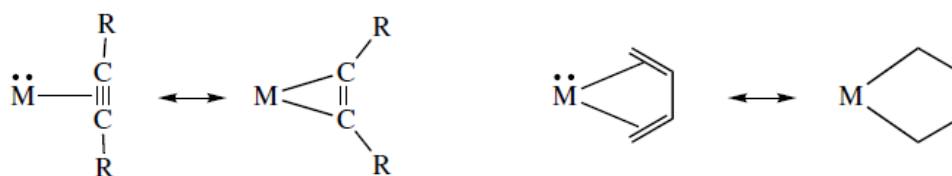
罗马数字编号的族序数加上 2 给出。由此，Ti 是一个 4 族，一个 IIA 或者一个 IIB 金属，取决于你使用的命名系统，但是它总是有四个价电子的。

另一种确定总电子数的方法是将奇数电子给体（烷基、Cp 等等）视为阴离子的、偶数电子的给体。金属贡献的电子数是由金属的氧化态计算而来的。这两种方法都能够给出同样的总电子数计算结果。

作为 Lewis 碱给体，烯烃和炔烃具有特殊的性质。烯烃的 π 键和金属的一个 P 轨道或者 d 轨道面对面的作用产生一个 δ 键，就像下面结构中的第一个一样。这种作用是简单的 Lewis 酸-碱相互作用，和 PR_3 的孤对电子给向同样的轨道没有什么区别。但是如果金属在另外的 d 轨道上有孤对电子，那么这个 d 轨道就可以和烯烃的空 π^* 轨道重叠，产生一个次级的，反馈成键相互作用，如下面的第二个结构所示。这个次级的成键作用削弱了 $C=C$ π 键（通过增加 π^* 轨道的电子密度），但是它也增强了 M-C 间的相互作用（通过将属于定域轨道的电子数从 2 上升到 4）。因此就像在右面展示的那样，烯烃-金属络合物可以画出两个共振式，其中的一个（金属代环丙烷） π 键消失，取而代之的是两个 M-C δ 键。在烯烃-金属络合物中金属周围的总电子数是不变的，不管是画成配位键的共振结构还是金属代环丙烷的共振结构。

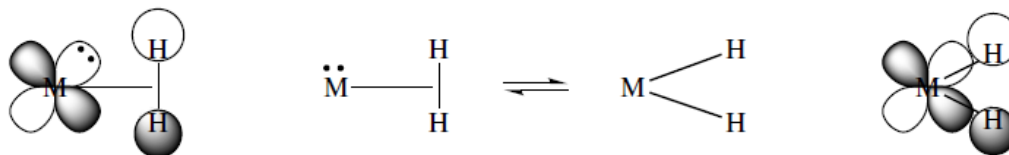


前述的共振对的表述被称为 Dewar-Chatt-Duncanson π 键模型。金属-炔烃络合物也可以画出类似的图像，不管第二个 π 键是否作为 π 给体。金属-1,3 双烯配合物也可以活出类似的图像。

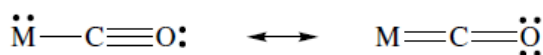


***易错警示：**金属代环丙烷共振结构只有当金属至少有 2 个能够反馈成键的电子的时候才是有效的。没有价电子的金属不应该画出类似的结构。

δ 络合物也可以画出类似的图像。 H_2 可以用它 δ 键中的两个电子来和金属形成 δ 络合物， $M-(H_2)$ 。如果金属有两个以上的价电子，它可以和 δ^* 成反馈键，伸长并削弱 H-H 键直到络合物变为双氢配合物。实际上，在这两个极端之间找到了 H_2 络合物的连续统一体。



CO 和 RNC 配体也可以和金属上的孤对电子作用。由此一个金属羰基可以被认为金属代烯酮。



你可能会想象总电子数不到 18 的金属会显示出亲电的特性，但是这不总是对的。18 电子的络合物 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 被用作亲核性的催化剂，但是事实上是 16-或者 14-电子的络合物 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_3$ 或者 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ 在起作用。（是的，金属可以是亲核的！） Ph_3P 基团的位阻太大以至于 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 不能发生任何反应，因此在反应前必须解离出一个或者两个配体。

6.1.2.2 氧化态和 d 电子数

决定金属的反应性的第二个因素是它的氧化态。计算金属氧化态时假设所有的连接到金属上的基团比金属的电负性都强，因此所有的 σ 键都是离子键。如果每个 σ 键中的两个电子都“属于”配体，金属就被留下了一个电荷，这就是它的氧化态。在实践中，你可以通过数金属连接的共价键数来确定它的氧化态。每有一个 $\text{R}, \text{H}, \text{RO}, \text{R}_2\text{N}, \text{X}$, 烷基, Cp 基, 氧化态加一；每有一个 $\text{R}_2\text{C}=\text{, RN}=\text{, O}=\text{}$ 氧化态加二，每有一个 $\text{N}\equiv\text{, RC}\equiv\text{}$ 氧化态加三。但是对于 $\text{R}_3\text{P}, \text{CO}, \text{H}_2\text{O}, \pi$ 键, 双烯, 芳香环这类和金属形成配位键的 Lewis 碱不要在氧化态上加任何东西。同样的在氧化态上加上络合物的总的电荷。

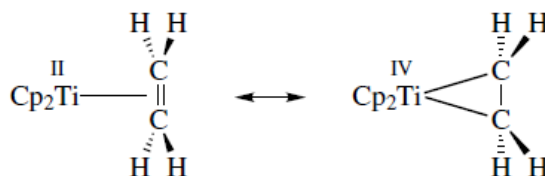
氧化态有三种写法： Fe^{3+} , Fe^{III} 或者 $\text{Fe}(\text{III})$ 。第一种对于非离子型络合物并不合适，因此本书中将不再使用这种写法。剩下的方式都是可以的。

d 电子数目是通过从元素状态的价电子数目中（包括两个 s 电子）减去金属的氧化态计算而来的。“d 电子数”是无机化学中“未共用电子”的术语表达。金属的 d 电子数 是反应性的重要反映。举个例子， d_0 金属的烯烃络合物不可以写出金属代环丙烷的共振结构。

***易错警示：**不要把总电子数，d 电子数和氧化态互相搞混。这三个特性对于金属的反应性都很重要。

d 电子数可以缩写（比如一个 d^2 络合物）。两个价层 s 电子也被计算到 d 电子数之中。因此， $\text{Pd}(0)$ 被称为 d^{10} ，即使它具有 8 个 d 电子和 2 个 s 电子。

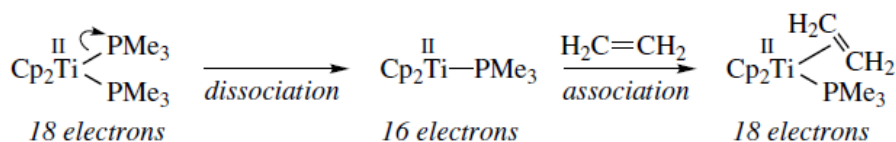
在烯烃-金属络合物当中，金属代环丙烷共振式的金属的氧化态比配位键共振式的金属的氧化态高 2。在下面的例子中，金属在配位键共振式当中有两个共价键（和 Cp 配体），而在金属代环丙烷共振式当中有 4 个共价键。



6.1.3 典型反应

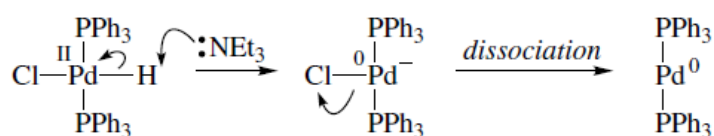
几乎所有的金属参与的反应都可以被分类为几种典型的反应，金属参与的有机化学反应仅仅是这些典型反应的简单组合。如果你学会了这些典型的反应，那么你在写出金属参与的反应机理方面将没有任何问题。这些金属络合物的典型反应是配体加成/配体解离/配体取代，氧化加成/还原消除，插入/ β -消除， α -插入/ α -消除， σ 键交换（包括过渡金属化和夺取反应），[2+2]环加成，以及电子转移反应。

配体加成和消除只是简单的 Lewis 酸-碱反应，要么是正向成键（加成）或者是逆向断键（消除）。许多的金属催化剂经过解离或者是缔合来形成真正活性的物种，就像 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4 \rightarrow \text{Pd}(\text{PPh}_3)_3 + \text{PPh}_3$ 。在加成（或者是消除）中，金属的总电子数上升（或者下降），但是 d 电子数和氧化态不发生改变。金属也很容易进行配体取代反应。这种反应通常是经过两步，通过加成-消除机理或者是解离-加成机理进行的，而不是像 $\text{S}_{\text{N}}2$ 那样协同的机理。



用不用弯箭头来表示缔合和解离反应取决于你的品位。箭头下的“缔合”或者“解离”往往就够用了。

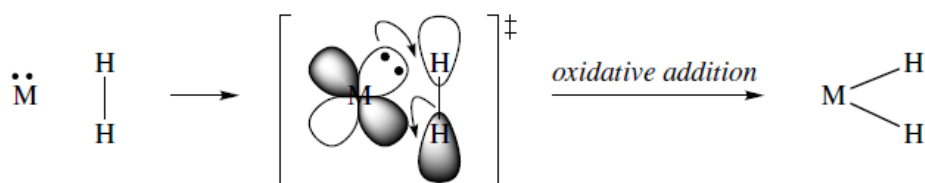
M-H 的去质子化给出 M⁻和 H⁺是一个典型的“解离”，键的电子对留在了金属上。金属的总电子数没有改变，氧化态下降了 2。考虑到去质子化可以导致金属的还原是很奇怪的。难题产生的原因是因为使用了描述金属络合物的语言是很古怪的。含有 M-H 键的络合物的氧化态是按照 H 得到电子来进行计算的 (M⁺H⁻)。因此，当金属氧化物去质子化的时候，看起来好像金属得到了 (从氢化物中) 原来不属于它的电子。当然，逆向的反应也是可以发生的：金属的质子化给出了更高氧化态的金属氢化物。



在金属介导的或者是金属催化的反应中经常不清楚什么时候或者到底发不发生配体的加成或解离，事实上对于书写一个合理的反应机理来说这方面的知识通常不是必须的。因此，金属的中心和它相连的配体经常只是写作 L_nM 或者是 [M]。

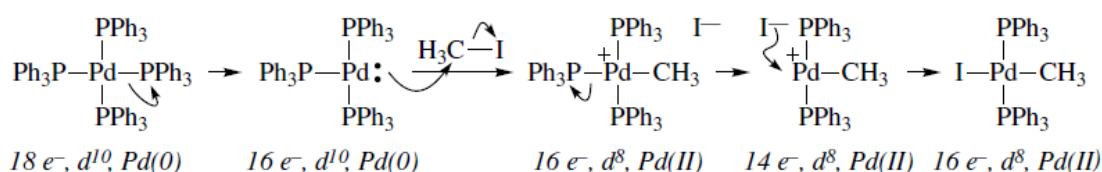
氧化加成和还原消除是微观互逆的反应。在氧化加成中，一个金属原子将它自己插入到一根 X-Y 键中 (例子，M+X-Y→X-M-Y)。X-Y 键断裂，X-M 键和 M-Y 键生成。这个反应是一个氧化反应，因为金属的氧化态上升了 2 (同时它的 d 电子数下降了 2)，但是金属的总电子数也上升了 2，因此它变得更少缺电子。这个在金属的“氧化”和其导致的更多的电子总数间的明显悖论是描述化合物的语言造成的。

氧化加成可以发生在所有的 X-Y 键上，但是最常见于 H-H 键 (还有 H-Si, H-Sn 或者其他电正性的元素) 和碳卤键上。在 H₂ 对金属的氧化加成中，一个含有孤对电子的 d 轨道和 H₂ 的 σ 反键轨道作用，伸长并且打断了 H-H 键。从金属和 H₂ σ 键得来的两对孤对电子形成了两根新的 H-M 键。C-H 键可以用类似的方式和金属进行加成，这个被称之为 C-H 键活化的步骤在当下由于其在石油的化学处理以及绿色化学的潜在应用引起了极大的兴趣。Si-H, Si-Si, B-B, 以及其它电正性的元素间成的键都也可以进行氧化加成反应。



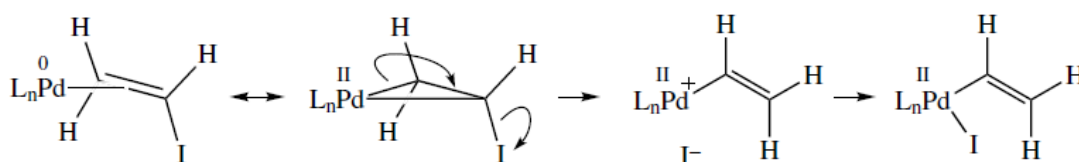
烷基卤化物，类卤化物比如三氟甲磺酸酯 (R-OTf) 和磷酸酯 (R-OP(O)(OEt)₂) 以及其它的 C-X 物种都很容易进行氧化加成反应。对于 X=I 的情况氧化加成通常是最迅速的，但是并不是绝对的。C-X 键上的氧化加成和 H-H 键上的氧化加成有着本质的不同。对于 C(sp³)-X 键，在纯粹的有机化学体系中实现的取代机理-S_N2, S_{RN}1 和 S_N1——也同样的在有机金属化合物的体系中适用。举个例子，Pd(PPh₃)₄ 和 CH₃I 经过氧化加成得到 (Ph₃P)₂Pd(CH₃)I。经历了 PPh₃ 的解离给出 16 电子的、d¹⁰ 的 Pd (0) 络合物之后，Pd 以一种可能是直接发生的

S_N2 反应的方式和 CH_3I 反应来给出 16 电子, $d^8 Pd(II)$ 的络合物 $(Ph_3P)_3Pd-CH_3$ 和 I^- 。然后 I^- 取代了另一个 PPh_3 基团来给出最终的中性的、16 电子的、 $d^8 Pd(II)$ 的络合物 $(Ph_3P)_2Pd(CH_3)I$ 。



当立体化学纯的 2 烷基卤化物和 $Pd(0)$ 发生氧化加成反应之后, 可以观测到 C 上的构型翻转, 证实了 S_N2 机理。

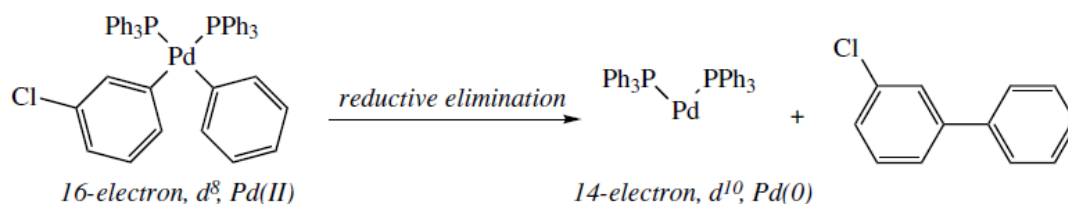
氧化加成反应也可以发生在 $C(sp^2)-X$ 上 (例子, 乙烯基和芳基卤化物)。反应总是伴随着构型的保留。 $C(sp^2)-X$ 上的氧化加成反应显然不能通过 S_N2 机理进行。 $S_{RN}1$ 机理是一种可能。另一种可能性是 Pd 首先配位到乙烯基碘的 π 键上, 形成 π 络合物。然后可以画出金属代环丙烷型的共振式, 随后可以发生金属代环丙烷的电环化开环。一根 $Pd-C$ 键断裂, 同时 I^- 离去生成一个新的正离子 Pd -乙烯基络合物。当 I^- 结合到 Pd 上时, 总的结果就是氧化加成。



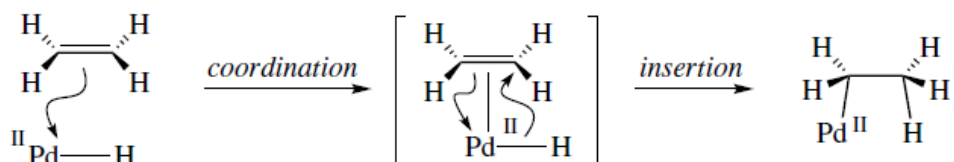
任何 d 电子数是 2 或者以上的金属都可以进行氧化加成, 但是 18 电子络合物并不进行氧化加成反应。对于后过渡金属如 Pd, Pt, Ir, Rh 以及类似的金属非常常见。

***易错警示:** d^0 金属不能发生氧化加成反应。

还原消除反应 ($X-M-Y \rightarrow M+X-Y$) 是氧化加成的微观逆向反应。当 $X-Y$ 键很强时反应往往是最温和的。(例子, $H-Ti-Bu \rightarrow Bu-H+Ti$)。关于还原消除的机理不如氧化加成的机理了解得多。已知的是两个基团必须在金属的配位层上是相邻的。在平面正方形的 Pd 络合物 ($(R_3P)_2PdR_2$) 中, 如果 R_3P 基团被迫采取反式构型, 还原消除就不能够发生。伴随还原消除的是金属周围电子总数的下降, 氧化态的下降, 以及 d 电子数目的上升。

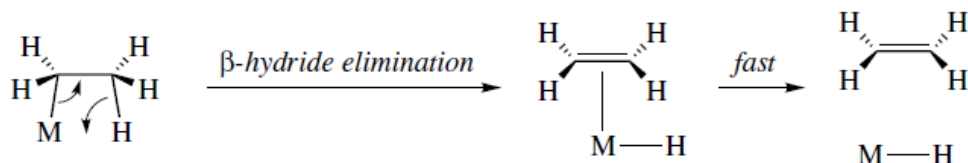


插入反应和 β 消除反应相互之间也是微观互逆的。在插入反应中, 一个 $A=B \pi$ 键插入到一根 $M-X$ 键中 ($M-X+A=B \rightarrow M-A-B-X$)。 $M-X$ 键和 $A=B$ 键断裂而 $M-A$ 和 $B-X$ 键生成。插入反应通常是通过 $A=B$ 键同金属的配位进行的, 所以有时它也被称为迁移插入。在插入反应中, 一根 $M-X$ 键被一根 $M-A$ 键取代, 因此氧化态、 d 电子总数和总电子数都没有改变。然而, 失去一个 π 键换来了一根新的 σ 键。反应的本质要求新的 $C-M$ 和 $C-H$ 形成在 $A=B \pi$ 键的同一面, 因此是顺式加成。硼烷 (R_2BH) 和烯烃反应给出烷基硼烷是一个你以前见过的典型的插入反应。

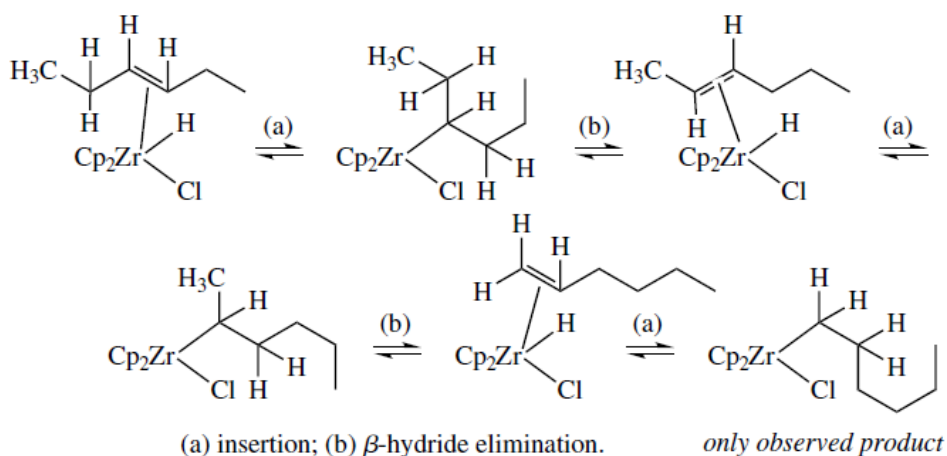


前过渡和后过渡元素都能发生插入反应。然而插入反应的可行性取决于 X, A, B 的性质。当 X=H, 也就是金属氢化物比如 B-H, Zr-H, 以及 Pd-H, 反应是非常温和的。将 C=C π 键插入到 M-C 和 M-H 键中是很重要的, 这些将会在后面讨论。另一方面, 当 X=卤素和烷基的时候, 插入反应十分罕见。A=B π 键可以是 C=C, C=N, C=O 以及其它的类似物。

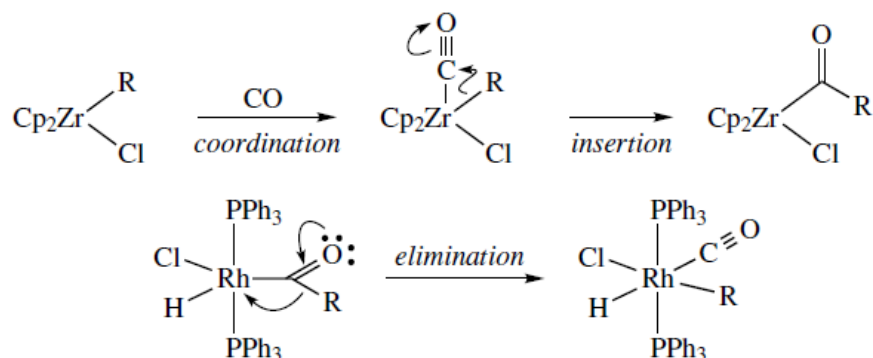
β 消除是插入反应的微观逆反应。就像插入反应一样, β -消除反应也并不引起氧化态、d 电子数、或者是金属的总的电子数的改变。迄今为止最常见的 β -消除反应是 β -氢化物消除, 也就是 $M-A-B-H \rightarrow M-H+A=B$ 。 β -氢化物消除是有机金属化学家的噩梦, 因为它导致了很多人金属-烷基键变得极其不稳定。 β -烷氧基和 β -卤素消除也是已知的, 就像 $BrCH_2CH_2Br$ 和 Mg 的反应那样。



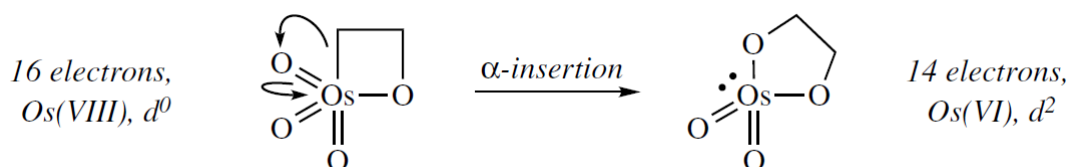
通过破坏一个 π 键形成一根新的 σ 键, 插入反应通常是热力学偏好的。然而 β -消除是非常快的反应, 因此即使是热力学偏好的插入反应也通常是可逆的。举个例子, $Cp_2Zr(H)Cl$, 一个 16 电子的 d^0 络合物, 可以和烯烃进行分子内的反应, 最终得到的烷基是 1° 的而不是 2° 的! 一系列快速的插入和消除反应交替发生直到 1° 烷基-Zr 键, 也就是能量最低的键生成。没有观察到任何一个中间体。烷基硼也可以经过这一系列的反应, 尽管是在高的多的温度下。



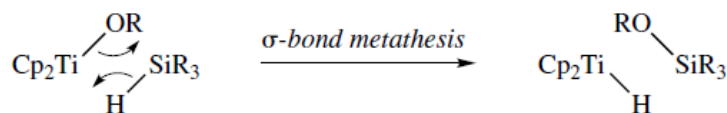
类卡宾物种比如 CO 和 RNC 也能经历插入和消除反应(例子, $M-X + CO \rightleftharpoons M-C(O)-X$)。和更普遍的 1,2-插入不同, 这些反应是 1,1-插入反应。再一次的, 除了 CO 短暂的在插入之前配位到金属上, 总的电子数和氧化态都没有改变。CO 插入到 M-C 键的反应在很多重要的反应中是关键的一步, 再一次的, 反应是可逆的。



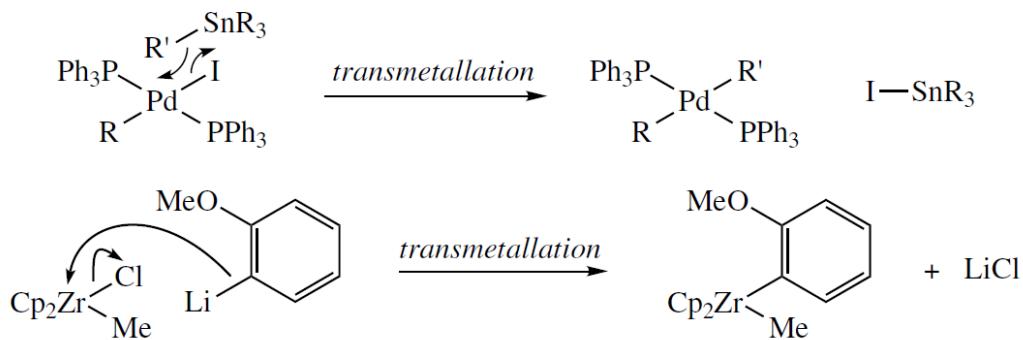
· α -插入和 α -消除比迁移插入和 β -消除少见得多。在 α -插入中，连接在金属上的配体转移到一个和金属以双键连接的相邻原子上，同时 π 电子迁移到金属上。(举个例子， $X-M=Y \rightleftharpoons M-Y-X$)。和相似的 β -插入相反，和 β -迁移不同， α -插入反应中金属周围的总电子数减少了2个。在 α -消除中有相反的现象出现。 α -插入和 α -消除在第三行过渡金属中最为常见，因为这些金属更倾向于形成多重键。



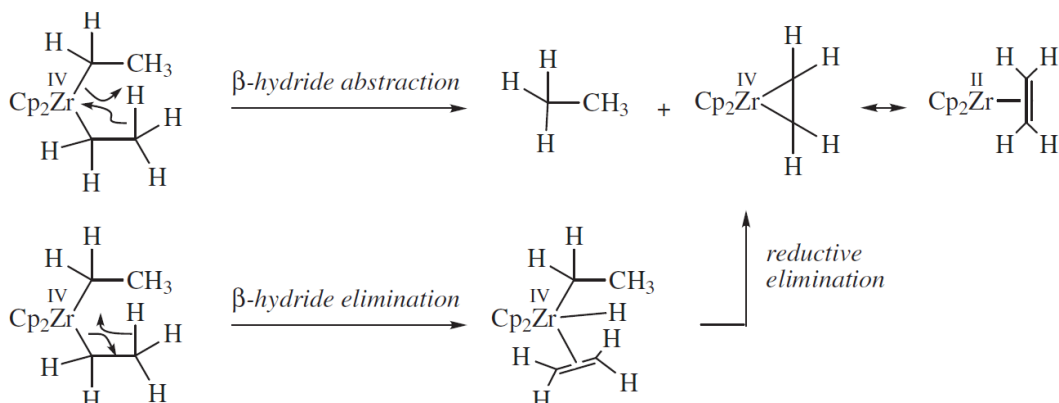
· σ -键迁移反应包括 $M-X$ 键和 $Y-Z$ 键的交换来给出 $M-Z$ 和 $X-Y$ 。(或者是 $M-Y$ 和 $X-Z$)。反应是协同的，包含了一个四中心的过渡态。氧化态和总电子数都没有变换，由于这个原因反应在前过渡 d^0 的过渡金属中非常常见。(在 d^2 组态和有更多电子的情况，一种两步的氧化加成-消除反应可以用来解释总的反应。)迁移到金属上的基团通常是 H ，因为它球状的 s 轨道在四中心过渡态中提供了更好的重叠，虽然有时候也会是 Si 或者是其它的元素进行迁移。



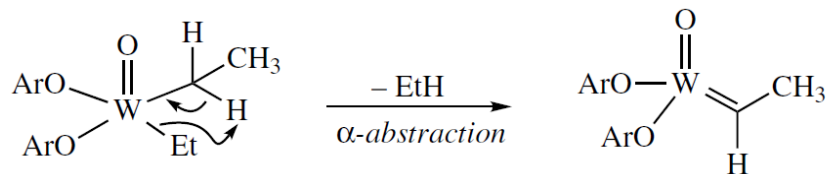
过渡金属转移，也就是 $M-X$ 和 $M'-Y$ 交换它们的配体给出 $M-Y$ 和 $M'-X$ ，是一种特殊的 σ -键迁移反应。有时候过渡金属转移在热力学上是明显有利的，比如在 $2 BuLi + Cp_2ZrCl_2 \rightarrow Cp_2ZrBu_2 + 2 LiCl$ 中，但是有时候也不是这样的，比如在 $(Ph_3P)_2Pd(Ph)I + R-SnBu_3 \rightarrow (Ph_3P)_2Pd(Ph)R + I-SnBu_3$ 中。包含了相对电负性的金属比如 Sn 的过渡金属转移反应的机理还没有被完全的理解，但是从电正性的元素比如 Li 和 Mg 向过渡金属氯化物的过渡金属转移反应可以看成是简单卤素的 S_N2 取代反应。



夺取反应是和 σ -键插入反应联系紧密的四中心协同过程。β-夺取反应在 d^0 金属的双烷基络合物比如 Cp_2ZrEt_2 中发生的最多。在这个反应中，一个Et基团用它的在Zr-Et键上的电子和另一个Et基团上的β-氢形成一根新的键。断开的C-H键的电子被C用来和Zr成键。产物是烷烃和金属代环丙烷。后者也可以被描述为烯烃-金属 π 络合物。如果使用金属代环丙烷的氧化态来描述的话就没有氧化态的改变发生，然而，就像前面描述的那样，在金属代环丙烷中的金属也可以被看做是处于配位共振式的低氧化态的化合物。β-夺取反应的产物和两步的，β-氢消除-还原消除反应顺序得到的反应产物相同，需要靠实验上的证据来区分这两种反应。虽然非常稀少，γ-夺取反应也被观测到了。



α-夺取反应多见于那些容易和C形成多重键的第三过渡周期的过渡金属中。一个双烷基金属络合物 ($\text{R-M-CH}_2\text{R}'$) 在协同的，四中心机理下失去一个烷烃RH给出一个烷叉络合物 ($\text{M=CHR}'$)。金属氧化态没有改变，金属可以含有任意个数的d电子数。



[2+2]环加成反应是一种金属的典型反应。反应在拥有 M=C ， M=N 或者 M=O 双键的包括前后过渡金属中都十分常见。反应可能是通过双键配位到金属上进行的。在[2+2]环加成反应中没有氧化态的改变。[2+2]逆环加成也很常见。

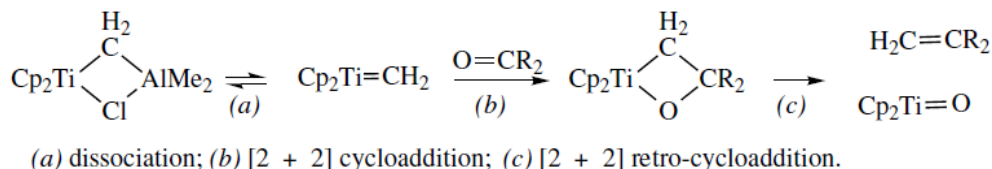


金属也会进行单电子转移反应。

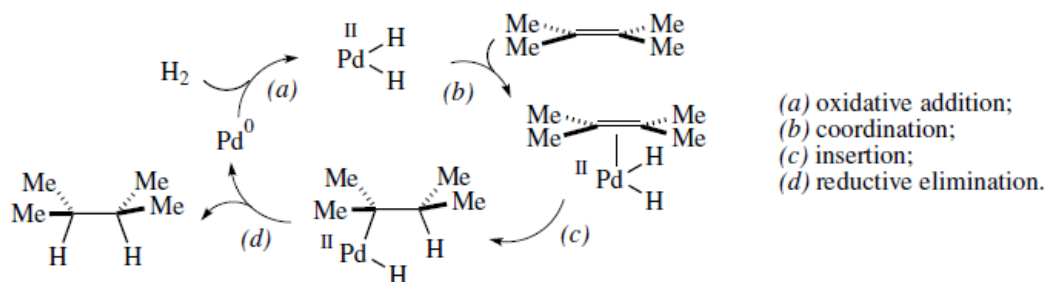
6.1.4. 化学计量的VS催化剂量的机理

一个反应需要化学计量的或者是催化剂量的过渡金属催化剂严重的依赖于反应机理的书写方式。需要化学计量的金属的反应机理可以写成线性的形式比如一个极性或者是环化机理。然而，金属催化的反应的机理经常被写成环状的形式，展示了催化循环的末尾是如何产生最初金属物种的。通常可以从反应条件可以辨认出机理是化学计量的还是催化剂量的。

