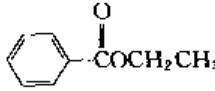
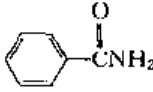
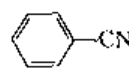


续表

化 合 物	普通命名法	IUPAC 命名法	熔点/°C	沸点/°C
乙酸戊酯 $\text{CH}_3\text{CO}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	amyl acetate	pentyl acetate acetic acid pentyl ester(CA)	-78	142
苯甲酸乙酯 	ethyl benzoate	ethyl benzoate benzoic acid ethyl ester(CA)	-34	213
甲基丙烯酸甲酯 $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{COOCH}_3$	methyl methacrylate	methyl 2-methylpropenoate 2-methyl propenoate acid methyl ester(CA)	-50	100
甲酰胺 HCONH_2	formamide	formamide	2.5	200 分解
乙酰胺 CH_3CONH_2	acetamide	acetamide	81	222
丙酰胺 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CONH}_2$	propionamide	propanamide	79	213
N,N-二甲基甲酰胺 $\text{HCN}(\text{CH}_3)_2$	N,N-dimethyl formamide	N,N-dimethyl formamide		153
苯甲酰胺 	benzamide	benzamide	130	290
乙腈 CH_3CN	acetonitrile	acetonitrile		81
苯甲腈 	benzonitrile	benzonitrile	-10	70

羧酸衍生物的反应

羧酸衍生物的反应有很多共同之处,其反应机理也大致相同,只是在反应活性上有所差别,下面首先讨论一些共有的性质,然后分别讨论各自独特的反应。关于酯缩合的内容参见 15.7。

14.3 酰基碳上的亲核取代反应

14.3.1 酰基碳上亲核取代反应的概述

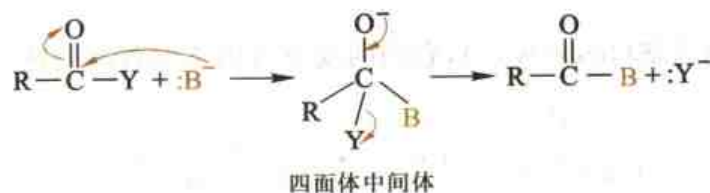
羧酸衍生物的亲核取代反应可表达如下:



反应的结果是酰基碳上的一个基团被亲核试剂所取代,因此这类反应称之为酰基碳(acyl

carbon)上的亲核取代反应。

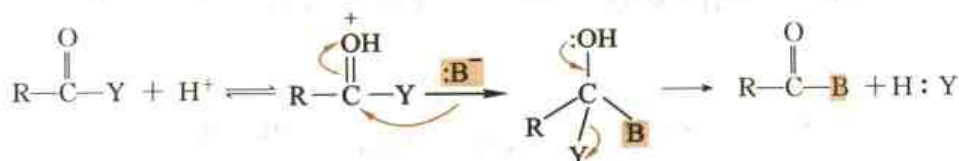
此类亲核取代可以在碱催化的条件下进行。碱催化下的反应机理如下所示:



反应分两步进行,首先是亲核试剂在羰基碳上发生亲核加成,形成四面体中间体(tetrahedral intermediate),然后再消除一个负离子,总的结果是取代。由于第一步反应是亲核加成,而形成的是一个带负电荷的四面体中间体,因此原料中羰基碳的正电性越大,其周围的空间位阻越少,越有利于反应的进行。第二步消除反应决定于离去基团的性质,越易离去的基团,反应越易发生。在羧酸衍生物中,基团离去能力的次序是

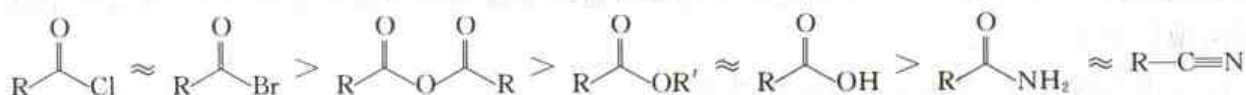


此类亲核取代反应也可以在酸催化下进行,酸催化下的反应机理表述如下:



首先是羰基氧的质子化(protonation)。羧酸衍生物的羰基氧具有碱性,酸的作用就是通过羰基氧的质子化,使氧带有正电荷,从而吸引羰基碳上的电子,使碳更具正电性。接着,亲核试剂对活化的羰基进行亲核加成,得到四面体中间体。最后发生消除反应生成产物。

绝大多数羧酸衍生物,是按上述机理进行亲核取代反应的。综合亲核加成及消除二步,不管是酸催化还是碱催化的机理,羧酸衍生物亲核取代的反应性顺序是:

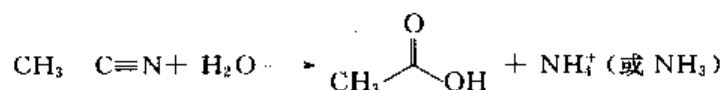
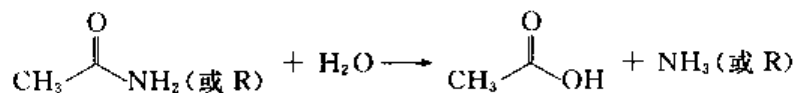
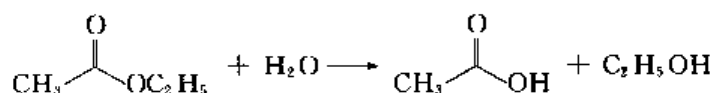
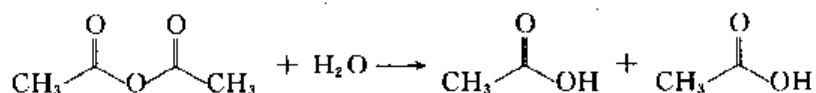
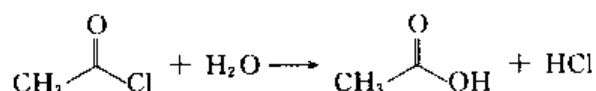


习题 14-1 根据下面提供的数据,将下列化合物按碱性强弱排列成序,并通过对其结构的分析来阐明排序的合理性。

化合物	$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$	$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$	$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OC}_2\text{H}_5$	$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$	$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H}$	$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{Cl}$
共轭酸的 $\text{p}K_{\text{a}}$	0	-6.1	-6.5	-7.2	≈ -8	≈ -9

14.3.2 羧酸衍生物的水解——形成羧酸

羧酸的衍生物都能水解(hydrolysis), 它们的反应可用下面各式表达。



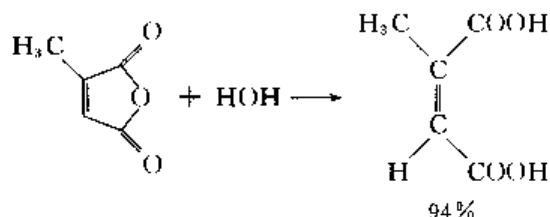
1. 酰卤的水解

在羧酸衍生物中, 酰卤水解速率很快, 低分子酰卤水解很猛烈, 如乙酰氯在湿空气中会发烟, 这是因为乙酰氯水解产生盐酸之故。相对分子质量较大的酰卤, 在水中溶解度较小, 反应速率很慢, 如果加入使酰卤与水都能溶的溶剂, 反应就能顺利进行, 因为卤离子是很好的离去基团, 水作为亲核试剂, 在多数情况下, 不需催化剂帮助即可进攻酰羰基碳以发生水解反应, 在有些情况下, 需要碱做催化剂。

酰卤由羧酸合成, 因此水解反应用处很少。

2. 酸酐的水解

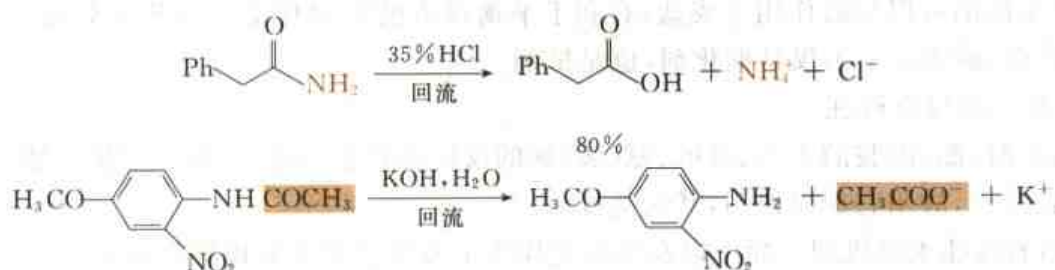
酸酐可以在中性、酸性、碱性溶液中水解, 酸酐不溶于水, 在室温水解很慢, 如果选择一合适的溶剂使成均相, 或加热使成均相, 不用酸碱催化, 水解也能进行, 如甲基丁烯二酸酐用理论量水加热至均相, 放置、固化, 得 2-甲基顺丁烯二酸:



3. 酰胺的水解

酰胺在酸或碱催化下可以水解为酸和氨(或胺), 反应条件比其它羧酸衍生物的强烈, 需要强

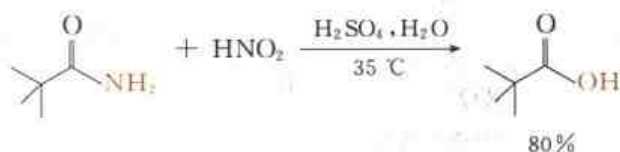
酸或强碱以及比较长时间的加热回流：



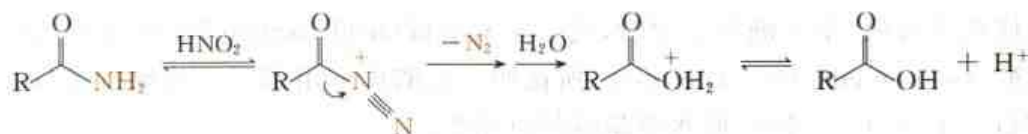
酸催化时,酸的作用除使酰胺的羰基质子化外,还可以中和平衡体系中产生的氨或胺,使它们成为铵盐,这样可使平衡向水解方向移动。碱催化是 OH^- 进攻羰基碳,同时将形成的羧酸中和成盐。

这个反应与酯一样,亦可用于鉴定酰胺,即通过酰胺水解,根据所得羧酸及氨(或胺),来判断酰胺的结构。

有些酰胺有空间位阻,较难水解,如果用亚硝酸处理,可以在室温水解得到羧酸,产率较高:

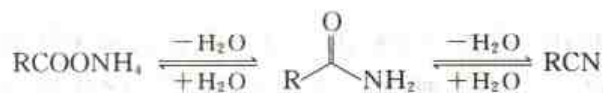


反应过程首先由 HONO 中的 NO^+ 与 $-\text{NH}_2$ 反应得 $-\text{N}=\text{N}^+$ (参看 17.8/1, 18.8.1),然后 N_2 离去,酰基正离子与 H_2O 结合,再失去质子得羧酸:



4. 腈的水解

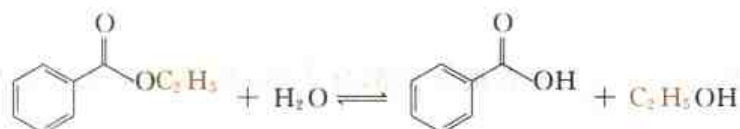
腈在酸或碱作用下加热,可水解为羧酸(参看 14.3.2)。酰胺加一分子水成为羧酸的铵盐,失一分子水即变为腈,它们之间的关系为



小心控制反应条件,可使腈水解为酰胺。

5. 酯的水解

酯水解产生一分子羧酸和一分子醇:



这是酯化反应的逆反应,因此酯水解反应最后也达到平衡。酯的水解比酰氯、酸酐困难,故需要

酸或碱催化,一般常用碱作催化剂,因为 OH^- 是较强的亲核试剂,容易与酯羰基碳发生亲核反应,而且产生的酸可以与碱作用生成盐,有利于平衡反应的正向移动。因此碱催化时,碱的用量要比1 mol多,碱实际上不仅是催化剂,也是试剂。

6. 酯水解的反应机理

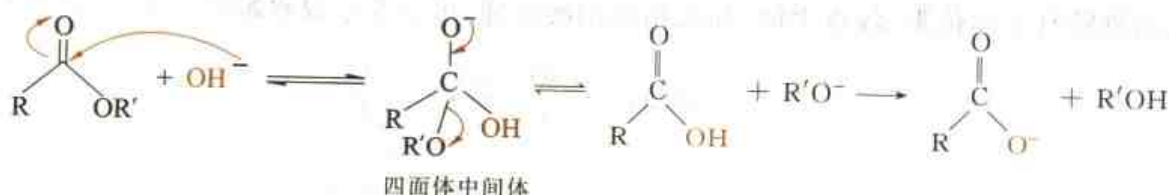
酰卤、酸酐、酯、酰胺的水解、醇解、氨(胺)解的反应机理很多是类似的,对酯水解的反应机理研究得比较深入,故用它加以说明,其它类推。

(1) 酯的碱性水解机理 酯可以在碱催化作用下发生水解生成羧酸盐和醇。



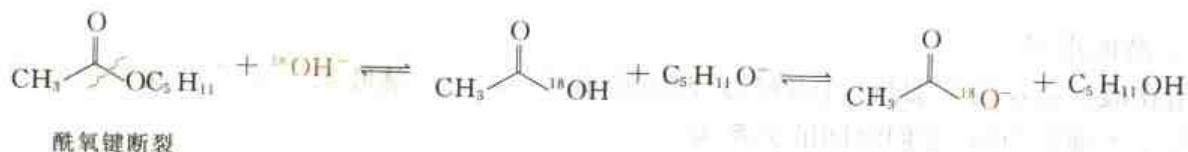
油脂在碱性条件下水解,生成脂肪酸(fatty acid)的钠(或钾)盐及甘油。日常用的肥皂就是高级脂肪酸的钠盐(参见14.15.4),所以油脂的碱性水解也称为皂化反应(saponification)。

酯的碱性水解是通过亲核加成-消除机理(nucleophilic addition-elimination mechanism)完成的,具体过程如下:

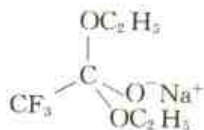


OH^- 先进攻酯羰基碳发生亲核加成,形成四面体中间体,然后消除 OR' ,这两步反应均是可逆的,在四面体中间体上消除 OH^- ,得回原来的酯;消除 OR' ,可以得羧酸。但由于该反应是在碱性条件下进行的,生成的羧酸可以和碱发生中和反应,从而移动了平衡。

上述反应机理表明,酯在碱性水解时,发生了酰氧键(acyl-oxygen bond)断裂,这一点已被同位素标记实验(isotope labeling experiment)所证明。乙酸戊酯用 H_2^{18}O 在碱性条件下水解,结果得到的羧酸负离子中有 ^{18}O ,这说明水解是酰氧键断裂:

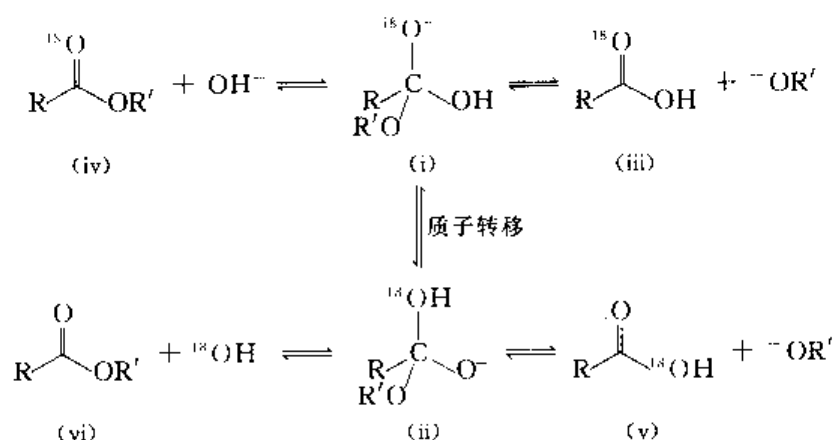


酯的碱性水解也是按四面体中间体机理进行的。这一点已被很多实验证明。其中一个证据是三氟代乙酸乙酯与乙氧基负离子在正丁醚中形成一个四面体化合物,这已从红外光谱中得到了证实。



另外一个证据是用 $\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}'$ 在普通水中部分水解,然后测定未水解酯中 ^{18}O 的含量,发现


酯中 ^{18}O 含量减少,即存在没有 ^{18}O 的酯。这个现象,可以从形成四面体中间体来解释:



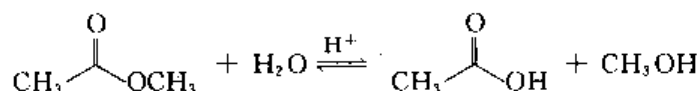
中间体(i)既可消除 $^-\text{OR}'$ 得到羧酸(iii),又可消除 OH^- 恢复为原来的酯(iv),同时中间体(i)的OH上的质子可以转移到另一个氧上得到(ii),这是一个交换反应(exchange reaction)。(ii)与(i)一样,可以同样的速率消除 $^-\text{OR}'$,得到羧酸(v),又可消除 ${}^{18}\text{OH}^-$ 得到酯(vi), (ii) ${}^{18}\text{OH}$ 上的质子也可以转移得到(i)。由于存在这些可逆反应及交换反应,因此在未水解的酯中,存在两种酯即(iv)与(vi),在(vi)中已没有 ${}^{18}\text{O}$,故在分析未水解酯中发现 ${}^{18}\text{O}$ 的含量降低,这是由于形成四面体中间体进行质子转移的结果。

碱性水解反应过程中形成一个四面体中间体的负离子,并且比较拥挤,因此可以预见,羰基附近的碳上有吸电子基团可以使负离子稳定而促进反应,空间位阻越小,越有利于加成反应,这些预见从表 14-2 中一系列化合物反应的相对速率得到证实。当羧酸的 α 碳上存在吸电子基团氯时,反应速率较未取代的加快 290 倍,吸电子基团越多,吸电子能力越强,反应速率就越快。同时可以看到,羧酸的 α 碳上空间位阻越大,或酯基中与氧连接的烷基碳上取代基越多,反应速率也就越慢。

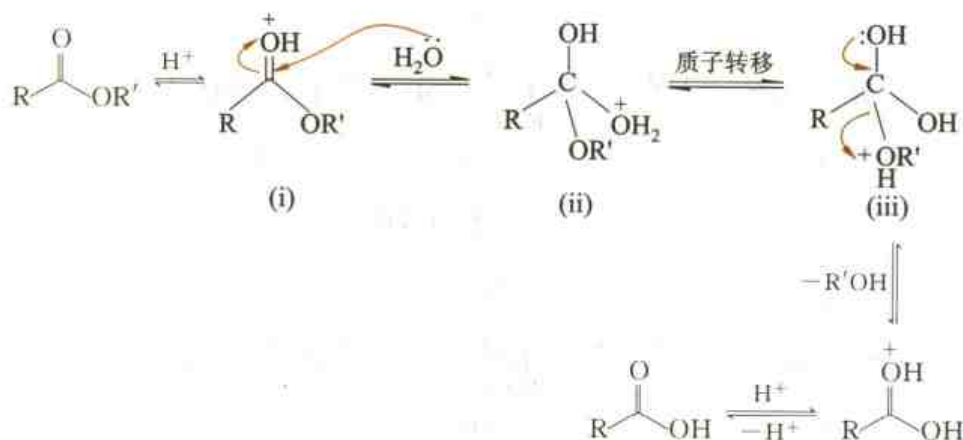
表 14-2 电子效应及空间效应对酯碱性催化水解反应速率的影响

RCOOC ₂ H ₅ H ₂ O, 25 °C		RCOOC ₂ H ₅ 87.8%ROH, 30 °C		CH ₃ COOR 70%丙酮, 25 °C	
R	相对速率	R	相对速率	R	相对速率
CH ₃	1	CH ₃	1	CH ₃	1
CH ₂ Cl	290	CH ₃ CH ₂	0.470	CH ₃ CH ₂	0.431
CHCl ₂	6130	(CH ₃) ₂ CH	0.100	(CH ₃) ₂ CH	0.065
CH ₃ CO	7200	(CH ₃) ₃ C	0.010	(CH ₃) ₃ C	0.002
CCl ₃	23150	C ₆ H ₅	0.102		0.042

(2) 酯的酸性水解机理 酯水解亦可在酸性条件下进行:



经同位素方法证明,酸催化水解也是酰氧键断裂,反应是按下列机理进行的:



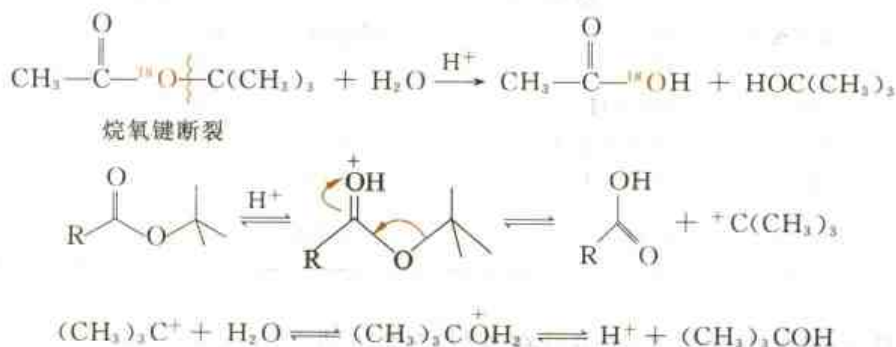
反应关键一步是水分子进攻质子化的酯(i), 质子化后的酯亲电能力非常强, 它与亲核能力不太强的水反应较未质子化的酯快, 形成了四面体正离子(tetrahedral cation)的中间体(ii), (ii)经质子转移成为(iii), (iii)消除醇, 再消除质子得到羧酸, 这是一个可逆反应, 由于在反应中存在大量水, 因此可以使反应趋向完成。

与碱水解对比, 在酸水解反应中, 极性基团对水解速率也是有影响的, 但是影响不如在碱水解中大, 这是因为给电子基团对酯的质子化有利, 但不利于水分子的亲核进攻。空间位阻也影响酯的水解, 例如 CH_3COOR 在盐酸溶液中在 $25\text{ }^\circ\text{C}$ 时水解的相对速率是:

R	CH_3	CH_2CH_3	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	C_6H_5	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
相对速率	1	0.97	0.96	0.69	0.53

比较这些基团的相对速率可以看出, 基团的空间位阻越大, 反应速率越慢。上述的酸催化酰氧键断裂机理适用于 1° 醇酯和 2° 醇酯的酸性水解。

(3) 3° 醇酯的酸性水解机理 同位素跟踪实验证明, 3° 醇酯在酸催化下水解是经 **烷氧键** (alkyl-oxygen bond) 断裂的机理进行的, 得到的是没有 ^{18}O 的三级醇。



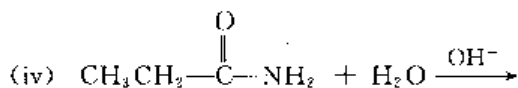
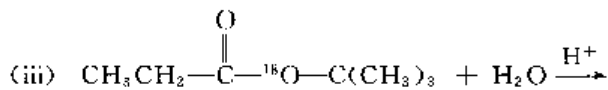
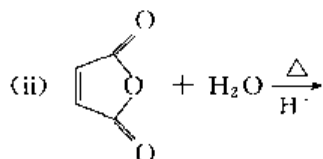
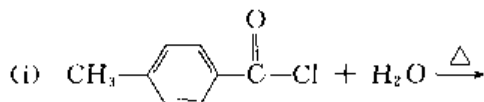
这是一个酸催化后的 $\text{S}_{\text{N}}1$ 过程, 中间首先形成碳正离子而放出羧酸, 碳正离子再与水结合成醇。三级醇的酯化, 是它的逆向反应。由于 $^+\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 易与碱性较强的水结合, 而不易与羧酸结合, 故易于形成三级醇而不利形成酯, 因而三级醇酯化产率很低。

酯水解反应在油脂工业上非常重要, 很多天然存在的脂肪、油或蜡, 常需用水解方法得到相应的羧酸。

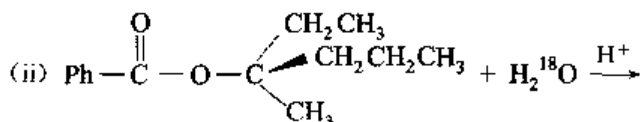
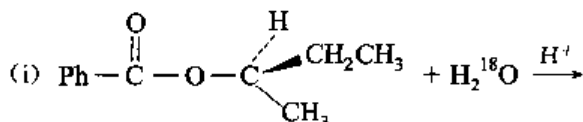
酯的水解反应可用于分析酯的结构, 通过水解得到酸和醇, 然后鉴定所得酸和醇的结构, 就

可得知酯的结构。

完成下列反应：



完成反应式并写出合理的反应机理。



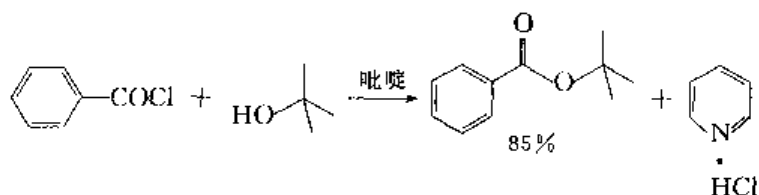
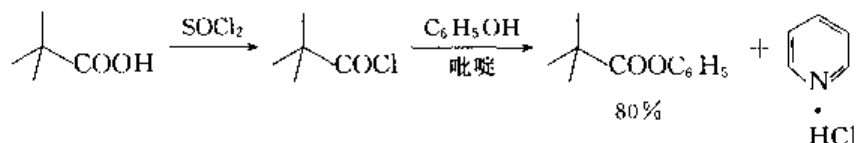
写出 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CN}$ 在酸催化及碱催化下水解的反应机理。

14.3.3 羧酸衍生物的醇解 —— 形成酯

羧酸衍生物的醇解(alcoholysis)是合成酯的重要方法。

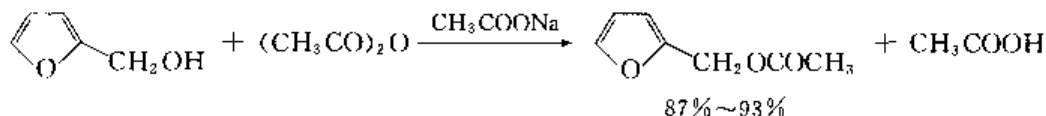
1. 酰卤的醇解

酰卤很容易醇解。用羧酸经过酰氯再与醇反应成酯,虽然经过两步,但结果往往比直接酯化好。对于反应性弱的芳香酰卤、有空间位阻的脂肪酰卤,对于三级醇或酚,促进反应进行的方法是在氢氧化钠或三级胺如吡啶、三乙胺、二甲苯胺等存在下反应,能得到较好的结果,碱的功能一方面是中和产生的酸,另一方面可能也起了催化作用:

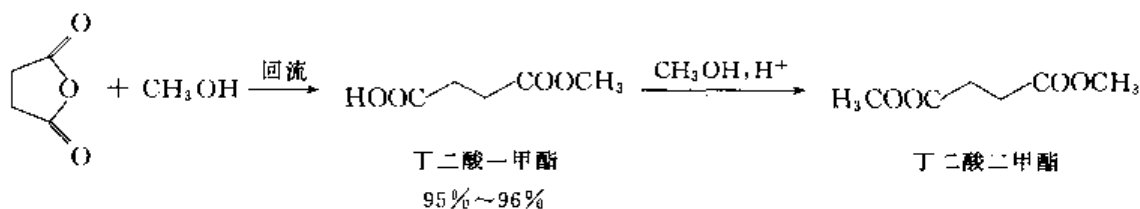


2. 酸酐的醇解

酸酐和酰卤一样,也很容易醇解。酸酐醇解产生一分子酯和一分子酸,因此是常用的酰化试剂(acylation agent)。

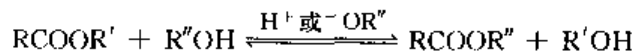


环状酸酐(cyclic acid anhydride)醇解,可以得到分子内具有酯基的酸,具有酯基的酸如欲进一步酯化,需用一般酯化条件,即用酸催化才能进行:

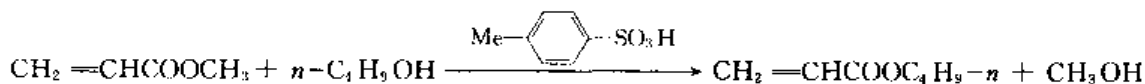


3. 酯的醇解

酯中的 OR' 被另一个醇的 OR'' 置换,称为酯的醇解,反应需在酸(盐酸、硫酸或对甲苯磺酸等)或碱(烷氧负离子)催化下进行:

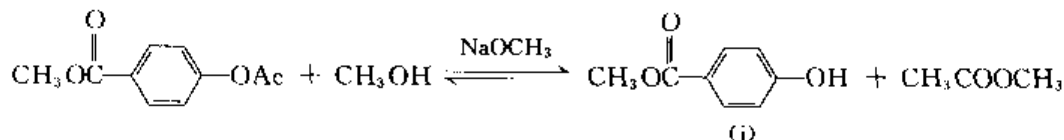


这是从一个酯转变为另外一个酯,因此也称为酯交换反应(ester exchange)。这是一个可逆反应,为使反应向右方进行,常用过量的所希望形成酯的醇,或将反应中产生的醇除掉,反应机理与酯的酸催化或碱催化水解机理类似,酯交换反应常用于将一种低沸点醇的酯转为一种高沸点醇的酯,例如:



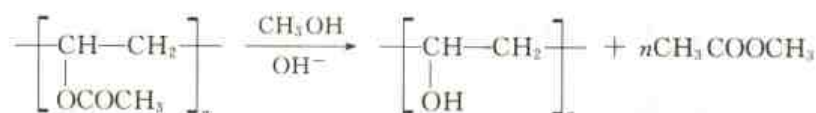
在反应过程中尽快把产生的甲醇除掉,使反应顺利进行。

酯交换反应可用于二酯化合物的选择性水解,例如一个二酯化合物,要水解掉一个酯基而保存另一个酯基,用一般方法不易办到,而用酯交换方法,就可顺利达到目的,例如:



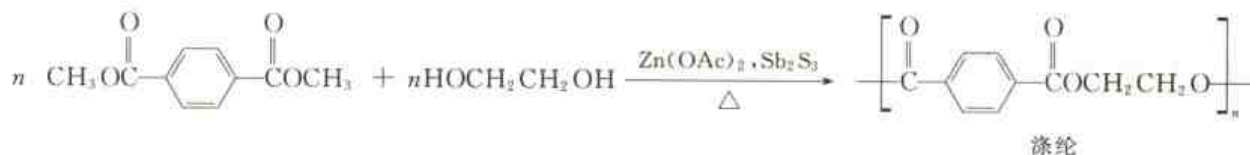
上面的反应要去掉乙酰基而保存甲酯基,可用小量甲醇钠做催化剂,使用大量甲醇,进行交换反应,甲酯在进行交换反应中,仍得到甲酯,而(i)可以被甲醇交换下来,由于使用大量的甲醇,可以使反应接近于完全。

又如维尼纶(vynilon)的中间产物聚乙酸乙烯酯(或称聚醋酸乙烯)不溶于水,因此不能在水溶液中进行水解,可以用过量甲醇在碱催化下进行交换反应:



乙酰基变为乙酸甲酯,而聚乙烯醇就游离出来。

酯交换反应在工业上的另一个重要应用是涤纶(terylent)的合成,涤纶是由对苯二甲酸与乙二醇缩聚(condensation polymerization)制得,但这个反应,对于对苯二甲酸纯度要求很高,而合成的对苯二甲酸不能达到要求,且很难提纯,因此通过做成它的甲酯再分馏提纯,提纯后的对苯二甲酸二甲酯与乙二醇共熔,然后在催化剂作用下通过酯交换反应而得到聚酯(polyester)——涤纶:



现在可以制得比较纯的对苯二甲酸,因此涤纶可以直接用对苯二甲酸与乙二醇缩聚制得,但上述方法目前仍在使用。

4. 酰胺的醇解

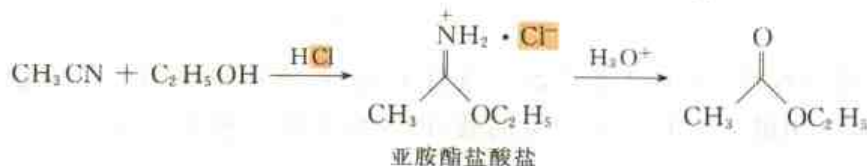
酰胺在酸性条件下醇解为酯:



也可用少量醇钠在碱性条件下催化醇解。

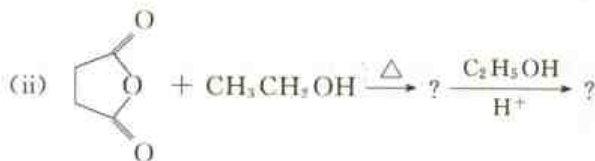
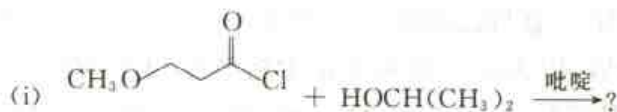
5. 腈的醇解

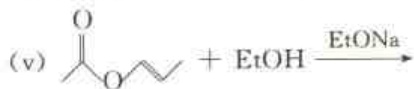
腈在酸性条件下(如盐酸、硫酸)用醇处理,也可得到羧酸酯,例如:



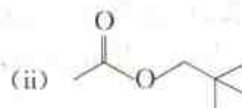
中间先生成亚胺酯的盐,如在水条件下,可以分离得到。如有水存在时,则可以直接得到酯。

习题 14-5 完成下列反应,写出主要产物:





习题 14-6 请用不超过 4 个碳的有机化合物为原料合成:



14.3.4 羧酸衍生物的氨(胺)解——形成酰胺

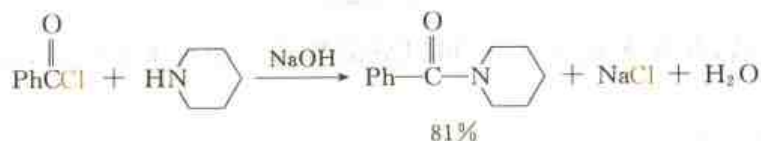
羧酸衍生物的氨(胺)解(ammonolysis)是制备酰胺的常用方法。

1. 酰卤的氨(胺)解

酰氯很容易与氨、一级胺或二级胺反应形成**酰胺**。例如酰氯遇冷的氨水即可进行反应,因为氨的亲核性比水强:



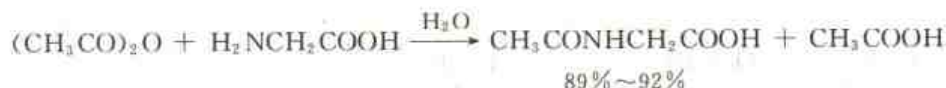
如用酰氯与胺进行反应,反应通常在碱性条件下进行,常用的碱有氢氧化钠、吡啶、三乙胺、*N,N*-二甲苯胺等,所用碱可中和反应产生的酸,以避免消耗与酰氯反应的胺:



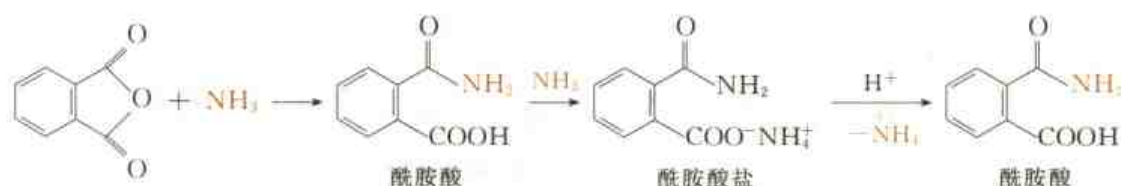
酰化(acylation)反应最常用的酰化试剂是苯甲酰氯与乙酰氯。对于芳香酰氯与 α 碳上有位阻的脂肪酰氯,可以在 NaOH 的水溶液中进行反应,因为这些酰氯在水中溶解度很小,而 NaOH 溶于水,反应体系为二相,酰氯不易被水解,胺与酰氯反应,产生的 HCl 被 NaOH 中和。

2. 酸酐的氨(胺)解

常用的酸酐是乙酸酐,与乙酰氯相比较,乙酸酐较不易水解。有些反应物易溶于水,氨(胺)解可以在水中进行,因为胺比水的亲核性大得多,如



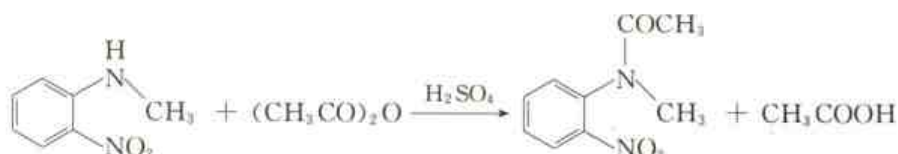
环状酸酐与氨反应,可以开环得到酰胺酸(amic acid)。酰胺酸与体系中未反应的氨形成酰胺酸盐,经无机酸酸化又得到酰胺酸。



反应若在高温下进行,则产物是酰亚胺(imide)。

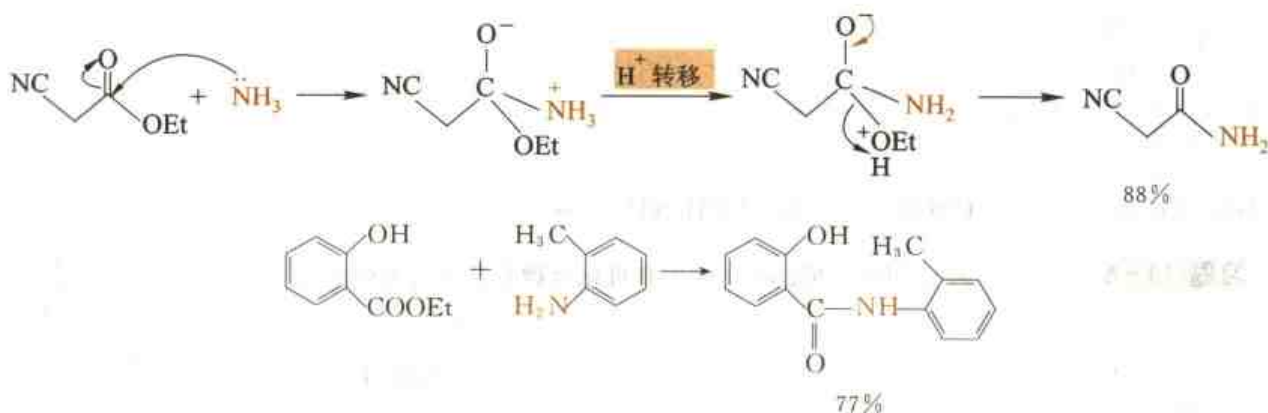


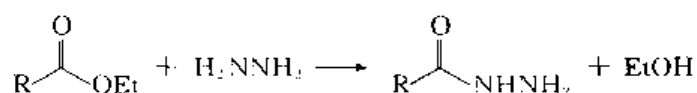
酯酐与胺反应,除产生酰胺外,还有一分子羧酸,因此反应中经常加入三级胺,以中和反应产生的酸。酸酐与胺反应,主要用于各种胺特别是芳香一级胺或二级胺的乙酰化,反应可以在中性条件下或在少量酸或碱催化下进行。



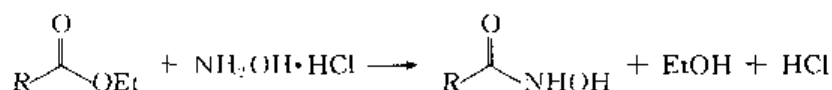
3. 酯的氨(胺)解

酯可以与氨或胺反应形成酰胺,这叫做酯的氨解或胺解。这些氨或胺,本身作为亲核试剂,进攻酯羰基碳。肼和羟氨等胺的衍生物亦能与酯发生反应:





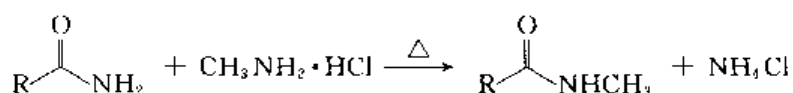
酰肼



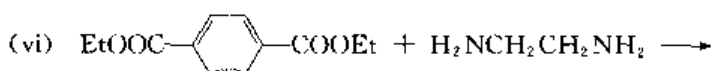
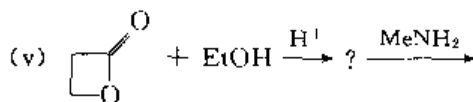
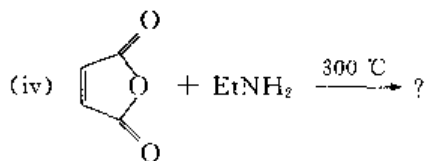
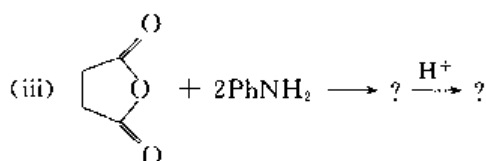
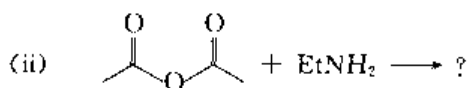
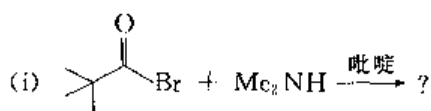
N-羟基酰胺

4. 酰胺的氨(胺)解

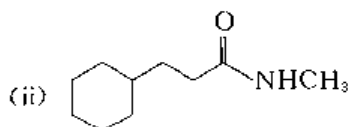
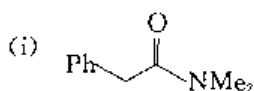
酰胺与氨(胺)反应,可以生成一个新的酰胺和一个新的胺,因此该反应也可以看作是酰胺的交换反应,例如:

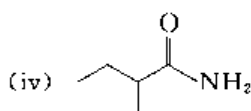
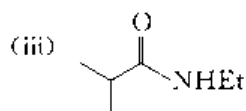


完成下列反应式,写出主要产物:



选用苯、环己酮和不超过两个碳的有机化合物和合适的无机试剂为原料制备下列化合物。

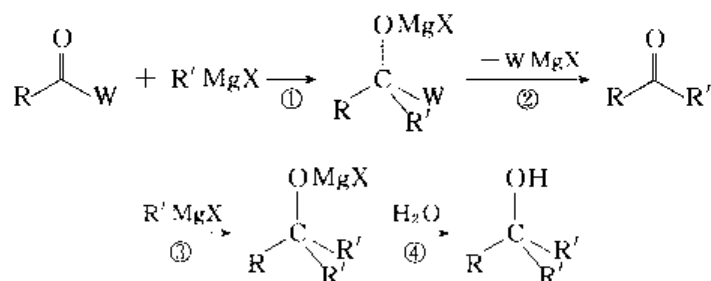




14.4 羧酸衍生物与有机金属化合物的反应

1. 一般过程

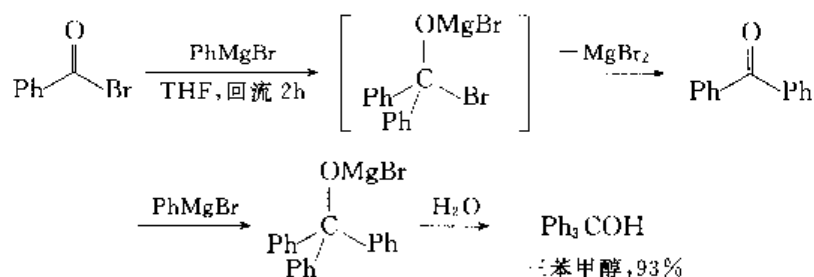
羧酸衍生物与有机金属化合物反应一般经历下面的过程：



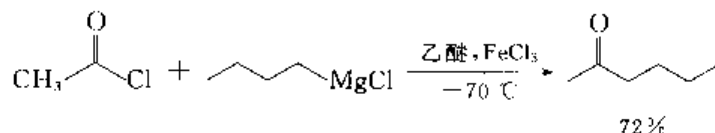
①、②、③步反应是在同一体系中完成的。

2. 酰卤与有机金属化合物反应

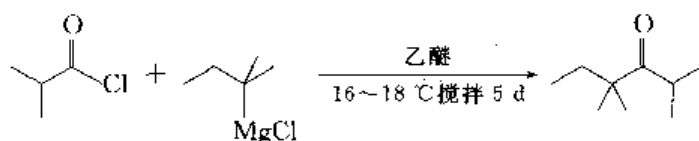
(1) 与格氏试剂、有机锂化合物反应 格氏试剂或有机锂化合物与酰卤反应得酮，但酮很易进一步反应得三级醇，因此酮的产率很低，若用 2 mol 以上的格氏试剂，主要产物为三级醇：



低温可以抑制格氏试剂与酮的反应，因此，如果用 1 mol 的格氏试剂，在低温下分批加到酰氯的溶液中，这样控制格氏试剂的量，以免生成的酮与格氏试剂发生作用，则可得到酮：

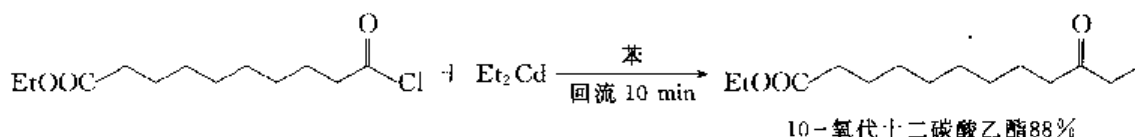


对于有空间位阻的反应物，能满意地得到酮，产率很高，这种空间因素可以来自酰氯（脂肪或芳香的）、或者来自格氏试剂，特别是三级烷基直接连接在 MgX 基团上时空阻很大。

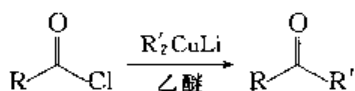


(2) 与有机镉化合物反应 有机镉化合物(organocadmium compound)反应性较低,但很易与酰氯反应,与酮反应很慢,因此可用于酮的合成(参见 12.15/1(3))。

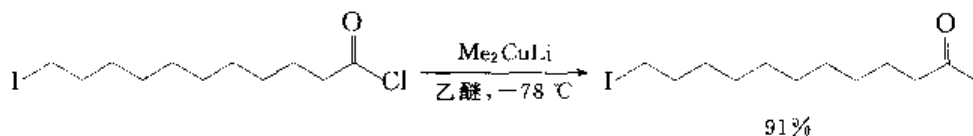
有机镉化合物的一个重要用途是合成酮酯(ketonic ester),当原料分子中同时含有酯基与酰氯时,利用酯基不与有机镉试剂反应而酰氯能发生反应,可以在分子中接长碳链并保存反应性活泼的酯基。但有机镉试剂毒性太大,这限制了它的应用。



(3) 与二烷基铜锂反应 二烷基铜锂可以与酰氟、酰氯、酰溴反应生成酮。一般的反应式为



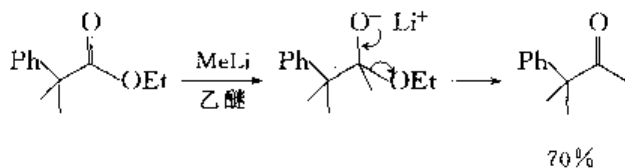
二烷基铜锂比格氏试剂反应性能低,它可以与醛、酰卤(参见 12.15/1(4))反应,与酮反应很慢,很多官能团如卤代烷、酯基、腈等在低温下不与它反应,因此这个试剂常用于从酰氯合成酮,产率很高。



3. 酯与有机金属化合物的反应

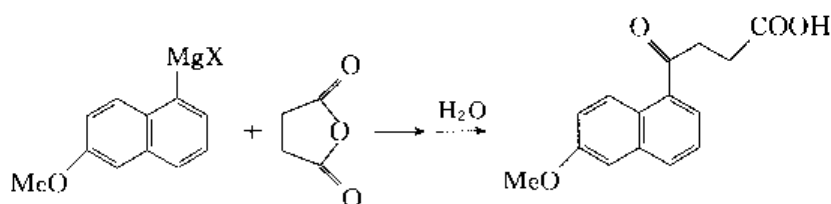
甲酸酯与格氏试剂反应先生成醛,醛比甲酸酯更活泼,进一步与格氏试剂反应得二级醇。整个反应共消耗两倍物质的量的格氏试剂。其它羧酸酯与格氏试剂反应先得酮,酮进一步与格氏试剂反应得三级醇,故整个反应也需要消耗两倍物质的量的格氏试剂。

有机锂化合物与格氏试剂一样,与酯反应得醇,但对于有空间位阻的酯(α 氢被取代),反应能停留在酮的阶段:

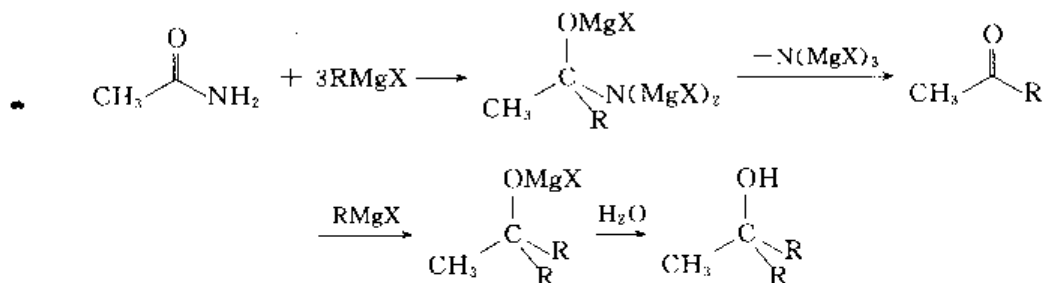


4. 其它羧酸衍生物与有机金属化合物的反应

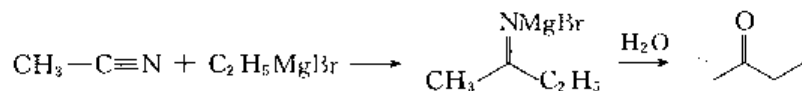
酸酐与有机金属化合物反应时,酸酐的一部分被浪费掉了,所以一般不采用,但二元酸的酸酐不存在这个问题,它们与格氏试剂反应可以用来制备酮酸(ketonic acid),例如:



酰胺也能与有机金属化合物反应,但氮上的活泼氢将首先反应,然后再发生亲核加成,由于消耗有机金属化合物较多,一般也不用它们来进行合成。

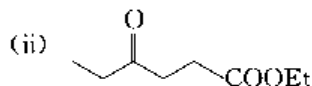
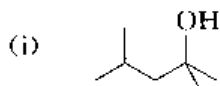


腈与有机金属化合物反应生成酮。



回答下列问题:格氏试剂和有机锂试剂能与哪些类型的有机化合物反应,产物是什么?总结它们的异同点。

选用合适的羧酸及羧酸衍生物,以及其它必要的试剂合成下列化合物。



14.5 羧酸衍生物的还原

羧酸衍生物用硼烷还原的内容参见 13.9,下面再介绍几种羧酸衍生物的还原方法。

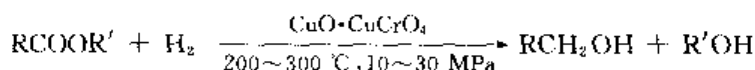
14.5.1 用催化氢化法还原

羧酸衍生物用催化氢化法还原归纳在表 14-3 中。

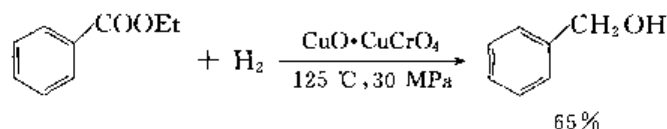
酰卤的催化氢化还原得到醛或醇(参见 12.15/1(1))。酸酐可以被催化氢解(catalytic hydrogenolysis)为两分子醇或一分子二元醇。酯可以被催化氢解为两分子醇,在工业上应用最广泛的最好的催化剂是铜铬氧化物($\text{CuO}\cdot\text{CuCrO}_4$),反应的一般方程式是:

表 14-3 羧酸衍生物用催化氢化法还原的产物

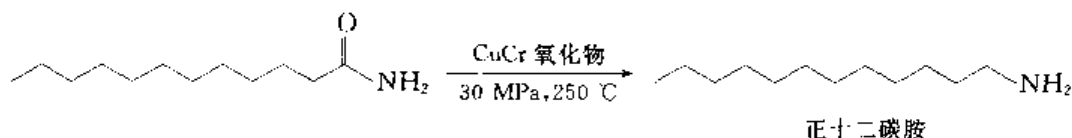
反应物	RCX	RCOOCR' 	RCOR' 	$\text{RCNH}_2(\text{R})$ 	$\text{R}-\text{C}\equiv\text{N}$
还原产物	1. 一般情况 RCH_2OH 2. Rosenmund 法 RCHO	1. 一般情况 $\text{RCH}_2\text{OH} + \text{R}'\text{CH}_2\text{OH}$ 2. 环状酸酐 $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{OH}$	1. 一般情况 $\text{RCH}_2\text{OH} + \text{R}'\text{OH}$ 2. 内酯 $\text{HO}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{OH}$	1. 一般情况 $\text{RCH}_2\text{NH}_2(\text{R})$ 2. 内酰胺 	RCH_2NH_2



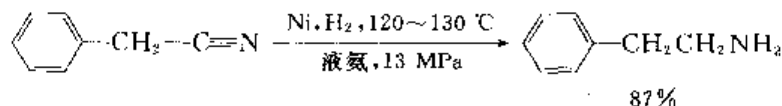
这个反应大量应用于催化氢解植物油和脂肪(fat),以取得长链醇类,如硬脂醇(stearyl alcohol)、软脂醇(palmitic alcohol)等混合物,不饱和脂肪酸酯的双键同时被饱和,它们可以用来做洗涤剂(detergent)(去污剂)、化学试剂等。苯基在催化氢解过程中保持不变:



酰胺很不易还原,用催化氢化法还原,需用特殊的催化剂并在高温高压下进行:

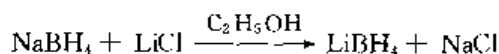


腈可用催化氢化法还原成一级胺。

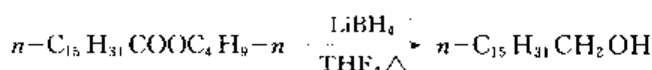
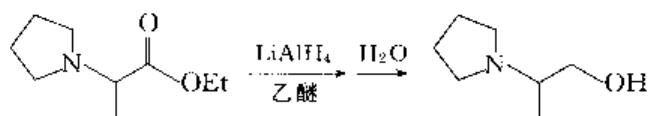


14.5.2 用金属氢化物还原

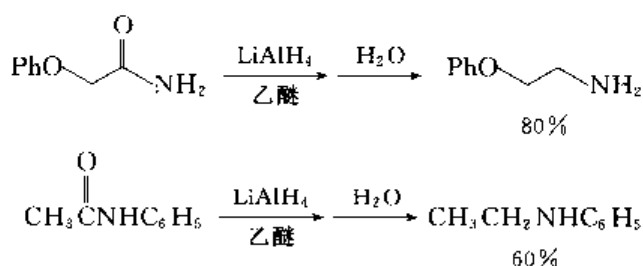
常用的金属氢化物(metal hydride)有氢化铝锂、硼氢化锂和硼氢化钠。硼氢化锂可由硼氢化钠与氯化锂在乙醇中制备。



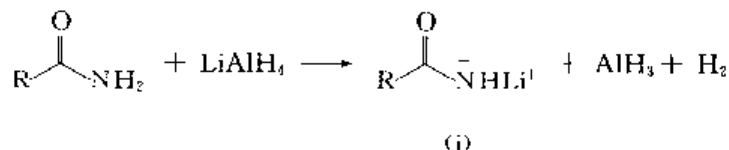
作为还原剂, 氢化铝锂的还原能力最强, 适用于各种羧酸衍生物的还原。硼氢化锂的还原能力比硼氢化钠略强。酯能被氢化铝锂和硼氢化锂还原为一级醇, 但硼氢化锂对酯反应稍慢。



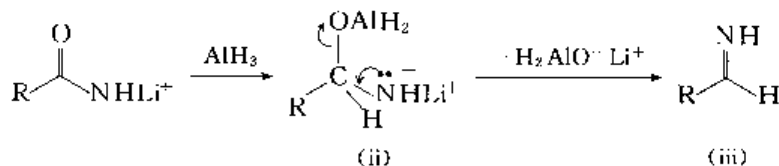
一级酰胺(primary amide, RCNH_2), 二级酰胺(secondary amide, RCNHR')可以被氢化铝锂还原为一级、二级胺:



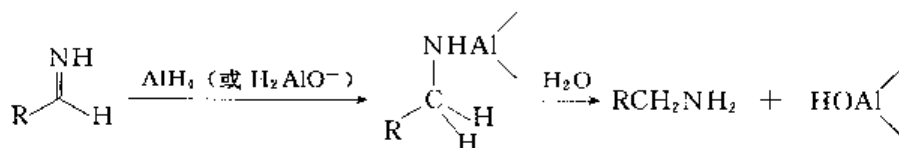
反应时, 首先是强碱性的氢化铝锂和弱酸性的酰胺氮上的氢反应成盐:



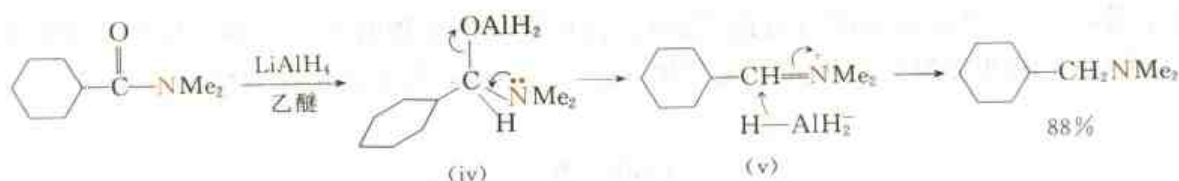
然后氢化铝(AlH_3)与(i)进行加成, 形成中间物(ii), (ii)氮上的孤电子参与消除, 供给电子, 使 $-\text{OAlH}_2$ 离去得(iii):



(iii)与另一分子 LiAlH_4 再进一步还原, 水解得胺:

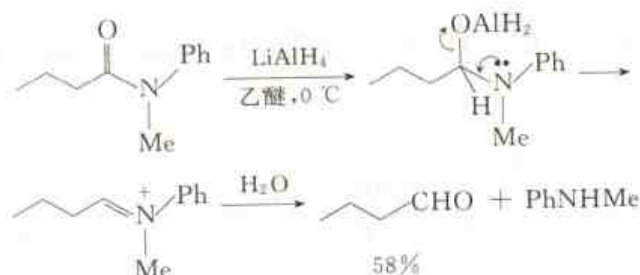


三级酰胺(tertiary amide, $\text{RCNR}'\text{R}''$)与过量氢化铝锂反应, 可以得三级胺:

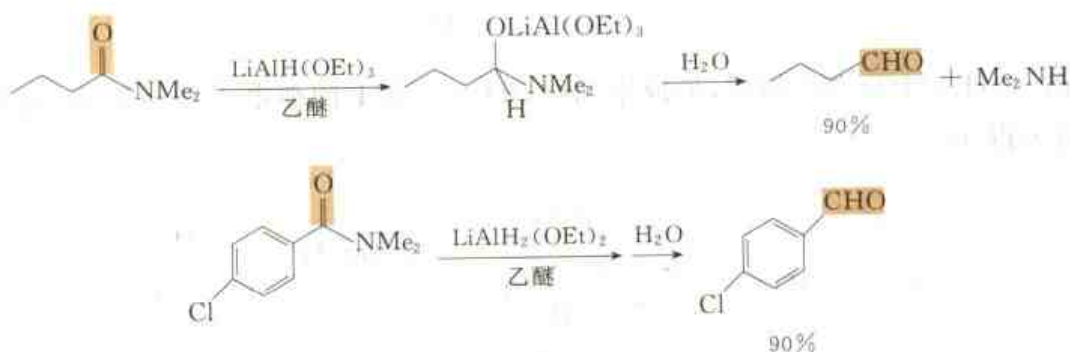


三级酰胺的羰基先与第一个氢负离子(hydrogen anion)进行加成反应,得四面体中间体(iv), (iv)失去 $^-OAlH_2$ 得亚胺盐(v), (v)再接受第二个氢负离子的进攻,得三级胺。

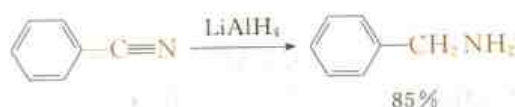
如果反应时小心控制氢化铝锂不过量,则第二个氢负离子进行亲核反应的机会很少,亚胺盐进行水解,可以得到醛,例如:



一般来说,直接用氢化铝锂还原,所得醛产率不高,现在对羧酸衍生物还原为醛进行了广泛的研究,在前面已经讨论过(参见 12.15/1(1))在氢化铝锂中引入烷氧基后改变了试剂的还原能力,这种试剂能比较成功地把三级酰胺还原为醛,例如三乙氧氢化铝锂 $[LiAlH(C_2H_5O)_3]$ 、二乙氧氢化铝锂 $[LiAlH_2(C_2H_5O)_2]$ 等均是比较好的试剂,由于这些试剂的空间位阻较大,同时三级酰胺氮上有取代基,空间位阻也较大,第一分子试剂与三级酰胺加成后,第二个氢负离子不易进入,因此,醛的产量很好。例如:



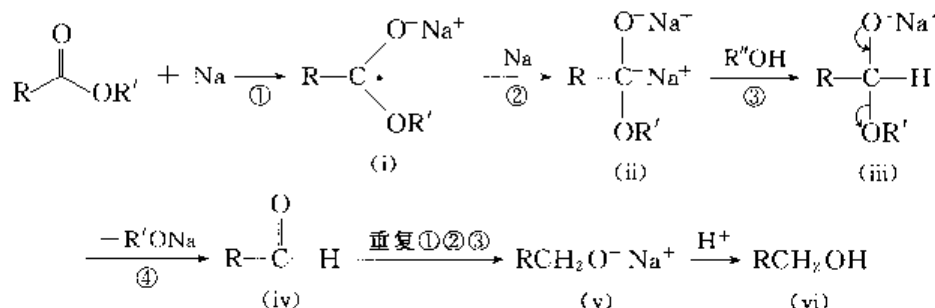
腈用 $LiAlH_4$ 还原得一级胺。例如:



14.5.3 酯用金属钠还原

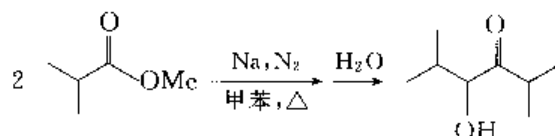
1. Bouveault-Blanc 还原

用金属钠-醇还原酯得一级醇,称为 Bouveault-Blanc(鲍维特-勃朗克)还原,在氢化铝锂还原酯的方法发现前,被广泛地使用,用此法双键可以不受影响。反应时首先由金属钠给出它的价电子,形成自由基负离子(free radical anion)(i), (i)再从钠得到一个电子生成(ii),然后(ii)与醇反应生成(iii), (iii)消除醇钠成为醛(iv),醛再经过①、②、③的反应过程,得到醇钠(v),反应完后,再酸化得相应的醇(vi)。

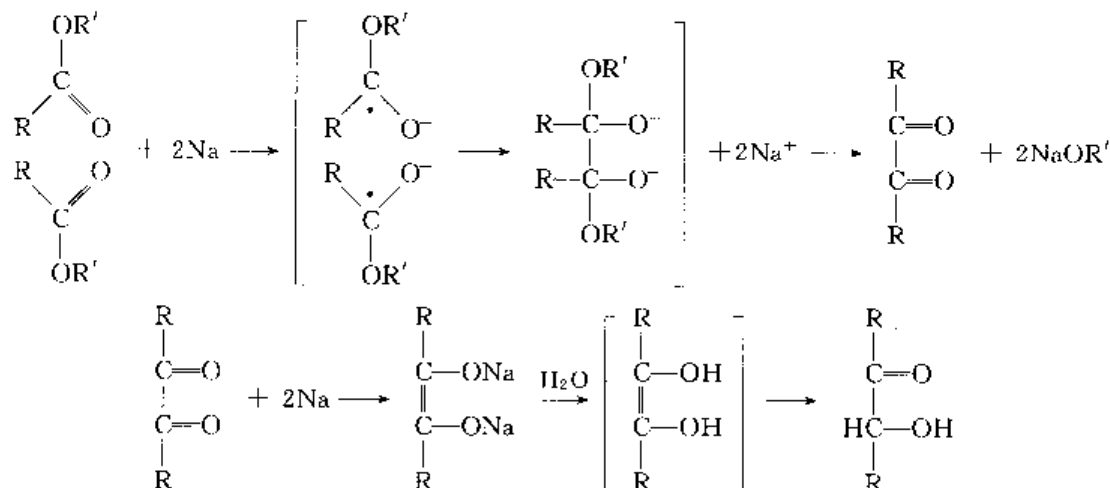


2. 酮醇缩合

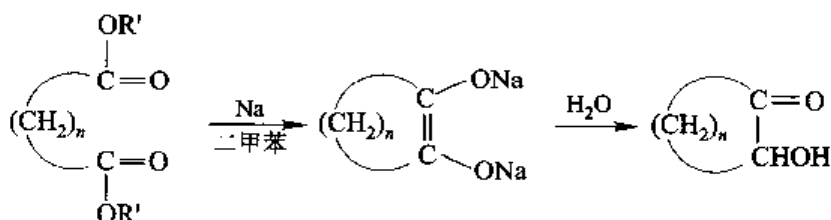
脂肪酸酯和金属钠在乙醚或甲苯、二甲苯中,在纯氮气流存在下(微量氧的存在会降低产量)剧烈搅拌和回流,发生双分子还原,得 α -羟基酮(也叫酮醇),此反应称为酮醇缩合(acyloin condensation),如



反应过程如下:



二酸酯在此条件下可以形成 α -羟基环酮(α -hydroxy cyclic ketone):



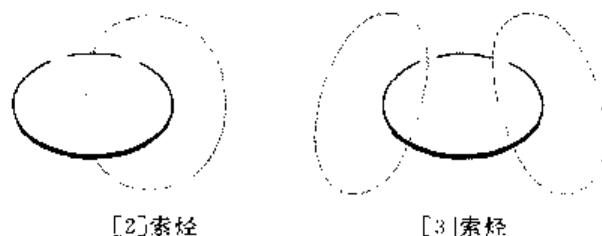
6~7 元环产率 50%~60%, 8~9 元环产率 30%~40%, 10~20 元环产率 60%~98%。

用这个反应也可制得用其它方法制备时产量很低的中环化合物。一般制环状化合物时, 为避免分子间的反应, 须在极稀薄的溶液中进行, 而这个反应却不需要。现在的问题是为什么这一方法就不需要在稀薄溶液内进行呢? 分子间的反应是如何避免的? 原因可能是二酸酯的两个极性酯基首先固定在富有自由电子的金属表面上, 如图 14-1。图中(i)褐色点代表钠原子, 一条直线和两个圆圈代表一个二酸酯的分子。二酸酯分子中的碳氢链部分是非极性的, 在金属钠表面上可以扭动, 结果使两个酯基逐渐接近, 如(ii), 最后发生反应变为环状化合物(iii)。

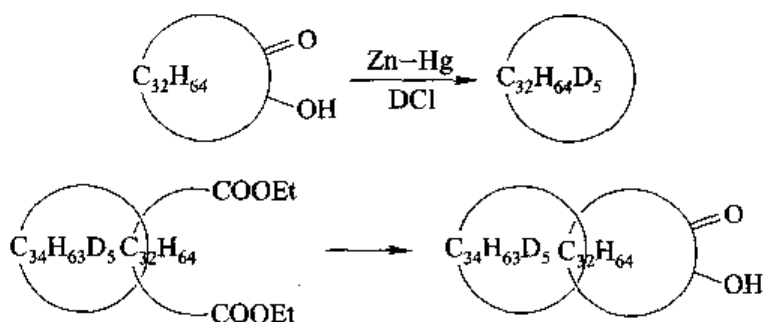


图 14-1 二元酸二酯在金属表面上进行成环反应的示意图

索烃(catenane)具有下列结构:

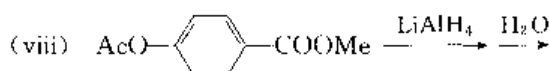
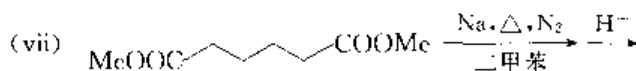
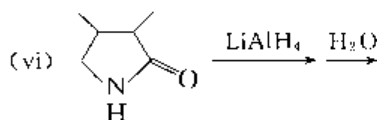
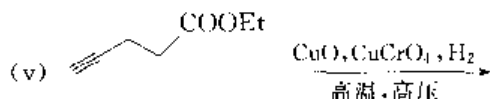
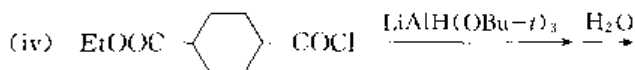
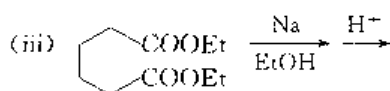


第一个索烃的合成方法就是利用酮醇缩合反应得到环状酮醇, 再用 Clemmensen 还原(使用 $\text{DCI}-\text{D}_2\text{O}$ 代替 $\text{HCl}-\text{H}_2\text{O}$, 目的用于跟踪分析)得 C_{34} 的环烷(分析其中有 5 个 D), 然后用 C_{34} 环烷与二甲苯(1:1)作溶剂, 使二元酸酯在此溶剂中再进行酮醇缩合, 并希望在闭合之前此二元酸酯能穿过 C_{34} 环烷, 结果反应成功, 虽然产率很低, 这取决于二元酸酯分子在闭合前穿过 C_{34} 环烷的概率。



完成下列反应, 写出主要产物:

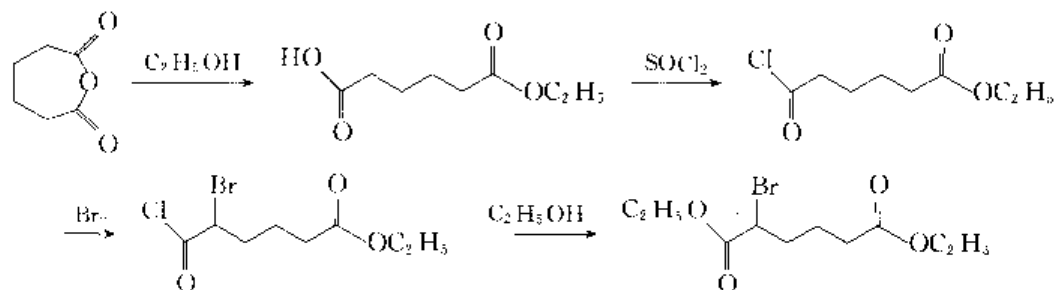




14.6 酰卤的 α 氢卤代

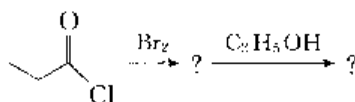
羧酸的 α 卤代反应是通过少量酰卤进行的,因为酰卤比较倾向于形成烯醇负离子(enol anion),然后与卤素反应,得到 α 卤代的酰卤,再与羧酸进行交换反应,得到 α -卤代羧酸(参见 13.5)。从上面的过程可以看出,羧酸的 α 卤代反应中实际上已包含了酰卤的 α 氢的卤代。

如果希望在二元羧酸的衍生物中只引入一个溴,那么可以将二元羧酸单酯用亚硫酸酰氯处理,将羧基转为酰氯,然后再用一分子溴反应,酰氯的 α 氢原子被溴取代后,通过酰卤的醇解再转变为 α -溴代二元酸二酯。例如 α -溴代己二酸二乙酯的合成如下所示:



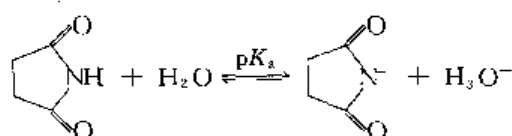
从这里也可看出,酰氯的 α 氢比酯的 α 氢更活泼。

请写出下列反应的主要产物及相关的反应机理:

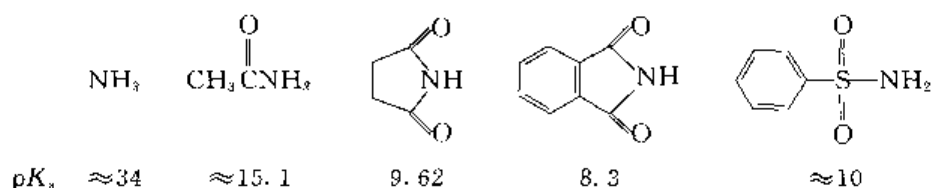


14.7 酰亚胺的酸性

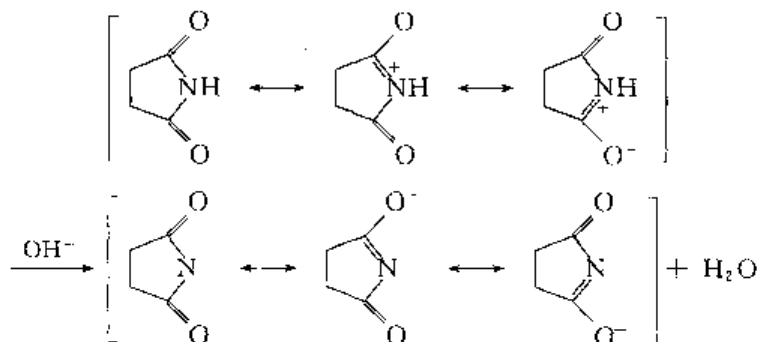
酰亚胺氮上的氢具有一定的酸性,其酸性的强弱可以根据其 pK_a 值来衡量:



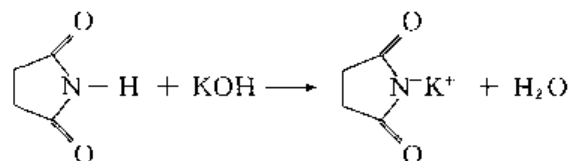
下面列出了氨及某些酰胺氮上质子的 $\text{p}K_a$ 值。



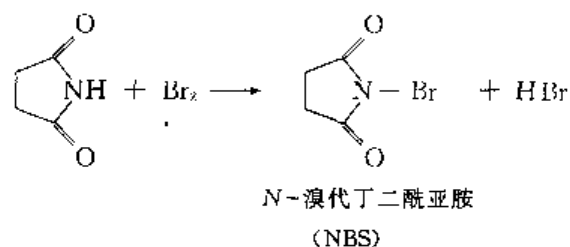
氨的氮上有一对未共用的电子对,所以氨的水溶液是有碱性的,但上面的 $\text{p}K_a$ 数据表明:当氨的氮上的氢被酰基取代后,氮上其它氢的酸性增大了。这是因为在酰胺中,氮上的未共用电子对与羰基发生了共轭,共轭的结果是氮上的电子对部分地转移到了氧上,这使氮氢键上的一对电子更靠近氮原子。氢易以质子的形式离去。在酰亚胺中,氮原子与两个酰基共轭,氮对共轭体系贡献的电子更多,氮上的氢更易以质子的形式离去,酸性增大。共振论认为酰亚胺的共振杂化体具有相反的电荷,而质子离去后的负离子的共振杂化体没有相反的电荷,后者共振杂化体降低的能量较多而更加稳定,因此质子容易解离而具有酸性:



由于酰亚胺具有酸性,因此它可以和碱发生成盐反应。

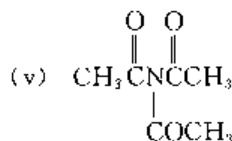
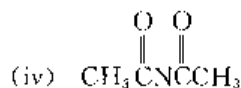
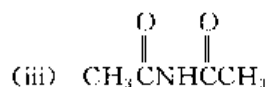
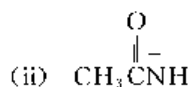
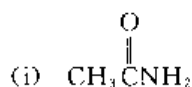


酰亚胺还可以与溴发生取代反应,例如丁二酰亚胺与溴反应,得到 *N*-溴代丁二酰亚胺 (*N*-bromo succinimide):



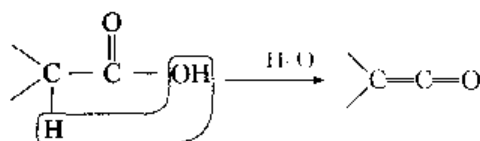
N-溴代丁二酰亚胺是一个重要的溴化试剂,可用于烯类化合物的 α 位溴代(参看 8.10)。

请用共振式表示下列各结构。



14.8 烯酮的反应

含有 >C=C=O 结构的化合物称为烯酮(olefine ketone),它可以看作是羧酸发生分子内失水(失去羧羟基和 α 氢)形成的,因此也可以看作是分子内的酸酐:

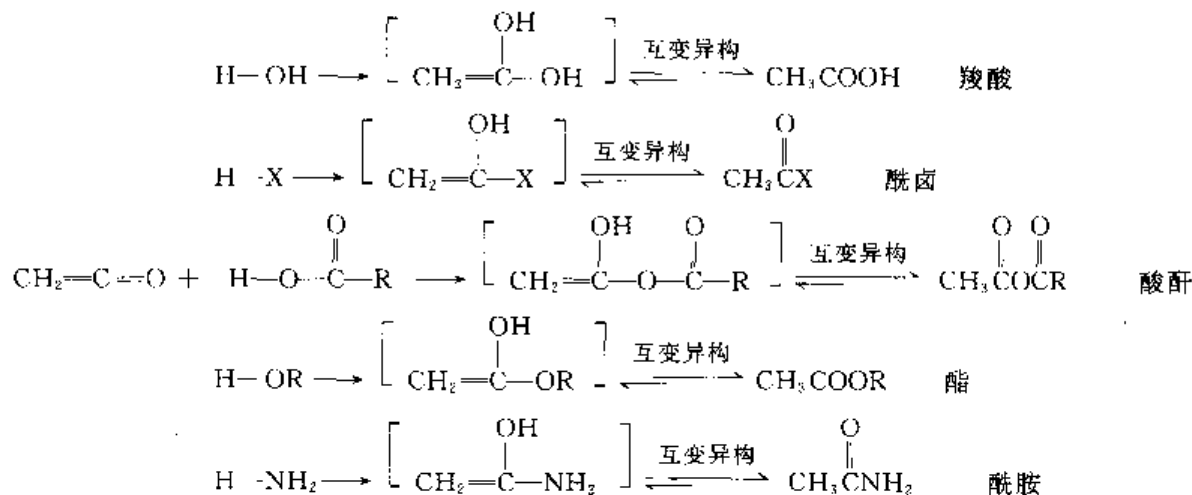


最简单的烯酮是乙烯酮($\text{CH}_2=\text{C=O}$)。它是一个有毒的气体,沸点 -48°C 。

烯酮由于含有累积的双键,化学性质十分活泼。现以乙烯酮为例,简单介绍它的反应。

1. 羰基的加成

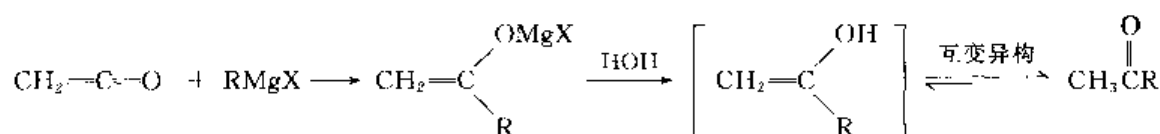
烯酮的两个 π 键成正交形式,特别易于打开。它的羰基可和多种含“活泼”氢的化合物如水、卤化氢、羧酸、醇、氨等发生加成反应。加成时,总是氢加在氧上,另一部分加在碳上,生成的烯醇经互变异构就得羧酸、酰卤、酸酐、酯、酰胺等:



在以上各反应中,分子中的氢都被一个乙酰基取代,因此烯酮是一个很理想的乙酰基化试剂

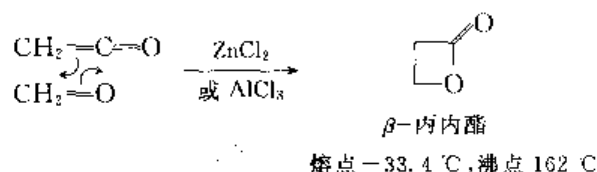
(acetylating agent), 工业上制备乙酸酐就是利用这个反应。

烯酮也可以和格氏试剂发生反应, 生成酮:

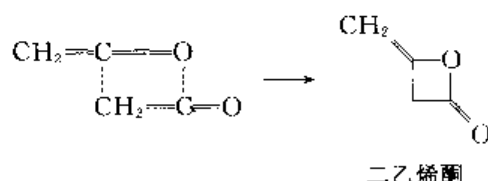


2. 与甲醛反应 烯酮二聚

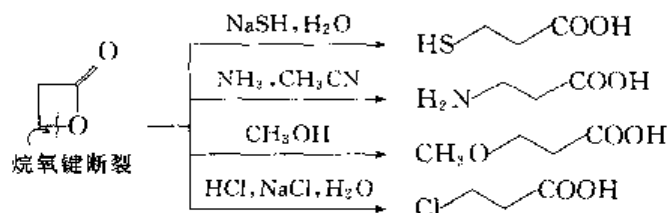
烯酮与甲醛反应可形成 β -丙内酯(β -propanolactone)



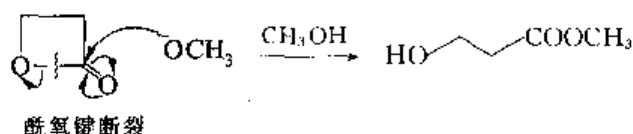
乙烯酮在合适的条件下二聚生成二乙烯酮, 二乙烯酮是取代的 β -丙内酯。加热又重新分解为乙烯酮, 因此二乙烯酮也是烯酮的一种保存形式。



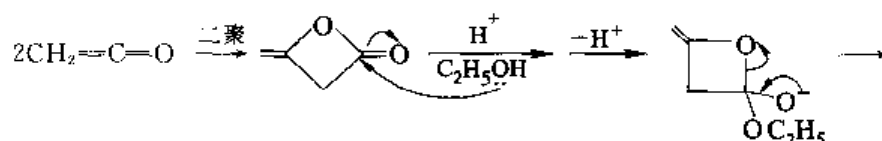
β -丙内酯可与一系列试剂发生反应, 一般在中性、弱酸性介质中, 经 $\text{S}_\text{N}2$ 反应, 发生烷氧键断裂, 生成 β 取代羧酸。例如:

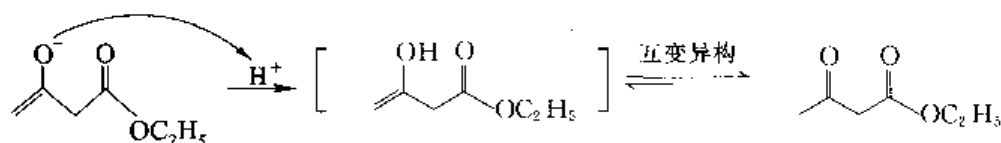


在碱性或强酸性介质中, 经加成-消除机理, 发生酰氧键断裂开环, 生成 β 取代的羧酸衍生物。例如:



二乙烯酮由于 β 碳用双键与亚甲基相连, 使亲核试剂难于进攻 β 碳, 主要发生酰氧键断裂。例如:

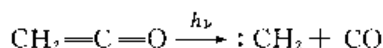




产物乙酰乙酸乙酯是有机合成的重要中间体。

3. 光分解反应

烯酮在光作用下,分解产生亚甲基卡宾:

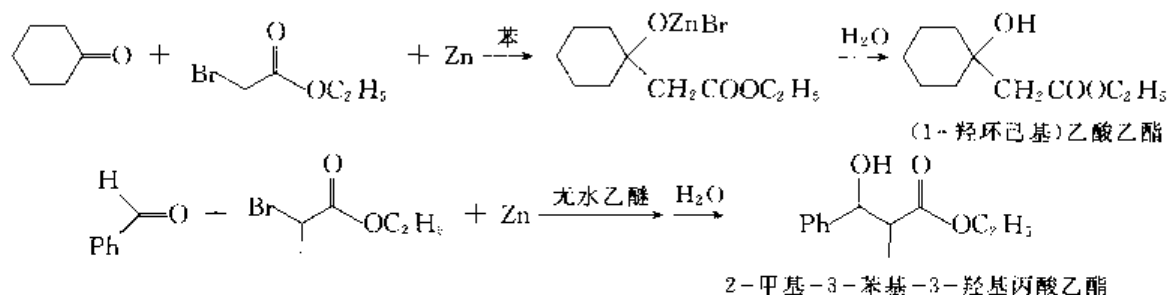


请将乙烯酮转变成下列化合物。

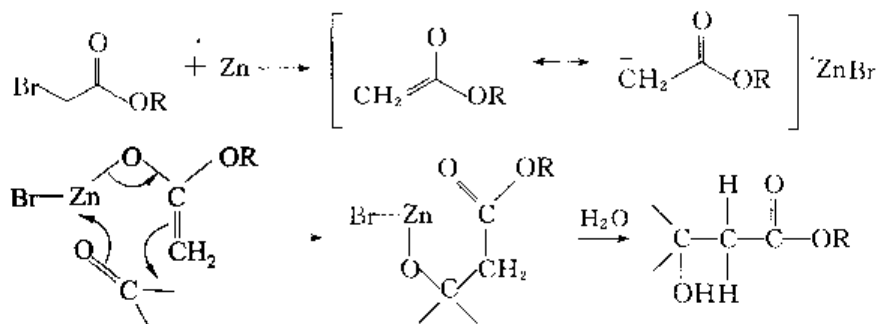
- (i) 乙酸 (ii) 乙酰溴 (iii) 甲乙酸酐 (iv) *N,N*-二甲基乙酰胺
(v) β -乙氨基丙酸 (vi) β -乙氧基丙酸 (vii) 乙酰乙酸异丙酯 (viii) 丁酮

14.9 Reformatsky 反应

醛或酮与 α -溴代酸酯和锌在惰性溶剂中相互作用,得到 β -羟基酸酯的反应称为 Reformatsky(瑞佛马斯基)反应。这是制备这一类化合物的一个重要方法。例如:



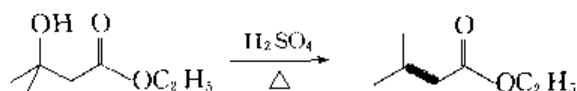
反应机理如下:



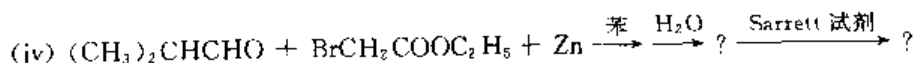
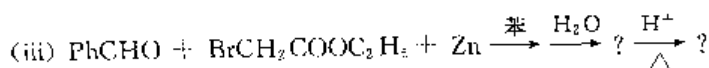
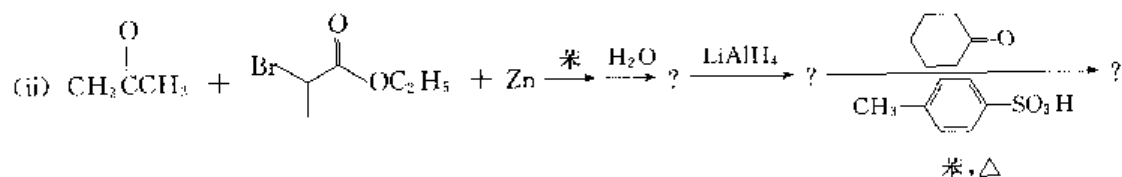
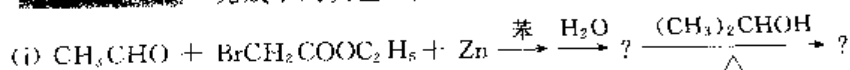
首先是 α -溴代酸酯与锌反应得中间体有机锌试剂(organozinc reagent),然后有机锌试剂与羰基进行加成,再水解得产物, α -溴代酸酯的 α 碳上有烷基或芳基均可进行反应,芳香醛酮亦均可反应,唯有空间位阻太大时,不能反应。

这个反应不能用镁代替锌,这是本反应的特点,原因是镁太活泼,生成的金属镁化合物会立即和未反应的 α -卤代酸酯中的羰基发生反应。有机锌试剂比较稳定,不与酯反应而只与醛酮反应。

β -羟基酸酯很易失水生成 α, β -不饱和酯(α, β unsaturated ester), 如



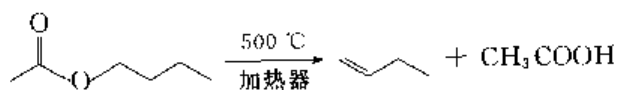
完成下列反应,写出主要产物。



14.10 酯的热裂

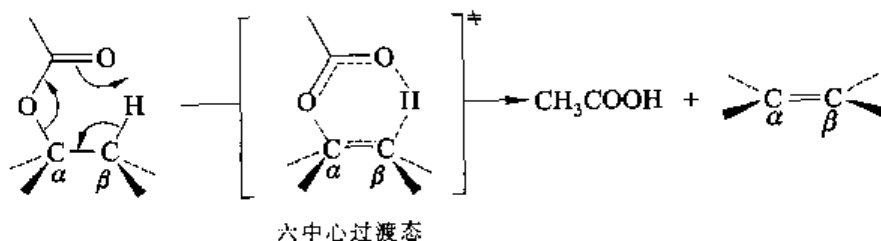
14.10.1 酯的热裂

酯在 $400 \sim 500^\circ\text{C}$ 的高温进行裂解,产生烯和相应羧酸的反应称为酯的热裂。



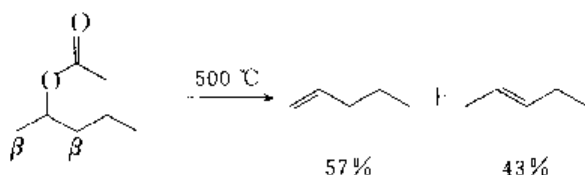
反应时,将玻璃丝装入反应管中,加热到所需温度,慢慢滴入酯,酯立即汽化、裂解,产物从反应管另一端排出,这样可以得到高产率、高纯度的烯。

反应机理如下所示:

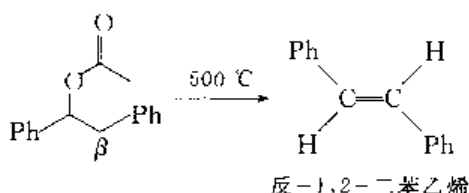


这是一个分子内通过环状过渡态的消除反应,分子的反应构象处于重叠式,被消除的酰氧基与 β 氢原子是同时离开的,并处于同一侧,故称为顺式消除(cis elimination)。

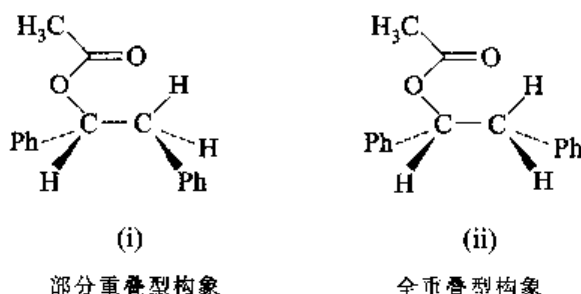
如果羧酸酯有两种 β 氢,可以得到两种消除产物,其中以酸性大、位阻小的 β 氢被消除为主要产物,如



如果被消除的 β 位有两个氢,以 E 型产物为主要产物。

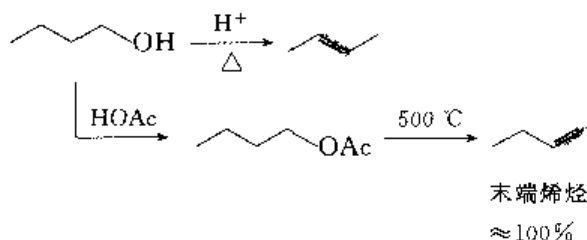


因为部分重叠型构象(i)较全重叠型构象(ii)稳定,因此(i)的构象比(ii)的构象多,(i)顺式消除得反型产物:

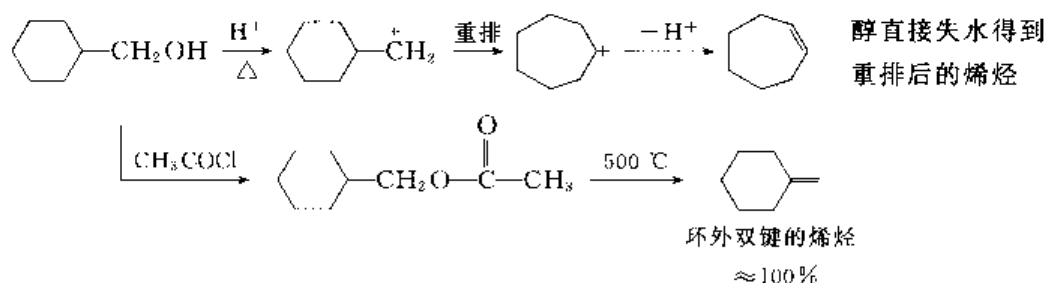


羧酸酯热消除反应,因所用温度较高,只适用于对热稳定的化合物。

醇在酸催化下加热直接失水生成烯是一个平衡反应,所以在反应液中可以发生双键的移位,最后倾向于形成一个较稳定的烯烃。将醇制成酯,然后在高温裂解生成的烯烃,双键的位置不会发生转移,因此常用来制备末端烯烃(end alkene)。例如:

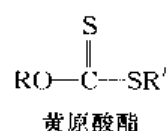
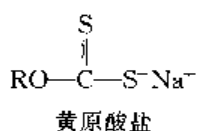
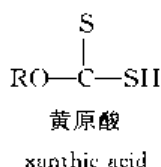


醇直接失水制备烯烃要经过碳正离子中间体,由于一个不稳定的碳正离子总是倾向于重排成一个更为稳定的碳正离子,因此醇直接失水时常常得到重排后的烯烃。酯热裂是通过一个环状过渡态完成的,不会产生重排产物,常常用来制备具有环外双键的烯烃。例如:

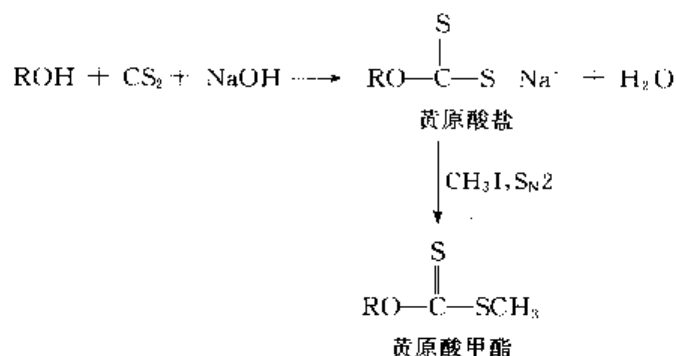


14.10.2 黄原酸酯的热裂

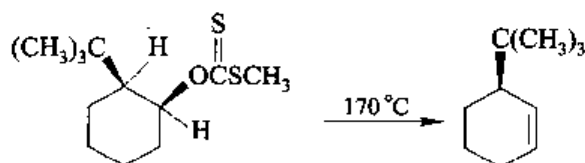
黄原酸又称为烷氧基硫代甲酸。黄原酸及其衍生物的结构如下所示：



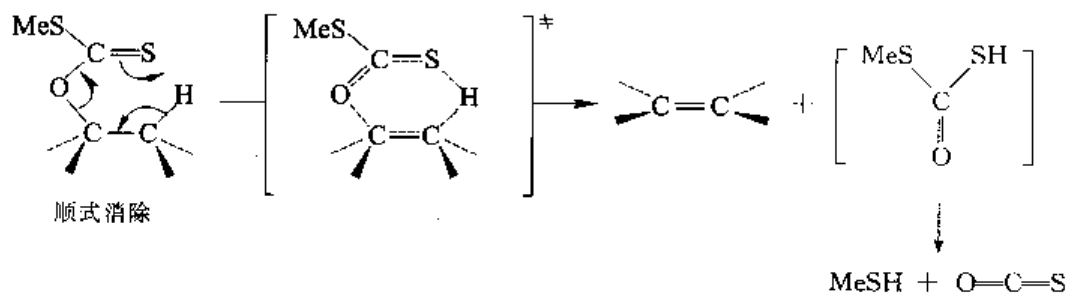
将醇与二硫化碳在碱性条件下反应生成黄原酸盐，再用卤代烷处理成黄原酸酯。



将黄原酸酯加热到 100~200 °C 即发生热分解生成烯烃。该反应称为 Chugaev(秋加叶夫)反应，例如：

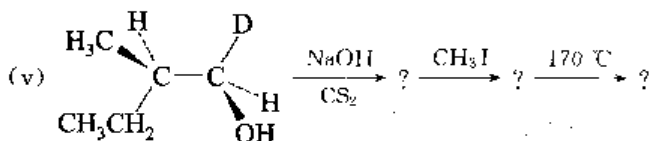
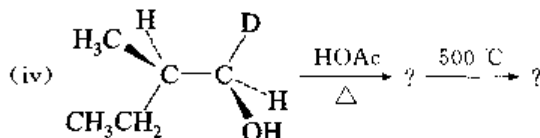
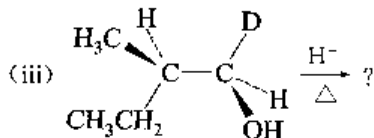
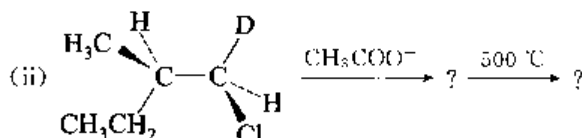
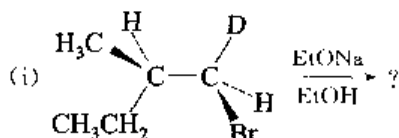


黄原酸酯热分解的反应机理与酯热裂的反应机理相似。



由于黄原酸酯热裂的温度大大地低于酯热裂的温度,而这两个反应的机理、立体选择性和区域选择性的规律是一致的,因此在烯烃的合成中很有用处。

完成下列反应,写出主要产物。并根据以下反应总结下面几种制备烯烃方法的异同点。

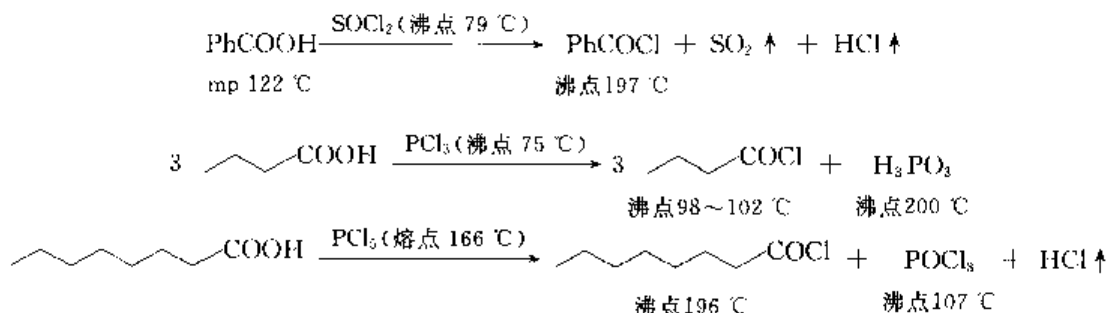


羧酸衍生物的制备

14. 11 酰卤的制备

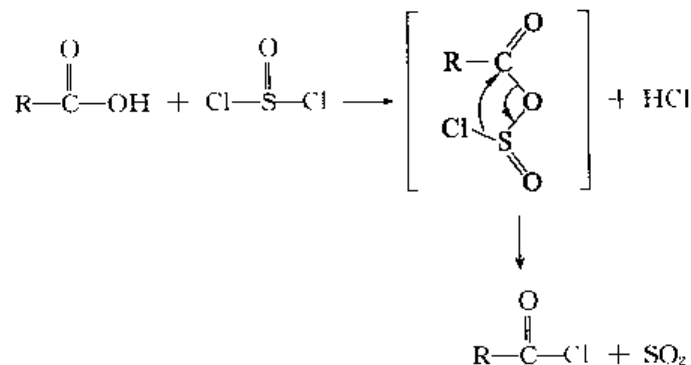
酰卤是用羧酸和无机酰卤反应来制备的。

酰卤中最重要的的是酰氯。酰氯最常用的制备方法是用亚硫酰氯(thionyl chloride)、三氯化磷、五氯化磷与羧酸反应而得。如



这三种方法可以互相补充使用。酰氯易水解,它的提纯方法一般是通过蒸馏将它与其它产物或未反应的反应物分离,因此要求反应物、各种产物、试剂的沸点有一定的差距,可以满足通过蒸馏方法分离。最常用的试剂是亚硫酰氯,反应条件温和,在室温或稍加热即可反应,产物除酰氯外,其它均为气体,在反应过程中即可分离出去,只要使用稍过量的亚硫酰氯,使羧酸反应完全,反应后把稍过量的亚硫酰氯通过蒸馏分离出来,产物往往不需提纯即可应用,纯度好,产率高。

羧酸与亚硫酸酐反应过程如下所示, 氯负离子“内返”形成酰氯。



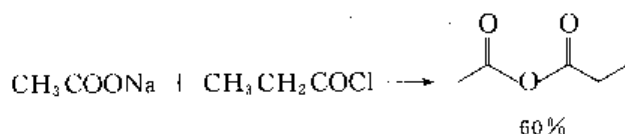
酰溴常用三溴化磷(沸点 173 °C)为卤化试剂来制备。

14.12 酸酐和烯酮的制备

14.12.1 酸酐的制备

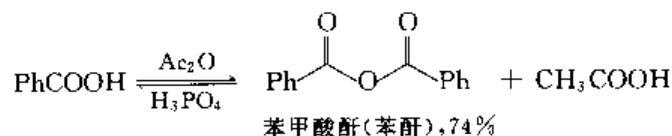
1. 用干燥的羧酸钠盐与酰氯反应

这是实验室制备酸酐尤其是制备混合酸酐(mixture acid anhydride)的一个重要方法, 例如:



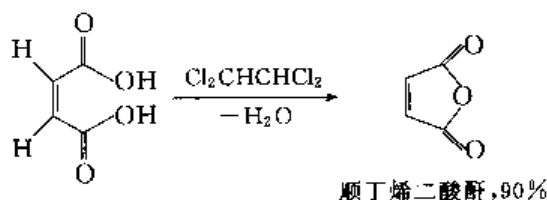
2. 羧酸失水

除甲酸外, 羧酸均可失水形成酸酐。



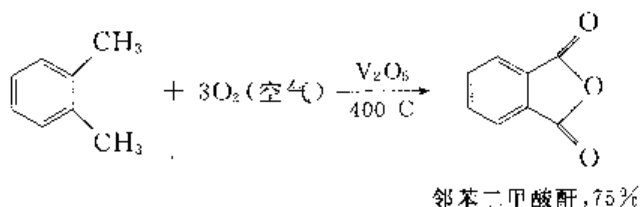
此法适合制备比乙酸沸点高的酸酐, 因为这是一个可逆反应, 反应过程中把乙酸蒸出, 反应才能向右方进行, 反应中的乙酸酐实际上是一个去水剂。

二元酸通过此法可合成环状酸酐, 反应产生的水常用共沸法或真空蒸馏法除去, 五元、六元环状酸酐常用此法制备。例如:



3. 芳烃氧化

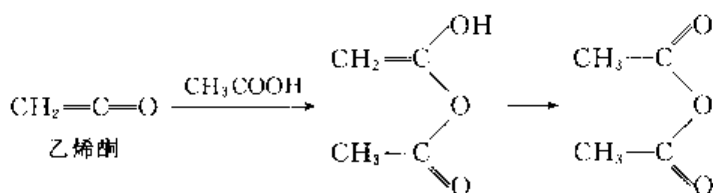
一些工业上很重要的酸酐常用此法制备,如苯在高温及 V_2O_5 催化下氧化为顺丁烯二酸酐(参见 11.5.1),邻二甲苯可氧化为邻苯二甲酸酐。



邻苯二甲酸酐也可由萘氧化制得(参见 11.5.2),这两个产品很重要。顺丁烯二酸酐是重要的高分子单体,如与乙二醇缩合生成不饱和聚酯;与玻璃纤维一起做成玻璃钢,做船身、车身、建筑材料等。邻苯二甲酸酐大量用于制备增塑剂(plastifier),用于聚氯乙烯的增塑(容易加工及变软);也可以合成醇酸树脂(alkyd resin);用于油漆工业等。

4. 乙酸酐(醋酐)的工业制法

工业上最重要的酸酐是乙酸酐,它的最重要的生产方法是用乙酸与乙烯酮反应制备:

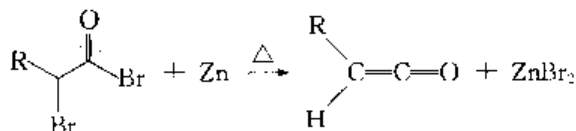


乙酸酐常用作乙酰化试剂,工业上用于制造乙酸纤维,然后加工成纤维、塑料、胶片及油漆。此外亦可用于染料、医药和香料工业。

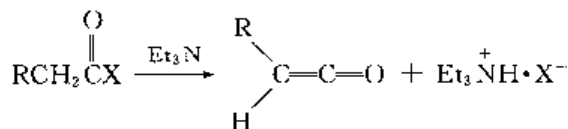
14. 12. 2 烯酮的制备

烯酮可以看作是羧酸分子内失水形成的酸酐。

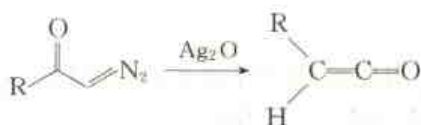
烯酮一般是用 α -溴代酰溴和锌粉共热,通过 E2 消除失去两个溴原子后得到的。



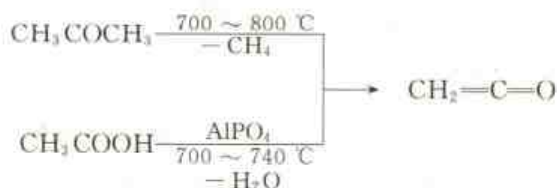
也可以用酰卤在碱的作用下消除卤化氢来制备。



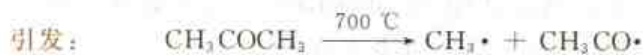
α -重氮羰基化合物经 Wolff 重排也是制备烯酮常用的一种方法。



在工业上, 乙烯酮可以通过丙酮或乙酸的热裂(pyrolysis)来制备。



热裂反应是按自由基机理进行的。由丙酮裂解制备乙烯酮的机理如下所示:

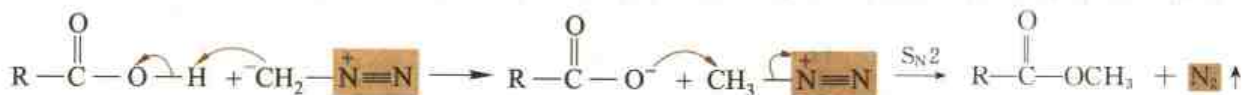


14.13 酯的制备

酯的制法很多, 可以在酸的催化作用下通过羧酸和醇的直接酯化来制备(参见 13.6), 或通过羧酸盐与活泼卤代烷反应来制备(参见 7.4), 也可以通过羧酸衍生物的醇解来制备(参见 14.3.3)。羧酸与重氮甲烷反应可用来制备羧酸甲酯。

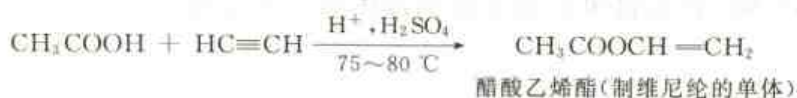
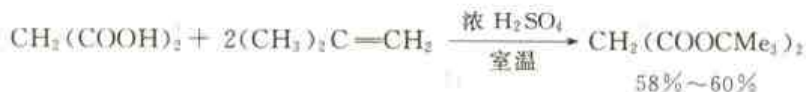


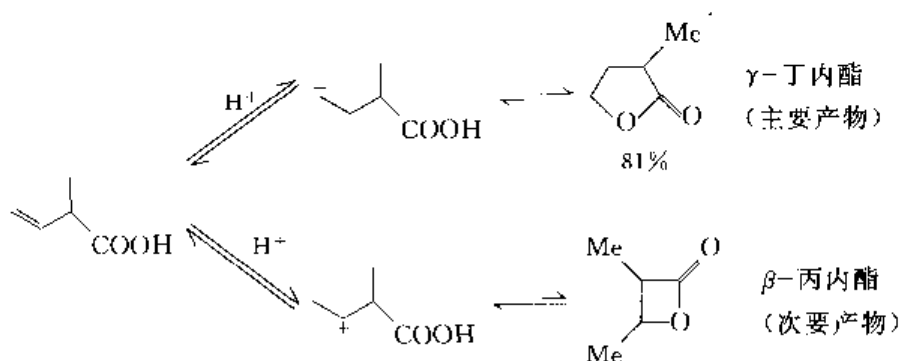
反应机理如下:



首先是重氮甲烷从羧酸中夺取一个质子, 然后羧酸根对质子化的重氮甲烷进攻, 经 $\text{S}_\text{N}2$ 反应形成羧酸甲酯, 同时放出氮气。

羧酸与烯、炔的加成也能用来制备酯(参见 8.4.4, 9.7.2), 下面是几个反应实例。

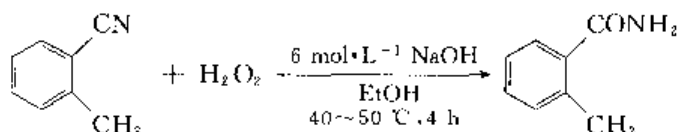
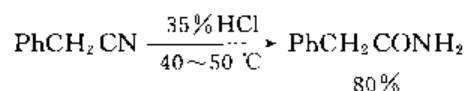
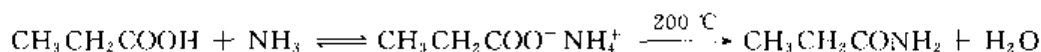




14. 14 酰胺和腈的制备

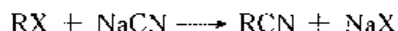
1. 酰胺的制备

酰胺可以通过羧酸衍生物的氨(胺)解来制备(参见 14. 3. 4),也可以通过腈的控制水解或铵盐的部分失水来制备。例如:

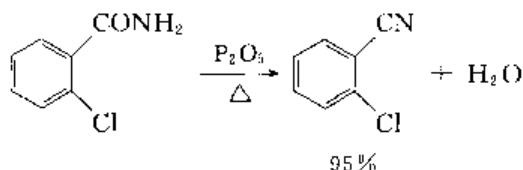
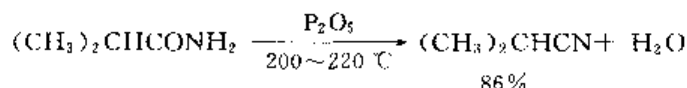


2. 腈的制备

最常用的方法是由卤代烷与氰化钾(钠)反应来制备(参见 7. 4):

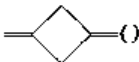


酰胺失水,是腈的一个实验室的合成方法,通常的失水剂是五氧化二磷、三氯氧化磷、亚硫酸氯等,其中尤以五氧化二磷为最好,将酰胺与五氧化二磷均匀混合后小心加热,反应完后将腈从混合物中蒸出,产率很高:

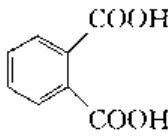
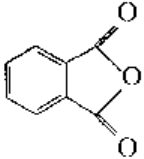
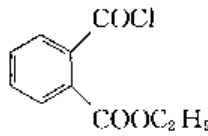
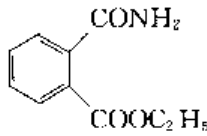
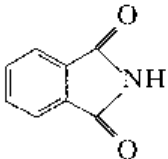
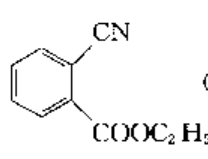
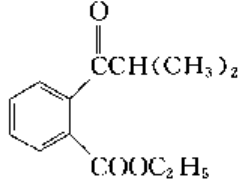
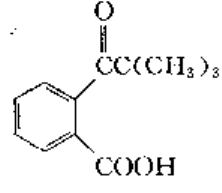


用图示的方法总结羧酸和羧酸衍生物的转换关系。

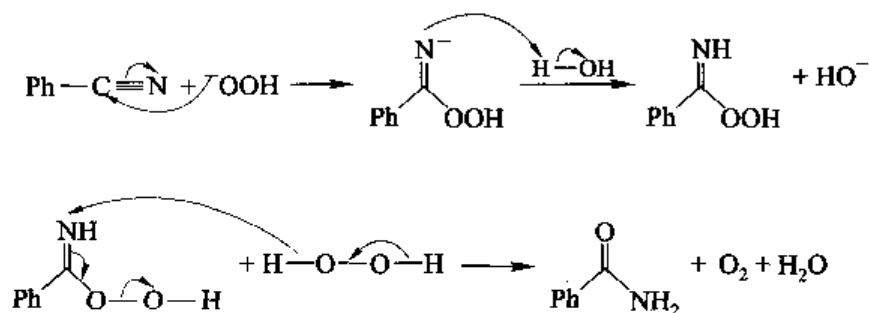
请用乙醇为起始原料,选用其它合适的试剂合成下列化合物。

- (i) CH_3COOH (ii) CH_3COCl (iii) $\text{CH}_3\text{COCCH}_3$ (iv) $\text{CH}_3\text{COC}_2\text{H}_5$
- (v) CH_3CONH_2 (vi) CH_3CN (vii)  (viii) $\text{CH}_3\text{CCH}_2\text{COC}_2\text{H}_5$
- (ix) $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ (x) $\text{CH}_3\text{C}(\text{OH})(\text{C}_2\text{H}_5)_2$

请用邻二甲苯为起始原料,选用其它合适的试剂合成下列化合物。

- (i)  (ii)  (iii)  (iv) 
- (v)  (vi)  (vii)  (viii) 

苯甲腈在有过氧化氢存在下水解的催化机理如下所示:



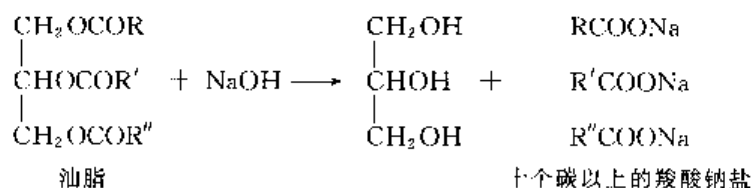
请根据上述机理,说明过氧化氢在反应中的作用。

油脂 蜡 碳酸的衍生物

14.15 油 脂

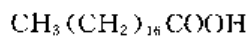
油脂是高级脂肪酸的甘油酯,一般在室温是液体的称为油,是固体或半固体的称为脂,油的化学成分以不饱和酸及相对分子质量低的酸较多。油脂不仅是食物,并且是重要的工业原料,将油脂用氢氧化钠水溶液水解,即得甘油与高级脂肪酸的钠盐,高级脂肪酸钠盐可以作肥皂,因此

油脂的水解亦称为皂化作用：

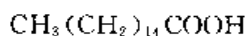


14. 15. 1 脂肪酸

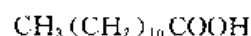
天然油脂水解后的脂肪酸是各种酸的混合物，一般都是十个碳以上双数碳原子的羧酸。饱和酸最多的是 $\text{C}_{12} \sim \text{C}_{18}$ 酸，动物脂肪如猪油及牛油中含有大量软脂酸 (palmitic acid) 及硬脂酸 (stearic acid)，软脂酸分布最广，几乎所有的油脂中均含有，而硬脂酸在动物脂肪中含量较多 (在 10%~30%)，椰子油含有大量的十二碳酸 (或称月桂酸)，有时可以高达近 50%。



硬脂酸，熔点 70 °C



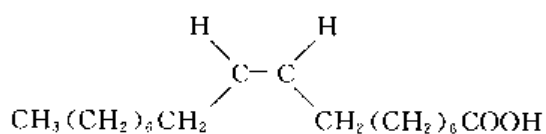
软脂酸，熔点 63 °C



月桂酸，熔点 44 °C

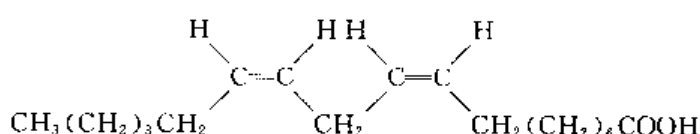
奶油中含有丁酸，很少天然的油脂含有这样低级的脂肪酸，天然油脂中除了个别的酸如海豚的油脂中含有异戊酸外，均是双数碳原子的，因为这是以乙酸为结构单位进行生物合成得到的。

油脂中含有的不饱和酸均大于 C_{10} ，最重要的是十八个碳原子的酸，分布最广的是油酸 (oleic acid)，它是橄榄油的主要成分，含量高达 83%，亚油酸 (linoleic acid) 是葵花子油的主要成分，亚麻酸 (linolenic acid) 是亚麻子油的主要成分，花生油酸 (arachidic acid) 是一个含有四个双键和 20 个碳的不饱和酸，它们的结构分别是：



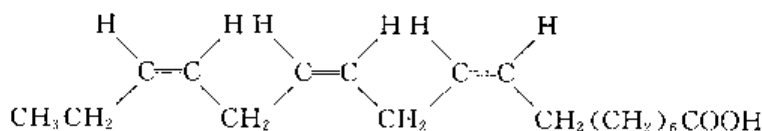
油酸，或称顺-9-十八碳烯酸，

18:1 9C, 熔点 13 °C



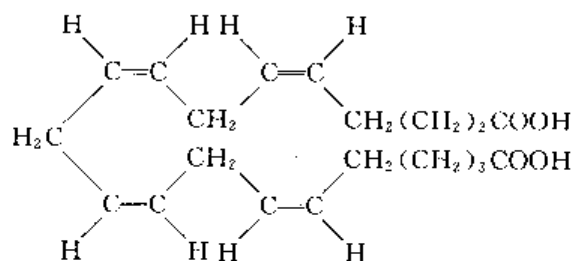
亚油酸，或称顺，顺-9,12-十八碳二烯酸，

18:2 9C 12C, 熔点 -5 °C



亚麻酸，或称顺，顺，顺-9,12,15-十八碳三烯酸，

18:3 9C 12C 15C, 熔点 -11 °C



花生油酸，或称顺，顺，顺，顺-5,8,11,14-二十碳四烯酸

20:4 5C 8C 11C 14 C, 熔点 -49.5 °C

现在常用简单的代号来代表不饱和脂肪酸的碳原子数目及双键的数目和位置,如油酸代号为 18:1 9C,表示它是一个 18 碳链的脂肪酸,1 代表一个双键,9C 代表顺型双键在 C-9 与 C-10 之间。其它类似。

此外,尚有为数不多的羟基不饱和酸、环氧酸(epoxy acid)等:



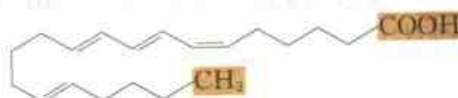
蓖麻油酸



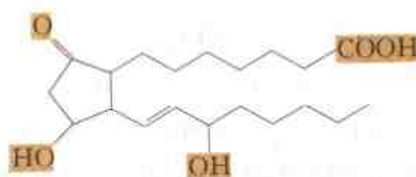
12,13-环氧油酸

含有一个以上双键的脂肪酸统称为多烯脂肪酸,对动物的新陈代谢是非常重要的,显然动物体不能以足够的速率合成这些脂肪酸以供应身体的需要,为保持正常的生长,食物内需要含有这样的不饱和酸。

花生油酸在活体内产生一系列的代谢产物,叫做白三烯,它是从白细胞内取得的,是一个共轭三烯二十碳脂肪酸的衍生物,具有多种重要的生理效能,如缓和炎症,收缩支气管等作用,白三烯 B₄ 具有下列结构:

白三烯 B₄

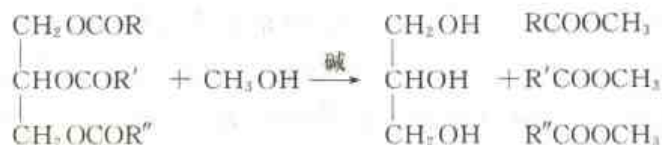
从精液中分离出一系列的前列腺素也具有许多生理效能,如具有扩充血管、催产等作用,它们也是 C₂₀ 脂肪酸的衍生物,但分子中均含有一个五元环体系,如前列腺素 E₁ 具有下列结构:

前列腺素 E₁

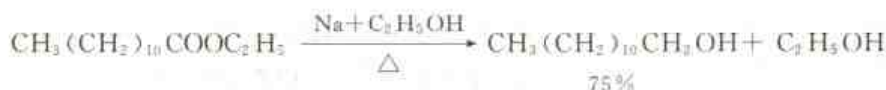
自从在动物体内发现这两类重要化合物后,多烯脂肪酸的研究,成为一个重要的课题。

14.15.2 脂肪酸和脂肪醇的来源

脂肪经水解后,得到的脂肪酸是一个混合物,往往不分离就可使用,工业上通过分馏脂肪酸甲酯或乙酯的方法可以得到纯度超过 90% 的各种脂肪酸。具体做法是首先使油脂和甲醇或乙醇进行酯交换反应:



将生成的甲酯或乙酯和甘油进行分馏,然后水解,这样就得到了相当纯净的脂肪酸, $\text{C}_{10} \sim \text{C}_{18}$ 的纯脂肪酸主要是通过这个方法得到的。从椰子油分离十二碳酸,就是用这个方法。将这些混合的或纯的酯用催化氢化法或化学还原法还原,就能得到长链的醇,这是含双数碳原子的长链醇的一个来源:



14. 15. 3 油脂硬化,干性油

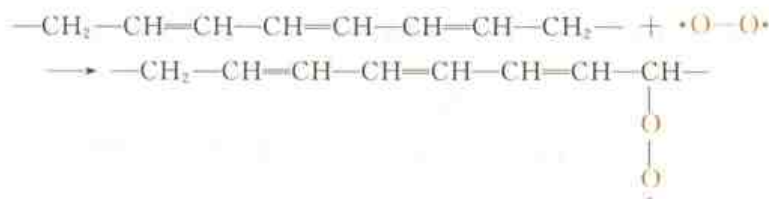
油脂中脂肪酸的不饱和程度对油脂的物理及化学性质具有很大的影响,不饱和酸的熔点较低,因此用含有较多不饱和酸的油脂制肥皂,质量就比较差,为了克服这个缺点,采取催化氢化法提高油脂的熔点。油脂中的不饱和脂肪酸可以在镍的催化作用下,氢化到任何一种饱和程度。因为氢化可以逐步地提高熔点,所以这个氢化过程,又称为油脂的硬化(fat hardening)。例如部分氢化的产品具有约 40°C 的固化点,适用于食用或制作肥皂,而全部氢化产物的固化点约 50°C ,可供制取软脂酸或硬脂酸。

我国桐油中的桐油酸(eleostearic acid)的三个双键形成共轭体系,其构造式如下:



顺,反,反-9,11,13-十八碳三烯酸

它和亚麻酸是异构体,但是它们的性质很不相同,如桐油表现一些特殊的性质,在油漆工业上占有一定的地位。含有共轭双键脂肪酸的油脂,具有一个特殊的性质:当把它涂布在平面上和空气接触时,就逐渐变为一层干硬而有弹性的膜,因此这种油脂又称为干性油(drying oil)。干性油变成硬膜的详细过程还不十分清楚,但是和氧化及聚合有关。双键旁的亚甲基容易和空气的氧发生自动氧化,形成一个自由基,自由基可以自行结合成为高分子化合物。共轭双键两边的亚甲基同时受两个或三个双键的影响,更为活泼,因此更容易和氧结合:



产生的过氧化自由基取得一个氢变为稳定的过氧化物,或者两个自由基结合,然后再进行氧化得到高分子聚合物。亚油酸、亚麻酸等虽有两个或三个双键,但不成共轭体系。两个双键之间的亚

甲基活化程度没有桐油酸那样强,虽也可以氧化,但是速率较慢,形成的氧化膜也比较软,因此含有多量亚麻酸的亚麻油干性不很好。如把生的亚麻油和氧化铅一同加热,干性可以大大提高。可能在处理过程中,除氧化外,一部分双键发生转位变为共轭体系,而增强它的干性。

14.15.4 肥皂和合成洗涤剂

高级脂肪酸钠盐结构上一头是羧酸负离子,具有极性,是亲水的,一头是链状的烃基,非极性

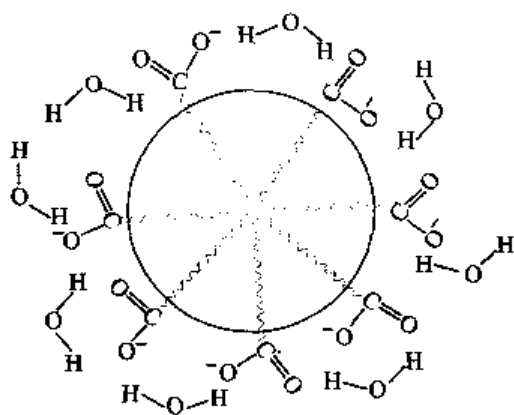
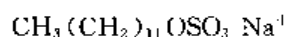


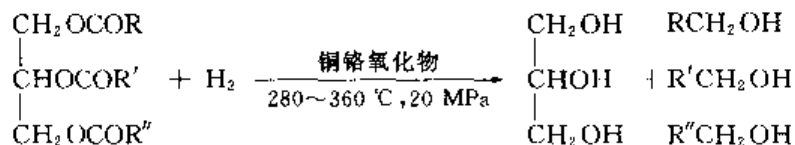
图 14-2 胶束的横切面

的,是疏水的。在水溶液中,这些链状的烃基,由于范德华引力,互相接近,聚成一团,似球状,而在球状物的表面为有极性的羧酸离子所占据,这种球状物称为胶束(micell),如图 14-2 所示。遇到一滴油后,胶束的烃基部分即没入油中,羧酸离子部分伸在油滴外面而没入水中,这样油就可被肥皂分子包围起来,分散而悬浮于水中,去污时受机械力的震动和摩擦,大的油珠多数分散成细小的油珠,然后再受肥皂分子的包围而分散,不能彼此结合,只能成为极小的油珠悬浮在水中,于是肥皂就呈乳状液。

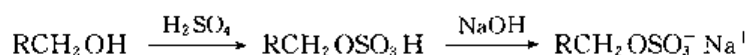
但是普通肥皂只能在软水中使用,一遇硬水,就生成镁盐、钙盐等不溶性的沉淀,失去去污作用。由于对肥皂的需用量很大,目前国内外大量使用合成洗涤剂,这些合成洗涤剂结构可以不同,但有一个共同点,就是均有一个极性的水溶性基团(water-soluble group)和一个非极性的油溶性(oil-soluble)的烃基($C > 12$),其作用与肥皂类似,但都可以在硬水中使用,因为它们形成的镁盐、钙盐可溶于水。最重要的一种洗涤剂是十二碳醇硫酸酯的钠盐:



制法之一是用油脂催化加氢,进行氢解变为醇:

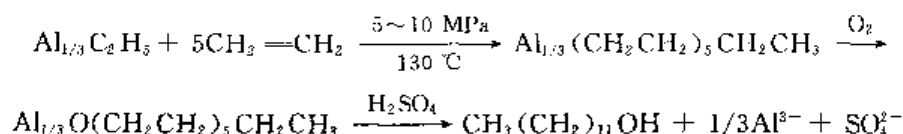


将混合的脂肪醇和硫酸反应,然后再用氢氧化钠处理,就得钠盐:

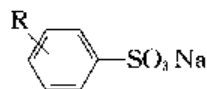


当然用这个方法制备的洗涤剂是一个混合物。

近来石油工业的发展,制高级醇的方法都从乙烯开始,在烷基铝的作用下,进行控制的聚合:



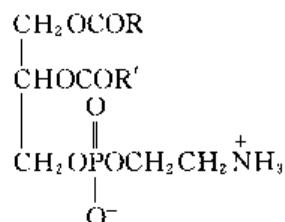
现在国内外最广泛使用的洗涤剂是烷基苯磺酸钠盐：



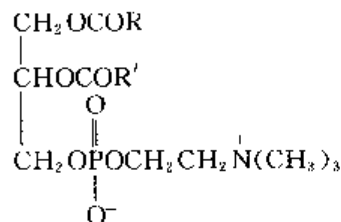
R 表示 $\text{C}_{12} \sim \text{C}_{18}$ 的烷基，烷基最好是直链的，称为线形烷基。过去曾用过叉链的，如用丙烯四聚体作为烷基的烷基苯磺酸钠，但发现不能为微生物所降解（大分子变为较小分子称降解），容易聚集在下水中或飘浮在河流中，引起环境的污染。因为微生物对有机物的生物氧化降解（biological oxidation degradation）有选择性，它对直链的有机物可以作用，每次氧化降解两个碳，而有叉链存在时就破坏了其作用。故现在国际上采用线形的 C_{12} 以上的烷基制洗涤剂，它可以从石油中分出正烷烃进行一元氯化，或石油、蜡裂解分出直链的 1-烯烃，这两者均可与苯进行傅-克反应得烷基苯，磺化后成烷基苯磺酸，再用碱处理得烷基苯磺酸钠。

14. 15. 5 磷脂和生物膜(细胞膜)

在动植物体内含有一类和油脂类似的化合物，称为类脂质，都是些高级脂肪酸的酯。在分子中含有磷的叫磷脂(phosphatide)，在植物的种子中、蛋黄及脑子中含量较多，磷脂多为甘油酯，以脑磷脂(cephalin)及卵磷脂(lecithin)为最重要，其结构为



磷脂酰乙醇胺
 α -脑磷脂



磷脂酰胆碱
 α -卵磷脂

磷脂中的酰基都是相应的十六个碳以上的高级脂肪酸，如硬脂酸、软脂酸、油酸、亚油酸等；磷脂中尚有一个羟基具有强的酸性，可以与具有碱性的胺形成离子偶极键(dipolar bond)；这样在分子中就分为两个部分，一部分是长链的非极性的烃基，是疏水部分，另一部分是两性离子(zwitterion)

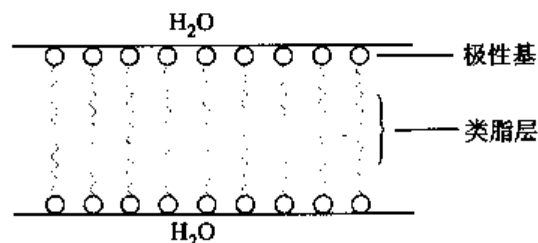
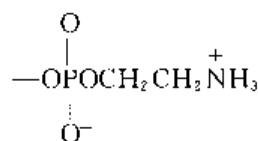


图 14-3 磷脂双分子层横切面

是亲水部分，因此磷脂的结构与前面所讲的肥皂结构类似，如果将磷脂放在水中，可以排成二列，它的极性基团指向水面，而疏水性基团(hydrophobic group)因对水的排斥而聚集在一起，尾尾相连，与水隔开，形成脂双分子层，见图 14-3。

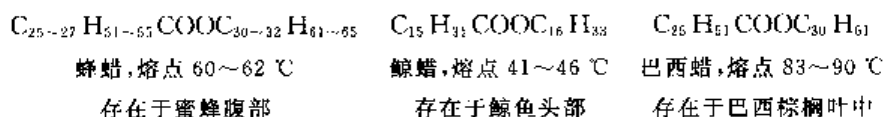
所有生物膜(biomembrane)几乎完全是由蛋白质(protein)和脂类(主要是磷脂)两大类物质组成，脂类在膜的结构和功能中起着十分重要的作用，生物膜对各类物质的渗透性(permeability)

ty)不一样,脂溶性物质可以通过生物膜类脂部分扩散入细胞,极性分子或离子可以通过生物膜蛋白质部分的作用扩散入细胞,所以生物膜在细胞吸收外界物质和分泌代谢产物的过程中起重要作用。

14.16 蜡

蜡(wax),化学成分是16个碳以上的偶数碳原子的羧酸和高级一元醇形成的酯,此外尚存在一些相对分子质量较高的游离的羧酸、醇以及高级的碳氢化合物及酮。

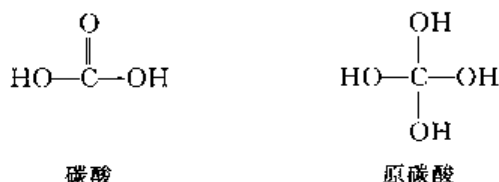
蜡多为固体,重要的有下列几种:



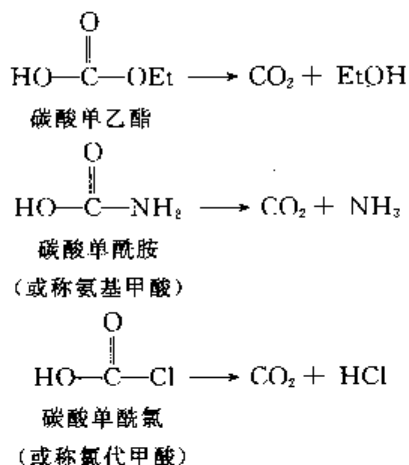
蜡可用于制蜡纸、防水剂、光泽剂等。如将蜡水解,得相应的高级羧酸及高级醇。

14.17 碳酸的衍生物

从结构上讲,碳酸是一个双羟基化合物,它的水合物称为原碳酸(ortho-carbonic acid)。



因为碳酸含有两个可被取代的羧羟基,因此它可以形成单酰氯、单酰胺、单酯,也可以形成双酰氯、双酰胺、双酯。保留一个羟基的碳酸的衍生物是不稳定的,很容易分解放出 CO_2 。



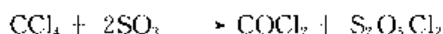
原碳酸含有四个可被取代的羟基,因此可以形成四种体系的衍生物。原碳酸的四氯化合物即是

四氯化碳。

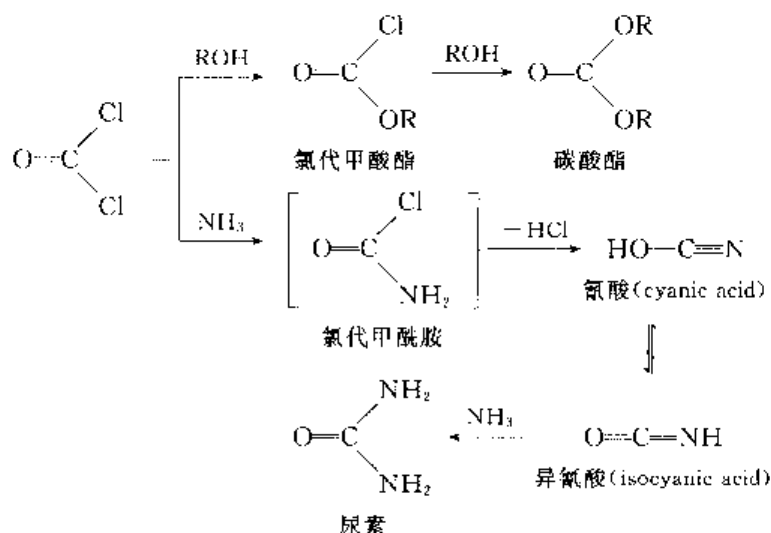
某些碳酸及原碳酸的衍生物是十分重要的,现在列举几个有代表性的加以叙述。

14. 17. 1 光气

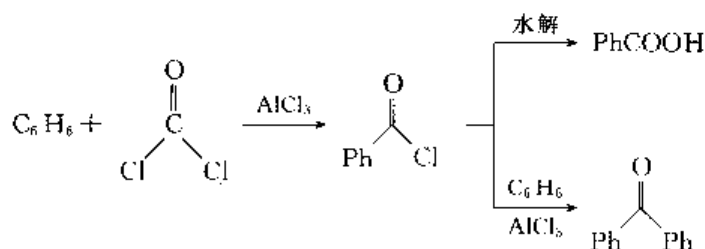
碳酸的二酰氯又叫光气(phosgene),有毒。光气可以由四氯化碳和 80% 发烟硫酸(发烟硫酸含有 80% 游离的 SO_3) 制备:



工业上可以用 CO 和 Cl_2 在无光下通过活化的碳催化剂制备。它和羧酸的酰氯一样,可以发生水解、氨解和醇解反应:



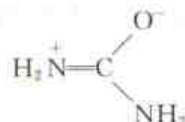
光气在有机合成上是一个重要的试剂,具有各种用途。在合成染料中占有重要的位置。它和芳香烃发生傅-克反应,生成芳香酸的酰氯,水解即得芳香酸;或再和一分子的芳香烃反应,生成二芳基酮:



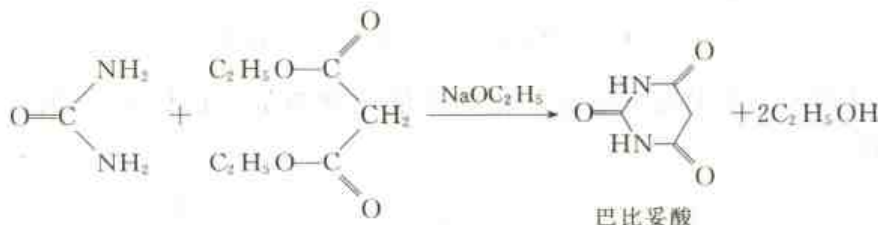
14. 17. 2 尿素(脲)

尿素(urea)是碳酸的全酰胺,是碳酸的最重要的衍生物,也是多数动物和人类蛋白质的新陈代谢的最后产物,每日约 30g。它是最早由人体的排泄物中取得的一个纯有机化合物(1773 年),在有机化学发展史上占有重要的地位。尿素的结构至今还有些争论,碳氮键的键长是 137 pm,比正常的短一些,处于 $\text{C}=\text{N}$ 及 $\text{C}-\text{N}$ 之间;同时碳氧双键键长是 125 pm,比一般的 $\text{C}=\text{O}$

长一点。因此建议可能用下式表示较好:

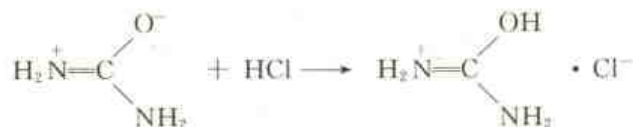


大量的尿素是用 CO_2 和 NH_3 在压力下制备。尿素的主要用途是作为肥料。一部分用来制备尿素甲醛树脂;少量的用来制备巴比妥酸,它是一个重要的安眠剂:



尿素的性质:

(1) 尿素是一个一元碱,符合于上述的两性离子的结构,和酸形成盐,可以用下式表示:



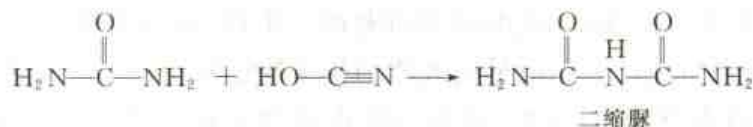
(2) 尿素的一个很有意思的特殊性质是和具有一定结构形状的烷烃、醇等能形成结晶化合物。如六个碳的烃、醇等都可以用尿素沉淀下来,但是小于六个碳及具有支链的烃、醇等不能形成沉淀。

通过这个性质,可以把某些直链的烃和叉链的烃分开。研究这类化合物的结晶,证明尿素形成一个筒状的螺旋体,中间有一个 500 pm 的通道,直链的化合物可以安置在这个通道里,但叉链的不合适,不能彼此作用。这类化合物叫做包合化合物(clathrate),它是由“主”、“客”两种分子形成的,在这里尿素是“主”,而直链烷烃是“客”。如正辛烷和 1-溴辛烷是尿素的客体,而 2-溴辛烷、2-甲基庚烷、2-甲基辛烷却不是。主体与客体之间的作用力是范德华力,这种力虽小,但对结构的稳定性是很重要的。这些络合物是固体,在尿素熔点时就熔化分解了。这种络合物的用途可用于分离某些很难分离的异构体。



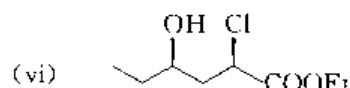
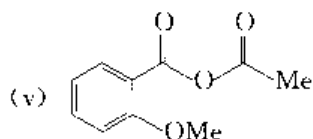
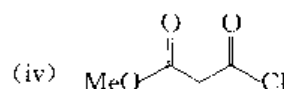
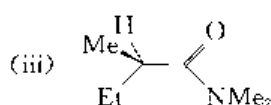
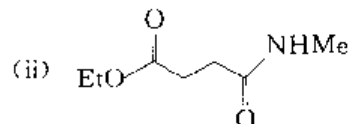
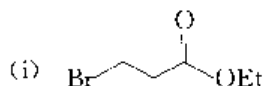
图 14-4 与尿素形成“主”
“客”体结晶的示意图

(3) 尿素在微微超过于它的熔点之上加热时,分解成氨和氰酸。假若加热不太强烈,有些氰酸和脲缩合,形成二缩脲。硫酸铜和二缩脲反应呈现紫色,称为二缩脲反应,可用来鉴定尿素。这个反应更重要的用途是用来鉴定肽键,因此也可以用它鉴定蛋白质。



(4) 脲在尿素酶的作用下,可以分解成 CO_2 和 NH_3 。大豆中含有大量的尿素酶,它是首次取得的结晶形的酶,在生物化学发展上甚为重要。分解后放出的氨可以用酸标定;也可用 Nessler(奈斯勒)试剂,通过比色法测定,这是测定脲的一个很重要的方法。

用中英文命名下列化合物:



用不超过四个碳的有机化合物为原料合成:

(i) *N,N*-二甲基异戊酰胺

(ii) 4-氧代-2,3-二溴己酸乙酯

(iii) 3-二甲氨基甲酰基丙酸甲酯

(iv) 二(异丙基)酮

将下列化合物按反应的活性排列顺序:

(i) 水解: 苯甲酰氯 邻苯二甲酸酐 苯甲酸乙酯 苯甲酰胺

(ii) 在酸性条件下,与丙醇进行酯交换: 乙酸甲酯 乙酸乙酯 乙酸三级丁酯

(iii) 与丙酸发生酯化反应: 甲醇 乙醇 异丙醇 三级丁醇

比较丙醛、丙酮、丙酸、丙酰氯、丙酸酐、丙酸乙酯、丙酰胺中:

(i) 羰基氧的碱性, (ii) α 氢的活泼性, (iii) 羰基的活性, 并简单阐明理由。

比较氨、*N*-甲基乙酰胺、甲胺、二甲胺、*N*-甲基苯甲酰胺、二酞亚胺、*N*-苯基苯甲酰胺、邻苯二甲酰亚胺的碱性强弱并说明理由。

选用 $^{11}\text{CO}_2$ 、 H_2^{18}O 和其它合适的原料制备:

(i) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}^{18}\text{O}$

(ii) $\text{CH}_3\text{CH}_2^{11}\text{CH}_2\text{OH}$

写出 -COCl 分别与下列试剂反应的方程式:

(i) $(n\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{Cd}$

(ii) $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{CuLi}$

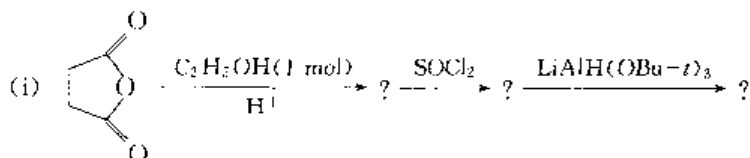
(iii) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{MgBr}$

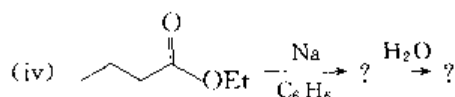
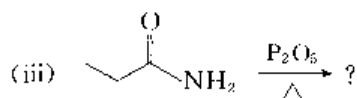
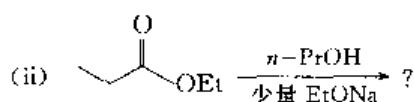
(iv) -OH

(v) NaBH_4

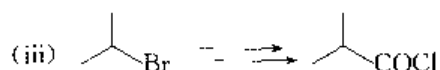
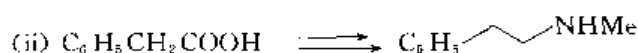
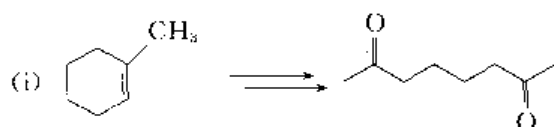
(vi) $\text{LiAlH}(\text{OBu-}t)_3$

完成下列反应:





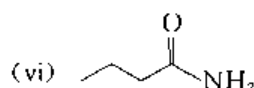
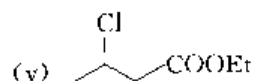
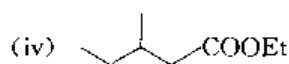
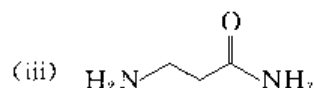
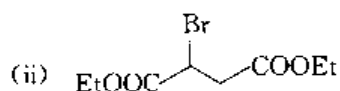
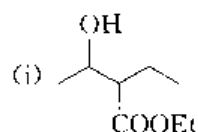
完成下列转换：



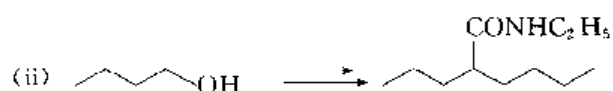
丙酸乙酯和丙酸三级丁酯在氢氧化钠的 $H_2^{18}O$ 溶液中进行水解, 在尚未完全水解时就停止反应, 请问此时这两种酯的水解体系中各有哪些化合物? 为什么?

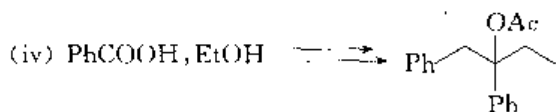
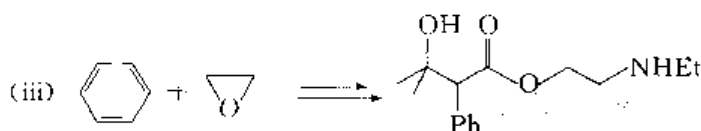
将 $Et_2N-C(=O)OMe$ 与含 1 mol 的乙醇溶液长时间加热反应, 主要产物是什么? 为什么?

用乙醇和其它必要的无机试剂为原料合成:



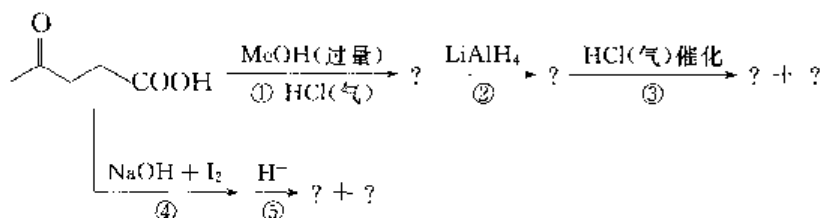
选择不超过 4 个碳的有机化合物和合适的无机物为原料完成下列转换:





某化合物 A 的分子式为 $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_3$, A 与 HCN 反应后再用碱处理, 得到化合物 5-甲基-5-氰基戊内酯, 请写出化合物 A 的结构简式及由 A 生成 5-甲基-5-氰基戊内酯的反应机理。

完成反应式, 并写出反应③和反应④的反应机理。

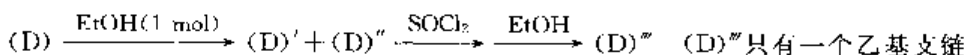
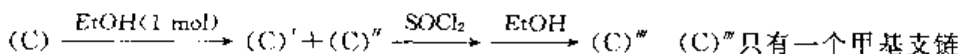
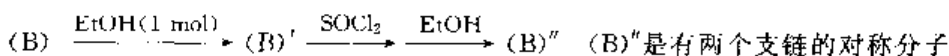
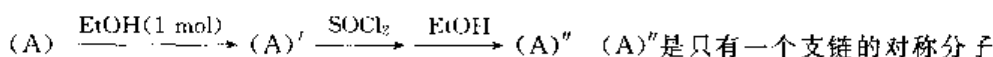


根据所提供分子式及 IR、NMR 的数据, 推测相应化合物的构造式, 并标明各吸收峰的归属。

(A)	① NaOCH_3 ② H^+/O	(B)	SOCl_2	(C)	$\text{H}_2/\text{Pd}-\text{BaSO}_4$ 硫-喹啉	(D)
$\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_3$						
IR: $1820\text{ cm}^{-1}, 1755\text{ cm}^{-1}$		IR: 3000 cm^{-1} (宽)		IR: $1785\text{ cm}^{-1}, 1735\text{ cm}^{-1}$		IR: $1740\text{ cm}^{-1}, 1725\text{ cm}^{-1}$
NMR: $\delta_{\text{H}} = 2.0$		NMR: $\delta_{\text{H}} = 3.8$				
(五重峰, 2H)		(单峰, 3H)				
$\delta_{\text{H}} = 2.8$		$\delta_{\text{H}} = 1.3$				
(三重峰, 4H)		(单峰, 1H)				

此外还有 6 个质子吸收峰

化合物 (A), (B), (C), (D) 的分子式均为 $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_3$, 请根据下面的信息推测 (A), (B), (C), (D) 的结构简式。



(C)' 和 (C)'' 互为同分异构体且含有相同的官能团。(D)' 和 (D)'' 互为同分异构体且含有相同的官能团。

一化合物的分子式为 $\text{C}_4\text{H}_8\text{Br}_2$ (A), 与 NaCN 反应生成 $\text{C}_5\text{H}_8\text{N}_2$ (B), B 酸性水解生成 C, C 与乙酸酐共热生成 D 和乙酸, D 的 IR 光谱在 $1820\text{ cm}^{-1}, 1755\text{ cm}^{-1}$ 处有强吸收, ^1H NMR 有三组峰: 1.0 双峰 3H, 2.8 双峰 4H, 2.0 多重峰 1H。请推测 A, B, C, D 的构造式, 并标明各吸收峰的归属。

复习本章的指导提纲

基本概念和基本知识

酰卤、酸酐(包括环状酸酐、烯酮)、酯(包括内酯)、酰胺(包括内酰胺、酰亚胺、酰肼等)、腈、油脂、脂肪酸、脂肪醇、磷脂、蜡、黄原酸及其衍生物、碳酸和原碳酸及其衍生物,合成洗涤剂、重要合成纤维;维尼纶、涤纶的名称及结构;羧酸衍生物物理性质的一般规律,氢键对物理性质的影响;羧酸衍生物的结构共性及差异,结构和化学性质的关系;水解反应、皂化反应、醇解反应、酯交换反应、氨(胺)解反应的定义;质子化、烷氧键断裂、酰氧键断裂的概念。酰亚胺具有酸性的原因;烯酮的定义和结构特点。 β -丙内酯的结构特点和反应。

基本反应和重要反应机理

酰基碳上亲核取代反应的一般表达式,酸性催化反应机理和碱性催化反应机理,结构对反应的影响、羧酸衍生物亲核取代反应的活性顺序及各类羧酸衍生物水解、醇解、氨(胺)解的反应条件;羧酸衍生物与有机金属化合物反应的机理、条件、活性比较和适用范围;羧酸衍生物的各种还原反应,Bouveault-Blanc还原反应的定义和反应机理,酮酯缩合反应的定义和反应机理;酰卤 α 氢卤化的定义和反应机理;烯酮的反应; β -丙内酯的反应;Reformatsky反应的定义、反应式和反应机理;酯热裂和黄原酸酯热裂的定义、反应式、反应机理、反应的立体选择性及区域选择性。

重要合成方法

总结羧酸及羧酸衍生物之间的转换关系,全面总结每一类羧酸衍生物的制备方法。羧酸衍生物与有机金属化合物反应在有机合成中的应用。Reformatsky反应在有机合成中的应用。对合成烯烃的各种方法进行总结。

英汉对照词汇

acetylating agent (乙酰化试剂)

acid anhydride (酸酐)

acylating agent (酰化试剂)

acylation (酰化)

acyl carbon (酰基碳)

acyl halide (酰卤)

acyloin condensation (酮醇缩合)

acyl-oxygen bond (酰氧键)

alcoholysis (醇解)

alkyd resin (醇酸树脂)

alkyl-oxygen bond (烷氧键)

amic acid (酰胺酸)

amide (酰胺)

ammonolysis (氨解)

arachidic acid (花生油酸)

biological oxidation degradation (生物氧化降解)

biomembrane (生物膜)

Bouveault-Blanc reduction (鲍维特-勃朗克还原)

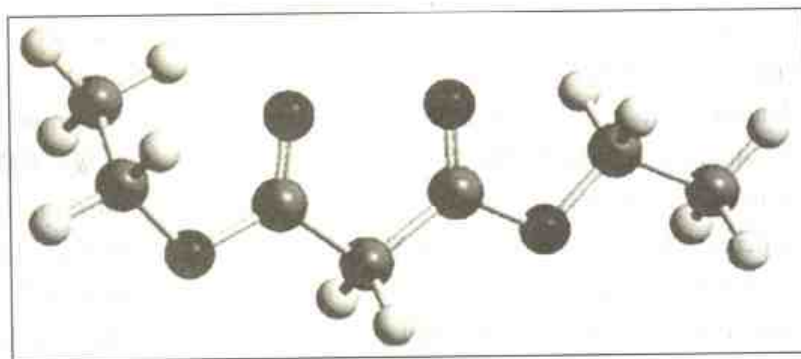
N-bromosuccinimide (N-溴代丁二酰亚胺)

catalytic hydrogenolysis (催化氢解)

- catenane (索炔)
cephalin (脑磷脂)
Chugave reaction (秋加叶夫反应)
cis-elimination (顺式消除)
clathrate (包合化合物)
condensation polymerization (缩聚反应)
cyanic acid (氰酸)
cyclic acid anhydride (环状酸酐)
detergent (洗涤剂)
dipolar bond (偶极键)
dipolar structure (偶极结构)
drying oil (干性油)
eleostearic acid (桐油酸)
end alkene (末端烯烃)
enol anion (烯醇负离子)
epoxy acid (环氧酸)
ester (酯)
exchange reaction (交换反应)
fat (脂肪)
fat hardening (油脂的硬化)
fatty acid (脂肪酸)
free radical anion (自由基负离子)
hydrogen anion (氢负离子)
hydrogen bond (氢键)
hydrolysis (水解)
hydrophobic group (疏水性基团)
 α -hydroxy cyclic ketone (α -羟基环酮)
imide (酰亚胺)
isocyanic acid (异氰酸)
isotope labeling experiment (同位素标记实验)
ketonic-acid (酮酸)
ketonic-ester (酮酯)
lactam (内酰胺)
lactim (内酰亚胺)
lactone (内酯)
lecithine (卵磷脂)
linoleic acid (亚油酸)
linolenic acid (亚麻酸)
lithium borohydride (硼氢化锂)
metal hydride (金属氢化物)
micelle (胶束)
mixture acid anhydride (混合酸酐)
Nessler's reagent (奈斯勒试剂)
nitrile (腈)
nucleophilic addition elimination mechanism (亲核加成-消除机理)
oil soluble group (油溶性基团)
olefine ketone (烯酮)
oleic acid (油酸)
organocadmium compound (有机镉化合物)
organozinc reagent (有机锌试剂)
ortho-carbonic acid (原碳酸)
palmitic acid (软脂酸)
palmitic alcohol (软脂醇)
plastifier (增塑剂)
permeability (渗透性)
phosgene (光气)
phosphatide (磷脂)
polar solvent (极性溶剂)
polyester (聚酯)
primary amide (一级酰胺)
 β -propanolactone (β -丙内酯)
protein (蛋白质)
protonated (质子化了的)
pyrolysis (热裂)
Reformatsky reaction (瑞佛马斯基反应)
saponification (皂化反应)
secondary amide (二级酰胺)
stearic acid (硬脂酸)
stearyl alcohol (硬脂醇)
terylene (涤纶)
tetrahedral cation (四面体正离子)
tetrahedral intermediate (四面体中间体)
tertiary amide (三级酰胺)
thionyl chloride (亚硫酰氯)
ester exchange (酯交换反应)
 α,β -unsaturated ester (α,β -不饱和酯)
urea (尿素)
vinylon (维尼纶)
water-soluble group (水溶性基团)
wax (蜡)
xanthate (黄原酸盐或黄原酸酯)
xanthic acid (黄原酸)
zwitterion (两性离子)

第 15 章


碳负离子 缩合反应



15.1 氢碳酸的概念和 α 氢的酸性

烃可以看作是一个氢碳酸(carbon acid),碳上的氢以正离子解离下来的能力代表了氢碳酸的酸性强弱。可以用 pK_a 值来表示, pK_a 值越小,酸性越强。表 15-1 列出了一些氢碳酸的 pK_a 值。

表 15-1 一些氢碳酸的 pK_a 值(在二甲亚砜中)

化合物	CH_4, CH_3CH_3	$CH_3CH=CH_2$	$CH_2(C_6H_5)_2$	$CH(C_6H_5)_3$	$CH_3C\equiv CH$	
pK_a	≈ 50	35	34	31.5	25	16

表中的数据表明:烷烃的酸性是很弱的。烯丙位和苯甲位碳上的氢的酸性比烷烃强。末端炔烃的酸性更强一些,环戊二烯亚甲基上的氢相对更活泼一些。

15.1.1 α 氢的酸性

与官能团直接相连的碳称为 α 碳, α 碳上的氢称为 α 氢。 α 氢以正离子解离下来的能力即为 α 氢的活性或 α 氢的酸性。通过测定 α 氢的 pK_a 值或其与重氢的交换速率可以确定 α 氢的酸性强弱。表 15-2 列出了几种有机化合物 α 氢的 pK_a 值。

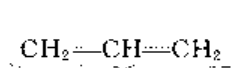
表 15-2 某些化合物 α 氢的 pK_a 值

化合物	CH_3SOCH_3	CH_3CN	$\begin{array}{c} O \\ \\ CH_3CC_6H_5 \end{array}$	CH_3NO_2
pK_a	29	25	16	10.21

表中的数据表明:硝基甲烷的 α 氢酸性最强。这是因为硝基具有极强的吸电子能力。这说明 α 氢的酸性强弱取决于与 α 碳相连的官能团及其它基团的吸电子能力。总的吸电子能力越强, α 氢的酸性就越强。一些常见基团的吸电子能力强弱次序排列如下:



α 氢的酸性还取决于氢解离后的碳负离子(carbanion)结构的稳定性。一般地讲,碳负离子的离域范围越大越稳定。从表 15-1 中可以看到环戊二烯的 $\text{p}K_{\text{a}}$ 值和丙烯的 $\text{p}K_{\text{a}}$ 值相差 19, 仅仅增加了一个双键, 会对 $\text{p}K_{\text{a}}$ 值产生这么大的影响? 实际上是因为丙烯失去一个质子后, 形成的烯丙基负离子是一个普通的共轭体系。而环戊二烯失去一个质子后, 形成的是一个具有 $4n+2$ π 电子的单环平面封闭共轭体系, 即环戊二烯负离子具有芳香性, 结构特别稳定。



烯丙基负离子



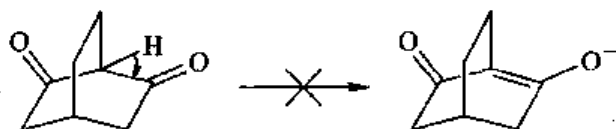
环戊二烯负离子

在同一个碳原子上堆积几个同样的活化基团, 对氢离子的解离度的增加并不等于几个基团作用的加和, 并且愈是最强的活化基团, 例如硝基, 其加和的结果偏差也就越大, 这可能是由于基团的堆积, 使这些原子不能在同一平面上从而减弱了离域作用, 因此就不能发挥其全部稳定碳负离子的作用, $\text{p}K_{\text{a}}$ 也就不能按倍数地降低。表 15-3 是活化基团在同一碳原子上堆积对氢碳酸性的影响。

表 15-3 同一碳原子上有多个活化基团时对氢碳酸性的影响

化合物	$\text{p}K_{\text{a}}$	化合物	$\text{p}K_{\text{a}}$
CH_3NO_2	10.21	CH_3COCH_3	20
$\text{CH}_2(\text{NO}_2)_2$	3.57	$\text{CH}_2(\text{COCH}_3)_2$	9
$\text{CH}(\text{NO}_2)_3$	强酸	$\text{CH}(\text{COCH}_3)_3$	5.85
$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{CH}_3$	23	CH_3CN	25(DMSO)
$\text{CH}_2(\text{SO}_2\text{CH}_3)_2$	14	$\text{CH}_2(\text{CN})_2$	11.2(DMSO)
$\text{CH}(\text{SO}_2\text{CH}_3)_3$	0	$\text{CH}(\text{CN})_3$	0(DMSO)
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{H}$	41(环己胺)		
$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CHH}$	34(环己胺)		
$(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CH}$	31.5(环己胺)		

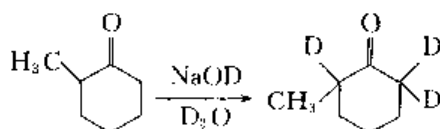
分子的几何形状也会对 α 氢的酸性产生影响。2,4-戊二酮的酸性要比丙酮强, 因为亚甲基上的氢受到两个羰基的吸电子影响。但是下列桥环体系的二元酮的酸性和一元酮的差不多, 增加一个羰基并不增加它的酸性。这是碳负离子的结构所决定的。因为氢解离后, 不能和它旁边的羰基发生共轭作用, 如果发生作用的话, “桥头”上就要形成一个具有双键性质的键, 张力非常大。



α 氢的解离和介质的介电常数及溶剂化也很有关系。水的介电常数很高,最有利于化合物的解离,但是水不能作为溶剂去研究氢碳酸的解离,因为水是比较很多氢碳酸强得多的一个酸。氢碳酸解离后在弱介电常数的溶剂中,往往形成一个离子簇或离子对,很容易发生内返,再变为原来的氢碳酸,而不能形成自由的碳负离子。离子对在极性溶剂内的产生并不显著,所以经常用具有偶极的非质子溶剂(non-proton solvent),特别是二甲亚砜及二甲基甲酰胺等,可以减少离子对的形成。

15.1.2 羰基化合物 α 氢的活性分析

羰基的吸电子能力很强,因此羰基化合物的 α 氢都很活泼。例如在 $\text{NaOD}-\text{D}_2\text{O}$ 中,2-甲基环己酮的 α 氢均可被氘取代。



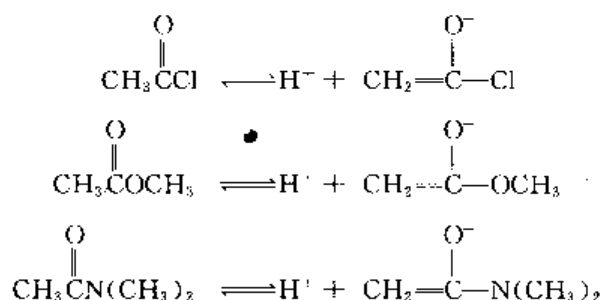
羰基使 α 碳原子上的氢具有活泼性,是由于两种不同的电子作用。一种是羰基的吸电子诱导效应,它使静止的即未反应的羰基化合物中有一个很强的偶极矩($8.34 \times 10^{-30} \sim 10.01 \times 10^{-30} \text{ C}\cdot\text{m}$),无论在酸和碱的催化作用下,对 α 氢的解离都有帮助。另一种是羰基 α 碳上的碳氢键与羰基有超共轭作用, α 氢作为质子离开后,变为烯醇负离子(enolate ion),由于发生电子离域的作用,增加了碳负离子的稳定性,所以容易形成。

羰基化合物的种类是很多的,虽然它们的结构共性是都有羰基,但羰基旁所连的基团是不同的,这种结构差异导致了它们的 α 氢的活性也有差异。表 15-4 列举了一些有代表性的羰基化合物 α 氢的酸性。

表 15-4 某些羧酸衍生物 α 氢的酸性比较

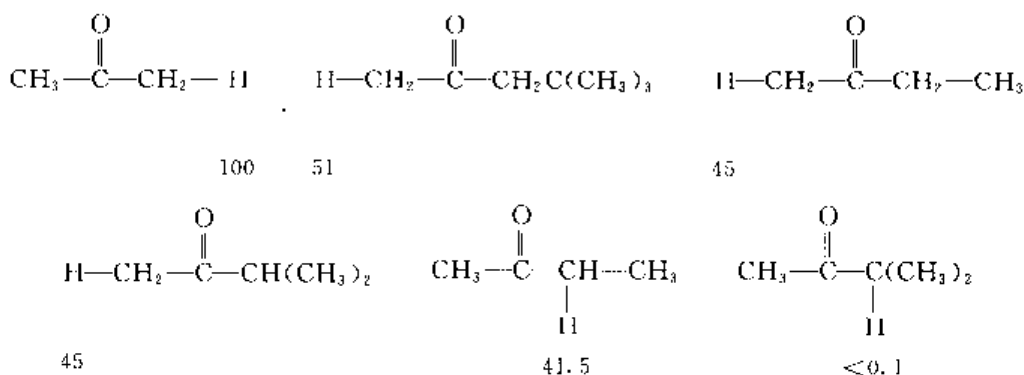
化合物	α 氢的 $\text{p}K_{\text{a}}$
CH_3COCl	≈ 16
CH_3CHO	17
CH_3COCH_3	20
$\text{CH}_3\text{COOCH}_3$	25
CH_3CN	≈ 25
$\text{CH}_3\text{CON}(\text{CH}_3)_2$	≈ 30

从表 15-4 中可以看到,酰氯的 α 氢酸性比醛、酮的还大,酯较小,而酰胺更小,这可以从这些化合物本身的结构以及它们形成烯醇式后的结构来认识:

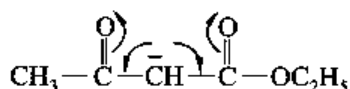


在乙酰氯中,氯的吸电子诱导效应大于给电子共轭效应,它的存在增强了羰基对 α 碳的吸电子能力,从而也增强了 α 氢的活性。同时氯的吸电子效应也使形成的烯醇负离子因负电荷分散而趋于稳定。故酰氯 α 氢的酸性比醛、酮的还强。在酯和酰胺中,烷氧基的氧和氨基氮的给电子共轭效应均大于吸电子诱导效应。烷氧基氧的孤电子对和氨基氮的孤电子对均可与羰基共轭而使体系变得稳定,如果解离 α 氢,形成烯醇负离子,则需要较大的能量,因此它们的酸性比醛、酮弱。酰胺氮上的孤电子对碱性较强,使共轭体系更加稳定,要解离 α 氢,形成烯醇负离子需要的能量更多,故酸性比酯还弱。

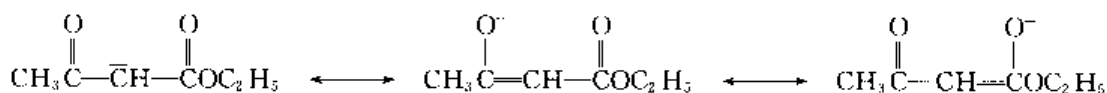
当醛基中的氢被烷基代替后,由于烷基的空阻比氢大,从某种程度上讲阻碍了碱和氢的反应;另外,由于烷基对羰基具有给电子的超共轭作用,因此醛的 α 氢比酮的 α 氢活泼。这种影响也可以在下面一系列酮和重氢的相对交换速率中体会到。



乙酰乙酸乙酯是一个典型的1,3-二羰基化合物(1,3-dicarbonyl compound),由于受两个羰基的吸电子作用,亚甲基上的氢特别活泼,和碱作用可以形成稳定的负离子。负离子特别稳定是因为负离子可以同时和两个羰基发生共轭作用,具有比较广泛的离域范围。



按照共振论的写法,它是下列三个极限结构的杂化体:



其它1,3-二羰基化合物情况相似,其它的吸电子基团如硝基、氰基等与羰基的作用相同,因此下列化合物都具有一个活泼的亚甲基,性质是类似的。



请将下列各组化合物按 α 活泼氢的酸性由强到弱的顺序排列。

- (i) a. $\text{CH}_3\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_2\text{CH}_3$ b. $\text{CH}_3\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COC}_2\text{H}_5$ c. $\text{CH}_3\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CN}(\text{CH}_3)_2$
- d. $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHO}$ e. $\text{CH}_3\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COH}$ f. $\text{CH}_3\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCl}$
- g. $\text{CH}_3\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COCCH}_2\text{CH}_3$ h. $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CN}$ i. $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NO}_2$
- (ii) a. $\text{CH}_3\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_2\text{CH}_3$ b. $\text{CH}_3\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_2\text{CHO}$ c. $\text{CH}_3\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_3$
- d. $\text{CH}_3\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COC}_2\text{H}_5$ e. $\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_3$ f. $(\text{CH}_3)_2\text{CH}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}(\text{CH}_3)_2$

请分析下面三个 β -二羰基化合物酸性不同的原因。

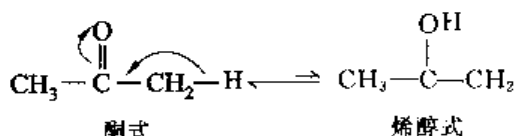
- (i) $\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{CH}_3$ $\text{p}K_a$ 9.0
- (ii) $\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{CF}_3$ 4.7
- (iii) $\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{OEt}$ 11

15.2 酮式和烯醇式的互变异构

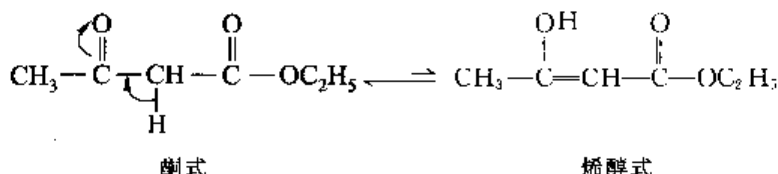
15.2.1 酮式和烯醇式的存在

活泼的 α 氢可以在 α 碳和羰基氧之间来回移动, 因此羰基化合物存在一对互变异构体: 酮式 (keto form) 和烯醇式 (enol form), 它们共同存在于一个平衡体系中。例如丙酮和乙酰乙酸乙酯的平衡体系表达如下:

丙酮的平衡体系:



乙酰乙酸乙酯的平衡体系



酮式和烯醇式都是确实存在的。现以乙酰乙酸乙酯为例子以说明。在室温下,平衡体系中的酮式和烯醇式彼此转变很快,所以难以将它们分离。在低温下,酮式及烯醇式二者互变的速率很慢,因此,在适当条件下,可以把两者分开。

如将乙酰乙酸乙酯冷却到 -78°C 时,得到一种结晶形的化合物,熔点 -39°C ,不和溴发生加成作用,也不和三氯化铁发生颜色反应(烯醇的试验),但能和与酮羰基反应的试剂发生加成作用,因此这个化合物应当是酮式。若将乙酰乙酸乙酯和钠生成的化合物在 -78°C 时用足够量的盐酸酸化,得到另一种不能结晶的化合物,该化合物不和酮的试剂发生反应,但能和三氯化铁发生颜色反应,这应当是烯醇式的结构。这两种结构形成的平衡体系,可以明显地显示在核磁共振谱图上,除酮式的吸收峰外,还有乙烯基及羟基的吸收峰。

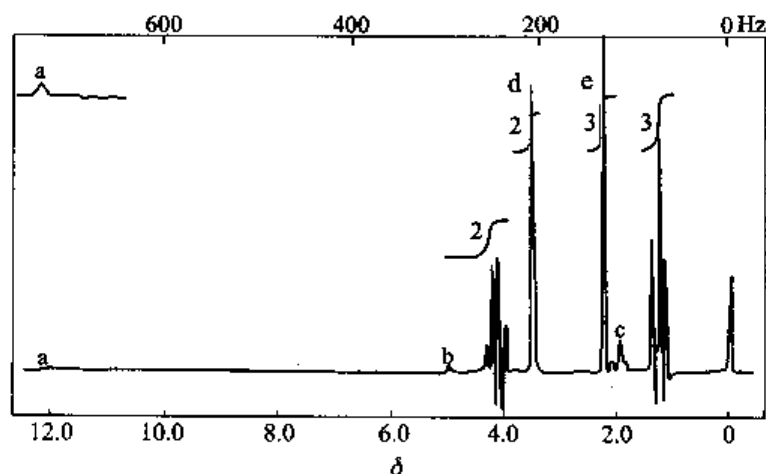


图 15-1 乙酰乙酸乙酯的核磁共振谱

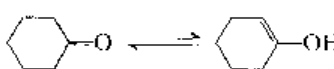
图 15-1 中 c, b 和 a 三个峰分别代表少量烯醇式中的 CH_3 , $\text{H}-\text{C}=\text{C}$ 及 OH 中的三种质子, d 及 e 代表酮式的 $\alpha-\text{CH}_2$ 及 CH_3 的吸收峰,图中的四重峰及三重峰代表酮式及烯醇式酯基 OCH_2CH_3 中 CH_2 和 CH_3 的质子。

把乙酰乙酸乙酯放在石英瓶内(因普通玻璃是碱性的,能催化互变异构),在低温下进行蒸馏,也能把这两种互变异构体分开。并且,可以在低温下于石英瓶中无限期地保存。这种分馏的方法,象征性的叫做“灭菌”蒸馏。

酮式和烯醇式虽然共存于一个平衡体系中,但在绝大多数情况下,酮式是主要的存在形式。

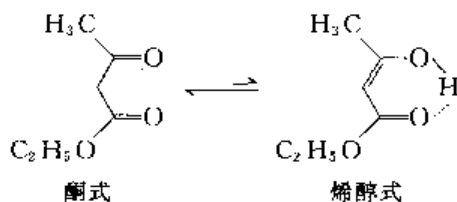
分析丙酮的酮式和烯醇式可知:破坏酮式中的碳氢 σ 键和碳氧 π 键共需 791 kJ/mol 能量,而破坏烯醇式中的氧氢 σ 键和碳碳 π 键共需 728 kJ/mol 能量,这说明酮式确实比烯醇式稳定。但是随着 α 氢的活泼性增大,失去氢后形成的碳负离子的稳定性增大,烯醇式也可能成为平衡体系中的主要存在形式。表 15-5 列出了一些化合物的烯醇式结构及其含量。

表 15-5 一些化合物的烯醇式含量

化合物	酮式和烯醇式的互变异构	烯醇式含量/%
丙酮	$\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}\text{CH}_3 \longleftrightarrow \text{CH}_3\overset{\text{OH}}{\underset{ }{\text{C}}}=\text{CH}_2$	1.5×10^{-4}
丙二酸二乙酯	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}\overset{\text{O}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}\text{CH}_2\text{C}\overset{\text{O}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}\text{CH}_2\text{CH}_3 \longleftrightarrow \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}\overset{\text{OH}}{\underset{ }{\text{C}}}=\text{CHC}\overset{\text{O}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}\text{CH}_2\text{CH}_3$	7.7×10^{-3}
环己酮		2.0×10^{-2}
乙酰乙酸乙酯	$\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}\text{CH}_2\text{C}\overset{\text{O}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}\text{OC}_2\text{H}_5 \longleftrightarrow \text{CH}_3\overset{\text{OH}}{\underset{ }{\text{C}}}=\text{CHC}\overset{\text{O}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}\text{OC}_2\text{H}_5$	7.3
2,4-戊二酮	$\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}\text{CH}_2\text{C}\overset{\text{O}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}\text{CH}_3 \longleftrightarrow \text{CH}_3\overset{\text{OH}}{\underset{ }{\text{C}}}=\text{CHC}\overset{\text{O}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}\text{CH}_3$	76.5
1,1,1-三氟-2,4-戊二酮	$\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}\text{CH}_2\text{C}\overset{\text{O}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}\text{CF}_3 \longleftrightarrow \text{CH}_3\overset{\text{O}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}\text{CH}=\text{C}(\text{OH})\text{CF}_3$	99

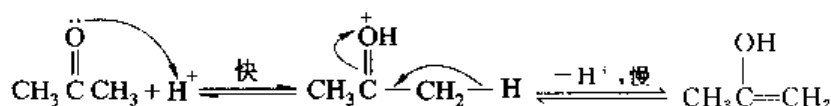
在乙酰乙酸乙酯中,酮的羰基比酯的羰基更为“活泼”,因此产生烯醇式时,氢主要是和酮羰基上的氧相连。由于羰基活性的差别,所以在乙酰乙酸乙酯中的亚甲基就没有乙酰丙酮中的亚甲基那样活泼,因而前者的酮式较为稳定,而后者只含有 24% 的酮式。丙二酸二乙酯的亚甲基就更不活泼,绝大部分成为酮式。

酮式及烯醇式的含量和溶剂的极性也很有关系,非质子溶剂对烯醇式有利,因为可以帮助分子内的氢键(intramolecular hydrogen bond)的形成。如乙酰乙酸乙酯的烯醇式含量在乙醇中为 10%~13%,而在正己烷中为 49%。



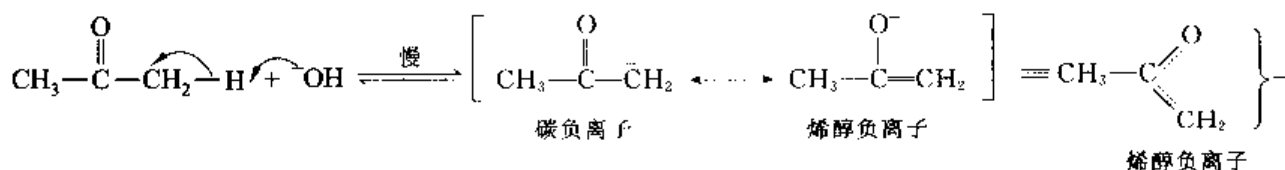
15.2.2 烯醇化的反应机理

酮式和烯醇式,在酸或碱的催化作用下,很容易发生转变。酸催化的反应机理表达如下:



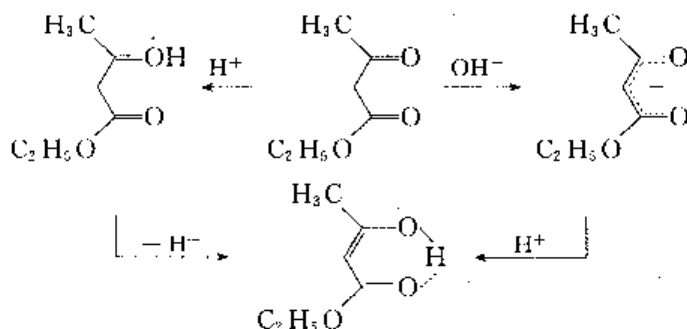
首先是酸的质子和羰基氧形成𪛶盐, 质子化的羰基具有更强的吸电子效应, 增强了 α 氢的酸性, 从而形成了烯醇。

碱催化的反应机理表达如下:



碱可以直接和 α 氢结合, 同时形成一个碳负离子。通过电子对的转移, 碳上的负电荷可以转到氧上, 新形成的负离子称为烯醇负离子。共振论认为: 实际上, 碳负离子和烯醇负离子都只是失去 α 氢后生成的离子的极限式, 不能存在, 真正存在的是这两个极限结构的叠加体或共振的杂化体。分子轨道理论认为: 形成的负离子是一个离域的体系, 负电荷分布在整个离域体系上, 该离域体系也称为烯醇负离子。烯醇负离子再与质子结合即得烯醇。

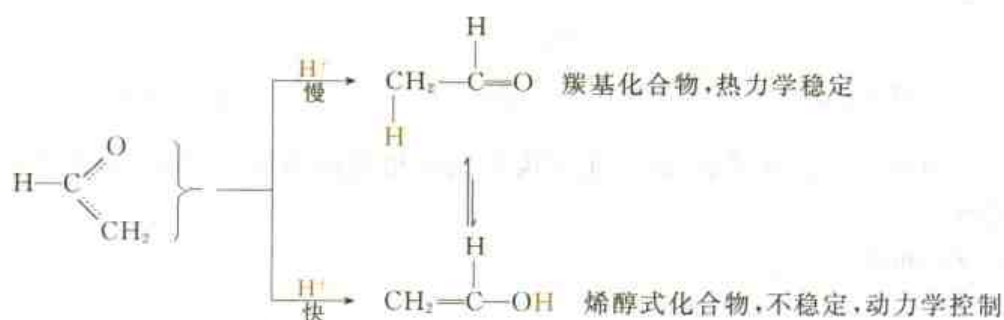
乙酰乙酸乙酯的烯醇式和酮式, 在酸或碱的作用下, 也很容易发生转变。



假如把微量的酸碱排除掉, 酮式和烯醇式彼此转变的速率就大大地降低。

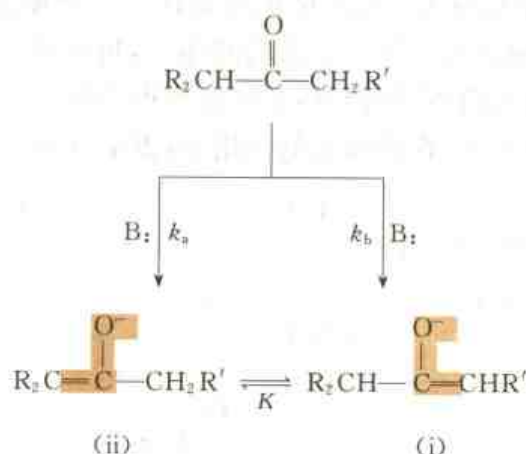
15.2.3 烯醇负离子的两位反应性能

烯醇负离子的氧端和碳端都带有部分负电荷, 因此有两个反应位点。称这种具有双位反应性能(ambident reactivity)的负离子为两位负离子(ambident anion)。反应在哪端发生, 取决于实际情况。一般来讲, 碳端亲核性强, 在亲核反应时, 主要是负的碳原子作为亲核试剂去进攻, 形成新的碳碳键。氧端碱性比较强, 因此碳负离子和烯醇负离子与质子结合的速率有很大的差别, 氢离子和碳结合是一个较慢的反应, 而和氧结合是非常迅速的, 因此生成的产物不是原来的醛或酮, 而是一个烯醇, 但是烯醇是不稳定的, 因此如有足够的时间, 最终都变为稳定的羰基形式的醛或酮。



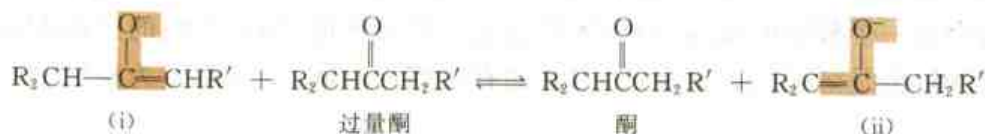
15.2.4 不对称酮的烯醇化反应

一个不对称酮, 在碱的作用下可以产生两种不同的烯醇负离子, 如果反应完全受动力学控制 (kinetic control), 那么两个不同质子去掉的相对速率之比决定着反应产物的比例。



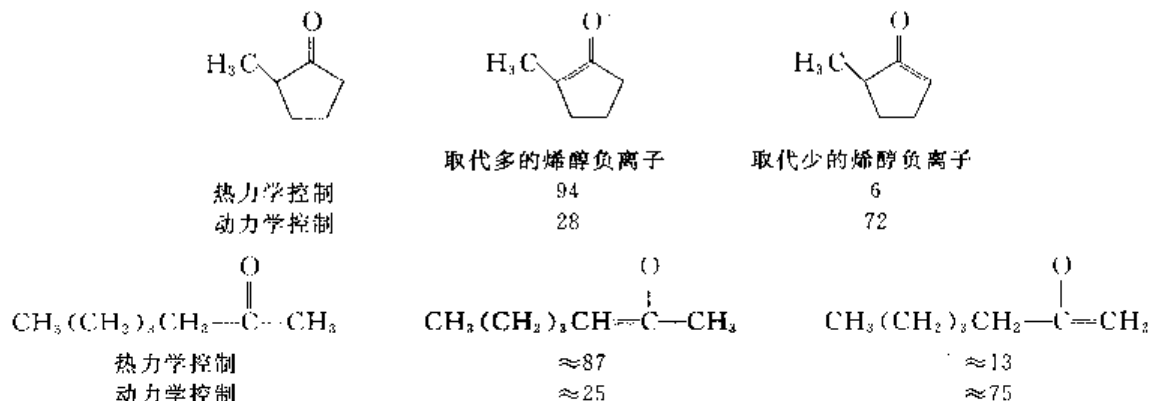
k_a 和 k_b 是两个相应质子去掉的速率常数, 所以 $\frac{k_a}{k_b} = \frac{(\text{ii})}{(\text{i})}$, 但如 (i) 和 (ii) 彼此可以很快形成一个平衡体系, 这时 (i) 和 (ii) 的比例将由平衡常数决定。假若在上式中 (ii) 是热力学上最稳定的, $K = \frac{(\text{ii})}{(\text{i})}$ 就是一个大数。这时产物的比例是受热力学控制 (thermodynamic control) 的。

在适当的条件下, 可以测定这两种不同的控制方式。用一个不对称的酮在非质子溶剂内加入一个很强的碱, 如三苯甲基锂, 由于锂的体积很小可以和烯醇式负离子的氧紧密络合形成 (i), 同时保持酮不要过量。因为如有过量的酮, 就会和生成的烯醇负离子 (i) 发生质子交换, 使 (i) 生成酮, 而过量酮生成 (ii), 形成一个平衡体系, 这个关系可用下式表示:



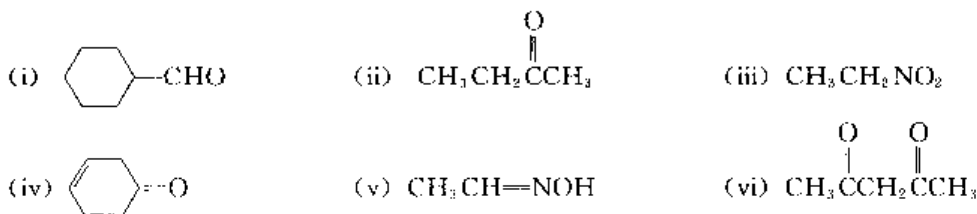
因此, 在有多余的酮存在下, 结果是按上式生成最稳定的 (ii), 这就成为热力学控制的反应了。在形成烯醇负离子后, 用乙酸酐处理, 很快地形成乙酸烯醇酯 (enol acetate), 然后再用气相色谱分析这两个烯醇酯的比例, 就可决定两种烯醇的比例。通过对一系列酮的研究, 可以总结出下列

的规则:受热力学控制的,主要的产物是取代更多的烯醇负离子(ii),因为双键的稳定性和双键碳原子上取代的基团数目是有关系的,取代越多就越稳定。相反的,动力学控制的是取代最少的烯醇负离子,这可能是由于两个不同质子的空间位阻的不同,取代基更多的碳原子上的氢比较难以去掉,所以产生取代基最少的烯醇负离子(i)。下面是两个不对称取代酮受热力学控制和受动力学控制产生烯醇负离子的比例:

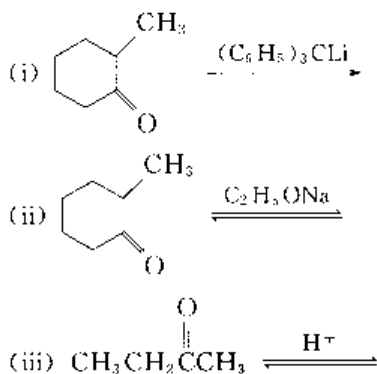


根据以上所讨论的事实,在需要产生一个动力学控制的不对称的烯醇负离子时,应尽量避免质子的交换,和其它可能的烯醇负离子形成平衡体系,为了减低质子交换的速率,在烯醇化反应时,经常选用非质子溶剂和用烯醇负离子的锂盐为碱性试剂。

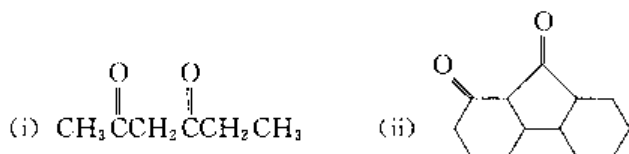
习题 15-2 请写出下列化合物的互变异构体,并指出平衡有利于哪一方。



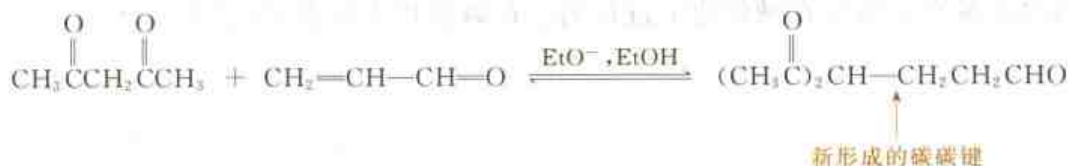
习题 15-3 写出下列反应的烯醇化产物,并写出相应的反应机理。



习题 15-4 写出下列化合物的所有的烯醇结构式,并预测哪一个烯醇式的结构最稳定,在平衡体系中所占比例最大?