A stoichiometric reaction mechanism



A catalytic reaction mechanism



因为在无机化合物和有机金属化合物中并不是每条线都准确的表示两个电子，所以当反应机理涉及到过渡金属时，弯曲的箭头的表示电子的运动的方法并不能应用的很清晰。因此在涉及过渡金属的激励中，每一步单独的反应的命名（插入，过渡金属化，氧化加成等等）被用来替代弯箭头。如果你希望，你可以使用弯箭头来表示几步中电子的转移，但是更重要的是将每一步都命名。

比传统的有机化学更甚，通常总是能写出多于一个的过渡金属介导的和催化的反应机理。一个原因是过渡金属介导和催化的反应不像纯有机化学那样研究的时间长。另一个原因是因为过渡金属可以承受氧化态和配位数的变化，在一个烧瓶中经常就有不止一种的反应机理，并且看起来无关紧要的溶剂和配体的改变有时就可以改变反应的机理。

有机金属的和无机得催化剂通常被分类为均相的和异相的。这两个术语只是简单表示可溶和不溶。均相催化剂比异相催化剂更容易研究并且有着更容易预测的行为。异相催化剂倾向于在更大规模的工业合成中应用。本章中从许多反应中发现的的第一个催化剂就是异相催化剂。后来，均相催化剂被发展和用来澄清反应机理和扩宽反应的种类。

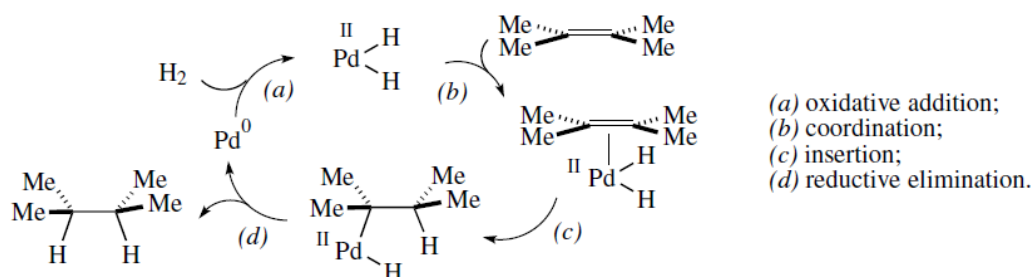
6.2 加成反应

6.2.1 后过渡金属催化的氢化和氢化金属化

一个学习有机化学的学生最先学到的金属催化的反应就是 Pd 催化的烯烃和炔烃的氢化。反应是对映特异性的顺式（例子，两个 H 原子加到 π 键的同一面上。）很多的催化剂都可以用于这个反应：活性炭支撑的 Pd，覆盖于 Pb 或者 Ba 盐上的 Pd（lindlar 催化剂），

$\text{Pd}(\text{OH})_2, \text{PtO}_2$, 铝支撑的 Rh, $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$ (Wilkinson 催化剂), 以及 Ru-膦络合物种种例子。在很长的一段时间里, 那些金属并不溶解的异相加氢反应的机理被认为是很神秘的, 然而随着均相催化剂比如 Wilkinson 催化剂的到来, 对于这些机理的仔细研究变得可行了。

考虑 2, 3-二甲基-2-丁烯在 Pd/C 催化下的和 H_2 的反应。两根新的 C-H 键生成, 一个 $\text{C}=\text{C}\pi$ 键断裂。事实表明加成是立体特异性的顺式加成暗示了一个插入反应的发生。Pd 金属处 (0) 氧化态 (d^{10}), 所以它可以和 H_2 发生氧化加成反应给出两个 Pd-H 键。此时 Pd 处于 (II) 氧化态。烯烃的配位和插入 Pd-H 键给出了 Pd-C 键和 C-H 键。最后, 还原消除给出了产物以及再生了 Pd^0 , 从而从新开始了催化循环。

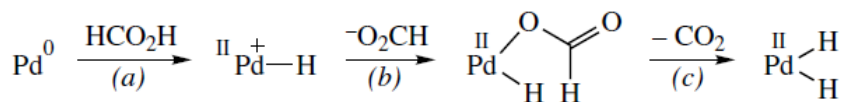


Note that curved arrows are typically *not* used to show electron flow in each mechanistic step. However, the catalytic cycle is explicitly drawn, and every step is one of the typical reactions of metals.

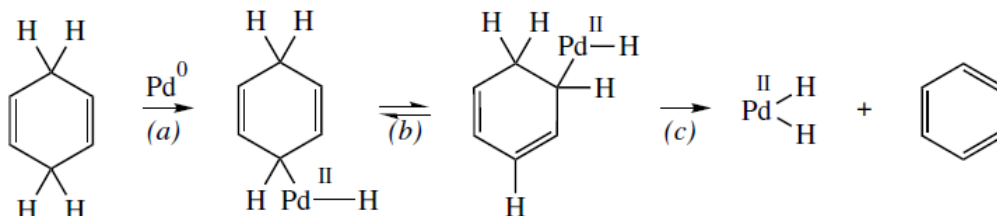
每个后过渡金属氢化催化剂, 不论是均相的还是异相的, 可能使用了一模一样的催化循环, 虽然有些催化剂, 尤其是有空间阻碍的催化剂比如 Wilkinson 催化剂, 在催化循环开始之前需要配体的解离或者取代。在金属覆盖在类似活性炭, 硅藻土, 氧化铝上的情况下, 支撑物可能也参与可反应, 但是在这里你不需要考虑。

在不对称 π 键比如 $\text{R}_2\text{C}=\text{O}$ (或者是 $\text{R}_2\text{C}=\text{NR}$) 的氢化中, 在 M-H 键上的插入可以给出 $\text{H}-\text{M}-\text{O}-\text{CHR}_2$ 或者 $\text{H}-\text{M}-\text{CR}_2-\text{OH}$ 。每一个络合物都可以经过还原消除来给出最后的醇产物。乍一看 $\text{M}-\text{O}-\text{CHR}_2$ 以及它的金属-氢键似乎是更容易生成的, 但是其实碳和氧对于后过渡金属比如 Ru 和 Pd 的键能是差不多的。两个机理都可以在任何的特定反应中实现。

甲酸和 1,4-环己二烯又是被用来在氢化和氢解当做 H_2 的替代品。被甲酸质子化的 Pd (0) 被甲酸盐平衡离子结合给出了氧化加成的产物 $\text{H}-\text{Pd}(\text{II})-\text{O}_2\text{CH}$ 。 β -氢消除给出了 $\text{H}-\text{Pd}(\text{II})-\text{H}$ 和 CO_2 。相似的, Pd (0) 到 1,4-环己二烯的烯丙基 C-H 键的加成给出了环丙烯基-Pd-H。在原则上, 两种情况中 β -消除可以发生在烯烃插入 Pd-H 键之前和之后。有一些特定种类的加氢反应使用这些 H_2 源进行的更好。



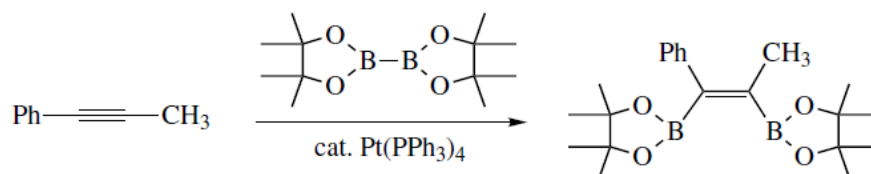
(a) protonation; (b) coordination; (c) β -hydride elimination.



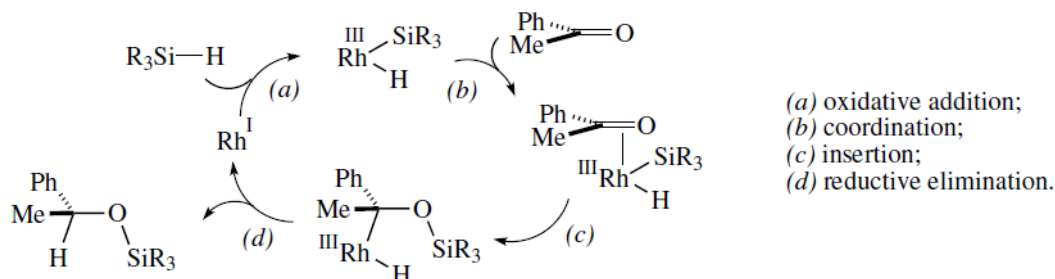
(a) oxidative addition; (b) allylic migration; (c) β -hydride elimination.

后过渡金属Pd,Pt和Rh的络合物也可以催化氢化硅烷化, 氢化锡氢化, 催化硼氢化和 π 键的双硼烷化。包括C=C和C=O键都可以被氢化硅烷化和催化硼氢化, 然而催化锡氢化通常只在C=C键上进行。(有些硼烷可以在缺少催化剂的情况下加成到C=O和C=C键上, 但是稍微不活泼的物种比如儿茶酚硼烷((C₆H₄O₂)BH)需要催化剂。并且, 金属催化的反应又是和没有催化的变体有着不同的选择性。)所有这些反应的机理和催化氢化是一样的, 只是H-H的氧化加成被R₃Si-H (R₃Sn-H, R₂B-H, R₂B-BR₂)的氧化加成替代了。

Problem 6.1. Draw a mechanism for the following diborylation reaction.



经过了不对称 δ 键 (E-H) 对于金属的加成, 一个不饱和的化合物可以插入M-E或者M-H键中。在某些情况下, 比如羰基化合物的氢化硅烷化, 底物的 π 键插入到M-E键中, 而在其它情况下底物的 π 键插入到M-H发生的更快。在任何情况下, 每个途径都在还原消除之后给出同样的产物。



Problem 6.2. Draw the mechanism for the hydrosilylation of acetophenone in which insertion of the C=O π bond into the Rh-H σ bond (instead of the Rh-Si bond) occurs. Your mechanism should give the same product as the one above.

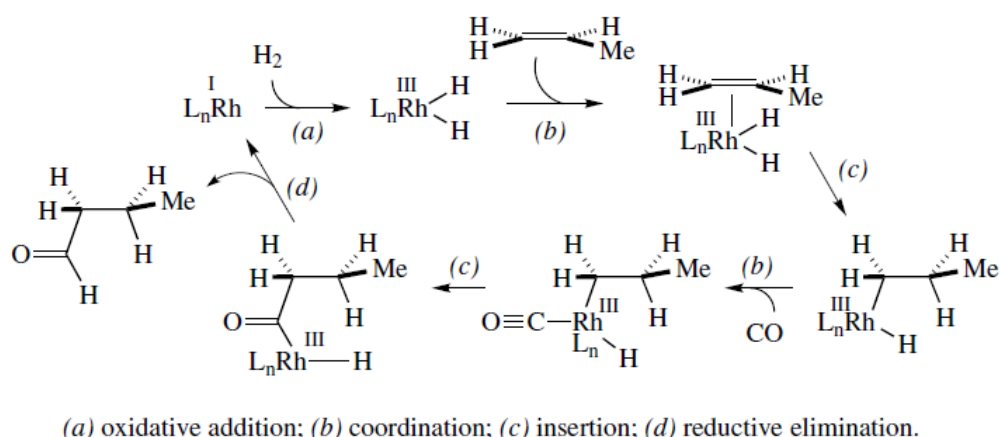
许多有手性配体比如膦, 亚磷酸, 亚磷酸盐, 亚胺盐类都会催化不对称的氢化、硅烷

化和类似的反应。对于很大范围的底物都实现了极高的对映选择性。

所有阐述过的催化循环中的步骤都是可逆的。原则上一个M-H物种可以经过一系列的β-氢消除来给出一个双键异构化的产物。事实上这是一个在Pd催化中偶尔会发生的副反应。通过这个机理顺式脂肪酸的氢化合一给出少量的反式脂肪酸。

6.2.2 加氢甲酰化 (Co, Rh)

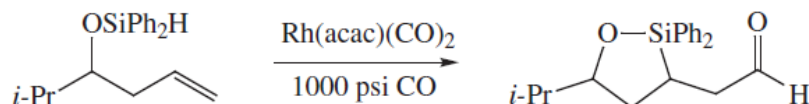
Rh和Co的配合物可以催化加氢甲酰化，也就是将H₂和CO加到C=Cπ键上来给出醛（H-C-C-CHO）的反应。加氢甲酰化是第一批被工业上应用的有机金属反应之一。丙烯的加氢甲酰化被用来制造丁醛，之后被氢化得到丁醇这种广泛应用的溶剂。最初反应使用Co的催化剂在熔融的Ph₃P中进行，但是现在使用Rh催化剂在更温和的条件下进行。加氢甲酰化的反应机理和已经在前面讨论过的氢化反应的机理几乎是一样的。H₂对金属的氧化加成给出金属（III）双氢化物。烯烃插入给出烷基金属（III）络合物。接下来发生一步没有在氢化反应中出现的步骤：CO插入到M-C键中给出酰基金属（III）化合物。最后还原消除给出最终的产物和再生金属（I）络合物。



丁醛到M-H的插入可以给出两个异构体，一个具有1°烷基-金属键（上图所示），一个具有2°烷基-金属键。第一个异构体给出正丁醛，然而第二个异构体给出异丁醛。第一个异构体在所有情况下都是主要的，而第二种异构体的比率受金属、温度以及配体的影响。随着技术的提高，得到正丁醛的比率越来越高。

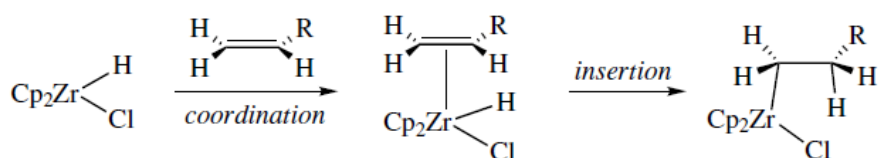
加硅甲酰化（silylformylation）的反应机理，也就是硅烷（R₃Si-H）代替了H₂，和加氢甲酰化的反应机理是一致的。

Problem 6.3. Draw a mechanism for the following silylformylation reaction:

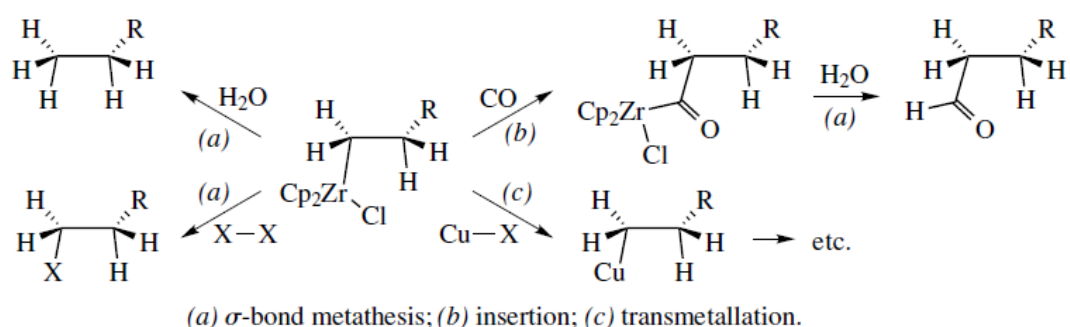


6.2.3 锆氢化反应 (Zr)

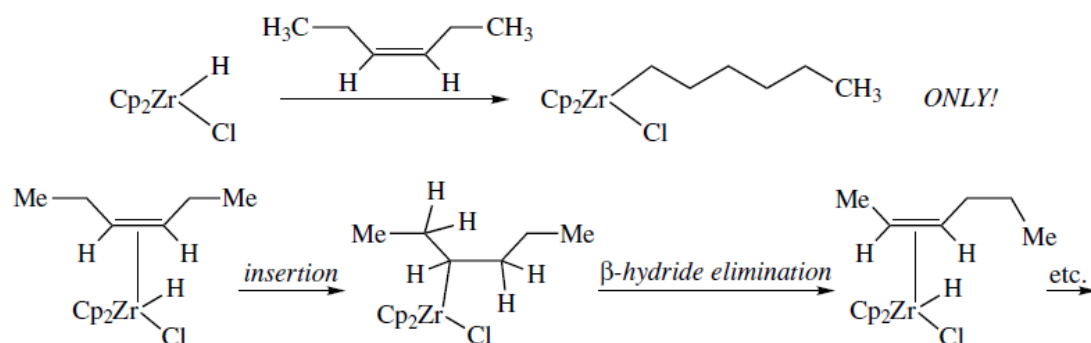
在硼氢化反应中，一个硼氢化物（R₂BH）加到一个烯烃（R'CH=CH₂）上给出R'CH₂CH₂BR₂。16电子d⁰的Zr（IV）配合物Cp₂Zr（H）Cl，也就是广为人知的施瓦茨试剂（Schwartz' reagent），也有非常类似的反应。机理包括了一个系统到亲电性的Zr中心的配位以及接下来的烯烃到Zr-H键的迁移插入反应。和炔烃的反应有完全一样的反应机理。



通过锆氢化反应得到的烷基锆络合物通常被用作进一步反应的试剂。C-Zr键在C处中度亲核，所以水解反应断开Zr-C键得到一个烷烃，然而使用类似NBS或者I₂等亲电的卤素处理可以得到烷基卤化物。CO或者异氰化物（RNC）的加成导致了一碳单元在Zr-C键中的插入。水解反应随后给出相应的醛或者亚胺，卤化给出酰卤或者腈。C-Zr键的和其它金属比如Cu, Zn, Pd的过渡金属化反应也可以发生，这些烷基或者烯基金属化合物可以被用于Pd催化下的和有机卤化物（见下页）的交叉偶联反应或者是类似的反应。所有的这些反应（除了CO插入）通常被写作σ键迁移的过程，虽然目前为止还没有报道过类似的机理研究工作。



就像以前提及的一样，内（internal）烯烃的氢锆化给出端位的烷基锆化合物。异构化是如此之快以至于没有发现中间体。反应的机理是一系列的插入和β-消除。



Problem 6.4. When internal alkynes are hydrozirconated, the Cp₂ZrCl group does not migrate to the terminus of the chain. Why not?

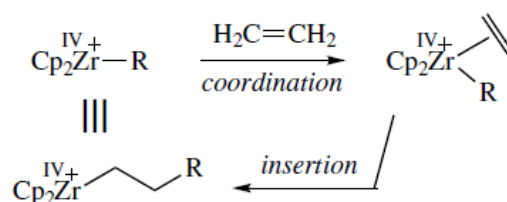
6.2.4 烯炔聚合（Ti, Zr, Sc和其它）

烯炔聚合给出聚乙烯是世界上最重要的工业反应之一。最常用自由基工艺来进行乙烯的聚合。自由基工艺也可以用来进行更高级烯烃的聚合，但是产率不好，并且出现了对映选择性和区域选择性的问题。作为替代，类似丙烯、苯乙烯、丁烯的高级烯烃的聚合反应使用的是被称为齐格勒-纳塔催化剂前过渡金属催化剂。最早的齐格勒-纳塔催化剂是由Ti, Zr或者是其它的附着在表面的前过渡金属组成的异相催化剂。之后，均相催化剂被开发出

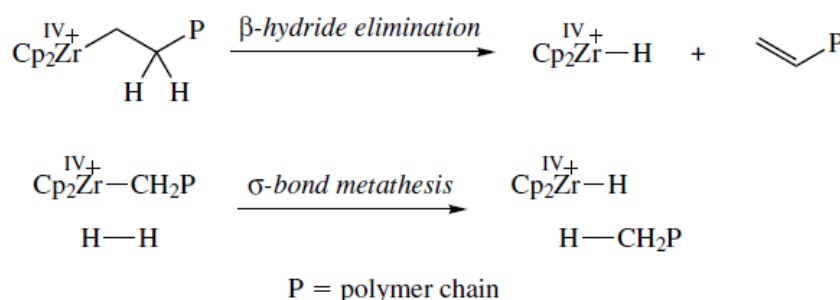
来并且允许化学家研究聚合反应的机理。最近，均相催化剂的效率已经提高到能够和异相催化剂在至少是高级聚合物的费用上抗衡的程度。

研究最为广泛的均相齐格勒-纳塔催化剂是第四族的金属茂络合物，特别是锆茂络合物。双氯锆茂络合物 (Cp_2ZrCl_2) 是对空气和水分稳定的16电子 d^0 络合物。它的衍生物 Cp_2ZrMe_2 是烯烃聚合的预催化剂。预催化剂被Lewis酸的加成活化。通常使用从等量水和 Me_3Al 加成得到的甲基铝氧烷, (MeAlO) $_n$, 也有 $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ 。Lewis酸被用来从 Cp_2ZrMe_2 中去掉Me来给出14电子 d^0 络合物 Cp_2ZrMe^+ , 也就是活化的催化剂。

Cossee 机理, 也就是聚合反应的催化循环, 是十分简单的。烯烃配位到 Cp_2ZrR^+ 之后插入给出新的络合物 Cp_2ZrR^+ 。在这些步骤之中Zr的氧化态没有发生变化。

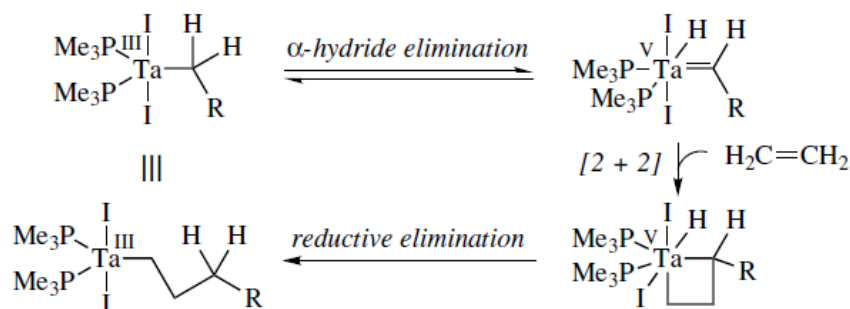


正在生长的聚合物链的终止机理有好几种。一种通常的链终止机理是 β -氢化物消除来给出 Cp_2ZrH^+ 和端位有一个双键的聚合物。当聚合反应在 H_2 条件下进行时, 一个 σ 键交换反应可以发生来给出饱和的聚合物和 Cp_2ZrH^+ 。

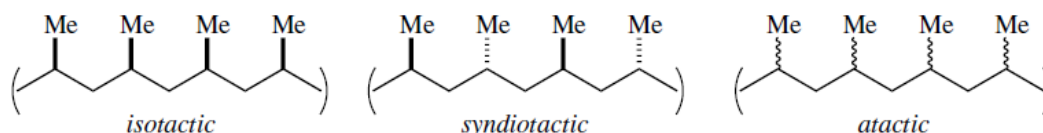


第四族的茂金属络合物中的Cp基团被烷基或者其它基团取代之后在进行反应时也十分的有效。Cp基团甚至可以被五电子给体比如RO基团(使用它们的两对孤对来和金属形成双键)和三电子给体比如 R_2N 基团取代。第三族金属和镧系金属也被广泛的研究并用于烯烃聚合反应之中。任何这些 d^0 金属的聚合反应都通过 Cp_2ZrMe^+ 所示的机理进行。

烯烃聚合反应的可选机理, Green机理, 通过12电子 d^2 Ta (III) 络合物 $(\text{Me}_3\text{P})_2\text{I}_2\text{TaCH}_2\text{R}$ 阐明。 α -氢消除给出了Ta (V) 络合物 ($\text{H-Ta}=\text{CHR}$)。烯烃的[2+2]环加成给出了Ta (V) 钽代环丁烷, 还原消除给出开始的催化剂和增长两个C的链。Green机理要求在金属的氧化态有2的上升, 因此 d^0 金属不能够通过这个机理来聚合烯烃。



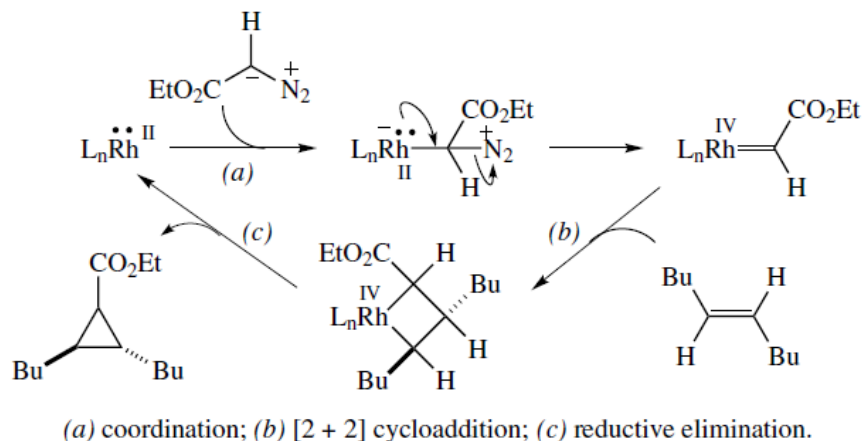
当比乙烯高级的烯烃被聚合的时候，区域和对映化学问题就会出现。当烯烃 $\text{H}_2\text{C}=\text{CHR}$ 插入到 $\text{M}-\text{R}'$ 键中就会出现区域化学问题。1°烷基金属络合物 ($\text{M}-\text{CH}_2\text{CHR}'$) 或者2°烷基金属络合物 ($\text{M}-\text{CHRCH}_2\text{R}'$) 都可以生成。1°的烷基络合物通常是热力学有利的也经常被观察到。为了理解对映化学的问题，考虑聚丙烯。在聚合物骨架上的Me基团可以指向相同的方向（全同的），交替的方向（间同的），或者是随机的（无规的）。不同的异构体有着不同的物理性质。全同的聚合物的需求量最大。具有特殊立体化学特性的催化剂可以被用来生产一种或者其它种类的聚合物。



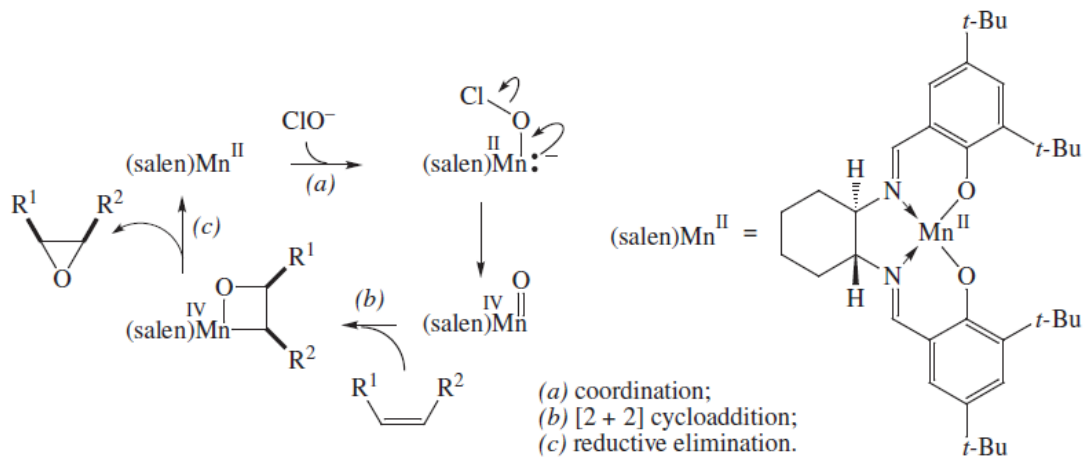
Problem 6.5. When alkenes are subjected to polymerization conditions in the presence of a sufficiently high concentration of H_2 gas, alkene hydrogenation occurs instead of polymerization. Draw a reasonable mechanism for this transformation.

6.2.5 烯烃的环丙烷化，环氧化和氮杂环丙烷化 (Cu, Rh, Mn, Ti)

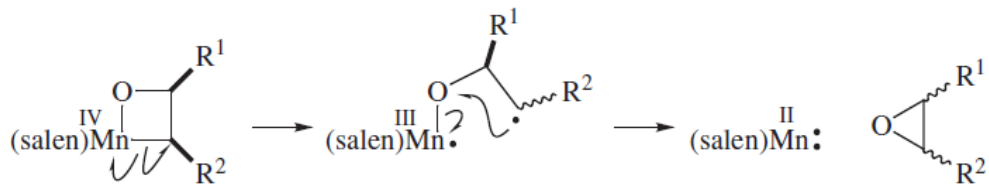
你可能还记得从重氮化合物比如 $\text{EtO}_2\text{CCHN}_2$ 生成类卡宾的反应是被 $\text{Cu}(\text{II})$ 和 $\text{Rh}(\text{II})$ 催化的，并且这些类卡宾就像单线态卡宾那样和烯烃进行[2+1]环加成反应。现在我们已经对有机金属化合物的反应性有了一定的理解，我们可以对于 Rh 和 Cu 的类卡宾和烯烃的反应画出更加完整的机理。亲核性的C到 Rh 的配位以及 N_2 的失去给出了 $\text{Rh}(\text{IV})$ 的烷叉基络合物 ($\text{Rh}=\text{CHCO}_2\text{Et}$)。具有 $\text{M}=\text{E}\pi$ 键的络合物通常会进行[2+2]环加成，这个络合物也不例外。一个和烯烃的[2+2]环加成反应产生了铑代环丁烷，还原消除给出了产物环丙烷以及再生了 $\text{Rh}(\text{II})$ 。注意到烯烃的立体化学特性在[2+2]环加成和还原消除反应中都被保留了。



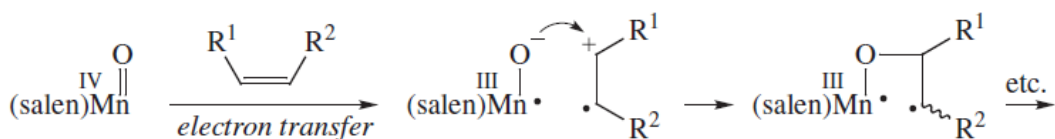
很多单原子的转移反应机理上和Rh以及Cu催化的环丙烷化很相似。举个例子，手性Mn(II) salen配合物被广泛的用于催化Jacobson或者Jacobsen-Katsuki烯烃环氧化反应。氧化剂可以是NaOCl(漂白剂), PhI=O, 或者是其它的亲电性的氧。Salen(席夫碱)是一种双阴离子, 八电子, 和亚铁血红素或者是卟啉相似的四配位基的配体。对于Jacobson反应可以写出一个和环丙烷化非常相似的机理。ClO⁻(举个例子)到(salen)Mn(II)络合物上的加成给出一个带负电的Mn(II)络合物(金属具有形式上的负电荷), Mn上的一对电子取代Cl给出了Mn(IV)的氧络合物(Mn=O)。金属氧化物被人熟知可以和烯烃进行[2+2]环加成反应, 所以接下来可以发生一个烯烃和氧络合物的[2+2]环加成反应, 给出了Mn(IV)金属氧杂环丁烷。还原消除可以给出环氧化物和重新产生催化剂。



不幸的是, 有时候并不能得到一个漂亮的机理。Jacobson环氧化反应有时会伴随着非环烯烃的构型纯度的损失。反应的这个特点可以引进自由基来加以解释。在锰代氧杂环丁烷中间体中Mn-C键的均裂给出一个Mn(III), 1,4-双自由基络合物, 烷基自由基进攻氧发生了Mn(II)的取代会给出环氧化合物以及再生催化剂。

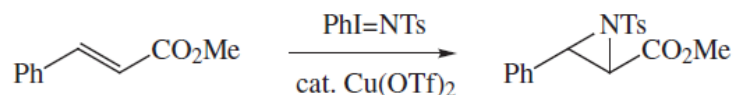


这个机理还有一个问题：平面四方的salen配体的几何构型比较不允许Mn-O和Mn-C键同时处在配合物的同一面。一个不涉及Mn-C键的替代机理可以被提出来解决这些问题。烯烃到Mn(IV)的电子转移可能给出一个Mn(III)自由基负离子和一个有机自由基正离子。氧化物到正离子的加成会给出和前面一样的Mn(III) 1,4-双自由基。到底锰代氧杂环丁烷中间体是否在Mn催化的环氧化中出现是很有争议的。

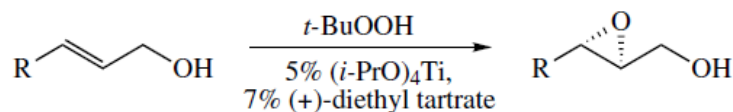


氧原子的来源可以被类似于PhI=NTs之类的NR来源取代，在这种情况下，氮杂环丙烷化就被催化进行了。催化剂通常是Cu(II)配合物。当络合物是手性的，可以得到不对称的氮杂环丙烷反应。

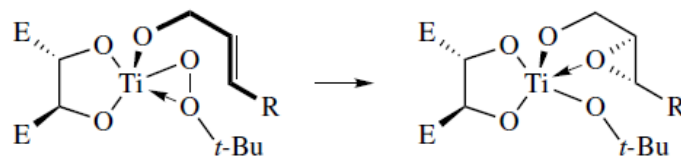
Problem 6.6. Draw a reasonable mechanism for the following reaction. You may find it useful to draw PhI=NTs in an alternative resonance form.



Sharpless环氧化反应和这些反应相比以一种完全不同的反应机理进行。这个不对称的氧转移反应使用了催化量的Ti(O-*i*-Pr)₄和(+)或者(-)二乙基酒石酸盐来催化通过*t*-BuOOH的烯丙基醇的环氧化反应。对映选择性通常非常好。



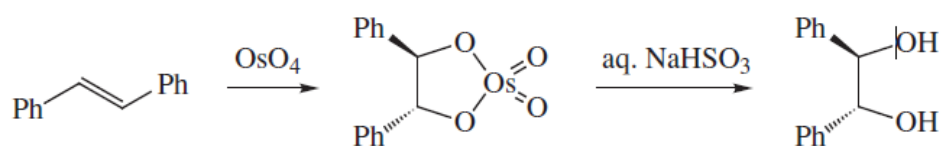
金属在这个反应中本质上是作为Lewis酸。通过把两个氧都配位到酒石酸-烯丙醇-Ti络合物上，*t*-BuOOH的端基氧被变得更加的亲电，这个端基氧被选择性的传送到C=Cπ键的一个对映面(enantioface)。氧转移之后，经过一系列的配体取代反应再生了活性物种。



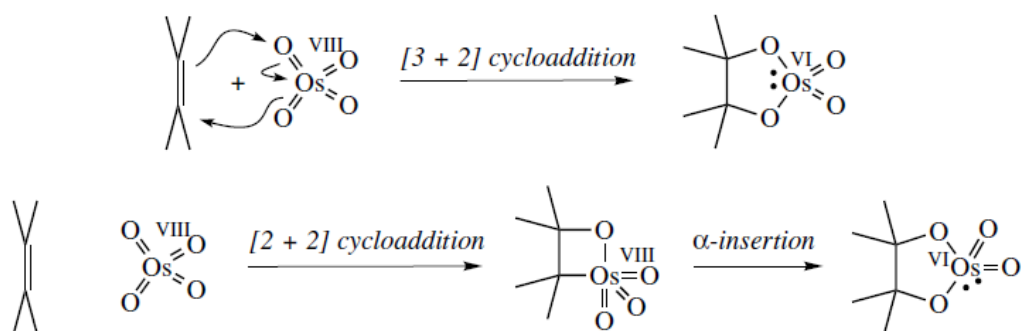
6.2.6 烯烃的双羟化和胺羟化反应 (Os)

当用OsO₄处理烯烃时，会生成含有两个新的C-O键的锇酸酯。锇酸酯被水解，通常利

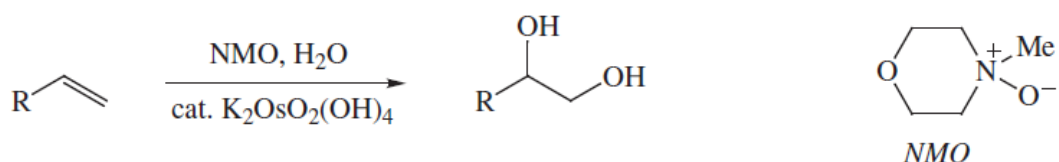
用NaHSO₃的水溶液，得到1,2-二醇。总的双羟化反应是立体特异性的syn。



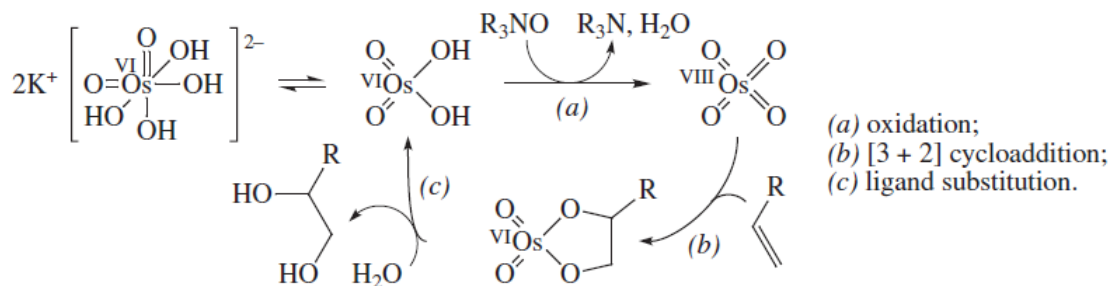
反应机理主要有两个候选者。一个是一个烯烃和OsO₄之间的一步的，[3+2]环加成反应来给出锇酸酯。另一个是一个两步的机理：烯烃和OsO₄经过一个[2+2]环加成反应给出一个锇代氧杂环丁烷，之后这个锇代氧杂环丁烷经过一个 α -插入反应给出锇酸酯。实际上进行的是哪个机理现在还有争议。不管在哪种情况下，金属都通过锇酸酯化从Os（VIII）还原到Os（VI）。锇酸酯的水解反应是通过简单的配体取代反应进行的。NaHSO₃，一个温和的还原试剂，通过进一步还原Os进行配体的取代反应。



在等量的氧化剂和水的催化作用下OsO₄可以催化烯烃的双羟化。因为OsO₄非常昂贵并且十分有毒，因此催化反应是很有价值的。催化版本的反应液允许使用非挥发的Os（VI）盐K₂OsO₂(OH)₄取代挥发的Os（VIII）络合物OsO₄。

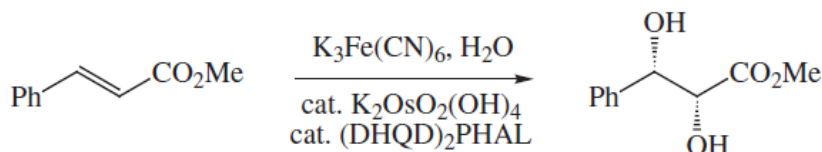


催化锇酸酯化的反应机理如下。K₂OsO₂(OH)₄和OsO₂(OH)₂处于化学平衡，后者可以被化学计量的氧化剂转化为OsO₄。通过如上讨论过的机理中的一种，OsO₄加成到烯烃上给出了Os（VI）锇酸酯，通过配体取代进行的锇酸酯的水解重新生成了OsO₂(OH)₂。化学计量的氧化剂包括了胺氧化物R₃NO比如N-甲基吗啉-N-氧化物（NMO）和过渡金属盐比如铁氰化钾K₃Fe(CN)₆。当化学计量的氧化剂是NaIO₄时，二醇紧接着通过一个臭氧化分解的替代机理断裂生成两个羰基化合物。



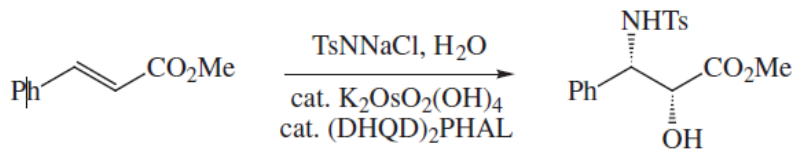
Problem 6.7. Propose a mechanism by which the oxidation of $\text{OsO}_2(\text{OH})_2$ to OsO_4 by R_3NO may occur. *Hint:* The OsO_4 product contains the O atom derived from the amine oxide.

OsO_4 参与的双羟化可以被胺极大程度的催化。当一个烯烃和催化剂量的手性胺，催化剂量的 OsO_4 或者 $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$ 和化学计量的氧化剂（通常是NMO或者 $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ ）以及水混合之后，就会发生不对称的Sharpless双羟化反应。手性胺- OsO_4 络合物有选择的加到烯烃的一面上，但是双羟化反应的机理本质上没有改变。胺通常是二氢奎宁（DHQ）或者是二氢奎尼（DHQD）的衍生物，对这些化合物通常用外来的缩写比如（DHQD）₂PHAL。Sharpless双羟化反应需求的混合试剂可以作为AD-mix- α 或者AD-mix- β 被买到。



不对称的胺和 $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$ 也被用来催化Sharpless不对称胺羟化反应。胺羟化反应中的化学计量的氧化剂是去质子化的N-卤酰胺，它们机理上和NMO很相似。反应的机理本质上是和Sharpless双羟化反应一样的。

Problem 6.8. Draw a mechanism for the following Sharpless aminohydroxylation:

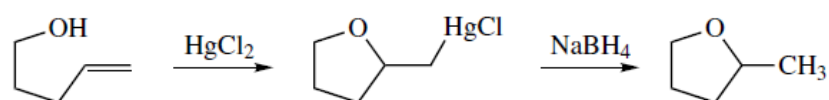


KMnO_4 也可以对烯烃进行双羟化，尤其是缺电子的烯烃。电子更加富裕的烯烃可能会进行进一步的氧化来得到双羰基化合物。 KMnO_4 可以将烷基苯氧化为苯甲酸。这个反应的机理目前仍是很难理解的。

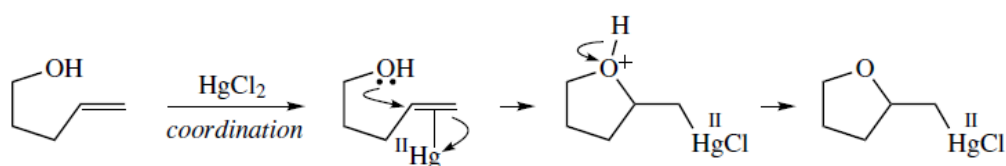
6.2.7 对烯烃和炔烃的亲核加成（Hg, Pd）

你可能还记得酸催化下的 H_2O 到烯烃的加成反应是非常困难的因为在反应要求的强酸性条件下可以发生很多副反应。然而，在 Hg （II）盐比如 HgCl_2 的存在下，像 H_2O 这样的亲和试剂可以很容易的加成到烯烃上来给出有机汞化合物。C-Hg键很容易被 NaBH_4 的加成转

化为C-H键。

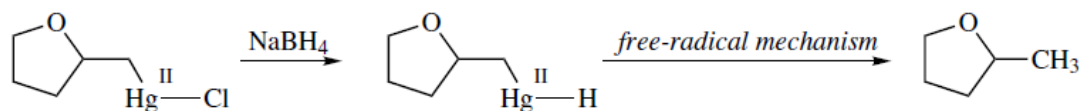


醇是亲核的，所以烯烃必须变成亲电的。HgCl₂首先配位到烯烃上形成一个π络合物。Hg(II)的配位将烯烃变得亲电了(原则上，你可以为π络合物画一个金属代环丙烷的共振式，但是在这个共振式中Hg将会变成(IV)氧化态，Hg(IV)是高能量的氧化态)配位削弱了C=Cπ键并且使得碳原子亲电。随后亲核试剂进攻π络合物碳原子中的一个，C=Cπ键的电子移动来生成一根在Hg(II)和另一个C间的σ键，给出了一个稳定的，可以分离的有机汞化合物。

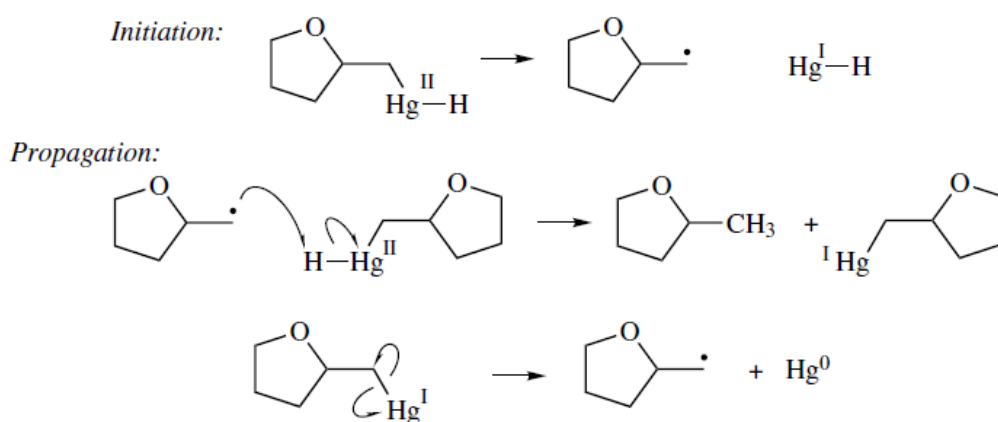


An alternative mechanism might begin with formation of an O-Hg bond. Insertion of the C=C π bond could then follow.

反应接下来的部分是通过自由基链反应进行的。首先，NaBH₄通过亲核取代反应将RHgCl转化为RHgH。RHgH随后经过自由基分解给出RH和Hg(0)。(使得，反应的最后在烧瓶的底部出现了一小小个水银球！)

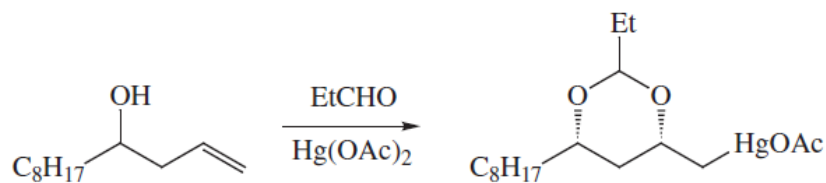


RHgH的分解是由R-Hgσ键的均裂引发的。这样的得到的烷基自由基(R·)从H-Hg-R中夺取H给出R-Hg(I)，R-Hg的均裂给出Hg(0)和链承担物种。虽然在展示的这个特殊的反应中，烷基自由基R仅仅是从H-Hg键中夺取H，在其它的底物中R可能发生典型的自由基反应比如对π键的分子内加成。

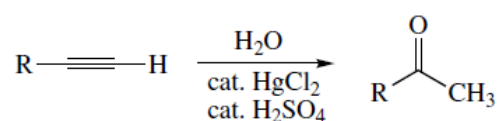


Mercury-mediated reactions of alkenes have largely been superseded by other, more efficient, less toxic procedures.

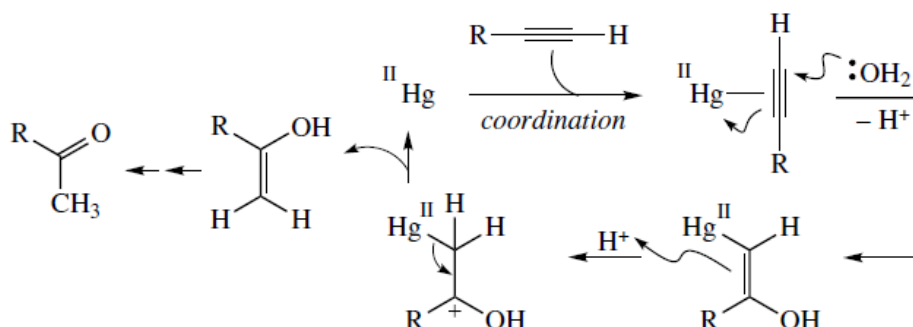
Problem 6.9. Draw a reasonable mechanism for the following reaction.



H₂O到炔烃的加成在酸性条件下被Hg(II)催化的。(没有被催化下的反应由于炔烃正离子的不稳定性非常难以进行。)

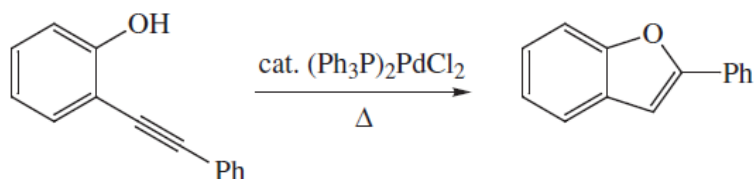


反应机理一开始和Hg催化的对烯烃的亲核加成是一样的。在第一步，Hg和炔烃π键生成了一个亲电的π络合物。按照Markovnikov规则水进攻π络合物中的一个C原子给出了2-羟基-1-烯基有机汞(II)化合物，一个烯醇，随后被质子化给出一个碳正离子。随后发生碎片化导致的Hg(II)的离去给出了一个无金属的烯醇，互变异构给出了最后的酮。



钯盐也会促进亲核试剂对烯烃和炔烃的加成。Pd催化的亲核试剂对于烯烃的加成十分有用，尤其是像2-炔基石碳酸向香豆酮转变的分子内成环反应这样的。反应和Hg催化的反应机理完全一样。然而，Pd催化的亲核试剂到炔烃的加成是通过取代而不是加成，这是因为烷基钯络合物对于β-氢消除是不稳定的。Pd催化的烯烃的取代反应会在本章的之后部分被讨论(6.3.6)。

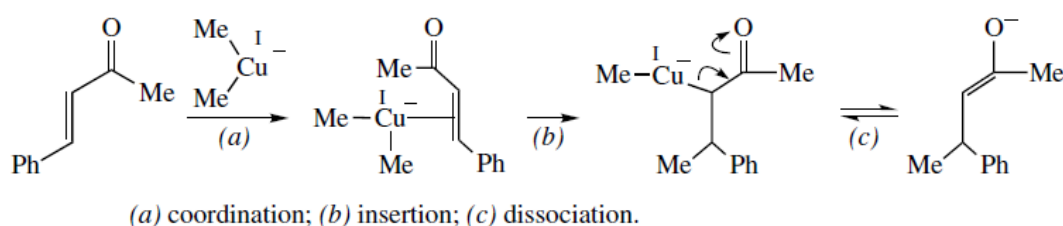
Problem 6.10. Draw a mechanism for the Pd-catalyzed cyclization shown.



6.2.8 共轭加成反应 (Cu)

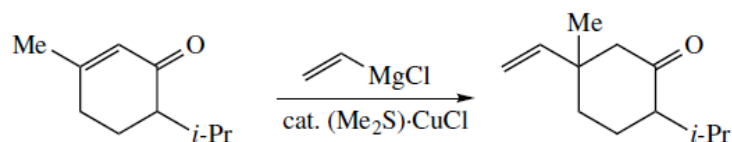
含有C-Cu键的化合物可以发生对 α , β -不饱和羰基化合物的共轭加成, 尤其是酮。很多种类的含Cu的试剂都可以进行这个反应, 包括RCu, R_2CuLi , $R_2Cu(CN)Li_2$ 和其它的。不同的试剂对于不同的反应条件适用, 通常要求小心调节以使反应条件最优化。

Cu化合物发生的共轭加成反应的机理的争议很大。反应机理对于化学计量的铜的物种, 其它的和铜结合的配体的出现, 平衡离子, 溶剂, 添加剂, 底物的改变很敏感。可能出现电子转移步骤。由于缺少对于Cu物种的本质的了解, 化学家们对于机理的理解更加的复杂。Me₂CuLi对于苯乙酮的共轭加成的简单图像中, 16电子的铜物种对于烯炔的配位得到18电子的物种。烯炔对于Me-Cu键的迁移加成和中性MeCu的解离给出了产物烯醇盐。烯醇盐有时在原位被Me₃SiCl (可能参与了反应机理) 或者烷基卤化物俘获。副产物MeCu并不进一步的参与反应。



在催化量的Cu (I) 的存在下, 格式试剂只加成到 α , β -不饱和羰基化合物的 β -碳上。反应式通过格式试剂 (RMgX) 和CuX的过渡金属化来给出RCu或者R₂Cu。烷基铜化合物随后对于苯乙酮进行共轭加成, 就像前述的一样。Cu烯醇盐和RMgX的过渡金属化给出Mg烯醇盐, 完成了催化循环。

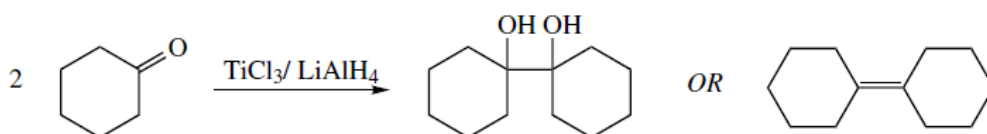
Problem 6.11. Propose a mechanism for the following Cu-catalyzed conjugate addition.



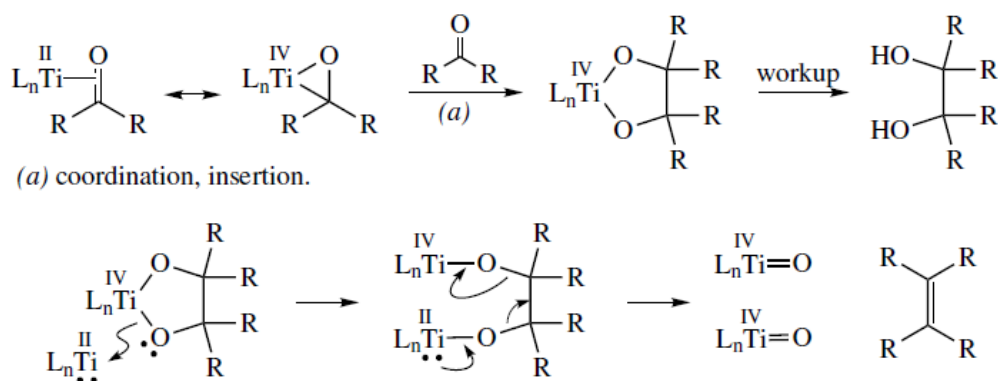
6.2.9 还原偶联反应 (Ti, Zr)

第四族的金属, 尤其是Ti和Zr, 在它们的 (IV) 氧化态最为稳定。在 (II) 氧化态它们作为还原试剂, 但是以一种非常特别的形式。它们使用多余的两个电子来在两个C=X或者C---X物种键生成一个新的C-C键来给出新的X-C-C-X或者X=C-C=X化合物 (X可以是N, O或者C。)

使用Ti试剂的两个羰基化合物的还原偶联被称为McMurry偶联。产物可能是1,2-二醇或者是烯炔。

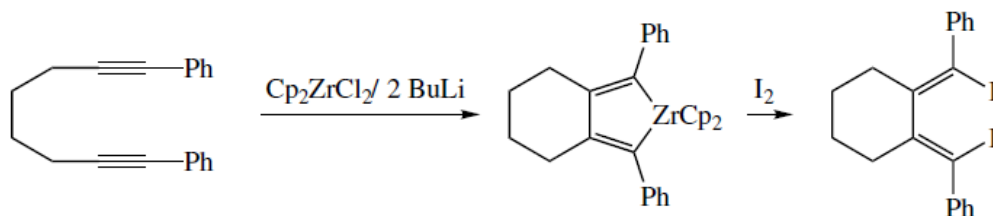


许多Ti试剂（比如TiCl₃/LiAlH₄, TiCl₃/Zn等）都被用做过这个反应。活性物种在McMurry偶联中的作用是模糊的，但是她肯定涉及了更低氧化态的Ti，至少是Ti（II）或者是更低。机理也是不明确的。可以想象被还原的Ti（II）和一个羰基化合物形成了π络合物来给出了Ti（IV）代环氧乙烷。第二个羰基的配位和插入给出了Ti的1,2-二醇络合物。如果第二个Ti（II）物种配位到其中的一个O原子上，就可以发生进一步的1,2-二醇的还原来给出一个烯烃和两个Ti（IV）物种。

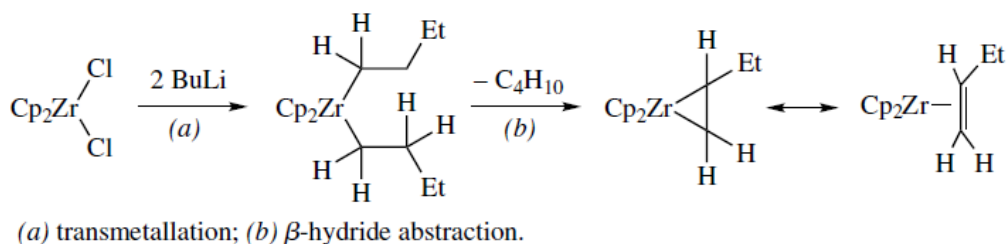


在另一个McMurry的反应机理中，Ti（III）和羰基形成了Ti（IV）羰基自由基。通过频哪醇偶联自由基-自由基结合反应给出了1,2-二醇。（第五章）。

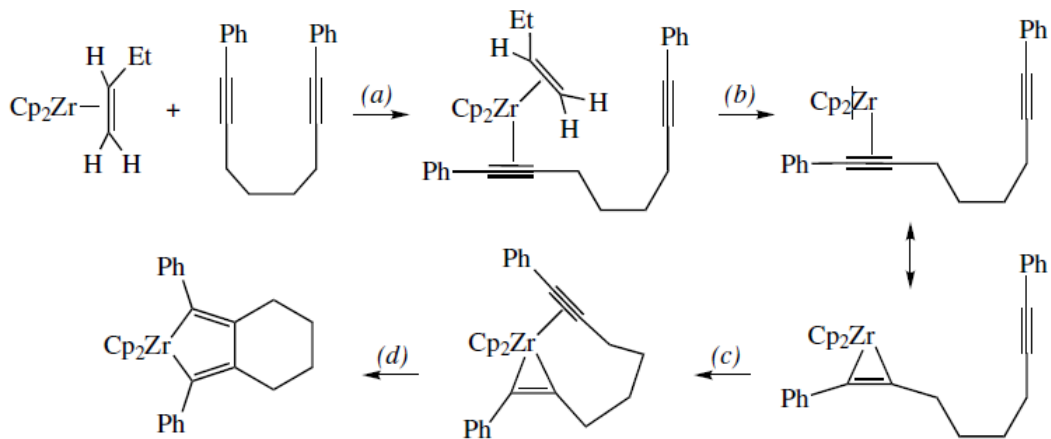
烯烃或者炔烃的还原偶联也可以通过Cp₂ZrCl₂, Ti(O-i-Pr)₄或者是其它的Ti（IV）和Zr（IV）络合物来进行。为了取得更好的区域选择性反应通常是在分子内发生的。二炔或者其它的聚不饱和化合物被加入到Zr（IV）或者Ti（IV）的络合物和一个还原试剂比如BuLi的混合物中。形成了中间体金属环之后，通过使用亲电试剂比如H⁺或者I₂处理C-M键使其断裂来给出有机产物。



还原偶联要求Zr（IV）被还原到Zr（II）。Mg一类的金属可以通过电子转移将Zr（IV）还原为Zr（II），但是今天最常用的方法是利用两倍量的BuLi和Cp₂ZrCl₂反应。过渡金属化给出Cp₂ZrBu₂之后通过β-氢夺取给出了Zr（IV）金属代环丙烷，也可以被描述为Zr（II）-丁烯络合物。

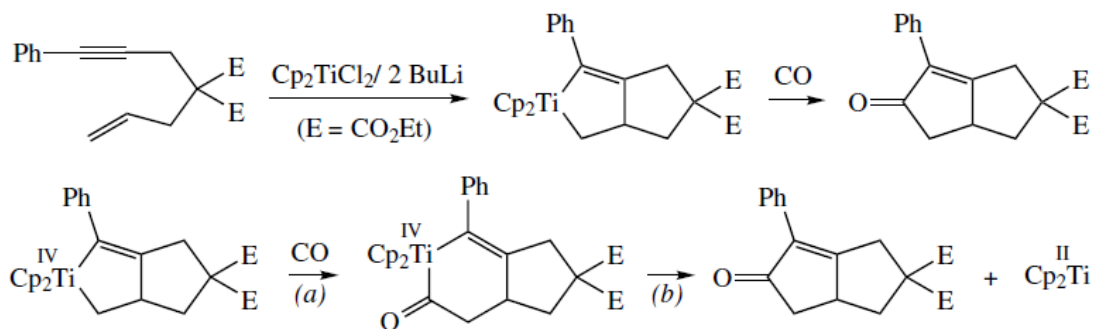


接下来，1-丁烯被炔烃取代给出了新的π络合物，然后另一个炔烃配位到Zr（IV）金属代环丙烷上并且插入到C-Zr键中给出了Zr（IV）金属环戊二烯。



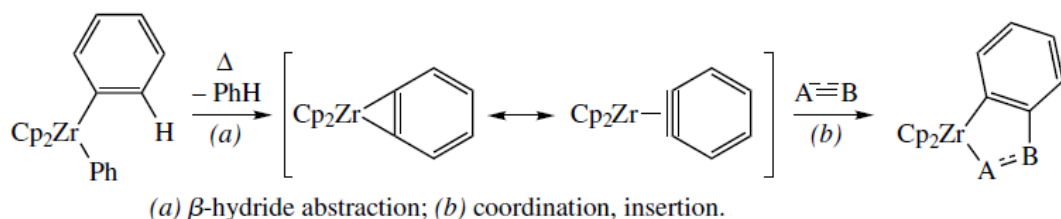
(a) association; (b) dissociation; (c) association; (d) insertion.

当一个烯炔被Zr或者Ti以分子内的形式还原偶联的时候，一开始得到的金属环戊烯可以被CO羰基化到相应的双环环戊酮。反应通过CO的插入和还原消除进行。在Ti促进的环化反应中，事实上在特定条件下还原消除产生的Ti(II)碎片可以促进另一个烯炔的还原偶联，为使用催化剂量Ti的该反应的变体提供了基础。



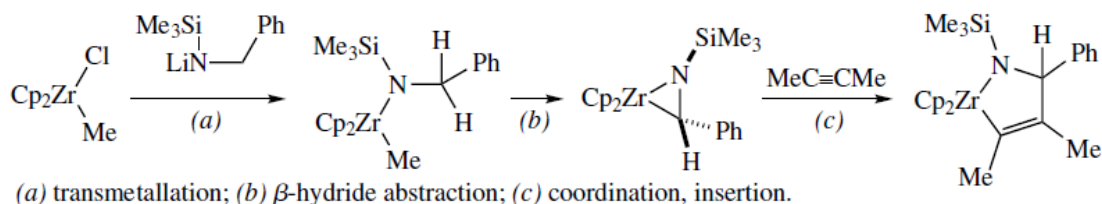
(a) coordination, insertion; (b) reductive elimination.