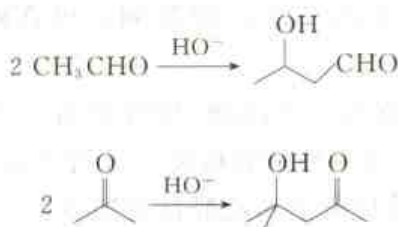


Michael 加成反应既可以看作是共轭加成反应,也可以看作是缩合反应。



15.4 羟醛缩合反应

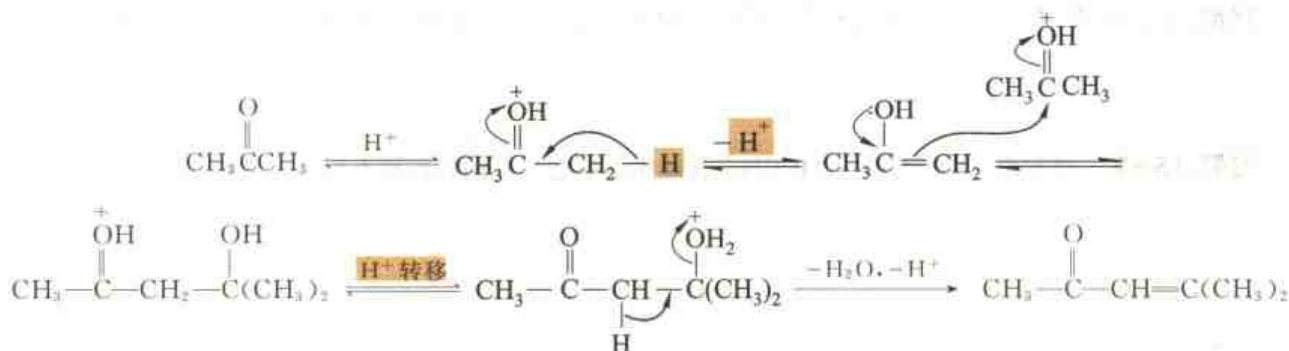
有 α 氢的醛或酮在酸或碱的催化作用下,缩合形成 β -羟基醛(β -hydroxyl aldehyde)或 β -羟基酮(β -hydroxy ketone)的反应称为**羟醛缩合反应**(aldol condensation)。



最初发现的这类反应是由乙醛缩合成 β -羟基醛,缩合产物中有羟基与醛基, β -羟基醛的英文名称为 aldol,即 aldehyde-alcohol,故将这一反应称为羟醛缩合反应。该反应常用的碱性催化剂有氢氧化钾、氢氧化钠、碳酸钠、氢氧化钡、乙醇钠及三级丁醇铝等。常用的酸性催化剂有磺酸、硫酸、路易斯酸等, β -羟基醛和 β -羟基酮很容易失水,有的在反应时就失水,有的在强碱或强酸的作用下失水,生成 α,β -不饱和醛(α,β -unsaturated aldehyde)和 α,β -不饱和酮(α,β -unsaturated ketone)。因此羟醛缩合反应是合成 α,β -不饱和醛酮的一个很好的方法。

15.4.1 羟醛缩合反应的机理

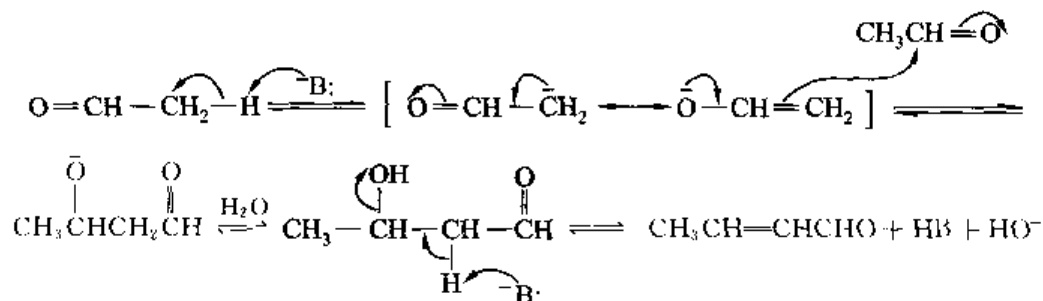
羟醛缩合反应既可以在酸催化下进行,也可以在碱催化下进行。在酸催化下缩合,然后再失水的反应机理如下所示:



首先是在酸催化下由酮式转变为烯醇式,然后烯醇对质子化的酮进行亲核加成,得到质子化的

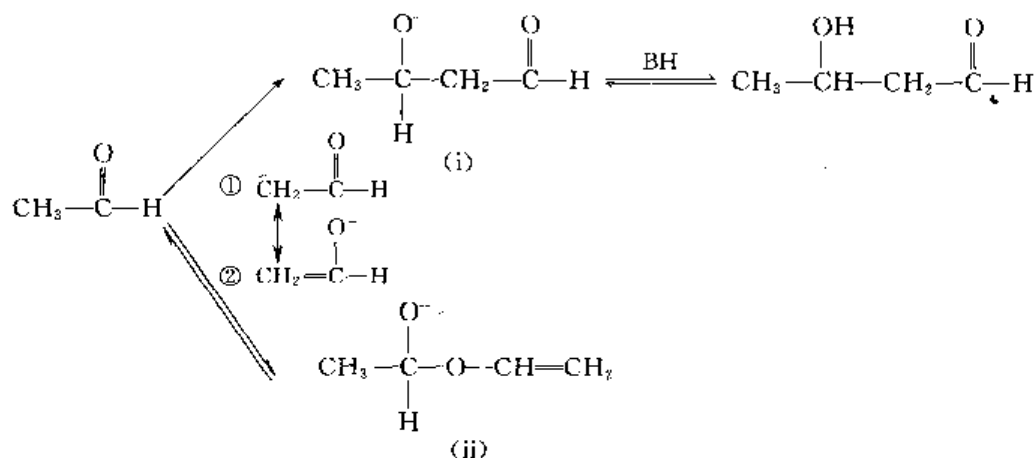
β -羟基酮,再经质子转移、消除水生成 α, β -不饱和酮。

大多数羟醛缩合反应是在碱催化下进行的。在碱催化下缩合,然后再失水的反应机理如下所示:



首先是在碱催化作用下生成烯醇负离子,然后烯醇负离子再对醛(或酮)发生亲核加成,加成产物从溶剂中夺取一个质子生成 β -羟基醛(或 β -羟基酮),再在碱作用下失水生成 α, β -不饱和醛、酮。

从这类反应的机理看,应当注意到一个问题,烯醇负离子的亲核加成理论上应当有两种方式,一种是碳负离子进行亲核加成,另一种是氧负离子进行亲核加成,产生碳烷基化及氧烷基化两种产物(i)及(ii),例如乙醛的烯醇负离子和乙醛自身加成:



以上面的具体例子来说,反应是按式①进行的。反应②通常不表现出来,因为(ii)是半缩醛结构,在酸或碱的存在下,都能使反应逆转。

羟醛缩合反应是一个可逆反应,温度低有利于正向反应,加热回流有利于逆向反应。

请写出 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHC}(=\text{O})\text{CH}_3$ 在碱作用下发生逆向羟醛缩合反应生成丙酮的反应机理。

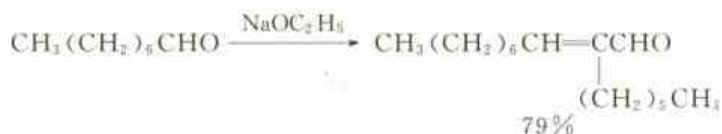
15.4.2 羟醛缩合反应的分类

1. 醛和酮的自身缩合

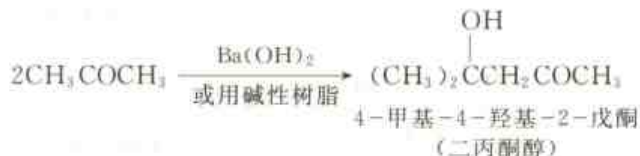
醛的自身缩合平衡常数很大,反应可以顺利进行。例如:



又如:



许多脂肪族的酮,羟醛缩合反应的平衡大大偏向于反应物方面,往往需要用特殊的方法,才能使反应朝右进行。例如两分子的丙酮在催化量的氢氧化钡作用下,生成二丙酮醇(diacetonol):



但是这个反应的平衡是大大地偏向于反应物方面的,如用普通方法操作,几乎得不到什么产物。为使反应朝产物方向顺利地进行,方法是在一个索氏(Soxhlet)提取器内进行反应,见图 15-2。将氢氧化钡放在上面的纸筒 B 内,丙酮沸点较低(56 °C),在瓶 A 内沸腾后回流下来,滴在 B 内的氢氧化钡接触器上,反应后形成二丙酮醇,等满至吸回管高度时,就抽回到瓶 A 内。由于二丙酮醇的沸点很高(164 °C),就积存在瓶 A 内。此反应的关键是 Ba(OH)₂ 不溶于丙酮及二丙酮醇,因此 Ba(OH)₂ 不会转移到反应瓶中,二丙酮醇不再和 Ba(OH)₂ 接触,使产物移出平衡体系之外,因此总是丙酮不断地进行反应。使平衡朝产物方面进行,这样可以得到 70% 的产率。二丙酮醇在路易斯酸碘的催化作用下,失水变成 α,β-不饱和酮(i)

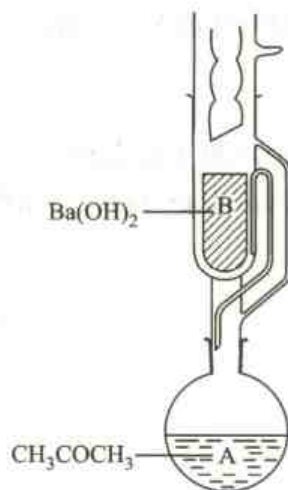
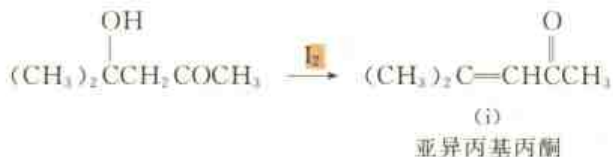
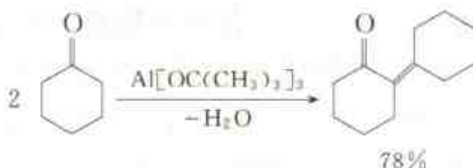


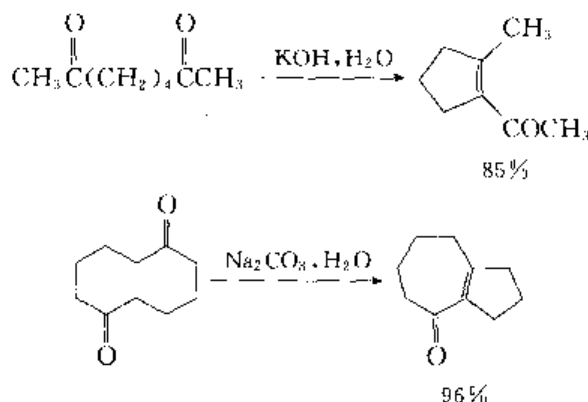
图 15-2 索氏提取器

环酮的缩合反应比较容易发生,例如环己酮在三级丁醇铝的作用下,顺利地缩合失水,得到不饱和酮:

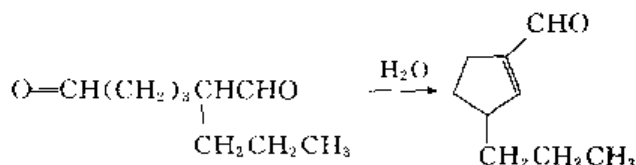


若分子内既有羰基又有烯醇负离子,则羟醛缩合也可以在分子内发生,得到关环产物。特别

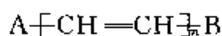
是形成五、六元环时,反应非常顺利。因此分子内的羟醛缩合和随后的脱水反应是一个广泛用于制备 α,β -不饱和环酮(α,β -unsaturated cycloketone)的合成方法。例如:



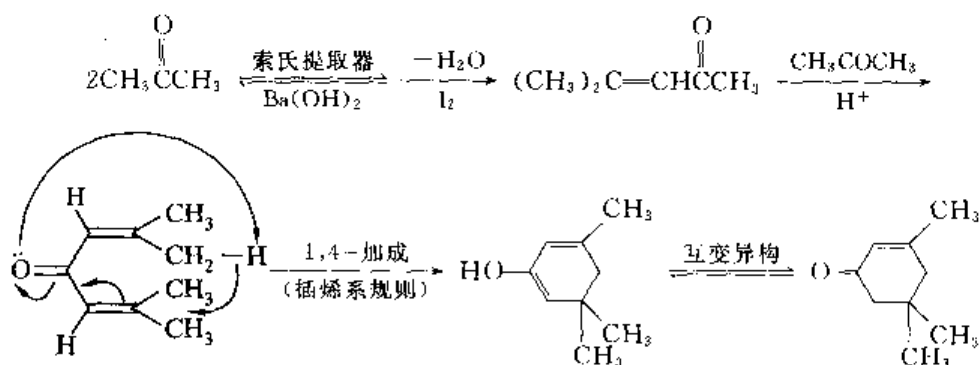
有时不加催化剂,在水溶液中加温即可进行反应:



在分子的羰基旁加入一个或一个以上的连续不断的共轭双键,也就是加入一个或一个以上的乙烯基,反应可以在共轭体系的两头发生。并且和共轭体系相连的两个基团,也保持着和没有加入乙烯基时同样的关系。如下列的一般式中, $n=0$ 和 $n=1, 2, 3, 4 \dots$ 时, A 和 B 的关系是一样的。



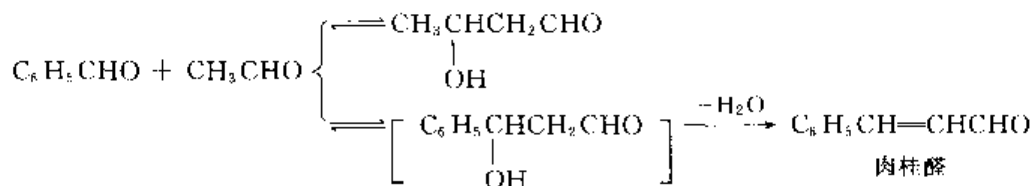
这个现象十分普遍,早在电子理论发展以前,通过实验已确实证明了这个规则。这叫做插烯系规则(vinylogy rule)。由丙酮来制备 3,5,5-三甲基-2-环己烯酮就用到了插烯系规则。



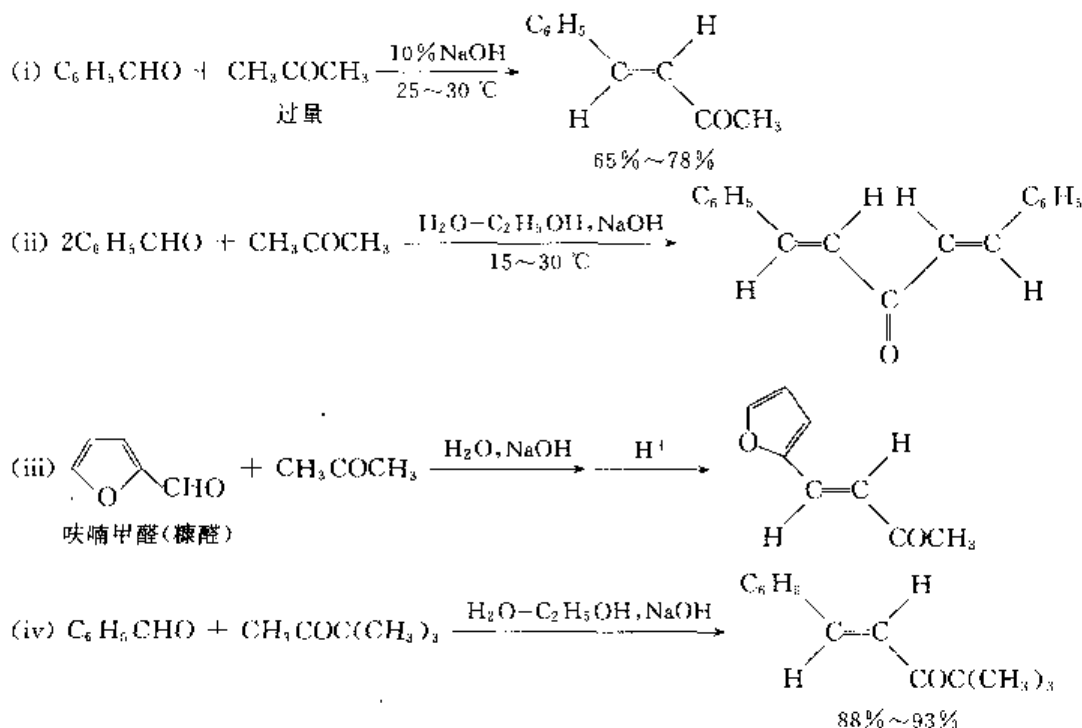
2. 醛或酮的交叉缩合(cross aldol condensation)

羟醛缩合反应更大的用途,是利用两个不同的醛或酮进行所谓的混合羟醛缩合反应(mixed aldol condensation),可以得到 α,β -不饱和醛酮,也可以进行分子中的缩合反应,发生关环作用,得到多种有用的产物。经常使用的这一类型反应是用一个无 α 氢的芳香醛提供羰基和一个有 α 氢的脂肪族醛、酮提供烯醇负离子,进行混合的缩合反应。反应在氢氧化钠的水溶液或乙醇溶液内进行,得到产率很高的 α,β -不饱和醛或酮。这一反应叫做 Claisen-Schmidt(克莱森-施密特)

反应。例如苯甲醛和乙醛反应,得到两个羟醛缩合产物,一个是乙醛自身缩合的产物,另一个是混合缩合产物,但是二者经过一段时间后,形成一个平衡体系。由于后者的羟基同时受苯基和醛基的作用,更容易发生失水反应,因此产物全部都变成肉桂醛:



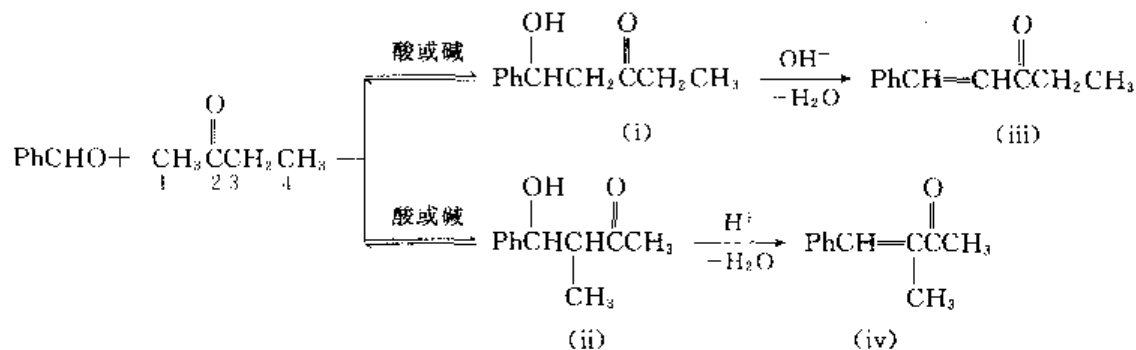
下面再举几个例子说明这个反应的特点:



注意上面的反应产物,带羰基的大基团总是和另一个大基团成反式。

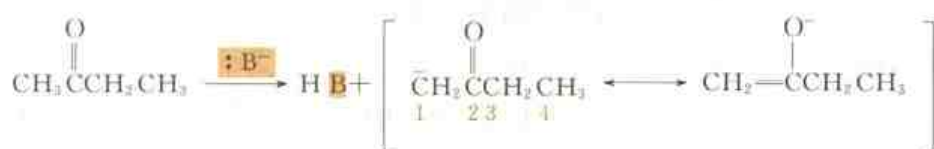
3. 醛和酮的定向缩合(orientation aldol condensation)

一个不对称酮发生羟醛缩合反应时,羰基两旁如有两个不同的亚甲基,哪一个亚甲基提供碳负离子? 这与反应条件有关,例如苯甲醛与丁酮,在碱性或酸性条件下,均形成包括缩合产物(i)和(ii)在内的平衡体系:



在碱性无质子溶剂中进行反应时,主要产物是(iii),因丁酮中 C-1 甲基的质子酸性大,位阻

小,易与碱结合,使 C-1 形成碳负离子,生成 $\text{CH}_2=\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, 这步是动力学控制的:



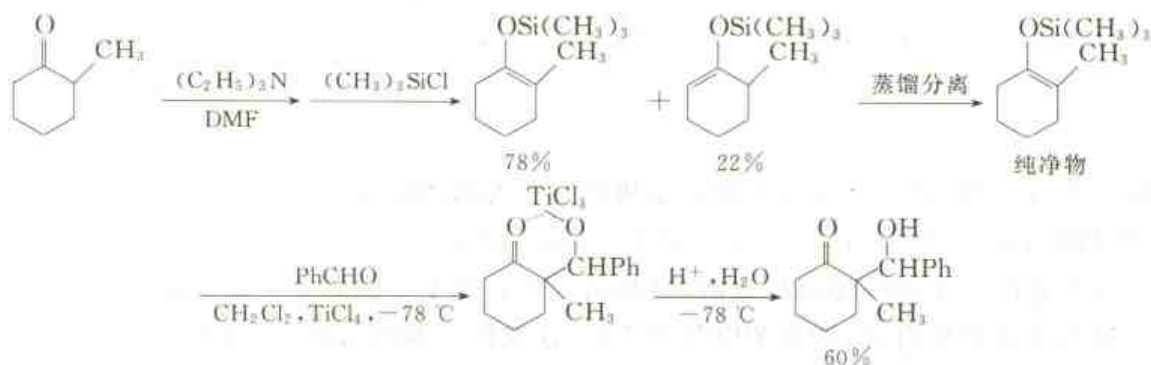
C-1 与苯甲醛缩合,得(i),(i)中与羟基邻接的 α 氢酸性大,碱很快夺取酸性大的质子,失水而得(iii),反应是可逆的,由于失水使平衡移动。

在酸性条件下,主要产物是(iv),因丁酮中 C-3 上氢与羰基形成较稳定的烯醇:



因此由 C-3 提供碳负离子与苯甲醛缩合,平衡体系中主要是(ii),酸可以把(ii)中的羟基质子化,以水的形式离去,与羟基相邻的 α 碳的质子也离去, α 碳提供电子,形成(iv)。

不对称酮进行羟醛缩合反应时,往往是两种烯醇在平衡体系中的混合物,如何得到比较纯净的某一缩合产物,近年来有机硅化合物的应用引起了人们广泛的兴趣,在羟醛缩合反应中,用三甲基氯硅烷(trimethyl chloro-silane) $[(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}]$ 与烯醇先形成硅醚(silicic ether),把烯醇的双键固定,然后通过蒸馏,把硅醚异构体分离,分离后的硅醚再进行缩合,可以得到比较纯净的某一缩合产物。例如:2-甲基环己酮与苯甲醛发生羟醛缩合,如果要得到热力学控制的缩合产物,可以通过下面的途径来实现。

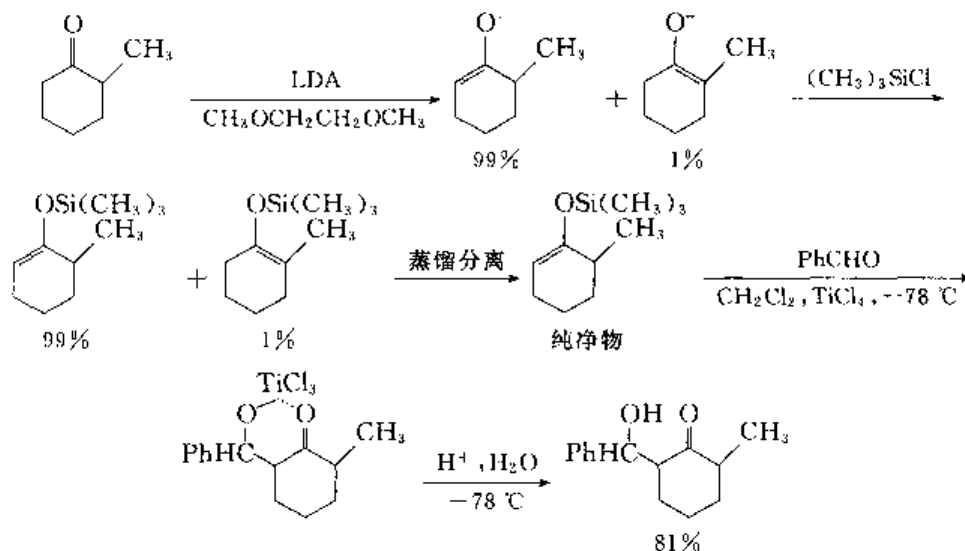


如果要得到动力学控制的产物,一种有效的方法是应用 LDA 和三甲基氯硅烷来控制反应的位置。LDA 的学名是二异丙基胺锂(lithium diisopropyl amine),构造式为 $(i\text{-C}_3\text{H}_7)_2\text{N}^-\text{Li}^+$,它可从二异丙胺与有机锂化物制得。

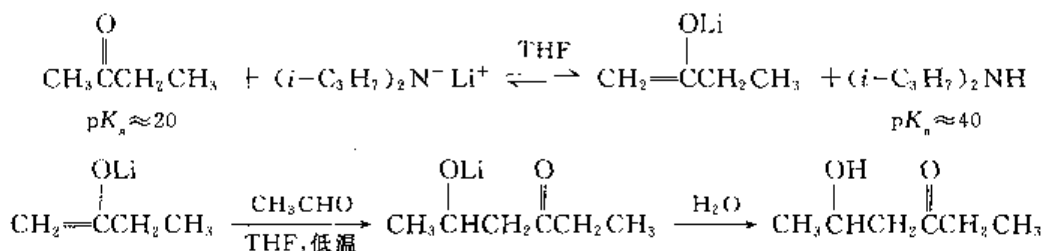


LDA 的特点是碱性强,体积大,是一个空间位阻很大的位阻碱,因此对反应位置有高度的选择性,此碱在低温下可使不对称酮几乎全部形成动力学控制的烯醇负离子,然后用三甲基氯硅烷与烯醇反应形成硅醚,最后将分离提纯后的硅醚进行缩合反应,得到纯净的动力学控制的羟醛缩合

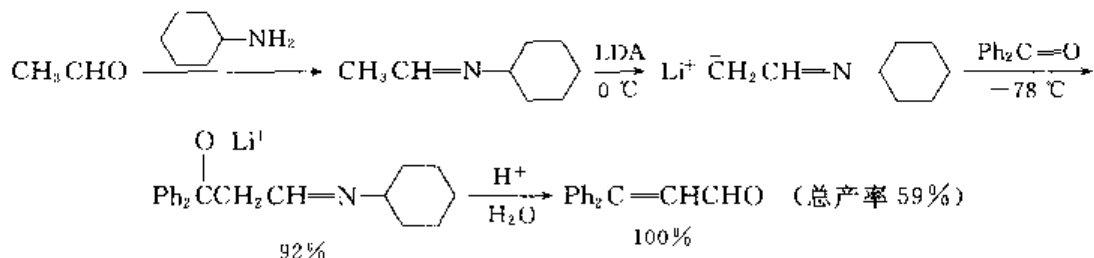
产物。上述过程可表述如下：



LDA 用于具有 α 活泼氢的醛与酮的羟醛缩合。如果希望得到酮出 α 氢，醛出羰基的羟醛缩合产物。先用 LDA 在低温下将酮全部转化为烯醇负离子，然后将醛加到烯醇负离子的溶液中，此时能有效地发生羟醛缩合反应，得到醇盐，然后用水处理，得到 β -羟基酮。

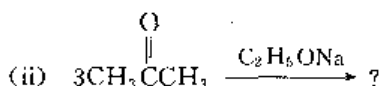
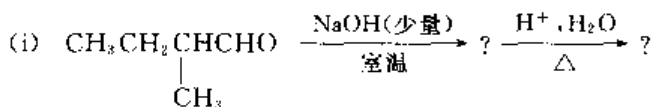


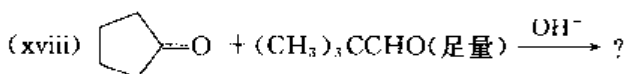
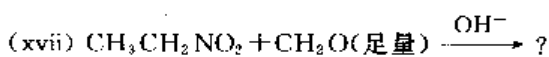
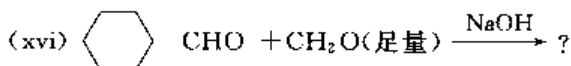
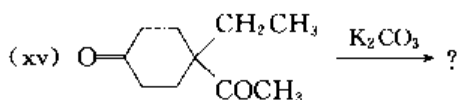
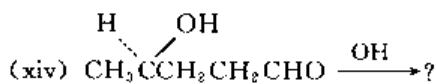
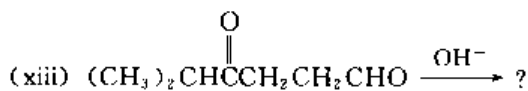
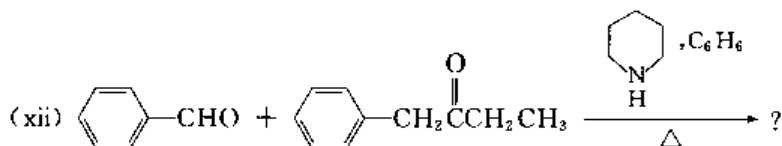
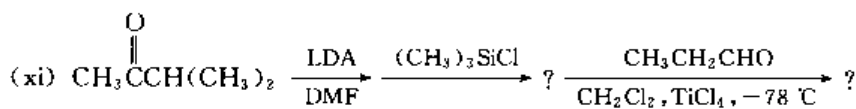
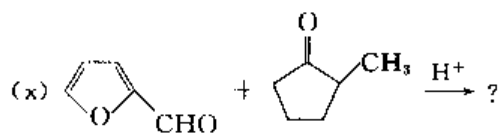
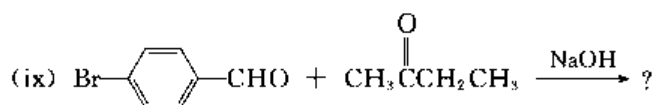
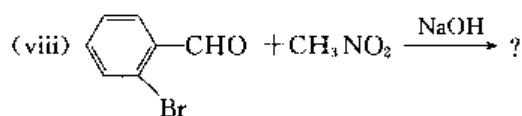
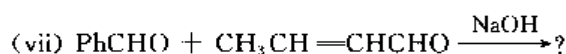
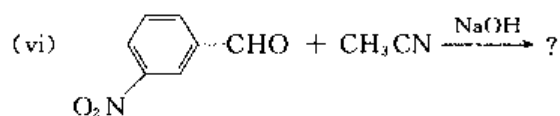
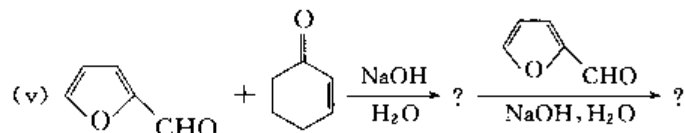
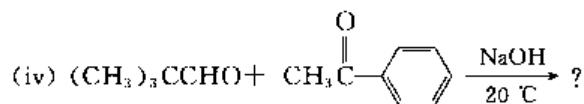
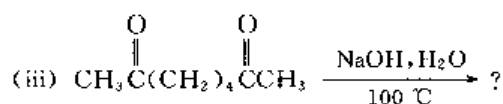
如果希望得到醛出 α 氢，酮出羰基的羟醛缩合产物，可以先将醛与胺反应形成亚胺，保护醛羰基，然后用 LDA 夺取亚胺的 α 氢，形成碳负离子，然后加入酮进行缩合反应，如



此法也可用于两种醛的缩合。

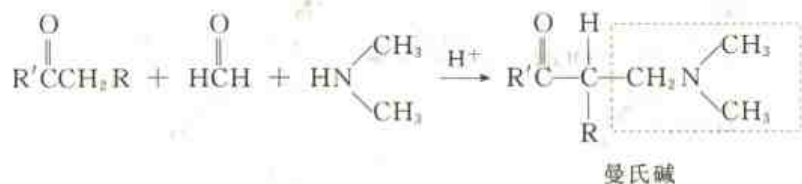
完成下列反应，写出主要产物：



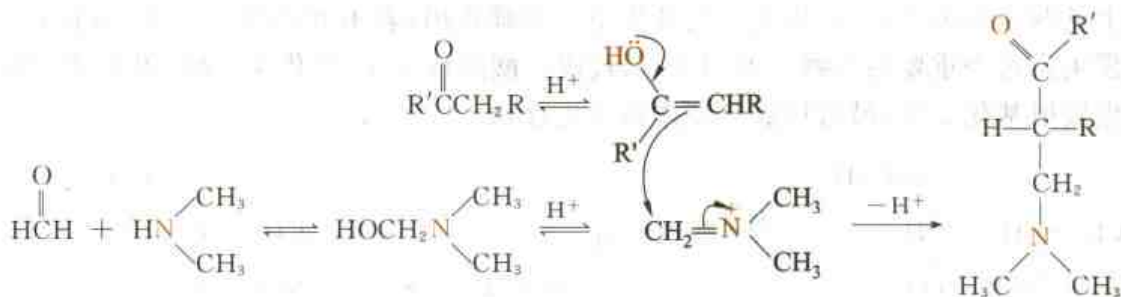


15.5 胺甲基化反应

具有活泼氢的化合物和甲醛及胺同时缩合,活泼氢被胺甲基或取代胺甲基代替的反应称为胺甲基化反应(aminomethylation),也称为 Mannich(曼尼希)反应,简称曼氏反应。其反应的一般式如下:



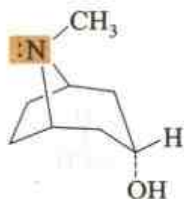
反应产物称为曼氏碱(Mannich base)。其反应机理如下:



这个反应一般在水、醇或醋酸溶液中进行,通常混合物中加入少量盐酸,以保证酸性(或用胺的盐酸盐)。最常用的醛是甲醛,如甲醛的水溶液或三聚及多聚甲醛,除甲醛外,也可用其它醛。胺一般用二级胺,如二甲胺、六氢吡啶等,如用一级胺,胺甲基化反应后得二级胺,氮上还有氢,可再发生反应,因此根据需要也可以使用一级胺。如提供 α 活泼氢的酮为不对称酮,则产物为混合物。这个反应应用范围很广,不但醛、酮的 α 活泼氢可以进行此反应,羧酸、酯、硝基、腈的 α 氢以及炔氢、芳香环系的活泼氢(如酚的邻、对位)均可发生此反应。

此反应的主要用途列举如下:

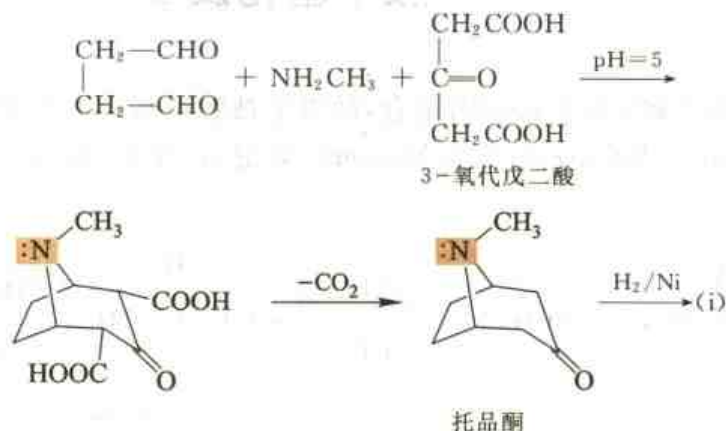
1. 用于仿生有机合成(biomimetic organic synthesis)及合成环系化合物
托品(tropine)又称莨菪醇,它具有下列结构:



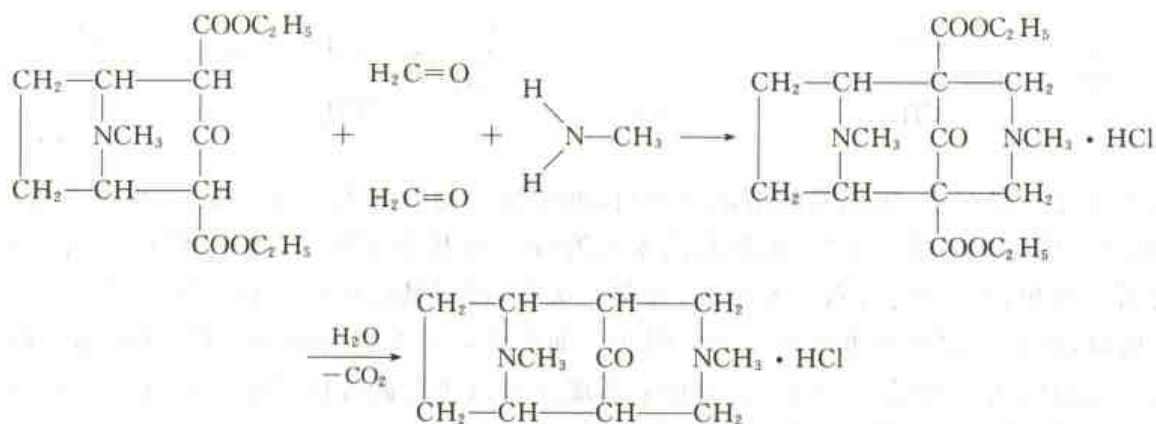
托品(i)

它的合成在有机化学历史上是一件重要的事情,当时(1903年)是由极难得的原料(环庚酮)经14步反应合成出来的。但是后来巧妙地使用胺甲基化反应,用适当的原料,在仿生条件(即模仿生

物体内的条件)下,只用一步反应,就合成出来了托品酮(tropinone)。托品酮在合成上的重大突破说明有机合成是一个高度的技术化的工作:

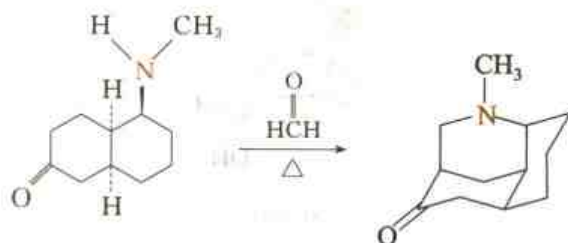


原料中的 3-氧代戊二酸有两个活泼亚甲基,它们分别和丁二醛的两个醛基进行亲核加成,同时和甲胺上的两个氢失去水,一步发生关环作用。不难看出,若不利用这个反应,目前还无法以工业的规模生产这个重要的药物。如用 3-氧代戊二酸酯代替 3-氧代戊二酸,得到的产物,还有条件再发生胺甲基化反应,最后形成三环体系的化合物:

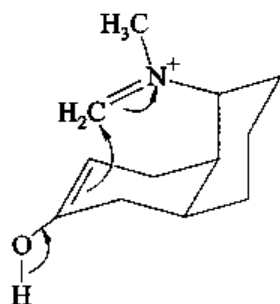


当然在生产中,这步反应是最关键的一步,但也必须考虑许多原料的来源,如丁二醛在从前是一个不容易大量生产的原料,而现在可以从糠醛(furfural)生产,才能使这个生物碱的工业化生产得以实现。

又如下列反应在分子内成环:

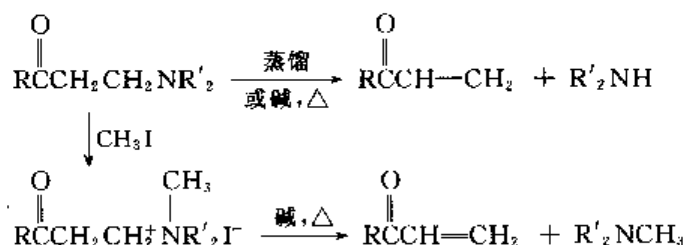


首先甲醛与胺反应形成亚胺盐,然后烯醇对活化的碳氮键进行亲核加成。

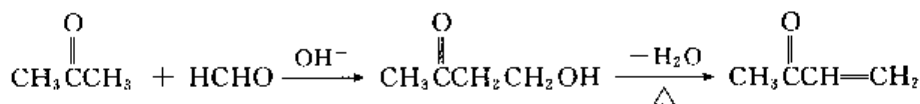


2. 曼氏碱用作合成时的中间体

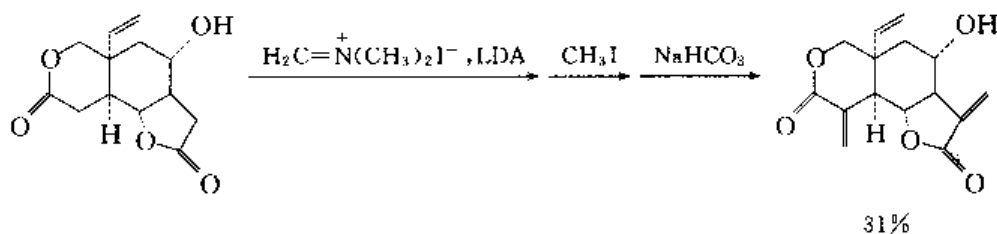
曼氏碱或其盐(如盐酸盐)通常比较稳定,容易保存。这些曼氏碱或在蒸馏时发生分解,或在碱作用下分解,也可通过甲基化及 Hofmann 消除反应,均可提供 α, β -不饱和酮。



所以曼氏碱或其盐在有机合成中可以被用作 α, β -不饱和酮的前体, 例如用丙酮与甲醛缩合得到的甲基乙烯基酮很不稳定, 易聚合, 如先做成曼氏碱, 再在反应中分解, 即可克服这一弊端。

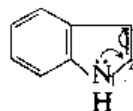


具有 α 氢的酯也可通过胺甲基化反应形成曼氏碱,然后再经甲基化和 Hofmann 消除反应,就可以在酯的 α 位引入一个亚甲基。如



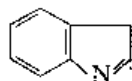
吲哚(indole)(i)是一个芳香杂环体系,1 位氮上的电子按箭头所示方向转移,形成(ii),由于

\diagup C=N— 中氮吸电子,与 \diagup C=O 类似,因此 3 位的氢是活泼的,也可以发生胺甲基化反应:



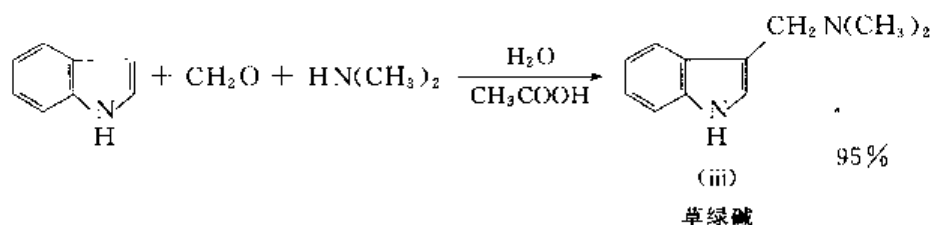
(i)

呵噪



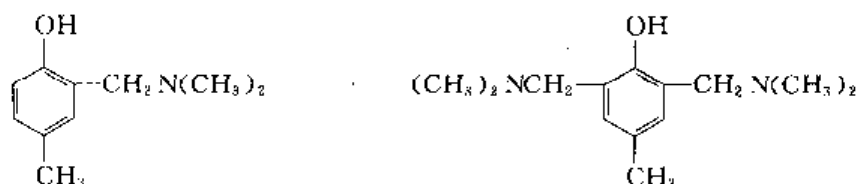
(ii)

(ii)

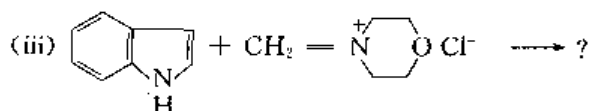
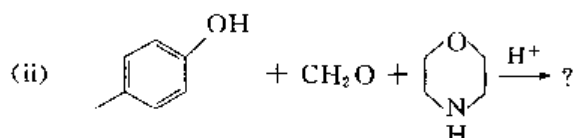
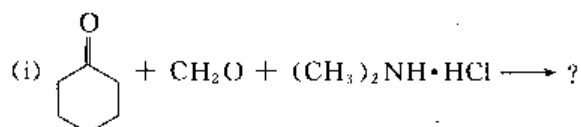


草绿碱是由一种芦苇内取得的植物碱,含量甚微。用上述反应可以大量制得,草绿碱是合成重要氨基酸——色氨酸(tryptophane)的原料(参看 22.3,4.(1))。

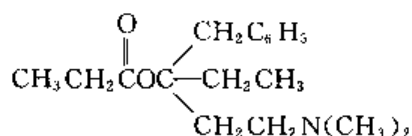
酚的对位或邻位上的氢有足够活泼性,可发生曼氏反应,例如对甲苯酚进行此反应时,可得到下列两个化合物:



完成下列反应,写出主要产物。

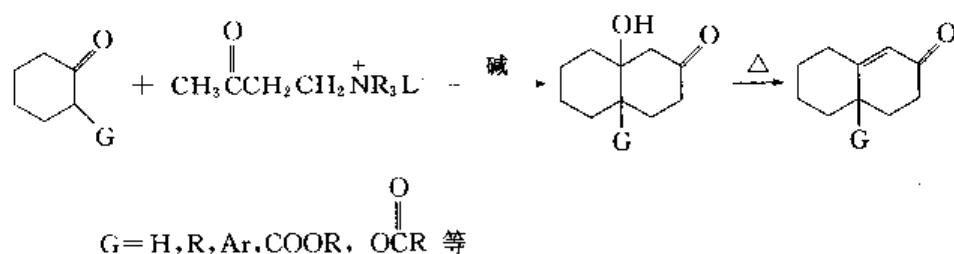


用苯及不超过三个碳的有机化合物合成:

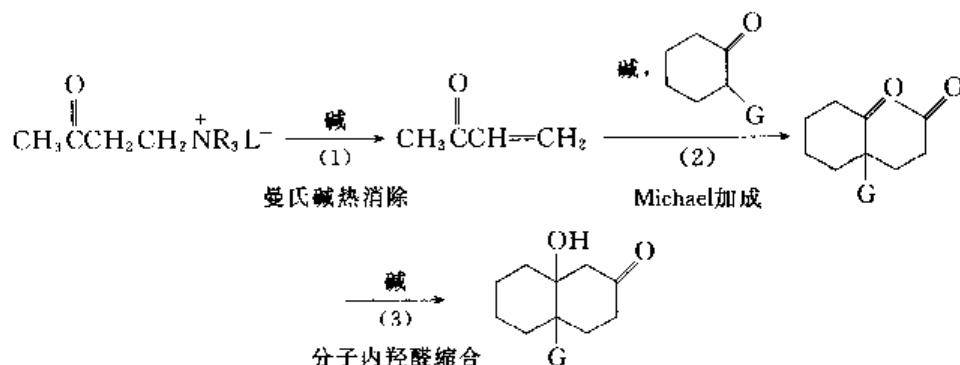


15.6 Robinson 增环反应

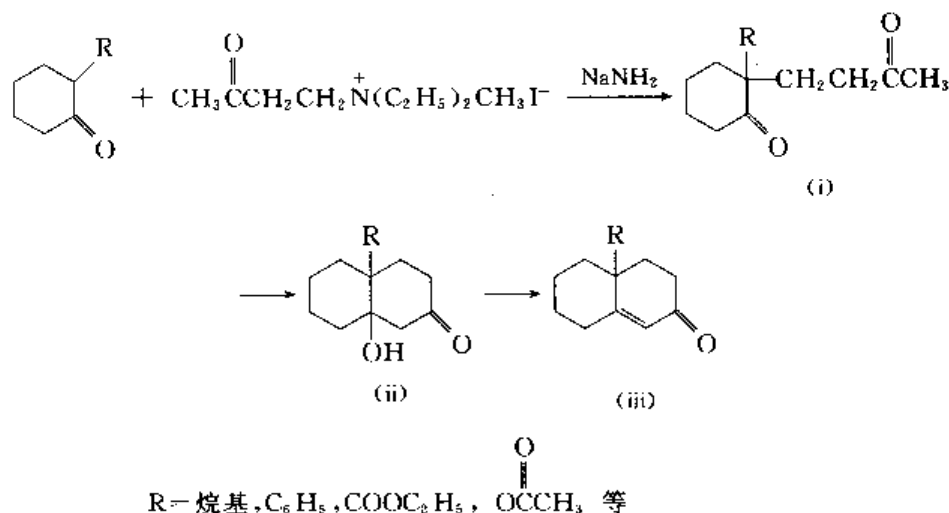
环己酮及其衍生物在碱(如氨基钠、醇钠等)存在下,与曼氏碱的季铵盐作用产生二并六元环的反应称为 Robinson(鲁宾逊)增环反应。



Robinson 增环反应实际上是分三步完成的。

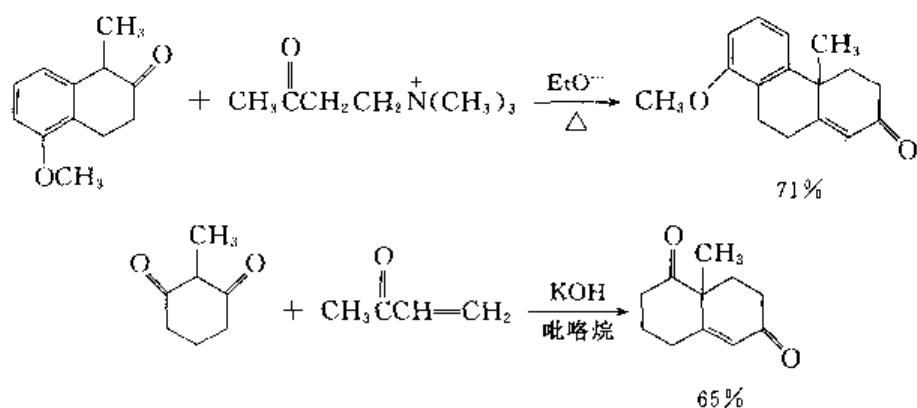


首先是曼氏碱发生热消除生成 α, β -不饱和酮, 然后和环酮发生 Michael 加成, 紧接着再发生分子内的羟醛缩合反应, 形成一个新的六元环。在很多情况下可以分离出未关环前的共轭加成物, 然后再用催化量的氢氧化钠的乙醇溶液, 即发生关环作用。后来发现, 就用曼氏碱本身, 经加热后得出的不饱和酮无需分离出来, 马上就与碳负离子发生 Michael 反应得 (i), (i) 再发生分子内羟醛缩合反应得 (ii), (ii) 失水得 (iii)。

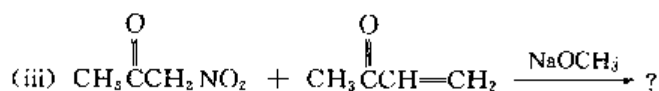
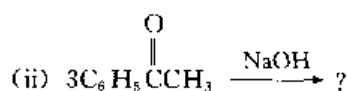
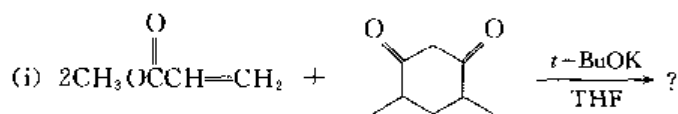


上述反应的特点除在一个环上再加一个环外, 还可在两个环相耦合的碳原子上引入角甲基 (angular methyl), 角甲基是指两个环共用碳上的甲基, 这个甲基很难用其它方法引入, 很多药物如激素 (hormone) 等 (参看 23.5) 有角甲基的结构, 可通过此法引入。

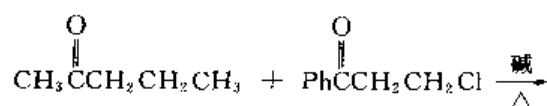
直接用其它 α, β -不饱和羰基化合物代替曼氏碱也可以发生类似的反应, 因此 Robinson 增环反应可以看作是 Michael 加成反应和羟醛缩合相结合的一个反应。广泛用于合成六元环状化合物。例如:



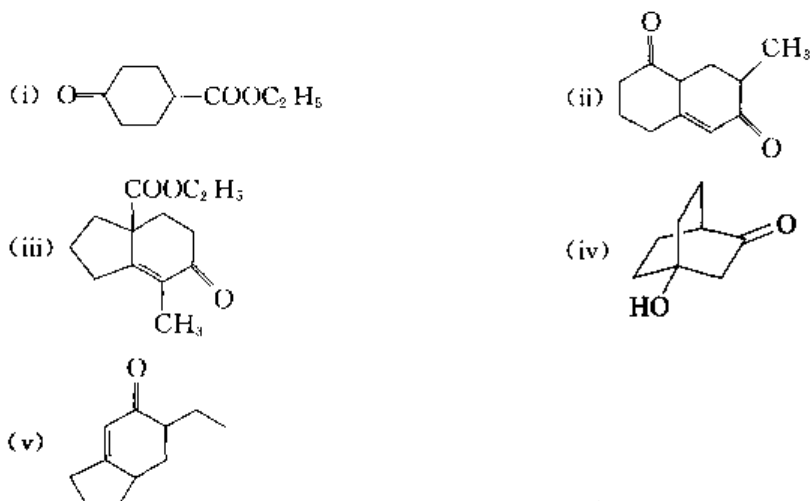
完成下列反应,写出主要产物。



完成反应式,并写出相应的反应机理。



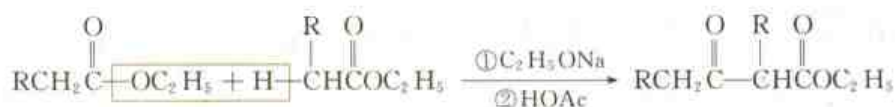
用苯、环戊酮、乙酰乙酸乙酯、丙二酸二乙酯和不超过 4 个碳的有机化合物及其它必要的无机试剂为原料合成。



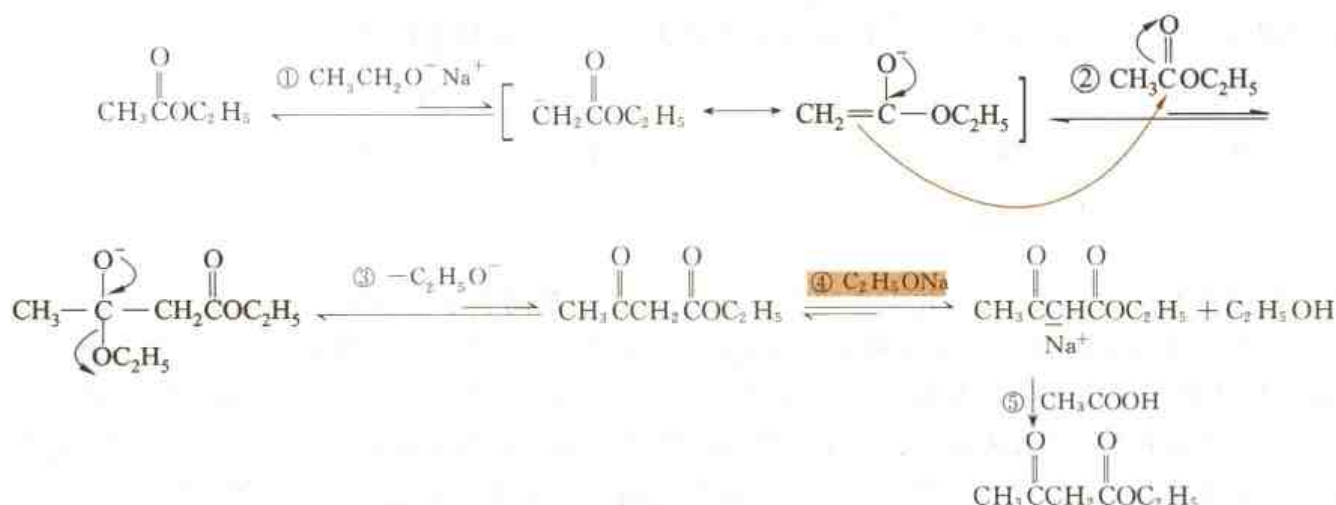
15.7 酯缩合反应

15.7.1 酯缩合反应

两分子酯在碱的作用下失去一分子醇生成 β -羰基酯的反应称为酯缩合反应,也称为Claisen(克莱森)缩合反应。



以乙酸乙酯为例,Claisen 酯缩合的反应机理如下所示:

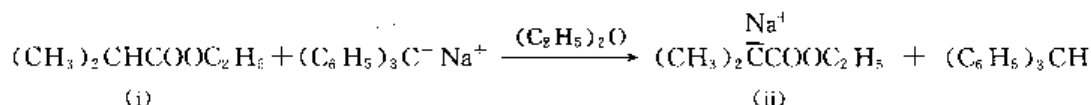


首先,乙酸乙酯在碱的作用下失去 α 氢,生成烯醇负离子,烯醇负离子对另一分子酯发生亲核加成,再消去乙氧负离子生成乙酰乙酸乙酯。由于反应是在碱性体系中进行的,生成的乙酰乙酸乙酯立刻与碱反应生成钠盐,将钠盐从体系中分离出来,再酸化即得到乙酰乙酸乙酯。

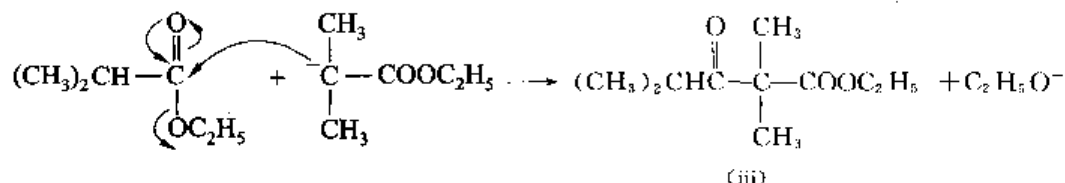
乙酸乙酯的 α 氢的酸性是很弱的($\text{p}K_{\text{a}} \approx 24.5$),而乙醇钠又是一个比较弱的碱(乙醇, $\text{p}K_{\text{a}} \approx 15.9$),因此,在上面的反应①中,乙酸乙酯形成的负离子在平衡体系中是很少的。也就是说,用乙氧负离子把乙酸乙酯变为 $^-\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ 是很困难的,但为什么这个反应会进行得如此完全呢?其原因就是最后产物乙酰乙酸乙酯是一个比较强的酸,在碱的作用下可以形成很稳定的负离子,使平衡朝产物方向移动。体系中乙酸乙酯负离子浓度虽然很低,但一形成后,就不断地反应,结果使反应完成。

上述分析表明:反应④是缩合反应完成的关键的一步,而要使这一步顺利进行,两个羰基之间的碳上必须有活泼氢。因此原料酯的 α 碳上至少需有两个氢。一个用于反应①,另一个用于反应④,假如原料酯的 α 碳上只有一个活泼氢,则缩合反应必须在更强碱的作用下才能完成。譬如,异丁酸乙酯(i)在乙醇钠的作用下,不能发生酯缩合反应,但在三苯甲基钠的作用下,就可进

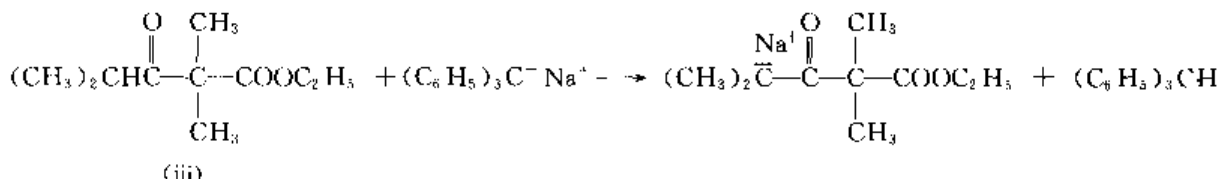
行缩合,首先发生酸碱反应,生成碳负离子(ii)。



上面的反应是不可逆的,因为三苯甲基钠的碱性很强,和许多羰基化合物都可以迅速地形成碳负离子,三苯甲基负离子是红色的,和羰基化合物反应后,变为三苯甲烷,后者是无色的,所以在上述反应中,当红色消失时,表示全部羰基化合物均变为碳负离子(ii)。随即(ii)和(i)就进行缩合,同时失去乙氧负离子。



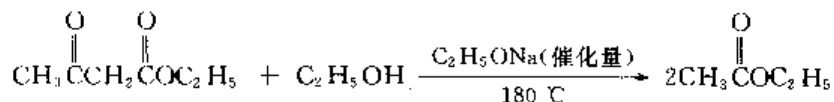
乙氧负离子的碱性虽比(iii)的负离子碱性还弱[乙醇的酸性比(iii)的酸性强],但(iii)在等物质的量的强碱三苯甲基钠的作用下,可以负离子的形式存在。从而使平衡朝右进行。



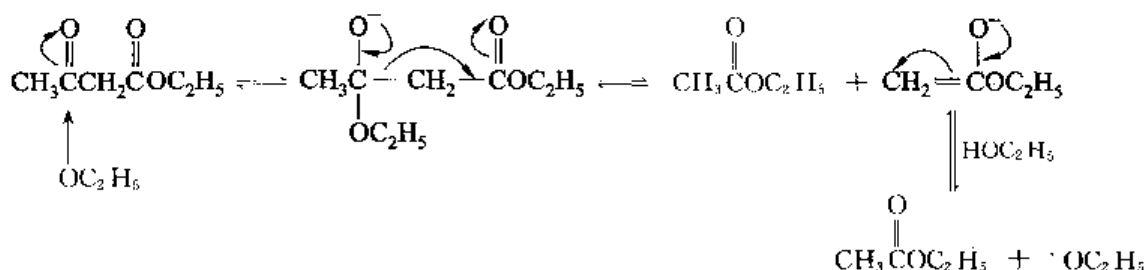
应当注意的是在这步反应中,并无乙醇产生,所有的乙氧负离子都以醇钠的形式存在。

上面的反应机理说明在进行酯缩合反应时,当酯的 α 碳上只有一个氢时,需要使用比醇钠更强的碱,才能迫使反应朝右方进行;当 α 碳上有两个氢时,一般使用碱性相对较弱的醇钠就可以了。除了考虑碱的强度,还要考虑反应中使用的溶剂。假若溶剂的酸性比原化合物强得多,就不能产生很多的碳负离子,因为溶剂的质子被碱性很强的碳负离子夺去了。一般使用的强碱和相应的溶剂有下列几种搭配:① 三级丁醇钾,经常使用三级丁醇、二甲亚砜、四氢呋喃为溶剂;② 氨基钠,溶剂为液氨、醚、苯、甲苯、1,2-二甲氧乙烷等;③ 氢化钠及氢化钾,溶剂为苯、醚、二甲基甲酰胺等;④ 三苯甲基钠,溶剂为苯、醚、液氨等。三苯甲烷的 $\text{p}K_s$ 值大约为 31.5,而三级丁醇的 $\text{p}K_s$ 是 18,因此三苯甲基钠要比三级丁醇钠的碱性强得多。此外,还有 LDA 等。

Claisen 缩合反应是可逆的,因此生成的 β -二羰基化合物在催化量的碱(如醇钠)与一分子醇作用下,可发生 Claisen 酯缩合反应的逆反应,分解为二分子酯:

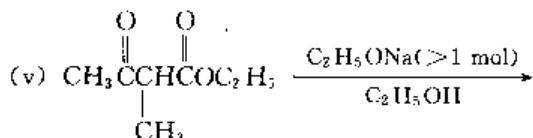
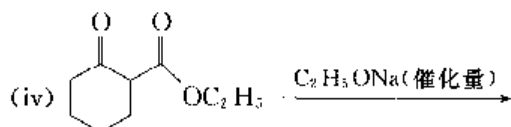
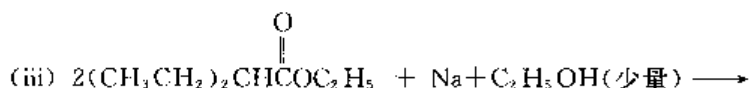
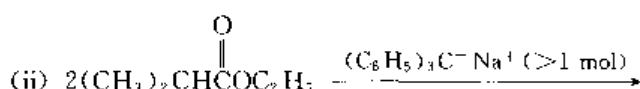
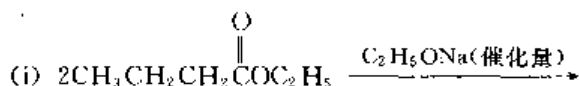


其反应过程为



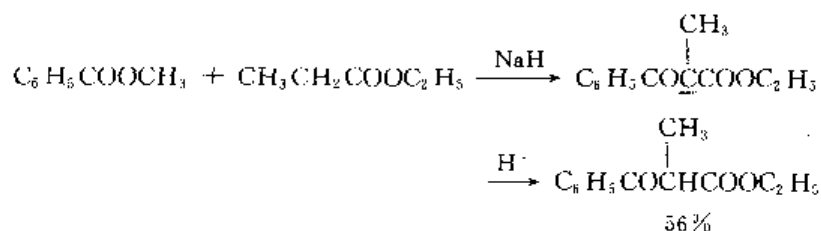
Claisen 缩合反应,在合成上很重要,其逆反应在合成上也是很有用的。

完成下列反应,写出主要产物。



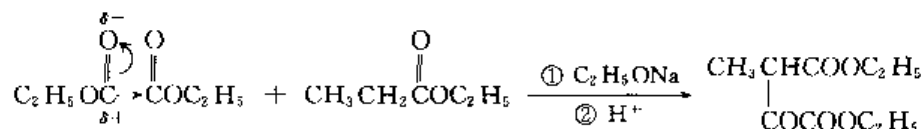
15.7.2 混合酯缩合反应

若用两个不同的并都含有 α 活泼氢的酯进行酯缩合作用,理论上就可得到四种不同的产物,在制备上,没有很多的价值。因此一般进行这种混合酯缩合时,只用一个含有活泼氢的酯和一个不含活泼氢的酯进行缩合。经常用的不含活泼氢的酯有苯甲酸酯(benzoate)、甲酸酯(formate)、草酸酯(oxalate)、碳酸酯(carbonate)等。芳香酸酯的酯羰基一般不够活泼,缩合时需用较强的碱,有足够浓度的碳负离子,才能保证反应进行。

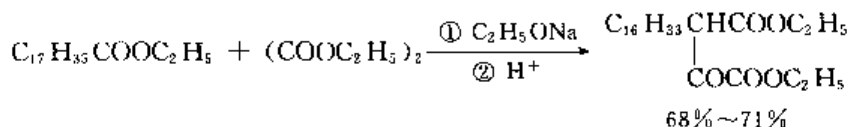


草酸酯由于一个酯基的诱导作用,增加了另一羰基的亲电作用,所以比较容易和其它的酯发

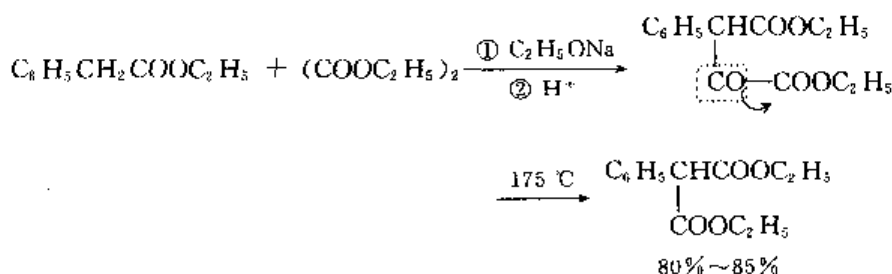
生缩合作用:



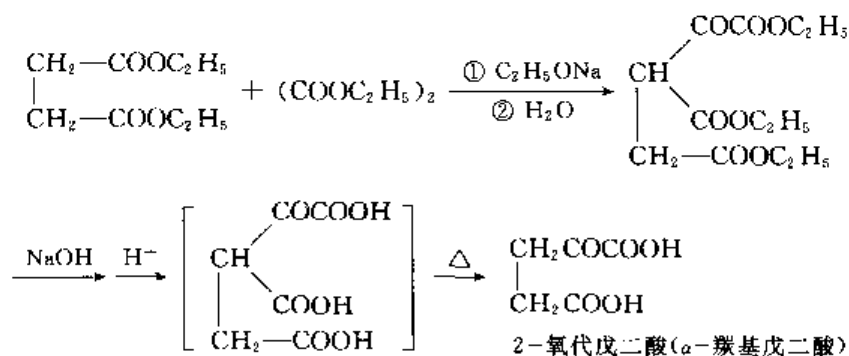
用长链的脂肪酸酯和草酸酯反应,一般产率很低,但如能将产生出来的乙醇不断蒸出,可以得到产率较高的产物:



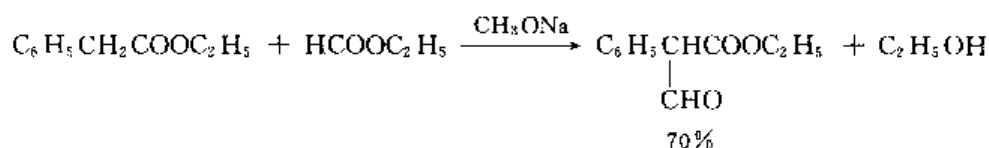
草酸酯的缩合产物有一个 α -羰基酸酯(α -carbonyl ester)的基团,加热即失去一分子一氧化碳,变为取代的丙二酸酯。例如苯基取代的丙二酸酯,不能用溴苯进行芳基化来制取,但可用此法制得:



除此外,草酸酯缩合后的产物,还可用来合成 α -羰基羧酸酯。如丁二酸二乙酯与草酸二乙酯缩合后再将缩合物水解,中间产物游离酸很不稳定,它既是一个 α -羧基酸,同时又是一个 β -羧基酸,很容易脱羧,变为 α -羧基酸。利用这个反应,可以合成生物化学上重要的 2-氧代戊二酸:

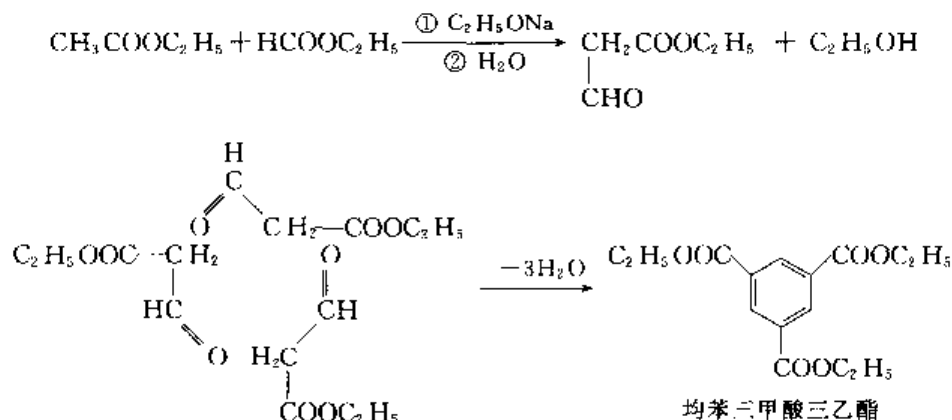


与甲酸酯发生酯缩合反应后,即在 α 碳原子上引入一个甲酰基(formyl),例如,用苯乙酸乙酯和甲酸乙酯进行缩合,得到 α -甲酰苯乙酸乙酯:

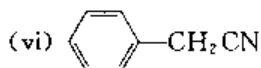
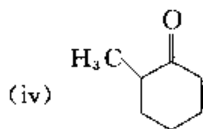
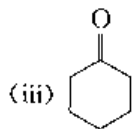
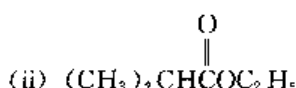
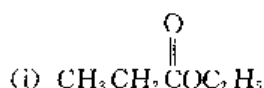


α -甲酰化物是非常活泼的,产率往往很低,并且容易聚合。例如乙酸乙酯和甲酸乙酯缩合

的产物,会马上再发生羟醛缩合作用,得到均苯三甲酸三乙酯:

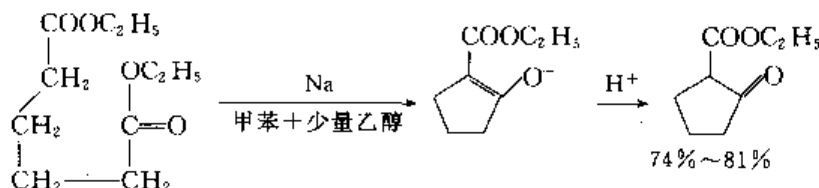


写出下列化合物分别与 (a) 草酸二乙酯 (b) 碳酸二乙酯 (c) 甲酸乙酯 (d) 苯甲酸乙酯发生酯缩合反应的反应方程式(碱性催化剂自选)。

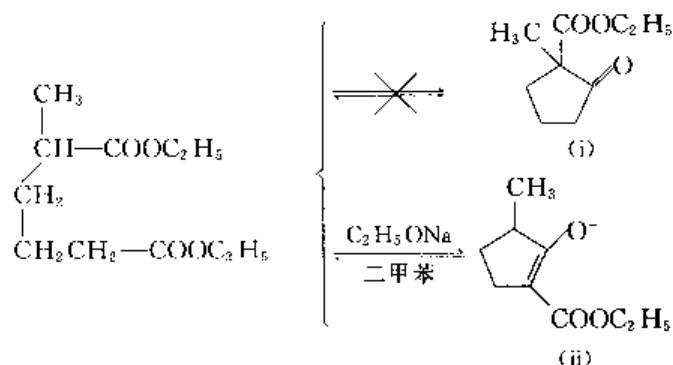


15.7.3 分子内的酯缩合反应

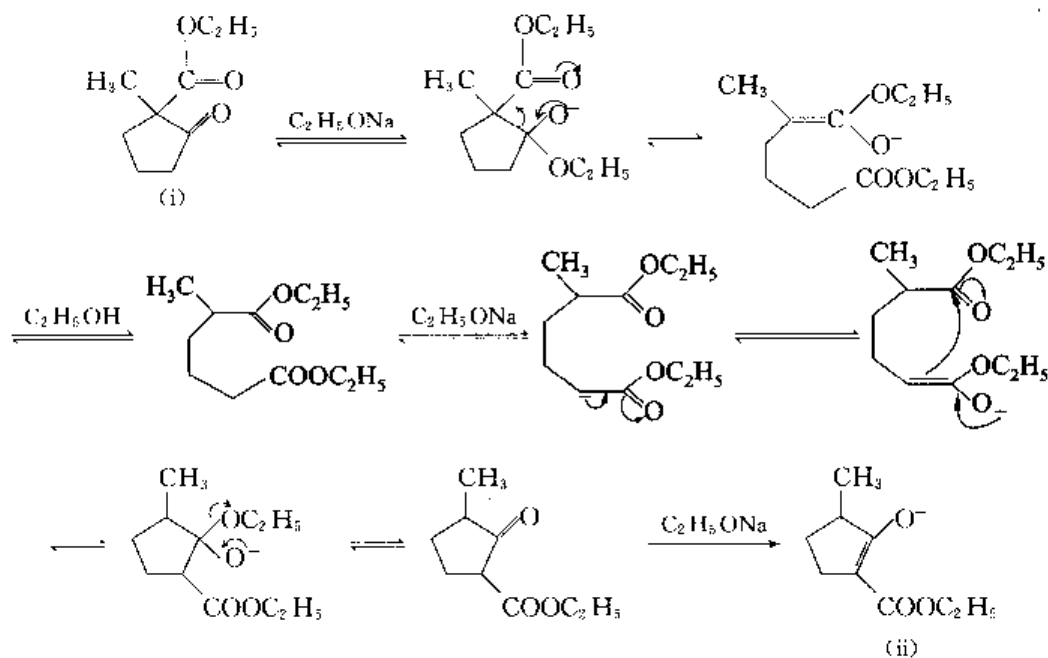
二元酸酯可以发生分子内的及分子间的酯缩合反应。假若分子中的两个酯基被四个或四个以上的碳原子隔开时,就发生分子内的缩合反应,形成五元环或更大环的酯,这种环化酯缩合反应又称为 Dieckmann(狄克曼)反应:



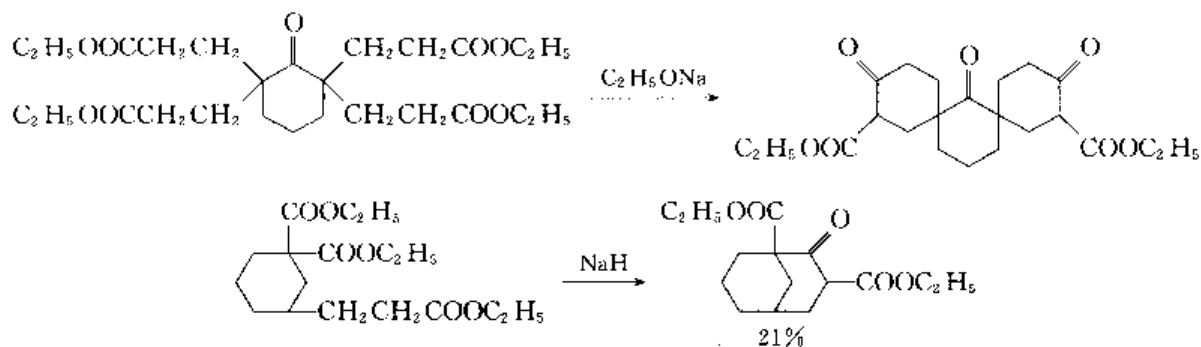
如用庚二酸酯进行同样的反应,就得到六元环的 β -酮基酯。不对称的二酸酯发生环酯缩合时,理论上应得到两种不同的产物。如 α -甲基己二酸二乙酯环化时,有两种可能,即生成(i)和(ii):



但由于这个反应是可逆的,因此最后产物是受热力学控制的,得到的总是最稳定的烯醇负离子(ii)。(i)不能生成。即使生成(i),它也可以通过酯缩合反应的逆反应开环,然后再经 Dieckmann 关环,转为更加稳定的(ii)。

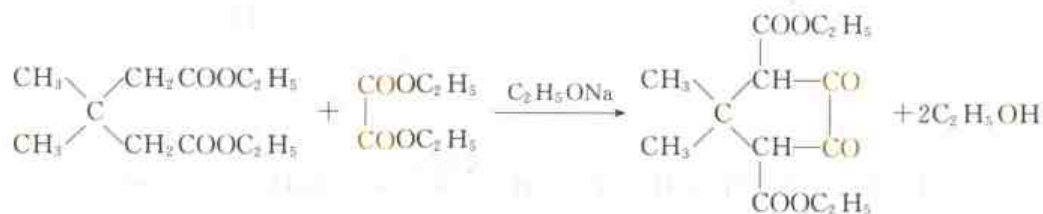


利用 Dieckmann 法,可以合成多种环状化合物,下面是几个例子:

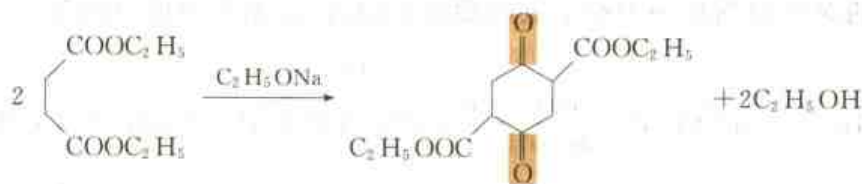


在适当的条件下,也可利用这个反应合成大环酮。在金属的作用下,二酸酯除发生关环的酯缩合反应外,通过不同的反应机理,还可以发生另一种关环反应,即所谓酮醇反应,这是目前制备大环化合物最有效的一种方法(参看 14.5.3/2)。

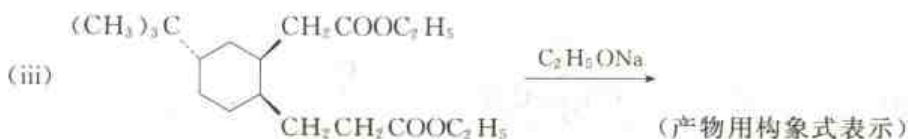
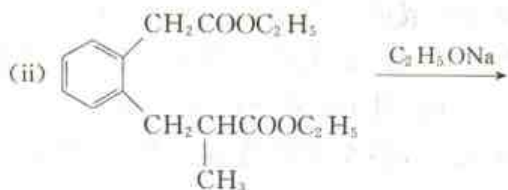
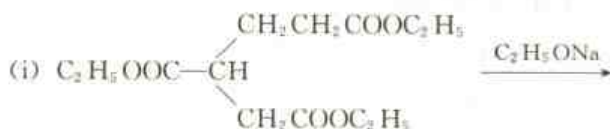
假若两个酯基之间只被三个或三个以下的碳原子隔开,就不能发生分子内的酯缩合反应,因为这样就要形成四元环或小于四元环的体系。但可以利用这种二酸酯和不含 α 活泼氢的二酸酯发生分子间的缩合,也可同样得到环状 β -酮基酯,例如用 β,β -二甲基戊二酸酯和草酸酯缩合,得到五元环的二 β -酮基酯:



丁二酸二乙酯在乙醇钠催化下,发生分子间的缩合,生成2,5-二(乙氧羰基)-1,4-环己二酮:

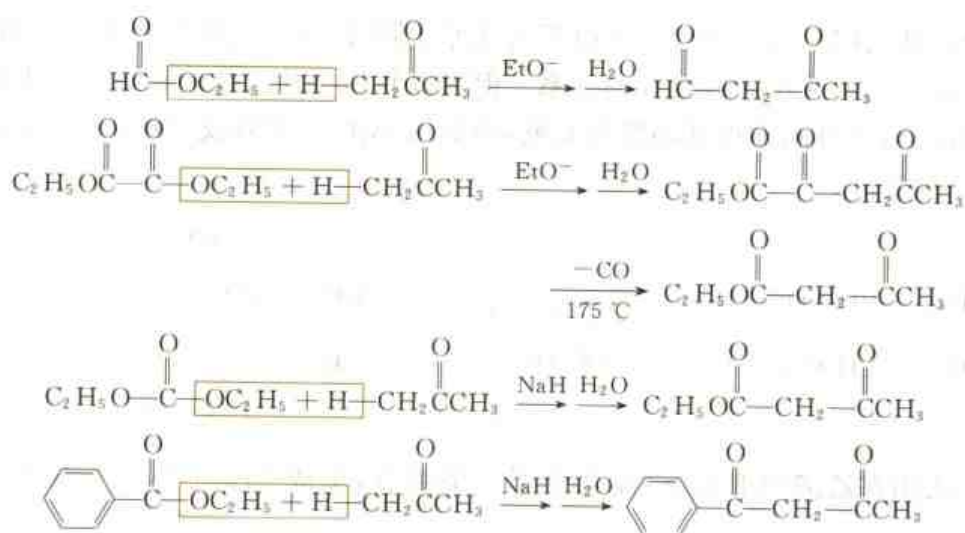


习题 15-16 完成下列反应,写出主要产物。

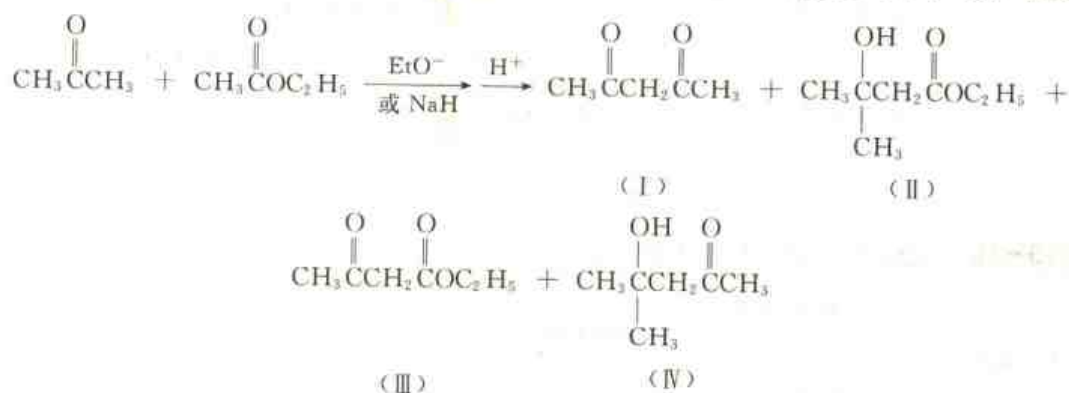


15.7.4 酮与酯的缩合反应

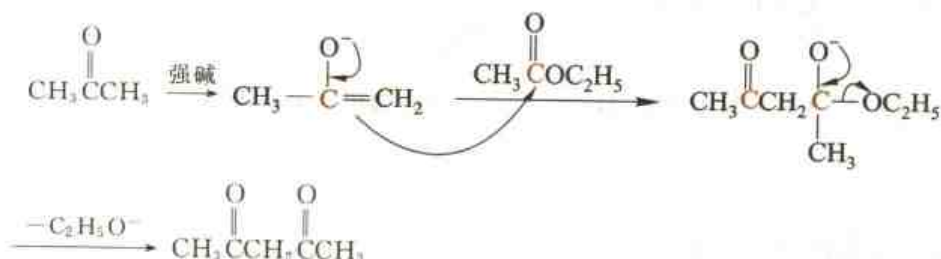
一个有 α 氢的酮和一个没有 α 氢的酯在碱的作用下,也能发生缩合反应,产物是各种 β -二羰基化合物。若采用甲酸酯为原料,产物中有一个醛基和一个酮羰基。若采用草酸酯或碳酸二酯为原料,产物是 β -酮基酯。若采用其它一元羧酸酯为原料,产物是 β -二酮。例如丙酮与上述酯反应的情况如下:



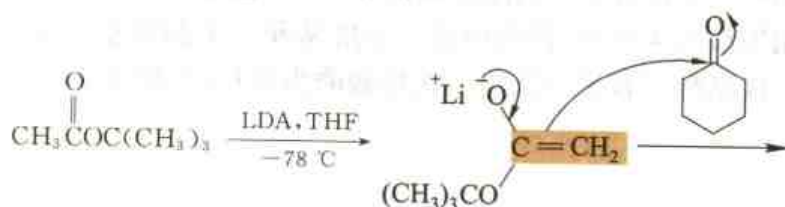
一个有 α 氢的对称的酮和一个有 α 氢的酯发生缩合, 理论上可能有四种产物。例如:

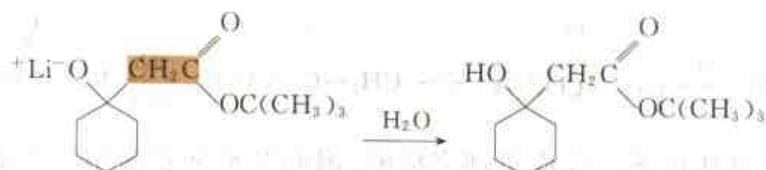


(III) 是乙酸乙酯自身缩合形成的, 而(IV) 是丙酮自身缩合形成的。显然, 它们都不是本反应需要的产物。(I) 是由酮提供 α 氢、酯提供羰基的缩合产物。(II) 是由酯提供 α 氢、酮提供羰基的缩合产物。采用合适的实验方法和实验手段, 可以使(I) 或(II) 成为反应的主要产物。如需要得到(I), 可以让酮首先和足量及有足够强度的碱发生反应, 酮全部转变成烯醇盐, 然后再加入酯进行缩合反应。

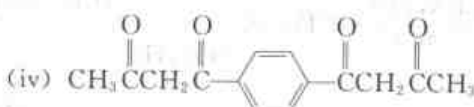
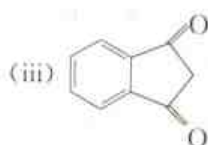
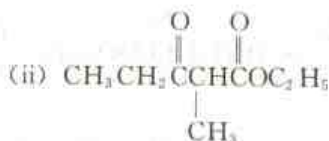
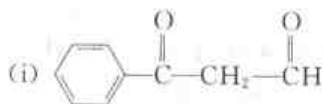


如需要得到(II), 则首先应让酯在强碱作用下形成烯醇盐, 然后再加入酮进行缩合反应。例如:





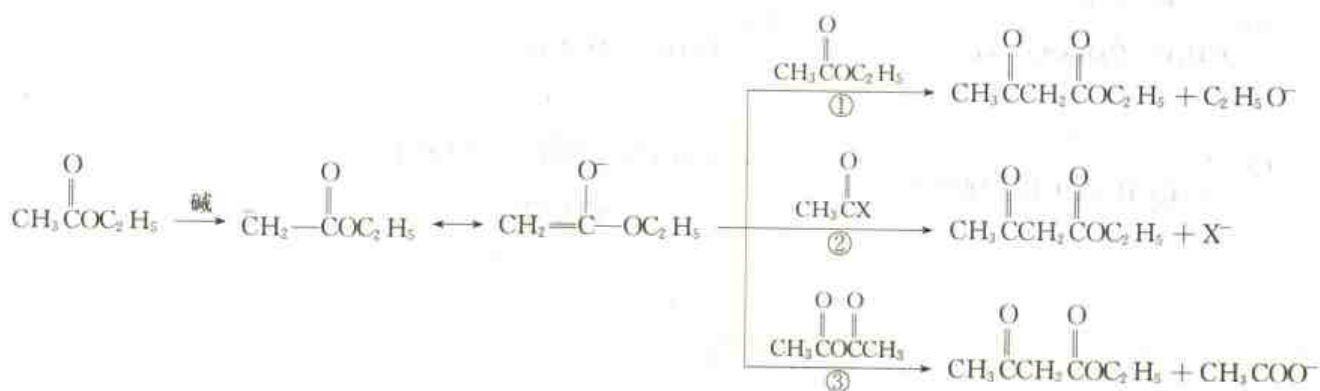
习题 15-17 选择合适的原料和合适的操作方法制备下列 β -二羰基化合物:



15.8 碳负离子的烃基化、酰基化反应

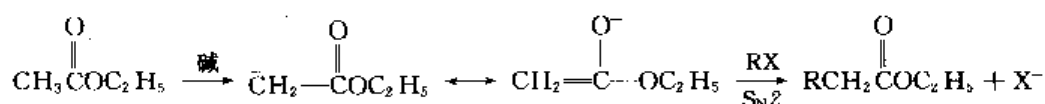
15.8.1 酯的烃基化、酰基化反应

酯的 α 氢可以被酰基取代,这是酯的酰基化反应(acylation)。酯 α 碳的酰基化反应可以通过下面的途径来完成。

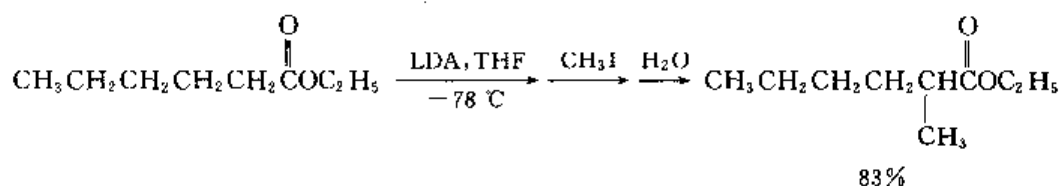
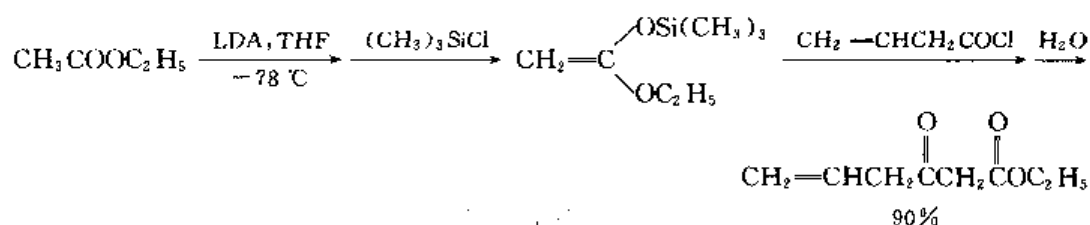
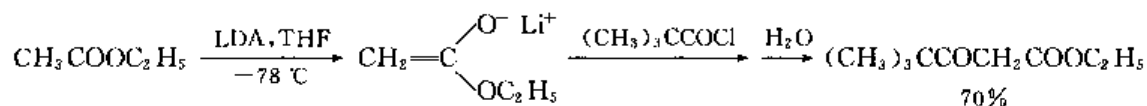
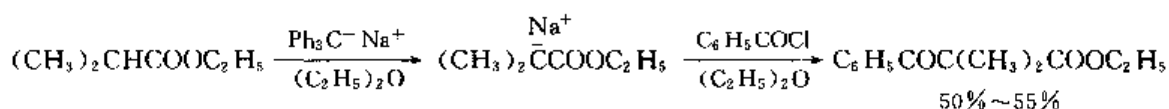


反应①实际上就是酯缩合反应。反应②和③是通过碳负离子对酰氯或酸酐进行亲核加成-消除完成酰基化反应的,由于酰氯和酸酐都易与质子溶剂发生反应,所以反应②和③应在无质子溶剂中进行。

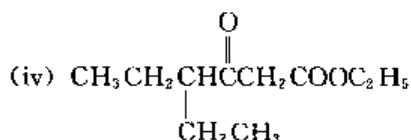
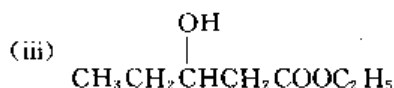
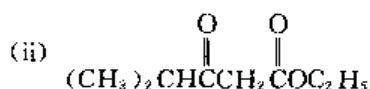
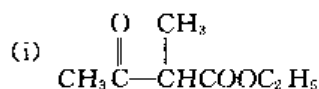
酯的 α 氢也可以被烃基取代,这是酯的烃基化反应(alkylation)。酯 α 碳的烃基化反应可以通过下面的途径完成。



由于烃基化反应一步是通过 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应机理完成的, 因此苯型和乙烯型卤代烃不能使用。由于碳负离子既是亲核试剂、又是强碱性试剂, 3°RX 、 2°RX 遇强碱性试剂易发生消除反应, 所以最适宜的卤代烃是 1°RX 。下面是酰基化反应和烃基化反应的反应实例。



用不超过四个碳的有机物合成下列化合物, 并标明每步反应的反应名称。

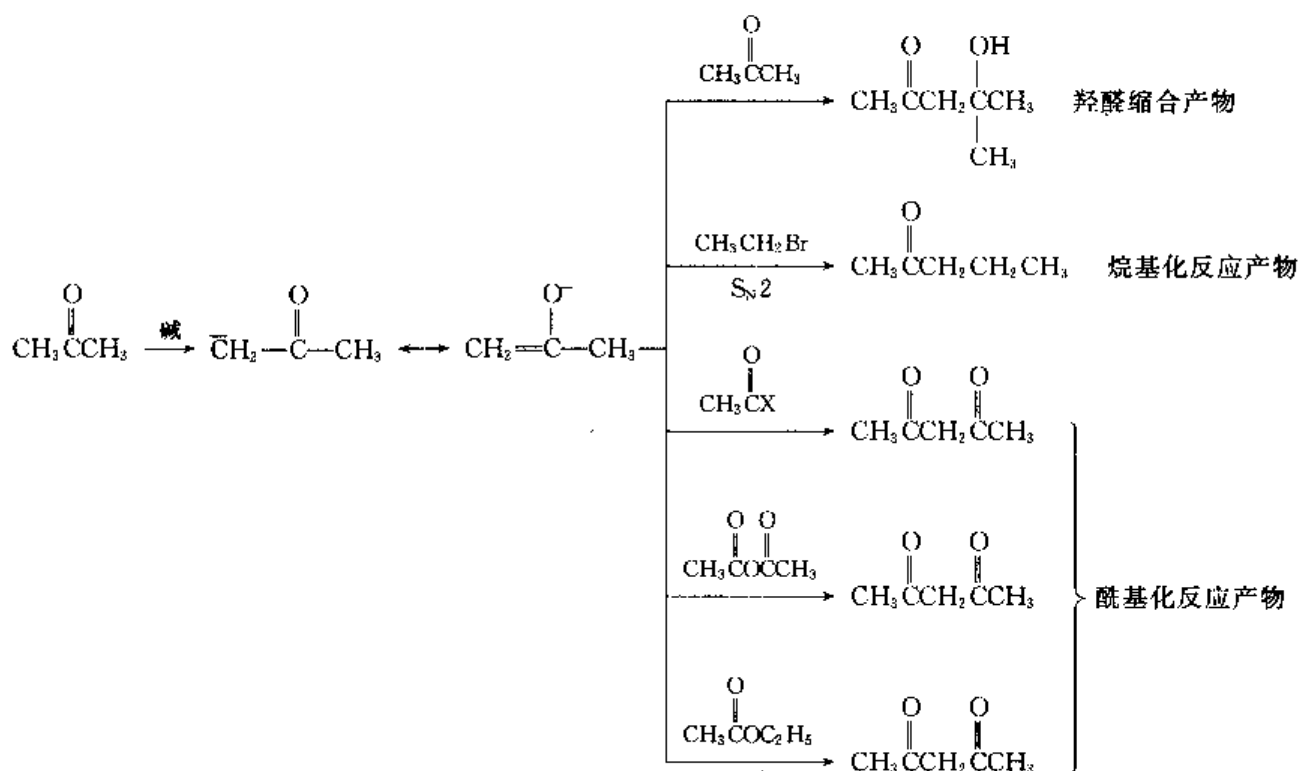


15.8.2 酮的烃基化、酰基化反应

与酯类似, 酮的 α 碳上也可以发生烃基化和酰基化反应。

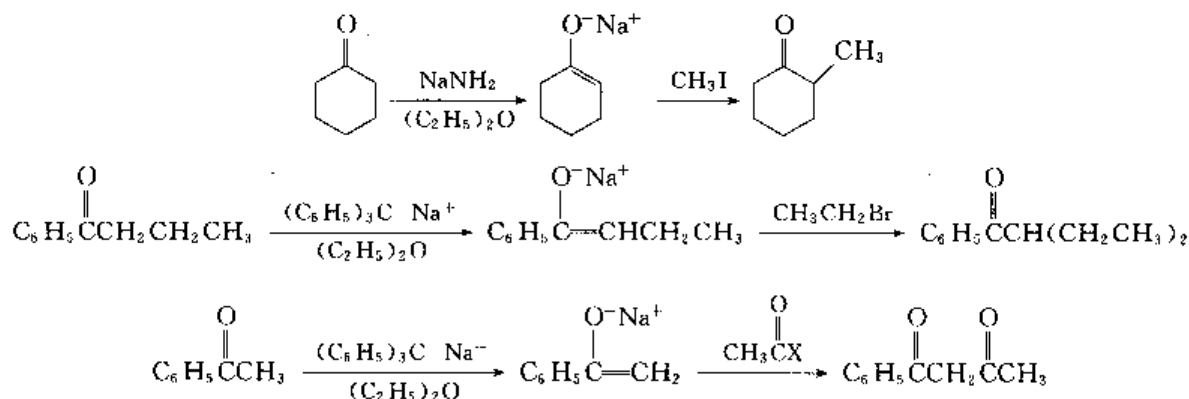
1. 对称酮的烃基化、酰基化反应

对称酮的烃基化、酰基化反应已归纳在下面的式子中。



首先是酮在碱的作用下生成碳负离子，碳负离子与卤代烃发生亲核取代反应得到烷基化酮。碳负离子与酰卤、酸酐、酯经亲核加成-消除过程生成酰基化酮。从上面的式子中不难看出，无论是烷基化反应还是酰基化反应，酮本身的羟醛缩合都会对反应产生干扰。

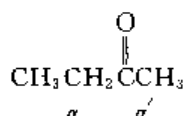
如果要使一元酮发生烷基化或酰基化反应，并抑制羟醛缩合反应的干扰，必须用足够强的碱，将反应物酮迅速地全部变为碳负离子。例如用足量的氨基钠、氢化物、三苯甲基钠等，可将简单的一元酮变为碳负离子，然后再加烷基化试剂或酰基化试剂。例如：



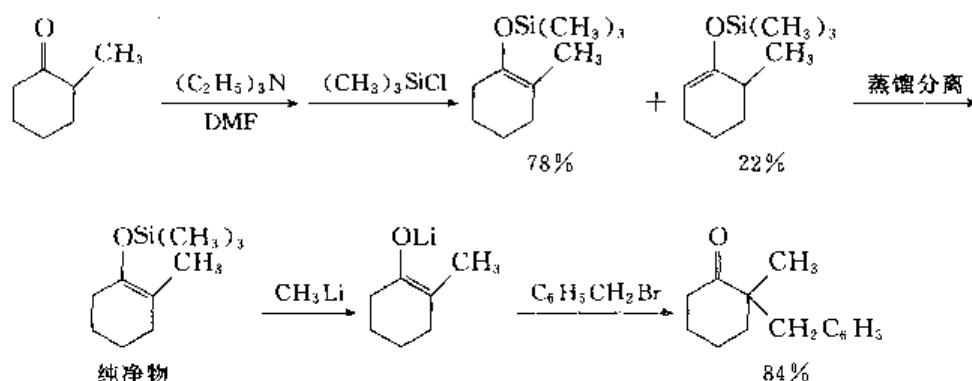
与酯的烷基化反应、酰基化反应一样，当使用特别强的碱作催化剂，或用酰卤、酸酐为酰化试剂时，反应必须在非质子溶剂中进行。

2. 不对称酮的烷基化、酰基化反应

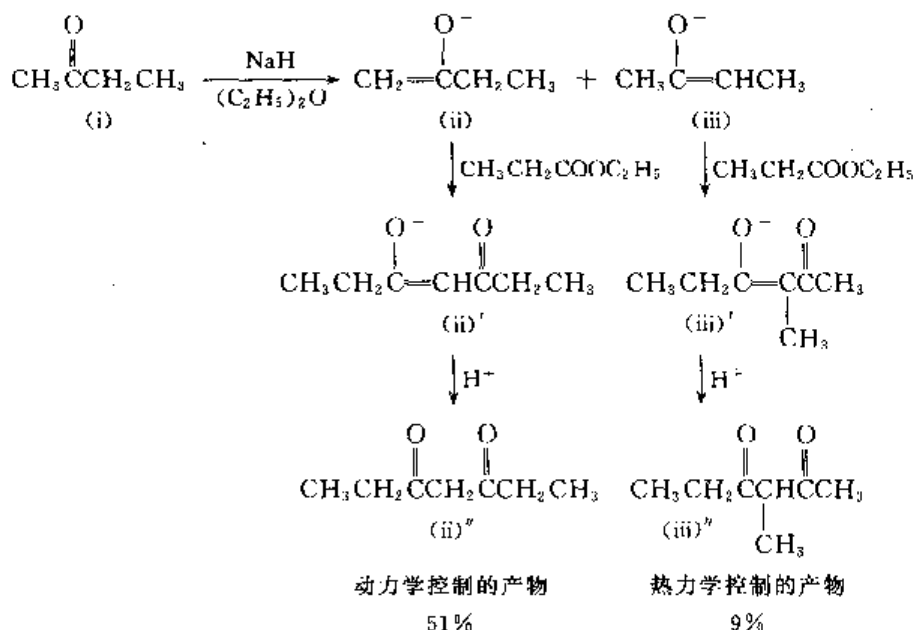
一个不对称的酮有两种不同的 α 碳，烷基化、酰基化反应可以发生在这种 α 碳，也可以发生在另一种 α 碳上，这里有一个区域选择性问题。



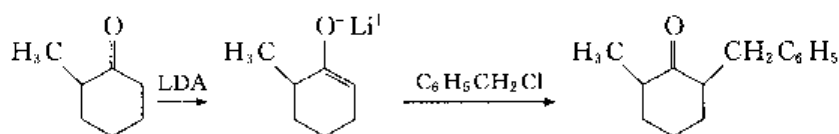
如果要得到热力学控制的烷基化、酰基化产物,可以通过下面的途径来实现(参见 15.4.2.3)。



但如果反应是在强碱催化下,于无质子溶剂中进行的,则主要得动力学控制的产物,即取代在空阻小、 α 氢酸性大的那个碳上发生。例如,在氢化钠的催化作用下,2-丁酮和丙酸乙酯在乙醚溶液中缩合,虽然得到了动力学控制和热力学控制两种产物,但以动力学控制的产物为主。具体过程如下:

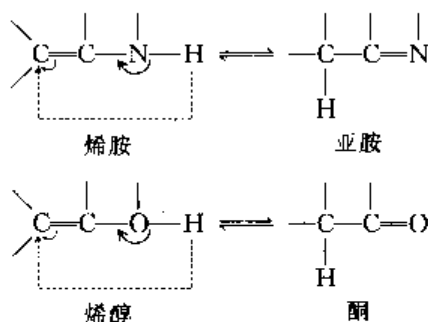


从上面的反应式可以看出,以哪种产物为主,实际上取决于两种烯醇负离子的相对含量,在本反应中,主要是由甲基给出质子而不是亚甲基给出质子,所以得动力学控制的缩合产物,用 LDA 做碱性催化剂主要也得到动力学控制的产物(参见 15.4.2.3)。

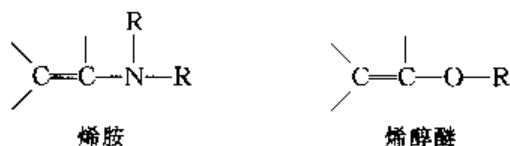


制备动力学控制产物的另一种方法是不对称酮经烯胺(enamine)实行烷基化、酰基化。下面介绍这方面的情况。

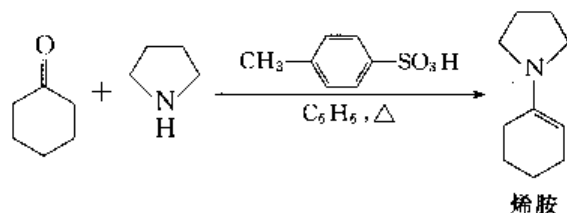
(1) 烯胺的结构 烯胺是相应的含氮的烯醇, 这二者的构造式如下:



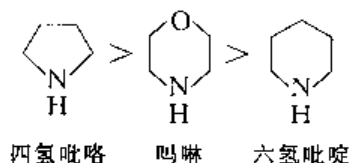
形成的烯胺如氮上还有氢时, 发生重排变为亚胺的形式, 即相当于氧系的酮式。若烯胺氮上没有氢, 即成为一个稳定的化合物, 相当于一个氧系的烯醇醚(enol ether):



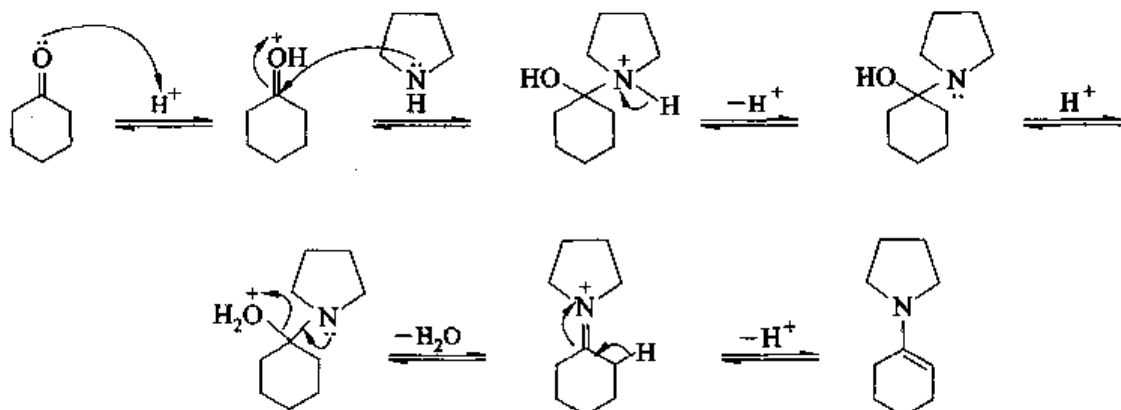
(2) 烯胺的制备 烯胺通常是用至少具有一个 α 氢的酮和一个二级胺在酸的催化作用下制备的。近来在制备烯胺时, 加一个强脱水剂迫使反应进行完全, 例如加四氯化钛, 可以使二级胺和羰基化合物完全成为烯胺。或用分水器共沸去水。例如环己酮与四氢吡咯在对甲苯磺酸催化下反应, 用苯共沸去水得烯胺, 其反应式如下:



六氢吡啶(sixhydropyridine)、四氢吡咯(tetrahydropyrrole)和吗啉(morpholine)等是最常用的二级胺, 它们与羰基的反应性为

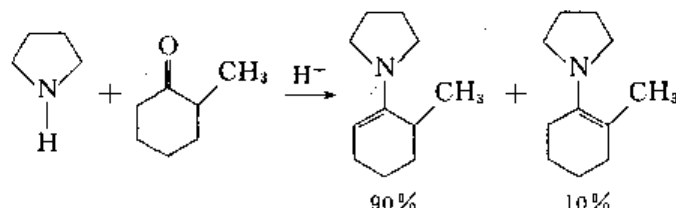


该反应的反应机理如下所示:



该反应是一个可逆反应, 烯胺在稀酸作用下可水解为酮与二级胺。

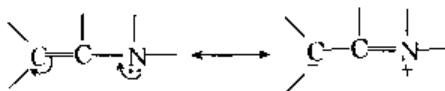
不对称酮和二级胺反应时产生的烯胺, 主要生成双键碳上取代最少的烯胺, 例如:



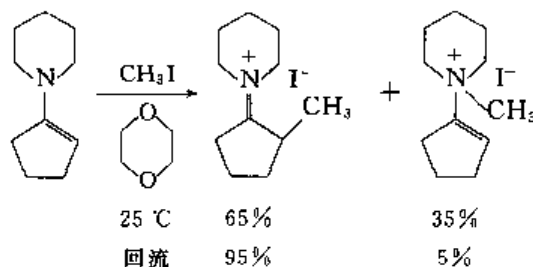
产生取代最少的烯胺是一个一般的规则, 这是由于甲基假若连在双键碳上, 和四氢吡咯环上的氢彼此排斥, 使这个体系变得很不稳定, 因此它以少量的副产物出现。



(3) 烯胺的两位反应性能 从结构上不难看出, 烯胺和烯醇负离子类似, 可以有两个反应的位置, 一个是在碳上, 一个是在氮上:



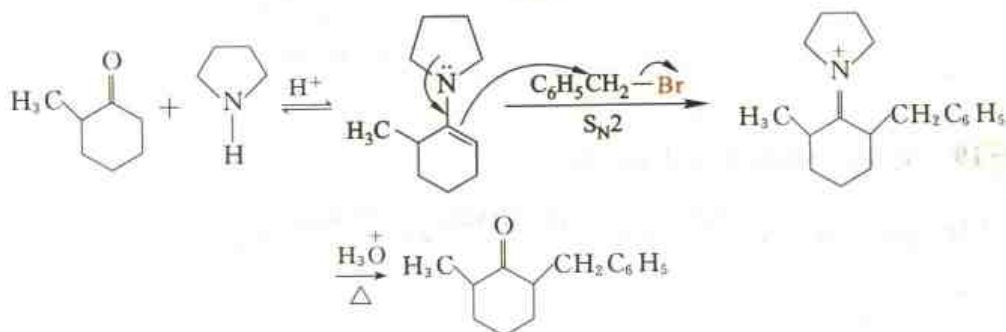
烯胺烷基化可以在氮上发生, 也可在碳上发生, 这是一个竞争的反应:



用活泼卤代烷, 如碘甲烷、烯丙型卤代物、苯甲型卤代物、 α -卤代酯等, 主要发生碳烷基化反应,

并具有实用的价值。

(4) 不对称酮经烯胺烷基化和酰基化 不对称酮经烯胺烷基化可经过下列途径完成。



首先是不对称酮与二级胺反应生成烯胺,然后烯胺作为亲核试剂与卤代烃发生 S_N2 反应完成烷基化。最后,烷基化的烯胺通过亚铵盐经酸性水解得 α -烷基化的酮。

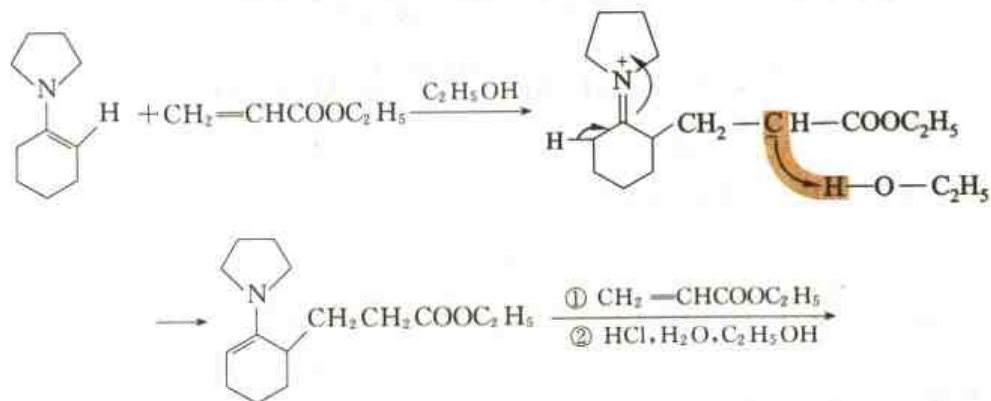
不对称酮经烯胺酰基化可经过下列途径完成。

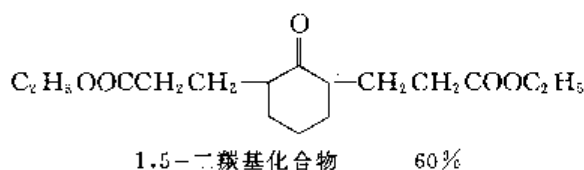


首先是不对称酮与二级胺反应生成烯胺,然后烯胺作为亲核试剂对酰卤(也可以是酯和酸酐)进行亲核加成-消除反应完成酰基化,最后酰基化的烯胺通过亚铵盐经酸性水解得 1,3-二酮。

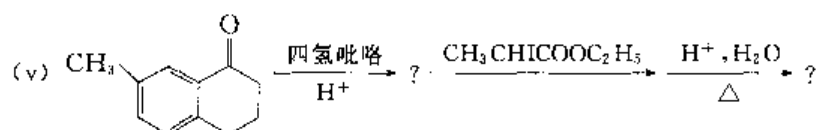
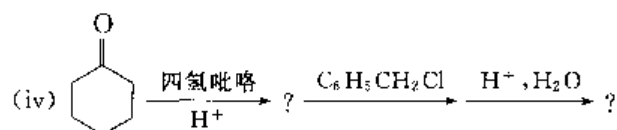
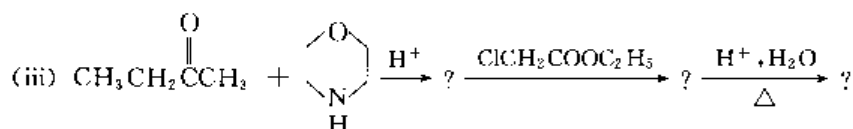
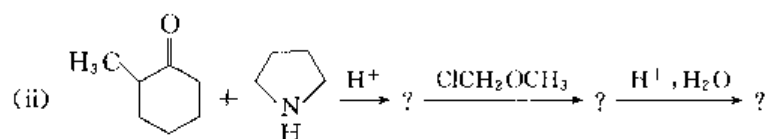
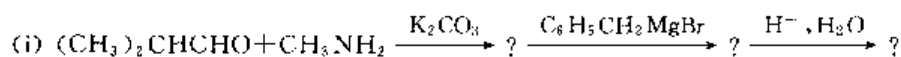
烯胺可以顺利地用酰氯在碳上进行酰基化,最后经水解后,得到 1,3-二酮。但在反应时,一般是用两个分子的烯胺和一分子的酰氯反应,因为烯胺经酰化后,碱性变弱,不能吸收产生出来的氯化氢,过量的烯胺就是起着和酸成盐的作用。

烯胺也能进行 Michael 加成反应,加成反应总是在取代最少的 α 碳原子上进行。下面例子说明这一问题:



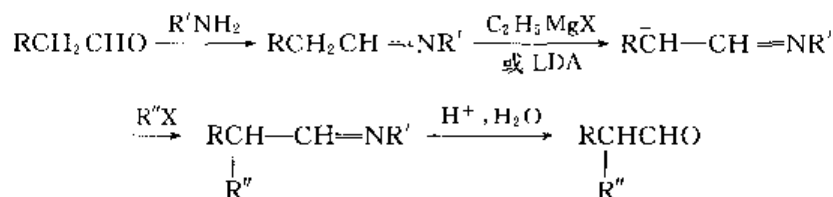


完成下列反应, 写出主要产物:



15.8.3 醛的烃基化反应

醛在碱性条件下易发生羟醛缩合反应。为避免自身缩合, 使形成亚胺, 然后在强碱作用下烷基化, 再水解得 α -烷基化的醛:



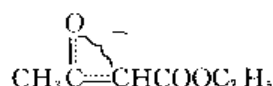
$\text{R}' = (\text{CH}_3)_3\text{C}$, 环己基等

15.8.4 β -二羧基化合物的烃基化、酰基化反应

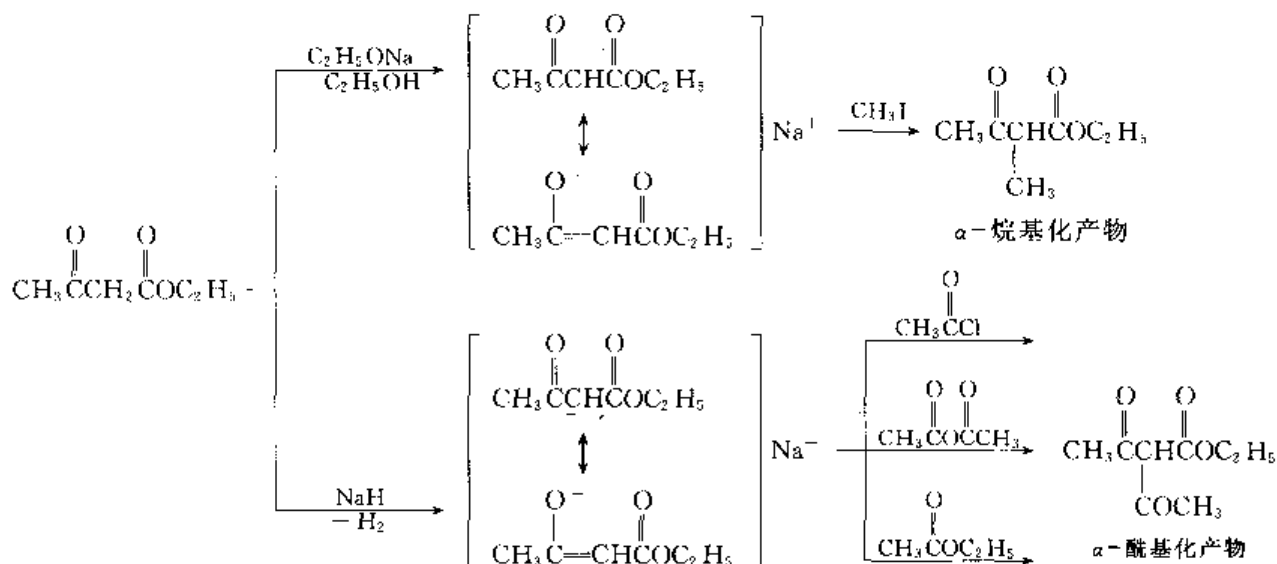
1. α -烃基化及 α -酰基化

β -二羧基化合物亚甲基上的氢比较活泼, 在碱的作用下很容易形成烯醇负离子。这是一个

离域体系,负电荷可以在氧上或碳上,所以烯醇负离子是一个两位负离子,具有双位反应性能。如



由于烯醇负离子的氧电负性较强,更多的负电荷集中在氧上,溶剂可以通过形成氢键和氧结合,因此氧和碳比较,氧能发生更强的溶剂化作用,而碳的亲核性比氧强,这样使碳更容易发生烃基化反应;另一个原因是氧烃基化的过渡态势能比碳烃基化的过渡态势能高,因此碳烃基化的速率比氧烃基化快。总的结果是生成碳烃基化产物。同样的理由,酰基化反应也在碳上发生。以乙酰乙酸乙酯为例, β -二羰基化合物的 α -烃基化、 α -酰基化可以表述如下:

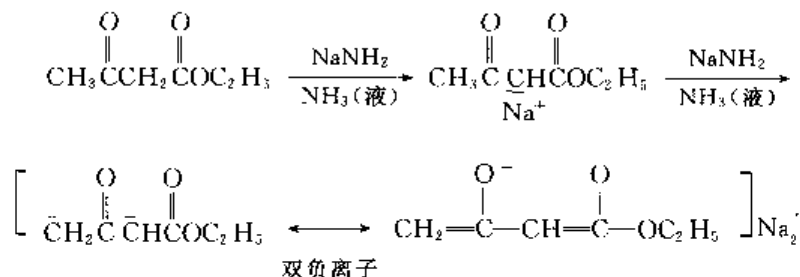


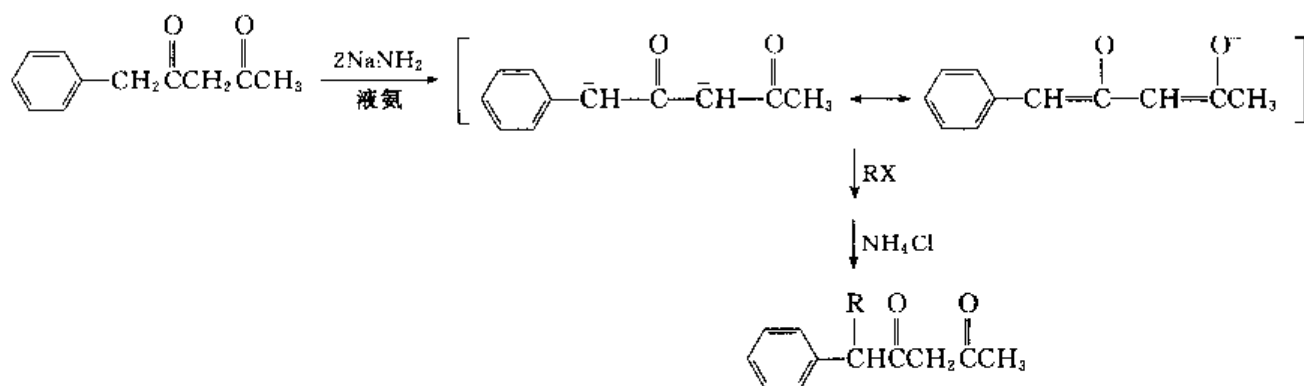
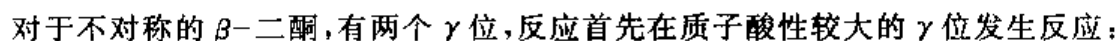
首先,乙酰乙酸乙酯在碱的作用下生成烯醇负离子,烯醇负离子与卤代烷反应得 α -烷基化产物,与酰化试剂反应得 α -酰基化产物。

2. γ -烃基化及 γ -酰基化

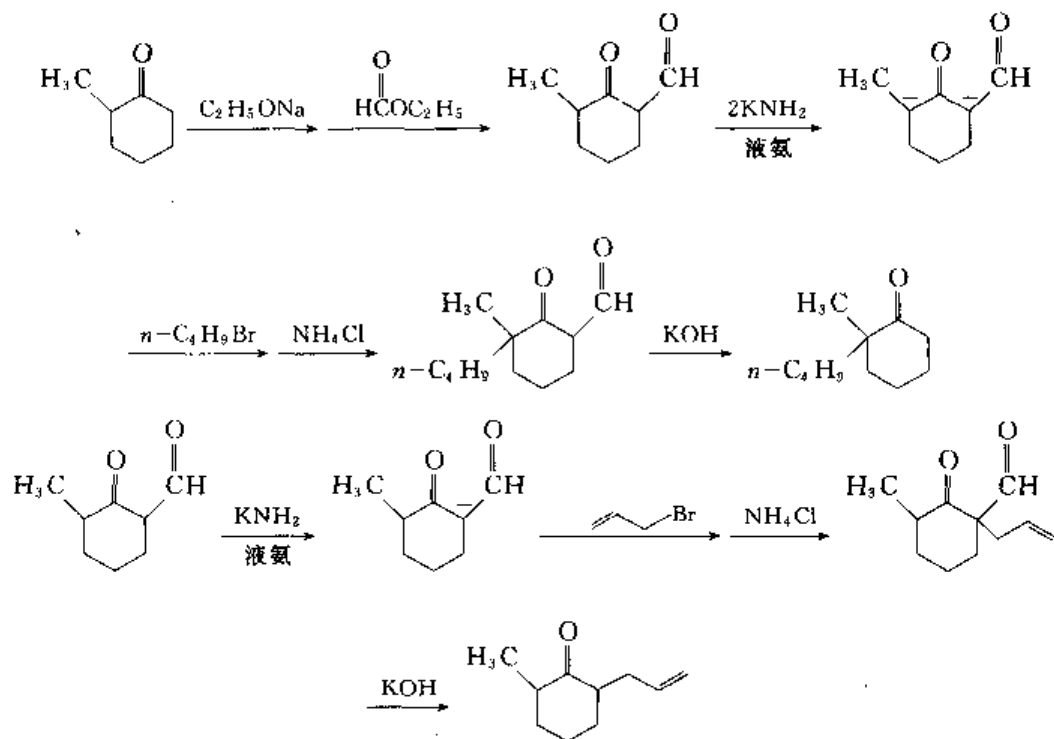
乙酰乙酸乙酯在二分子强碱(如 KNH_2 , NaNH_2 , RLi 等)作用下,先失去酸性大的 α 碳上的氢,继而再失去 γ 碳上的氢,形成双负离子。双负离子与一分子卤代烷或酰基化试剂反应时,由于 α 氢酸性大,形成的烯醇负离子稳定,因此试剂选择在 γ 位发生反应,使负电荷在 α 位。如用二分子试剂则 γ 位与 α 位均可发生烷基化及酰基化反应。

上述反应情况可表述如下:

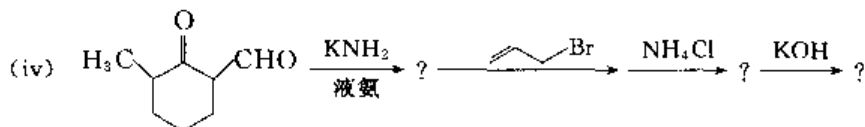
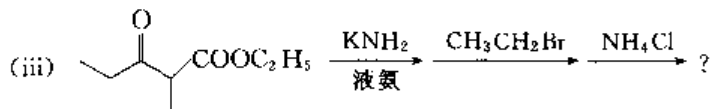
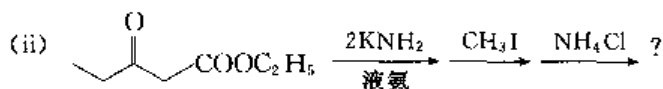
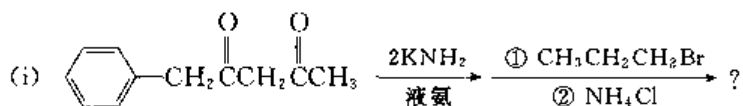




利用上述反应,控制碱的用量,可以选择性地进行反应。例如:



完成下列反应,写出主要产物:

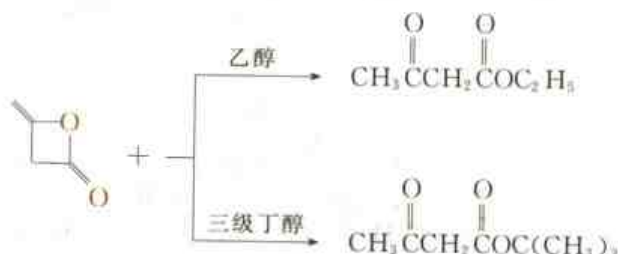


15.9 β-二羰基化合物在有机合成中的应用

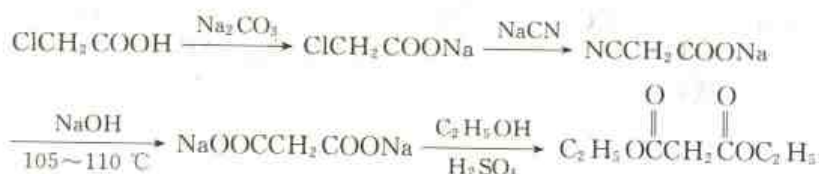
β-二羰基化合物是有机合成的重要中间体,而乙酰乙酸乙酯和丙二酸二乙酯是两个重要的β-二羰基化合物。

1. 乙酰乙酸乙酯和丙二酸二乙酯的合成

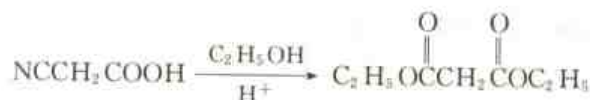
乙酰乙酸乙酯这个重要的原料可通过乙酸乙酯的自身缩合来制备(参见 15.7.1)。在工业上它是由**乙烯酮**的二聚体(参看 14.8)通过乙醇醇解得到的。如用其它的醇就可以得到其它的酯,一般产量都很高:



在工业上,丙二酸二乙酯可经下列过程制得。



首先,氯乙酸经中和反应生成氯乙酸钠,然后经 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应转化为氰乙酸钠,后者在氢氧化钠溶液中于 $105\sim110\text{ }^\circ\text{C}$ 水解生成丙二酸二钠,最后经酯化生成丙二酸二酯。生成丙二酸二酯的另一种方法是使氰乙酸直接与乙醇酯化。

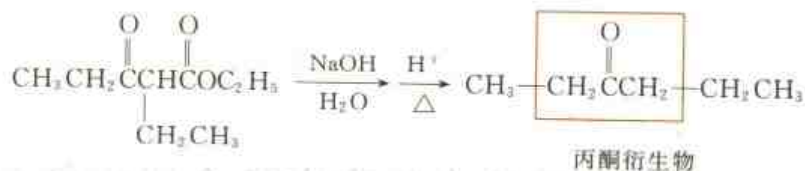


2. 酮式分解

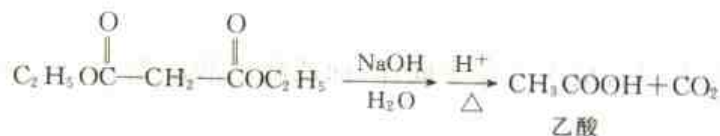
乙酰乙酸乙酯在稀碱的溶液中水解,再酸化,生成乙酰乙酸,稍加热失羧,生成丙酮。因此将乙酰乙酸乙酯在稀碱中皂化失羧称为**酮式分解**(keto form decomposition)。

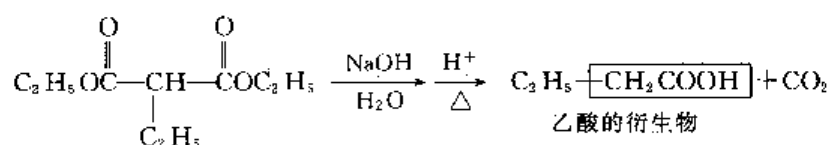


酮式分解的概念也适用于其它酮酯或 β -二酯化合物。即任何酮酯或 β -二酯化合物经在稀碱中皂化,然后酸化、加热失羧的反应都称为**酮式分解**。取代的乙酰乙酸乙酯经酮式分解得到丙酮的衍生物。



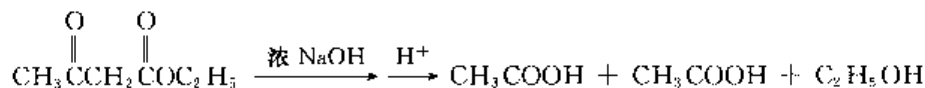
丙二酸二乙酯或取代的丙二酸二乙酯经酮式分解得乙酸或乙酸的衍生物。



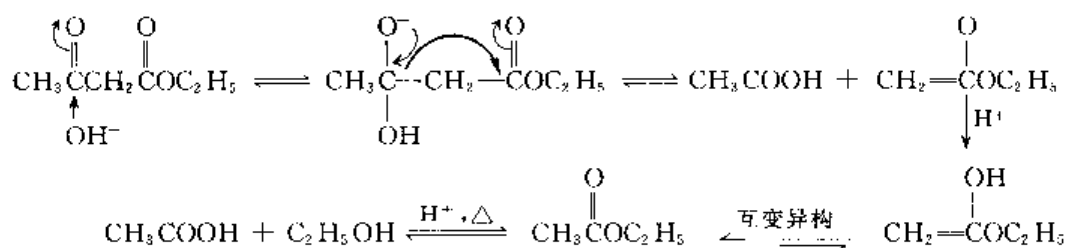


3. 酸式分解

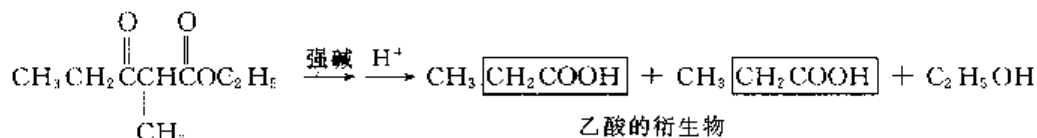
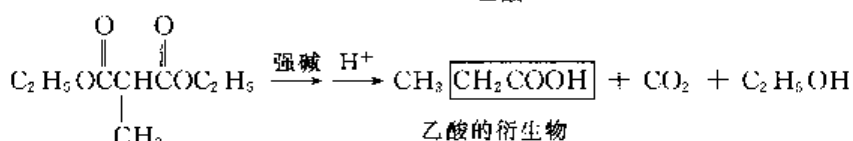
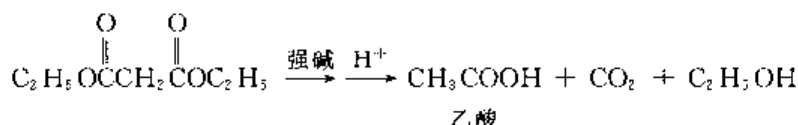
用浓的强碱溶液和乙酰乙酸乙酯同时加热,得到的主要产物是两个酸,所以叫做酸式分解(acid form decomposition):



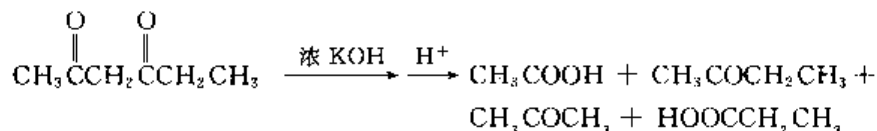
酸式分解的反应机理如下所示:



酸式分解的概念也适用于其它酮酯或 β -二酯化合物,即酮酯或 β -二酯化合物在浓的强碱溶液中发生羰基碳和亚甲基碳之间的断裂的反应都属于酸式分解。取代的乙酰乙酸乙酯和取代的丙二酸二乙酯经酸式分解都得到乙酸的衍生物。丙二酸二乙酯经酸式分解得乙酸。



β -二酮在浓的强碱作用下,也进行酸式分解,除得到羧酸外,还得到酮。例如:



请写出(i)乙酰乙酸乙酯(ii)丙二酸二乙酯酸式分解的反应机理。

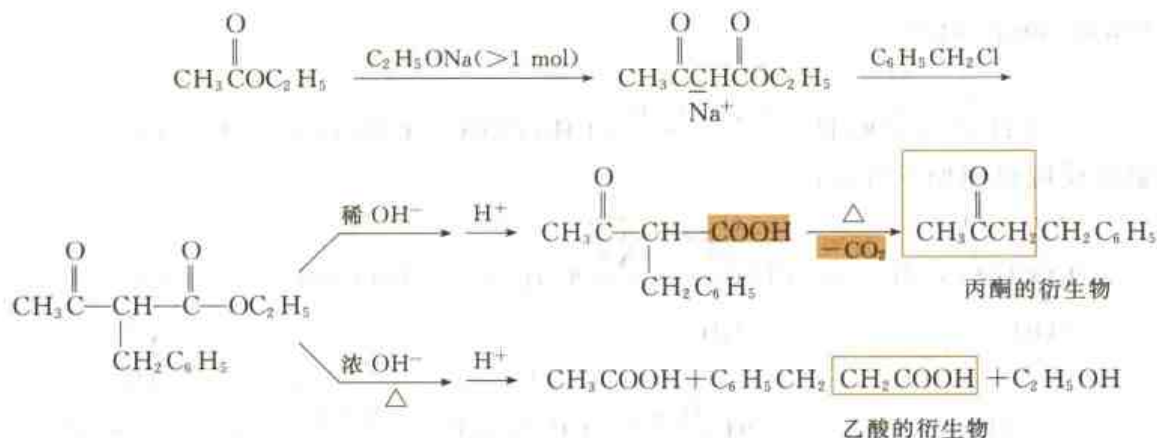
4. β -二羰基化合物在有机合成中的应用

乙酰乙酸乙酯、丙二酸二乙酯及其它 β -二羰基化合物的碳负离子或烯醇负离子,可以作为亲核试剂与卤代烷或酰氯等发生亲核取代。或与 α,β -不饱和醛、酮、酸、酯等发生 Michael

加成等,其结果是在亚甲基碳上或 γ 碳上引入一个烷基、一个酰基或其它各种基团,然后经酮式或酸式分解,就可以得到各种不同的化合物。下面仅举5例展示它们在有机合成上的广泛用途。

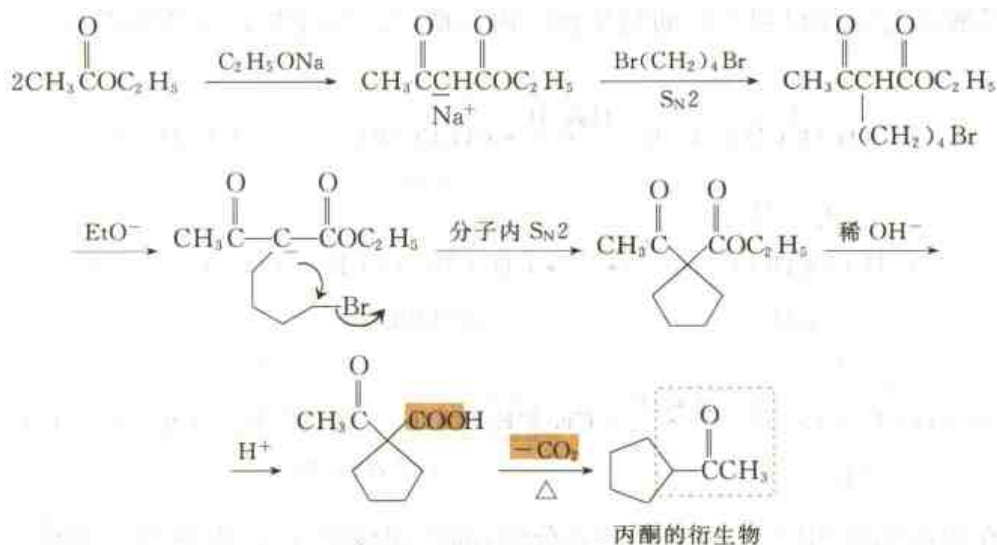
实例一:以乙酸乙酯为起始原料合成(i) 4-苯基-2-丁酮 (ii) 苯丙酸

合成路线:



实例二:以乙酸乙酯为起始原料合成甲基环戊基酮。

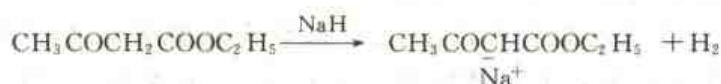
合成路线:

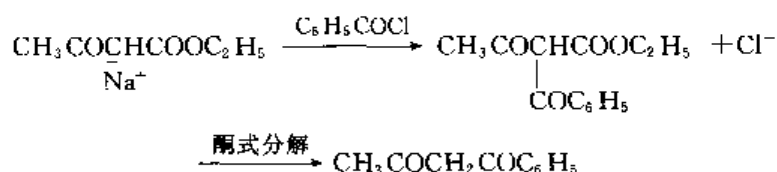


乙酰乙酸乙酯分子中的亚甲基上有两个活泼氢,在乙醇钠作用下,形成钠盐,与1,4-二溴丁烷发生 $\text{S}_\text{N}2$ 反应后,亚甲基上还有一个活泼氢,可以再一次生成钠盐,再一次和卤代烷发生分子内的 $\text{S}_\text{N}2$ 反应,结果就形成了一个环状化合物。此环状化合物可看作是一个取代的乙酰乙酸乙酯,经酮式分解得到目标化合物。实际上甲基环戊基酮也可以看作是一个丙酮的衍生物。

实例三:由乙酰乙酸乙酯为起始原料合成1-苯基-1,3-丁二酮。

合成路线:



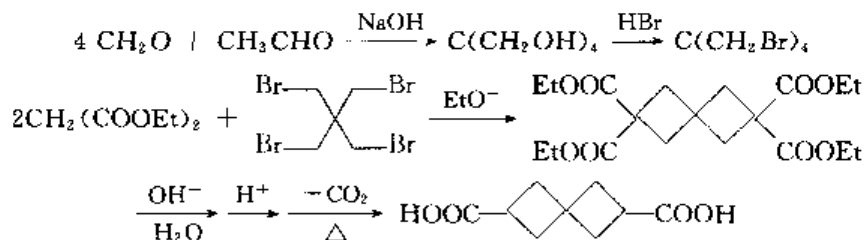


在上述反应中,通过烯醇负离子的酰基化反应,再酮式分解,实现了由一种 β -二羰基化合物到另一种 β -二羰基化合物的转换。

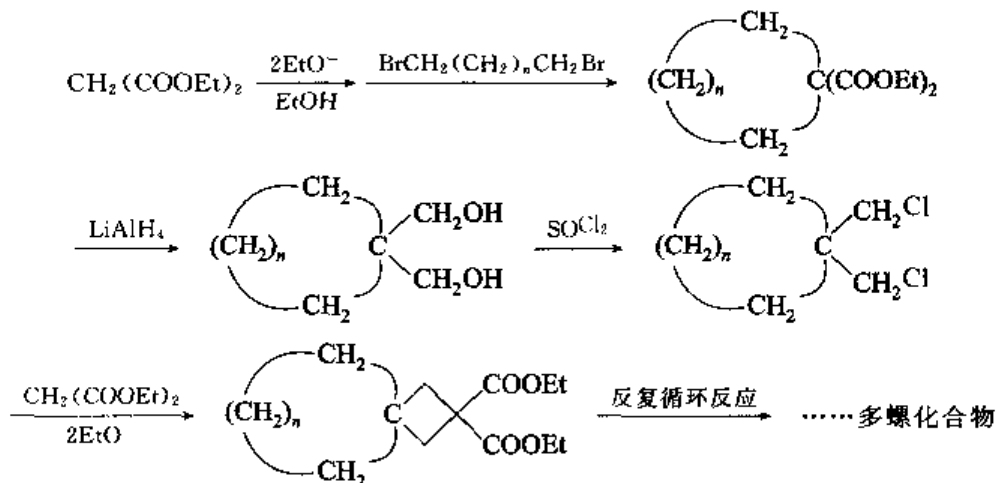
无论乙酰乙酸乙酯或丙二酸二乙酯的负离子和酰氯反应,都可得到酰基化的产物。这一类型的反应最好是用氢化钠代替醇钠去生成负离子的盐,因为用氢化钠在反应中不产生醇,从而避免了酰氯与醇的副反应。

实例四:由丙二酸二乙酯为起始原料合成螺[3.3]庚烷-2,6-二羧酸。

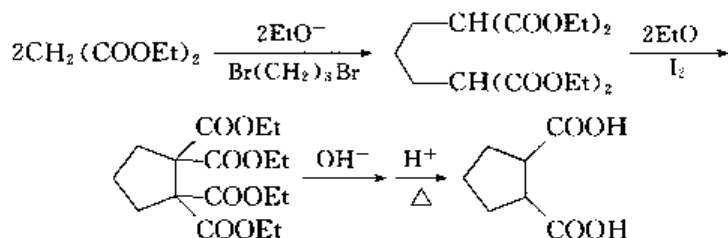
合成路线:



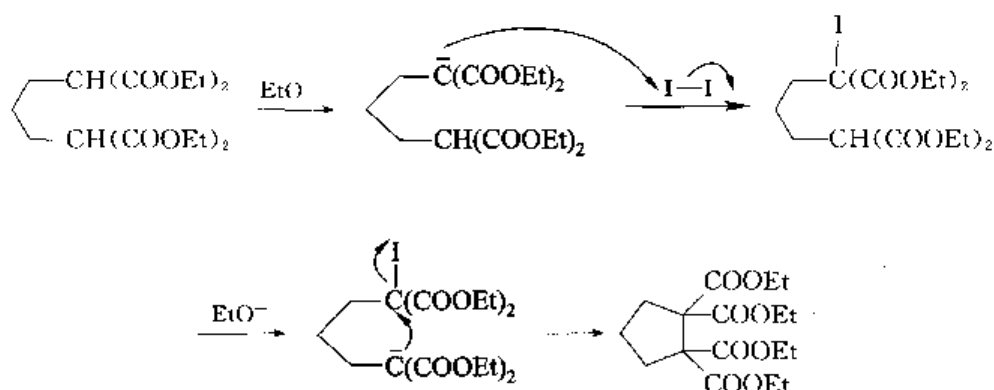
上述合成路线是制备螺环二元羧酸的很好途径。其实利用类似的方法还可以制备各种单环和螺环化合物。例如:



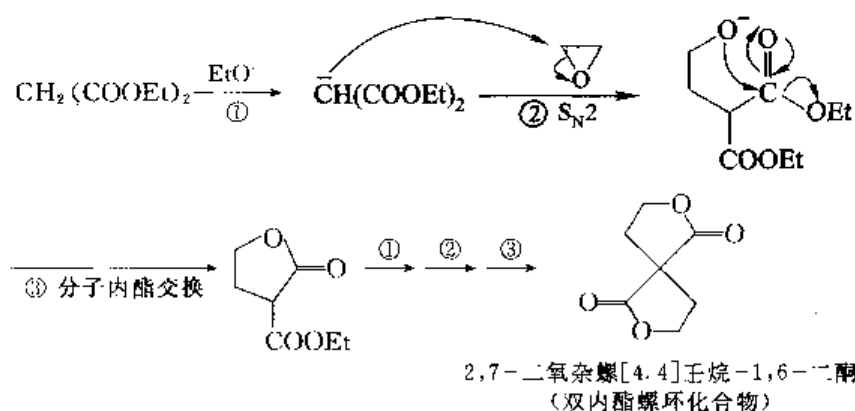
又如



在上述反应中, I_2 在反应中的作用是将两个丙二酸二乙酯的亚甲基碳连接起来。



实例五:用丙二酸二乙酯为起始原料合成 2,7-二氧杂螺[4.4]壬烷-1,6-二酮合成路线:



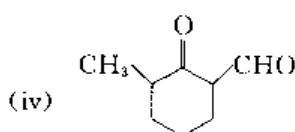
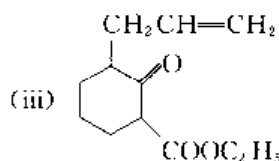
烯醇负离子具有很强的亲核能力,通过 S_N2 反应使环氧乙烷开环生成氧负离子,经分子内的酯交换形成第一个内酯环。然后重复①、②、③步反应,得到第二个内酯环。

从乙酰乙酸乙酯或丙二酸二乙酯及其它必要的试剂合成:

- (i) $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{COOH}$
- (ii) $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$
- (iii) $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$
- (iv) $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
- (v) $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$
- (vi) $\text{C}_6\text{H}_9\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$

从庚二酸二乙酯及必要的其它试剂合成:

- (i) $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$
- (ii) $\text{C}_2\text{H}_5\text{OC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{COOC}_2\text{H}_5$

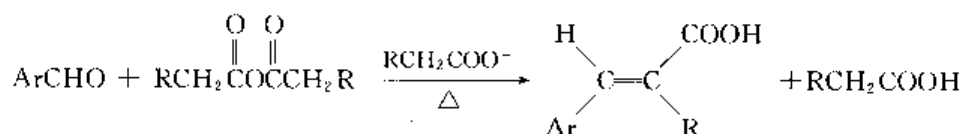


由指定原料合成：

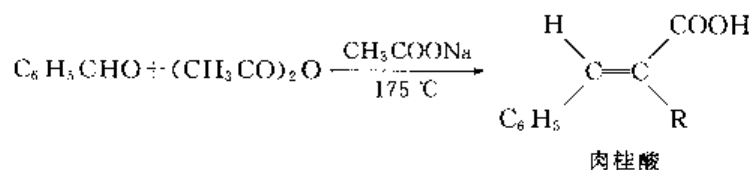
- (i) 以环己酮为起始原料合成 4-氧代癸二酸
- (ii) 由环戊醇合成辛酸
- (iii) 由环戊酮和辛二酰氯合成十八碳二酸

15. 10 Perkin 反应

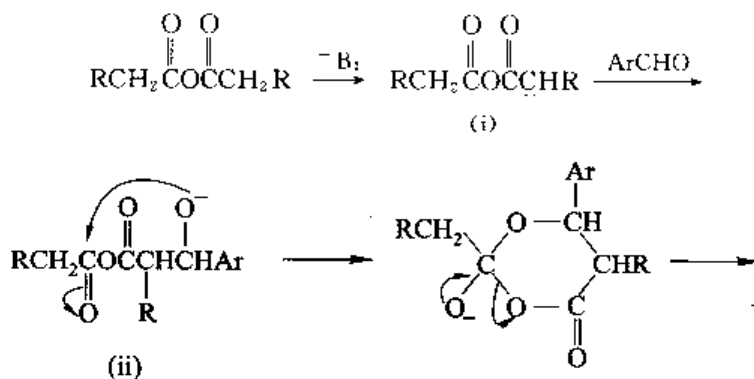
在碱性催化剂的作用下,芳香醛与酸酐反应生成 β -芳基- α,β -不饱和酸的反应称为 Perkin (浦尔金)反应。所用的碱性催化剂通常是与酸酐相对应的羧酸盐。反应的一般式如下:

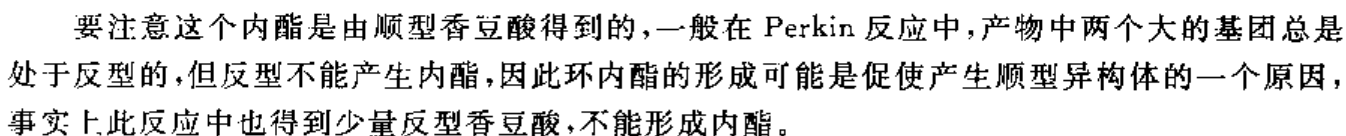
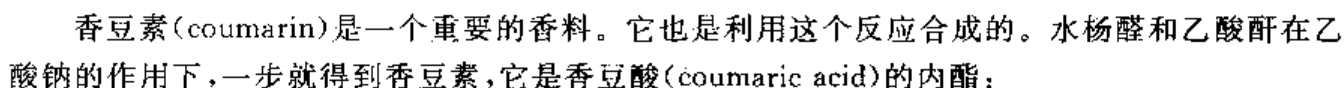
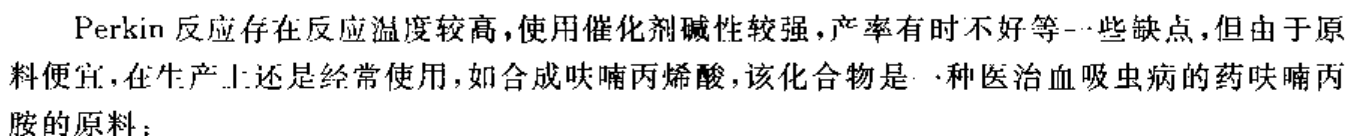


如用苯甲醛和乙酸酐在乙酸钠催化下反应,得到肉桂酸(cinnamic acid)



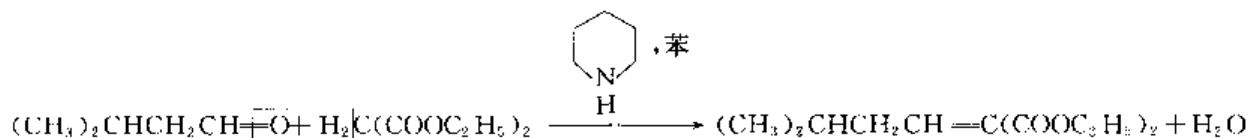
反应过程首先是酸酐在相应羧酸盐的作用下,生成碳负离子(i), (i)和芳醛亲核加成后产生烷氧负离子(ii), (ii)再向分子中的羰基进攻,关环再开环得到(iii), (iii)和酸酐反应得到一个混合酸酐(iv), (iv)再失去质子及 RCH_2COO^- , 产生一个不饱和的酸酐(v), (v)经水解得到 β -芳基- α,β -不饱和酸,主要是反型化合物:





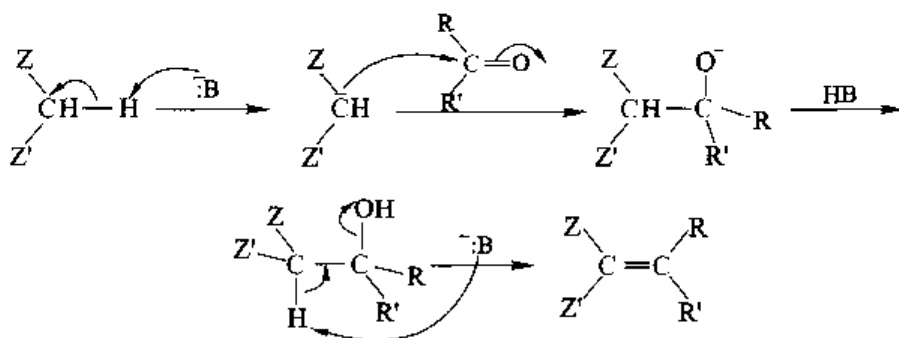
在弱碱的催化作用下,醛、酮和含有活泼亚甲基的化合物发生的失水缩合反应称为 Knoevenagel(脑文格)反应。常用的碱性催化剂有吡啶、六氢吡啶,其它一级胺、二级胺等。反应一般在

苯和甲苯中进行,同时将产生的水分离出去,此法所用温度较低,产率高。下面是 Knoevenagel 反应的一个实例。



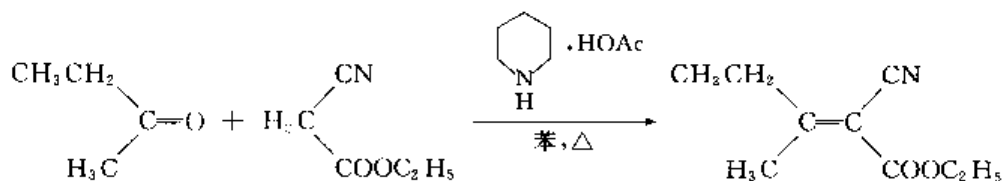
Knoevenagel 反应是对 Perkin 反应的改进,它将酸酐改为活泼亚甲基化合物后,由于有足够活泼的氢,因此在弱碱的作用下,就可以产生足够浓度的碳负离子进行亲核加成。因为使用了弱碱,可以避免醛、酮的自身缩合,因此除芳香醛外,酮及脂肪醛均能进行反应,扩大了使用范围。

反应机理如下所示:

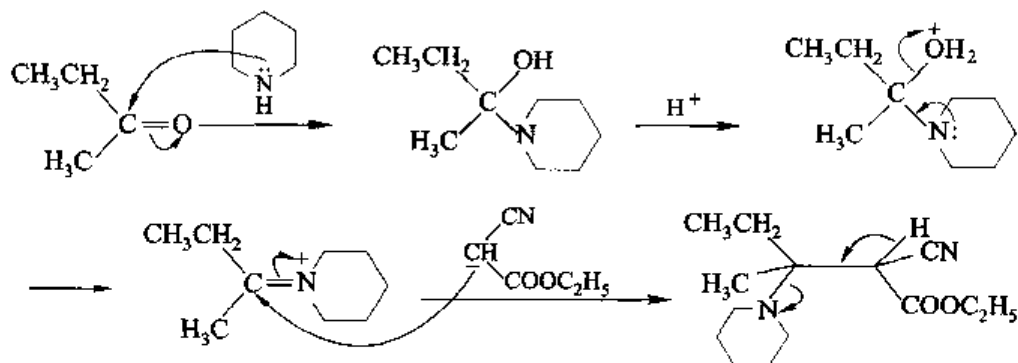


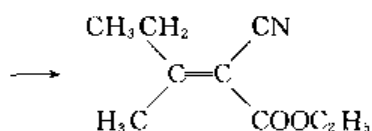
Z 或 Z' = CHO, COR, COOR, COOH, CN, NO₂ 等吸电子基团,两者可以相同也可以不同。NO₂ 的吸电子能力很强,有一个就足以产生活泼氢。

这类反应,有时不仅需用有机碱作催化剂,还需用有机酸共同催化才能使反应发生,并可提高产率,可能是醛或酮先与胺缩合成为亚胺,然后再与碳负离子加成,如

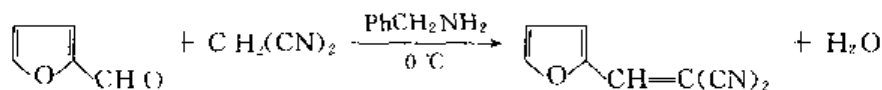
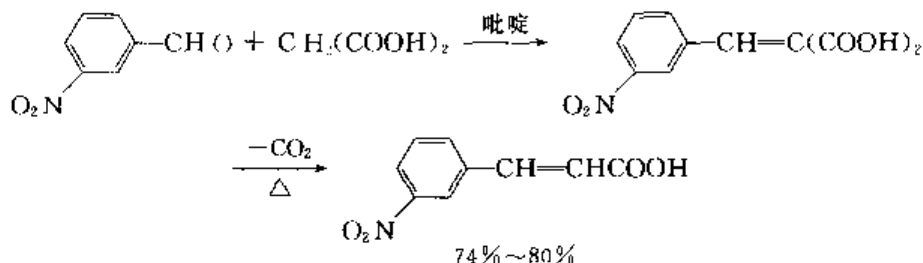


反应过程如下:

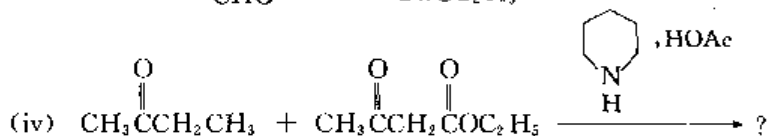
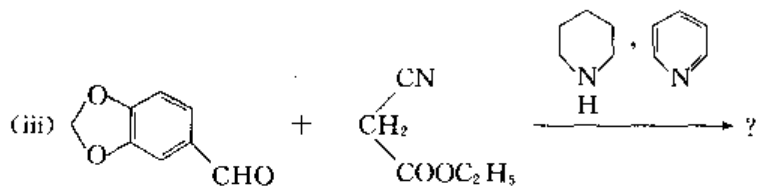
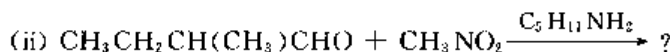
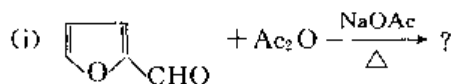




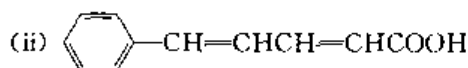
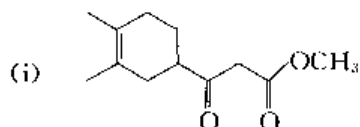
Knoevenagel 反应在制备各类 α, β -不饱和化合物方面有比较广泛的应用。例如:



完成下列反应, 写出主要产物:

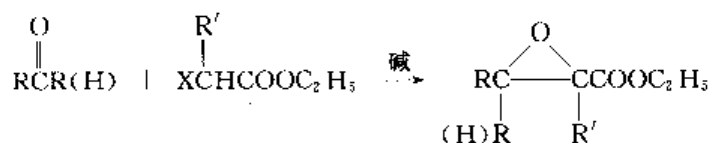


用苯、不超过三个碳的有机化合物及必要的试剂合成:

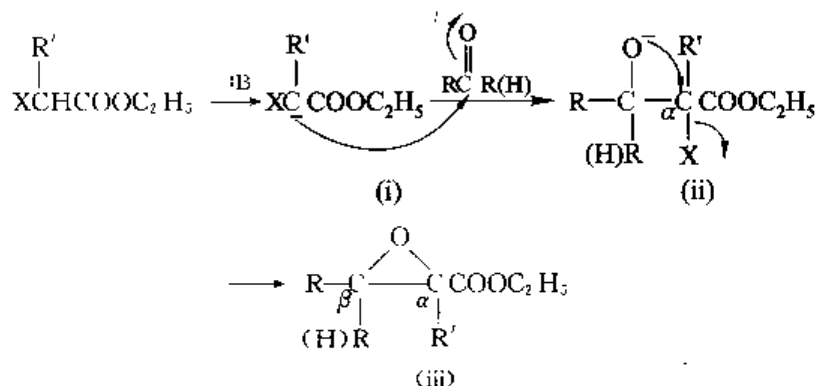


15.12 Darzen 反应

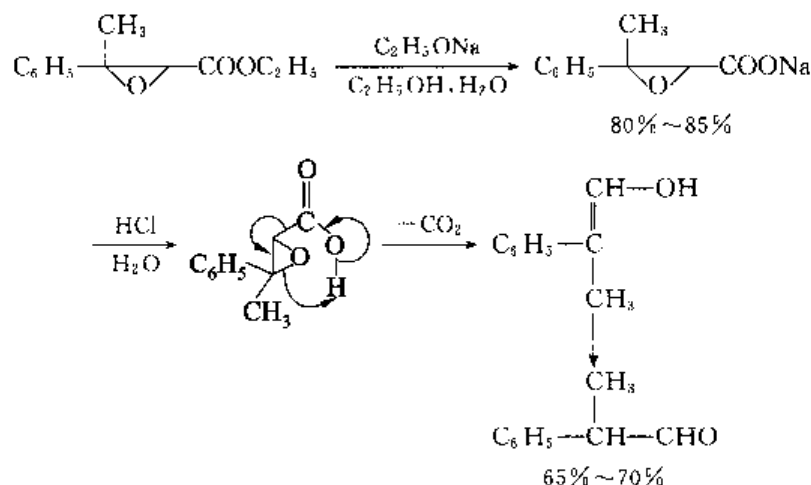
醛或酮在强碱(如醇钠、氨基钠等)的作用下和一个 α -卤代羧酸酯反应, 生成 α, β -环氧酸酯的反应称为 Darzen(达参)反应。



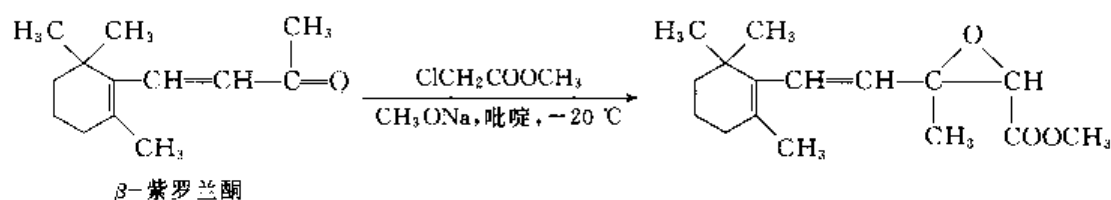
其反应过程是 α -卤代羧酸酯在碱的作用下, 首先形成碳负离子(i), (i)与醛或酮的羰基进行亲核加成后, 得到一个烷氧负离子(ii), (ii)氧上的负电荷进攻 α 碳, 卤离子离去, 形成 α, β -环氧羧酸酯(α, β -epoxycarboxylate)(iii):

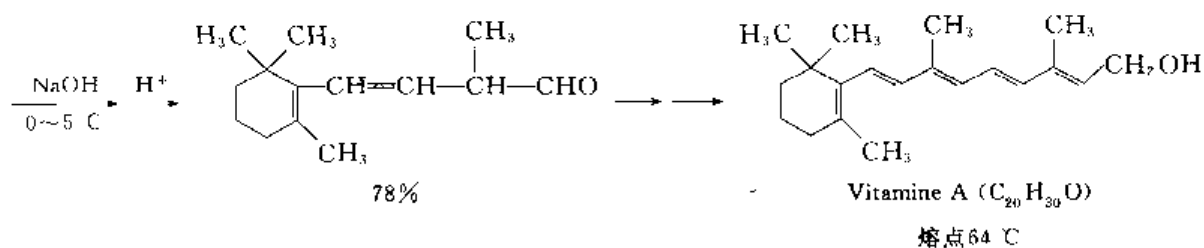


α, β -环氧羧酸酯的用途是可以制备醛和酮, 因为它在很温和的条件下水解, 得到游离的酸, 但很不稳定, 受热后, 即失去二氧化碳, 变成烯醇, 再互变异构为醛或酮。例如下列化合物经水解得到醛:

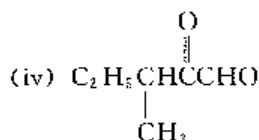
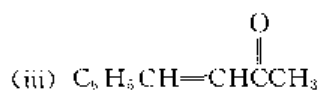
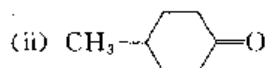
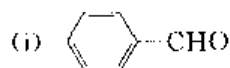


在生产维生素 A 的中间体时, 开始的原料就是用 β -紫罗兰酮(β -ionone)和氯乙酸甲酯进行 Darzen 反应, 得到一个 14 碳醛, 产率为 78%:

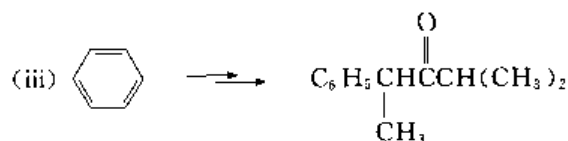
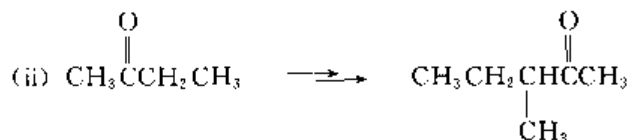
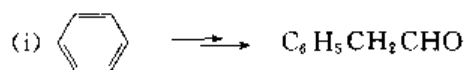




习题 15-27 写出 (a) α -氯代乙酸乙酯 (b) α -氯代丙酸乙酯在乙醇钠的催化作用下分别与下列物质反应, 然后再温和水解的反应方程式。

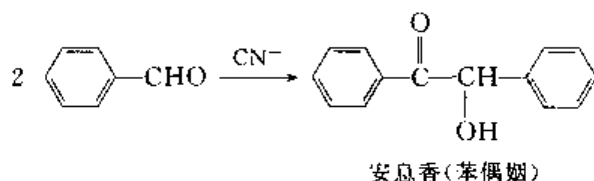


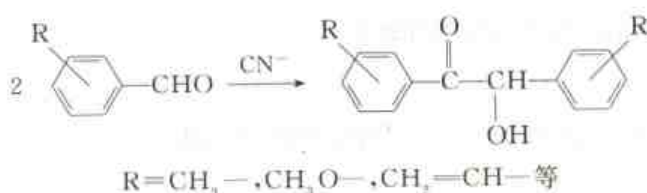
习题 15-28 通过 Darzen 反应完成下列转换:



15.13 安息香缩合反应

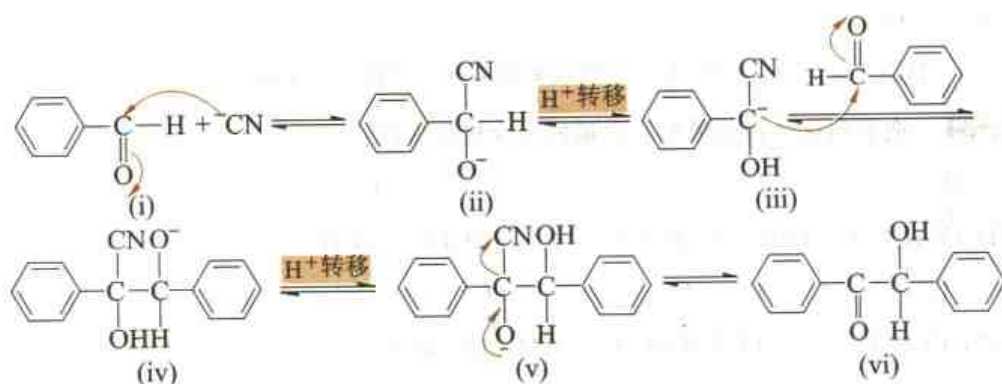
苯甲醛在氰离子(CN^-)的催化作用下, 发生双分子缩合(bimolecular condensation)生成安息香(benzoin), 很多芳香醛也能发生这类反应, 因此, 称此类反应为安息香缩合反应(benzoin condensation)。





从上面的反应式可以看出,该反应相当于两分子醛发生了羰基的加成反应。一分子醛把与羰基相连的氢给予了另一分子醛的羰基上的氧,而两个醛的羰基碳原子彼此连接在一起。给出氢的醛称为**给体**,接受氢的醛称为**受体**。不是所有的醛都能承担这两种作用的,即并不是所有的醛都能自身缩合成安息香类化合物。

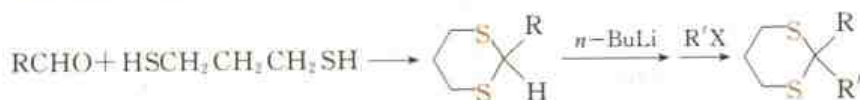
以苯甲醛为例,这类缩合反应的机理如下所示:



首先是(i)与 CN^- 发生亲核加成生成(ii), (ii)中的质子从碳转移到氧上生成(iii), (iii)通过对另一个分子醛的亲核加成把两个分子连接在一起生成(iv), (iv)中质子转移形成(v), (v)失去 CN^- 得到产物(vi)。在上述过程中, CN^- 基的作用有三个:①作为亲核试剂对羰基进行加成;②作为吸电子基团使原来醛基的质子离去,转移到氧上;③最后作为离去基团离去。

在安息香缩合反应中,有一个很有趣的事实,在上述过程中,醛(i)中的羰基是极性基团,羰基碳呈**正电性**,具有亲电的特性。但是在(iii)中,该碳原子已转变为**负电性**,具有亲核性,同一个碳原子,前后的反应性完全翻转,所以称之为**极性翻转**(polarity reverse)。安息香缩合反应是人们最早知道按这种方式进行的反应。以上极性翻转的概念,可以使人们开阔思路,并进一步丰富了有机反应。

习题 15-29 请对下面反应中的极性翻转现象作出判断和分析。



习题 15-30 某些安息香缩合反应在水溶液及室温情况下不发生,但在反应混合液中加入适量的冠醚 18-冠-6 或二苯并-18-冠-6 后,缩合反应即顺利进行了。请对上述实验现象作出解释。


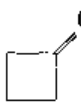
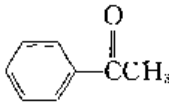
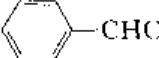
习题 15-31 完成下列转换:



将下列化合物按它们的酸性排列成序:

- (i) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHO}$ (ii) $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ (iii) $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ (iv) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NO}_2$
 (v) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{Cl}$ (vi) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$ (vii) $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}_2$ (viii) $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CH}$

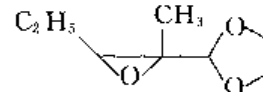
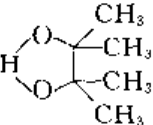
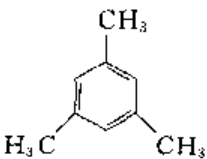
请将下列各组化合物按羰基的活性排列成序:

- (i) $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CF}_3$ -O  
 (ii) CH_3CHO -CHO Cl_3CCHO HOOCCHO
 (iii) $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{Cl}$ HCOH $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ $\text{HCOCH}_2\text{CH}_3$ $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$

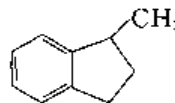
把下列化合物按烯醇式含量的多少排列成序:

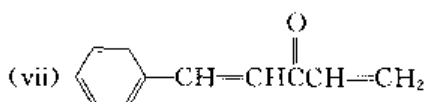
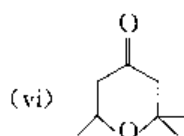
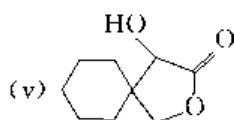
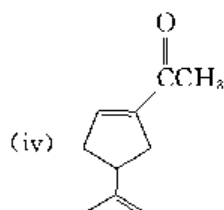
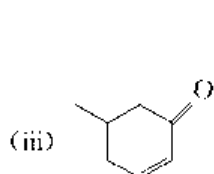
- (i) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$
 $\text{C}_2\text{H}_5\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OC}_2\text{H}_5$ $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OC}_2\text{H}_5$ $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CHO}$
 (ii) $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ $\text{CH}_3\text{OC}(=\text{O})\text{CH}(\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ $\text{OHCCH}(\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3)\text{CHO}$

用不超过三个碳的醛或酮以及其它必要的试剂合成:

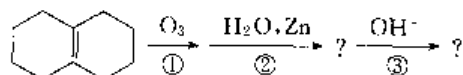
- (i) $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCOOH}$ (ii) 
 (iii) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$  (iv) $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{COOH}$
 (v) $\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_4$ (vi) 

用苯、不超过四个碳的有机化合物及必要的无机试剂合成:

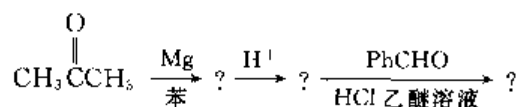
- (i) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ (ii) 



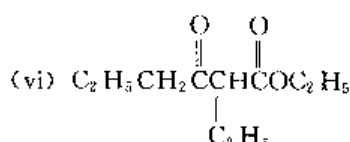
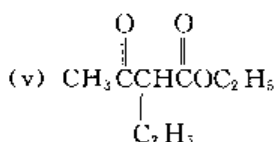
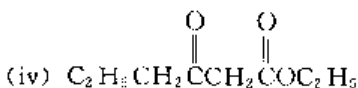
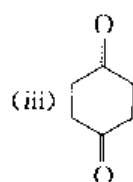
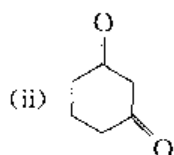
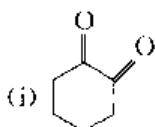
完成下列反应式,并写出②的反应机理。



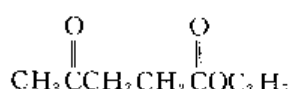
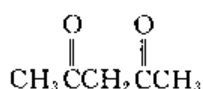
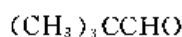
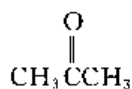
完成下列反应式,并写出每一步的反应机理。



由简单的原料制备下列化合物。

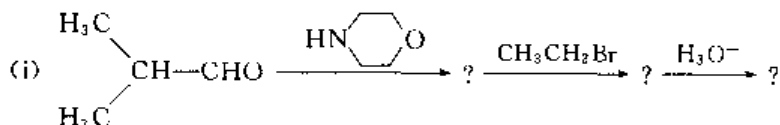


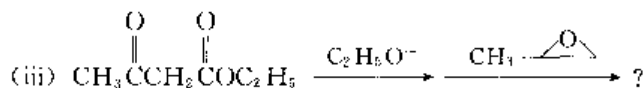
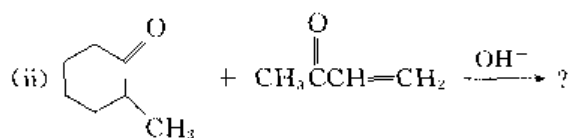
在四个玻璃试剂瓶中分别装有



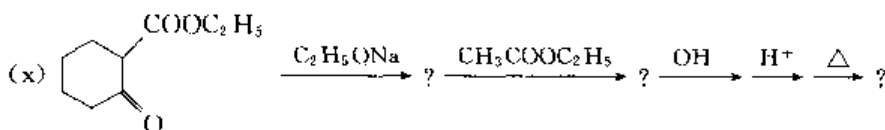
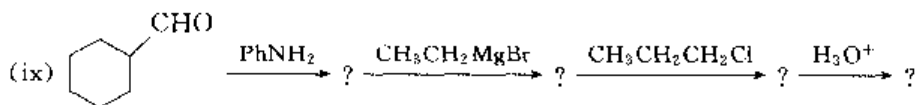
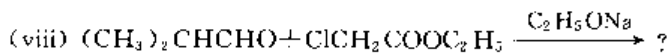
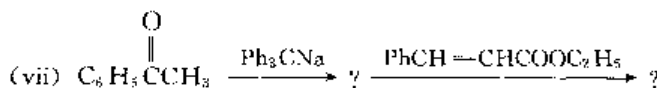
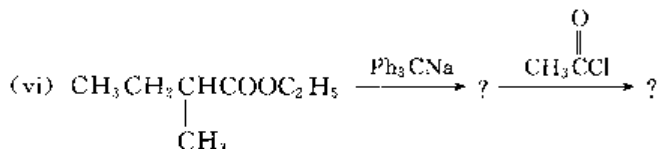
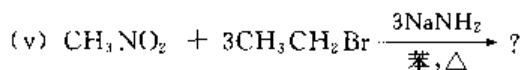
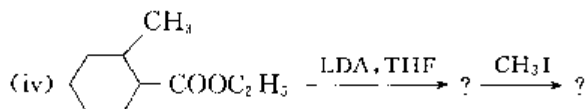
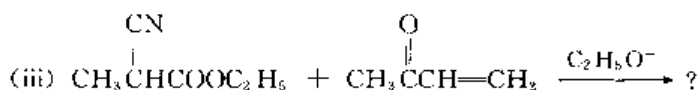
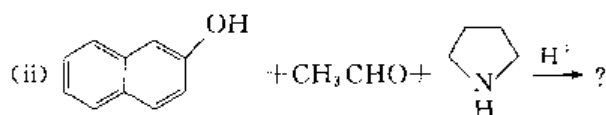
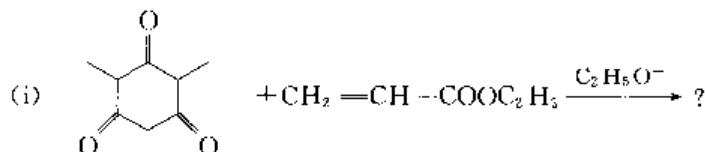
四种化合物。请选用两种简单的试剂鉴别哪一个试剂瓶中装的是 $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 。

完成反应式并写出下列各步反应的反应机理。

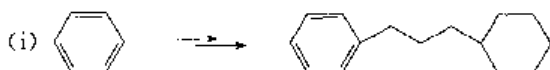


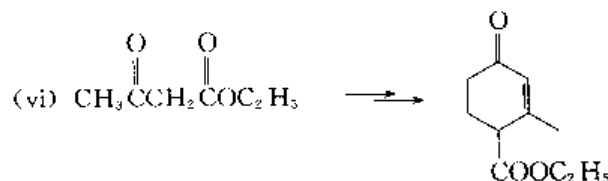
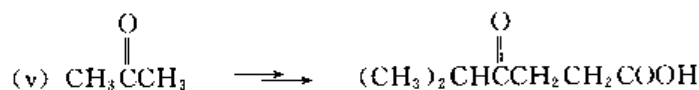
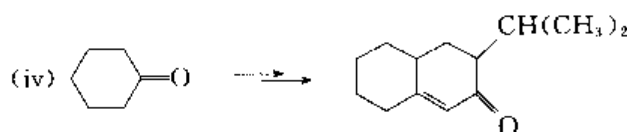
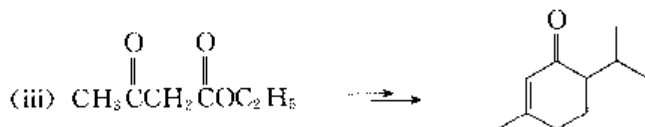
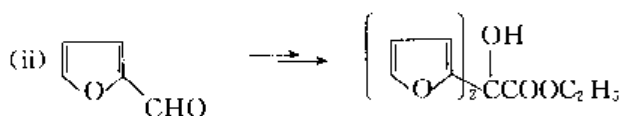


习题 15-43 完成下列反应式:



习题 15-44 选用合适的试剂,完成下列转换:





基本概念和基本知识点

羧酸的概念和其酸性强弱的表示; α 氢的酸性、酸性强弱的测定以及影响酸性强弱的各种因素;羰基化合物活性强弱的分析和排序;酮式和烯醇式的概念、互变异构及它们稳定性的分析;烯醇负离子的形成、共振式和离域式;烯醇的双位反应性能;烯胺的结构、烯胺的双位反应性能;酮式分解和酸式分解的概念;插烯系规则;极性翻转的概念。

基本反应和重要反应机理

羰基化合物烯醇化的反应机理,不对称酮动力学控制的烯醇化反应和热力学控制的烯醇化反应;羟醛缩合反应的定义、反应式、反应机理和分类,醛自身缩合和酮自身缩合的区别,交叉羟醛缩合反应中反应方向的控制,定向羟醛缩合反应中,反应方向和反应区域选择性的控制;Mannich 反应的定义、反应式、反应机理和反应的区域选择性;Robinson 增环反应的定义和反应式;酯缩合反应的定义、反应式、反应机理和分类,在酯缩合反应中,碱性缩合剂和溶剂的选择,在混合酯缩合、酮酯缩合中,反应方向和反应区域选择性的控制;Perkin 反应的定义和反应式;Knoevenagel 反应的定义、反应式和反应机理;醛、酮、酯、 β -二羰基化合物烷基化、酰基化反应的特点及对反应条件的要求,不对称酮和 β -二羰基化合物在烷基化、酰基化反应中的区域选择性;Darzen 反应的定义、反应式和反应机理;安息香缩合反应的定义、反应式和反应机理。

重要合成方法:

乙酰乙酸乙酯和丙二酸二乙酯的合成;羟醛缩合反应、酯缩合反应、 β -二羰基化合物在有机合成中的应用;Mannich 反应、Robinson 增环反应、Knoevenagel 反应、Darzen 反应和安息香缩合反应在有机合成中的应用。

英汉对照词汇

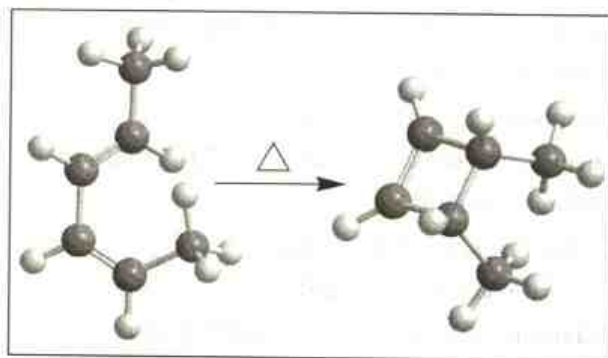
- | | |
|---|---|
| acceptor (受体) | 1,3-dicarbonyl compound (1,3-二羰基化合物) |
| acid-form decomposition (酸式分解) | Dieckmann reaction (狄克曼反应) |
| acylation (酰基化反应) | donor (给体) |
| aldol condensation (羟醛缩合反应) | enamine (烯胺) |
| alkylation (烷基化反应) | enol acetate (乙酸烯醇酯) |
| ambident anion (两位负离子) | enolate ion (烯醇负离子) |
| ambident nucleophilicity (两位亲核性) | enol ether (烯醇醚) |
| ambident reactivity (两位反应性) | enol form (烯醇式) |
| aminomethylation (胺甲基化反应) | enolization (烯醇化作用) |
| angular methyl (角甲基) | α,β -epoxycarboxylate (α,β -环氧羧酸酯) |
| belladonna ketone (颠茄酮) | ester carbonyl (酯羰基) |
| benzoate (苯甲酸酯) | ethyl acetoacetate (乙酰乙酸乙酯) |
| benzoin (安息香) | formate (甲酸酯) |
| benzoin condensation (安息香缩合反应) | formyl (甲酰基) |
| bimolecular condensation (双分子缩合) | furfural (糠醛) |
| biomimetic organic synthesis (仿生有机合成) | hormone (激素) |
| carbanion (碳负离子) | hydrocarbonic acid (氧碳酸) |
| carbon acid (氢碳酸) | β -hydroxyl aldehyde (β -羟基醛) |
| carbonate (碳酸酯) | β -hydroxy ketone (β -羟基酮) |
| α -carbonyl ester (α -羰基酯) | indole (吲哚) |
| cinnamic acid (肉桂酸) | intramolecular hydrogen bond (分子内氢键) |
| Claisen condensation (克莱森缩合反应) | β -ionone (β -紫罗兰酮) |
| Claisen-Schmidt reaction (克莱森-施密特反应) | β -keto ester (β -酮酯) |
| condensation agent (缩合剂) | keto form (酮式) |
| condensation reaction (缩合反应) | keto-form decomposition (酮式分解) |
| coumaric acid (香豆酸) | kinetic control (动力学控制) |
| coumarin (香豆素) | Knoevenagel reaction (脑文格反应) |
| cross aldol condensation (交叉羟醛缩合) | lithium diisopropyl amine (LDA)(二异丙基胺锂) |
| Darzen reaction (达参反应) | Mannich base (曼氏碱) |
| diacetone alcohol (二丙酮醇) | Mannich reaction (曼尼希反应) |

mixed aldol condensation (混合的羟醛缩合)
morpholine (吗啉)
non-proton solvent (非质子溶剂)
orientation aldol condensation (定向羟醛缩合)
oxalate (草酸酯)
Perkin reaction (蒲尔金反应)
polarity reverse (极性翻转)
Robinson annelation (鲁宾逊缩环反应)
silicic ether (硅醚)
sixhydropyridine (六氢吡啶)
Soxhlex extractor (索氏提取器)

tetrahydropyrrole (四氢吡咯)
thermodynamic control (热力学控制)
trimethyl chloro-silicane (三甲基氯硅烷)
tropine (托品)
tropinone (托品酮)
tryptophan (色氨酸)
 α, β -unsaturated aldehyde (α, β -不饱和醛)
 α, β -unsaturated cycloketone (α, β -不饱和环酮)
 α, β -unsaturated ketone (α, β -不饱和酮)
vinylogy rule (插烯系规则)

第 16 章

周环反应



在 20 世纪 60 年代,化学家总结并研究了一类无法用离子型机理和自由基型机理解释的反应——周环反应(pericyclic reaction)。下面我们来学习有关这类反应的一些理论和实验事实。

16.1 周环反应和分子轨道对称守恒原理

1. 周环反应

在化学反应过程中,能形成环状过渡态(cyclic transition state)的协同反应(synergistic reaction)统称为周环反应。协同反应是一种基元反应(elementary reaction)。**协同反应**的含义是:在反应过程中,若有两个或两个以上的化学键断裂和形成时,都必须相互协调地在同一步骤中完成。例如在下面的反应中,1,3-丁二烯的二根 π 键和乙烯的 π 键将断裂,而产物环己烯的 π 键和二根 σ 键将形成,三根旧键的断裂和三根新键的形成是经过一个六元环状过渡态,互相协调地在同一步骤中完成的。周环反应遵循微观可逆性原理。

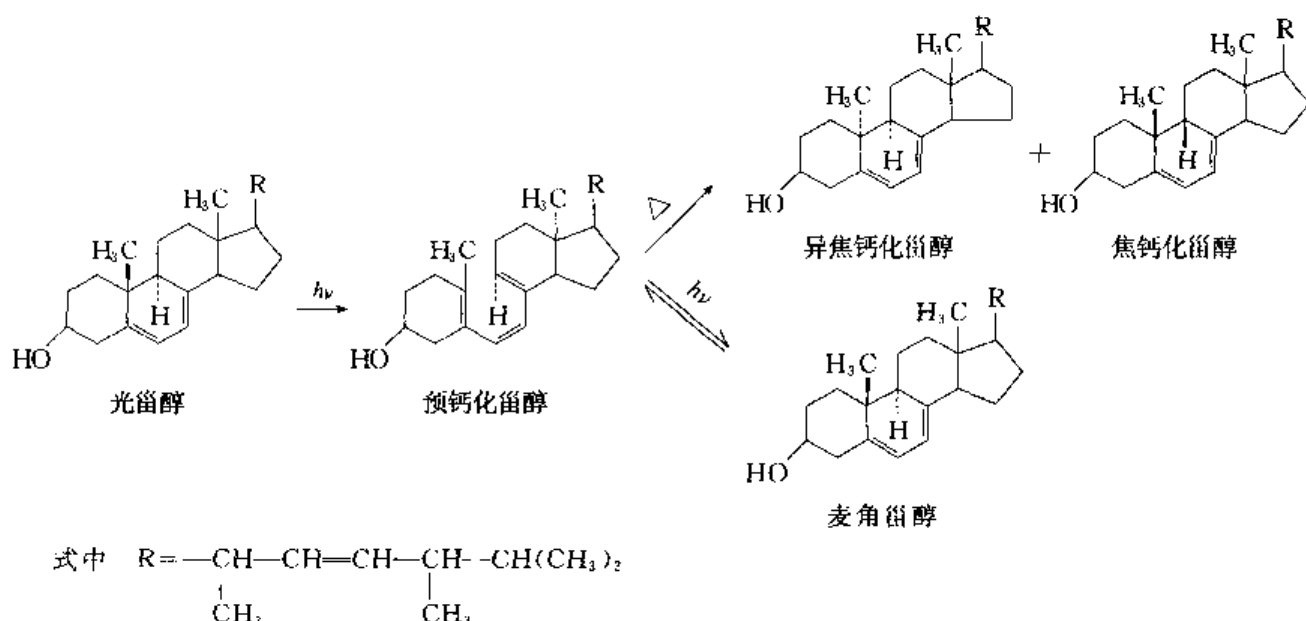


周环反应具有如下的特点:

- (1) 反应过程中没有自由基或离子这一类活性中间体产生。
- (2) 反应速率极少受溶剂极性和酸、碱催化剂的影响,也不受自由基引发剂和抑制剂的影响。

(3) 反应条件一般只需要加热或光照,而且在加热条件下得到的产物和在光照条件下得到的产物具有不同的立体选择性(stereoselectivity),是高度空间定向反应。

许多重要的化学反应如:Claisen 重排、Cope(科普)重排、Diels-Alder 反应、1,3-偶极环加成(1,3-dipole cycloaddition)反应以及 1960 年前后发现的电环化反应(electrocyclic reaction)等都具有上述的特点。例如,1961 年荷兰莱登(Leiden)大学的学者 Havinga(哈文加)等在研究维生素 D 时发现,预钙化甾醇的光照关环产物和加热关环产物的立体选择性不同,这从下面的反应式可以看出:



2. 分子轨道对称守恒原理

美国著名的有机化学家 Woodward R B(伍德沃德)在进行 VB_{12} 的合成研究中,也意外地发现了电环化反应在加热和光照条件下具有不同的立体选择性。这引起了他的极大兴趣和关注,他和量子化学家 Hoffmann R(霍夫曼)一起,携手合作,以大量的实验事实为依据,从实践和理论两个方面去探索这些反应的规律,终于发现:分子轨道对称性是控制这类反应进程的关键因素。1965 年,他们在美国化学会志上发表了题为“分子轨道对称守恒原理”(Conservation Principle of the Molecular Orbital Symmetry)的文章,1970 年,又出版了《分子轨道对称守恒》一书。

分子轨道对称守恒原理认为:化学反应是分子轨道进行重新组合的过程,在一个协同反应中,分子轨道的对称性是守恒的,即由原料到产物,轨道的对称性始终不变,因为只有这样,才能用最低的能量形成反应中的过渡态。因此分子轨道的对称性控制着整个反应的进程。

分子轨道对称守恒原理运用前线轨道理论(frontier orbital theory)和能级相关理论(energy level correlation theory)来分析周环反应,总结出了周环反应的立体选择规则,并应用这些规则来判别周环反应能否进行,以及反应的立体化学进程,这是近代有机化学的最大成果之一。芳香过渡态理论(aromatic transition state theory)从另一个角度来分析协同反应的进程,最后在判断反应进行的方式及立体化学选择规则方面也基本上得到了一致的结论。本章主要学习前线轨道理论的应用,对能级相关理论和芳香过渡态理论只作简单的介绍。

16.2 前线轨道理论

16.2.1 前线轨道理论的概念和中心思想

前线轨道理论最早是由日本的福井谦一提出的。1952 年,他以量子力学为理论基础,从化

学键理论的发展出发,首先提出了前线分子轨道(frontier molecular orbital)和前线电子(frontier electron)的概念。他将已占有电子的能级最高的轨道称为最高占有轨道,用 HOMO 表示。未占有电子的能级最低的轨道称为最低未占有轨道,用 LUMO 表示(参见 8.13.3)。有的共轭体系中含有奇数个电子,它的已占有电子的能级最高的轨道中只有一个电子,这样的轨道称为单占轨道(single occupied molecular orbital),用 SOMO 表示。单占轨道既是 HOMO,又是 LUMO。HOMO 和 LUMO 统称为前线轨道,用 FOMO 表示,处在前线轨道上的电子称为前线电子。

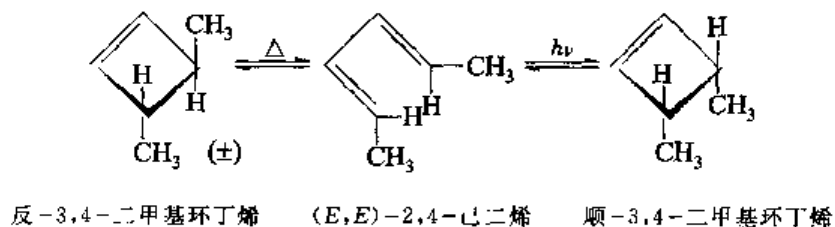
原子之间发生化学反应,起关键作用的电子是价电子,这一点已是人们的共识。前线轨道理论认为:分子中也有类似于单个原子的“价电子”的电子存在,分子的价电子就是前线电子。这是因为,分子的 HOMO 对其电子的束缚较为松弛,具有电子给予体的性质,而 LUMO 则对电子的亲合力较强,具有电子接受体的性质,这两种轨道最易互相作用。因此,在分子间的化学反应过程中,最先作用的分子轨道是前线轨道,起关键作用的电子是前线电子。

周环反应主要包括电环化反应(electrocyclic reaction)、环加成反应(cycloaddition)和 σ -迁移反应(σ migrate reaction)。下面将依次学习这三类反应及前线轨道理论在这三类反应中的应用。

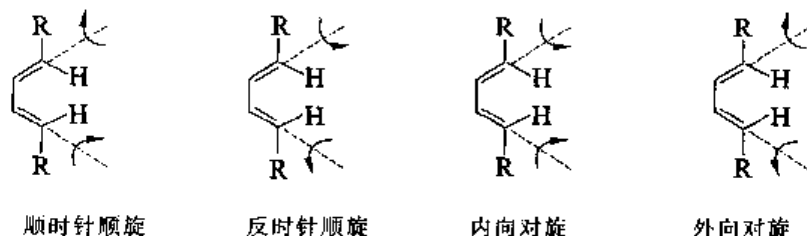
16.2.2 电环化反应

1. 电环化反应的定义和描述立体化学的方法

在光或热的作用下,共轭烯烃末端两个碳原子的 π 电子环合成一个 σ 键,从而形成比原来分子少一个双键的环烯烃或它的逆反应——环烯烃开环——变为共轭烯烃,这类反应统称为电环化反应。有时,也将由链烯烃形成环烯烃的电环化反应称为电环合反应。例如,反-3,4-二甲基环丁烯在加热条件下开环成为(E,E)-2,4-己二烯,后者在光的作用下又关环为顺-3,4-二甲基环丁烯。

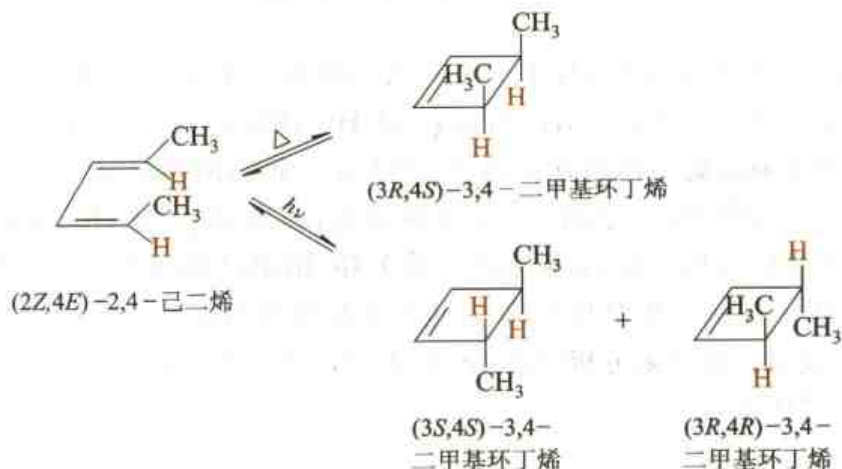


π 键是由轨道经侧面重叠形成的,而 σ 键是轨道经轴向重叠形成的,因此在发生电环合反应时,末端碳原子的键必须旋转。电环化反应常用顺旋(conrotatory)和对旋(disrotatory)来描述不同的立体化学过程。顺旋是指两个键朝同一方向旋转,可分为顺时针顺旋和反时针顺旋两种。对旋是指两个键朝相反的方向旋转,可分为内向对旋和外向对旋两种。



2. 前线轨道理论处理电环化反应的原则和实例分析

前线轨道理论认为：一个共轭多烯分子在发生电环化反应时，起决定作用的分子轨道是共轭多烯的 HOMO，为了使共轭多烯两端的碳原子的 p 轨道旋转关环生成 σ 键时经过一个能量最低的过渡态，这两个 p 轨道必须发生同位相的重叠（即重叠轨道的波相相同），因此，电环化反应的立体选择性主要取决于 HOMO 的对称性。现在应用前线轨道理论来分析 $(2Z,4E)-2,4$ -己二烯的关环反应。 $(2Z,4E)-2,4$ -己二烯关环反应的实验结果如下面的反应式所示。



从上面的反应式可以看出，在加热条件下得到的产物与在光照条件下得到的产物有不同的立体选择性。前线轨道理论对该关环反应结果的分析如图 16-1、图 16-2 所示。

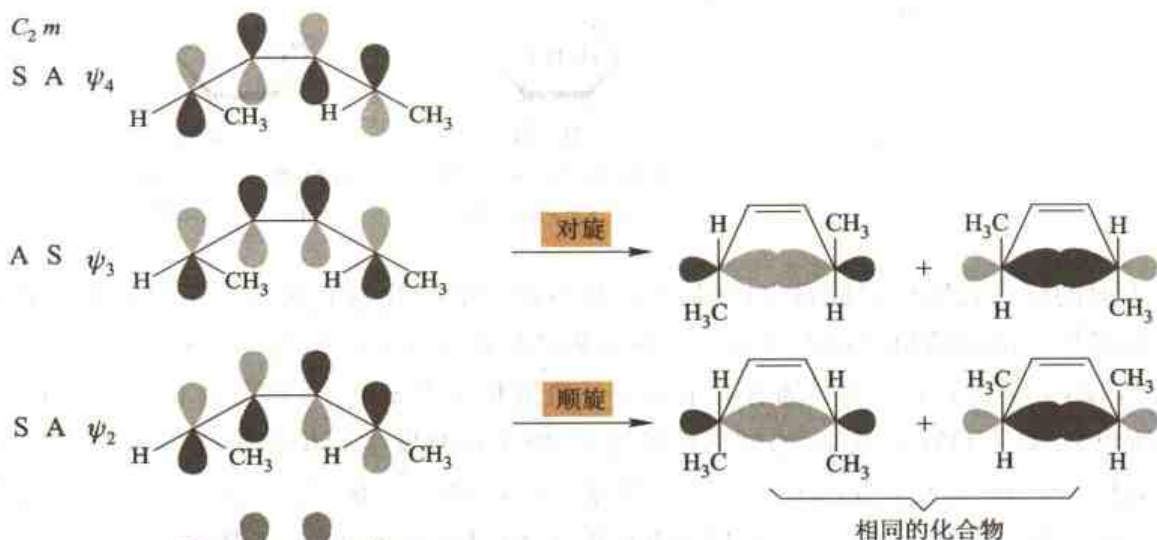


图 16-1 $(2Z,4E)-2,4$ -己二烯的分子轨道对称性及其与旋转关环方式的关系

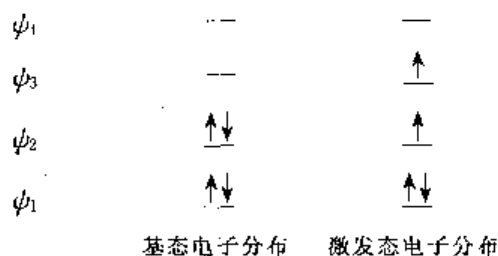
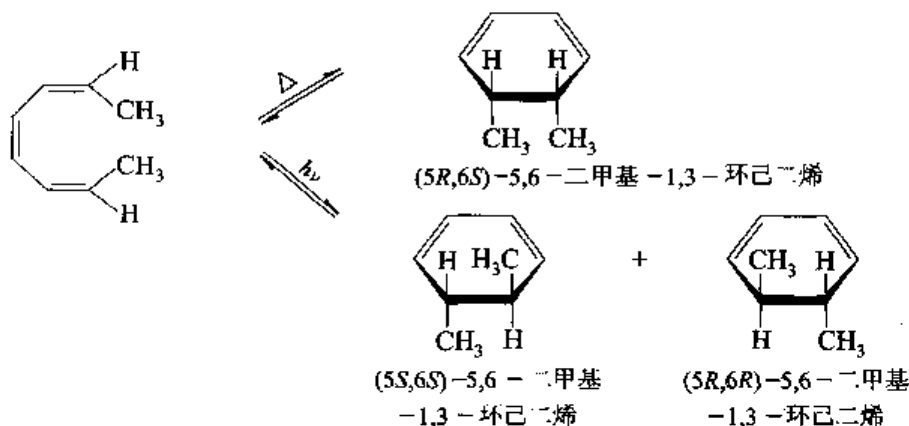


图 16-2 (2Z,4E)-2,4-己二烯基态和激发态的电子分布

图 16-1 和图 16-2 表明:(2Z,4E)-2,4-己二烯有 4 个 π 分子轨道和 4 个 π 电子,基态 (ground state) 时 4 个 π 电子占据 ψ_1, ψ_2 , 所以 ψ_2 是 HOMO, 从 ψ_2 的对称性可知, 要使关环时发生同位相重叠, 必须采取顺旋关环的方式, 结果只得到一种关环产物 (3R,4S)-3,4-二甲基环丁烯, 与实验结果相符。光照时, ψ_2 上的一个电子跃迁到 ψ_3 , 此时 ψ_3 是 HOMO, 从 ψ_3 的对称性可知, 为了使关环时发生同位相重叠, 必须采取对旋关环, 结果得到两个产物 (3S,4S)-3,4-二甲基环丁烯和 (3R,4R)-3,4-二甲基环丁烯, 这也与实验结果相符。

现在再应用前线轨道理论来分析 (2Z,4Z,6Z)-2,4,6-辛三烯的关环反应。该反应的实验结果如下面的反应式所示:



从上面的反应式同样可以看出, 在加热条件下得到的产物与光照条件下得到的产物有不同的立体选择性。前线轨道理论对该关环反应结果的分析如图 16-3、图 16-4 所示。

(2Z,4Z,6Z)-2,4,6-辛三烯有 6 个 π 分子轨道和 6 个 π 电子, 基态时 6 个 π 电子占据 ψ_1, ψ_2, ψ_3 , 所以 ψ_3 是 HOMO, 从 ψ_3 的对称性可知, 要使关环时发生同位相重叠, 必须采取对旋关环的方式, 结果得到内消旋 (5R,6S)-5,6-二甲基-1,3-环己二烯, 与实验结果相符。光照时, ψ_3 上的一个电子跃迁到 ψ_4 , 此时, ψ_4 是 HOMO, 从 ψ_4 的对称性可知, 为了使关环时发生同位相重叠, 必须采取顺旋关环。结果得到 (5S,6S)-5,6-二甲基-1,3-环己二烯和 (5R,6R)-5,6-二甲基-1,3-环己二烯两种产物, 这也与实验结果相符。

3. 电环化反应的选择规则和应用实例

共轭多烯烃的 π 分子轨道对 C_2 旋转轴的对称性是按反对称、对称交替变化的, 对镜面 m 的对称性是按对称、反对称交替变化的 (参见 8.13.3), 因此所有属于 $4n$ 体系的共轭多烯在基态时的 HOMO 都有相同的对称性, 加热时都必须采取顺旋关环的方式, 同样, 它们在激发态时的

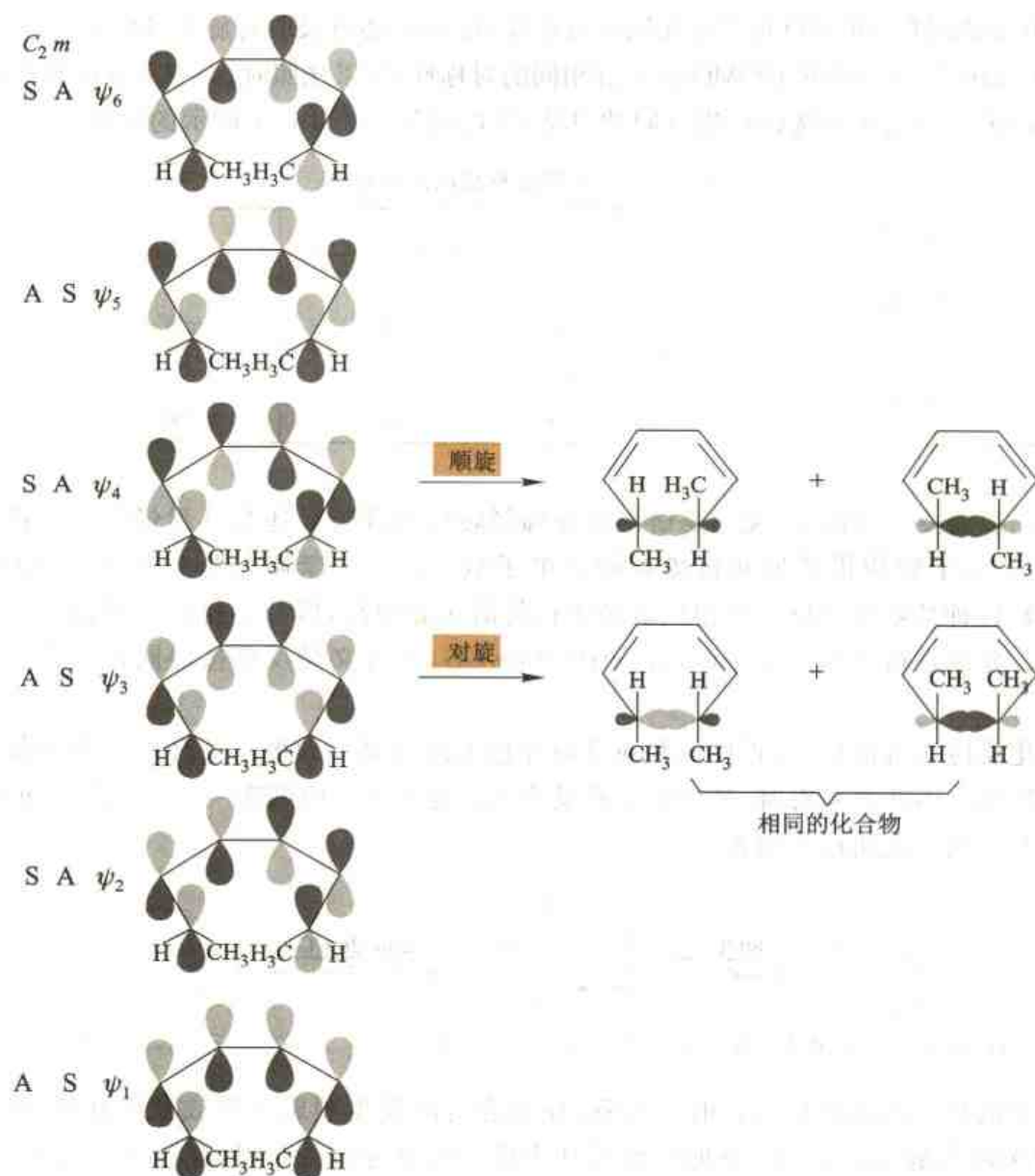


图 16-3 (2Z,4Z,6Z)-2,4,6-辛三烯的分子轨道对称性及其与旋转关环方式的关系

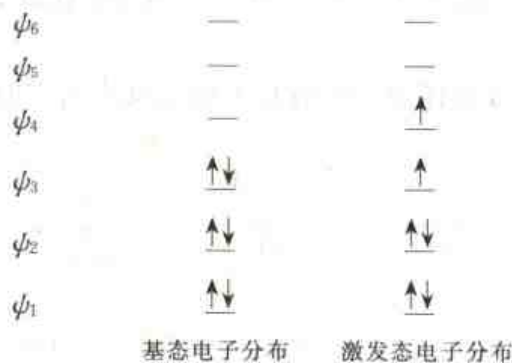


图 16-4 (2Z,4Z,6Z)-2,4,6-辛三烯基态和激发态的电子分布

HOMO 也都有相同的对称性,所以光照时,都必须采取对旋关环的方式。所有属于 $4n+2$ 体系的

共轭多烯在基态时的 HOMO 也都有相同的对称性,加热时必须采取对旋关环的方式。同样,它们在激发态(excited state)时的 HOMO 也都有相同的对称性,所以光照时,必须采取顺旋关环的方式。

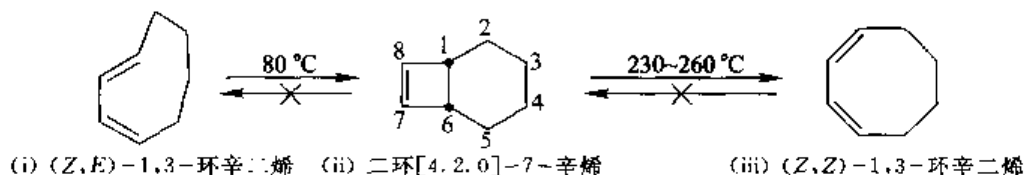
将电环化反应的立体选择性进行归纳总结,可以得到如表 16-1 所示的规则。

表 16-1 电环化反应的选择规则

π 电子数	$4n+2$		$4n$	
顺 旋	Δ	$h\nu$	Δ	$h\nu$
	禁阻	允许	允许	禁阻
对 旋	Δ	$h\nu$	Δ	$h\nu$
	允许	禁阻	禁阻	允许

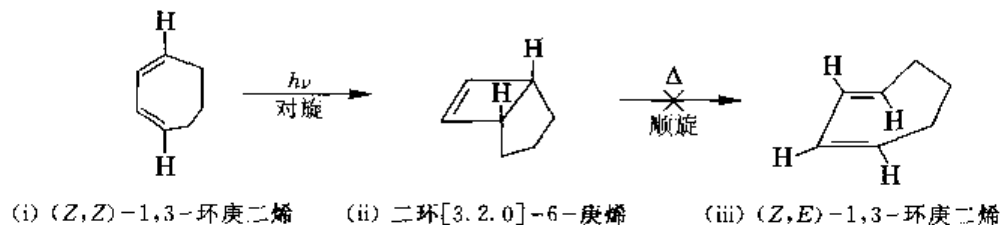
应用此表需要注意的是:无论是链形共轭烯烃转变为环烯烃还是环烯烃转变为链形共轭烯烃,表中的 π 电子数均指链形共轭烯烃的 π 电子数。表中的禁阻是指对称性禁阻(symmetry forbidden),这种禁阻仅指反应按协同机理进行的活化能很高,但并不排除反应按其它机理进行的可能性。允许是指对称性允许(symmetry allowed),其含义是反应按协同机理进行时活化能较低。

电环化反应是可逆反应,正反应和逆反应经过的途径是一致的。关环时采取的旋转方式在开环时也适用。因此在基态时,处理电环化反应须注意平衡反应朝哪一个方向进行更为有利,下面结合几个实例来说明这个问题。



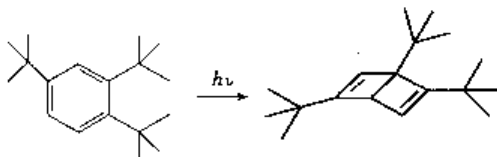
上面实例中的化合物都具有 $4n\pi$ 电子体系,在基态时应发生顺旋关环或顺旋开环,但实验证明(i)能顺旋关环生成(ii),但(iii)不能顺旋关环生成(ii),这是因为(i)具有一个 E 型双键,能量比环丁烯还高。平衡有利于正向反应。高温加热处在激发态时, $4n\pi$ 电子体系应发生对旋开环或对旋关环。但实验证明(ii)能对旋开环生成(iii),而(iii)不能对旋关环生成(ii),这是因为环丁烯的张力很大,体系能量很高,而(Z,Z)-1,3-环辛二烯是扩张环,能量相对较低,所以反应朝生成(iii)的方向进行。

但在激发态时,可以通过选择适当的波长来控制反应的方向。例如:

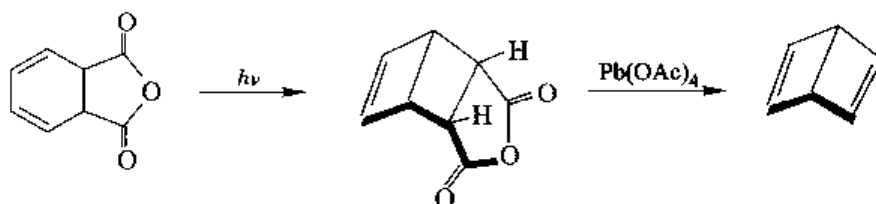


上面实例中的化合物也属于 $4n\pi$ 电子体系,在基态时(ii)不能经顺旋开环生成(iii),因为(iii)有一个 E 型双键,张力太大。在激发态时,似乎(ii)应该经对旋开环生成较为稳定的(i),而实际是

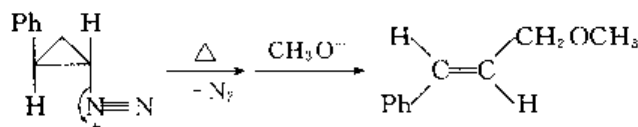
由于共轭双烯比环烯能更有效地吸收光能,若选择适当波长的光辐射,可以使(i)在光照下转变为(ii)。许多表面上看张力很强的化合物,在光照条件下,由于受分子轨道对称性的控制实际上是稳定的。例如:1,2,4-三(三级丁基)苯经光照射后,可制成杜瓦苯的衍生物。



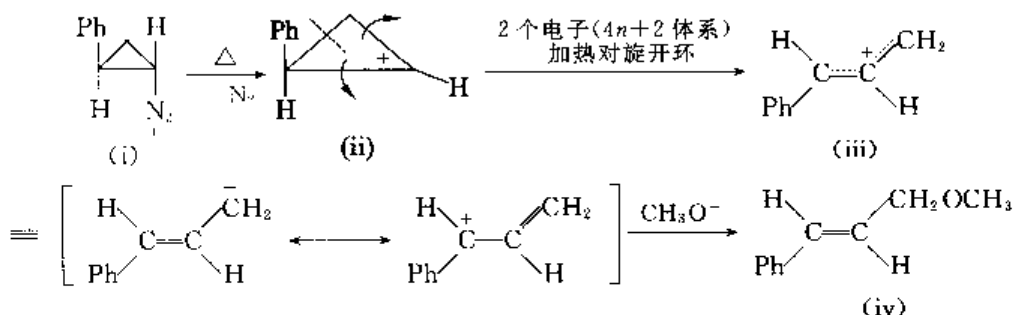
用下列化合物进行光激发反应,还可以得到非取代的杜瓦苯。



带正电荷或带负电荷的共轭烯烃也能发生电环化反应,例如:

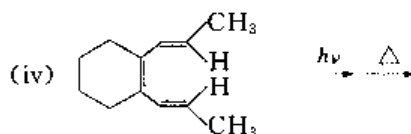
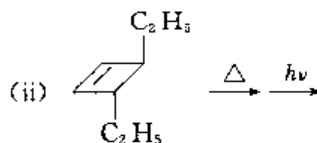
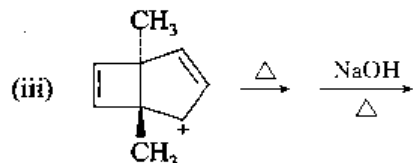
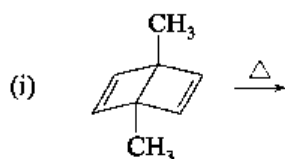


这一反应事实可以用下面的反应机理来说明:

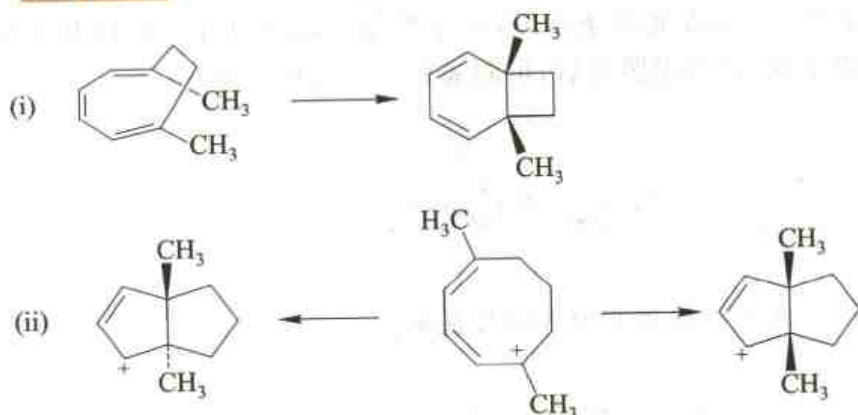


首先化合物(i)失去氮气生成苯基环丙烷正离子(ii),从广义上看,(ii)的三元环属于 $4n+2\pi$ 电子体系,可以对旋开环生成苯丙基正离子(iii),(iii)和甲氧基负离子结合生成(iv)。

完成下列反应式:



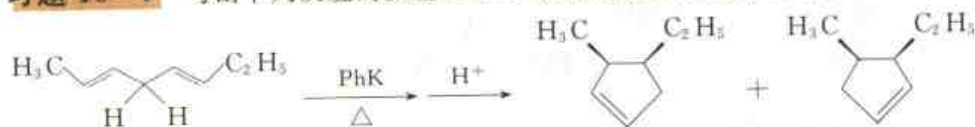
习题 16-2 写出下列反应的条件及产物的名称：



习题 16-3 请为下列反应设计合理的反应机理：



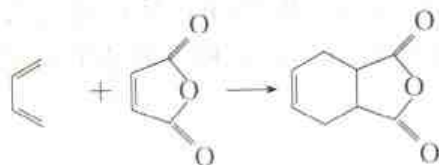
习题 16-4 写出下列反应的反应机理，并用前线轨道理论解释为什么得到这些产物。



16.2.3 环加成反应

1. 环加成反应的定义、分类和表示方法

在光或热的作用下，两个或多个带有双键、共轭双键或孤对电子的分子相互作用，形成一个稳定的环状化合物的反应称为 **环加成反应** (cycloaddition)。例如 Diels-Alder 反应就是一类重要的环加成反应。环加成反应的逆反应称为 **环消除反应**。



环加成反应可以根据每一个反应物分子所提供的反应电子数来分类，上面提到的 Diels-Alder 反应是 $[4+2]$ 环加成反应。环加成反应用同面 (synfacial)、异面 (antarafacial) 来表示它的立体选择性，加成时， π 键以同一侧的两个轨道瓣发生加成称为同面加成，常用字母 s 表示，以异侧的两个轨道瓣发生加成，称为异面加成，常用字母 a 表示。



参与环加成反应的电子是 π 电子,全面表示环加成反应应把参与反应的电子类别、数目、立体选择性均明确表达出来,例如 Diels-Alder 反应可表示为 $\pi 4_s + \pi 2_s$,该式表示 Diels-Alder 反应有两个反应物,一个反应物出 4 个 π 电子,另一个反应物出 2 个 π 电子,它们发生的是同面-同面加成。

2. 前线轨道理论处理环加成反应的原则和分析

大多数环加成反应是双分子的,但也可以是多分子的。前线轨道理论认为:两个分子之间的环加成反应符合下面几点:

(1) 两个分子发生环加成反应时,起决定作用的轨道是一个分子的 HOMO 和另一个分子的 LUMO,反应过程中,电子从一个分子的 HOMO 进入另一个分子的 LUMO。

这里要特别强调一个反应物分子出 HOMO,另一个反应物分子出 LUMO,因为两个分子轨道相互作用将产生两个新的分子轨道,新形成的成键分子轨道的能量,比作用前能量低的分子轨道的能量还要低 ΔE ,新形成的反键分子轨道的能量,比作用前能量高的分子轨道的能量还要高 ΔE^* ,由于反键效应, ΔE^* 稍大于 ΔE 。如果是两个充满电子的 HOMO 相互作用,则新形成的成键和反键分子轨道上都将电子占满,总的结果是使体系的能量升高,所以两个充满电子的 HOMO 之间的作用是排斥作用。如果是一个反应物分子充满电子的 HOMO 与另一个反应物分子空的 LUMO 相互作用,由于体系只有两个电子,相互作用后两个电子必然占据新形成的能量低的成键轨道,总的结果是使体系的能量降低,即体系趋于稳定,所以一个分子的充满电子的 HOMO 与另一分子的未占电子的 LUMO 的相互作用是吸引作用。如图 16-5 所示。

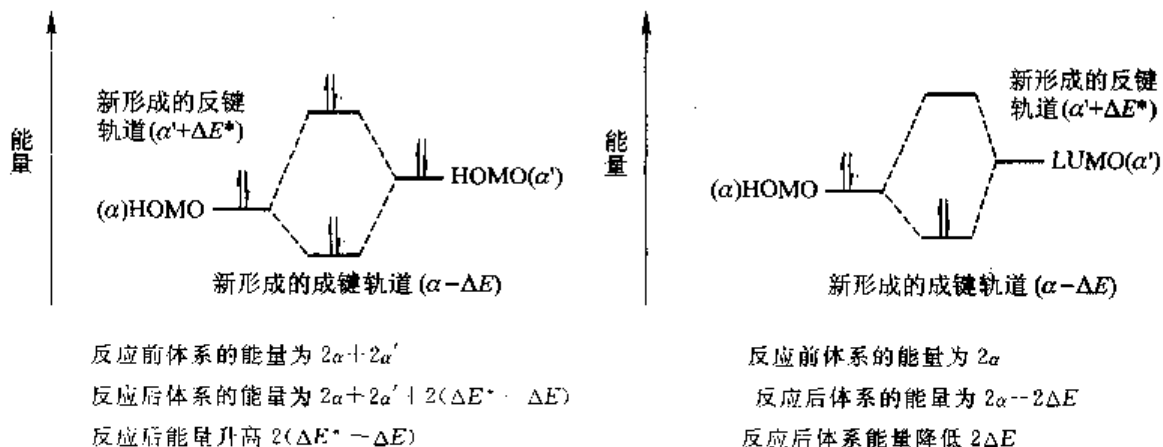
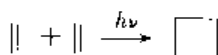


图 16-5 两个分子轨道相互作用后的能量变化

(2) 当两个分子相互作用形成 σ 键时,两个起决定作用的轨道必须发生同位相重叠。因为同位相重叠使体系能量降低,所以互相吸引,而异位相重叠(即重叠轨道的位相相反)使体系能量升高,产生排斥作用。

(3) 相互作用的两个轨道,能量必须接近,能量越接近,反应就越容易进行。因为互相作用的分子轨道能差越小,新形成的成键轨道的能级就越低, ΔE 就越大,即互相作用后体系能量降低得多,体系越趋于稳定。

现在应用前线轨道理论来分析乙烯的二聚反应。



乙烯分子有两个 π 分子轨道,一个是成键轨道,另一个是反键轨道,当分子处于基态时,两个电子均占据成键轨道。当分子受光的作用后,有一个电子被激发到反键轨道上,分子处于激发态,此时两个轨道各有一个电子,如图 16-6 所示。

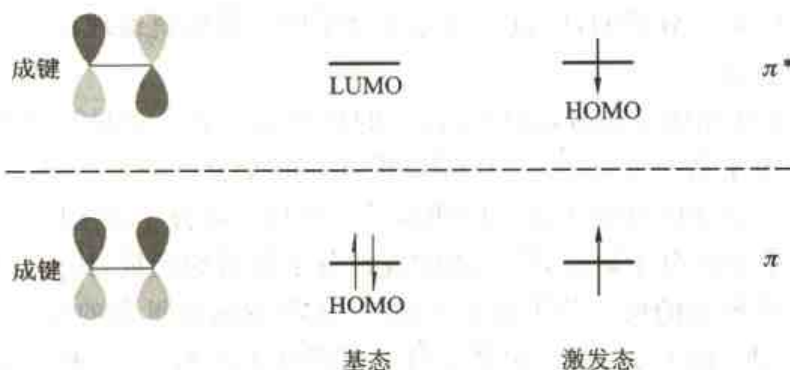


图 16-6 乙烯的 π 分子轨道及在基态和激发态时 π 电子的分布

按照前线轨道理论的要求,欲使两分子的乙烯发生环加成反应,必须由一个乙烯分子的 HOMO 和另一个乙烯分子的 LUMO 重叠,这样在能量上才是有利的。但在热的作用下,一个乙烯分子的 HOMO 与另一个乙烯分子的 LUMO 发生同面-同面重叠时,一端是同位相重叠,另一端是异位相重叠,异位相重叠代表一个反键,彼此是排斥的,这个关系可用图 16-7(i)表示。发生同面-异面重叠时,虽然对称性合适,但由于重叠时,轨道要扭转 180° ,张力太大,实际上无法实现。这个关系可用图 16-7(ii)表示。因此这一反应在热作用下为对称禁阻的。也即,从分子轨道的对称性考虑,不能通过协同反应使这一反应在基态时发生。

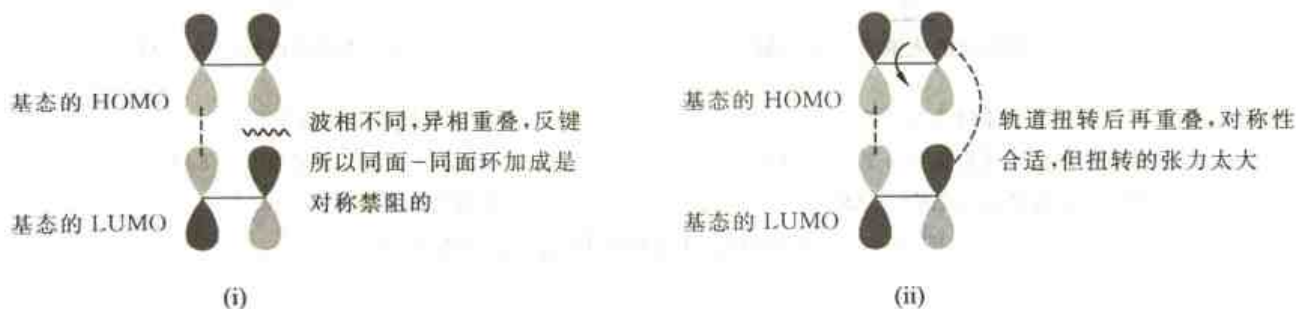


图 16-7 乙烯在基态时的环加成

现在考虑激发态的情形,带有“价电子”的激发态的 HOMO 和另一个基态的 LUMO 发生协同反应,从图 16-8 中可以看出同面-同面重叠时,两端均为同位相重叠,即波相是符合的,可以成键,因此光激发的乙烯环加成是对称允许的。

现在再应用前线轨道理论来分析 1,3-丁二烯和乙烯的环加成反应:



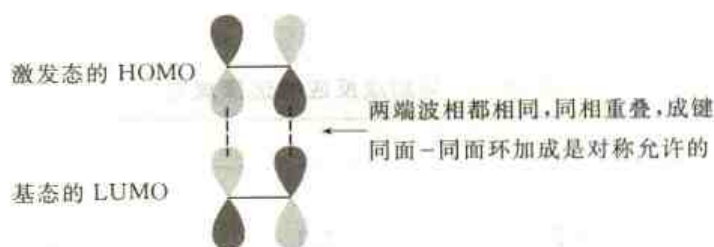


图 16-8 乙烯在光照条件下的环加成

在 1,3-丁二烯和乙烯的环加成反应中,分子轨道的重叠有两种可能,一种是丁二烯基态的 HOMO 和乙烯基态的 LUMO 重叠;另一种是丁二烯基态的 LUMO 和乙烯基态的 HOMO 重叠,从图 16-9 中可以看出,无论采取哪一种方式,基态时同面-同面加成波相都是相同的,都是对称允许的。

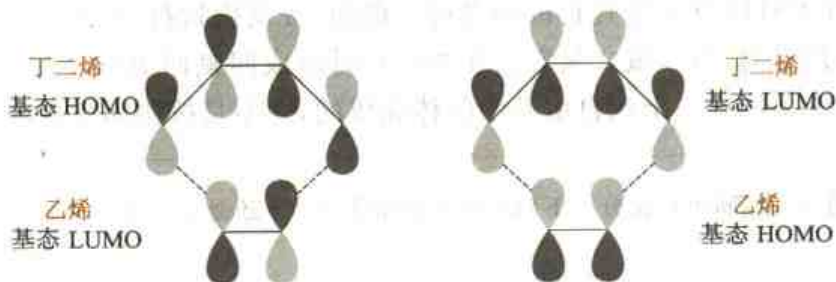


图 16-9 丁二烯和乙烯加热条件下的环加成

正因为分子轨道有两种重叠的可能,所以 D-A 反应分为三类。将电子从双烯体的 HOMO 流入亲双烯体的 LUMO 的反应称为正常的 D-A 反应(参见 8.11.2)。将电子从亲双烯体的 HOMO 流入双烯体的 LUMO 的反应称为反常的 D-A 反应,而电子双向流动的反应称为中间的 D-A 反应。

显然从分子轨道的对称性考虑,光激发的 D-A 反应同面-同面加成是对称禁阻的(图 16-10)。

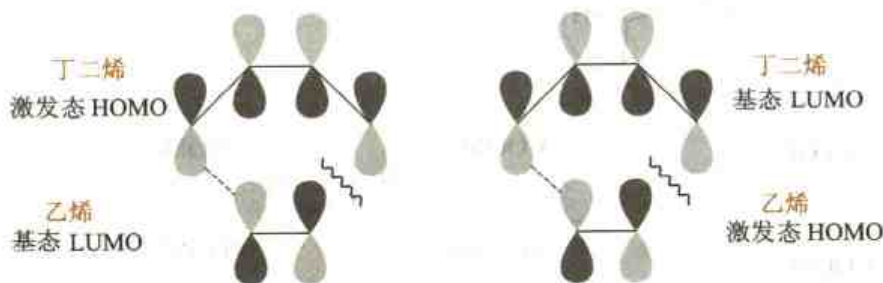


图 16-10 丁二烯和乙烯光照条件下的环加成

3. 环加成反应的选择规则和应用实例

乙烯的二聚属于 $4n$ 体系,1,3-丁二烯和乙烯的环加成属于 $4n+2$ 体系。由于直链共轭多烯 π 分子轨道对 C_2 旋转轴或镜面的对称性是交替变化的,所以前线轨道理论对其它 $4n$ 体系分析后得出的结论应与乙烯二聚的结论一致。而对其它 $4n+2$ 体系分析后得出的结论应与 1,3-丁二烯和乙烯环加成反应的结论一致。将环加成反应的立体选择性进行归纳总结。可以得到如

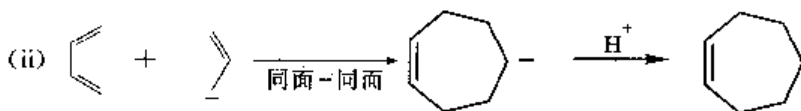
表 16-2 所示的规则。

表 16-2 环加成反应的选择规则

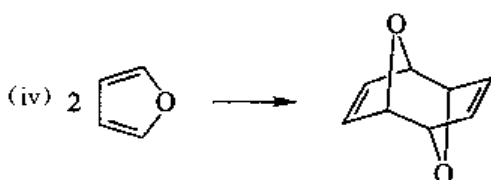
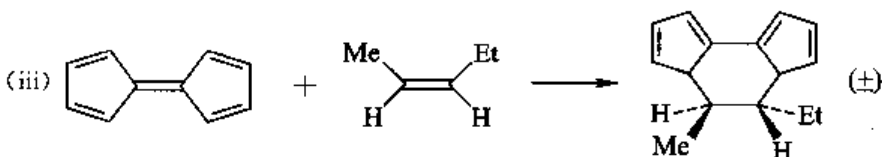
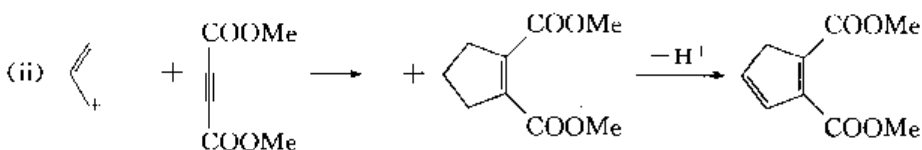
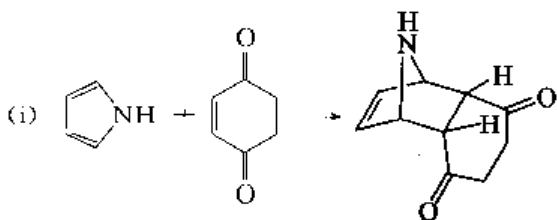
参与反应的 π 电子数	$4n+2$		$4n$	
同面-同面	Δ	$h\nu$	Δ	$h\nu$
	允许	禁阻	禁阻	允许
同面-异面	Δ	$h\nu$	Δ	$h\nu$
	禁阻	允许	允许	禁阻

表 16-2 中所列参与反应的 π 电子数是所有反应物参与反应的 π 电子数之和。与电环化反应的选择规则一样,表中的允许是指对称性允许,表中的禁阻是指对称性禁阻,即反应按协同机理进行活化能很高,但并不排除反应按其它机理进行。例如,按反应选择规则,[2+2]的环加成反应在加热时是对称性禁阻的,但二氟二氯乙烯在 200 °C 时形成四氟四氯环丁烷似乎与选择规则有矛盾,实际上,该反应是经过一个双自由基中间体完成的,并不是按协同机理完成的。

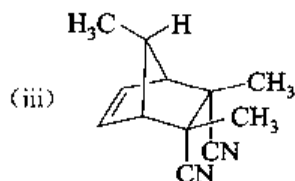
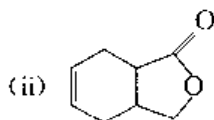
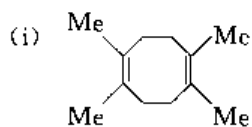
请用前线轨道理论分析下列反应应在加热条件下还是在光照条件下发生(要写出具体分析过程)。



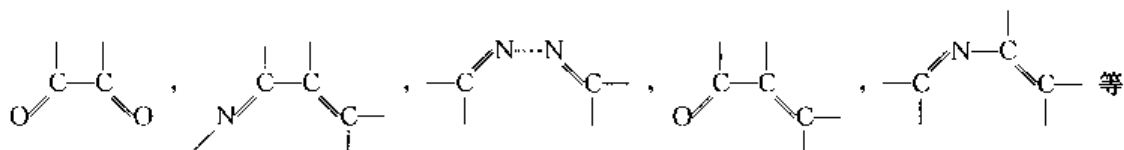
写出下列环加成反应的反应条件及全面表达各反应的反应类别。



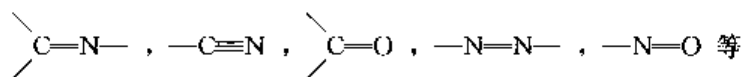
请选择合适的原料和采用环加成反应制备下列化合物。



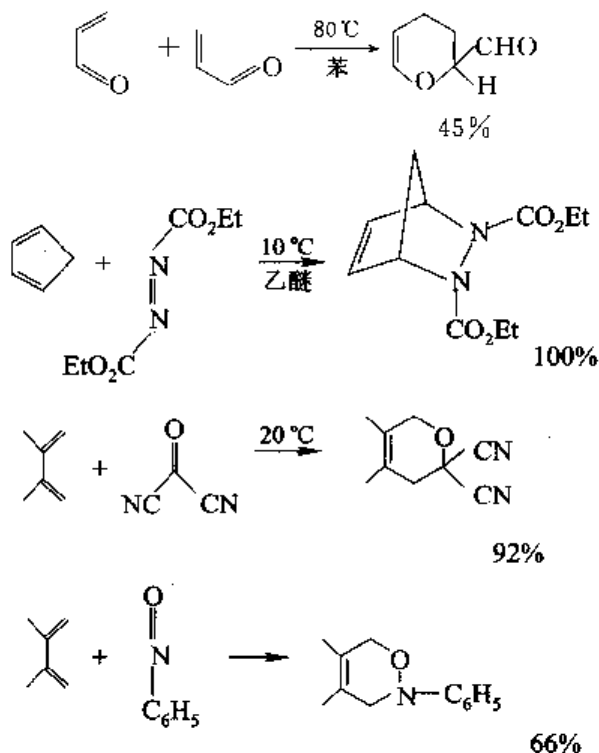
能发生环加成反应的体系是很多的,除碳原子体系外,含有杂原子的不饱和体系也能发生环加成反应,例如下列体系均能作为[4+2]环加成反应中的双烯体系。



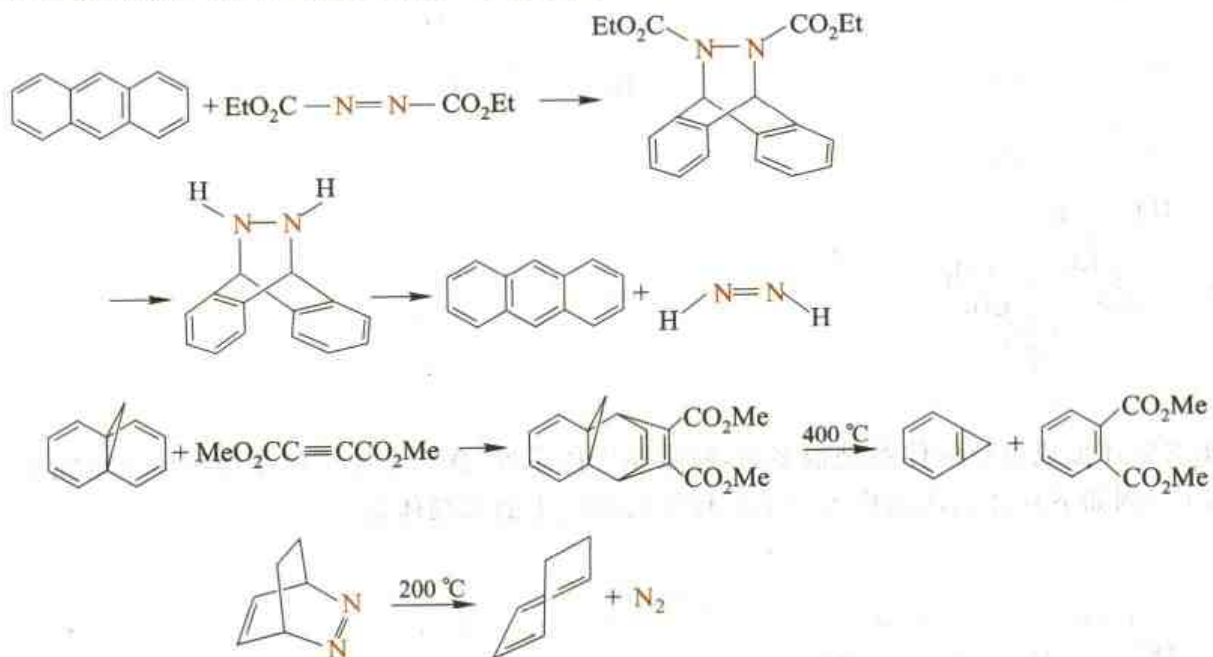
下列体系则可以作为[4+2]环加成反应中的亲双烯体



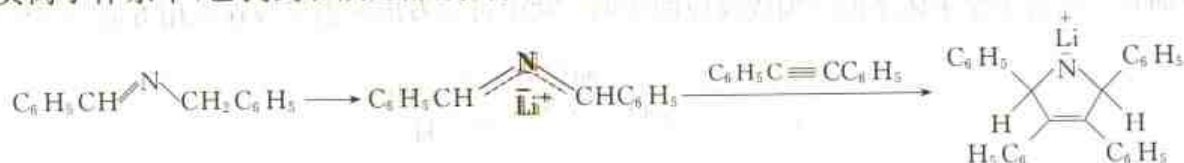
下面是一些含杂原子体系的环加成反应的实例。从中可以看出这类反应在应用方面的多样性。



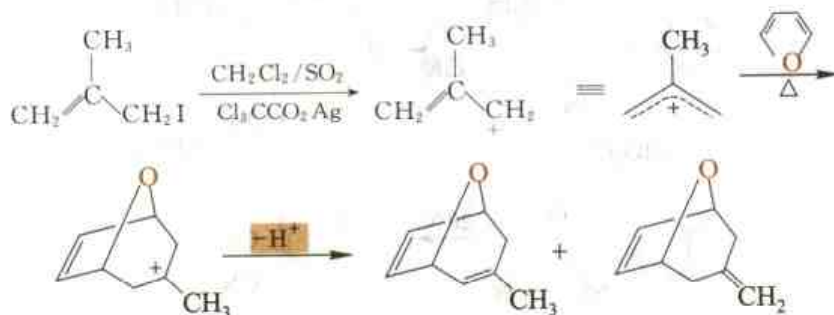
在有机合成中,将正向的双烯加成和逆向的双烯加成结合起来是十分有用的。例如:



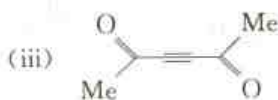
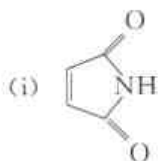
在双烯合成中,双烯的4个 π 电子是分配在4个原子上的,这个体系的HOMO两头两个原子轨道的波相是相反的。在烯丙型负离子中,同样也有4个 π 电子,它的HOMO的对称性和普通的双烯也是一样的,由此可以推论,烯丙型负离子也应当能与烯烃型化合物发生双烯型的环加成反应。可是到目前为止,还没有发现一个简单烯丙型负离子和烯烃的加成,但在相应含氮的烯丙型负离子体系中,已找到和炔烃加成的实例,如



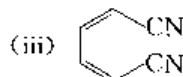
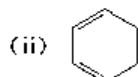
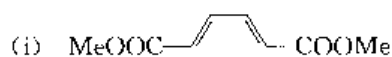
烯丙型正离子有两个 π 电子,它也可以作为亲双烯体参与环加成反应。例如:



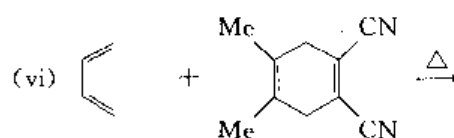
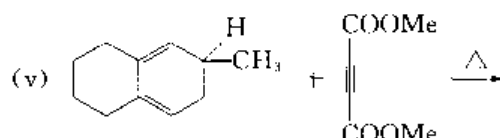
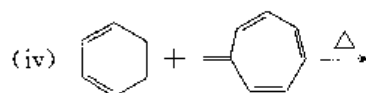
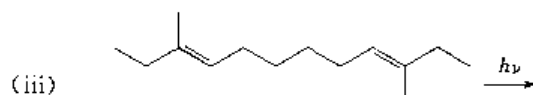
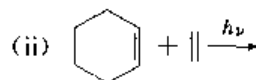
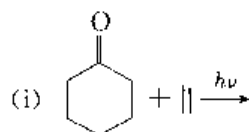
习题 16-8 下列化合物可与1,3-丁二烯发生正常的Diels-Alder反应,请按反应难易程度将它们排列成序。



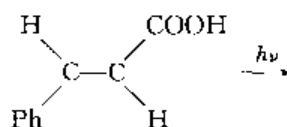
下列化合物可与环己烯发生正常的 Diels-Alder 反应, 请按反应难易程度将它们排列成序。



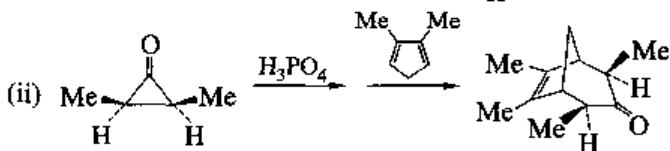
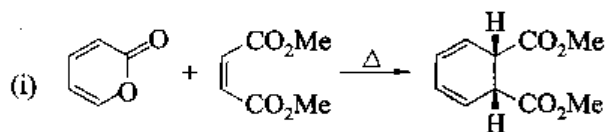
完成下列反应:



写出下列反应的产物, 并用前线轨道理论予以解释。



写出下列转换的反应机理:



4. 1,3-偶极环加成反应

(1) 1,3-偶极化合物 能用偶极共振式来描述的化合物称为 1,3-偶极化合物(1,3-dipole compound)。简称 1,3-偶极体。

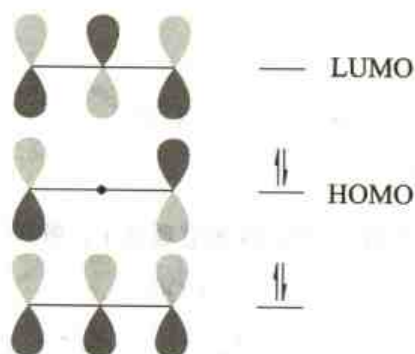


表 16-3 列出了臭氧、重氮甲烷和叠氮化合物的偶极共振的极限式。

表 16-3 1,3-偶极化合物

名 称	分子式	电子结构	偶极共振的极限式
臭氧	O ₃	$\begin{array}{c} \cdot\cdot \\ \text{O} \\ \cdot\cdot \end{array} - \begin{array}{c} \cdot\cdot \\ \text{O} \\ \cdot\cdot \end{array} - \begin{array}{c} \cdot\cdot \\ \text{O} \\ \cdot\cdot \end{array}$	$\begin{array}{c} \cdot\cdot \\ \text{O} \\ \cdot\cdot \end{array} - \begin{array}{c} \cdot\cdot \\ \text{O} \\ \cdot\cdot \end{array} - \begin{array}{c} \cdot\cdot \\ \text{O} \\ \cdot\cdot \end{array} \longleftrightarrow \begin{array}{c} \cdot\cdot \\ \text{O} \\ \cdot\cdot \end{array} - \begin{array}{c} \cdot\cdot \\ \text{O} \\ \cdot\cdot \end{array} = \begin{array}{c} \cdot\cdot \\ \text{O} \\ \cdot\cdot \end{array}$
重氮甲烷	CH ₂ N ₂	$\text{H}_2\text{C} - \begin{array}{c} \cdot\cdot \\ \text{N} \\ \cdot\cdot \end{array} - \begin{array}{c} \cdot\cdot \\ \text{N} \\ \cdot\cdot \end{array}$	$\text{H}_2\text{C} - \begin{array}{c} \cdot\cdot \\ \text{N} \\ \cdot\cdot \end{array} = \text{N} \longleftrightarrow \text{CH}_2 - \begin{array}{c} \cdot\cdot \\ \text{N} \\ \cdot\cdot \end{array} = \text{N}$
叠氮化物	RN ₃	$\text{R} - \begin{array}{c} \cdot\cdot \\ \text{N} \\ \cdot\cdot \end{array} - \begin{array}{c} \cdot\cdot \\ \text{N} \\ \cdot\cdot \end{array} - \begin{array}{c} \cdot\cdot \\ \text{N} \\ \cdot\cdot \end{array}$	$\text{R} - \begin{array}{c} \cdot\cdot \\ \text{N} \\ \cdot\cdot \end{array} - \begin{array}{c} \cdot\cdot \\ \text{N} \\ \cdot\cdot \end{array} = \text{N} \longleftrightarrow \text{R} - \begin{array}{c} \cdot\cdot \\ \text{N} \\ \cdot\cdot \end{array} = \text{N} - \begin{array}{c} \cdot\cdot \\ \text{N} \\ \cdot\cdot \end{array}$

从表16-3中可以看出,1,3-偶极化合物具有一个三原子四电子的 π 体系,因此它与烯丙基负离子具有类似的分子轨道,它的HOMO的对称性和普通的双烯相同(图16-11)。

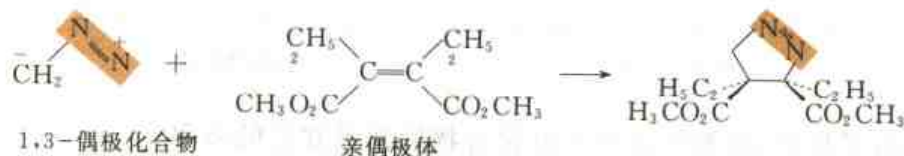
图 16-11 1,3-偶极化合物的 π 分子轨道和 π 电子的排布

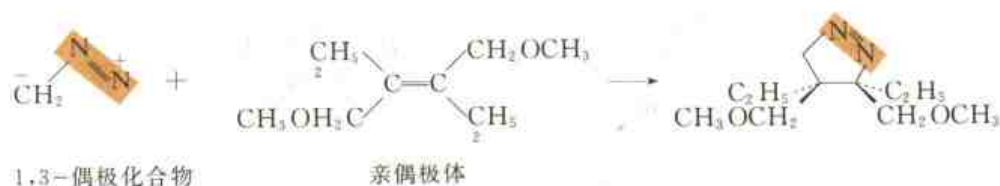
习题 16-13

1,3-偶极体的种类很多,请写出下列1,3-偶极体的偶极共振极限式。



(2) 1,3-偶极环加成反应 1,3-偶极化合物和烯烃、炔烃或相应衍生物生成五元环状化合物的环加成反应称为1,3-偶极环加成反应。在这类反应中,烯烃类化合物称为亲偶极体。





1,3-偶极环加成和 Diels-Alder 反应十分类似。如果用前线轨道理论来处理 1,3-偶极环加成反应,基态时它具有如图 16-12 所示的过渡状态,是分子轨道对称守恒原理所允许的。

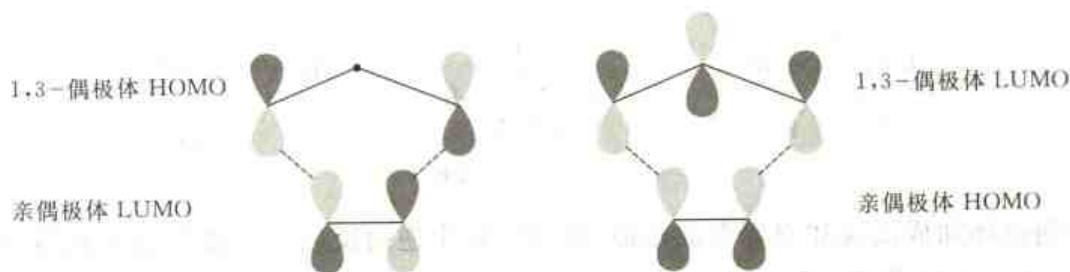
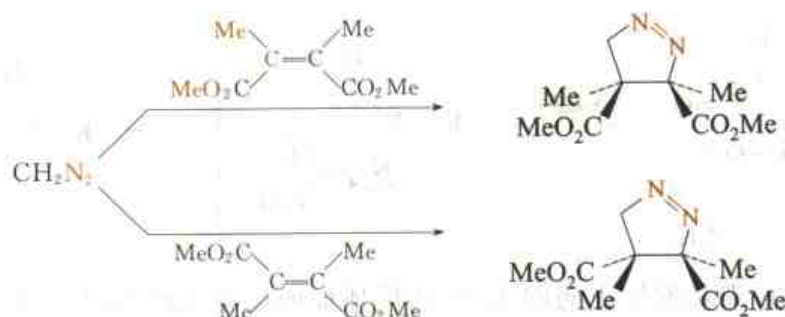


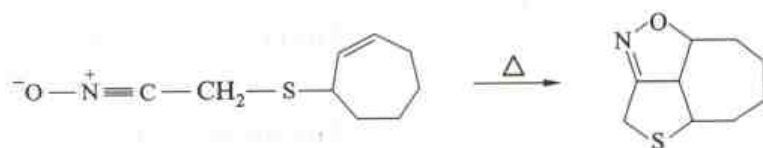
图 16-12 1,3-偶极环加成的过渡状态

因此与 D-A 反应一样,1,3-偶极环加成反应也分成三类:由 1,3-偶极体出 HOMO 的反应称为 HOMO 控制的反应;由 1,3-偶极体出 LUMO 的反应称为 LUMO 控制的反应;两种情况都存在则称为(HOMO-LUMO)控制的反应。

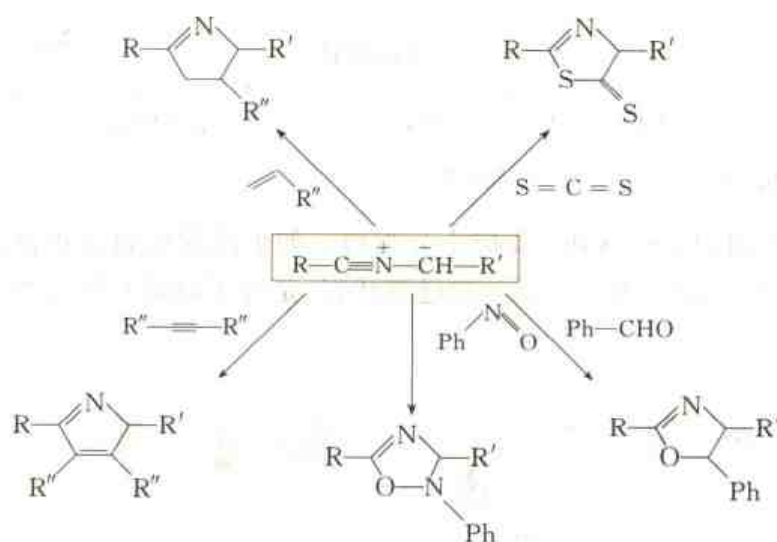
与 D-A 反应一样,1,3-偶极环加成反应也是立体专一的顺式加成反应。



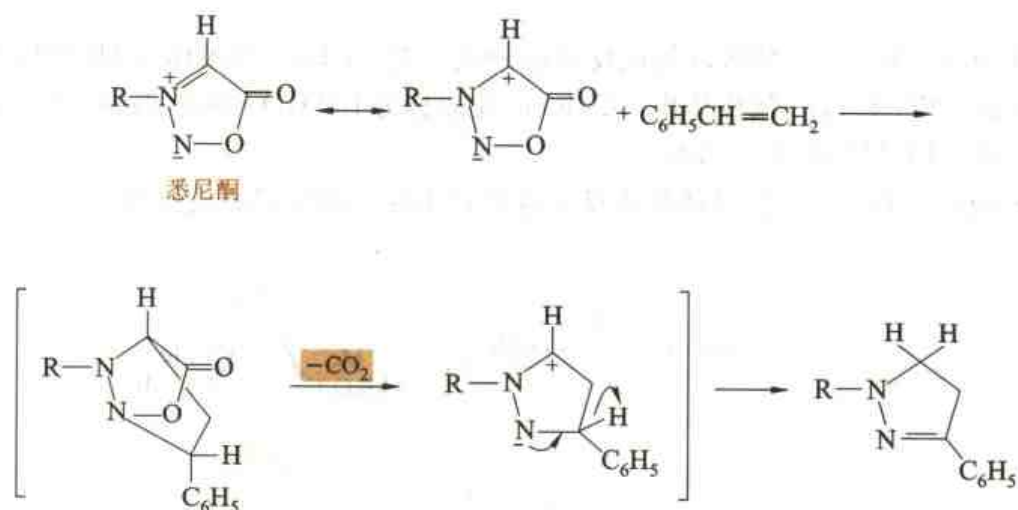
分子内也能发生 1,3-偶极环加成反应。例如:



1,3-偶极环加成反应提供了许多极有价值的五元杂环的新合成法。

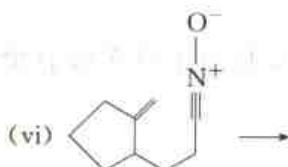
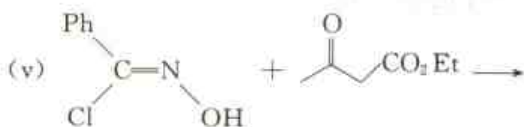
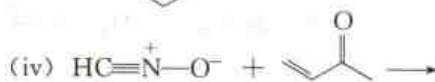
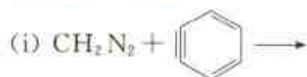


1,3-偶极环加成反应和双烯合成相似,也可以发生逆向反应。下面是悉尼酮与苯乙烯反应制备稳定五元二唑化合物的反应式。

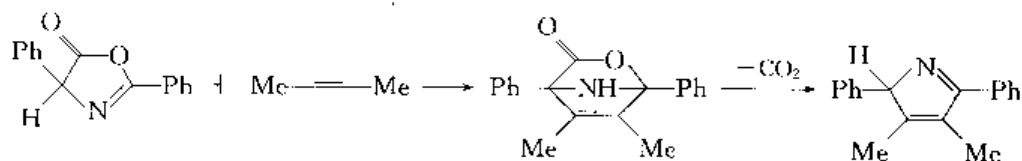


从反应式可以看出,首先是发生正向的 1,3-偶极环加成反应生成加成产物,然后再发生 1,3-偶极环加成反应的逆向反应,失去二氧化碳,得到五元二唑化合物。

习题 16-14 完成下列反应式:



阐明下列反应的反应机理。

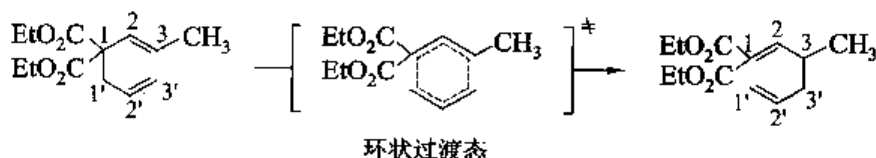
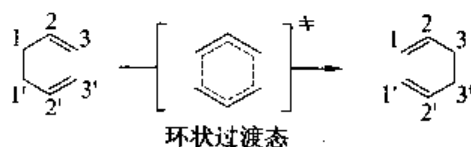


在加热条件下,臭氧和异戊二烯加成的主要产物是什么? 应用前线轨道理论说明理由。

16.2.4 σ 迁移反应

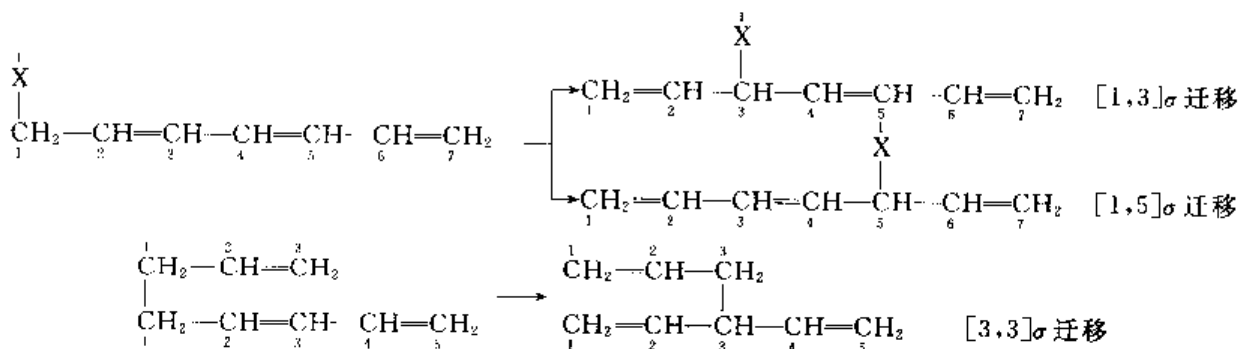
1. σ 迁移反应的定义、命名和立体化学表示方法

在化学反应中,一个 σ 键沿着共轭体系由一个位置转移到另一个位置,同时伴随着 π 键转移的反应称为 σ 迁移反应(σ -migrate reaction)。在 σ 迁移反应中,原有 σ 键的断裂,新 σ 键的形成以及 π 键的迁移都是经过环状过渡态协同一步完成的。例如:

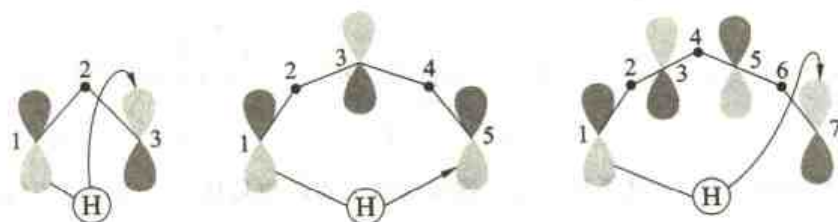


在上面两个反应中,1,1'-之间的 σ 键断裂,3,3'-之间的 σ 键形成,原来在 2,3 之间和 2',3'-之间的两个 π 键分别转移到 1,2 和 1',2'-之间;上述键的变化都是经过一个很有规则的六元环状过渡态协同一步完成的。

σ 迁移反应的命名方法是以反应物中发生迁移的 σ 键作为标准,从其两端开始分别编号,把新生成的 σ 键所连接的两个原子的位置 i, j 放在方括号内称为 $[i, j]\sigma$ 迁移。例如:



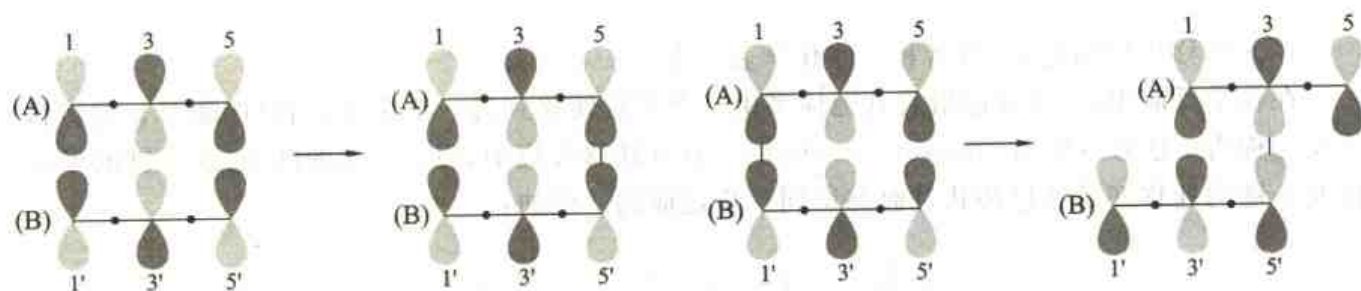
由于 σ 迁移反应是沿着共轭体系进行的,为了表达迁移时的立体选择性,作出规定,如果迁移后,新形成的 σ 键在 π 体系的同侧形成新键,称之为同面迁移,反之,则称为异面迁移。如图 16-13、图 16-14 所示。



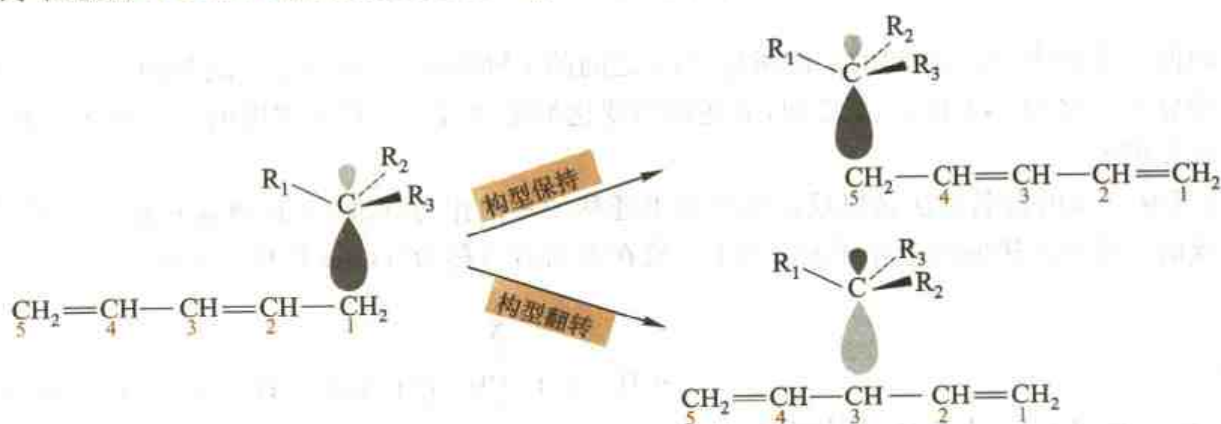
H[1,3]异面迁移

H[1,5]同面迁移

H[1,7]异面迁移

图 16-13 H[1,j] σ 同面迁移和异面迁移[5,5] σ 同面-同面迁移[3,5] σ 同面-异面迁移图 16-14 C[i,j] σ 同面-同面迁移和同面-异面迁移

在 $C[i,j]\sigma$ 迁移反应中, 如果与迁移键相连的碳为手性碳, 迁移后, 若手性碳仍在原来键断裂的方向形成新键, 称该手性碳的**构型保持**(retention of configuration), 若在相反方向形成新键, 则称该手性碳的**构型翻转**(inversion of configuration)。见图 16-15。

图 16-15 $C[1,j]\sigma$ 迁移的两种立体选择

2. 前线轨道理论处理 σ 迁移反应的原则和分析

前线轨道理论是这样来处理 $[1,j]\sigma$ 迁移反应的。

(1) 假定发生迁移的 σ 键发生均裂, 产生一个氢原子(或碳自由基)和一个奇数碳共轭体系自由基, 把 $[1,j]\sigma$ 迁移看作是一个氢原子(或一个碳自由基)在一个奇数碳共轭体系自由基上移动来完成的。

(2) 它认为在 $[1, j]\sigma$ 迁移反应中,起决定作用的分子轨道是奇数碳共轭体系中含有单电子的前线轨道,反应的立体选择性完全取决于该分子轨道的对称性。因此必须弄清奇数碳共轭体系在基态时及在激发态时,其单占电子的前线轨道的对称性。基态时,奇数碳共轭体系含有单电子的前线轨道是非键轨道,这些非键轨道都具有图 16-16 所示的一般式,图中的数字为碳原子的编号。

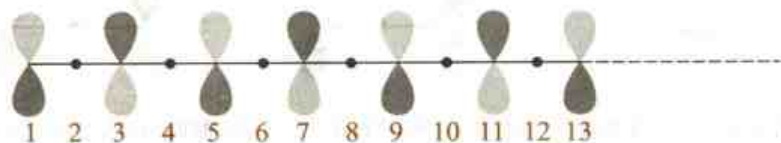
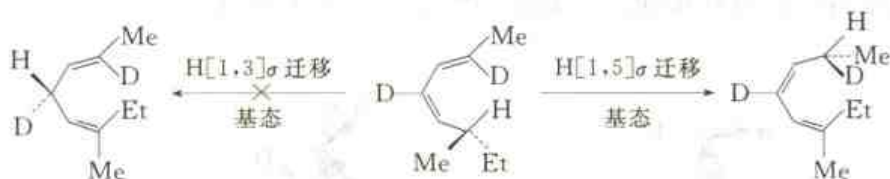


图 16-16 奇数碳共轭体系的非键轨道

从图 16-16 可以看出,非键轨道的特点是偶数碳原子上的电子云密度为零,奇数碳原子上的电子云密度数值相等,波相交替变化。因此可以将奇数碳共轭体系分成两个系列,对于 $4n-1$ 系列(即 3 碳、7 碳、11 碳……)来说,它们的非键轨道对镜面是反对称性的,对于 $4n+1$ 系列(即 5 碳、9 碳、13 碳……)来说,它们的非键轨道具有镜面对称性。激发态时,由于电子的跃迁,单电子的前线轨道有了变化,其对称性也随之变化,此时 $4n-1$ 系列的单占轨道具有镜面对称性,而 $4n+1$ 系列的单占轨道对镜面是反对称的。

(3) 为了满足对称性合适的要求,新 σ 键形成时必须发生同位相的重叠。若 H 在 $4n-1$ 系列的奇数碳共轭体系上迁移,参与环状过渡态的电子数为 $4n$,基态时,因单占轨道对镜面是反对称的,所以必须发生异面迁移,激发态时,单占轨道是对称的,必须发生同面迁移。若氢在 $4n+1$ 系列的奇数碳共轭体系上迁移,参与环状过渡态的电子数为 $4n+2$,基态时,因单占轨道对镜面是对称的,所以必须发生同面迁移,激发态时,单占轨道是反对称的,必须发生异面迁移。上述结论与表 16-4 中的 $H[1, j]\sigma$ 迁移的选择规则是一致的。

例如,下面的反应式表示 $H[1, 3]\sigma$ 同面迁移是对称禁阻的,而 $H[1, 5]\sigma$ 同面迁移是对称性允许的。



应用前线轨道理论能很好解释这一现象, $H[1, 5]\sigma$ 迁移可以用图 16-17 来说明:



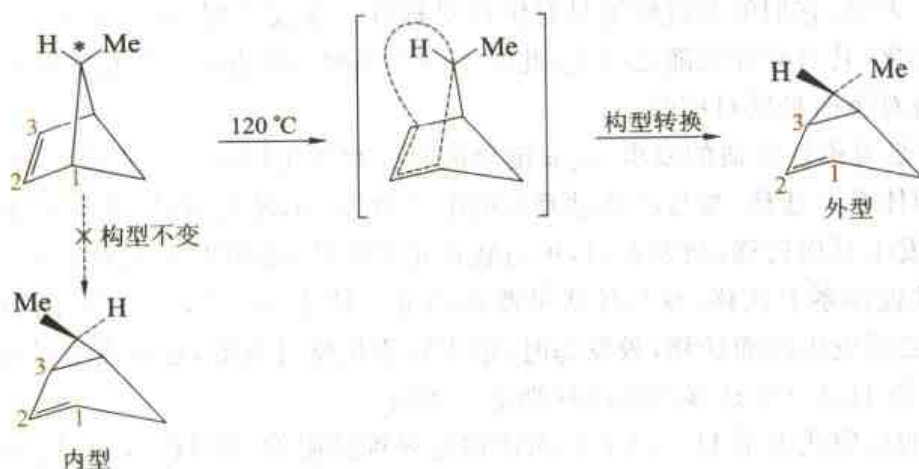
图 16-17 $H[1, 5]\sigma$ 迁移的图示说明

H[1,3] σ 迁移可以用图 16-18 来说明：



图 16-18 H[1,3] σ 迁移的图示说明

下面的反应式表示当迁移碳为手性碳时, 若手性碳构型保持, 则 C[1,3] σ 同面迁移是对称性不允许的; 若手性碳构型翻转, 则 C[1,3] σ 同面迁移是对称性允许的。



应用前线轨道理论同样能很好说明这一现象, 用图 16-19 来解释。

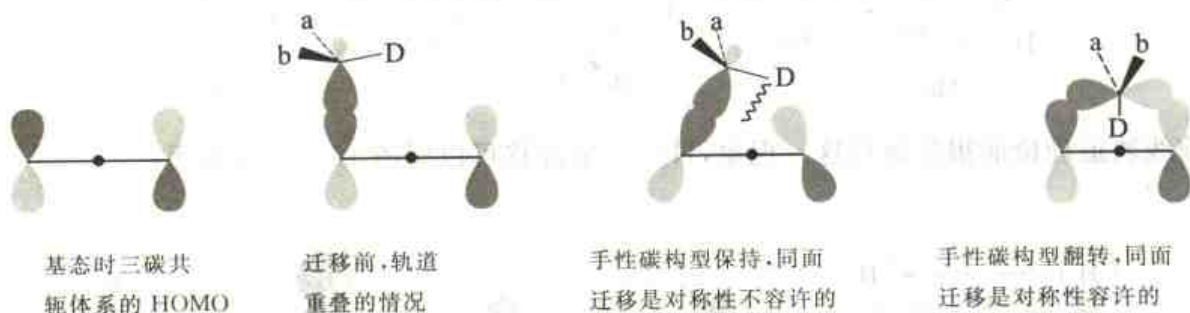
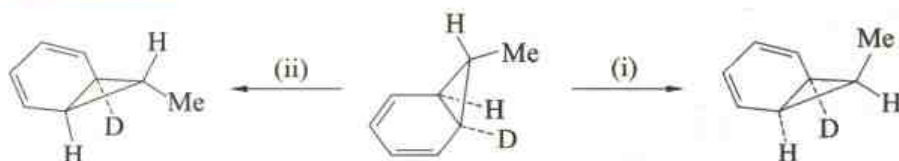


图 16-19 C[1,3] σ 迁移的图示说明

从上面两个实例中可以看出, 在 C[1, j] σ 迁移时, 若迁移碳的构型保持, 其立体选择规则与 H[1, j] σ 迁移的立体选择规则相同, 若迁移碳的构型翻转, 其立体选择规则与 H[1, j] σ 迁移的立体选择规则相反。

习题 16-17 应用前线轨道理论分析下面两个反应各是如何进行的？



下面再来分析 $[i, j]\sigma$ 迁移反应。前线轨道理论是这样来处理 $[i, j]\sigma$ 迁移反应的：

(1) 让发生迁移的 σ 键均裂，产生两个奇数碳共轭体系自由基， $[i, j]\sigma$ 迁移可以看作是这两个奇数碳共轭体系的相互作用完成的。

(2) 在 $[i, j]\sigma$ 迁移反应中，起决定作用的分子轨道是这两个奇数碳共轭体系的含单电子的前线轨道。

(3) 在 σ 迁移反应中，新 σ 键形成时必须发生同位相重叠。

1,5-二烯类化合物的 $[3,3]\sigma$ 迁移也称为 Cope(科普)重排。按前线轨道理论，可以看作它们是通过两个烯丙基自由基体系的相互作用完成的。图 16-20 是 Cope 重排在基态和激发态时的过渡态。

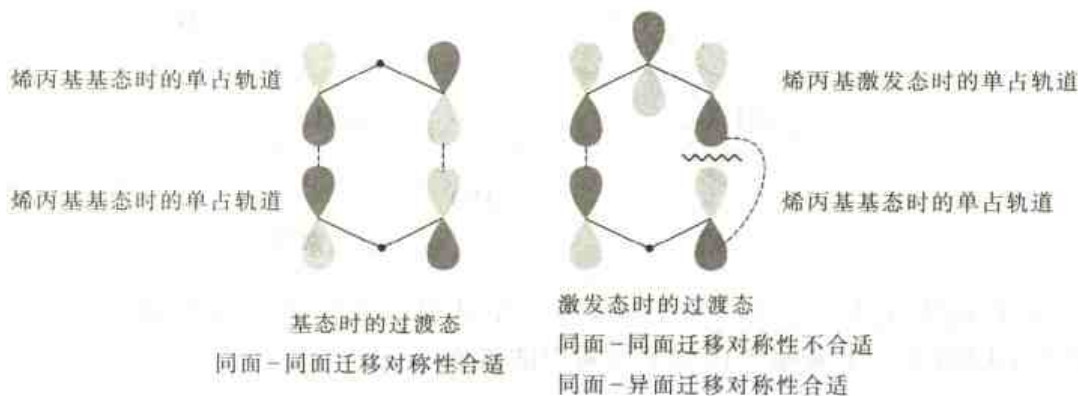


图 16-20 Cope 重排基态及激发态时的过渡态

显然从图 16-20 可以看出，对于 $[3,3]\sigma$ 迁移反应来讲，基态时，同面-同面迁移是对称性合适的，而激发态时，同面-异面迁移是对称性合适的。

习题 16-18 应用前线轨道理论分析 $[3,7]\sigma$ 迁移在基态时应按什么方式发生迁移？在激发态时应按什么方式发生迁移？

3. σ 迁移反应的立体选择规则和应用实例

由于 σ 迁移反应的立体选择性完全取决于奇碳共轭体系中含有单电子的前线轨道，即它的非键轨道(参见 8.13.3)。而奇碳共轭体系自由基的非键轨道的对称性变化是有规律的(参见 16.2.4/2(2))，因此经归纳可以得出 σ 迁移反应的立体选择规则。如表 16-4 所示。

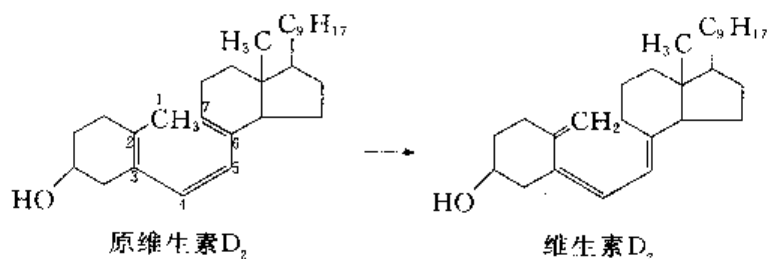
表 16-4 σ 迁移反应的选择规则

参与环型过渡态的 π 电子数($1+j$)或($i+j$)				$4n+2$		$4n$	
反应分类							
$H[1,j]\sigma$ 迁移	$C[1,j]\sigma$ 迁移		$C[i,j]\sigma$ 迁移				
	构型保持	构型翻转					
同面迁移	同面迁移	异面迁移	同面-同面迁移 异面-异面迁移	Δ 允许	$h\nu$ 禁阻	Δ 禁阻	$h\nu$ 允许
异面迁移	异面迁移	同面迁移	同面-异面迁移	Δ 禁阻	$h\nu$ 允许	Δ 允许	$h\nu$ 禁阻
(I)	(II)		(III)	(IV)			

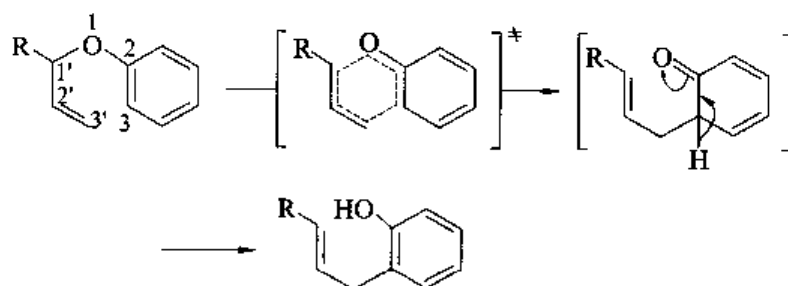
表中所列的 π 电子数由 $1+j$ 或 $i+j$ 得到。表中的允许是指对称性允许,表中的禁阻是指对称性禁阻。使用此表时须注意,对于 $H[1,j]\sigma$ 迁移,用(I)和(IV),对于 $C[1,j]\sigma$ 迁移,用(II)和(IV),对于 $C[i,j]\sigma$ 迁移,用(III)和(IV)。

下面再举几个 σ 迁移反应的实例:

由原维生素 D_2 变为维生素 D_2 是异面热允许的 8 电子体系的 $H[1,7]\sigma$ 迁移。

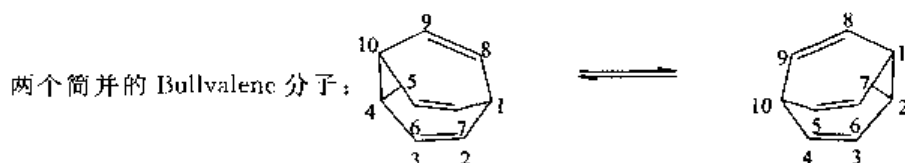


烯丙基芳醚在热的作用下,经 $[3,3]\sigma$ 迁移,烯丙基从氧上迁移到邻位的碳上(参看 19.4),和 Cope 重排所不同的是一个氧原子代替了体系中的碳原子。

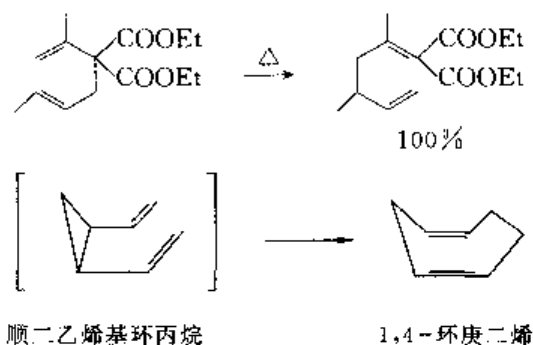


中间产物经互变异构变为稳定的酚。除氧原子外,氮原子、硫原子等也可以代替体系中的碳原子。

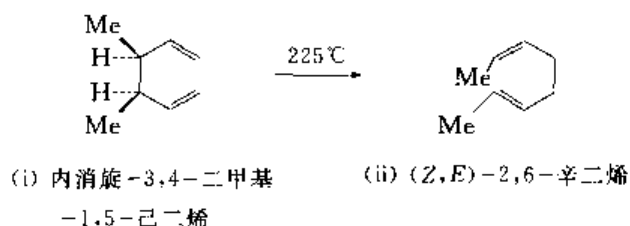
$[3,3]\sigma$ 迁移是可逆的,若重排前后的两个化合物稳定性相当,重排过程将会反复循环。例如, Bullvalene(布尔林)分子,它有一个烯基取代的环丙烷的体系,不停地在发生着 Cope 重排,得到简并的分子。这种化合物,它的价键没有一个固定的位置,是流动着的,因此称为流动分子。在这种情形下,分子中的十个碳和十个氢分辨不出来。在 1H NMR 图谱上,只给出一个单的质子吸收峰。在低温时,才给出四种不同类型的质子吸收峰,表示重排已经可以固定下来。



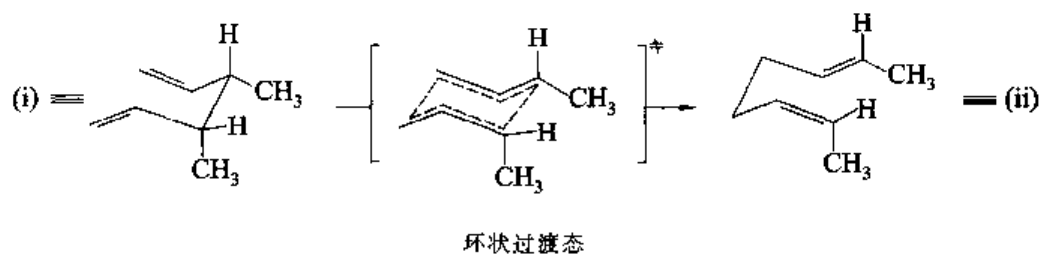
若重排前后两个化合物的稳定性相差很大,则反应停留在稳定的产物上。例如:



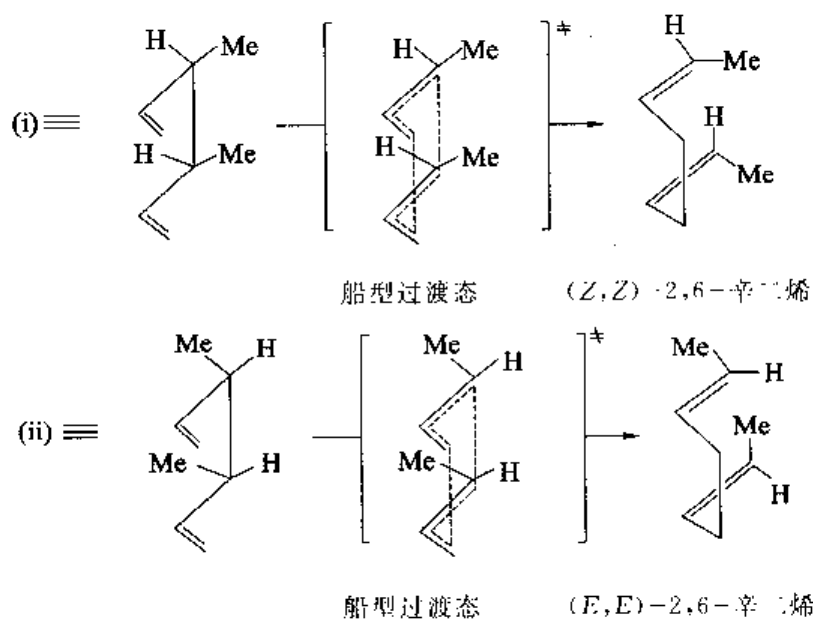
Cope 重排和其它周环反应的特点一样,也具有高度的立体选择性。例如,内消旋-3,4-二甲基-1,5-己二烯重排后,几乎全部是(Z,E)-2,6-辛二烯:



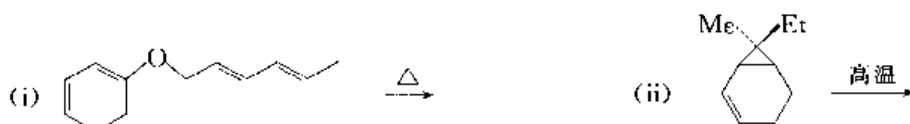
产物的立体化学不仅与轨道的对称性有关,还与反应进程中,六元环状过渡态的构象有关。主要产物的立体构型只能和椅型过渡态(chair transition state)是一致的。



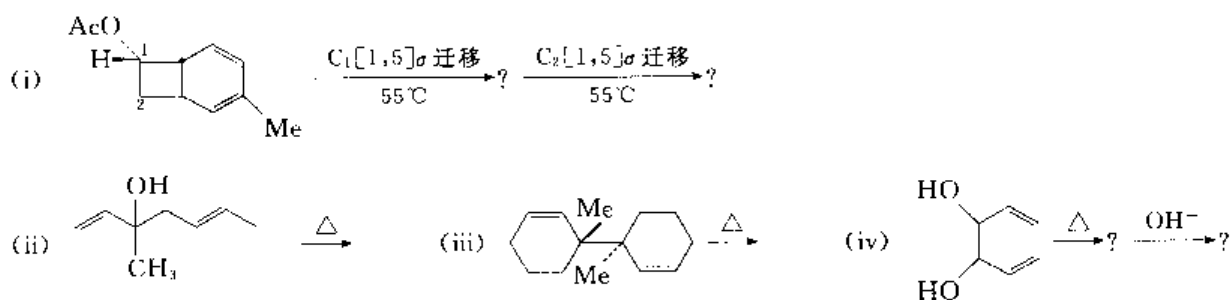
因为假如是经过船型过渡态(boat transition state),产物应当是(Z,Z)-或(E,E)-2,6-辛二烯。



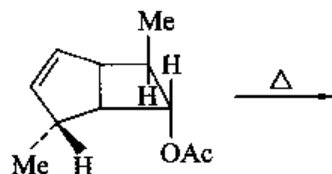
指出在加热条件下,下列 σ 迁移反应的类别及迁移方式



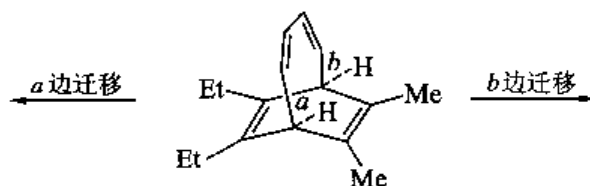
完成反应式(注意产物的立体化学)。



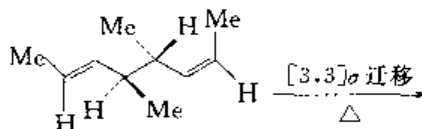
完成反应式,写出下述反应的过程,用前线轨道表示其过渡态,并指出反应类型。



完成反应式,并指出反应类别及反应的立体化学过程。



请写出下列反应的主要产物及相应的反应机理。



16.3 能量相关理论

应用能级相关图来阐明电环化反应、环加成反应等协同反应的立体化学选择规则,称为能量相关理论(energy correlation theory)。能级相关图是指把反应物与产物的不同能级的分子轨道按轨道对称性相互关联起来的图。

20 世纪 30 年代初提出的原子相关图,利用“分离原子”和“联合原子”两种极限情况把分子轨道的性质随原子核之间的距离变化的情况定性地表达了出来,利用原子相关图,科学家可以根据分离原子和联合原子的能级结构,得到与分子对应的过渡区能级结构的有关信息。20 世纪 60 年代,Woodward R B-Hoffmann R 将建立原子相关图的方法予以推广,画出了电环化反应和环加成反应的能级相关图,并成功地应用能级相关图(energy level correlation diagram)阐明了这些反应的立体化学选择规则,形成了能级相关理论。

分子轨道能级相关图可按下列步骤绘制:

(1) 将反应物中涉及旧键断裂的分子轨道和生成物中新键形成的分子轨道按能级高低顺序由上到下分别排在两侧。

(2) 选择在整个反应过程中始终有效的对称元素,用此对称元素对(1)中所画轨道按对称和反对称予以分类。

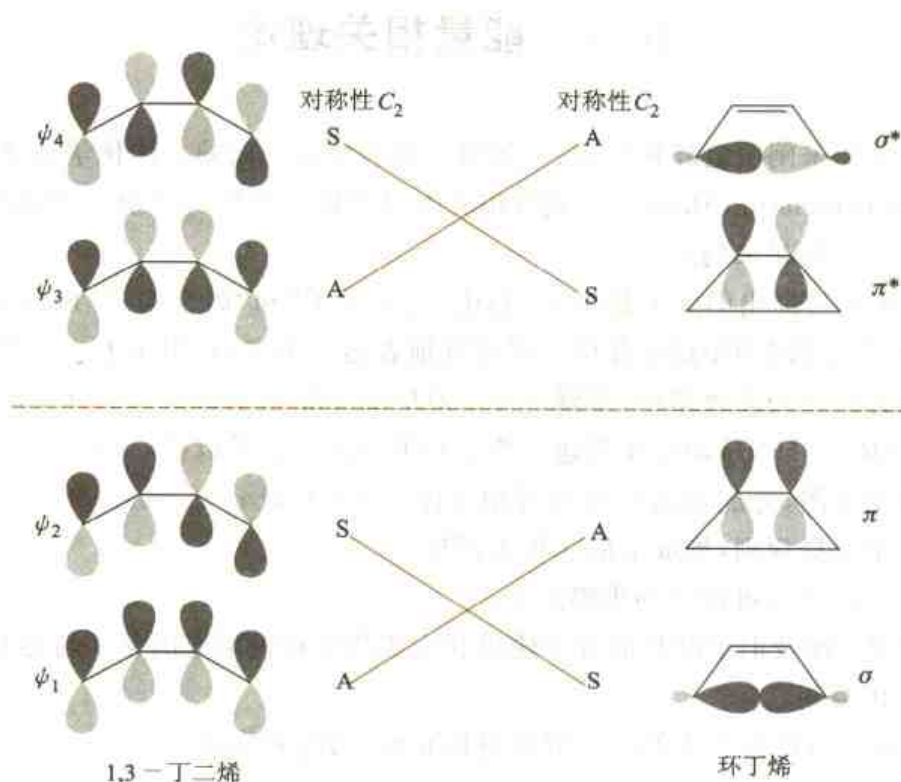
(3) 将对称性一致的反应物分子轨道和生成物分子轨道用一直线连接起来,连接的直线称为关联线,画关联线时必须遵循“一一对应原则”(即反应物体系的一个分子轨道只能与产物体系的一个分子轨道相关联)、能量相近原则(即尽量使能量接近的分子轨道相关联)、不相交原则(即对称性相同的两条关联线不能互相交叉)。对于一个协同反应的相关图来讲,按上述原则画出的关联线是唯一的。

有了相关图,就能判断反应是在什么条件以及按什么方式进行的。判断的方法很简单,在成键轨道和反键轨道之间画一分界线,如果在相关图中,除了成键轨道和反键轨道外,还有非键轨道,则在 HOMO 与 LUMO 之间画分界线。若相关图中所有的关联线都不超越分界线,说明反应活化能较低,在加热情况下反应物就能转化为产物,称这样的反应在基态时是对称允许的。若相关图中有的关联线超越了分界线,说明反应活化能较高,反应物必须先处在激发态时才能转化为产物的基态,因此反应只有在光照条件下才能进行,称这类反应在基态时是对称禁阻的,在光照时是对称允许的。

现在结合 1,3-丁二烯的电环化反应来看能量相关理论的应用。1,3-丁二烯的电环化反应如下式所示:



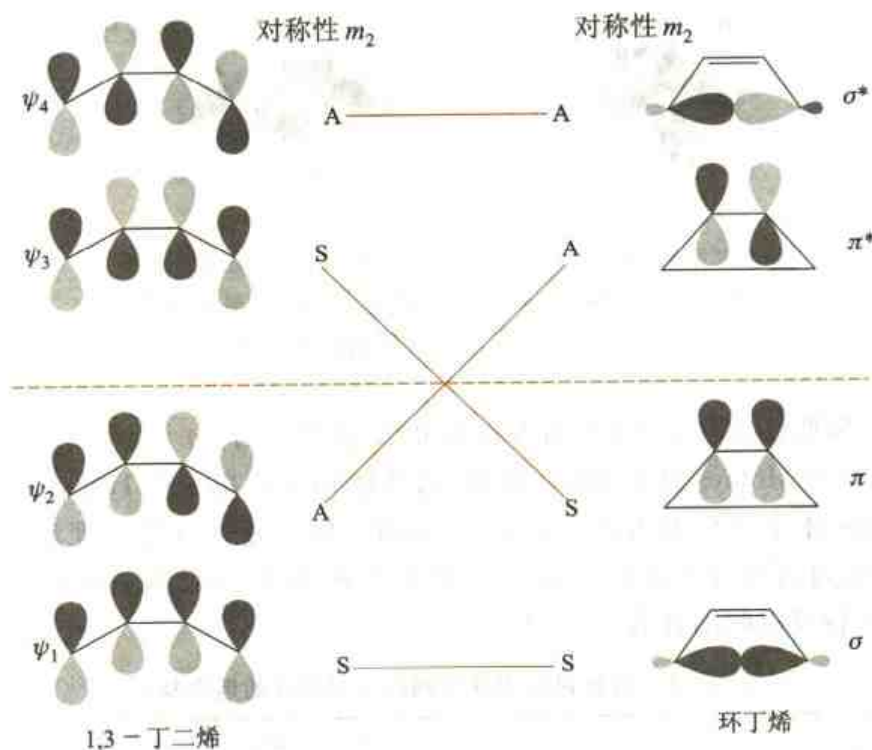
从反应式可知,在1,3-丁二烯环化成环丁烯的过程中,反应物中断裂的旧键是两个共轭的 π 键,即涉及4个 π 型的分子轨道 $\psi_1, \psi_2, \psi_3, \psi_4$,生成物中新形成的键是C(1)—C(4)之间的 σ 键和C(2)—C(3)之间的 π 键,涉及的分子轨道是 $\sigma, \sigma^*, \pi, \pi^*$,因此在该反应的相关图(图16-21,图16-22)中,将它们按能级高低分列在左右两侧。



基态时顺旋是对称性允许的反应

图16-21 顺旋时1,3-丁二烯和环丁烯分子轨道相关图

电环化反应是通过旋转来完成的,在顺旋关环时,只有 C_2 旋转轴是始终保持有效的对称元素,在对旋关环时,只有镜面 m 是始终保持有效的对称元素。因此顺旋时选择 C_2 旋转轴为对称元素来判别轨道的对称性,对旋时选择镜面 m 为对称元素来判别轨道的对称性。相关图中的S表示对称(symmetry),A表示反对称(asymmetry)。虚线为成键轨道和反键轨道的分界线,实线为关联线。图16-21是顺旋时的相关图。从图可知,关联线没有超越分界线,因此加热的情况下,1,3-丁二烯的顺旋关环是对称性允许的。图16-22是对旋时的相关图。从图可知,关联线超越了分界线,因此在加热的情况下,丁二烯的对旋关环是对称禁阻的,在光照的情况下,丁二烯的对旋关环是对称允许的。由能量相关理论分析电环化反应得出的结论与电环化反应的选择规则是完全一致的。



基态时对称性禁阻的反应

图 16-22 对旋时 1,3-丁二烯和环丁烯分子轨道相关图

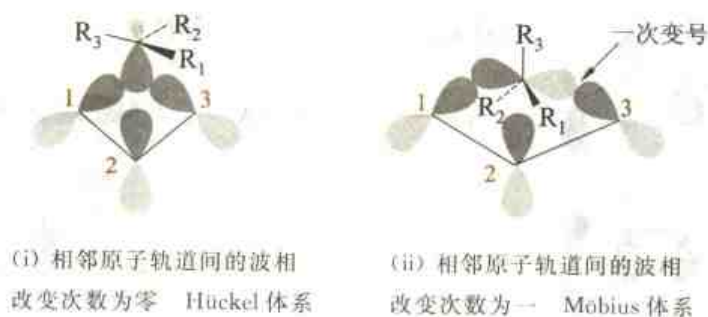
习题 16-24 分别写出内消旋-3,4-二甲基环丁烯在基态及在激发态发生开环反应的反应式,相应的反应机理,画出开环反应的能级相关图并作出分析。

习题 16-25 画出 1,3,5-己三烯顺旋关环的能级相关图。应用能级相关图,判断反应应在什么条件下发生? 所得结论与电环化反应的选择规则是否相同?

16.4 芳香过渡态理论

协同反应都是经过环状过渡态进行的,环状过渡态的稳定性也即能量的高低必然对控制反应进程起着关键的作用。一个单环平面共轭多烯的稳定性可应用 Hückel 的 $4n+2$ 规则来判别,通过对许多经过环状过渡态反应的研究,发现环状过渡态的稳定性也能应用类似的规则来加以判别,并总结出了一些规律,称之为**芳香过渡态理论**。

芳香过渡态理论首先提出了 Möbius(莫比斯)体系和 Hückel 体系的概念。在一个环状过渡态中,如果相邻原子的轨道间出现波相改变的次数为零或偶数次,称为 Hückel 体系,若出现奇数次波相的改变,则称之为 Möbius 体系。例如图 16-23 所示:

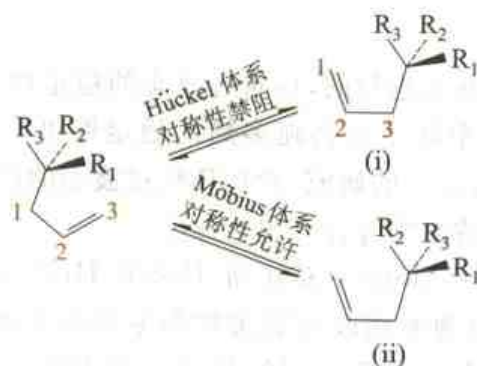
图 16-23 $C[1,3]\sigma$ 迁移的两种过渡态

接着该理论提出了判别过渡态是否具有芳香性的办法,指出具有 $4n+2$ 个 π 电子的 Hückel 体系和具有 $4n$ 个 π 电子的 Möbius 体系是芳香性的,而具有 $4n$ 个 π 电子的 Hückel 体系和具有 $4n+2$ 个 π 电子的 Möbius 体系是反芳香性 (antiaromaticity) 的。芳香过渡态理论认为:在加热条件下,协同反应都是通过芳香过渡态进行的,在光照条件下,协同反应都是通过反芳香过渡态进行的。上面叙述的内容可以归纳在表 16-5 中。

表 16-5 芳香过渡态理论判别协同反应的选择规则

过渡态的电子数	过渡态的结构及反应条件	
	Hückel 体系	Möbius 体系
$4n+2$	过渡态是芳香性的 协同反应在加热条件下进行	过渡态是反芳香性的 协同反应在光照条件下进行
$4n$	过渡态是反芳香性的 协同反应在光照条件下进行	过渡态是芳香性的 协同反应在加热条件下进行

下面结合实际例子来看芳香过渡态理论的应用。图 16-23 表示一个烷基由碳 1 迁移到碳 3 上去,并且是同面迁移,这时有两种可能,一种是迁移碳的构型保持不变(i),这时过渡态为 Hückel 体系,因为过渡态有 4 个电子,所以是反芳香性的,热反应是对称性禁阻的。另一种是迁移碳的构型发生翻转(ii),这时过渡态为 Möbius 体系,具有 4 个电子的 Möbius 体系是芳香性的,热反应是对称允许的。因此可以写出下面的反应式。



$H[1,j]\sigma$ 迁移用芳香过渡态理论进行分析,所得规则与前面(表 16-5)的选择规则完全相同,见图 16-24。



H[1,3]同面迁移, 4 个电子, 波相改变次数为零,

H[1,5]同面迁移, 6 个电子, 波相改变次数为零,

Hückel 体系, 反芳香性的, 因此基态时反应是对称性禁阻的

Hückel 体系, 芳香性的, 因此基态时反应是对称性允许的

图 16-24 H[1, j] σ 同面迁移的过渡态

从上面两个例子可以看出, 应用芳香过渡态理论来处理协同反应实际上有两个步骤。① 从每个反应物中选择一个分子轨道, 画出这些轨道在反应时的过渡状态。从原则上讲, 选择反应物的任何一个轨道都是可以的, 但选择节面数最少的轨道最方便。② 应用芳香过渡态理论对画好的过渡态进行分析和作出判断。下面再举一些例子。

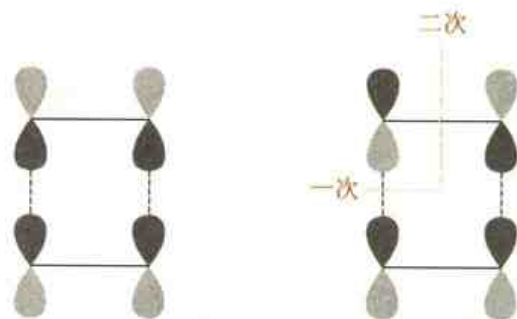
1,3-丁二烯的电环化反应可以作如图 16-25 的处理:



图 16-25 1,3-丁二烯电环化反应的过渡态分析

这种方法也可以同样地运用于环加成反应。如乙烯的同面-同面环加成反应, 图 16-26(i) 是最简单的基本轨道排列方式, 它的波相变换次数是零, 是 Hückel 体系, 同时有 4 个电子, 所以过渡态是反芳香体系, 对热反应是不利的。图 16-26(ii) 中, 一个乙烯分子选择了一个 ψ_1 轨道, 另一个乙烯分子选择了一个 ψ_2 轨道, 过渡态时, 波相的转变次数是两次 (偶数), 所以还是 Hückel 体系, 是反芳香性的。对比 (i)、(ii) 的分析说明: 应用芳香过渡态理论进行分析, 选择基本轨道是任意的。

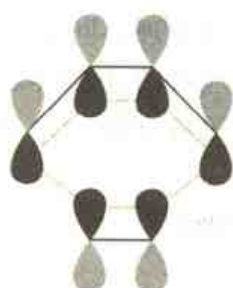
把这个规则利用在双烯合成的 6 个电子的体系中, 同样也得到正确的结论, 图 16-27 是一个 6 电子体系, 波相改变次数是零, 所以是 Hückel 的芳香体系, 在加热条件下这个反应是容易进行的。



(i) 波相改变次数为零

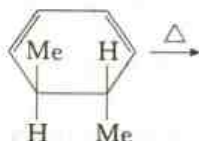
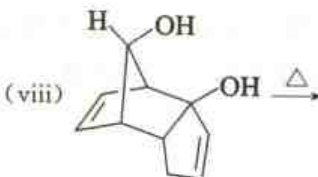
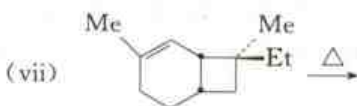
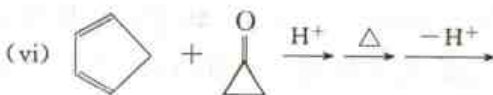
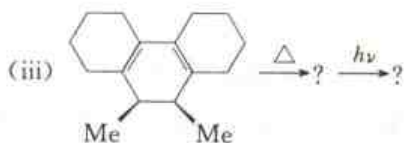
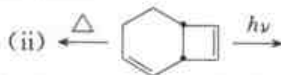
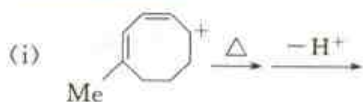
(ii) 波相改变次数为二

图 16-26 乙烯同面-同面环加成的过渡态

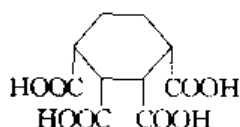


6 个电子, 波相改变次数为零

图 16-27 乙烯和丁二烯的同面-同面环加成反应

习题 16-26 完成下面的反应式, 并用芳香过渡态理论解释此电环化反应。**习题 16-27** 下列反应均为周环反应, 若反应能发生, 请完成反应式, 并注明反应类型及反应方式。

(i) 以环己二烯和 γ -2-丁烯内酯为原料,合成



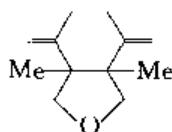
,并写出产物的名称。

(ii) 用环戊烷、丙烯酸乙酯及必要的无机试剂合成

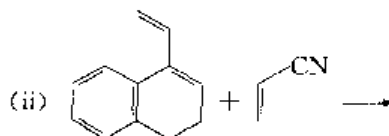
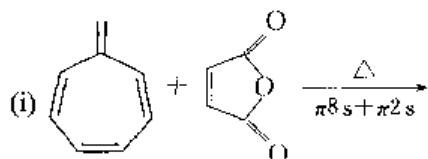


,并写出产物的名称。

(iii) 用丙酮为起始原料,选用必要的其它试剂合成



写出下列反应的过渡态及产物。



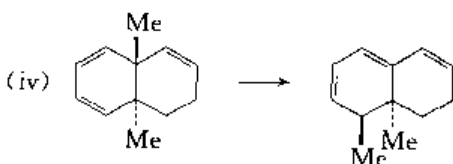
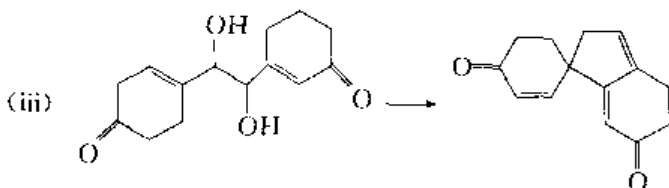
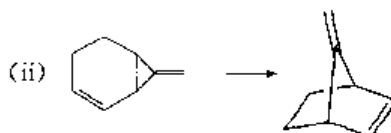
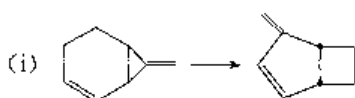
回答下列问题:

(i) 为什么 2,4-环戊二烯酮与环戊二烯发生[2+4]加成反应主要得内型产物,而与环戊烯反应主要得外型产物?

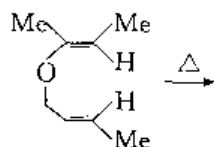
(ii) 蒽与亲双烯体发生环加成反应时,为什么总是在 9,10 位与亲双烯体形成 σ 键;

(iii) 为什么在基态时,苯不能发生环加成反应,而在光照时却能发生。

写出下列反应的反应机理,并指出各反应的反应类别及反应条件。



写出下列反应的(i) 反应产物,(ii) 反应类别,(iii) 反应机理:



基本概念和基本知识点

基元反应, 协同反应, 周环反应, 环状过渡态; 前线轨道, 前线电子, 最高占有轨道, 最低未占轨道, 单占轨道; 基态, 激发态; 同位相重叠, 异位相重叠, 对称性允许, 对称性禁阻, 顺旋, 对旋; 同面, 异面; 双烯体, 亲双烯体, 正常的 D-A 反应, 反常的 D-A 反应, 中间的 D-A 反应; 偶极共振式, 1,3-偶极体, 亲偶极体, HOMO 控制的 1,3-偶极环加成反应, LUMO 控制的 1,3-偶极环加成反应。HOMO-LUMO 控制的 1,3-偶极环加成反应; 奇碳共轭体系自由基的非键轨道的特点; 一一对应原则, 能量相近原则, 不相交原则, 关联线, 能级相关图; 芳香性, 反芳香性。

基本理论

分子轨道对称守恒原理; 前线轨道理论; 能级相关理论, 芳香过渡态理论。

基本反应和重要反应机理

电环化反应的定义、立体化学表示方法、反应机理和立体选择规则; 环加成反应的定义、分类、立体化学表示方法、反应机理和立体化学选择规则, 1,3-偶极环加成反应的定义和应用; σ 迁移反应的定义、命名、立体化学表示方法, 反应机理和立体选择规则。

英汉对照词汇

antarafacial (异面)	1,3-dipole cycloaddition (1,3-偶极环加成)
antiaromaticity (反芳香性)	1,3-dipole compound (1,3-偶极化合物)
aromatic transition state theory (芳香过渡态理论)	disrotatory (对旋)
asymmetry (反对称)	electrocyclic reaction (电环化反应)
boat transition state (船型过渡态)	elementary reaction (基元反应)
Bullvalene (布尔林)	energy level correlation diagram (能级相关图)
chair transition state (椅型过渡态)	energy correlation theory (能量相关理论)
synergistic reaction (协同反应)	excited state (激发态)
conrotatory (顺旋)	frontier electron (前线电子)
conservation principle of the molecular orbital symmetry (分子轨道对称守恒原理)	frontier molecular orbital, 简写 FMO (前线轨道)
Cope rearrangement (科普重排)	frontier orbital theory (前线轨道理论)
cyclic transition state (环状过渡态)	ground state (基态)
cycloaddition (环加成反应)	Havinga (哈文加)
	Hoffmann R (霍夫曼)

- σ migrate reaction, or sigmatropic rearrangement (σ 迁移反应)
Möbius (莫比斯)
pericyclic reaction (周环反应)
principle of microreversibility (微观可逆性原理)
single occupied molecular orbital, 简写 SOMO (单占轨道)
stereoselectivity (立体选择性)
sunfacial (同面)
symmetry (对称)
symmetry allowed (对称性允许)
symmetry forbidden (对称性禁阻)
Woodward R B (伍德沃德)

第 17 章

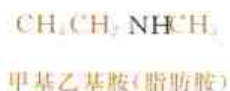
胺



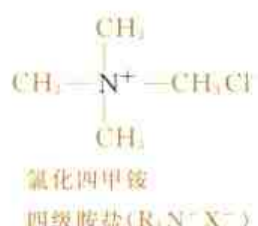
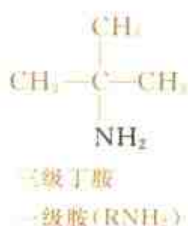
氮上的氢被烃基取代后的物质称为胺(amine)。氨基($-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}$ 、 $-\text{NR}_2$, amino)是胺的官能团。

17.1 胺 的 分 类

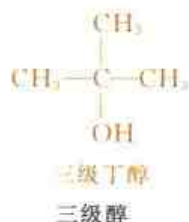
根据胺分子中烃基的种类不同,可以分为脂肪胺(aliphatic amine)和芳香胺(aromatic amine)。例如:



根据在氮上烃基取代的数目,胺可分为一级(伯)胺(primary amine)、二级(仲)胺(secondary amine)、三级(叔)胺(tertiary amine)和四级(季)铵盐(quaternary ammonium salt):



这里所指的一级、二级和三级胺是指氮与几个烃基相连,而不是烃基本身的结构。如



17.2 胺的结构

氮原子有三个未充满电子的 $2p$ 轨道,如用来成键,键角应当是 90° ,但实际上,在许多化合物中,键角都接近 109° ,所以在这些化合物中,氮是用 sp^3 杂化轨道和其它原子成键的。氮具有棱锥形的结构,氮用 sp^3 杂化轨道与三个氢的 s 轨道重叠,形成三个 sp^3-s σ 键,成棱锥体,氮上尚有一对孤电子,占据另一个 sp^3 杂化轨道,处于棱锥体的顶端,类似第四个“基团”,这样,氮的空间排布基本上近似碳的四面体结构,氮在四面体的中心。胺与氨的结构相似,在胺中,氮上的三个 sp^3 杂化轨道与氢的 s 轨道或别的基团的碳的杂化轨道重叠,亦具有棱锥形的结构,如图 17-1 所示:

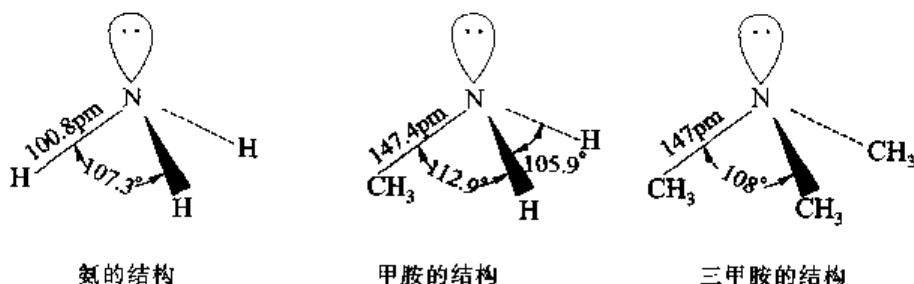


图 17-1 氨及胺的结构

在芳香胺中,氮上的孤电子对占据的 sp^3 杂化轨道比氨中氮上孤电子对占据的 sp^3 杂化轨道有更多的 p 轨道性质,和苯环 π 电子轨道重叠,形成氮和苯环在内的共轭 π 分子轨道,当这两种轨道接近平行时重叠最有效,共轭也最有效。在苯胺中,氮仍是棱锥形的结构, $H-N-H$ 键角为 113.9° , $H-N-H$ 平面与苯环平面交叉的角度为 39.4° ,如图 17-2 所示:

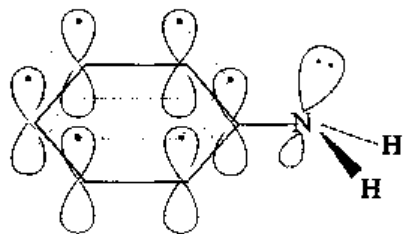


图 17-2 苯胺的结构

在二级胺及三级胺中,如果氮上连接的三个基团不同,应该存在两个具有光活性的对映体,它们之间互为镜像,但这种胺的对映体却没有分离得到。在碳化合物中,对映体之间的互相转化能量很高,需要打开旧键并形成新键,一般情况下不易进行。而胺对映体之间的互相转化,就像一把雨伞在大风中由里向外翻转一样,通常只需要活化能 $25 \sim 37.6 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$,因为这种翻转需要能量很低,所以,两个对映体在室温就可以很快地互相转化,见图 17-3。因此不能分离得到其中某一个对映体,就像碳-碳单键可以很快自由旋转,不能分离得到它们的构象异构体一样。实际上,氮上的孤电子对不能起到四面体构型中的第四个“基团”的作用。个别的杂环三级胺可以析解成稳定的对映体(见 3.6.6 Tröger 碱)。

在四级铵盐中,氮上的四个 sp^3 杂化轨道都用于成键,氮构型的翻转不易发生,如果氮上的四个基团不同,应该具有光活性异构体,事实上也确实分离得到这种旋光相反的对映体,例如图 17-4 所示的化合物可以拆分为 (+) 及 (-) 光活体。

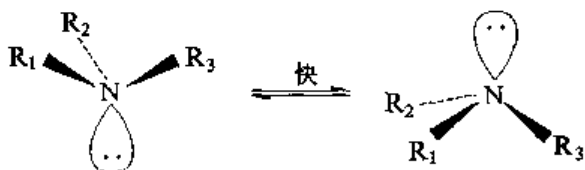


图 17-3 胺的对映体及其相互转化

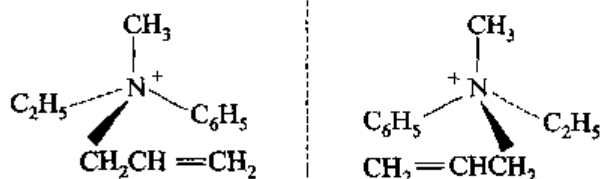
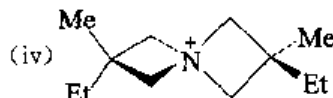
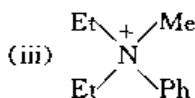
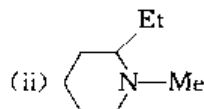
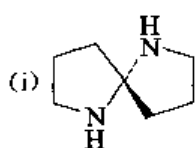


图 17-4 四级铵盐的对映体

指出下列化合物有无光活性：



17.3 胺的物理性质

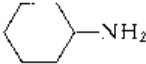
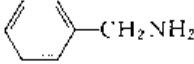
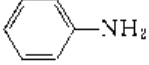
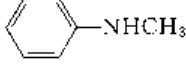
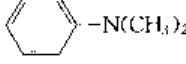
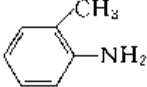
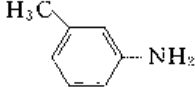

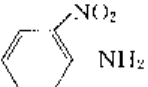
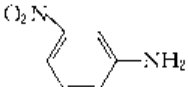
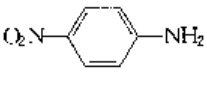
胺与氨,除前者易燃外,性质很相像,低级胺是气体或易挥发的液体,气味与氨相似,有的有鱼腥味,高级胺为固体。芳香胺为高沸点的液体或低熔点的固体,具有特殊的气味。芳香胺的毒性很大,如苯胺可以通过吸入、食入或透过皮肤吸收而致中毒,食入 0.25ml. 就严重中毒。 β -萘胺与联苯胺是引致恶性肿瘤的物质。自然界中存在的含氮化合物大多是以胺的形式存在。许多具有生理活性的天然产物也都含有胺的官能团。重要的抗疟疾药物奎宁,是一种环状的三级胺。

一级、二级和三级胺与水能形成氢键,一级和二级胺本身分子间亦能形成氢键,由于氮的电负性不如氧强,胺的氢键不如醇的氢键强,因此,胺的沸点比具有相同相对分子质量的非极性化合物高,而比相对分子质量相同的醇的沸点低。一些胺的物理常数见表 17-1。

表 17-1 一些常见胺的名称与物理性质

化 合 物	普通命名法	IUPAC 命名法	熔点/ $^{\circ}\text{C}$	沸点/ $^{\circ}\text{C}$	溶解度 $\text{g} \cdot (100\text{g H}_2\text{O})^{-1}$
甲胺 CH_3NH_2	methylamine	methanamine	-92	-7.5	易溶
二甲胺 $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	dimethylamine	N-methylmethanamine	-96	7.5	易溶
三甲胺 $(\text{CH}_3)_3\text{N}$	trimethylamine	N,N-dimethylmethanamine	-117	3	91
乙胺 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$	ethylamine	ethanamine	-80	17	∞
二乙胺 $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{NH}$	diethylamine	N-ethylethanamine	-39	55	易溶
三乙胺 $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N}$	triethylamine	N,N-diethylethanamine	-115	89	14
正丙胺 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$	propylamine	propanamine	-83	48.7	∞

续表

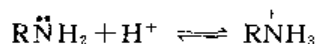
化 合 物	普通命名法	IUPAC 命名法	熔点/℃	沸点/℃	溶解度 g · (100g H ₂ O) ⁻¹
正丁胺 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	butylamine	butanamine	-50	77.8	易溶
环己胺 	cyclohexylamine	cyclohexanamine		134	微溶
乙二胺 $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	ethylenediamine	1,2-ethanediamine	8	117	溶
苯甲胺 	benzylamine	benzenemethanamine		185	∞
苯胺 	aniline	benzenamine	-6	184	3.7
N-甲苯胺 	N-methylaniline	N-methylbenzenamine	-57	196	很微溶
N,N-二甲苯胺 	N,N-dimethylaniline	N,N-dimethylbenzenamine	3	194	1.4
二苯胺 $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{NH}$	diphenylamine	N-phenylbenzenamine	53	302	不溶
三苯胺 $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{N}$	triphenylamine	N,N-diphenylbenzenamine	127	365	不溶
邻甲苯胺 	o-methylaniline	2-methylbenzenamine	28	200	1.7
间甲苯胺 	m-methylaniline	3-methylbenzenamine	-30	203	微溶
对甲苯胺 	p-methylaniline	4-methylbenzenamine	44	200	0.7
邻硝基苯胺 	o-nitroaniline	2-nitrobenzenamine	71	284	0.1
间硝基苯胺 	m-nitroaniline	3-nitrobenzenamine	114	307 分解	0.1
对硝基苯胺 	p-nitroaniline	4-nitrobenzenamine	148	332	0.05

胺 的 反 应

17.4 胺的成盐反应 四级铵盐的应用

17.4.1 胺的碱性

由于氨基的氮原子上有一对孤电子,易与质子结合,因此具有碱性。



当胺溶于水时,可与水中的质子作用,发生下列解离反应:

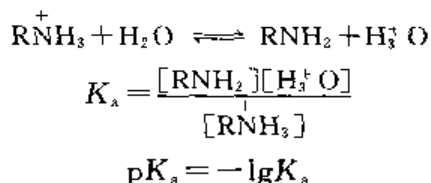


胺的水溶液的解离程度,可以反映胺与质子的结合能力,即胺的碱性强弱,因此可以用胺的水溶液的碱解离常数 K_b 或其对数的负值 $\text{p}K_b$ 来表示胺的碱性强度。由于使用稀的水溶液,水的浓度在此反应过程中可视为常数,所以胺的水溶液的碱解离常数可用未解离物质的总浓度去除胺离子浓度与氢氧离子浓度的乘积来表示:

$$K_b = \frac{[\text{R}\overset{+}{\text{N}}\text{H}_3][\text{OH}^-]}{[\text{RNH}_2]}$$

$$\text{p}K_b = -\lg K_b$$

碱的强度亦可用其共轭酸 $\text{R}\overset{+}{\text{N}}\text{H}_3$ 的酸解离常数 K_a 或其对数的负值来表示:



RNH_2 的碱解离常数 K_b 与 $\text{R}\overset{+}{\text{N}}\text{H}_3$ 的酸解离常数 K_a 之间的关系为

$$K_a \cdot K_b = K_w$$

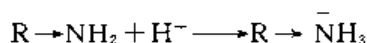
K_w 为水的离子积,在 25℃ 时为 1×10^{-14} ,如用 $\text{p}K_a$ 和 $\text{p}K_b$ 表示,则

$$\text{p}K_a + \text{p}K_b = 14$$

因此, K_b 值越大或 $\text{p}K_b$ 值越小,说明氮与质子结合能力越强,胺的碱性越强;而胺的共轭酸的 K_a 值越大或 $\text{p}K_a$ 值越小,则表明胺的碱性越弱。

1. 脂肪胺的碱性

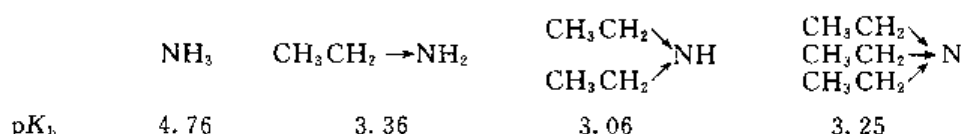
在脂肪胺中,由于烷基可以给电子,使形成的铵正离子正电荷分散而稳定:



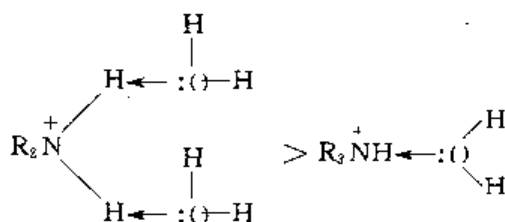
铵正离子越稳定,说明胺的碱性越强,故脂肪胺的碱性比氨强。胺中烷基越多,应该碱性越强,但发现在一级胺中引入第二个烷基,虽能进一步增强碱性,但所增大碱性的净的结果,不如引入第一个基团时大,而引入第三个烷基时,碱性却又下降,这可以从表 17-2 所列 pK_b 值中看出。

表 17-2 胺的碱性

胺	$pK_b(25^\circ C)$	共轭酸	$pK_a(25^\circ C)$
NH_3	4.76	$\overset{+}{N}H_4$	9.24
CH_3NH_2	3.38	$CH_3\overset{+}{N}H_3$	10.62
$(CH_3)_2NH$	3.27	$(CH_3)_2\overset{+}{N}H_2$	10.73
$(CH_3)_3N$	4.21	$(CH_3)_3\overset{+}{N}H$	9.79
$CH_3CH_2NH_2$	3.36	$CH_3CH_2\overset{+}{N}H_3$	10.64
$(CH_3CH_2)_2NH$	3.06	$(CH_3CH_2)_2\overset{+}{N}H_2$	10.94
$(CH_3CH_2)_3N$	3.25	$(CH_3CH_2)_3\overset{+}{N}H$	10.75
$C_6H_5NH_2$	9.40	$C_6H_5\overset{+}{N}H_3$	4.60
$(C_6H_5)_2NH$	13.8	$(C_6H_5)_2\overset{+}{N}H_2$	1.20
$C_6H_5NHCH_3$	9.6	$C_6H_5\overset{+}{N}H_2CH_3$	4.40
$C_6H_5N(CH_3)_2$	9.62	$C_6H_5\overset{+}{N}H(CH_3)_2$	4.38



这是因为脂肪胺在水中的碱性强度,不只取决于氮原子的负电性,同时还取决于与质子结合后的铵正离子是否容易溶剂化,胺的氮上的氢越多,则与水形成氢键的机会就越多,溶剂化的程度也就越大,那么铵正离子就比较稳定,胺的碱性也就越强。

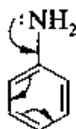


从诱导效应来看,胺的氮原子上烷基取代逐渐增多,碱性也就逐渐增强;而从溶剂化效应来看,烷基取代越多,则胺的氮原子上的氢就越少,溶剂化程度亦逐渐减少,碱性也就减弱。脂肪族一级、二级和三级胺碱性的强弱,是电子效应与溶剂化效应二者综合的结果。此外,空间位阻也有影响,如果胺中的烷基逐渐增大,占据的空间也大,使质子不易与氨基接近,因而三级胺的碱性降低。在不同溶剂中,三种胺的碱性强弱次序也可能不同,如在水中的碱性: $Bu_2NH > BuNH_2 > Bu_3N$;

而在氯苯中的碱性: $\text{Bu}_3\text{N} > \text{Bu}_2\text{NH} > \text{BuNH}_2$; 在苯中的碱性: $\text{Bu}_2\text{NH} > \text{Bu}_3\text{N} > \text{BuNH}_2$ 。因为在水中, 有形成氢键的溶剂化作用, 而氯苯与苯是不能形成氢键的溶剂。

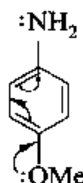
2. 芳香胺的碱性

芳香胺的碱性比氨弱, 这是因为氮上的孤电子与苯环的 π 电子互相作用, 形成一个均匀的共轭体系而变得稳定, 氮上的孤电子对部分地转向苯环, 从而减弱了质子化的能力。所以苯胺的碱性 ($\text{p}K_b = 9.40$) 比氨弱。



苯环上的其它取代基也会对苯胺的碱性产生影响。原则上, 给电子取代基将使相应苯胺衍生物的碱性增加, 而吸电子取代基将使苯环缺电子, 并使芳胺共轭酸的正离子变得不稳定, 而碱性减弱。

例如苯环上有 OH , OR , OCR , NH , NHR , NHCR 等基团, 这些基团既有吸电子诱导效应, 也有给电子共轭效应, 由于给电子共轭效应大于吸电子诱导效应, 总的结果是给电子, 因给电子共轭效应通过共轭体系交替传递, 能使邻、对位电子云密度增高, 因此这些取代基在邻、对位时使苯胺的碱性增强, 如



但间位主要是吸电子诱导效应, 所以取代基在间位时会使苯胺的碱性减弱。在邻位时, 由于取代基与氨基二者之间的空间位阻与形成氢键等原因, 也会对碱性有不同程度的影响。表 17-3 列出了各种取代苯胺的碱性。

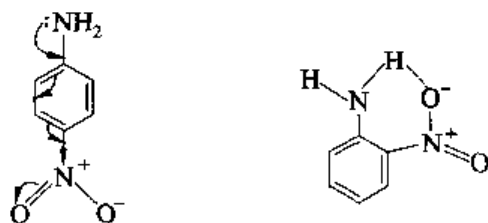
表 17-3 取代苯胺的碱性

取代基	$\text{p}K_b$		
	邻	间	对
H	9.40	9.40	9.40
OH	9.28	9.83	8.50
OMe	9.48	9.77	8.66
CH_3	9.56	9.28	8.90
NO_2	14.26	11.53	13.00
Cl	11.35	10.48	10.02

烷基有给电子的诱导效应与超共轭效应, 但这种效应对碱性的影响不是很大, 如间甲苯胺和对甲苯胺的碱性, 比苯胺略有增加, 而邻甲苯胺, 由于空间位阻, 碱性比苯胺还弱。

如果苯环有吸电子取代基如铵离子 ($-\text{NH}_3^+$)、硝基、磺酸基 ($-\text{SO}_3\text{H}$)、羧基及卤素等, 这类基团有的带正电荷, 有强的吸电子能力; 有的具有双键, 不但有吸电子的诱导效应, 而且有吸电子

共轭效应,结果使氨基氮上孤电子对通过苯环 π 电子体系转向取代基而减弱碱性,这种碱性减弱,是当两个基团处于邻位和对位时较为明显。

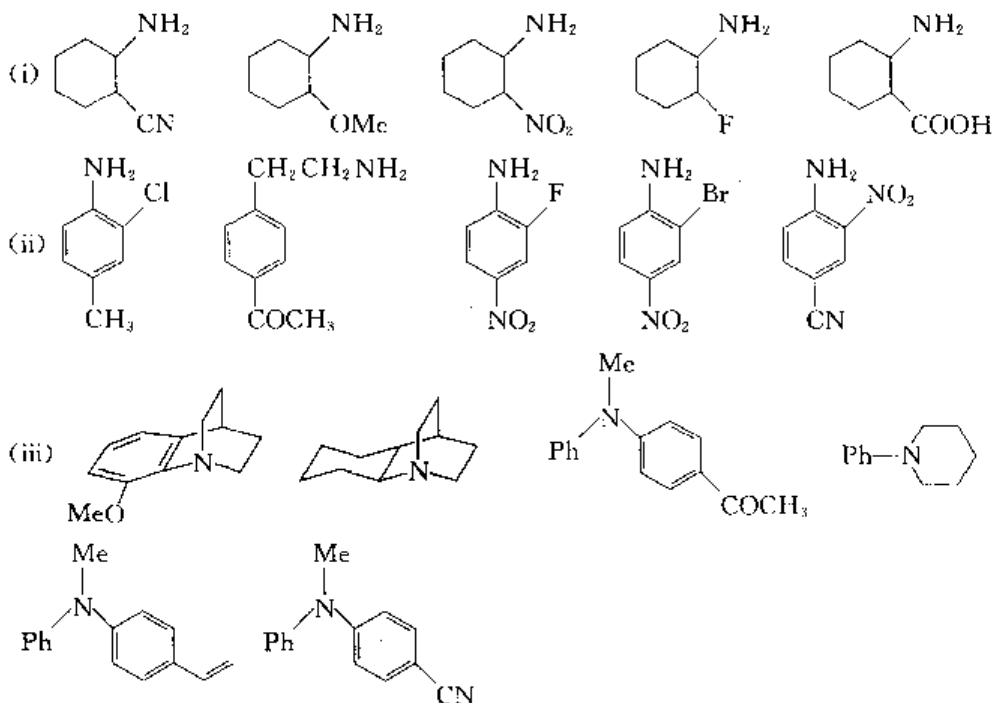


邻位因距离近,有明显的吸电子的诱导效应,同时由于空间位阻及形成氢键等原因,在邻位的取代基碱性降低更加明显。对位也可形成分子间的氢键,也使分子降低碱性。

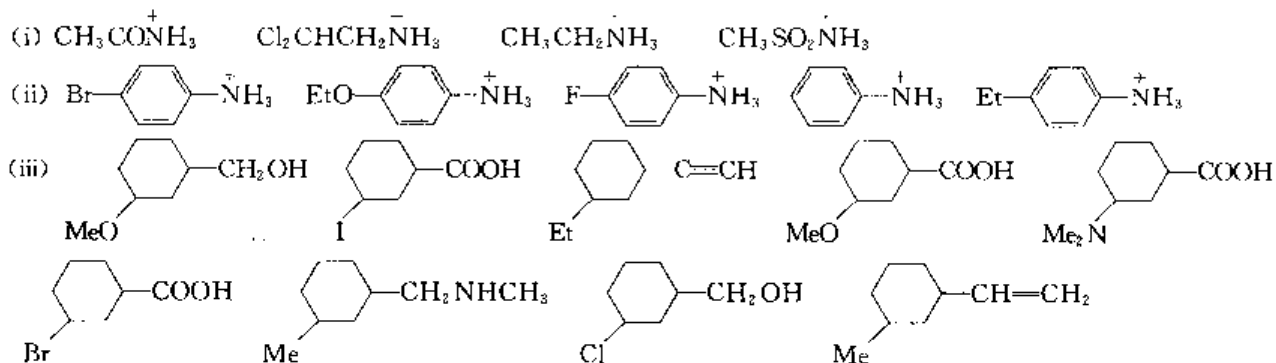
请比较 2,4,6-三硝基苯胺与苯胺的碱性强弱,并说明其原因。

请比较 *N,N*-二甲基-2,4,6-三硝基苯胺与苯胺的碱性强弱,并说明其原因。

将下列各组化合物按碱性从强到弱顺序编号:

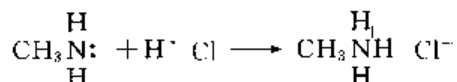


将下列各组化合物按酸性从强到弱顺序编号:



17.4.2 胺与酸的成盐反应

胺可以与盐酸、硫酸、硝酸、醋酸和草酸等酸成盐,也可以用碱将生成的盐转变为原来的胺。成盐时,氨基氮上的孤电子对与氢离子结合形成一个共价键,氮由三价变成铵盐正离子:



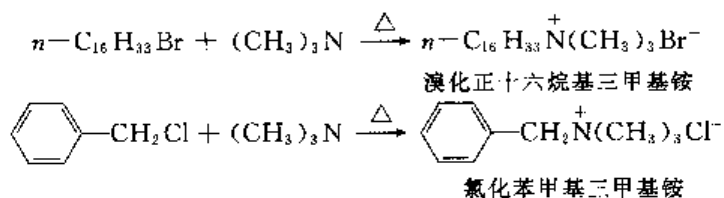
低级胺是有气味的气体或液体,在水中溶解度不大,高级胺是固体,部分地溶于水,大多溶于有机溶剂如乙酸、苯中。铵盐是离子化合物,固体、无味,它的无机酸盐在水中溶解度大,它的有机酸盐在水中溶解度较小,二者均不溶于非极性的有机溶剂。由于铵盐是弱碱形成的盐,一遇强碱即游离出胺来,因此常常利用这些性能,将胺与其它化合物分离。如欲将胺从一个中性化合物中分离出来,可用稀盐酸处理,胺与盐酸成盐并溶于稀盐酸中,而中性化合物不溶,将二者分开后,铵盐溶液用碱中和即可回收胺。

胺的盐酸盐或其它一些盐具有一定的熔点或分解点,可用于鉴定胺。一些有光学活性的天然有机碱,常常用于拆分一对消旋的有机酸。

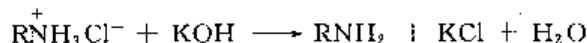
17.4.3 四级铵盐及其相转移催化作用

1. 四级铵盐

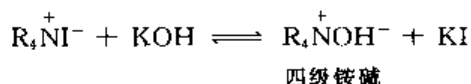
将三级胺与卤代烷加热,形成四级铵盐,也称季铵盐。



四级铵盐是具有离子性的物质,易溶于水,不溶于乙醚,熔点高,常常在熔点前分解,这些性质均与无机盐有类似之处。四级铵盐与一级、二级、三级胺的盐的不同之处是对碱的行为,一级、二级、三级胺的盐与碱作用,能将胺游离出来,如



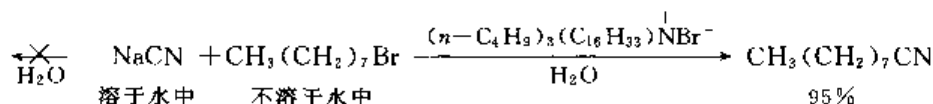
而四级铵盐与氢氧化钠或氢氧化钾作用,产生四级铵碱,成下列平衡体系:



很多具有实际用途的四级铵盐,四个烃基中有一个是长链的,它可以作为“肥皂”使用,称为翻转的肥皂,原因是普通的肥皂油溶部分是负离子,而四级铵盐肥皂油溶部分是正离子。四级铵盐的主要用途是作表面活性剂(surface-active agent),降低表面张力。

2. 相转移催化反应

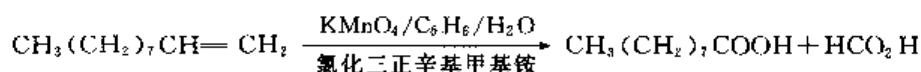
能把反应实体从一相转移到另一相的催化剂称为相转移催化剂(phase transfer catalyst)(参见 10.26.2)。在非均相的有机反应中,由于两种反应物处在互不相溶的不同的液相体系中,反应物只能在两相交界处接触,反应速率很慢,甚至难以发生,例如:



若在上述反应体系中加入 $(n-\text{C}_4\text{H}_9)_3(\text{C}_{16}\text{H}_{33})\text{NBr}^+$ 相转移催化剂,相转移催化剂能不断地将 CN^- 从水相运送到有机相,在有机相中, CN^- 不被溶剂包围,是裸露的,很容易与 RX 发生反应,得到高产率的 RCN 。然后,在反应中产生的 X^- 被相转移催化剂运送到水相。在上述过程中,相转移催化剂并没有损耗,只是重复地起“转送”负离子的作用。整个过程可参见 10.26.1。

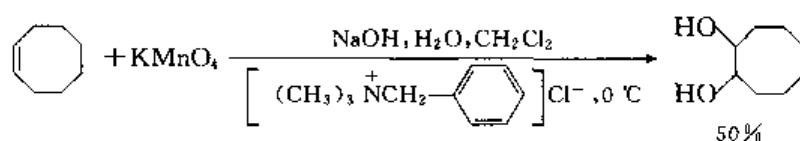
下面再列举几个相转移催化反应的实例。

1-癸烯的苯溶液和高锰酸钾水溶液在不加催化剂时不发生反应,但在相转移催化剂氯化三正辛基甲基铵的作用下,能顺利地发生反应形成正壬酸,产率 91%,产品纯度高达 98%,反应式如下:

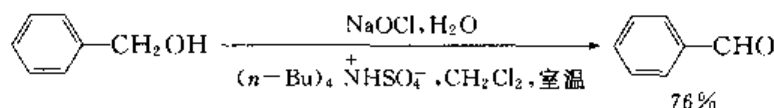


这是一个放热反应,通过控制滴加烯烃的速度,保持反应温度在 $40\sim 45^\circ\text{C}$,约需 1 h 即可完成反应。催化剂用量只需底物物质的量的 $1/20$ 。

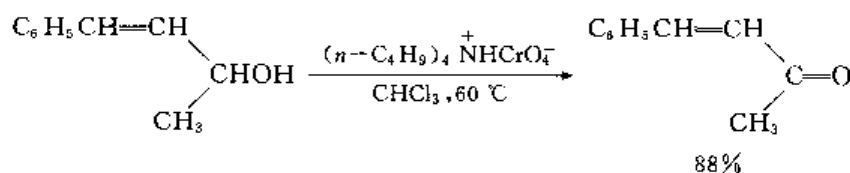
又如用高锰酸钾氧化烯烃成邻二醇的反应,因烯烃在高锰酸钾水溶液中不易溶解,若不加相转移催化剂,产率仅 7%;如果加少量相转移催化剂,反应很快进行,产率提高到 50%:



又如可用次氯酸钠(10%的水溶液)做氧化剂,再加相转移催化剂 $(n-\text{Bu})_4\text{N}^+\text{HSO}_4^-$,芳香醇可被氧化为醛或酮:

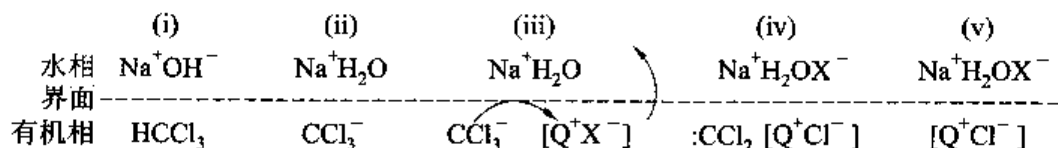


如将相转移催化剂氯化四正丁基铵在搅拌下加入铬酐的水溶液中,立刻有橘黄色沉淀物 $[(n-\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{N}^+\text{HCrO}_4^-]$ 出现,这种盐可溶于氯仿或二氯甲烷中与醇反应,将醇氧化成酮。

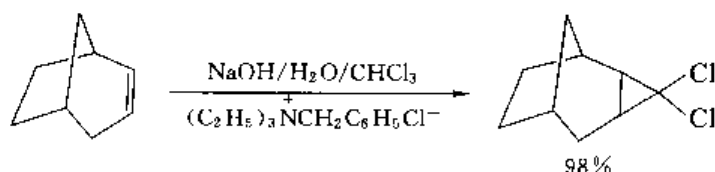


这相当于把二相反应分两步进行,使之成为均相,该氧化剂的特点是选择性高,含有碳碳重键的醇进行反应时,重键可不受影响。

在相转移催化剂作用下,浓 NaOH 水溶液和氯仿反应能产生二氯卡宾(dichlorocarbene),二氯卡宾是按下式所示的步骤生成的,式中的 Q^+X^- 代表四级铵盐:



首先,氯仿和氢氧化钠在界面处作用,生成犹如固定在界面处的双离子层(ii),然后,在有机相中的负离子被催化剂(如四级铵盐)正离子解脱,并在有机相中分解成二氯卡宾和氯化四级铵(见iv),生成的二氯卡宾可立即进行反应,例如与烯烃加成:



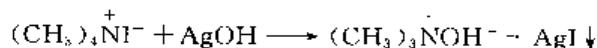
相转移催化反应还有很多,它们在提高产率、降低温度或缩短反应时间等方面比传统方法有明显优越性,而很受人们重视。

可用作相转移催化剂且催化效果好、应用范围广的化合物有:氯化三正辛基甲基铵、氯化四正丁基铵等。一般含 15~25 个碳原子的四级铵盐都可产生较好的催化作用。催化剂的负离子对催化效果也有影响,其中含硫酸氢根的负离子和氯离子的四级铵盐催化效果最好,因氯离子亲水性较强,硫酸氢根的负离子经碱中和成硫酸根的负离子能完全留在水溶液中,从而使正离子容易把反应所需的负离子带入有机相中。但四级铵盐在碱液中遇高温时,容易发生消除反应,宜改用高温时(大于 200 °C)仍很稳定的磷盐(四级磷盐也可用作相转移催化剂,如溴化三正辛基乙基磷,溴化正十六烷基三正丁基磷),或者采用稳定性更高的冠醚。

17.5 四级铵碱和 Hofmann 消除反应

1. 四级铵碱

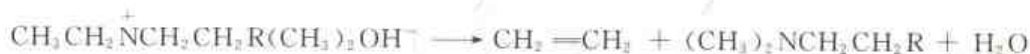
四级铵盐在强碱(KOH, NaOH)作用下产生四级铵碱(quaternary ammonium hydroxide),并与四级铵盐达成平衡。四级铵碱是与氢氧化钾、氢氧化钠相等的强碱。因此,这是一个平衡反应。如欲制取四级铵碱,常用湿的氧化银与四级铵盐反应,卤化银沉淀下来就移动了平衡:



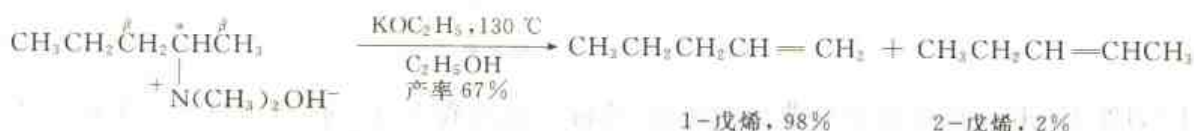
卤化银沉淀后过滤,滤液蒸干,得四级铵碱固体,它是易吸湿性的物质,类似氢氧化钾、氢氧化钠。

2. Hofmann 消除反应

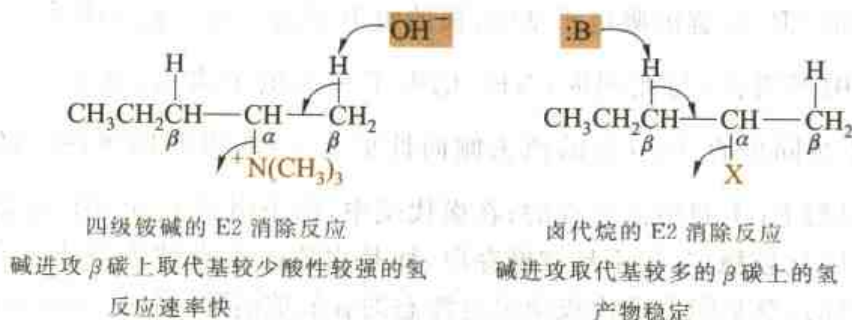
四级铵碱在加热条件下(100~200 °C)发生热分解生成烯烃的反应称为 Hofmann 消除反应。下面是几个典型的实例。



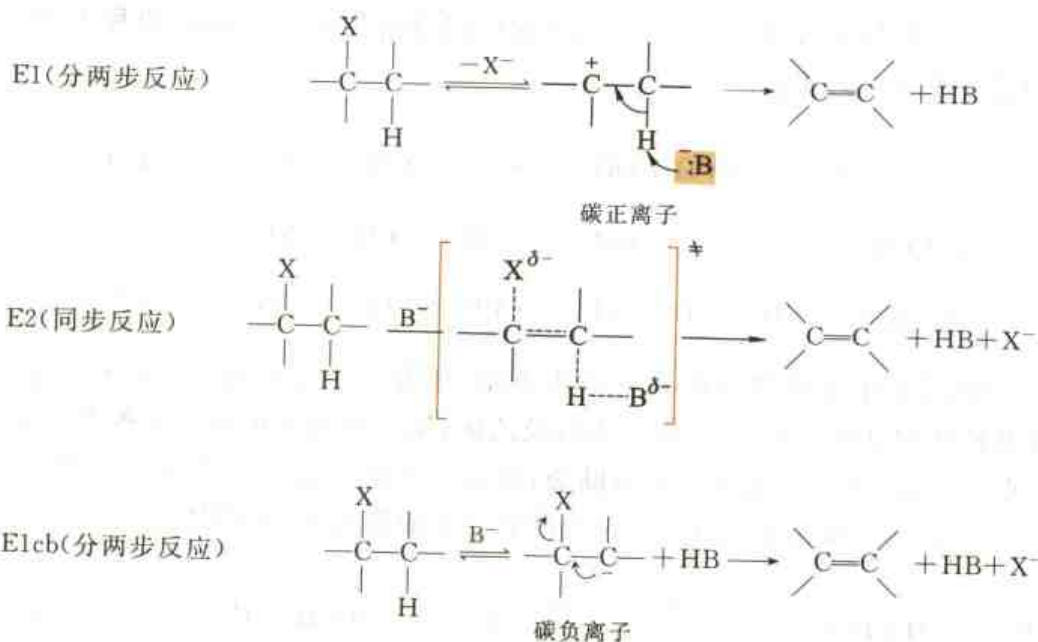
上述第一个例子说明如果四级铵碱三个为甲基,还有一个是乙基,加热分解时,主要是乙基的 C—N 键及乙基的 β 位氢断裂,生成三甲胺及乙烯;第二个例子说明如果没有乙基而有其它长链时,则主要是长链的 C—N 键及 β 位氢断裂;最后一个例子说明如果 N 上既有乙基又有长链时,则主要是乙基的 C—N 键及乙基的 β 位氢断裂。下面再来看一个实例:



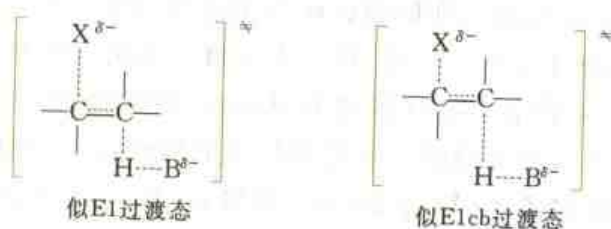
实验数据表明:当四级铵碱的一个基团上有两个 β 位的氢时,消除就有两种可能,主要被消除的是酸性较强的氢,也就是 β 碳上取代基较少的 β 氢, Hofmann A W 在总结了大量实验结果后,提出了一个规则,称为 Hofmann 规则:“在四级铵碱的消除反应中,较少烷基取代的 β 碳上的氢优先被消除,即 β 碳上氢的反应性为 $\text{CH}_3 > \text{RCH}_2 > \text{R}_2\text{CH}$ 。因此 β 碳上氢多的优先被消除。现在将符合 Hofmann 规则的这类消除反应统称为 Hofmann 消除反应。Hofmann 消除反应是在碱作用下的 E2 消除反应,主要得到双键碳上取代基较少的烯烃,在大多数卤代烷 E2 消除中,主要产物是双键碳上取代基较多的烯烃(符合 Zaitsev 规则)。Hofmann 消除与 Zaitsev 消除的情况正好相反,其原因是 Hofmann 消除是由反应物的诱导效应制约的,即碱进攻的 β 碳上取代基(给电子取代基)较少、电子云密度较小,因而是酸性较强的氢,这个氢位阻也小,易于被碱夺取而生成 Hofmann 消除产物,即形成双键碳上取代基较少的烯烃,这是由动力学控制的、反应速率控制的产物;而 Zaitsev 消除是由产物的共轭效应制约的,即产生双键碳上取代基较多的稳定的烯烃,这是由热力学控制的产物:



为什么同样是消除反应,有的符合 Hofmann 规则,有的符合 Zaitsev 规则呢? 在第六章中已经提到, β 消除反应有 E1、E2、E1cb 三种机理(参见 6.8~6.11)。

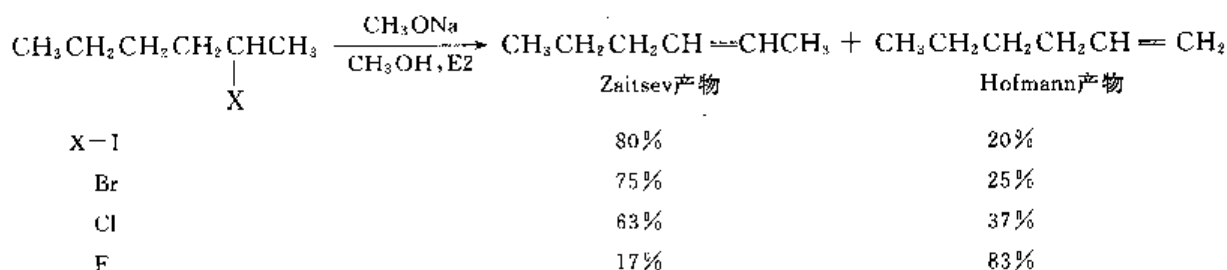


上述 E1, E2, E1cb 三种机理是最典型的机理, 实际上完全符合这三种典型机理的反应并不多, 而介于两种反应机理之间的反应是比较多的, 因此除上述三种典型机理外, 还有似 E1 (介于 E1 与 E2 之间, 仍属于 E2 机理)、似 E1cb (介于 E2 与 E1cb 之间, 仍属于 E2 机理) 等可变的 E2 过渡态机理。



如反应物中离去基团离去的倾向大, 试剂的碱性不强, 溶剂的极性大, 按似 E1 过渡态发生反应, 在上述的机理中, 用键的长短不同 (见虚线) 来表示基团离去的情况, 其中虚线长的表示离去倾向大; 如果离去基团的 β 或 α 碳上有吸电子基团, 而试剂的碱性强, 离去基团离去的倾向小, 在这种情况下按似 E1cb 过渡态发生反应。实际上在 E2 与似 E1、E2 与似 E1cb 之间没有一个严格的界线。在了解有可变的 E2 过渡态后, 现在再来看四级铵碱与卤代烷的消除反应有什么不同: 在四级铵碱中, 带正电荷的 NR_3^+ 是强的吸电子基团, 强的吸电子诱导效应使 β 碳上的氢具有酸性, 因此 β 氢易在强碱作用下离去, 与此同时, NR_3^+ 也带了一对电子离去, 这是 E2 消除反应, β 氢与 NR_3^+ 的离去基本上是同步的, 但 β 氢的离去倾向性更大一些, 因此四级铵碱的消除反应虽是 E2 反应, 实际上是以似 E1cb 过渡态完成的; 在卤代烷中, 由于卤原子与 NR_3^+ 比较是个较弱的吸电子基团, 周围 C—H 比较稳定, 较不易被碱夺取, 而是卤原子本身被排挤掉。因此当卤代烷有两个 β 碳并且均有氢时, 总是能形成比较稳定过渡态的 β 氢被消除, 得到 Zaitsev 消除产物, 即得到热力学控制的双键碳上取代基较多的烯烃。由此可见, 产生这两类可变的 E2 过渡态的根源在于基团的吸电子效应, 若基团是个强的吸电子基团, 影响周围的 C—H 键, 使 β 氢具有酸性易被碱夺取, 反应就符合 Hofmann 规则, 如果卤原子是氟原子, 它的吸电子能力与 NR_3^+ 接近, 因而

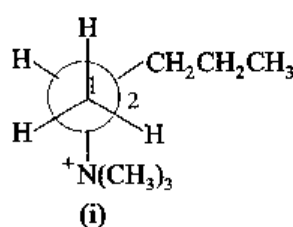
氟原子周围的碳上的氢原子酸性大,在碱作用下离去倾向比氟原子大,因此氟代烷主要发生 Hofmann 消除反应,如



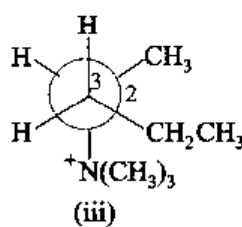
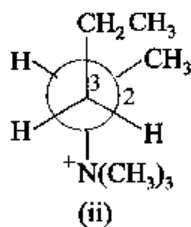
随着卤原子吸电子诱导效应的增加,主要产物由 Zaitsev 消除产物逐步地变为 Hofmann 消除产物。

此外, Hofmann 消除反应从构象分析也有利于得到 Hofmann 消除产物,如

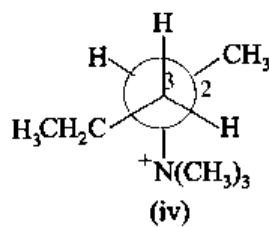
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{N}(\text{CH}_3)_3)\text{CH}_3$ 的 C(1)—C(2)与 C(2)—C(3)构象分析如下:



C(1)—C(2)构象

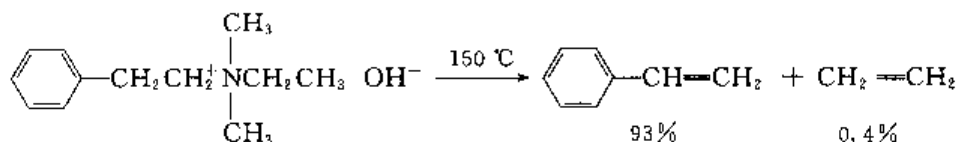


C(2)—C(3)构象

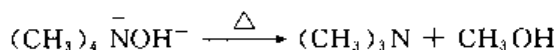


C(1)—C(2)构象(i)中,C(1)上三个氢均可与 $\text{N}(\text{CH}_3)_3$ 成对交叉构象进行反式消除,得 Hofmann 消除产物。在 C(2)—C(3)构象中,(ii)比较稳定,因为大的基团 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 与 $\text{N}(\text{CH}_3)_3$ 处于反式,但没有与 $\text{N}(\text{CH}_3)_3$ 处于反式的氢,(ii)不能发生消除反应,(iii)、(iv)中虽有与 $\text{N}(\text{CH}_3)_3$ 处于反式的氢,但 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 与 $\text{N}(\text{CH}_3)_3$ 处于邻交叉远不如(ii)稳定,按照平衡的 Boltzmann统计,(iii)、(iv)的构象不如(ii)多。因此从构象分析的观点来考虑,上述反应物也有利于形成 Hofmann 消除产物。

Hofmann 消除反应适用于 β 碳上的取代基是烷基,如 β 碳上有苯基、乙烯基、羰基等取代基,这些取代基由于共轭及吸电子等原因,使这个 β 碳上氢的酸性比未取代的 β 碳上的氢强,反应就不服从 Hofmann 规则。例如:

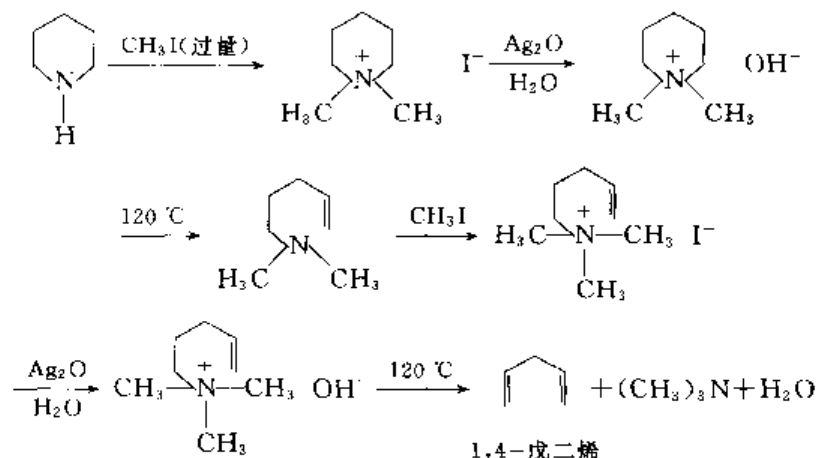


如果铵碱氮上四个烃基均为甲基,则热分解生成三甲胺及甲醇,即反应没有烯烃产生,不符合 Hofmann 反应的定义,但习惯上已将它看作是 Hofmann 反应的一个特例。

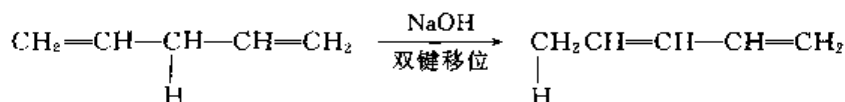


3. Hofmann 消除反应的应用

Hofmann 消除反应可用于胺的结构测定。用足够量的碘甲烷处理胺,胺氮原子上的氢被甲基逐个取代,最后,三级胺与碘甲烷形成四级铵盐,这个反应称为彻底甲基化反应。由于不同级胺的氮上氢的数目不一样,因此,氮上引入甲基的数目也不一样,一级胺上三个,二级胺上二个,三级胺上一个,从引入的甲基数即可判断原料是哪一级的胺。甲基化后的胺,用湿的氧化银处理,得四级铵碱,将干燥的四级铵碱加热分解,发生 Hofmann 消除,得到三级胺及烯。例如:



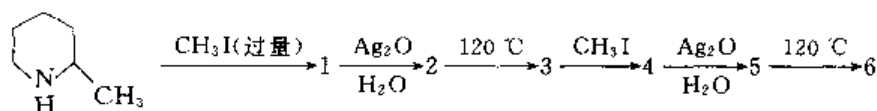
因为上例胺具有环状结构,因此首先产生有烯键的三级胺,再重复这些步骤,得三级胺及一个二烯化合物。根据所得烯烃的结构,可以推想原来胺的分子结构。这是早期在测定含氮杂环的分子结构时经常使用的一种手段。Hofmann 消除反应更重要的用处是可合成用一般方法不易合成的烯烃,如上面的 1,4-戊二烯,双键不处于共轭的位置,如果用其它方法合成,双键易移位,最后得双键处于共轭的双烯。1,4-戊二烯如用 NaOH 处理,双键移位,得 1,3-戊二烯:



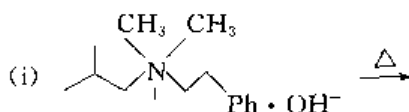
下列两个化合物互为同分异构体,同为彻底甲基化及 Hofmann 消除反应后的产物,请根据这两个产物推断原来胺的结构。

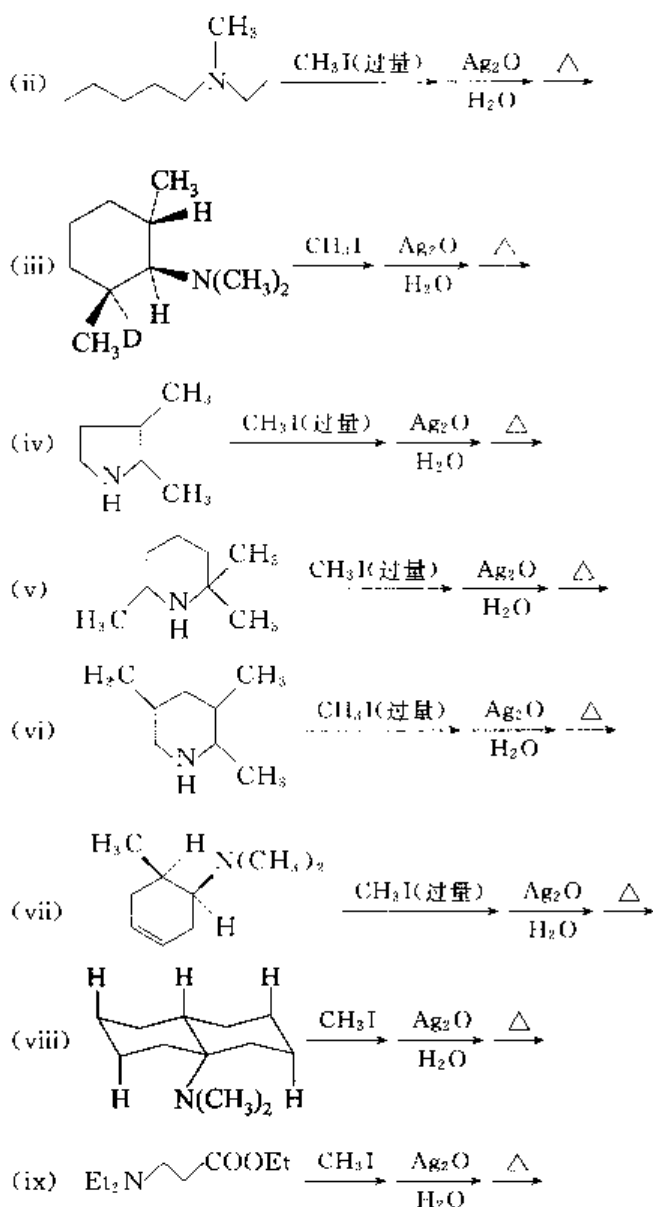


完成下列反应式,写出主要产物 1~6 的结构简式。



完成下列反应,写出主要产物。





17.6 胺的酰化 Hinsberg 反应

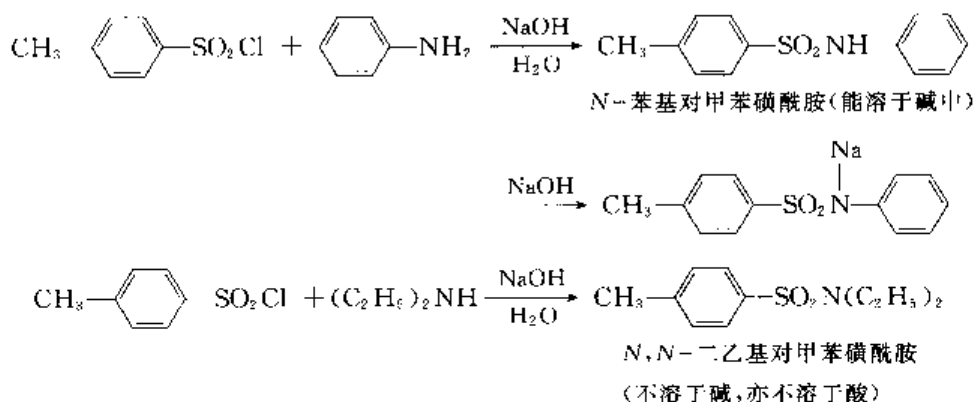
胺可用酰氯、酸酐酰化。磺酰氯,特别是苯磺酰氯及对甲苯磺酰氯,常用于一级胺及二级胺的磺酰化,如



一级胺、二级胺、三级胺的分离和鉴别

一级胺、二级胺、三级胺与磺酰氯的反应称为 Hinsberg(兴斯堡)反应。Hinsberg 反应可以

在碱性条件下进行,一级胺反应产生的磺酰胺,氮上还有一个氢,因受磺酰基影响,具有弱酸性,可以溶于碱成盐;二级胺形成的磺酰胺因氮上无氢,不溶于碱;三级胺虽然能与磺酰氯反应生成 $\text{RSO}_2\text{NR}_3\text{Cl}^+$, 但被水分解又回到原来的三级胺,因此可以认为不发生这个反应。不起 Hinsberg 反应的三级胺,可溶于酸,因此利用这个反应可区别一级胺、二级胺和三级胺。也可以利用生成的磺酰胺性质上的不同,用来分离与鉴定三类胺。

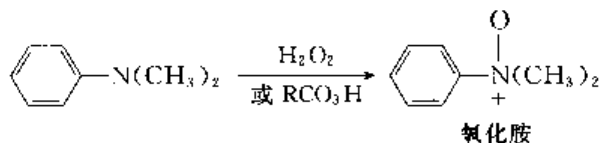


磺酰胺水解可得回原来的胺,但磺酰胺的水解速率比酰胺慢得多。

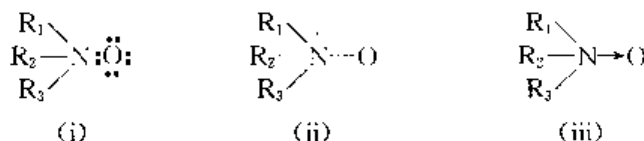
17.7 胺的氧化和 Cope 消除

1. 氧化胺

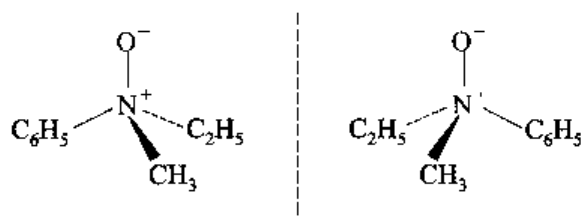
铵盐很稳定,但胺很容易氧化,特别是芳香胺,大多数氧化剂使胺氧化成焦油状的复杂物质,但是过氧化氢 (hydrogen peroxide)、过酸能使三级胺氧化为氧化胺 (amine oxide),例如 *N,N*-二甲苯胺与过氧化氢反应,先得氧化胺的水合物,将此水合物在真空中慢慢加热,产生无水氧化胺:



氧化胺的电子结构为(i),氮原子上的孤电子对与氧原子以配价键结合,因此常用构造式(ii)或(iii)表示:



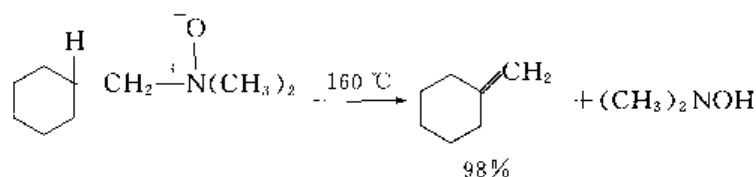
氧化胺具有四面体构型,氮在四面体中心,三个取代基与氧原子在四面体的四个顶端,当氮上的三个基团不同时,应具有一对有光活性的对映体。例如,下面这一对具有相反旋光方向的对映体已经拆分得到。



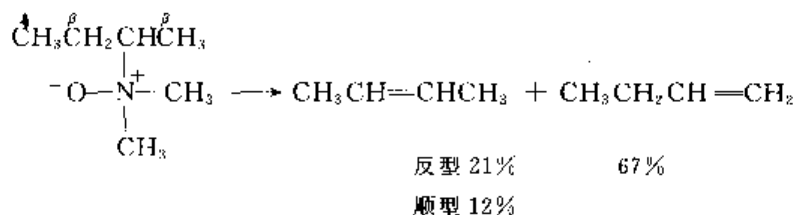
氧化胺的偶极矩较大,因此这类化合物极性大,熔点高,不溶于乙醚、苯,易溶于水。

2. Cope 消除

若氧化胺的 β 碳上有氢,当加热到 $150 \sim 200^\circ\text{C}$ 时会发生热分解,得羟胺及烯:

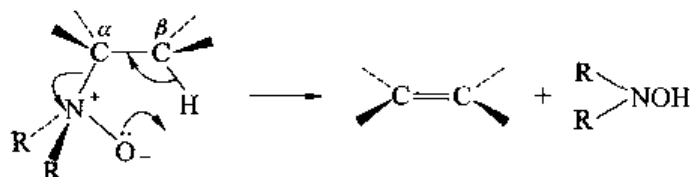


这个反应称为 Cope 消除反应,可用于烯烃的合成以及在化合物上除掉氮,当氧化胺的一个烃基上两个 β 位均有氢存在时,得到的是混合物,但以 Hofmann 产物为主。如得到的烯烃有顺反异构体时,一般以反型异构体为主。例如:



如氧化胺氮上有两个或三个烃基均有 β 位氢时,得混合物。

这个反应是 E2 顺式消除,反应时形成一个平面的五元环的过渡态,氧化胺的氧作为进攻的碱:

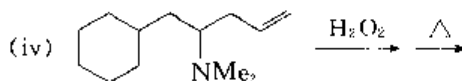
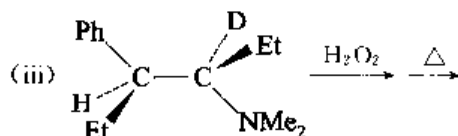
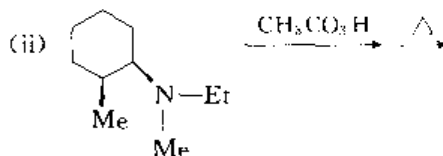
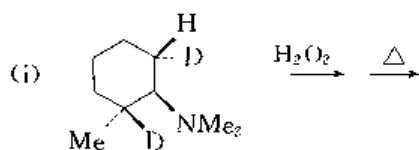


要产生这样的环状过渡态,氨基和 β 氢原子必须在同一侧,而且形成环时, α, β 碳原子上的原子或基团呈重叠型,这样的过渡态需要较高的活化能,形成后也很不稳定,易于进行消除反应。

三级胺的氧化和氧化胺的热消除可以在同一体系中完成,如以二甲亚砜或四氢呋喃为溶剂在室温就可进行反应。此反应条件温和、副反应少,反应过程中没有重排反应发生,因此得到的不是重排后的烯烃,可用于制备很多烯烃。

脂肪族一级胺被过氧化氢氧化成肟,二级胺氧化成羟胺,一级和二级芳香胺亦能氧化成羟胺、亚硝基物,但这些反应均非常复杂,产率低,在合成上用途不大。

完成下列反应,写出主要产物。

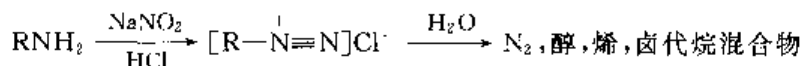


17.8 胺与亚硝酸的反应

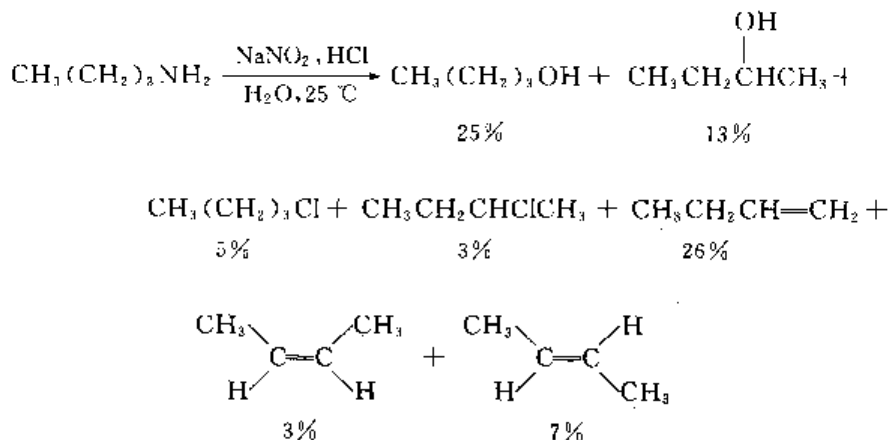
芳香胺与亚硝酸(nitrous acid)的反应将在 18.8 中介绍;本节主要讨论脂肪胺与亚硝酸的反应。

1. 一级脂肪胺与亚硝酸的反应

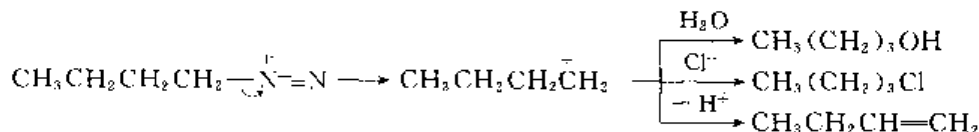
一级脂肪胺与亚硝酸反应形成重氮盐(diazonium salt),但脂肪胺的重氮盐非常不稳定,立即自发地分解并进行取代、重排、消除等一系列反应,最后得到氮气、醇、烯等复杂产物。其反应式为



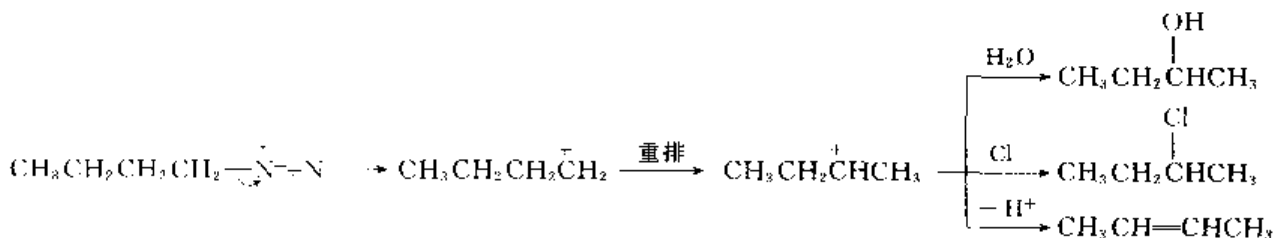
例如正丁胺与亚硝酸反应:



产生这样复杂的产物,是因为重氮盐可以通过几个途径发生反应。重氮盐失去氮形成碳正离子后,碳正离子可以与负离子结合生成取代产物,也可以失去一个质子生成消除产物。



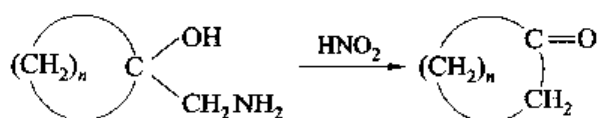
这个碳正离子还可以进行重排,重排后的碳正离子又可发生取代反应与消除反应:



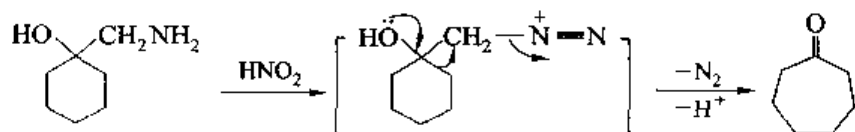
取代反应、消除反应和重排反应之间会进行竞争,但是这些反应的活化能差别很小,故几个反应可以同时进行,使反应体系中的产物比较复杂。

一级脂肪胺与亚硝酸反应释放的氮是定量的,因此该反应可用来测定一级氨基的含量。

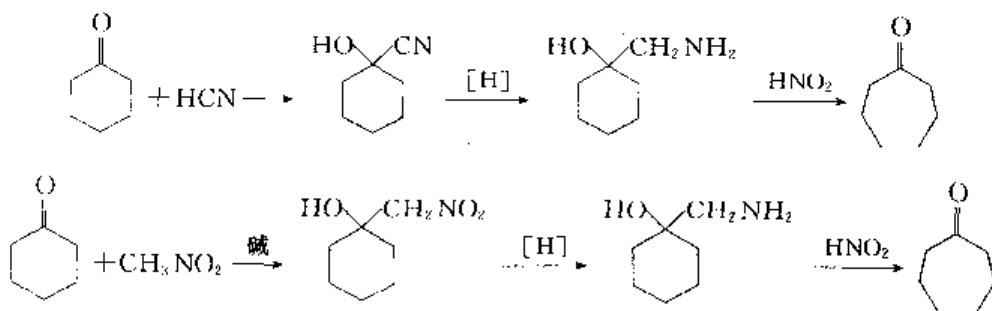
在一级脂肪胺中,一个比较有制备价值的反应为 Tiffeneau(蒂芬欧)-Demjanov(捷姆扬诺夫)的环扩大的重排反应,这是 1-氨基环烷醇与亚硝酸反应,得到环上增加一个碳的环酮的反应。



扩环一步的反应机理如下所示:



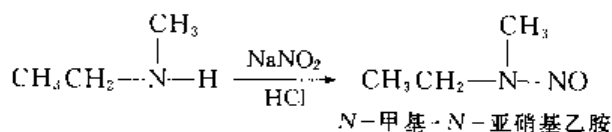
1-氨基甲基环烷醇可以从酮制备,因此这是从低级环酮合成高级环酮(增加一个碳)的方法。



上述方法适用于制 $\text{C}_3 \sim \text{C}_9$ 环,最有用的是制 C_5 、 C_6 、 C_7 的环酮。

2. 二级脂肪胺与亚硝酸的反应

二级脂肪胺与亚硝酸反应得 *N*-亚硝基二级胺:



这种反应生成的产物是中性的黄色油状或固体的 *N*-亚硝基二级胺,这类产物的氮上没有

可供转移的氢,因此产物是稳定的。此反应可以用来鉴别二级胺,即反应后得到黄色油状液体或固体,即可认为是二级胺。 N -亚硝基二级胺,可用还原方法(如 $\text{SnCl}_2 + \text{HCl}$ 等)将亚硝基除掉,仍得二级胺,所以这也是二级胺的提纯方法。

3. 三级脂肪胺与亚硝酸的反应

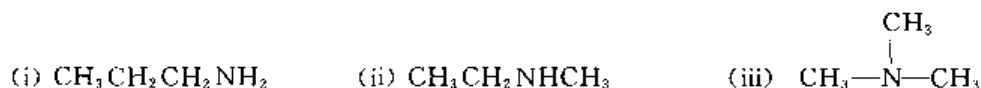
三级脂肪胺的氮上没有氢,因此在氮上不能发生亚硝化作用。

三级脂肪胺可以与亚硝酸形成一个不稳定的盐:

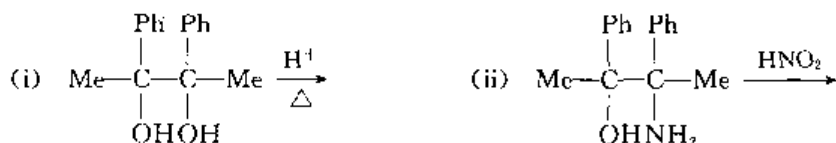


中和时又被分解。

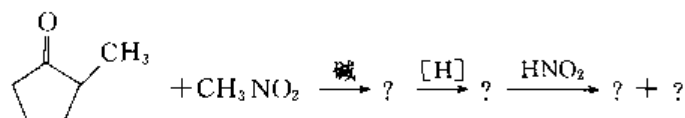
用亚硝酸为试剂和采用实验的方法鉴别下列三种胺(写出相应的反应方程式和描述实验现象)。



完成下面两个反应,写出相应的反应机理并讨论反应的异同点。



完成下面的反应式,写出中间产物和最终产物。



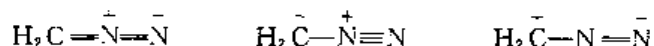
17.9 重氮甲烷

脂肪族重氮化合物的通式为 R_2CN_2 ,其中最重要的是重氮甲烷(diazomethane),它的分子式是 CH_2N_2 。

重氮甲烷是一个黄色有毒的气体(熔点 -145°C ,沸点 -23°C),具有爆炸性(200°C 爆炸),因此在制备及使用它时,要特别注意安全。它能溶于乙醚,并且比较安定,一般均使用它的乙醚溶液。

1. 重氮甲烷的结构

重氮甲烷的结构比较特别,根据物理方法测量,它是一个线形分子,但是没有一个结构式能比较圆满地表示它的结构:



上面写的几种结构式,都应有较强的极性,但实际测量的结果表明,这类化合物的偶极矩不太高,这可能是因为重氮甲烷的分子内一个碳原子和两个氮原子上的 p 电子互相重叠形成了三原子四电子的大 π 键,因此引起了键的平均化,如图 17-5 所示。

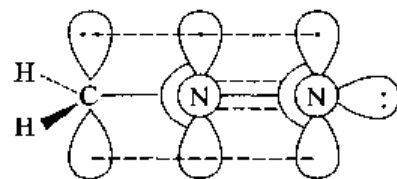
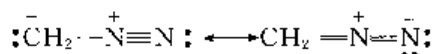


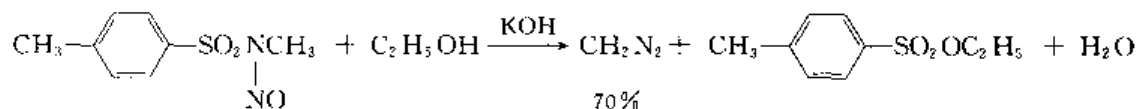
图 17-5 重氮甲烷的结构

共振论则用下列两个极限式来表示重氮甲烷的结构:

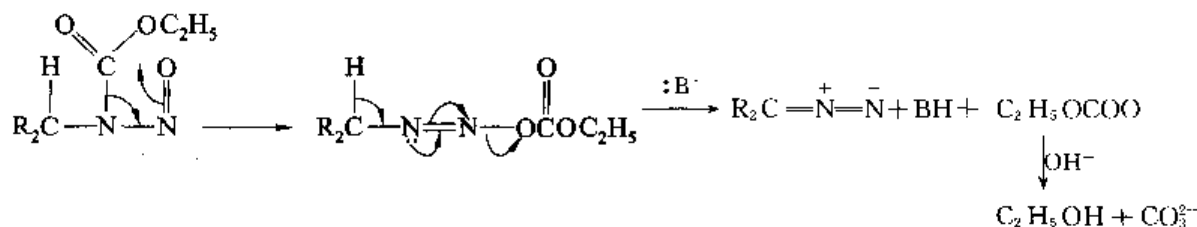


2. 重氮甲烷的制备

最常用而又非常方便的制备重氮甲烷方法是:使 *N*-甲基-*N*-亚硝基对甲苯磺酰胺在碱作用下分解:



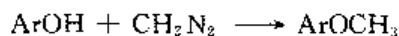
如上式中氮上的甲基换成其它烃基,则得到其它重氮化合物。 $\text{CH}_3 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{SO}_2 -$ 部分也可由 $-\text{COOR}$ 等代替,如



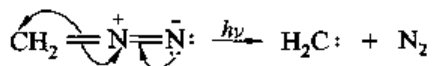
3. 重氮甲烷的反应

重氮甲烷非常活泼,能够发生多种类型的反应,是有机合成的重要试剂,下面讨论它的一些重要反应。

(1) 与酸性化合物反应 重氮甲烷是一个很重要的甲基化试剂,可以与酸反应形成甲酯,与酚、 β -二酮和 β 酮酯的烯醇等反应能形成甲醚,如

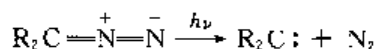


(2) 形成卡宾的反应 重氮甲烷受光的作用分解成最简单的卡宾——亚甲基卡宾(methylene carbene):



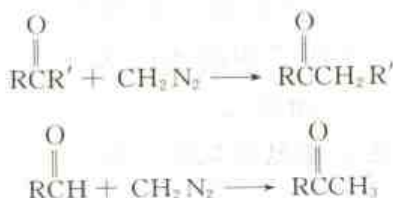
亚甲基卡宾

重氮甲烷的衍生物能形成有取代基的卡宾:

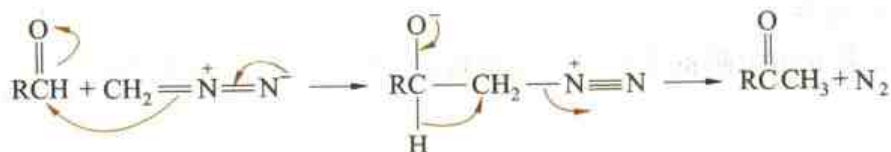


关于卡宾的结构、制备和反应参见 8.9。烯酮在光作用下也能分解产生亚甲基卡宾(参见 14.8.3)。

(3) 与醛、酮的反应 重氮甲烷与醛、酮反应能得到比原醛、酮多一个碳原子的酮：

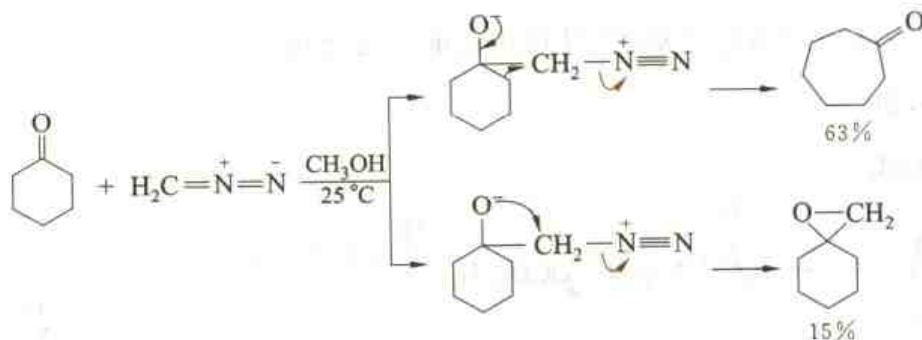


反应过程是首先由重氮甲烷与羰基发生亲核加成, 然后发生基团转移:

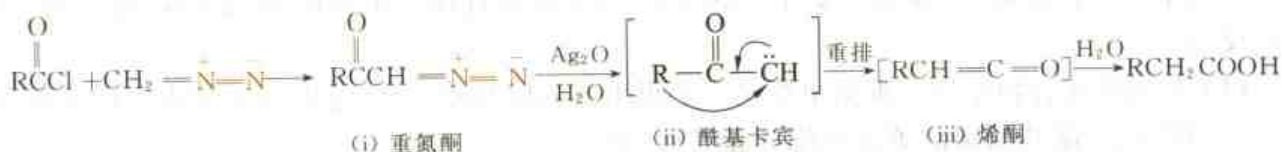


基团转移顺序为: $\text{H} > \text{CH}_3 > \text{RCH}_2 > \text{R}_2\text{CH} > \text{R}_3\text{C}$ 。

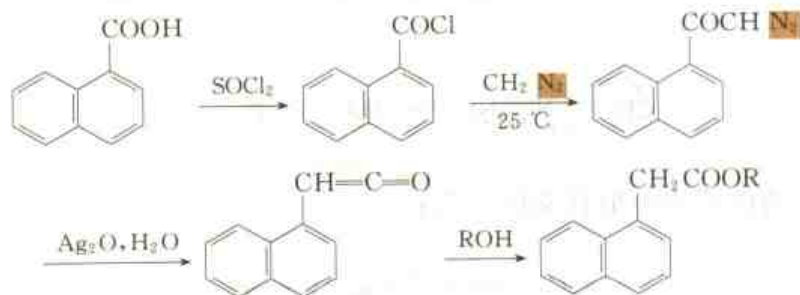
此反应可用于环酮的扩大, 同时有副产物环氧化合物产生。例如:



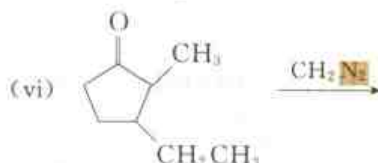
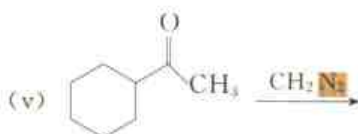
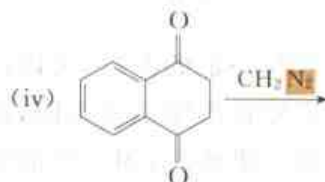
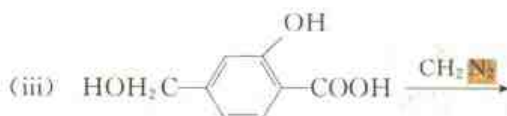
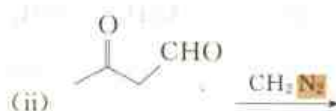
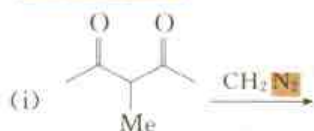
(4) 与酰氯的反应 重氮甲烷与酰氯反应首先形成重氮酮(i), (i)在氧化银催化下与水共热, 得到酰基卡宾(acyl carbene)(ii), (ii)发生重排得烯酮(iii), (iii)与水反应产生酸:



如果最后一步用醇或氨(胺)代替水, 则得酯或酰胺。此反应称 Arndt(阿恩特)-Eistert(艾司特)反应, 其中(ii)重排反应是这个反应的关键一步。例如:



习题 17-13 完成下列反应, 写出主要产物:



习题 17-14 从指定原料出发, 用必要的试剂合成:

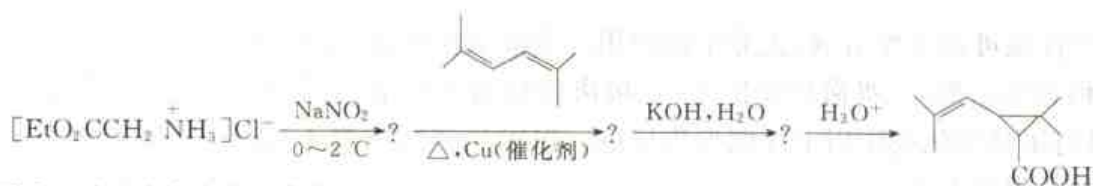
(i) 从丁二酸酐合成戊二酸二乙酯

(ii) 从环己基甲酸合成环己基乙酸

(iii) 从 1-环己基-1-丙醇合成 1-环己基-1-丁酮

(iv) 从环己基甲醛合成环己基乙酮

习题 17-15 (i) 完成下面的反应式:



(ii) 写出上述反应中所有化合物的名称

(iii) 写出上述每一步反应的反应类别

胺的制备

17.10 氨或胺的烷基化

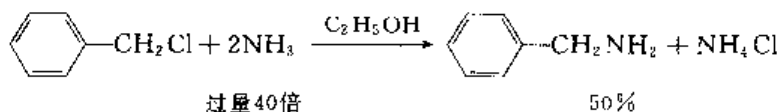
卤代烷与氨或胺的反应, 称为 Hofmann 烷基化反应(alkylation)。氨的氮上有一对孤电子, 容易对卤代烷发生亲核的取代反应, 反应是按 S_N2 机理进行的, 开始反应时, 卤代烷与氨生成一级铵盐:



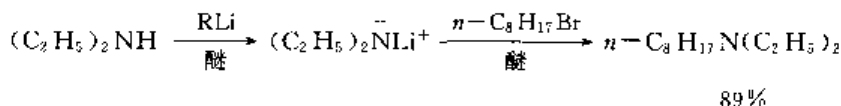
产生的铵盐与氨形成平衡, 质子转移, 得一定量的一级胺。一级胺的氮上仍有孤电子对, 其亲核性通常较氨的氮更强, 继续与卤代烷反应, 生成二级胺, 一般的二级胺的亲核性较一级胺更强, 可

$$\begin{array}{ll} \text{RNH}_3^+ + \text{NH}_3 \rightleftharpoons \text{RNH}_2 + \overset{+}{\text{N}}\text{H}_4 & \text{RNH}_2 + \text{RX} \longrightarrow \text{R}_2\overset{+}{\text{N}}\text{H}_2 + \text{X}^- \\ \text{R}_2\overset{+}{\text{N}}\text{H}_2 + \text{NH}_3 \rightleftharpoons \text{R}_2\text{NH} + \overset{+}{\text{N}}\text{H}_4 & \text{R}_2\text{NH} + \text{RX} \longrightarrow \text{R}_3\overset{+}{\text{N}}\text{H} + \text{X}^- \\ \text{R}_3\overset{+}{\text{N}}\text{H} + \text{NH}_3 \rightleftharpoons \text{R}_3\text{N} + \overset{+}{\text{N}}\text{H}_4 & \text{R}_3\text{N} + \text{RX} \longrightarrow \text{R}_4\overset{+}{\text{N}} + \text{X}^- \end{array}$$
$$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\underset{\text{Br}}{\text{CHCOOH}} + 2\text{NH}_3 \xrightarrow{\text{过量}} \text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\underset{\text{NH}_2}{\text{CHCOOH}} + \text{NH}_4\text{Br}$$

62%~67%

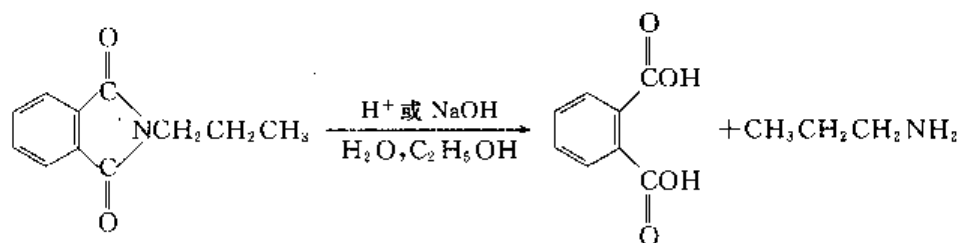


如用二级胺的锂盐,提高了胺中氮原子的亲核性,进行烷基化反应可以得到较多的三级胺:

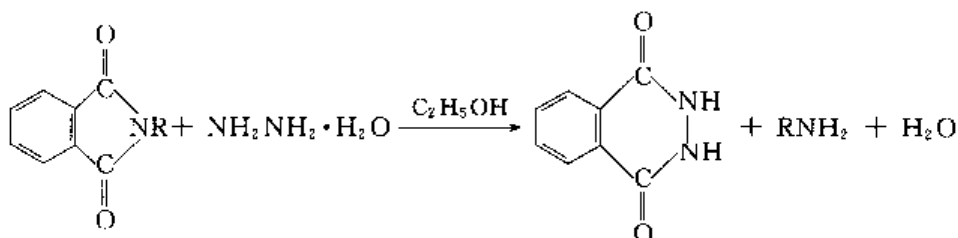


17.11 Gabriel 合成法

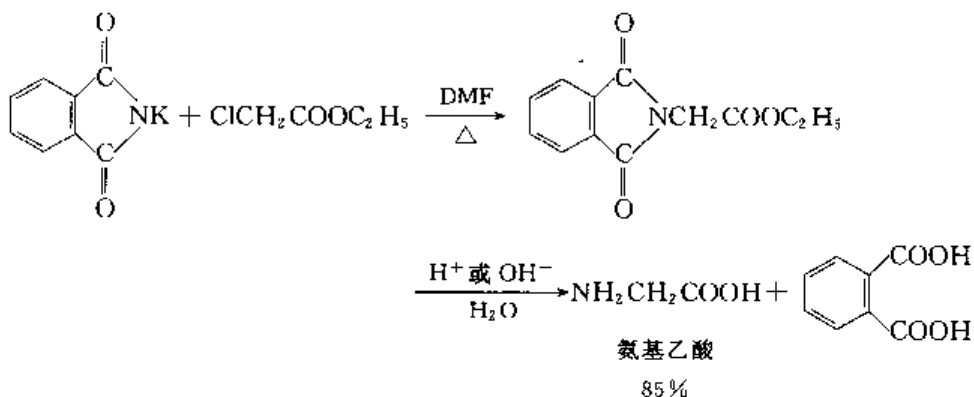
$$\text{C}_6\text{H}_4(\text{CO})_2\text{O} + \text{NH}_3 \xrightarrow{\Delta} \text{C}_6\text{H}_4(\text{CO})_2\text{NH} \xrightarrow[\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}]{\text{KOH}} \text{C}_6\text{H}_4(\text{CO})_2\text{N}^- \text{K}^+ \xrightarrow[\text{二甲基甲酰胺}]{\text{Br}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3}$$



反应时,最好的溶剂为二甲基甲酰胺,在稍低的温度就能进行反应。应用该法时,因为邻苯二甲酰亚胺的氮上只有一个氢原子,只能引入一个烷基。所以, Gabriel 合成法是制备纯净的一级胺的一种好方法。有些情况下水解很困难,可以用肼解代替:



有些氨基酸是用此法制得的,纯度很高,产率也好:



上式中如直接用 α -卤代酸,则羧酸与邻苯二甲酰亚胺的钾盐发生反应,生成 α -卤代酸盐,因此羧基用酯的形式保护起来,以避免发生酸碱反应,待 α -卤代酸酯烷基化后,水解酰胺键时,由于酯比酰胺易水解,羧基也就游离出来。

邻苯二甲酰亚胺钾盐与卤代烷反应是 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应,如与卤原子连接的碳为手性碳原子,反应时构型发生翻转。

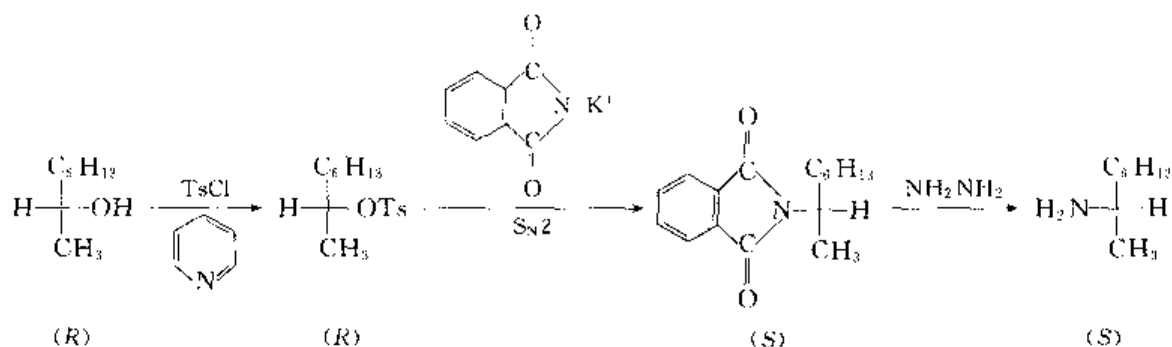
17. 12 用醇制备

用醇与氨在催化剂作用下加热、加压可合成胺,但这种胺是一级、二级、三级胺的混合物,如



工业上甲胺、二甲胺、三甲胺及其它较低级的胺均用此法合成,然后通过蒸馏,加以分离。

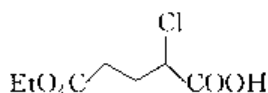
醇与磺酰氯反应形成磺酸酯。磺酸基是一个好的离去基团。磺酸酯与邻苯二甲酰亚胺钾盐反应,然后肼解,总的结果是使醇转为胺,如原醇羟基所连接的碳具有手性,则构型翻转。如



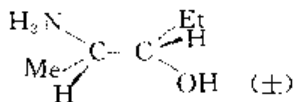
请用两种不同的方法来完成下列转换。



用戊二酸酐为起始原料,合成



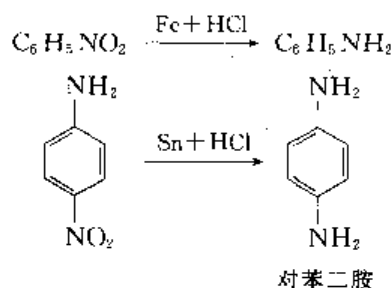
用丙炔和溴乙烷为起始原料合成



17.13 含氮化合物的还原

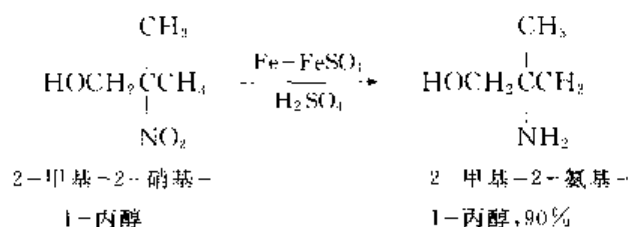
硝基化合物、腈、酰胺和肟可以通过催化氢化或化学还原的方法还原为胺。一级、二级和三级酰胺可用氢化铝锂还原为相应的一级、二级和三级胺。腈和酰胺的还原参见 14.5.1, 14.5.2。

硝基化合物的还原是制备芳香一级胺的方法。可以用化学方法将硝基还原为氨基,常用的还原试剂是金属加酸,金属可用铁、锌或锡,酸可用盐酸、硫酸或醋酸等,其中以铁屑、盐酸最便宜,工业上大量应用。但此法需要处理在反应中产生的大量废液、废渣,否则会造成环境污染。实验室常用锡和盐酸来还原。

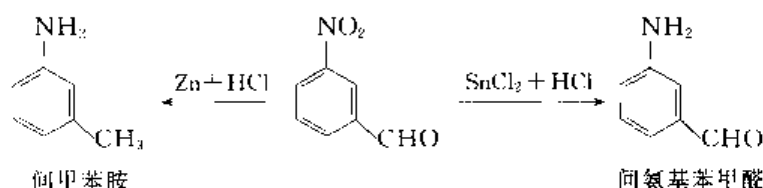


用铁粉和硫酸亚铁(ferrous sulfate)作还原剂,在酸性介质中还原脂肪族硝基化合物,是比

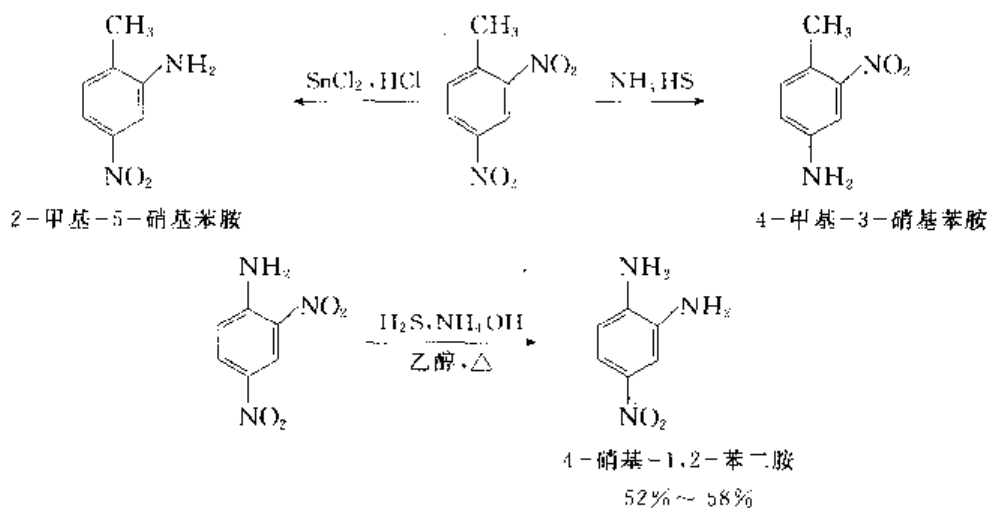
较好的制备脂肪胺的方法:



在下面的反应中,用氯化亚锡作还原剂,可避免醛的还原,但用锌和酸作还原剂,醛也被还原为甲基:

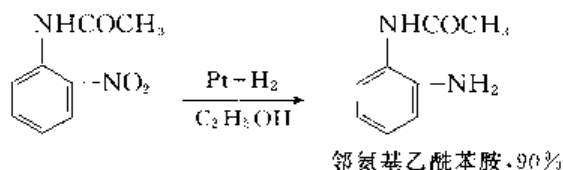


另一类还原试剂是硫化铵($\text{H}_2\text{S} + \text{NH}_4\text{OH}$) (ammonium sulfide)、硫氢化钠(NaHS) (sodium hydrosulfide)、硫化钠(Na_2S) (sodium sulfide)等,它们的特点是用计算量的试剂可以将二硝基化合物选择性还原,如果试剂过量,则继续反应:

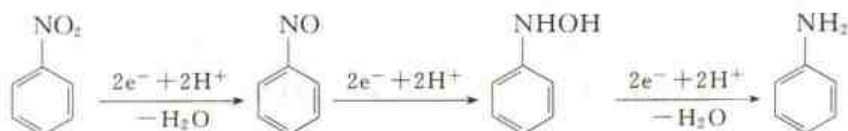


在上述部分还原的反应中,到底首先选择哪一个硝基还原,还无法预测,反应式中的产物是通过实验得到的结果。

用催化氢化法还原硝基对环境污染少,常用的催化剂为 Ni, Pt, Pd 等,其中工业上常用兰尼镍或铜在加压下氢化,反应在中性条件进行。因此对酸性或碱性条件敏感的化合物,可用此法还原。

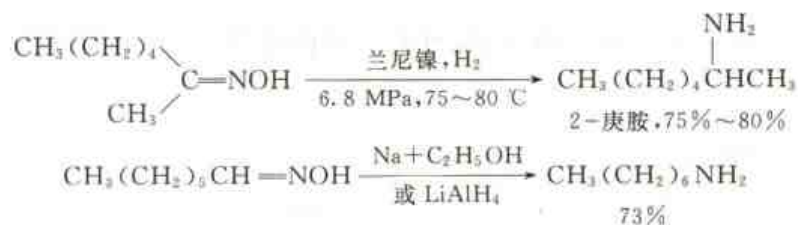


硝基化合物在酸性条件下反应,经过下列几步还原为一级胺,但不能将中间物分离出来:

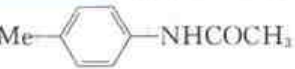
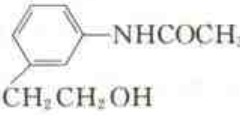
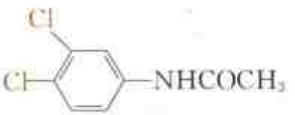
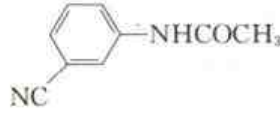



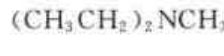


在中性介质中很容易停留在羟胺一步(参见 18.3.1)。

肟可用催化氢化法还原,也可以用钠和乙醇或氢化铝锂来还原,例如:

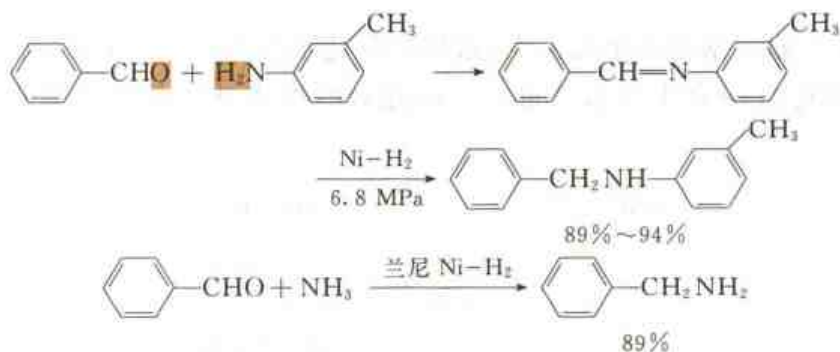


习题 17-19 用苯、环己烷、不超过四个碳的有机物和适当的无机试剂为原料合成下列化合物。

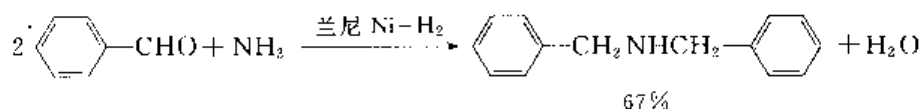
- (i)  (ii) 
- (iii)  (iv) 
- (v)  (vi) 
- (vii)  (viii) 

17.14 醛、酮的还原氨(胺)化

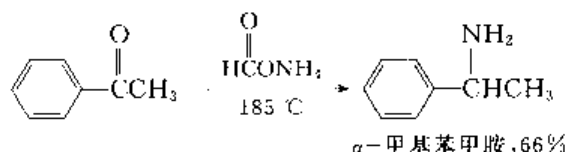
氨或胺可以与醛或酮缩合,得亚胺,如存在氢及催化剂或氢化试剂,立即还原为相应的一级、二级或三级胺,这个方法称还原氨(胺)化(或称胺的烷基化)。例如:



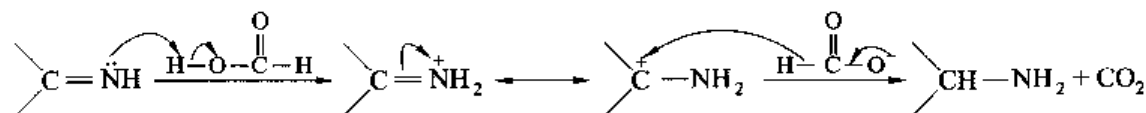
产物一级胺还可与原料羰基化合物进行缩合反应,如果用 2 mol 羰基化合物与 1 mol 氨反应,可以形成对称的二级胺,这也是二级胺的一种合成方法:



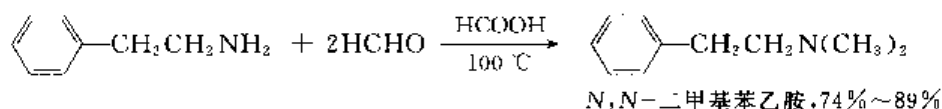
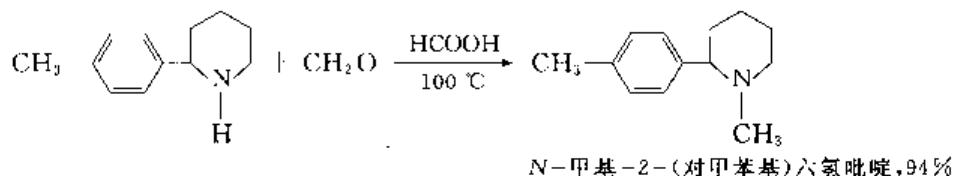
醛或酮在高温下与甲酸铵反应得一级胺,这个反应称为 Leuckart(刘卡特)反应。例如:



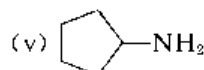
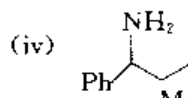
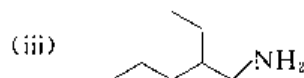
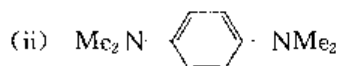
首先甲酸铵受热分解为氨和甲酸,氨和醛或酮反应生成亚胺,甲酸作为还原剂先提供一个正氢再提供一个负氢将亚胺还原成胺。这一步的过程如下所示:



上述反应也可以在过量甲酸的存在下,利用甲醛与一级胺或二级胺反应生成甲基化的三级胺,反应条件比较温和,甲醛在反应中可以当作一个甲基化试剂,此反应称为 Eschweiler(埃斯韦勒)-Clarke(克拉克)甲基化反应。例如:



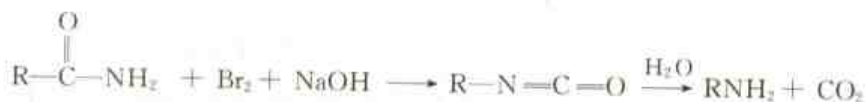
从苯、不超过五个碳的有机物及其它必要试剂通过还原氨化方法合成：



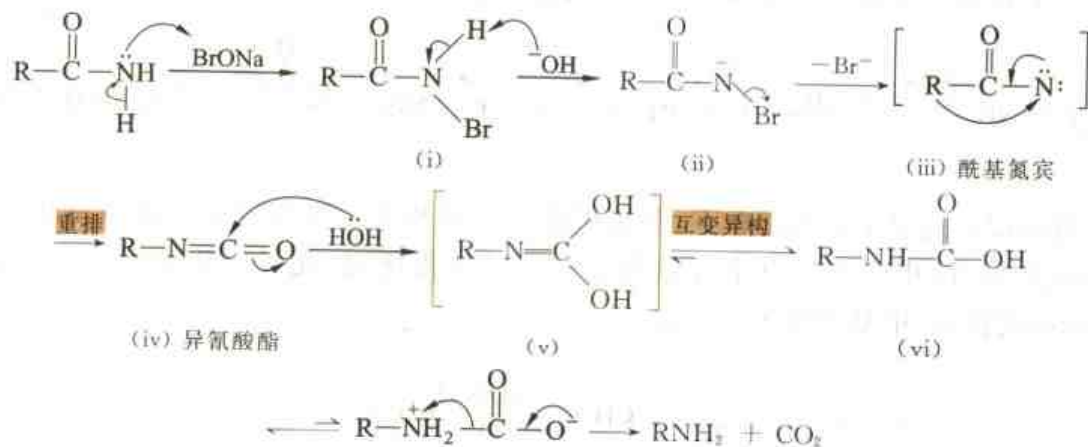
17.15 从羧酸及其衍生物制胺

1. Hofmann 重排反应

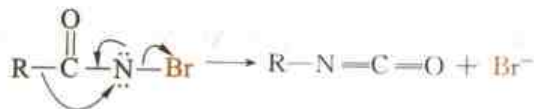
酰胺与次卤酸盐(工业上常用 NaOCl , 实验室中常用 NaOBr) 的碱溶液(或卤素的氢氧化钠溶液)作用时, 放出二氧化碳, 生成比酰胺少一个碳原子的一级胺的反应称为 Hofmann 重排反应, 也称 Hofmann 降解反应。



反应机理如下:



首先形成 N -溴代酰胺(i)(如无碱存在, 可以分离出来), (i)的氮上有两个吸电子基团溴和酰基, 因此(i)氮上的氢具有酸性, 用碱处理, 失去质子得到(ii), (ii)中卤负离子离开, 得(iii), (iii)称为酰基氮宾 $[\text{R}-\ddot{\text{N}}:]$ 称为氮宾, 或称乃春, 由英文名 nitrene 音译而来, 氮宾中烷基换成酰基, 称酰基氮宾(acyl nitrene), 氮宾与酰基氮宾的氮原子上只有六个电子, 两者均是反应过程中的活性中间体, 只能瞬时存在, 与卡宾类似, 有高度的反应性, 随即烷基转移到氮上, 形成异氰酸酯(isocyanate)(iv)。通常认为卤负离子的离去和烷基的重排是同时发生的, R 提供了邻基参与效应。

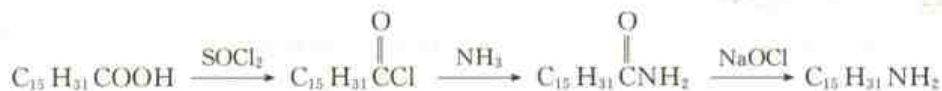


异氰酸酯很易水解, 通过水与羰基的亲核加成、质子转移, 互变异构、分子内成盐和脱羧得到一级胺。只有一级酰胺才能发生 Hofmann 重排。如果酰胺的 α 碳是手性碳, 反应后手性碳的构型保持不变。

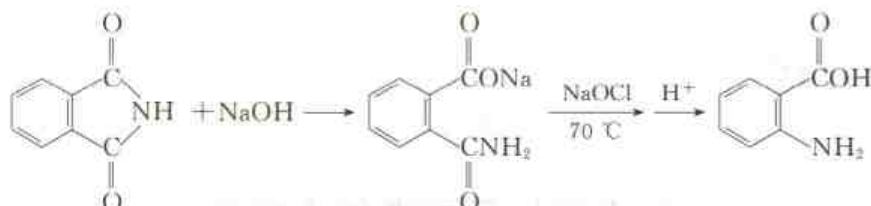
Hofmann 重排反应过程虽很复杂, 但反应产率较高, 产物较纯。例如:



天然存在的双数碳的羧酸,通过此反应,可减少一个碳原子,成为单数碳的化合物:

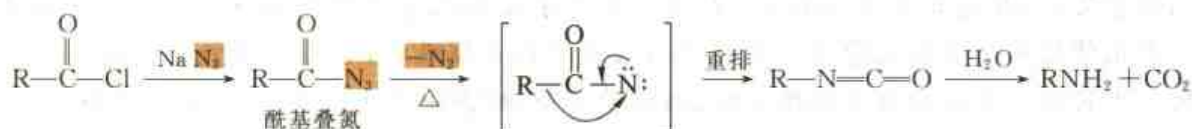


邻氨基苯甲酸可用邻苯二甲酰亚胺通过下法制备:

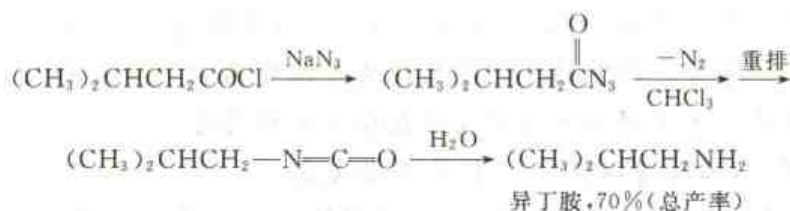


2. Curtius 反应

由酰氯和叠氮化合物制备酰基叠氮,酰基叠氮在惰性溶剂中加热分解,失去氮气后,重排成异氰酸酯,然后水解得一级胺。这个反应称为 Curtius(克提斯)反应。

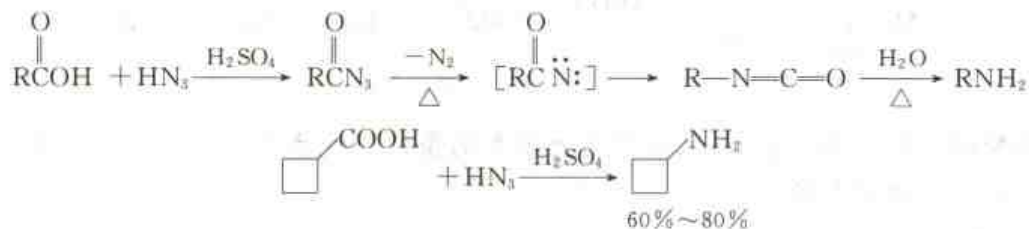


例如:



3. Schmidt 反应

将羧酸与等物质的量的叠氮酸(HN_3)在惰性溶剂中用硫酸作缩合剂进行缩合。然后在无机酸的作用下,使酰基叠氮分解,重排,最后水解为一级胺。这个反应称为 Schmidt(施密特)反应。Schmidt 反应是对上法的改进。



如果原料在硫酸中是稳定的,则产率很高。叠氮酸及酰基叠氮均是容易爆炸及有毒的化合物,使用时应注意安全。

习题 17-21 写出 与溴在乙醇钠-乙醇溶液中反应生成 的反应

机理。

完成下列转换：

(i) 对氯乙苯 \longrightarrow 对氯苯胺

(ii) (S)- α -甲基戊酸 \longrightarrow (S)-2-戊胺



阅读材料

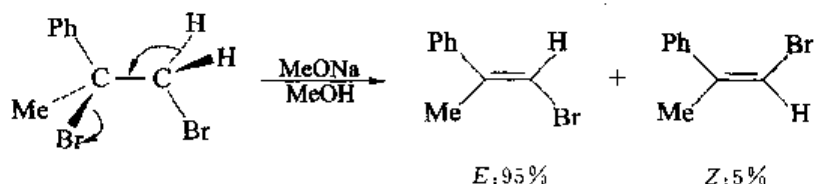
光化学反应和光化学污染

光化学反应

由可见光和紫外光引起的化学反应称为光化学反应。与我们日常生活紧密相关的光合作用就是光化学反应,也是最重要的光化学反应。光化学反应也是制药与香料等工业中的重要单元反应。光化学反应所需的能量可来自反应物从光源的直接吸收,也可经由能量传递或电子转移光敏化作用获得。通过利用光物理研究、热力学讨论、瞬态中间体检测、反应动力学分析、溶剂效应等手段,可以研究光化学反应的机理与合成。

通常光化学反应包括光氧化、光异构化、光二聚、光加成反应等。而在实验室中,我们根据参与光化学反应的官能团的不同,将光化学反应分为双键的异构化反应、羰基的光化学反应以及芳香化合物的光化学反应等等。羰基的光化学反应又可以分为光化学还原反应和光解反应二类。下面以双键的异构化反应为例说明光化学反应在合成中的用途。

在热或光的作用下,烯烃可以发生 Z/E 异构化反应。E 构型的双键在热力学上是比较稳定的,但在光的照射下,E 构型的双键易转变为 Z 构型的双键。因此光化学反应可以合成在普通有机反应中较难合成的化合物。例如:2-苯基-1,2-二溴丙烷在碱性条件下除去溴化氢生成的产物中,95%是含 E 构型双键的。



将 E 和 Z 构型的混合产物在 β -乙酰萘作为光敏剂的条件下发生光化学异构化反应,即转变为 Z 构型的含量为 85% 的混合物。

光化学污染

碳氢化合物和氮氧化物在大气环境中受强烈的太阳紫外线照射后产生一种新的二次污染物——光化学烟雾。氧化性极强的 O_3 跟光化学烟雾中的主要成分烃类进行一系列复杂的化学反应。烃是汽车从汽油箱中逸出或在汽油不完全燃烧时生成的。在这种复杂的光化学反应过程中,主要生成光化学氧化剂(主要是 O_3)及其它多种复杂的化合物,统称光化学烟雾。经过研究表明在一些大城市都可能发生光化学烟雾。光化学烟雾一般发生在大气相对湿度较低,气温为

24~32℃的阳光强烈的夏、秋季晴天,污染的高峰出现在中午或稍后。可能由于日光照射情况不同,光化学烟雾除显淡蓝色外,有时带紫色,有时带褐色,光化学烟雾能在空气中远距离传播。

随着光化学反应的不断进行,反应生成物不断蓄积,光化学烟雾的浓度不断升高,约3~4 h后达到最大值。这种光化学烟雾可随气流漂移数百千米,使远离城市的农村庄稼也受到损害。

光化学烟雾的形成过程是很复杂的,通过实验室模拟研究,已初步弄清了它们的基本化学过程。大体为:

(1) 被污染空气中的 NO_2 发生光分解;

(2) 在被污染的空气中同时存在着许多有机物,它们与空气中的 O_2 , O_3 , NO_2 起反应,氧化成一系列有机物,生成烟雾;

(3) 氧化过程中的中间产物导致 NO 向 NO_2 转化,并导致有毒物质的产生。

至今,我国还没有发生过像美国、日本等国家那样严重的光化学烟雾事件,这是因为烟雾与气候和阳光有关,只要有充足的阳光,干燥的气候,加上汽车尾气的排放和污染,就会具备形成光化学烟雾的外部条件。在以北京、太原、上海、南京、成都为中心的重污染地区,污染指数随时都可能处在发生光化学烟雾事件的危险之中。因此,迫切需要我国有关部门采取各种有效的措施,制定严格的环保法规,加大治理汽车尾气污染的力度,避免光化学烟雾事件在我国发生和蔓延。同时,这也应该引起汽车设计、制造、流通、使用部门的高度重视,以保护我国的环境,有利于可持续发展及和谐社会的创建。

写出下列化合物的构造式,并指出这些化合物分别是几级胺:

(i) 氯化甲基乙基二异丙基铵

(ii) 三异丁基胺

(iii) 对氨基苯乙酮

(iv) 1,4-环己基二胺

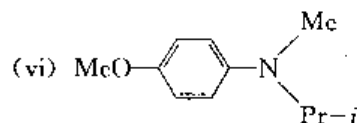
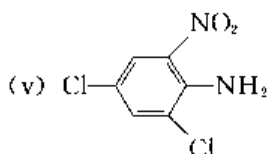
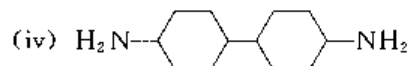
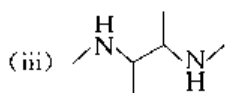
(v) *N*-异丙基苯甲胺

(vi) *N,N*-二甲基二乙胺

用中英文命名下列化合物:

(i) $(i\text{-Pr})_2\text{NEt}$

(ii) $\text{Et}_2\text{NHC}_{16}\text{H}_{33}\text{OH}^+$



用苯、甲苯、二甲苯以及五碳以下的醇和必要的无机试剂为原料合成下列化合物。

(i) 三乙基胺

(ii) 甲基异丁基胺

(iii) 甲基乙基环戊基胺

(iv) 3-辛胺

(v) *N*-乙基苄胺

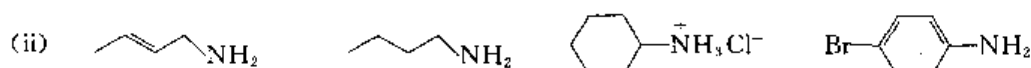
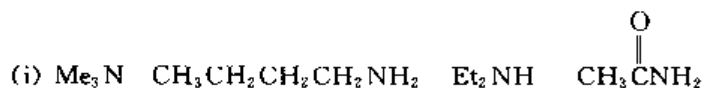
(vi) 丙二胺

(vii) *N*-环戊基环己胺

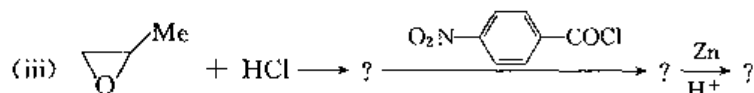
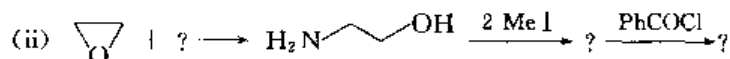
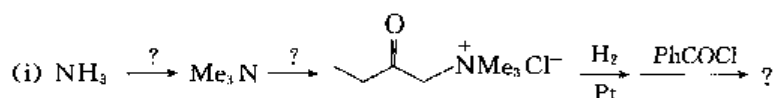
(viii) 氢氧化四甲基铵碱

请设计一个实验方案分离提纯乙胺、二乙胺、三乙胺的混合物。

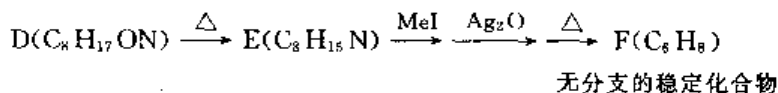
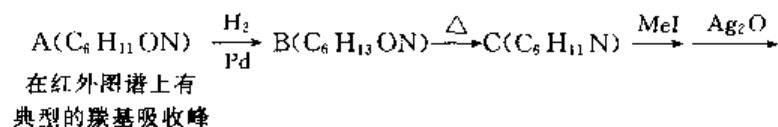
用化学方法鉴别下列化合物：



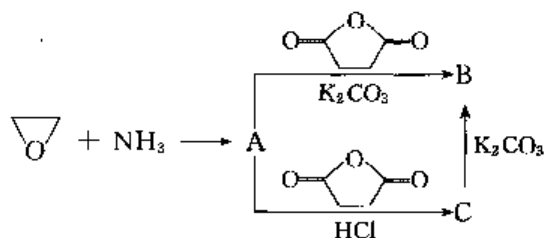
填写合适的试剂,完成下列反应式。



根据下面提供的数据和信息,写出下列式中 A~F 的结构式:



(i) 写出下列图示中 A、B、C 的结构简式:

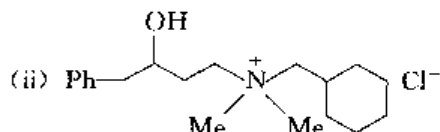
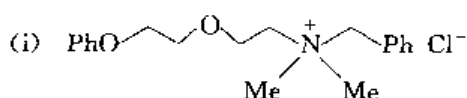


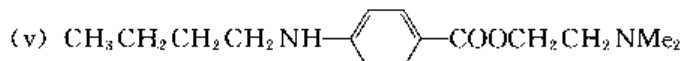
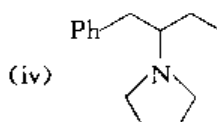
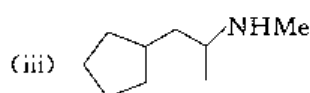
(ii) 写出由 A \rightarrow B 的反应机理

(iii) 写出由 A \rightarrow C 的反应机理

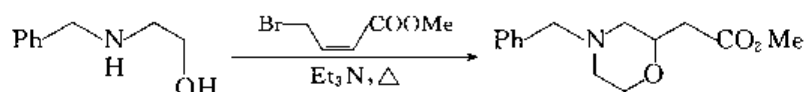
(iv) 写出由 C \rightarrow B 的反应机理

请用苯和不超过两个碳的简单有机原料合成:





为下列转换提供合理的反应机理：



基本概念和基本知识

胺的定义、分类、结构特点和表示方式；氢键对胺物理性质的影响；胺的碱性、碱性强弱的表示和影响碱性强弱的因素；相转移催化剂的定义和结构特点；四级铵碱的定义、结构和性质；氧化胺的定义和特点；重氮甲烷的定义、结构和表达。

基本反应和重要的反应机理

胺的成盐反应；相转移催化的原理；Hofmann 消除反应的定义、反应机理、反应的区域选择性和立体选择性；胺的氧化和 Cope 消除反应的定义、反应机理、反应的区域选择性和立体选择性；重氮甲烷与酸性物质、醛、酮和羧酸衍生物的反应；Hofmann 重排、Curtius 反应和 Schmidt 反应的定义、反应机理和规律。

重要的合成方法

制备烯烃的重要方法：Hofmann 消除反应；Cope 消除反应；制备卡宾的重要方法：重氮甲烷受光分解；制备重氮甲烷的重要方法：*N*-烃基-*N*-亚硝基对甲苯磺酰胺在碱作用下分解；利用重氮甲烷制备醛、酮、羧酸和羧酸的衍生物；制备胺的重要方法：Gabriel 合成法、Hofmann 烷基化、醇和胺的反应、含氮化合物的还原、醛酮的还原胺化、Hofmann 重排、Curtius 反应和 Schmidt 反应；制备氧化胺的方法：三级胺用过酸氧化。

重要的鉴别方法

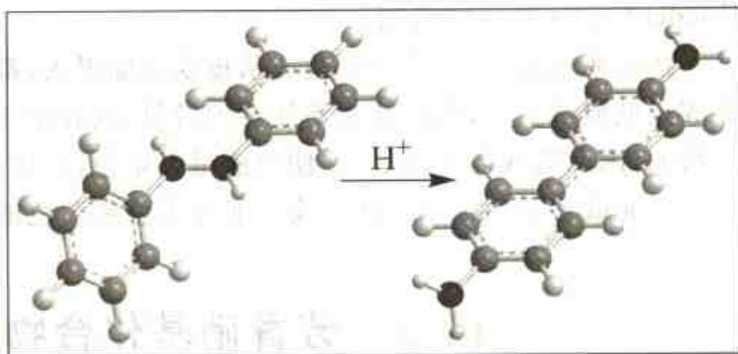
利用 Hinsberg 反应鉴别一级、二级和三级胺；利用胺和亚硝酸的反应鉴别一级、二级和三级胺。

英汉对照词汇

- acyl carbene (酰基卡宾)
acyl nitrene (酰基氮宾)
aliphatic amine (脂肪胺)
amine (胺)
amine oxide (氧化胺)
ammonium sulfide (硫化胺)
Arndt-Eistert reaction (阿恩特-艾司特反应)
aromatic amine (芳香胺)
basicity (碱性)
Curtius reaction (克提斯反应)
diazomethane (重氮甲烷)
diazonium salt (重氮盐)
dichlorocarbene (二氯卡宾)
Eschweiler-Clarke methylation (埃斯韦斯-克拉克甲基化)
ferrous sulfate (硫酸亚铁)
Gabriel synthesis (盖布瑞尔合成法)
Hinsberg reaction (兴斯堡反应)
Hofmann alkylation (霍夫曼烷基化)
Hofmann elimination (霍夫曼消除)
Hofmann rearrangement (霍夫曼重排)
Hofmann rule (霍夫曼规则)
hydrogen peroxide (过氧化氢)
isocyanate (异氰酸酯)
Leuckart reaction (刘卡特反应)
methylene carbene (亚甲基卡宾)
nitrene (氮宾)
nitrous acid (亚硝酸)
phase transfer catalysis (相转移作用)
phase transfer catalyst (相转移催化剂)
primary amine (一级胺)
quaternary ammonium hydroxide (四级铵碱)
quaternary ammonium salt (四级铵盐)
Schmidt reaction (施密特反应)
secondary amine (二级胺)
sodium hydrosulfide (硫化氢钠)
sodium sulfide (硫化钠)
surface-active agent (表面活性剂)
tertiary amine (三级胺)
Tiffeneau-Demjanov rearrangement (蒂芬欧-捷姆扬诺夫重排)

第 18 章

含氮芳香化合物 芳香亲核取代反应



含氮芳香化合物的种类很多,本章只讨论氮原子直接与苯环相连的化合物。

(一) 芳香硝基化合物

硝基与苯环直接相连的化合物称为芳香硝基化合物(aromatic nitro compound)。

18.1 芳香硝基化合物的结构

根据分子中所含硝基的数目,可以分为一元、二元、三元或多元芳香硝基化合物。一元芳香硝基化合物的通式为 $\text{Ar}-\text{NO}_2$, 与亚硝酸酯(nitrite) $\text{ArO}-\text{N}=\text{O}$ 互为同分异构体。

硝基化合物中的氮原子呈 sp^2 杂化,其中两个 sp^2 杂化轨道与氧原子形成 σ 键,另一个 sp^2 杂化轨道与碳形成 σ 键。未参与杂化的 p 轨道与两个氧原子的 p 轨道形成共轭体系,因此硝基的结构是对称的。物理方法测出,硝基中的氮原子到两个氧原子的距离均为 121 pm。在芳香族硝基化合物中,硝基氮、氧上的 p 轨道与苯环上的 p 轨道一起形成一个更大的共轭体系。

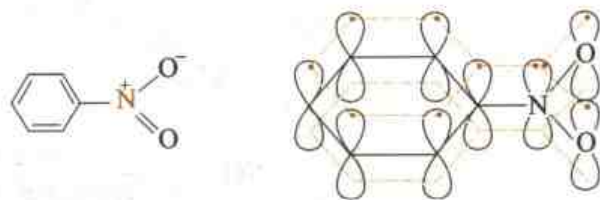


图 18-1 硝基苯的结构图

硝基苯的结构如图 18-1 所示。

18.2 芳香硝基化合物的物理性质

一元芳香硝基化合物都是高沸点的液体,多数是有机化合物的良好溶剂。最简单的芳香硝基化合物是硝基苯(nitrobenzene),它是淡黄色的油状液体,沸点 $211\text{ }^{\circ}\text{C}$,具有苦杏仁味,不溶于水,而溶于多种有机溶剂中。三氯化铝因能与硝基苯形成络合物而溶于其中,因此常用硝基苯做

Friedel-Crafts 反应的溶剂。

硝基苯有毒,不论从呼吸道或从皮肤表面吸入,都能造成慢性中毒。硝基苯能把血红蛋白氧化成高铁血红蛋白,从而使它不能再携带氧,或者是硝基苯与血红蛋白络合,也使它失去携带氧的功能,因而造成体内缺氧,并使血液呈青紫色,使用时务必小心。

二元或多元芳香硝基化合物一般为无色或黄色的固体。

18.3 芳香硝基化合物的重要化学性质

芳香硝基化合物有两个重要的化学性质:① 还原反应;② 苯环上的亲核取代反应。

18.3.1 还原反应

芳香族硝基化合物最重要的性质是能发生各种各样的还原反应。在催化氢化或较强的化学还原剂的作用下,硝基可以直接被还原为氨基。在适当条件下用温和还原剂还原,则生成各种中间的还原产物,如亚硝基苯(nitrosobenzene)和苯基羟胺(phenylhydroxylamine)。硝基苯的最终还原产物是苯胺(aniline),苯胺是有机合成的重要中间体。

在酸性或中性条件中,硝基苯主要发生单分子还原反应(unimolecular reduction),发生单分子还原时,各产物之间的关系如图 18-2 所示:

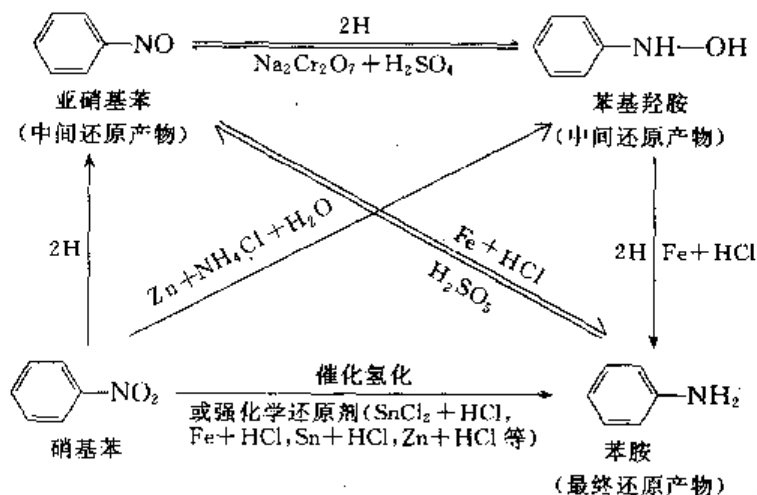
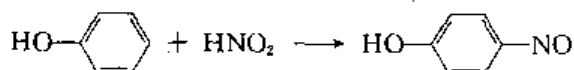


图 18-2 硝基苯单分子还原情况

亚硝基苯极易进一步还原成苯基羟胺,无法把它从还原体系的反应液中分离出来,因此很难用还原的方法制备它,但亚硝基苯可通过苯胺或苯基羟胺的适当氧化来制备。苯酚等活泼芳香族化合物与亚硝酸作用时可在羟基等活性基团的对位直接引入亚硝基。



苯基羟胺在弱酸性及中性溶液中可以制备得到,但在强酸性还原体系中不易制得,因为在强

酸性还原体系中苯基羟胺很活泼,易转变成苯胺(见图 18-2)。

硝基苯及其单分子还原产物在碱性溶液中能互相作用,生成双分子还原(bimolecular reduction)产物。所有的中间还原产物再在强酸中还原,最终都得到苯胺。它们之间的关系如图 18-3 所示:

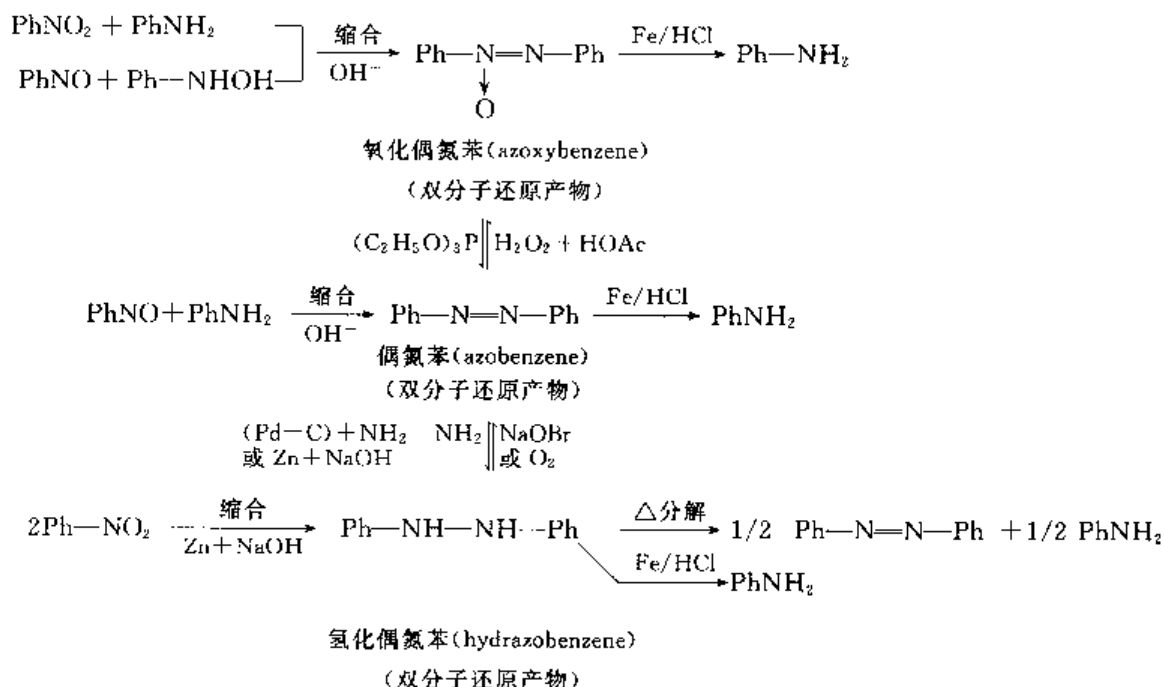
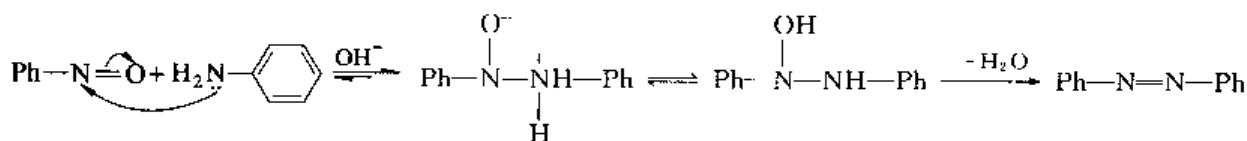


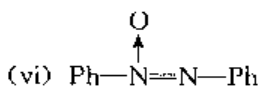
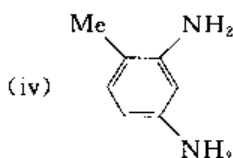
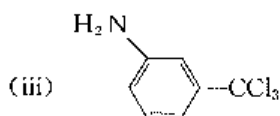
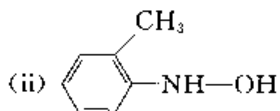
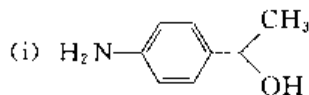
图 18-3 硝基苯及其单分子还原产物形成双分子还原产物的情况

硝基苯及其单分子还原产物之间是通过类似于羟醛缩合的反应过程生成双分子还原产物的,例如亚硝基苯与苯胺生成偶氮化合物的过程如下所示:

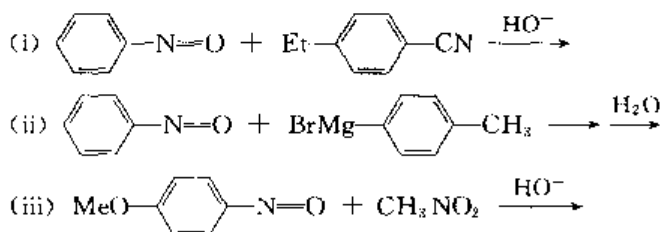


从上面的反应式中可以看出,亚硝基具有类似羰基的性质。

用苯为起始原料制备下列化合物:

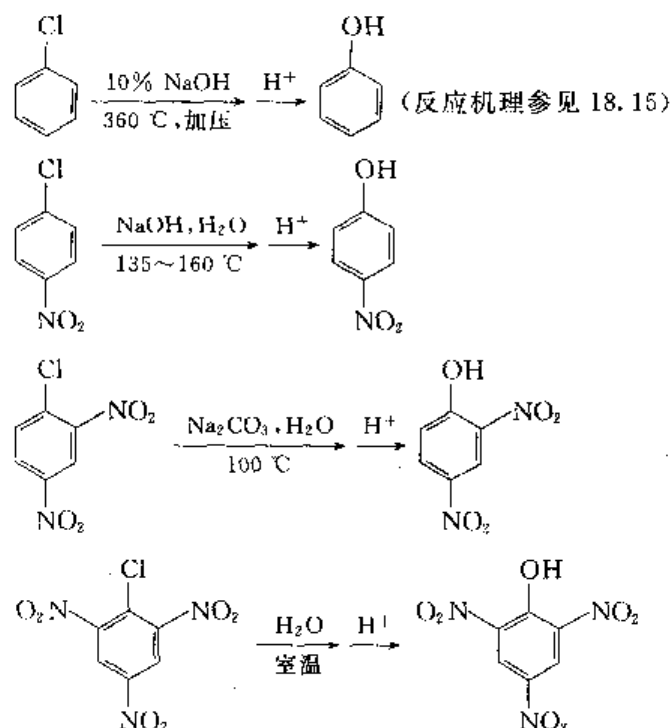


完成下列反应,并写出分步的、合理的反应机理。

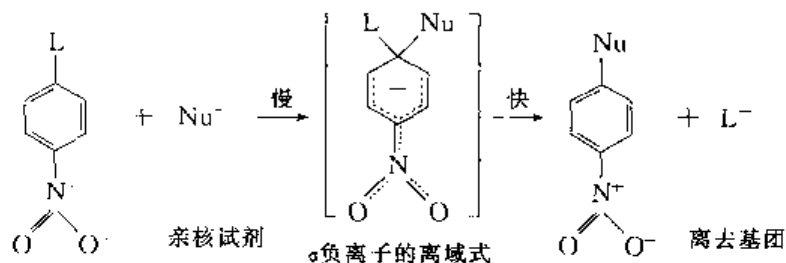


18.3.2 芳香亲核取代反应(I) $\text{S}_{\text{N}}2\text{Ar}$ 机理

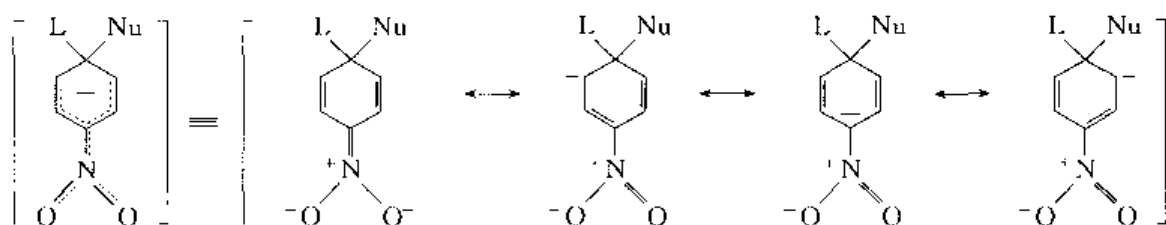
芳环上的一个基团被一个亲核试剂取代的反应称为芳香亲核取代反应(aromatic nucleophilic substitution)。下面是一组芳香亲核取代反应的实例。



这类反应是通过加成-消除机理进行的,以对硝基某苯的衍生物为例,反应过程可表示如下:



σ 负离子的极限式如下面所示:



最稳定的极限结构

上述机理表明:反应是分两步进行的,首先是亲核试剂的进攻,生成 σ 负离子(或称 σ 络合物),然后离去基团离去,生成产物。这个过程与芳香亲电取代反应很相似。芳香亲核取代反应与芳香亲电取代反应的不同之处在于:在芳香亲电取代反应中,第一步反应是亲电试剂发起进攻,生成 σ 正离子,而在芳香亲核取代反应中,第一步反应是亲核试剂发起进攻,生成 σ 负离子。

实验证明:在上述两步反应中,第一步反应的反应速率与亲核试剂的浓度及芳香化合物的浓度成正比,所以动力学上表现为二级反应,由于这一步反应是整个反应的速控步骤,所以,此反应是双分子反应,整个反应称为双分子芳香亲核取代反应,用 S_N2Ar 表示。

反应的能量变化如图 18-4 所示:

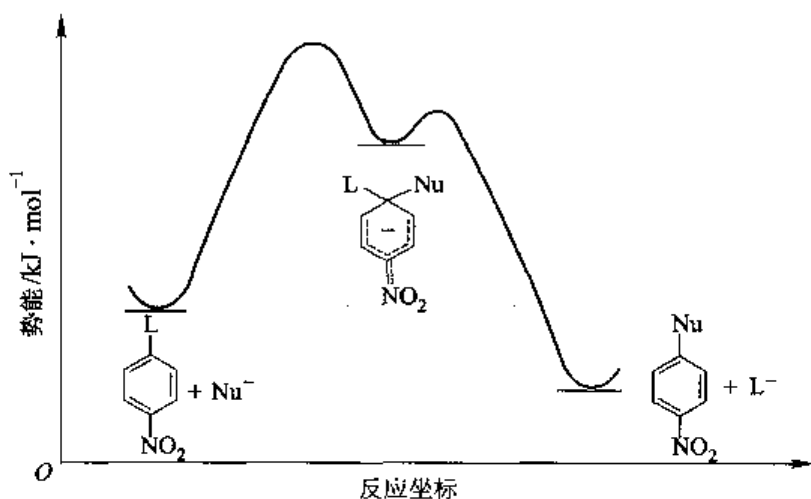
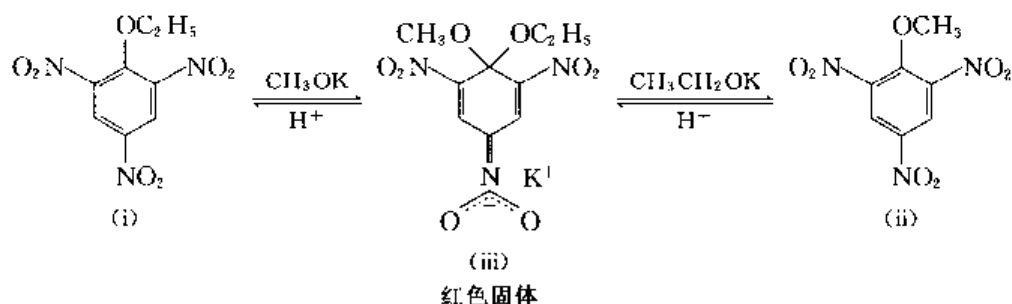


图 18-4 芳香亲核取代反应的能量变化示意图

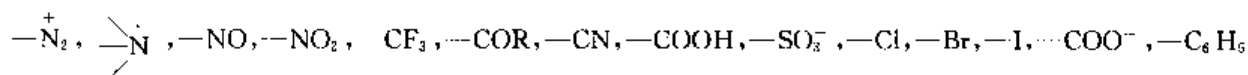
从能量变化图可以看出:反应能否进行以及是否能顺利地进行,首先决定于能不能形成较稳定的 σ 络合物,由于所形成的络合物带有负电荷,能量较高。因此能分散负电荷的因素对反应有利。如果在被取代基的邻或对位上有吸电子取代基,则可通过它的吸电子共轭效应使负电荷分散而稳定,从而使亲核取代反应容易进行。被取代基的邻、对位处均有吸电子取代基时, σ 络合物更易形成,也愈稳定。早在 1902 年,Meisenheimer J(迈森哈梅尔)从 2,4,6-三硝基苯乙醚(i)与甲醇钾反应以及 2,4,6-三硝基苯甲醚(ii)与乙醇钾反应的过程中,分离出来了所形成的 σ 络合物(iii),证实了上述亲核取代反应机理是通过中间体负离子进行的。因此文献上常把芳香亲核取代反应中的 σ 络合物叫做 Meisenheimer 络合物:



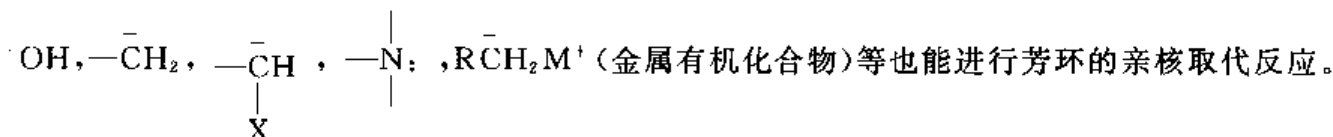
类似(iii)的多种 σ 络合物的具体结构已于1964年被核磁共振谱证实,以后的结晶学研究结果证明,由核磁共振谱得到的结论是正确的,所以这类 σ 络合物的一般结构是已肯定的。

在芳香亲电取代反应中,吸电子基团是致钝的定位基团,而在芳香亲核取代反应中,吸电子基团是致活的邻对位定位基。例如:硝基是一个强吸电子基团,它的吸电子作用是通过吸电子的诱导效应和吸电子的共轭效应实现的。两种电子效应的方向一致,这使硝基邻、对位上的电子云密度比间位更加明显地降低,因此,硝基在芳环的亲电取代反应中,是一个钝化的间位定位基,而在芳环的亲核取代反应中,它的邻、对位成了易受亲核试剂攻击的中心,因而使其成为一个活化的邻对位定位基。

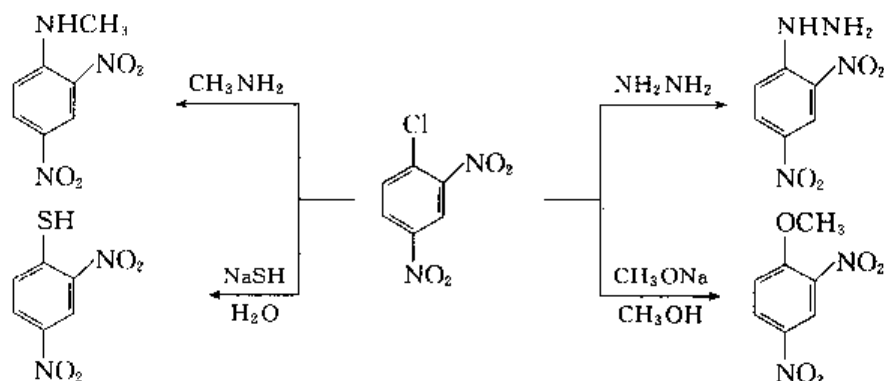
除了硝基,其它的吸电子基团也能起到活化或加速芳环亲核取代反应速率的作用,这些基团以及它们对反应速率影响由大至小的排列次序如下:



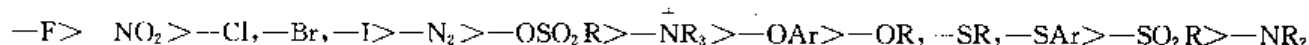
除了羟基,其它带负电荷或含有孤电子对的亲核试剂如: H^- , HS^- , RO^- , CN^- , ^-SCN ,



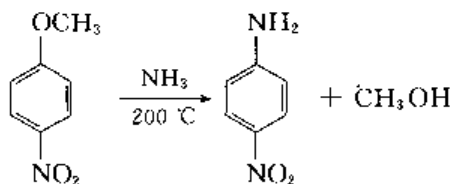
例如,2,4-二硝基氯苯也可以发生下列取代。



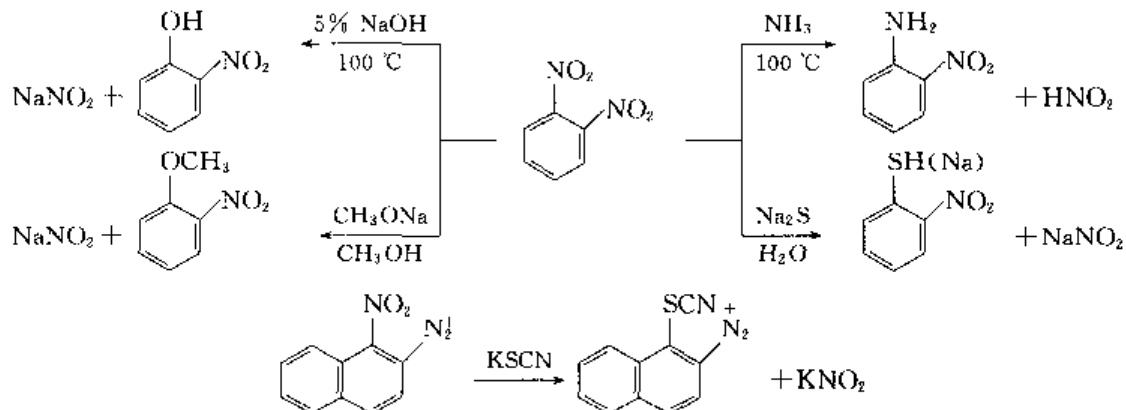
除了卤素,其它取代基当其邻位、对位或邻对位都有吸电子基团时,也同样可以被亲核试剂取代,其中最常见的可被取代的基团以及它们的活泼顺序如下:



例如对硝基苯胺可由对硝基苯甲醚在 200 °C 时,与氨水反应制得:

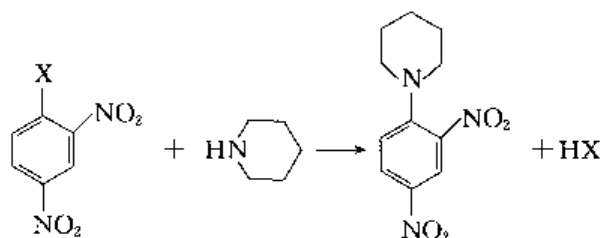


两个相同或不同的强吸电子基团相邻,其中一个也可以被亲核试剂取代,例如:



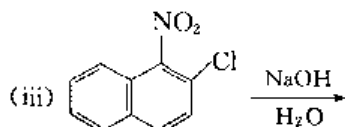
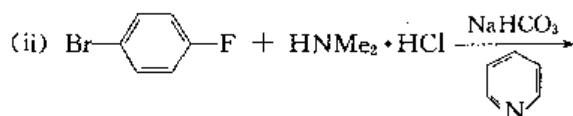
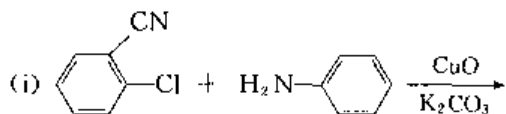
上述反应表明,芳香亲核取代反应给有机合成开辟了广阔的道路。

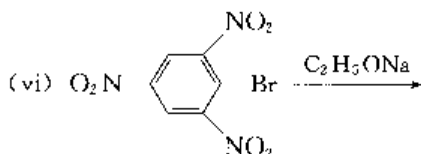
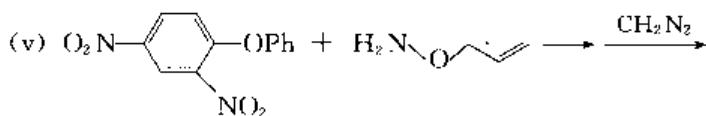
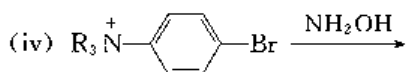
(i) 请为下面的反应写出合理的、分步的反应机理。



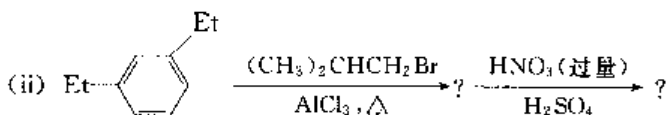
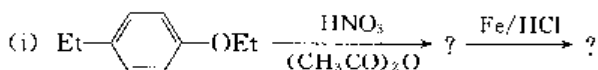
(ii) 在上面的反应中,当 X=F 时,比 X=I 时的反应速率快 3 300 倍,请对此实验结果作出合理的解释。

完成下列反应式:



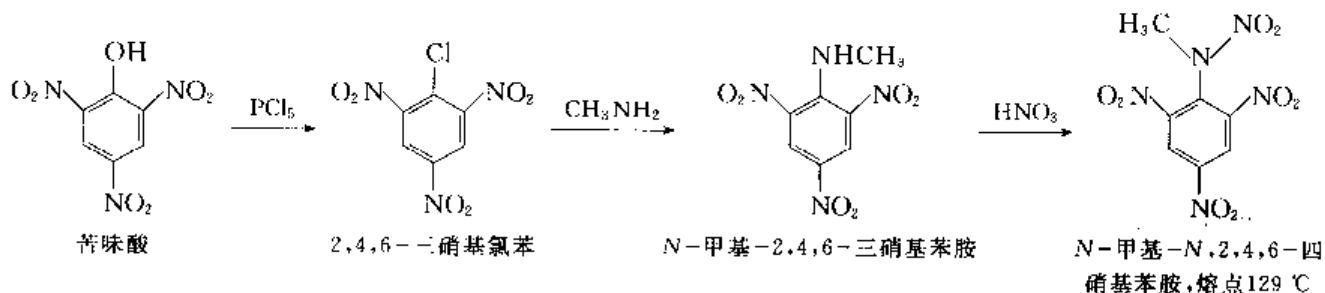


完成下列反应式。

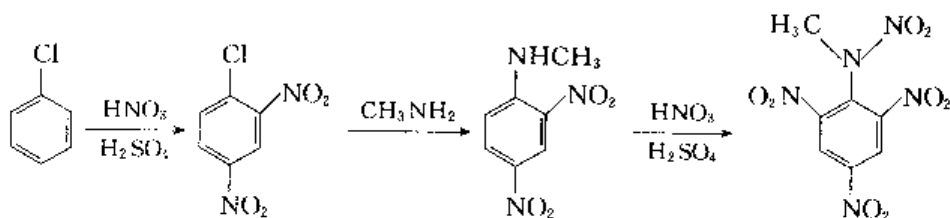


18.4 芳香硝基化合物的制备和用途

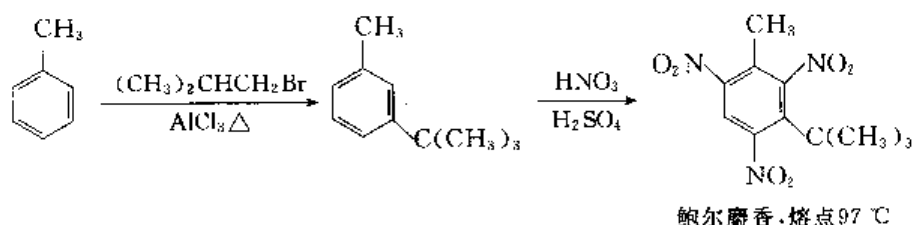
大多数芳香硝基化合物都是由芳环直接硝化制备的。如爆炸值最高的炸药 *N*-甲基-*N*,2,4,6-四硝基苯胺可以用苦味酸(picric acid)做原料合成。



更便宜的制法是用氯苯做起始原料,经下列反应合成。



具有近似天然麝香(musk)香味的“鲍尔麝香”也是通过在芳环上直接硝化而生成的。



芳香族硝基化合物在有机化学的基础研究及工业生产上的成就是多方面的。一氯硝基苯是橡胶、医药、染料工业的重要原料。硝基苯的最大工业用途是制造苯胺。多硝基苯具有爆炸性，TNT 是一种既便宜又安全的炸药，它的熔点只有 80.8 °C，水蒸气加热即可使之熔化，这对于和其它成分混合或灌注弹壳等都很方便，生产 TNT 的技术已非常成熟，产率和产品的质量也都很好(合成方法参见 11.6)。

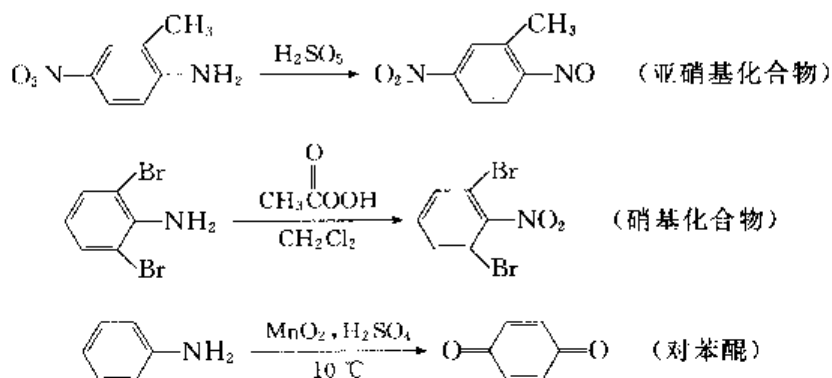
(二) 芳 香 胺

芳香胺(aromatic amine)在现代有机化学工业的发展过程中是十分重要的。19 世纪 William Henry Perkin(威廉姆·亨利·潘金)爵士发现了苯胺衍生物氧化制造染料(dye)的方法，并开创了染料工业新的一页，因为当时，并没有任何化学工业，也不需要任何化学合成的药品，染料只能从天然的植物中提取。而到现在，美国一年就需要生产大约 50 万吨苯胺。今天，染料工业已经成为化工产业的重要分支。

芳香胺的结构特性参见 17.2，芳香胺的物理性质参见 17.3，芳香胺除有胺的一些化学共性(参见 17.4 至 17.8)外，还具有一些特性。本章只介绍芳香胺的一些特性。

18.5 芳香胺的氧化

N 上有氢的芳香胺极易氧化，随着氧化剂种类及反应条件的不同，氧化产物也不同。例如：



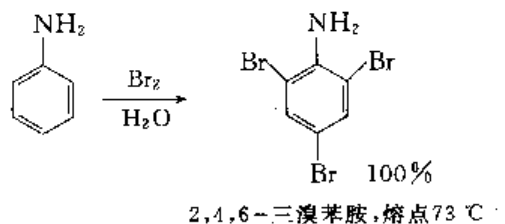
三级芳胺及四级铵盐由于氮原子上没有氢，很难被氧化。

18.6 芳香胺芳环上的亲电取代反应

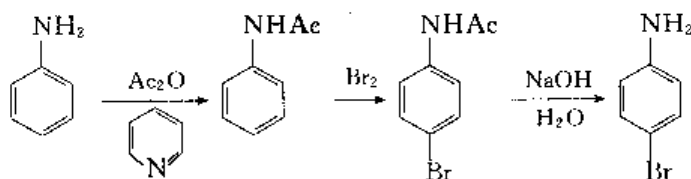
在芳香亲电取代反应中, $\text{H}_2\text{N}-$, $\text{RNH}-$, $\text{R}_2\text{N}-$, $\text{ArNH}-$ 等都是邻对位定位基, 而与之相应的铵盐 H_3N^+- , RN^+H_2- , $\text{R}_2\text{N}^+\text{H}-$, R_3N^+- , ArN^+H_2- 等却是间位定位基, 乙酰氨基是空阻较大的中等强度的邻对位定位基。这种在定位方向和定位能力上的差别在合成上十分有用。

1. 卤化

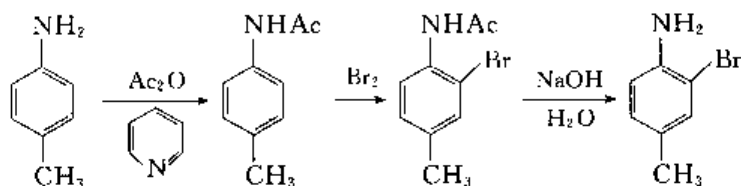
氨基是一个强活化基, 所以苯胺极易发生芳香亲电取代反应, 苯胺直接卤化时, 除与碘反应能生成对碘苯胺外, 氯化或溴化反应都直接生成 2,4,6-三卤苯胺, 很难使反应停留在一氯代或一溴代的阶段。



若需制一氯代或一溴代苯胺, 常用的一个方法是先将苯胺的氮乙酰基化, 再卤化, 最后水解除去乙酰基。先酰化后卤化的原因是乙酰基的吸电子效应能减少氮原子上的孤电子对向苯环的离域, 也即氨基上引入酰基后, 就由原来的强活化基团转变成一个中等强度的活化基了, 因此溴化能在一元阶段停止, 并且由于空间位阻, 几乎仅有对位取代物生成。

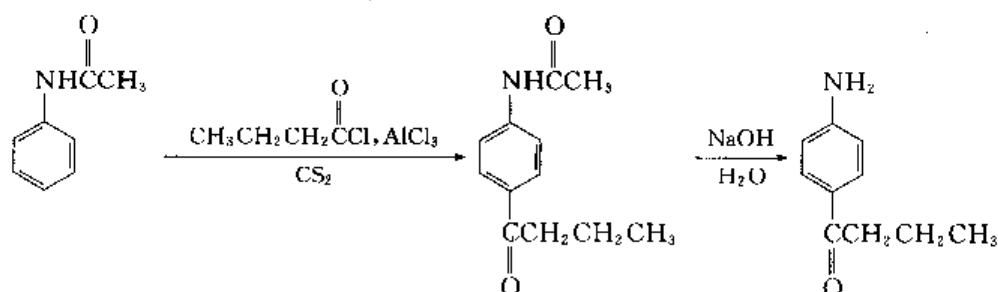


若对位有取代基团占据时, 将生成邻位取代产物。

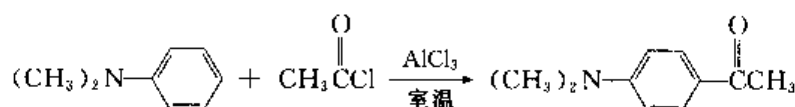


2. 酰化

一级、二级芳胺的氮上有氢, 由于氨基的氮上和苯环的碳上都能发生酰化反应, 产率往往较低, 但氨基用酰基保护后, 芳环碳上的酰化反应可以顺利进行。

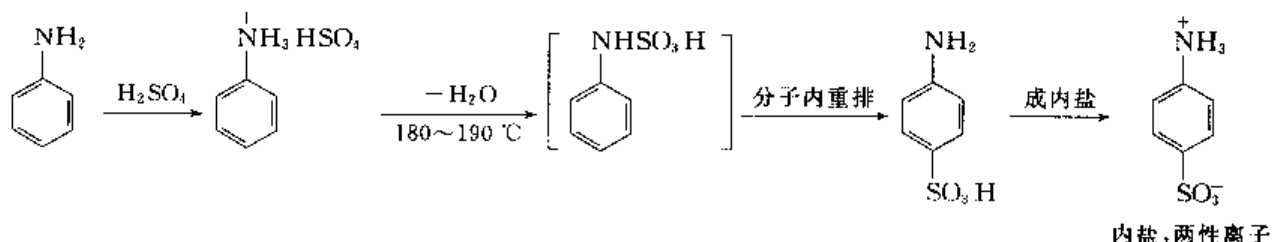


氮上没有氢的芳胺在温和条件下可直接进行 Friedel-Crafts 酰基化反应。

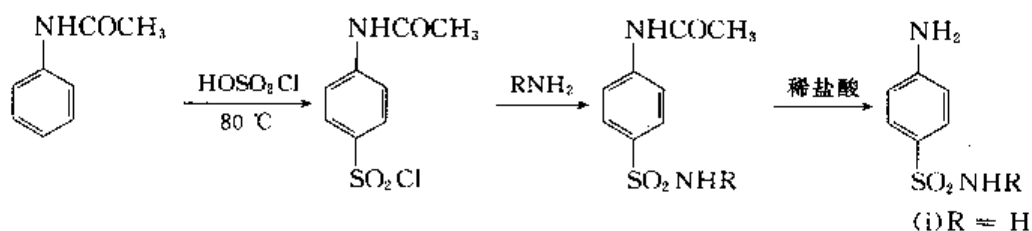


3. 磺化

苯胺也可以磺化,磺化时硫酸首先与苯胺成盐,若用发烟硫酸为磺化试剂,在室温进行反应,主要得间位取代产物,若用浓硫酸磺化,反应在长时间加热的条件下进行,则主要产物是对氨基苯磺酸。



产物中因含有酸性和碱性两种基团,在分子内即可成盐,故称内盐。因磺酸是强酸,胺是弱碱,因此该内盐是强酸弱碱的盐。内盐分子中既有正离子,又有负离子,这种在同一分子内既有正离子又有负离子的化合物称为两性离子(zwitter ion)。上述产物是制偶氮染料(azo dye)的重要原料之一。常用的磺胺药(sulfonamide)是对氨基苯磺酰胺类化合物。磺胺类药物是最早用于临床的抗感染类药物。尽管现在其已经被更安全有效的抗生素所代替,但在二战期间磺胺类药物挽救了无数人的生命。其中最简单的对氨基苯磺酰胺(sulfanilamide) [(i) 也叫氨基苯磺胺],可用乙酰苯胺做原料按下式制备:

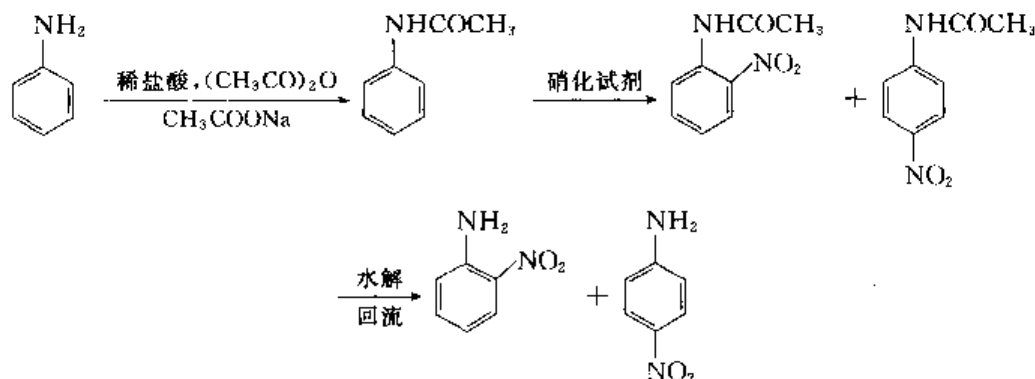


临床上使用磺胺类药物已有 70 多年的历史,这类药物在控制感染性疾病中发挥了很大作用。常用的包括:口服易吸收、不易吸收、长效、中效、短效以及外用的约 20 多种,它们主要是分子中 [上式中的 (i)] 的 R 基团不同,绝大多数的 R 基团是含氮、氮氧、氮硫杂原子的杂环基团。

4. 硝化

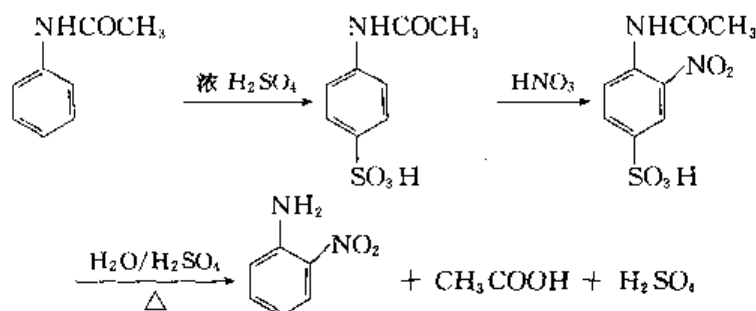
苯胺直接硝化时,因氨基易被硝酸氧化,产率往往很低,为防止氨基被氧化,制备硝基苯胺时

常利用胺的乙酰化反应来保护氨基,反应后再将乙酰基除去。



产物通常是邻硝基苯胺与对硝基苯胺的混合物,邻位与对位产物的比例与反应条件有关,如用 90% 的 HNO_3 为硝化试剂,反应在 -20°C 进行,邻位产物与对位产物的比例为 23:77,而用 $\text{HNO}_3-\text{Ac}_2\text{O}$ 在 20°C 硝化,两者的比例为 68:32。对硝基苯胺可通过分子间氢键而缔合,沸点较高,邻位产物则容易形成分子内氢键,而呈六元螯环结构,沸点相对较低,可随水蒸气蒸出,从而与对硝基苯胺分开。

邻硝基苯胺也可以通过下列反应制得。

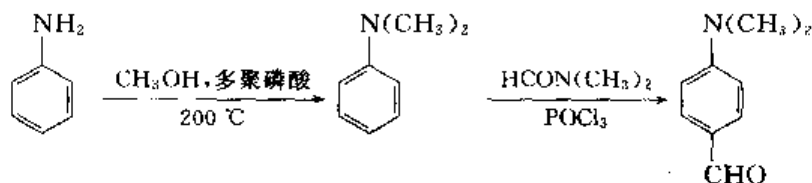


反应中先用磺酸基占据乙酰氨基的对位,使即将进入的硝基只能到乙酰氨基的邻位、磺酸基的间位,然后再经水解,得邻硝基苯胺。

三级苯胺由于 N 上没有氢,可直接进行硝化,在稀酸中硝化主要得邻、对位产物,在浓酸中硝化,主要得间位产物。

5. Vilsmeier 反应

N,N -二甲苯胺与三氯氧磷、 N,N -二甲基甲酰胺作用,在苯环上引入甲酰基的反应称为 Vilsmeier(威尔斯麦尔)反应。其它 N,N -二烷基苯胺也能发生同样的反应,因此它是向苯环引入甲酰基的方法之一。本反应已实现工业化生产。



解释下列实验结果。

(1) 苯胺在发烟硫酸中反应,得到间氨基苯磺酸。

(ii) 苯胺在浓硫酸中长时间加热,得到高产率的对氨基苯磺酸。

(iii) 苯胺制对氯苯胺应在稀酸或弱酸介质中进行,而不宜在强酸介质中进行。

以苯或甲苯为起始原料,制备下列化合物。

(i) 间溴苯胺

(ii) 邻氯苯胺

(iii) 3-氨基-2,4,6-三氯苯甲酸

(iv) 邻乙酰氨基苯甲酸

(v) 对氨基苯磺酰胺

(vi) 乙酰磺胺

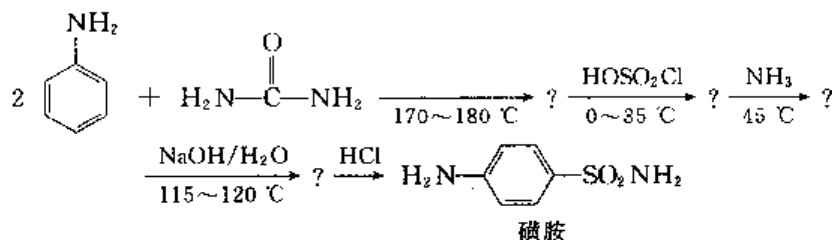
(vii) 邻氨基苯甲醛

(viii) 3-甲基-4-氨基-5-溴苯磺酰胺

(ix) 对氨基正丙基苯

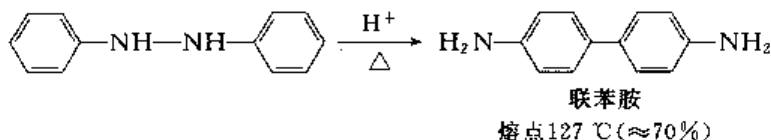
(x) 3-(对-N,N-二乙氨基苯基)丙醛

写出下面反应式中的各中间产物,用此法生产磺胺有什么优点?

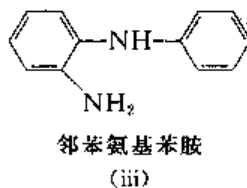
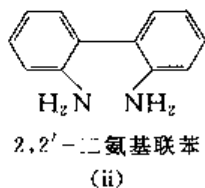
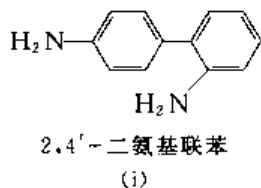


18.7 联苯胺重排

氢化偶氮苯在酸催化下发生重排,生成4,4'-二氨基联苯的反应称为联苯胺重排(benzidine rearrangement)。

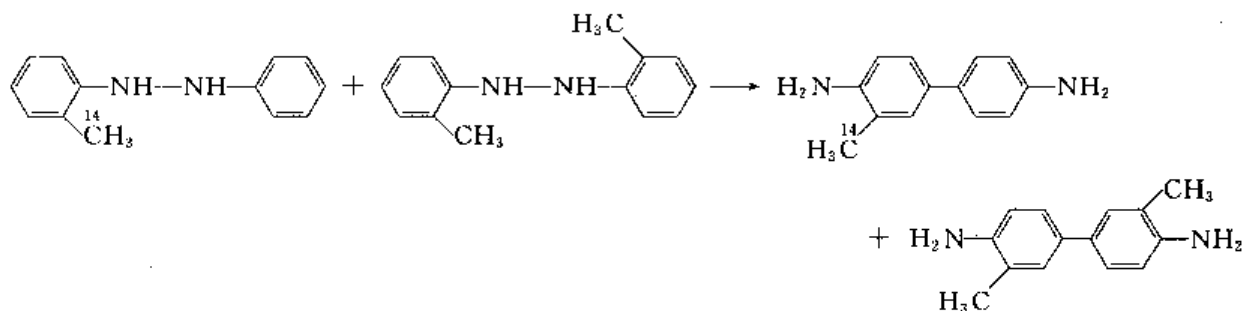


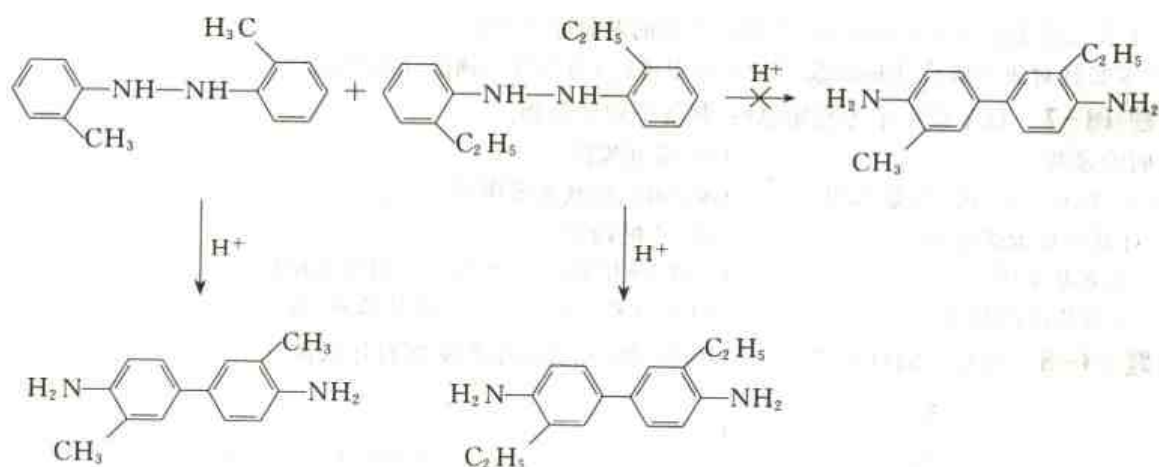
反应中还可以生成如下结构的副产物:



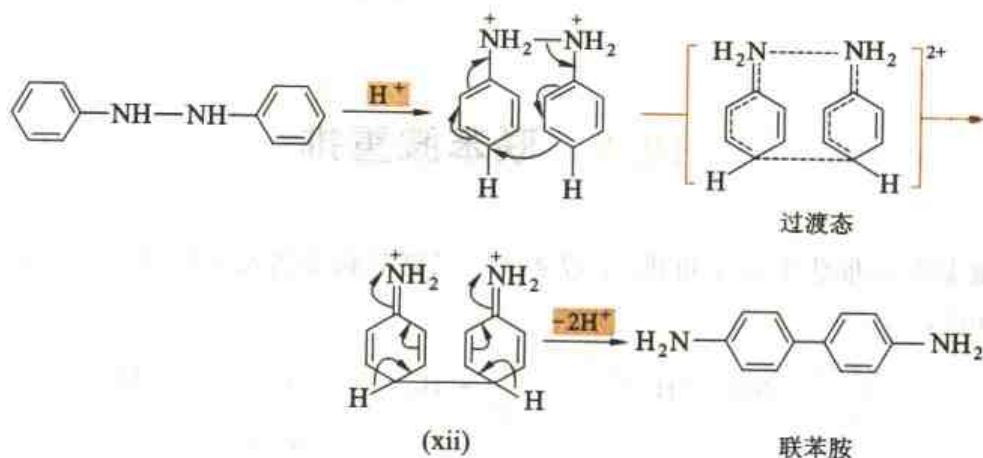
(iii)、(iv)两个化合物又叫半联胺。

下面的同位素示踪实验结果和交叉实验结果证明联苯胺的重排过程是分子内的。

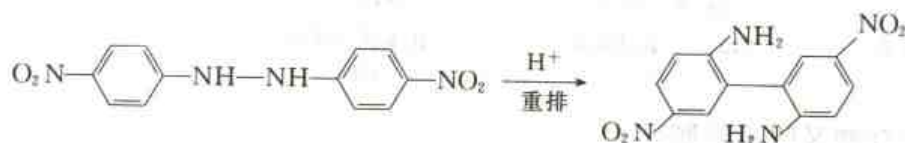




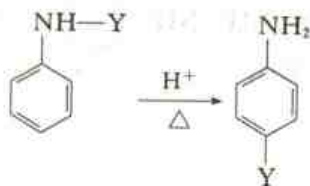
关于联苯胺重排的详细反应机理,目前尚无完全统一的定论,这里只简略地介绍其中讨论较多的一种理论,即 Banthorpe D V(班桑普)等提出的极化过渡态理论。



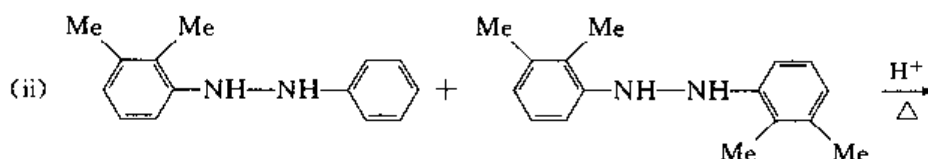
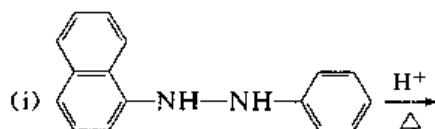
对位取代的氢化偶氮苯也能发生此重排,一般情况下,重排在邻位发生。但若对位被磺酸基、羧基占领时,重排仍在对位发生,这可能与磺化反应是可逆的,苯环上的羧基较易脱羧有关。



N-取代苯胺也能发生类似的重排,主要生成对位重排产物,对位被占据时则生成邻位产物。

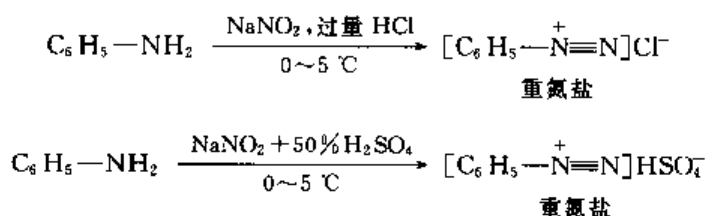


完成下列反应,并提出一种合理的、分步的反应机理:

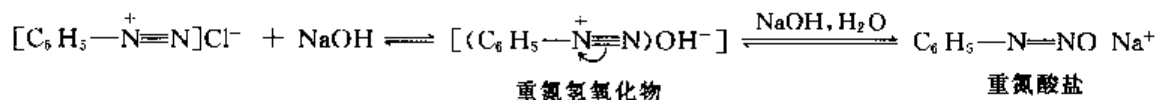


18.8 重氮化反应

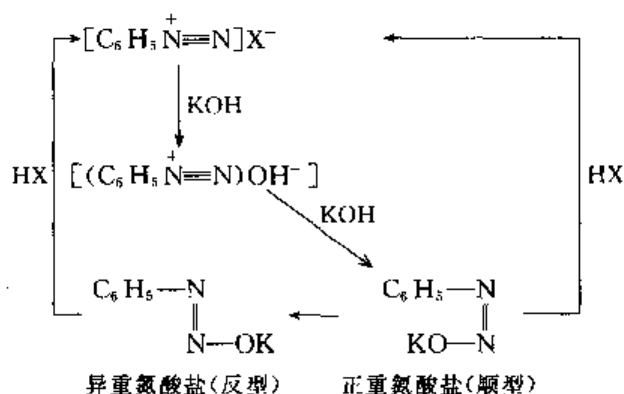
芳香一级胺和亚硝酸或亚硝酸盐及过量的酸在低温下反应生成芳香重氮盐(diazonium salt),该反应称为重氮化反应(diazotization reaction)



重氮盐是无色结晶体,干燥情况下极不稳定,爆炸性能强,所以通常都不将它从溶液中分离出来,而是直接进行下一步反应。重氮盐不溶于醚可溶于水,水溶液呈中性。它在水中发生离子化,因此它的水溶液具有极强的导电能力,加碱后成为一种极不稳定的重氮氢氧化物(diazonium hydroxide),这是一个很强的碱,碱性与氢氧化钠、氢氧化钾相当。游离的碱只能在溶液中暂时存在,受过量的碱作用后,转变成重氮酸盐(diazotate)。

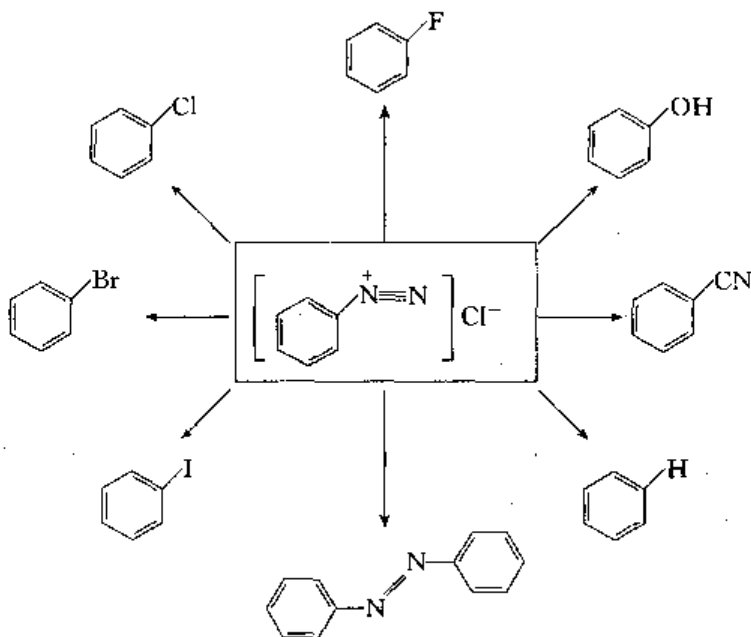


重氮酸盐也是结晶状物质,在碱性溶液中会发生异构化作用,变成异重氮酸盐,这两个化合物互为顺反异构体。反型重氮酸盐相当稳定,可以以固体的形式存在,重氮酸盐酸化后,一般得不到游离的重氮酸,而是经下列步骤又变为重氮盐。重氮盐与重氮酸盐的转变过程归纳如下:



18.9 重氮盐芳环上的取代反应

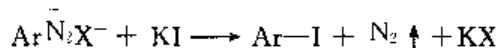
重氮基能被多种其它基团如卤素、氰基、羟基等取代,这在有机合成及工业生产上有广泛的用途。这些反应可用下图来表示:



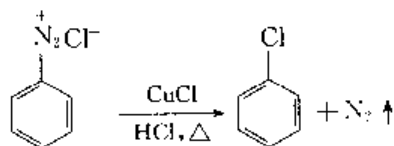
在本节中,我们将按反应类型作具体分析。

18.9.1 Sandmeyer 反应和 Gattermann 反应 芳香自由基取代反应(I)

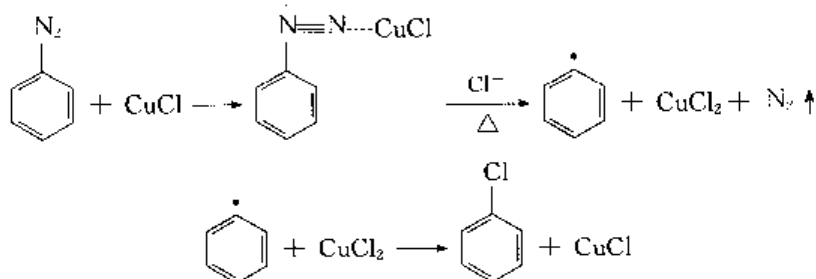
将重氮盐的水溶液与碘化钾一起加热,重氮基很容易被碘取代,生成芳香碘化物,同时放出氮气。



氯离子和溴离子的亲核能力较弱,因此用同样的方法很难将氯、溴引入苯环。1884年, Sandmeyer T(桑德迈耳)发现:在氯化亚铜或溴化亚铜的催化下,重氮盐在氢卤酸溶液中加热,重氮基可分别被氯和溴原子取代,生成芳香氯化物或溴化物。这一反应称为 Sandmeyer 反应。

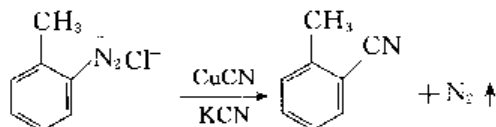


反应机理如下:



首先,重氮盐与卤化亚铜形成络合物,加热时,铜转移给氮一个电子,而后碳氮键均裂,分解放出氮气、并生成苯自由基和两价的铜盐。苯自由基从两价的卤化铜中夺取一个卤原子,生成氯苯或溴苯,同时卤化铜又生成卤化亚铜,所以卤化亚铜在反应中只起催化剂的作用,但它的用量须是等物质的量。该反应是通过一个自由基中间体进行的,故称作自由基型芳香取代反应(aromatic substitution of free radical type)。

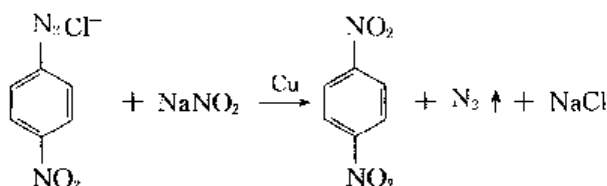
在氯化亚铜的作用下,重氮盐的重氮基也可被氰基取代,生成芳香腈。但反应需在中性条件下进行,以免氢氰酸逸出:

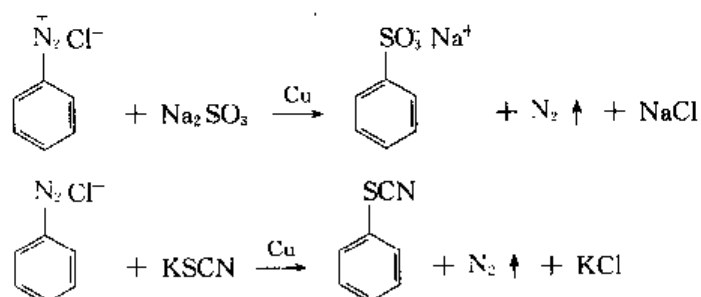


它的应用范围和反应机理与 Sandmeyer 反应的相同。

Gattermann L(加特曼)发现:用金属铜和盐酸或氢溴酸代替氯化亚铜或溴化亚铜也可制得芳香氯化物或溴化物。这样进行的反应叫做 Gattermann 反应,催化量的铜即可反应,反应温度一般较 Sandmeyer 反应的低,操作也较简单,但产率除个别情况外,一般不比 Sandmeyer 反应的高,有的还低些。反应机理与 Sandmeyer 反应的相似。

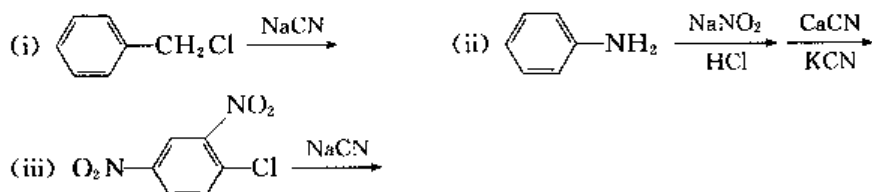
此外,在金属铜催化下,重氮盐分别与亚硝酸钠、亚硫酸钠、硫氰酸钾反应,可制得芳香硝基化合物、芳香磺酸化合物和芳香硫氰化合物:





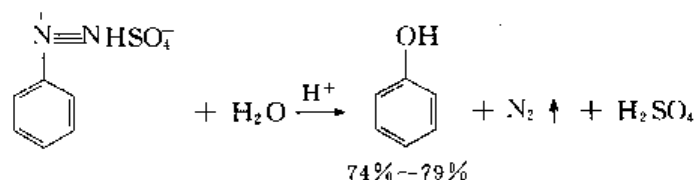
Gattermann 反应以及 Sandmeyer 反应的可能副产物都是联苯和偶氮苯或二者的衍生物。芳基都来自重氮盐,如果芳环上带有吸电子基,主要副产物为联苯衍生物;芳环上带有给电子基团时,则主要副产物为取代的偶氮化合物。

完成下列反应,并写出相应的反应机理。

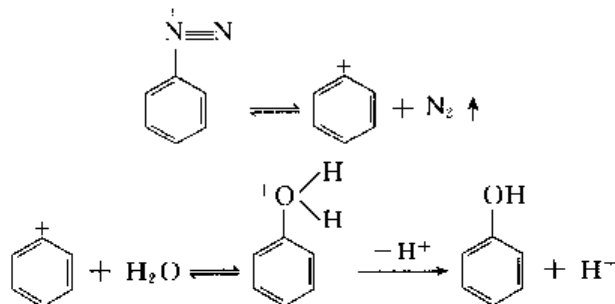


18.9.2 重氮盐的水解 芳香亲核取代反应(II) $\text{S}_{\text{N}}1\text{Ar}$ 机理

重氮盐的酸性水溶液一般很不稳定,即使保持在零度也会慢慢水解生成酚和放出氮气,提高酸的浓度和反应温度可以使水解迅速进行。

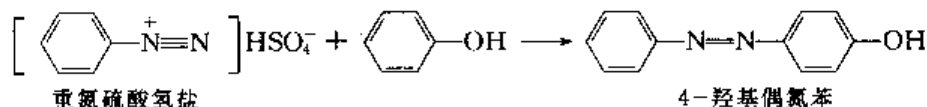


这是一个单分子的芳香亲核取代反应,反应分两步进行,先是重氮盐分解成苯正离子和氮气,这是决定反应速率的一步,苯正离子一旦形成,则立刻和亲核的水分子反应生成酚,因此这是由胺通过重氮盐在芳环上引入羟基的一种方法。



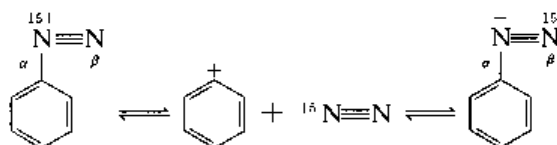
分子中若有其它亲核试剂存在,也能与苯正离子结合,例如用重氮氢卤酸盐或硝酸盐水解,

因体系中有氯离子或硝酸根离子,水解时,除得酚外还可得到卤化物或硝酸苯酯。硫酸氢根的亲核性比水弱,因此制酚时常用重氮硫酸盐以减少副反应。反应中生成的酚和尚未分解的重氮盐可发生下列的偶联反应。

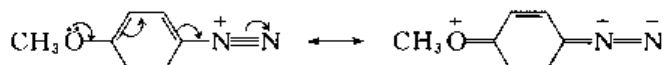


加速重氮盐的水解,可以抑制偶联反应的进行。

重氮盐分解成苯正离子和氮气的反应是可逆的,如用 $\alpha^{15}\text{N}$ 标记的重氮盐正离子进行反应,当反应未完成时,测定反应混合物,发现有 $\beta^{15}\text{N}$ 的重氮盐正离子。这表明重氮盐分解成重氮盐正离子和氮气后,两者能重新结合在一起,因此可以生成 $\beta^{15}\text{N}$ 的重氮盐正离子。同时也说明在反应过程中有苯正离子存在,但苯正离子与氮结合的速率远比与水反应的速率慢得多。

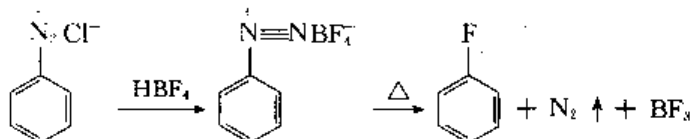


重氮盐的分解与双分子的芳香亲核取代反应相反,重氮基的邻、对位上有吸电子取代基,使分解速率降低,因这种取代基使苯环的电子云密度变小,因而使从重氮基转移来的正电荷很不稳定。邻、对位上有给电子基的重氮盐,与邻、对位上有吸电子取代基的相似,也使分解速率变慢。因为这种取代基可以通过给电子共轭效应与重氮基共轭,使碳氮键的双键性质增加,因此碳氮键断裂较难,形成苯正离子的速率减慢,例如重氮基对位上有甲氧基的重氮盐,它的共振结构如下式所示:

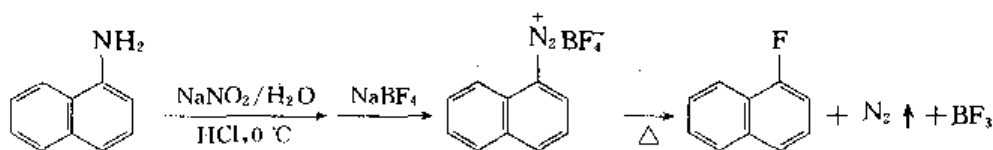


18.9.3 Schiemann 反应 $\text{S}_{\text{N}}1\text{Ar}$ 机理

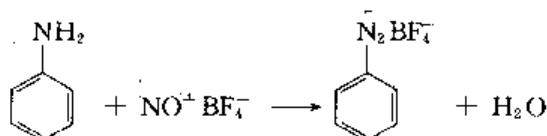
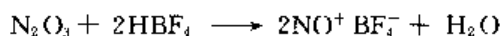
芳香重氮盐和氟硼酸(fluoroboric acid)反应,生成溶解度较小的氟硼酸盐,后者加热分解产生氟苯,这称为 Schiemann(席曼)反应。Schiemann 反应是在 1927 年才发现的,它是由芳胺制备氟代芳烃最常用的方法。



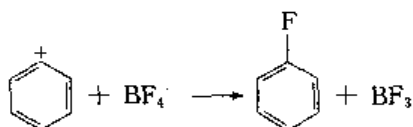
氟硼酸重氮盐的制备是:先使芳胺在盐酸溶液中与亚硝酸钠溶液反应进行重氮化,反应完成后,加入冷的氟硼酸(HBF_4)或氟硼酸铵(或钠)即可形成氟硼酸重氮盐沉淀。盐酸重氮盐及高氯酸重氮盐干燥后会发生爆炸,氟硼酸重氮盐不同,它经干燥后也比较稳定,只在加热下才分解成氟化物,产率较高:



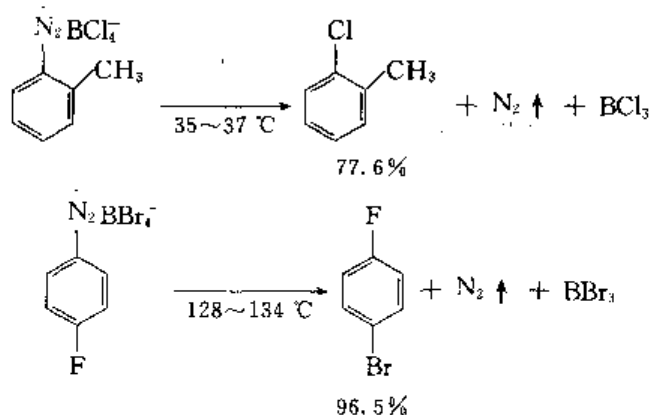
氟硼酸重氮盐也可用氟硼酸亚硝($\text{NO}^+ \text{BF}_4^-$)直接与芳香胺反应制得:



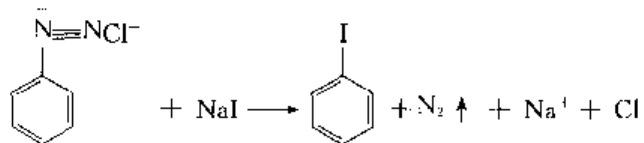
由氟硼酸重氮盐制氟苯的反应也是单分子芳香亲核取代反应,中间经过苯正离子中间体,但实验证明,进攻苯正离子的不是负的氟离子(F^-),而是负的氟硼酸根离子(BF_4^-),先生成 PhBH_4 ,再分解成氟苯。



1961 年, Olah G A(奥拉)把 Schiemann 反应推广到用来制芳香氯化物或芳香溴化物,例如:



在重氮盐中加入碘化钠可以生成碘苯。



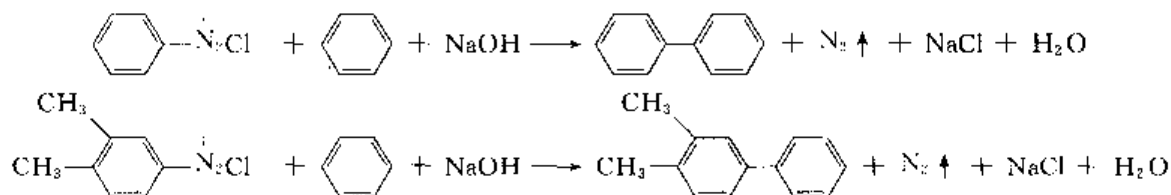
反应机理属 $\text{S}_{\text{N}}1\text{Ar}$ 。反应过程与上述情况十分类似,进攻苯正离子的也不是碘负离子,而是碘离子经氧化(氧化剂是重氮盐、亚硝酸)成碘,碘与溶液中的碘离子结合形成 I_3^- ,此负离子与重氮盐形成 $\text{ArN}_2^+ \text{I}_3^-$ 盐,然后分解成碘苯。其它卤素的负离子没有碘离子还原性强,不能像碘那样反应。

采用两种不同的路线合成下列化合物,并对两种合成路线作出对比分析。

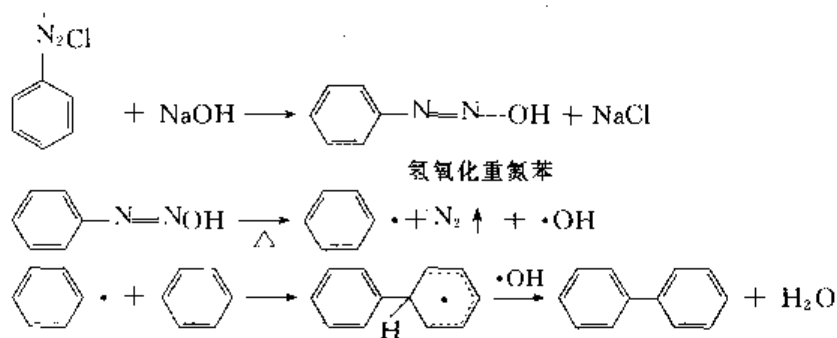
- (i) 对乙基苯酚 (ii) 对硝基苯酚 (iii) 邻二氯苯

18.9.4 芳香化合物的芳基化 芳香自由基取代反应(II)

芳香重氮盐中的芳基在碱性条件下与其它芳香族化合物偶联成联苯或联苯衍生物的反应称为 Gomberg(刚穆伯)-Bachmann(巴赫曼)反应。

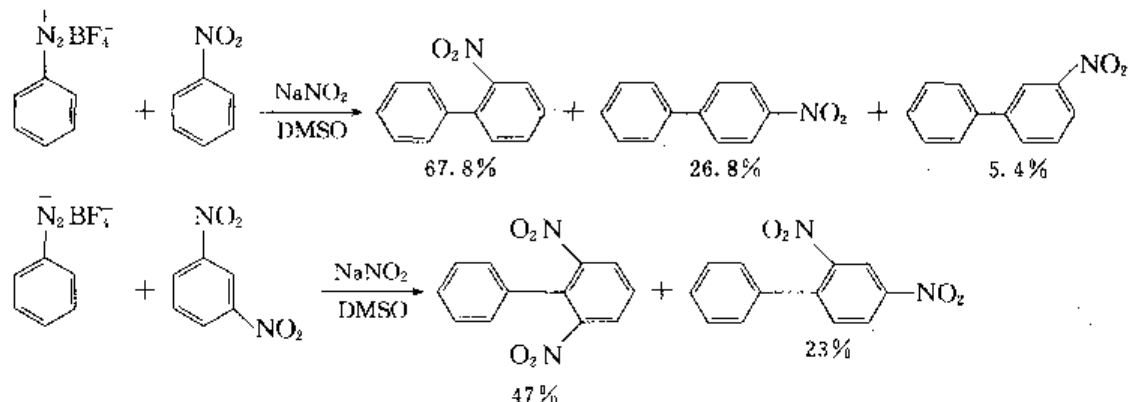


反应的结果是重氮盐中的芳基取代了另一芳香化合物芳核上的氢,称为芳基化。Gomberg-Bachmann 反应是在氢氧化钠水溶液和苯的两相体系中进行的。氢氧化钠水溶液与重氮盐反应,生成完全是共价键的氢氧化重氮苯(diazo benzene hydroxide),此化合物溶于苯,并与苯反应,生成联苯。反应机理如下:

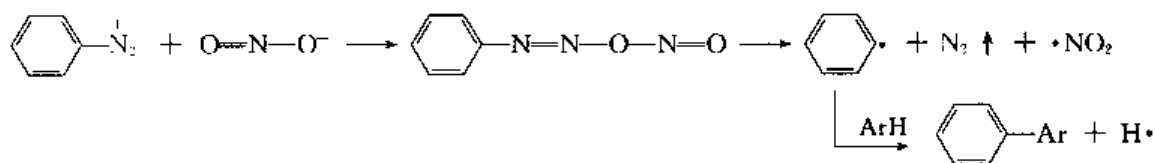


上述反应是制备联苯和不对称联苯衍生物的重要方法,但因重氮盐容易发生其它反应,因而产率一般较低,多数不超过 40%。

这种利用重氮盐合成芳香化合物的芳基化反应,也可以在中性有机溶剂中进行。例如氟硼酸苯重氮盐在偶极非质子溶剂二甲亚砆(DMSO)中与亚硝酸钠相遇,则立刻分解、放出氮气。若溶液中有其它芳香化合物存在时,则可得到联苯衍生物:

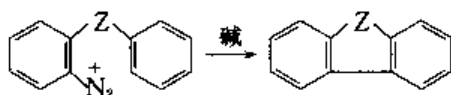


反应机理可能是重氮盐先与亚硝酸钠反应生成苯自由基,它再与另一个芳香化合物反应,形成偶联产物。



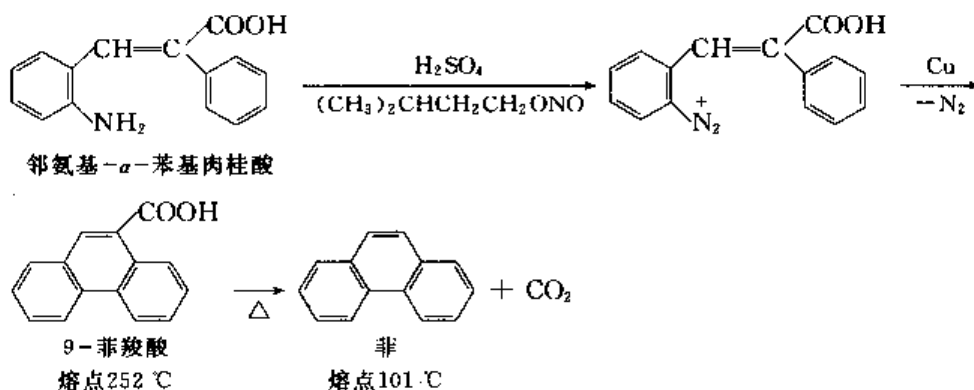
若 ArH 的芳环上有取代基,不论是什么取代基,反应主要在取代基的邻、对位发生。该反应条件温和、产率高、应用范围广。

一些重氮盐在碱性条件下或稀酸的条件下可以发生分子内的偶联反应(coupling reaction)。

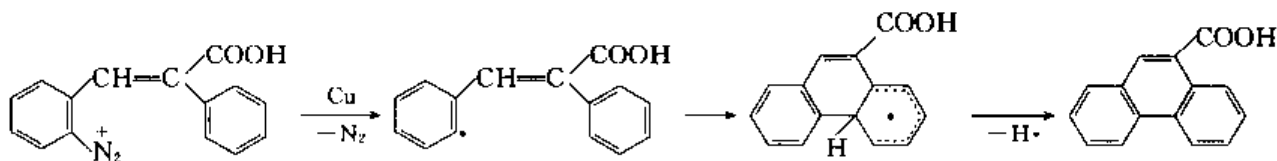


Z: CH=CH, CH₂-CH₂, NH, CO, CH₂ 等

这个反应是 Pschorr R(普塑尔)在寻找合成菲环的新方法中首先发现的,故称为 Pschorr 反应。菲的合成过程如下:

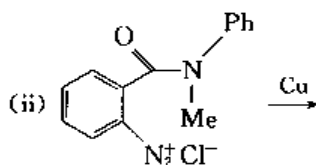
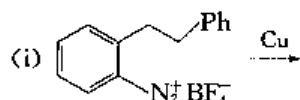


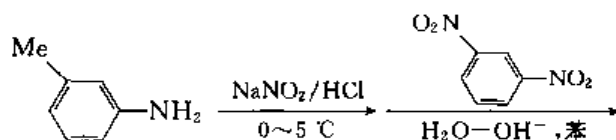
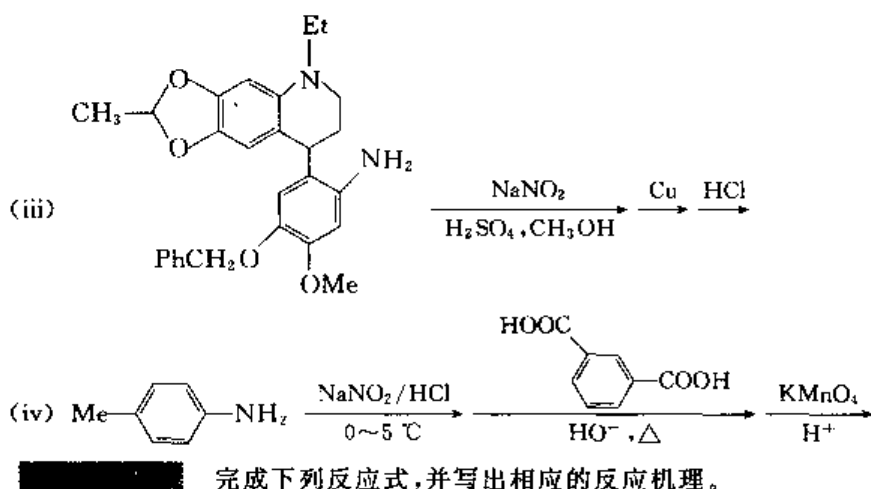
此反应可在碱性水溶液或稀酸水溶液中,在铜粉催化下进行。一般认为,Pschorr 反应是通过自由基进行的,反应机理表述如下:



在反应时, α -苯基肉桂酸的两个苯环必须都在双键的同一侧,并在同一平面上,同时自由基的寿命至少应等于两个苯环转动到同一平面上所需的时间。Pschorr 反应条件温和,产率高,现已扩展到用于合成其它多环化合物。

完成下列反应式。



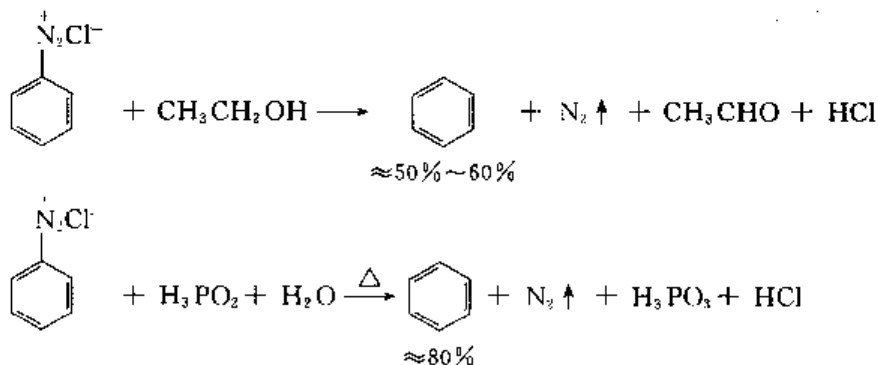


18. 10 重氮盐的还原

在还原剂的作用下,重氮盐能发生两种反应。

1. 去氨基还原

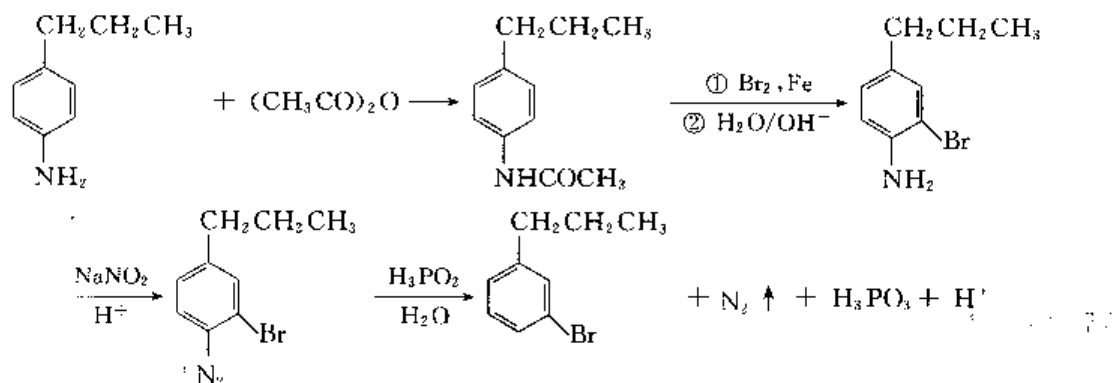
重氮盐在某些还原剂的作用下,能发生重氮基被氢原子取代的反应,由于重氮基来自氨基,因此常称该反应为去氨基还原反应。最常用的还原剂有乙醇或次磷酸,反应在水溶液中进行。



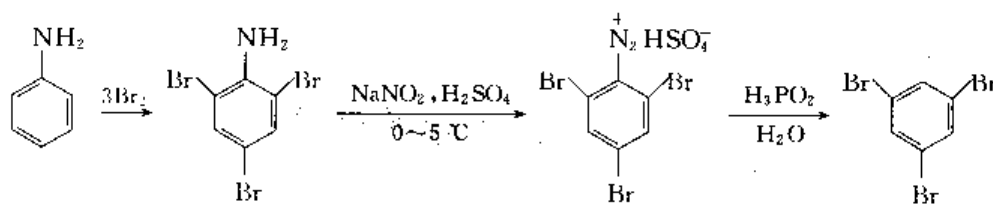
用乙醇作还原剂时,会有副产物芳基乙基醚产生,为了避免或减少醚的生成,可在反应体系中加入少量锌粉或其它还原剂。用次磷酸作还原剂时,有时会出现一些焦油状的未知物。也可以用其它还原剂还原,例如:氟硼酸重氮盐可在甲醇或二甲基甲酰胺中,用硼氢化钠还原;也可以在醚或乙腈中,用三正丁基锡甲烷[$n-(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_3\text{SnH}$]或三乙基硅甲烷[$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{SiH}$]还原。这是新的还原方法,反应多数在室温进行,反应时间短,产率一般较高。

这个反应在制备上可以借助氨基的定位效应,将某个基团引入到芳环的一定位置上去。然后再把氨基除去。例如制间溴正丙苯时,可用对氨基正丙苯为原料,先乙酰化,制成对乙酰氨基

正丙苯,乙酰氨基的邻、对位定位能力大于正丙基,故该化合物进行溴化时,溴原子进入乙酰氨基的邻位,而与正丙基恰互为间位。水解溴化产物去掉乙酰基,氨基重新出现,经重氮化后,再与次磷酸反应,则得间溴正丙苯:

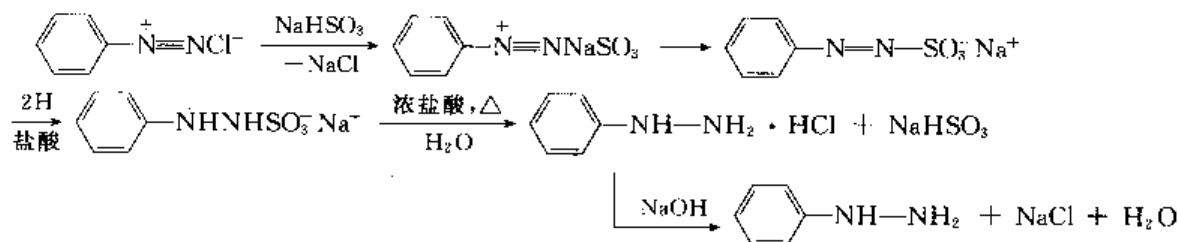


又如 1,3,5-三溴苯,无法用苯直接溴化的办法制得,但用苯胺做原料,经过溴化、重氮化、去氨基反应,则可以合成 1,3,5-三溴苯:

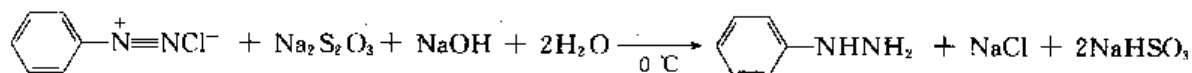


2. 形成肼(hydrazine)

在某些还原剂的作用下,重氮盐能被还原成苯肼(phenylhydrazine),这也是实验室及工业上制备苯肼采用的方法,可以应用的还原剂有硫代硫酸钠、亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、盐酸加氯化亚锡等。一般是用一定浓度的亚硫酸氢钠溶液与氯化苯重氮盐作用,反应开始时先生成亚硫酸重氮盐,此化合物很快即重排成苯偶氮磺酸钠,然后加入盐酸,游离出来的亚硫酸把偶氮基还原成苯肼磺酸钠,最后加入浓盐酸,加热除去磺酸基,形成苯肼盐酸盐沉淀。在苯肼盐酸盐中加入计量的氢氧化钠溶液,生成游离的苯肼:



用硫代硫酸钠做还原剂在碱性介质中反应,一步可以得到苯肼:



纯的苯肼是无色油状液体,易溶于水,经冷凝结成晶体,熔点 19.6°C ,具有强还原性,在空气中,尤其是在光照射下,很快即变成棕色。苯肼在强烈的条件下可还原成苯胺和氨。苯肼毒性较强,中毒后,有时会出现皮疹。

在实验室中常用苯肼鉴定醛、酮、糖。这个化合物在糖的化学中起着重要的作用。在工业上苯肼是制染料和医药的重要原料。

由指定原料合成目标化合物：

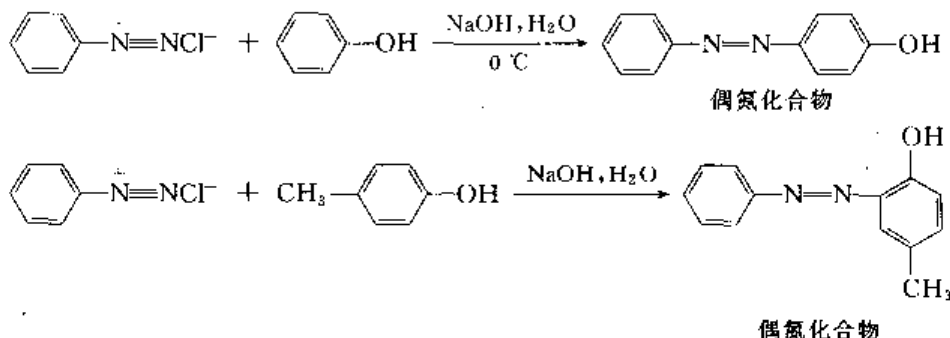
- (i) 由苯甲醛合成对硝基邻溴苯甲醛
- (ii) 由甲苯合成邻甲基对氨基苯乙酮
- (iii) 由苯合成 1,3,5-三溴苯
- (iv) 由甲苯合成间氯甲苯

18. 11 重氮盐的偶联反应

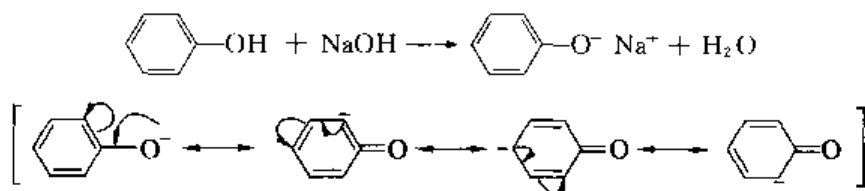
重氮盐正离子可以作为亲电试剂与酚、三级芳胺等活泼的芳香化合物进行芳环上的亲电取代,生成偶氮化合物,通常把这种反应叫做偶联反应(coupling reaction)。

1. 与酚偶联

重氮盐与酚偶联在弱碱性($\text{pH}=8\sim 10$)条件下进行,酚羟基是邻对位定位基,综合考虑电子效应和空间效应,偶联反应一般在羟基的对位发生,对位有取代基时,得邻位偶联产物。

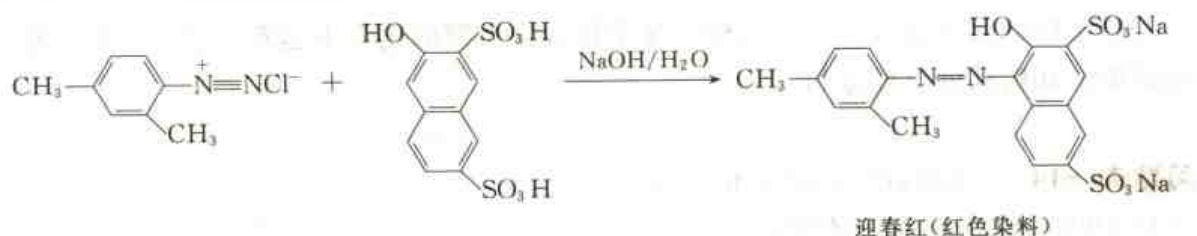


重氮盐与酚的偶联为什么要在弱碱性条件下进行? 因为酚是弱酸性物质,与碱作用生成盐,酚盐负离子由于共轭效应使原羟基的邻、对位电子云密度更大,所以碱性条件有利于酚与亲电试剂重氮盐正离子发生偶联反应。



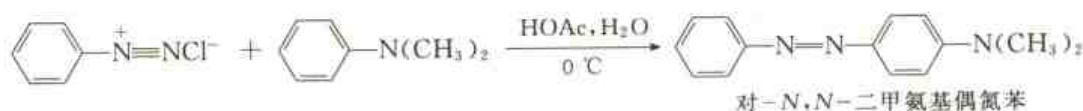
但碱性不能太强,因为重氮盐在强碱性条件下会转变成重氮氢氧化物或重氮酸盐(参见 18. 8),从而使偶联反应速率降低或反应中止。

重氮盐与萘酚也能直接发生碳偶联反应:



2. 与芳胺偶联

重氮盐与三级芳胺在弱酸性($\text{pH}=5\sim 7$)溶液中也能发生碳偶联,生成对氨基偶氮化物,若氨基的对位有取代基,则偶联在邻位发生。

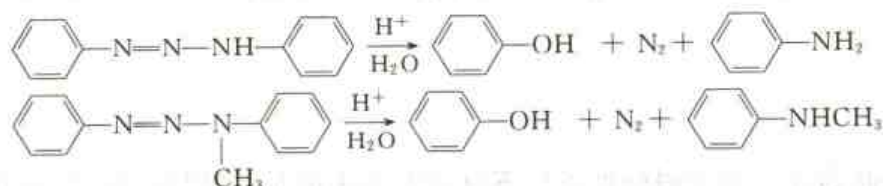


氨基是好的邻对位定位基,在上述反应中,三级芳胺有良好的反应性能,但三级芳胺在水中的溶解度不大,所以反应常在弱酸性条件下进行,此时三级芳胺形成铵盐而增大了溶解度。成盐反应是可逆的,随着偶联反应中芳胺的消耗,芳胺的盐会重新转化成芳胺而满足反应的需要。但反应体系的酸性不能太强,因为酸性太强,会形成铵盐而降低芳胺的浓度,使偶联反应减弱或中止。

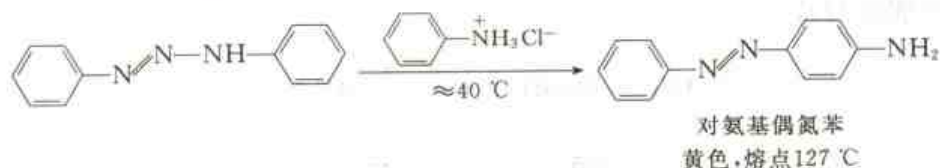
一级芳胺和二级芳胺的氮原子连有氢,在冷的弱酸性溶液中,与重氮盐的偶联反应发生在氮上,生成苯重氮氨基苯。一级胺生成的重氮氨基苯的氮上有一个氢,可以发生互变异构。



苯重氮氨基苯与酸不形成稳定的盐,在稀盐酸溶液中加热,可分解成酚、胺和氮气:

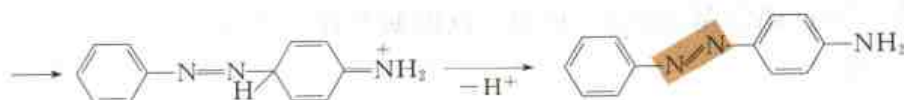


苯重氮氨基苯在苯胺中与少量苯胺盐酸盐一起加热,容易发生重排,生成对氨基偶氮苯:

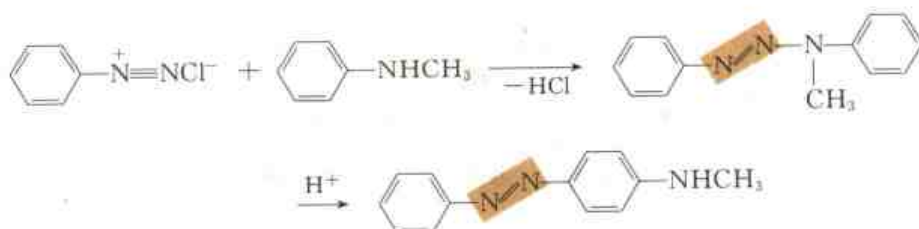


此重排是分子间的反应,即在质子的作用下,先分解成重氮盐和苯胺,然后重氮基直接进攻苯胺的氨基对位的碳原子,发生碳偶联反应:





二级芳胺与重氮盐反应生成的重氮氨基化合物更易发生重排,在反应时即有一部分形成偶氮化合物。

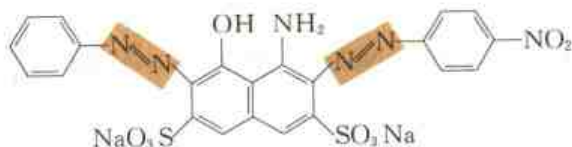


对甲氨基偶氮苯

重氮盐与酚、芳胺的偶联反应是合成偶氮染料的基础。偶氮染料是最大的一类化学合成染料,约有几千个化合物,其中包括含有一个或几个偶氮基($-\text{N}=\text{N}-$)的化合物,例如:

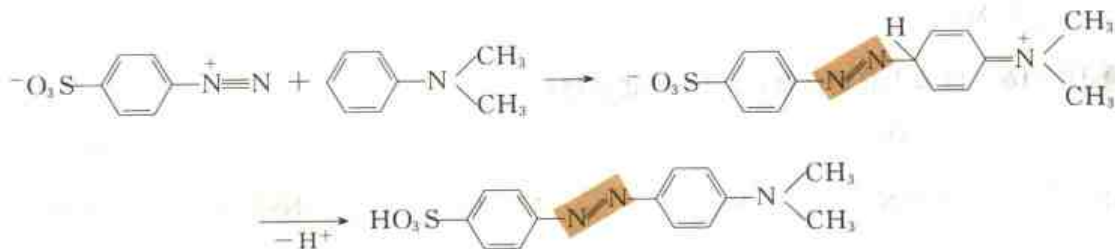


碱性菊橙



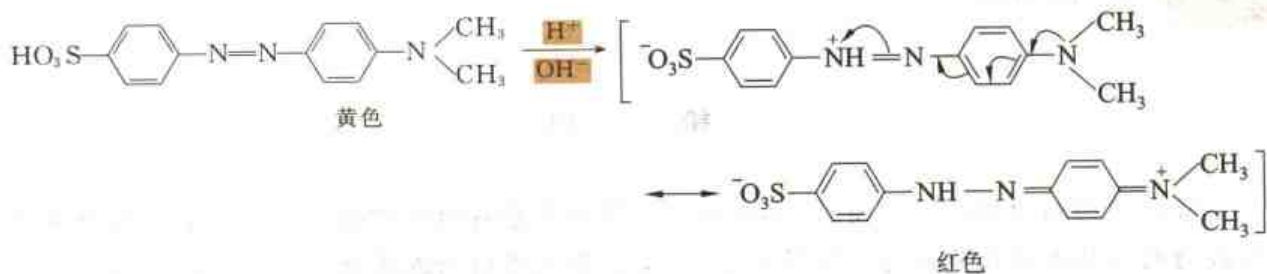
萘酚蓝黑6B

由于芳环通过偶氮基相连形成一大的共轭体系, π 电子有较大的离域范围,可吸收可见光波长范围的光,因而显有颜色。甲基橙指示剂也是通过此类偶联反应来制备的。

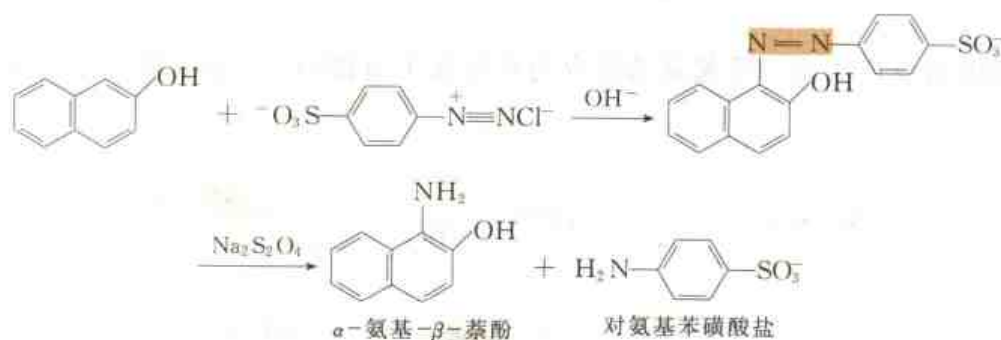


4-二甲氨基偶氮苯-4'-磺酸

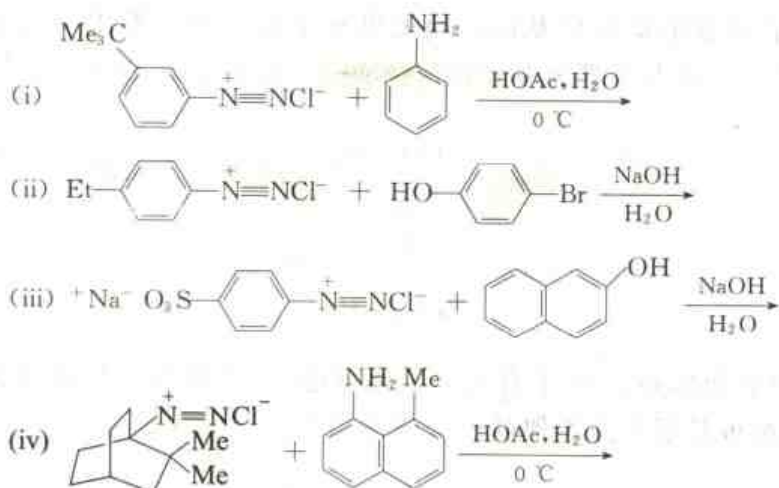
此化合物的钠盐即酸碱滴定时常用的一种指示剂甲基橙,它的变色范围为 $\text{pH} 3.1 \sim 4.4$,水溶液为黄色,溶液 pH 小于 3.5 时,则转变成红色。这种颜色变化,如下式所示,是由于可逆的两性离子结构引起的。



此外,偶氮化合物可通过偶氮基的还原,使氮-氮键断裂而生成氨基化合物,这也是合成氨基化合物的一种方法。例如:



习题 18-15 完成下列反应。



习题 18-16 以苯为起始原料,合成下列化合物:



阅读材料

染料

通常带色的物质不一定是染料,要使一个分子具有染料的性质必须使它能溶于某种溶剂,而且和被染的纤维能牢固地结合。很早以前,人类就会利用植物或昆虫、贝壳制取红、黄、紫等颜色

的天然染料。最先使用的蓝色染料——“蓝靛”是从木兰叶中提取的,红色染料则可从茜草根或红花中提取。因为蓝靛颜色深,耐脏、不褪色,所以那时在东方和欧洲都使用蓝靛染料(indigo)。然而,制造天然染料不仅成本昂贵,在使用上也极不方便,某些天然染料在染色过程中还必须加入助染剂。

世界上第一种人工合成染料是1856年由年仅18岁的英国大学生 William Henry Perkin (威廉姆·亨利·潘金)无意中发现的。他把这种理想染料叫作“阿尼林紫”(mauve)。Perkin 的发明获得英国政府专利后,在父亲的支持下,创办了世界上第一个人造染料工厂。1859年,法国的巴津发明了红色染料的合成方法。其它如阿尼林红、阿尼林青、阿尼林黄、霍夫紫等人工合成染料,在1863年前后相继被发明出来。随着人工染料的发展和推广使用,最后,广泛使用的天然染料只剩下茜草红和印度蓝。1868年,德国的格雷贝和利贝曼提取茜草的主要成分茜素,合成了人工茜草红染料。德国的拜耳直到1880年才将号称天然染料皇帝的蓝靛中所含的主要成分合成成功。从此,德国的合成染料工业迅速发展。

染料按其结构可分为花青、酞菁、醌类、金属络合物,以及偶氮类化合物等,按颜色分有青蓝染料、金色染料和蓝色染料等,也可以按染色的方法分为直接染料(direct dye)、媒染料(mordant dye)、瓮染料(vat dye)、活性染料(reactive dye)、后生染料、花青染料(cyanine dye)和彩色显影成色剂(colour coupler)等。现在世界上有成千种人造染料。通常的制造方法是利用酚及芳胺等化合物,再经一连串的化学合成反应,制成各种染料。

(三) 苯 炔

18.12 苯炔的结构

苯炔(benzyne)是比苯少两个氢的化合物,故又称去氢苯(dehydrobenzene)。结构简式如下:



苯炔的红外光谱证明了上述结构的存在。苯炔中含有一个特殊的碳碳三键。一般炔烃中碳碳三键的碳原子是 sp 杂化的,在形成 σ 键时,键角为 180° ,这样的碳原子不可能在苯炔环中存在,因此苯炔中的碳原子仍为 sp^2 杂化,碳碳三键中,有一个 π 键是由 sp^2 轨道通过侧面微弱地重叠形成的,并与苯炔环的大 π 体系相互垂直,其结构如图 18-5 所示:

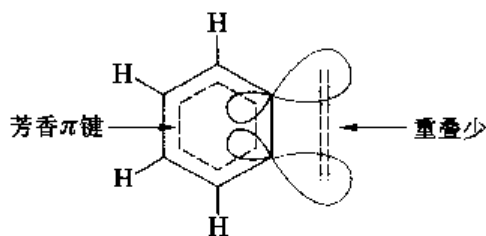
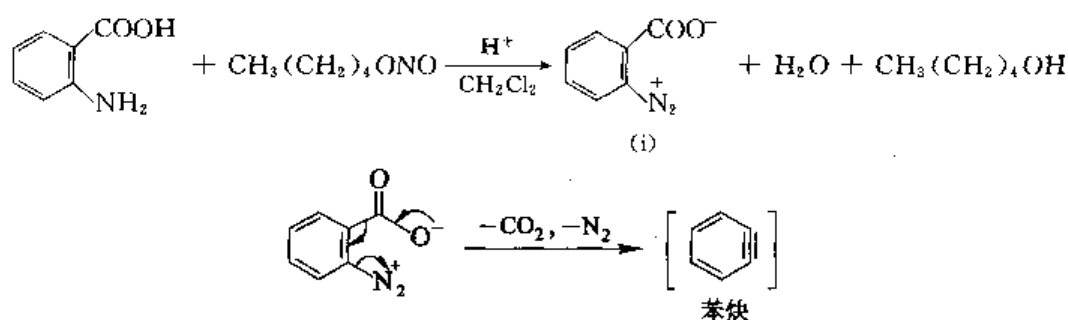


图 18-5 苯炔的电子结构

从图中可以看出,两个 sp^2 轨道相距较远,彼此不可能重叠得很多,所以这个 π 键很弱且有张力,容易发生反应。正是由于这个结构特点,使苯炔及其衍生物成为合成多种化合物非常有用的中间体。

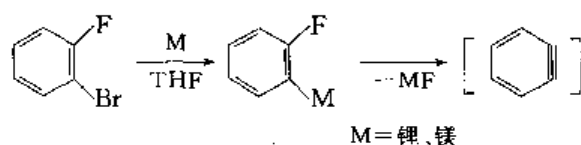
18.13 苯炔的制备

苯炔可以通过多种方法制成,但最经济、简便的方法是用邻氨基苯甲酸制成重氮盐(i),该重氮盐受热分解成二氧化碳、氮气和苯炔。

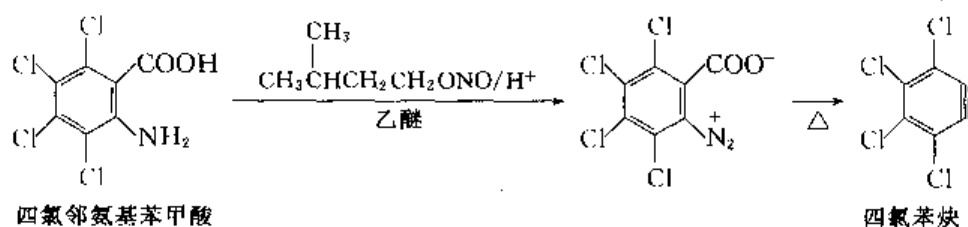


由邻氨基苯甲酸制成的重氮盐对碰撞特别敏感,稍受冲击即会发生剧烈爆炸,但在非质子溶剂,如二氯甲烷、二氯乙烷、乙腈中加热不会发生事故,只是分解成苯炔。因此为了避免事故,不把重氮盐分离出来,而在原溶液中使之分解成苯炔使用。

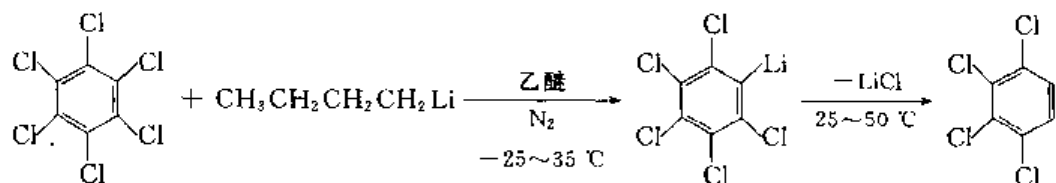
苯炔也可以用邻二卤代苯与锂或镁反应制得:



取代的邻氨基苯甲酸也可以像邻氨基苯甲酸一样进行反应,生成取代的苯炔。例如四氯苯炔可以由四氯邻氨基苯甲酸制成:



四氯苯炔也可用六氯苯与正丁基锂反应,生成五氯苯基锂,再失去氯化锂,产生四氯苯炔:

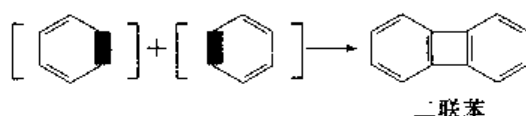


18. 14 苯炔的反应

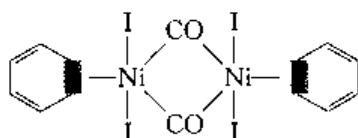
苯炔的活性主要是其三键的不稳定引起的,因此它的反应也都围绕在对三键的加成上。主要有:

1. 二聚

苯炔非常活泼,至今不能把它作为游离体分离出来,甚至在它生成后,若无其它化合物与它反应,苯炔自身就能聚合成二聚体二联苯:

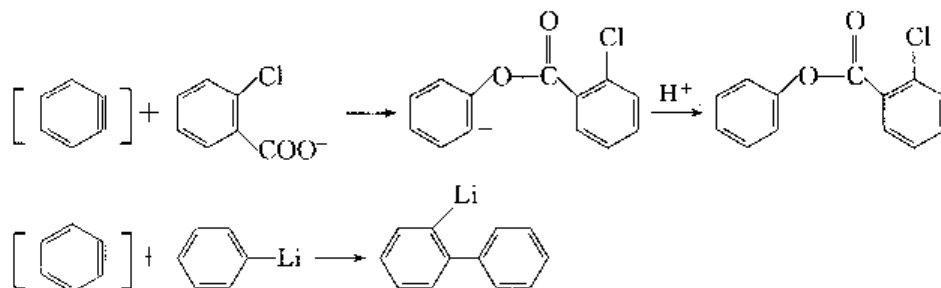


1968年, Gowling E N(高林)等分离出了苯炔的金属络合物:

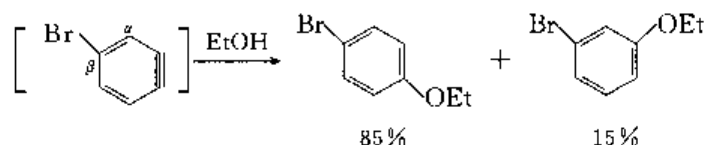


2. 亲核加成

许多亲核试剂如醇、烷氧负离子、烃基锂、氨或胺、羧酸根、氰化物等都能与苯炔发生亲核加成反应。例如:

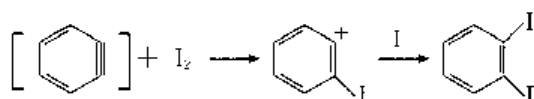


苯炔环上的取代基对芳炔的亲核加成反应有定位效应,当炔基的 β 位有取代基时,一般来说,吸电子取代基导致亲核试剂到邻对位,给电子取代基导致亲核试剂到间位。例如:

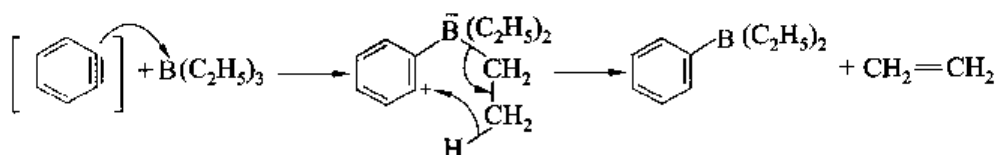


3. 亲电加成

三烷基硼、卤素、卤化汞、卤化锡、卤化硅等亲电试剂易与苯炔发生亲电加成。例如:

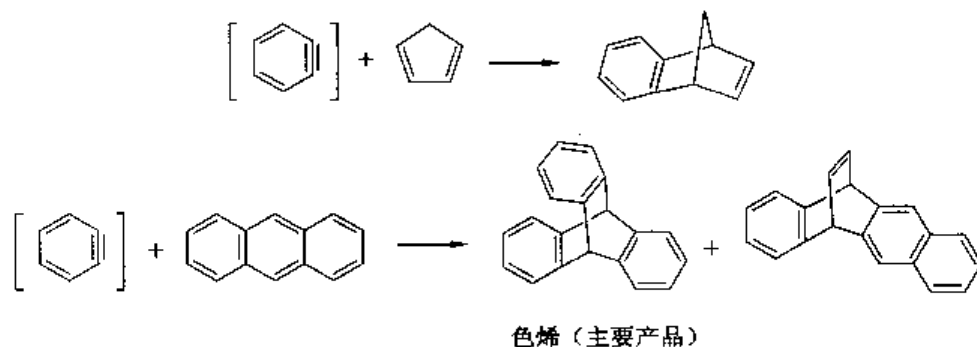


三烷基硼与芳炔加成时,如烷基上有 β 氢,可以脱掉一分子烯烃。

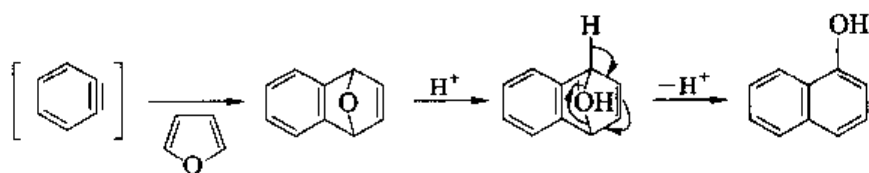


4. 环加成反应

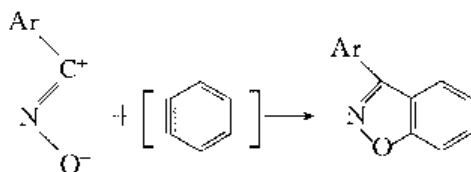
苯炔是一个高度活泼的亲双烯体,能与大多数 1,3-二烯类化合物发生 Diels-Alder 反应即双烯反应。苯炔与蒽形成色烯的双烯反应还可以用来鉴定苯炔的存在。



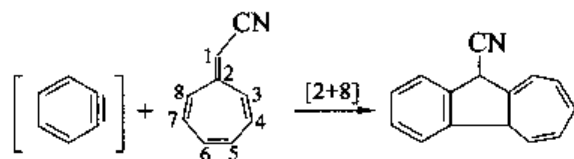
苯炔与呋喃、吡咯的双烯加成产物在酸性条件下能分别转变成 α -萘酚和 α -萘胺。



苯炔也能与 1,3-偶极体(参见 16.2.3.4(1))发生环加成反应。



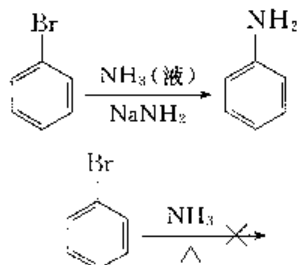
除发生[2+4]环加成反应外,使用适当的反应物和条件,芳炔还可以发生[2+2],[2+6],[2+8]等环加成反应:



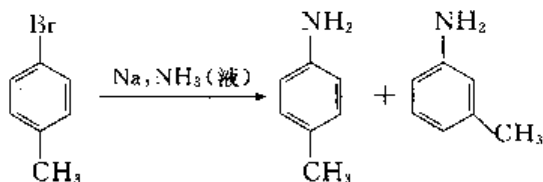
18.15 芳香亲核取代反应(Ⅲ) 苯炔中间体机理

1928 年,化学家发现在 340 $^{\circ}\text{C}$ 和 25 000 kPa 压力下,将氯苯与稀氢氧化钠反应可大量制备

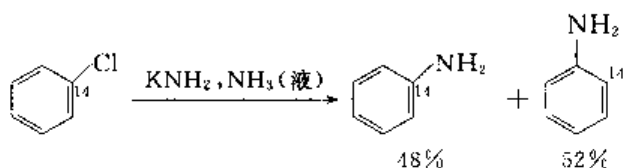
苯酚。50年代初,Roberts J D(罗伯特)等发现,不活泼的溴苯在液氨中与氨基钠(金属与氨作用)反应,很容易制得苯胺。说明没有吸电子基存在时,溴苯也可以进行亲核取代反应。但溴苯与氨在封管中,虽经长时间加热并不发生反应:



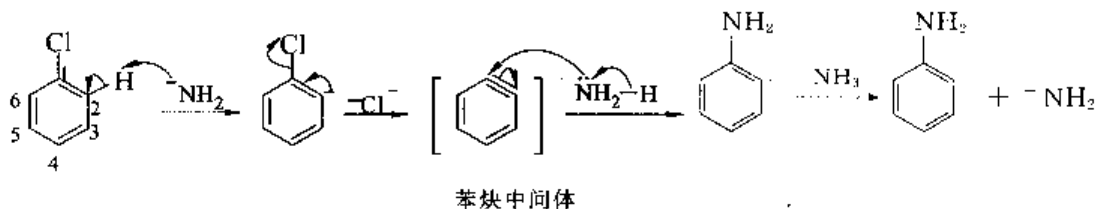
这表明,必须在强碱条件下,溴苯才能发生亲核取代。奇怪的是在这种取代反应中,进入基团并不一定进入离去基团所在的位置,例如对溴甲苯在液氨中与氨基钠反应,不仅得到对甲苯胺,还得到间甲苯胺:



1953年,Roberts用 ^{14}C 标记的氯苯在液氨中与氨基钾反应,得到的苯胺其氨基位于1位碳(即 ^{14}C)或2位碳上,两种氨基位置不同的苯胺数量几乎相等:

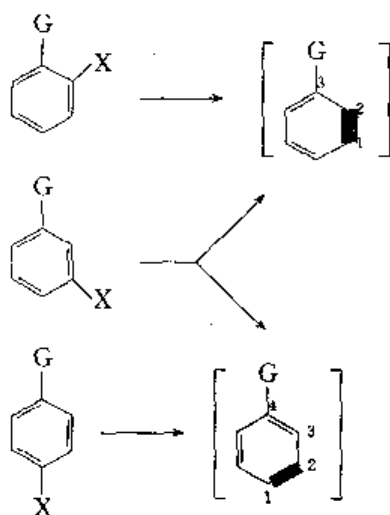


上述实验结果说明,这种亲核取代反应并不是按照前面提到的 $\text{S}_{\text{N}}2\text{Ar}$ 和 $\text{S}_{\text{N}}1\text{Ar}$ 机理进行的。实际上,反应是通过先消除,再加成完成的,氨基负离子先从氯苯的2位碳上夺取一个质子,然后再失去氯负离子,形成苯炔中间体,相当于从氯苯分子中消去一分子氯化氢;然后是氨与苯炔发生亲核加成反应,生成苯胺。这样的反应过程称做消除-加成机理或称作苯炔中间体机理(benzyne intermediate mechanism)。



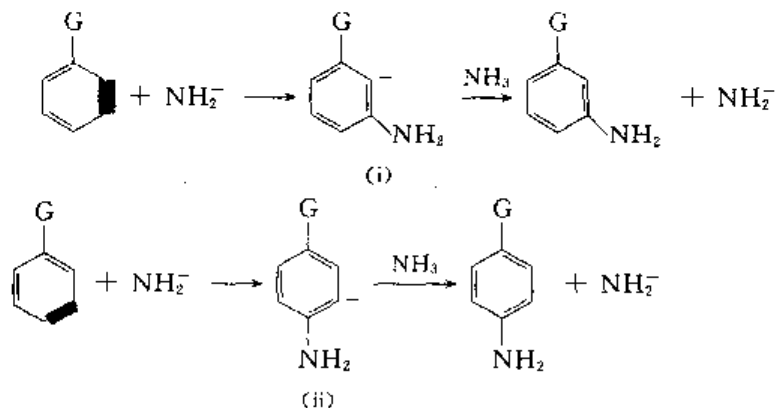
苯炔是对称的,所以氮原子可进攻两个三键碳原子中的任何一个,而且进攻的概率相等,因而得到氨基位于 ^{14}C 和2位碳上的两种苯胺。这个反应机理合理地解释了实验结果,实验还表明,如果卤苯中卤原子的两个邻位上都有取代基,则不能发生上述的氨解反应,这也证实了苯炔中间体反应机理与事实相符。

取代的卤苯在形成苯炔类中间体时,邻和对位取代的卤苯分别生成 3-取代的及 4-取代的苯炔中间体,而间位取代卤苯则可能形成上述中间体中的一种或者两种都能生成,即

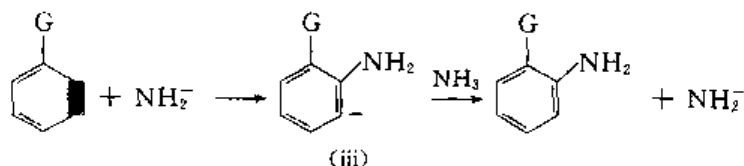


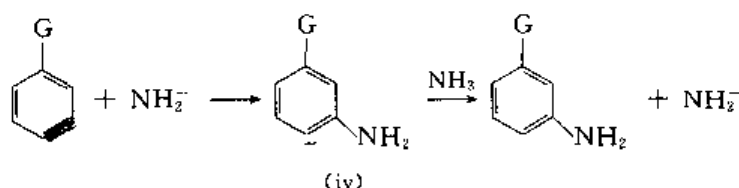
间位取代卤苯究竟生成哪种苯炔中间体,取决于卤素邻位上的哪一个氢酸性较强,而它的酸性主要由取代基的诱导效应所控制。卤苯在液氨中与氨基钾反应,卤苯的反应活性次序为:溴苯>碘苯>氯苯>>氟苯,这种不寻常的活性次序是由失去质子一步或者是卤离子离去一步的反应速率所决定的。当离去基团是溴或碘时,则失去质子的一步是决定反应速率的一步,Br 的电负性大于 I,所以溴苯的反应活性比碘苯强;而当氯或氟是离去基团时,碳卤键(C-X)的断裂是决定反应速率的一步,Cl 比 F 易于离去,所以氯苯的反应活性比氟苯强。

氨基负离子与取代的苯炔中间体加成时,氨基负离子进入的位置也受取代基诱导效应的影响,一般要求,使氨基进入后所产生的负电荷处于能量有利的地位。共轭效应对氨基负离子的进入影响甚小,因含电子对的 sp^2 轨道与芳环的 π 轨道并不重叠。例如下式中,当 G 具有吸电子诱导效应时,主要生成下列的化合物:

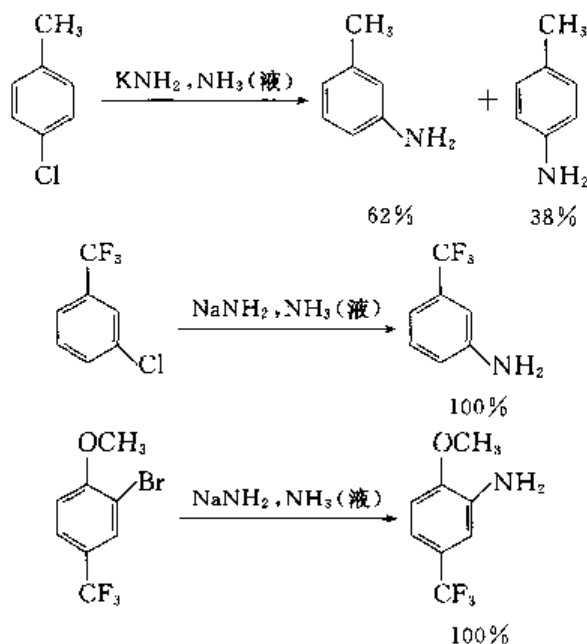


由于形成的负电荷离 G 较近, G 的吸电子作用使(i)、(ii)中负电荷分散而稳定。当 G 具有给电子诱导效应时,则主要产物如下:

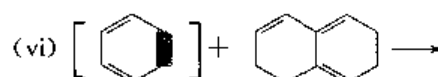
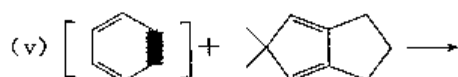
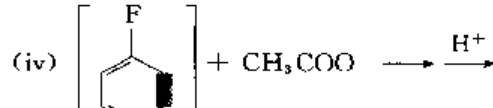
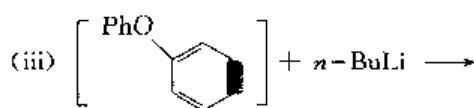
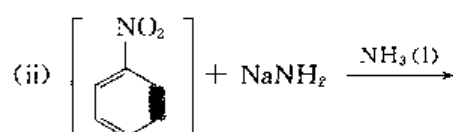
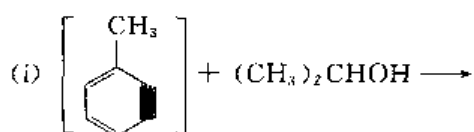




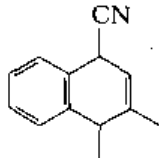
因为这样加成时,具有给电子诱导效应的 G 与所形成的负电荷离得较远,使(iii)、(iv)相对比较稳定,容易形成最终产物。根据上述规律不难预见下式中的结果:



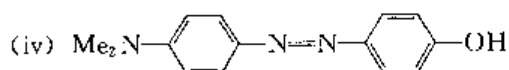
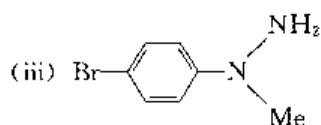
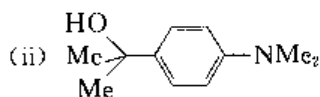
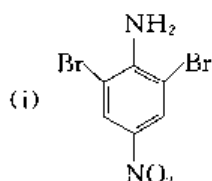
写出下列反应的主要产物:



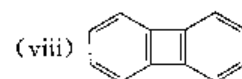
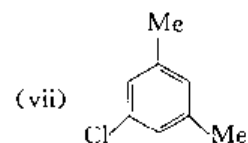
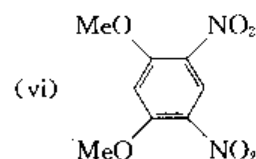
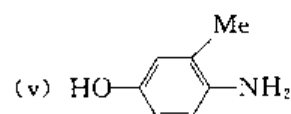
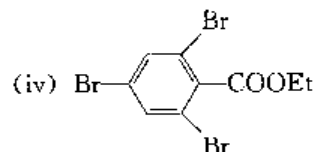
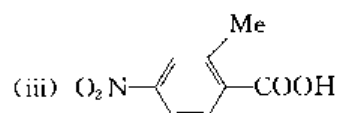
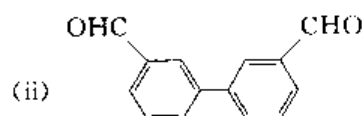
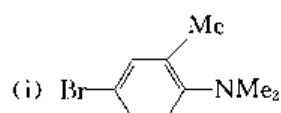
用苯、吡咯和其它合适的试剂为原料合成 α -萘胺。

用苯、不超过 4 个碳的有机化合物和适当的无机试剂为原料合成 。

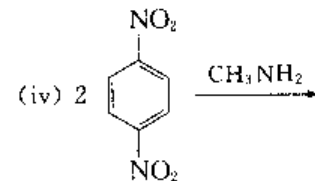
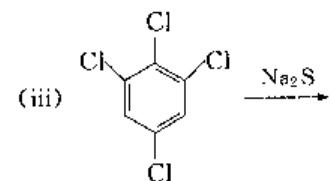
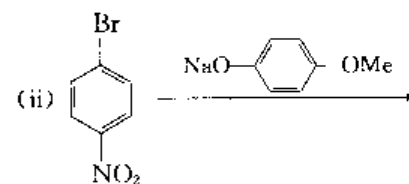
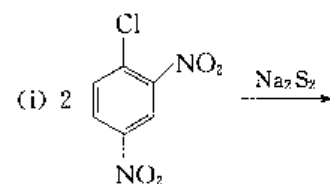
由苯或其它合适的有机和无机试剂为原料合成:



由苯、甲苯或二甲苯及其它合适的试剂制备下列化合物：

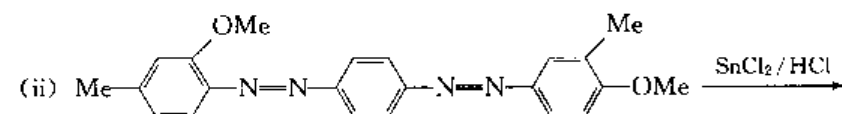
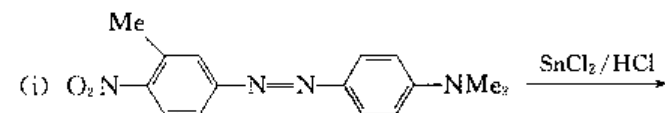


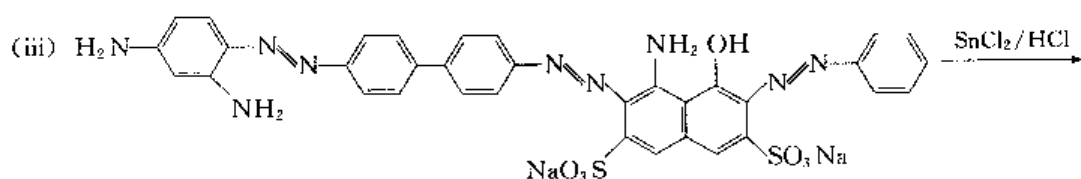
完成下列反应式：



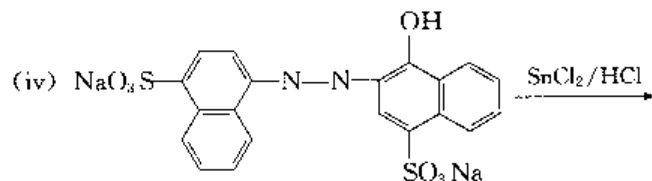
写出 18-21(i)、(iv) 的反应机理。

完成下列反应方程式：

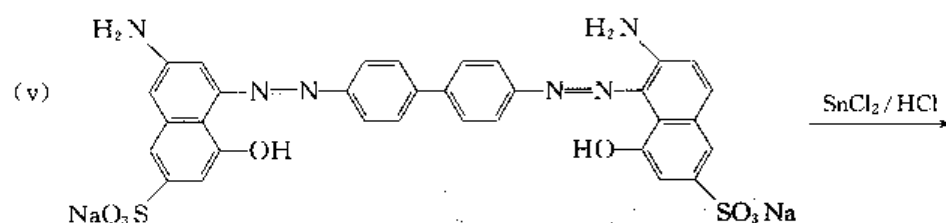




直接深黑E

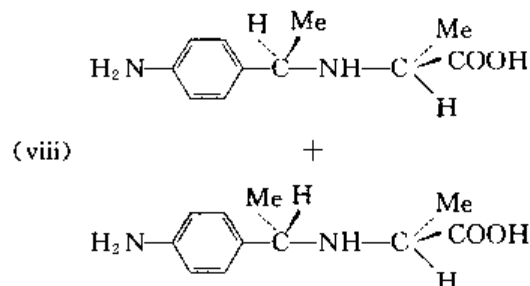
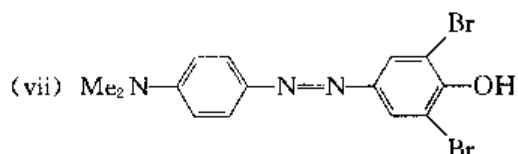
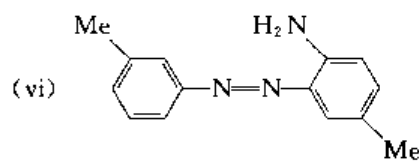
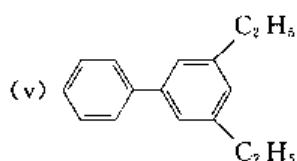
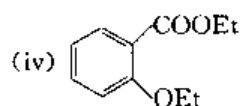
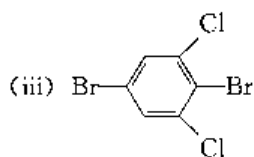
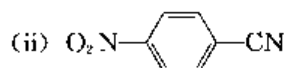
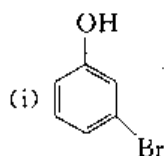


酸性红

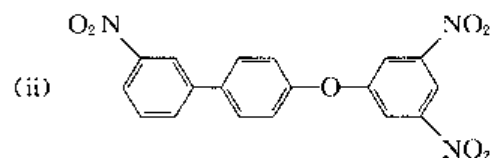
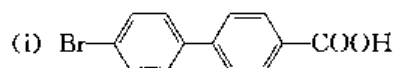


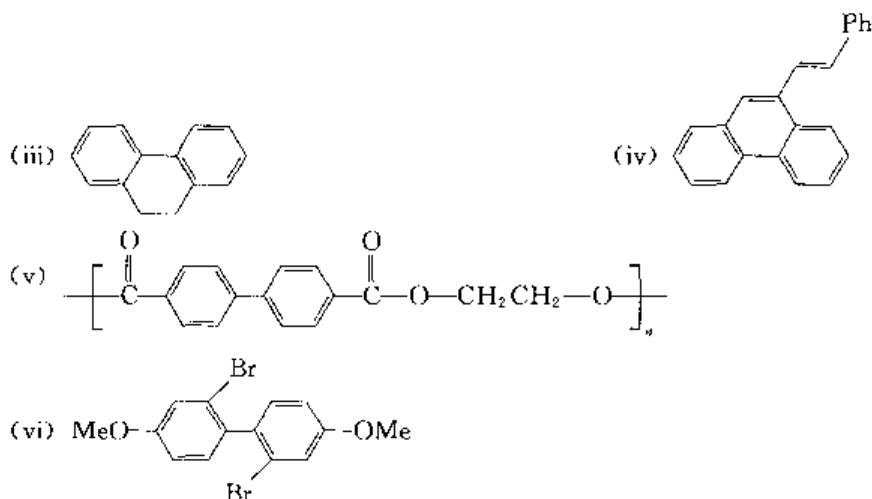
直接紫

以苯、甲苯或萘等为起始原料,经重氮盐合成下列化合物:



以苯、甲苯及其它合适的化学试剂为原料合成下列化合物:





基本概念和基本知识

芳香硝基化合物的定义、分类、结构和互变异构体；重氮盐、重氮氢氧化物和重氮酸盐的定义；苯炔的定义、结构和表达式。

基本反应和重要的反应机理

芳香硝基化合物的单分子还原和双分子还原；芳香亲核取代反应的定义和反应机理(S_N2Ar 机理、 S_N1Ar 机理、苯炔中间体机理)；芳香胺的氧化反应；芳香胺芳环上的亲电取代反应：卤化、酰化、磺化、硝化和 Vilsmeier 反应；联苯胺重排反应的定义和反应机理；重氮化反应的定义和反应机理；Sandmeyer 反应和 Gattermann 反应的定义和反应机理；重氮盐水解反应的定义和反应机理；Schiemann 反应的定义和反应机理；Gomberg-Bachmann 反应的定义和反应机理；Pischorr 反应的定义和反应机理。重氮盐的还原反应；重氮盐偶联反应的定义、条件和反应机理；苯炔的亲核加成、亲电加成和环加成。

重要的合成方法

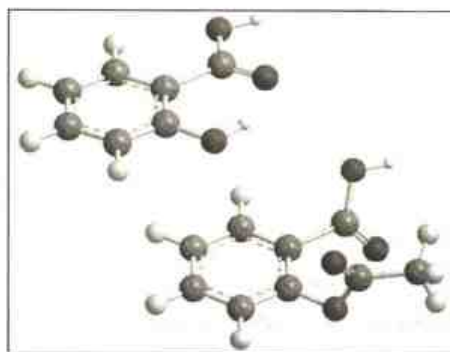
芳香硝基化合物经还原制备各种芳胺；芳香亲核取代反应在有机合成中的广泛应用；联苯胺重排反应制联苯类化合物；重氮化反应和重氮盐在有机合成中的广泛应用；用卤代苯制苯炔。

英汉对照词汇

- aniline (苯胺)
aromatic amine (芳香胺)
aromatic free radical substitution (芳香自由基取代反应)
aromatic nitro-compound (芳香硝基化合物)
aromatic nucleophilic substitution (芳香亲核取代反应)
azo dye (偶氮类染料)
azobenzene (偶氮苯)
azo compound (偶氮化合物)
azoxybenzene (氧化偶氮苯)
Banthorpe D V (班桑普)
benzidine rearrangement (联苯胺重排)
benzyne (苯炔)
benzyne intermediate mechanism (苯炔中间体机理)
bimolecular reduction (双分子反应)
coupling reaction (偶联反应)
cyanine dye (花青染料)
dehydrobenzene (去氢苯)
diazo benzene hydroxide (氢氧化重氮苯)
diazonium hydroxide (重氮氢氧化物)
diazonium coupling (重氮偶联反应)
diazo salt (重氮盐)
diazotate (重氮酸盐)
diazotization reaction (重氮化反应)
direct dye (直接染料)
fluoroboric acid (氟硼酸)
Gattermann reaction (加特曼反应)
Gomberg-Bachmann reaction (刚伯格-巴赫反应)
Gowling E N (高林)
hydrazine (肼)
hydrazobenzene (氢化偶氮苯)
indigo dye (靛蓝染料)
Mauve (阿尼林紫)
Meisenheimer Complex (迈森哈梅尔络合物)
mordant dye (媒染料)
musk (麝香)
nitrite (亚硝酸酯)
nitrobenzene (硝基苯)
nitrosobenzene (亚硝基苯)
Olah reaction (奥拉反应)
phenylhydrazine (苯肼)
phenylhydroxylamine (苯基羟胺)
picric acid (苦味酸)
Pischorr reaction (普塑尔)
reactive dye (活性染料)
Roberts J D (罗伯特)
Sandmeyer reaction (桑德迈耳反应)
Schiemann reaction (席曼反应)
sulfanilamide (对氨基苯磺酰胺)
sulfonamide (磺胺药)
triptycene (色烯 三蝶烯)
unimolecular reduction (单分子还原反应)
vat dye (瓮染料)
Vilsmeier reaction (威尔斯麦尔反应)
William Henry Perkin (威廉姆·亨利·潘金爵士)
zwitter ion (两性离子)

第 19 章

酚 和 醌



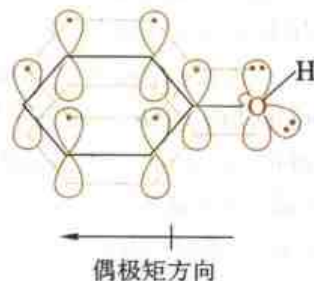
(一) 酚

羟基直接与苯环相连的化合物称为酚,一元酚的通式为 ArOH 。

19.1 酚 的 结 构

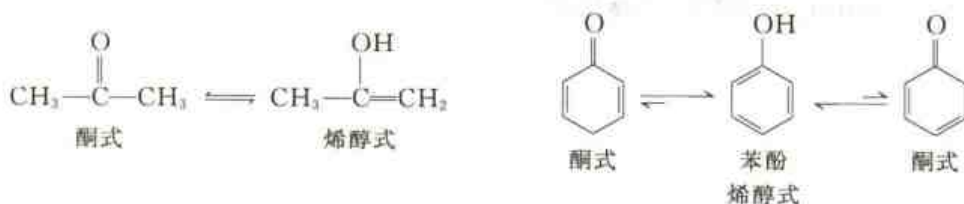
最简单的酚是苯酚(phenol)。在苯酚中,酚羟基的氧原子处于 sp^2 杂化状态,氧上两对孤对电子,一对占据 sp^2 杂化轨道,另一对占据未参与杂化的 p 轨道, p 电子云正好能与苯的大 π 键电子云发生侧面重叠,形成 $\text{p}-\pi$ 共轭体系,在 $\text{p}-\pi$ 共轭体系中,氧的 p 电子云向苯环转移, p 电子云的转移导致了氢氧之间的电子云进一步向氧原子转移,从而使氢离子较易离去,简言之, $\text{p}-\pi$ 共轭的结果① 增加了苯环上的电子云密度, ② 增强了羟基上氢的解离能力。图 19-1 是苯酚的结构示意图。

在脂肪族化合物中,烯醇与酮是一对互变异构体。酚的羟基直接与芳环的 sp^2 杂化的碳原子相连,这与烯醇结构很相似,因此酚也存在酮式异构体,但由于酚有一个稳定的苯环结构,所以酚在与它的酮式异构体的互变异构平衡中成为几近仅有的存在形式。



$$\mu = 5.336 \times 10^{-30} \text{ C} \cdot \text{m}$$

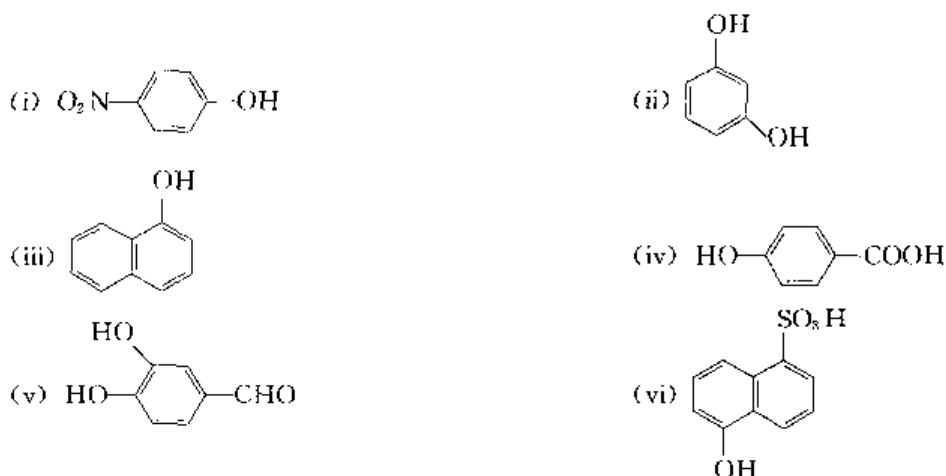
图 19-1 苯酚的结构示意图



习题 19-1

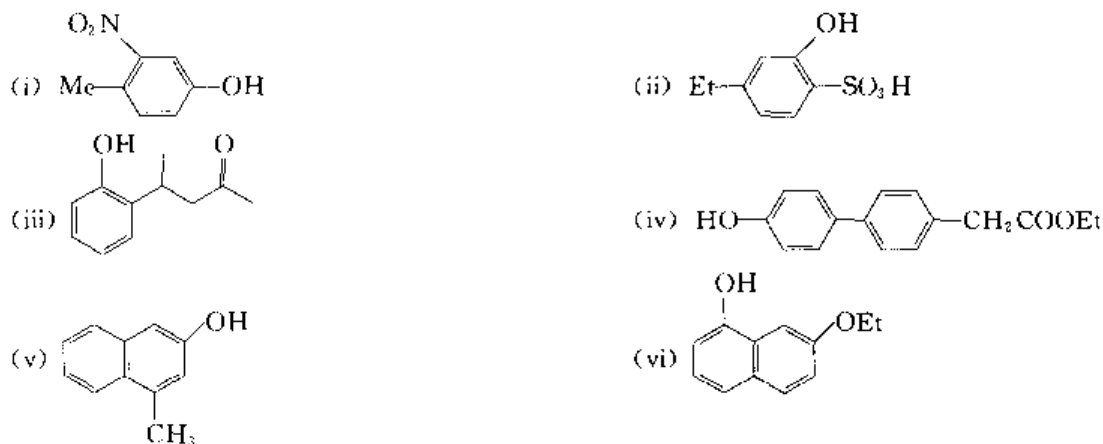
酚的命名有两种情况。按照官能团的排列次序,若酚羟基为化合物的主官能团,则将酚羟基与芳环一起作为母体,含一个羟基称为酚,二个羟基称为二酚,三个羟基称为三酚等,其它基团作为取代基处

理。酚羟基不作为化合物的主官能团时,羟基作为取代基处理。请根据上述原则,写出下列化合物的中、英文名称。



请画出对苯二酚的结构示意图。

分别用中文和英文命名下列化合物:



写出下列化合物的构造式及英文名称:

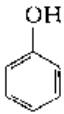
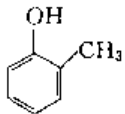
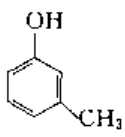
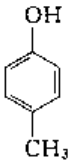
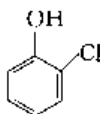
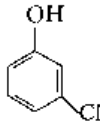

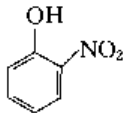
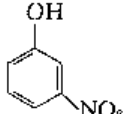
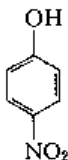
- | | |
|------------------|-------------------|
| (i) α -萘酚 | (ii) 9-蒽酚 |
| (iii) 2,4-二氯苯酚 | (iv) 2,4-二羟基苯甲酸乙酯 |
| (v) 2,2'-联苯二酚 | (vi) 3,5-二苯基苯酚 |

19.2 酚的物理性质

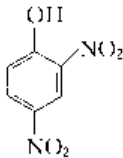
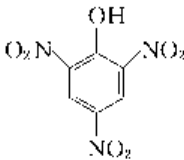
苯酚是无色固体,具有特殊气味,显酸性。该化合物是1834年Lunge F(龙格)在煤焦油中发现的,故也叫石炭酸,熔点 40.9°C ,有少量的水即可使它的熔点降低,室温下成为液体。在空气中放置,因被氧化很快变成粉红色,经长时间放置会变为深棕色。苯酚能与水形成氢键,因此在水中有一定的溶解度,在冷水中的溶解度为 $6.7\text{g}\cdot(100\text{g H}_2\text{O})^{-1}$,而与热水(超过临界溶解温度, $65\sim 85^{\circ}\text{C}$)可互溶,在醇、醚中易溶。酚因能形成分子间氢键,大多为高沸点的液体和低熔点

的无色固体,邻硝基苯酚形成分子内的氢键,因此分子间不发生缔合,沸点相对较低。酚类化合物的许多性质与苯酚类似,有关物理常数见表 19-1。

表 19-1 酚的物理常数

结 构	名 称	熔点/℃	沸点/℃	溶解度/g·(100 g 水) ⁻¹ , 25℃	p <i>K</i> _a , 25℃
	苯酚 phenol	41	182	9.3	10
	邻甲苯酚 <i>o</i> -cresol	31	191	2.5	10.29
	间甲苯酚 <i>m</i> -cresol	12	202	2.6	10.09
	对甲苯酚 <i>p</i> -cresol	35	202	2.3	10.26
	邻氯苯酚 <i>o</i> -chlorophenol	9	173	2.8	8.48
	间氯苯酚 <i>m</i> -chlorophenol	33	214	2.6	9.02
	对氯苯酚 <i>p</i> -chlorophenol	43	217	2.6	9.38
	邻硝基苯酚 <i>o</i> -nitrophenol	45	214	0.2	7.22
	间硝基苯酚 <i>m</i> -nitrophenol	96	194/9.3 × 10 ³ Pa	1.4	8.39
	对硝基苯酚 <i>p</i> -nitrophenol	114	279/分解	1.7	7.15

续表

结 构	名 称	熔点/℃	沸点/℃	溶解度/g·(100 g 水) ⁻¹ , 25℃	pK _a , 25℃
	2,4-二硝基苯酚 2,4-dinitrophenol	113	—	0.6	4.09
	2,4,6-三硝基苯酚 (俗名苦味酸) 2,4,6-trinitrophenol (picric acid)	122	—	1.4	0.25

列举 5 个能形成分子内氢键的酚类化合物,并画出它们的含有分子内氢键的结构示意图。

请说明为什么对硝基苯酚的熔点要比邻硝基苯酚和间硝基苯酚的高。

杀菌和防腐作用是酚类化合物的重要特性之一。从 1867 年开始,人们就用苯酚做杀菌剂(fungicide),酚的杀菌作用不仅因为它是弱酸,而且与它的表面活性也很有关系,表面活性强的杀菌能力也强。以后,苯酚成为衡量其它杀菌剂的标准,即任何杀菌剂的杀菌能力与苯酚杀菌能力之比称做苯酚系数,该数值越大杀菌能力越强。甲苯酚各异构体的混合物统称甲酚(cresol),消毒用的所谓“来苏尔”(lysol),即甲酚与肥皂溶液的混合液。从煤焦油中分离出来的苯酚和甲酚的混合物叫做杂酚油(wood creosote),可用做防腐剂(antiseptic),例如涂在木材上可防腐。五氯酚也可用做木材防腐剂,它的钠盐五氯酚钠可用做杀虫剂,在血吸虫疫区,常用它杀灭钉螺。苯酚的其它衍生物,如百里酚(thymol)是麝香草的香味成分,有杀菌作用又有清香味道,常用它配制医用漱口水。酚类化合物也是重要的化工原料。第一次世界大战爆发刺激了苯酚类化合物的大规模工业化生产。当时需要大量的 2,4,6-三硝基苯酚作为生产炸药的原料。现在,每年大约需要几百万吨的苯酚,作为诸如生产三合板所需的树脂和黏合剂等各种化工产品的原料。

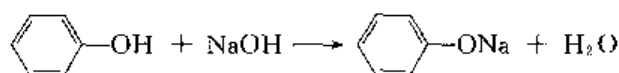
酚及其衍生物的反应

酚羟基的氢具有一定的活性,可以被其它基团取代;酚的芳环易发生亲电取代反应;酚的衍生物还能发生一些特殊的重要反应,下面分别予以介绍。酚的氧化反应参见第 19.20 节。

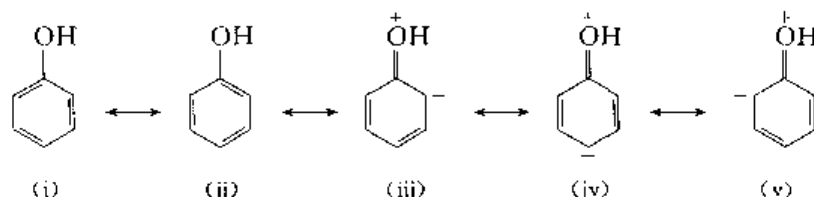
19.3 酸 性

在混浊的苯酚、水混合液中,滴加 5% 的 NaOH 溶液,得到的是透明的澄清溶液,这是因为苯

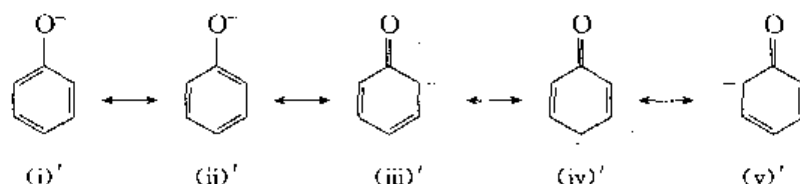
酚和氢氧化钠发生了中和反应,生成的苯酚钠溶于水。由此可见苯酚具有酸性。



苯酚为什么具有酸性?对比苯酚和酚盐的极限式可以说明这个问题。苯酚可以用下列极限式来表示:

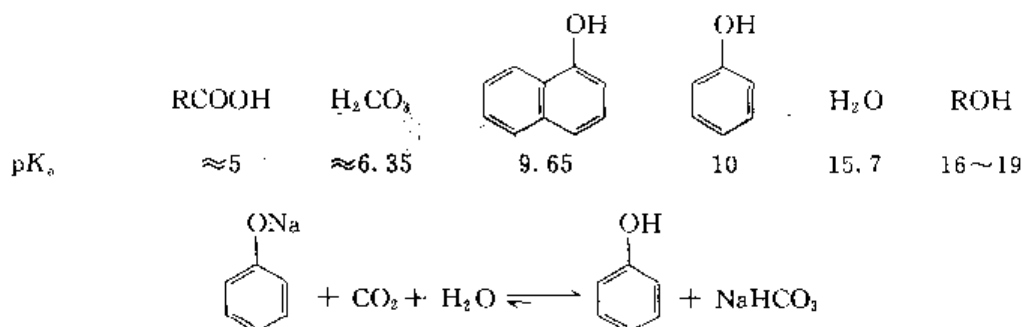


在上述五个极限式中,(iii)、(iv)、(v)是带有正负电荷的极限式,因为正负电荷分离需要能量,所以(iii)、(iv)、(v)对杂化体所作的贡献很小,不能起到稳定杂化体的作用。酚盐负离子可以用下列极限式来表示:

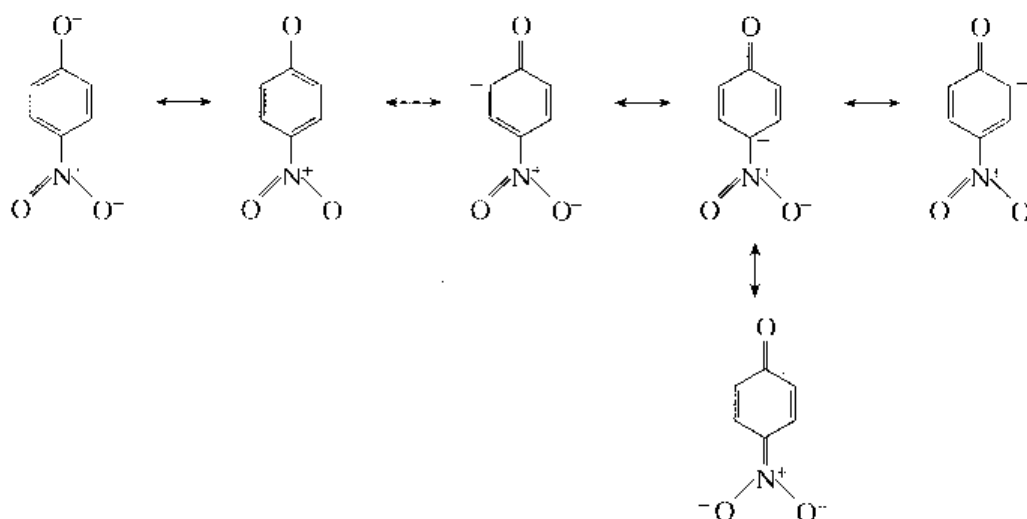


与(iii)、(iv)、(v)相对应的极限式(iii)'、(iv)'、(v)'都是带负电荷的离子,它们表示了负电荷的离域,对分散负电荷起很大的作用。对比上面两组极限式可以看出,共振对酚盐负离子的稳定作用比对酚的稳定作用更强,所以苯酚易解离出质子而显示酸性。

苯酚的酸性比羧酸、碳酸弱,比水、醇强,因此在酚的钠盐水溶液中通入二氧化碳,可以得到酚,酚能溶于碱,又能被比酚强的酸从碱溶液中析离出来,常利用这个性质从混合物中分离提纯酚。



苯环上的取代基对酚酸性强弱的影响很大。邻、对位上的吸电子基团能增强酚的酸性,例如对硝基苯酚的酸性比苯酚的酸性强 600 倍,这是因为硝基具有吸电子诱导效应和吸电子共轭效应,并可使负电荷离域到硝基的氧上,从而使硝基苯酚盐负离子更加稳定。对硝基苯酚盐负离子的极限式如下所示:



如硝基位于羟基的邻位,负电荷也可以离域到硝基的氧上,使酸性增强;硝基位于间位时,不能通过共轭效应使负电荷离域到硝基的氧上,只有吸电子诱导效应产生影响。因此,间硝基苯酚的酸性虽也比苯酚的强(强 40 倍),但对酚的酸性影响远不如硝基在邻位或对位的大。二硝基苯酚的酸性更强,酸强度与羧酸差不多,例如:2,4-二硝基苯酚 pK_a 为 4.09。羟基的邻位、对位上都有硝基的 2,4,6-三硝基苯酚为强酸,酸强度约相当于三氟乙酸, pK_a 为 0.25。

与上述情况相反,有给电子取代基的酚的酸性比苯酚弱,这主要是由于给电子基增加了苯环上的电子云密度,负电荷较难离域到苯环上,使得酚盐负离子不稳定,即酚羟基不易解离放出质子,所以酸性比苯酚的弱。

除电子效应外,取代基的空间效应也会影响酚的酸性,例如:2,4,6-三新戊基苯酚的酸性极弱,这可能是因为两个邻位的大基团阻碍了溶剂对酚羟基解离所起的溶剂化作用。

不同取代基对酚酸性强度的影响如表 19-2 所示:

表 19-2 取代酚的酸强度

取代基	电子效应		pK_a (水中/25℃)
对硝基	吸电子诱导效应	吸电子共轭效应	7.15
邻硝基	吸电子诱导效应	吸电子共轭效应	7.22
对氨基	吸电子诱导效应	吸电子共轭效应	7.95
间硝基	吸电子诱导效应	—	8.39
间氯	吸电子诱导效应	—	9.02
对氯	吸电子诱导效应	给电子共轭效应	9.38
间甲氧基	吸电子诱导效应	—	9.65
氯	—	—	9.94
对甲氧基	吸电子诱导效应	给电子共轭效应	10.21

将下列化合物按酸性的强弱排序,并说明其理由。

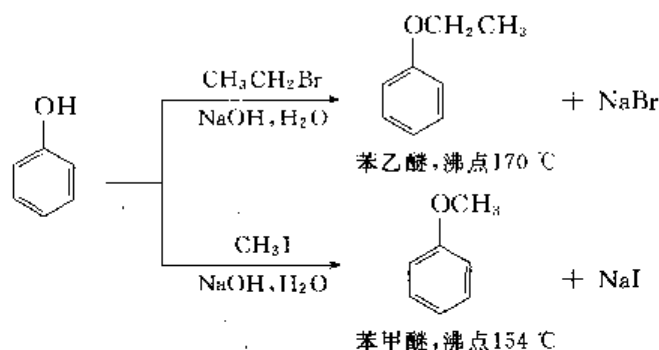
(i) 邻甲氧基苯酚 (ii) 间甲基苯酚 (iii) 间溴苯酚 (iv) 邻硝基苯酚 (v) 对氨基苯酚

用简单的化学方法鉴别下列化合物:

对二甲苯、邻甲基苯酚、对甲基苯胺、硝基苯

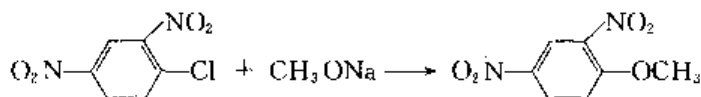
19.4 成醚反应和 Claisen 重排

酚在碱性溶液中与卤代烃作用生成芳香醚(aromatic ether),这是酚羟基的烃基化反应。反应可以在水、乙醇或其它有机溶剂中进行。



由于酚盐负离子的负电荷的离域,会使原酚羟基的邻、对位上带有负电荷,因此可以设想,在进行上述反应时,会像烯醇负离子一样,也发生 C-烃基化反应,即烃基进入酚羟基的邻位或对位,但实际表明:只发生 O-烃基化反应。这是因为 O-烃基化的反应速率比 C-烃基化快,而且是不可逆的。

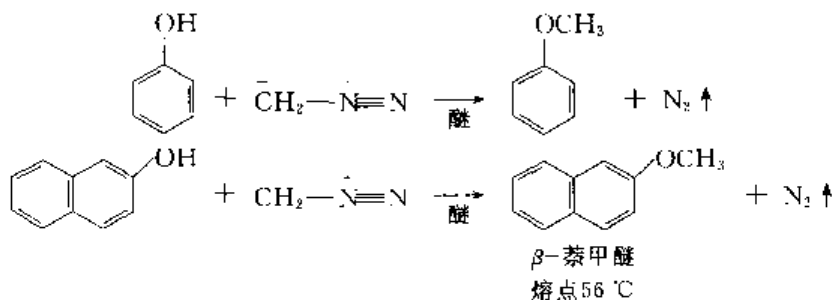
卤代芳烃不活泼,不能用来作为酚的 O-烃基化试剂,但邻、对位有吸电子基的卤代芳烃比较活泼,可与醇钠反应来制备芳醚。



芳甲醚除用卤代烃制备外,还可利用酚和硫酸二甲酯(dimethyl sulfate)在氢氧化钠水溶液中反应制成。实验室或工业上都可使用这个方法,因硫酸二甲酯毒性较大,在操作时应注意防护(用浓氨水)。反应如下:

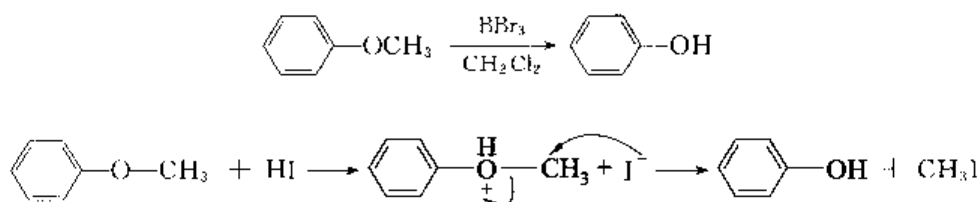


制备芳甲醚的另一种方法是用酚与重氮甲烷在醚溶液中反应。



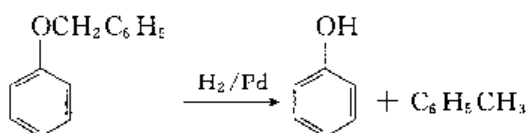
该反应条件温和,产率高。但因重氮甲烷价格高、毒性大,不宜大量使用。

芳基烷基醚和脂肪醚相似,对碱稳定,不易被氧化,但可被氢碘酸或三溴化硼(boron tribromide)分解,反应式如下:

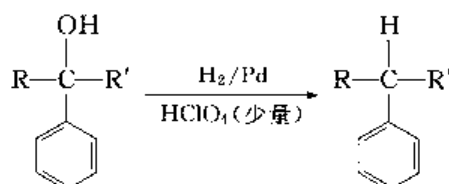


芳甲醚被氢碘酸分解的产物是酚和碘甲烷,用 Zeisel 的甲氧基定量测定法测定碘甲烷的量,即可得知甲氧基的含量。将酚的烃基化反应和芳基烷基醚被氢碘酸或三溴化硼分解的反应结合使用可以在反应中保护酚羟基。

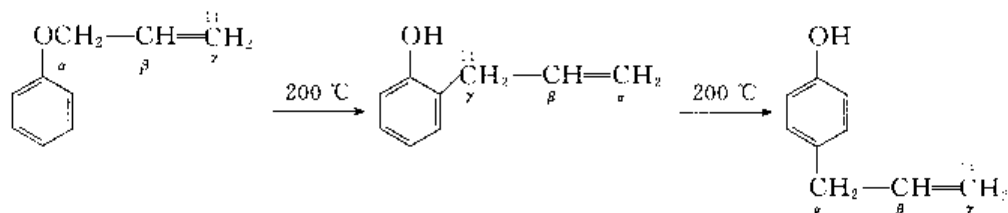
在钯或铂催化剂存在下,苯基苯甲基醚很易氢解,氢解时是苯甲基与氧相连的键断裂。



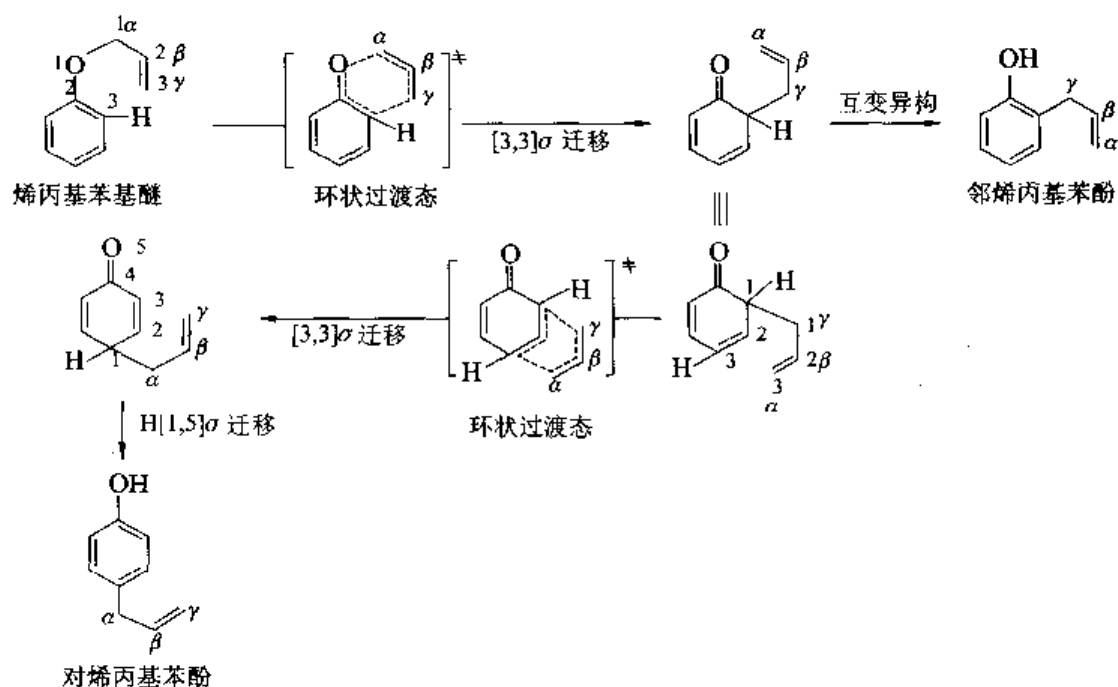
凡杂原子与苯甲基相连,如苯甲型醇、羧酸苯甲酯、苯甲型胺、卤甲基苯等均易被氢解。例如:



烷基苯基醚在高温下是很稳定的,但 Claisen 发现:烯丙基芳基醚在高温(200 °C)可以重排为邻烯丙基酚,这称为邻位 Claisen 重排。邻烯丙基酚可以进一步重排得到对烯丙基酚,这称为对位 Claisen 重排。上述重排统称为 Claisen 重排。

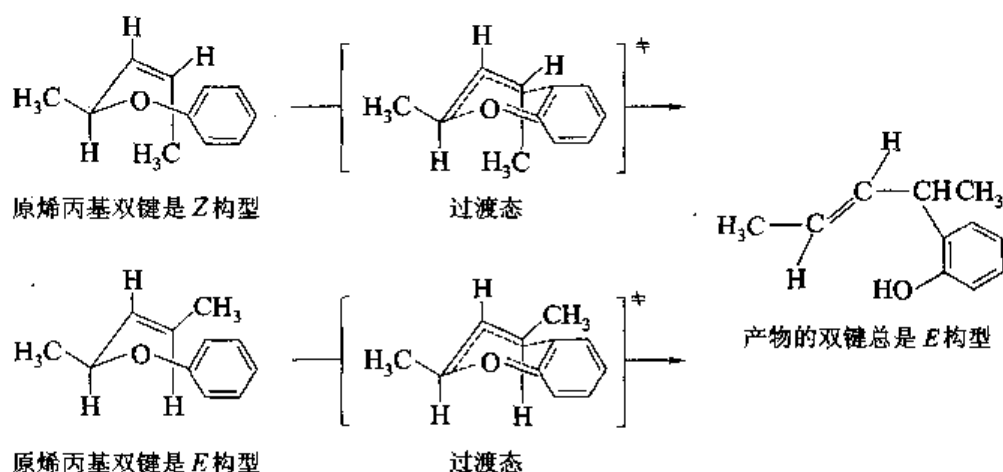


交叉反应实验证明:Claisen 重排是分子内的重排。采用 γ 碳以 ^{14}C 标记的烯丙基醚进行重排,第一次重排后, γ 碳与苯环相连,碳碳双键发生位移。第二次重排后, α 碳又与苯环相连,碳碳双键再一次发生位移(实际上恢复到原来的位置)。上述实验事实可以用环状过渡态的反应机理来解释,反应机理如下所示。



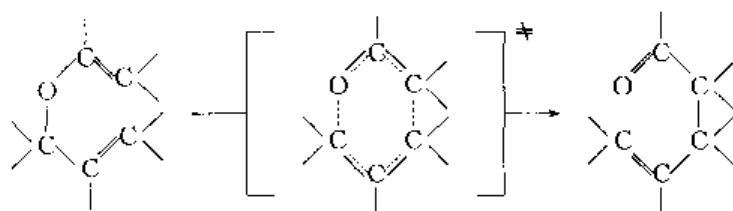
反应机理表明：从烯丙基芳基醚重排为邻烯丙基酚需经过一次[3,3] σ 迁移和一次由酮式到烯醇式的互变异构，由烯丙基芳基酚重排为对烯丙基酚要经过两次[3,3] σ 迁移、一次 H[1,5] σ 迁移（参见 16.2.4）。由于此重排反应是一个协同反应（参见 16.1.1）。所以芳环上取代基的电子效应对重排无影响。

取代的烯丙基芳基醚重排时，无论原来的烯丙基的双键是 *E* 构型还是 *Z* 构型的，重排后新的双键总是 *E* 构型的，这是因为此重排反应经过的六元环状过渡态具有稳定椅型构象的缘故。

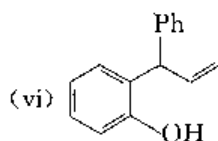
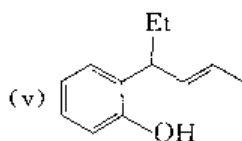
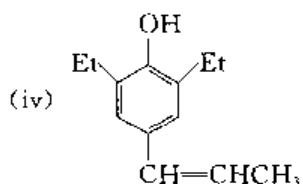
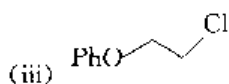
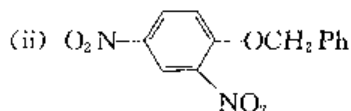
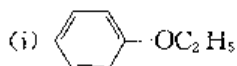


当烯丙基芳基醚的两个邻位未被占满时，重排主要得邻位产物，两个邻位均被占据时得对位产物。对位、邻位均被占满时不发生 Claisen 重排。

Claisen 重排具有普遍性，在醚类化合物中，如果存在烯丙氧基与碳碳双键相连的结构，就有可能发生 Claisen 重排。

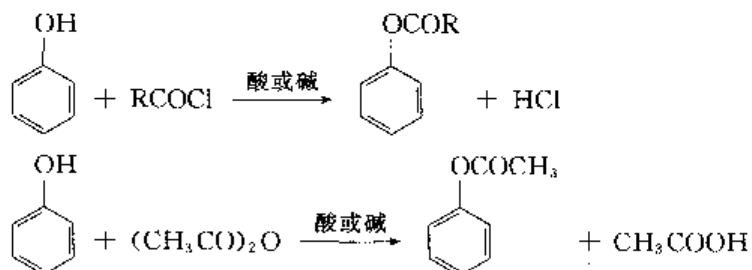


选用苯和其它合适的有机、无机试剂为原料合成下列化合物。

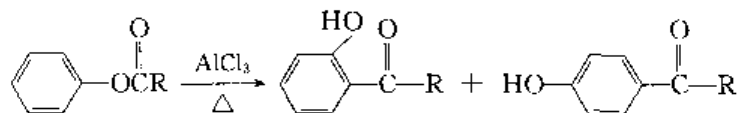


19.5 成酯反应和 Fries 重排

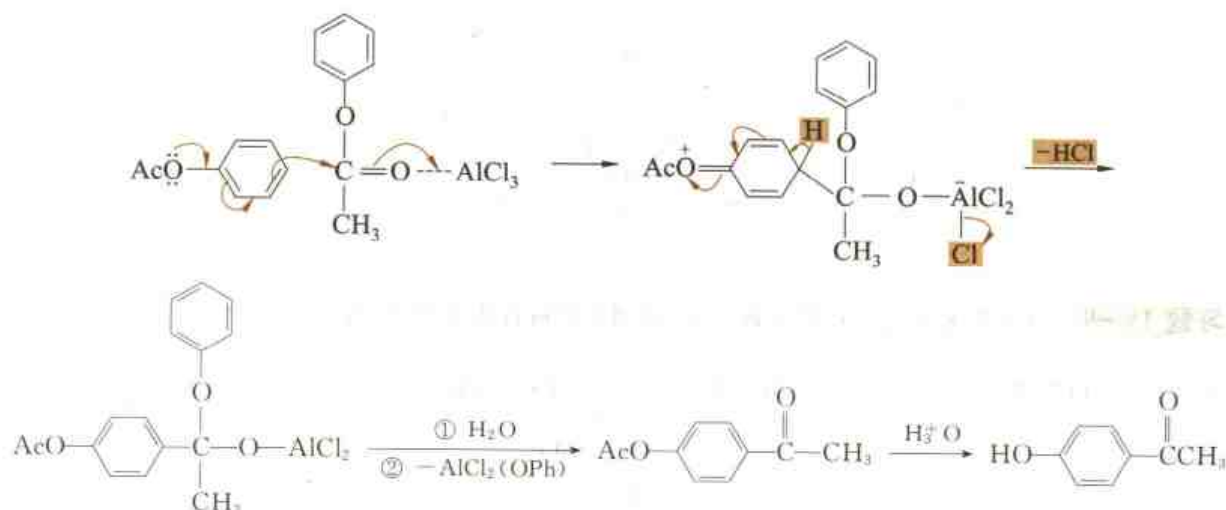
酚与醇不同,后者与羧酸可以很容易地在酸催化下直接发生酯化作用,而酚须在碱(碳酸钾、吡啶)或酸(硫酸、磷酸)的催化下,与酰氯或酸酐反应形成酯。



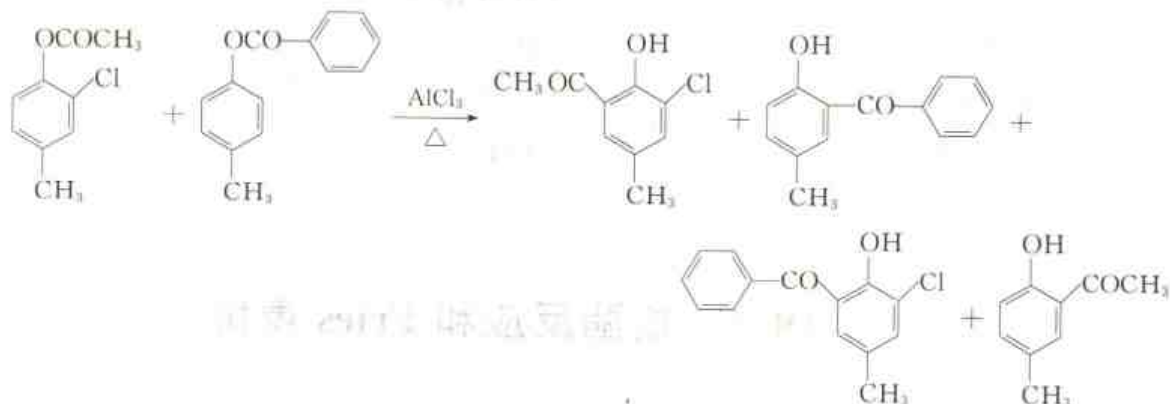
酚酯与 Lewis 酸一起加热,可发生酰基重排,生成邻羟基或对羟基芳酮的混合物,此反应称为 Fries(弗里斯)重排。重排可以在硝基苯、硝基甲烷等溶剂中进行,也可以不用溶剂直接加热进行,用硝基苯做溶剂能加速反应。



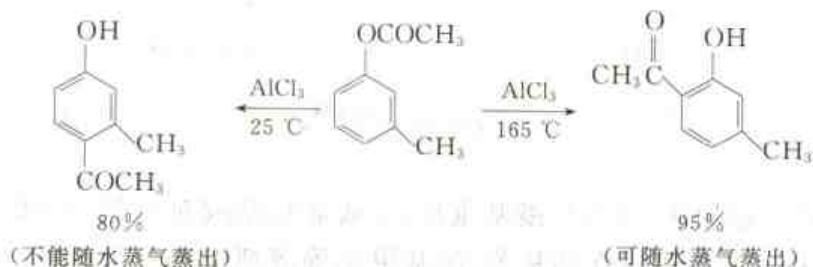
反应机理如下:



上述机理表明：重排是分子间的，如果将两个不同的酚酯混合在一起进行重排，则应得到交叉产物。下式所示的实验结果与预见相符，确实得到四种产物。

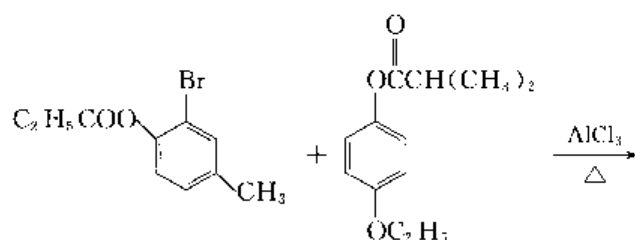


邻、对位产物的比例取决于酚酯的结构、反应条件和催化剂的种类等。例如，多聚磷酸催化时主要生成对位重排产物，而四氯化钛(titanium tetrachloride)催化时主要生成邻位重排产物。反应温度对产物比例的影响较大，一般来讲，低温利于形成对位异构产物(动力学控制)，高温利于形成邻位异构产物(热力学控制)。利用邻、对位异构体性质上的差异，可将产物分离提纯。

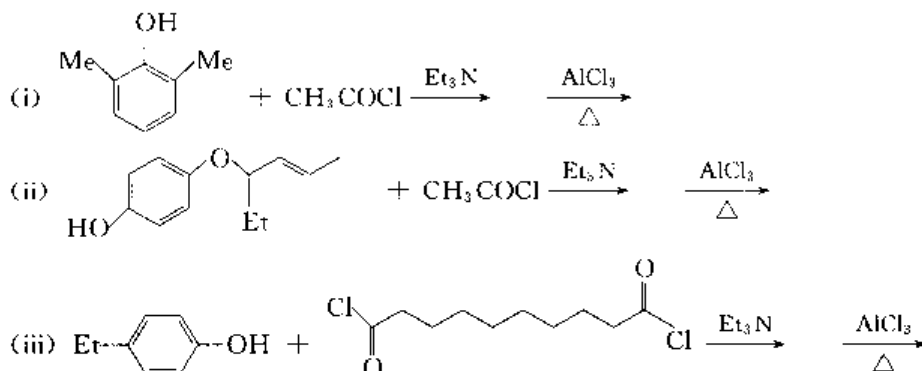


不论是芳香或脂肪酸的酚酯都能进行 Fries 重排，因此它是在酚的芳环上引入酰基的重要方法。酚的芳环上带有间位定位基的酯不能发生此重排。

习题 19-10 Fries 重排是分子间反应，请写出下面反应的产物：



完成下列反应式：

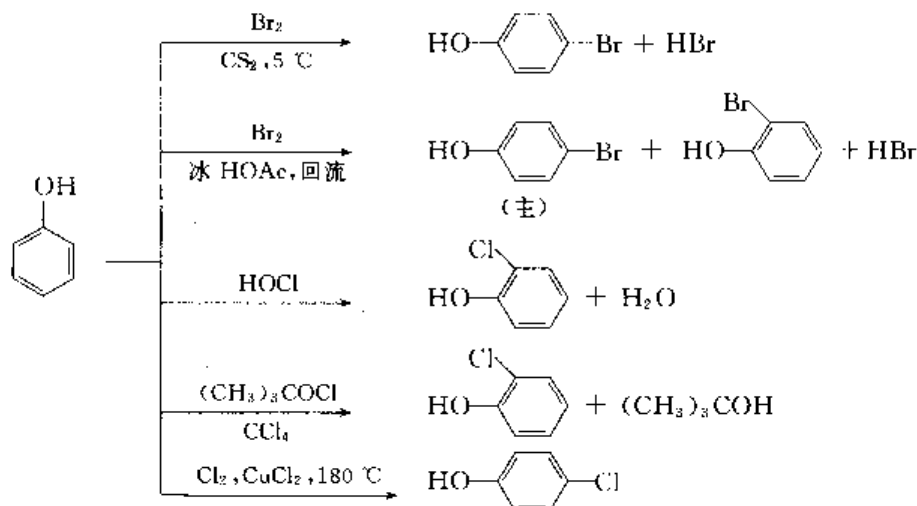


19.6 酚芳环上的一般亲电取代反应

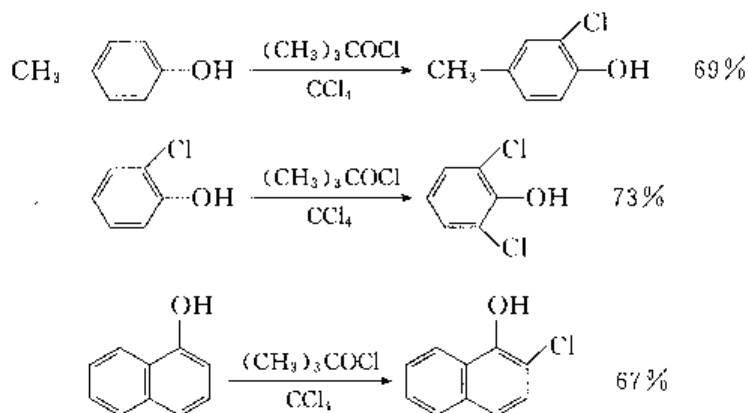
酚羟基与苯环的共轭作用使羟基邻、对位的电子云密度增大了，所以酚羟基的邻对位亲核能力很强，易在芳环上发生亲电取代反应。而酚盐负离子的邻对位电子云密度更大，亲核能力也更强，即使弱的亲电试剂也能与它发生亲电取代。

19.6.1 卤化

酚在酸性条件下或在 CS_2 , CCl_4 等非极性溶液中进行氯化或溴化，一般得到一卤代产物。例如：

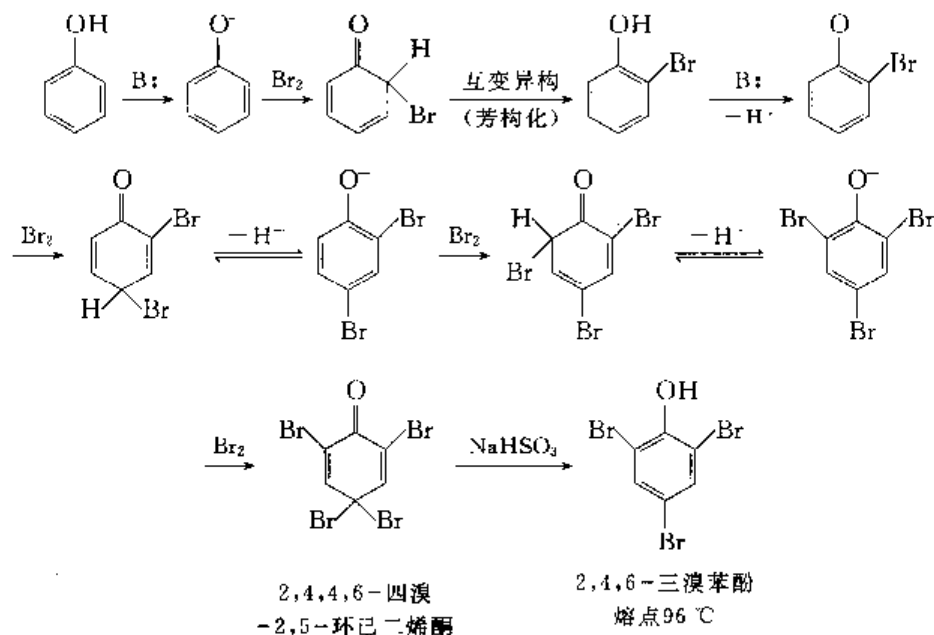


式中的 $(\text{CH}_3)_3\text{COCl}$ 是次氯酸叔丁醇酯(tertiarybutyl hypochlorite)。取代酚也可以进行这种反应,例如:



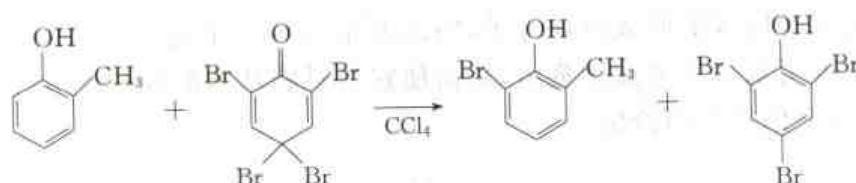
酚在中性或碱性溶液中卤化,则得到 2,4,6 位都被取代的三卤苯酚。酚在碱性溶液中为什么比在酸性溶液中更易被卤化? 因为酚具有弱酸性,在酸中以苯酚的形式存在,在碱性溶液中以酚盐负离子的形式存在,酚盐负离子使邻、对位的电子云密度增高,因此亲电取代反应更易进行。

苯酚在碱性条件下的卤化过程可表示如下:



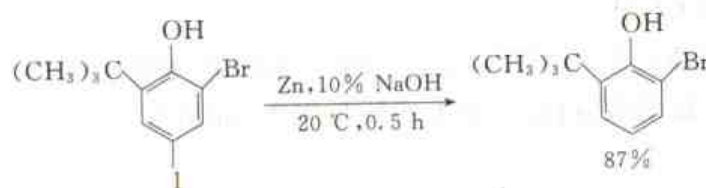
生成一元卤代酚后,由于卤原子的吸电子作用,酸性比原来酚的酸性更强,更容易生成酚盐负离子,因此更容易卤化。例如苯酚与溴水反应生成邻、对位全被取代的三溴苯酚,但反应并不到此为止,还继续反应,生成无色的 2,4,4,6-四溴环己二烯酮沉淀。此化合物经用亚硫酸氢钠溶液洗后,再还原成三溴苯酚。

该反应是鉴别酚的一个特征性反应(参见 11.8),在反应过程中,生成的沉淀物 2,4,4,6-四溴环己二烯酮(2,4,4,6-tetrabromocyclohexadienone),从前叫三溴酚溴。此化合物可用做苯胺及苯酚衍生物的溴化试剂。例如:



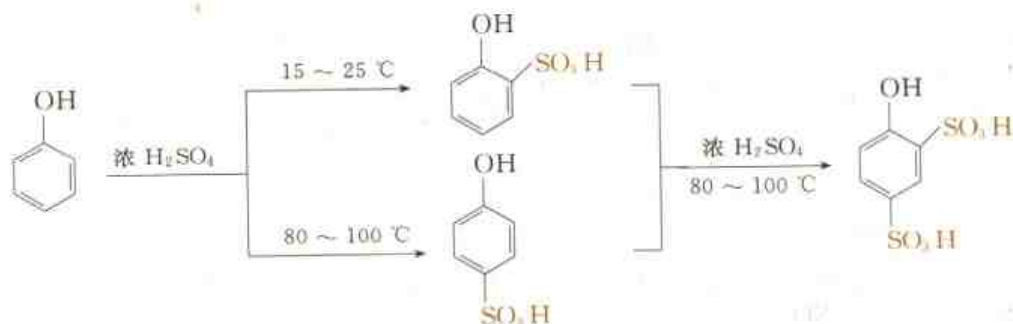
在二氯甲烷或氯仿中它与苯胺反应,生成对溴苯胺。

多元卤代酚用锌和 10% 的氢氧化钠溶液在 $100\text{ }^\circ\text{C}$ 或室温下处理,可有选择性地除去其中某些卤原子,去卤的顺序为 $\text{I} > \text{Br}$,一般氯原子不能除去。同时,对位碘或溴比邻位的容易去掉。因此,可以利用这种性质使溴或碘成为位置的保护基,并由此可以制备一般难以制得的化合物,例如 6-三级丁基-2-溴苯酚即可通过这种方法顺利地合成:



19.6.2 磺化

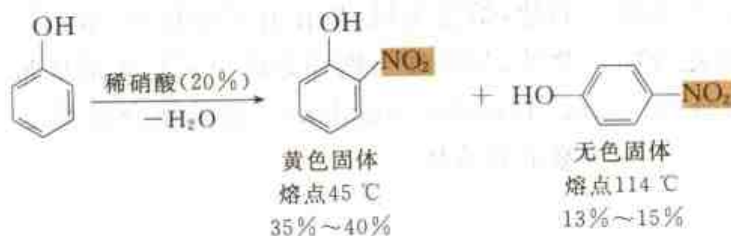
苯酚与浓硫酸在较低的温度下 ($15\sim 25\text{ }^\circ\text{C}$) 很容易进行磺化反应,主要得到邻羟基苯磺酸;但在 $80\sim 100\text{ }^\circ\text{C}$ 反应时,则对羟基苯磺酸为主要产物。上述两种产品进一步磺化,都得到 4-羟基苯-1,3-二磺酸:



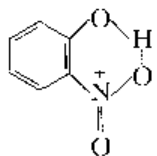
磺化反应是可逆的,在稀硫酸溶液中回流即可除去磺酸基。

19.6.3 硝化

由于酚羟基对苯环的活化作用,在室温时,用稀硝酸即可使苯酚硝化,生成邻硝基苯酚和对硝基苯酚的混合物。



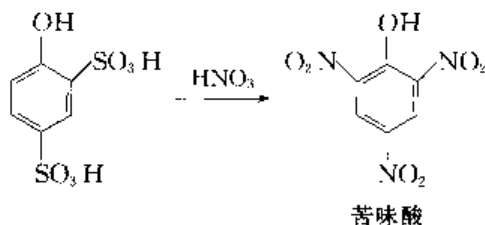
邻硝基苯酚因形成分子内氢键而成螯环分子,因此既不发生分子间缔合,也不与水缔合,沸点相对较低,水溶性差,可用水蒸气蒸馏法蒸出,从而使它与对硝基苯酚分开。该法产率较低,但产品提纯容易,故在制备上仍有应用价值。



邻硝基苯酚螯环分子

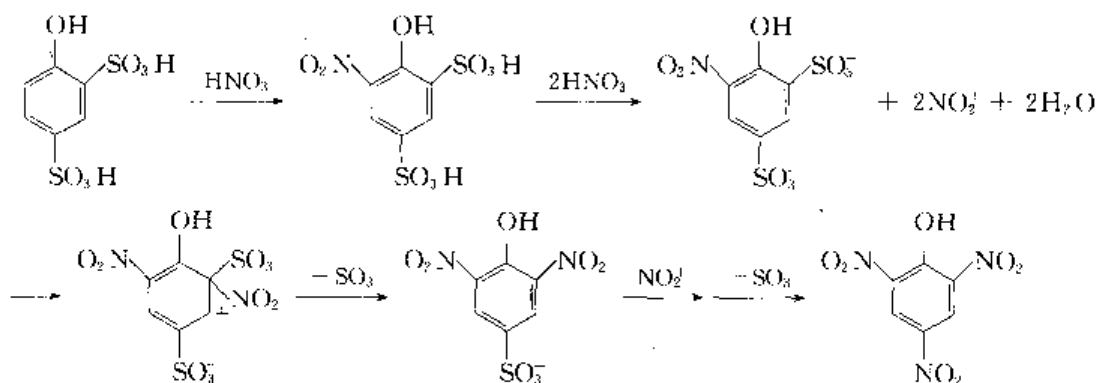
苯酚若用较浓的硝酸硝化,可得 2,4-二硝基苯酚,产率很低,实际上更常用的制备方法是 2,4-二硝基氯苯的水解(参见 18.3.2)。

苯酚若用浓硝酸直接硝化,可得 2,4,6-三硝基苯酚(苦味酸),但因反应条件强烈,大部分苯酚在未被硝化之前已经被硝酸氧化,工业上实际是用 4-羟基苯-1,3-二磺酸做原料,经硝化制备苦味酸的。



苦味酸

具体反应过程如下所示:



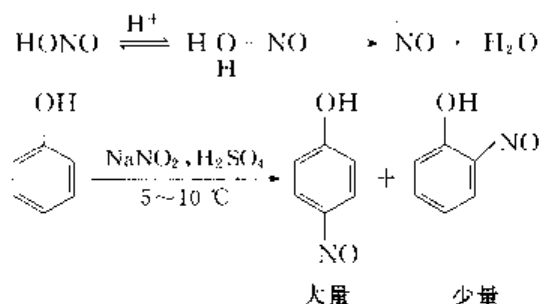
在反应中,硝基取代磺酸基与硝基取代苯环上的氢性质上是类似的,由于被取代下来的是稳定的三氧化硫分子,所以反应很容易发生。

鉴别有机碱,鉴定芳香烃

苦味酸顾名思义是有苦味的酸,用水重结晶得黄色片状结晶,熔点 123°C ,是一个有毒的化合物。它与有机碱反应生成难溶的盐,熔点敏锐,故在有机分析中,常用以鉴别有机碱,根据熔点数据可以确定碱是什么化合物。此外,苦味酸与稠环芳烃可定量地形成带色的分子化合物,也叫 π 络合物或电荷转移络合物(charge transfer complex)。这种络合物都是很好的结晶体,有一定的熔点,在有机分析中,主要用于鉴定芳香烃。

19.6.4 亚硝基化

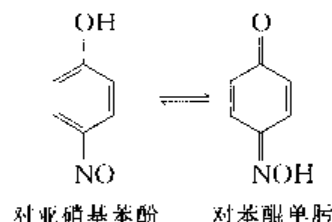
苯酚在酸性溶液中与亚硝酸作用,能发生亚硝基化反应(nitrosylation),生成对亚硝基苯酚及少量的邻亚硝基苯酚。这个反应所以能发生,是由于酚羟基的给电子共轭效应很强,较大程度上增强了酚的芳环的亲核能力,因此尽管由亚硝酸产生的亚硝基正离子是较弱的亲电试剂,也能与酚进行亲电取代反应:



苯酚还可以在碱性溶液中与亚硝酸酯作用,发生亚硝基化反应:



对亚硝基苯酚可用水重结晶,在热水中析出黄色针状晶体,熔点 $133\text{ }^\circ\text{C}$ 。此化合物在空气中会很快变成棕色。这是由于它与有颜色的对苯醌单肟(*p*-benzoquinone oxime)是互变异构体:



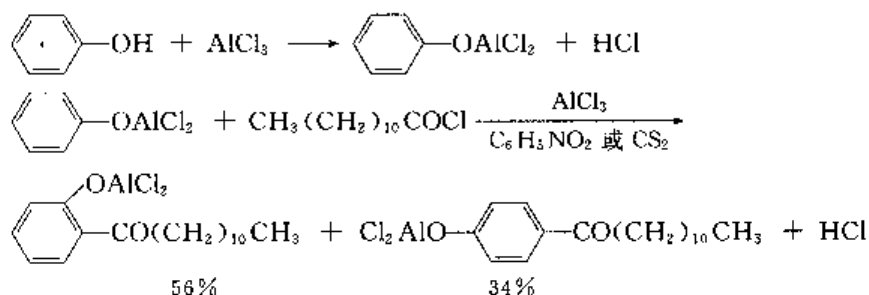
亚硝酸盐的鉴别

对亚硝基苯酚在浓硫酸中可与苯酚缩合,形成绿色的醌酚硫酸氢盐。此反应液用水稀释,则可变成红色,再加入氢氧化钠,又转变成深蓝色。这一系列的颜色变化反应可以用来鉴别亚硝酸盐(先与苯酚反应生成对亚硝基苯酚)和亚硝基,反应如下:



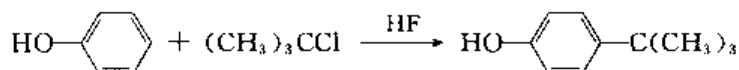
19.6.5 Friedel-Crafts 反应

苯酚可以在一般的 Friedel-Crafts 反应条件下,发生烷基化和酰基化反应。例如在硝基苯或二硫化碳(carbon disulfide)等溶剂中,以三氯化铝(aluminium trichloride)为催化剂,用酰卤或酸酐为酰化试剂,苯酚可以被酰化,反应式如下:

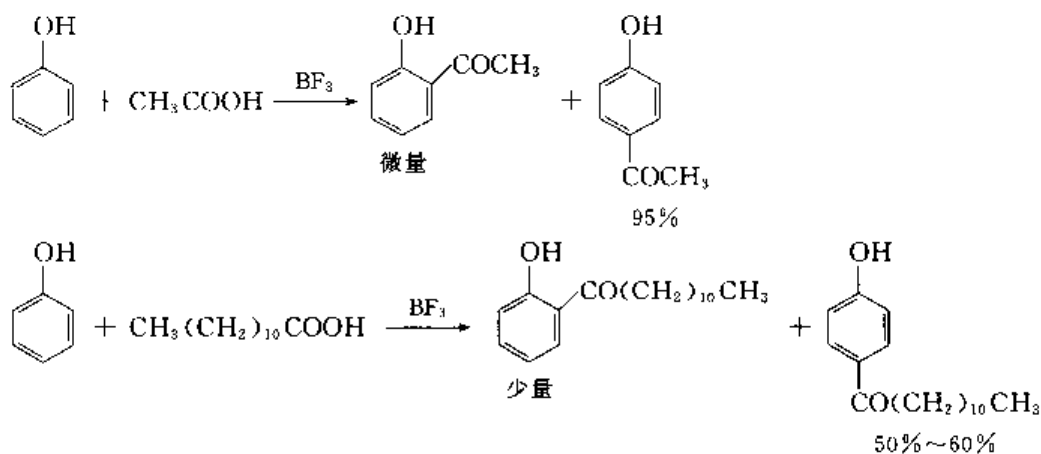


反应式表明,酚可与三氯化铝形成酚盐,故催化剂用量较多。反应溶剂硝基苯毒性很大,若用二硫化碳,又极易着火,故操作和处理很不方便。产物一般是邻位和对位酚酮的混合物,邻酰基酚因酚羟基的氢与羰基的氧可形成氢键,在非极性溶剂中溶解度增大,可以利用这个特性,以非极性溶剂如甲苯做溶剂重结晶,把两个异构体分开。

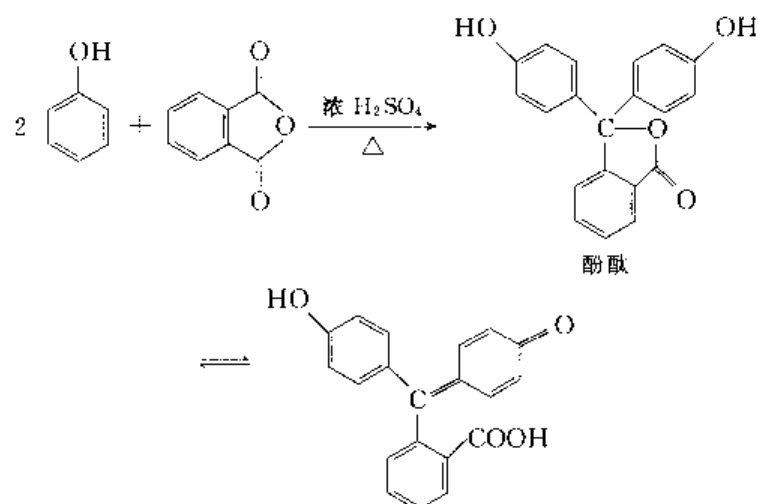
酚的芳环电荷密度较高,因此烷基化、酰基化反应也可以在较弱的催化剂作用下进行。例如:



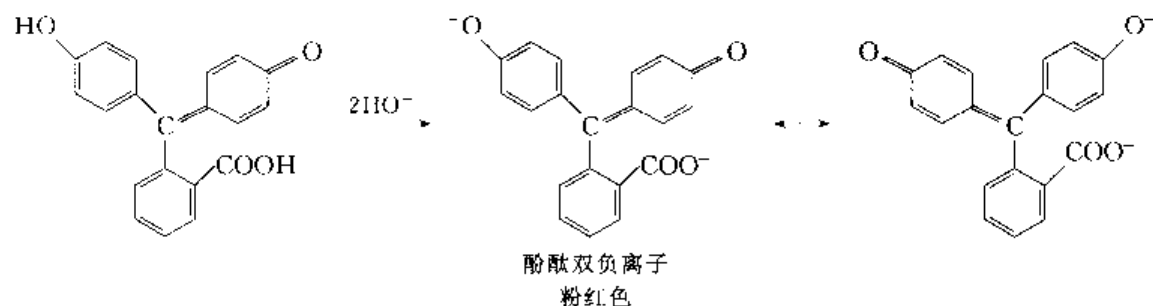
如使用三氟化硼(boron trifluoride)做催化剂,酚和羧酸可直接发生酰基化反应,而且主要是对位产物。



有些酚在 Friedel-Crafts 反应条件下与羧酸直接反应时,产率较低,其中一个重要的原因是生成了酚酯。但苯酚在浓硫酸或无水氯化锌的作用下与邻苯二甲酸酐不发生上述的 Friedel-Crafts 酰基化反应,而是酸酐与两分子的酚进行缩合,生成酚酞(phenolphthalein):



酚酞为无色固体,是常用的重要指示剂,其溶液 pH 小于 8.5 时,为无色液体,当 pH 大于 9 时,生成电子离域范围更大的粉红色的共轭双负离子:

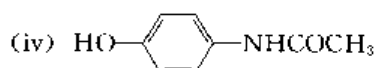
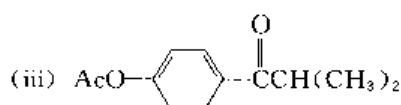
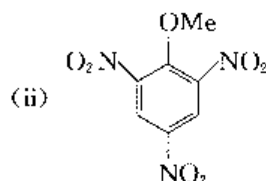
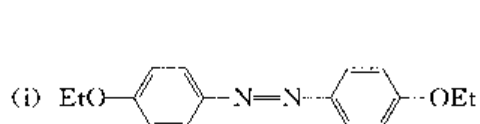


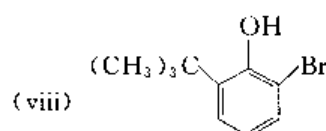
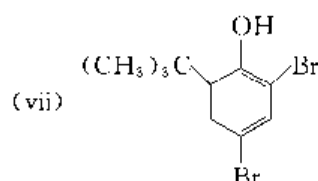
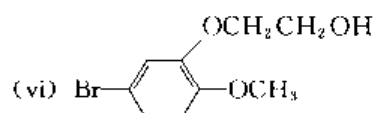
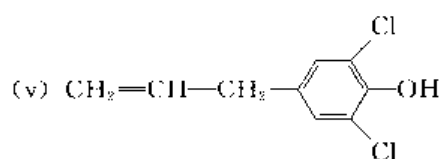
酚酞可用做轻泻剂,适用于习惯性便秘,主要在结肠处起作用,它在肠内与碱性肠液相遇形成可溶性盐,具有刺激肠壁的作用。作用的大小决定于肠液碱性的强弱。酚酞主要由尿排泄,如尿为碱性可变成红色。

_____ (i) 用苯、不超过三个碳的有机物和合适的无机试剂为原料制备 2,4-二氯苯氧基乙酸(简称 2,4-D) (ii) 阐述 2,4-D 的主要化学性质并用化学反应式表示 (iii) 列举二例 2,4-D 在工农业生产中的应用

_____ 以氯苯为原料制备苦味酸。

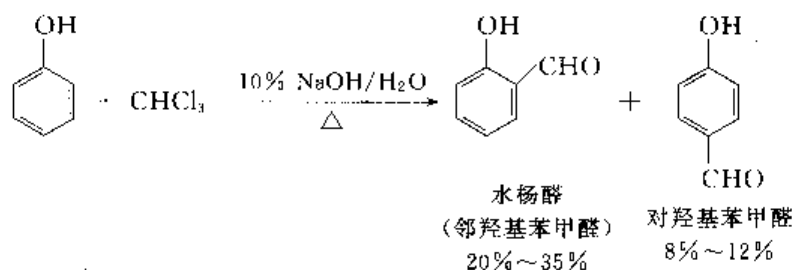
_____ 以苯酚为原料合成下列化合物:





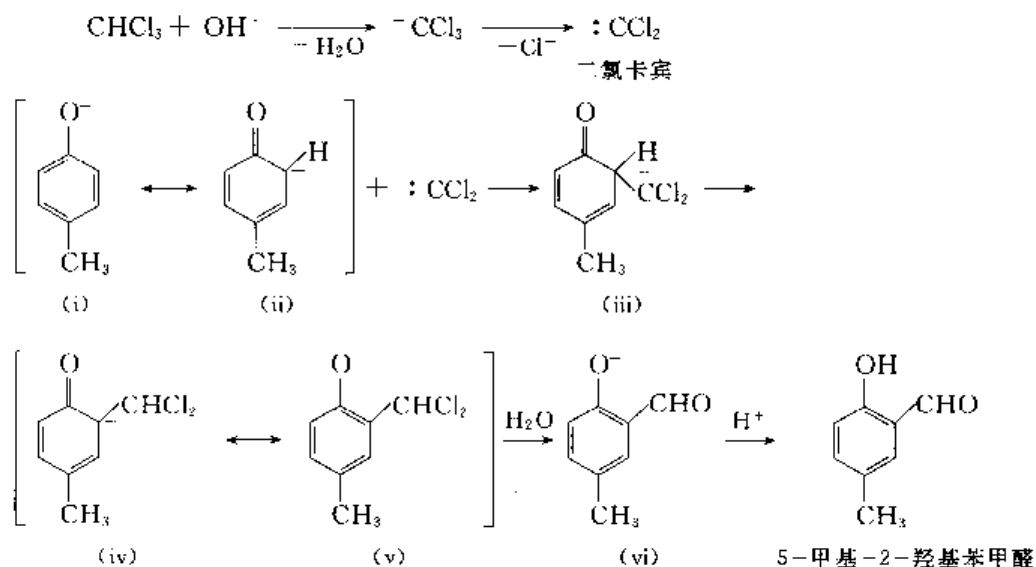
19.7 Reimer-Tiemann 反应

酚与氯仿在碱性溶液中加热生成邻位及对位羟基醛的反应称为 Reimer-Tiemann(瑞穆尔-梯曼)反应。含有羟基的喹啉、吡咯等杂环化合物也能进行此反应。



常用的碱溶液是氢氧化钠、碳酸钾、碳酸钠水溶液,产物一般以邻位为主。不能在水中起反应的化合物可在吡啶中进行,此时只得邻位产物。

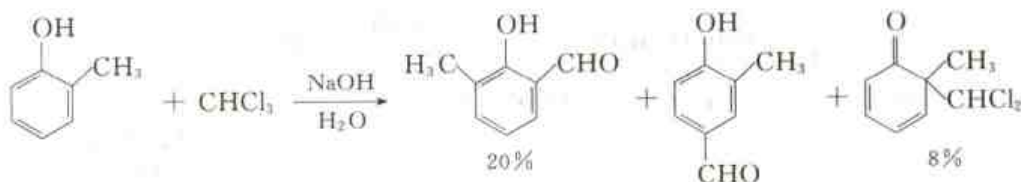
Reimer-Tiemann 反应的机理如下所示:



首先氯仿在碱溶液中形成二氯卡宾;二氯卡宾的碳原子周围只有六个电子,是一个缺电子的

亲电试剂,可与酚发生亲电取代。酚在碱溶液中形成盐(i),酚盐负离子以(ii)的形式与二氯卡宾作用形成中间体(iii),(iii)从溶剂或反应体系中获得一个质子,同时羰基的 α -H离开形成(iv)或(v),(v)经水解产生醛基,得产物(vi),(vi)经酸化生成5-甲基-2-羟基苯甲醛。

本反应收率一般不超过50%,苯环上有吸电子基团时,对反应不利。酚羟基的邻位或对位有取代基时,常有副产物2,2-或4,4-二取代的环己二烯酮产生。例如:

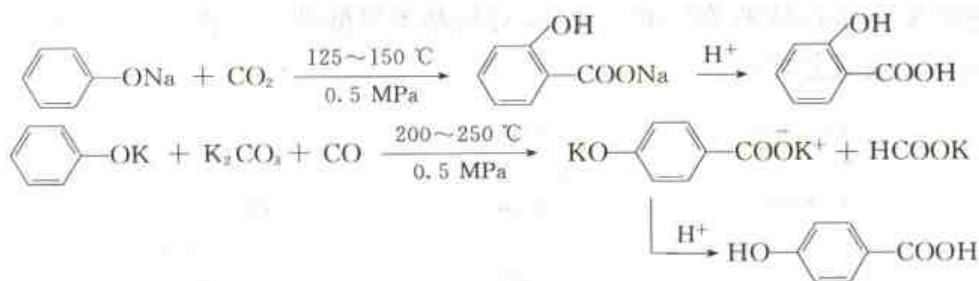


工业上生产水杨醛(salicylic aldehyde)就是用苯酚和氯仿通过 Reimer-Tiemann 反应进行的。

水杨醛为油状液体,沸点 196.5°C 。香精油中,特别是从绣线菊属植物中分离出的香精油中含有水杨醛。水杨醛是制备香豆素的中间体。它不像苯甲醛那样容易自动氧化,与三氯化铁水溶液反应显深红紫色。

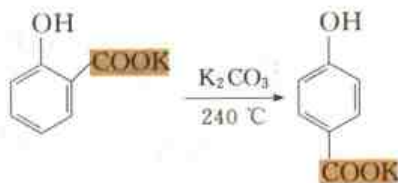
19.8 Kolbe-Schmitt 反应

干燥的酚钠或酚钾与二氧化碳在加温加压下生成羟基苯甲酸的反应称为 Kolbe-Schmitt (柯尔伯-施密特)反应。



这是一个亲电取代反应,也是在酚类化合物的芳环上引入羧基的一种方法。

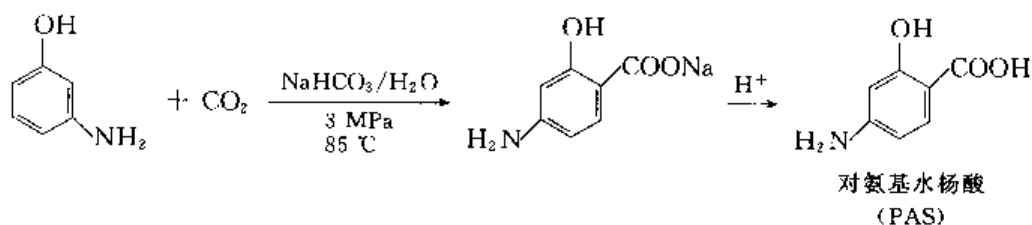
羧基进入芳环的位置很大程度上取决于酚盐的种类及反应温度,一般来讲,钠盐及反应温度较低时利于邻位异构体的生成,而钾盐及反应温度较高时利于对位异构体的生成。邻位异构体在一定条件下可转化为对位异构体,如



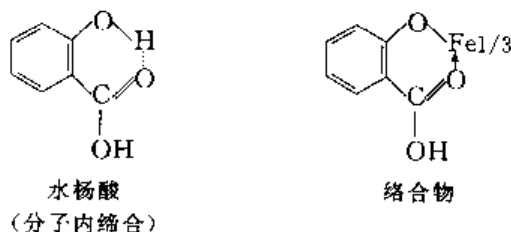
此外,反应物若为取代酚的盐,取代基团的性质对反应速率和产率都有影响。通常烷基、甲氧基、氨基及羟基等给电子基团使反应容易进行,所需温度和压力较低,产率高;吸电子的硝基、

氰基和羧基会减慢反应速率,并需升高温度,增加压力,产率也较低。而磺酸基使反应不能发生。羧基化反应的反应机理还不太清楚。

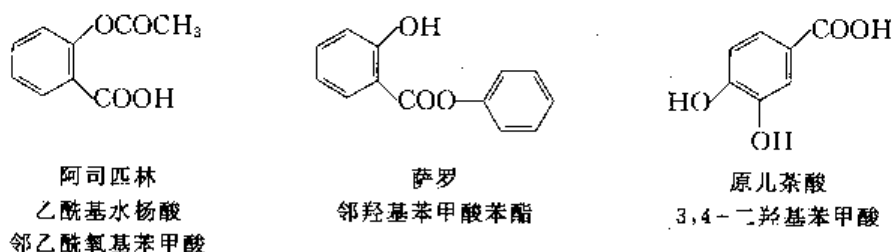
常用的几种重要药物在工业上是采用 Kolbe-Schmitt 反应生产的,例如,水杨酸的衍生物对氨基水杨酸(para-amino salicylic acid 简写 PAS)是治疗结核病的有效药物。它的制备如下:



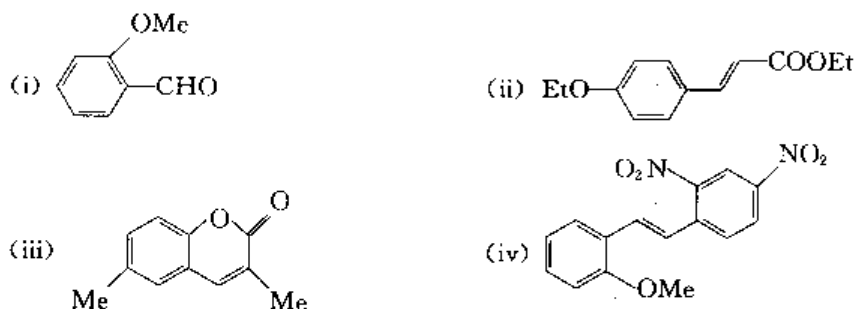
水杨酸是无色针状结晶,熔点 $159\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\text{p}K_{\text{s}}=2.98$,是比苯甲酸($\text{p}K_{\text{s}}=4.21$)和对羟基苯甲酸($\text{p}K_{\text{s}}=4.56$)都强的酸。水杨酸由于它的分子内缔合作用,挥发性比对羟基苯甲酸(熔点 $215\text{ }^{\circ}\text{C}$)的高。并可与三氯化铁(iron trichloride)水溶液反应,形成蓝紫色的络合物:

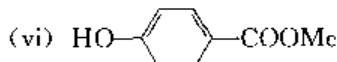
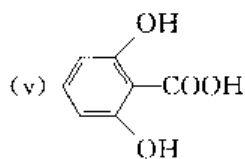


水杨酸有多种用途,是制染料、香料的重要原料,并可用做食物防腐剂,它和它的一些衍生物在医药中占有重要地位。众所周知的解热、镇痛剂阿司匹林(aspirin)是水杨酸的乙酰基化合物,泌尿系统的消毒剂萨罗是水杨酸的苯酚酯。此外,对羟基苯甲酸的衍生物 3,4-二羟基苯甲酸是中草药四季青的抗菌有效成分之一。



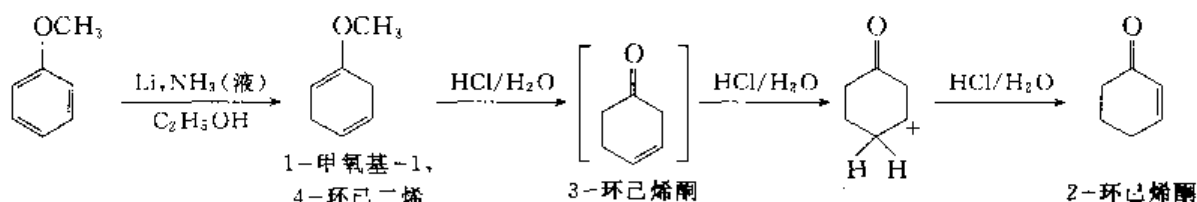
用苯为起始原料合成:



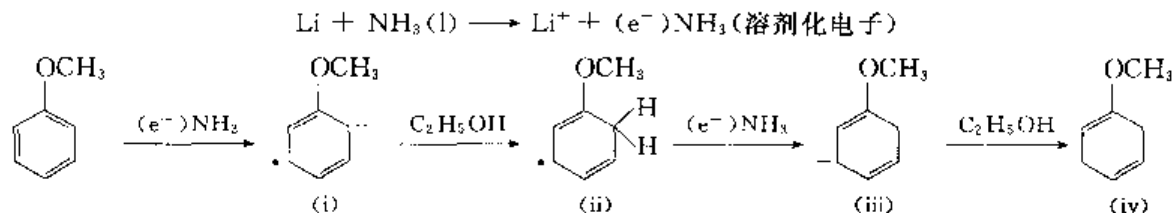


19.9 芳香醚的 Birch 还原

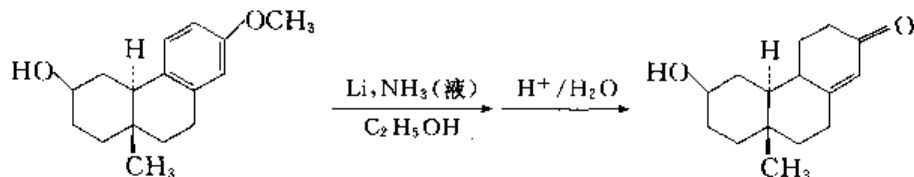
酚不能发生 Birch 还原,但芳香醚能发生 Birch 还原。例如,苯甲醚与金属锂在液氨和醇的混合液中反应,生成 1-甲氧基-1,4-环己二烯。此化合物是烯醇醚,在酸溶液中很容易水解成 3-环己烯酮,并在酸的作用下,最终形成热力学上更稳定的双键与羰基共轭的 2-环己烯酮。反应如下:



芳香醚 Birch 还原反应是按下面所示的机理进行的。

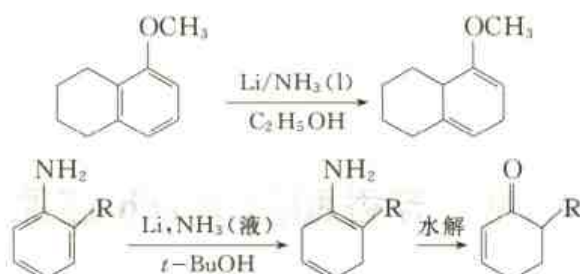


金属锂在液氨中给出电子,形成溶剂化电子。苯甲醚从体系得到一个电子形成负离子自由基(i),这是一个很不稳定的碱,容易从弱酸性的乙醇中夺得一个质子,形成 1-甲氧基-1,4-环己二烯自由基(ii),(ii)再由体系中得到一个电子,生成 1-甲氧基-1,4-环己二烯负离子(iii),它也是一个强碱,立刻从乙醇中夺得一个质子,形成 1-甲氧基-1,4-环己二烯(iv)。两个氢分别加到 α, δ 位上,给电子基位于含双键的碳原子上。此反应在合成甾族化合物方面很有用,例如:

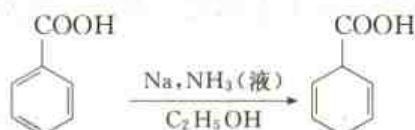


Birch 还原反应是在液氨中进行的,在一般实验室中使用很不方便,如把液氨换成低相对分子质量的胺,如甲胺、乙胺、正丙胺,则比用液氨既安全又方便。而且多数芳香族化合物可溶于胺中,同时碱金属在胺中更活泼,这些都有利于还原反应的进行。例如苯甲醚与锂在甲胺和乙醇的混合液中反应,所得还原产物的产率与 Birch 还原的产率差不多,但操作比用液氨方便得多。这种以胺代替液氨的 Birch 还原叫做改进的 Birch 还原法。芳环上带有可被还原的卤素、硝基、醛

或酮羰基等官能团的化合物不能进行 Birch 还原;烷基苯、芳香羧酸、酰胺、酯、苯胺及其衍生物,如 *N,N*-二甲基苯胺等都可进行 Birch 还原。



给电子基团一般使还原速率减慢;吸电子基团使反应速率加快,而且所得产物取代基团位于被还原的碳原子上。例如,苯甲酸的还原,产物为 2,5-环己二烯-1-羧酸:

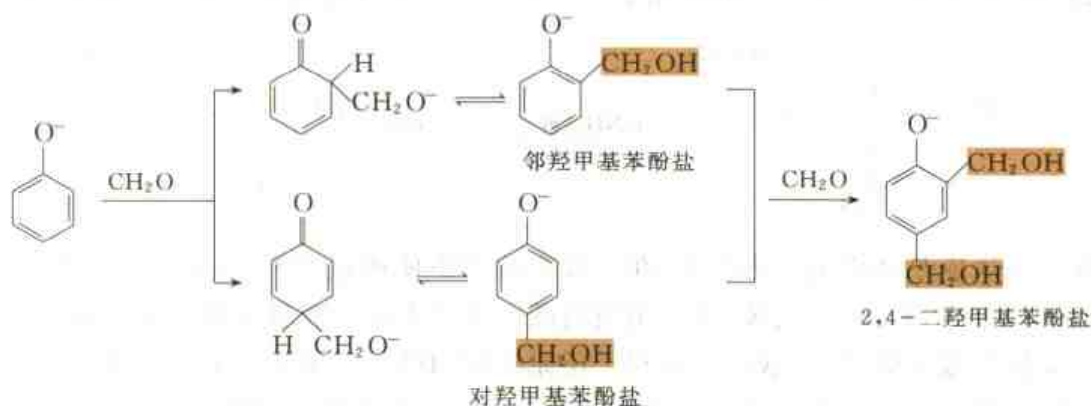


习题 19-16 写出间甲氧基苯甲酸 Birch 还原反应的产物以及反应机理。

19.10 苯酚与甲醛的缩合——酚醛树脂

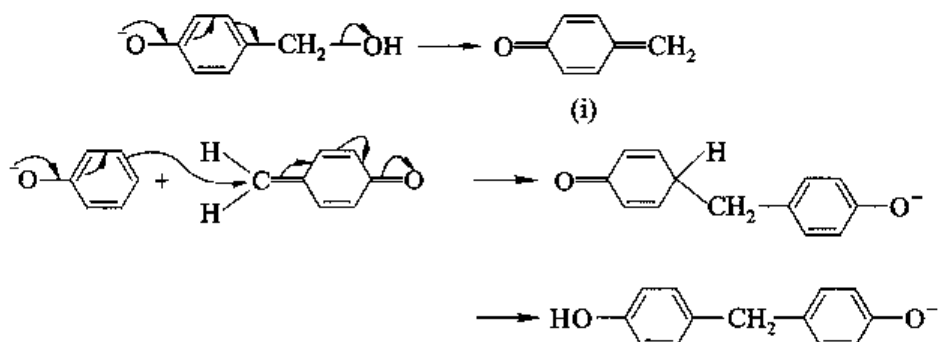
苯酚在碱性催化剂(氨、氢氧化钠、碳酸钠)或者酸的作用下,都能与甲醛缩合,生成高相对分子质量的酚醛树脂(phenol-formaldehyde resin)。这类产品在塑料和油漆工业中占有重要地位。

在碱作用下,苯酚与甲醛发生类似羟醛缩合的反应。由于酚盐负离子的电子离域,可使苯环上原羟基的邻位、对位碳上带有负电荷,对甲醛的羰基进行亲核加成反应,生成如下式所示的不同产物:

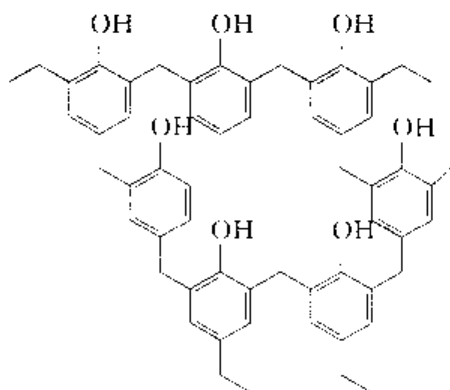


此外,酚盐还会与所生成的羟甲基酚盐发生 Michael 加成,因羟甲基酚盐负离子可先失去羟

基,生成醌亚甲基化合物(i),酚盐负离子作为碳负离子与(i)发生 Michael 加成,反应如下:

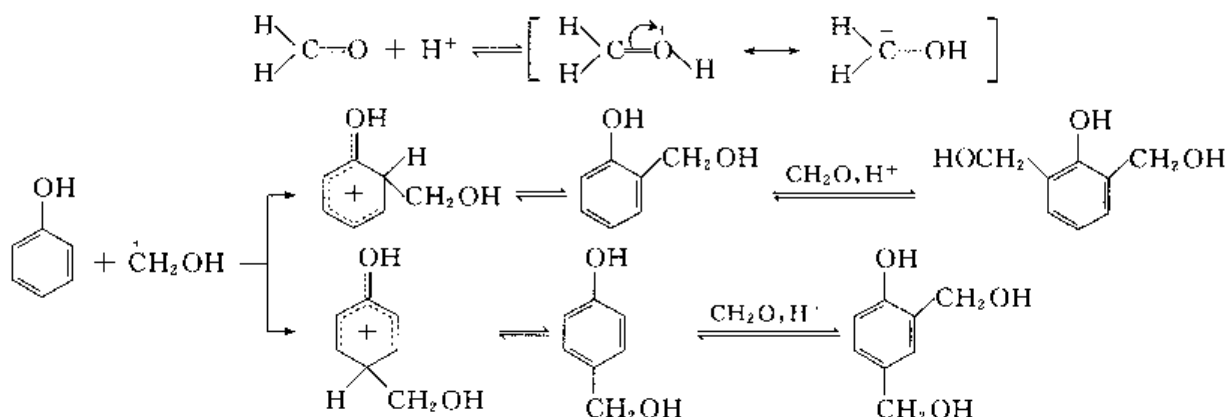


上述反应还可连续进行,首先得到可溶于有机溶剂的树脂,继而得到不溶但可溶胀,加热时不熔但变软的树脂,再继续反应,最后得不溶、不熔的树脂,称为酚醛树脂(白氏树脂, Bakelite)。结构大致如下式所示:

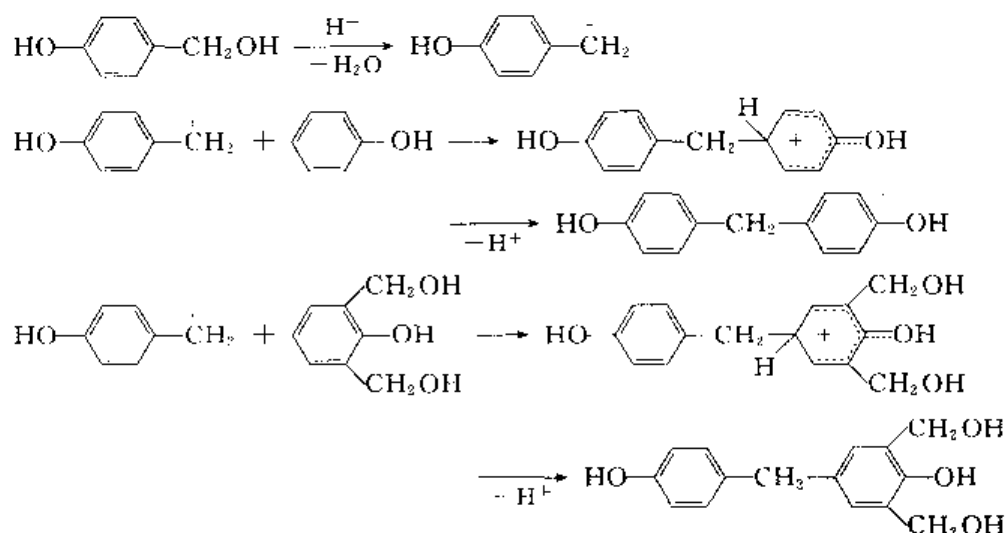


酚醛树脂具有良好的绝缘、耐温、耐老化及耐化学腐蚀等性能,广泛用于电子、电气、塑料、木材和纤维等工业,由酚醛树脂制成的增强塑料还是空间技术中使用的重要高分子材料。

过量的苯酚与甲醛在盐酸作用下反应,先生成直链形的可溶也可熔的缩合物,俗称酚醛树脂漆。反应的发生是由质子化的甲醛对酚的芳环进行亲电取代,生成羟甲基苯酚,羟甲基苯酚还可再被羟甲基化。



同时羟甲基的羟基在酸作用下,失去羟基成为羟甲基苯基碳正离子,它也可与酚或羟甲基苯酚发生亲电取代:



最终也可以形成高缩聚物。它和上述的可溶性树脂都可溶于乙醇、丙酮、低级脂肪酸酯以及油中,二者在油漆工业中占有重要地位,并可代替天然树脂用做干性油的掺和物。

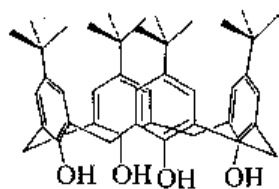
酚醛缩合可以得到低相对分子质量和高相对分子质量的缩聚产物,但没有一个一致的相对分子质量。



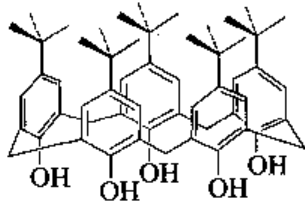
阅读材料

杯 芳 烃

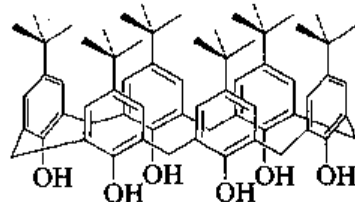
杯芳烃(calixarene)是由苯酚与甲醛经酚醛缩合反应而生成的一类环状低聚物。因其分子形状与希腊圣杯(calix crater)相似,且是由多个苯环构成的芳香族分子,由此得名为杯芳烃。杯芳烃以“杯[n]芳烃”的形式命名。 n 是芳环的数目。下图展示了三个叔丁基取代的杯[n]芳烃基本结构:



杯[4]芳烃



杯[5]芳烃



杯[6]芳烃

杯芳烃的合成主要有逐步合成法和一步合成法。以杯芳烃为母体,还可以合成杯芳烃的衍生物。其类型大致可分为三类:对位取代型(羟基的对位),羟基置换型和桥连型。这三种类型之间还可相互组合,从而大大地丰富了杯芳烃的类型。

从分子结构上看,它具有以下特征:

- (1) 具有由亚甲基相连的苯环所构成的空腔结构;
- (2) 具有易于导入各种官能团或易于催化反应的基团;
- (3) 具有可利用各种芳香反应进行修饰的苯环;
- (4) 构象能够发生变化,可以通过引入各种取代基固定所需的各种构型。

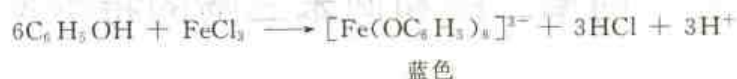
由于具有以上的特征,杯芳烃在新催化体系的分子设计、离子载体、分子识别和包合功能等方面具有很强的应用价值,已经成为研究的热点。

习题 19-17 写出由苯酚和甲醛制备杯[4]芳烃的反应机理。

19. 11 三氯化铁试验

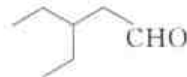
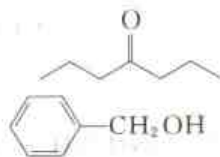
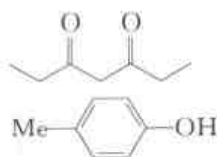
酚的鉴别

大多数酚及烯醇类化合物能与三氯化铁溶液发生反应生成络合物。例如苯酚与三氯化铁的反应如下:



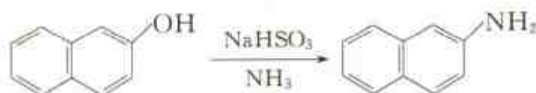
不同的络合物呈现不同的特征颜色,一般来讲,酚类主要生成 **蓝、紫、绿色**,烯醇类主要生成 **红褐色和红紫色**。根据反应过程中的颜色变化可以鉴别它们。

习题 19-18 请用简便的方法鉴别下列化合物:

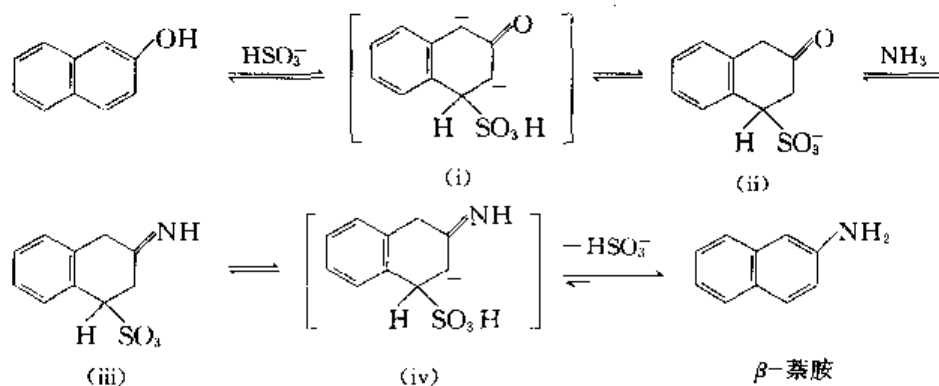


19. 12 Bucherer 反应

萘酚(naphthol)在亚硫酸氢钠存在下与氨作用,转变成相应的萘胺(naphthylamine)的反应称为 Bucherer(布赫尔)反应。



反应机理如下：

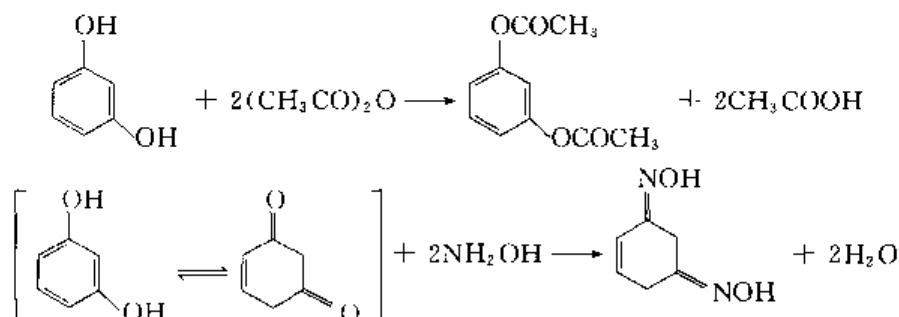


上述机理说明：反应是可逆的，也可以把胺变成酚。反应时如用一级胺或二级胺与(ii)反应，则可制得二级或三级 β -萘胺。用 α -萘酚，同样可以制得 α -萘胺。但用 α -硝基萘还原的方法制备 α -萘胺更好。

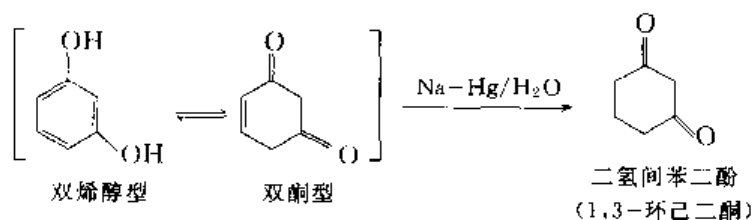
α 和 β 萘胺都与酸生成稳定的盐，并均可发生重氮化反应，是制备偶氮染料(azo dye)的重要原料。这两种胺，尤其是 β -萘胺是一种很强的致癌物，常会引起膀胱癌。1954 年，英国对 4622 名接触者进行了普查，发现其中有 455 例膀胱癌患者，其主要致癌物是 β -萘胺。 α -萘胺也是致癌物，不过比 β -萘胺弱些， β -萘胺的致癌发病率可高达 61%， α -萘胺的发病率为 16%。二者的潜伏期为 16~28 年。

19.13 间苯二酚和间苯三酚的特殊反应

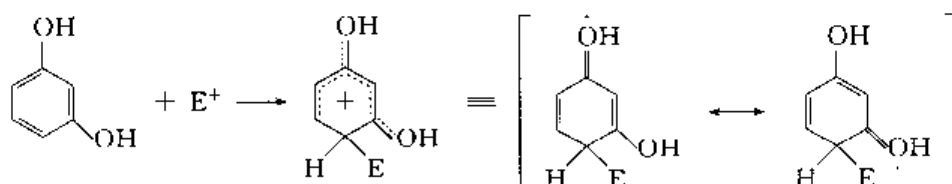
间苯二酚(resorcinol)可以发生双烯醇-双酮的互变异构，所以，既能按双烯醇型发生反应，又能按双酮型发生反应。例如：



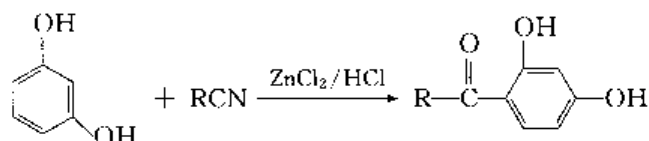
间苯二酚的一个特性反应是与钠汞齐、水反应，生成二氢间苯二酚(1,3-环己二酮)。所以会发生这个反应，也是由于间苯二酚可以发生双烯醇-双酮互变异构，其中环烯双酮的碳碳双键极易被还原，反应如下：



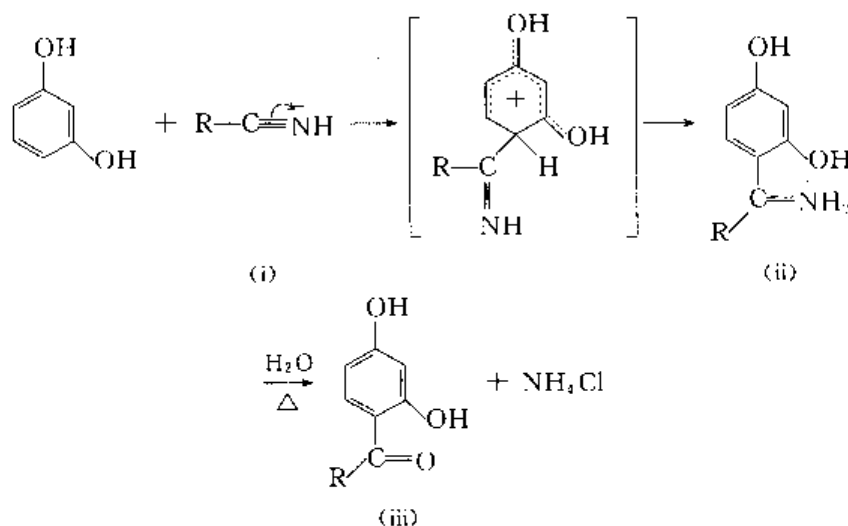
此外,间苯二酚比苯酚更容易进行亲电取代,这是因为有两个酚羟基的给电子共轭作用,使4位特别活泼,同时这两个羟基可以稳定所形成的 σ 络合物,使反应容易进行:



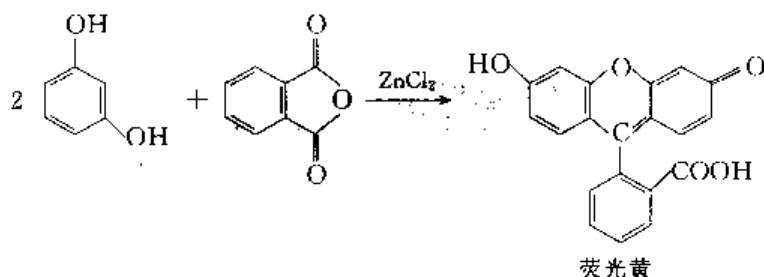
例如,间苯二酚比苯酚容易进行 Houben-Hoesch(霍本-赫施)反应。即在氯化锌和盐酸的作用下,用腈进行酚的酰基化反应:



该反应实际上与 Friedel-Crafts 酰基化反应很相似,但反应机理较复杂,现在还没有完全阐明,可能是在氯化锌和盐酸作用下,先形成质子化的腈(i), (i)中与氮相连的碳原子带有部分正电荷,它与酚反应,生成亚胺盐(ii), (ii)经水解得产物(iii):

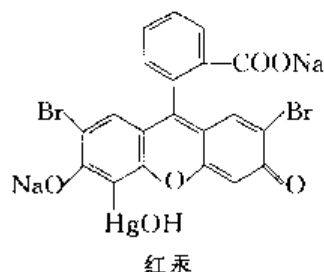
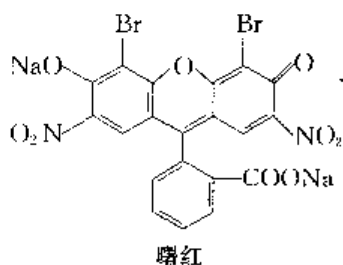


间苯二酚在浓硫酸或氯化锌的作用下,与邻苯二甲酸酐反应,生成荧光染料(fluorescent)——荧光黄(fluorescein):

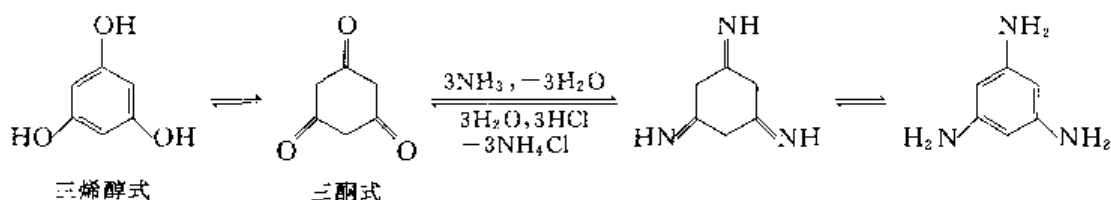


间苯二酚是制染料、酚醛树脂、胶黏剂、药物等的重要原料,在医药上用作消毒剂,例如可用作指示剂及染料的曙红、许多家庭小药箱中常备的红药水(红汞)(mercurochrome)都需用间苯

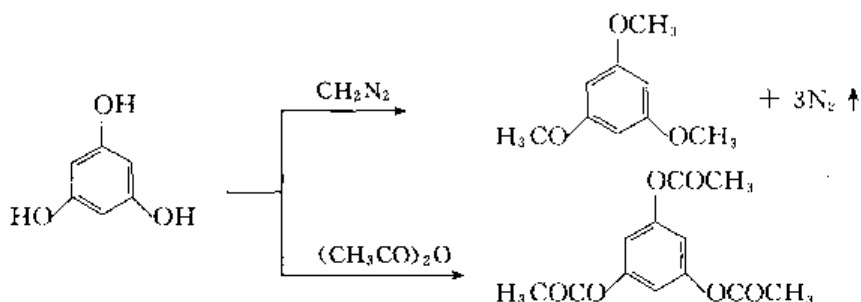
二酚为原料来制备。曙红和红汞的结构式如下所示：



间苯三酚(phloroglucinol)也能发生烯醇式和酮式的互变异构,故可按酮式与氨发生如下反应:



上式中的平衡关系说明,在氨的作用下按酮式反应得间苯三胺(*m*-benzene triamine),而在酸的水溶液中胺又水解得回间苯三酚。间苯三酚也能按烯醇式进行反应。如与重氮甲烷反应得 1,3,5-三甲氧基苯;与乙酸酐反应生成酚羟基被酰化的产物:



此外,还能进行酚类化合物的取代反应。与三氯化铁水溶液作用呈蓝紫色。

查阅文献,列举间苯二酚和间苯三酚在有机合成中的用途(各举一例)。

酚的制备

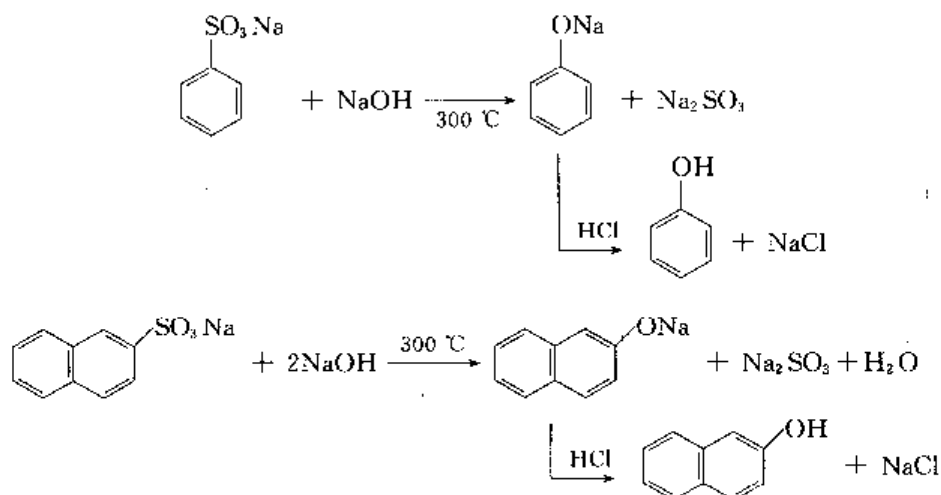
19.14 一元酚的制备

工业上苯酚主要采用异丙苯的氧化重排法来制备(参见 12.12.3)。下面再介绍几种制备一

元酚的方法。

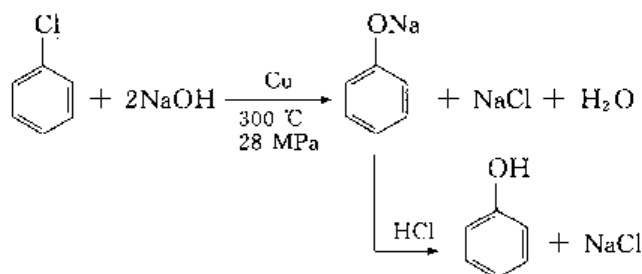
1. 芳香磺酸的碱熔融法

这是一种最古老的工业制酚方法,即磺酸基被羟基取代生成酚,它是具有普遍意义的芳香亲核取代反应。反应需要在高温下进行,而只有少数含有其它取代基的磺酸能经受得起这样强的条件,因此限制了该反应的应用范围。最早,苯酚和萘酚就是通过这个反应合成的:



2. 卤代苯的水解

卤代苯中的卤原子直接与苯环相连,它能与苯环发生共轭作用,使得碳卤键更加牢固,因此卤代苯的水解比卤代烷水解困难得多,需要在强烈条件和催化剂作用下才能发生。例如氯苯在高温高压及催化剂存在下才能与10%的氢氧化钠水溶液或碳酸钠水溶液反应,生成酚。

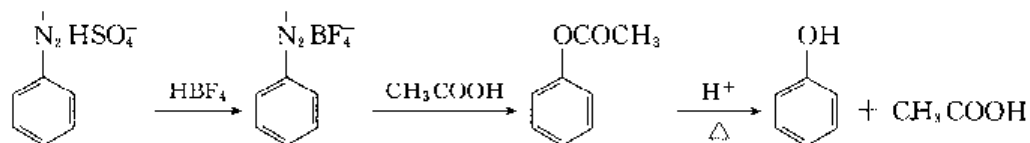


反应的副产物为二苯醚以及邻、对位苯基苯酚。

卤素的邻、对位有强吸电子基团存在时,水解反应能在较温和的条件下进行(参见18.3.2)。

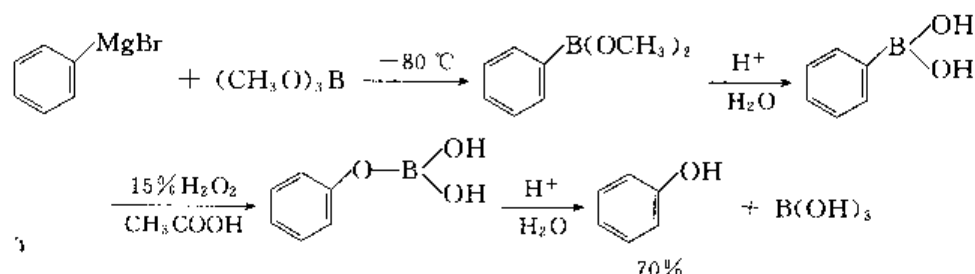
3. 重氮盐法

在第十八章中已经讨论过重氮盐水解得酚的反应(参见18.9.2),这是一个普遍的制酚的方法。但也可以把重氮盐先转化成羧酸酯,而后再水解产生酚。这虽比直接水解重氮盐多了一步反应,但有时这样做酚的产率较高。反应如下:



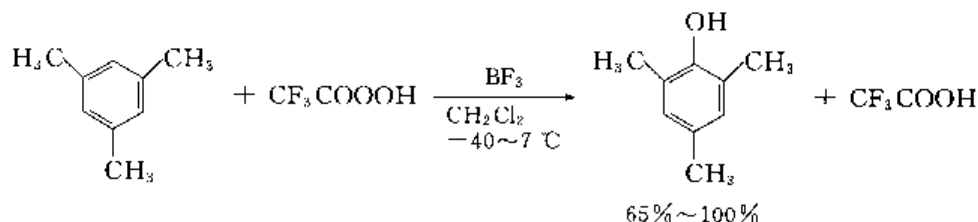
4. 格氏试剂-硼酸酯法

由卤代苯直接水解制酚较困难,但把它先制成格氏试剂,再进行其它反应,却能比较容易地得到酚。反应是在低温条件下,将卤代苯制成格氏试剂,再与硼酸三甲酯反应,生成芳基硼酸二甲酯,酯经水解,得芳基硼酸,再在醋酸溶液中,经 15% 过氧化氢氧化,水解,即可生成酚:



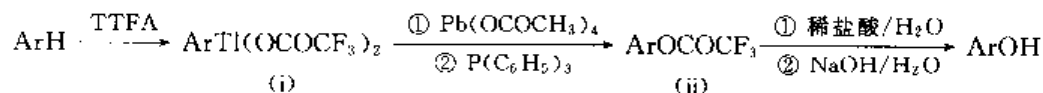
5. 直接氧化芳烃法

直接氧化芳烃制备酚一直是人们希望完成的反应,但因酚比芳烃更容易氧化,往往得不到预期的酚。不过有些芳烃在合适的条件下,能得到较好的结果,例如对称三甲基苯(或 1,2,3,5-四甲基苯等)于二氯甲烷中,在三氟化硼的作用下,与三氟过乙酸反应,得 2,4,6-三甲基苯酚:



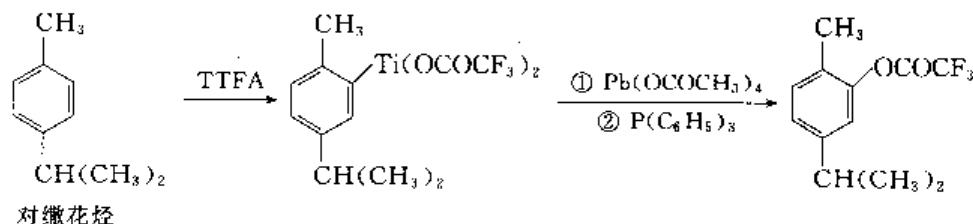
6. 芳基铊盐的置换水解法

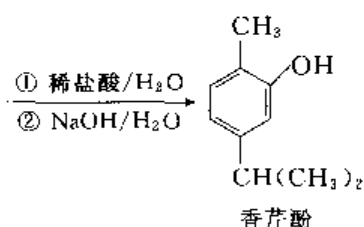
这是一种较新的制酚方法,特点是反应温度低、速率快,并能控制产物的异构体,反应如下:



在该反应中芳烃用三氟乙酸铊(TTFA, thallium trifluoroacetate)铊化,生成芳基三氟乙酸铊盐(i),取代苯在铊化时,由于空间原因,铊化总是发生在取代基的对位,因此对产物的异构体有控制作用,例如甲苯、氯苯进行上式反应,分别得到对甲苯基二(三氟乙酸)铊和对氯苯基二(三氟乙酸)铊。(i)经用铅盐处理把铊置换下来,进一步再转化为(ii),铅被还原为两价铅,因铊盐可氧化产生苯酚,故加入三苯膦把三价铊还原成无氧化能力的一价铊。(ii)在碱性溶液中水解,产生酚。在水解前先加入稀盐酸,是为把铅(二价)和铊(一价)沉淀出来。

如用对缴花烃做原料通过上述反应可得到 99% 的香芹酚(carvacrol):

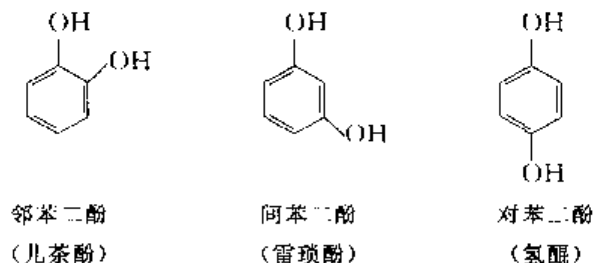




19. 15 多元酚的制备

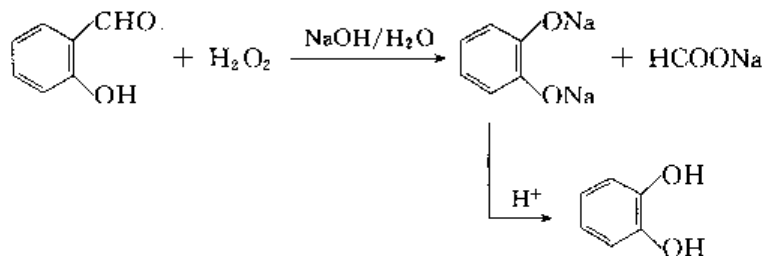
1. 二元酚的制备

苯二酚有三个异构体：邻苯二酚(catechol)、间苯二酚和对苯二酚(hydroquinone)。



邻苯二酚最早是由干馏儿茶酸(3,4-二羟基苯甲酸)得到的,故该酚的俗名叫儿茶酚。

实验室中制备邻苯二酚,是通过 Dakin(达金)反应进行的,即在氢氧化钠水溶液中,用过氧化氢与水杨醛反应:



工业上制备邻苯二酚的方法与一元酚类似,如邻二氯苯的水解,邻羟基苯磺酸钠盐的碱熔融等。

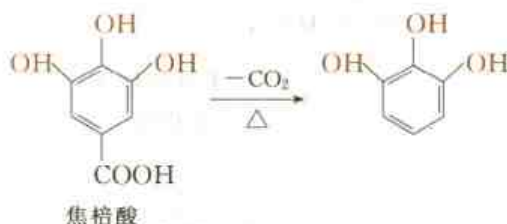
最早的间苯二酚是由蒸馏天然树脂得到的,后来由间苯二磺酸与氢氧化钠熔融制得。对苯酚则可由对苯醌还原制得。

2. 三元酚的制备

苯三酚共有三个异构体:连苯三酚(pyrogallol)、间苯三酚和偏苯三酚(1,2,4-trihydroxybenzene)。

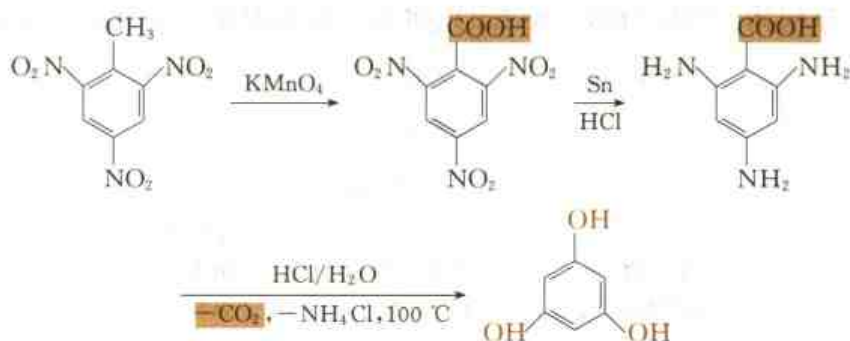


连苯三酚是通过加热焦栲酸(没食子酸),使它失去二氧化碳(失羧)制得的,现在仍然使用这个方法:



连苯三酚为无色结晶粉末状物质,熔点 $133\text{ }^{\circ}\text{C}$,易溶于水,具有极强的还原性,是一种很有用的显影剂。连苯三酚与三氯化铁水溶液反应,显蓝色。

间苯三酚:最适宜的制备方法是三硝基甲苯做原料按下式进行反应:



2,4,6-三氨基苯甲酸在较低温度脱羧,然后氨基被羟基取代得间苯三酚。

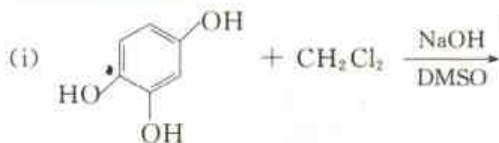
间苯三酚为无色晶体,用水重结晶的晶体含有两个结晶水,无结晶水的熔点为 $219\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。

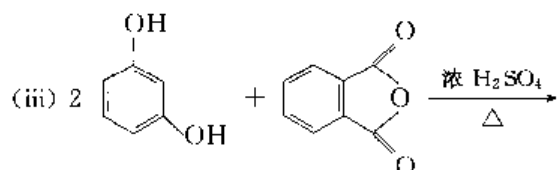
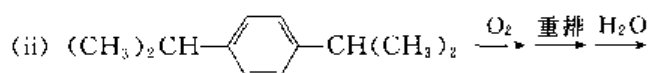
偏苯三酚:可以由对苯醌与醋酸酐一起加热制得,反应时,乙酸酐先与对苯醌发生 1,4-加成,然后再与酸酐反应,生成三酰基化合物,水解后得偏苯三酚,反应过程如下:



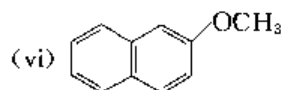
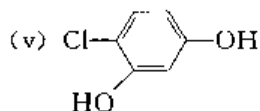
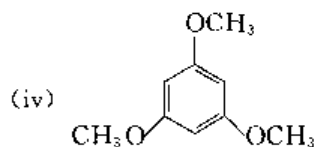
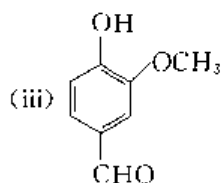
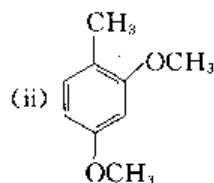
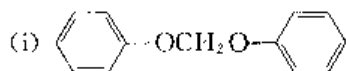
产物为无色晶体,熔点 $141\text{ }^{\circ}\text{C}$,是很强的还原剂。

习题 19-20 完成反应式,并写出反应的机理。





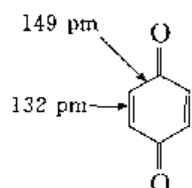
以苯、甲苯、均三甲基苯或萘为原料合成：



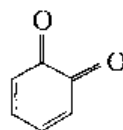
(二) 醌

19.16 醌的结构

含有共轭环己二烯二酮结构的一类化合物称为醌(quinone)。最简单的醌是苯醌(benzoquinone),有邻苯醌和对苯醌。按照碳是四价的原则,不可能存在间苯醌。



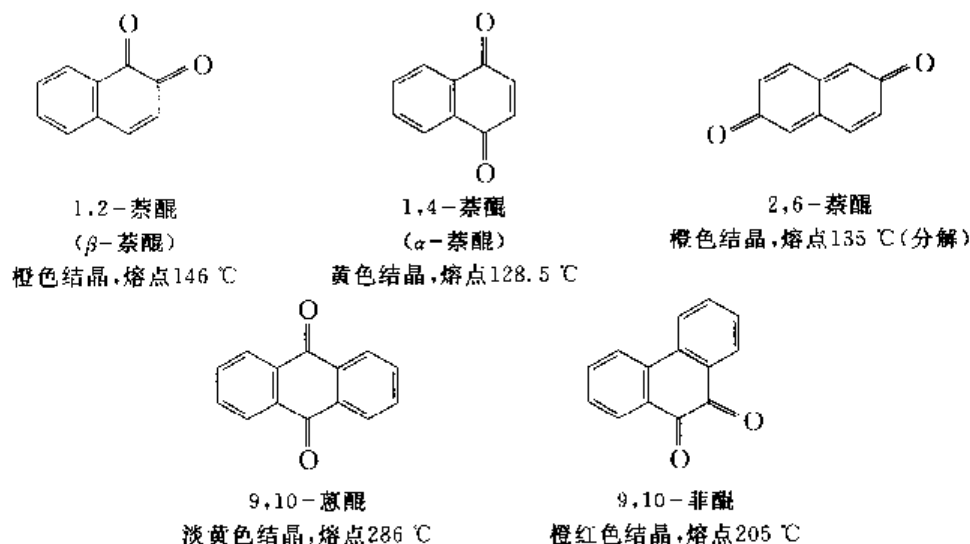
1,4-苯醌
(对苯醌)
熔点115.7℃



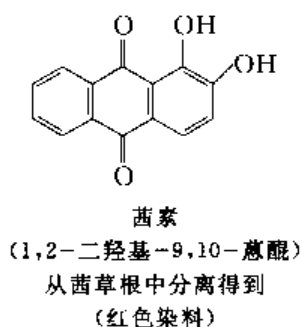
1,2-苯醌
(邻苯醌)
熔点60~70℃(分解)

X 射线测出对苯醌的碳碳键长是不均等的,这说明对苯醌是一个环烯酮,相当于 α, β -不饱和酮。所以醌不是芳香化合物,而是脂环化合物不饱和环二酮。醌都是有色的化合物,对苯醌是黄色结晶,邻苯醌是红色结晶。

除苯醌外,还有萘醌(naphthoquinone)、蒽醌(anthraquinone)和菲醌(phenanthrenequinone)等,例如,



醌类化合物在自然界分布很广。例如茜素(alizarin)是一种很古老的红色染料,最早它是从茜草中提取得到的。后来,人们通过测定它的结构知道了它是蒽醌的衍生物,就开始以从煤焦油中得到的蒽为原料来合成它。现在人们已经能够合成出一大类具有蒽醌结构的染料,它们色泽鲜艳,远远超过了茜素,这一大类染料被称为蒽醌染料(anthraquinone dye)。



自然界有许多有用的醌类化合物。例如:维生素 K_1 存在于多种绿叶蔬菜中,有促进凝血酶原生成的作用,可以治疗凝血能力降低的疾病。维生素 K_2 存在于血液中,是细菌代谢的产物。大黄素是中药大黄的有效成分,也是黄色色素。辅酶 Q_{10} 是一类广泛存在于细胞中的物质,在体内新陈代谢中起十分重要的作用。请查阅相关文献写出上述四种物质的结构简式。

对苯醌及其衍生物的反应

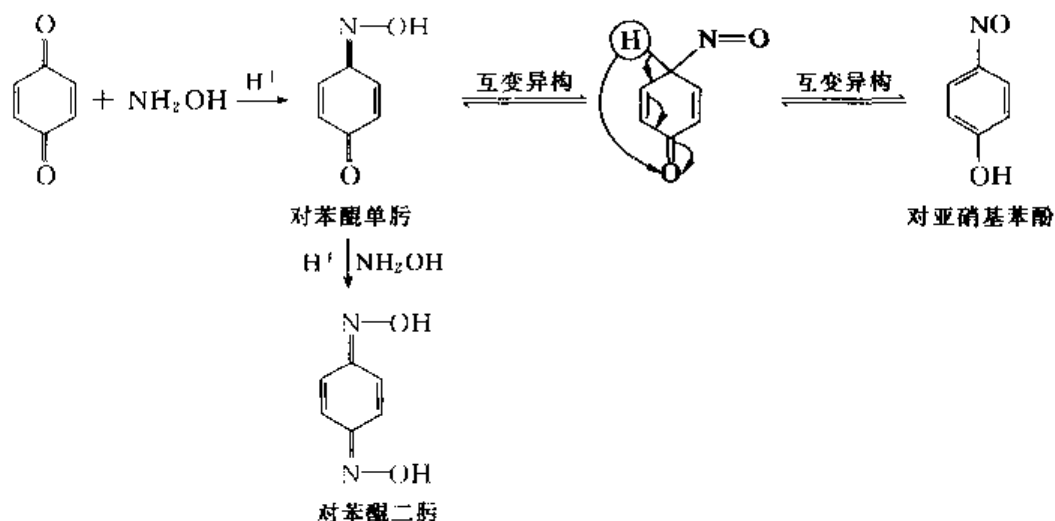
19.17 加成反应

19.17.1 羰基的亲核加成

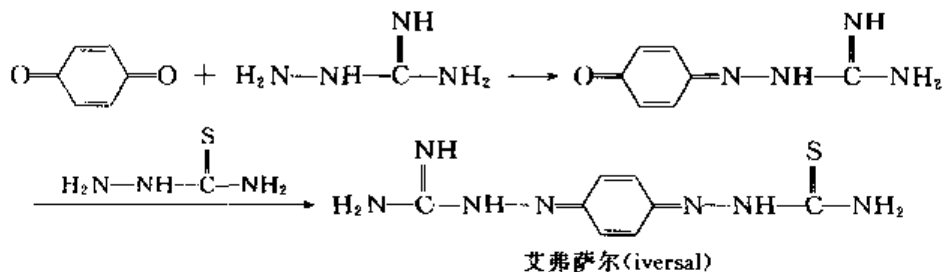
醌中的羰基能与一些亲核试剂发生加成反应。

1. 与羟氨的反应

在酸性条件下,对苯醌的羰基可和羟氨反应,生成单肟(oxime)和二肟(dioxime),单肟与对亚硝基苯酚是互变异构体,但前者比后者稳定,二者在溶液中呈平衡状态。



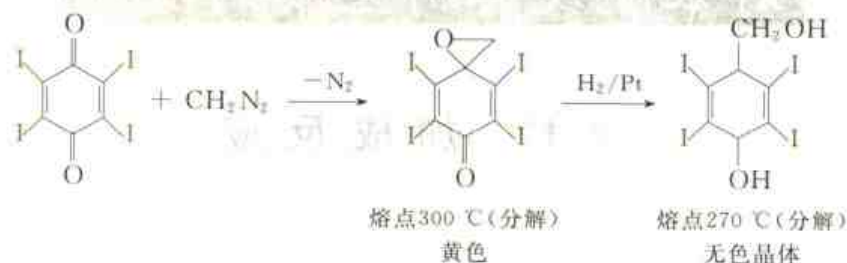
对苯醌还能与其它的氨衍生物反应,如在酸性溶液中,两个羰基可分别与胍、氨基硫脲发生反应,生成与两种氨衍生物缩合的产物:



该产物是一强碱性物质,为铜棕色晶体,熔点 193 ℃。可用做口腔和咽喉的消毒剂,商品名称为艾弗萨尔。体外实验显示,它对链球菌、肺炎球菌和肠球菌都有抑制作用。

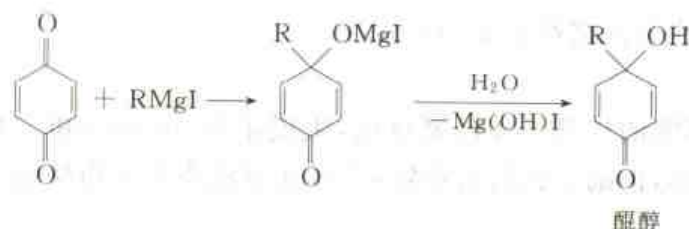
2. 四卤代对苯醌与重氮甲烷反应

重氮甲烷在甲醇和乙醚的混合液中,与四卤代对苯醌的羰基发生加成反应,形成环氧化合物,该产物经催化氢化,生成四卤代对羟基苯甲醇。以四碘代对苯醌为例,反应如下:

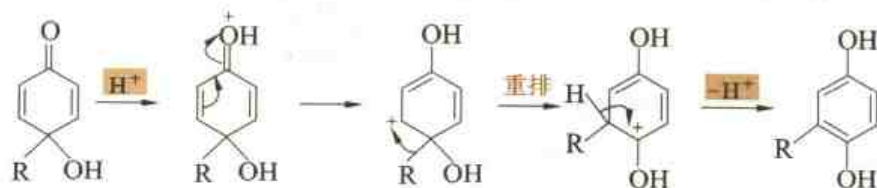


3. 与格氏试剂反应

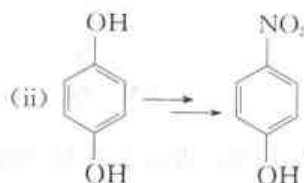
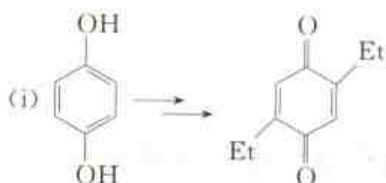
对苯醌的一个羰基与格氏试剂进行加成,生成醌醇,如



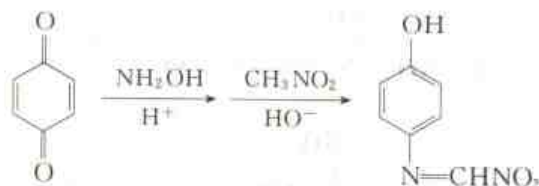
醌醇在酸性条件下可以重排成烷基取代的苯酚。



习题 19-23 完成下列转换:



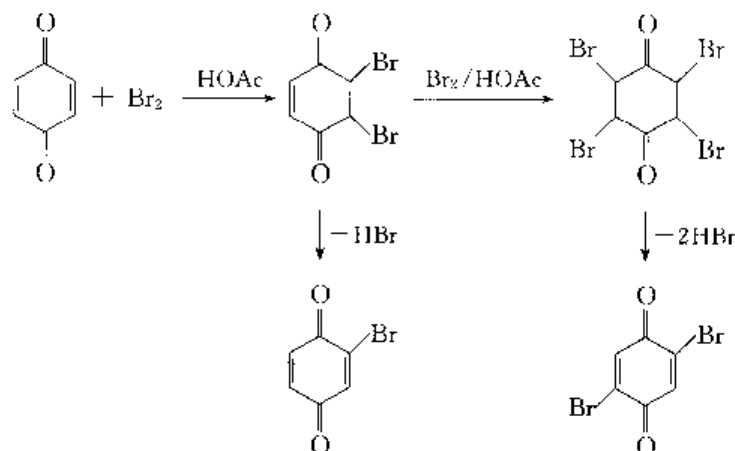
习题 19-24 为下列转换提出一个合理的反应机理:



19.17.2 与碳碳双键的亲电加成

醌中的碳碳双键可以与卤素等亲电试剂发生加成。例如对苯醌在乙酸溶液中与溴发生正常

的碳碳双键的加成反应,可生成 5,6-二溴-2-环己烯-1,4-二酮和 2,3,5,6-四溴环己-1,4-二酮。产物失去溴化氢得到溴代对苯醌。

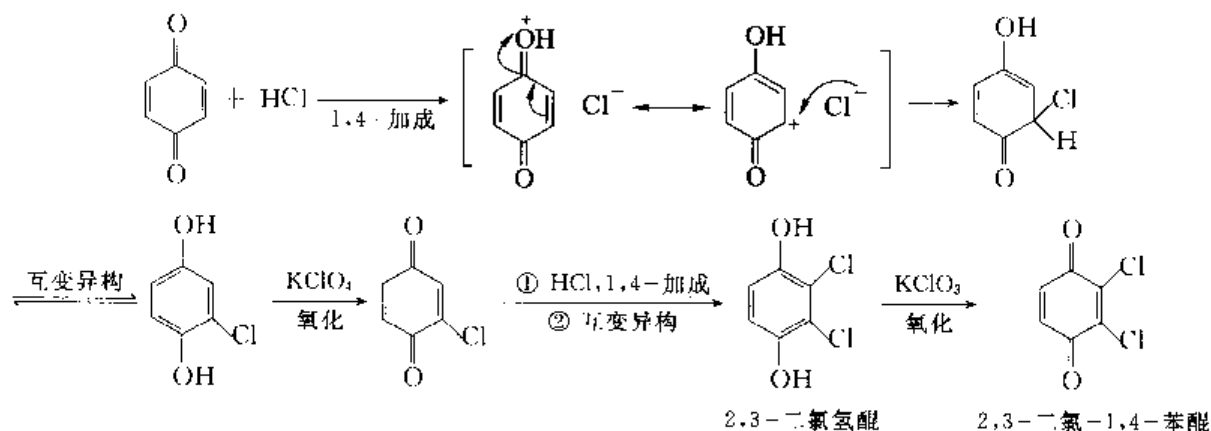


氯也可以进行同样的反应。

19. 17.3 对苯醌的 1,4-加成反应

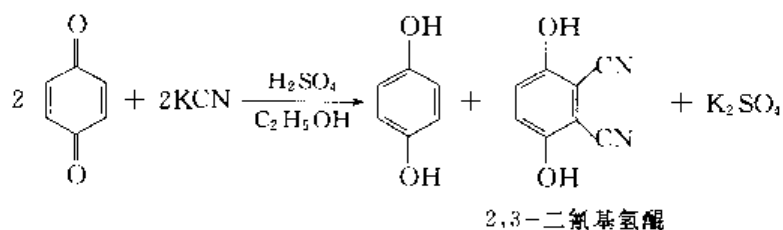
1. 与氯化氢或氰化氢的反应

氯化氢和氰化氢都能与对苯醌发生 1,4-加成反应,氯化氢与对苯醌的反应如下所示:

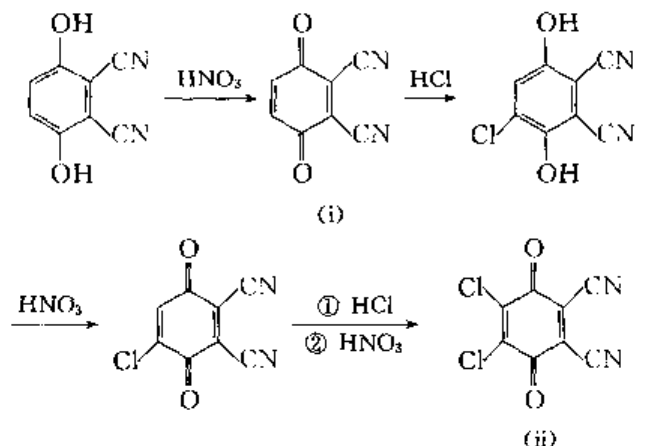


得到的 2,3-二氯-1,4-苯醌再重复两次上式中的各反应,则可生成 2,3,5,6-四氯-1,4-苯醌,为黄色片状晶体,80℃升华,熔点 90℃(于封管中)。

氰化氢也能与对苯醌进行 1,4-加成反应,但需把氰化钾水溶液滴加到含有硫酸的对苯醌乙醇溶液中进行反应。反应式如下:



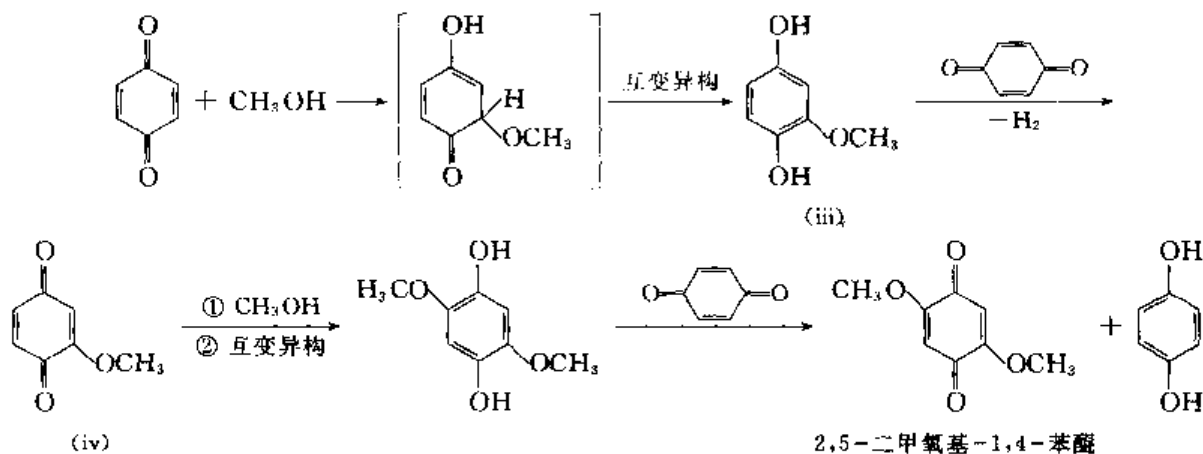
2,3-二氰基氢醌经用硝酸氧化,生成 2,3-二氰基-1,4-苯醌(i), (i)再与氯化氢发生 1,4-加成,则可得 2,3-二氰基-5,6-二氯-1,4-苯醌(2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone 简写 DDQ)(ii):



黄色,熔点 213~215 °C

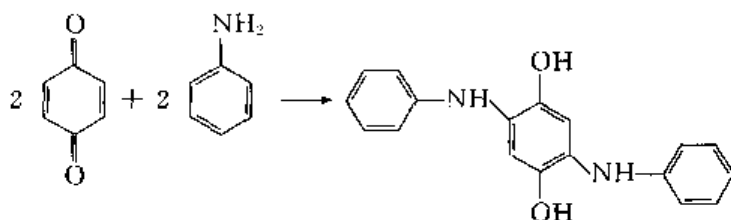
2. 与甲醇反应

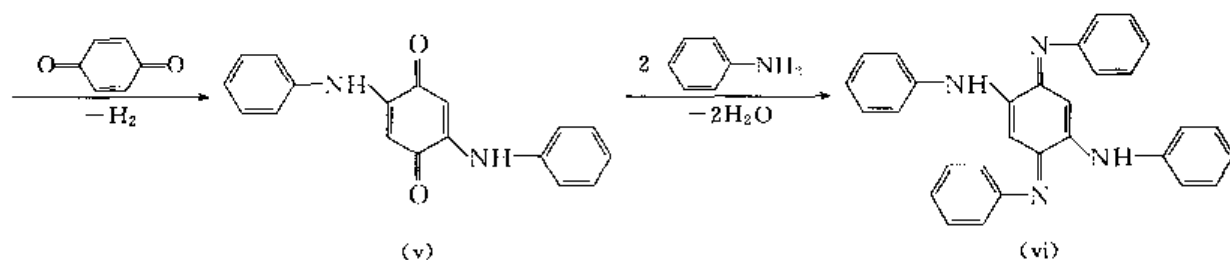
甲醇与对苯醌反应,生成甲氧基氢醌(iii), (iii)由于甲氧基的给电子作用,容易给出电子,故比氢醌更容易被氧化,因此可被对苯醌氧化成更加稳定的甲氧基对苯醌(iv), (iv)还能与甲醇进行 1,4-加成反应以及产物被对苯醌氧化的反应。如



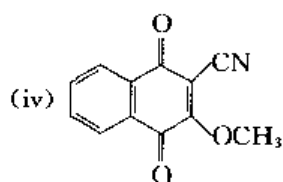
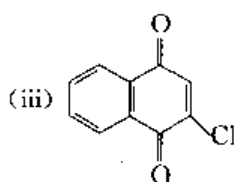
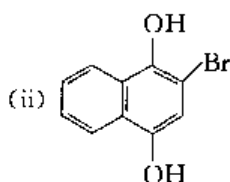
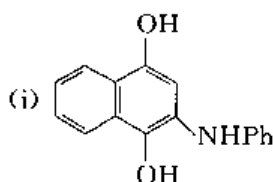
3. 与苯胺反应

苯胺和甲醇类似,可以与对苯醌反应,生成 2,5-二苯氨基-1,4-苯醌(v),所不同的是,多余的苯胺能与(v)的羰基反应,生成 2,5-二苯氨基-1,4-苯醌缩二苯胺(vi):

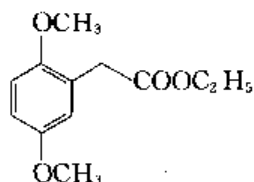




以萘为起始原料合成：

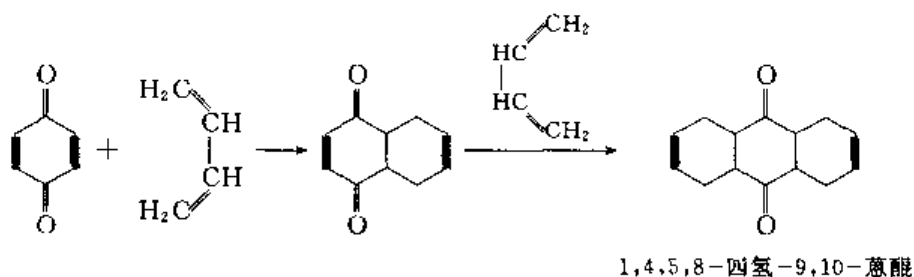


以苯酚为起始原料合成：

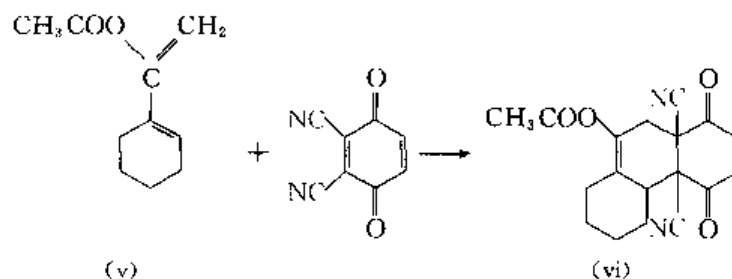


19. 17. 4 与双烯体的环加成反应

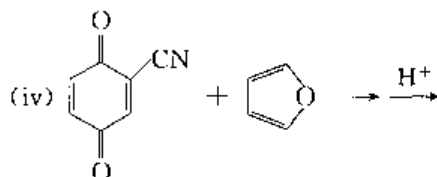
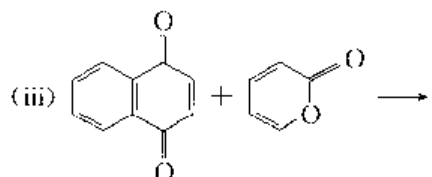
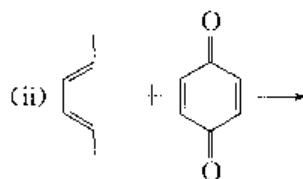
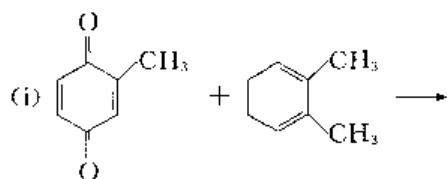
对苯醌中的碳碳双键因受两个羰基的活化作用而成为一个典型的亲双烯试剂，它的两个碳碳双键可以分别与双烯发生反应：



2,3-二氰基-1,4-苯醌由于有两个强吸电子基与碳碳双键碳原子直接相连，使双键的亲双烯性能更强，可与1-[(1-乙酰氧基)乙烯基]环己烯(v)加成，生成(vi)：

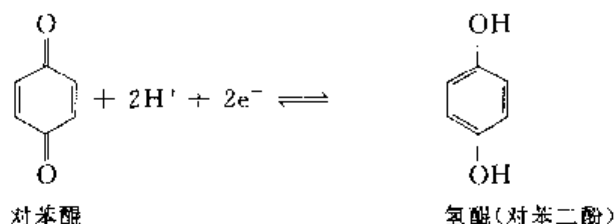


完成下列反应式：

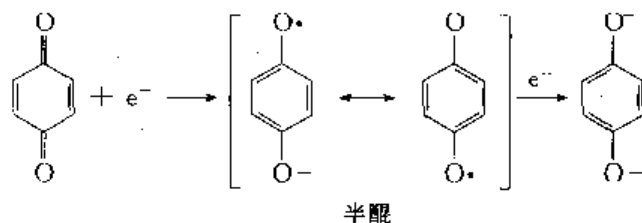


19.18 对苯醌的还原

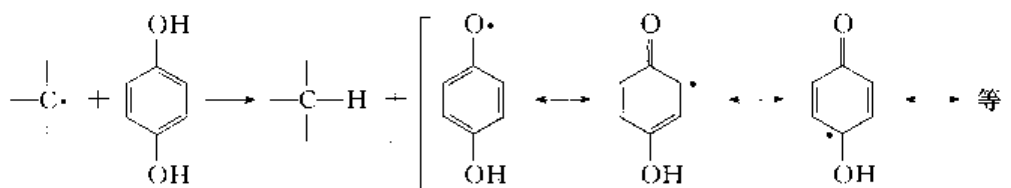
对苯醌易还原成氢醌，这是氢醌氧化成对苯醌的逆反应。因此对苯醌与氢醌可以组成一个可逆的电化学氧化还原体系，它们的反应式如下所示：



氢醌就是利用上述平衡反应制备的，该反应还可用于测定氢离子的浓度。25℃时，对苯醌的标准还原电势 E_0 为 0.699 V，标准还原电势是指氢离子浓度为 $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，醌与氢醌浓度相等时的还原电势。氢离子、醌、氢醌在其它确定浓度时的还原电势可以由能斯特方程求出。醌的结构对醌的还原电势有影响。通常，吸电子取代基能提高醌的还原电势，给电子取代基能降低醌的还原电势，醌的还原电势越高越易被还原。对苯醌的还原过程分两步进行，即要经过两个单电子步骤，中间产生一个稳定的负离子自由基中间体，称为半醌：

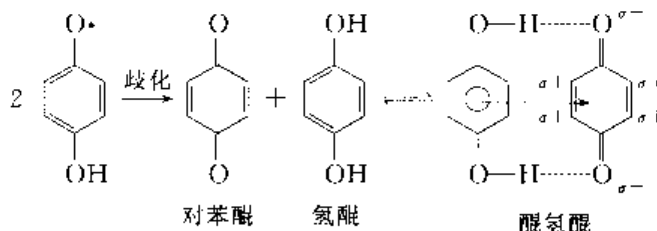


氢醌也可以形成单电子结构，而且由于它很稳定，常用做抗氧化剂，或者用它作为阻止自由基聚合反应的阻聚剂，例如：



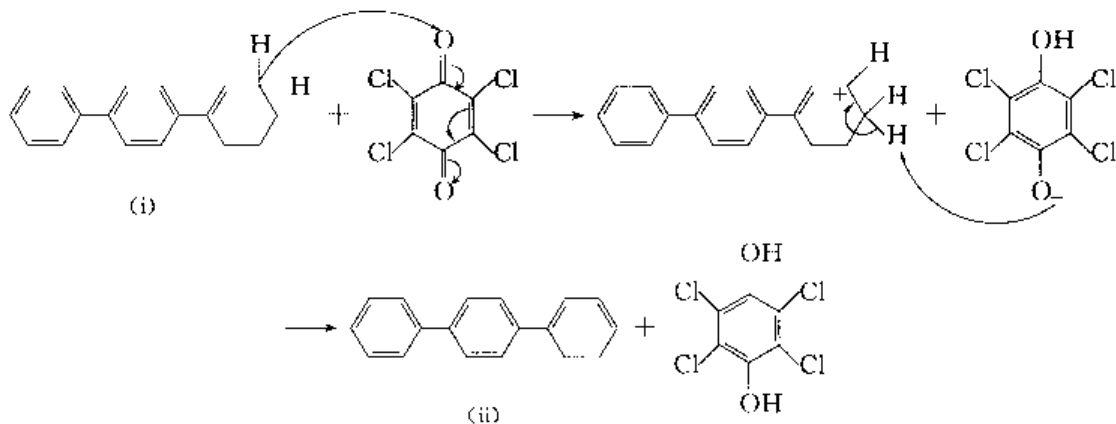
所产生的自由基可歧化成醌和氢醌,并能彼此形成电荷转移络合物,因此终止了连锁反应。

在对苯醌还原成氢醌以及氢醌氧化成醌的两个反应中,生成一个难溶于水的中间产物,叫做醌氢醌(quinohydrone),为一深绿色的闪光物质,熔点 191 °C。把等物质的量的对苯醌和氢醌的两种溶液混合在一起,也能制成醌氢醌。从前认为这是由于氢键把两种分子连接在一起,但用氢醌醚或六甲基苯代替氢醌,也能形成类似的加合物,这表明氢键并非是形成加合物的真正原因。实际上这种化合物的形成是两种分子中 π 电子体系相互作用的结果,即由于电子效应,氢醌分子中的 π 电子“过剩”,而醌分子的 π 电子“缺少”,从而二者之间发生授受电子的现象,形成授受电子络合物,即电荷转移络合物,用结构式表示如下:

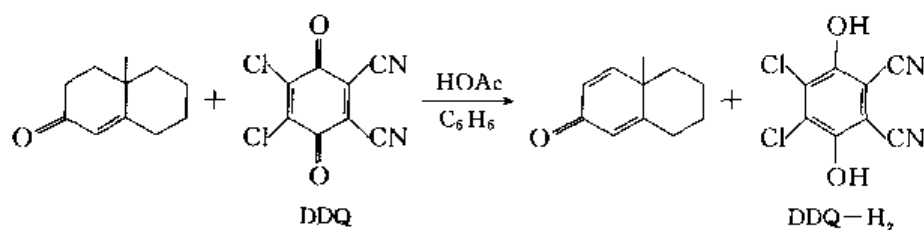


醌氢醌分子具有深色,是由于两个环系中的 π 电子的相互作用(电子离域)的结果。分子中的氢键也能起稳定分子的作用,但并不是形成分子加合物的必要条件。醌氢醌溶于热水,在溶液中全部解离成醌和氢醌。

取代对苯醌还原的难易与取代基的性质有关,带有强吸电子基团的对苯醌是强氧化剂,易被还原;带有给电子基团的恰与此相反,比未被取代的醌稳定,不易被还原。因此在有机合成中,常用四氯-1,4-苯醌或 DDQ 做氧化剂,进行脱氢反应,反应大致通过下列步骤进行:



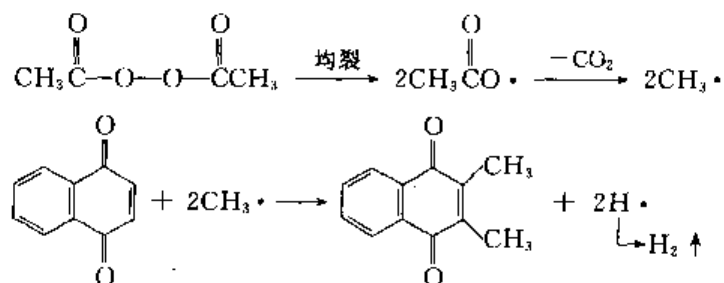
反应时,四氯-1,4-苯醌先从反应物(i)中吸取一个氢负离子,使(i)形成一个碳正离子,(i)再失去一个质子即可产生一个碳碳双键形成(ii),反应的结果是从反应物(i)中脱去一分子氢。(ii)再重复一次上式的反应即可得脱氢产物——三联苯,四氯-1,4-苯醌还原成四氯氢醌。较难脱氢的化合物常用 DDQ 做脱氢试剂,例如:



DDQ 是比四氯-1,4-苯醌强得多的脱氢试剂,从 20 世纪 60 年代开始它在甾族化合物的研究工作中,成为一个很有用的脱氢试剂,并且在其它类型化合物的研究中,它的应用范围也不断地在扩展。

19.19 醌的取代反应

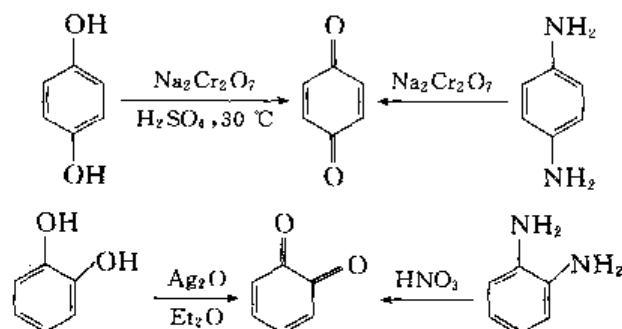
自由基能与醌发生取代反应。1,4-萘醌与过氧化物分解产生的自由基的取代反应如下式所示:



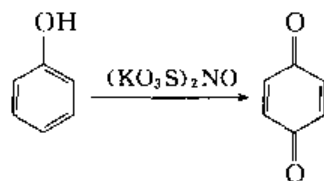
醌的制备

19.20 醌的制备

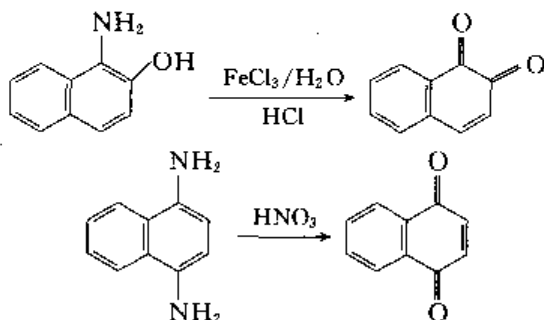
醌一般是由氧化法来制备的。邻苯醌和对苯醌可由相应的邻位或对位的苯二酚、苯二胺或氨基苯酚氧化制备。



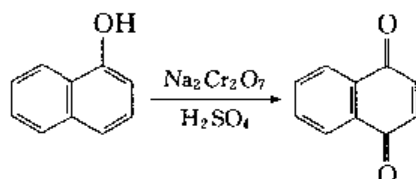
间苯二酚不能被氧化成醌,即便采用温和的条件,也只能氧化成 CO_2 和 H_2O 。苯酚由于羟基的活化作用也容易被多种氧化剂氧化成对苯醌,产率随氧化剂不同而异,而 $(\text{KO}_3\text{S})_2\text{NO}$ 氧化时,反应条件温和,产率很高,用重铬酸钠氧化,产率很低,这可能是用后一种氧化剂氧化时,先形成苯氧自由基,它很活泼,可以被继续氧化成醌,但也可能进行其它自由基反应,因而影响了产率。



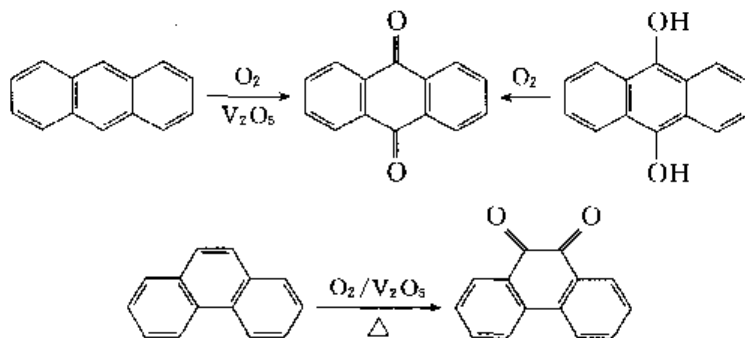
萘醌的制备方法与苯醌相似,可通过氧化萘二酚、萘二胺、氨基萘酚来制备,例如:



α -萘酚也能被氧化成 1,4-萘醌。



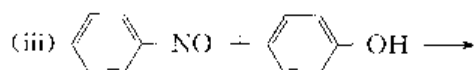
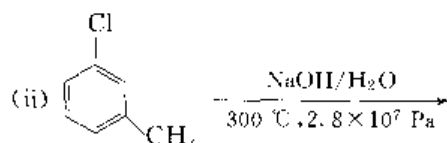
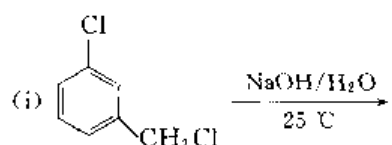
蒽和菲本身就十分活泼,可用氧化剂直接氧化成蒽醌和菲醌。



上面介绍过的制醌方法中,使用了不同的氧化剂,但对一个具体化合物来讲,究竟使用哪一种氧化剂最好,须通过实验确定。

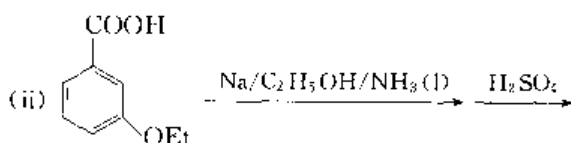
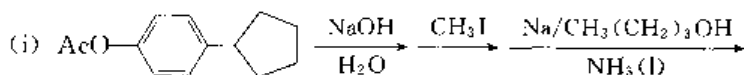
试将甲苯、苯甲醇、苯酚和苯甲酸的混合物分离成单一的纯净物质。

完成下列反应,并写出相应的反应机理。

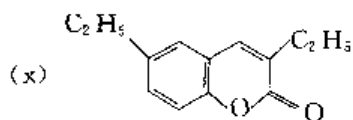
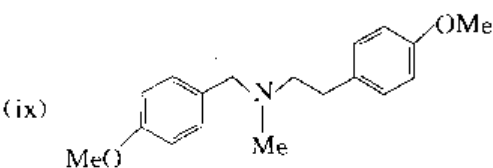
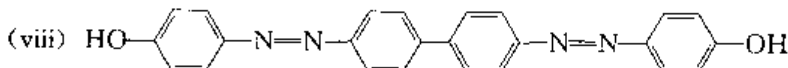
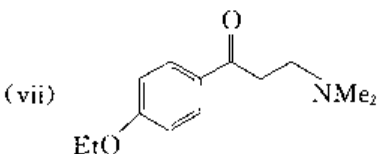
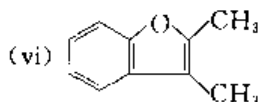
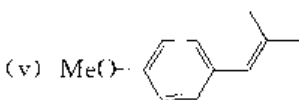
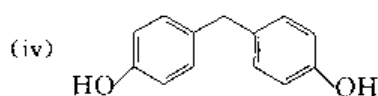
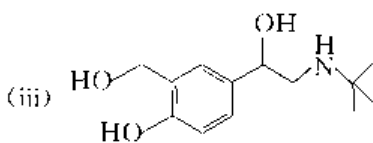
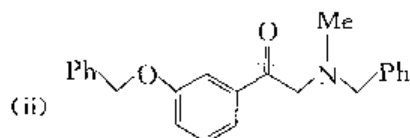
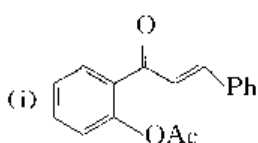


请设计一个实验,证明 Fries 重排是分子间的。

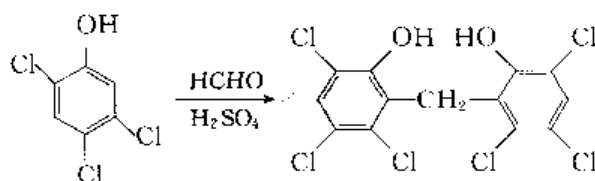
写出下列反应的产物和写出各反应的反应机理。



以苯酚为起始原料和选用其它的合适试剂制备下列化合物。



为下列转换提出合理的反应机理。



基本概念和基本知识

酚的定义、分类、结构特点,酚的互变异构体;氢键对酚物理性质的影响;苯环上的取代基对酚酸性的影响;醌的定义、分类、结构特点;对亚硝基苯酚的结构和互变异构体

基本反应和重要的反应机理

酚的成醚反应、成酯反应、酚芳环上的亲电取代反应和反应机理;硝化反应、卤化反应、磺化反应、傅-克反应和亚硝基化反应;Claisen 重排反应的定义、反应式、反应机理、区域选择性和立体选择性;Fries 重排的定义、反应式、反应机理、区域选择性和立体选择性;Reimer-Tiemann 反应的定义、反应式、反应机理;Kolbe-Schmitt 反应的定义、反应式、反应机理和区域选择性;芳香醚的分解反应;芳香醚 Birch 还原的定义、反应式、反应机理;苯酚和甲醛在酸性条件或碱性条件下缩合的反应机理;Bucherer 反应的定义、反应式和反应机理;间苯二酚和间苯三酚的特性反应;对苯醌羰基的亲核加成、碳碳双键的亲电加成、1,4-加成和环加成反应;对苯醌的还原反应;醌的取代反应。

重要的合成方法

酚的制备;芳香磺酸的碱熔融法、卤代苯的水解、异丙苯法和重氮盐法。用氧化法制备醌;强氧化剂 DDQ 的合成。

重要的鉴别方法

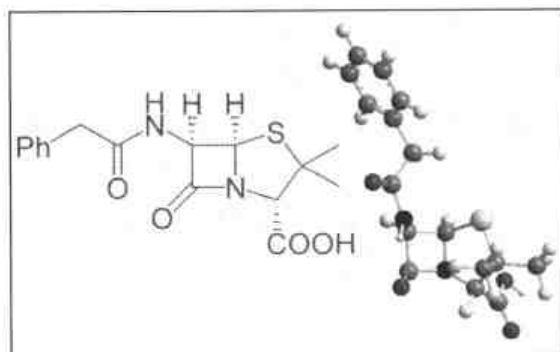
利用酚的酸性提纯和鉴别酚;利用 FeCl_3 试验鉴别酚;利用酚的溴化反应鉴别酚;利用苦味酸鉴别有机碱、鉴别芳香烃。

英汉对照词汇

- acidity (酸性)
 alizarin (茜素)
 aluminium trichloride (三氯化铝)
 anthraquinone (蒽醌)
 anthraquinone dye (蒽醌染料)
 antiseptic (防腐剂)
 aromatic ether (芳香醚)
 aspirin (阿司匹林)
 azo dye (偶氮染料)
 Bakelite (白氏树脂)
 benzene triamine (苯三胺)
 benzoquinone (苯醌)
 birch reduction (伯奇还原)
 boron tribromide (三溴化硼)
 Bucherer reaction (布赫尔反应)
 carvacrol (香芹酚)
 catechol (邻苯二酚)
 calixarene (杯芳烃)
 charge transfer complex (电荷转移络合物)
 Claisen rearrangement (克莱森重排)
 cresol (甲酚)
 Dakin reaction (达金反应)
 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
 简写 DDQ (2,3-二氯基-5,6-二氰-1,4-苯醌)
 dimethyl sulfate (硫酸二甲酯)
 dioxime (二肟)
 fluorescent (荧光染料)
 fluorescein (荧光黄)
 Fries rearrangement (弗里斯重排)
 fungicide (杀菌剂)
 iron trichloride (三氯化铁)
 iversal (艾弗萨尔)
 Houben-Hoesch reaction (霍本-赫施反应)
 hydroquinone (对苯二酚)
 Kolbe-Schmitt reaction (柯尔伯-施密特反应)
 Lunge F (龙格)
 lysol (来苏尔)
 mercurochrome (红汞)
 naphthol (萘酚)
 naphthoquinone (萘醌)
 naphthylamine (萘胺)
 nitrosylation (亚硝基化)
 oxime (单肟)
 para-amino salicylic acid 简写 PAS (对氨基水杨酸)
 phenol (苯酚, 又称石炭酸)
 phenanthrenequinone (菲醌)
 phenol-formaldehyde resin (酚醛树脂)
 phenolphthalein (酚酞)
 phloroglucinol (间苯三酚)
 pyrogallol (连苯三酚)
 quinhydrone (醌氢醌)
 quinone (醌)
 Reimer-Tiemann reaction (瑞穆尔-梯曼反应)
 resorcinol (间苯二酚)
 salicylic aldehyde (水杨醛)
 tertiary butyl hypochloride (次氯酸叔丁醇酯)
 2,4,4,6-tetrabromocyclohexadienole (2,4,4,6-四溴
 环己二烯酮)
 thymol (百里酚)
 1,2,4-trihydroxybenzene (偏苯三酚)
 wood creosote (杂酚油)

第 20 章

杂环化合物



在有机化学中,将非碳原子统称为杂原子(hetero-atom),最常见的杂原子是氮原子、硫原子和氧原子。环上含有杂原子的有机物称为杂环化合物(heterocycle compound)。它们是数目最庞大的一类有机物。

20.1 杂环化合物的分类

杂环化合物可分为脂杂环和芳杂环两大类。没有芳香特征的杂环化合物称为脂杂环化合物。例如下面所列的三元至七元的杂环化合物均为脂杂环化合物。



环氧乙烷
氧化乙烯
ethylene oxide
沸点 10.7℃



硫杂环丙烷
环硫乙烷
硫化乙烯
ethylene sulphide
沸点 55~56℃



氮杂环丙烷
吖丙啶
aziridine
沸点 56℃



氧杂环丁烷
1,3-环氧丙烷
oxetane
沸点 47~48℃



硫杂环丁烷
噻丁环
thietane
沸点 95℃



氮杂环丁烷
吖丁啶
azetidine
沸点 61℃



β -丙内酯
 β -propiolactone
熔点 51℃/13.3 Pa



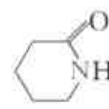
β -丙内酰胺
azetidin-2-one
沸点 73~74℃



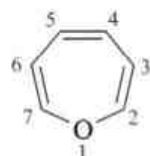
顺丁烯二酸酐
maleic anhydride
熔点 52.8℃



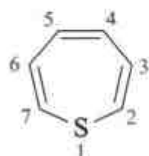
γ -丁内酯
 γ -butyrolactone
沸点 204℃



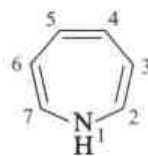
己内酰胺
caprolactam
熔点 68~70℃



氧杂草
oxepine
沸点 38℃/40 Pa

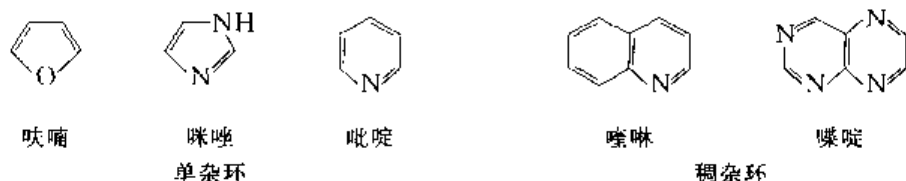


硫杂草
thiepine



1H-氮杂草
1H-azepine

脂杂环化合物的化学性质与相应的链形化合物的化学性质相似,例如 γ -丁内酯具有酯的一切特性。环数小的脂杂环化合物因有张力易于开环,比相应的链形化合物活泼,例如环氧乙烷比一般的醚类化合物具有更活泼的化学性质。脂杂环化合物通常和链形化合物合在一起学习,本章不予讨论。具有芳香特征的杂环化合物称为芳杂环化合物,平时也简称为杂环化合物。芳杂环化合物可以分为单杂环和稠杂环(fused heterocycle)两大类,稠杂环是由苯环与单杂环或两个或多个单杂环稠并而成的。

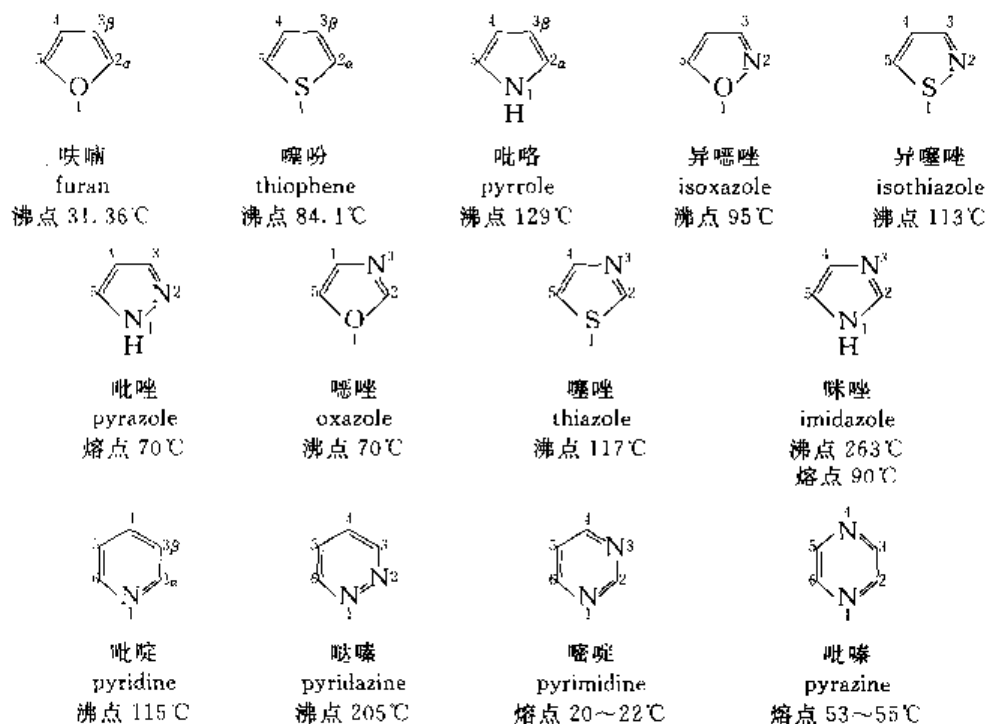


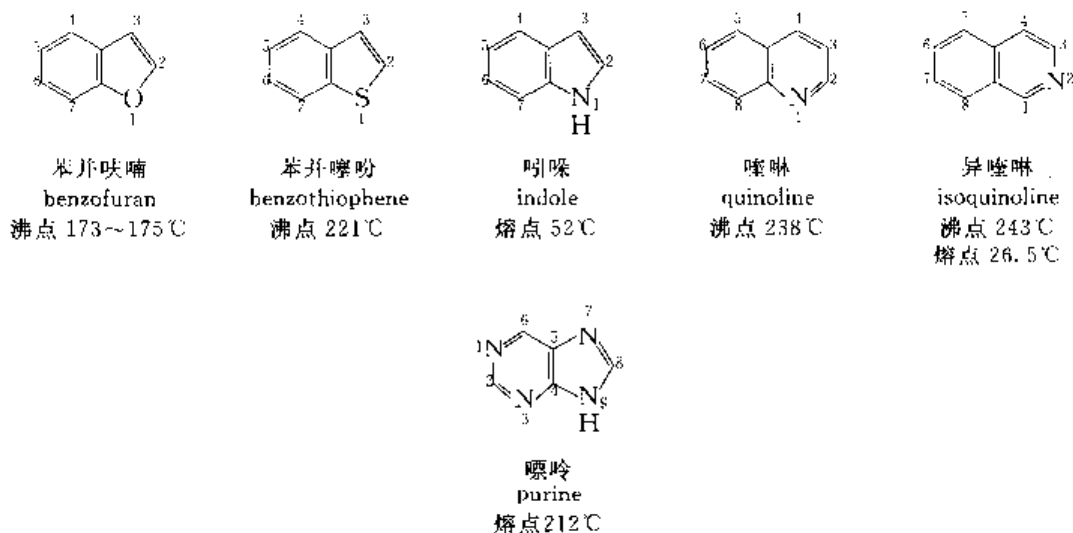
杂环的成环规律和碳环一样,最稳定、最常见的杂环也是五元或六元的。本章主要讨论五元和六元的具有芳香性的杂环化合物。

20.2 杂环化合物的命名

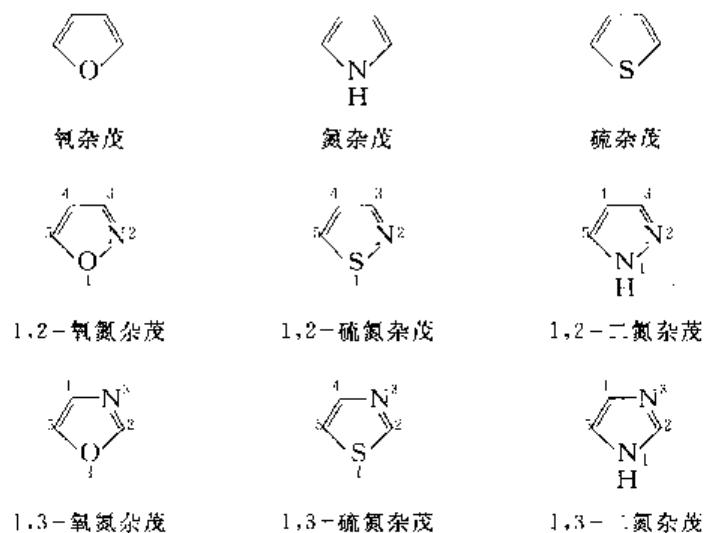
20.2.1 杂环母核的命名

杂环化合物的命名比较复杂,国际上大多采用习惯名称,我国一般采用两种方法。一种方法是外文名称的音译,并在同音的汉字旁加上口字旁,口表示是环状化合物。下面是五元和六元杂环母核的英文名称和中文的音译名。





另一种方法是 IUPAC 的置换命名法,该方法是将杂环母核看作是相应碳环母核中的一个碳原子或多个碳原子被杂原子取代而成,命名时只需在碳环母体名称前加上某杂。例如,碳环母核环戊二烯(也称茂)中一个或两个碳原子被杂原子取代后的化合物名称如下:



当环中有多种杂原子时,杂原子按 O, S, Se, Te, N, P, As, Sb, Bi, Si, Ge, Sn, Pb, B, Hg 的次序排列。

在上述两种命名法中,由于音译命名法与外文直接联系,对阅读文献比较方便,故使用较为普遍。

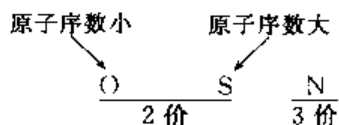
20.2.2 杂环母核的编号

杂环母核的编号有许多细则,比较复杂,下面仅介绍几条与本章内容有关的比较常用比较简单的原则。

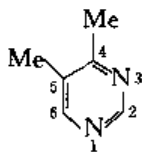
(1) 杂环母核编号时,通常将杂原子定为 1 号,杂原子旁边的碳原子可以按数字依次排序,也可以依次编为 α, β, γ 等。例如:



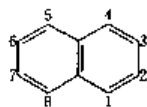
(2) 若杂环上有两种或多种杂原子时,杂原子按价数先小后大,相同价数的杂原子,按杂原子原子序数先后列出,小的在前,大的在后。例如,氧、硫、氮的排序为氧→硫→氮



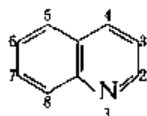
(3) 当母核上有两个或多个杂原子同时还有取代基时,首先要使杂原子编号尽可能小,然后再按最低系列原则考虑取代基的编号。例如下面的化合物应命名为 4,5-二甲基嘧啶。



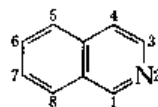
(4) 苯并杂环的稠杂环化合物,编号方式与稠环芳烃相同,但编号一般从杂环开始,然后再编苯环。例如:



萘
稠环芳烃



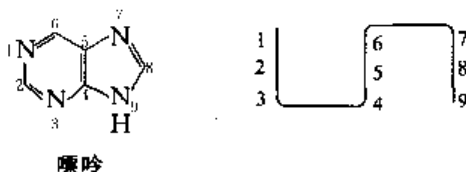
喹啉



异喹啉

稠杂环

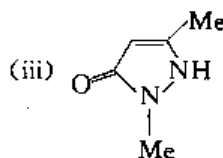
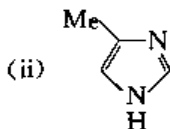
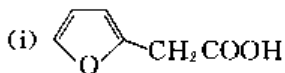
(5) 少数稠杂环化合物有另外的编号顺序。例如嘌呤环系的编号顺序如下:

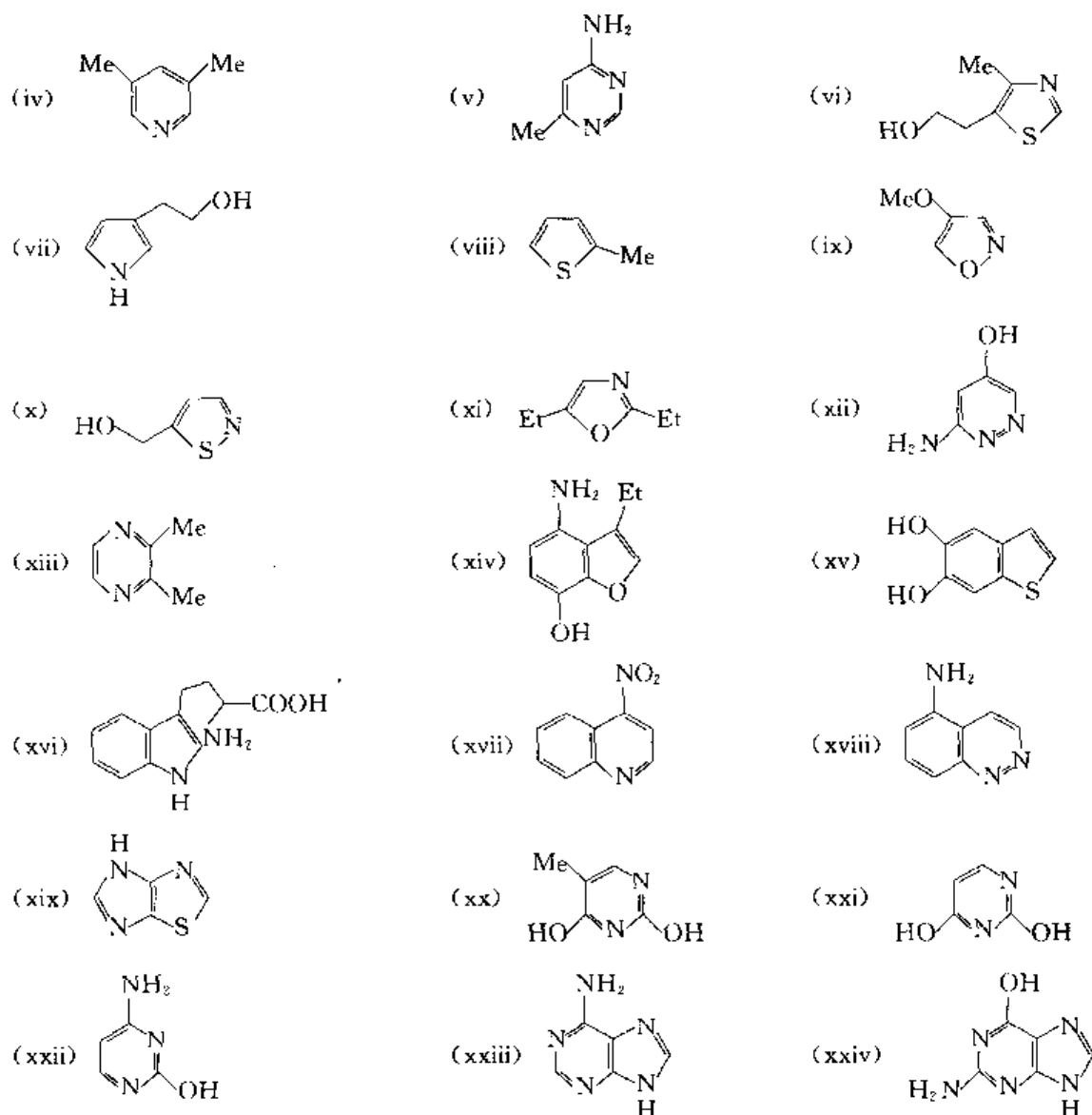


嘌呤

为了便于记忆,可将各原子的编号顺序用一横写的 S 字母表示,即由字母的左上端起按横写的 S 依次编号。

用中英文命名下列杂环化合物:





杂环化合物的结构和性质

20.3 呋喃、噻吩、吡咯的结构和物理性质

20.3.1 结构

呋喃、噻吩、吡咯均为单杂环化合物。环中的碳原子与杂原子均以 sp^2 杂化轨道互相连接成

σ 键,并且在一个平面上,每个碳原子及杂原子上均有一个 p 轨道,互相平行,在碳原子的 p 轨道中有一个 p 电子,在杂原子的 p 轨道中有两个 p 电子,形成一个环状封闭的 6π 电子的共轭体系,上述结构特点与 Hückel 的 $4n+2$ 规则相符,故称它们为芳香杂环化合物:

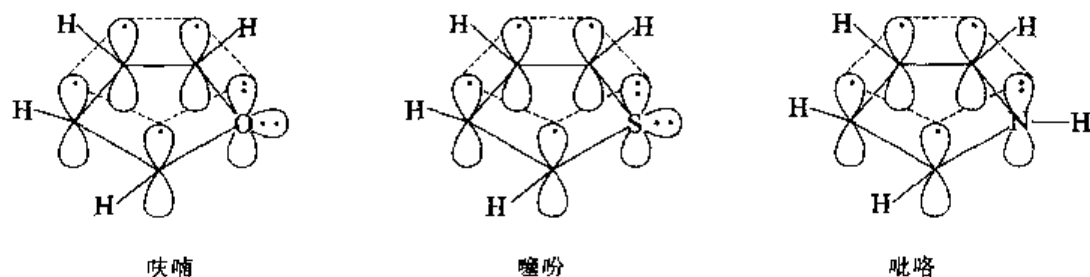
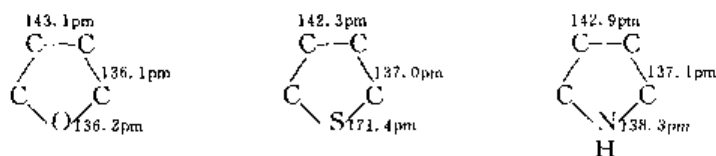


图 20-1 呋喃、噻吩、吡咯的 π 分子轨道

在呋喃、噻吩与吡咯环的共轭体系中,键长与一般的单双键有区别,但并没有完全平均化,下面所列为它们的键长数据。



请写出(i) 呋喃 (ii) 噻吩 (iii) 吡咯的主要共振极限式,并指出其中哪一个共振极限式最稳定。

20.3.2 物理性质

由于这些杂环化合物形成封闭的芳香共轭体系,与苯环类似,在核磁共振谱上,由于外磁场的作用而诱导出一个绕环转的环电流,此环电流可产生一个和外界磁场相反方向的感应磁场,环外的质子,处在感应磁场回来的磁力线上,和外界磁场方向一致,即在去屏蔽区域,故环上氢吸收峰移向低场,化学位移(δ)一般在 τ 左右。例如:

呋喃: α -H δ_{H} : 7.42 β -H δ_{H} : 6.37

噻吩: α -H δ_{H} : 7.30 β -H δ_{H} : 7.10

吡咯: α -H δ_{H} : 6.68 β -H δ_{H} : 6.22

在非芳香体系的杂环中,杂原子的电负性较碳原子大,诱导效应使碳原子与杂原子间的 σ 键的一对电子偏向杂原子,具有极性;但在芳香体系的五元杂环中,由于杂原子上有一对电子参与共轭,电子均匀化的结果,使杂原子上的电荷向碳环上移动,故极性降低。下面是非芳香体系的杂环化合物(只有诱导效应)与相应的芳香体系的杂环化合物(有诱导效应与共轭效应)的偶极矩值:

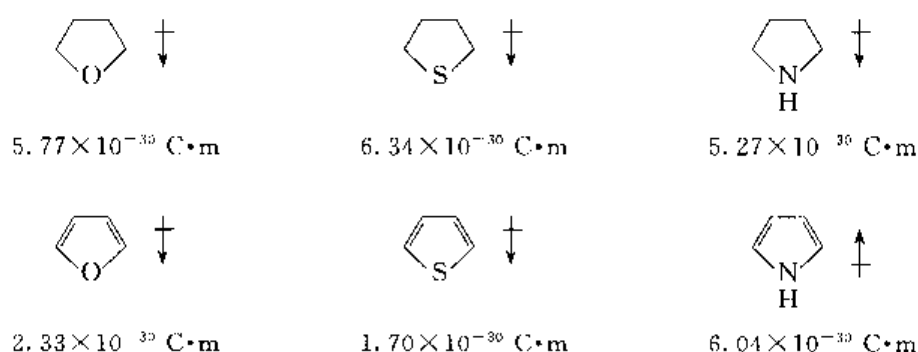


图20-2 偶极矩比较

呋喃、噻吩、吡咯中,诱导效应与共轭效应方向相反。在呋喃、噻吩中,由于氧与硫的电负性较大,吸电子的诱导效应被给电子的共轭效应部分抵消,因而偶极矩值比相应的饱和化合物小。而在吡咯中,氮的给电子共轭效应大于吸电子诱导效应,故偶极矩的方向发生了变化,且偶极矩值比相应的饱和化合物大。

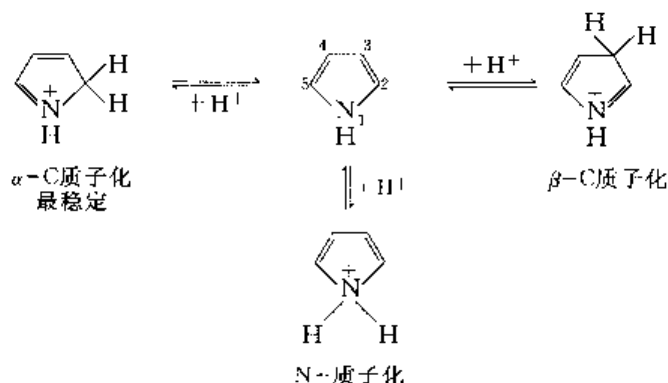
20.4 呋喃、噻吩、吡咯的反应

20.4.1 质子化反应

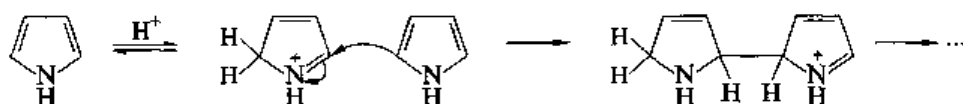
分子接受一个质子的反应称为质子化反应(protonation)。在酸性条件下,呋喃、噻吩和吡咯都能发生质子化反应。

1. 吡咯的质子化

从理论上分析,吡咯的 α -C、 β -C 和 N 上均能发生质子化反应。而实际上, α -C 上的质子化是主要的。

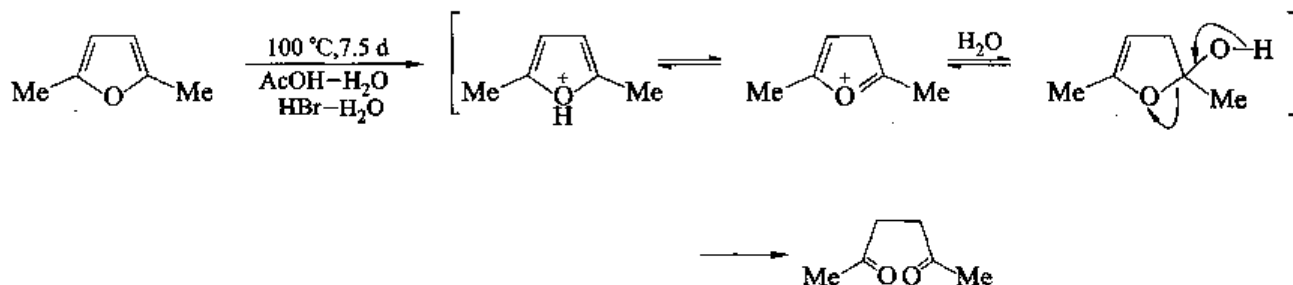


这是因为 N 的给电子共轭效应大于吸电子诱导效应,导致 N 的碱性减弱而环上碳的电子云密度升高而造成的。分子轨道理论计算表明, α -C 上的 π 电子云密度要高于 β -C 上的 π 电子云密度,所以质子化反应主要在 α -C 上发生。由于 α -C 上的质子化反应,吡咯在强酸作用下会因聚合而被破坏。但杂环上有吸电子基团时,该质子化反应不易发生。



2. 呋喃的质子化

呋喃的氧上有两对未共用的电子对,一对参与了共轭,另一对未参与共轭,可以快速地发生质子化反应,但由于其成键和断键的活化能均很低,所以一般得到的仍是 α -C 的质子化产物。但在稀酸的条件下,氧上的质子化反应会导致呋喃发生开环反应得 1,4-二羰基化合物,这是合成呋喃的逆反应。



3. 噻吩的质子化

在一般情况下,噻吩既发生 α -C 质子化反应,也发生硫的质子化反应,但它与呋喃不同,不会因为硫的质子化而导致碳碳键的断裂开环。这被认为是与噻吩环的张力较小有关,根据测定,呋喃、噻吩、吡咯中各键角如下所示:

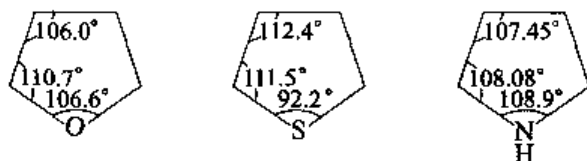


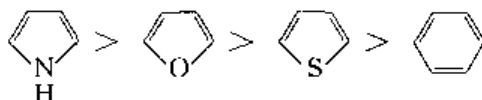
图 20-3 呋喃、噻吩、吡咯的键角

由于碳是 sp^2 杂化,正常键角应为 120° ,噻吩环中 $\angle SCC$ 与 $\angle CCC$ 比呋喃、吡咯环中相应的键角大,也即与正常键角偏差较小,因此张力也较小,故噻吩环比呋喃、吡咯环稳定。

20.4.2 芳香亲电取代反应

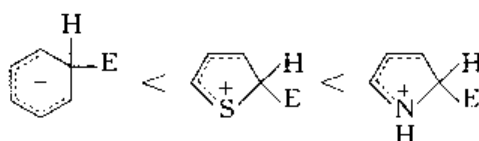
1. 反应活性分析

呋喃、噻吩、吡咯都具有芳香共轭体系,都可以发生芳香亲电取代反应。发生亲电取代反应的难易顺序如下:



与苯比较,三种杂环化合物的芳香亲电取代反应都较易进行。这是因为苯为六原子六电子共轭体系,而这三种杂环化合物为五原子六电子共轭体系, π 电子云密度均高于苯。另一个原因与过

过渡态结构相对应的中间体正离子的稳定性有关,苯反应时的中间体正离子的正电荷在碳上,而噻吩或吡咯反应时的中间体正离子的正电荷可以在硫上或氮上,硫与氮比碳容易容纳正电荷,因此中间体正离子稳定,过渡态的势能低,易于进行反应,下面是中间体正离子稳定性的比较:



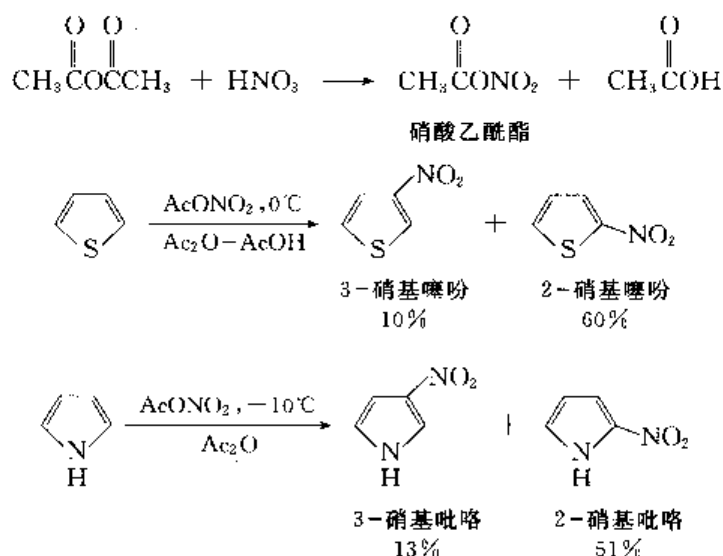
当然亲电取代反应的反应速率还与亲电试剂有关,因此比较反应速率,须在相同的反应条件下进行。

三种杂环化合物互相比较,吡咯最易发生亲电取代,噻吩最困难,这与杂原子的电子效应有关。从电负性看,氧、氮、硫均有吸电子诱导效应,但 $O(3.5) > N(3.0) > S(2.6)$,从共轭效应看,它们均有给电子共轭效应,但 $N > O > S$ (因为硫的 $3p$ 轨道与碳的 $2p$ 轨道共轭相对较差),综合两种电子效应, N 对环贡献的电子最多,硫最少。

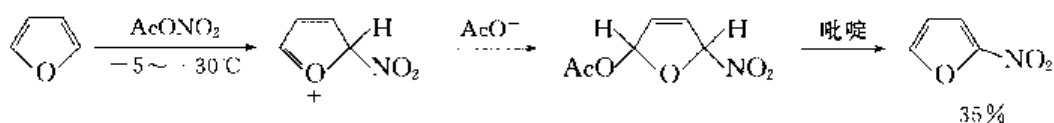
分别写出苯、呋喃、噻吩及吡咯发生亲电取代反应时 σ 正离子的共振极限式,并分析这些共振极限式的稳定性。

下面来看芳香亲电取代反应的实例。

(a) 硝化:呋喃、噻吩、吡咯很易被氧化,甚至也能被空气氧化。硝酸是强氧化剂,因此一般不用硝酸直接硝化。通常用比较温和的非质子的硝化试剂——硝酸乙酰酯——进行硝化,反应还须在低温进行:



呋喃比较特殊,在此反应中首先生成稳定的或不稳定的 2,5-加成产物,然后加热或用吡啶除去乙酸,得硝化产物:

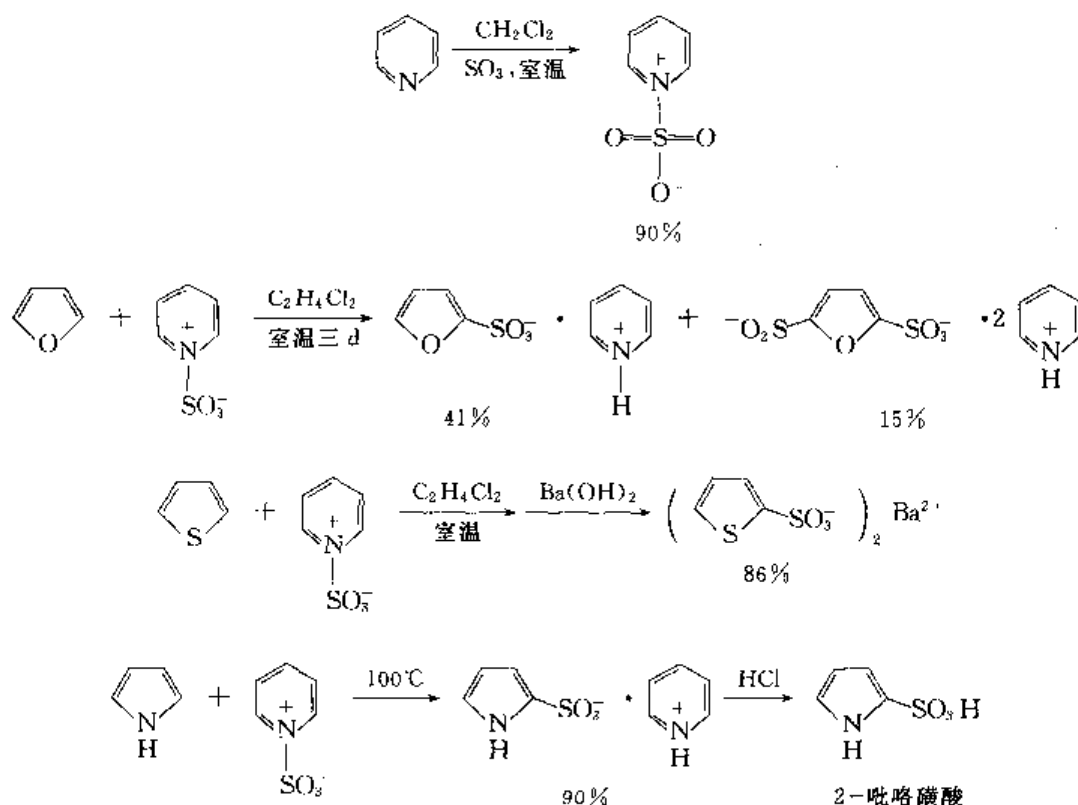


呋喃易生成 2,5-加成物,这与反应物的离域能大小有关。离域能大,过渡态已具有稳定的芳香族化合物的部分性质,能量也就较低,活化能小,容易发生亲电取代反应。呋喃的离域能较小(呋喃 $66.9 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$,噻吩 $121.3 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$,吡咯 $87.8 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$),易与乙酰氧基负离子发生亲核加成反应;而吡咯具有较高的芳香性,易于失去质子发生亲电取代反应。但必须注意到,呋喃与大多数亲电试剂仍然可以发生亲电取代反应,只有在强的亲核试剂存在时,才发生亲核加成反应。

噻吩可以用一般的硝化试剂进行硝化,但反应非常猛烈。

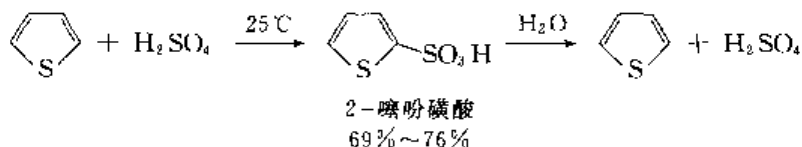
吡咯、呋喃、噻吩的磺化反应能否在强酸条件下进行?为什么?

(b) 磺化:呋喃、噻吩、吡咯也需避免直接用硫酸进行磺化,常用温和的非质子磺化试剂,如用吡啶与三氧化硫加合化合物作为磺化剂进行反应:



反应首先得到吡啶的磺酸盐,再用无机酸转为游离的磺酸。

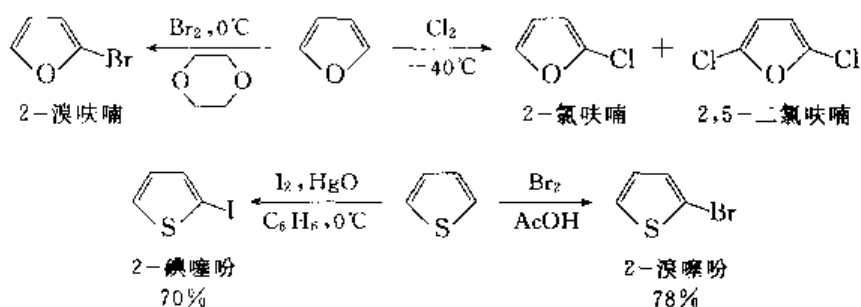
由于噻吩比较稳定,可以直接用硫酸进行磺化,但产率不如上述试剂所得到的高。煤焦油中的苯通常含有少量噻吩,可在室温下反复用硫酸提取,由于噻吩比苯容易磺化,磺化的噻吩溶于浓硫酸内,可以与苯分离,然后水解,将磺酸基去掉,可得到噻吩:



常用此法除去苯内含有的少量噻吩。

如果苯中含有少量杂质吡咯、噻吩，请设计一个简便的提纯苯的实验方案。并用反应式表示提纯过程中涉及的反应。

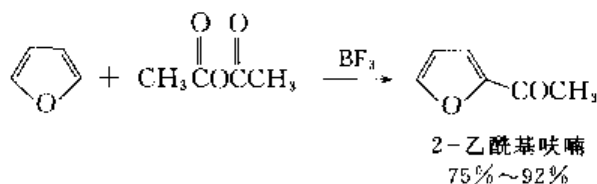
(c) 卤化：呋喃、噻吩在室温与氯或溴反应很强烈，得到多卤代的产物，如希望得到一氯代和一溴代的产物，须在温和的条件如用溶剂稀释及低温下进行反应。不活泼的碘则须在催化剂作用下才能进行反应。



(i) 呋喃在溴的甲醇溶液中反应，没有得到溴化产物，而是得 2,4-二甲氧基二氢呋喃，请写出相应的反应方程式并解释原因。

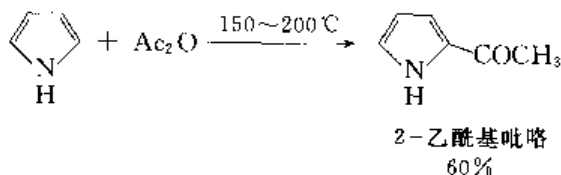
(ii) 2,4-二甲氧基二氢呋喃经催化氢化后再用酸性水溶液处理，得到什么化合物，请写出相应的反应方程式并标明反应类别。

(d) Friedel-Crafts 酰基化：呋喃用酸酐或酰氯在 Friedel-Crafts 催化剂作用下发生酰基化反应，酸酐如用三氟化硼作催化剂产率最高：



噻吩进行 Friedel-Crafts 酰基化反应时须小心控制反应条件，如用无水三氯化铝、氯化锡等催化剂易与噻吩产生树脂状物质，必须将三氯化铝等先与酰化试剂反应制成活泼的亲电试剂，然后再与噻吩反应。苯在进行 Friedel-Crafts 反应前必先处理除去噻吩，就是这个道理。苯中噻吩通常用磺酸化的方法除去。

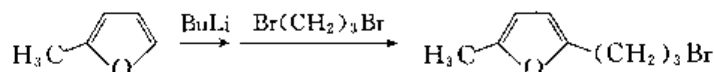
吡咯可用乙酸酐在 150~200℃ 直接酰化：



吡咯与乙酸酐反应不形成 *N*-乙酰基吡咯,而是生成 α -乙酰基吡咯。为什么?

用吡咯钾盐与酰氯反应,可以得到 *N*-酰基吡咯而得不到 *C*-酰基吡咯,为什么?

(e) Friedel-Crafts 烷基化:呋喃、噻吩、吡咯的烷基化反应很难得到一烷基取代的产物,常常得到混合的多烷基取代物,甚至不可避免地产生树脂状物质,因此用处不大。但呋喃 α 位烷基化可在正丁基锂作用下与卤代烷反应完成:



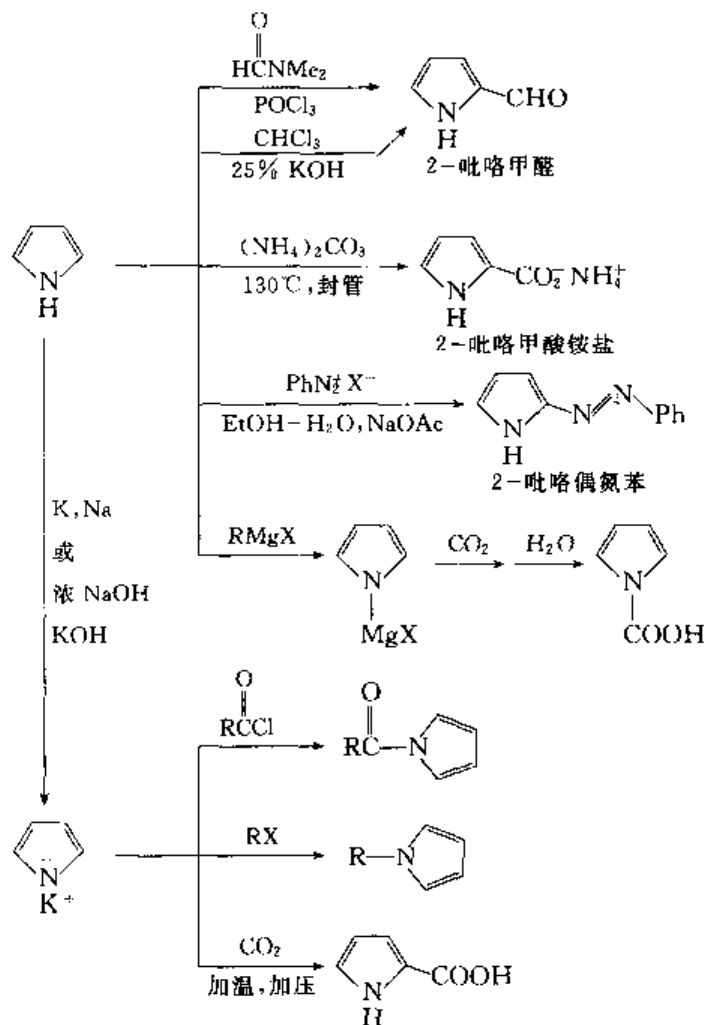
下面的图示归纳了吡咯的一些重要反应。请根据图示回答问题。

(i) 写出每一步反应的反应类别。

(ii) 哪些反应表明吡咯的性质与酚的性质很类似?

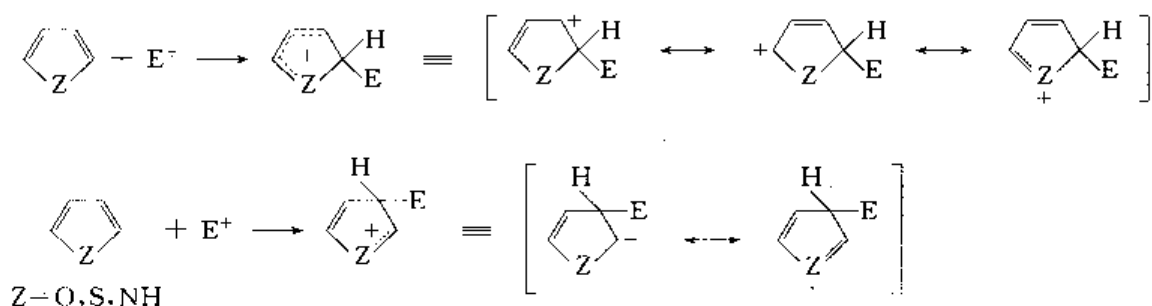
(iii) 哪些反应表明吡咯的性质与苯胺的性质很类似?

(iv) 请写出 ① 由吡咯生成 2-吡咯偶氮苯 ② 由吡咯钾盐生成 *N*-烷基吡咯 ③ 由吡咯盐生成 *N*-酰基吡咯 ④ 由吡咯盐生成 2-吡咯羧酸的反应机理。



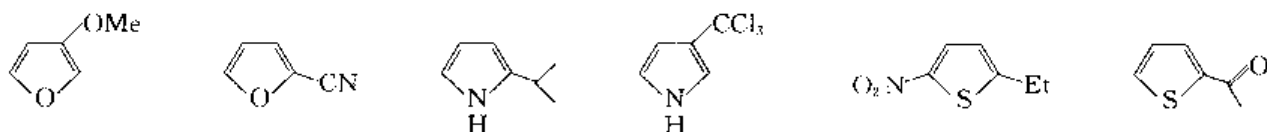
2. 定位效应

在发生亲电取代反应时,呋喃、噻吩、吡咯的 α 位比 β 位活泼,因此反应易在 α 位进行。 α 位比较活泼的原因是因为参与共振的极限式多,电子离域范围较广,杂化体的中间体正离子较稳定,稳定的中间体正离子的过渡态势能低,活化能小,反应速率快,因此亲电取代反应容易在 α 位发生:



呋喃、噻吩、吡咯环上如已有一个取代基,则对进入第二个基团有定位效应,同时环上杂原子也有 α 定位效应(即进入 α 位)。3-取代的呋喃、噻吩、吡咯,第二个基团进入 α 位,如已有基团为邻对位定位基,进入已有基团相邻的 α 位,如已有基团为间位定位基,进入已有基团间位的 α 位。2-取代呋喃不管取代基是邻对位定位基还是间位定位基,第二基团均进入C-5位;2-取代的噻吩、吡咯,如已有取代基为邻对位定位基,反应发生在C-3,C-5位,主要为C-5位;如已有取代基为间位定位基,反应发生在C-4,C-5位,主要在C-4位。为什么呋喃的 α 位反应性比噻吩、吡咯强,这一点还不清楚,这可能与呋喃的芳香性较低,易形成中间体2,5-加成物有关。不同杂原子,不同的反应试剂,对反应位置可以有不同选择,通常与比较温和的试剂反应时,对反应的位置有较大的选择性。如果两个 α 位均已占据,则反应发生在 β 位。

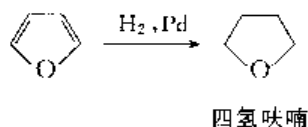
若下列化合物发生硝化反应,请用箭头表示硝基主要进入芳环的哪一个位置:

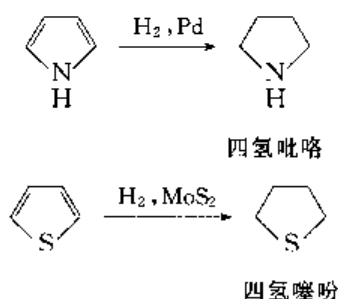


20.4.3 加成反应

1. 催化氢化

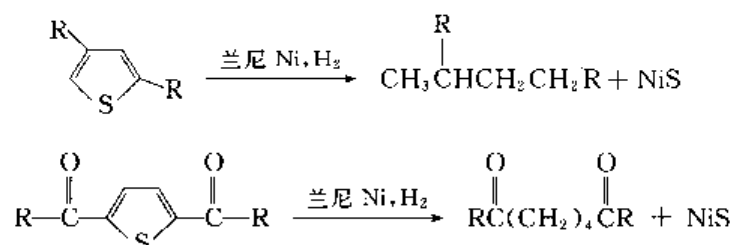
呋喃、噻吩、吡咯均可进行催化氢化反应,失去芳香特性而得到饱和杂环化合物。呋喃与吡咯可用一般催化剂还原,噻吩能使一般的催化剂中毒,需使用特殊的催化剂:





四氢呋喃(tetrahydrofuran)在有机合成上是个重要的溶剂;四氢吡咯(tetrahydropyrole)具有二级胺的性质;四氢噻吩(tetrahydrothiophene)可氧化成砜或亚砜,如四亚甲基砜(tetramethylene sulfone),是一个重要的溶剂。

噻吩在兰尼镍作用下,可进行脱硫反应(desulfuration)形成烃类化合物:

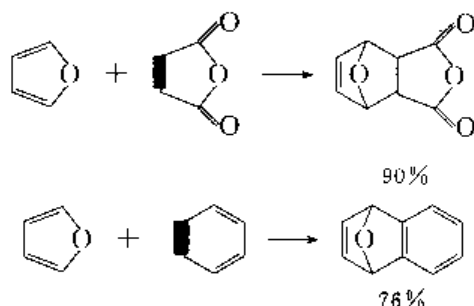


脱硫时一般不影响羰基化合物,如有影响时羰基可加以保护。

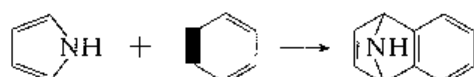
2. 双烯加成反应

呋喃很容易与亲双烯体发生 Diels-Alder 反应。

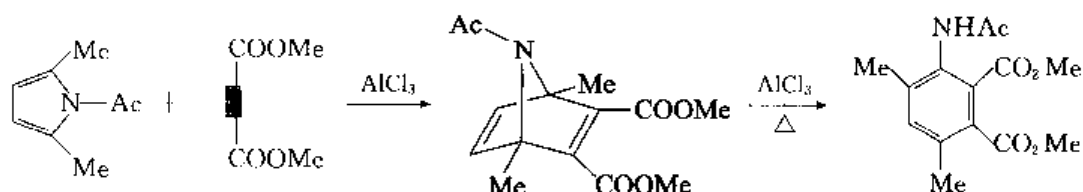
例如:



吡咯可以和某些亲双烯体发生 Diels-Alder 反应。例如:

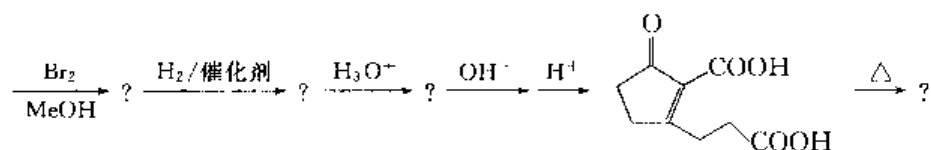
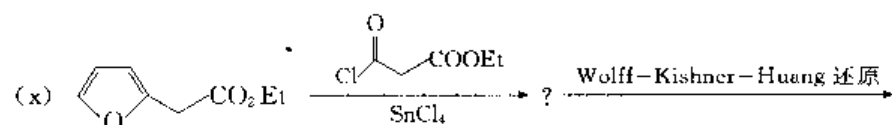
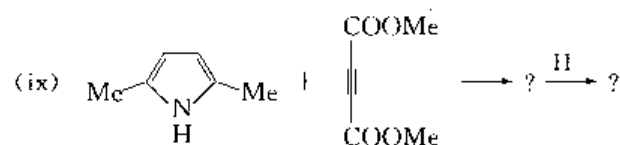
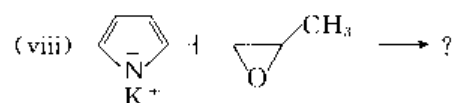
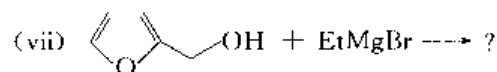
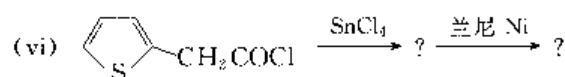
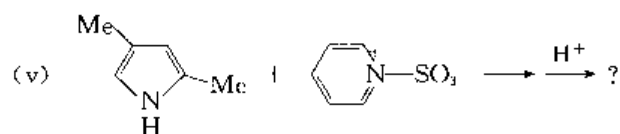
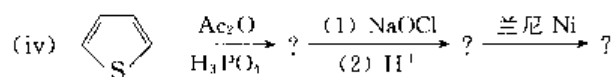
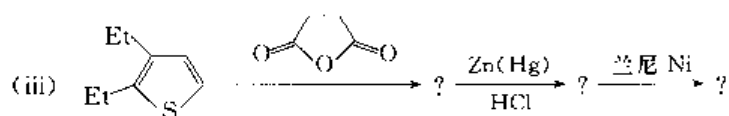
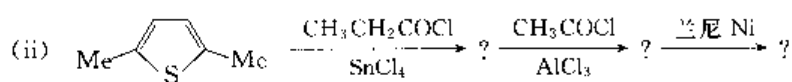
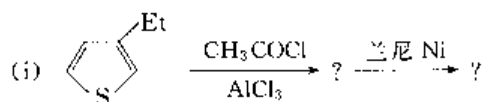


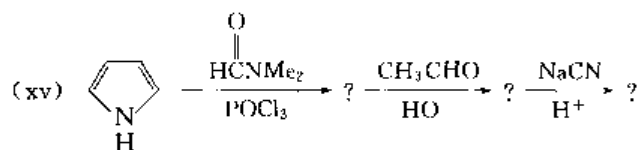
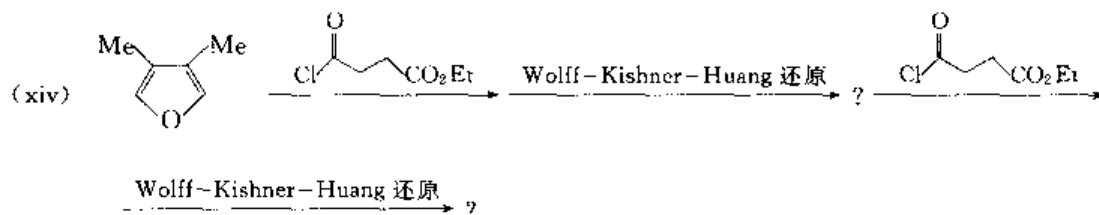
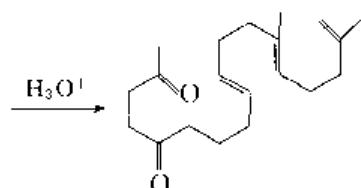
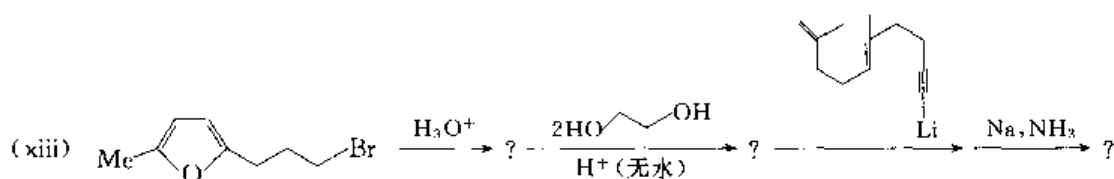
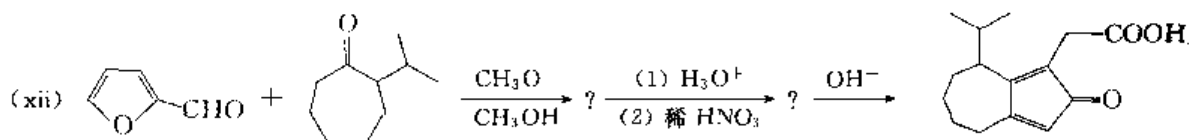
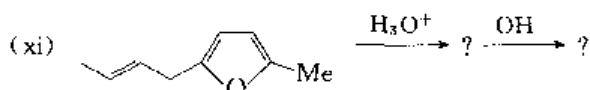
三氯化铝等 Lewis 酸能加速呋喃、吡咯的双烯加成速率,升温时加成物会发生重排,形成多取代的芳香化合物。



噻吩基本上不发生双烯加成,即使在个别情况下发生,生成物也是不稳定的,会直接失硫转化为别的产物。

完成下列反应,写出主要产物:

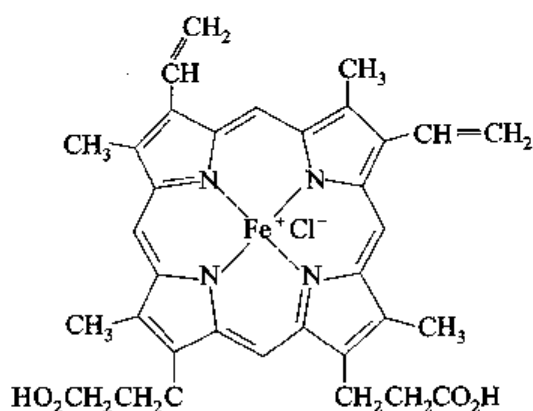




阅读材料

吡咯的衍生物极为重要,很多有重要生理作用的物质都是由它的衍生物组成的,如叶绿素(chlorophyll)、血红蛋白、维生素 B_{12} 及胆色素等都是吡咯的衍生物。

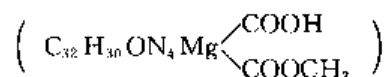
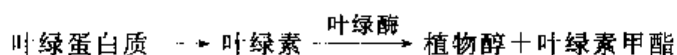
(a) 血红蛋白是高等动物血液输送氧及二氧化碳的主要物质,它是由血球蛋白和血红素($\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{N}_4\text{FeOH}$)结合而成的结合蛋白质。用盐酸水解,可将这两部分分开,血红素与盐酸结合成盐,即生成氯化血红素(hemin)($\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{N}_4\text{FeCl}$)。氯化血红素的结构如下:



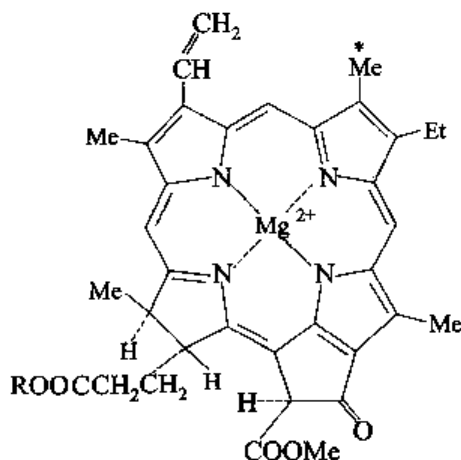
氯化血色素

1853 年首次拿到了它的结晶体,经过多年研究,于 1929 年由 Fischer H 等人工合成。

(b) 叶绿素:叶绿素是一个重要的色素,也是植物进行光合作用时所必需的催化剂,它存在于绿色细胞内的叶绿体中,和蛋白质结合成为一个复合体,但极易分解,如将绿叶(干燥)用盐酸处理,即可分解为蛋白质及叶绿素。自然界的叶绿素不是一个单纯的化合物,而是由蓝绿色的叶绿素 a(分子式: $C_{55}H_{72}O_5N_4Mg$, 熔点: $117 \sim 120^\circ C$) 和黄绿色的叶绿素 b(分子式: $C_{55}H_{70}O_6N_4Mg$, 熔点: $120 \sim 130^\circ C$) 组合而成,两者的比例为 3a:1b, b 比 a 多含一个成为醛基的氧原子。a 和 b 中都含有镁,这是这个物质重要而且必需的成分, a 或 b 经水解后即变为叶绿素酸及一分子的甲醇和一分子的植物醇。植物体内含有一种酶,叫做叶绿酶,可把叶绿素的植物醇酯部分水解,而甲醇酯部分保持不变。



叶绿素 a 与 b 的结构已经测定,叶绿素 a 已于 1960 年被合成。

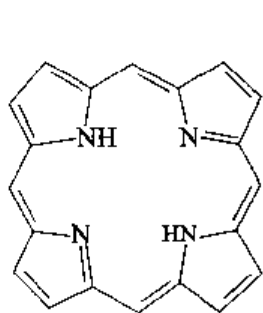


叶绿素 a 的结构

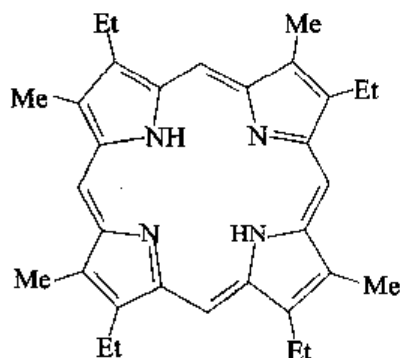
植物醇中的 R: $Me_2CH(CH_2)_3CHMe(CH_2)_1CHMe(CH_2)_3CMe=CHCH_2-$

叶绿素 a 结构中带星号的甲基换成醛基即为叶绿素 b。

叶绿素和血红素经酸处理,可以把分子中的金属镁或铁除去,都得到一类称为卟啉(porphyrin)环系的化合物。卟啉环是四个吡咯环通过四个 $-\text{CH}=\text{}$ 基相连而成的共轭体系:



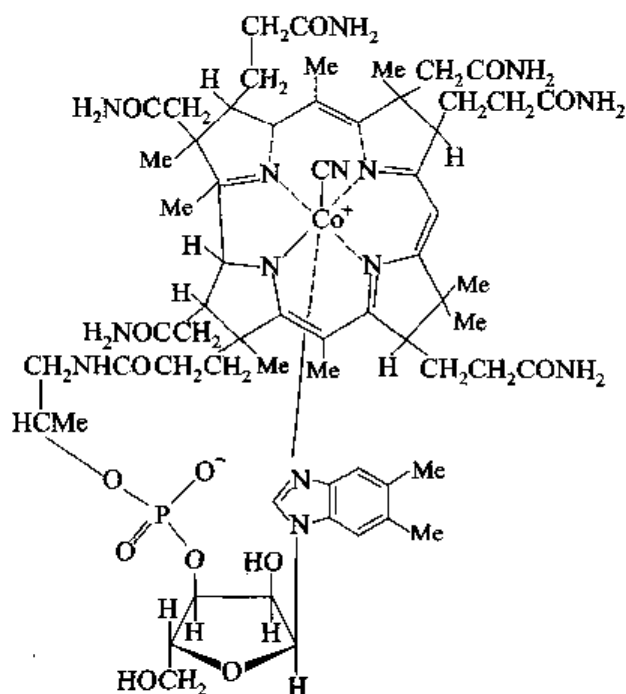
(i) 卟啉



(ii)

(i)是由 20 个碳原子组成的共轭体系,呈平面形,这类物质表现得十分稳定。在叶绿素与血红素里,每一个吡咯环 3,4 位均被取代,取代基是甲基、乙烯基、丙酸基等,如把叶绿素与血红素分子中的金属除去,经还原失羧,都得到同样的卟啉环系的化合物,其结构如(ii),这就把叶绿素与血红素的结构联系起来。由上面的结构式很清楚地指出这两个对生命必要的色素具有密切的关系,动植物是否来自一源,这是值得考虑的问题。

(c) 维生素 B_{12} : 在 1926 年发现肝脏的提取液可以医治恶性贫血症,经过长期研究,于 1948 年从肝的有效部分中析离了一个深红色的结晶物质,称为 B_{12} ,具有强的医治贫血的效能。这一物质值得注意的就是含有一个钴原子,这是第一个发现的含有钴的天然产物,除此外,还有一个氨基,因此 B_{12} 也称为氨基钴胺。经研究测定, B_{12} 有一个大的在一个平面上的基团,即包括 4 个还原的吡咯环的类似卟啉结构的环系,与卟啉环系不同的是少一个次甲基 ($-\text{CH}=\text{}$) 桥,此外还有一个苯并咪唑和核糖磷酸酯结合而成的体系,其全部结构于 1954 年用 X 射线衍射方法予以确定:

维生素 B_{12}

这是自然界存在的结构非常复杂的有机化合物,又经过十几年的研究,终于在1972年完成它的全合成工作。这是迄今为止人工合成的最复杂的非高分子化合物,是合成艺术的一次大胜利。

20.5 吡啶的结构和物理性质

吡啶环上的碳原子与氮原子均以 sp^2 杂化轨道成键,每个原子上有一个 p 轨道, p 轨道中有一个 p 电子,共有 6 个[符合 $(4n+2)$] 个 p 电子形成环状封闭的共轭体系,具有芳香性。氮原子上还有一个 sp^2 杂化轨道,被一对电子占据,未参与成键,可以与质子结合,所以吡啶具有碱性(它的共轭酸 pK_a 为 5.17)。

吡啶的偶极矩比非芳香性的六氢吡啶高,这是因为吡啶环上的吸电子诱导效应与吸电子共轭效应方向一致所致:

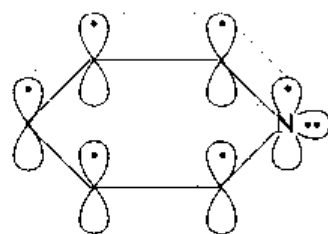
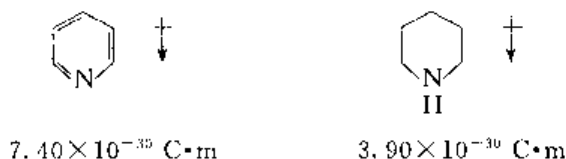


图 20-4 吡啶的 π 分子轨道图



吡啶溶于水。吡啶环上质子的化学位移: $\alpha\text{-H } \delta_{\text{H}} = 8.16$; $\beta\text{-H } \delta_{\text{H}} = 7.25$; $\gamma\text{-H } \delta_{\text{H}} = 7.64$ 。

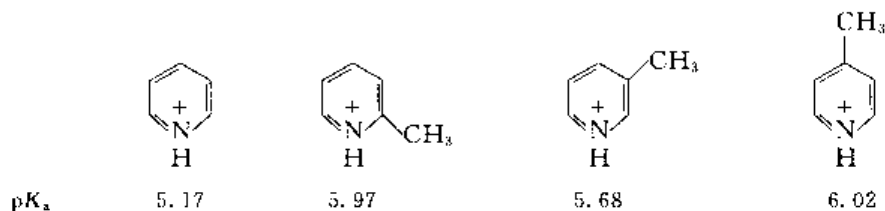
20.6 吡啶的反应

20.6.1 芳香亲电取代反应

吡啶环系与亲电试剂的反应既可以在氮上发生,也可以在碳上发生。

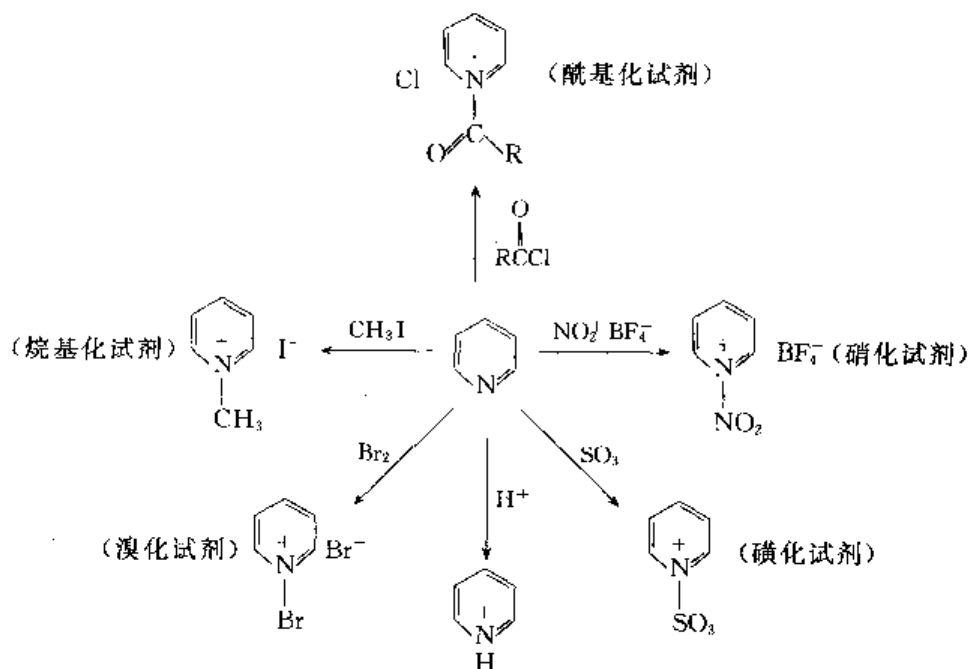
1. 在氮上发生反应

吡啶是一个三级胺,氮的 sp^2 杂化轨道上有一对未共用的电子,可以和质子结合形成吡啶盐(pyridinium salt),所以吡啶具有碱性。环上若有给电子基团,碱性增强。

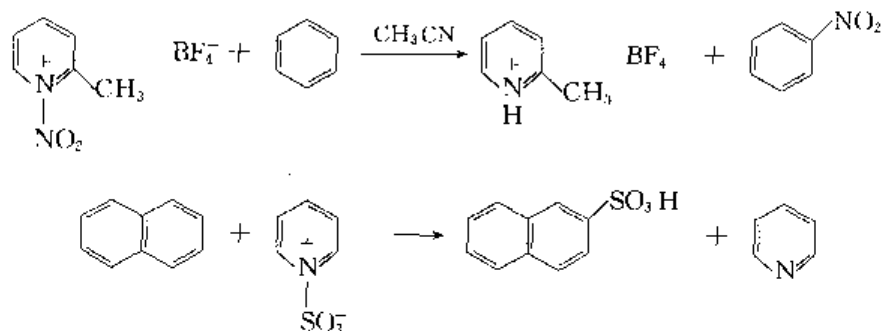


如果用非质子的硝化试剂、磺化试剂或用卤素、卤代烷、酰氯与吡啶环进行反应,也能形成相

应的吡啶盐。例如：

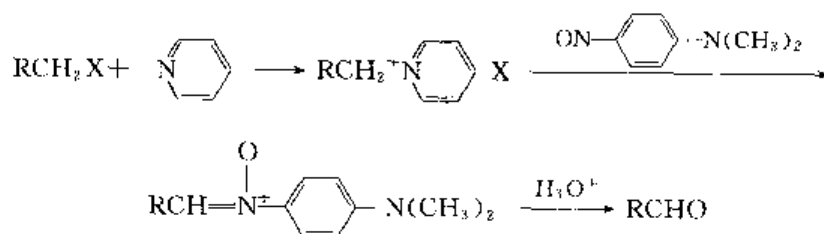


上面反应中生成的一些吡啶盐均是很好的固体，它们可以做温和的硝化、磺化、卤化、烷基化、酰基化试剂。例如：



许多在硫酸或硝酸中不稳定的化合物就用这个方法磺化、硝化。

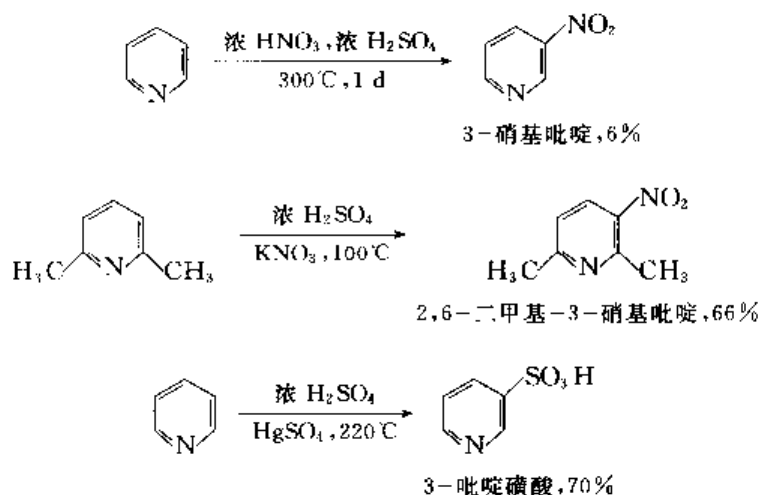
卤代烷与吡啶形成的吡啶盐，与 *N,N*-二甲基对亚硝基苯胺反应，可得到亚胺 *N*-氧化物 (imine *N*-oxide)，经水解形成醛。此法已广泛用于醛的制备，收率中等以上。



2. 在碳上发生取代反应

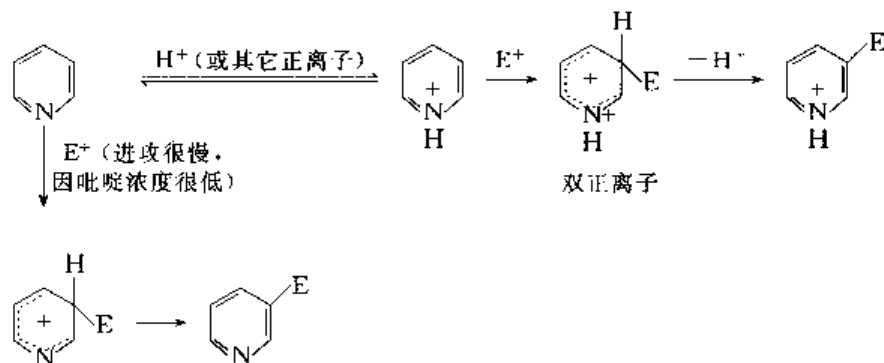
吡啶环可以发生亲电取代反应，与苯比较，亲电取代反应性不如苯环，反应极不顺利，硝化、磺化等反应只能在极强的条件下进行，而且产率很低，环上如有给电子基团，能增进吡啶环的反

应性。吡啶不能发生 Friedel-Crafts 反应：



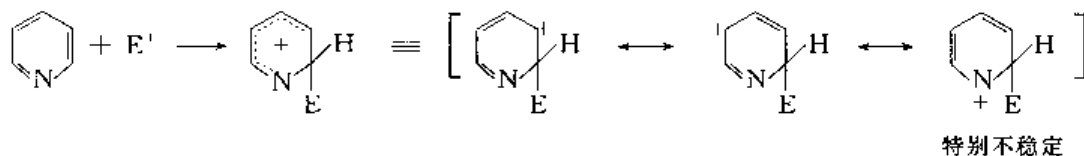
吡啶如用浓硫酸或发烟硫酸磺化, 在 320°C 长时间反应, 产率很低, 必须在催化剂硫酸汞存在下, 产率才较好。

吡啶环不易发生亲电取代反应的原因, 一方面是由于环上氮的吸电子诱导效应与共轭效应, 使环上电子云密度降低, 因而亲核性变弱, 这与硝基使苯环的反应性降低是类似的; 另一方面由于反应在强的亲电性的介质如 Br^+ 、 $^+\text{NO}_2$ 中进行, 容易与吡啶形成吡啶盐, 吡啶盐保持着环状的封闭共轭体系, 因此吡啶盐也是有芳香性的, 但吡啶盐已具有一个正电荷, 如果亲电试剂再对它发生亲电进攻, 则形成双正离子, 能量更高, 因此反应不易进行。

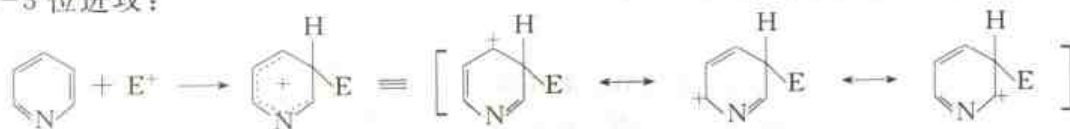


从上例反应中看到, 在吡啶进行亲电取代反应的介质中, 存在吡啶与吡啶盐之间的平衡, 平衡位置与吡啶化合物的碱性、亲电试剂的性质和浓度有关, 但是不管是通过吡啶盐还是通过游离碱进行亲电取代反应, 反应速率均是很慢的。

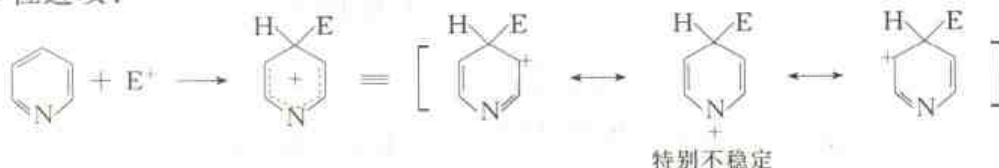
吡啶的亲电取代反应主要发生在 β 位, 这也可用中间体正离子的稳定性来加以说明: 在 C-2 位进攻:



在 C-3 位进攻:



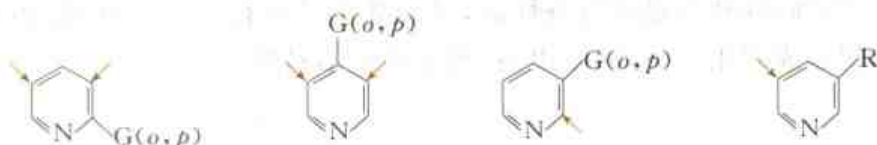
在 C-4 位进攻:



如亲电试剂在 C-2, C-4 位进攻, 都有一个正电荷位于氮原子上的极限式, 特别不稳定, 而在 C-3 (或 C-5) 位进攻, 没有特别不稳定的极限式, 所以中间体正离子相对较稳定, 因此反应易在 C-3 (或 C-5) 位发生。

吡啶盐正离子也在 β 位发生亲电取代反应, 但在进行反应时, 由于环上带有正电荷, 对亲电试剂接近时有静电排斥, 要接近则需要较大的能量, 如果进行反应则形成带两个正电荷的离子, 过渡态的能量会很高, 因此亲电取代反应比吡啶更难进行。

吡啶上的取代基和苯环上的取代基一样, 在多元芳香亲电取代反应中, 对后进入基团也有定位效应。如果在 α 或 γ 位有邻对位定位基团, 亲电取代反应在 β 位发生, 得 3-或 5-位取代产物; 当 β 位有给电子取代基超过吡啶环的吸电子效应时, 亲电取代主要在 C-2 位发生; 若 β 位上有弱给电子基团, 如烷基, 则环氮原子的定位起决定作用, 反应仍在 β 位发生。

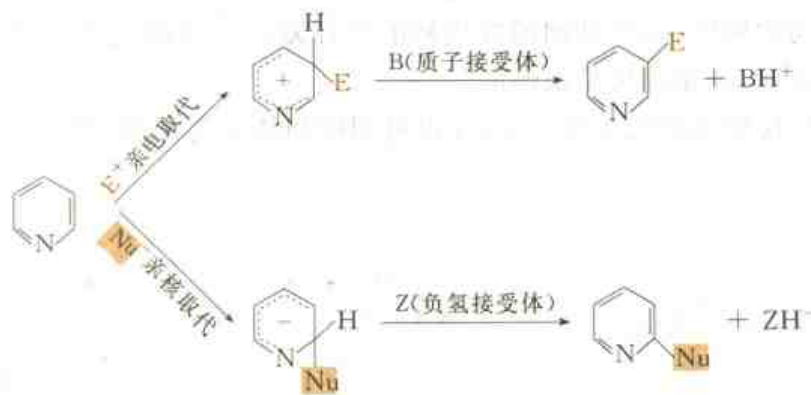


20.6.2 芳香亲核取代反应

通常, 苯与芳香化合物的特性是易发生芳香亲电取代反应, 而吡啶环的特点是易发生芳香亲核取代反应。

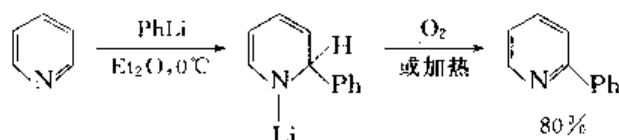
1. 置换氢的亲核取代反应

亲电取代反应与亲核取代反应中失去氢一步是很不同的, 在亲电取代反应中最后失去质子一步是很容易进行的; 而在亲核取代反应中负氢的离去是很不容易的, 一般需要一个氧化剂作为负氢的接受体:



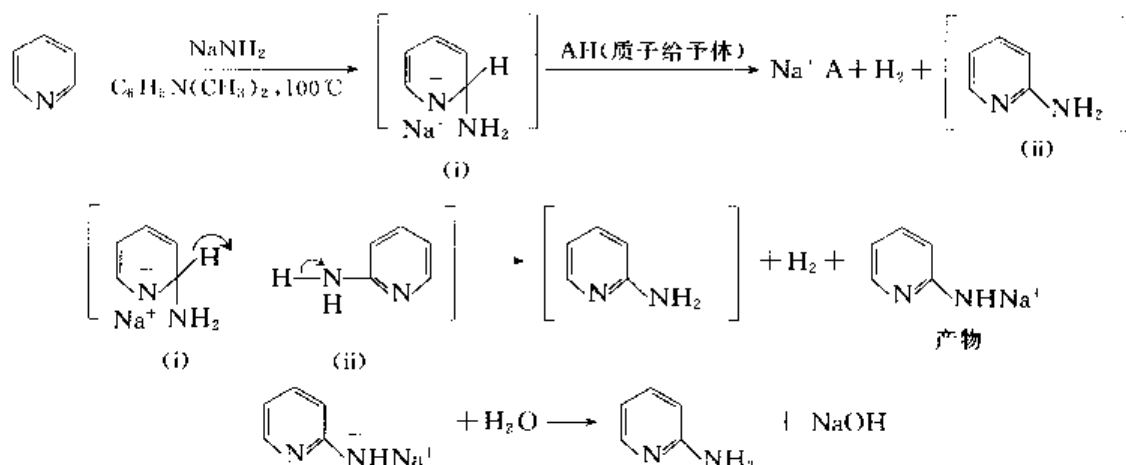
亲核取代反应最常见的是烷基化、芳基化及氨化反应。

烷基化与芳基化：吡啶环与烷基锂或芳基锂加成，得到二氢吡啶锂盐，这种盐有些可以分离得到。锂盐可以在氧化剂如空气、硝基苯等作用得到吡啶的取代产物，也可加热使环芳构化：



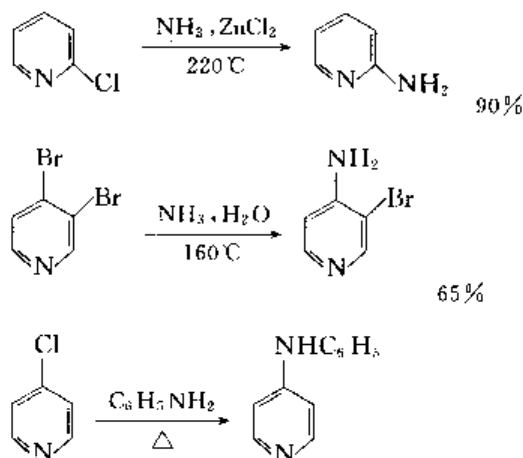
总的结果是烷基或芳基负离子取代了吡啶环上的氢负离子，这种反应在苯中较少见到，而在吡啶的 α 与 γ 位可以发生，特别是在 α 位。

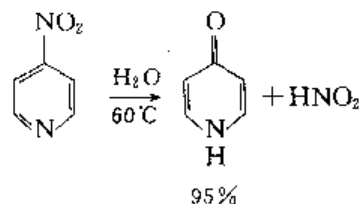
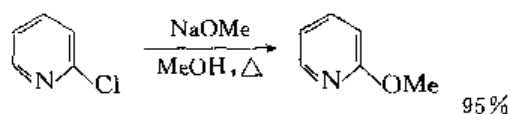
氨化(ammoniation)：吡啶与氨基钠反应，生成 2-氨基吡啶，这个反应称为 Chichibabin(齐齐巴宾)反应，如果 α 位已被占据，则得 γ -氨基吡啶，但产率很低。反应机理还不是很清楚，可能是吡啶与氨基钠首先加成，得(i)，(i)转移一个负氢给一个质子的给予体(AH)，产生一分子氢和形成小量的 2-氨基吡啶(ii)，此小量的 2-氨基吡啶又可以作为质子的给予体，最后的产物是 2-氨基吡啶的钠盐，用水分解得到 2-氨基吡啶。



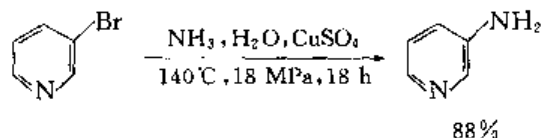
2. 置换易离去基团的亲核取代反应

吡啶环在 α 或 γ 位的碳缺少电子，如在 α 或 γ 位有好的离去基团(如 Cl, Br, NO₂ 等)，可以与氨(或胺)、烷氧化物、水等亲核试剂发生亲核取代反应：



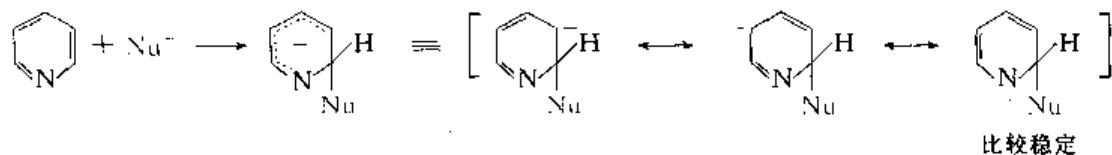


β -卤代吡啶反应性与卤苯类似,在铜盐催化下可以发生反应:

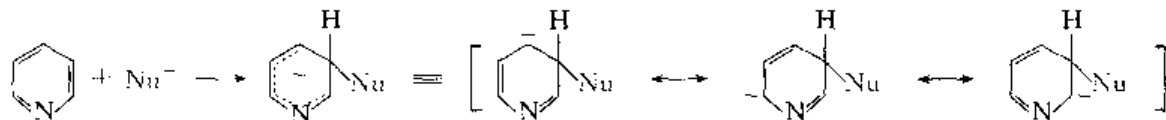


吡啶环的亲核取代反应在 α, γ 位进行,这也与形成负离子的稳定性有关。

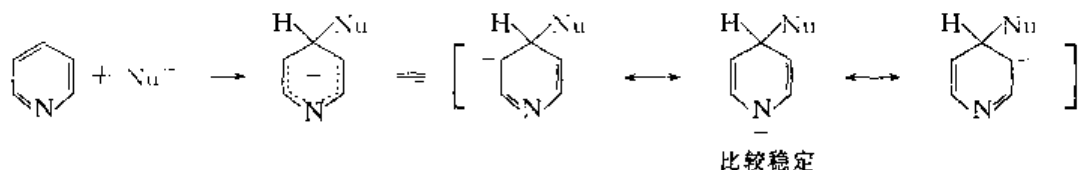
在 C-2 位进攻:



在 C-3 位进攻:



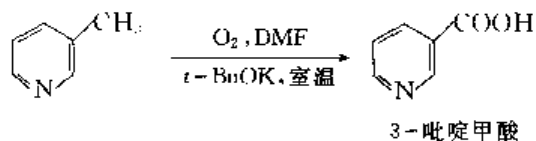
在 C-4 位进攻:

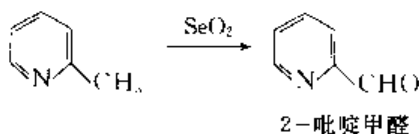
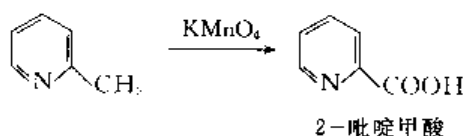


由于氮电负性很强,如亲核试剂在 α 位或 γ 位进攻,有负电荷在氮上的极限式参与共振,比较稳定;在 β 位进攻,极限式的负电荷均在碳上,比较不稳定;因此反应容易在 α 位或 γ 位发生。

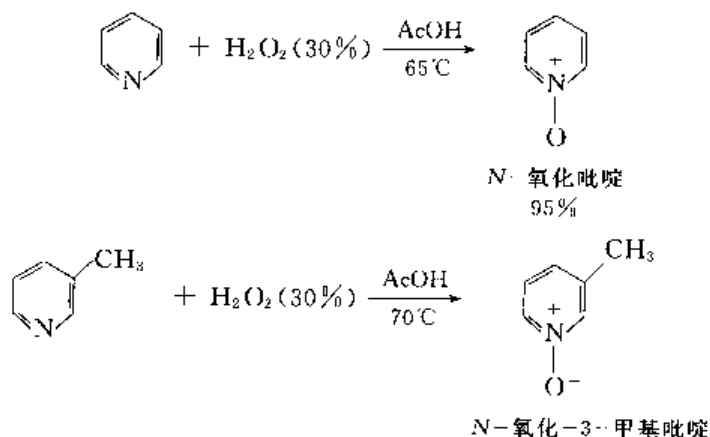
20.6.3 氧化反应

吡啶环不易被氧化,因此烷基吡啶氧化时,主要是侧链氧化,生成吡啶羧酸或相应的醛:



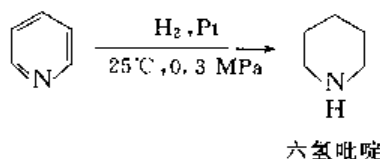


吡啶与过酸反应得吡啶 *N*-氧化物(pyridine *N*-oxide)或称 *N*-氧化物吡啶,该化合物在合成上是很有用的中间体(参见 20.7)。



20.6.4 还原反应

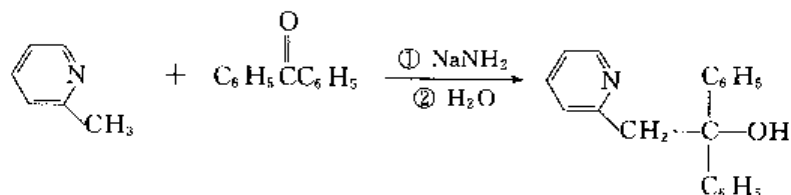
吡啶在催化剂作用下氢化或用化学试剂如金属钠与无水乙醇还原可得六氢吡啶(hexahydropyridine)：

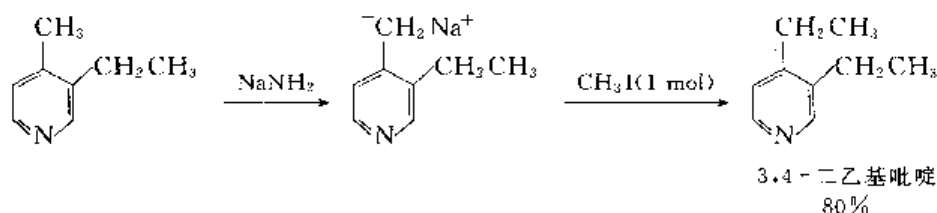


六氢吡啶具有二级胺的特性,碱性比吡啶强,沸点 106°C ,很多天然产物都有这个环系。

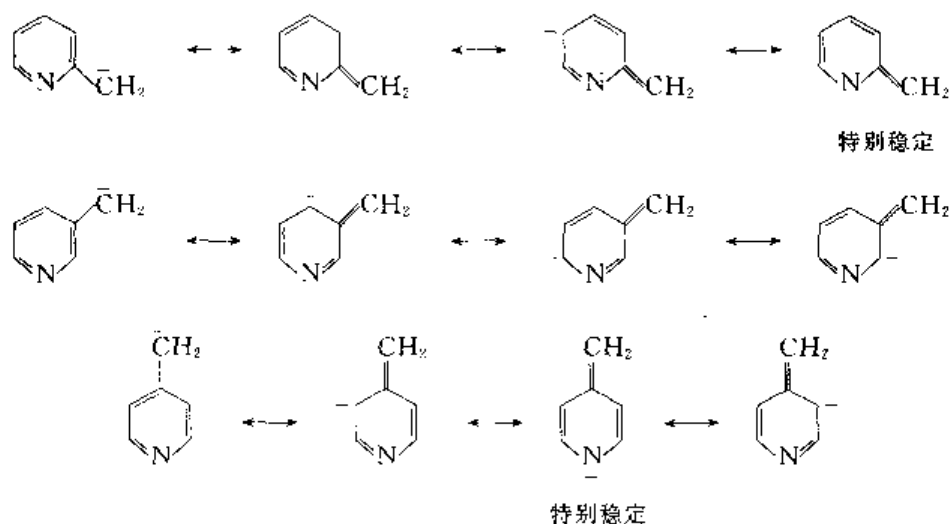
20.6.5 侧链 α -H 的反应

2,4,6 位烷基吡啶的侧链 α -H 比苯环侧链 α -H 活泼,从这种意义上来说,烷基吡啶的 α -H 是酸性的,其酸性与甲基酮的 α -H 相似,在强碱催化下可进行缩合反应,这在吡啶化学中是很有用的：



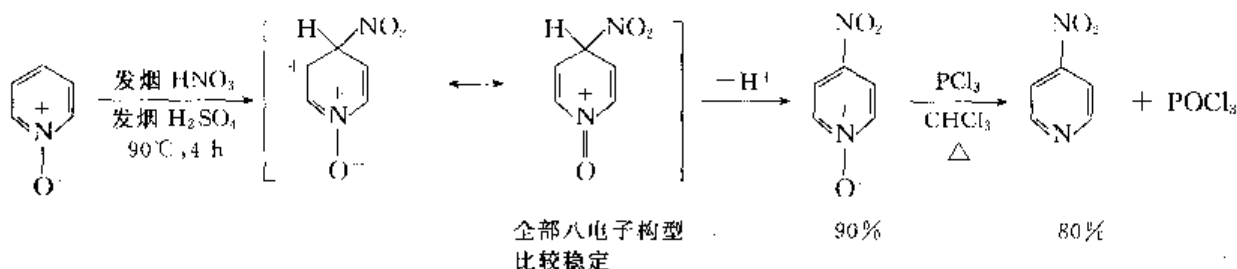


3 位烷基吡啶在同样情况下不发生反应。为什么 2,4,6 位侧链的 α -H 酸性较强？这与吡啶环上的氮的诱导效应与共轭效应能稳定 α 位与 γ 位的负电荷有关：



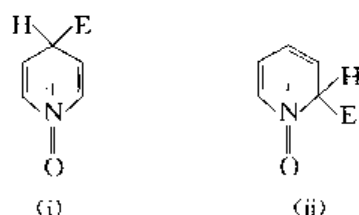
20.7 吡啶 N-氧化物的反应

N-氧化吡啶与吡啶不同,进行亲电取代反应比较容易,反应可以在 α 位与 γ 位发生,但主要在 γ 位发生,例如:

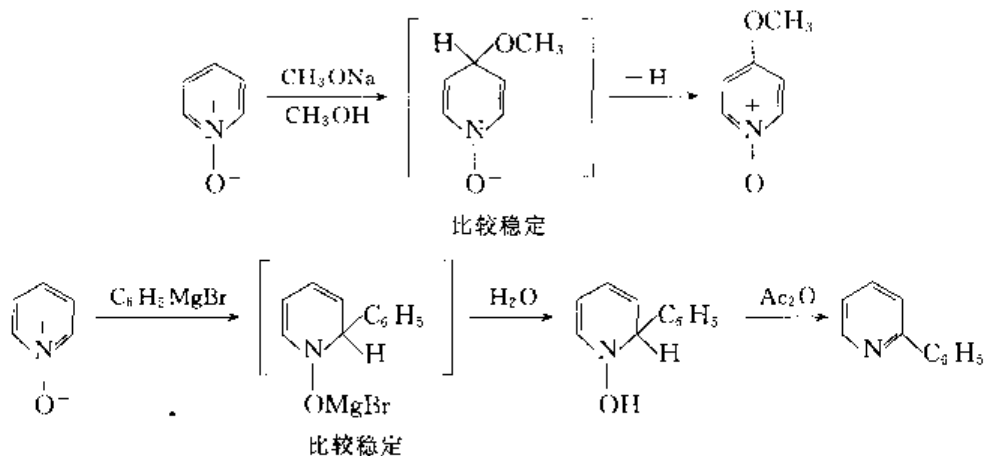


N-氧化吡啶发生亲电取代反应后,用三氯化磷处理,又得回吡啶,故 N-氧化物常用来活化吡啶,以利于进行亲电取代反应。

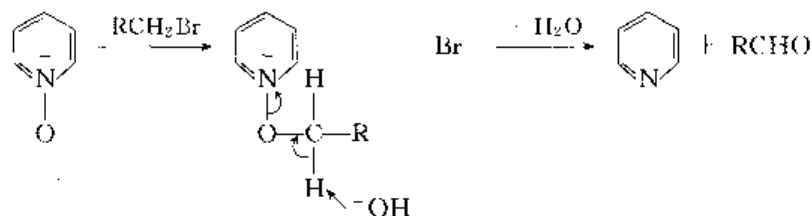
N-氧化物亲电取代反应易在 α 位与 γ 位发生的原因是:亲电试剂在 α 位或 γ 位进攻,有原子全部满足八电子构型的极限式参与共振[见下面的(i)或(ii)],杂化体相对比较稳定。而在 β 位进攻没有这种稳定的极限式参与共振,杂化体相对不稳定,故亲电反应易在 α 位及 γ 位发生。



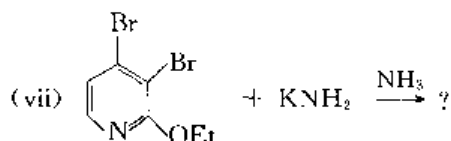
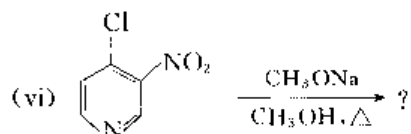
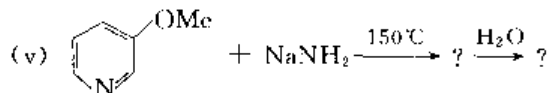
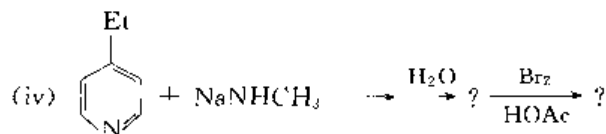
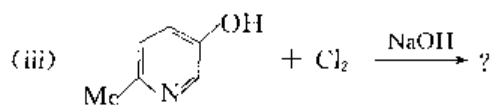
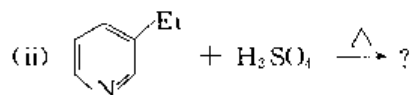
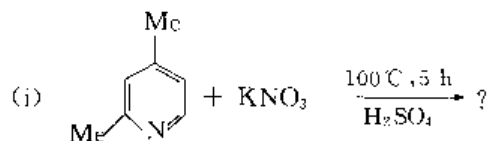
N-氧化吡啶不仅能进行亲电取代反应,也能进行亲核取代反应,反应也在 α 位与 γ 位发生,这也与含有稳定的全部原子具有八电子构型的极限式的中间体有关:

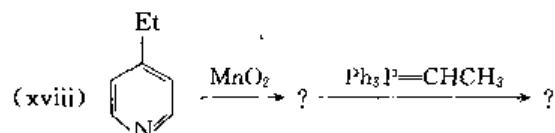
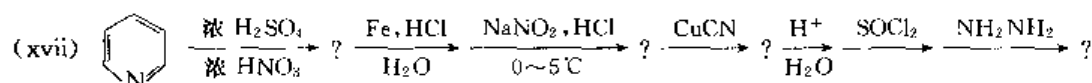
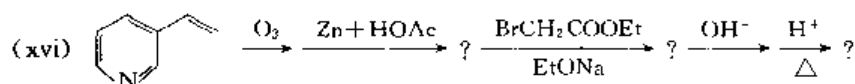
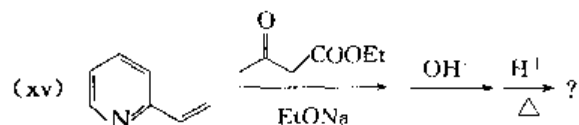
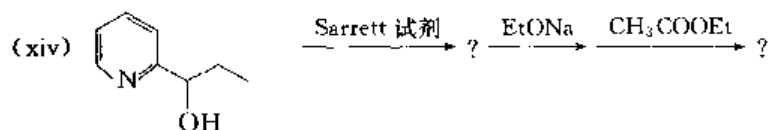
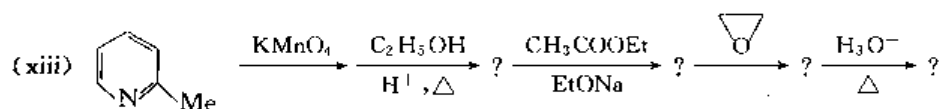
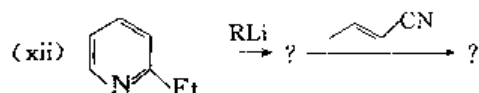
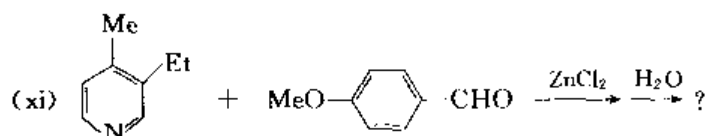
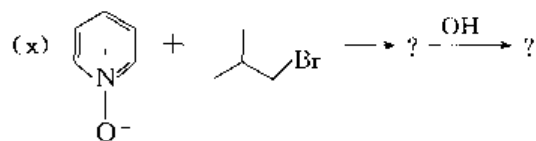
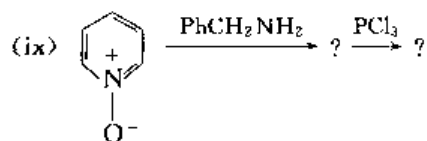
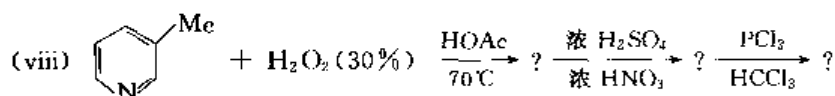


卤代烷与 *N*-氧化吡啶反应,生成 *N*-烷氧基吡啶,然后在碱中或通过加热形成醛:



完成下列反应,写出主要产物。



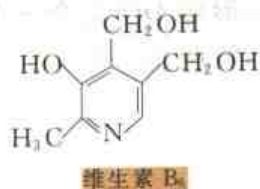


阅读材料

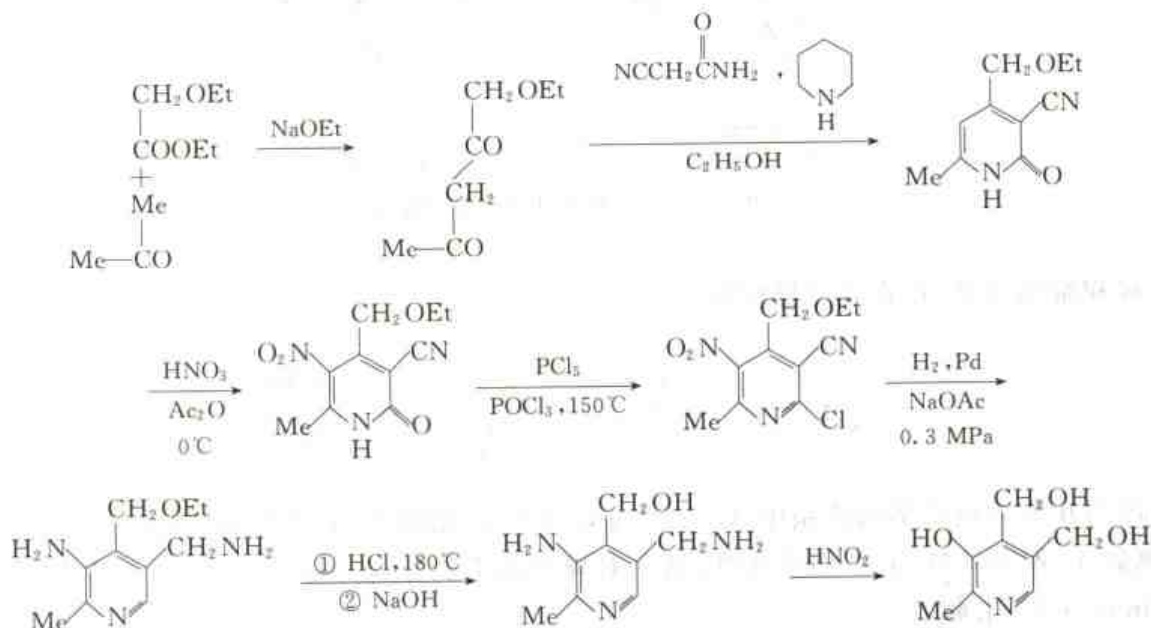
维生素 B₆

维生素 B₆ (pyridoxime) 是一个吡啶的衍生物, 鼠类缺少这个维生素即患皮肤病。它在自然

界分布很广,是维持蛋白质正常代谢必要的维生素。它是由酵母内取得的,其构造式如下:

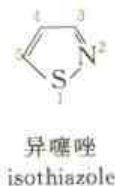
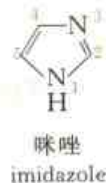
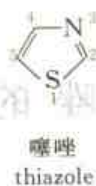
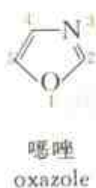


维生素 B₆ 的合成方法如下:



20.8 唑的结构和物理性质

含有两个杂原子,且其中至少有一个是氮原子的五元杂环体系称为唑(azole)。噁唑、噻唑、咪唑可以分别看作是呋喃、噻吩、吡咯环上 3 位的 CH 换成了氮原子,因此称它们为 1,3-唑。异噁唑、异噻唑和吡唑可以分别看作是呋喃、噻吩、吡咯环上 2 位的 CH 换成了氮原子,因此称它们为 1,2-唑。



在 1,2-唑、1,3-唑中, 替换 CH 的氮原子呈 sp^2 杂化, 未参与杂化的 p 轨道上有一个 p 电子, 与环上其他原子的 p 轨道平行重叠, 形成 $4n+2$ 个 π 电子的环状的封闭共轭体系, 因此唑环具有芳香性。唑环上氢的化学位移值一般在 $\delta_H = 7.14 \sim 8.88$ 。

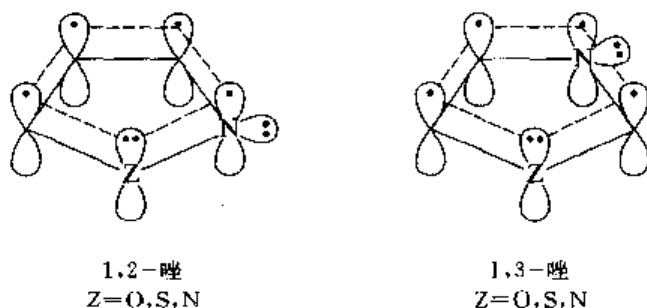
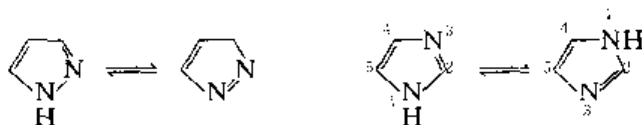
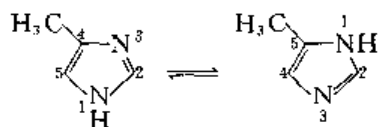


图 20-5 1,2-唑和 1,3-唑的结构式

咪唑和吡唑环系, 存在互变异构体。

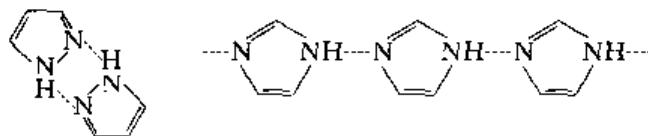


在咪唑环的互变异构的平衡体系中, C-4 位与 C-5 位是相同的, 但当有取代基时, 则存在互变异构体, 例如 4-甲基咪唑与 5-甲基咪唑, 这一对异构体不能分离, 因此常用 4(5)-甲基咪唑 (4(5) methylimidazole) 来命名。



有时某一异构体占多数。

吡唑与咪唑的沸点较高, 在室温是固体, 这是因为可以形成氢键的缘故:

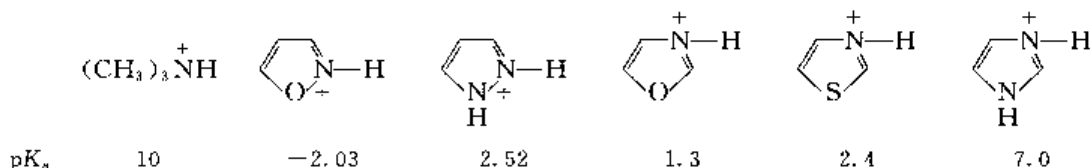


20.9 唑的反应

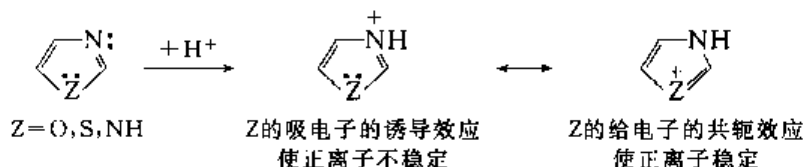
20.9.1 碱性

唑中的一个氮原子与吡啶中的氮原子一样, 在其一根 sp^2 杂化轨道中有一对未共享的电子,

可以与质子结合,因此具有碱性。但比一般胺的碱性弱,因为一般胺氮上的孤电子对占据的是 sp^3 杂化轨道, s 成分较少,电子离核较远。



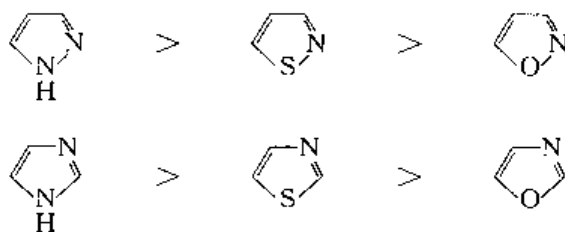
在 1,3-唑中,噁唑碱性最弱,咪唑最强,这与电子效应有关:



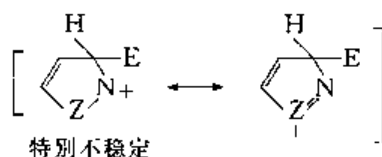
噁唑的碱性比咪唑弱,这是因为在噁唑中,氧具有相对强的吸电子诱导效应与相对较弱的给电子共轭效应,总的结果使噁唑碱性相应较弱;而在咪唑中,氮的吸电子诱导效应相对较弱,而给电子共轭效应相对较强,故碱性相应较强。两个杂原子相连,使碱性降低,故 1,2-唑比相应的 1,3-唑碱性更弱。

20.9.2 芳香亲电取代反应

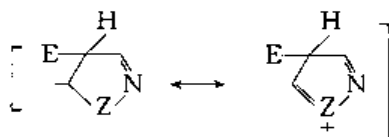
唑可以发生亲电取代反应。与呋喃、噻吩、吡咯比较,唑环上增加了一个氮原子(少一个碳),这个氮原子 p 轨道中一个电子参与共轭,由于氮的电负性较碳大,因此环上的电子云密度与呋喃、噻吩、吡咯比较,相对较低,亲电取代的反应性较呋喃、噻吩、吡咯弱。唑的亲电取代反应的活性如下所示:



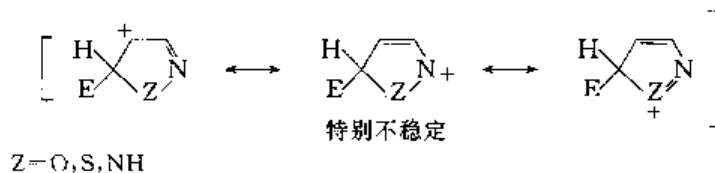
1,2-唑的亲电取代反应主要在 C-4 位发生,这可以从反应中间体正离子的稳定性来分析:在 C-3 位进攻:



在 C-4 位进攻:



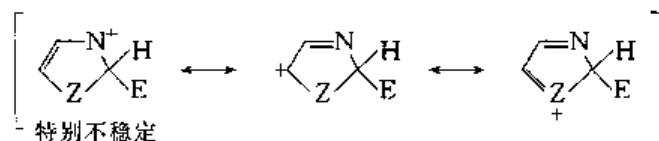
在 C-5 位进攻:



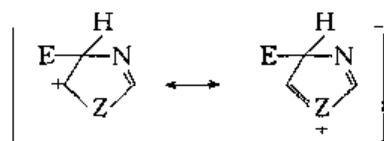
上面的式子说明:亲电试剂在 C-3、C-5 位进攻时,有特别不稳定的极限式参与共振,而亲电试剂在 C-4 位进攻没有特别不稳定的极限式(6 电子的带正荷的氮)参与共振,即它的中间体正离子相对比较稳定,过渡态势能相对较低,所以得 4-取代产物。

1,3-唑的亲电取代反应主要在 C-4、C-5 位发生,这同样可以从反应中间体正离子的稳定性来分析。

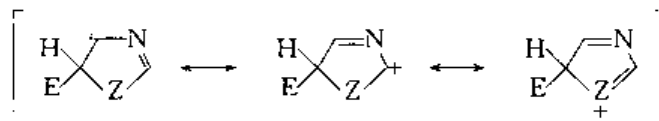
在 C-2 位进攻:



在 C-4 位进攻:

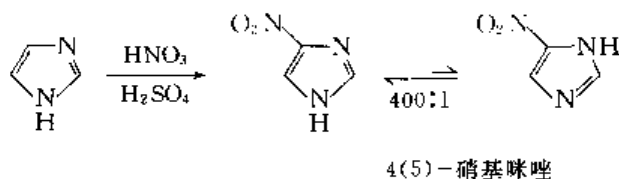
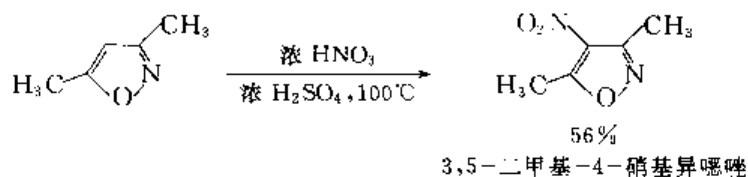


在 C-5 位进攻:



上面的式子表明:亲电试剂在 C-4、C-5 位进攻优于在 C-2 位进攻,因为在 C-2 位进攻产生的中间体有特别不稳定的极限式。下面是一些反应实例:

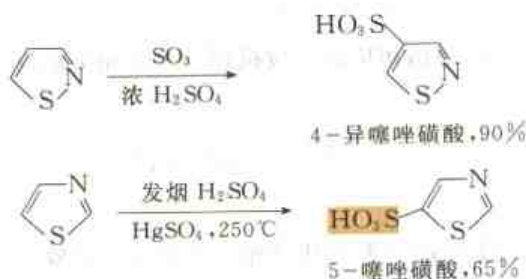
硝化:



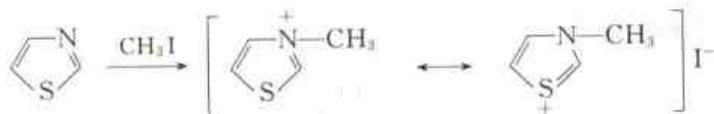
卤化:



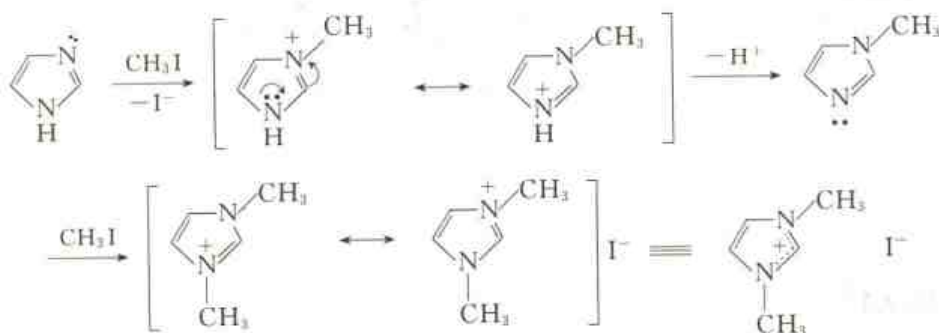
磺化:



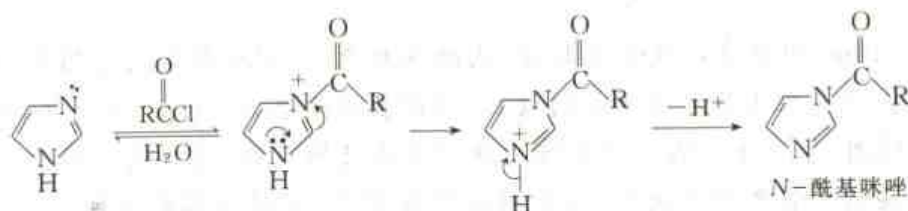
唑的氮上的电子云密度较大,所以在一般情况下,烷基化反应总是在“吡啶”N上发生。例如:



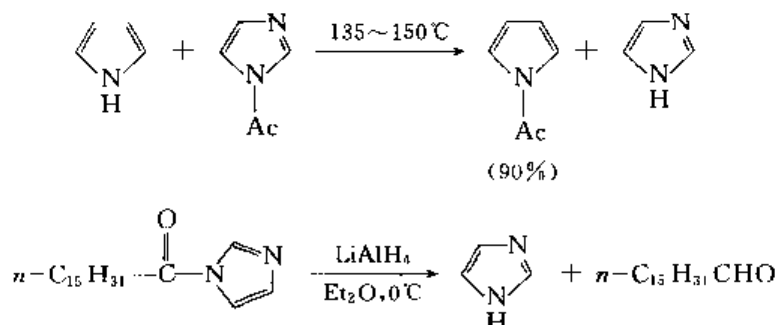
咪唑环上有两个氮,一个结构与吡啶氮相似,另一个结构与吡咯氮相似,烷基化反应首先在吡啶氮上发生,一烷基化产物经互变异构又产生一个吡啶氮,可进一步反应,生成二烷基化产物。因此咪唑烷基化时经常得到一烷基化产物和二烷基化产物的混合物。



唑的酰基化反应与烷基化反应类似,一般情况下,反应主要在“吡啶”N上发生,由于酰基是一个吸电子基团,所以反应能控制在一元酰基化阶段。例如咪唑的酰基化反应。



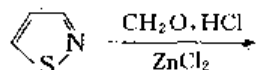
N-酰基咪唑可以作为吡咯的酰化试剂,若与氢化铝锂反应,则可将酰基转化为醛。



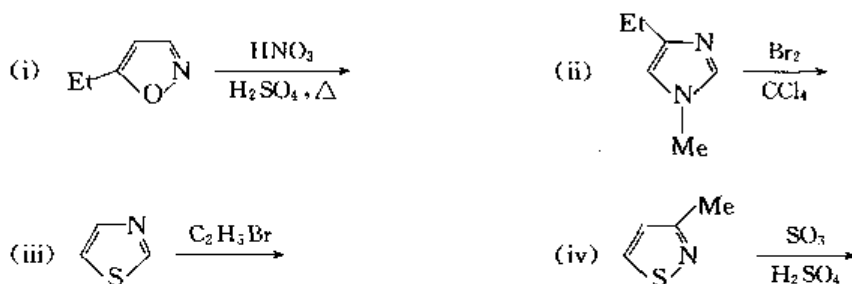
完成下列反应式,写出相应的反应机理并画出相关的反应势能图。



写出下列反应的主要产物,并用共振理论解释定位效应。



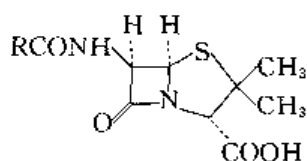
完成下列反应。



阅读材料

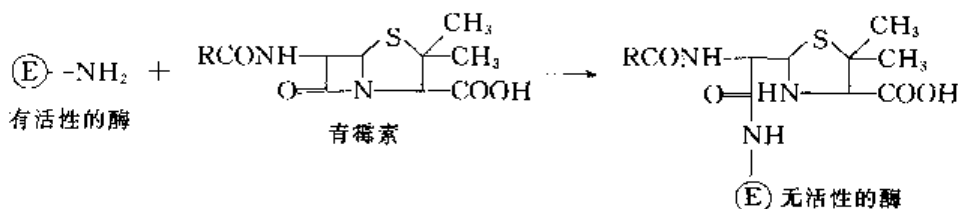
青 霉 素

青霉素(penicillin)内含有四氢噻唑与 β -内酰胺环系。1929年英国的微生物家 Fleming A (佛来明)注意到青霉有阻止链球菌生长的效能,经过长期观察,终于在1940年, Florey H W (佛洛瑞)、Chain E (钱因)等人由青霉的培养液中取得了有效的成分,就叫做青霉素。从青霉培养液中能分离得到一些结构骨架相同的物质,差别在于R不同,下列为其中四种青霉素的结构:

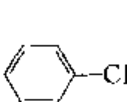
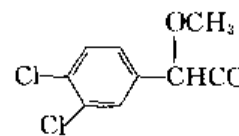
青霉素 F $R = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ 青霉素 G $R = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 青霉素 X $R = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}(\text{对})$ 青霉素 K $R = \text{CH}_2(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$

青霉素结构的测定,主要争论的一点就是有关分子中的四元环内酰胺的结构,Woodward R B 首先提出了正确的结构,最后用 X 射线衍射方法测定,确定了青霉素 G 的结构。

青霉素能治疗由于葡萄球菌、链球菌所引起的疾病,如肺炎、脑炎等,它毒性极小,远胜过磺胺药,它的缺点是不能口服,因口服时失去活性。工业生产的青霉素是青霉素 G,是由青霉菌培养液分离得到的。青霉素的杀菌作用是它能阻止细菌的细胞壁的合成,因它能与进行生物合成细胞壁的主要酶的氨基进行反应,使酶失去活性,如下所示:

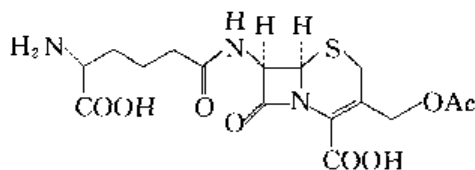


Sheehan J C(席恩)于 1957 年合成了青霉素 V($R = \text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_5$)。这是第一个合成的青霉素,但合成的青霉素的生理效能,只有天然的 51.4%,说明立体异构体中只有一种有生理效能。

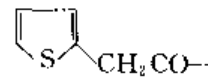
青霉素 G 只能注射,不能口服,因 β -内酰胺很不稳定,对酸对碱均很敏感,特别容易被酸水解,将 β -内酰胺环打开。如将青霉素 G 中  换上  后,由于空

间位阻, β -内酰胺就非常稳定,因此就可以口服。

常用青霉素会使细菌产生耐药性,因此需要寻找另外的药来代替,后来发现,头孢霉素具有青霉素的活性,但疗效不到青霉素的百分之一:

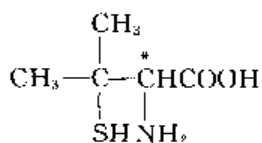


头孢霉素

如果将头孢霉素中的 $\text{HOOCCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$ 换上 ,活性与青霉素类似,因此

很受重视,可用它代替青霉素使用。

青霉素经水解后,得青霉氨基酸,其结构如下:

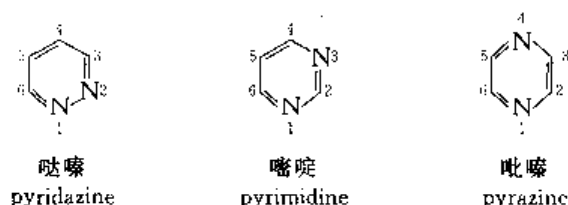


青霉氨基酸

它虽也是个氨基酸,但是和蛋白质水解所得的氨基酸不同,它是属于 D 构型的。

20.10 二嗪的反应

含有两个氮原子的六元杂环体系叫二嗪(diazine)。两个氮原子在环系中可以有三个异构体:

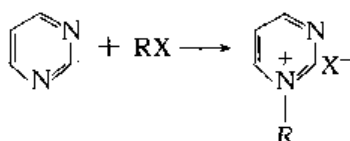


20.10.1 氮上的质子化和烷基化反应

二嗪环上有两个氮原子,由于两个氮原子均有吸电子诱导效应和吸电子共轭效应,因此二嗪的碱性比吡啶的碱性还弱。这从二嗪共轭酸的 pK_a 值在 0.6~2.3 之间,而吡啶的共轭酸的 pK_a 值为 5.17 的对比中可以看出。