在所有这些反应中都很常见的 π 络合物可以通过其它的方式生成。举个例子， Cp_2ZrPh_2 通过加热下的 β -氢夺取来产生 $Cp_2Zr(II)$ 的苯炔络合物。这个络合物非常的活泼，它可以被一个 π 化合物比如炔烃、烯烃、腈或者羰基俘获从而得到一个五元金属环。

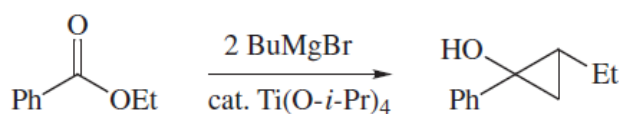


(a) β -hydride abstraction; (b) coordination, insertion.

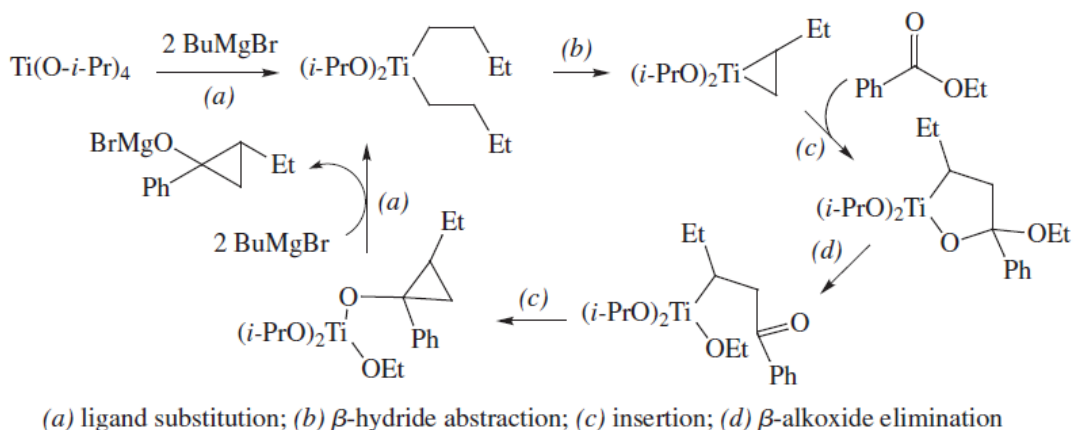
事实上，一大批的 π 络合物 $Cp_2Zr(X=Y)$ ，包括炔烃、环炔烃、芳炔、亚胺、硫醛的络合物都通过被 $Cp_2Zr(Me)X-Y-H$ 类型的化合物的 β -氢夺取来制取。这些络合物也可以依次被 $X=Y$ 和 $Cp_2Zr(H)Cl$ 的氢钆化以及之后的 $MeLi$ 的加成或者 $X-YH$ 到 $Cp_2Zr(Me)Cl$ 的加成来制得。



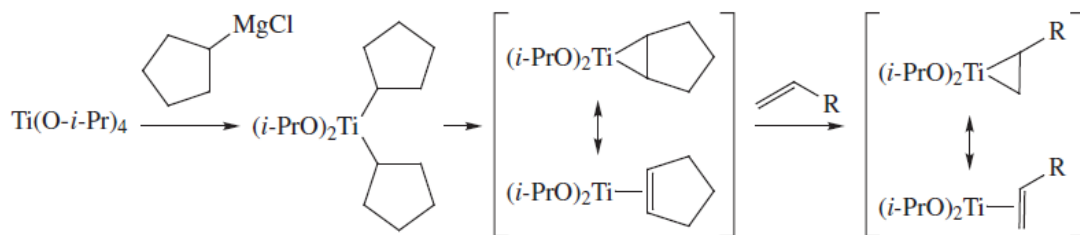
Kulinkovich环丙烷化反应，也就是在催化量的 Cp_2TiCl_2 的存在下一个酯和两倍当量的格式试剂反应生成一个环丙醇，是一个还原偶联反应的有用变体。如果用四级胺取代酯则可以得到环丙胺。



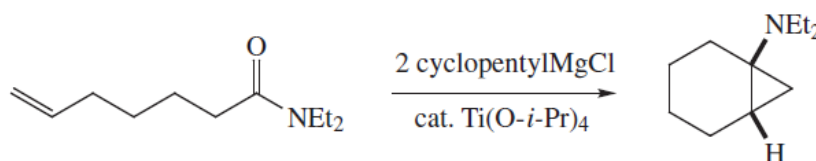
催化循环的开始是通过两当量的格式试剂加成到Ti催化剂上给出双烷基钛化合物进行的，之后进行 β -氢夺取来给出钛代环丙烷。酯的 $\text{C}=\text{O}\pi$ 键插入到这个化合物中给出了本质上是半缩醛的钛代环戊醚(?)。一个 β -醇消除给出了亲核性的Ti-C键离酮很近的中间体。 $\text{C}=\text{O}\pi$ 键到Ti-C键的插入给出了环丙醇，一个配体取代反应完成了总的催化循环。注意到格式试剂和Ti络合物的反应比格式试剂和酯的加成快得多(!)。



传统的Kulinkovich环丙烷化反应使用了当量的格式试剂，但是只有一当量的结合到了产物当中，另一半成为烷烃损失掉了。当格式试剂不是很贵的时候反应的这个方面不是什么问题，但是当格式试剂很难得到时，就应当避免它的浪费。Kulinkovich反应的一个中间体是一个钛代环丙烷，也可以被描述为一个烯烃-钛络合物。当外来的烯烃被加入到反应混合物当中是，配体交换反应可以产生一个新的可供酯插入的烯烃-钛络合物。这样，两当量的便宜的格式试剂可以用来换取一个稀少的烯烃和酯或者酰胺的偶联。反应也可以在分子内进行。

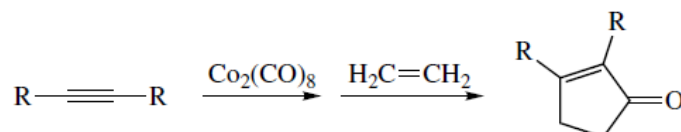


Problem 6.12. Write a reasonable mechanism for the following Kulinkovich cyclopropanation:

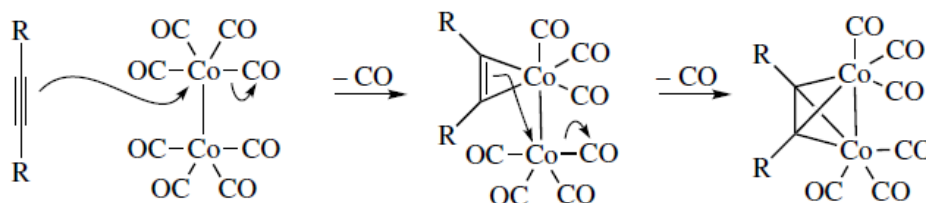


6.2.10 Pauson-Khand反应 (Co)

Pauson-Khand反应将一个炔烃，一个烯烃和一个Co结合来给出一个环戊烯酮。这个全聚反应是通过具有不同寻常的金属-金属键的络合物 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ ， $(\text{CO})_4\text{Co}-\text{Co}(\text{CO})_4$ 催化的。 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ 中的每一个Co原子都有它自己的18电子层，每个都处于Co(0)氧化态。

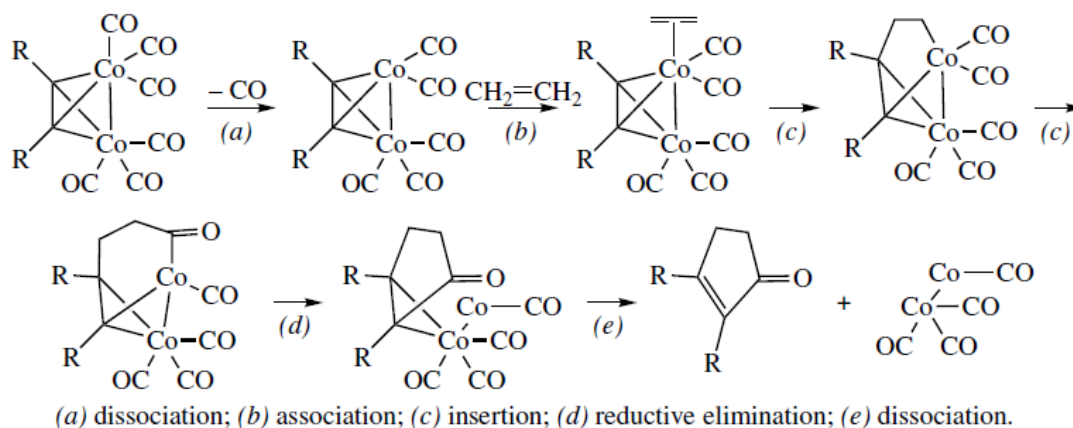


Pauson-Khand反应和4族金属的还原偶联以及羰基化给出相同的产物，并且两个反应的尽力本质上是相同的：形成一个炔烃-金属 π 络合物，插入一个烯烃，插入一个CO，以及还原消除。虽然某些细节上有差别。当一个炔烃被加到 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ 上时，CO稍作调整，就得到了一个可被色谱分离的，可溶炔烃- $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ 络合物。这个“蝴蝶”络合物含有四个Co(II)-C键，并且Co-Co键被保留下来了。炔烃- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ 络合物的形成包括了一个通过CO的解离的，通常的炔烃和一个Co(0)中心的 π 络合物的形成。这个 π 络合物可以被写成它的Co(II)钴代环丙烯的共振结构。这个钴代环丙烯的双键接下来伴随着另一当量的CO的解离被用来和另一个Co中心形成一个 π 络合物。第二个 π 络合物也可以被写成它的钴代环丙烷的形式。这个炔烃- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ 络合物有两个18电子的Co(II)中心。



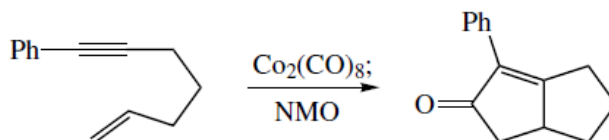
现在这个炔烃- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ 络合物和类似于 $\text{CH}_2=\text{CH}_2$ 的烯烃混合起来。一开始，因为这个炔烃- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ 络合物是一个相对惰性的18电子的络合物，所以没有什么事情发生。热、光、或者是N-甲基吗啉-N-氧化物(NMO)的加成都会引起一个CO配体的离去来

给出一个16电子的Co络合物。随后烯烃到CO的配位发生。烯烃到Co-C键的迁移插入发生，随后发生了CO的迁移插入。还原消除给出了一个环戊烯酮和Co₂(CO)₄的π络合物，随后烯酮离去给出环戊烯产物。



Problem 6.13. NMO oxidizes one CO ligand of the alkyne–Co₂(CO)₈ complex to CO₂ and gives an alkyne–Co₂(CO)₇ complex. Write a mechanism for this transformation.

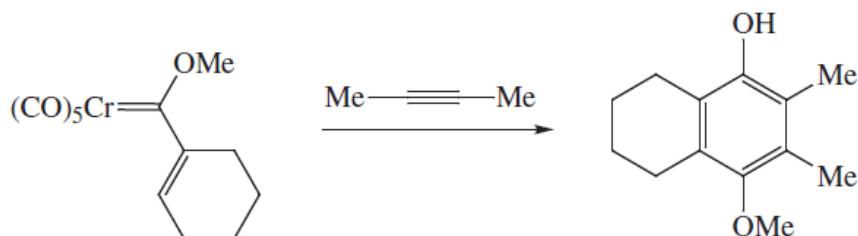
Pauson-Khand反应对于分子内的1,6-烯炔的环化给出双环[3.3.0]辛烯酮尤其有用。当不对称的炔烃或者烯炔被使用的时候分子内的反应有立体选择性的疑问，虽然有些底物出于各种各样的原因有着出奇的好的选择性。



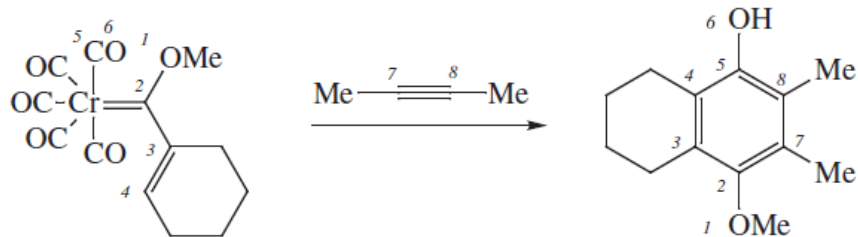
已知其它的金属络合物可以促进Pauson-Khand反应，包括Mo(CO)₆, Fe(CO)₅, W(CO)₆和Cp₂Ti(CO)₂。使用催化量的这些金属的Pauson-Khand的反应的变体也被发展了，但是由于转化的有效性使用化学计量的Co₂(CO)₈仍然是使用最为广泛的方法。

6.2.11 Dotz反应 (Cr)

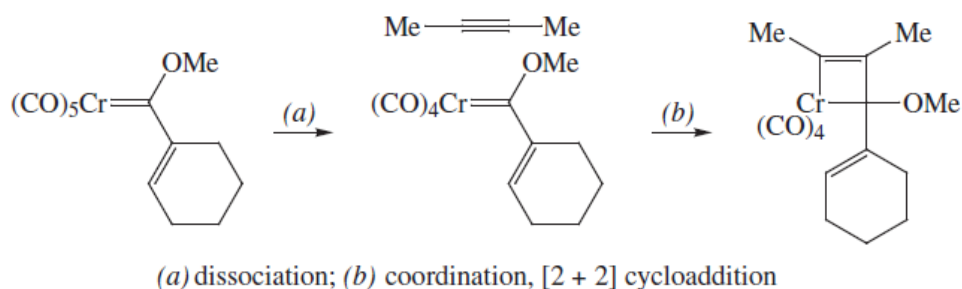
一个不饱和的铬卡宾络合物和一个炔烃结合给出了一个取代的苯酚。不饱和基团可以是烯基，环烯基或者是芳基。总是有一个甲氧基或者是其它的烷氧基连到卡宾上。



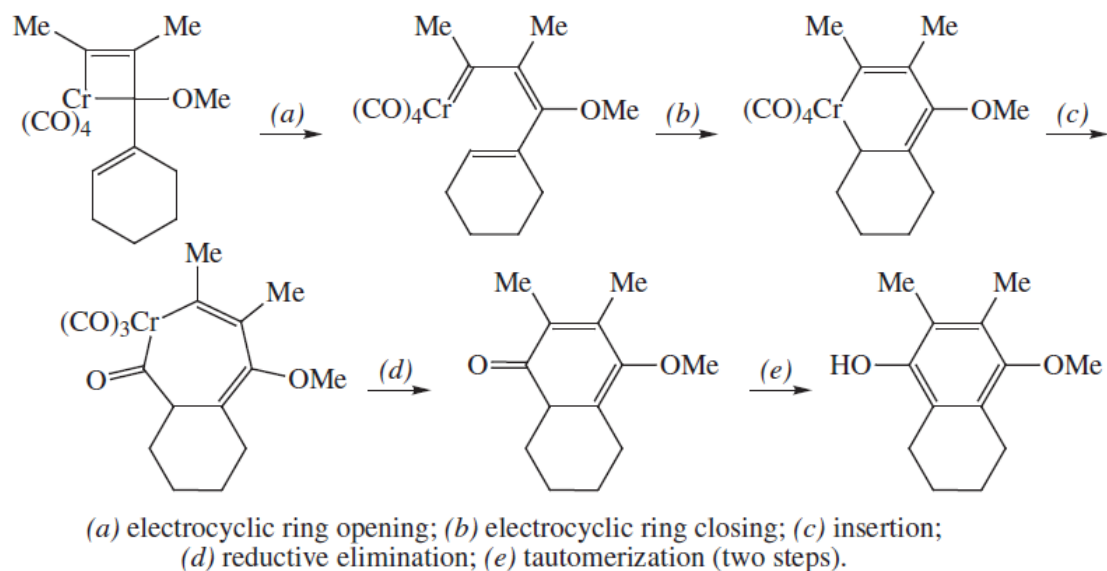
通过把这些原子编号，我们可以看到Cr络合物的烷叉基部分为新的芳香环贡献了三个原子，炔烃贡献了两个原子。第六个C和相连的O一定是从一个CO配体中得到的。成键：C2-C7, C4-C5, C5-C8. 断键：Cr-C2.



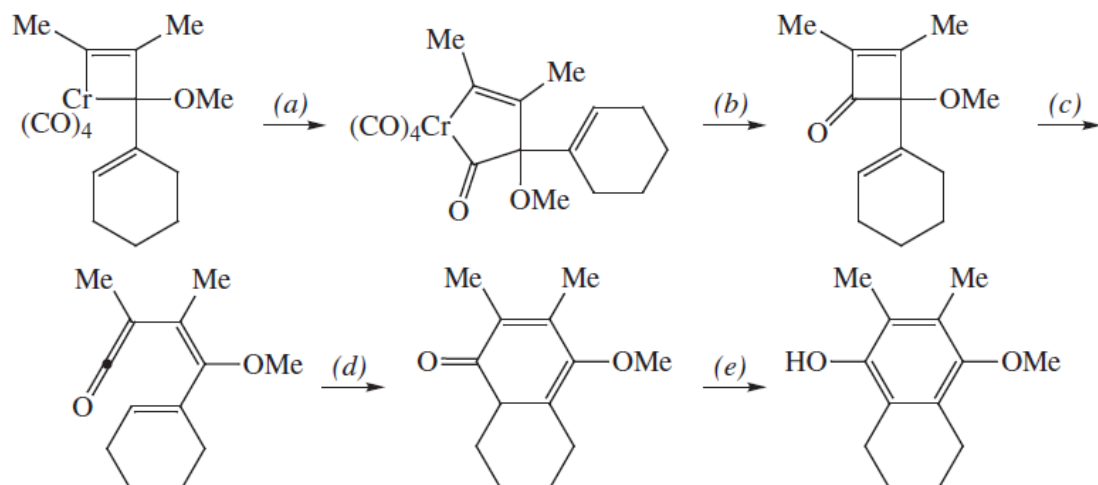
具有多重M-C键的化合物容易进行[2+2]环加成反应。在这个体系中的这样一个反应形成了C2-C7键以及生成了一个金属代环丁烯。在这个体系中，[2+2]环加成反应是通过从不活泼的，18电子的卡宾络合物中失去CO以及炔烃的配位实现的。



对于CO整合到环中以及剩下的两个C-C键的形成可以有三种可能性。举个例子，这个金属代环丁烯络合物可以经过顺序的电环化开环和关环来给出一个金属环己烷络合物。CO插入，还原消除以及异构化给出观察到的产物。

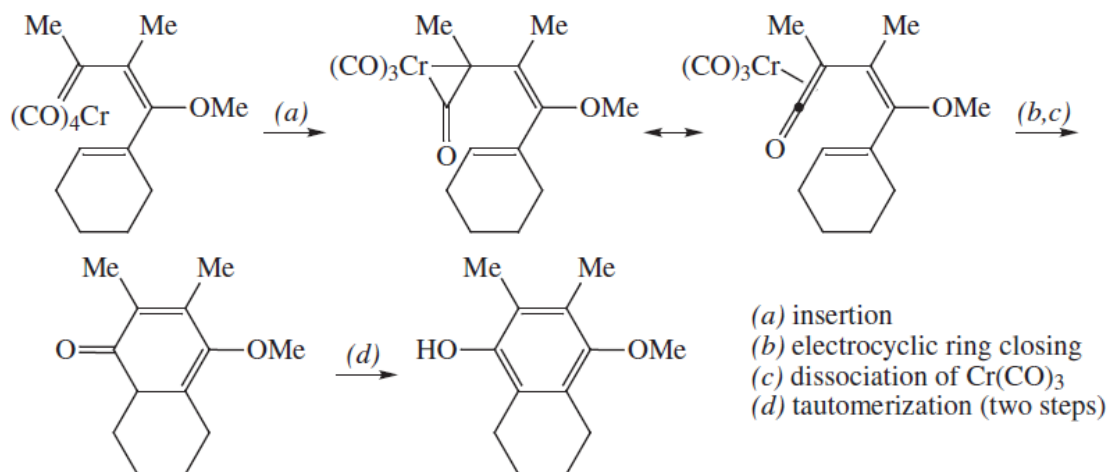


可选的，CO基团到Cr-C (sp^3) 键的迁移插入给出了一个金属环戊烯酮，经过还原消除给出一个环丁烯酮。顺序的电环化开环，关环，异构化给出产物。



(a) insertion; (b) reductive elimination; (c) electrocyclic ring opening;
(d) electrocyclic ring closing; (e) tautomerization (two steps).

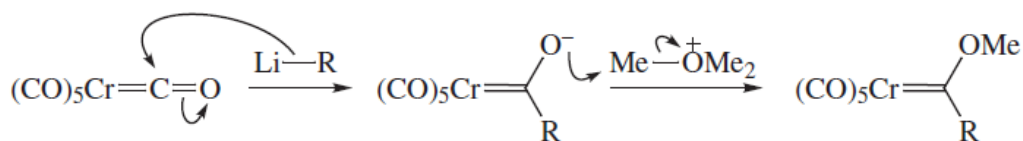
最后，通过金属环丁烯的电环化开环得到的双烯卡宾可以经过CO基团的对于Cr=C π 键的迁移插入(Cr-C键保持不变)来给出一个铬代环丙酮。对于这个化合物可以画出一个双烯烯酮-Cr(CO)₃的共振形式。Cr(CO)₃失去，电环化关环，异构化给出这个苯酚。



(a) insertion
(b) electrocyclic ring closing
(c) dissociation of Cr(CO)₃
(d) tautomerization (two steps)

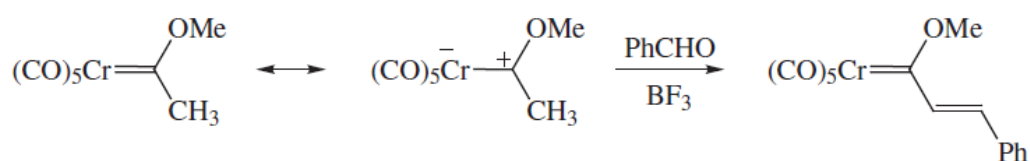
When the Dötz reaction is executed in EtOH, products derived from addition of EtOH to a dienyketene are obtained, suggesting that either of the latter two mechanisms is correct.

含Cr的Dötz反应的其实原来通常是从Cr(CO)₆准备的。Cr(CO)₆中的C是亲电性的，在它的金属系统的共振式中能够被最好的阐释。一个不饱和的金属锂试剂对Cr(CO)₆的加成给出了一个铬烯醇盐，被O-甲基化(通常使用Meerwein试剂(Me₃O⁺BF₄⁻))来给出卡宾络合物。



通过Cr(CO)₆和MeLi制备的卡宾络合物(CO)₅CrC(CH₃)OMe也可以被用于制备Cr卡宾配合物。连在Cr上的五个CO基团在Cr=C π 键上起到了很强的吸电子作用，后者被朝

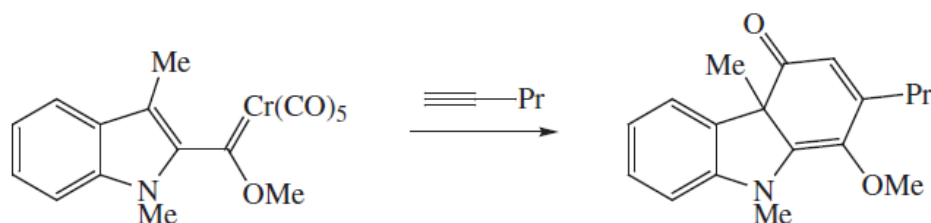
Cr极化。事实上，Cr(CO)₅基团吸电子能力很厉害以至于CH₃基团变得和一个甲基酮的酸性一样！一个醛和Lewis酸的加成引起了羟醛缩合反应，因此给出了一个不饱和的Cr卡宾络合物。



Problem 6.14. Draw a mechanism for the BF_3 -promoted aldol reaction of $(\text{CO})_5\text{Cr}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{OMe}$ and PhCHO.

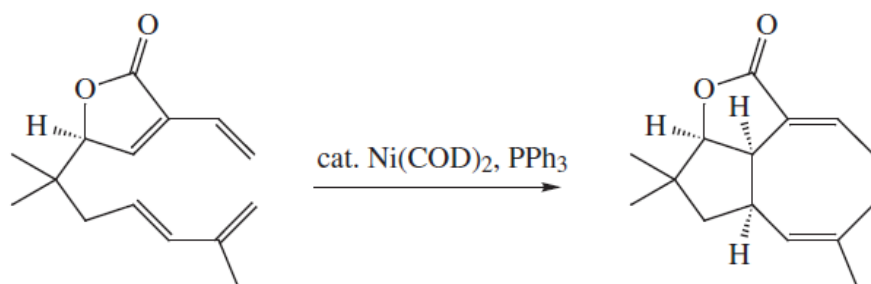
铬卡宾络合物也经历其它的反应。这些反应的机理包括了和Dotz反应机理中已经见过的步骤（[2+2环加成，电环化反应]）相似的过程。

Problem 6.15. Draw a mechanism for the following reaction:

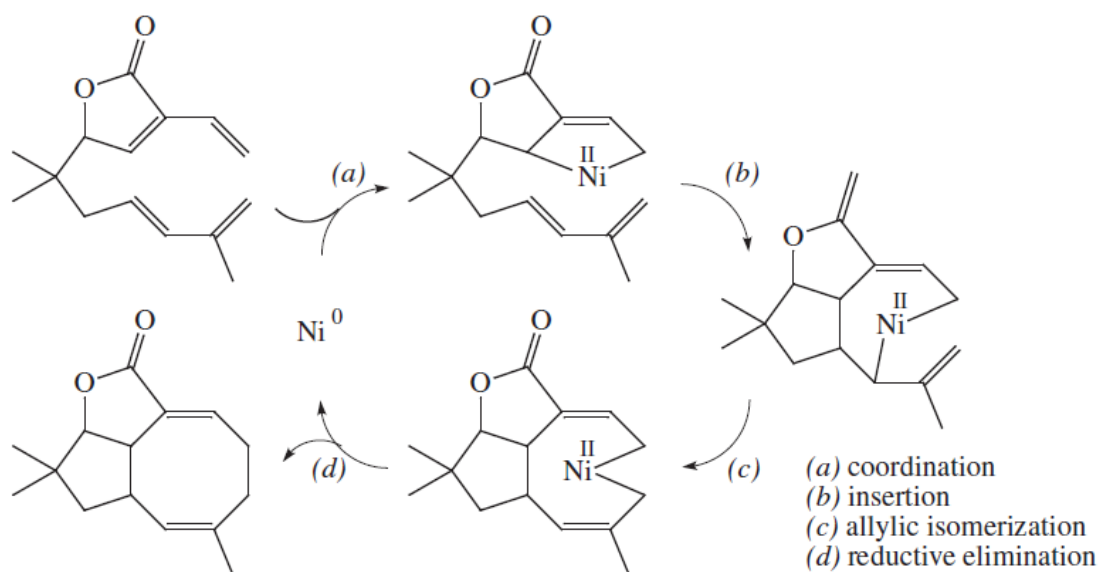


6.2.12 金属催化的环加成和环三聚 (Co, Ni, Rh)

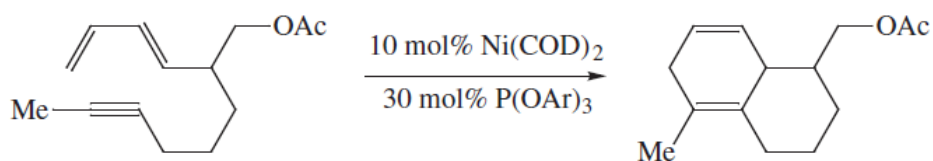
特定的后过渡金属络合物具有能催化[4+2][4+4]和[5+2]环化反应的能力。除去它们的出现，这些反应并不是协同的环加成反应。举个例子，Ni(0)催化分子内[4+4]环加成反应。



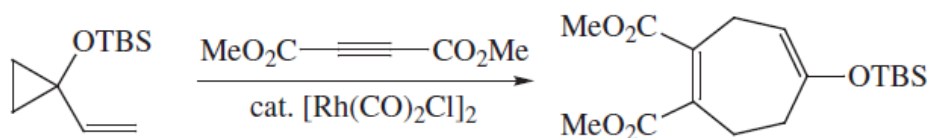
反应机理可能通过Ni(0)向烯烃配位给出一个Ni(0)-双烯配合物开始。这个配合物也可以被描述为一个Ni(II)镍代环丁烯。一个C=C π 键掺入到Ni-C中，Ni-C键的烯丙基重排，还原消除完成了的这个反应机理。对于Ni和Rh催化的[4+2]环加成反应可以写出类似的反应机理。



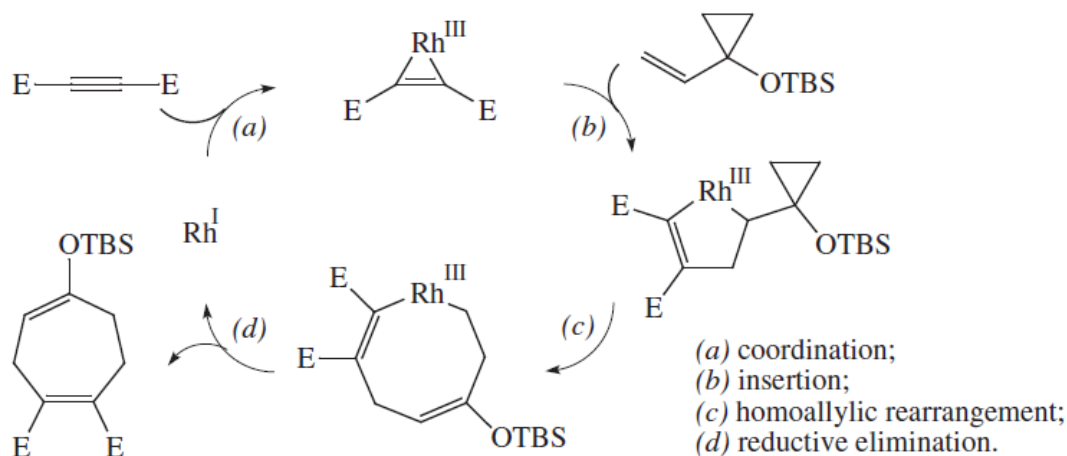
Problem 6.16. Draw a reasonable mechanism for the following Ni-catalyzed [4 + 2] cycloaddition:



Rh催化的[5+2]反应将一个乙烯基环丙烷和一个炔烃（或者是烯炔或者是丙二烯）给出一个环庚二烯。



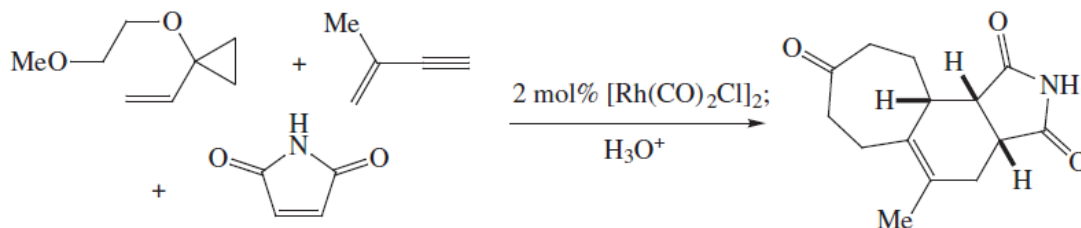
一个这个反应的有可能的机理以Rh (I) 向炔烃的配位给出一个Rh (III) 铑代环丙烷开始。乙烯基环丙烷和炔烃地 π 键的还原偶联给出一个铑代环戊烯，但是这个化合物也是一个环丙基甲基铑络合物，环张力驱使了一个非常快的高烯丙基重排。还原消除随后给出环庚二烯。



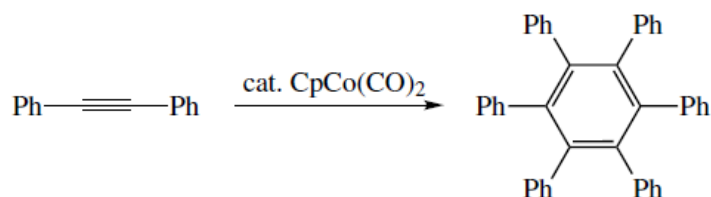
Problem 6.17. An alternative mechanism for the [5 + 2] cycloaddition begins with coordination of the Rh(I) to the vinyl group and puts the homoallylic rearrangement *before* coupling to the alkyne. Draw this mechanism.

Rh催化的[5+2]和[4+2]环加成反应可以被整合到一个连续的过程。一个连续反应是指其中一步的产物是接下来的起始原料。

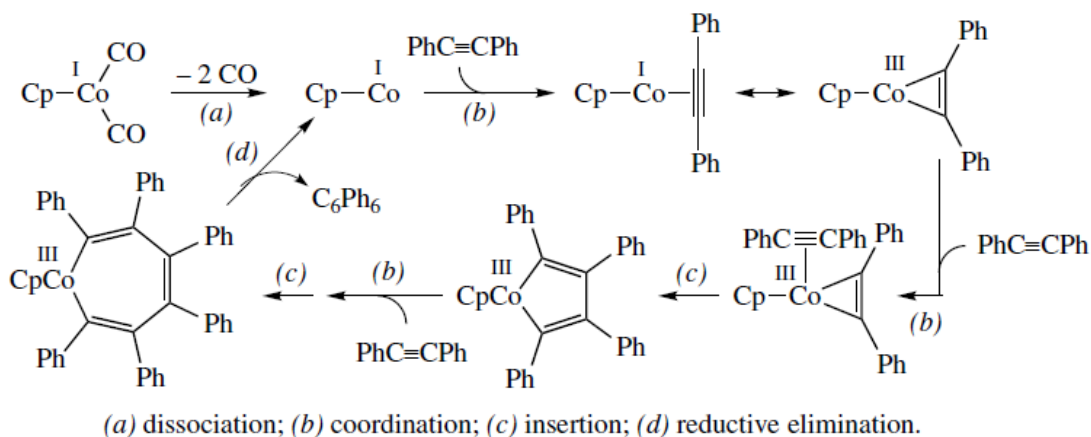
Problem 6.18. Draw a reasonable mechanism for the following reaction:



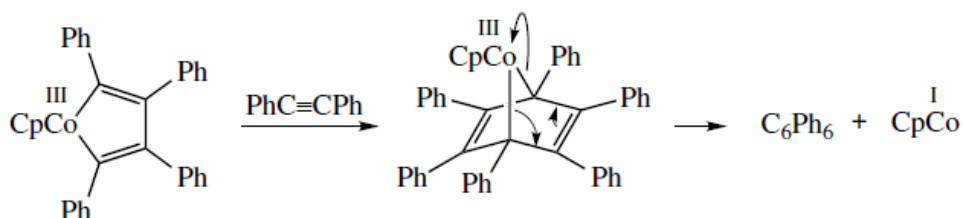
不同的Ni和Co络合物可以催化炔烃的三聚反应来给出芳香化合物。这些反应是形式上的[2+2+2]环加成反应。用使用CpCo(CO)₂作为催化剂的PhC≡PhC的三聚反应作为例子。



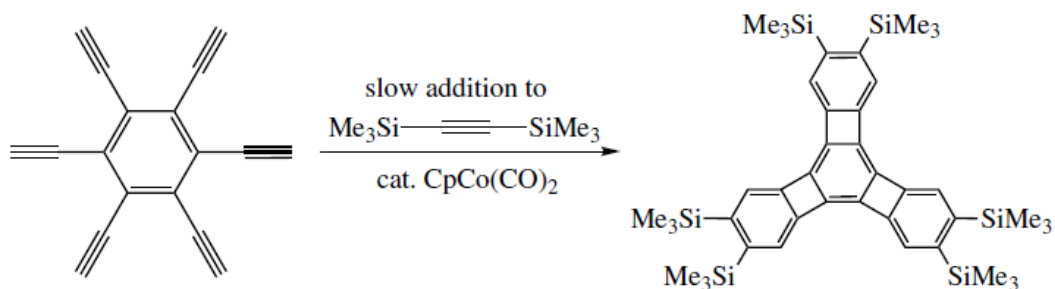
18电子的络合物CpCo(CO)₂在能够配位到PhC≡PhC这个两电子给体上之前必须至少失去一个CO配体。对于这个络合物可以画出两种共振式，其中的一种是一个钴(III)代环丙烯。第二个CO的失去(在PhC---PhC的配位之前或者之后)以及另一当量的PhC≡PhC的配位和接下来的插入反应给出了钴代环戊二烯。另一当量的PhC≡PhC的配位和插入给出一个钴代环庚三烯，还原消除给出了产物和14电子络合物CpCo(I)，后者和PhC≡PhC重新配位而重新进入催化循环。



催化循环的最后可以被写的不一样。钴代环戊二烯特别容易和另一当量的 $\text{Ph}\equiv\text{PhC}$ 进行Diels-Alder反应。一个[4+1]逆向环加成随后给出产物 C_6Ph_6 以及重新生成催化剂 $\text{CpCo}(\text{I})$ 。



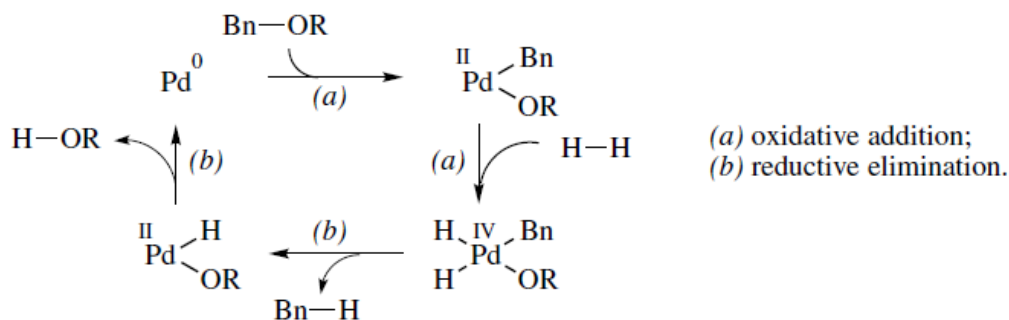
三聚反应已经被用来制备某些非凡的化合物。双(三甲基甲硅烷基)乙炔($\text{Me}_3\text{SiC}\equiv\text{CSiMe}_3$)由于位阻原因并不和它自身发生三聚反应,但是它能和其它的炔烃三聚。在 $\text{Me}_3\text{SiC}\equiv\text{CSiMe}_3$ 中向 $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ 中缓慢的加入六乙炔基苯给出了一个三重的三聚的产物。产物中由于要避免在其周围反芳香性的环丁二烯的出现因此展现了中心环上键的起伏。



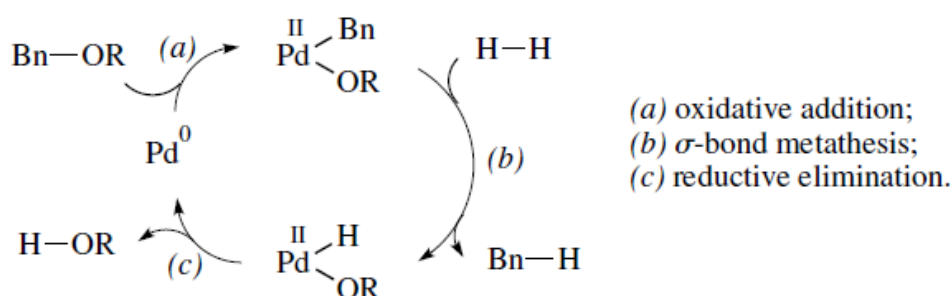
6.3 取代反应

6.3.1 氢解 (Pd)

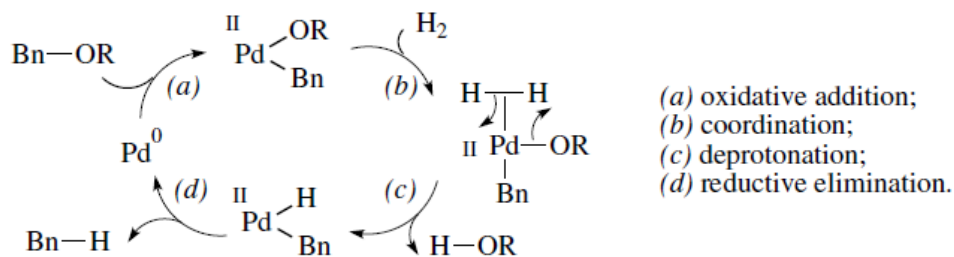
Pd/C 催化的氢解反应被广泛的用来将苯甲醚 $\text{ArCH}_3\text{-OR}$ 转换成 ArCH_3 和 ROH 。反应通常通过酸来加速。催化循环的最简单的可能性是 H_2 和 Bn-OR 到 $\text{Pd}(0)$ 的氧化加成给出一个 $\text{Pd}(\text{IV})$ 络合物,接下来的 Bn-H 和 H-OR 的还原消除重新生成 $\text{Pd}(0)$ 。这个反应机理看起来很不可行因为 $\text{Pd}(\text{IV})$ 氧化态能量上很高。



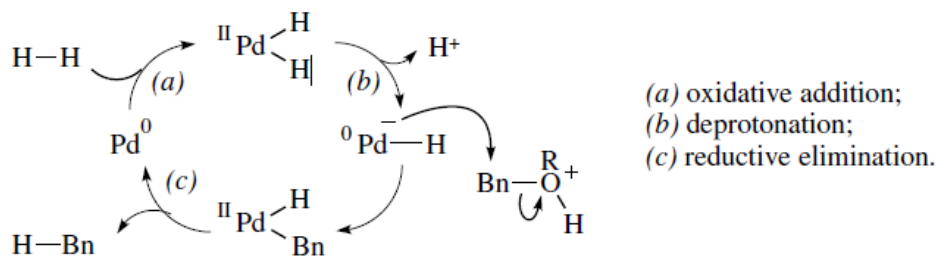
看起来一个氧化加成仍然是第一步。Pd(0)到Bn-OR键的氧化加成可以给出Bn-Pd(II)-OR。接下来可以发生 σ 键迁移来给出Bn-H(丁烷)和H-Pd-OR,后者经过还原消除来给出ROH和重新产生Pd(0)。



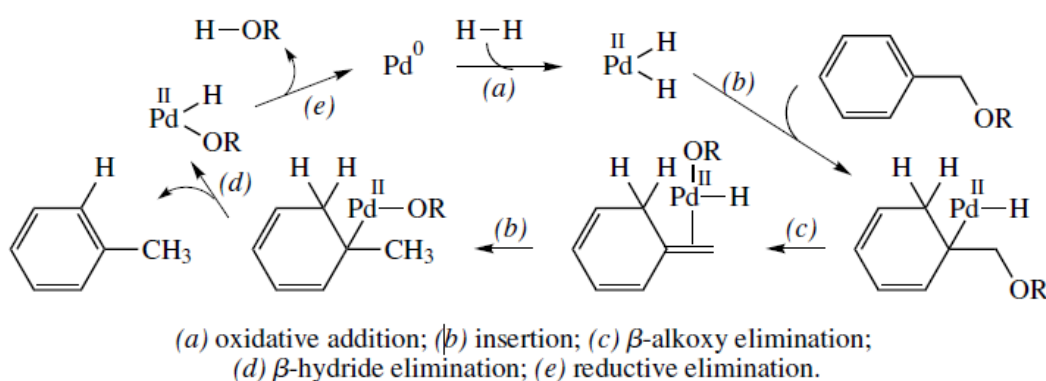
也可以画出另外的催化循环。第一步和以前一样是Pd(0)到Bn-OR的氧化加成。这个Bn-Pd(II)-OR络合物可能接下来和H₂形成一个 σ 络合物, H-H σ 键在这里充当两电子给体。通过配位H原子变得亲电。分子内的通过-OR的去质子化给出ROH和Bn-Pd(II)-H,后者经过还原消除来完成催化循环。



第三种可能以H₂到Pd(0)的加成给出H-Pd-H络合物开始。去质子化给出一个带负电的[Pd(0)-H]⁻络合物。通过[Pd(0)-H]⁻络合物发生的在BnO(H)R上的ROH的S_N2取代得到Bn-Pd(II)-H和ROH。最后丁烷的还原消除重新生成Pd(0)。虽然看起来酸加速的氢解和一个钯阴离子中间体并不吻合,但是确实有可能是S_N2步骤而不是Pd的解离是决速步,而这一步是可能被酸加速的。

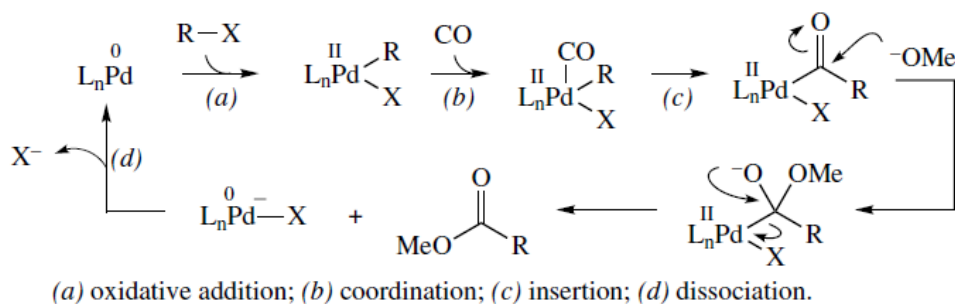


最后可以画出一种不同的催化循环。 H_2 到Pd的氧化加成给出一个H-Pd (II) -H络合物，苯甲醚的一个 π 键插入到Pd (II) -H键中给出一个环己二烯基-Pd (II) -H络合物。异构化将Pd放到本位的C上，之后经过一个 β -醇盐消除给出异甲苯和H-Pd (II) -OR，后者经过还原消除给出ROH和重新产生催化剂。异甲苯在反应条件下异构化为甲苯，可能是通过Pd (0) 催化下的插入和 β -氢消除进行的。如果这个反应机理是正确的，那么可以期待的是在这个氢解的反应条件下Pd将会还原芳香环，事实上并不是这样的。然而，这个反应机理是被某些人所接受的。



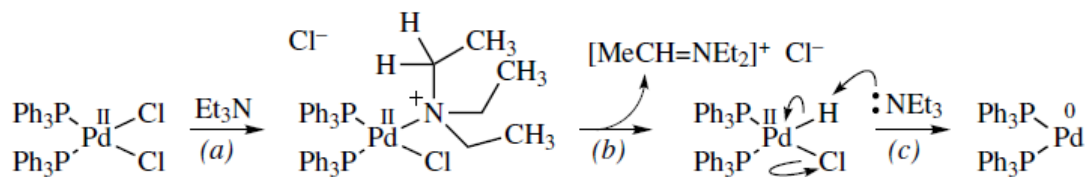
6.3.2 烷基卤化物的羰基化 (Pd, Rh)

一个Pd (0) 催化剂比如 $(Ph_3P)_4Pd$ 在CO气氛下在碱性MeOH中催化一个有机卤化物 (RX) 到一个酯 (RCO₂Me) 的烷氧羰基化。(可以使用任何醇。) 在任何的后过渡金属催化的C-卤键的取代反应的第一步几乎总是氧化加成。R-X到Pd (0) 的氧化加成给出R-Pd(II)-X，CO的配位和插入给出RCO-Pd(II)-X。这个酰基钯络合物可以被看成是一个复杂的酰基“卤化物”。Pd-C键可以通过加成-消除反应被一个MeO-C取代。从Pd (0) 络合物中失去X-重新生成催化剂。活性的催化剂物种总是被记作L_nPd，配体可能在整个反应过程中解离或者缔合到催化剂上。活化物种可能是 $(Ph_3P)_2Pd$ ，通过 $(Ph_3P)_4Pd$ 失去两个 Ph_3P 产生，但也可能是 $(Ph_3P)_3Pd$ 。



Other Pd ligands besides Ph_3P , usually di- or triarylphosphines like $Ph_2PCH_2CH_2PPh_2$ (diphos or dppe), 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (dppf), (*o*-tolyl)₃P, trifurylphosphine, and the like, are also used. Ph_3As is sometimes used, too. The ligands serve largely to keep the Pd(0) in solution. Experimentation is required to determine which ligands are best for any particular transformation.

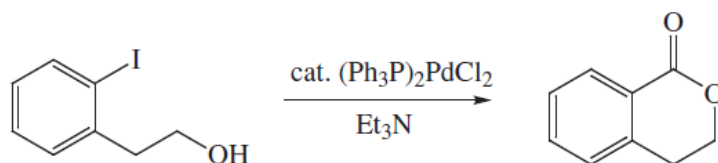
有时候一个Pd (II) 化合物比如 $(Ph_3P)_2PdCl_2$ 或者 $Pd(OAc)_2$ 会被当做催化剂加到反应的混合物当中。Pd (II) 物种在催化循环能够开始之前必须被还原到Pd (0)。Et₃N可以作为还原试剂，向Pd (II) 的配位和 β -氢消除给出一个Pd (II) 氢化物，该物质随后去质子化给出Pd (0)。三芳基膦也可以通过电子转移将Pd (II) 还原为Pd (0)。



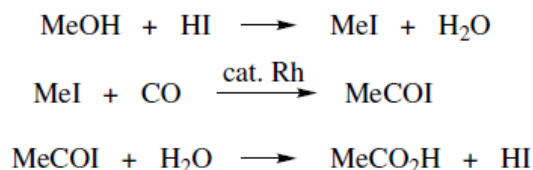
(a) ligand substitution; (b) β -hydride elimination; (c) deprotonation, dissociation.

Pd催化的烷基卤化物的羰基化反应是一个非常有用的反应。实现这个转化的“经典的”方法是将RX转化为格式试剂，加入CO₂，然后酯化羧酸。许多官能团不能忍受格式试剂的强还原和碱性条件。Pd催化的反应在室温下或者稍微高于室温的条件下进行，并且只需要一个类似于Et₃N的弱碱。反应对于X=I或者Br的情况进行的最好。反应对于类卤素也很容易进行；X=OTf因为容易从相应的酮制备而被广泛的使用。然而，反应的一个重大限制是R必须总是C(sp²)。可以进行这个反应的C(sp³)只能是那些没有 β -氢的卤化物，比如甲基，苄基，和新戊基卤化物(Me₃CCH₂X)。含有 β -氢的卤化物在氧化加成步骤之后会发生 β -氢消除，只给出消除HX之后的产物。

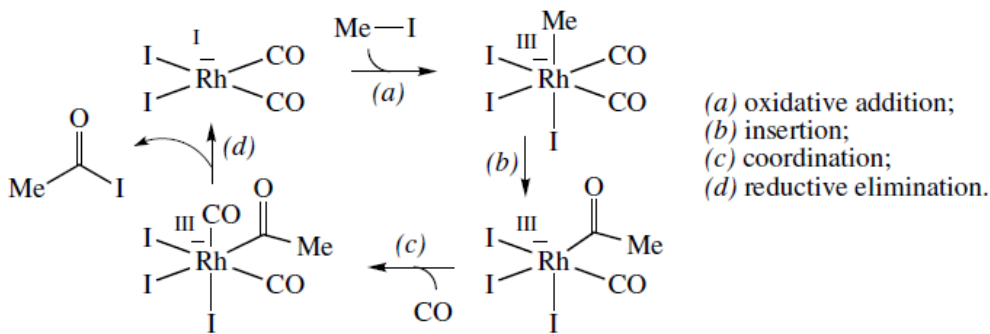
Problem 6.19. Draw a reasonable mechanism for the following alkoxy-carbonylation reaction.



Monsanto过程，最成功的工业均相催化循环过程之一，使用一个Rh络合物和催化量的HI来将MeOH羰基化为MeCO₂H。一个Rh预催化剂（几乎所有的Rh络合物都可以）在反应条件下转化为活性催化剂Rh(CO)₂I₂。这个反应的机理有三个步骤。在第一步中，MeOH和HI通过一个S_N2反应机理转变为MeI和H₂O。在第二步中，MeI和CO在Rh催化下转化为MeCOI。在第三步中，H₂O（从第一部中产生）水解MeCOI来产生MeCO₂H以及重新生成HI。

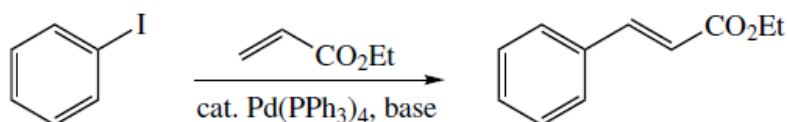


第二步的催化循环通过MeI到Rh(I)的氧化加成给出一个MeRh(III)络合物，CO的插入给出(MeCO)Rh(III)络合物，更多CO配位，MeCOI的还原消除重新生成Rh(I)络合物。

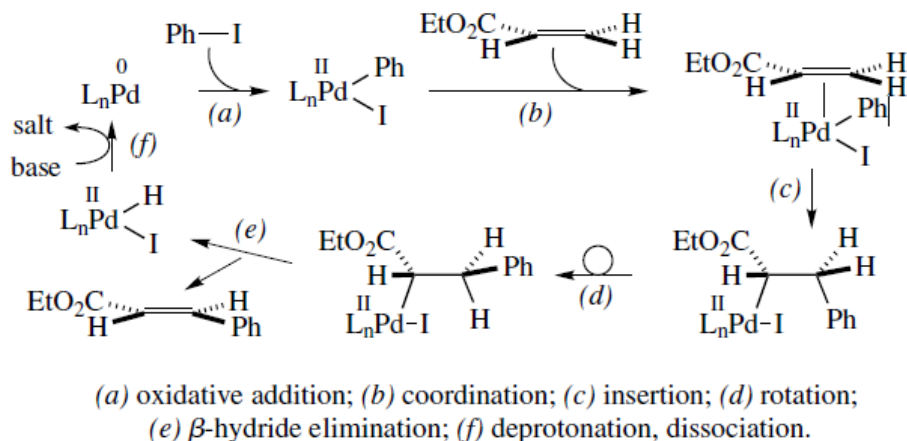


6.3.3 Heck反应 (Pd)

在Heck反应中，一个芳基或者乙烯基卤化物(R-X)和一个烯烃 ($H_2C=CHR'$) 在Pd催化下被转化为一个更多取代的烯烃 ($R-CH=CHR'$)。碱被用来中和副产物 (HX)。Heck可以在分子内或者分子间发生。在分子间反应中，当烯烃为亲电时反应进行的最好。在分子内的反应中，可以使用更多取代的烯烃。

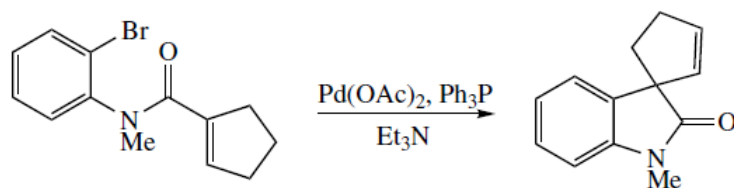


C-I键断裂，一个新的C-C键生成。第一步，就像往常一样是Pd (0) 到C-I的氧化加成来给出一个Pd (II) -Ph络合物。烯烃到Pd (II) -Ph键的插入反应发生，给出新的C-C键。一个β-氢消除给出产物和H-Pd-I，后者被碱去质子化重新生成Pd (0)；



Heck反应和Pd催化的羰基化反应有着同样的适用范围和局限性。Pd (II) 络合物经常被加到反应混合物中并且在原位被还原。主要得到的是范式的烯烃是因为在β-氢消除时的旋转异构体有构象上的偏好。有时β-氢消除并不在新的C-C键上发生，这种情况下会形成一个新的手性中心。如果起始原料是具有手性的，那么反应可以通过使用手性膦配体比如BINAP (2,2 - 双(二苯基膦基) -1,1 - 联萘) 来变成不对称的。

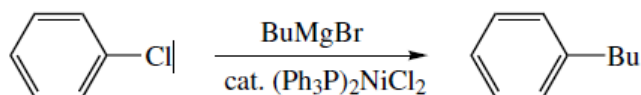
Problem 6.20. Draw a reasonable mechanism for the following Heck reaction.



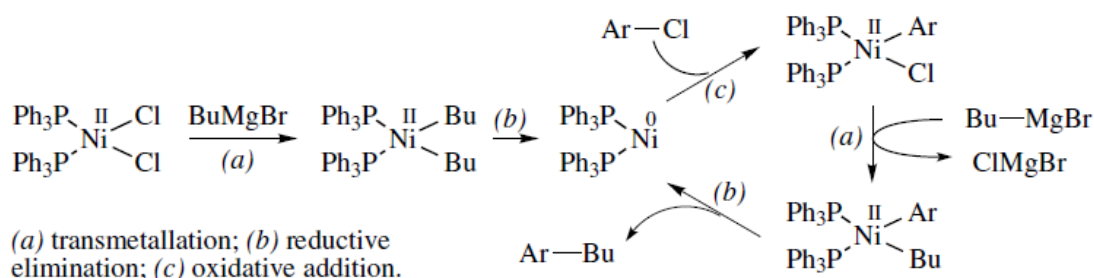
6.3.4 在亲核试剂和C(sp²)-X之间的偶联反应: Kumada, Stille, Suzuki, Negishi, Buchwald-Hartwig, Sonogashira和Ullmann反应(Ni,Pd,Cu)

芳基和乙烯基卤化物可以通过一下三个机理之中的一个和亲核试剂发生取代反应: 加成-消除, S_{RN}1或者是消除-加成。加成-消除机理要求C是亲电性的, 在芳基卤化物的请膝下要求有像NO₂之类的强吸电子基连在环上。S_{RN}1机理要求有光, 或者有一个可以稳定自由基的亲核试剂, 同时离去基团必须是Br, I或者是芳香性的。消除-加成要求强碱性条件。许多芳基卤化物-亲核试剂对并不能完全满足这些条件中的任何一个, 因此这种转变在很长时间内都是最难完成的一种。

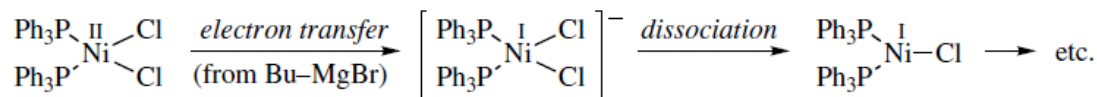
在1970s中叶, 有人发现Ni络合物可以在室温下催化格式试剂和芳基卤化物的取代反应。Ni催化剂主要是NiCl₂的磷配合物(举个例子, (Ph₃P)₂NiCl₂), 虽然其它的磷络合物有时会给出更好的结果。烷基(1°, 2°或者3°), 芳基或者烯基格式试剂都可以适用。



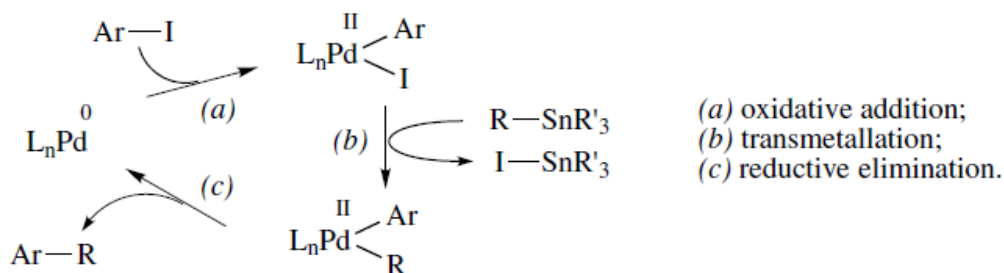
Kumada偶联的反应机理最开始被认为是向下图描述的那样进行的。起初的Ni(II)络合物经过两次铜BuMgBr的过渡金属化反应给出L₂NiBu₂。还原消除(或者是β-氢消除以及之后的还原消除)给出一个L₂Ni(0)络合物, 也就是活性催化物种。催化循环包括Ar-Cl向Ni(0)的氧化加成给出Ni(II)络合物, 过渡金属化给出Ar-Ni(II)-Bu, 以及还原消除给出Ar-Bu和重新生成Ni(0)络合物。



这个反应机理在原理上非常完美, 但是实验证据很快表明被执行的是另一种不同的机理。反应对于O₂和自由基抑制剂的存在很敏感, 并且有一个诱导期。这些结果表明有一个单电子的物种参与了反应, 并且反应事实上涉及了一个Ni(I)/Ni(III)对, 而不是最开始提出的Ni(0)/Ni(II)对。活性的Ni(I)催化剂可以通过起始原料L₂NiCl₂和格式试剂的电子转移得到。

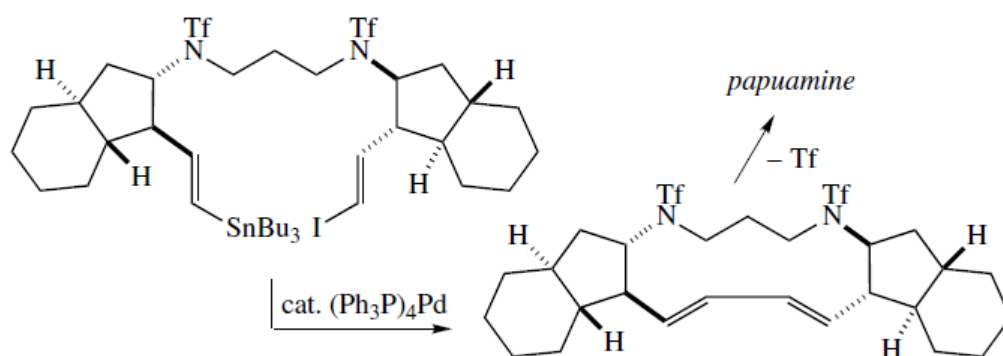


在Kumada反应发现之后，人们付出了很多努力来寻找第10族的金属催化的反应。经过这些努力人们发现了合成方法学中应用最为广泛的一些反应，包括Stille（读作“still-ie”）偶联，Suzuki偶联，Negishi偶联，以及相关的反应。在这些反应中，一个芳基或者乙烯基的卤化物或者是类卤化物和比如 $R-SnR'_3$ （Stille偶联）， $R-B(OH)_2$ （Suzuki偶联） $R-ZnCl$ （Negishi偶联）之类的“亲核的”烷基金属化合物在Pd催化下发生取代反应。以Stille偶联反应为例，催化循环包括了对 $Ar-X$ 的氧化加成，过渡金属化，以及还原消除。催化循环对于Suzuki，Negishi，以及其它的烷基金属偶联反应是一样的。



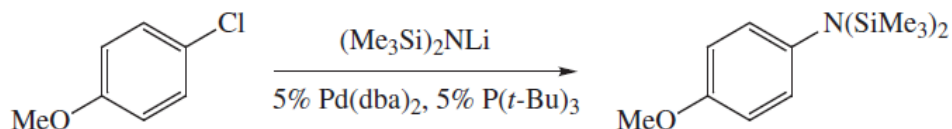
加到反应混合物中的催化剂可以是一个像 $(Ph_3P)_4Pd$ 或者 $Pd_2(dba)_3$ ($dba =$ dibenzylideneacetone) 之类的Pd (0) 物种或者是像 $(Ph_3P)_4PdCl_2$ 或 $Pd(OAc)_2/2AsPh_3$ 之类的Pd (II) 物种。当被加入的催化剂是Pd (II) 时，它在催化循环开始之前被还原为Pd (0)。还原可能是通过两次亲核试剂的过渡金属化和一次还原消除进行的。

Problem 6.21. Draw a mechanism for the following Stille coupling.