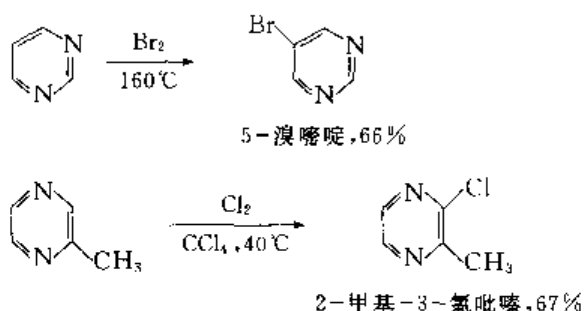
二嗪的一个氮原子质子化后,另一个氮原子上的电子云密度进一步降低,很难再质子化。

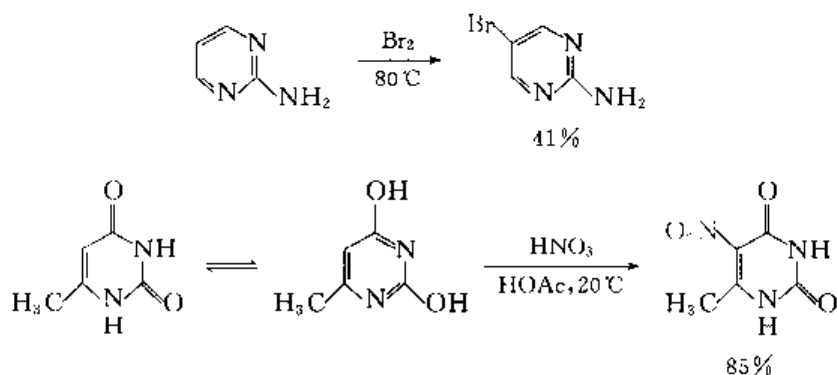
同样二嗪的氮原子与卤代烷的反应通常也只形成四级铵盐。



20.10.2 芳香亲电取代反应

二嗪由于环上有两个氮,与吡啶比较,环更稳定,不易发生芳香亲电取代反应,但若环上有活化基团如 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 等,则硝化、磺化、重氮偶合等芳香亲电取代反应就较容易进行。下面是反应实例。

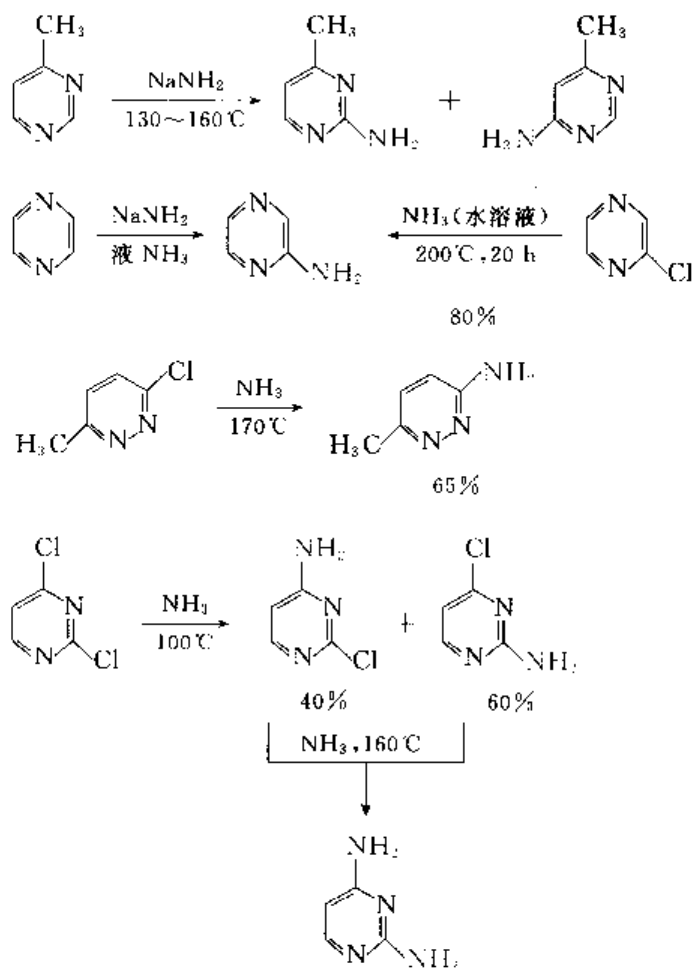




从上面的例子中可以看出,嘧啶的两个氮原子的间位即嘧啶的 5 位对亲电试剂进攻比较敏感,反应主要在 5 位上发生。在此,氮相当于一个硝基。

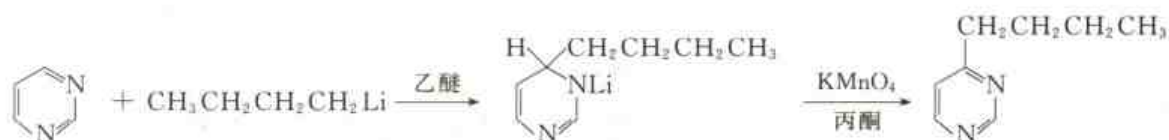
20.10.3 芳香亲核取代反应

二嗪可以与亲核试剂反应,反应主要在氮的邻、对位发生。例如嘧啶与亲核试剂反应主要在 2,4,6 位上进行。下面是一些实例。



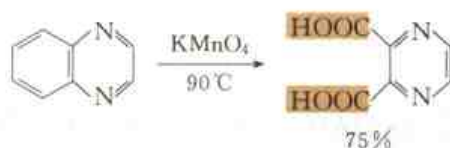
实例表明,亲核试剂取代卤素比取代氢更容易,即易离去的基团更易被亲核试剂取代。

二嗪与金属有机化合物可以在氮原子的 α 位发生反应,然后在氧化剂作用下芳构化为取代二嗪:

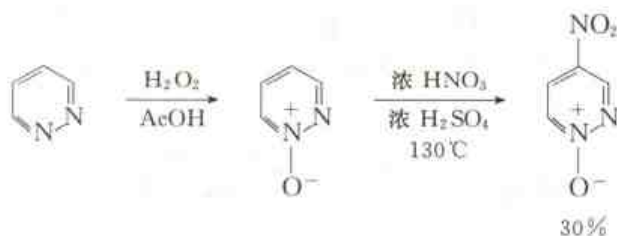


20.10.4 氧化

二嗪环不易被氧化剂氧化,例如苯并二嗪在氧化剂的作用下,苯环首先被破坏,变为二羧酸,而二嗪环保持不变。



和吡啶类似,二嗪或烷基二嗪也能被过酸氧化成单 N -氧化物,此 N -氧化物与吡啶 N -氧化物类似,也能使芳香亲电取代反应变得比二嗪容易。



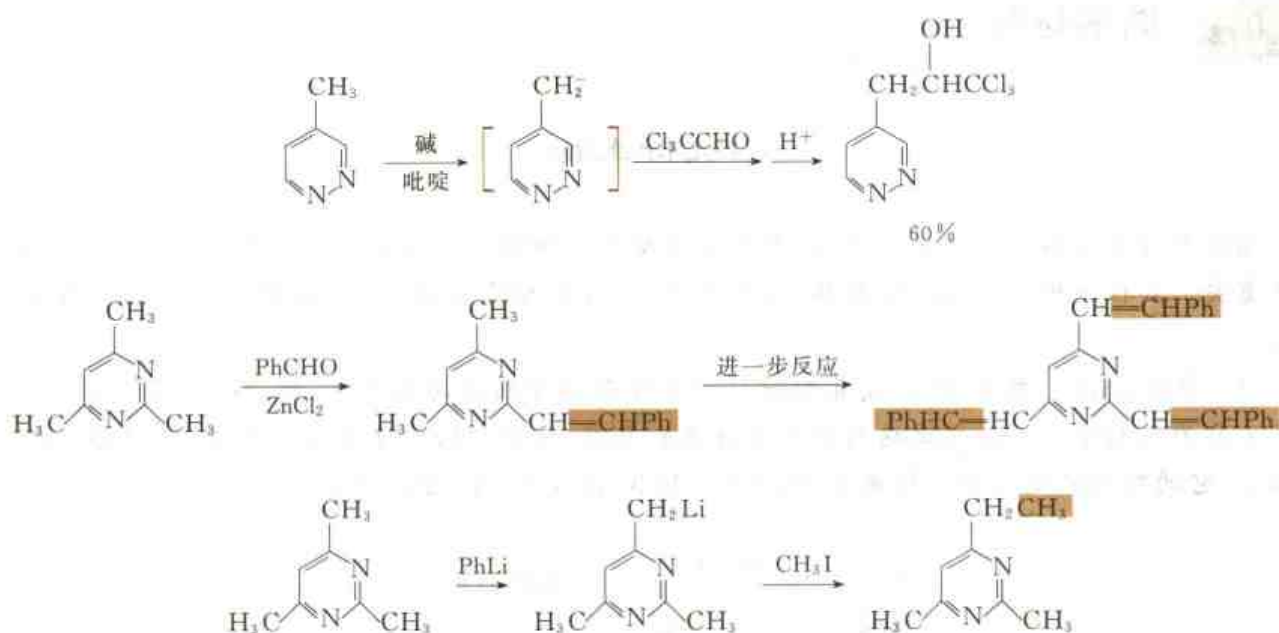
二嗪 N -氧化物的亲核取代反应也比二嗪更容易进行。



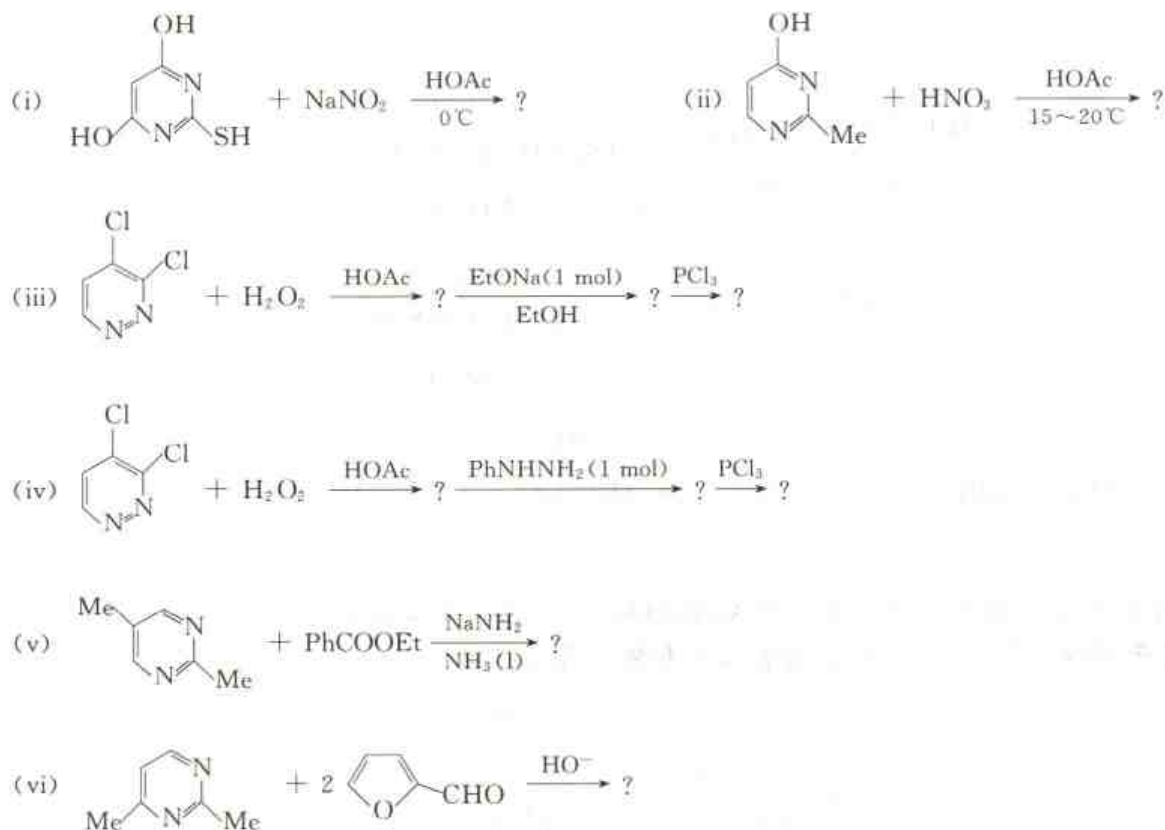
20.10.5 侧链 α -H 的反应

除 5-烷基嘧啶外,所有烷基二嗪侧链的 α -H 均很活泼,可以发生缩合、烷基化等反应。

例如：



习题 20-16 完成下列反应，写出主要产物：





阅读材料

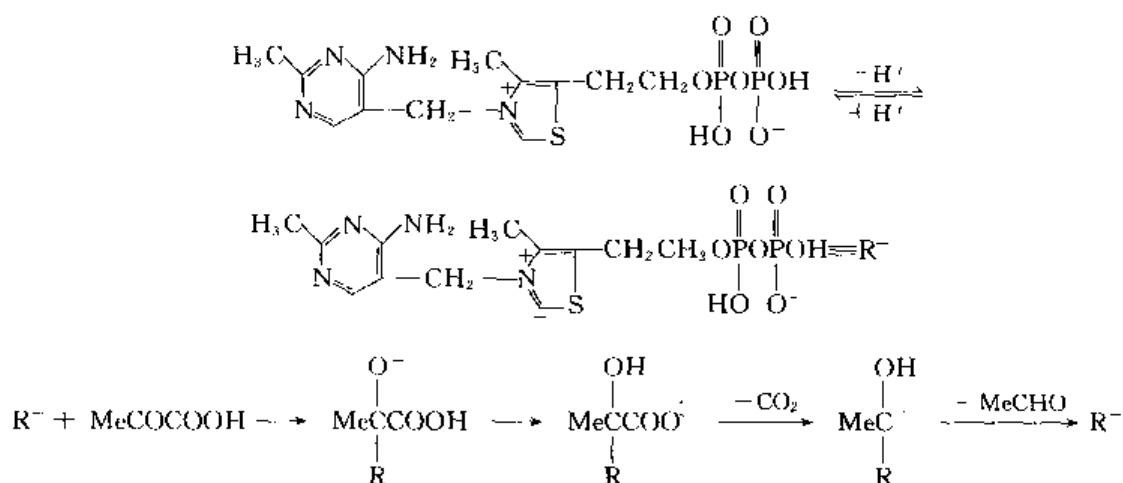
嘧啶衍生物

嘧啶本身在自然界中并不存在,但取代的嘧啶在自然界中很多,有的具有特殊的生理活性,非常重要。如核酸中就具有嘧啶结构,维生素 B₁ 也含有嘧啶环系,很多嘧啶环系被用于药物的合成。

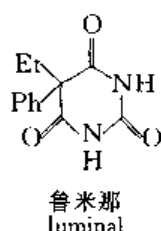
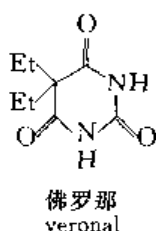
(1) 维生素 B₁ 维生素 B₁ 是由嘧啶环及噻唑环结合而成的化合物,因分子中含有硫及胺,所以又称为硫胺素。人类缺乏这种维生素时患脚气病,鸟类食物中缺乏这种维生素,即患多发性神经炎,它的结构测定和合成均是由 Williams R R(威廉斯)于 1936 年完成的:



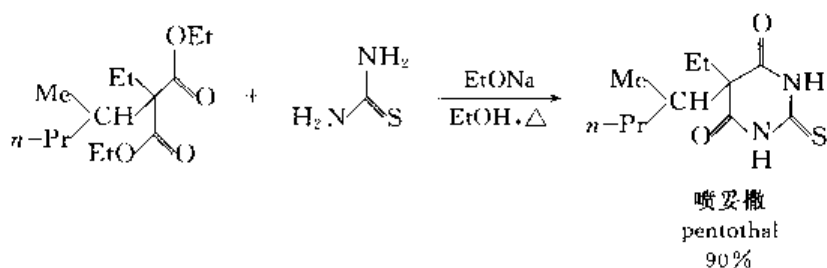
维生素 B₁ 的焦磷酸酯是糖类代谢作用的一种辅酶,能使丙酮酸脱羧成为乙醛,首先由维生素 B₁ 的焦磷酸酯在噻唑环的 2 位失去一个质子成为碳负离子(R⁻),然后 R⁻ 与丙酮酸进行脱羧反应:



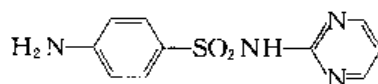
(2) 含有嘧啶环系的药物 巴比妥类药物(barbiturale)是巴比妥酸(barbituric acid)的衍生物,广泛用于药物,例如用作安眠药的鲁米那和佛罗那均是:



喷妥撒是一个快速麻醉药,是由二取代丙二酸酯与硫脲缩合而得:

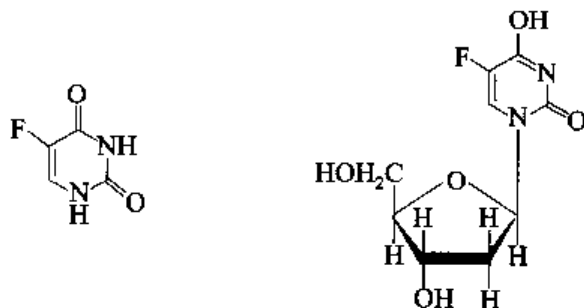


含有嘧啶环系的磺胺药(sulfonamide)使许多细菌感染的疾病得到了有效的控制,例如,磺胺嘧啶(sulfadiazine 缩写SD),对葡萄球菌和链球菌有特殊效力,因此可用它们来治疗肺炎、脑炎等。



磺胺嘧啶(SD)

此外尚有氟尿嘧啶,临床用于结肠癌、直肠癌、乳腺癌、卵巢癌及胃癌等,但毒性很大,它与脱氧核糖缩合成苷,使毒性降低:

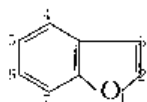


氟尿嘧啶

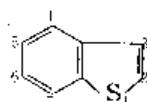
脱氧氟尿嘧啶核苷

20. 11 五元杂环苯并体系的芳香亲电取代反应

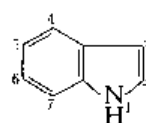
苯与呋喃、噻吩、吡咯公用两个碳原子而成的苯并体系,称为苯并呋喃、苯并噻吩、吲哚:



苯并呋喃
benzofuran



苯并噻吩
benzothiophene



吲哚
indole

这三类化合物中,吲哚环系比较重要,吲哚本身为片状结晶,具有极臭的气味,但在极稀薄时则有香味,可以当作香料用,吲哚是弱碱, $pK_a = -3.5$ 。五元杂环苯并体系的两个环均为平面结

构,两个平面均具有 6 个 π 电子的封闭共轭体系,因此具有芳香性。例如苯并体系环碳上的质子化学位移在 δ_{H} : 6.38~7.80; N 上质子的化学位移在 δ_{H} : 7.04。它们易发生芳香亲电取代反应等。五元杂环苯并体系的 π 分子轨道如图 20-6 所示。

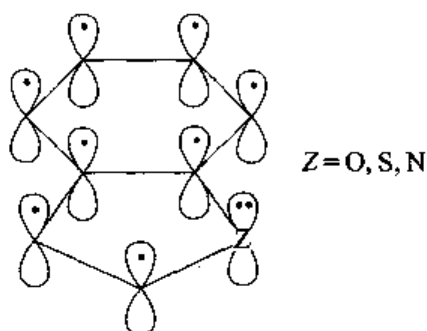
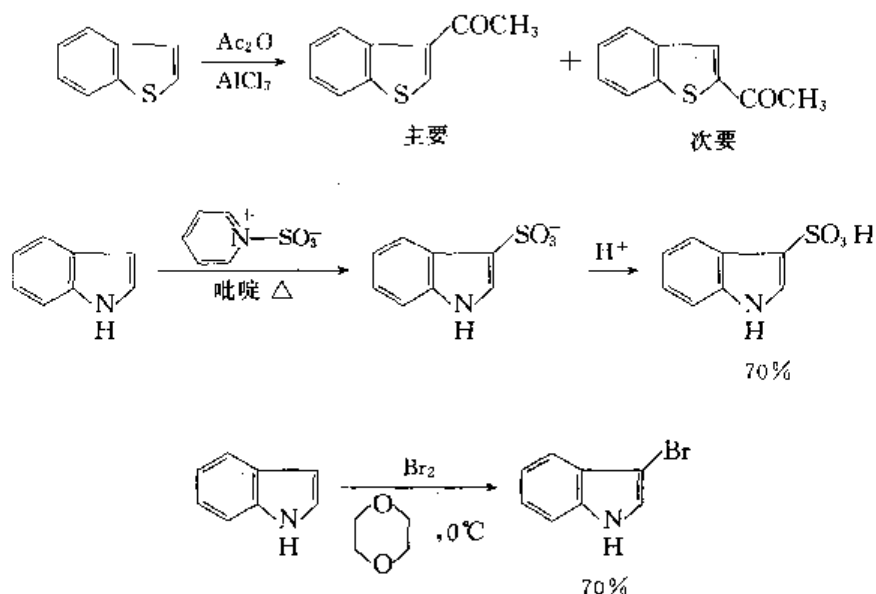


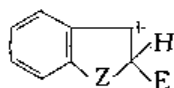
图 20-6 五元杂环苯并体系的 π 分子轨道

苯并五元杂环体系上的 π 电子云是不均等的。杂环上的 π 电子云密度比苯环上的高,因此芳香亲电取代反应主要在杂环上发生。亲电试剂可以进攻杂环的 C-2 位和 C-3 位,但一般来讲,反应主要在 C-3 位上发生。例如:

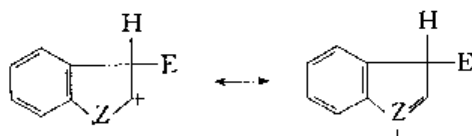


上述定位规律与反应中间体正离子的稳定性有关。亲电试剂在 C-2 位进攻,带有完整苯环的稳定极限式只有一个;而在 C-3 位进攻,带有完整苯环的稳定极限式有两个。而参与共振的稳定极限式越多,共振杂化体越稳定。

在 C-2 位进攻:

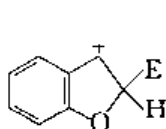


在 C-3 位进攻:

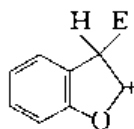


$Z = O, S, NH$

中间体正离子的稳定性除与参与共振的稳定极限式的多少有关外,还与正电荷所在原子的电负性大小有关。在苯并呋喃的环系中,由于氧原子电负性大,氧原子带正电荷很不稳定,与氧原子相邻的碳原子上带正电荷也不太稳定,因此苯并呋喃的芳香亲电取代反应主要在 C-2 位发生。

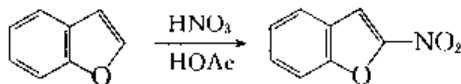


在 C-2 位进攻形成的中间体正离子比较稳定,因为正电荷与苯环共轭,离氧相对较远



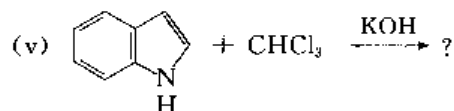
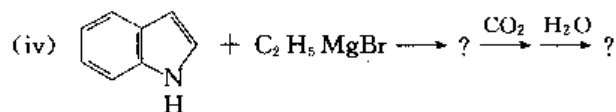
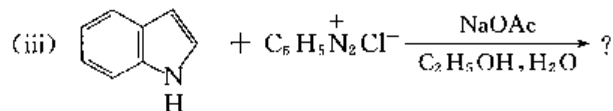
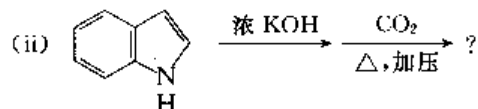
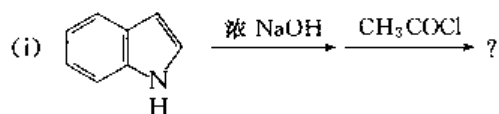
在 C-3 位进攻形成的中间体正离子不稳定,因为正电荷与电负性大的氧原子相邻

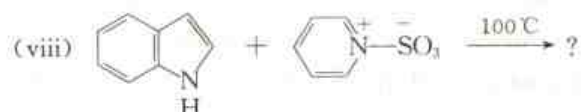
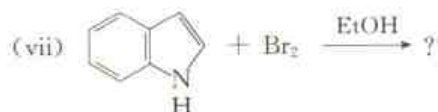
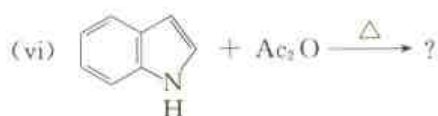
下面是苯并呋喃的硝化反应:



由于苯并五元杂环体系遇强酸易树脂化,在反应中应尽量避免使用强酸。因此常用 $HNO_3 + HOAc$ 为硝化试剂, $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_2^+\text{SO}_3^-$ 为磺化试剂,卤化反应须在低温稀释的条件下进行。

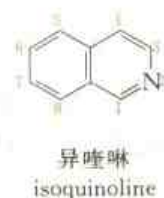
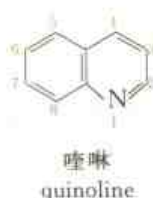
完成下列反应式:





20.12 六元杂环苯并体系的反应

重要的含一个杂原子的六元杂环苯并体系是喹啉和异喹啉环系。



喹啉是无色液体,具有恶臭,气味与吡啶类似,异喹啉气味与苯甲醛类似。

喹啉与异喹啉分子中苯环与吡啶环上所有 π 电子形成一个相互重叠的大 π 体系,但电子重叠不是很均匀,各质子的化学位移值也是不相等的,一般在 $\delta_{\text{H}}=7.13\sim 8.84$ 。

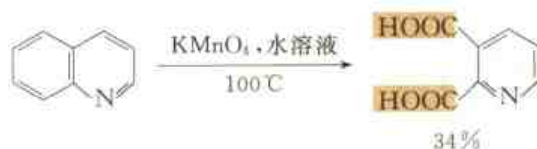
下面简单介绍喹啉、异喹啉的反应。

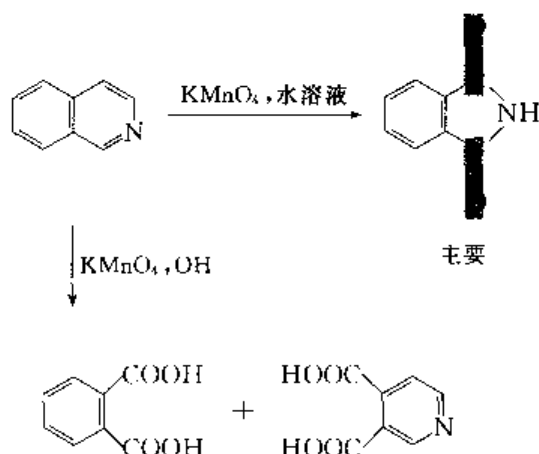
20.12.1 碱性

喹啉、异喹啉是三级胺,具有碱性。喹啉的碱性(它的共轭酸的 $\text{p}K_{\text{a}}=4.94$)比吡啶(它的共轭酸的 $\text{p}K_{\text{a}}=5.17$)还弱,异喹啉的碱性(它的共轭酸的 $\text{p}K_{\text{a}}=5.4$)比吡啶稍强。

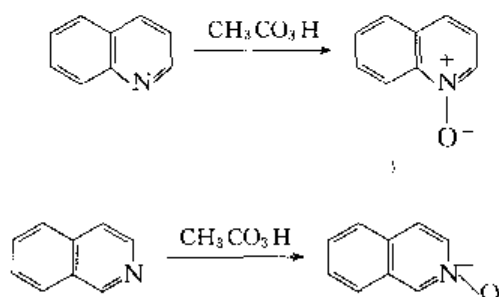
20.12.2 氧化反应

喹啉和异喹啉与绝大多数氧化剂不发生反应,与高锰酸钾能发生反应:



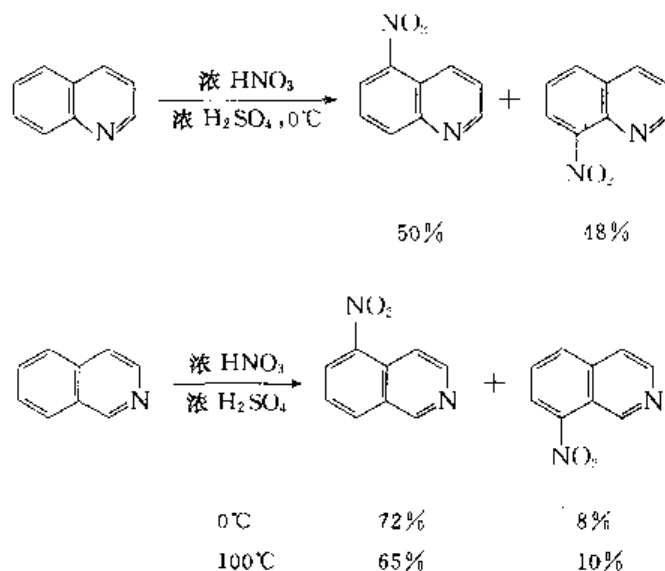


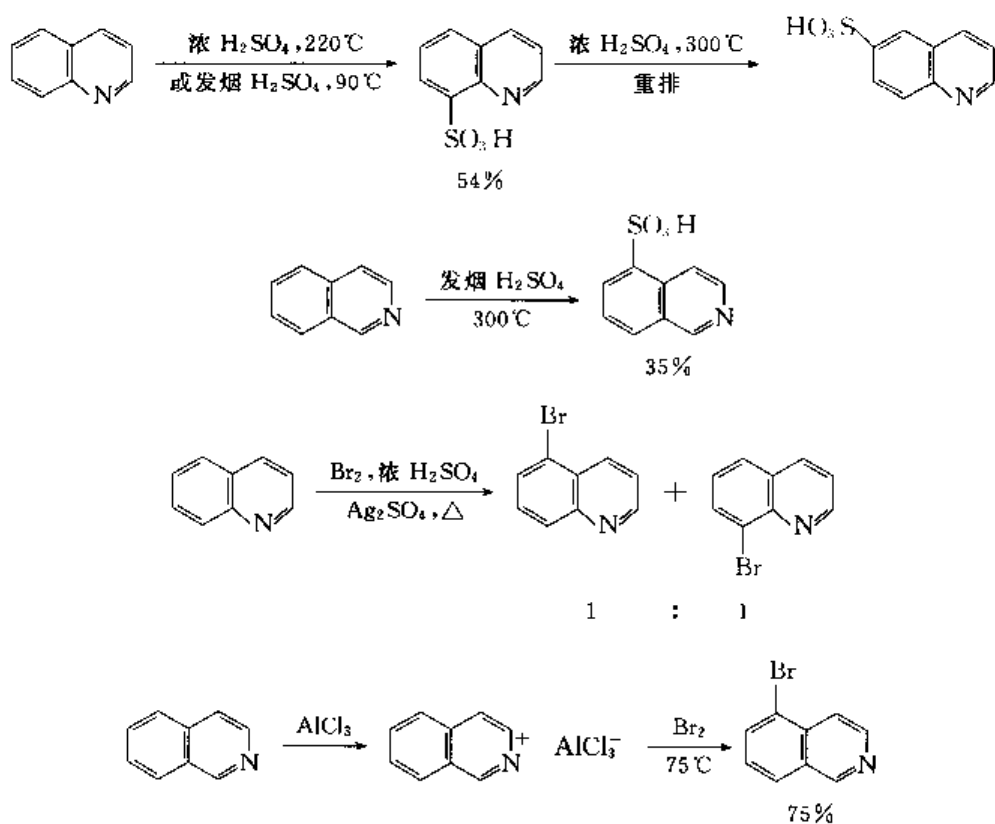
喹啉与异喹啉在过酸的作用下均可形成 *N*-氧化物。



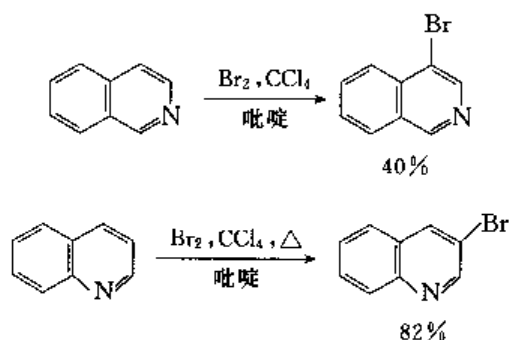
20.12.3 芳香亲电取代反应

在质子酸和 Lewis 酸存在的体系中,喹啉或异喹啉的硝化、磺化和卤化反应主要在苯环上发生,这是因为杂环氮可以接受质子或与 Lewis 酸络合,带有正电荷,相比之下苯环上的电荷密度略高一些,所以反应在苯环上进行。例如:

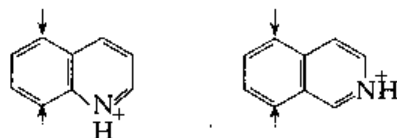




解释下面两个实验结果。

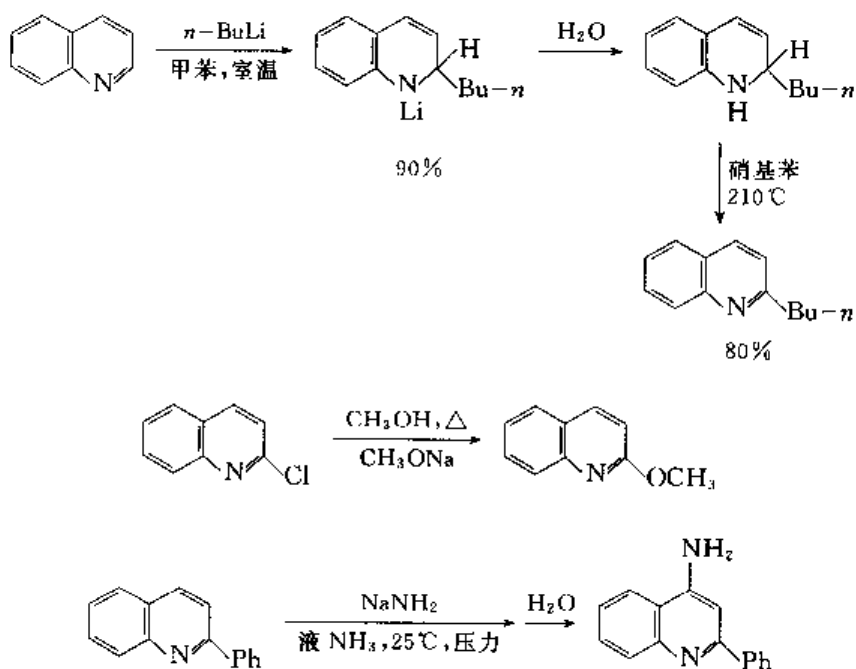


在酸性条件下, 喹啉和异喹啉的亲电取代反应为什么在 C-5 和 C-8 位上发生。

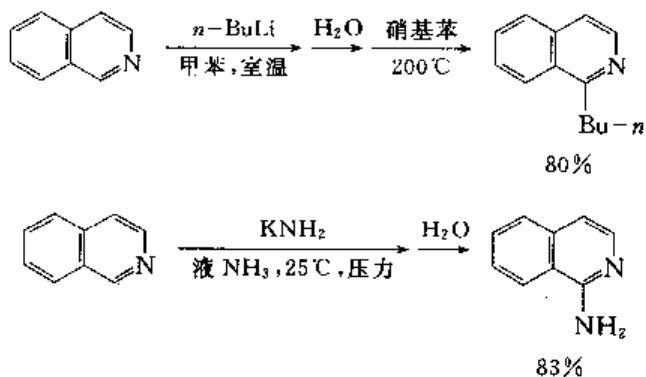


20.12.4 芳香亲核取代反应

喹啉和异喹啉可以发生芳香亲核取代反应。取代反应主要在杂环的 C-2 和 C-4 位上发生。一般来讲, 喹啉 C-2 位的取代产物多于 C-4 位的取代产物。例如:



异唑啉的芳香亲核取代反应主要在 C-1 位发生,几乎没有 C-3 位产物。例如:

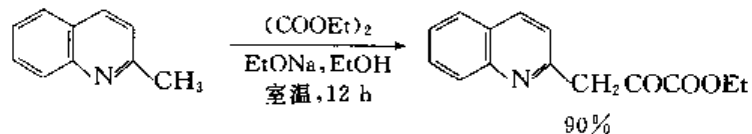


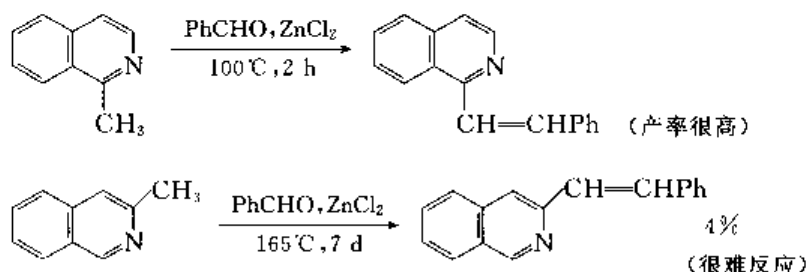
请用共振理论解释, 喹啉的芳香亲核取代反应为什么主要在 C-2、C-4 位发生, 而异喹啉的芳香亲核取代反应为什么主要在 C-1 位发生?

请分析喹啉的 *N*-氧化物的芳香亲电取代反应在哪个位置上发生？为什么？

20.12.5 侧链 α -H 反应

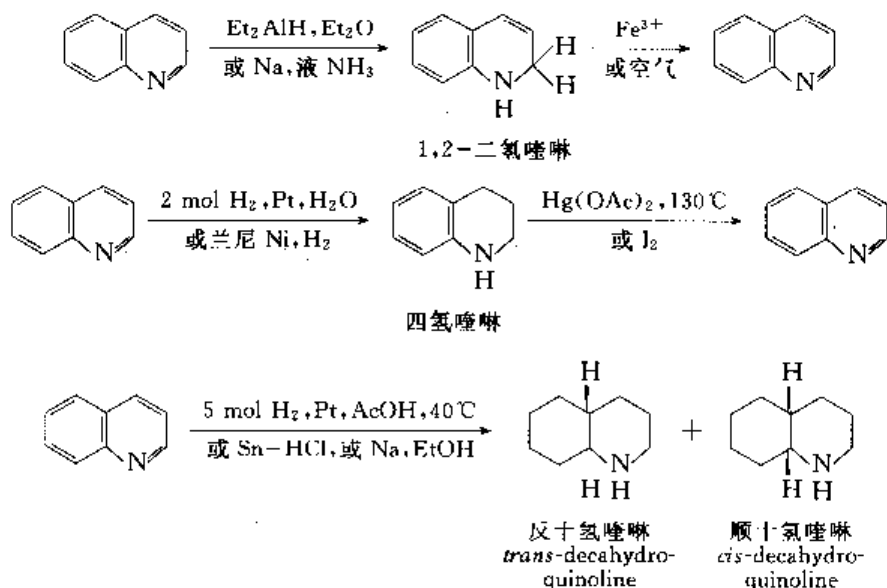
2-或 4-烷基喹啉、1-烷基异喹啉上 α -H 比较活泼,易发生缩合反应,3-烷基喹啉或 3-烷基异喹啉上 α -H 酸性明显降低,不易发生缩合反应,产率较低:





20.12.6 还原

喹啉、异喹啉均可被还原,反应条件不同,产物亦不同;



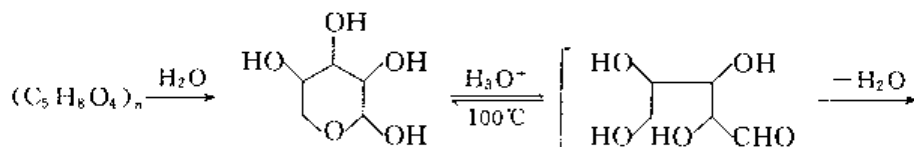
杂环化合物的制备

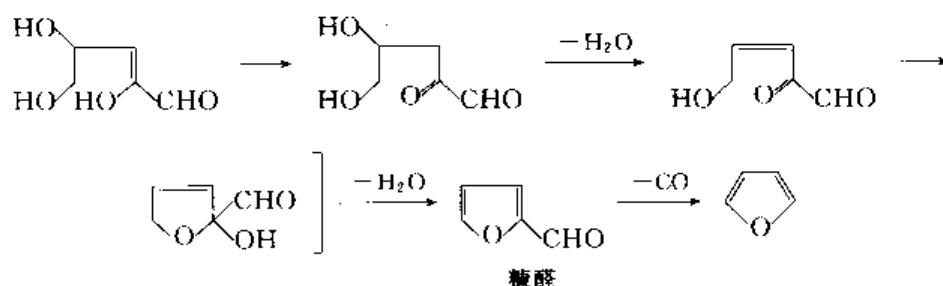
杂环化合物的制备方法很多,本章只简单介绍几种方法。

20.13 呋喃、噻吩、吡咯环系的制备

1. 用农副产品制备呋喃

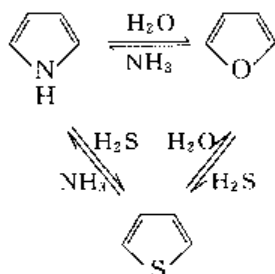
玉米芯、稻糠、花生壳、大麦壳、高粱秆等用热盐酸处理即生成戊糖,戊糖失水环化得糠醛,再在催化剂(ZnO , Cr_2O_3)存在下于 400°C 加热,失去一氧化碳而得到呋喃:





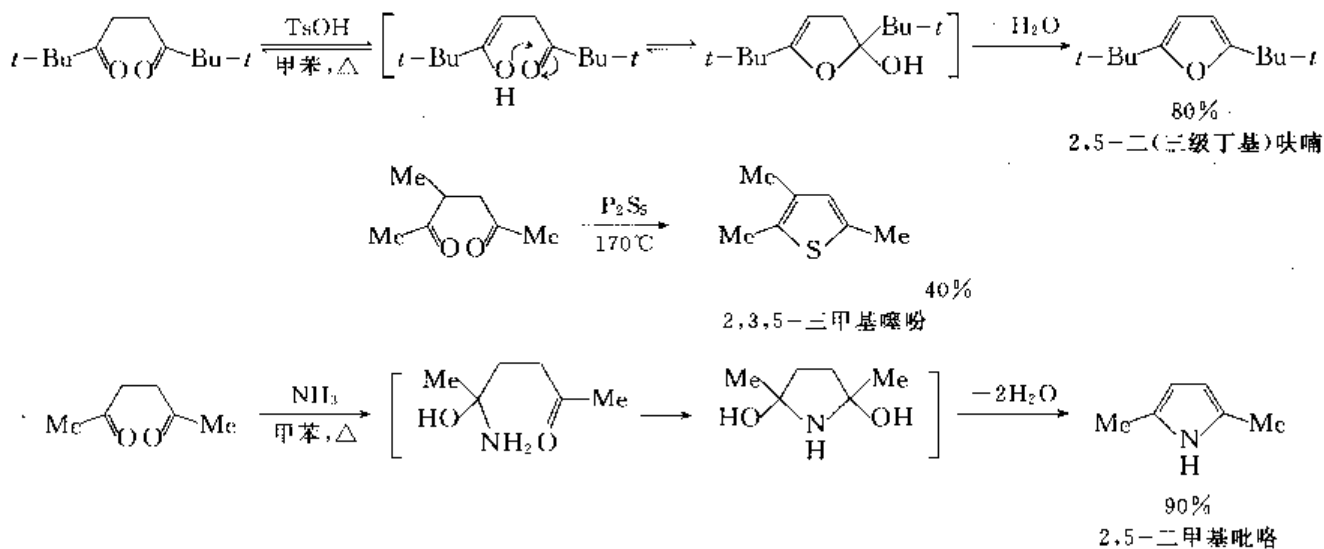
2. Yure'v 法

以氧化铝为催化剂,可以使吡咯、呋喃和噻吩的环系互变。此法称为 Yure'v(佑尔业夫)法



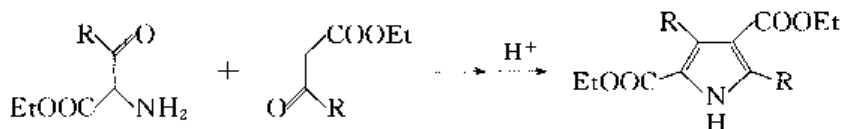
3. Paal-Knorr 合成法

以 1,4-二羰基化合物为原料,在无水酸性条件下失去水得呋喃及其衍生物,与氨或胺反应制吡咯及吡咯的衍生物,与硫化物反应制噻吩及噻吩的衍生物。此合成方法称为 Paal-Knorr(帕尔-诺尔)合成法。

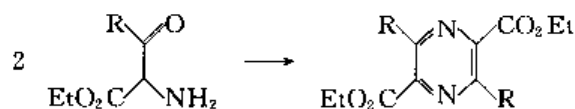


4. Knorr 合成法

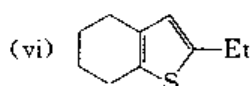
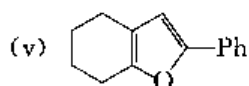
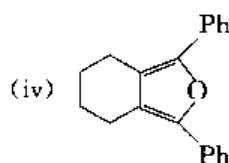
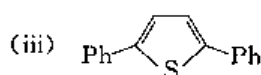
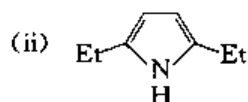
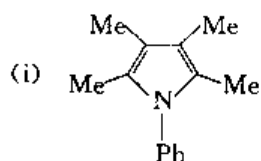
用氨基酮与具有更强 α -活泼氢的 β -酮酯或 β -二酮类化合物进行缩合来制备吡咯及其衍生物的方法称为 Knorr 合成法。例如:



一般,氨基酮应做成盐酸盐,或原位生成后立即参加反应,以防止 α -氨基酮发生自缩合反应。

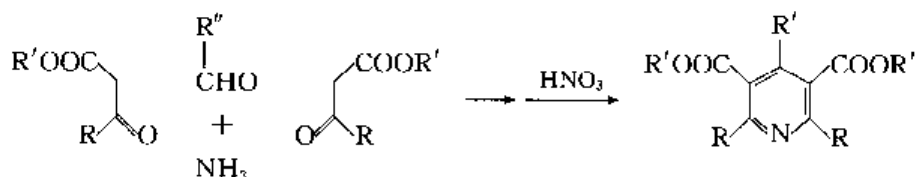


选用合适的原料制备下列化合物。



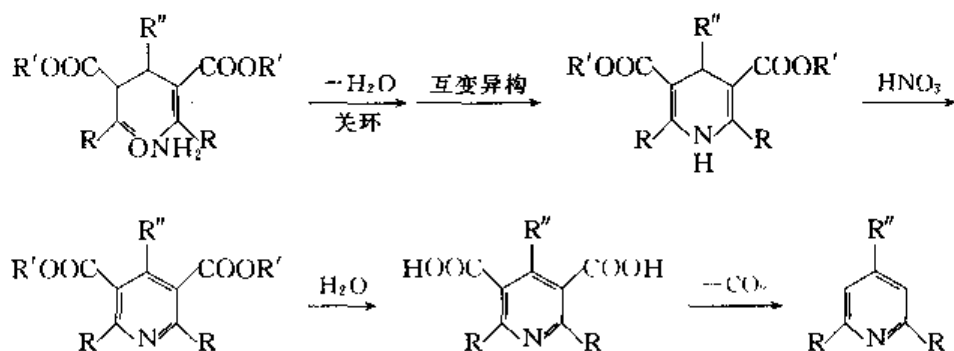
20.14 吡啶环系的合成

吡啶同系物的最重要合成方法是 Hantzsch A(韩奇)合成法,该法用两分子 β -羧基酸酯(如乙酰乙酸乙酯)、一分子醛和一分子氨发生缩合作用制备吡啶及其衍生物。这是一个很普遍的反应,应用范围很广,利用不同的醛及不同的 β -羧基酸酯可以制备不同的取代吡啶。

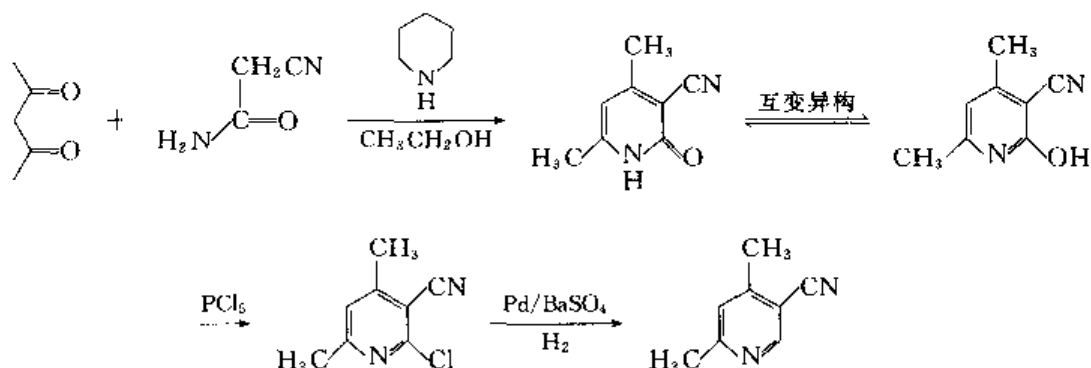


合成所经历的反应路线如下:

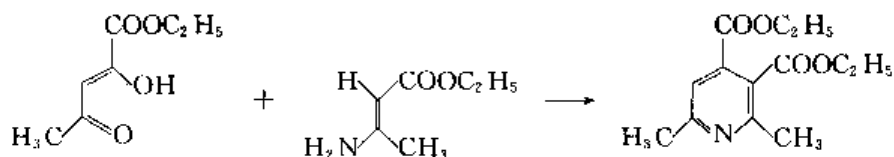




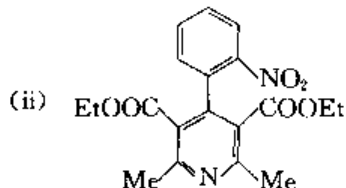
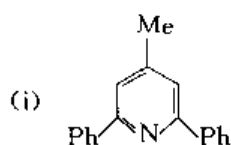
类似的另一种方法是用 β -二羰基化合物与氰乙酰胺, 在碱作用下合成 3-氰基-2-吡啶酮, 然后互变异构转为吡啶环, 此方法也被广泛应用, 例如:



取代吡啶也可以用 β -二羰基化合物和 β -氨基- α, β -不饱和羰基化合物合成, 例如乙酰丙酮酸酯和 β -氨基巴豆酸酯在冷时缩合, 即得取代的吡啶羧酸酯:

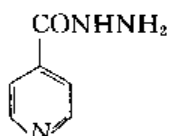


请对下列化合物作出合理的切割, 并指出它们的合成前体。



3-吡啶甲酰胺又称为烟酰胺, 它能参与机体的氧化还原过程, 能促进组织的新陈代谢。请选用不超过四个碳的有机物和合适的无机试剂合成烟酰胺。

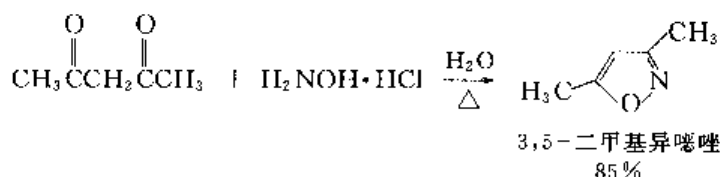
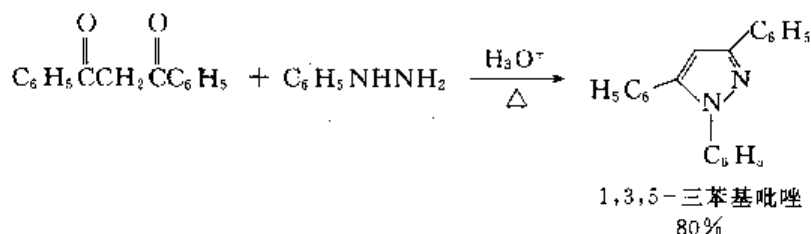
“雷米封”是一个很好的医治结核病的药物, 它的结构式如下:



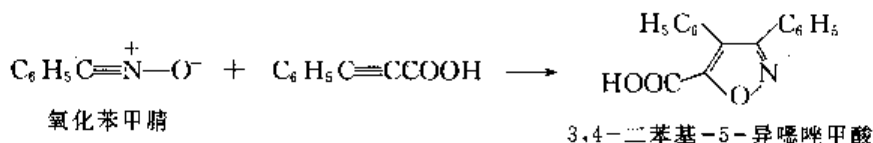
(i) 请写出“雷米封”的学名；(ii) 选用不超过四个碳的有机物和合适的无机试剂合成雷米封。

20.15 1,2-唑和 1,3-唑环系的合成

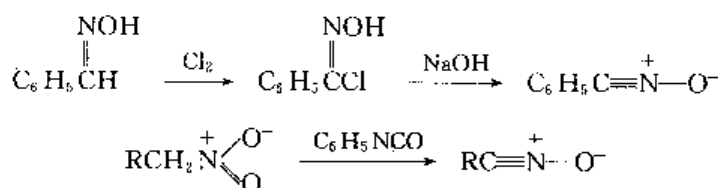
1,2-唑可以用 1,3-二羰基化合物反应制取：



1,2-唑也可以用腈类氧化物来制取：

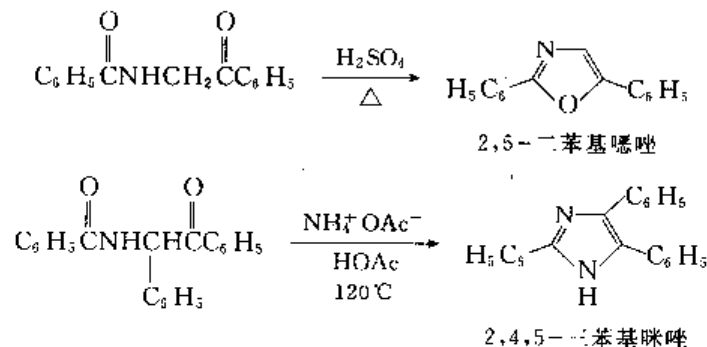


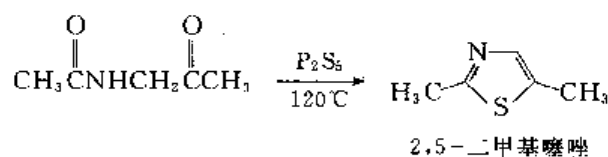
腈类氧化物可通过腈氯化后再用碱反应得到；或用硝基烷在异氰酸酯(isocyanate)作用下脱水得到：



需要注意的是腈类氧化物很不稳定，制得后须在原位立即反应。

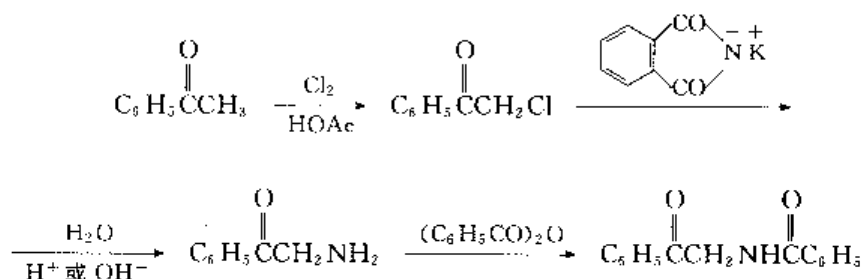
1,3-唑可用链中带有杂原子的 1,4-二羰基化合物，在合适条件环化得到：



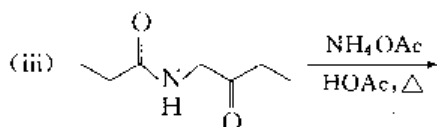
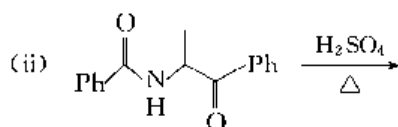
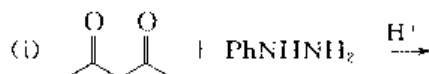


链中带杂原子的 1,4-二羰基化合物可用 α -卤代酮氨解得 α -氨基酮,然后再与相应酸酐或

酰氯反应制得,如 $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{NHCC}_6\text{H}_5$ 可通过下列反应合成:



完成下列反应式并写出相应的反应机理。

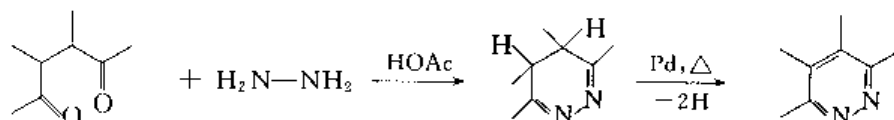


用不超过三个碳的有机物和合适的无机试剂制备 3,5-二甲基异噻唑。

20. 16 二噻环系的合成

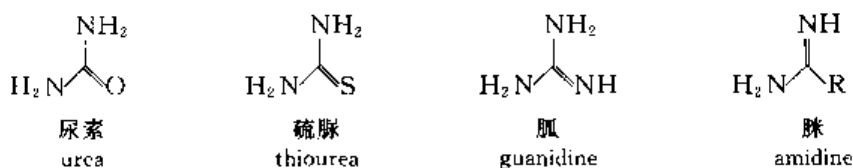
1. 噻吩环的合成

噻吩环最重要的合成方法是用 1,4-二羰基化合物与肼(或取代的肼)缩合,然后脱氢制备:

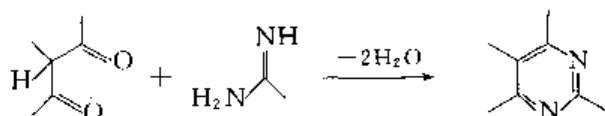


2. 嘧啶环的合成

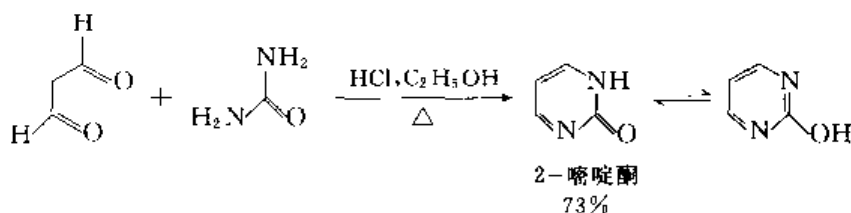
嘧啶环可用 1,3-二羰基化合物与下列化合物缩合制备:



常用的 1,3-二羰基化合物为丙二酸酯、 β -酮酸酯、 β -二酮、氰乙酸酯等,其一般式为

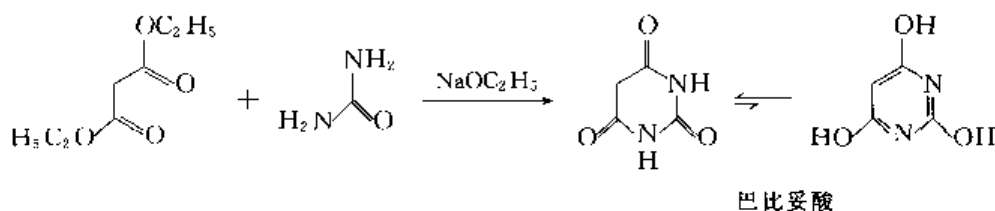


例如丙二醛可与尿素缩合得到嘧啶衍生物:



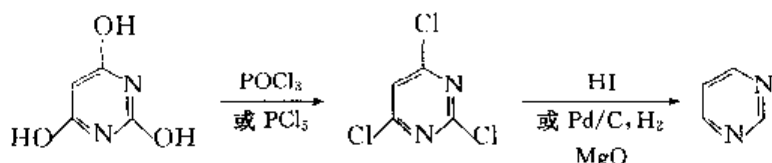
嘧啶酮可发生互变异构,但平衡主要在酮式一边。

用各种不同的 1,3-二羰基化合物进行反应,可得不同的嘧啶衍生物,例如丙二酸二酯与尿素在乙醇钠作用下可得巴比妥酸,巴比妥酸也是一个平衡体系:



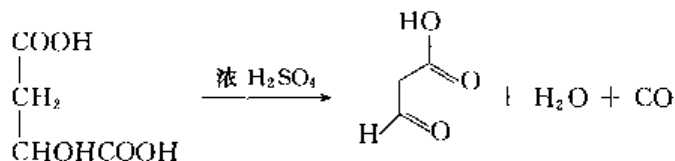
互变异构后形成芳香体系,能溶于氢氧化钠,具有酸性,故称巴比妥酸。

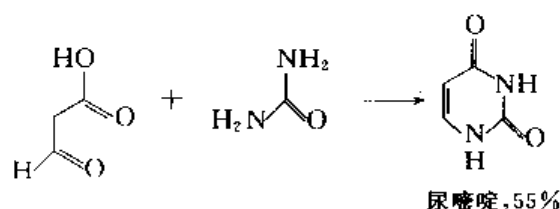
将巴比妥酸用三氯氧磷处理,羟基均被氯取代,然后再用氢碘酸还原,或用催化氢解将氯除掉,即得嘧啶本身:



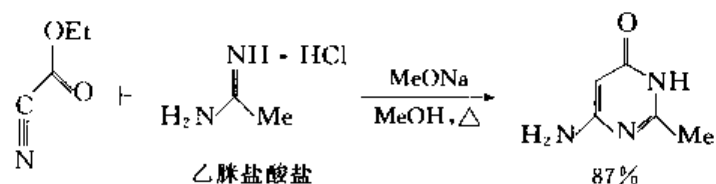
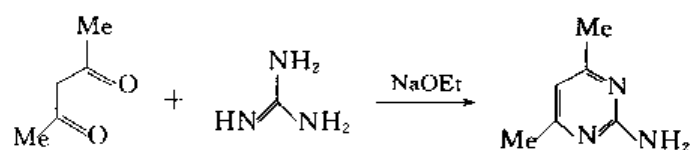
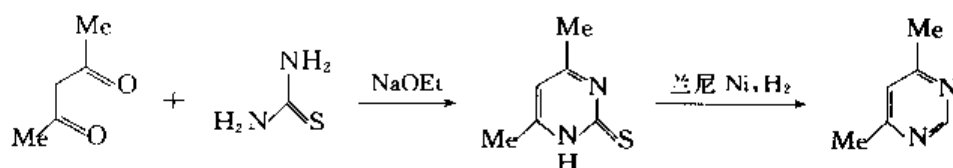
利用这两个反应,可以使环上的羟基转为氯后还原除掉。

苹果酸在浓硫酸作用下失去一氧化碳与水得 α -甲酰基乙酸,并立即与尿素缩合得尿嘧啶:



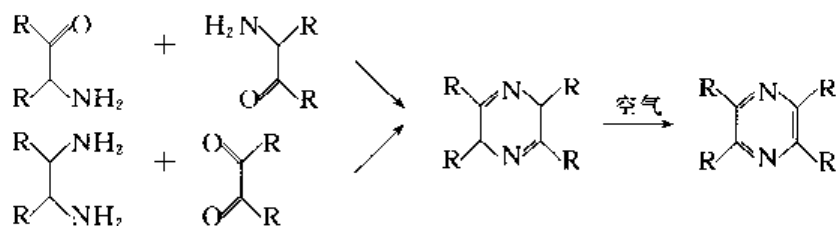


硫脲、胍、脒也能进行类似的合成。例如:

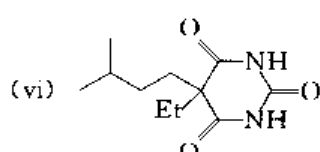
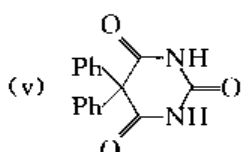
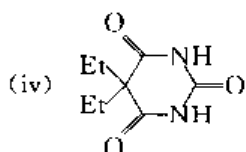
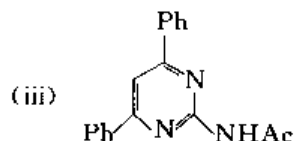
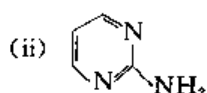
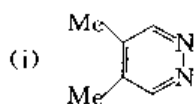


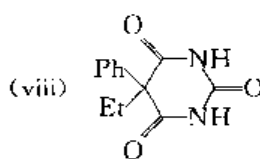
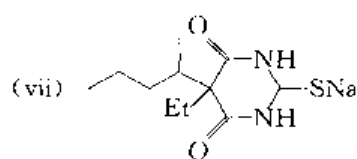
3. 吡嗪环的合成

吡嗪环可以由 α -氨基酮或醛自行缩合, 或邻二胺与 1,2-二羰基化合物缩合, 先生成二氢吡嗪, 然后由空气自动氧化脱氢或催化脱氢, 得吡嗪环:



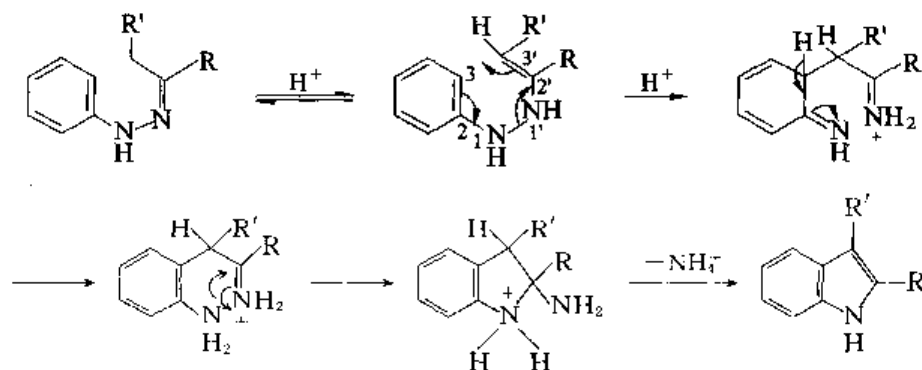
请选用苯和不超过 5 个碳的有机物和适当的无机物为原料合成:



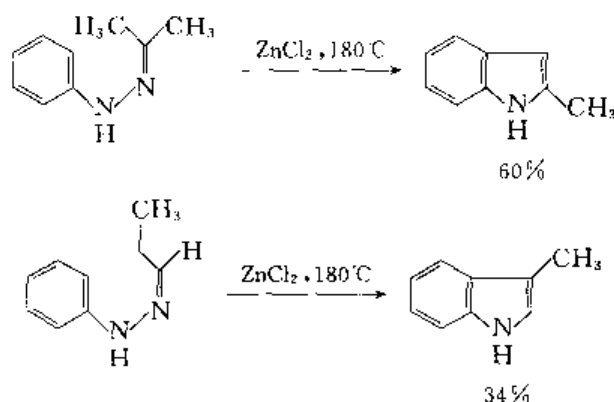


20.17 吡啶环系的合成

Fischer 吡啶合成法是吡啶环系一个重要的广泛应用的合成方法,它是用苯腙在酸催化下加热重排消除一分子氨得到 2-取代或 3-取代吡啶衍生物。实际上常用醛或酮与等物质的量的苯腙在醋酸中加热回流得苯腙,苯腙不需分离立即在酸催化下进行重排、消除氨而得吡啶环系化合物。氯化锌、三氟化硼、多聚磷酸是最常用的催化剂,此外金属卤化物、质子酸、Lewis 酸或某些过渡金属也曾使用过。醛或酮必须具有结构 $\text{RCOCH}_2\text{R}'$ (R 或 R' = 烷基、芳基或氢),反应过程如下,其中关键一步是 $[3,3]\sigma$ 迁移:

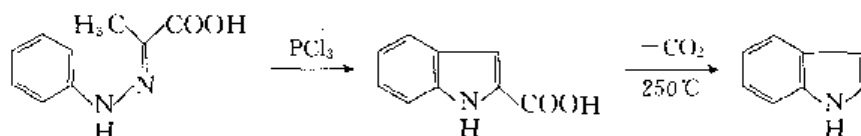


现列举两个具体例子:

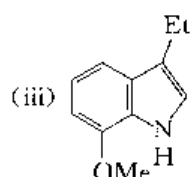
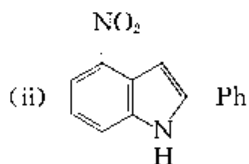
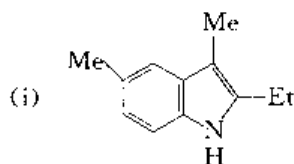


如果羰基化合物结构为 $\text{RCH}_2\text{COCH}_2\text{R}'$, 所得为两种产物的混合物。

要制吡啶本身,须用丙酮酸的苯腙反应,形成 2-吡啶甲酸,然后失羧得到吡啶:



用苯和不超过三个碳的有机物为原料合成下列化合物。

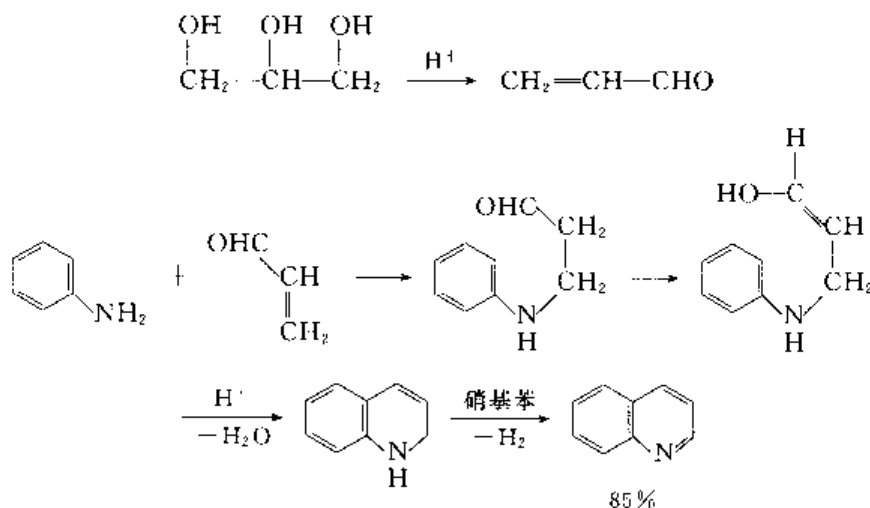


写出苯肼与丙酮在氯化锌催化作用下生成 2-甲基喹啉的反应机理。

20.18 喹啉和异喹啉环系的合成

1. Skraup 合成法

Skraup(斯克劳普)合成法是喹啉及其衍生物最重要的合成方法,该法将苯胺(或其它芳胺)、甘油、硫酸和硝基苯(相应于所用芳胺)、五氧化二砷(As_2O_5)或三氯化铁等氧化剂放在一起进行反应,反应的第一步是甘油受到硫酸的作用失水生成丙烯醛,其次是丙烯醛和苯胺发生 Michael 型加成反应生成 β -苯氨基丙醛,然后通过醛的烯醇式在酸的催化下发生失水作用,关环生成二氢化喹啉,二氢化喹啉受到硝基苯的氧化作用,失去一分子氢芳构化,就得喹啉,所有反应可以在同一体系内完成,产率很高:

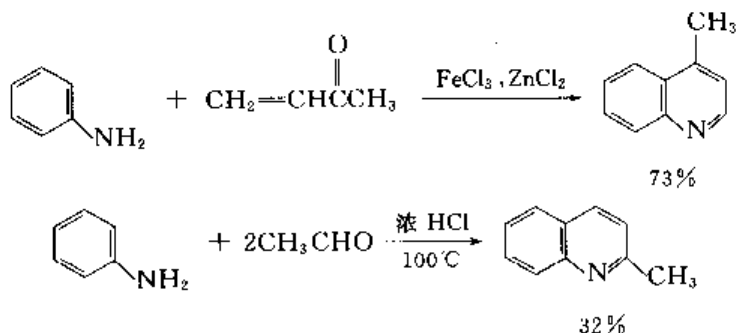


如苯胺环上间位有给电子基团,主要在给电子基团对位关环,得 7-取代喹啉;如苯胺环上间位有吸电子基团,主要在吸电子基团的邻位关环,得 5-取代喹啉。很多喹啉类化合物,均可用此法进行合成。

Skraup 反应只有当反应进行激烈时,才能得到较好的产量,但反应过于猛烈,有时又较难控制,故有很多改进的方法,一方面使反应不要过于猛烈,同时又要得较高的产率,如加硫酸亚铁等缓和剂可使反应顺利进行。

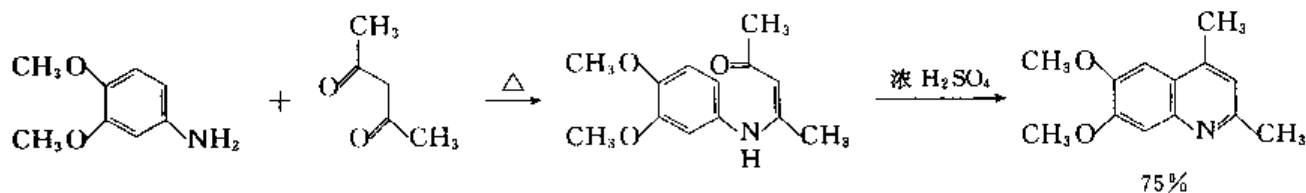
如用 α, β -不饱和醛或酮代替甘油,或用饱和醛先发生羟醛缩合反应得到 α, β -不饱和醛再

进行反应,其结果是一样的:



2. Combes 合成法

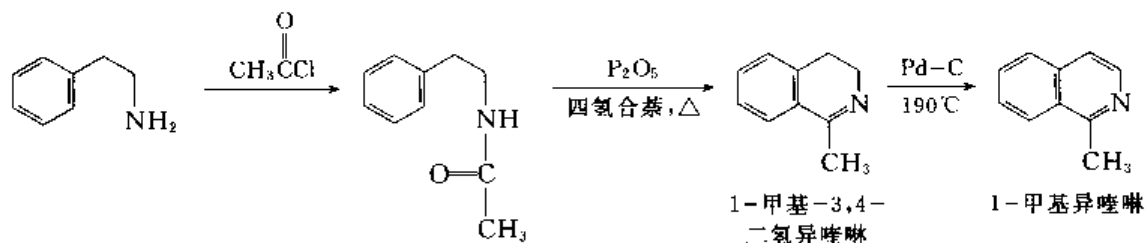
Combes(康布斯)合成法是合成喹啉的另一个方法,该法用芳胺与 1,3-二羰基化合物反应,首先得到高产率的 β -氨基烯酮,然后在浓硫酸作用下,羰基氧质子化,然后带正电性的羰基碳原子向氨基邻位苯环上碳原子进行亲电进攻,关环后,再失去水得到芳香性的喹啉:



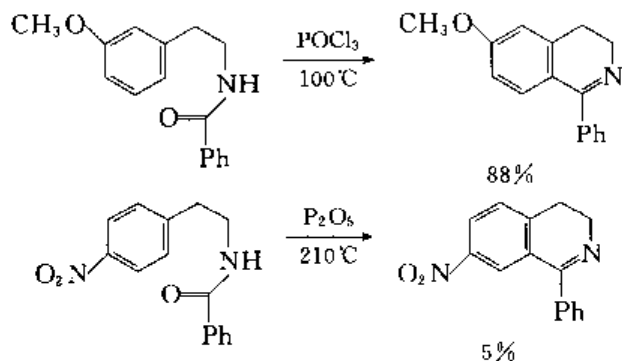
关环的位置与上法同。

3. Bischler-Napieralski 合成法

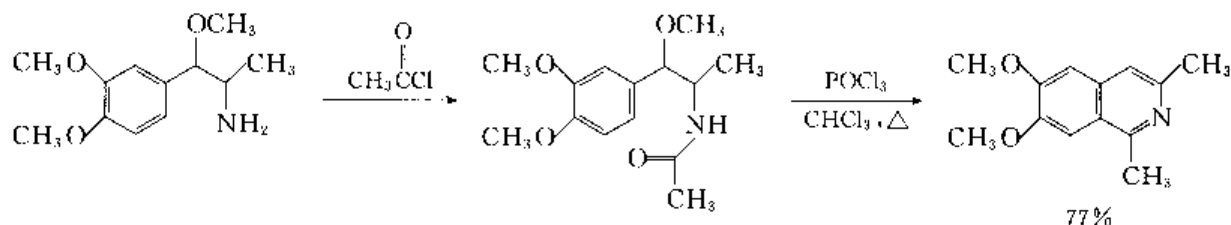
Bischler-Napieralski(毕歇尔-纳皮尔拉斯基)合成法是合成 1-取代异喹啉化合物最常用的方法,首先用苯乙胺与羧酸或酰氯形成酰胺,然后在失水剂如五氧化二磷、三氯氧磷或五氯化磷等作用下,失水关环,再脱氢得 1-取代异喹啉化合物:



关环一步是芳香亲电取代反应,环上有活化基团易进行反应,如活化基团在间位,进攻活化基团的邻位,得 6-取代异喹啉。环上如有钝化基团,反应不易进行。

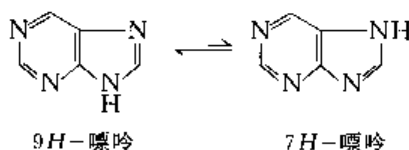


Pictet A-Gams A(皮克特-盖穆斯)改进了这个方法,用 β -甲氧基或 β -羟基苯乙胺衍生物进行反应,首先酰化,得到的酰胺在反应条件下失去甲醇或水,得不饱和酰胺,再关环,直接得到异喹啉的衍生物:

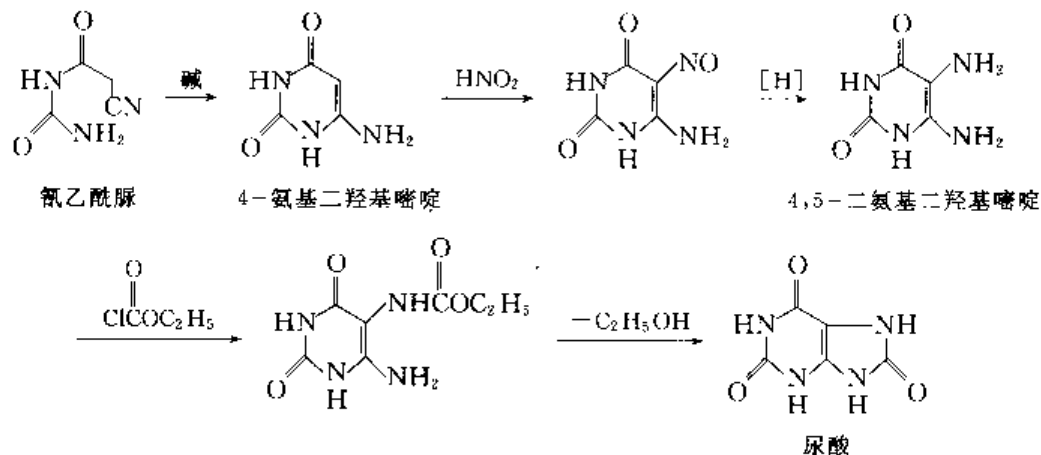


20. 19 嘌呤和嘌呤环系的合成

嘌呤环系可看作是由嘧啶和咪唑并合而成的并环体系,嘌呤是两个互变异构体形成的平衡体系,平衡主要在 $9H$ -嘌呤一边:

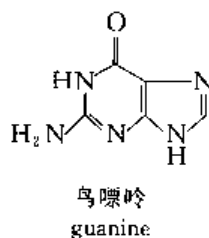
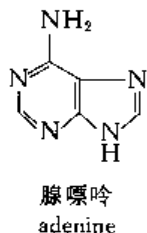


Traube(陶贝)合成法是合成嘌呤环系的重要方法。现以合成尿酸为例予以说明。

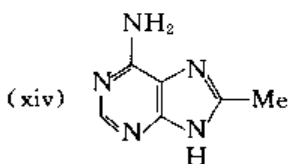
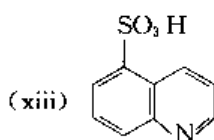
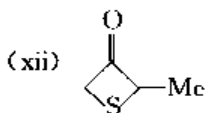
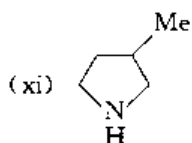
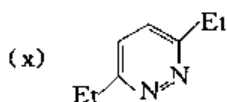
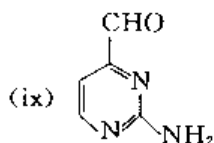
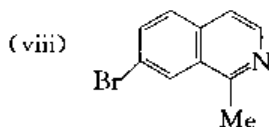
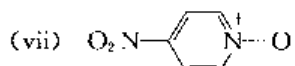
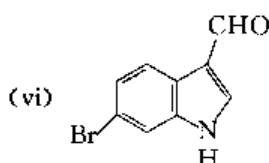
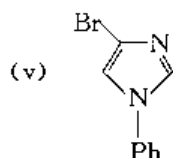
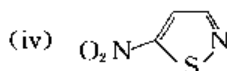
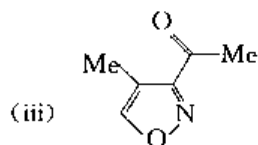
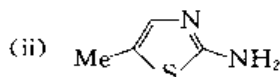
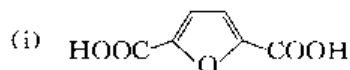


首先是用尿素和氰乙酸酯缩合,得氰乙酰胺,后者在碱的作用下,发生闭环作用,生成 4 -氨基二羟基嘧啶,然后亚硝基化、还原得到 $4,5$ -二氨基二羟基嘧啶,再和氯代甲酸乙酯缩合,产生相应的氨基甲酸酯,失去乙醇后变成尿酸:

核酸中存在两个重要的嘌呤环系化合物:腺嘌呤和鸟嘌呤。



命名下列化合物:



下列杂环化合物与所给的试剂发生一取代的反应, 请指出发生反应的位置, 并说明理由 (用极限式表示)。

(i) 呋喃与乙酸酐在三氯化铝作用下反应

(ii) 噻吩与硫酸反应

(iii) 吡啶与氨基钠反应

(iv) α -呋喃甲醇与 Cl_2 反应

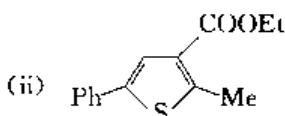
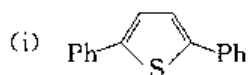
(v) N -氧化吡啶与溴的四氯化碳溶液反应

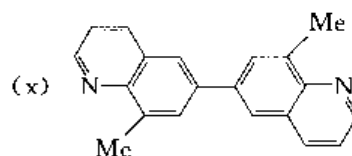
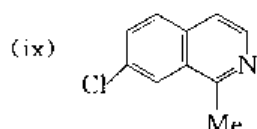
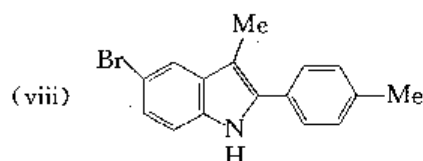
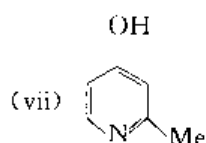
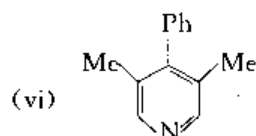
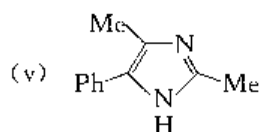
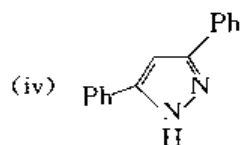
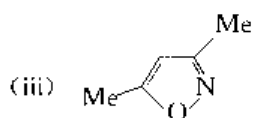
(vi) 咪唑与邻苯二甲酸酐反应

(vii) 异喹啉与硝酸和硫酸的混合酸反应

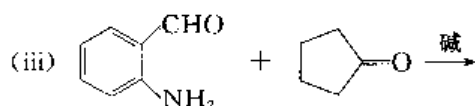
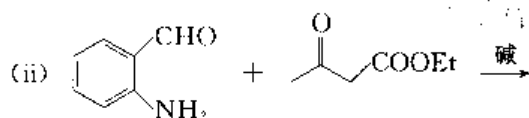
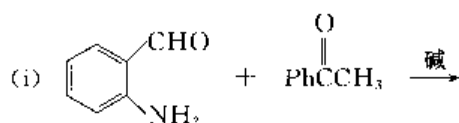
(viii) 吡咯与吡啶三氧化硫加合物反应

以脂肪族或苯型化合物为原料, 合成下列化合物:

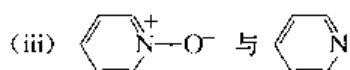
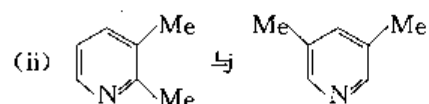
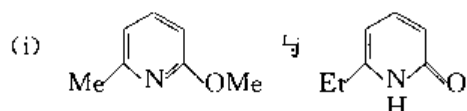




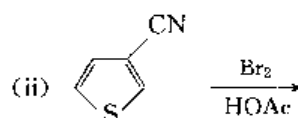
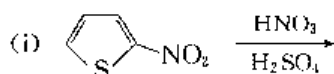
完成下列反应, 写出相应的反应机理。

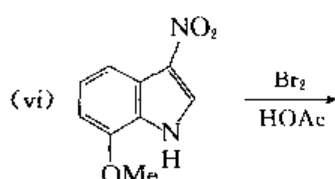
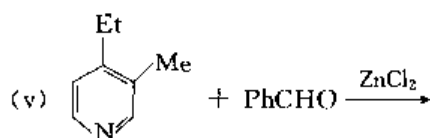
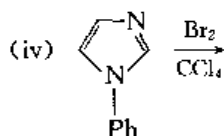
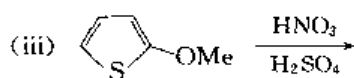


举例说明下列各组化合物在化学性质上的区别。

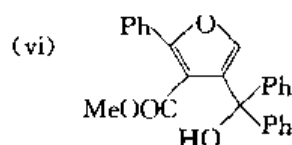
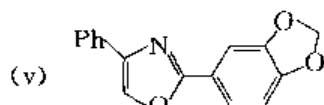
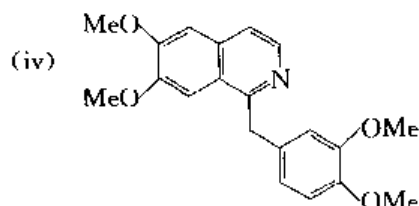
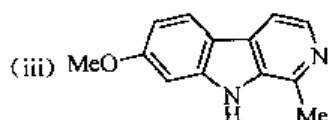
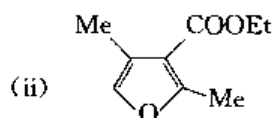
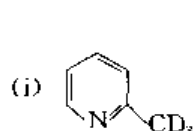


预测下列反应的主要产物:





选用合适的原料制备下列化合物：



基本概念和基本知识

杂环化合物、脂杂环化合物、芳杂环化合物、单杂环化合物、稠杂环化合物；基本杂环母核的名称(音译名和 IUPAC 的置换命名法)、编号、结构特征及物理性质的共性。

基本反应和重要反应机理

杂环化合物的碱性及杂原子的成盐反应；芳香亲电取代反应；反应活性的分析、反应类别和反应试剂的选择、反应机理和反应势能图的表述(在以前学习的基础上完成)、杂原子及取代基的定位效应；芳香亲核取代反应；反应活性的分析、反应类别和反应试剂的选择、反应机理和反应势能图的表述(在以前学习的基础上完成)、杂原子及取代基的定位效应；杂环 *N*-氧化物的形成、反应及规律；环加成和亲核加成；氧化反应和还原反应；侧链 α -氢的反应；反应类别和反应机理(在以前学习的基础上完成)。

重要合成方法

各种杂环母核的基本合成方法，如用农副产品制备呋喃、以氧化铝为催化剂，使吡咯、咪唑和噻吩的环系互变、Paal-Knorr 合成法、Knorr 合成法；Hantzsch 合成法；用 1,3-二羰基化合物反

应制取 1,2-唑;链中带有杂原子的 1,4-二羰基化合物制取 1,3-唑;用 1,4-二羰基化合物与胍(或取代的胍)缩合制取哒嗪环;用 1,3-二羰基化合物与尿素、硫脲、胍、脒缩合制备嘧啶环;由 α -氨基酮和醛自行缩合,或邻二胺与 1,2-二羰基化合物缩合制备吡嗪环;Fischer 吡啶合成法;Skraup 合成法;Combes 合成法;Bischler-Napieralski 合成法;Traube 合成法。

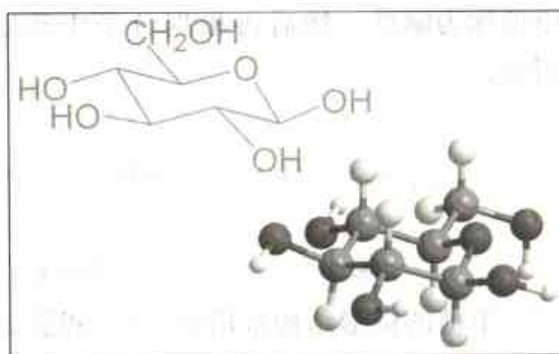
英汉对照词汇

- | | |
|---|--|
| adenine (腺嘌呤) | Hantzsch A (韩奇) |
| amidine (脒) | 1 <i>H</i> -azepine (1 <i>H</i> -氮杂莖) |
| ammoniation (氨化) | hemin (氯化血红素) |
| azetidine (乙丁啉) | hetero-atom (杂原子) |
| azetidin-2-one (β -丙内酰胺) | heterocycle compound (杂环化合物) |
| aziridine (乙丙啉) | hexahydropyridine (六氢吡啶) |
| azole (唑) | imidazole (咪唑) |
| barbiturale (巴比妥类药物) | imine <i>N</i> -oxide (亚胺 <i>N</i> -氧化物) |
| barbituric acid (巴比妥酸) | indole (吲哚) |
| benzofuran (苯并呋喃) | isocyanate (异氰酸酯) |
| benzothiophene (苯并噻吩) | isoquinoline (异喹啉) |
| Bischler A (毕歇尔) | isothiazole (异噻唑) |
| γ -butyrolactone(γ -丁内酯) | isoxazole (异噁唑) |
| caprolactam (己内酰胺) | Knorr L (诺尔) |
| Chain E (钱因) | luminal (鲁米那) |
| Chichibabin reaction (齐齐巴宾反应) | maleic anhydride (顺丁烯二酸酐) |
| chlorophyll (叶绿素) | 4(5)-methyl imidazole (4(5)-甲基咪唑) |
| <i>cis</i> -decahydroquinoline (顺十氢喹啉) | Napieralski B (纳皮尔拉斯基) |
| Combes A (康布斯) | oxazole (噁唑) |
| desulfuration (脱硫反应) | oxepine (氧杂莖) |
| diazine (二嗪) | oxetane (氧杂环丁烷) |
| ethylene oxide (氧化乙烯) | Paal C (帕尔) |
| ethylene sulphide (硫化乙烯) | penicillin (青霉素) |
| Fleming A (佛来明) | pentothal (喷妥撒) |
| Florey H W (佛洛瑞) | Pictet A (皮克特) |
| furan (呋喃) | porphyrin (卟啉) |
| fused heterocycle (稠杂环) | β -propiolactone (β -丙内酯) |
| Gams A (盖穆斯) | protonation (质子化反应) |
| guanidine (胍) | purine (嘌呤) |
| guanine (鸟嘌呤) | pyrazine (吡嗪) |

- pyrazole (吡唑)
pyridazine (吡嗪)
pyridine (吡啶)
pyridine *N*-oxide (吡啶 *N*-氧化物)
pyridinium salt (吡啶盐)
pyridoxine (维生素 B₆)
pyrimidine (嘧啶)
pyrrole (吡咯)
quinoline (喹啉)
Sheehan J C (席恩)
Skraup Z H (斯克劳普)
sulfadiazine (磺胺嘧啶 缩写 SD)
sulfonamide (磺胺药)
tetrahydrofuran (四氢呋喃)
tetrahydrothiophene (四氢噻吩)
tetrahydropyrrole (四氢吡咯)
tetramethylene sulfone (四亚甲基砜)
thiazole (噻唑)
thietane (噻丁环)
thiepine (硫杂萘)
thiophene (噻吩)
thiourea (硫脲)
trans-decahydroquinoline (反十氢喹啉)
Traube W (陶贝)
Veronal (佛罗那)
Williams R R (威廉斯)
Yure'v ru K (佑尔业夫)

第 21 章

单糖、寡糖和多糖



糖类(saccharide)化合物在自然界分布很广,与国民经济关系非常密切,如木材、棉花、大米、小麦、蔗糖和葡萄糖等均是糖类化合物,早年分析糖类化合物的分子式为 $\text{C}_n(\text{H}_2\text{O})_n$ 或 $\text{C}_n(\text{H}_2\text{O})_m$,如葡萄糖为 $\text{C}_6(\text{H}_2\text{O})_6$,蔗糖为 $\text{C}_{12}(\text{H}_2\text{O})_{11}$,即所含元素碳与水成某种比例,因此糖类化合物又称为碳水化合物(carbohydrate),后来发现有些糖类化合物的分子式中,并不表现出碳与水的比例,如鼠李糖分子式为 $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_5$ (是一个甲基戊糖),因此碳水化合物这个名称,即使从分子式的形式上讲也是不确切的。现在把多羟基的醛或酮或经简单水解能生成这类醛酮的化合物称为糖。

糖类化合物一般分为三类:

(1) 单糖(monosaccharide)及其衍生物 所谓单糖,即不能再被简单地水解成为更小的糖分子的糖类。

(2) 寡糖(oligosaccharide) 也称低聚糖,一般可看作是由两个到十个左右的单糖失水而成的糖类。如蔗糖是一个寡糖(双糖),水解后,得到一分子葡萄糖和一分子果糖。

(3) 多糖(polysaccharide) 多糖可以看作是十个以上甚至几百、几千个单糖失水而成的糖类。如淀粉水解,得到几百或几千个葡萄糖分子。

前两类糖都具有结晶形,习惯上称糖(sugar),溶于水,具有甜味,第三类糖绝大多数不溶于水,个别悬浮于水,成为胶体溶液,它们都是无甜味的物质。

本章主要学习单糖,对寡糖和多糖只作简单介绍。

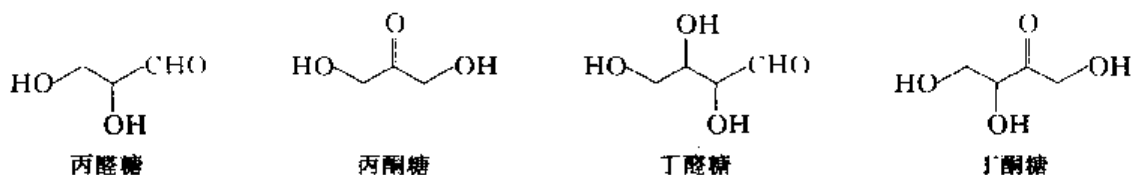
(一) 单糖

21.1 单糖的结构和命名

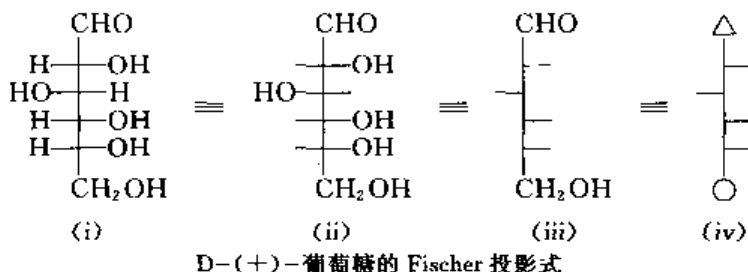
21.1.1 单糖的分类、链式结构和命名

单糖可以分为醛糖(aldose)和酮糖(ketose)两大类,含有醛基的单糖称为醛糖,含有酮基的

单糖称为酮糖。然后再根据分子中碳原子数目分别称为丙醛糖、丙酮糖、丁醛糖、丁酮糖等。例如：

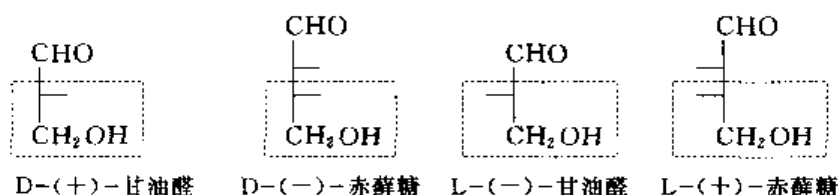


单糖的链形结构常用 Fischer 投影式来表示。下面以 D-(+)-葡萄糖为例来予以说明。

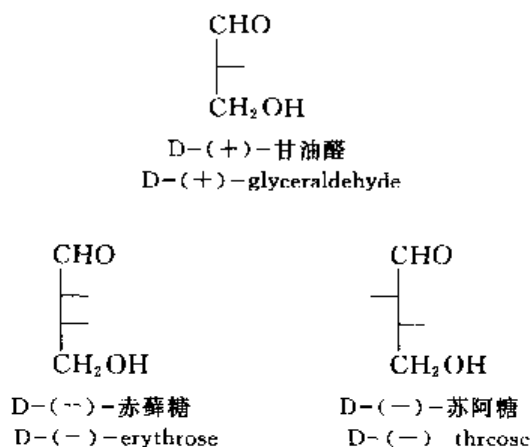


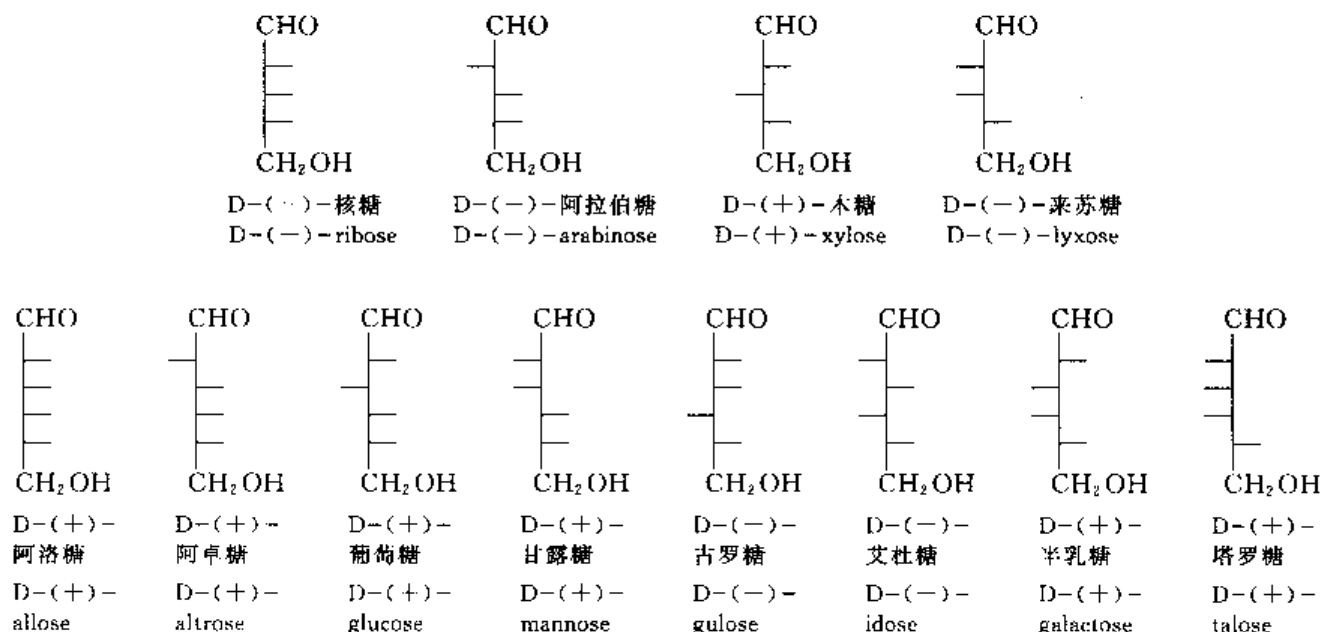
用 Fischer 投影式表示时规定：糖中的羰基必须位于投影式的上端，碳原子的编号从靠近羰基的一端开始。如上面的式(i)；为了书写方便，也可以将手性碳上的氢省去，如式(ii)；更方便的方法是将手性碳上的羟基、氢及碳氢键均省去，如式(iii)。若将(iii)中的醛基用 \triangle 表示，羟甲基用 \bigcirc 表示，则得到式(iv)，这是最简单的写法。上面所述的四种表示方法中，(iii)式是应用最广的。

单糖可以分为 D 型系列和 L 型系列。两个系列的划分是以甘油醛(glyceraldehyde)的结构作为比较标准，并根据 Fischer 投影式中最下面的一个不对称碳原子的构型决定的。若该手性碳原子的构型与 D-甘油醛的结构相同，则属于 D 系列。若与 L-甘油醛的结构相同，则属于 L 系列。例如：



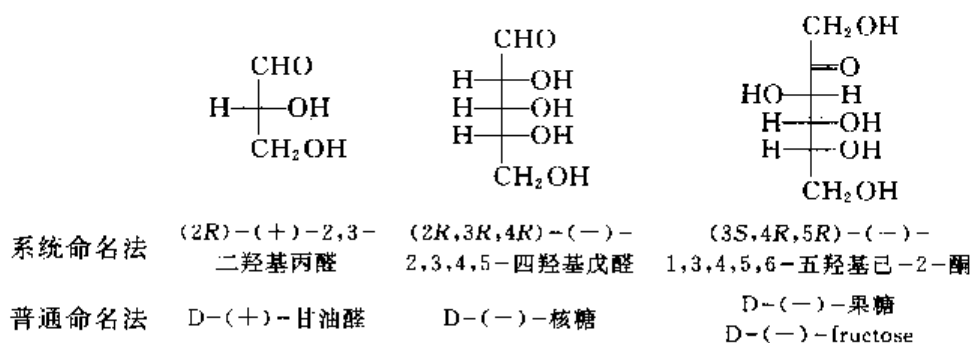
下面列出了 3~6 个碳原子的 D 型系列的醛式单糖及其普通名称。





写出 L-(+)-赤藓糖、L-(+)-核糖、L-(+)-阿拉伯糖、L-(-)-葡萄糖、L-(-)-甘露糖和 L-(-)-半乳糖的 Fischer 投影式。

单糖可以按系统命名法来命名,但由于单糖分子中常有多手性碳原子,立体异构体很多,为方便起见,普遍以它的来源来命名。糖的旋光方向是由实验测知的,右旋为“+”,左旋为“-”。例如:



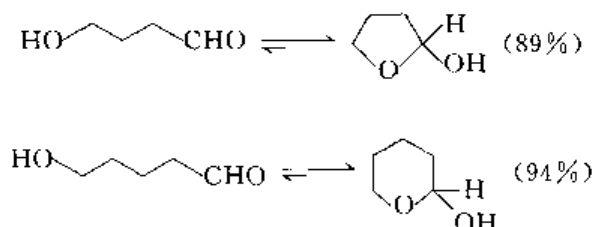
21.1.2 葡萄糖的变旋现象、某些性质及环形结构

一个有旋光的化合物,放入溶液中,它的旋光度逐渐变化,最后达到一个稳定的平衡值,这种现象称为变旋现象(mutamerism)。

D-葡萄糖在水溶液中就具有这种特殊的变旋现象,从水溶液中结晶出来的 D-葡萄糖(无结

晶水), 其熔点为 146°C , 用它新制的 D-葡萄糖水溶液其比旋光度开始为 $+112^{\circ}$, 经放置后, 比旋光度逐渐下降, 直到恒定的平衡值 $[\alpha]_{\text{D}} + 52.7^{\circ}$, 如将此溶液浓缩又得到 D-葡萄糖晶体, 仍具有原来的熔点; 如用此 D-葡萄糖晶体的浓的水溶液在 110°C 结晶, 或在醋酸中结晶, 则得到另一种 D-葡萄糖, 其熔点 $148\sim 150^{\circ}\text{C}$, 它在水中的比旋光度开始为 $+18.7^{\circ}$, 经放置后, 比旋光度逐渐上升, 最后同样也得到恒定的平衡值 $[\alpha]_{\text{D}} + 52.7^{\circ}$ 。此外, 它还具有下述特性: (i) 葡萄糖具有一个醛基, 但它只能与一分子醇形成缩醛。(ii) 葡萄糖不和 NaHSO_3 反应, 不能形成醛基与 NaHSO_3 的加成物。(iii) 葡萄糖在 IR 中没有羰基的伸缩振动, 在 $^1\text{H NMR}$ 中也没有醛基质子的吸收峰。用葡萄糖的链式结构无法解释上述各种特性。

实验证明: 羟基醛、羟基酮当其可以形成五元或六元环状半缩醛、半缩酮时, 在成环和开链的平衡中通常都有利于成环。例如:



这些实验现象给了人们很好的启迪。葡萄糖分子中既含有醛基, 又含有羟基, 而且具有形成五元或六元环状半缩醛的结构条件, 因此, 人们提出了葡萄糖是一个链式结构和环状结构的平衡体。现在已经清楚, 在葡萄糖的平衡体系中, 各种结构及所占的百分含量如图 21-1 所示:

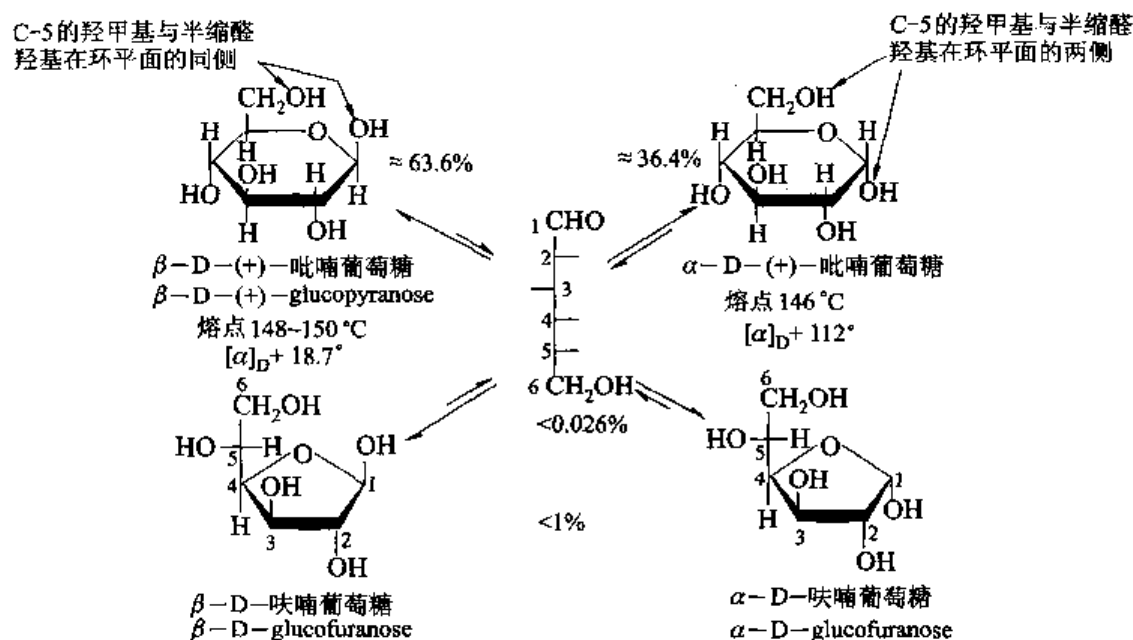


图 21-1 葡萄糖在水溶液中的异构现象

从图 21-1 可以清楚看出,葡萄糖的醛基既可以与 C-4 上的羟基形成半缩醛,也可以与 C-5 上的羟基形成半缩醛,前者形成五元含氧杂环称为呋喃糖(furanose),后者形成六元含氧杂环称为吡喃糖(pyranose)。因为它们分别含有呋喃和吡喃环系。在图中还可以看出,由链形结构转变成半缩醛结构时,原醛基的碳变成了手性碳,这个手性碳原子上的半缩醛羟基可以有两种空间取向,因此有两种异构体,分别称为 α -异构体和 β -异构体。 α -与 β -的区别在半缩醛羟基的方位,半缩醛羟基与 C-5 的羟甲基在环平面同一侧为 β -异构体,不在环平面同一侧为 α -异构体。

糖的环形结构的提出为糖的变旋现象和某些性质作出了很好的说明:

(1) 变旋现象 D-葡萄糖形成的平衡是在一定条件下建立起来的动态平衡。若将某种存在形式的葡萄糖放入水中,环状的 α -与 β -异构体之间可以通过链形葡萄糖互相转变,呋喃糖与吡喃糖之间也可以通过链形葡萄糖互相转变。在未达平衡前,各种形式的糖的浓度在不断的变化过程中,所以旋光也在不断变化,直至达到平衡时,旋光值才恒定。这就是糖具有变旋现象的原因。达到平衡后,各种形式的葡萄糖的浓度为:吡喃糖 $>99\%$,其中 α -D-(+)-吡喃糖占 36.4% , β -D-(+)-吡喃葡萄糖占 63.6% (因为 α -和 β -吡喃糖都有结晶,且旋光值已知,从平衡旋光度可计算其比值);呋喃糖 $<1\%$,由于呋喃糖未得到结晶,因此没有比旋光度;链形葡萄糖 $<0.0026\%$ 。糖的变旋现象是糖中普遍存在的现象,用糖的环状结构和链状结构在溶液中会达成动态平衡很好地解释了糖的这一现象。

(2) 只与一分子醇形成缩醛 醛可以与二分子醇在酸如盐酸的作用下形成缩醛,但糖的醛基已与分子内的一个羟基形成了环状半缩醛结构,所以只能与一分子醇形成缩醛,称为糖苷(glycoside)。由于环状半缩醛结构有 α -与 β -两种异构体,故糖苷也有相应的异构体,如 D-葡萄糖与甲醇反应可生成甲基- α -D-(+)-吡喃葡萄糖苷和甲基- β -D-(-)-吡喃葡萄糖苷(参见 21.8)。糖苷的性质与缩醛类似,糖苷键在碱中稳定,在酸中水解,又产生糖。形成糖苷也是糖的普遍现象。

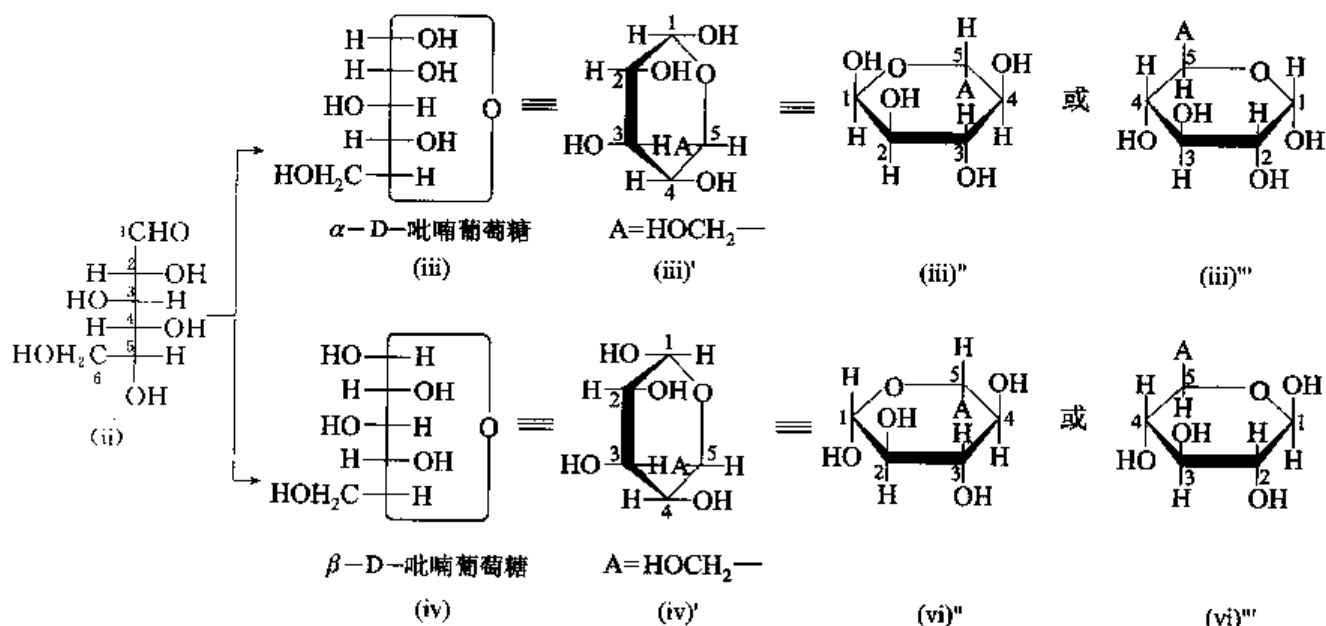
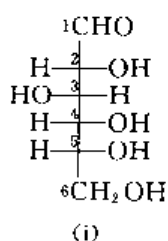
(3) 葡萄糖不和 NaHSO_3 反应,不能形成醛基与 NaHSO_3 的加成物,这是因为葡萄糖主要以环状结构的形式存在,链形醛式结构在溶液中的浓度很低,因此对 NaHSO_3 反应不灵敏。

(4) 单糖在 IR 中没有羰基的伸缩振动,在 NMR 中也没有醛基质子的吸收,这同样是因为糖的链形结构浓度太低,以至仪器检测不到。

(5) 葡萄糖能与 Fehling 试剂、Tollens 试剂、 H_2NOH 、 HCN 、 $\text{Br}_2-\text{H}_2\text{O}$ 等发生反应,这些反应是由葡萄糖的环状半缩醛结构通过平衡转移为链形醛式结构来完成的,由此可以看到,葡萄糖分子虽然以环状结构为主,而在溶液中(或在生物体内)很多化学行为是通过链形结构进行的。链形结构尽管含量很小,但在理论上及合成上十分重要。本章内很多反应,为了方便仍用链形结构来表示,但须了解,链形结构是由环状结构通过平衡移动转化过来的。

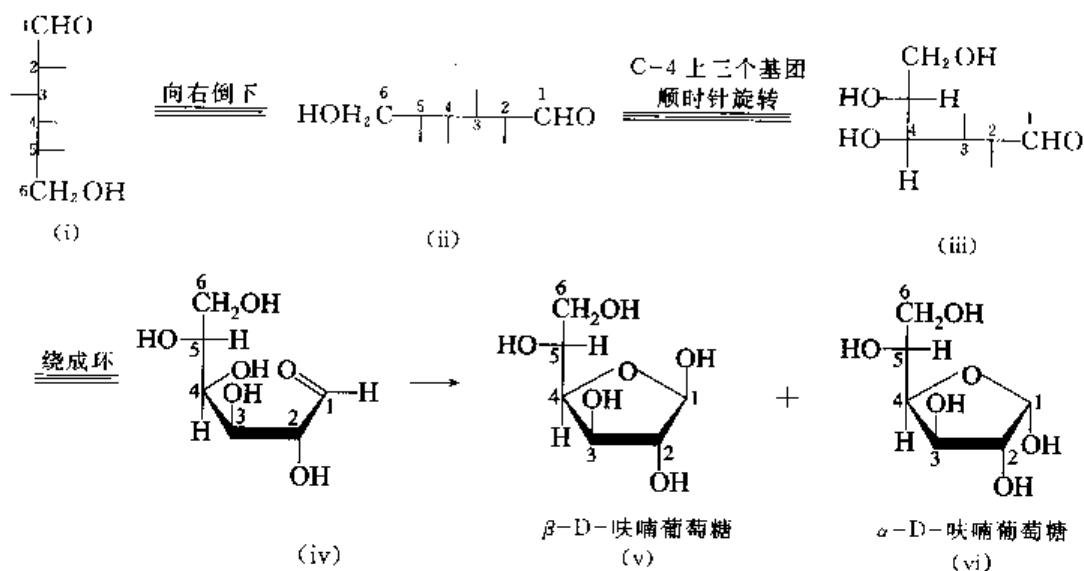
既然葡萄糖主要是以环形结构的形式存在的,那么如何从链形结构改写成环形结构呢?可以通过下面两条途径来顺利完成这种改写。

途径一:



首先将(i)中的 C-5 上的三个基团按顺时针方向转动至羟基处于竖线方向(ii), 然后醛基与 C-5 的羟基形成半缩醛产生 α-D-吡喃葡萄糖(iii)和 β-D-吡喃葡萄糖(iv)两种异构体, 将(iii)画成 Haworth 透视式成(iii)', (iii)'向左侧转 90°为(iii)'', 向右侧转 90°为(iii)'''。(iv)的处理方法同(iii)。

途径二, 如下图所示:

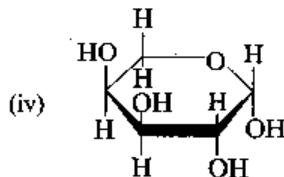
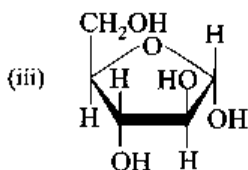
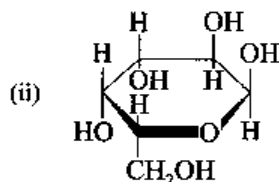
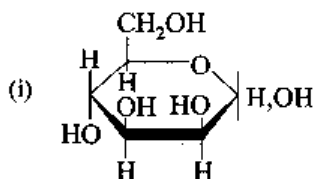


首先将(i)式向右侧倒下成(ii)(注意:(ii)不是 Fischer 投影式),然后将(ii)中 C-4 上的氢、羟基和 C-5、C-6 组成的基团按顺时针方向旋转成(iii), (iii)的两端向里绕成环形成(iv), (iv)中的醛基与 C-4 的羟基形成半缩醛产生 β -D-呋喃葡萄糖(v)和 α -D-呋喃葡萄糖(vi)。其它糖也可以通过上述两种途径由链形结构改写为环形结构。

写出下列化合物的 Haworth 透视结构式:

- | | |
|---|--|
| (i) β -D-吡喃半乳糖的 C ₂ 差向异构体 | (ii) β -L-吡喃葡萄糖的对映体 |
| (iii) α -D-呋喃甘露糖的 C ₂ 差向异构体 | (iv) α -D-吡喃木糖的对映体 |
| (v) α -L-呋喃阿拉伯糖的端基差向异构体 | (vi) β -D-呋喃核糖的 C ₃ 差向异构体 |
| (vii) β -L-呋喃米苏糖的端基差向异构体 | (viii) α -D-呋喃赤藓糖的 C ₃ 差向异构体 |

将下列各 Haworth 透视结构式改写成链形的 Fischer 投影式并命名。



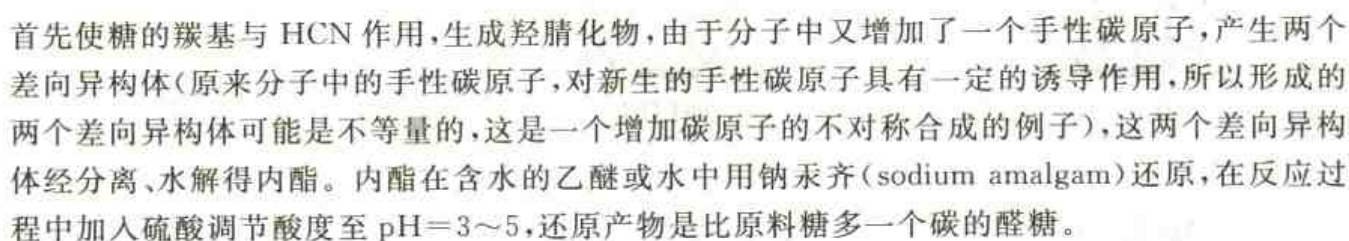
写出 D-果糖的 Fischer 投影式, α -D-(+)-吡喃果糖、 β -D-(+)-吡喃果糖、 α -D-(-)-呋喃果糖、 β -D-(-)-呋喃果糖的 Haworth 透视式。

单糖的反应

糖是多羟基的醛或多羟基的酮,所以糖具有醛、酮、醇的共性。例如,糖中每一个有羟基的地方都能发生成酯反应等,关于这方面的反应请参见相关章节。此外糖还具有有一些特殊的性质。本章只介绍与糖的合成及鉴别有关的性质。

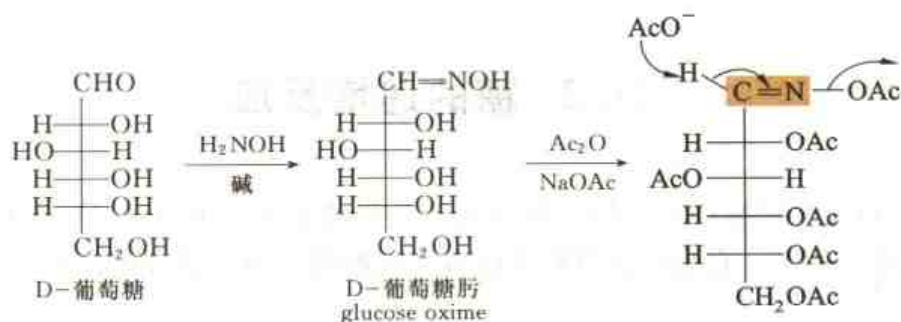
21.2 糖的递增反应

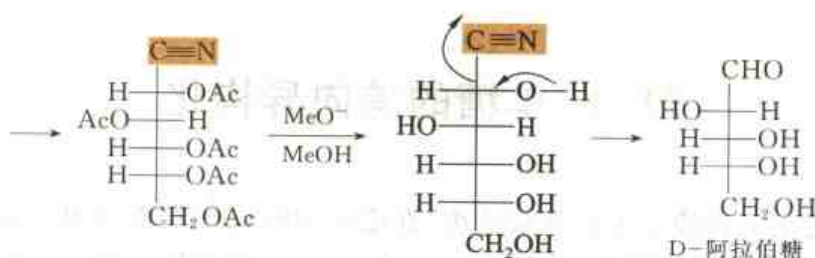
糖的递增反应是指使糖的碳链增长的反应。常用的方法是 Kiliani H(克利安尼)氰化增碳法,具体的反应路线如下。它是由低级糖合成高一级糖的一种方法,既可用于合成,也可用于糖的结构测定。



21.3.1 Wohl 递降法

糖与羟氨反应,形成糖肟,然后在醋酸酐作用下乙酰化,再失去一分子醋酸成五乙酰的腈化物,在甲醇钠的甲醇溶液中,发生酯交换反应,同时发生羰基与氰化氢加成的逆反应,丢掉氰化氢,形成减少一个碳原子的醛糖,此法称为 Wohl(佛尔)递降法。举例如下:

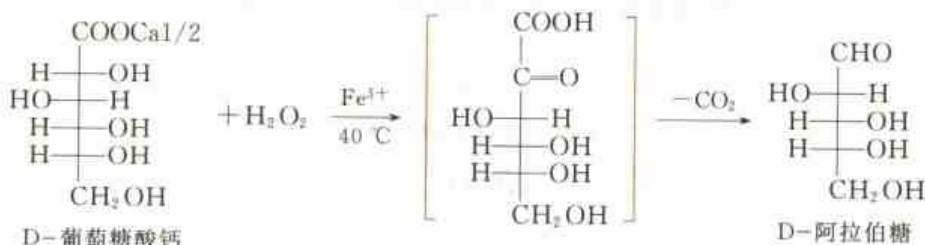




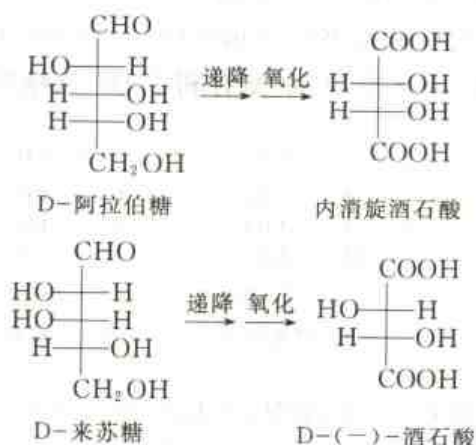
D-甘露糖递降也得 D-阿拉伯糖。

21.3.2 Ruff 递降法

用糖酸钙盐在 Ruff 试剂 $[\text{Fe}(\text{OAc})_3]$ 或 FeCl_3 等作用下,通过过氧化氢的氧化,得到一个不稳定的 α -羧基酸,失去二氧化碳,得到低一级的醛糖:此法称为 Ruff(芦福)递降法



如用 D-阿拉伯糖递降后氧化得内消旋酒石酸, D-来苏糖递降后得 D-(+)-酒石酸, 由此可推知此两糖的 C-3、C-4 构型:

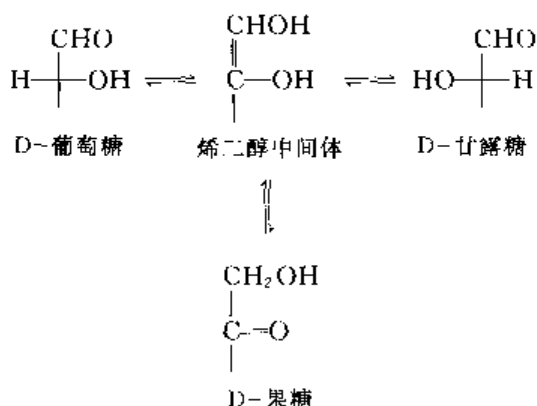


习题 21-5 完成下列转换:

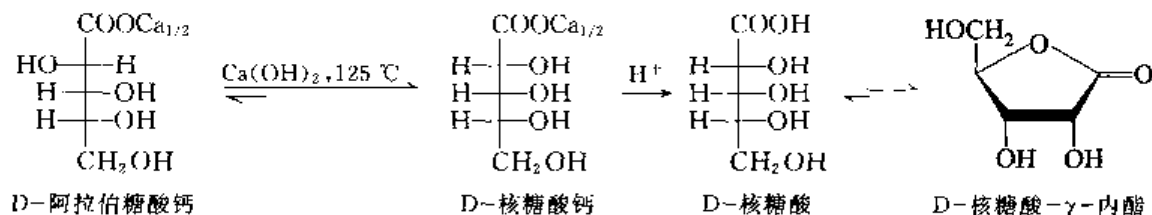
- (i) 由 D-(+)-甘露糖转变为 D-(-)-赤藓糖
- (ii) 由 D-(+)-塔罗糖转变为 D-(-)-苏阿糖
- (iii) 由 D-(-)-阿拉伯糖转变为 D-(+)-葡萄糖
- (iv) 由 D-(+)-木糖转变为 D-(-)-艾杜糖

21.4 单糖的差向异构化

糖分子中羰基旁的 α 碳原子上的氢很活泼,在吡啶、喹啉、三级胺或其它碱性条件下易发生差向异构化,其过程是经过链形结构的烯醇化(enolization),形成烯二醇中间体进行的。如 D-葡萄糖发生差向异构化,除得回 D-葡萄糖外,还有 D-甘露糖。D-葡萄糖及 D-甘露糖互为 C-2 差向异构体(emimer)。此外,D-葡萄糖与 D-甘露糖可通过互变异构转变为 D-果糖(不称差向异构化),因为这三个糖的 C-3, C-4, C-5 构型是相同的:



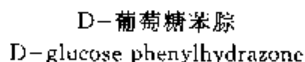
醛糖的醛基氧化成羧基后的生成物称为糖酸(almonic acid)。糖酸也能在类似条件下发生差向异构化,如 D-阿拉伯糖酸钙(calcium D-arabate)与 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 一起加热,或游离酸在水-吡啶溶液中加热,可部分地转化为 D-核糖酸钙(calcium D-ribonate),由于分子中手性碳原子的诱导作用,平衡会倾向于某一异构体,下述反应,平衡有利于 D-核糖酸钙:



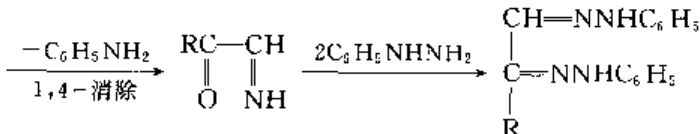
D-核糖酸钙酸化后形成 D-核糖酸- γ -内酯(D-ribotide- γ -lactone),然后还原得 D-核糖,这是合成 D-核糖的一个方法,D-阿拉伯糖可由 D-葡萄糖降解得到。

21.5 形成糖脎

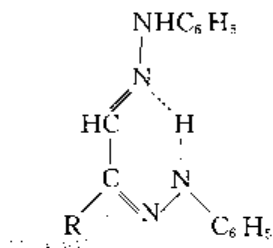
在早年研究糖时遇到的最大困难是糖很难结晶,成为浆状物质。Fischer 用氨基脲、苯肼等试剂与糖缩合,形成结晶化合物,便于提纯,再分解得回纯的糖,其中最重要的是苯肼与糖的衍生物——糖脎(osazone):



生 1,4-消除,形成亚氨基酮,然后再与二分子苯胼反应成脎:



苯肼只与糖的 C-1 及 C-2 反应成脎, 由于氢键, 脎形成较为稳定的六元环状结构:



如脘进一步与苯肼发生反应,就需破坏此稳定的结构,故糖的其它碳原子不再进一步发生上述反应。

糖脎为黄色结晶,不同糖的脎结晶形状不同,熔点不同,生成时间不同,因此可以用于鉴别糖,这个反应,在早年 Fischer 研究糖的构型时起着关键性的作用,因此在糖化学中占有特殊重要的位置。如 D-葡萄糖、D-果糖、D-甘露糖由于 C-3, C-4, C-5 构型相同,因此形成相同的脎,如果已知 D-葡萄糖的构型,那么其它两个糖的构型可以推断出来。

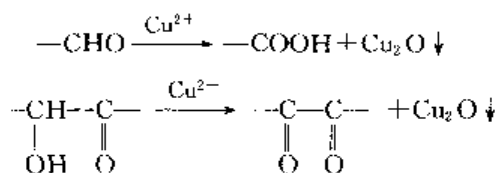
写出 D-甘露糖与苯肼成脎反应的详细过程。

在 D-己醛糖中,哪个可以与半乳糖形成相同的脎?

21.6 单糖的氧化

21.6.1 用 Fehling 试剂、Tollens 试剂和 Benedict 试剂氧化

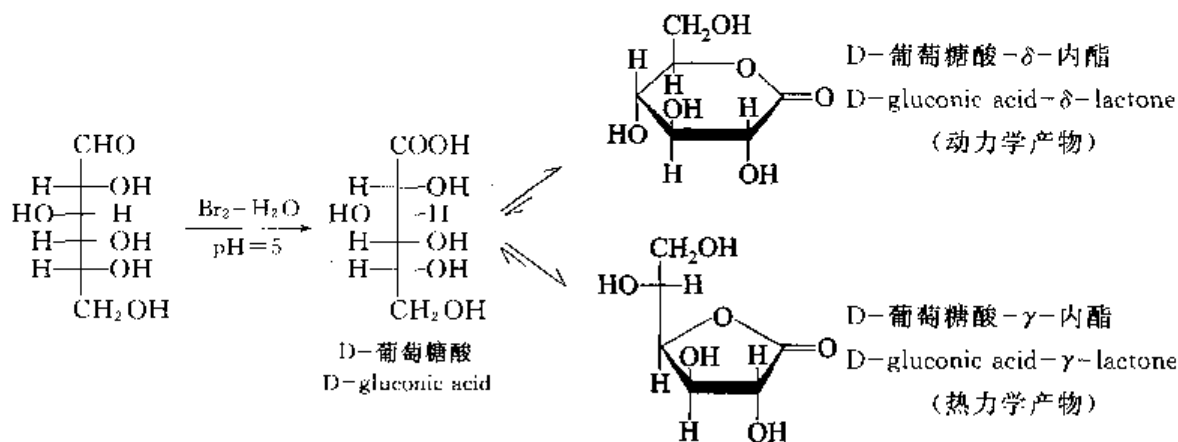
Fehling 试剂和 Tollens 试剂,以及由柠檬酸、硫酸铜与碳酸钠配制的 Benedict(本尼迪特)试剂,均可将醛糖氧化为糖酸。以上试剂也能使酮糖中 α -羟基酮的 α 活泼羟基氧化为 α -二酮:



Fehling 试剂或 Benedict 试剂常与醛糖及酮糖反应产生氧化亚铜红色沉淀,即试剂本身被还原。所以凡能与上述试剂发生反应的糖称为还原糖(reducing sugar),凡不能与上述试剂发生反应的糖称为非还原糖(non reducing sugar),糖苷不能发生上述反应。上述试剂可用于鉴定。

21.6.2 用溴水氧化——形成糖酸

在实验室中常用溴水在 $\text{pH}=5$ 左右使醛糖氧化为糖酸:

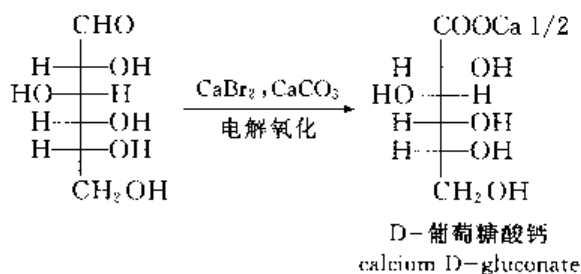


氧化后首先形成 δ -内酯,在酸存在下加热则异构化为较稳定的 γ -内酯。

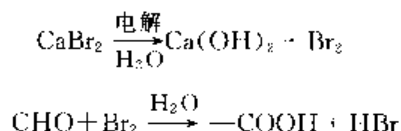
酮糖不能发生上述反应。

21.6.3 电解氧化

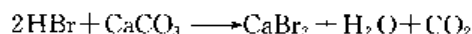
在工业上常用电解氧化使醛糖形成糖酸:



首先溴化钙电解形成氢氧化钙与溴,溴氧化醛糖为糖酸:



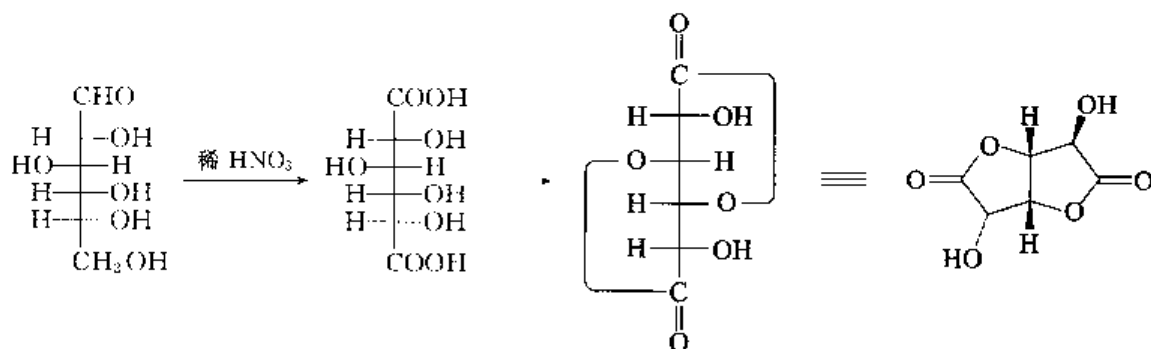
反应产生的溴化氢可与碳酸钙反应,再生成溴化钙,因此只要少量溴化钙,就可使反应进行:



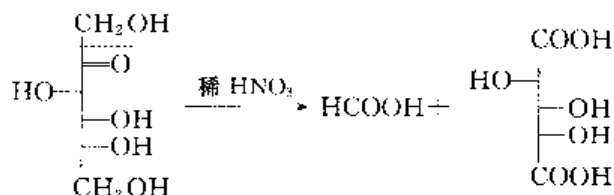
D-葡萄糖酸钙,即钙片,有营养价值,婴儿、孕妇、老人常吃,特别是婴儿,缺钙就得软骨病,钙片可提供钙离子,但必须与维生素 D 合用(或晒太阳使体内某些物质转化为维生素 D),将钙离子带到骨中,否则不起作用。

21.6.4 用硝酸氧化

醛糖用稀硝酸氧化,醛基和羟甲基均被氧化成羧基,形成糖二酸(alдарic acid)。葡萄糖二酸很容易形成双内酯。



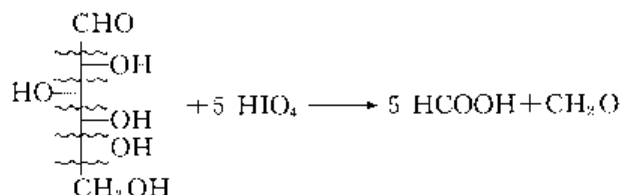
果糖用稀硝酸氧化时,将会导致 C(1)—C(2) 之间的键断裂。



若用浓硝酸氧化醛糖、酮糖,二级醇也能被氧化,最后导致 C—C 键断裂。

21.6.5 用高碘酸氧化

醛糖和酮糖用高碘酸氧化时,邻二醇型、 α -羟基醛和 α -羟基酮结构的碳碳键均会断裂,每破坏一根碳碳键需消耗 1 mol 高碘酸,反应是定量的。例如:



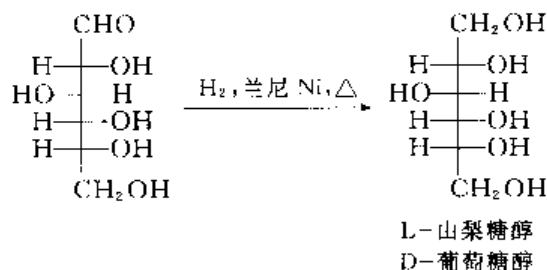
该反应在测定糖的结构时很有用。

分别写出 D-核糖、D-果糖与下列氧化剂反应的反应方程式:

(i) Fehling 试剂 (ii) 溴水 (iii) 稀硝酸 (iv) 浓硝酸 (v) 高碘酸

21.7 单糖的还原

单糖可以用催化氢化及硼氢化钠还原为相应的多元醇,产物称为糖醇(alcohol)。在实验室中常用硼氢化钠,在工业上常用镍为催化剂加氢,一个重要的应用是 D-葡萄糖还原为 D-葡萄糖醇(D-glucitol)(旧名),现在称 L-山梨糖醇,主要用于合成维生素 C,在工业上大量生产:



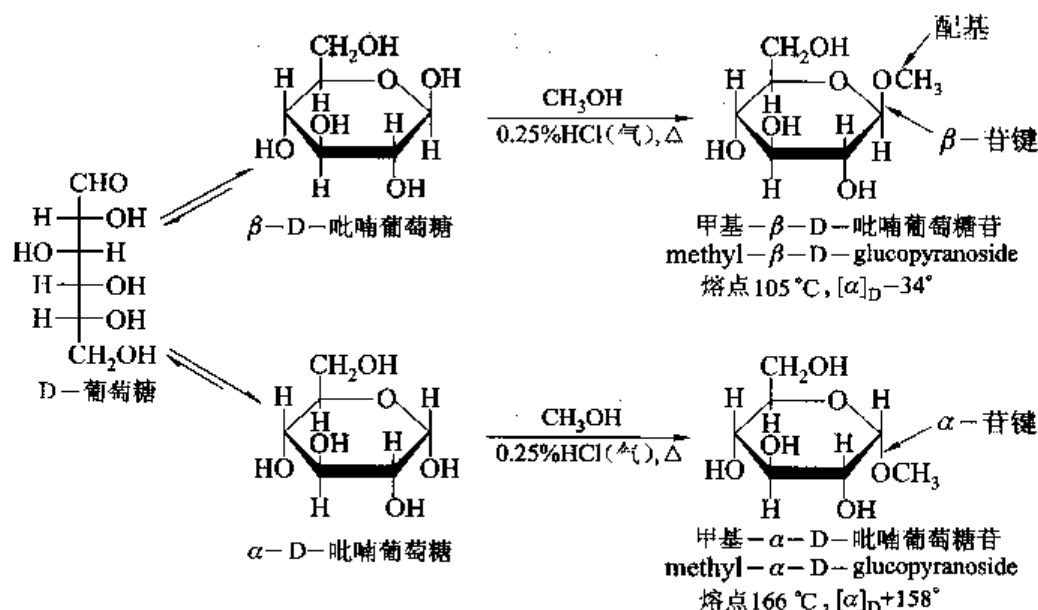
此外用钠汞齐在 $\text{pH}=3\sim 5$ 还原内酯为醛糖(参看 21.2),在乙醇中还原内酯为二醇。

21.8 形成糖苷

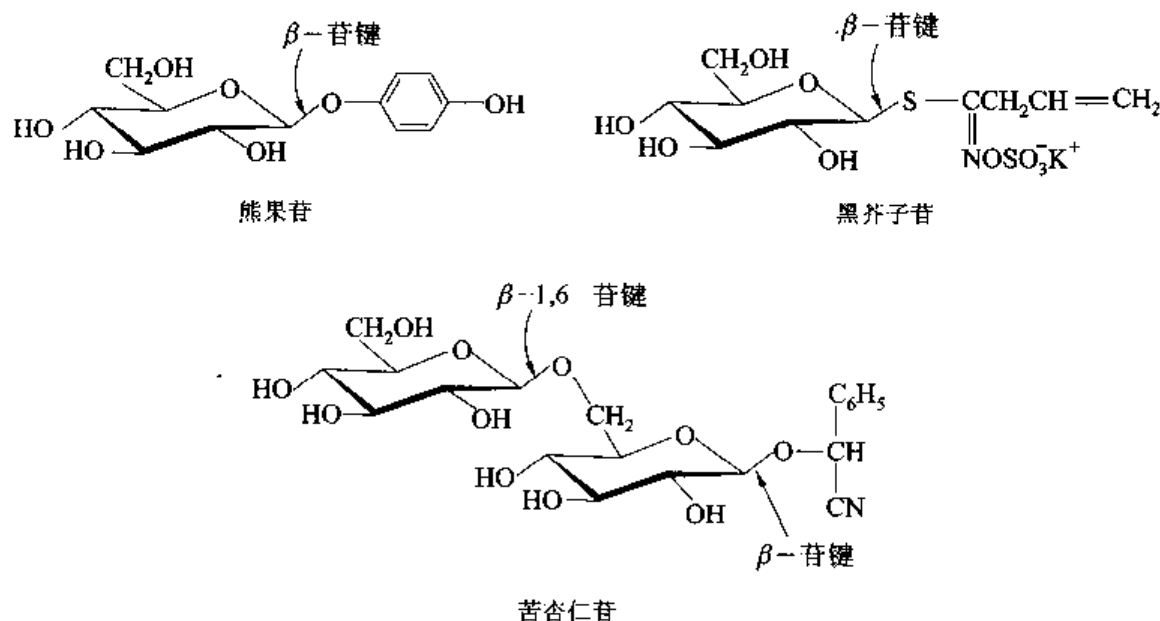
环状糖的半缩醛羟基能与另一分子化合物中的羟基、氨基或硫羟基等失水,生成的失水产物称为糖苷(glucoside),也称为配糖体。

一个糖苷可分为两部分,一部分是糖的残基(糖去掉半缩醛羟基),另一部分是配基(非糖部分),配基部分可以是很简单的,也可以是很复杂的。糖苷的化学名称是用构成此分子的糖的名称后面加苷字(英文名称可将相应糖名词尾“ose”中的“e”改为“ide”),并将配基的名称及其所连

接碳的构型 α 或 β 写在糖的名称之前,如前面曾讨论过的葡萄糖与甲醇形成的糖苷(是人工合成的最简单的一种配糖体),称为甲基- α -D-吡喃葡萄糖苷,糖的残基与配基所连接的键称为苷键(glucosidic bond),用构型为 α 的半缩醛羟基与配基形成的键,称 α -苷键,用构型为 β 的半缩醛羟基与配基形成的键,称 β -苷键,可用阿拉伯数字表示苷键所连接的两个糖的碳原子。例如:



自然界中存在许多配糖体,很多是根据来源来命名的。例如:



苦杏仁苷中糖的部分是一分子葡萄糖 C-1 的 β -半缩醛羟基与另一分子葡萄糖 C-6 的羟基失水相结合,后者再以 C-1 上的 β -半缩醛羟基与苦杏仁腈($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{OH})\text{CN}$)失水相结合。

自然界中的许多配糖体,一般显左旋性,不容易结晶,由于糖易溶于水,所以配糖体也往往溶于水。从结构上讲,它们是缩醛,经水解能分解为糖和配基。

写出 D-呋喃葡萄糖在 HCl(气)作用下与一分子乙醇形成乙基- α' -D-呋喃葡萄糖苷及乙基- β -D-呋喃葡萄糖苷的反应机理。

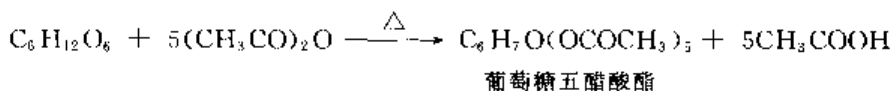
葡萄糖结构的测定

葡萄糖结构的测定是 Fischer 进行糖结构研究时完成的,历时 7 年(1884—1891 年),当时碳的四面体理论仅提出 12 年,他完全运用化学方法与逻辑推理,测定了糖的结构,这对糖化学是一重要的贡献,因此 1902 年 Fischer 因在研究糖和嘌呤衍生物的合成方面作出了杰出贡献而获诺贝尔化学奖。下面简单介绍他在测定葡萄糖结构时做的工作。

21.9 葡萄糖碳架的测定

葡萄糖的碳架结构,是从下列几个反应推断出来的:

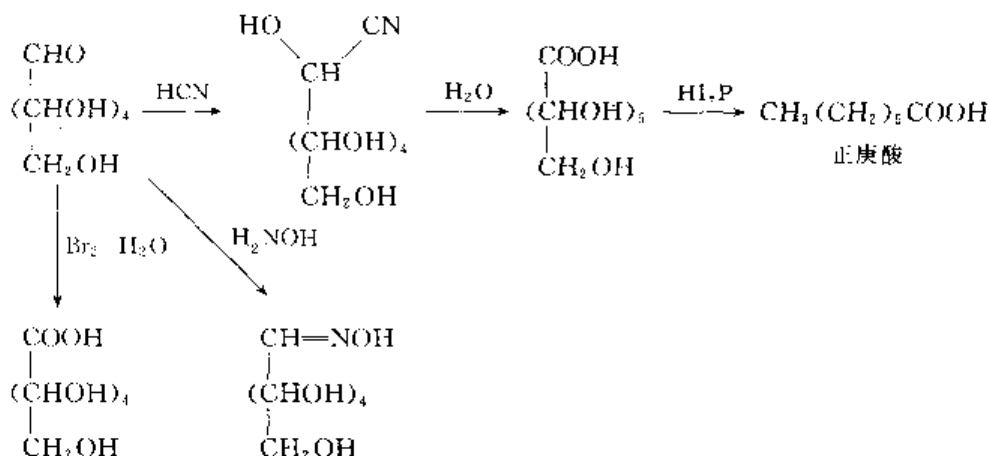
(1) 葡萄糖与醋酸酐一起加热,形成结晶的五醋酸酯,说明分子中只有五个羟基,根据同一碳上有两个或两个以上羟基的化合物是不稳定的,因此这五个羟基必定是分别与五个碳原子相连:



(2) 葡萄糖与 H_2NOH 或 HCN 反应,形成一元肟或一元 α -羟基腈,说明分子中只有一个羰基。

(3) 葡萄糖用 $\text{Br}_2-\text{H}_2\text{O}$ 氧化,得到一个羧酸,说明分子中所含的羰基是醛基。

(4) 将(2)中所得的 α -羟基腈水解,再用强烈的还原剂(HI, P)还原,得到正庚酸。说明碳架无支链。上述几个反应表示如下:

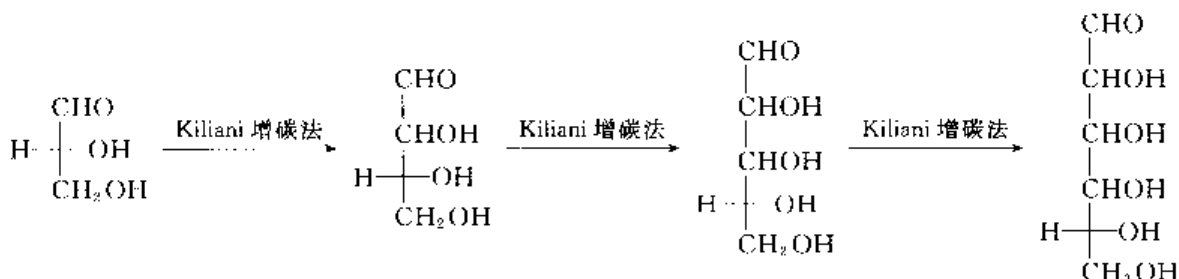


根据以上结果可以推断:葡萄糖的六个碳原子形成直链,链端有一个醛基,其它五个碳上各有一个羟基,这是一个链形的醛式碳架结构。

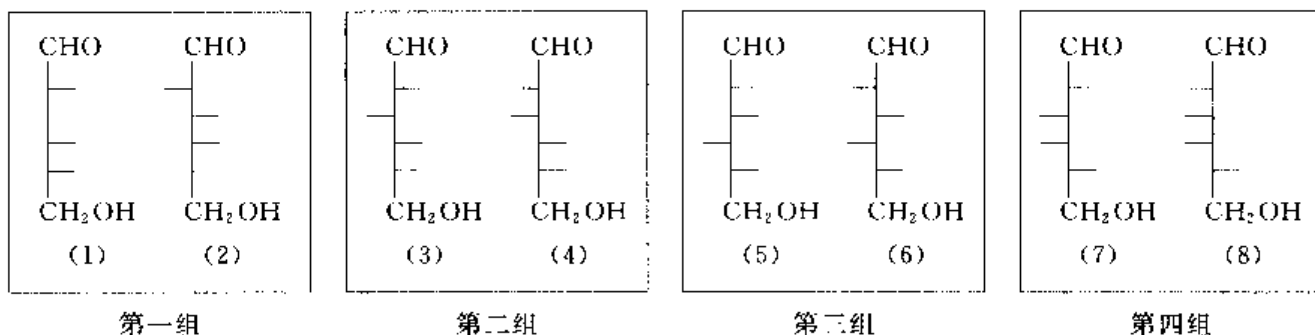
分别用果糖和甘露糖进行上述四个反应,写出相应的反应方程式。

21.10 葡萄糖立体结构的测定

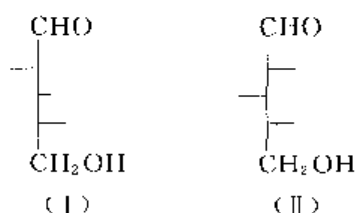
葡萄糖是己醛糖,己醛糖有 4 个手性碳,可以有 16 个光活异构体,现在要在 16 个光活异构体中去确认其中哪一个是葡萄糖。Fischer 通过下面几个步骤完成了此项工作。首先,Fischer 以 D-甘油醛为起始原料,反复进行 Kiliani 增碳法,得到了 8 个 D-六碳糖,分离后,可以证明其中有一个六碳糖是葡萄糖,所以葡萄糖是 D 系列的,也即葡萄糖 C-5 的构型确定了。



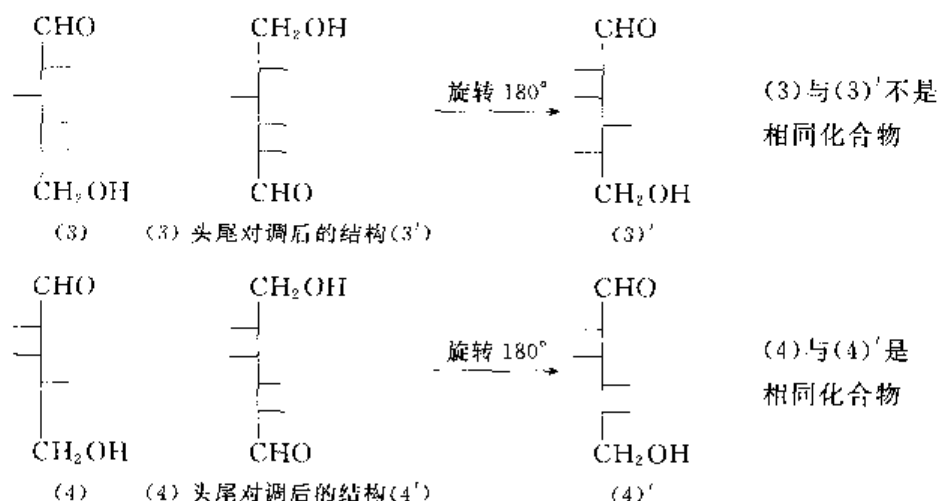
通过成脎实验发现:D-葡萄糖和 D-甘露糖可以制得相同的脎,这就是说,这两个糖的 C-3、C-4 和 C-5 必然有相同的构型。将 C-3、C-4、C-5 构型相同的光活体归入一组,可以将 8 个 D-己醛糖分成四组,现在要确定哪一组是 D-葡萄糖和 D-甘露糖。



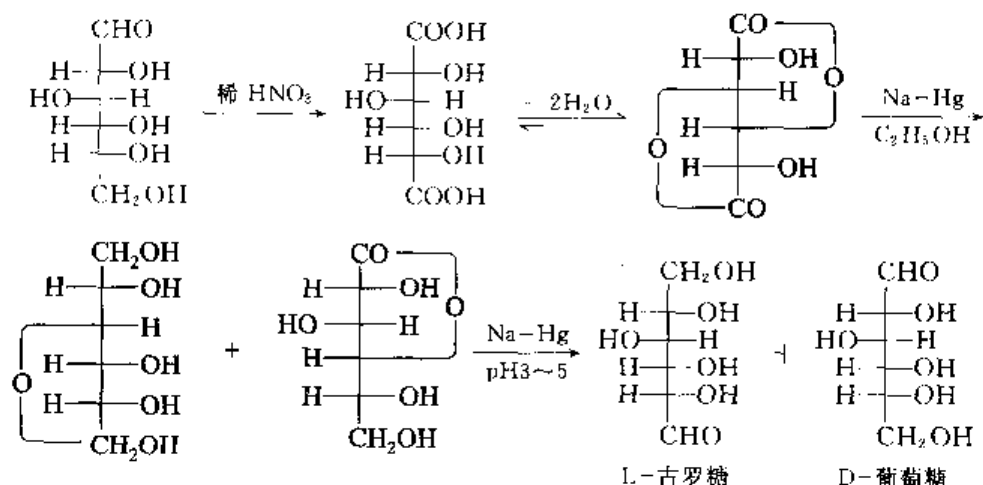
用硝酸氧化 D-葡萄糖和 D-甘露糖,都得到了有旋光的糖二酸,因为上面的(1)式和(7)式与此实验现象不符,所以第一组和第四组可以不予考虑。已知 D-阿拉伯糖用 Kiliani 氧化增碳法可以合成 D-葡萄糖和 D-甘露糖,所以 D-阿拉伯糖的 C-2、C-3、C-4 的构型应与 D-葡萄糖或 D-甘露糖的 C-3、C-4、C-5 的构型相同。因此若 D-葡萄糖和 D-甘露糖是第二组, D-阿拉伯糖应有下面(I)的结构,若 D-葡萄糖与 D-甘露糖是第三组,则 D-阿拉伯糖应具有下面(II)的结构。



由于 D-阿拉伯糖用 HNO_3 氧化得有旋光的糖二酸, 所以, 它只能是 (I) 的结构, 而 D-葡萄糖和 D-甘露糖也只能与第二组结构相对应。至此, 葡萄糖 C-3、C-4、C-5 的构型都确定了, 下面的工作是确定 D-葡萄糖是结构 (3) 还是结构 (4)。由于结构 (3) 的头、尾对调后变成了一个新的化合物, 而结构 (4) 头、尾对调后仍为本身。



因此通过头尾对调可以来区别 D-葡萄糖和 D-甘露糖, 通过下面的反应, 可以实现头尾对调: 将 D-葡萄糖用稀硝酸氧化成 D-葡萄糖二酸, 随即失水形成双内酯, 用适量的钠汞齐在乙醇中使其中一个内酯还原为二醇, 再用钠汞齐在 $\text{pH}=3\sim 5$ 还原另一个内酯为醇及醛, 结果得到两个化合物, 其中一个仍为 D-葡萄糖, 而另一个为 L-古罗糖 (注意 D-葡萄糖的 C-1 醛基换为 CH_2OH 及 C-6 的 CH_2OH 换为醛基, 即头尾对调, 成为 L-古罗糖)。



如用 D-甘露糖进行上述反应, 只能得一个化合物, 仍为 D-甘露糖。因此可以确定 D-葡萄糖应具有 (3) 的结构, 而 D-甘露糖应具有 (4) 的结构。

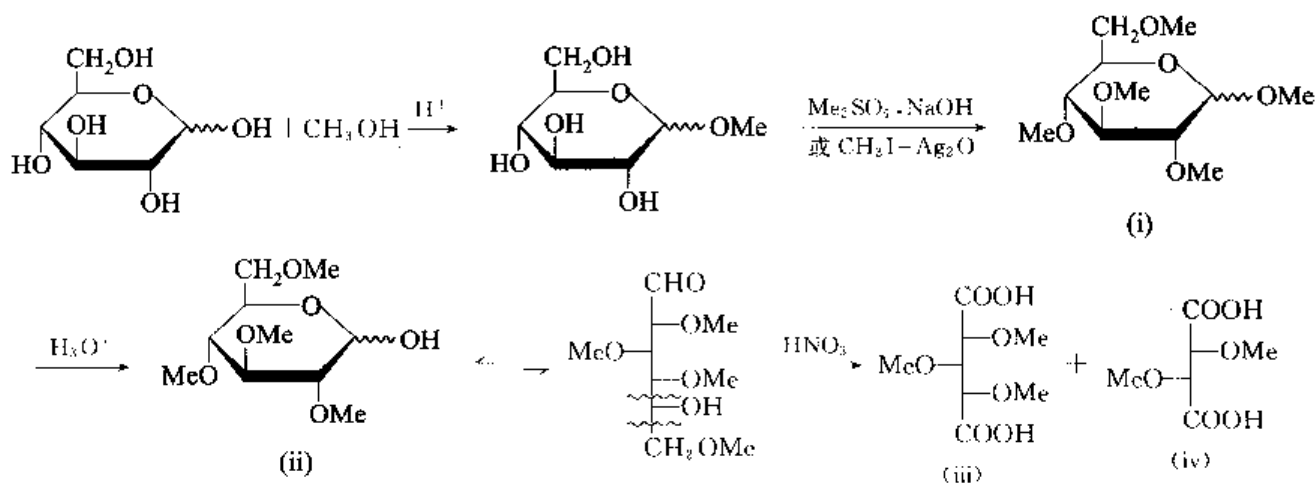
通过上述方法,不仅解决了 D-葡萄糖的构型,也解决了其它单糖的构型,因为酒石酸的绝对构型已经用 X 射线衍射法测定出来了,并且也证明了 D-甘油醛的绝对构型,因此所有单糖的绝对构型都已经清楚,这是人类认识自然界微观世界的一项重大成就。

21.11 葡萄糖环形结构的测定

葡萄糖环形结构的提出请参见 21.1.2,下面介绍确定环大小的方法。按成环规律,在葡萄糖中,一种是醛基与 C-5 羟基反应形成六元环,另一种是醛基与 C-4 羟基反应形成五元环,到底形成六元环还是五元环,可以通过实验方法测定,最常用的方法是甲基化(methylate)法及高碘酸(periodic acid)法,现以葡萄糖为例分别讨论如下。

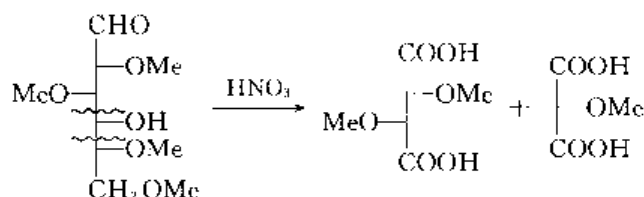
1. 甲基化法

甲基化法的思想是根据最后的碎片确定与醛基形成半缩醛的羟基的位置,并由此推出环的大小,具体反应如下:



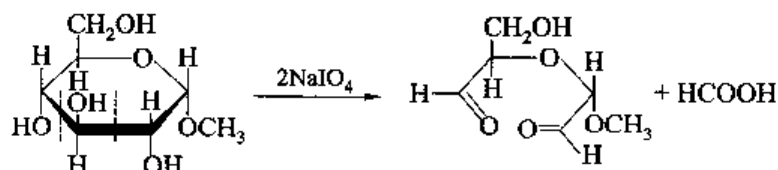
首先在无水酸性条件下将半缩醛转变为糖苷,然后用硫酸二甲酯(dimethyl sulfate)-氢氧化钠或碘甲烷-氧化银使分子中其它的羟基都甲基化,如葡萄糖在此条件下可得到 1,2,3,4,6-五-O-甲基-D-葡萄糖苷(i),这类化合物在糖化学上极为重要,可溶于有机溶剂内,并可蒸馏,因此容易提纯。(i)用稀盐酸水解时,只有 C-1 的糖苷键 $\text{CH}_3\text{O}-$ 被水解,其它的甲基醚键很稳定,保留不变,这样就形成了 2,3,4,6-四-O-甲基-D-葡萄糖(ii), (ii)的链形结构经硝酸氧化,在羟基两旁的 C-C 键均有断裂的可能, C(5)-C(6) 键断裂得三-O-甲基木糖二酸(iii), C(4)-C(5) 键断裂得二-O-甲基-L-酒石酸(iv)。根据上述结果,可以推出葡萄糖的醛基与 C-5 羟基形成六元环。

如果是 C-4 羟基与醛基成环,则氧化产物是二-O-甲基-L-酒石酸和 2-甲氧基丙二酸。



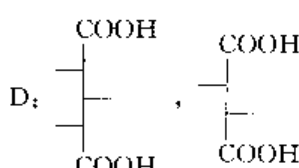
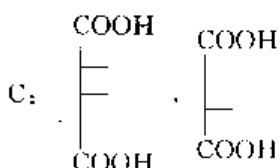
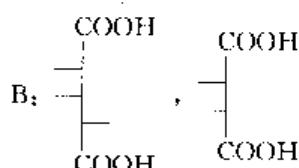
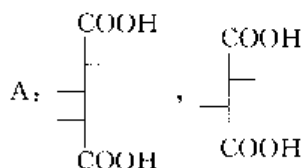
2. 高碘酸法

高碘酸法的基本思想是打断所有 α -二醇的碳碳键, 然后根据碎片来拼凑分子。例如将甲基- α -D-葡萄糖苷用二分子高碘酸氧化, 产生一分子甲酸和一分子二醛(所有甲基- α -D-吡喃己醛糖苷均得到相同的二醛), 证明分子为吡喃环, 并且说明有三个羟基是彼此相邻的:



由于糖及这个试剂均溶于水, 所以这个方法在研究糖的结构上起着很大的作用。

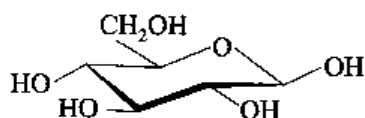
A, B, C, D 四个 D 型六碳醛糖分别用甲基化法处理后得到下列碎片, 请根据这些碎片推出 A, B, C, D 的结构, 并用 Fischer 投影式和 Haworth 透视式表达。



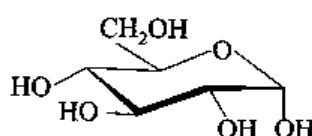
用甲基化法处理 D-呋喃果糖和用高碘酸法处理甲基- β -D-呋喃果糖苷, 各得到什么结果, 用反应式表示。

21.12 葡萄糖的构象分析

吡喃糖与环己烷类似, 只是环中一个氧原子代替了环己烷中的一个 CH_2 , 尽管氧原子与碳原子半径不同, 但是氧原子周围的电子近似四面体分布, CH_3OCH_3 与 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$ 中 CH_3 的旋转势能也类似, 因此可以用环己烷的构象近似地表示吡喃糖分子的构象。在吡喃糖环上有多个取代基, 相同的取代基占平键数目较多时, 其构象也相对稳定, 如 α -D-吡喃葡萄糖中 C-1 羟基占直键, 其它取代基均占平键, 而 β -D-吡喃葡萄糖中所有取代基均占平键, 所以 β -D-吡喃葡萄糖比 α -D-吡喃葡萄糖更为稳定, 因此在水溶液中, β -D-吡喃葡萄糖与 α -D-吡喃葡萄糖大致比例为 7:4。



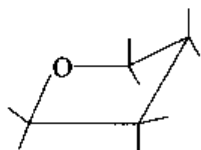
β -D-吡喃葡萄糖



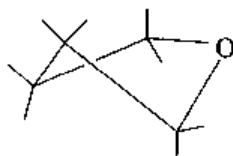
α -D-吡喃葡萄糖

在自然界存在的糖主要是葡萄糖或具有葡萄糖单位的寡糖或多糖,这与葡萄糖的构象比其它糖稳定有关。

呋喃环是以信封型或扭型存在的,在溶液中各种构象式相互迅速转化:



信封型



扭型

写出下列化合物的优势构象式,并作简单分析。

(i) β -D-吡喃半乳糖

(ii) α -D-吡喃塔罗糖

(iii) α -L-吡喃葡萄糖的对映体

(iv) β -L-吡喃甘露糖的 C_2 差向异构体

(v) α -D-艾杜糖

21. 13 一些重要的单糖

1. D-葡萄糖

D-葡萄糖为无色晶体,易溶于水,有甜味,在植物果实、蜂蜜、动物血液、淋巴中均有游离的D-葡萄糖,人类血液中含量为0.08%~0.1%,工业上是将淀粉用酶解的方法得到,是最早大量生产的单糖,D-葡萄糖是营养剂,可供病人使用,也可用于合成其它化合物。葡萄糖在体内的代谢,是最重要的生化反应。

2. D-甘露糖

D-甘露糖是D-葡萄糖的 C_2 差向异构体,它分布很广,在象牙果、棕榈种子、木材半纤维素、酵母及哺乳动物的血浆中,均含有D-甘露糖的组分。将象牙果用酸水解,得到结晶的 α -D-甘露糖,熔点 133°C , $[\alpha]_D^{25} + 29^\circ \rightarrow +14^\circ$,在过饱和的D-甘露糖溶液中加入 α -或 β -型晶种,可以析出相应的结晶体。

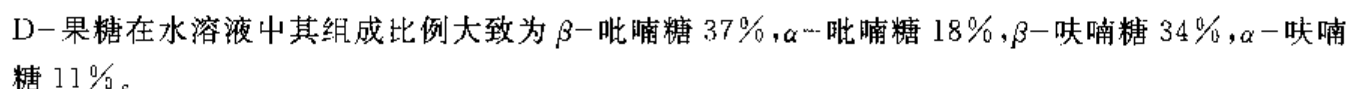
D-甘露糖可还原为D-甘露糖醇(mannitol),D-甘露糖醇是柿霜糖的组分,有通便作用。

3. D-半乳糖

D-半乳糖是D-葡萄糖的 C_4 差向异构体,是琼脂、树胶、乳糖等的组分,游离半乳糖在乳汁中存在,将乳糖用酸水解可得D-半乳糖。

4. D-果糖

D-果糖存在于果品中,是蔗糖的组成之一,D-果糖是一切糖类甜味剂中甜味最大的;游离的D-果糖存在于蜂蜜中。商品D-果糖可由蔗糖用酸水解或用酶转化得到,近来也用葡萄糖异构酶生产D-果糖。D-果糖熔点 $102\sim 104^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{20} - 133^\circ \rightarrow -92^\circ$ 。晶体D-果糖以呋喃型结构形式存在。

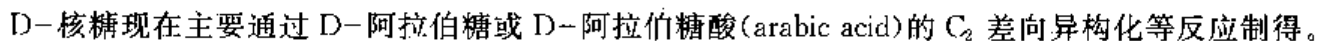


分别写出 α -及 β -D-吡喃果糖的稳定构象式。

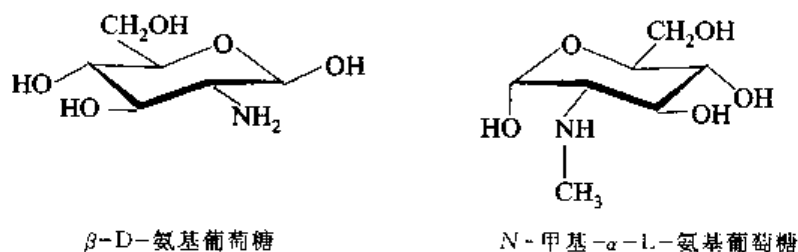
L-阿拉伯糖是半纤维素、果胶、树胶等的组分,游离的 L-阿拉伯糖存在于某些针叶树的心材中,用树胶水解可得 L-阿拉伯糖。D-阿拉伯糖在自然界较少见,通常它是由 D-葡萄糖经降解反应制得的。

D-木糖在自然界较丰富,以多糖的形式存在于玉米芯、棉籽壳、谷类秸秆中,这些常作为生产 D-木糖的主要原料,如用 13% 左右的盐酸加热得糠醛,用 8% 左右的硫酸处理则得 D-木糖。

D-核糖及 D-2-脱氧核糖(D-2-deoxyribose)是核酸(nucleic acid)的组分,在细胞核中起遗传作用,与生命现象有关,在生理上非常重要,在医疗上也有应用。这两个核糖均以 β -呋喃环结构形式存在:



糖分子中某一个羟基被氨基取代的化合物称为氨基糖(amino-sugar)。例如某些节肢动物(虾、蟹等)的甲壳内,就含有 α -乙酰氨基 D-葡萄糖形成的一个高聚物,叫做甲壳素。链霉素中含有一个 N-甲基- α -L-氨基葡萄糖;



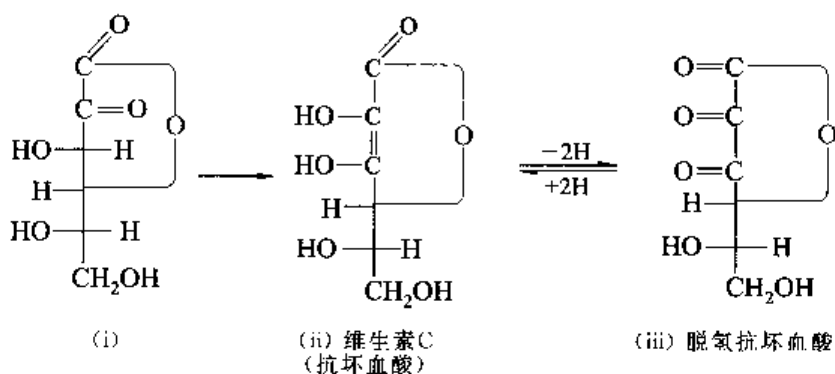


阅读材料

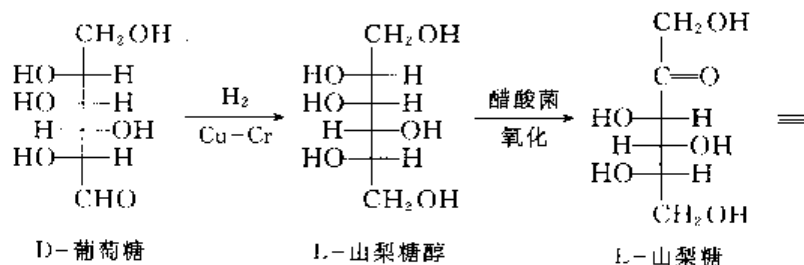
单糖的应用

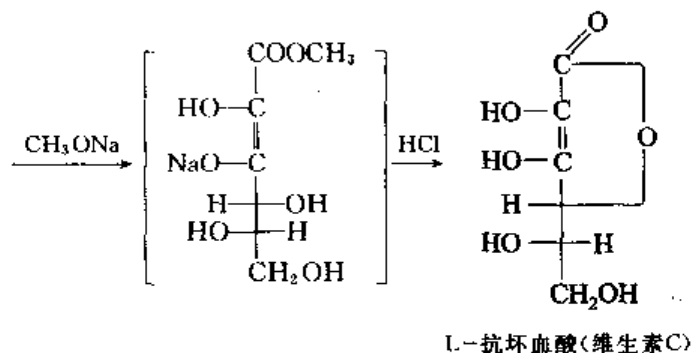
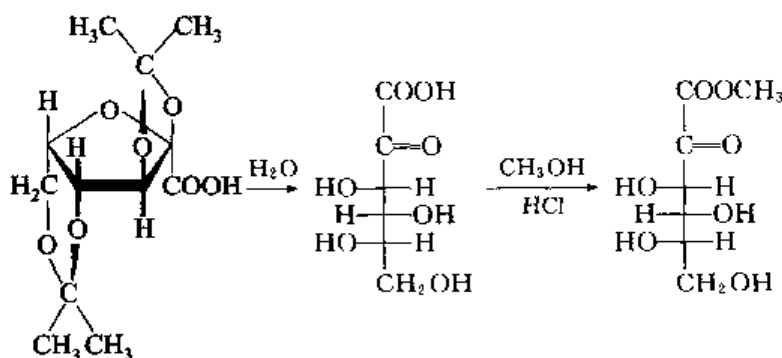
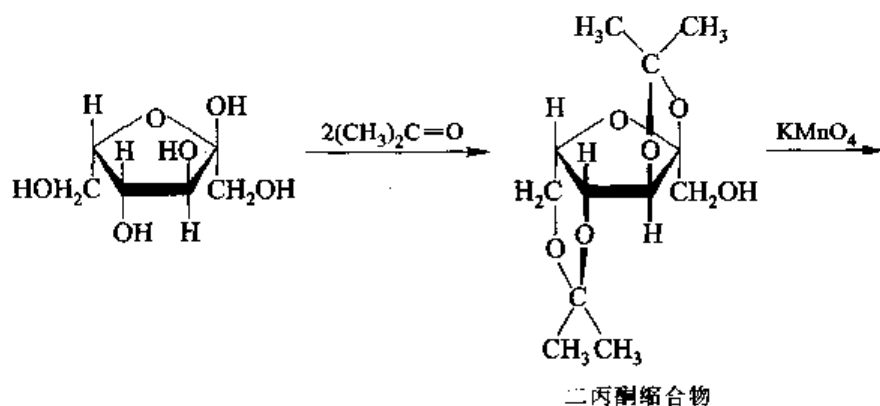
1. 由 D-葡萄糖合成维生素 C

维生素 C (vitamin C) 又称为抗坏血酸 (ascorbic acid), 它可以看作是六碳糖的衍生物。它的结构测定及合成是糖化学中一项重大的成就。除了它在医疗上的重要性外, 从化学角度上看, 结构是非常特殊的; 从合成上讲, 借用发酵的方法, 可以大量地生产, 我国创造的两步发酵工艺在这方面处于世界领先地位, 国外每年产量几千吨的工厂已经投入生产, 是一个伟大工业和合成艺术的范例。结构上, 它是一个三元醇酮酸的內酯 (i), 但其酮基成为烯醇式, 具有一个特殊的烯二醇结构 (ii), 烯二醇是一个强的还原剂, 很容易给出氢变成 α -二酮, 或称为脱氢抗坏血酸 (dehydroascorbic acid) (iii)。它之所以起重要的生理作用, 也就是由于它在体内发生氧化及还原作用。分析化学上的一个重要分析手段叫做抗坏血酸测定法, 就是应用了这个性质。



制备维生素 C 的原料是 D-(+)-葡萄糖, 通过催化氢化变为 L-(-)-山梨糖醇, 经醋酸菌的氧化, 把 C-2 上的羟基氧化成羰基, 即变为 L-(-)-山梨糖。只从这一步反应来讲, 目前化学合成的技巧还不如细菌。但是人类可以有意识地利用细菌进行工作, 这本身就是一项很大的成就, 在有机合成中细菌不过是一个很得力的助手而已。下一步需要将 C-1 的一级醇氧化成羧基, 为了避免其它四个羟基的氧化, 就得用丙酮保护起来, 变为二缩酮, 然后再用高锰酸钾氧化, 再水解把丙酮去掉, 得到游离的羟基酸, 羧基经甲醇酯化后, 在甲醇钠的碱性催化作用下, 互变异构为烯二醇钠, 再在盐酸催化下发生酯交换形成內酯, 即得维生素 C, 这个全部过程可用下式表示:



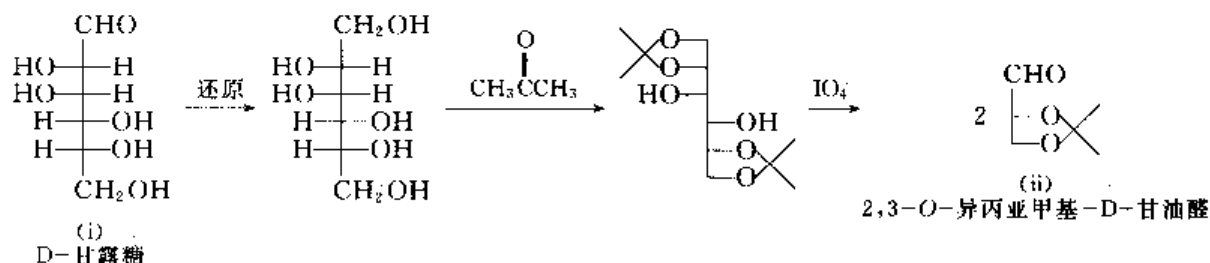


我国于 1974 年筛选出有效菌种,能将 L-山梨糖一步转化为 L-古罗-2-酮糖酸,省去化学法的三个步骤,维生素 C 总收率为 47%。这种方法称为“两步发酵法”,是现在生产维生素 C 的主要方法。

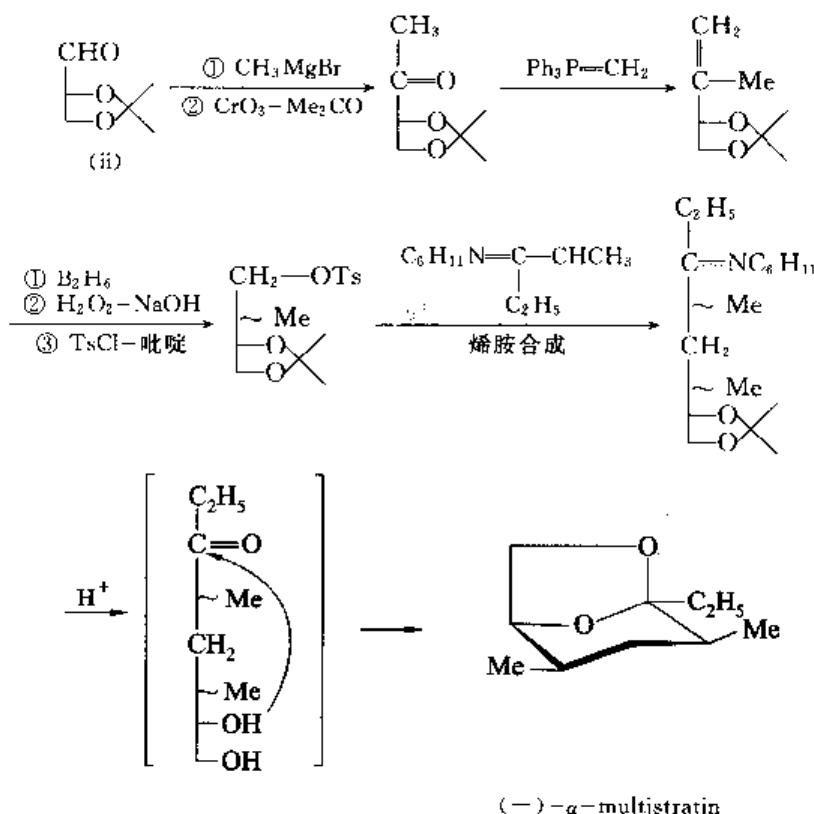
- (i) 写出维生素 C 的 Haworth 透视式。
- (ii) 维生素 C 中有几个手性碳? 它有几个光活异构体? 写出它们的 Haworth 透视式。

2. 以 D-甘露糖为原料合成(-)- α -multistratin

由 D-甘露糖(i)通过下列步骤,合成由丙酮保护的 D-甘油醛(ii):



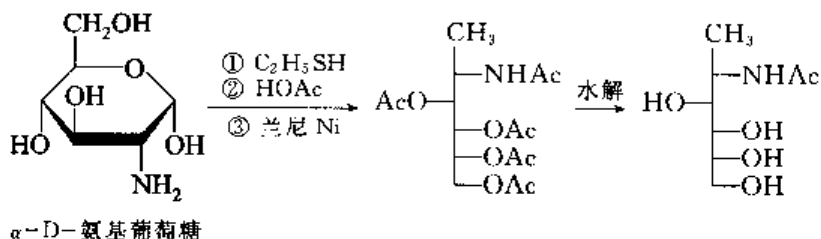
这个保护的 D-甘油醛可以合成许多天然化合物,例如合成天然信息素(-)- α -multistratin(由欧洲产的榆树皮分离出来的):

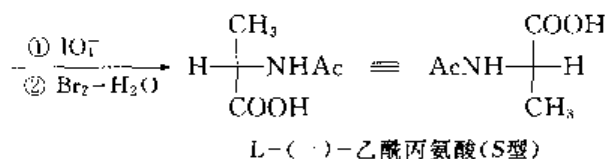


$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}=\text{C}-\text{CHCH}_3$ 由 $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NHC}=\text{CHCH}_3$ 与 RMgX 反应得到。

3. 测定天然产物中手性碳原子的绝对构型

许多糖的手性中心已和甘油醛关联起来,如能将某一个糖降解,得到的化合物和天然的化合物是相同的,就可决定该物质的绝对构型。用这一方法测定了很多手性中心的构型。下面是最早的一个例子,即通过氨基葡萄糖的一系列反应,最后将它降解为(-)-乙酰丙氨酸:





用自然界取得的(+)-丙氨酸乙酰化,得到的产物和降解而来的产物完全相同,在上述的一系列反应中,C-2 的四个键均未断裂,它的构型不变,因此丙氨酸是 L(或 S)型的。

(二) 寡糖

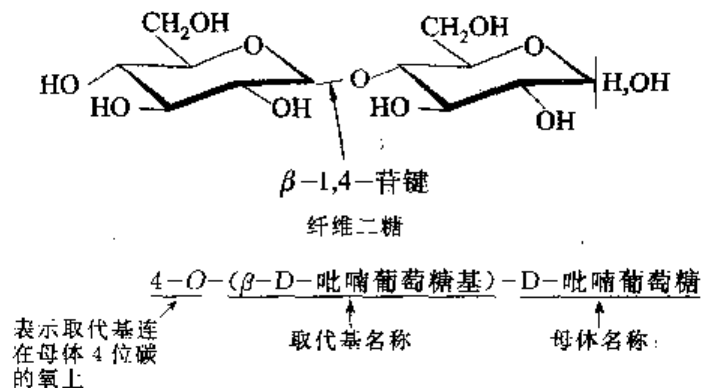
由两个到十个左右相同的或不同的单糖失水结合起来的分子称为寡糖。和人类关系最多而又最重要的寡糖是双糖。

21.14 双糖

双糖(disaccharide)是一个单糖分子中的半缩醛羟基和另一单糖分子中的羟基失水得到的糖。下面介绍几个重要的双糖。

1. 纤维二糖

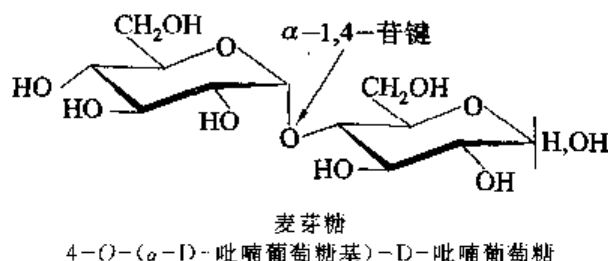
纤维二糖(cellobiose)是纤维素水解的产物。它的分子式为 $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11}$ 。实验表明:纤维二糖水解产生二分子 D-葡萄糖,它也能被 β -葡萄糖苷酶水解,与 Tollens 试剂、Fehling 试剂、Benedict 试剂呈正反应,是还原糖。由上述实验事实可以推断:纤维二糖是由一分子 β -D-吡喃葡萄糖提供半缩醛羟基和一分子 D-葡萄糖提供非半缩醛羟基经失水生成的,是 β -葡萄糖苷。用高碘酸法和甲基化法还可以推知两个葡萄糖均为吡喃环,并用 β -1,4-苷键结合。下面是纤维二糖的构象式及学名。



命名这类还原糖时,通常是将保留半缩醛羟基的糖作为母体,另一个糖作为取代基,所以纤维二糖的学名是 4-O-(β -D-吡喃葡萄糖基)-D-吡喃葡萄糖。

2. 麦芽糖

在麦芽中含有的淀粉糖化酶作用下,淀粉部分水解得(+)-麦芽糖(maltose),分子式为 $C_{12}H_{22}O_{11}$ 。实验表明:麦芽糖有变旋现象,且能与Fehling试剂及Benedict试剂反应,是还原糖。麦芽糖能用酸水解,也能用 α -葡萄糖苷酶水解,水解产物为两分子D-葡萄糖,因此麦芽糖为 α -葡萄糖苷,两分子D-葡萄糖用 α -1,4-苷键结合。麦芽糖用溴水氧化,得麦芽糖酸($C_{11}H_{21}O_{10}$)COOH,因此麦芽糖是醛糖。用甲基化法及高碘酸法可推知两个葡萄糖均为吡喃环,下面列出麦芽糖的构象式及学名:

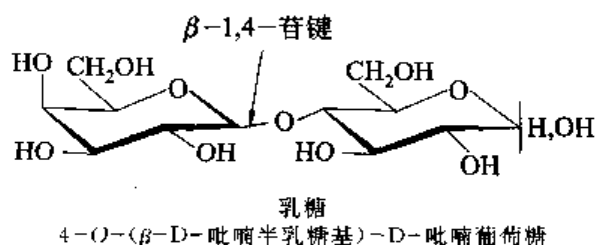


麦芽糖和纤维二糖的区别虽然仅仅在于苷键,一个是 α 型,一个是 β 型,但在生理上却有很大的区别。麦芽糖具有甜味,而纤维二糖是无味的,前者可以在人体内分解消化,后者则不能。(但某些高等动物的主要食料是纤维素!)