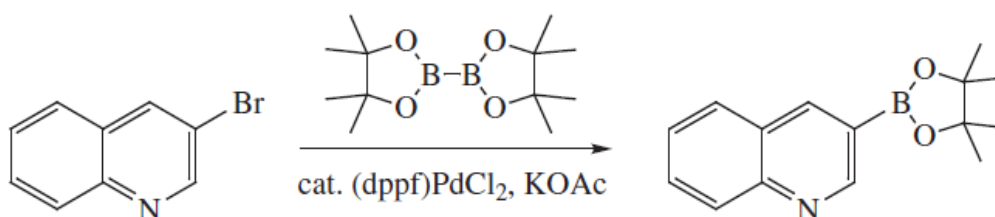


这些反应有很广泛的应用。除去通常的芳基和烯基卤化物，酰基卤化物也可以作为Stille偶联的底物。然而，大多数的烷基卤化物不能被用作反应底物。就像Pd催化的羰基化反应那样，反应当 $X=I$ 时进行的最快，当 $X=Cl$ 时进行的相当慢，虽然像 $t-Bu_3P$ 之类位阻相当大的配体允许芳基氯化物在室温下进行偶联反应。再一次的，三氟甲磺酸酯，尤其是容易从酮制备的烯基三氟甲磺酸酯使用的非常广泛。亲核试剂可以是 $C(sp)$ ， $C(sp^2)$ ， $C(sp^3)$ 。在Buchwald-Hartwig氨基化反应或者是酯化反应中，金属氨基化合物和烷氧化合物也可以在Pd催化下偶联到亲电试剂 $C(sp^2)-X$ 上。在Pd催化偶联中使用胺或者醇看起来是碳亲核试剂的显而易见的延伸，但是事实上Buchwald-Hartwig反应发现的晚的多。反应要求像 $t-Bu_3P$ 那样位阻很大的膦配体。这些配体被认为能够为Pd催化剂产生一个较低的配位数，从而制造一个更加活泼的催化剂。然而从广义上讲，Buchwald-Hartwig氨基化反应的机理和Stille或者Suzuki偶联的机理是一样的：氧化加成，过渡金属化，还原消除。

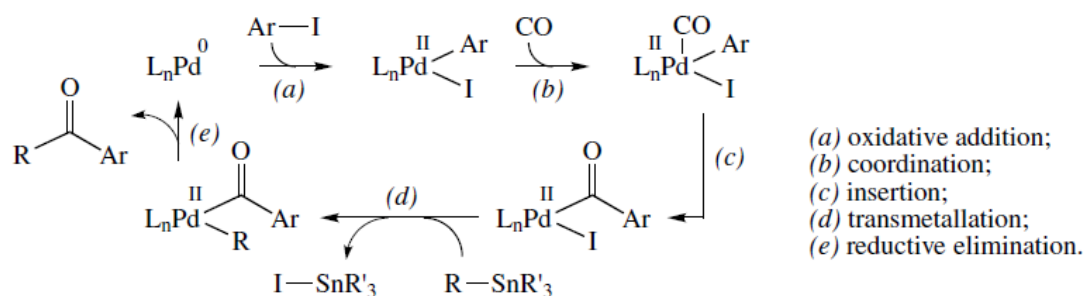
Problem 6.22. Draw a mechanism for the following Buchwald–Hartwig amination.



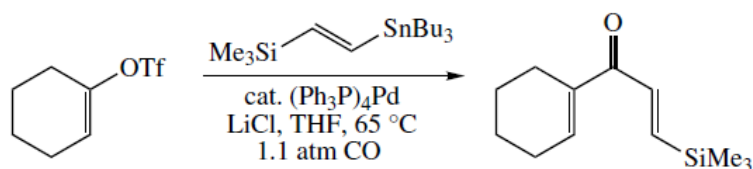
许多含有金属-金属键的化合物也可以进行“Stille”和“Suzuki”偶联。对于这种反应两个最有名的试剂是六甲基双锡 ($\text{Me}_3\text{Sn-SnMe}_3$) 和频哪醇双硼烷[(pin)B-B(pin), pin= 1,1,2,2-四甲基-1,2-二氧]。事实上, 甚至是 (pin)BH 本身在有胺存在和中和HX的情况下就能将芳基卤化物转化为芳基硼酸盐。在这种情况下, B-H 转化为 B-Pd 键的过程是有些模糊的。



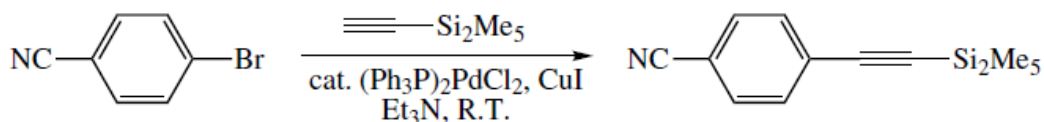
Stille 羰基偶联是另一个非常有用的反应。当 Ar-X 和 $\text{R-SnR}'_3$ 的 Stille 偶联在 CO 气氛下进行, 产物是酮 (ArCOR)。在氧化加成和还原消除之间加上了 CO 的插入。



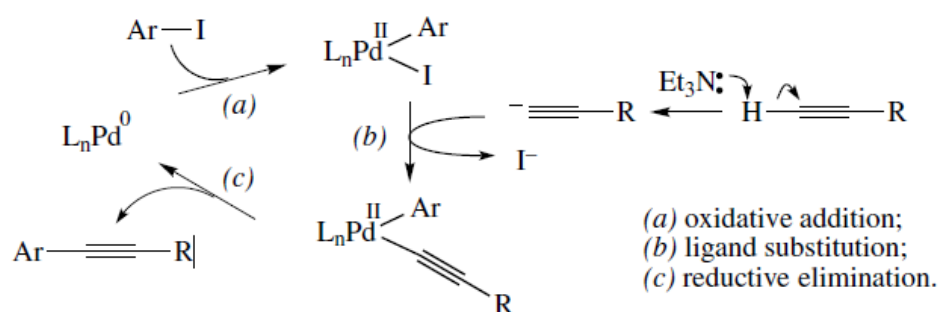
Problem 6.23. Draw a mechanism for the following carbonylative Stille coupling.



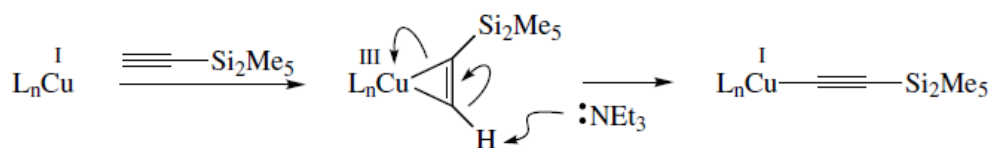
端基炔烃在碱和 subcatalytic 量的 CuI 存在下也能和烷基卤化物 $\text{R}'\text{X}$ 发生 Pd 催化的 Sonogashira 偶联反应给出端基炔 ($\text{RC}\equiv\text{CR}'$) (译者注: 此处可能有错!)



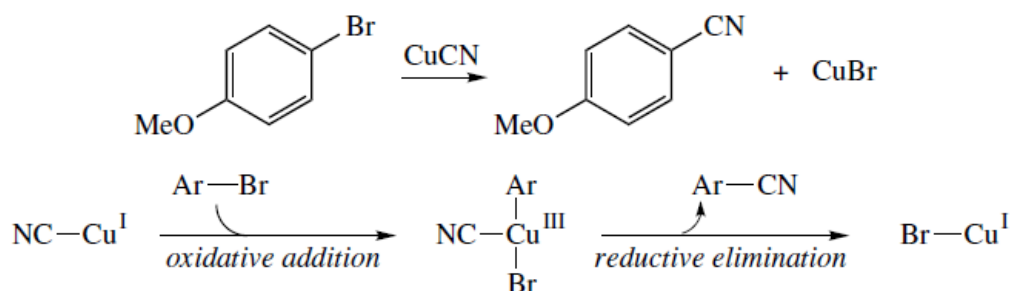
你可以想得到Sonogashira偶联以一种和Stille偶联十分相似的催化循环进行。Stille偶联中的过渡金属化步骤被一个配体取代反应所代替，在这里去质子的炔从Pd(II)络合物中将X-取代出来。炔可能是被存在于反应混合物中的Et₃N去质子化的。



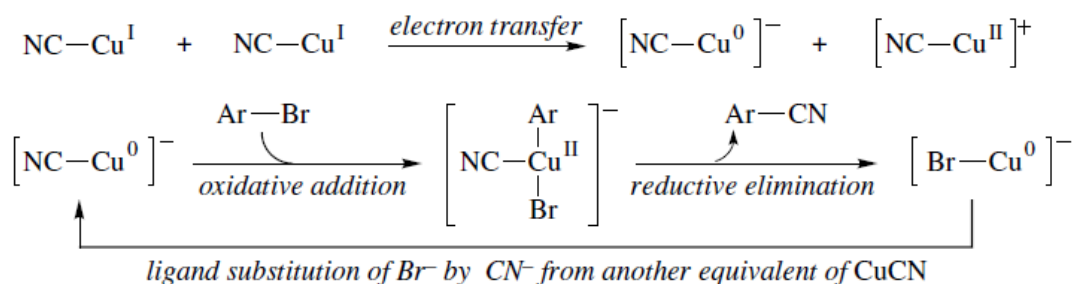
在这个场景中的问题是虽然炔烃比绝大多数的烃的酸性强 ($pK_a \approx 25$), 但是它们还没有达到能够被胺 ($pK_b \approx 10$) 去质子化的程度。问题的答案在共同催化反应的CuI上找到了。CuI将Sonogashira偶联反应的温度从 $>100^\circ\text{C}$ 降低到了室温。CuI可能将炔烃 ($\text{RC}\equiv\text{CH}$) 转化到了一个Cu(I)乙炔化物, 这个物种可以和Pd(II)发生过渡金属化反应。当然了, 现在的问题就是, $\text{RC}\equiv\text{CH}$ 是如何转变为 $\text{RC}\equiv\text{CCu}$ 的呢? 炔烃可能和Cu形成了一个 π 络合物, 这个络合物可能被去质子化 (类E2消除) 给出Cu乙炔化物, 这个物质就可以和Pd发生过渡金属化反应了。



Cu(I)盐比如CuCN和ROCu和容易和通常的芳香卤化物发生芳香取代反应。反应机理至今还没有准确的建立起来。一个可能的机理是S_{RN}1。另一个可能的机理涉及了Ar-X对N≡C-Cu(I)的氧化加成给出一个Cu(III)络合物, 随后还原消除掉Ar-CN给出CuX。



这个氧化加成-还原消除机理的唯一问题是Cu(III)是一个相对高能物种。如果Cu在Cu(0)和Cu(II)之间而不是在Cu(I)和Cu(III)之间循环, 机理将会更加的有道理。如果假设一开始发生了CuCN到CuCN的电子转移就可以提出这样的机理。Ar-Br对于Cu(0)的氧化加成和Ar-CN从Cu(II)的还原消除给出有机产物和[Br-Cu(0)]。最后, 和另一当量的N≡C-Cu(I)的配体交换重新生成了[N≡C-Cu(0)]。

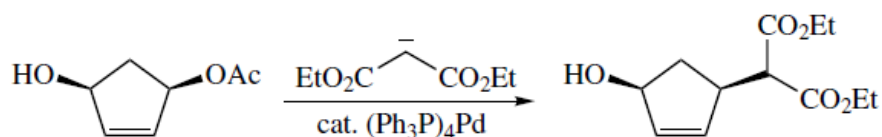


其它的铜亲核试剂比如 R_2CuLi 和 $\text{R}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$ 也能同芳基和烯基卤化物进行取代反应。观测到了双键几何构型的保留。对于这些Cu(I)亲核试剂的反应的机理和上面展示的对于CuCN和ArBr的反应机理非常相似。

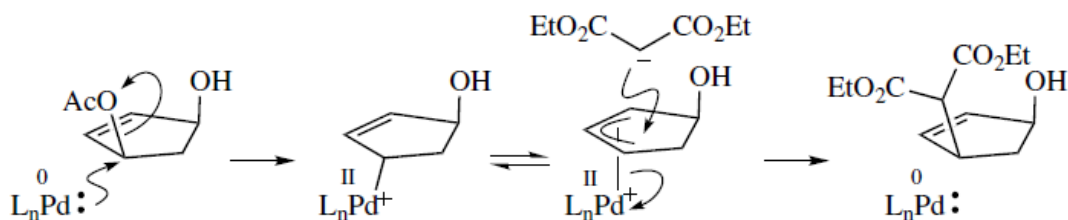
在Ullmann反应中，Cu金属促进了Ar-I偶联成为Ar-Ar。反应机理几乎肯定包含了Cu(0)对于Ar-I的氧化加成来给出Ar-Cu(II)，然后另一当量的Cu(0)将其还原到Ar-Cu(I)。随后这个物种可以按照已经写出的和其它铜盐一样的机理和ArI反应。

6.3.5 烯丙基取代 (Pd)

像 $(\text{EtO}_2\text{C})_2\text{C-Me}$ 这样的亲核试剂可以和一个烯丙基卤化物通过 $\text{S}_{\text{N}}2$ 机理进行取代反应。烯丙基碳酸盐和烯丙基醋酸盐通常并不进行这些反应因为 ROCO_2 和 AcO 不是足够好的离去基团。然而，在Pd催化剂的存在下，烯丙基碳酸盐和烯丙基醋酸盐可以作为取代反应的底物。令人瞩目的是，Pd催化的这个反应伴随着构型的保留，而不是在 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应中观察到的立体化学的反转。

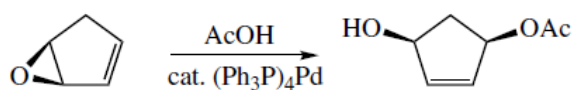


不论何时你看到立体化学的保留，都应该想到“两次翻转”，事实上在这个反应中确实发生了两次翻转。Pd(0)络合物对于烯丙基碳酸盐或者醋酸盐就像亲核试剂一样，从背后进攻取代 MeOCO_2 或者 AcO 给出一个烯丙基钯(II)络合物。随后亲核试剂进攻这个烯丙基钯(II)络合物，从背后取代Pd给出产物以及重新生成催化剂。反应的立体化学($\text{S}_{\text{N}}2$ 或是 $\text{S}_{\text{N}}2'$)取决于底物的结构。



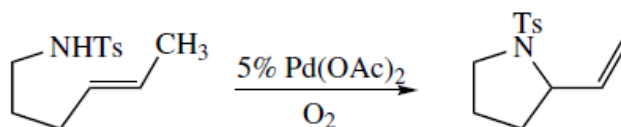
钯催化剂可以是任何一种广泛使用的Pd(0)或者Pd(II)物种，比如 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ 或者 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ 。带有手性膦配体的Pd络合物可以导致不对称的烯丙基化。对于烯丙基环氧化合物也有这样的反应。

Problem 6.24. Draw a mechanism for the following Pd-catalyzed allylic substitution reaction.

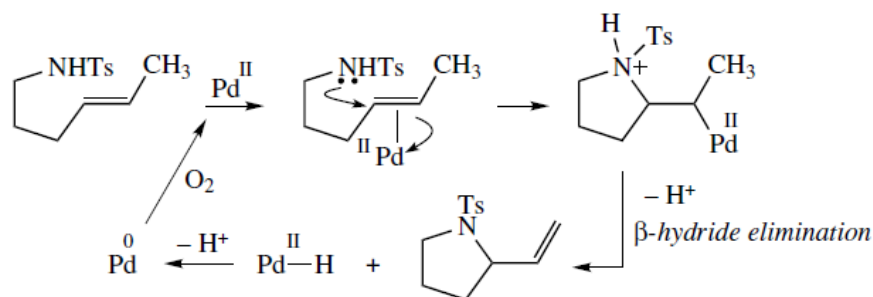


6.3.6 钯催化的烯炔的亲核取代反应；Wacker 氧化

Pd(II)盐能够催化像醇和胺这样的亲核试剂和烯炔反应，给出更高取代的烯炔。如果想用催化量的Pd就需要化学计量的像苯醌，CuCl或者O₂（有或者没有催化量的Cu盐）之类的催化剂。



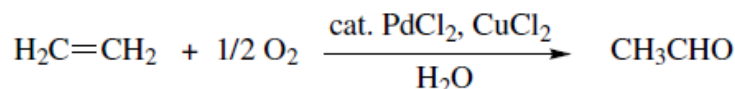
这些反应的机理和Hg催化的对于烯炔的亲核加成以同样的方式开始。烯炔直接配位到Pd(II)上形成一个亲电的 π 络合物。亲核试剂进攻 π 络合物中C原子的一个，随后C=C π 键中的电子移动来在Pd(II)和另一个C间形成一个 σ 键从而给出一个烷基钯(II)络合物。这个烷基钯(II)络合物随后经过 β -氢消除给出观察到的产物和一个Pd(II)氢化物。从Pd(II)氢化物上失去H⁺给出Pd(0)，随后被化学当量的氧化剂氧化到Pd(II)。Pd(II)-H有时候能够通过一系列的插入和 β -氢消除反应催化 π 键的移动。



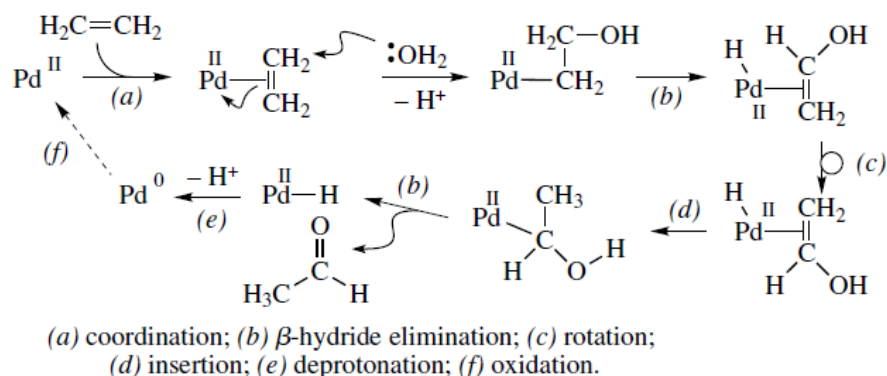
亲核试剂加到烯炔上的反应是通过Hg(II)盐介导的并且是通过Pd(II)盐催化的。这两种不同反应的区别在于亲核试剂加成到 π 络合物上之后得到的烷基金属(II)中间体的最终命运。烷基汞(II)中间体是稳定的，可以分离的，而烷基钯(II)中间体可以发生快速的 β -氢消除反应。

亲核试剂到炔炔的加成是被Hg(II)和Pd(II)共同催化的。中间体烯基金属(II)络合物对于 β -氢消除很稳定，但是C-金属键可以通过一个质子化-碎片化的机理被一个C-H键取代。

Wacker（发音是“vocker”）氧化反应通常被在工业上用来将乙烯和氧气转化为乙醛。Wacker氧化被PdCl₂和CuCl₂所催化，并且需要水作为溶剂。产物中的O原子来自水，不是O₂。

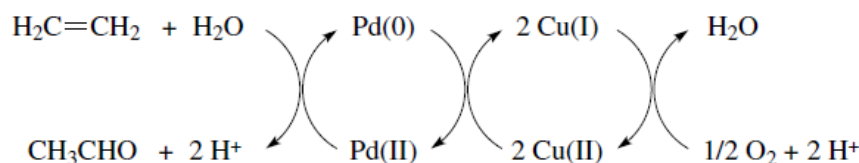


Wacker氧化反应的机理只不过是另一个H₂O作为亲核试剂的Pd催化的烯烃的亲核取代。H₂O加到一个Pd(II)的乙烯配合物上，随后发生β-氢消除给出一个醛的烯醇形式的π络合物。在Pd(II)-烯醇的σ键旋转后，烯醇重新插入到Pd(II)-H键给出一个新的Pd(II)-烷。这个化合物再一次经过β-氢消除给出乙醛和Pd(II)-H。Pd(II)络合物的去质子化将其转变为Pd(0)，通过空气将Pd(0)氧化将它变回Pd(II)。



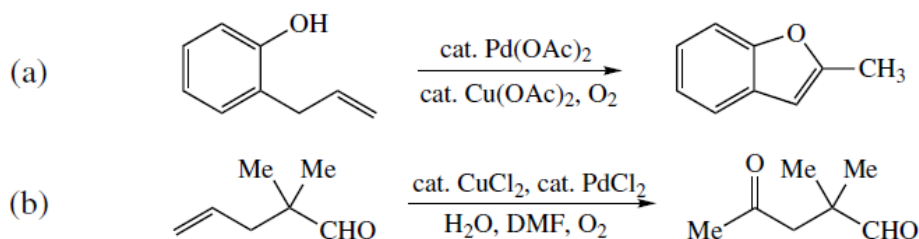
After the first β-hydride elimination, it is reasonable simply to allow the enol to dissociate from Pd and then undergo acid-catalyzed tautomerization.

为了让这个反应中Pd是催化量的，Pd(0)必须被重新氧化为Pd(II)。两当量的CuCl₂将Pd(0)转化为Pd(II)并产生两当量CuCl。Cu(I)被空气重新氧化为Cu(II)。



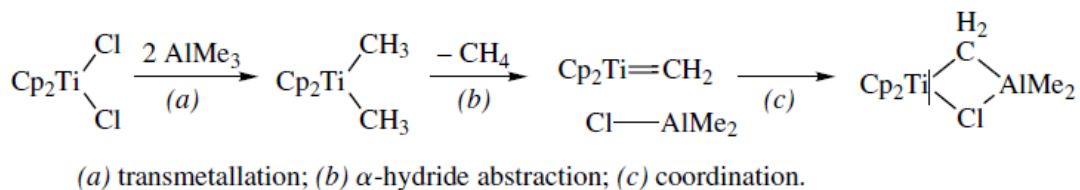
对于端基炔烃Wacker氧化同样有效。产物是甲基酮而不是醛，这和H₂O在Pd-炔烃π络合物上的Markovnikov形式的加成是一致的。

Problem 6.25. Draw mechanisms for the following Pd-catalyzed nucleophilic substitutions.

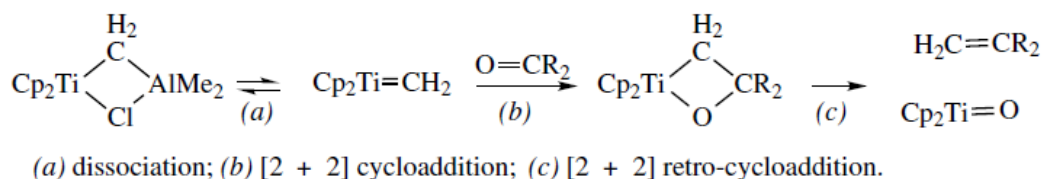


6.3.7 Tebbe 反应 (Ti)

Tebbe反应是一个前过渡金属版的Wittig反应。通过使用Tebbe试剂，也就是Cp₂Ti=CH₂和Me₂AlCl的络合物，一个羰基化合物被转化为相应的甲叉化合物。Tebbe试剂是通过将Cp₂Ti=CH₂和两当量的Me₃Al结合起来得到的。两次过渡金属化给出Cp₂TiMe₂，随后经过α-氢夺取给出Cp₂Ti=CH₂。配位到ClAlMe₂上给出Tebbe试剂。

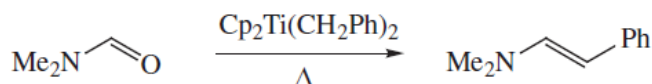


推测的Tebbe试剂在机理中的行为非常简单：在 Me_2AlCl 解离之后， $\text{Cp}_2\text{Ti}=\text{CH}_2$ 和 $\text{R}_2\text{C}=\text{O}$ 的[2+2]环加成以及接下来的[2+2]逆向环加成给出了产物。不像通常的Wittig试剂，Tebbe试剂和酯反应地也很好。



在Petasis反应汇总， Cp_2TiMe_2 本身被用来进行Tebbe反应。和Tebbe试剂相比 Cp_2TiMe_2 更容易制备（从 Cp_2TiMe_2 和 MeLi ）和操作。当加热时，它经过 α -氢夺取给出 $\text{Cp}_2\text{Ti}=\text{CH}_2$ 。更高取代的 $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{CH}_2\text{R})_2$ 络合物也能将羰基化合物转变为相应的烯烃。不像Wittig试剂，Tebbe试剂只能转变没有 β -氢的烷叉官能团，比如甲叉和苯甲叉。具有含有 β -氢的烷基的 Cp_2TiR_2 ，比如 Cp_2TiBu_2 ，和进行 α -氢夺取先比跟容易发生 β -氢夺取而给出钛代环丙烷。

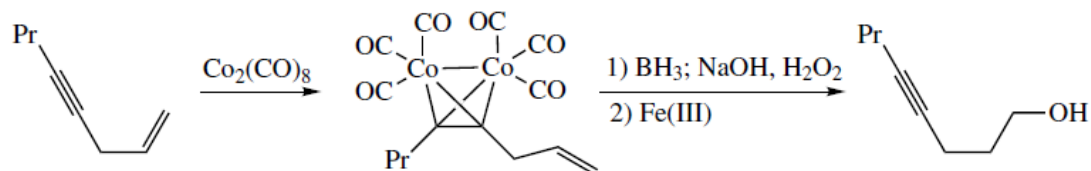
Problem 6.26. Draw a reasonable mechanism for the following Petasis reaction.



6.3.8 在钴-炔络合物中的炔丙基取代反应

炔烃- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ 络合物除了Pauson-Khand反应在有机化学中还有别的用途。当络合物是从一个炔丙基醇或者醚中生成的时候，C-O键特别容易进行 $\text{S}_{\text{N}}1$ 反应，因为正离子能够被邻近的Co-C键很好的超共轭。亲核试剂被专一的传递到炔丙基C上。在没有Co存在下的炔丙基碳的取代反应经常被亲核试剂到末端炔C上加成产生的丙二烯干扰。

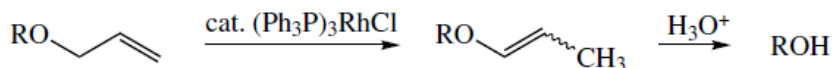
炔烃和 $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ 形成的络合物也可以被用来在烯烃存在下（举个例子，氢化硼烷化）保护炔烃。随后可以通过Fe(III)离子的氧化将 $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ 从炔烃上移除。



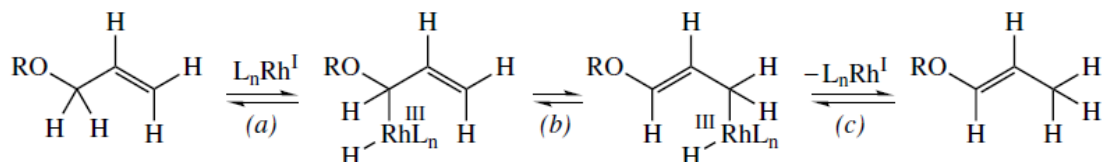
6.4 重排反应

6.4.1 烯烃异构化 (Rh)

Wilkinson催化剂催化烯烃向它热力学上最稳定的异构体转变的异构化反应。这种方式下的烯丙基醚的异构化给出烯醇酯，随后可以被水解给出自由地醇和羰基化合物。



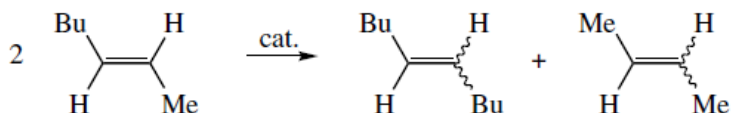
其它的双键异构化反应（举个例子，发生在Pd催化的水解或者氢化过程中的）是通过烯烃向M-H键的插入以及之后的β-氢消除进行的。然而Wilkinson催化剂缺少可供烯烃插入的M-H键。这个反应可能是通过到烯丙基C-H键的氧化加成，随后在烯丙基的另一端还原消除进行的。



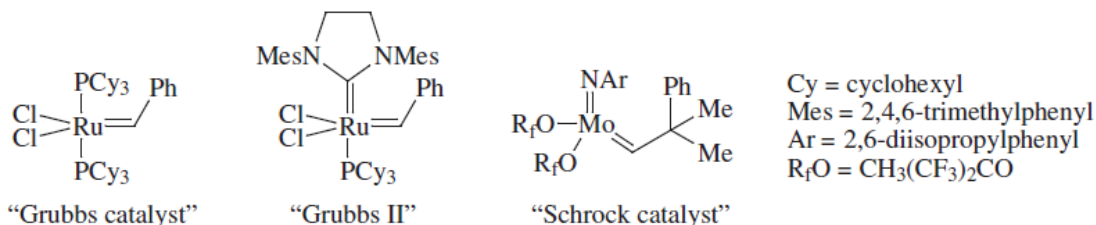
(a) oxidative addition; (b) allylic transposition; (c) reductive elimination.

6.4.2 烯烃和炔烃复分解 (Ru, W, Mo, Ti)

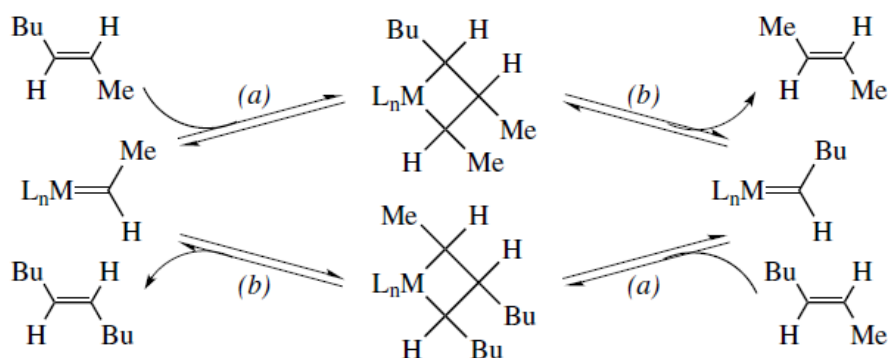
在烯烃复分解反应汇总，两个烯烃的烷叉碎片 ($\text{R}^1\text{R}^2\text{C}=\text{R}^3\text{R}^4$) 被交换来生成 $\text{R}^1\text{R}^2\text{C}=\text{CR}^1\text{R}^2$ 和 $\text{R}^3\text{R}^4\text{C}=\text{CR}^3\text{R}^4$ 。



这个杰出的反应是被前中过渡金属，主要是Ti, Mo, W和Ru的络合物催化的。所有的烯烃复分解催化剂都要么有M=Cπ键或者在反应条件下被转化为含有M=Cπ键的化合物。如下展示了一些使用最为广泛的均相催化剂，但是还有很多化合物能够催化这些反应。

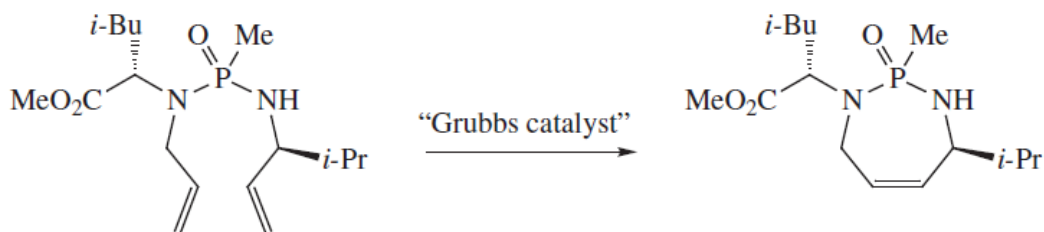


烯烃复分解反应是通过一系列的[2+2]环加成和逆向环加成反应进行的。在反应的进程中没有金属氧化态的改变。反应在所有的烯烃中建立了一个平衡，但是通过例如移去气态烯烃的方法可以驱使平衡向一个或者其它方向移动。两个Grubbs催化剂在催化循环开始之前都经过了Cy₃P配体的解离以使得烯烃到金属的配位能够在所有的[2+2]反应之前进行。



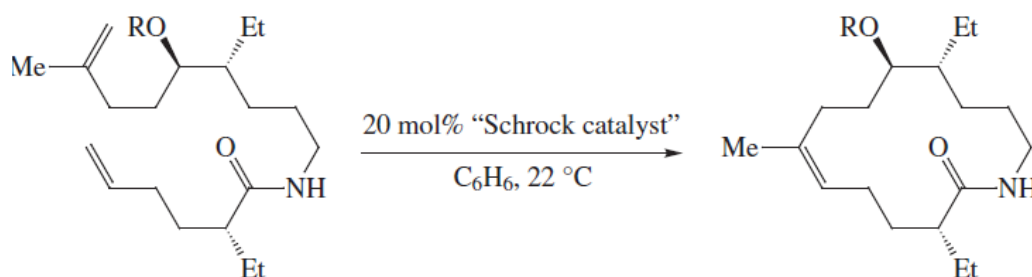
(a) [2 + 2] cycloaddition; (b) [2 + 2] retro-cycloaddition.

烯烃复分解反应很久以前就被发现了，但是第一个催化剂是非均相的，难于表征并且对于官能团没有耐受性，所以这个反应一开始只在有工业利润的简单烯烃上应用。最近，均相的，在温和条件下工作的能够耐受官能团的催化剂被开发了出来，导致了在复杂分子合成上应用的激增。一个用处最为广泛的烯烃复分解的变体是关环复分解反应（RCM），在这个反应中一个双烯进行分子内的烯烃复分解来给出一个环烯和乙烯。气态乙烯的蒸发促使反应平衡正向移动。

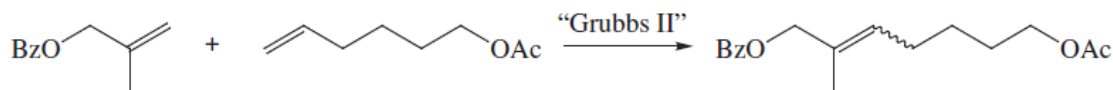


关环烯烃复分解反应很快成为了制备具有很大环系的化合物的首选方法。然而，能够生成有张力的产物的底物用复分解催化剂处理是会更倾向于聚合而不是环化。

Problem 6.27. Draw a mechanism for the following ring-closing metathesis reaction.

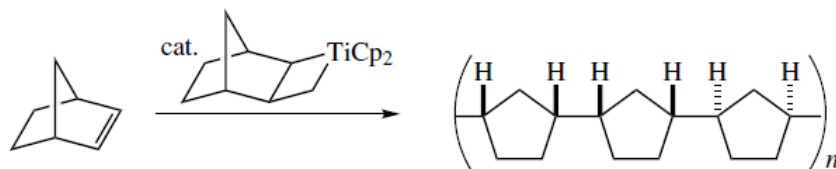


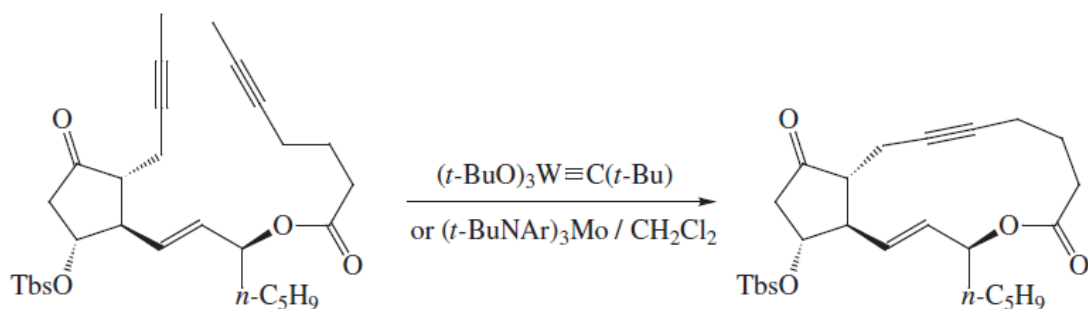
这里有一些烯烃复分解反应的其它变体。在交叉复分解反应（CM）中，两个烯烃被偶联。这个反应有好的产率，如果两个烯烃有不同的电性，产物是非统计的混合物。



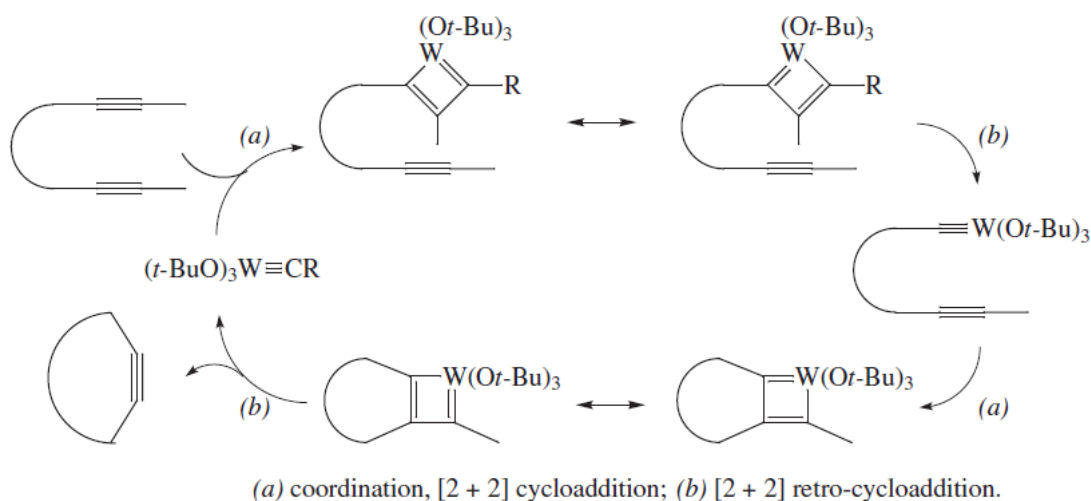
在开环复分解聚合（ROMP）中，一个像降冰片烯这样有张力的烯烃可以和它自己进行反应给出一个聚合物。

Problem 6.28. Draw a mechanism for the following ring-opening metathesis reaction.





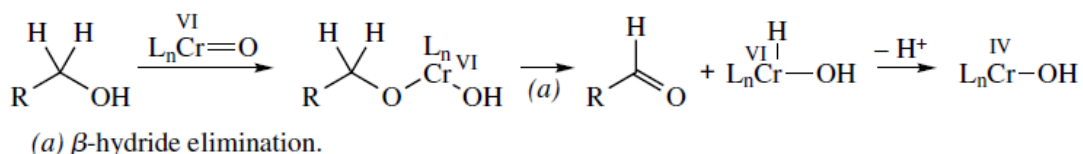
炔烃复分解反应的机理也是由一系列的[2+2]环加成和[2+2]逆向环加成构成的。关键中间体，一个金属代环丁二烯，看起来是反芳香性的，但是显然金属使用一个d轨道形成W=C π 键所以环是芳香性的。



6.5 消除反应

6.5.1 醇类的氧化 (Cr, Ru)

Cr (VI) 试剂被广泛用来氧化醇到醛/酮或者是羧酸。通常使用的试剂包括CrO₃, Jones试剂, PDC (吡啶重铬酸盐) 以及PCC (吡啶氯铬酸盐)。醇类配位到Cr (VI) 试剂然后经过一个 β -氢消除给出羰基化合物和Cr (VI) -H。氢化物被去质子化给出一个Cr (IV) 物种，之后可能进行其它的氧化还原反应。更强的氧化剂比如CrO₃可以通过水合醛形式将进一步氧化醛到酸。

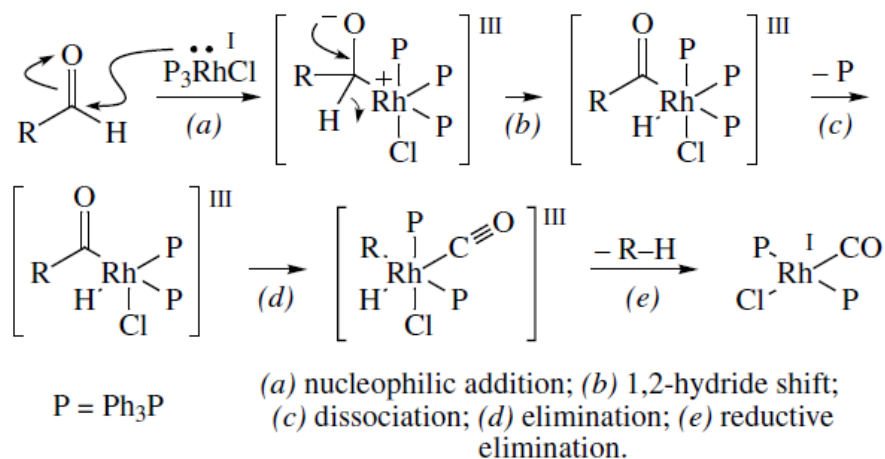


实用性的Cr催化的醇的氧化还没有被广泛的应用，但是Pr₄N⁺RuO₄能够催化化学计量的氧化剂比如NMO, H₂O₂或者氧气同醇的氧化成醛的反应。Ru (VII) 络合物通过和已经讲过的化学当量的Cr物种同样的反应机理氧化醇类。化学当量的氧化剂随后将副产物Ru (V) 重新氧化回Ru (VII)。

6.5.2 醛的去羰基化 (Rh)

Wilkinson催化剂催化了羰基化合物的去羰基化反应 (RCHO \rightarrow RH + CO)。这是一个杰

出的反应，但是反应的机理十分简单。Rh (I) 向醛的亲核加成和随后的从C向Rh的1,2-氢迁移给出一个酰基-Rh (III) 络合物，也就是总的向醛的C-H键氧化加成的产物。CO的消除随后给出烷基-Rh (III) -H络合物，这个化合物随后进行还原消除给出烷和Rh (I)。然而，反应对于Rh是化学计量的（不是催化剂量的），因为产物络合物 (Ph₃P)₂Rh (CO) Cl 对于氧化是惰性的。吸电子的CO官能团将Rh络合物变得非常缺少电子。因为Rh非常贵重，只有当产物非常有价值或者反应只是在非常少量下进行时有价值。



6.6 总结

金属催化很多的反应，进行概括是很困难的，但是可以在脑子中记下一些简单的原则。

所有涉及金属的反应都应当是讨论过的典型反应中的一个。

配体聚合，解离和取代过程都是很温和的，所以当画出涉及到过渡金属的机理和催化循环的时候，在金属中心上的确切的配位数并不是主要的关切点。

涉及X-Y加成到一个π键的关键反应步骤是将π键插入到M-X键中。M-X键将尝试通过M和一个X-Y键的氧化加成产生的。

有机卤化物的取代反应是通过C-X键的氧化加成进行的。

d⁰金属尤其容易进行σ-交换反应。

具有M=C键的化合物倾向于进行[2+2]环加成反应，金属代环丁烯倾向于进行[2+2]逆向环加成反应。

第三行过渡金属倾向于进行α-插入和α消除反应。

钯以广泛的机理途径被用于很多种类的热门反应中。当面对一个Pd催化的反应时你如何知道怎么开始呢？

当一个离去基团（通常连在C(sp²)或者C(sp)，烯丙基或者苄基上）经历亲核试剂的取代时，催化循环的第一步往往是Pd(0)到C-X键的氧化加成。（然而在氢解中，催化循环中氧化加成步骤被H-Pd(0)-中间体的生成抢先了。）

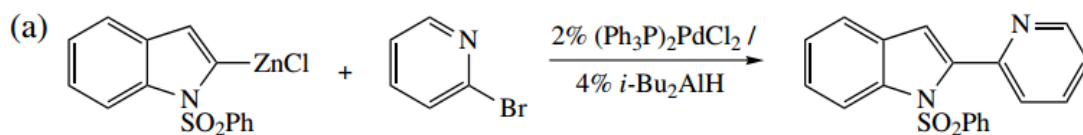
当非极性的X-Y被加到一个π键上时，催化循环的第一步往往是Pd(0)同X-Yσ键的氧化加成。然而，当一个亲核试剂加到一个π键上时，一个Pd(II)的该π键络合物可能是第一个中间体。

出去烯烃的亲核取代，所有的Pd催化的循环都开始于Pd(0)，即使是Pd(II)被加到反应混合物中的时候。

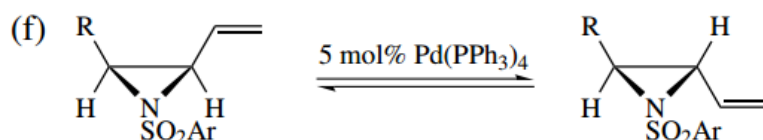
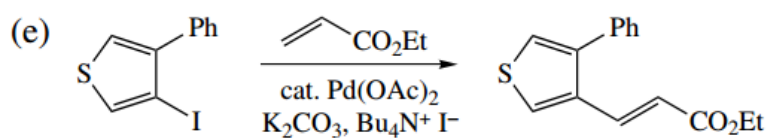
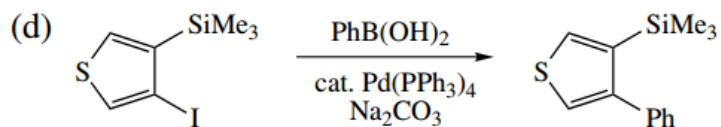
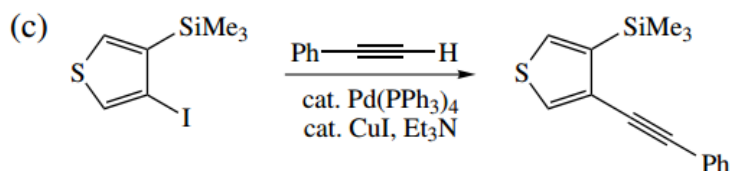
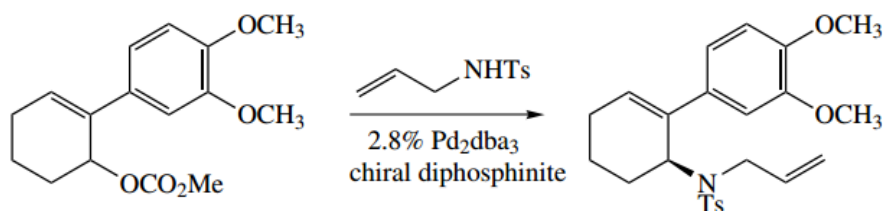
不管金属和转化是什么，记得去标记那些原子，列一个关于成键和断键的单子，同时满足Grossman规则！

习题

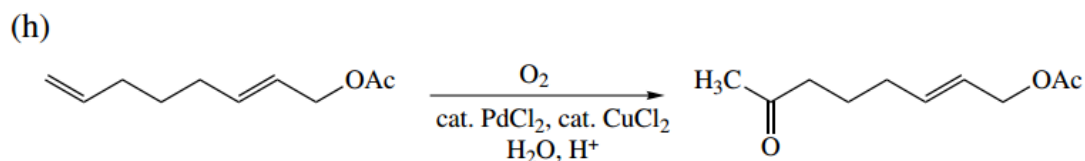
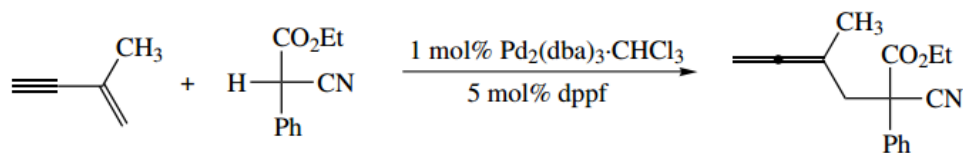
1. Pd络合物是十分常见和广泛使用的催化剂，能够在温和条件下以很好的产率催化一大类转化。为下面的Pd催化的反应画出反应机理。

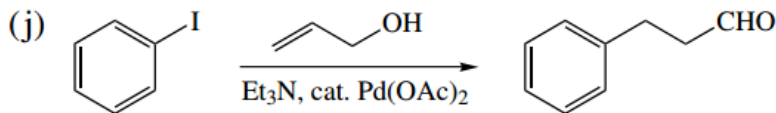
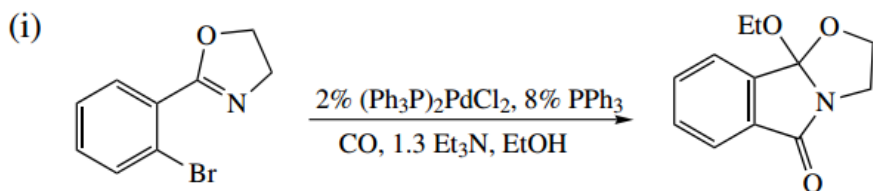


(b) chiral diphosphinite = (*S*)-2,2'-bis(diphenylphosphinoxy)-1,1'-binaphthyl.

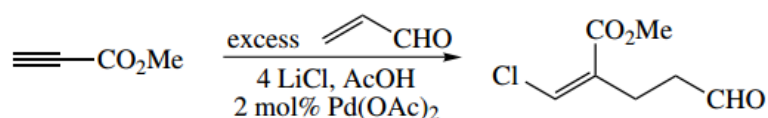


(g) dppf = 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene.

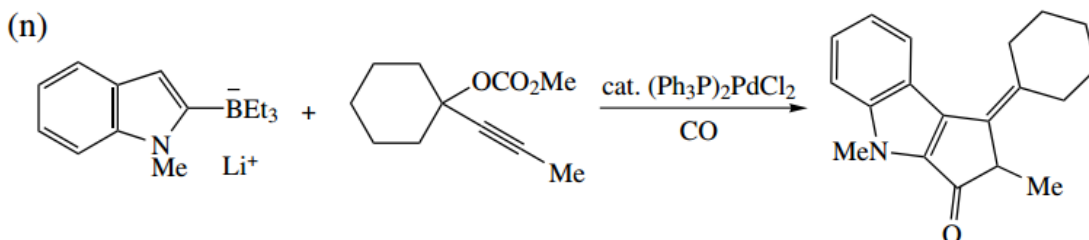
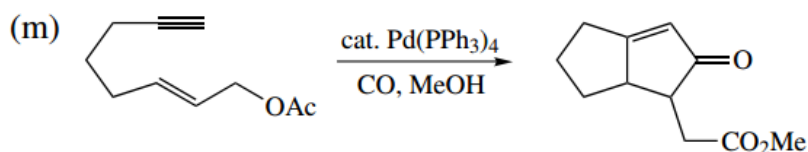
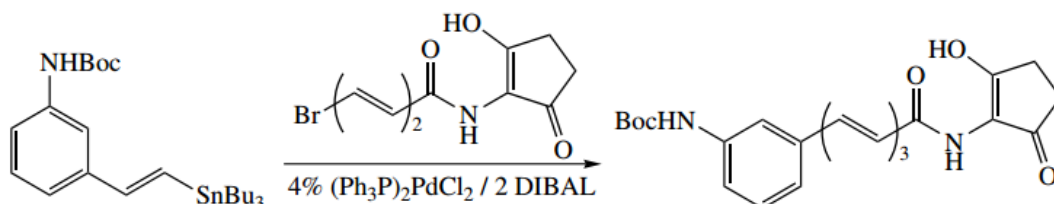




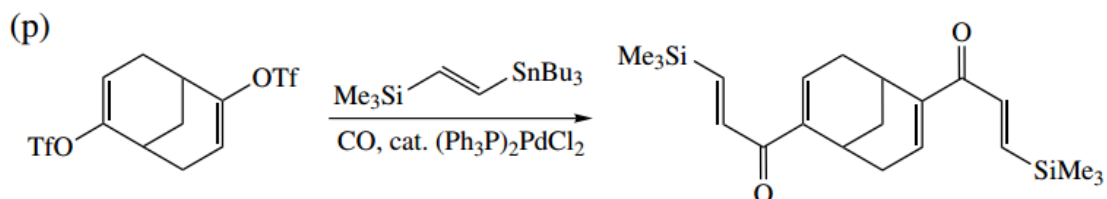
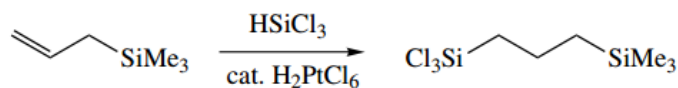
(k) One could draw a mechanism for this reaction that did not require Pd, but in fact both bond-forming steps are Pd-catalyzed.

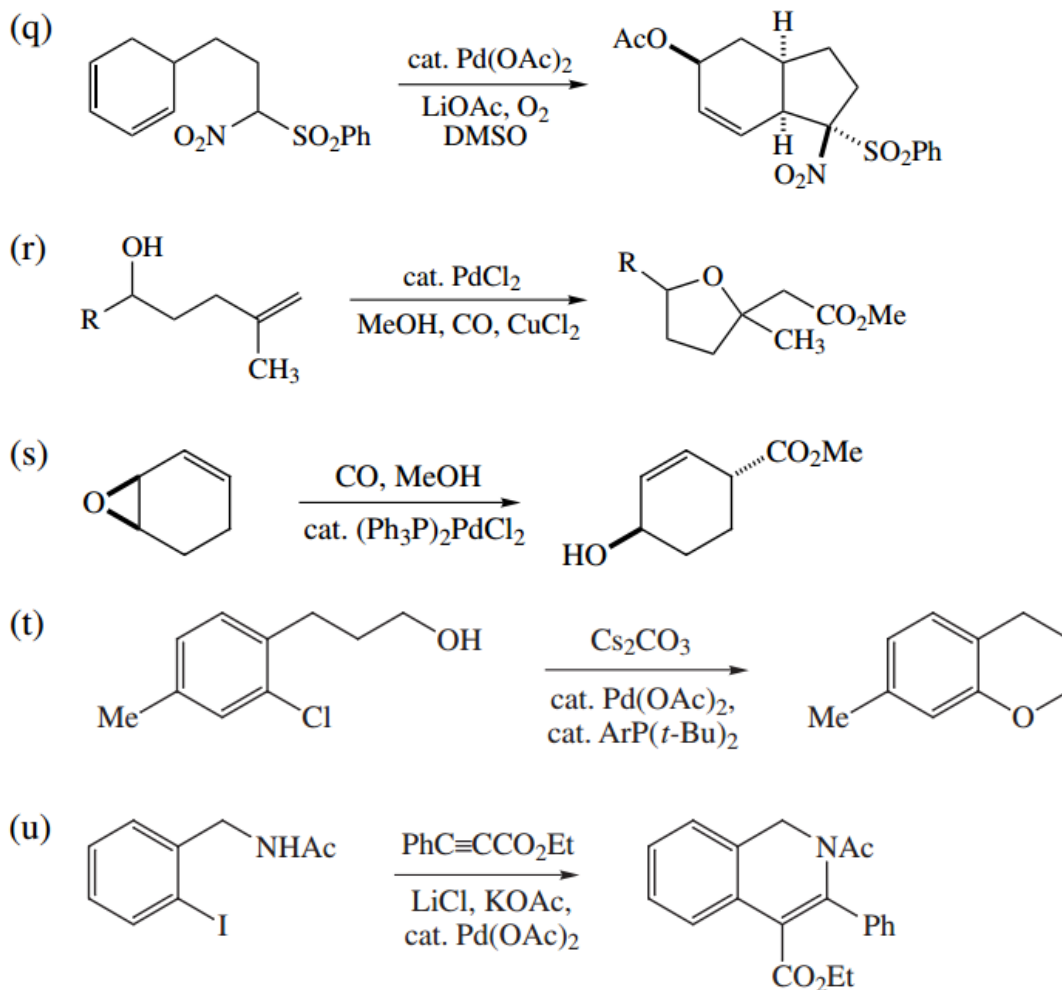


(l) DIBAL = *i*-Bu₂AlH.

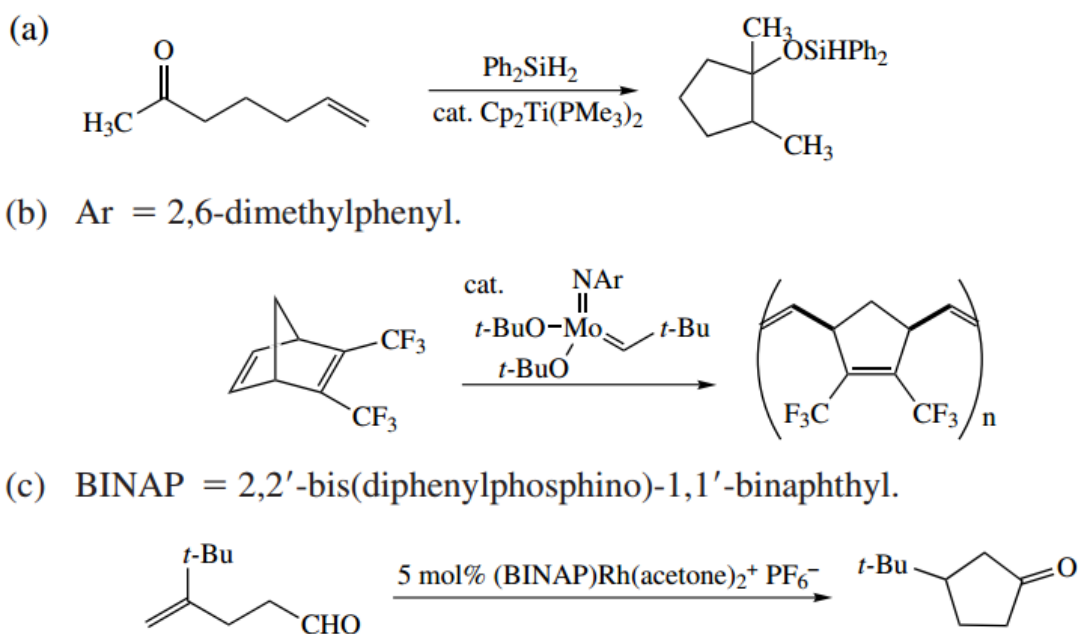


(o) This reaction is Pt-catalyzed, but its mechanism is very similar to many Pd-catalyzed reactions. *Note:* The active catalyst is a Pt(II) species, whereas H₂PtCl₆ is a Pt(IV) species (PtCl₄·2HCl).

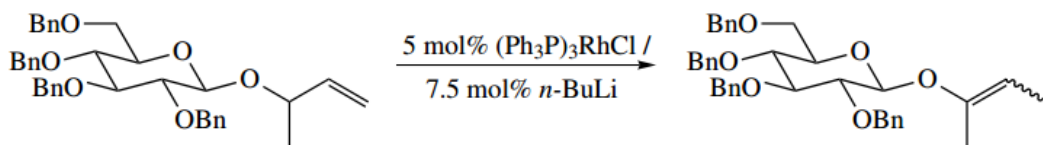




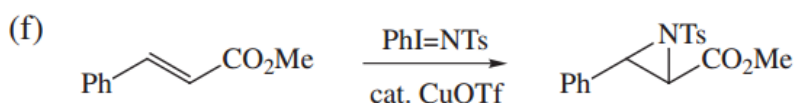
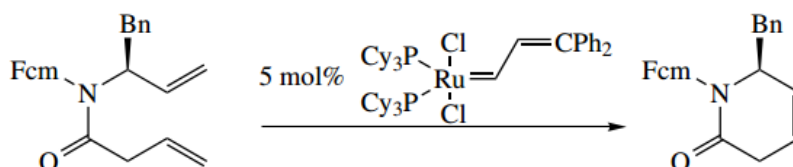
2.除了Pd之外,很多的过渡金属也能催化有机反应。为下面的金属催化的反应画出反应机理。



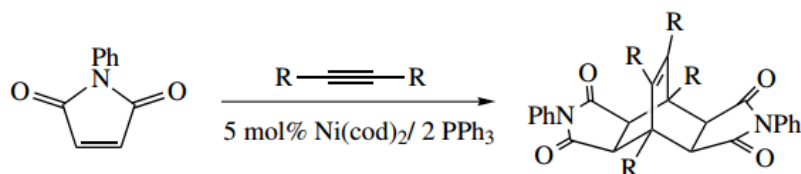
(d) BuLi is added to the Rh complex, *then* the substrate is added.



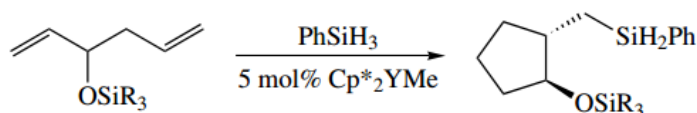
(e) Fcm = ferrocenylmethyl, a protecting group for N. Cy = cyclohexyl.



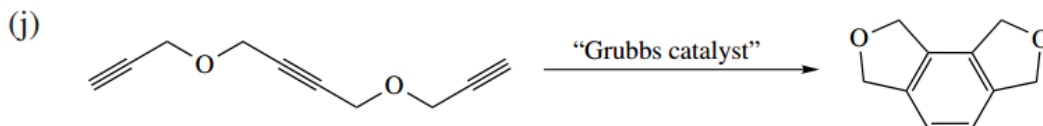
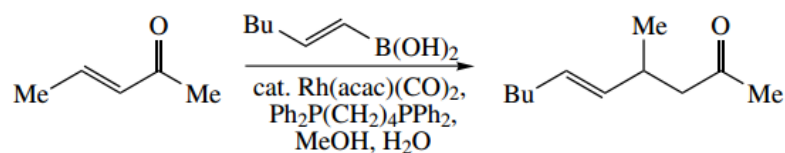
(g) R = *n*-hexyl; cod = 1,5-cyclooctadiene, a weak four-electron donor ligand.



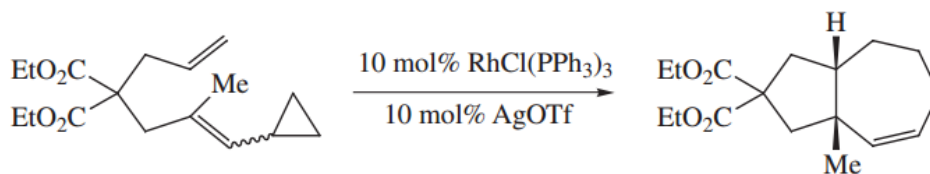
(h) Cp* = pentamethylcyclopentadienyl, C₅Me₅⁻.



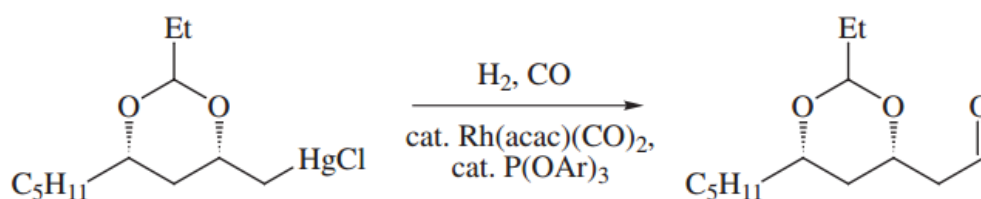
(i) acac = acetylacetonate (MeC(O)CH=C(O⁻)Me).



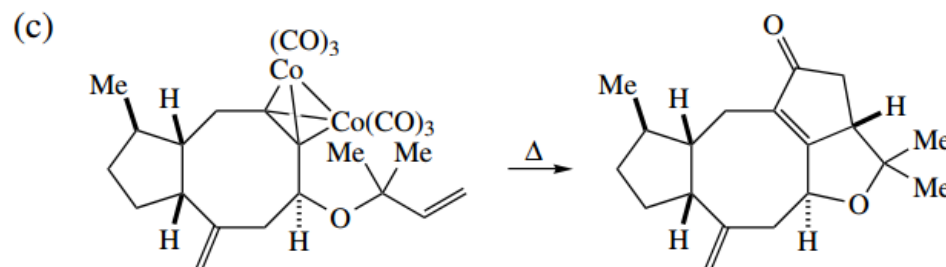
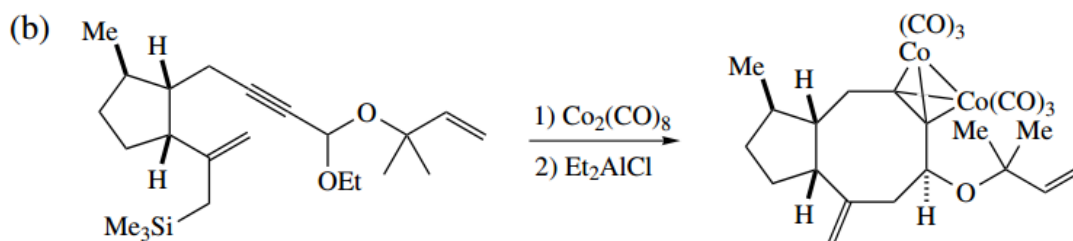
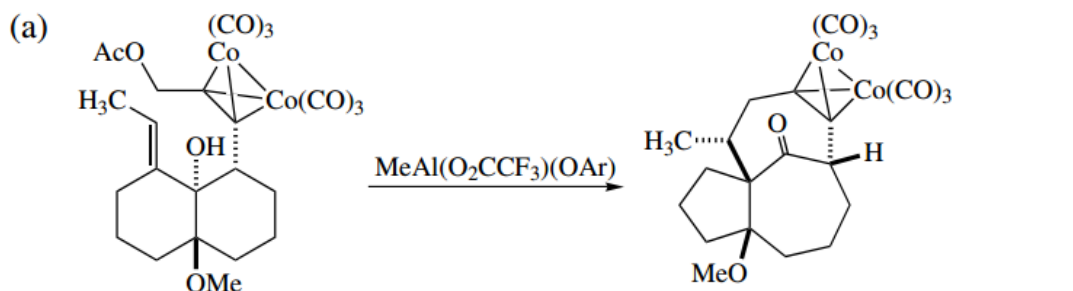
(k) The role of the AgOTf is simply to ionize the Rh-Cl bond and to make the Rh a more active catalyst.



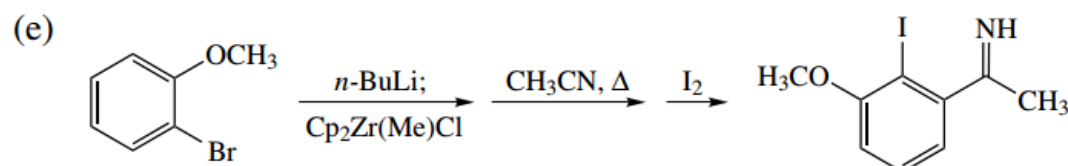
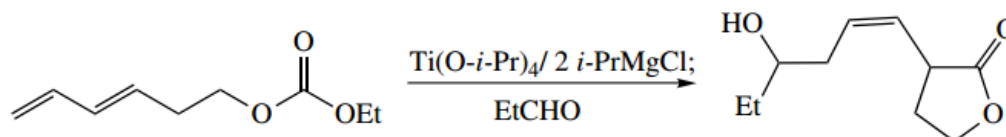
(l) acac = acetylacetonate [MeC(O)CH=C(O⁻)Me].

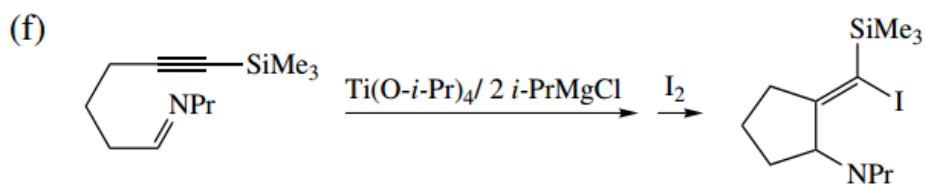


3. 金属介导的反应不如金属催化的反应那样常见，但是对于某些转化来说他们仍然是不可或缺的。为以下金属介导的反应画出反应机理。

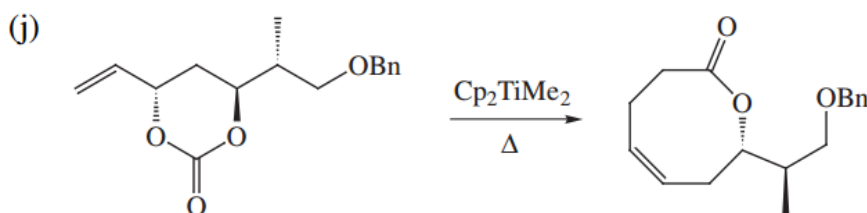
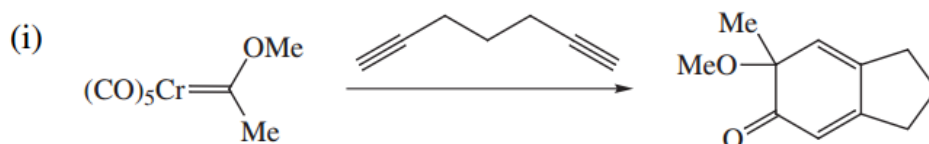
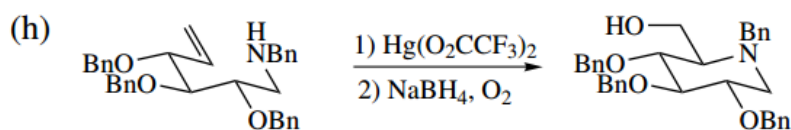
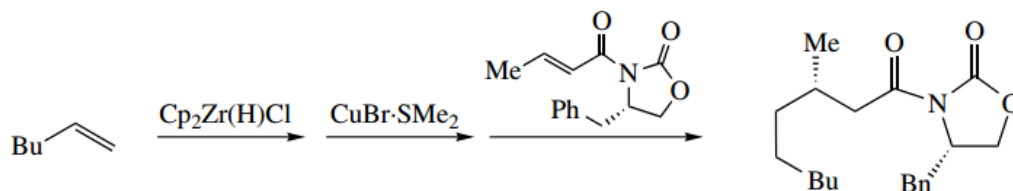


(d) The Grignard reagent reacts with the Ti complex *first*.

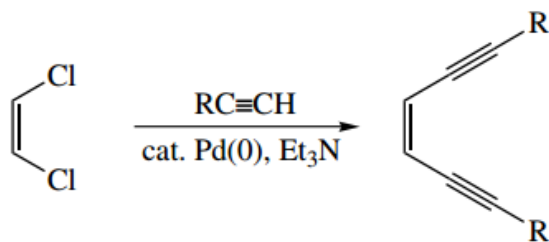




(g) $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$ is simply a more soluble form of CuBr .



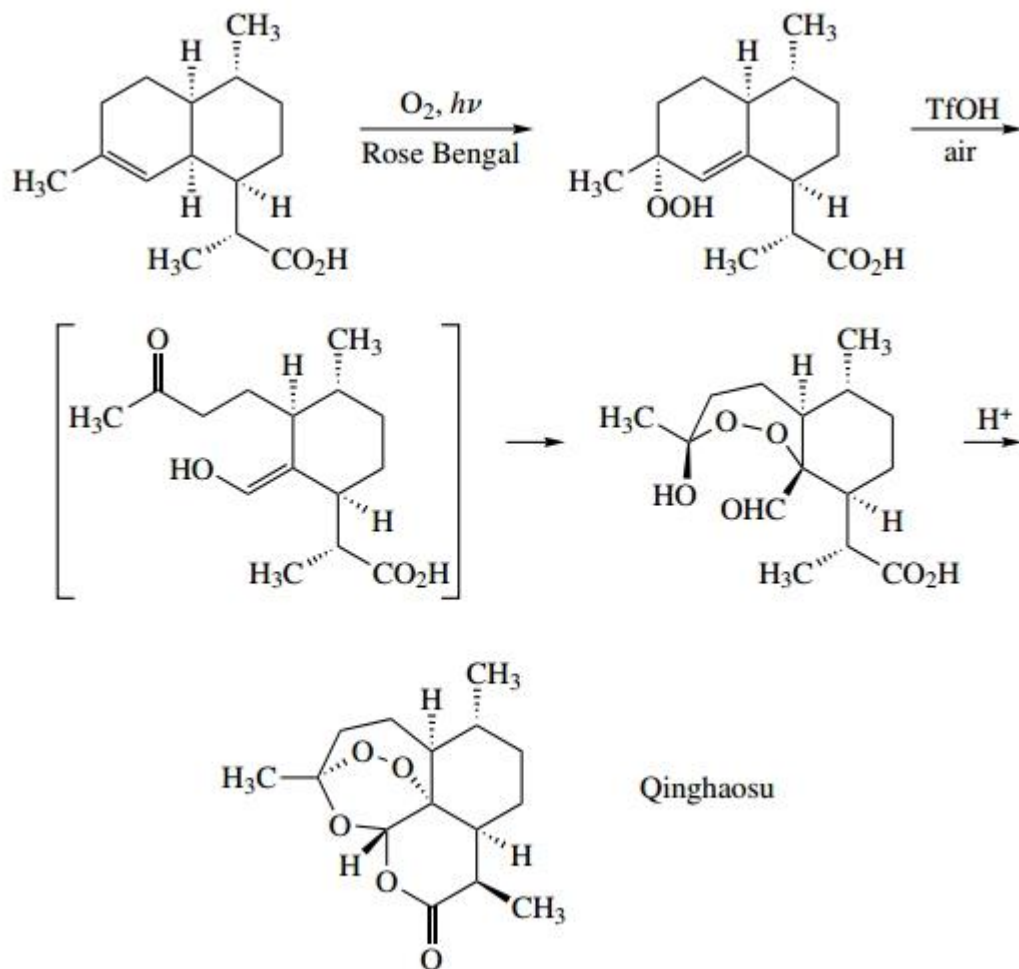
4. 在Pd催化的交叉偶联中, 烯炔或者芳基卤化物的反应性是 $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl}$ 。然而, ; 利用Sonogashira偶联的制备却常常利用cis-二氯乙烯作为底物; 如果用cis-二溴乙烯作为底物会得到很低的产率。为什么? (提示: 当双氯或者双溴化物被使用的时候, 关键的中间体可能更容易进行什么反应?)



7 综合机理问题

下面的问题涉及了从第二章到第六章的各种机理，在解决每个问题时需要先确定机理的类型，如果忘了的话请在查看第一章。

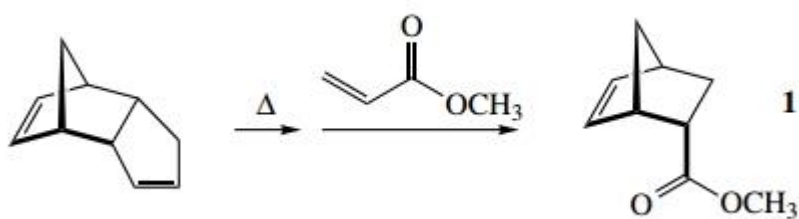
1. 解决第一章的问题 3 和问题 4.
2. 青蒿素是一种提取自中药的重要抗疟疾药物。它能有效对抗过去药物引起的有抗药性的疟疾。下面是合成的方法。



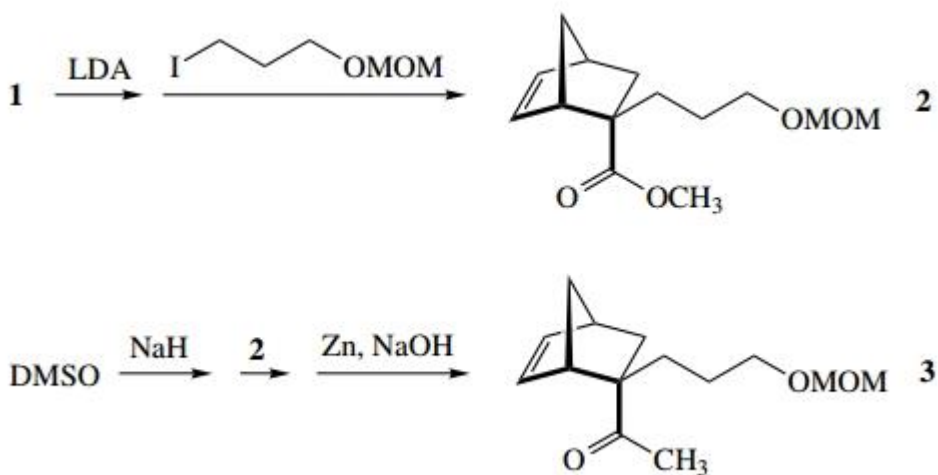
括号中的化合物是过氧化物向内过氧化物转变的中间体。在转变中氧气不是必须的。实际上，它在隔绝空气的低温中（ -20°C ）被隔离出来。当接触氧气时，会转化为内过氧化物。画出此方法中每一步的机理。所化机理要考虑之前给的信息。

3. 下面的问题基于 isocomene 的全合成，isocomene 是一种三并五元环的天然产物。

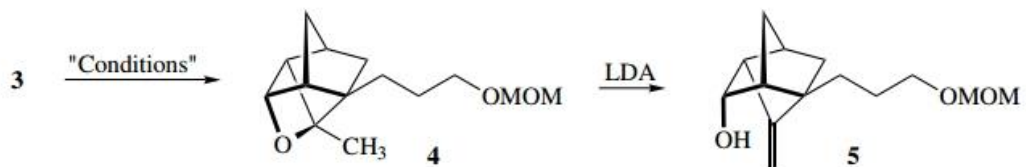
- (i) 画出得到化合物 1 的机理。
- (ii) 写出机理中涉及的周环反应，尽量详细。
- (iii) 解释第一步为什么没有对应选择性。



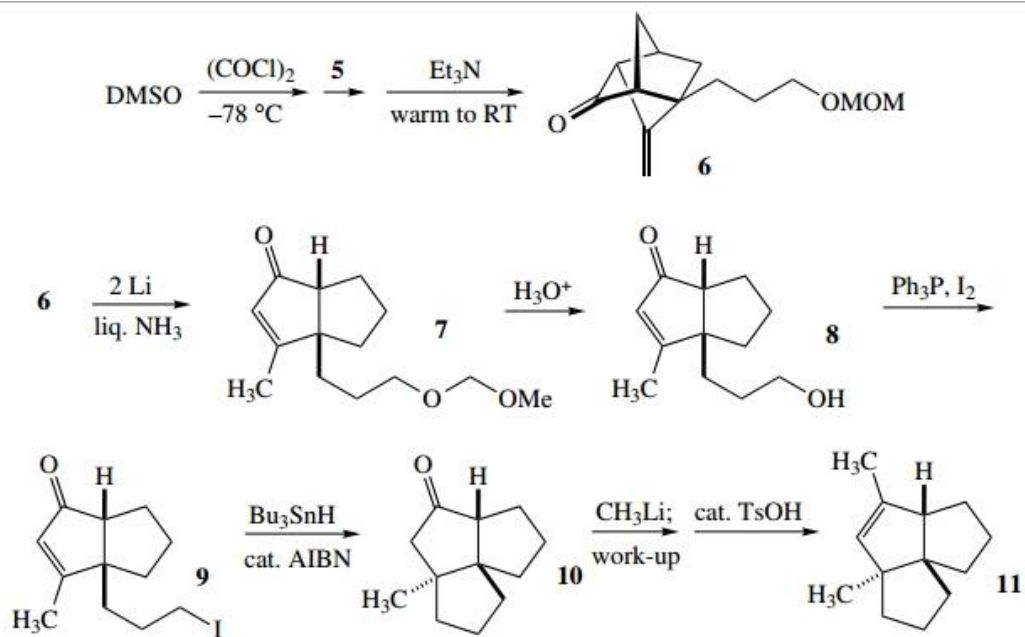
(b) 画出化合物 1 转化为 2 和 2 转化为 3 的机理。



(c) (i) 写出化合物 3 到 4 转化中涉及的周环反应的名字。
(ii) 这个反应时光激发的还是热激发的。

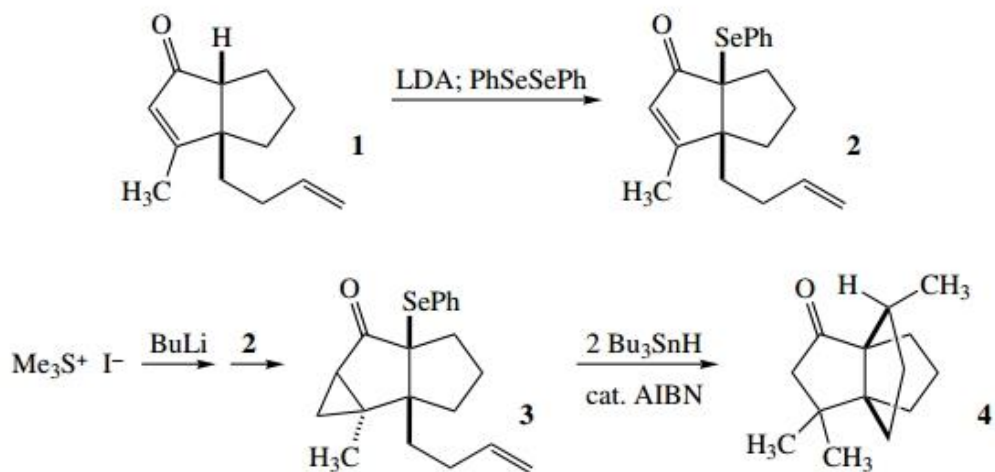


(d) 画出化合物 4 到 11 每步转化的机理。

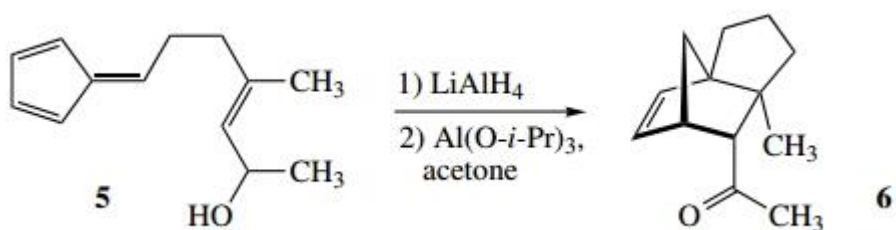


4. 制备 isocomene 的方法和及其他一些有意思的转化有关。

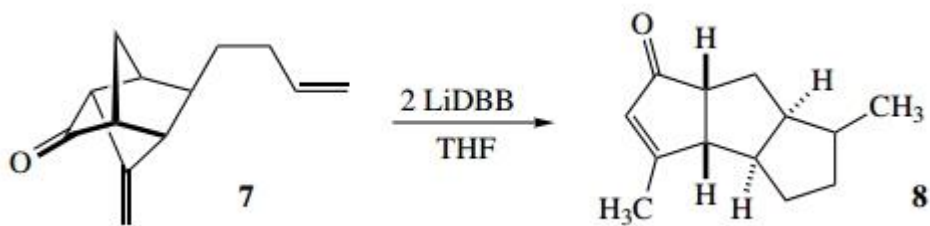
(a) 画出化合物 1 到 4 转化的每步的机理。



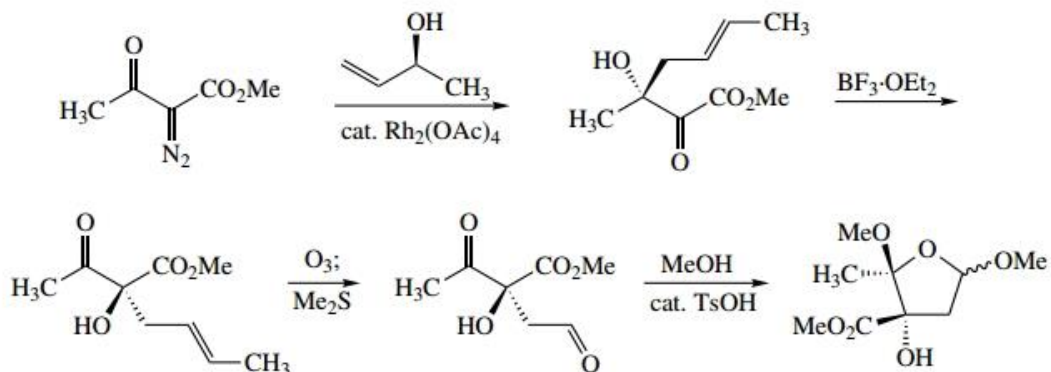
(b) 化合物 5 和 LiAlH_4 反应时得到保留羟基的中间体。中间体和 $\text{Al}(\text{O}-i\text{-Pr})_3$ 及丙酮反应时可以得到相应的酮。之后酮自发转化为化合物 6。画出 5 向中间体和酮向 6 转化的机理。



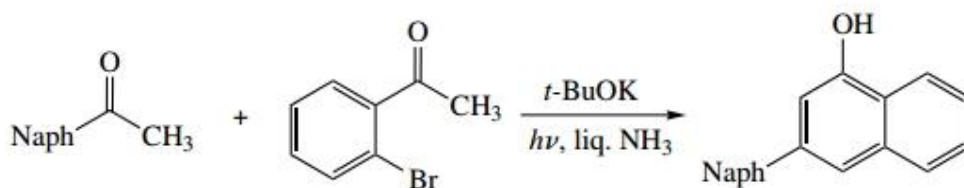
(c) 画出化合物 7 向 8 转化的机理。LIDBB 是一种提供溶解于 THF 的 Li 的化合物，可以看做是 Li。



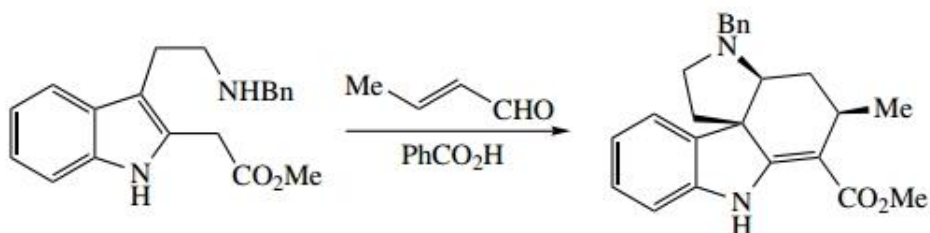
5. 画出以下合称过程中每一步的机理。



6. 下面反应有两种可行的多步机理。两种机理在键的断裂生成顺序和每一步的性质都不同。画出其中一种或都画出。



7. 画出以下反应的机理。

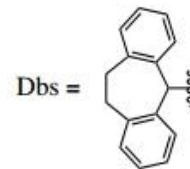
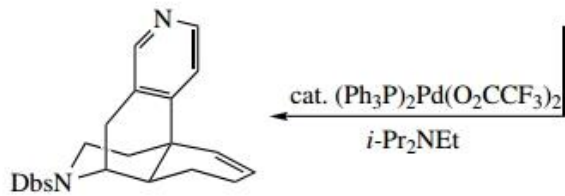
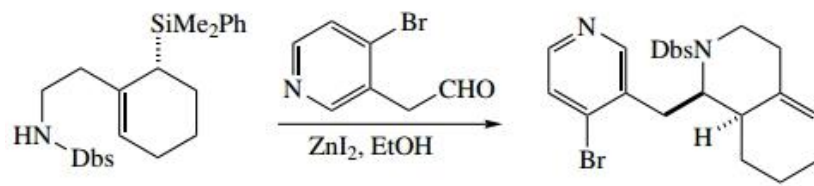


提示:

(i) 键生成的顺序很重要。

(ii) 产物中有一个先生成后发生断裂，之后又重新生成。

8. 下面的合成反应是合成吗啡类似物的关键步骤。画出每步的机理。Dbs (2,6-dibenzosuberyl) 是一种 N 保护基团。



写给讲师的序

中级有机化学课本基本分为两种。有些十分概括地讲解了有机化学,合成法,书写机理,物理有机化学,外加一些文献。另外一种则把以上内容仔细讲解。两种均有优秀的课本出版,但据我观察,仅少数教了学生如何写机理。Carey and Sundberg, *Advanced Organic Chemistry, Part A*, 4th ed. (New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2000), Lowry and Richardson's *Mechanism and Theory in Organic Chemistry*, 3rd ed. (New York: Addison Wesley, 1987), and Carroll's *Perspectives on Structure and Mechanism in Organic Chemistry* (Monterey CA: Brooks/Cole Publishing Co., 1998)等均为物理有机教材。他们教给学生如何用实验方法证实机理的合理性,而不是如何书写机理。

Smith and March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 5th ed. (John Wiley & Sons, 2001) 提供了大量机理实例,但此书的重点是合成,而且它应该算作参考书而非教材。Scudder's *Electron Flow in Organic Chemistry* (John Wiley & Sons, 1992)机理讲的很好,但它更适合作基础教材而非中级教程。Edenborough's *Writing Organic Reaction Mechanisms: A Practical Guide*, 2nd ed. (Bristol, PA: Taylor & Francis, 1997)是一本很好的自学用书,但不符合美国人的语言习惯。Miller and Solomon's *Writing Reaction Mechanisms in Organic Chemistry*, 2nd ed. (New York: Academic Press, 1999)与本书的教学方法和目的最贴近。本书提供Edenborough和Miller and Solomon外的另一个选择。

现有的课本常不能指出看似完全不同的反应基本步骤联系有多紧密,而看似十分相似的反应机理却截然不同。例如羰基化合物的亲核取代反应与芳香化合物的亲核取代在课本中常被分开讨论。尽管它们从本质上是一样的。本书,相比而言,是依机理类型而编的,而不是依照所有反应类型。这种不常见的编排结构是从 Miller 和 Solomon 那借鉴而来,更适合于教给学生如何书写合理的反应机理,或许因为机理首要的步骤大多与反应进行的条件联系更紧密而不是反应类型。

第一章讲解了如路易斯 结构式、共振式、芳香性、杂化以及酸性等十分基础的内容。它还讲了如何辨认亲核、亲电试剂和离去基团,并且提供了确定反应类型的方法以及一些需要特别说明的反应。接下来的五章考察了酸、碱催化下的极性反应、周环反应、自由基反应和过渡金属中心催化反应,并给出了经典实例和每种反应的个人见解,针对机理类问题。

本书不是物理有机化学课本!本书唯一目的是教给学生如何想出未见过反应的合理机理。大多数化学家知道,一个反应很有可能写出多种机理。例一个 S_N2 和一个单电子转移机理可以写成许多其他反应的机理,一个一步协同机理或一个两步自由基反应机理均可写为[2+2]环加成机理。为了防止以上情况,我的逻辑是学生应掌握足够多的基础反应机理,然后通过对其机理的详细分析学会修正的内容。我试图教学生自己写合理的机理,而不是教他们多种反应的“正确”机理。

本书与其他书另一个最大不同是有单独一章讲过渡多种中心催化反应。有机金属化学最近几年已经渗透于有机化学中,金属催化加氢、Stille & Suzuki 偶联、烯烃复分解这些反应机理都已经十分清楚。对于这些反应,任何一个要点脸的有机化学都会去了解的。有许多讲金属有机化学的课本讨论了它们的机理,大多数学生会拖到学业后期才去学习这些书。本书

时第一本讨论这些重要问题的有机机理书籍。

在每个章节中，我努力让学生全面认识问题，为的是向学生演示，仅仅讲解一点概念就可以把完全不同的反应统一化。这种逻辑已经产生了一些不同寻常的结论。例如，酸催化下的极性反应，质子化的羰基化合物可以描述为碳正离子，以此显示它的缺电子性，可以发生三种相同的基本反应（亲核加成、碎裂反应和重排反应）。基团正离子也用不寻常的形式书写，以强调它在 S_N1 反应中的反应性。

这个逻辑也导致本书采用了不太寻常的结构。因为它们拥有一些相同点，大多数书将 $S_{RN}1$ 反应和其它自由基反应一并讨论，而卡宾常与碳正离子一同讨论。但本书将它们放在了碱催化的协同反应中。我决定把它们安排在碱催化下的极性反应是因为本书注重于写机理的实际方法。你不可能指望学生们一看到反应就知道它有一个缺电子过渡态。正相反，机理应从起始物和反应条件出发。而且，机理的判断是从起始物和反应条件开始的。 $S_{RN}1$ 反应常常在强碱环境下进行，和许多有卡宾生成的反应一样，因此这类反应放在碱催化的极性反应。然而，虽然法乌尔斯基重排在碱性条件下发生，但算作周环反应，以此强调缩环步骤的周环性质。

立体化学就不仔细讨论了，只在伍德沃德-霍夫曼规则时会涉及较多。分子轨道理论也只是大概讲一下，在伍德沃德-霍夫曼规则时会涉及较多。在考虑立体化学和分子轨道理论前，学生必须先掌握写机理的基本原理。由于一些讲师的喜好和学生能力较好，一些讲师可能希望多讲解一些空间电子效应。

我在第一章内容的选定上十分苦恼最终决定粗略复习一些基础有机化学的内容，对普遍的错误认识做出详细讨论。路易斯结构式和推电子效应都有所涉及。我很推荐 Weeks 的一本佳作：*Pushing Electron A Guide for Students of Organic Chemistry*（第三版），让学生对推电子效应有新的认识。如果 Weeks 对学生没有太大帮助，可以参阅 Joseph M. Hornback 的《有机化学》。

我写本书时写作风格很不正式。大量使用了第二人称，甚至第一人称也用来一些。（译者注 有些译者更改了叙述角度。）原子和分子常被拟人化。本书的风格在一定程度上是由于它是从备课笔记演变而来。我仍觉得劝戒性的语句和拟人化的语句有利于学生独立思考！我清晰记得我的物理有机化学导师说：“你要是电子你会怎么办？”我还记得他讲解完后，机理问题多么容易解决。第三人称和严肃的风格有独特的作用，但如果想让学生有效掌握知识，我们就应当停止把理论说的像实在发生的现象一样，而应该吧理论描述成：目前为止，我们梳理自然现象的最好的尝试。

我没有在本书中注明参考文献有以下几个原因。原始文献有许多反应，但机理几乎不写，就算有也比较粗略，许多细节被省略了。再说来，本书不是教学生写“正确”的机理，而是以基本理论和基本反应类型为基础用现有知识写出合理机理。在我看来参考文献没有什么有价值的教学帮助。在书的最后给出了一些如何找到机理相关知识的指导。除了过度金属催化反应外，剩下章节的内容都可以在一个学期的课程内讲完。

本书第二版改正了 2 个主要错误（芳香重氮阳离子的取代反应机理和维悌息反应发生的原因）和一些小的错误。第五章自由基取代反应分为链反应与非链反应两部分。不再将过

渡金属中心催化反应分开写，并增加了习题。在有些章增加了些内容。斜体部分内容，尤其是常见错误提醒更加简略。

我要感谢肯塔基大学的学生和同事，感谢全国乃至全世界的读者对第一版的热情支持和他们的积极响应。希望新版仍可获好评。

罗伯特.B.格罗斯曼

写于肯塔基洲，列克星顿

2002年1月