3. 乳糖

乳糖(lactose)存在于哺乳动物的乳中,人乳中有6%~8%,牛乳中有4%~6%。乳糖是乳酪生产的副产品。牛奶变酸是因为其中所含乳糖变成了乳酸之故。

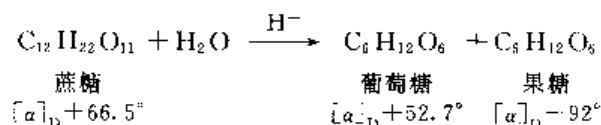
乳糖有还原性及变旋现象,说明分子中还有一个潜在的醛基。乳糖用酸水解,得一分子D-半乳糖和一分子D-葡萄糖;如用溴水氧化后水解,得D-半乳糖与D-葡萄糖酸,故D-半乳糖以半缩醛羟基与D-葡萄糖的一个羟基相结合。用甲基化方法及酶水解方法推断乳糖具有下列结构:



4. 蔗糖

蔗糖(sucrose)主要是从甘蔗和甜菜中得到的,它是由甘蔗内取得的最早的一个纯有机化合物。它的合成是在1953年才完成的。蔗糖是人类需用量最大的寡糖,也是和生活关系最密切的一个天然有机化合物。

蔗糖的分子式为 $C_{12}H_{22}O_{11}$,在160~180℃分解。蔗糖是右旋的, $[\alpha]_D + 66.5^\circ$,没有变旋现象,但蔗糖经酸性水解后产生一分子D-葡萄糖和一分子D-果糖,这两个单糖的混合物是左旋的。因此将蔗糖的水解产物称为转化糖。

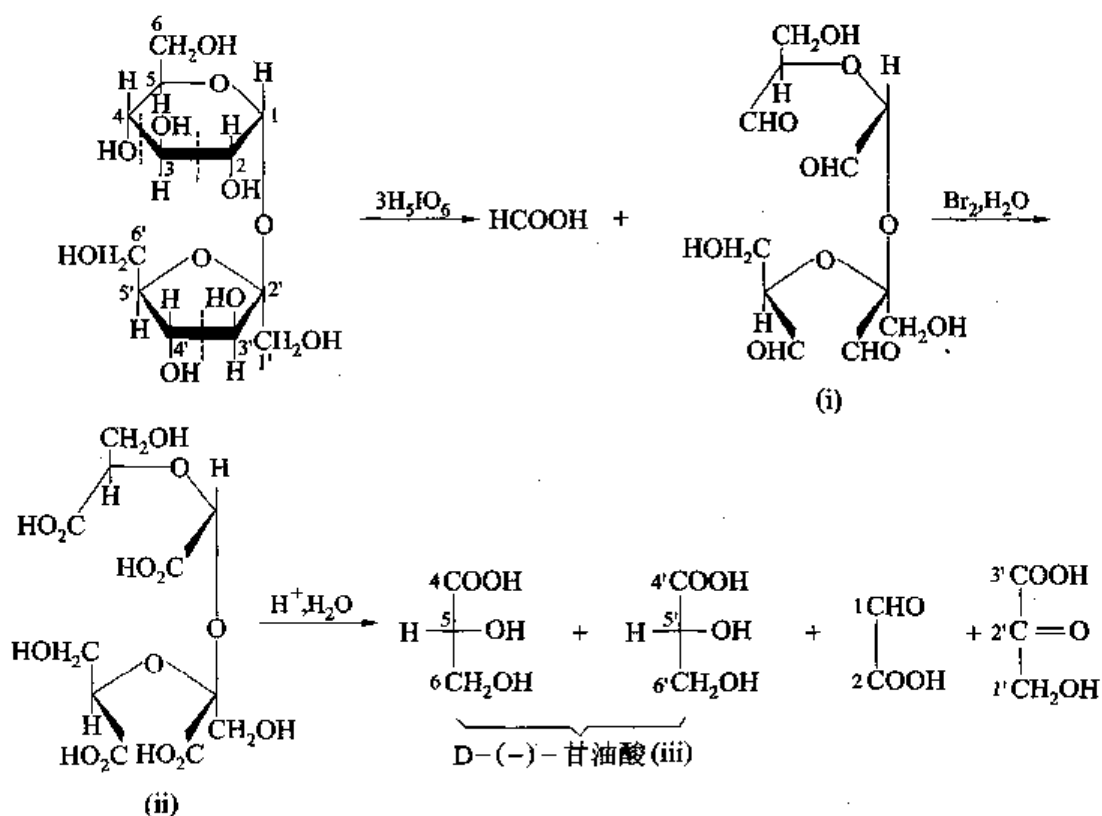


蜜蜂中含有转化酶,可以水解蔗糖,因此蜂蜜中大部分是转化糖。

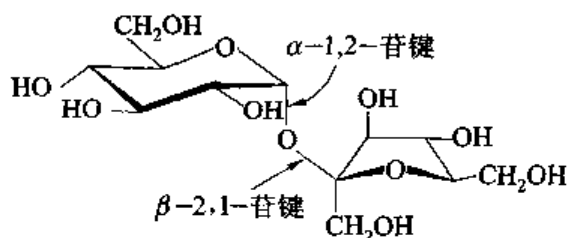
蔗糖不能和 Tollens 试剂, Fehling 试剂, Benedict 试剂反应, 是非还原糖, 根据蔗糖是非还原糖和无变旋现象, 可以推断, 这两个单糖是用半缩醛羟基和半缩酮羟基连接起来的。

两个单糖是用 α -苷键还是 β -苷键结合起来的? 这个问题用一般化学方法不能解决, 但可以用酶催化水解及其它物理方法推定。如麦芽糖酶是一个 α -D-葡萄糖苷酶, 它只能催化水解 D-葡萄糖的 α -苷键。由于蔗糖可以用麦芽糖酶水解, 所以在蔗糖分子中, 葡萄糖是 α -苷键; 蔗糖也可以被转化酶(一种 β -D-果糖苷酶)水解, 故果糖是 β -苷键。

蔗糖分子中环的大小可用高碘酸氧化方法测定。蔗糖用高碘酸氧化时, 需消耗三分子高碘酸, 产生一分子甲酸和一分子四醛化合物(i), 由此可推知分子内含有一个邻二醇及一个邻丙三醇的结构; 将四醛化合物用溴水氧化, 得四元酸(ii), (ii)再用酸水解, 只得一种具有光活性的化合物即二分子 D-(-)-甘油酸(iii), 这说明两个单糖均用 C-5 羟基与分子内的醛基或酮基形成半缩醛或半缩酮; 由此推知葡萄糖具有六元的吡喃环状结构, 果糖具有呋喃环状结构。至此蔗糖的分子结构已经确定。



下面是蔗糖的构象式及其学名:



蔗糖
 β -D-呋喃果糖基- α -D-吡喃葡萄糖苷
 或 α -D-吡喃葡萄糖基- β -D-呋喃果糖苷

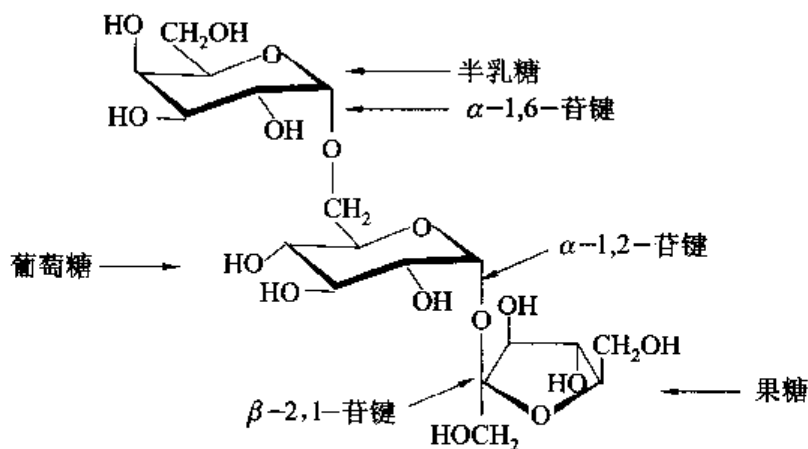
蔗糖是非还原双糖,命名这类糖时,可以任选一个糖苷为母体,另一个糖为取代基,所以蔗糖有上述两种学名。

写出下列双糖的构象式:

- (i) α -D-呋喃甘露糖基- β -D-呋喃半乳糖苷
- (ii) β -D-吡喃葡萄糖基- α -D-吡喃甘露糖苷
- (iii) β -D-呋喃果糖基- α -D-吡喃半乳糖苷
- (iv) β -D-呋喃核糖基-D-吡喃葡萄糖
- (v) 2,3,6-三-O-乙基- β -D-吡喃葡萄糖
- (vi) 6-O-甲基-2-O-(α -D-吡喃半乳糖基)- β -D-呋喃果糖苷

21.15 棉子糖

棉子糖(raffinose)是一个重要的三糖,甜菜及棉籽内均含有,由甜菜制造蔗糖时,得到结晶后的母液称为糖浆,是提取棉子糖最好的原料。棉子糖水解后得出半乳糖、葡萄糖及果糖各一分子。它是一个非还原糖,分子中的半乳糖、葡萄糖及果糖互以半缩醛(或半缩酮)的羟基相结合。

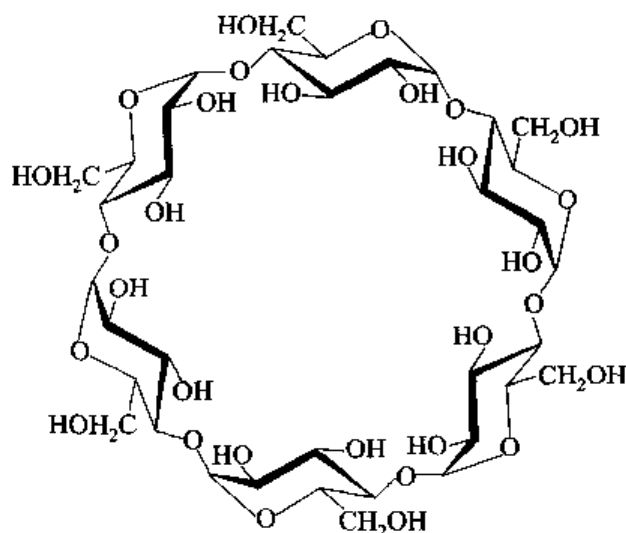


棉子糖
O- α -D-吡喃半乳糖基-(1 \rightarrow 6)- α -D-吡喃葡萄糖基- β -D-呋喃果糖苷

上述棉子糖学名中(1 \rightarrow 6)表示糖苷键所连接的碳原子和所连接的方向。

21.16 环状糊精

环状糊精(cyclodextrins)是一组具有相对分子质量约为 1200 的寡糖,是用一种特殊的酶作用于直链淀粉或支链淀粉,形成含有 6~12 个葡萄糖单位以 α -1,4-苷键连接起来的闭环结构,其中含有六个、七个、八个 α -D-葡萄糖残基的相应称为环六糊精(α -环糊精)、环七糊精(β -环糊精)、环八糊精(γ -环糊精),均已得到了它们的结晶。下面为环六糊精的结构:



环六糊精的结构

环状糊精有如下特点：

(1) 环状糊精的环状结构具有刚性, 不易反应, 因此在热的碱性水溶液中很稳定, 在酸中慢慢水解, 对 α -淀粉酶及 β -淀粉酶有很大的抗拒性。

(2) 环状糊精为圆筒形, 圆筒中间有一空穴, 其孔径与芳环尺度相近, 可以与一些小分子化合物或离子(如酸类、胺类、卤素离子、芳香碳氢化合物)形成分子络合物——包合化合物。利用形成包合化合物, 可以催化某些反应发生, 如芳香酯的水解, 芳香环作为客体, 存在于主体圆筒形的环状糊精的聚合物中, 圆筒形边缘的羟基, 可作用于酯基促使发生水解作用, 其过程如图 21-2 所示:

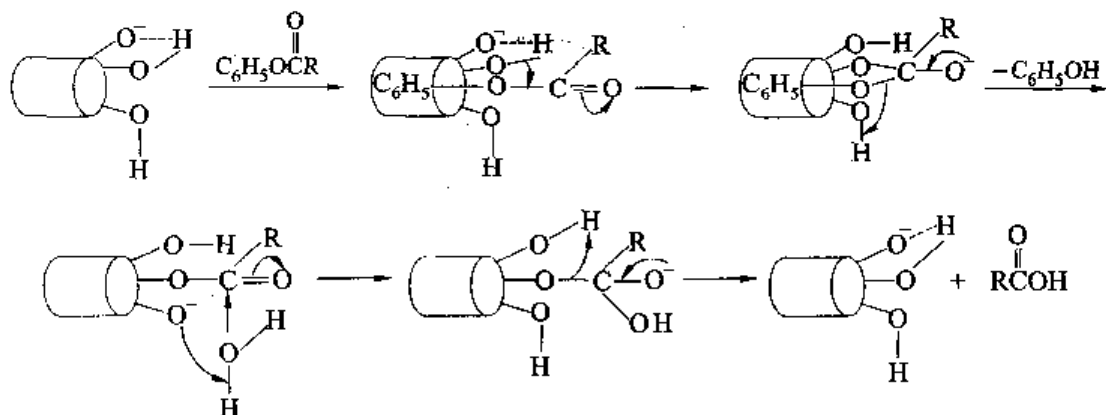


图 21-2 环状糊精催化苯基酯的水解作用

(3) 用环状糊精作为柱色谱的填充剂(固定相), 可使某些外消旋混合物具有不同的停留时间, 故可用它将外消旋异构体分离成为纯的光活性异构体。

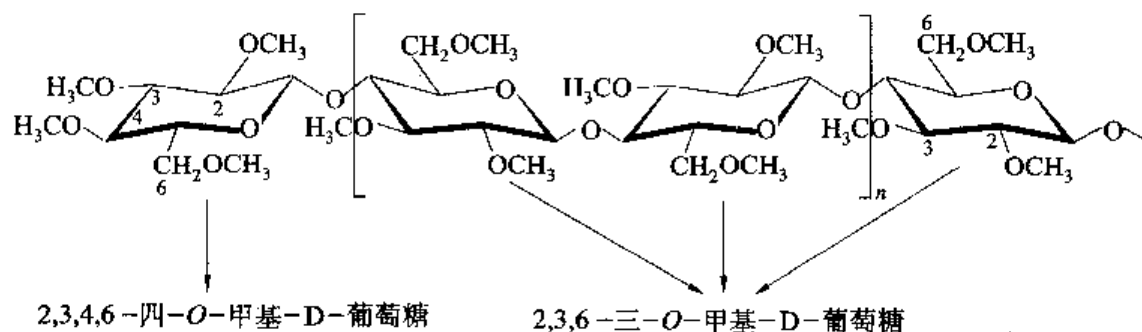
(4) 环状糊精作为稳定剂、乳化剂、抗氧剂, 增大材料溶解性等, 可用于食品、医药、农业化工及轻工业等方面。

(三) 多 糖

多糖是食物的主要成分。许多重要的天然纤维,也属于这类化合物,它们是生命一刻不可缺少的物质。这类化合物可分解为一种或几种单糖。和人生最有关系的两个多糖,就是纤维素和淀粉。

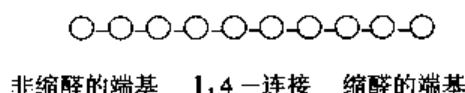
21.17 纤维素和半纤维素

棉花、木材和其它植物的骨干等就是由纤维素(cellulose)构成的,纤维素用酸水解后,只得到 D-(+)-葡萄糖,因此它是由一种单体失水而成的聚合体。若用高浓度的酸水解,可以生成纤维二糖、纤维三糖及纤维四糖等,这说明纤维素这个大分子是由多个纤维二糖聚合而成的。纤维二糖和麦芽糖都是由两分子葡萄糖通过 1,4 两位上的羟基失水而来的,因此可以把它们都看作葡萄糖苷。但这两者又有很大的区别,纤维二糖是 β -糖苷,而麦芽糖是 α -糖苷。人体内的酶只能水解 α -糖苷。不同来源的各种纤维素的相对分子质量是不同的,一般棉花纤维素分子大约是由 3000 个葡萄糖单位所组成的。纤维素呈一束一束的形状,每一束由 100~200 条彼此平行的纤维分子链通过氢键结合起来,它的化学稳定性和机械性能可能就取决于这种纤维束的结构。纤维素假若是由纤维二糖形成的长链聚合体,应用 Haworth 的端基测定法可测定其相对分子质量,此法是将纤维素进行甲基化,显然只有长链两端的葡萄糖有四个羟基,左端的应当形成 2,3,4,6-四-O-甲基-D-葡萄糖(为非还原性末端),而右端的形成 1,2,3,6-四-O-甲基-D-葡萄糖(为还原性末端)。把甲基化纤维素水解后,右端的 1 位上的甲基是与糖形成苷,很容易水解,故它也和链中间的葡萄糖单体一样,都得到 2,3,6-三-O-甲基-D-葡萄糖,因此理论上每一条链只有一端上的一个得到 2,3,4,6-四-O-甲基葡萄糖,这个关系可以用下式表示:

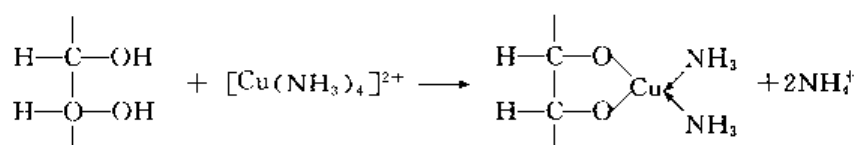


水解后,将大部分三甲基产物和四甲基产物分离开,按照这二者的比例,计算纤维素的相对分子质量约为 20 000~40 000,只相当于大约 100~200 个葡萄糖单位。这比用物理方法测量出来的结果要小得多。产生偏差的原因可能是:在化学方法的测定过程中,原来分子的结构有所改变,因此所测到的并不是原来的分子,而是初步分解后的较小分子。

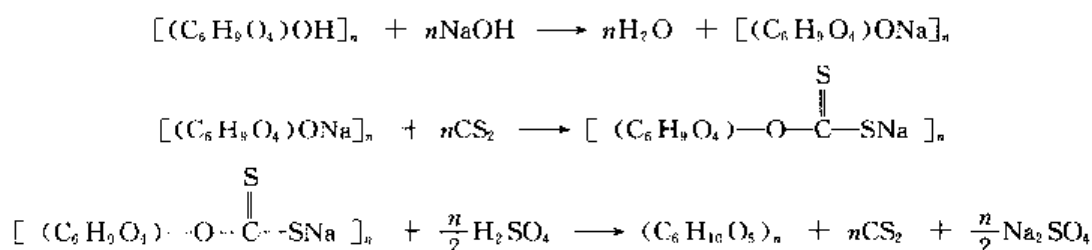
按照这个长链的结构,右面的端基还有一个游离的半缩醛式的醛基,应当具有还原的作用,但实际上,它并没有这种性能,这可能是由于相对分子质量太高,大部分的葡萄糖在链中间都是非还原性的,因此显示不出还原的性质。这个关系可以用下面的图案更清楚地表示,图中每一个圈代表一个葡萄糖单位:



用 X 射线衍射和电子显微镜研究,纤维素分子形成的小束直径大约是 3 nm,分子之间通过氢键连接,每一个小束大约有 30 个分子,具有很强的结晶性质。纤维素不溶于水,因此分子中虽有很多的羟基,但并无甜味。它可溶于 Schweitzer(斯外慈)溶液(硫酸铜在 20% 的氨水溶液),分子中的羟基形成一个铜氨络合物:



这个络合物遇酸后即被分解,原来的纤维素又沉淀下来。人造丝就是利用这个性质制造的。将人造丝的铜氨溶液压过细孔,压到酸性溶液中,就得到细长的丝状物质,比未经加工以前的分子要长得多,光泽很好。另一种制造人造丝的方法叫做黏液法,这种方法是将纤维素和二硫化碳在氢氧化钠水溶液中处理,分子中的羟基就变成所谓的黄原酸盐,成为一个黏液,在酸内也同样被分解:



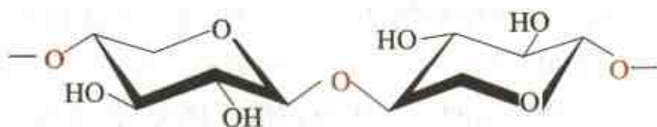
卤代烷在氢氧化钠溶液的作用下可以将纤维素的羟基烷基化,但与此同时,纤维的链也被打断。例如纤维素经苯甲基化后,形成苯甲醚衍生物,同时分子链也发生断裂,这种短链的醚可以用来制备薄膜、假漆等。

纤维的一个最大用途就是制纸,滤纸几乎是由纯的纤维素组成的。木材中的纤维素和一种叫做木(质)素的物质在一起。造纸时,把木材在压力下用亚硫酸钙处理后,木(质)素就被溶解,剩下的就是比较纯的木纤维素。木(质)素是一个复杂的芳香化合物,结构还不清楚。芳环上有很多甲氧基,现在可以用它来制造一种重要溶剂:二甲亚砜。普通的纸是在纤维素中加了填充剂,然后再加明矾及胶等,以防止用墨水写字时,墨迹扩散。

纤维素在人体消化道内虽不能消化,全部排泄出来,但同时又是必不可少的,因为它可以帮助肠子蠕动,否则排泄就非常困难。在反刍动物的消化道内,有分解纤维的酶,因此对这类动物,它具有营养价值。

与纤维素共同存在的其它多糖称为半纤维素(hemicelluloses),其中较重要的是聚木糖。例如

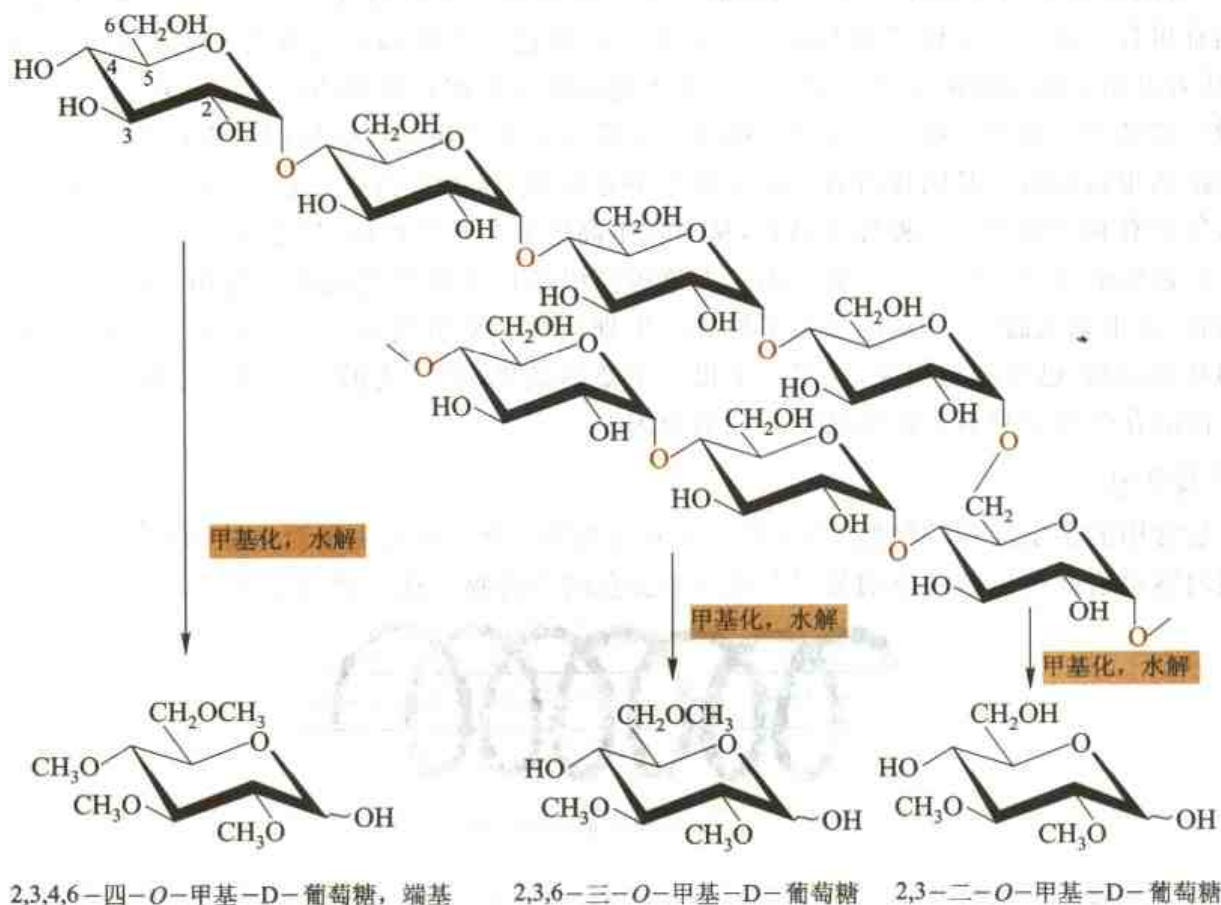
稻草、麦糠、玉米秆、花生壳内含有大量的聚木糖。聚木糖水解后得到 D-木糖。在结构上聚木糖与纤维素的不同在于每个单糖组分的 C-5 上的一个平伏的 CH_2OH 为氢所置换：



聚木糖现在用来制造糠醛。

21. 18 淀粉和糖原

淀粉(starch)是多种植物的碳水化合物的储藏物,各部分组织内均含有它,但主要是储藏在种子及根内,考古学家发现几千年前的麦粒仍然可以发芽,表明淀粉的结构在这样长的一段时间内都没有发生变化。淀粉是绿色植物使二氧化碳和水发生光合作用的产品,将太阳能变为化学能,储藏在分子内,在体内再通过淀粉酶及其它一系列酶的作用,经过复杂的过程,最后氧化为二氧化碳及水,释放出能来,供给生命活动所需要的能量。淀粉这个生物高分子在水解时,首先生成麦芽糖,再进一步水解,都变为葡萄糖,因此淀粉也可以看作是葡萄糖的聚合体。植物淀粉用热水处理后分为两部分,叫做直链淀粉(amylose)和支链淀粉(amylopectin),前者可以悬浮在水中。普通淀粉颗粒内大约含有 80% 的支链淀粉和 20% 的直链淀粉。



从结构上看,由于它在体内酶的酶解下变为麦芽糖,因此分子中的葡萄糖单位主要是以 α -苷键的形式,通过1,4-结合而形成的高聚物。用端基测定法,直链淀粉经甲基化后水解,主要得到2,3,6-三-O-甲基葡萄糖和少量的2,3,4,6-四-O-甲基葡萄糖。根据这二者的比例计算,其相对分子质量大约为50 000(约250~300个葡萄糖单位)。但不同来源的淀粉,相对分子质量差别很大,在10 000~100 000之间。这里所谓的直链淀粉,不要误解为一根直的长链,而是盘旋成一个螺旋,每转一圈,约含六个葡萄糖单位。这样,每一分子中的一个基团就和另一基团保持着一定的关系和距离,因此一个生物高分子的结构不仅取决于分子中各原子共价键联系的关系,还要看立体形象,而这个形象又取决于分子中长链盘转的情况。这种结构叫做二级结构(图21-3左),以区别共价键的一级结构。

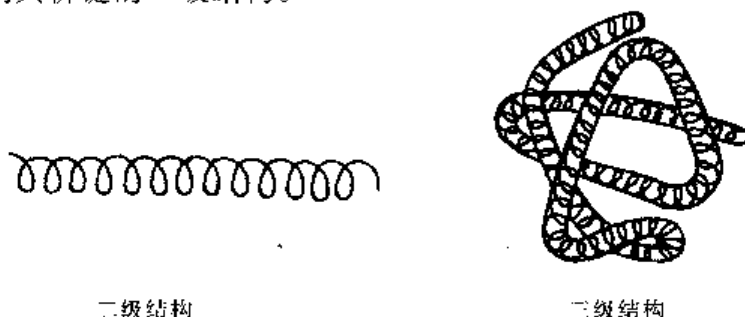


图 21-3 淀粉的结构

除此外,一个以一定方式盘旋的长链还可以再弯折形成一个所谓不规则的形象(其实是很有规则的,但目前对这个问题还处在初步研究的阶段),这叫做三级结构(图21-3右)。就好像一个长的螺旋再打折成一个大致不规则的立体形象。假若这个多糖高分子或者和其它类型的分子结合,或者是多条的多糖链又自行结合起来如上述的纤维素那样就把结构变得更复杂了,这种结构叫做四级结构。这种高级结构对于它的生物化学反应起着决定性的作用。不仅使长链的某一基团和距离很远的另一基团保持着一定的并且更近的距离,并且由于盘旋,产生一定的形象,而这个形象只有利于和其它某种分子结合,从而发生高度专一性的反应,这恐怕是自然界为什么制造出形形色色的高分子的一个主要原因。而这种高级结构在体外受试剂的作用,由于不是共价键的结合,多半就被破坏了,从而丧失了原来的生理活性。X射线衍射技术的进步,许多生物分子的高级结构,已经测定出来,这是一个极为重要的结果,初步认识了长期不可理解的为什么有机体内的化学反应具有如此高度专一性的原因。

淀粉的鉴别

最常用的鉴定淀粉的简便方法,就是遇碘后变为蓝色。这是由于直链淀粉形成一个螺旋后,中间的隧道恰好可以装入碘的分子形成一个蓝色的络合物。这个情形可用图21-4来表示。



图 21-4 淀粉与碘形成络合物示意图

支链淀粉的相对分子质量很大,大约由6000个左右葡萄糖单位组成,相对分子质量约为

100 万,有的可达 600 万。支链淀粉中 D-葡萄糖单位也通过 α -1,4-苷键连接成一直链,此直链上又可通过 α -1,6-苷键形成侧链,在侧链上又会出现另一个分支侧链。因此结构很复杂,呈树枝形分支结构。用端基测定法,按三-O-甲基和四-O-甲基葡萄糖的比例计算,每条链只相当于 20~25 个 D-葡萄糖单位;此外还得到 2,3-二-O-甲基葡萄糖,这说明每隔 6~7 个葡萄糖出现一个分支侧链。

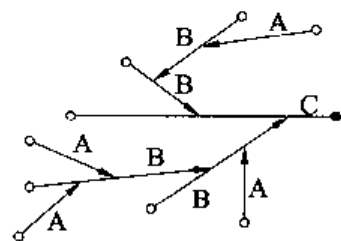


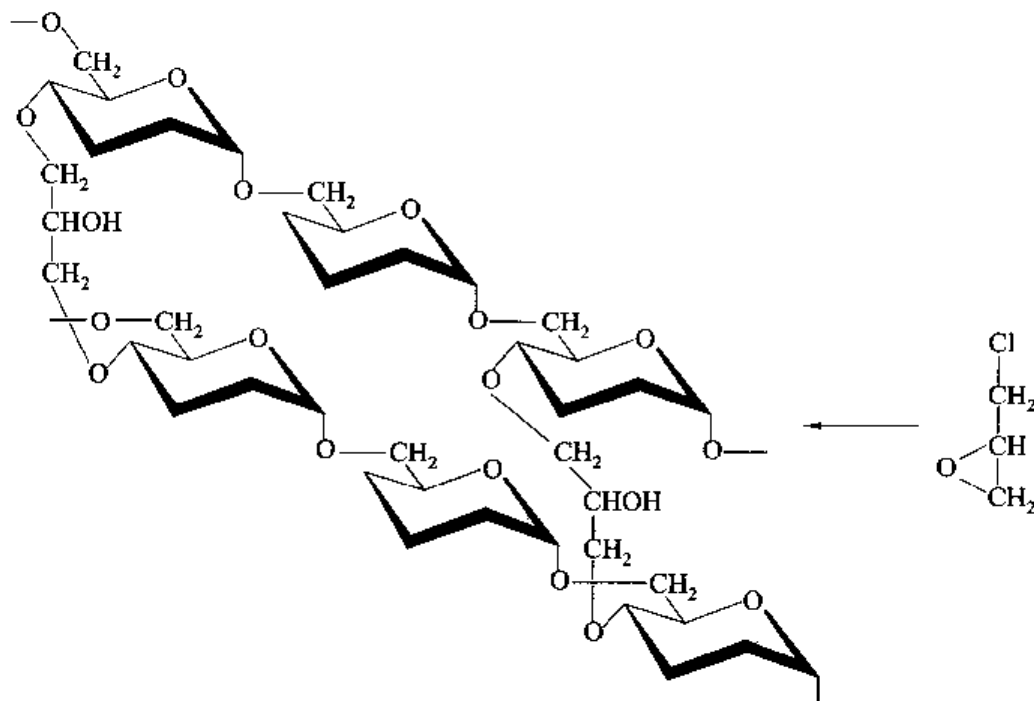
图 21-5 支链淀粉分支结构示意图

图 21-5 中白圈表示非还原性末端(没有半缩醛羟基),黑圈表示还原性末端(有半缩醛羟基), \rightarrow 表示 α -1,6-苷键, \longrightarrow 表示 α -1,4-苷键,A 链还原性末端以 α -1,6-苷键与 B 链相连,B 链以 α -1,6-苷键与 B 链或 C 链相连,C 链为含有还原性末端的碳链。

糖原(或称肝糖, glycogen)为动物体内贮存的主要多糖,相当于植物体内的淀粉,因此糖原也称为动物淀粉,它的结构与支链淀粉很相像,但分支更多一些,相对分子质量约为 270 000~100 000 000。高等动物的肝脏和肌肉组织中含有较多的糖原,人类的肝脏中,糖原的含量是肝脏干重的 10% 左右。当体内需要时,在酶的作用下,糖原分解为 α -D-葡萄糖-1-磷酸酯,再进行各种反应,后者是生物体中一个重要的中间体。

21.19 葡 聚 糖

蔗糖在葡聚糖酶的作用下发酵,产生葡聚糖(glucosan),相对分子质量很高。但经酸水解的作用,可以分解为较小的分子,平均相对分子质量为 $4 \times 10^4 \sim 20 \times 10^4$,结构上大都是以 α -1,6-苷键聚合,有少量的分支。这个聚合体若用环氧氯丙烷处理,就发生所谓的交联作用,形成一个网状的分子,这叫做交联葡聚糖(sephadex),结构如下式所示。

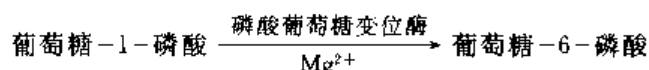
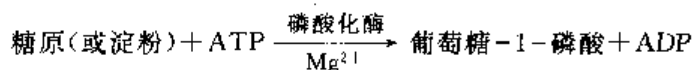


交联的网状分子有很多的空隙,分子的大小不同,小的分子可以进入空隙之内,大的不能进入。因此可以作为分子筛使用。近年来,生产了具有各种大小孔隙的不同类型的产品,如 sephadex G-25 是交联最多的一类,只有较小的分子可以进入。这类分子筛近来广泛地用来分离大小不同的分子,这种分离的方法叫做凝胶过滤法。原因是葡聚糖的颗粒在水中膨胀,形成一个固定的凝胶相。将大小不同的分子的水溶液倒入后,大分子不能进入孔隙之内,因此在水相中,仅围绕着凝胶相快速地流出,而小分子进入到凝胶孔隙之内,较晚被洗脱出来。这种分子筛在蛋白质、多肽和氨基酸的分离上起着很重要的作用。

21.20 糖类的代谢举例

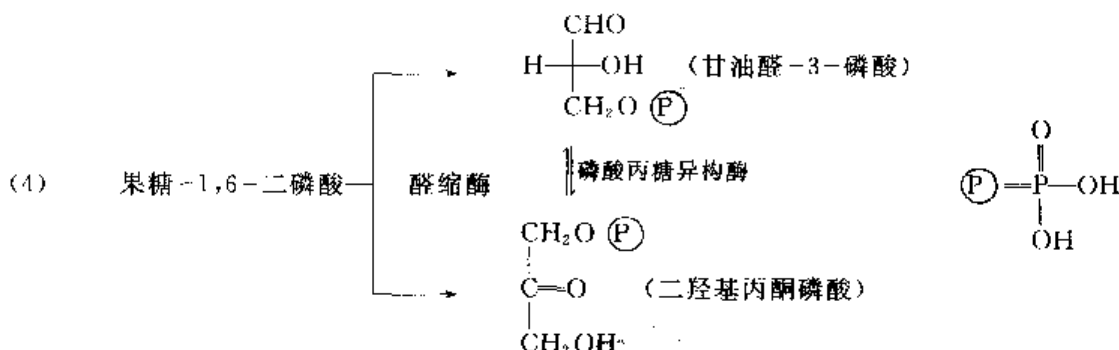
动物和细菌虽然差别非常大,但是利用碳水化合物作为能源,都经过类似的步骤。动物将多糖分解为葡萄糖,然后将葡萄糖作为燃料氧化为水及二氧化碳,所放出的能量提供在体内进行各种新陈代谢所需要的能量,这样就完成自然界的大循环。动物的呼吸及细菌的发酵是一个非常复杂的过程,但是都经过一个几乎相同的酵解过程,即把葡萄糖分解为丙酮酸,由丙酮酸开始,在发酵过程中,变为乙醇及 CO_2 ;而在高等动物肌肉内,通过酶的作用,一部分变为乳酸,另一部分经过多种中间步骤循环地氧化成为 CO_2 及水。糖酵解是了解得比较清楚的代谢过程,共有十个步骤,催化糖酵解的酶、金属离子(辅助因子)均存在于细胞中。糖酵解过程简单介绍如下:

(1) 糖原或淀粉的磷酸化

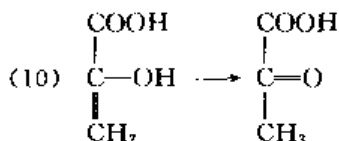
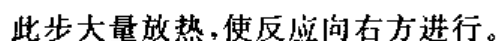
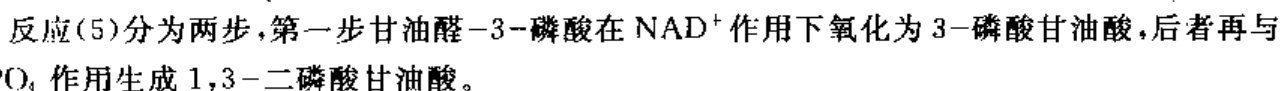


(2) 葡萄糖-6-磷酸 $\xrightarrow[\text{磷酸葡萄糖异构酶}]{\text{磷酸葡萄糖异构酶}}$ 果糖-6-磷酸

(3) 果糖-6-磷酸 + ATP $\xrightarrow[\text{Mg}^{2+}]{\text{磷酸果糖激酶}}$ 果糖-1,6-二磷酸 + ADP

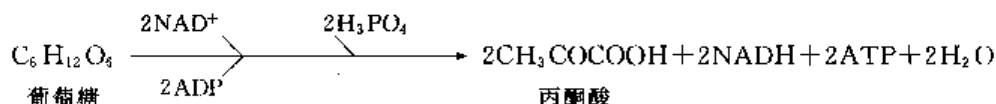


这个反应是可逆的,其中 96% 是二羟基丙酮磷酸。由于甘油醛-3-磷酸从反应体系中移走,故使平衡转移。此步将糖分子碳碳键断裂成为两分子三碳糖,反应过程可看作是 β -羟基酮发生羟醛缩合反应的逆反应:



虽然糖的碳碳键断裂以及其它一些反应需要能量,但总起来说,整个过程是放热的,因此能促使反应向形成丙酮酸方向进行。

糖代谢的十个步骤综合起来如下所示:

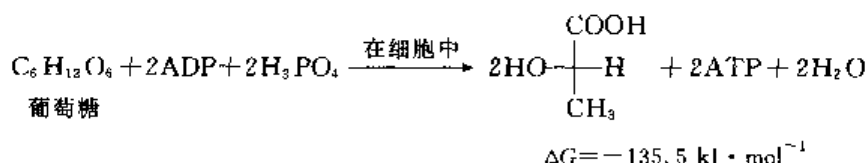


生成丙酮酸后,在不同条件下,它的归宿是不同的,主要有三种重要的去向:

① 在无氧条件下,丙酮酸可在乳酸脱氢酶作用下,还原为乳酸,下述反应是放热的,所以有利于乳酸的生成:

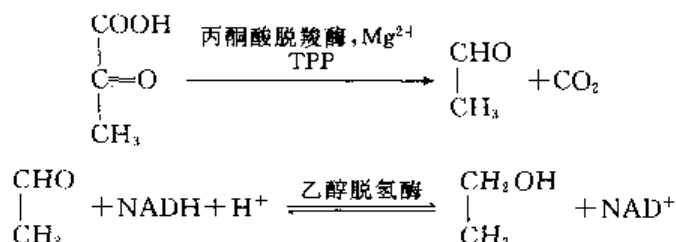


在无氧条件下,葡萄糖经酵解转变为乳酸:

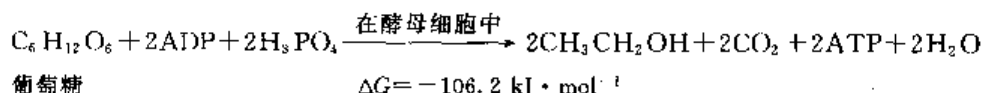


人的运动需要能量,肌肉中的糖在缺氧条件下收缩会积累乳酸,就是这个过程。厌氧微生物经糖酵解产生乳酸的过程,称乳酸发酵。

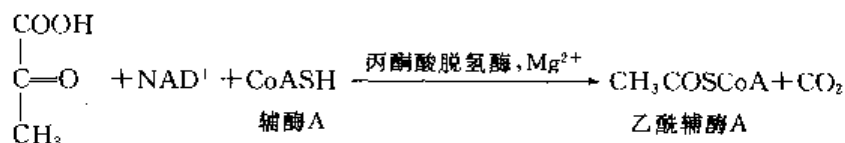
② 在无氧条件下,丙酮酸在丙酮酸脱羧酶、辅酶焦磷酸硫胺素(TPP)以及 Mg^{2+} 作用下转为乙醛,乙醛在乙醇脱氢酶作用下,生成酒精:



在人与动物体内不含丙酮酸脱羧酶,故不能使丙酮酸变为乙醛。酵母菌或其它微生物,使葡萄糖经丙酮酸再转为酒精,其过程称为酒精发酵。



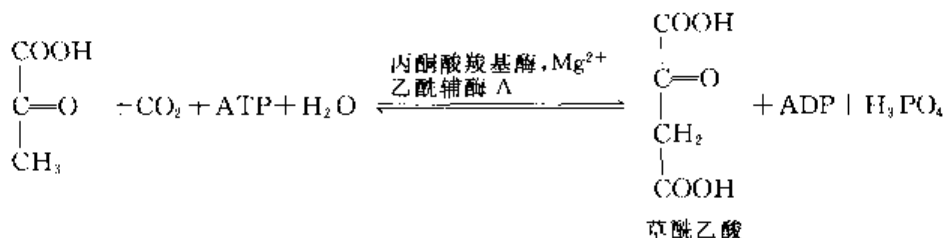
③ 在有氧条件下,丙酮酸在丙酮酸脱氢酶作用下氧化成乙酰辅酶 A。乙酰辅酶 A 参与三羧酸循环(即 Krebs 循环,参看 22.9)等较复杂的反应,氧化为 CO_2 与水:



乙酰辅酶 A 进一步氧化为 CO_2 及水(略),一分子葡萄糖氧化成 CO_2 及水,释放大量化学能

($\Delta G = -2870 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$)。

此外,内酮酸通过所谓“ CO_2 固定反应”可以产生草酰乙酸,草酰乙酸在三羧酸循环中为代谢目的而用尽时,可以通过此反应得到补充:



写出下列化合物的构象式和名称。

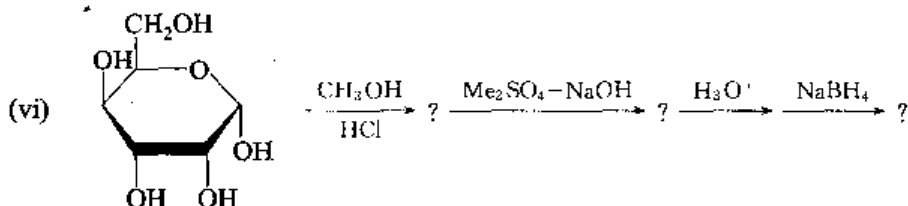
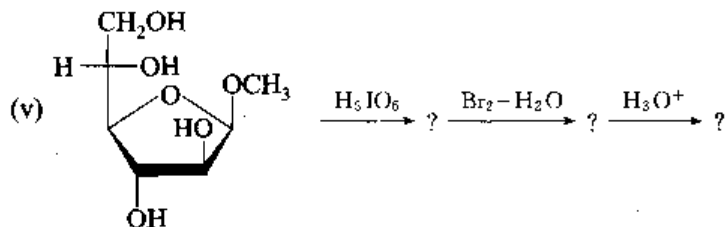
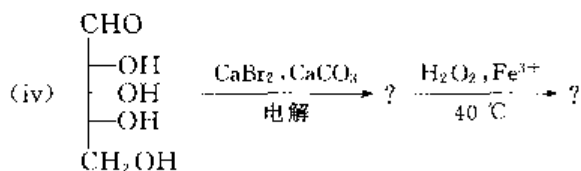
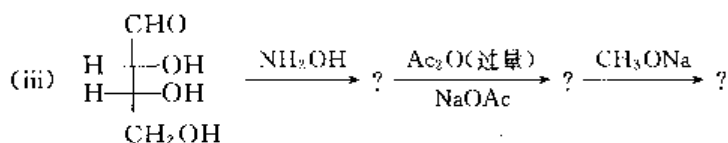
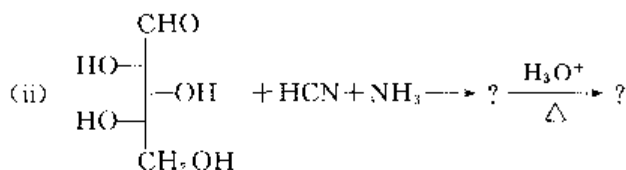
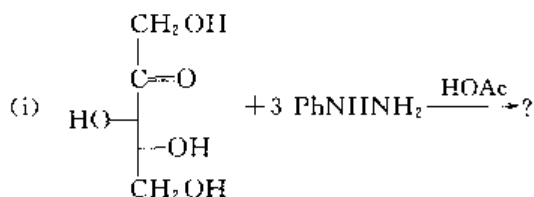
(i) D-甘露糖的 C_4 差向异构体

(ii) α -D-(+)-呋喃葡萄糖的对映体

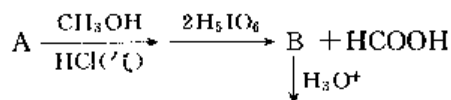
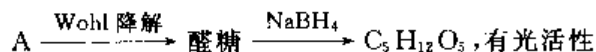
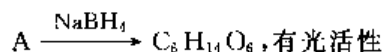
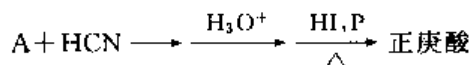
(iii) 氨基- β -D-吡喃半乳糖苷的端基差向异构体

(iv) β -D-吡喃果糖的端基差向异构体

完成下列反应,写出主要产物:



一种 L-己糖 A ($C_6H_{12}O_6$), 有旋光性, 能还原 Fehling 溶液, 并可进行下列反应, 请推测 A 的结构式, 并指出此糖的名称。

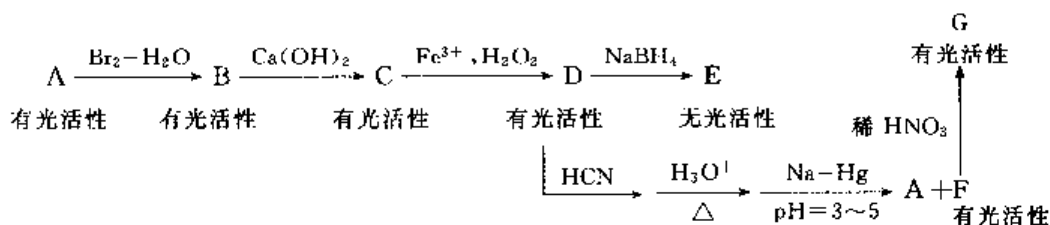


L-(+)-甘油醛+其它

化合物 A ($C_6H_{12}O_5$) 有光活性, 和醋酸酐反应生成三醋酸酯, 但不和 Fehling 试剂反应。A 用稀酸处理得甲醇和 B ($C_5H_{10}O_5$), 后者有光活性, 和醋酸酐反应生成四醋酸酯。B 经还原可生成无光活性的 C ($C_5H_{12}O_5$), C 可与醋酸酐形成五醋酸酯。B 用溴水温和氧化得一羧酸 D ($C_5H_{10}O_6$), 此羧酸的盐用 H_2O_2 、 Fe^{3+} 处理得到 D-赤藓糖。请根据上述事实, 确定 A, B, C, D 的结构式, 并写出各步反应的反应式。

化合物 A ($C_5H_{10}O_4$), 用溴水氧化得一羧酸 ($C_5H_{10}O_5$), 这个酸易形成内酯。A 与乙酸酐反应生成三乙酸酯, 与苯肼反应生成脎。用高碘酸氧化 A, 只消耗 1 mol 高碘酸。请推出 A 的结构式并写出相关的反应方程式。

已知 A 是 L-己醛糖, 请根据下面的图示推出 A, B, C, D, E, F, G 的结构式。



已知 A 为某有光活性的 D-己醛糖, 以 A 为原料, 用 Kiliani 氰化增碳法合成两个新的 D-庚醛糖 B 和 C, B 经 NaBH_4 还原得 D, D 有光活性。C 经 NaBH_4 还原得 E, E 无光活性。A 用 Ruff 降解法得 F, F 用稀 HNO_3 氧化得 G, F 和 G 均有光活性。F 再用 Ruff 降解法得 H, H 有光活性。H 用稀 HNO_3 氧化得 I, I 无光活性。

(i) 请写出 A, B, C, D, E, F, G, H, I 的 Fischer 投影式。

(ii) 请问哪一种糖经差向异构化可制得 F, 写出该糖的 Fischer 投影式和名称。

(iii) 请问哪一种糖经头尾对调法可得 F, 写出该糖的 Fischer 投影式和名称。

某 D 型单糖 A 的化学式为 $C_5H_{10}O_5$, 有变旋现象。A 用溴水氧化得 B, B 有光活性, 且很快形成内酯 C, A 用稀 HNO_3 氧化得 D, D 无光活性。A 与甲醇及含 HCl 气的溶液作用, 生成 α -及 β -糖苷 E, F, 再用 $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{SO}_2-\text{NaOH}$ 使之完全甲基化, 得到多甲基衍生物 G, H, 它们的化学式均为 $C_5H_{18}O_5$ 。将 G, H 进行酸性水解得 I, J, 然后用浓硝酸氧化, 得到最长碳链的二元酸 K, K 的化学式为 $C_6H_{10}O_6$, 无光活性。

(i) 试推断单糖 A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K 的结构式及写出各步反应式。

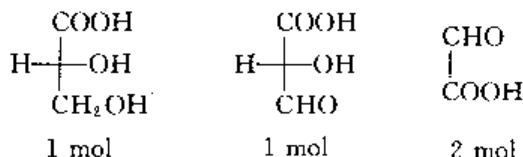
(ii) 若将 E 和 F 用高碘酸处理后, 再酸性水解, 可以得到什么碎片, 写出这些碎片的结构式和名称。

某具有光活性的 D 型糖 A, 化学式为 $C_6H_{12}O_5$, 其 C-3 为 R 构型。A 用溴水氧化得 B, B 有光活性。A 用 NaBH_4 还原得 C, C 无光活性。A 用稀硝酸氧化得 D, D 为三元羧酸, 也无光活性。A 用高碘酸处理, 需消耗 2 mol 高碘酸。

(i) 请推断 A 的结构式并写出上述各反应的反应式。

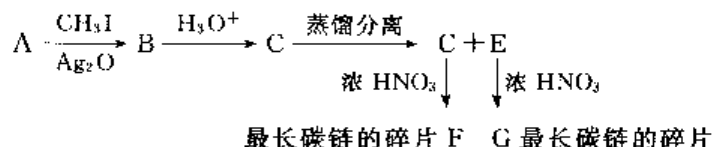
(ii) 请写出 A 的呋喃环结构的 Haworth 透视式和 A 的吡喃环结构的构象式。

某双糖的分子式为 $C_{12}H_{22}O_{11}$, 无变旋现象, 也不与 Tollens 试剂, Fehling 试剂, Benedict 试剂反应。该双糖既能用 α -D-葡萄糖苷酶水解, 又能用 β -D-葡萄糖苷酶水解。用高碘酸氧化产生一分子甲酸、一分子甲醛和一分子四醛化合物, 该四醛化合物经溴水氧化后再水解得下列碎片。



(i) 请推出该双糖的结构式。

(ii) 写出下列反应式中 B, C, D, E, F, G 的结构式:



基本概念和基本知识

糖、单糖、寡糖、多糖、醛糖、酮糖、呋喃糖和吡喃糖; 糖的链式结构和 Fischer 投影式; 糖的环状结构和 Haworth 透视式; 糖的链式结构和环状结构的互相转换; 糖的 D 型系列和 L 型系列, 4 碳、5 碳和 6 碳 D 型系列醛糖的结构和名称, D-果糖的结构和名称; 变旋现象、糖具有变旋现象的原因; 立体化学中的基本概念在糖中的应用; 糖酸、糖二酸、糖苷、配基、苷键、 α -苷键和 β -苷键、糖的 α 构型和 β 构型; 纤维二糖的分子式、结构和命名, 麦芽糖的分子式、结构和命名, 乳糖的分子式、结构和命名, 蔗糖的分子式、结构和命名; 纤维素的结构特点、直链淀粉和支链淀粉的结构特点; 环糊精的结构特点。

基本反应和重要反应机理

Kiliani 氧化增碳法; Wohl 递降法; Ruff 递降法; 糖的差向异构化; 醛糖和酮糖的互相转换; 糖的氧化及各种氧化反应的应用; 糖的还原等。

重要制备方法

单糖的合成; 维生素 C 的合成。

结构鉴别和结构测定方法

糖脎的制备及糖脎在糖结构鉴别和结构测定方面的应用; 用 Fehling 试剂、Tollens 试剂、Benedict 试剂鉴别还原糖; 糖碳架的测定、立体结构的测定、环状结构的测定。

英汉对照词汇

- aldaric acid (糖二酸)
 alditol (糖醇)
 aldonic acid (糖酸)
 aldose (醛糖)
 allose (阿洛糖)
 altrose (阿卓糖)
 amino-sugar (氨基糖)
 amylopectin (支链淀粉)
 amylose (直链淀粉)
 D-arabic acid (D-阿拉伯糖酸)
 arabinose (阿拉伯糖)
 ascorbic acid (抗坏血酸)
 Benedict (本尼迪特)
 calcium D-arabate (D-阿拉伯糖酸钙)
 calcium D-gluconate (D-葡萄糖酸钙)
 calcium D-ribonate (D-核糖酸钙)
 carbohydrate (碳水化合物)
 cellobiose (纤维二糖)
 cellulose (纤维素)
 cyclodextrins (环状糊精)
 dehydroascorbic acid (脱氢抗坏血酸)
 D-2-deoxyribose (D-2-脱氧核糖)
 emimer (差向异构体)
 enolization (烯醇化)
 erythrose (赤藓糖)
 β -D-fructofuranose (β -D-呋喃果糖)
 fructose (果糖)
 furanose (呋喃糖)
 galactose (半乳糖)
 D-glucitol (D-葡萄糖醇)
 D-gluconic acid (D-葡萄糖酸)
 D-gluconic acid δ -lactone (D-葡萄糖酸- δ -内酯)
 D-gluconic acid γ -lactone (D-葡萄糖酸- γ -内酯)
 glucose (葡萄糖)
 glucofuranose (呋喃葡萄糖)
 glucopyranose (吡喃葡萄糖)
 glyceraldehyde (甘油醛)
 glycogen (糖原或称肝糖)
 glycoside (糖苷)
 glucosidic bond (苷键)
 gulose (古罗糖)
 hemicelluloses (半纤维素)
 idose (艾杜糖)
 ketose (酮糖)
 Kiliani H (克利安尼)
 lactose (乳糖)
 lyxose (来苏糖)
 maltose (麦芽糖)
 mannitol (D-甘露糖醇)
 mannose (甘露糖)
 methylate (甲基化)
 methyl- α -D-glucopyranoside (甲基- α -D-吡喃葡萄糖苷)
 methyl- β -D-glucopyranoside (甲基- β -D-吡喃葡萄糖苷)
 monosaccharide (单糖)
 mutamerism (变旋现象)
 non reducing sugar (非还原糖)
 nucleic acid (核酸)
 oligosaccharide (寡糖);
 osazone (糖脎)
 periodic acid (高碘酸)
 polysaccharide (多糖)
 pyranose (吡喃糖)
 raffinose (棉子糖)
 reducing sugar (还原糖)
 ribodesose (脱氧核糖)
 ribose (核糖)
 D-ribotide- γ -lactone (D-核糖酸- γ -内酯)
 Ruff O (芦福)
 saccharide (糖类)
 Schweitzer (斯外慈)
 sodium amalgam (钠汞齐)
 starch (淀粉)

sucrose (蔗糖)

sugar (糖)

talose (塔罗糖)

threose (苏阿糖)

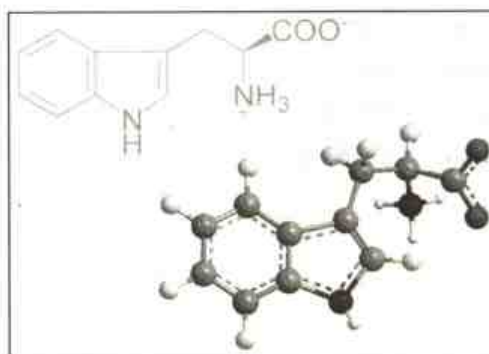
vitamin C (维生素 C)

Wohl A (佛尔)

xylose (木糖)

第 22 章

氨基酸 多肽 蛋白质 酶和核酸

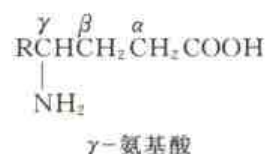
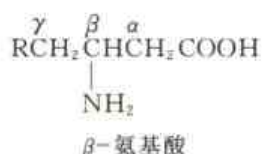
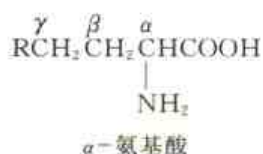


蛋白质(protein)是生命的物质基础。与生命活动相关的主要蛋白质大约是由 20 种氨基酸(amino acid)相互间用氨基和羧基通过失水形成酰胺键构成的。因此,要讨论蛋白质的结构和性质,首先必须了解蛋白质的基石——氨基酸的化学。

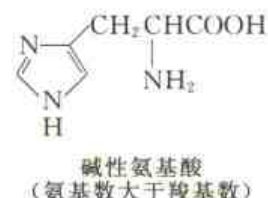
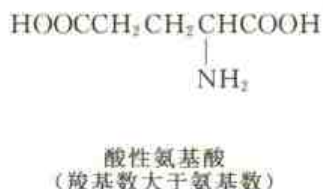
(一) 氨基酸

22.1 氨基酸的结构、名称及其物理性质

羧酸分子中烃基上的一个或几个氢原子被氨基取代后生成的化合物称为氨基酸。根据氨基和羧基的相对位置,氨基酸可以分为 α -氨基酸、 β -氨基酸、 γ -氨基酸等。

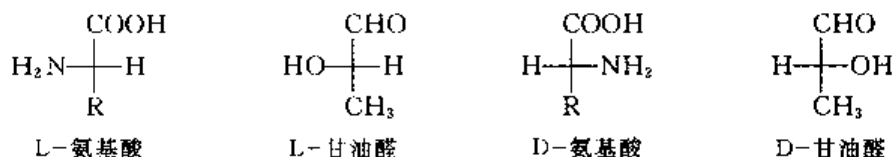


根据氨基酸分子中羧基与氨基的相对数目,氨基酸可以分为中性氨基酸、酸性氨基酸和碱性氨基酸。



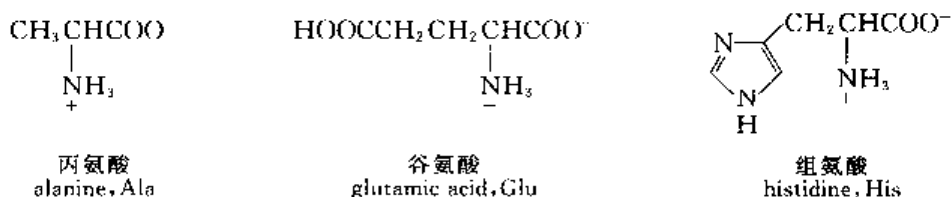
组成蛋白质的氨基酸主要是 α -氨基酸,可用通式 $\text{RCH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$ 表示。从通式不难看出,除 $\text{R}=\text{H}$ 外, α -氨基酸中的 α 碳原子都是手性碳原子。 α -氨基酸中的手性碳原子可以用 R、S 构型法标记,但与糖一样,更习惯用 D 或 L 构型法标记。D 或 L 也是以甘油醛为标准来确定

的,将 α -氨基酸用 Fischer 投影式表示,羧基写在竖线的上方,R 基写在竖线的下方,氨基和氢写在横线的两侧,若氨基的位置与 L-甘油醛中羟基的位置一致,就定义是 L-氨基酸,与 D-甘油醛中羟基的位置一致,就定义为 D-氨基酸。天然的氨基酸多数是 L-构型的。



氨基酸可以按 IUPAC 命名原则来命名,但为了方便,氨基酸的名称一般都用俗名,此外,每个氨基酸还都有一个缩写符号,作为这个氨基酸的代号。

氨基酸分子中既有碱性基团——氨基,又有酸性基团——羧基,所以分子以内盐(internal salt)的形式存在,即氨基酸以两性离子的形式存在,例如:



由于氨基酸以内盐的形式存在,极性较大,因此氨基酸在水中有一定的溶解度,但不溶于有机溶剂。氨基酸的偶极矩数值都很大,由于两性离子间静电引力较强,所以氨基酸的熔点很高,多数氨基酸受热分解而不熔融。表 22-1 列出了各种氨基酸的结构、名称、缩写符号以及它们的物理性质。

表 22-1 中有八个带 * 的氨基酸叫做必需氨基酸(essential amino acid),它们是生命的必需物质,但人体本身不能合成它们(其它的氨基酸可以在体内合成),必须从食物中得到。营养实验证明,没有这八种氨基酸,就会发生由于缺乏营养所引起的病症。人们可以从不同的食物内得到必需的氨基酸,但并不能从某一种食物内获取全部必需的氨基酸,因此食物多样化一点,就可以保证得到足够的营养必需的氨基酸。蛋白质在消化道内全部水解为氨基酸,然后再吸收到组织之内。不同的组织利用不同的氨基酸合成它自身的蛋白质。

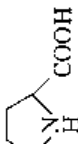



熟记八种必需氨基酸的结构,中英文名称和代号

写出表 22-1 中所有氨基酸的 Fischer 投影式。

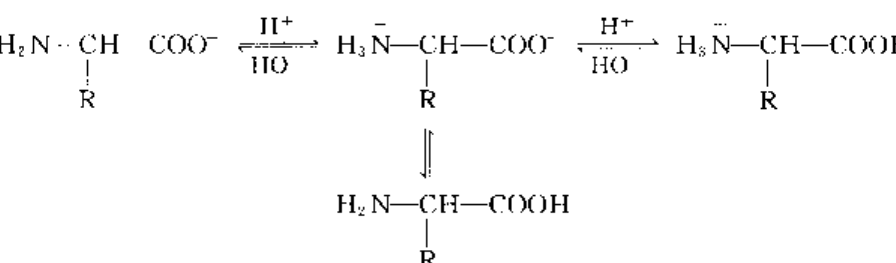
氨基酸的反应

氨基酸既有氨基,又有羧基,因此它们具有胺和羧酸的共性,本章主要介绍氨基酸的特殊性质。

表 22-1 氨基酸($\text{RCH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$)的结构、名称及其物理性质

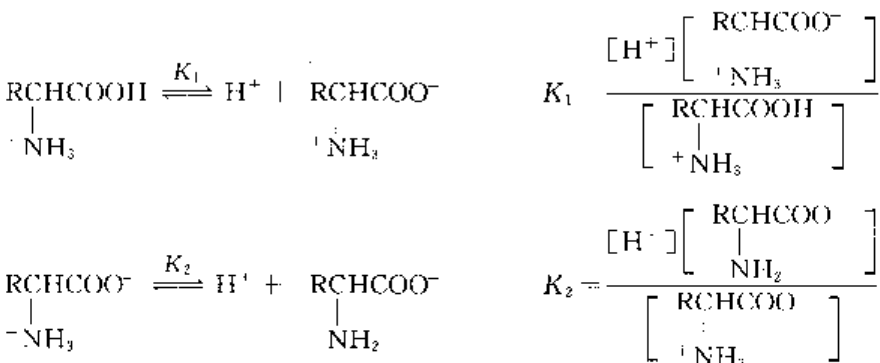
结 构	名 称	英 文 名 称	缩 写 符 号	R 的 性 质	在水中溶解度 $\text{g} \cdot (100 \text{ mL H}_2\text{O})^{-1}$ 25 °C	分解 点 / °C	$[\alpha]_D^{25}$	pK ₁	pK ₂	pK _s	pI
(i) 中性氨基酸											
$\text{NH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$	甘氨酸	glycine	Gly	NP(非极性)	25	233		2.35	9.78		5.97
$\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$	丙氨酸	alanine	Ala	NP	16.7	297	+8.5	2.35	9.87		6.00
$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}(\text{NH}_2)\text{COOH}^+$	缬氨酸	valine	Val	NP	8.9	315	+13.9	2.29	9.72		5.96
$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}^+$	亮氨酸	leucine	Leu	NP	2.4	293	-10.8	2.33	9.74		5.98
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}^+$	异亮氨酸	isoleucine	Ile	NP	4.1	284	+11.3	2.32	9.76		6.02
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}^+$	苯丙氨酸	phenylalanine	Phe	NP	3.0	283	-35.1	2.58	9.24		5.48
$\text{HSCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$	半胱氨酸	cysteine	Cys	P(极性)			+6.3	1.86	8.35	10.34	5.07
$\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}^+$	苏氨酸	threonine	Thr	P	很溶	225	-28.3	2.69	9.10		5.60
$\text{H}_2\text{NCO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$	谷氨酰胺	glutamine	Gln	P	3.7	185	+6.1	2.17	9.13		5.65
$\text{H}_2\text{NCOCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$	天冬酰胺	asparagine	Asn	P	3.5	234	-5.4	2.02	8.80		5.41
$\text{H}_3\text{CS}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}^+$	蛋氨酸	methionine	Met	P	3.4	280	-8.2	2.17	9.27		5.74
$\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$	丝氨酸	serine	Ser	P	5.0	228	-6.8	2.19	9.44		5.68
	脯氨酸	proline	Pro	P	162	220	-85.0	1.95	10.64		6.30
$\text{HO}-\langle \text{benzene ring} \rangle-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$	酪氨酸	tyrosine	Tyr	P	0.04	342	-10.6	2.20	9.11	10.07	5.66
$\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}^+$ 	色氨酸	tryptophan	Try	P	1.1	289	-31.5	2.43	9.44		5.89
(ii) 酸性氨基酸											
$\text{HOOCCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$	天冬氨酸	aspartic acid	Asp	A(酸性)	0.54	270	+25.0	1.99	3.90	10.00	5.77
$\text{HOOC}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$	谷氨酸	glutamic acid	Glu	A	0.86	247	+31.4	2.13	4.32	9.95	3.22
(iii) 碱性氨基酸											
$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}^+$	赖氨酸	lysine	Lys	B(碱性)	很溶	225	+14.6	2.16	9.20	10.80	9.74
$\text{H}_2\text{NCNH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$ 	精氨酸	arginine	Arg	B	15	244	+12.5	1.82	8.99	13.20	10.76
$\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$ 	组氨酸	histidine	His	B	4.2	287	-39.7	1.81	6.05	9.15	7.59

分子(amphoteric molecular),既能与酸发生反应,又能与碱发生反应,在水中存在着如下的平衡:



上述平衡说明:在足够浓的强碱性溶液中,氨基酸将以负离子的形式存在,而在足够浓的强酸性溶液中,氨基酸将以正离子的形式存在。如将氨基酸置于一个特定的电场中,则负离子将向正极移动,而正离子将向负极移动,但可以通过调节溶液的酸碱性找到一个合适的 pH 值,在该 pH 下,正、负离子的浓度完全相等,此时向阳极移动和向阴极移动的离子彼此抵消,即电场中没有净的迁移。此时的 pH 即为该氨基酸的等电点(isoelectric point)。不同的氨基酸有不同的等电点,因此可以通过测定氨基酸的等电点来鉴别氨基酸。一般中性氨基酸的等电点 $\text{pH}=6.2\sim 6.8$;酸性氨基酸的等电点 $\text{pH}=2.8\sim 3.2$;碱性氨基酸的等电点 $\text{pH}=7.6\sim 10.8$ 。等电点的重要意义在于:此时溶液中以两性离子形式存在的氨基酸浓度最大,而它的溶解度最小,可以结晶析出。大于或小于等电点的 pH 值,由于氨基酸具有两性离子性质,溶解度就增大,不能结晶出来。多肽与蛋白质也均有等电点。

中性氨基酸盐酸盐的分子中,由于羧基上的氢和铵盐上的氢都可以发生电离,是一种二元酸,有两个 pK_a 值。当用碱溶液滴定时,首先是 $COOH$ 上的氢被碱夺走,然后是一 NH_3^+ 上的质子被碱夺走。上述酸碱反应的电离平衡(ionization equilibrium)可用下式表示:



当 1 mol 氨基酸的盐酸盐(RCHCOOH , 或其它盐)的溶液中, 加 0.5 mol 碱, 有一半盐酸盐中

和, 这时溶液中的浓度 $\left[\begin{array}{c} \text{RCHCOOH} \\ | \\ ^+\text{NH}_3 \end{array} \right] = \left[\begin{array}{c} \text{RCHCOO}^- \\ | \\ ^+\text{NH}_3 \end{array} \right]$, 溶液的 pH 相当于 $\text{p}K_{a1}$, 这是一 COOH 的酸性解离常数(dissociation constant)。由于 $^+\text{NH}_3$ 吸电子诱导效应, 这时溶液的 $\text{p}K_{a1}$ 值比醋酸的大(醋酸 $\text{p}K_a = 4.76$)。如果在氨基酸溶液中继续加碱达到 1 mol 时, 盐酸盐被中和, 氨基酸以两性离子形式存在, 这时溶液中的 pH 为该氨基酸的等电点。如果在上述溶液中继续

加碱达到 1.5 mol 时, 使溶液中 $\left[\begin{array}{c} \text{RCHCOO}^- \\ | \\ ^+\text{NH}_3 \end{array} \right] = \left[\begin{array}{c} \text{RCHCOO}^- \\ | \\ \text{NH}_2 \end{array} \right]$, 这时溶液的 pH 为 $\text{p}K_{a2}$, 相当于氨基

共轭酸的酸性解离常数。当加碱到 2 mol 时, 氨基共轭酸全部转为碱 $\text{RCH}(\text{NH}_2)\text{COO}^-$ 。等电点的 pH 也可用 pI 表示, 它应该正好等于 $(\text{p}K_{a1} + \text{p}K_{a2})/2$ 的值, 以使平衡体系中主要存在的物种为 $\text{H}_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{COO}^-$, 而少量存在的 $\text{H}_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{COOH}$ 和 $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{COO}^-$ 的浓度正好相等, 这从公式 $\text{p}K_a - \text{pH} = [\text{盐}]/[\text{酸}]$ 中看得很清楚。图 22-1 为甘氨酸盐酸盐用碱滴定的滴定曲线(titration curve):

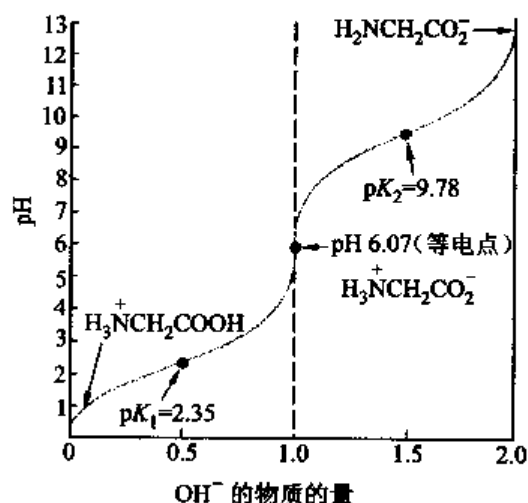
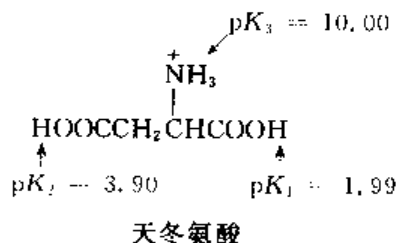
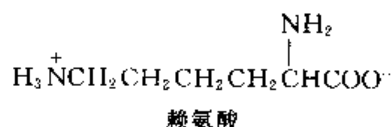


图 22-1 甘氨酸盐酸盐的滴定曲线

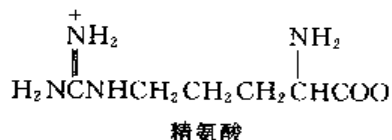
含有两个羧基和一个氨基的氨基酸盐酸盐是三元酸, 在氨基 α 位的羧基酸性最大, 首先电离, 然后是另一个羧基, 最后是氨基共轭酸。例如天冬氨酸的 $\text{p}K_{a1}$, $\text{p}K_{a2}$, $\text{p}K_{a3}$ 如下所示:



赖氨酸含两个氨基、一个羧基, 与羧基较远的氨基碱性较强, 因此赖氨酸两性离子的结构应为



精氨酸胍基的亚胺氮质子化以后, 因其能发生共振而稳定, 因此其两性离子的结构式如下所示:



习题 22-3 根据表 22-1 中的数据,画出(i)缬氨酸盐酸盐(ii)天冬氨酸盐酸盐的滴定曲线图。

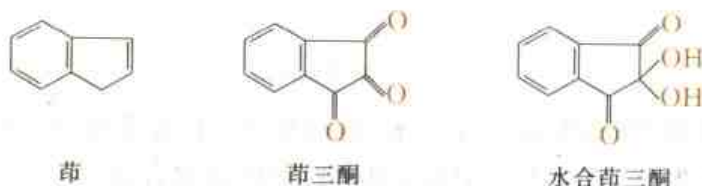
习题 22-4 计算表 22-1 中天冬氨酸的 pI 值,比较中性氨基酸、碱性氨基酸、酸性氨基酸的等电点有什么区别。

习题 22-5 在 pH=2.5,3.5,7.5,11 时,天冬氨酸在水溶液中主要以什么形式存在?

习题 22-6 酪氨酸的盐酸盐是几元酸,请指出在用碱滴定时,质子解离的先后次序,并简单作出分析。

22.2.2 与茚三酮反应

茚(indene)、茚三酮和水合茚三酮(ninhydrin)的结构式如下所示:

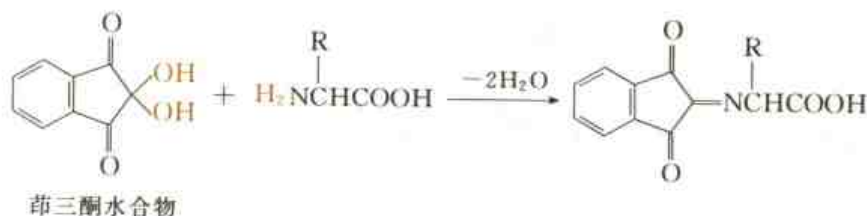


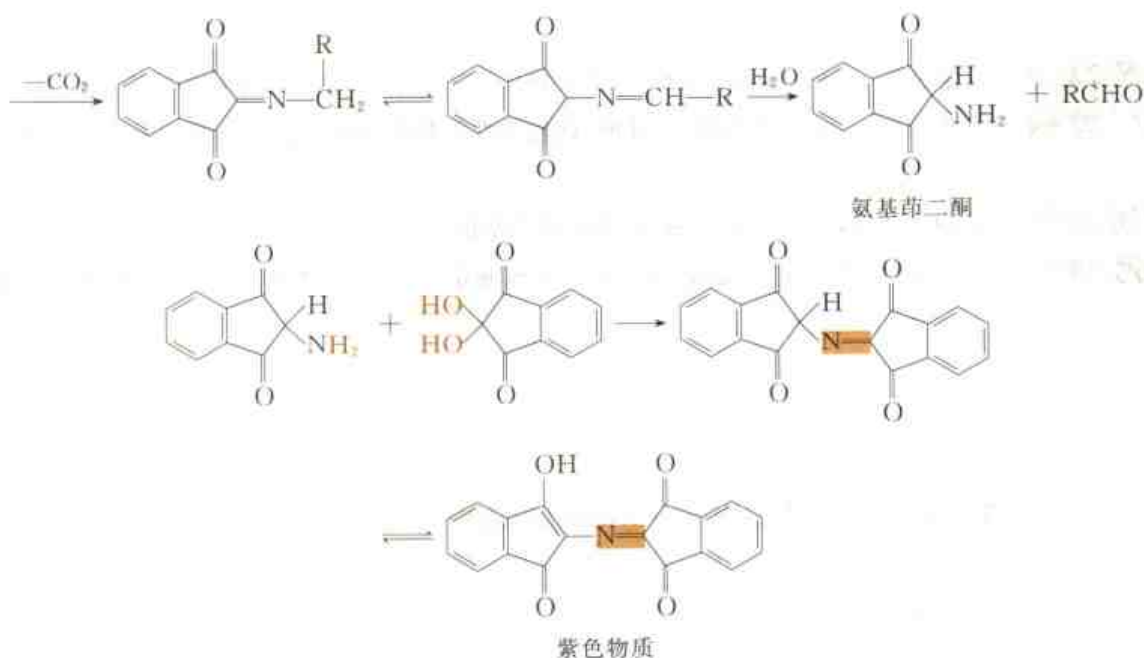
氨基酸的鉴定

凡是具有游离氨基的氨基酸的水溶液和水合茚三酮反应时都能生成一种紫色的化合物,反应十分灵敏,是鉴定氨基酸最简便的方法。用层色谱法分离氨基酸,都毫无例外地用茚三酮为显色剂,反应若在溶液中进行,得到的紫色溶液在 570 nm 有强吸收峰。



反应的过程如下:





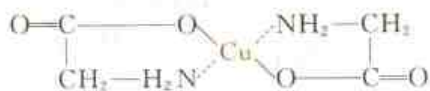
首先茚三酮水合物和氨基反应,失去二分子水,然后失羧,生成亚胺,水解后得到氨基茚二酮,再和一分子茚三酮水合物失水,然后互变异构,即得到紫色的化合物。

脯氨酸分子中只有亚氨基,它与水合茚三酮反应时呈现橙黄色。

22.2.3 形成氨基酸金属盐

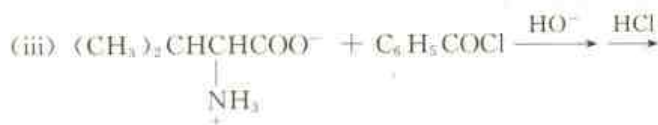
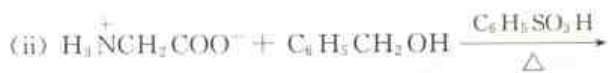
某些氨基酸金属盐中的金属可以和分子内的氨基络合,形成形状很好的结晶,因此可以用来沉淀和鉴别某些氨基酸。

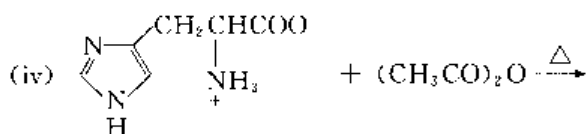
例如甘氨酸的铜盐结构如下:



许多氨基酸和金属盐以一定的比例形成分子络合物(molecular complex),例如 1 分子金属盐: 2 分子氨基酸或 1 分子金属盐: 1 分子氨基酸。利用这个性质,可以沉淀蛋白质,水解后得某些氨基酸。

习题 22-7 完成下列反应式,写出产物的名称,并指出体系中发生了什么反应?





请选用合适的氨基酸制备:

(i) 3,6-二甲基-2,5-二酮哌嗪

(ii) 焦谷氨酸

氨基酸的制备

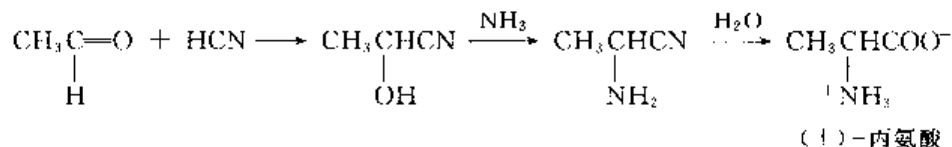
普通的氨基酸均有市售,根据来源的难易,价格差别很大,蛋白质中的氨基酸都是有光学活性 L 型的。我国使用大量的谷氨酸作为调味品,最早是用面筋(面粉中的蛋白质)经酸性水解后分离出来的,商品是一元钠盐。从 1950 年起,在日本开始用糖发酵的生产方法制备谷氨酸。现在大部分氨基酸已都可用微生物发酵法制备,完全改变了旧时的生产方法,这是发酵工业的一个很大的成就。除谷氨酸外,每年还用发酵方法生产数万吨赖氨酸,这是一种重要的饲料。个别氨基酸如蛋氨酸用合成方法生产。氨基酸在医药上也有很大的用途,现在手术中输液都加有各种氨基酸,使患者的抵抗力增强,同时也增加营养。

22.3 氨基酸的合成

合成的氨基酸大都是消旋体,往往需要进一步拆分,最常用的合成方法介绍如下。

22.3.1 Strecker 法

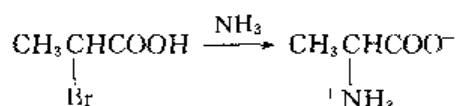
Strecker(斯瑞克)法(参看 12.4.2/2.)是用醛与氢氰酸和氨或与氰化铵发生作用,得到氰氨化物,再经水解,生成(±)-氨基酸,例如:



Zelinski 改进此法,用醛、氯化铵和氰化钾的混合水溶液反应,避免了直接使用氢氰酸或氰化铵,反应后得到同样产物。

22.3.2 Hell-Volhard-Zelinski α-溴化法

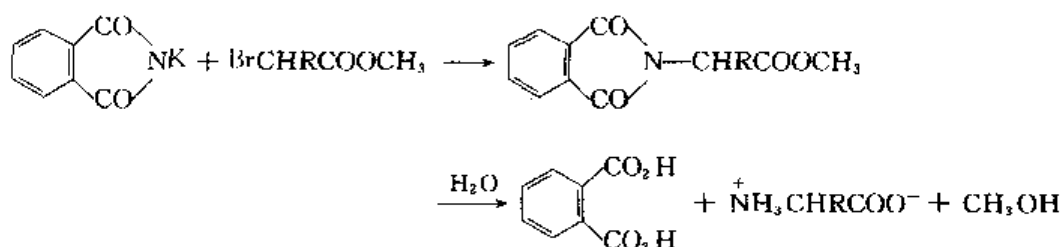
此法先使羧酸溴化(参看 13.5),然后和氨气反应,反应往往需在封管内或高压釜内进行。



氨在这里不产生很多多元烷基化的产物,原因是氨基酸的氨基比胺的碱性弱,亲核的能力稍差,所以反应可控制在一元烷基化阶段。

22.3.3 Gabriel 法

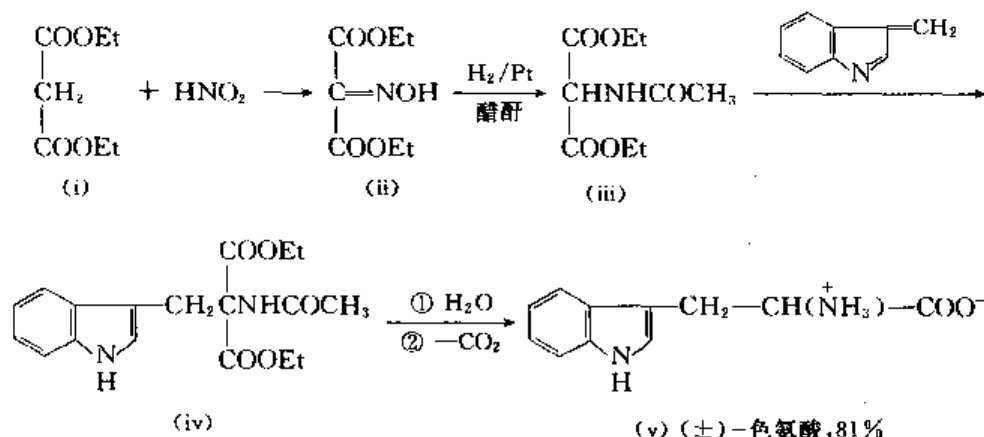
用卤代酸酯和邻苯二甲酰亚胺钾反应,然后再水解,可以生成很纯的氨基酸(参看 17.11)。



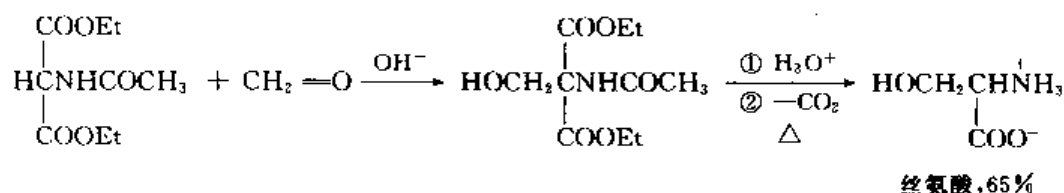
22.3.4 丙二酸酯法

1. 酰基丙二酸酯法

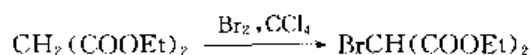
丙二酸酯经亚硝基化后得(ii), (ii)用催化氢化还原,再乙酰化,即得乙酰氨基丙二酸二酯(iii), (iii)与 3-亚甲基吲哚发生 Michael 加成得(iv), (iv)经水解脱羧后得色氨酸。



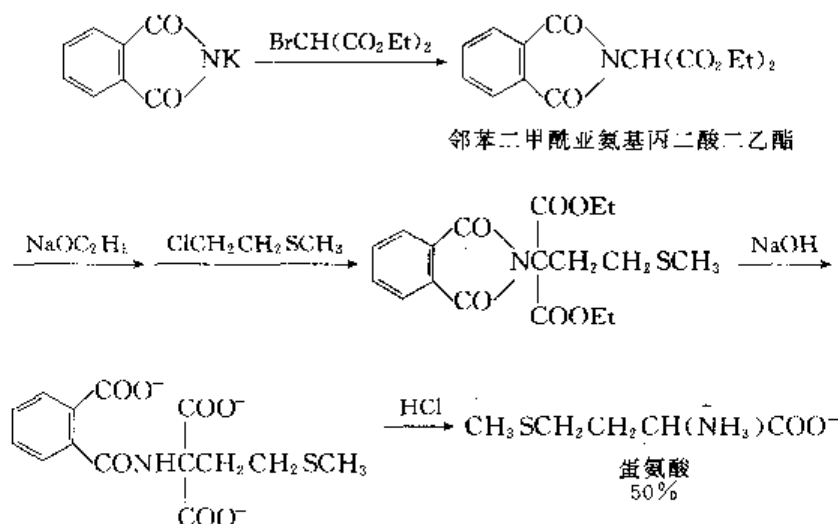
用乙酰氨基丙二酸二酯和甲醛反应,可以制备丝氨酸:



2. 溴化丙二酸酯法

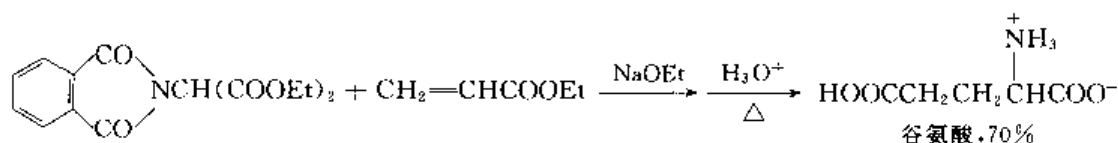


溴代丙二酸二酯用 Gabriel 方法可以合成多种氨基酸, 如

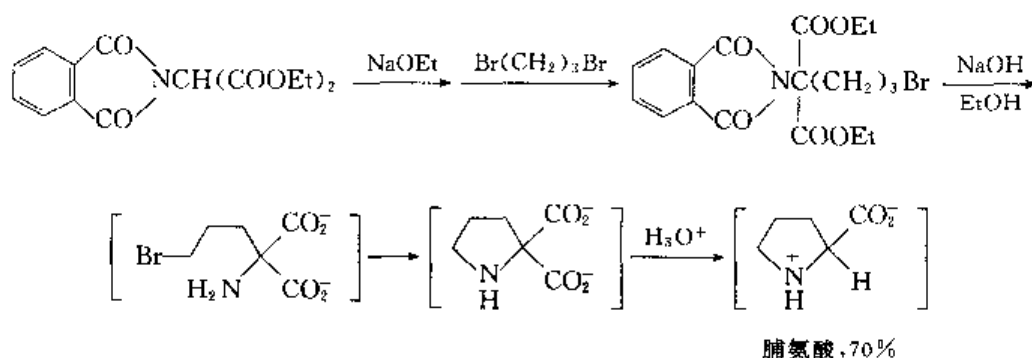


用上述的方法可以制备蛋、苯丙、丝、天冬等氨基酸。

邻苯二甲酰亚氨基丙二酸二乙酯与 α, β -不饱和酯反应, 水解, 可以制备酸性氨基酸:



邻苯二甲酰亚氨基丙二酸二乙酯与 1,3-二溴丙烷反应, 可以制备脯氨酸:



用苯、不超过三个碳原子的有机化合物、丙二酸酯以及其它必要的试剂合成八个必需氨基酸。

$$\begin{array}{ccc}
 \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{SH} \\ | \\ \text{CHNH}_3^+ \\ | \\ \text{COO}^- \end{array} & \xrightleftharpoons[\text{Na} + \text{液 NH}_3]{\text{空气氧化}} & \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{S} - \text{SCH}_2 \\ | \qquad \qquad | \\ \text{CHNH}_3^+ \quad \text{CHNH}_3^+ \\ | \qquad \qquad | \\ \text{COO}^- \quad \text{COO}^- \end{array} \\
 \text{半胱氨酸} & & \text{胱氨酸}
 \end{array}$$

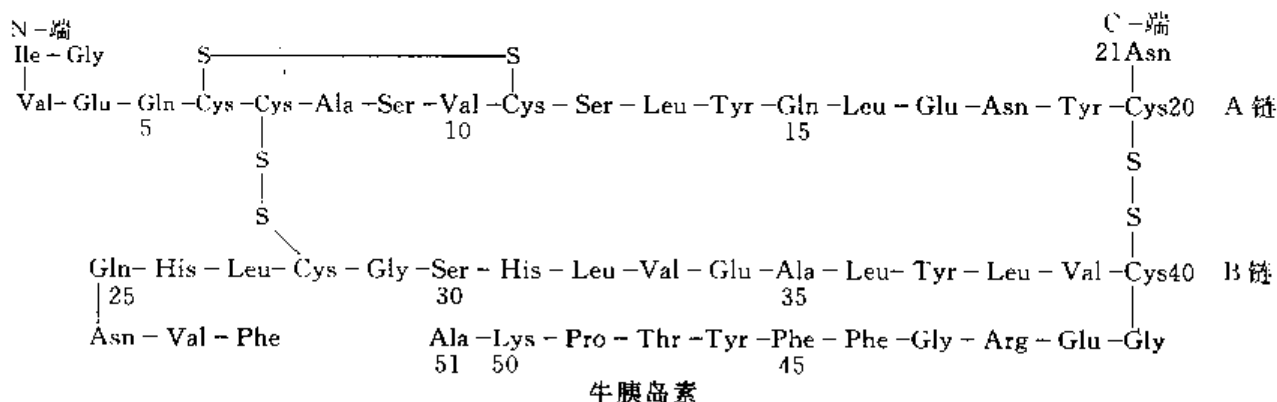
有两个半胱氨酸残基($\text{—NH—CH}(\text{CH}_2\text{SH})\text{CO—}$),就可:

Cys—Tyr—Ile—Glu—Arg—Cys—Pro—Leu—Gly·NH₂

S—————S

牛催产素 bovine oxytocin

如果两个肽链中均有一个半胱氨酸残基,那么这两条肽链可以通过二硫键结合起来,例如胰岛素(insulin)中有两条肽链,一条 A 链(21 肽),A 链上有四个半胱氨酸残基,一条 B 链(30 肽)有两个半胱氨酸残基,A 链和 B 链各用两个半胱氨酸残基的—SH 氧化后形成两个二硫键,形成一个大环,此外 A 链上尚有两个半胱氨酸残基的—SH 氧化成一个小环,这些半胱氨酸残基均氧化成了胱氨酸残基。不同种属的胰岛素的结构是基本相似的,只有一两个氨基酸不同,例如人的胰岛素 B 链的 C—端是苏氨酸,而牛的是丙氨酸,下面是牛胰岛素的构造:



Try-Ala-Gly-Gly-Asp-Ala-Ser-Gly-Glu

请写出甘氨酸-丙氨酸-(脯氨酸)₁₂-亮氨酸的中英文名称、缩写和结构式。

22.5 多肽合成

许多蛋白质和多肽具有十分重要的生理作用,是生命不可缺少的物质。体内的酶(enzyme)大都是蛋白质化合物。很多已分离成为结晶形化合物,例如胰岛素(51 肽)、核糖核酸酶(ribonuclease)(124 肽)、胰凝固蛋白酶(246 肽)。体内也有许多小肽是由三四个到十几个氨基酸组成的,同样具有强烈的生理作用。其中最早提纯的一个,就是由脑下垂体取得的催产素(八肽),在临产时,它使子宫收缩,也刺激乳腺分泌乳汁。从其它种属如牛、猪、鸡等取得的催产素结构都是相同的,因此它同样可以刺激鸡生蛋或牛分泌乳汁。在脑丘内及消化道内取得的一系列小肽,它们都具有特殊的生理效能。例如睡眠因子,是一个九肽,它可以促进睡眠。

蛋白质和多肽的界限,现在规定相对分子质量大于 1 万的叫做蛋白质,1 万以下的叫做多肽(例如胰岛素的最小结构单位,相对分子质量约为 6 000,应被认为是一个多肽,但在溶液中受金属离子如 Zn^{2+} 的作用,迅速结合成相对分子质量约为 12 000 的质点,因此胰岛素被认为是最小的一个蛋白质。

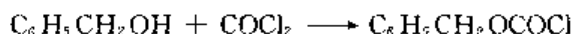
多肽可以从蛋白质部分水解得到,蛋白质部分水解时,往往有几个酰胺键断裂,形成若干多肽的复杂混合物。但也有许多多肽并非蛋白质的水解产物,而是本来就存在于动植物体中的天然产物,如兔体中存在的 Delta 促睡眠肽(delta sleep-inducing peptide)是一个九肽(参看 22.5,4.)。多肽也可以通过合成的方法获得,下面介绍合成多肽的基本方法。

从肽的定义可以看出,多肽的合成实际上就是把各种氨基酸按一定的顺序连接起来。氨基酸中既有氨基,又有羧基,因此两种不同的氨基酸接肽时可能产生四种产物。多种氨基酸接肽时情况就更加复杂。若氨基酸上有侧链,侧链上的官能团也会干扰反应。因此在接肽时,要按照结构的需要,将不参与接肽的氨基和羧基保护起来,使它们不能形成肽键。如果需要,有的侧链也需要保护。选用的保护基必须符合① 易在预定的部位引入,② 在某特定的条件下,保护基很容易除去,同时不会影响分子的其它部分,特别是已接好的肽键。下面先介绍氨基、羧基和侧链的保护,再介绍接肽方法。

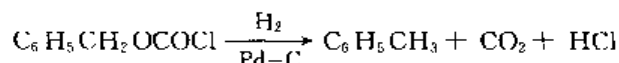
22.5.1 氨基的保护

用于保护氨基的两个最重要的化合物是氯代甲酸苯甲酯和氯代甲酸三级丁酯。

(1) 氯代甲酸苯甲酯 也可称为苄氧甲酰氯,是用光气和苯甲醇反应制备的。



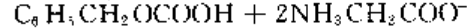
这个酰氯有一个特点,就是用催化氢解法可以将它分解成甲苯和二氧化碳及盐酸:



因此,在接肽完成后,很容易用催化氢解法将其除去。下面以甘氨酸为例来介绍上保护基、接肽、去保护基的过程。



试剂,则也可以在保存肽键的情况下脱去保护基。



以更简便地写为 Z-甘-甘或 Z-Gly-Gly。

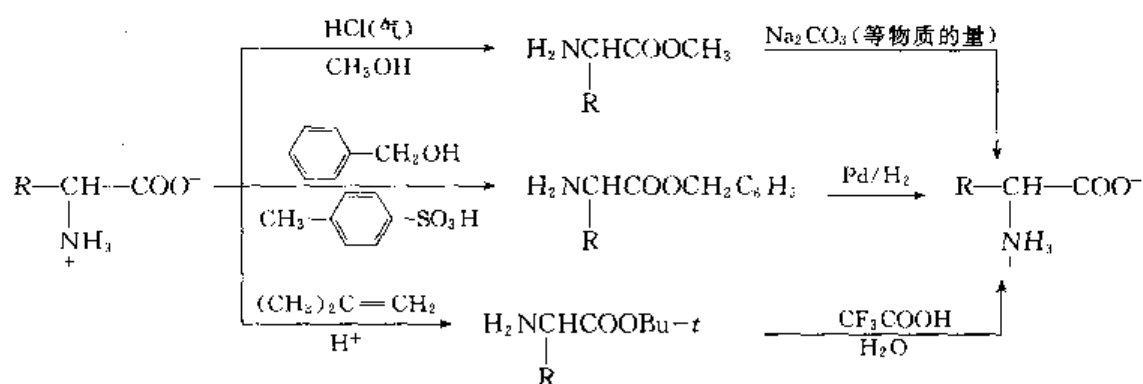
保护基的过程：



式中的保护基 $(\text{CH}_3)_3\text{COC}-$ 的英文名称为 *t*-Butoxycarbonyl, 缩写名为 BOC, 三级丁基对催化氢化及稀碱都不起作用, 只能用温和酸性水解法除去。因此在同一个化合物中, 如有两个或多个氨基, 分别用 Z 和 BOC 保护, 那么通过采用不同的分解法处理, 就能有意识地保留某一个酰胺键。

22.5.2 羧基的保护

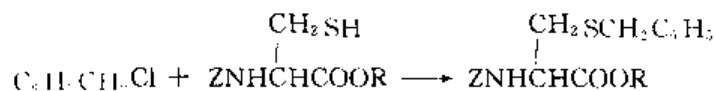
羧基可以通过将其变成甲酯、乙酯、三级丁酯或者苄酯来进行保护, 接肽完成后, 由于酯比酰胺易于水解, 甲酯可以在室温通过稀碱水解除去, 三级丁酯用温和酸性水解法除去, 苄酯可以通过催化氢解法除去。下面仅将上保护基和脱保护基的反应列出。



有时在接肽时, 也可用游离的羧基即 C-端未加保护的氨基酸。

22.5.3 侧链的保护

有许多氨基酸的侧链上带有某些官能团, 在合成含有这些氨基酸(例如精氨酸、半胱氨酸等)的多肽时, 这些侧链的基团需要保护起来, 特别是巯基, 很容易发生氧化还原反应, 一般是用苯甲基将它保护起来。形成半胱氨酸的苯甲硫醚。



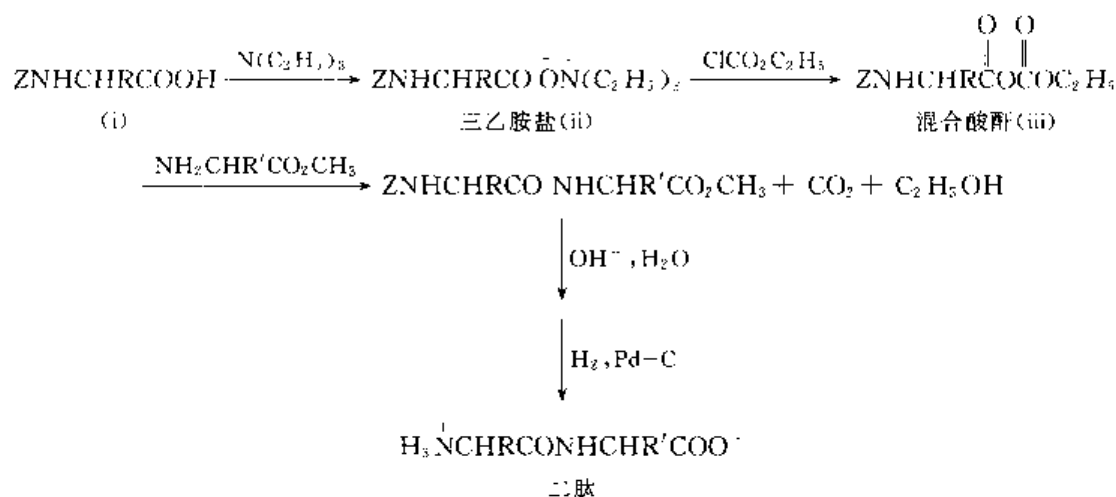
这个保护基团在钠、液氨的作用下, 又分解为原来的半胱氨酸, 在空气中氧化, 即变为一个二硫键, 把两个半胱氨酸连接起来了(参看 22.4)。胰岛素分子中有一个小环和一个大环, 小环是 A 链中的两个半胱氨酸通过二硫键连接形成的, 大环是 A 链中的两个半胱氨酸分别与 B 链中的两个半胱氨酸通过两个二硫键形成的。在合成时, 就是用苯甲基保护用于 A、B 链对接的半胱氨酸, 等两条肽链全部合成后, 用钠氨处理, 除去保护基, 然后在空气中氧化, 把这两条链通过二硫键连接起来。在进行实验以前, 应当考虑到这一反应的复杂性, 因为当把 A、B 链混在一起时, 有多种形成二硫键的途径, 如 A、B 链以相反的方向连接, A、A 和 B、B, 顺或反方向连接, A 链的四个巯基链中或链间的多种连接方式等, 因此产物是一个非常复杂的混合物, 能否生成或分离出希望得到的化合物是一个很重要的问题。事实上, 这步反应得到的目标化合物的产量是非常少的。

但直到现在为止,还没有发现更好的保护巯基的基团,因此这一反应在多肽合成上非常重要。除此外,在合成多肽时,还应当考虑高级结构的问题,如何把一个肽链按照一定的方式折叠起来,应用化学的技巧想不出很好的方法。但是合成多肽后,只要一级结构氨基酸的顺序确定了,就可以在一定的条件下形成它特有的三级结构,自然界已在亿万年中把这步微妙工作摸索出来了!

22.5.4 接肽的方法

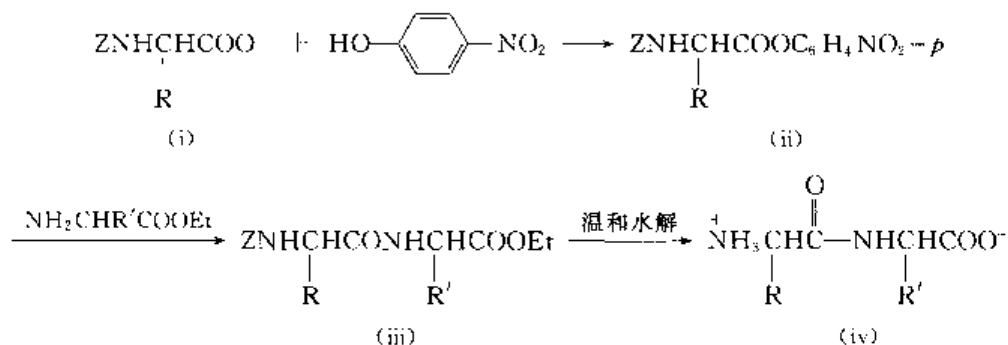
将两个相应的氨基被保护的及羧基被保护的氨基酸放在溶液内,并不形成肽键。要形成酰胺键,经常用的手段是将羧基活化,其方法是或者将它变成一个所谓的混合酸酐,或者将它变为活泼酯,这样就增加了羧基的亲电能力。在制备普通酰胺时,不用羧酸本身,而是用酰氯或酯去和胺反应,或者用强的失水剂使羧基和氨基脱去一分子水,形成酰胺键。现将接肽最常用的方法介绍如下:

(1) 混合酸酐法(mixed anhydride method) 该法是将羧酸转变成混合酸酐,然后通过酸酐的氨解完成接肽。具体过程可表述如下:



首先将用 Z 保护的 α -氨基酸(i)转变成三乙胺盐(ii), (ii)与氯甲酸乙酯反应生成混合酸酐(iii), (iii)与一个氨基酸的酯反应,后者的氨基就被酰化,生成一个氨基被 Z、羧基被酯保护的二肽,用碱水解酯,然后催化氢解,将保护基去掉得二肽:

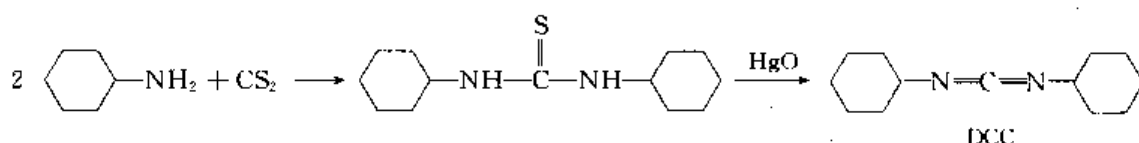
(2) 活泼酯法(active ester method) 该法是将羧基转变成活性好的酯基,然后通过酯的氨解完成接肽。具体过程表述如下:



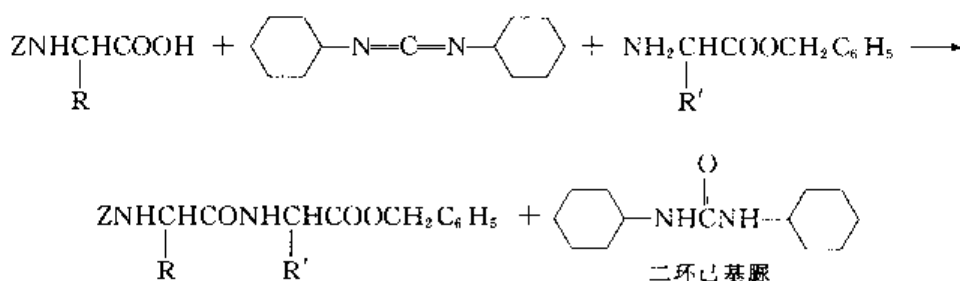
首先将 Z-氨基酸(i)转换成对硝基苯酯(ii),这是常用的活泼酯,由于硝基的吸电子作用,使酯羰基活性增大。然后(ii)和氨基酸酯反应,生成肽键。最后通过温和水解将保护基 Z 和酯基除去。

酰卤、混合酸酐或活泼酯都比羧基活泼,因为 $-X$, $-OR$ (R 中有吸电子基), $-OCOOR$,都比 $-OH$ 较好的离去基团。

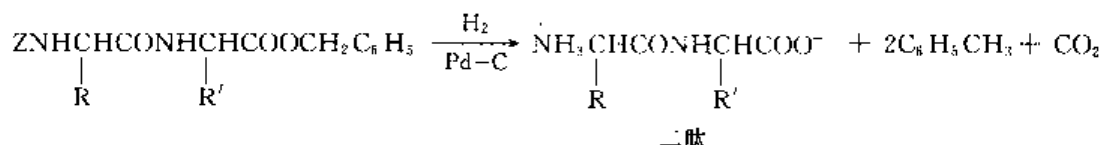
(3) 碳二亚胺法 除用活化羧基的方法外,现在还用有效的失水剂(或称缩合剂 condensation agent)使氨基和羧基结合起来。其中最重要的一个就是前面提到的二环己基碳二亚胺(N,N' -dicyclohexylcarbodiimide)(DCC,参见 10.7.5)。二环己基碳二亚胺可通过下法制得



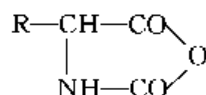
二环己基碳二亚胺可以使醇或胺酰化,自身在反应中和水结合变为不溶的二环己基脲。这个副产物有时很难和产物分离。



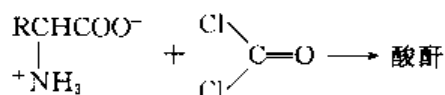
将二环己基脲除去后,就得到氨基被 Z、羧基被苯甲基保护的二肽,用 Pd-C 催化氢化,一步将两个保护基去掉,就得到游离的二肽。

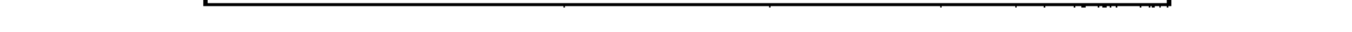


(4) 环酸酐法 氨基酸含有两个反应的基团,它应当可以聚合成为多聚氨基酸,但实际上,氨基酸很难聚合,其原因可能是氨基酸里面的反应基团形成了两性离子,从而降低了它们的反应性能。个别的氨基酸经酯化后,可以聚合。例如侧链简单的甘氨酸甲酯可以聚合成为聚甘氨酸,即由甘氨酸形成一个长的肽链。Leuchs H(刘赫斯)发现氨基酸 N 上的羧基衍生物能通过分子内失水形成一个酸酐,它具有下列的结构:

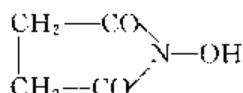


这个化合物可以用一个氨基酸和光气反应制备:





个方框表示 N-端为游离的氨基, C-端和侧链均用 $\text{OBu}-t$ 保护的甘-谷二肽。注意侧链上的保护基都写在方框上面。上述两个二肽经过叠氮法(azide method)变为 N-端用 Z 保护, C-端及侧链的羧基均用 $\text{OBu}-t$ 保护的四肽, 即第二行右边的四肽方框。第二行左面的两个方框分别代表 N-端用 Z 保护、C-端游离(OH)的丙氨酸和 N-端及 C-端均为游离的甘-甘二肽, 它们通过混合酸酐法结合成为三肽。第三行中的天冬氨酸的 C-端用了一个新型的前面没有讨论过的活泼酯(OSu)保护, β -羧基用 $\text{OBu}-t$ 保护, OSu 是 N-羟基丁二酰亚胺(succinimide)和羧酸形成的酯:



这个活泼酯和 C-端保护的 Ala-Ser-Gly-Glu 四肽结合形成五肽。这样一步一步的连接, 最后得到 N-端是 BOC 保护的, C-端及侧链(Asp 及 Glu 的 β 和 γ 羧基)均被 $\text{OBu}-t$ 保护的九肽, 最后经酸处理, 就得到游离的九肽, 方格两头上 H 和 OH 分别表示 N-端和 C-端是游离的 $-\text{NH}_2$ 和 $-\text{CO}_2\text{H}$ 基团。

从以上简短介绍中, 不难看出, 接肽是一个非常烦琐的工作, 接一侧链最简单的二肽, 就至少需要保护氨基、连接和去掉氨基保护基三步手续, 还没有把保护羧基的步骤算在内, 因羧基有时可以不必保护。这样, 接一个 51 肽就需要几百个步骤。更困难的是, 经过如此多的步骤, 就算是每步产量都很高, 最后的产物也非常少了。有机体合成蛋白质是有条不紊的, 按着一定的顺序选择所需要的氨基酸进行合成, 并且非常迅速, 和现在实验室的手段无法比较, 人类能不能学习有机体的方法, 达到生物合成蛋白质的境界呢? 现在基因工程这门新兴的科学已经为合成多肽及蛋白质提供了全新的方法, 取得非常重要的成果。

(i) 用活泼酸酐法合成 Ala-Gly

(ii) 用活泼酯法合成 Glu-Cys-Gly

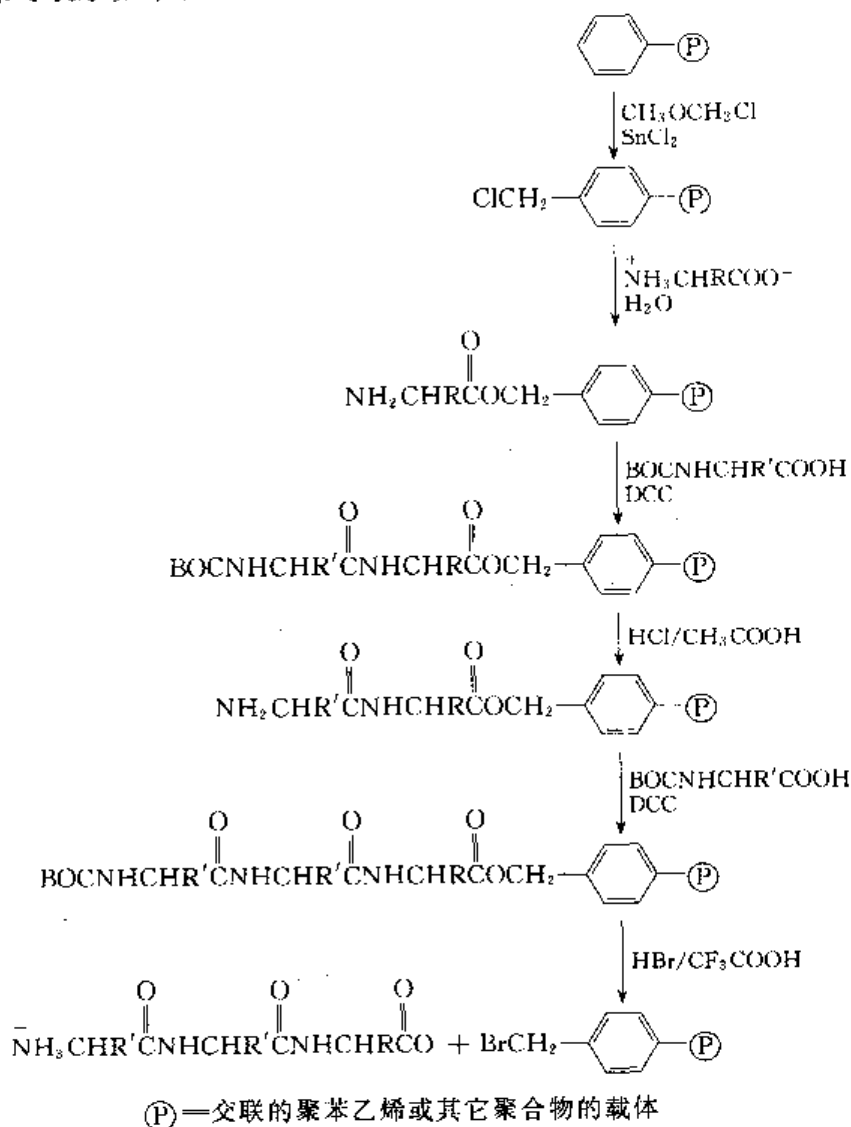
(iii) 用环状酸酐法合成 Try-Ala-Gly-Gly

(iv) 用 Z 做保护基, 用 DCC 为接肽试剂合成 Leu-Ala-Gly-Ile Phe。若每步产率为 80%, 要合成 2 g 产物, 需用各种氨基酸各多少克?

(5) 固相接肽法 为了增加每一步接肽的产量和避免在提取过程中的损失, Merrifield R B (麦尔德)发现了固相多肽合成(solid-phase synthesis of polypeptide)的方法。这不仅是单纯提供了一个新的方法, 而是一次思想上的突破。这并不是说, 固相接肽已解决了蛋白质或多肽的合成问题, 事实上距离解决合成问题还非常遥远, 但是, 当我们面临一个困难的问题时, 如何考虑从各方面去寻找解决这个问题的途径, 固相接肽方法为我们提供了一个很好的范例。

固相接肽法是在不溶的高分子树脂的表面上进行反应。把用二乙烯基苯交联的聚苯乙烯进行氯甲基化, 在分子的苯环上引入了氯甲基。这个苯氯甲基上的氯原子非常活泼, 当它和氨基酸的水溶液一起搅拌时, 就形成苯甲酯, 挂在树脂 $\textcircled{\text{R}}$ 上, 然后将该树脂与氨基用 BOC 保护的另一个氨基酸在 DCC 缩合剂的溶液中一同振荡, 结果就生成一个氨基被保护的二肽, 如用 $\text{HCl}/\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ 处理, 可以把 BOC 除去, 再重复上面的步骤, 和另一个氨基酸反应, 最后用三氟醋酸和溴化氢处理, 就把合成的肽链从高分子上分裂下来。原来的树脂就变为溴甲基化的树脂, 还可

以再使用。这些步骤可表示如下：



22.6 多肽结构的测定

多肽和蛋白质既然是由这 20 种氨基酸形成的多聚酰胺。要测定多肽和蛋白质的结构, 首先就要测定分子中的氨基酸顺序(amino acid sequenator), 但是分子很大, 初一看, 测定这个顺序几乎是不可能的一件事情。前面已提到两个不同的氨基酸, 就有两种顺序。即便是不很复杂的蛋白质, 如最小的胰岛素, 就有 51 个 17 种不同的氨基酸, 可能排列的次序几乎是无穷无尽的。但是到了 20 世纪 50 年代, 一方面由于生物化学的进步, 另一方面是分离分析的方法有了很大的发展, 特别是用微量的蛋白质进行水解后, 用纸色谱法, 可以将氨基酸的种类及含量分析得相当准确, 终于把这—个极为困难的问题全部解决, 首次测定了胰岛素这个最小的蛋白质的结构, 这是有机化学及生物化学—件划时代的大事, 为生命科学的研究开辟了一条重要道路。这里我们不能详细叙述如何测定蛋白质的氨基酸顺序的全部过程, 仅把几个关键问题提—下, 使我们对这个

工作有一点基本的概念。测定一个蛋白质或肽链的一级结构需要进行下列几项工作。

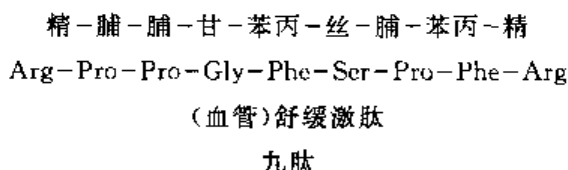
1. 切断二硫键

多肽或蛋白质中如存在二硫键,需要切断,切断的方法是用过酸氧化,这时二硫键氧化

为 $-\text{SO}_3\text{H}$, 半胱氨酸单元以磺基丙氨酸单元 ($\text{HO}_3\text{SCH}_2\text{CH}(\text{NH}-)\text{C}(=\text{O})-$) 存在。如多肽或蛋白质中没有二硫键,则不需要用过酸处理。

2. 测定氨基酸组成及其相对比例

首先将蛋白质用 $6\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的盐酸在 120°C 下加热 20 h, 彻底水解, 色氨酸对酸不稳定, 在水解过程中, 即被部分地分解, 其它的氨基酸的混合物经提纯后, 进行纸色谱分析, 然后用茚三酮显色, 各氨基酸在一定的条件下具有一定的 R_f 值, 因此可以很迅速地鉴别各种氨基酸, 用比色的方法, 即可测定各氨基酸的相对含量。近年来由于蛋白质化学的发展, 被分离出的纯的结晶形蛋白质的数目一天比一天增多, 因此需要更简便迅速的方法进行分析。现在这个工作都是在氨基酸自动分析仪 (amino acid automatic analyzer) 内进行的。这个仪器有两根离子交换树脂柱, 一根可分离碱性氨基酸及氨等碱性物质如赖氨酸, 由谷酰胺和天冬酰胺水解而来的氨和色氨酸部分分解而来的氨; 另一根用来分离其它的氨基酸。将氨基酸的水解液分别放在这两根柱上, 然后用适当 pH 溶液进行洗脱, 洗脱液即自动地和茚三酮溶液混合, 产生的紫色就通过光电比色计, 光电比色计对不同时间内洗脱的流出液自动作出曲线, 然后和一个已知氨基酸混合物的曲线比较, 就可决定原来的未知物含有哪些氨基酸。曲线中的每一个峰代表一个氨基酸, 峰下的面积代表相对的含量。现在氨基酸的分析均用微克数量级的样品进行分析, 这是技术上的一个很大的进步, 各种色谱的分析法在研究微量样品中所起的作用是难以估计的, 没有这些方法的发现, 生物化学发展到今日的阶段, 是不可想象的。图 22-3 右边是已知氨基酸混合物 (等物质的量) 的曲线, 左边是 (血管) 舒缓激肽 (bradykinin) 水解后各氨基酸混合物的曲线。



3. 测定肽或蛋白质中各氨基酸的排列顺序

在分析氨基酸后下一步就是要测定肽链或蛋白质中氨基酸的顺序, 通常可由下列几种方法配合使用分析推测出来:

(1) N-端氨基酸单元的分析 最常用的有下列两种方法:

(a) Sanger 方法: 该法是 Sanger F (桑格尔) 首先提出的, 他利用氨基很容易和 2,4-二硝基氟苯 (DNP) 发生芳香亲核取代反应, 如用一个肽和 2,4-二硝基氟苯反应, 显然链的 N-端游离氨基和它反应, 然后把这个 N-端带有 2,4-二硝基苯基的肽链彻底水解, 在水解物中, 只有一个氨基酸的 α -氨基的氢被 DNP 取代。各种氨基酸的 DNP 标记化合物都是黄色的, 并且都各有一个 R_f 值, 因此很容易鉴别, 所以通过这个方法, 很容易辨认出肽中的 N-端是哪一个氨基酸, 这个关系可以用下式表示:

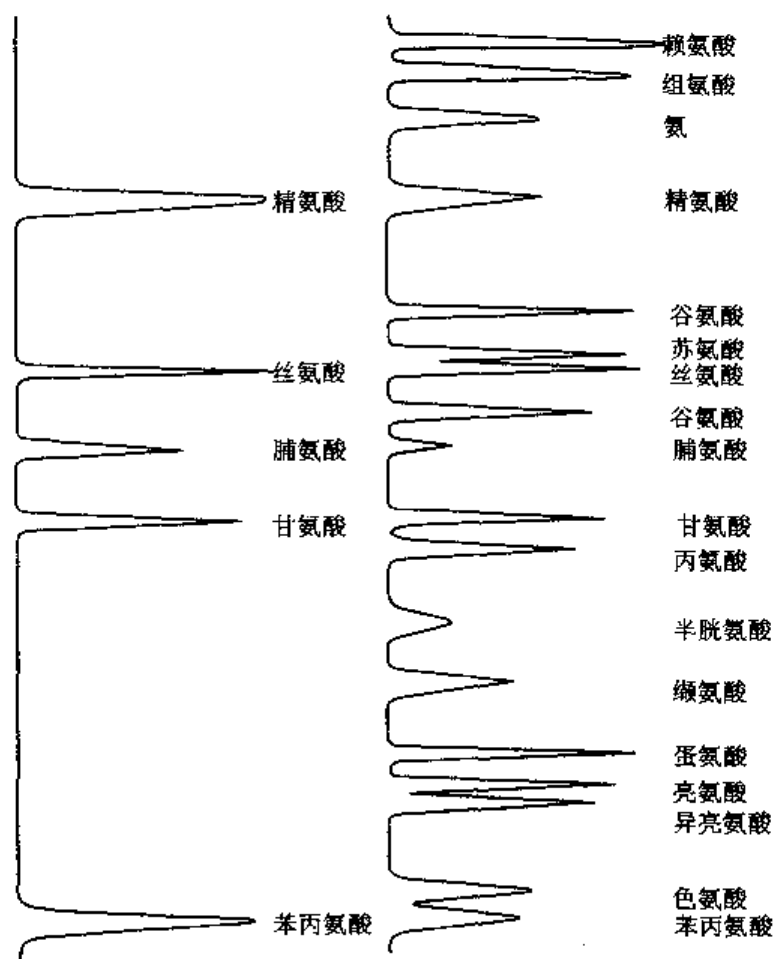
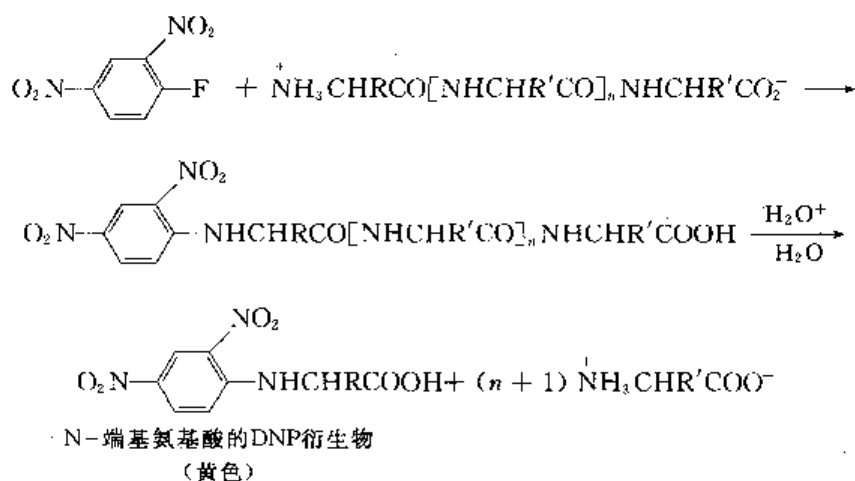


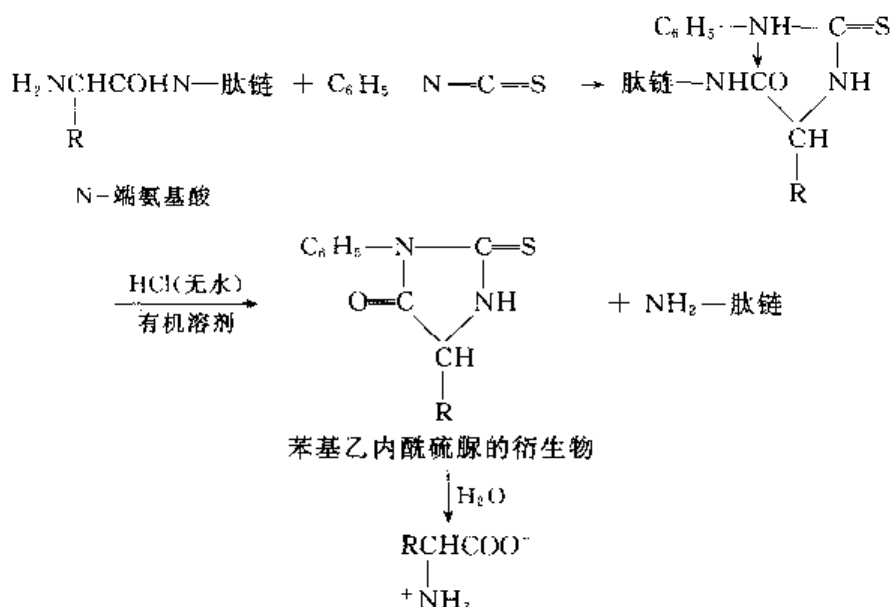
图 22-3 氨基酸分析仪的曲线

右面是等物质的量的氨基酸混合物的曲线,左边是(血管)舒缓激肽水解后各氨基酸混合物的曲线



Sanger 方法的缺点是在水解、分离确定 N-端氨基酸的同时,其它的肽键也被破坏了。

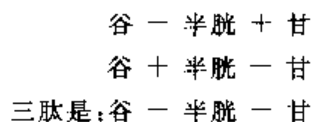
(b) Edman 方法:另一种标记 N-端氨基的方法叫做 Edman(艾德满)方法,用异硫氰酸苯酯和 N 端的氨基反应,生成苯氨基硫代甲酸衍生物。该化合物在无水氯化氢作用下,发生一种关环作用,形成一个苯基乙内酰硫脲的衍生物,从肽链上断裂下来,而肽链中的酰胺键不受影响:



一个肽链经上列的反应后,其结果是失去一个 N-端的氨基酸,这个氨基酸可以作为取代苯基乙内酰硫脲进行鉴定。失去一个氨基酸的肽键还可以收回,再重复上面的反应,进行第二个 N-端的标记。这种方法已经可以自动化。假若肽链不是太长的话,一般这个方法是可靠的。

(2) C-端氨基酸单元的分析 C-端的氨基酸单元可以通过羧肽酶(carboxypeptidase)催化水解的方法确定。羧肽酶可以选择性切断游离羧基相邻的肽键,在溶液中切断下来的氨基酸是 C-端位置的,已切断了 C-端氨基酸的肽链,再与羧肽酶作用,如此不断进行,可以使整个多肽或蛋白质水解为氨基酸。根据氨基酸出现的时间,可以推断 C-端氨基酸的排列顺序。实际上此法最多只能鉴定 3~4 个氨基酸,因此对于长链用处不大,但可用于小肽(二肽、三肽等)C-端氨基酸顺序鉴定。

(3) 用酶催化使肽键部分水解 测定肽链氨基酸顺序的一个关键是部分分解,将一个长的肽链分解为许多小肽,然后将这些小肽分离,再进行氨基酸分析,N-端基标记,这样多次地重复下去,最终得到整个肽链氨基酸的顺序。许多消化道内分泌出来的酶可以使肽键水解。有些酶的专一性并不很强,但是有些酶的水解是具有高度专一性的,不同的酶只能分解不同氨基酸的肽键。例如谷-半胱-甘三肽中三种氨基酸可以有六种排列方式,如用不同的酶,将谷-半胱-甘三肽部分水解,一种酶水解得到谷-半胱二肽和甘氨酸,另一种酶水解得谷氨酸和半胱-甘二肽,因此三肽的排列顺序是:



Sanger F 用糜蛋白酶(chymotrypsin)分解胰岛素的肽键。这个酶专一性虽然不很强,但是它有一特点,能使芳香的氨基酸在羧羰基处水解。例如 A 链用这个酶水解,分裂成三个小肽,第一个是在 14~15 氨基酸处(见前牛胰岛素结构图)、另一个是在氨基酸 19~20 处水解。显然这个酶使酪氨酸在它的羧羰基处水解,而不能在氨基处水解。用这种方法,使用不同的酶,结合端基标记和氨基酸分析,就可一步一步地把一个肽链中的氨基酸顺序“拼搭”出来。

Sanger F 领导的一个小组用以上方法测定了胰岛素分子中全部氨基酸的顺序,这是蛋白质

化学的一个里程碑。

根据下列各个肽水解所得的组分,推测肽的氨基酸单元的排列顺序。

- (i) 含半胱氨酸、组氨酸、亮氨酸、赖氨酸、色氨酸组分,分解后得下列片断:组-赖-半胱-亮、半胱-亮-色
- (ii) 含精氨酸、脯氨酸、甘氨酸、丝氨酸和苯丙氨酸组分,分解后得下列片断:精-脯-脯,甘-苯丙-丝,脯-苯丙-精,脯-甘-苯丙,丝-脯-苯丙

(三) 蛋 白 质

22.7 蛋白质的分子形状

把一个蛋白质或肽的氨基酸顺序测定后,这只是完成了一级结构(primary structure)的测定,但是蛋白质的专一生理作用还要取决于它们的高级结构即它们的二级结构、三级结构和四级结构。下面简单介绍一下蛋白质的高级结构。

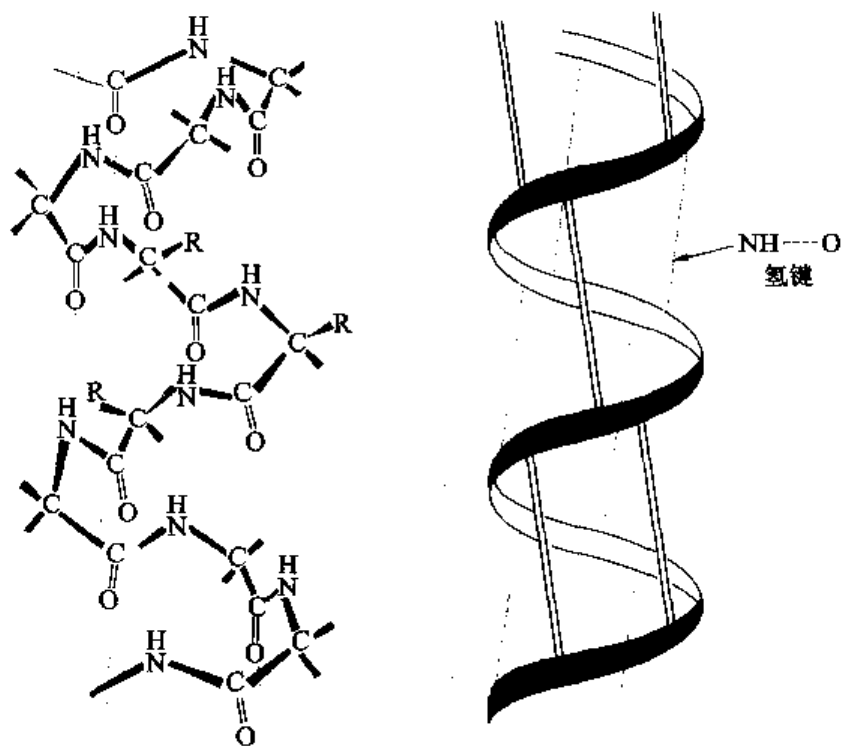
1. 二级结构

蛋白质的二级结构(secondary structure)是指多肽链主链骨架中各个肽段所形成的规则的或无规则的构象。多肽链主链骨架中形成的有规则的构象主要是依靠氢键维持的,最常见的二级结构是 α -螺旋结构(α -helix structure)和 β -折叠结构(β -pleated structure)。

(1) α -螺旋结构 多肽链主链骨架围绕一个轴一圈一圈地上升,从而形成一个螺旋式的构象,称之为螺旋结构。螺旋旋转的方向有左手和右手之分,因此螺旋结构分为左手螺旋(left-handed helix)和右手螺旋(right-handed helix),按照氢键形成方式的不同,可以把螺旋分为 α -系螺旋和 γ -系螺旋。在各种形成的螺旋构象中,只有右手 α -螺旋是最稳定的构象,因此它存在于大多数蛋白质中。例如:纤维蛋白,形成一个右手螺旋,和普通的螺丝钉的方向一样,也就是朝右旋,这个螺旋每转一圈的距离大约是 540 pm,这样的旋转幅度约相当于 3.6 个氨基酸的单位。这些关系可以用图22-4表示。图22-4中的虚线和双直线代表分子中的氢键,这个螺旋是通过肽链中的氮上的氢和羰基的氧形成氢键固定下来的,氢键对于生命现象起着如此重要的作用,真是有点不可思议!

到目前为止,仅在嗜热菌蛋白酶中发现了一个左手 α -螺旋。

并不是所有的多肽链都可以形成 α -螺旋的。一般地讲,侧链不太大且不带有电荷或极性基团的多肽链,比较容易形成稳定规则的螺旋。由于肽链中电荷彼此间的排斥,不但会影响螺旋的稳定性,同时也会使螺旋变得不规则,因此酸性或碱性氨基酸形成的肽链,它们的螺旋的规则性和 pH 很有关系,例如聚谷氨酸在低 pH 时,由于羧基不发生电离,可以形成一个规则的 α -螺旋,但当 pH 升高时,羧基解离为带负电荷的 COO^- 基团,螺旋就变得不规则了。 α -螺旋的概念及 X 射线衍射的证实,都是由 Pauling L 提出的,在生物高分子化学中起着非常重要的作用,许多重要的生理作用,



α -右手螺旋模型

图 22-4 蛋白质的肽链的螺旋结构示意图

都可以由这个基本概念加以推广而得到解释,也就是说,高级结构这个概念是从 α -螺旋开始的。

(2) β -折叠 β -折叠股是一种较伸展的锯齿形的主链构象。二条 β -折叠股平行排布,彼此以氢键相连,可以构成 β -折叠片,称之为 β -折叠。 β -折叠片又分为平行 β -折叠片(parallel β -pleated sheet)和反平行 β -折叠片(anti-parallel β -pleated sheet)两种类型。前者是指所有

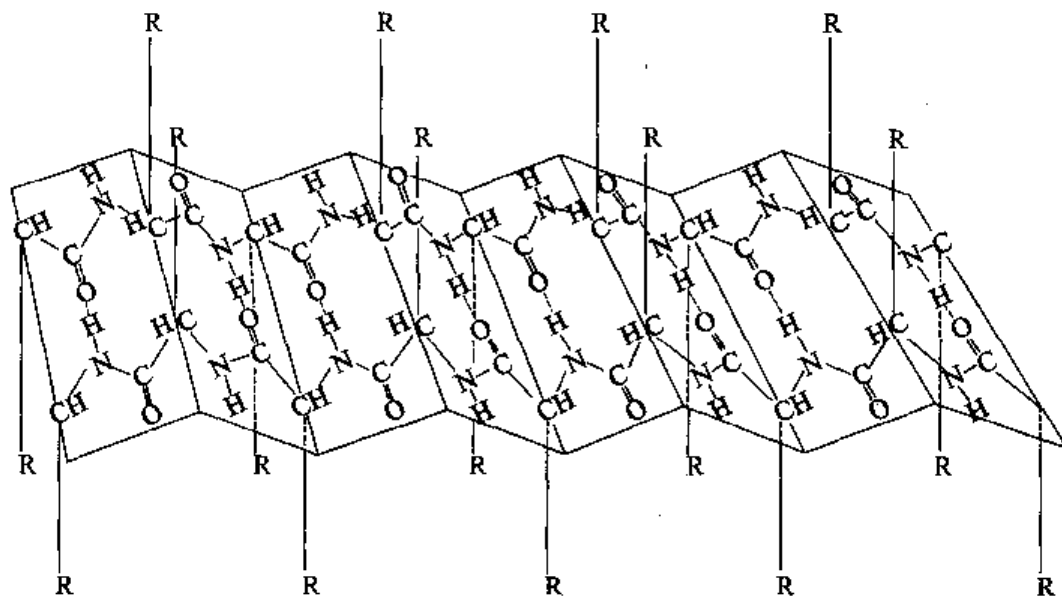


图 22-5 丝心蛋白的折叠结构

的股段走向相同,后者是指走向相反。从能量上分析,反平行 β -折叠片更为稳定,因为其形成的氢键 $N-H\cdots O$ 三个原子几乎位于同一条直线上,此时氢键最强。图22-5是丝心蛋白(fibroin)的 β -折叠结构。它是由两个肽链形成的折叠结构,很像一个扇面。图中的链间氢键同样用虚线表示,侧链交叠地伸在肽链的上面和下面。分析丝心蛋白的氨基酸,发现大部分是甘氨酸、丝氨酸、丙氨酸等,它们的侧链都很小,因此可以成为稳定折叠的结构。

2. 三级结构

蛋白质的三级结构(tertiary structure)是指在二级结构的基础上,多肽链间通过氨基酸残基侧链的相互作用,在三维空间沿多个方向进行卷曲、折叠、盘绕形成紧密的球状结构。例如图22-6是肌红蛋白(myoglobin)的球状结构。肌红蛋白是哺乳动物肌肉中负责贮藏和输送氧的蛋白质。相对分子质量为17800,分子中有153个氨基酸残基和一个血红素(heme)辅基,由一条多肽链构成,肽链中有77%是 α -螺旋构象,但在拐角处都有一段1~8个氨基酸残基的松散肽链,使 α -螺旋体受到破坏。

X射线衍射测定肌球蛋白的高级结构是非常有意思的,这个肽链折叠出一个憎水的囊袋,恰好可以嵌入血红素分子,并且囊袋中有一个组氨酸,它在囊中的地位又恰好能和血红素的铁原子形成第五个向心配合价!具有极性基团侧链的氨基酸残基几乎全部都分布在分子的表面,而使肌红蛋白具有可溶性。

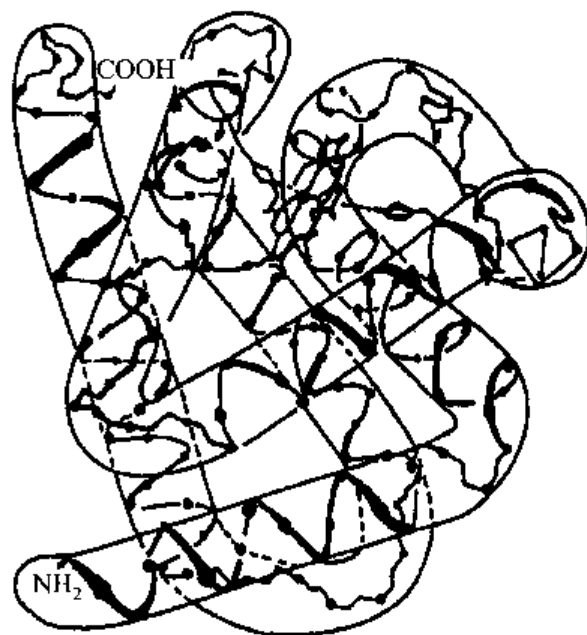


图22-6 肌球蛋白的结构

球蛋白一个最突出的性质是很不稳定。在光照、加热或遇酸碱后失去原来的物理、化学及生理性质。这称为变性(denaturation)。变性可分为可逆变性和不可逆变性,例如蛋白经微热后,就凝固变为不透明的硬块,凝固就是一种变性。常识告诉我们,再没有方法把凝固后的蛋白变为原来可溶的蛋白,因此上述的凝固变性是一种不可逆的变性,不可逆的变性给研究增加了许多困难。但也有一些蛋白质的变性是可逆的。现在我们知道变性是蛋白分子中的结构发生了深刻的变化。早在1931年我国著名生物化学家吴宪认为:变性是肽链受到变性试剂或光、热的作用后,原肽链分子中的弱键遭到了破坏,肽链重新排列的缘故。这个理论的基本要点是正确的,不过在当时,对链中及链间的氢键以及二硫键等的概念还没有明确地提出来。肽链不同、反应条件不同,引起肽链变性的程度也是不同的。例如图22-7中,(i)代表原来的分子;(ii)代表链中的各种氢键及二硫键等均被破坏,原分子成为一个不折叠的分子;(iii)表示原来的分子已变为另一种折叠的形状。这些情况以及还有许多可能的中间的情况都是可能的,所以变性从分子上考虑可以由微小结构上的改变到全部肽链的重排。蛋白质的变性主要是由于二级和三级结构的改变引起的。

3. 四级结构

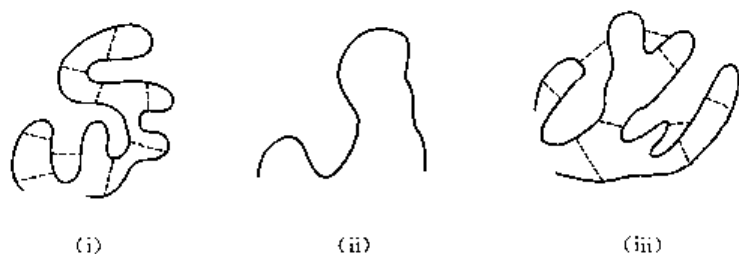


图 22-7 蛋白质中肽链变性示意图

许多球状蛋白质是由二条或多条肽链构成的,这些多肽链本身都具有球状的三级结构,称为亚基(subunit)或原体(protoomer)。由少数亚基聚合而成的蛋白质称为寡聚蛋白质(oligomer protein),由几十个乃至上千个亚基聚合而成的蛋白质称为多聚蛋白质(polymer protein)。寡聚蛋白质中亚基的种类、数目、空间排布及相互作用称为蛋白质的四级结构(quaternary structure)。最简单的寡聚蛋白是血红蛋白(hemoglobin),相对分子质量为 65 000,由两条 α -链和两条 β -链构成, α -链和 β -链的三级结构都和肌红蛋白相似。X 射线结构分析表明:去氧血红蛋白和氧合血红蛋白的四条肽链的三级结构是相似的,但四级结构有很大不同。当血红蛋白与氧结合时,四条肽链都发生了转动,因而使四个亚基间的接触点发生了变化,两个 α -血红素互相接近,距离为 1 Å;而两个 β -血红素则互相分离,距离为 6.5 Å。

(四) 酶

含碳化合物在实验室中的化学反应一般称为有机化学反应,在有生命的细胞中的化学反应一般称为生物化学反应。生物化学中的反应往往是有机化学中所熟知的反应,但生物化学反应的过程常常是温和的,pH=7 就能很快进行反应,产率很高,反应是立体专一性的。生物化学反应具有这些优点是因为生物化学反应是在酶作用下进行的。下面对酶作一些简单的介绍。

22.8 酶的命名、分类和组成

酶是生物化学过程中的催化剂。

1. 命名

按照国际酶学会议于 1961 年提出的“国际系统命名法原则”,每一种酶都有一个习惯名称(recommended name)和一个系统名称(systematic name)。

酶的习惯命名法可以根据底物来命名,如水解淀粉的酶称为淀粉酶(amylase),水解蛋白质的酶称为蛋白酶(proteinase),有时还要加上酶的来源或酶的其他特点。如胃蛋白酶和胰蛋白酶,酸性磷酸酶或碱性磷酸酶等。也可以根据所催化的反应性质来命名,如水解酶。有时也可以将两者结合起来。如琥珀酸脱氢酶。

系统名称要求标明酶的底物及催化反应的性质。例如草酸:氧氧化酶表示该酶有草酸和氧两个底物,它催化氧化反应。

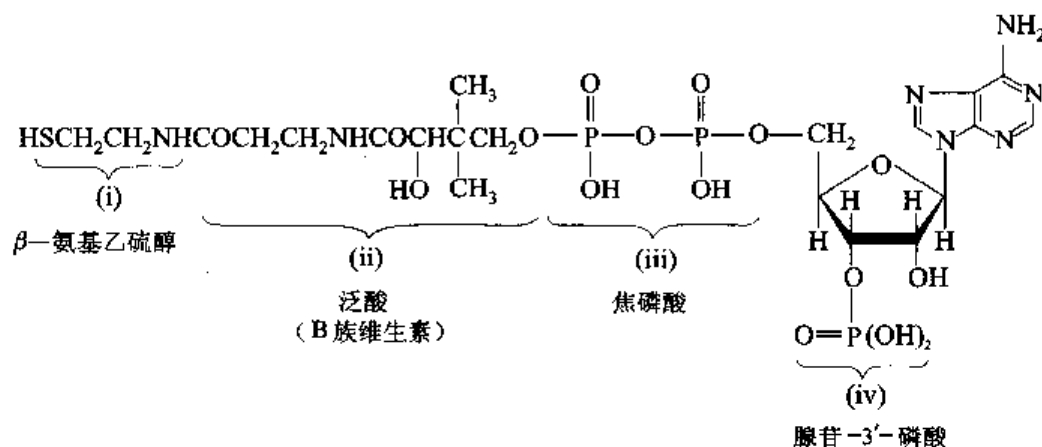
2. 分类

酶按其催化性能可以分为氧化还原酶(oxido-reductases)、转移酶(transferases)、水解酶(hydrolases)、裂解酶(lyases)、异构酶(isomerases)和连接酶(ligases)六种。

酶按其组成成分可以分为简单蛋白质和结合蛋白质两类。简单蛋白质的催化活性仅取决于蛋白质本身的结构。结合蛋白质由酶蛋白和辅助因子(cofactors)共同组成。前者是蛋白质部分,后者是非蛋白部分。

在催化反应中,酶蛋白与辅助因子所起的作用不同,酶蛋白决定了反应的专一性和高效率,而辅助因子则直接对电子、原子或某些化学基团起传递作用,所以只有加入了辅助因子,酶蛋白才能表现出酶的活性。与酶蛋白松散结合的辅助因子称为辅酶(coenzyme)。与酶蛋白较牢固结合的辅助因子称为辅基(prosthetic group)。辅酶是多种多样的,其中最重要的是核苷和核苷酸的衍生物,下面列举几种辅酶:

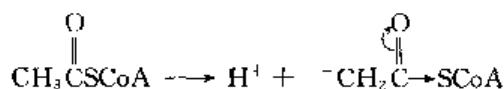
(1) 辅酶 A(coenzyme A) 辅酶 A 具有下列结构,是由腺苷-3'-磷酸(iv)、焦磷酸(iii)、泛酸(ii)和 β -氨基乙硫醇(i)结合成的分子:



辅酶 A

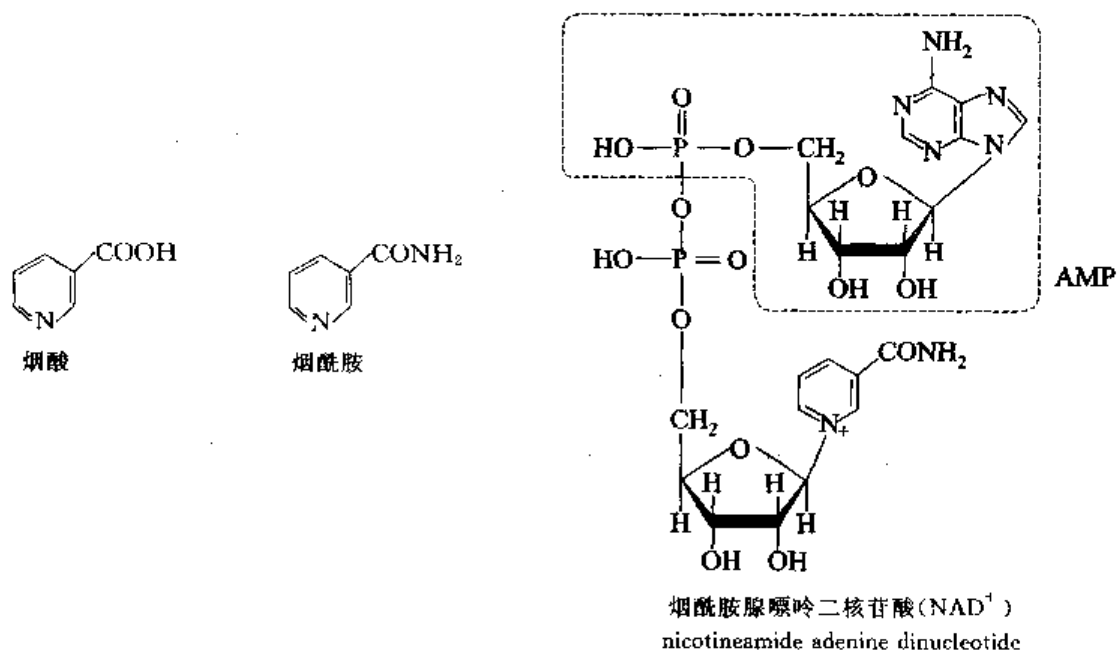
辅酶 A 用 HSCoA 表示,在辅酶 A 的巯基(-SH)上乙酰化,称乙酰辅酶 A,用 $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{SCoA}$ 表示。乙酰辅酶 A 是一个新陈代谢的调节者,可以看作是新陈代谢的钥匙,在生物化学中占有极重要的位置,它的发现、结构的测定及合成是有机化学的一项重大成就,对生物化学也起着很重要的作用。辅酶 A 的分子为什么要这么大?可能是分子整体可以被反应物认识(选择性),因为只有能在能与反应物互相认识的基础上才能发生反应,才能防止不合适的酰化反应在细胞中发生。乙酰辅酶 A 的功能是使某些分子乙酰化,因为乙酰辅酶 A 中的硫原子的 3p 轨道较大,乙酰基碳的 2p 轨道较小,两者不能很好的重叠,因此硫原子主要是通过吸电子诱导效应,使酰基碳具有正电性,易于接受亲核试剂进攻,-SCoA 是一个好的离去基团,因而乙酰辅酶 A 能起乙酰化的作用;同时乙酰辅酶 A 中的硫原子的吸电子诱导效应,也使酰基的 α 氢活泼,能以质子的形式离开,碳负离子由于硫原子的吸电子诱导效应及酰基氧原子的吸电子共轭效

应使负电荷离域而稳定:

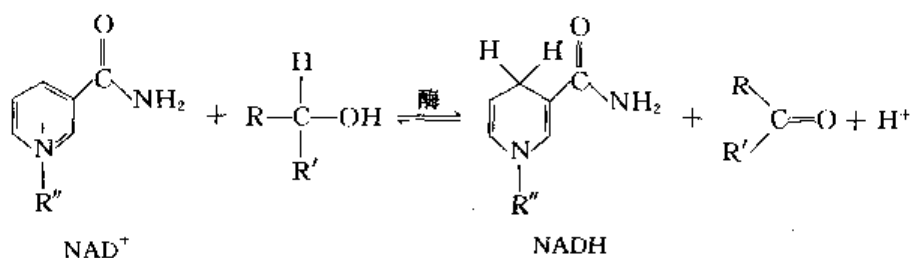


因此乙酰辅酶 A 也可与 $\text{C}=\text{O}$ 进行加成反应。

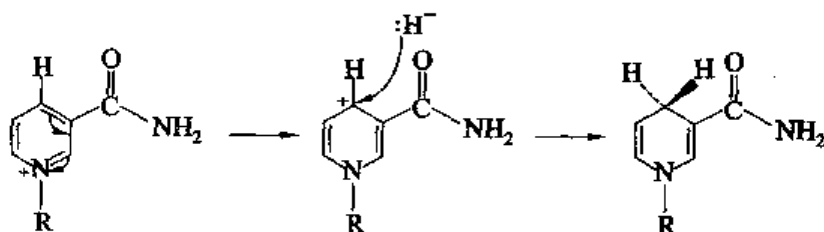
(2) 辅酶烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD^+) 烟酸广泛存在于动植物中,为复合维生素 B 的成分之一,人类缺此可发生癞皮病,肉类是此类维生素的主要来源。此类维生素的辅酶形式为烟酰胺,经常被称为辅酶 I 即烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD^+),具下列结构:



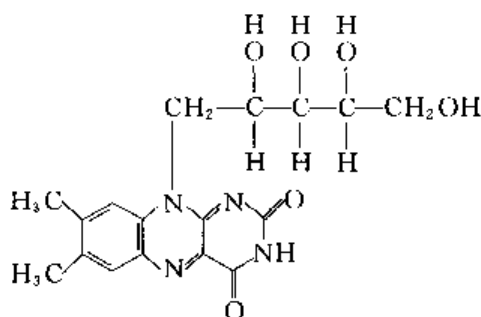
NAD^+ 的生物化学功能主要是使作用对象脱氢而本身被还原为 NADH , 如



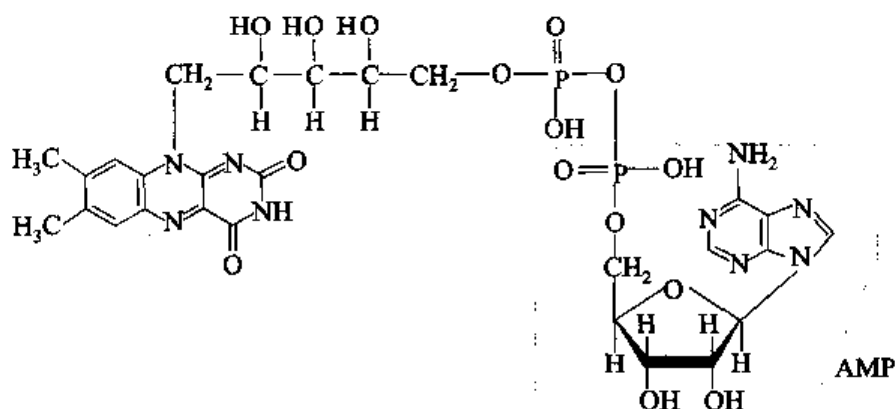
其过程为



(3) 辅酶黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD) 核黄素又称维生素 B₂, 缺此会引起皮炎或唇裂。维生素 B₂ 为黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD)的结构中的一部分:

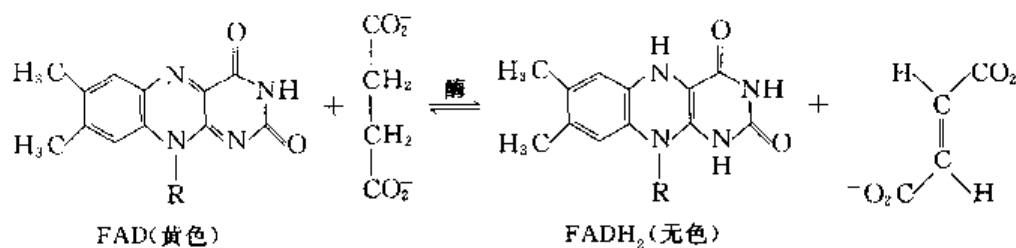


核黄素(维生素 B₂)
riboflavin(vitamin B₂)



黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD)
flavin adenine dinucleotide

FAD 的生物化学功能主要是使饱和酰基衍生物脱氢形成 α, β -不饱和酰基衍生物, 如



酶的相对分子质量大小不等, 例如糜蛋白酶和核糖核酸酶分别由 241 个和 124 个氨基酸所组成, 它们的一级及高级结构均已被测定。后者已通过固相及液相接肽法合成, N-端基是赖氨酸, C-端基是缬氨酸, 这条由 124 个氨基酸组成的肽链是通过四对二硫键折叠起来的, 它的三级结构如图 22-8 所示。

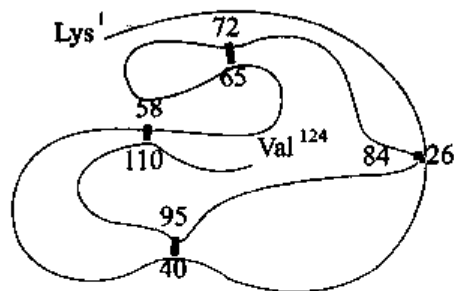


图 22-8 核糖核酸酶的三级结构示意图

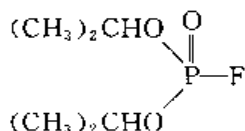
22.9 酶的催化功能

22.9.1 酶催化的专一性和酶的活性中心

作为催化剂,酶有两个主要的特点:(i) 强大的催化能力,(ii) 专一性。酶的催化速率是惊人的,例如体内的过氧化氢酶,每一分子在一分钟内就可分解五千万个过氧化氢分子。酶的专一性是非常强的,但不同的酶其专一性的内涵是不同的,有“结构专一性”、“键专一性”、“旋光专一性”、“几何异构专一性”等。例如胰蛋白酶只水解由碱性氨基酸如赖氨酸和精氨酸的羧基形成的肽键。L-氨基酸氧化酶只催化 L-氨基酸的氧化,而对 D-氨基酸无作用等。从被分解的底物看,有些酶只能分解、还原或氧化很小的分子,如上面讲过的过氧化氢酶,只分解 H_2O_2 ,有些酶分解的底物是非常大的分子,如核糖核酸酶可以分解巨大的核酸分子。

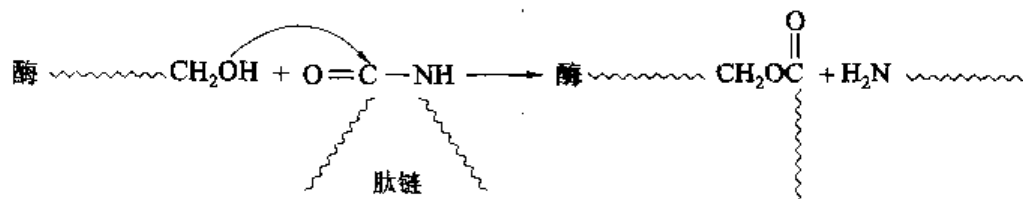
Koshland 提出“诱导契合”假说(induced-fit hypothesis)来解释酶专一性催化的现象。他认为:当酶分子靠近底物分子时,酶蛋白受底物分子的诱导,其构象会发生有利于与底物结合的变化,在此基础上,酶与底物互补契合。X 衍射分析的实验结果支持了这一假说。例如 X 衍射实验证明:未结合底物的自由羧肽酶与结合了甘氨酸酪氨酸底物的羧肽酶在构象上有很大的区别。

在未测定三级结构以前,通过化学方法,可以证实酶的催化作用只局限在整个酶分子中某一小部位,这些部位称为活性中心,由于有些物质可以使酶中毒,也就是说使酶失去活性,因此考虑到可以用下列方法去测定酶的活性中心。用氟代磷酸二异丙基酯,DPF(diisopropyl fluoro phosphate):



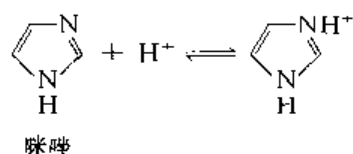
并将磷用 ^{32}P 标记,它可以使胰蛋白酶中毒。将中毒的酶用酸彻底水解,结果得到的是丝氨酸的

羟基和磷酸形成的酯 $(\text{HO})_2\text{POCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$ 。将中毒的酶进行部分水解,把含有标记 ^{32}P 的肽段分离出来,测定它们的顺序,就可决定酶中的一个活性中心。用某些其它能分解蛋白质的酶进行同样的测定,也得到同样的结果。分解蛋白质是将酰胺键断裂,而酶中的丝氨酸一经和磷酸反应后,即丧失了分解蛋白质的能力,这说明在分解酰胺键时,是用酶中丝氨酸的羟基和酰胺键中的羰基发生亲核作用,而使这个键断裂。这步反应,可用下式表示:



在上列的示意反应式中,一个丝氨酸的羟基分解一个肽键后,丝氨酸形成一个酯,同时把一个肽链分解成两部分。丝氨酸形成的酯再经水解,得回原来酶分子中的丝氨酸和所连接的一个肽链,这个反应还可以再反复地作用。

糜蛋白酶分子中还证明有两个活性中心存在,丝氨酸残基提供的羟基是一个,另一个和丝氨酸距离很近,但这并不是说在肽链中这二者的顺序很近,实际上,它距离丝氨酸还有 139 个氨基酸,它们距离得近是由于三级结构肽链的盘旋和折叠所造成。这说明高级结构和生理活性的关系。这第二个活性中心经证明是由于组氨酸的关系,组氨酸中的咪唑环是一个弱碱,可以起传递质子的作用,咪唑环本身就可以使简单的酯进行水解:



酶解的反应速率和 pH 的关系是和与咪唑本身进行水解时 pH 的变化相符合的,因此得到的结论是丝氨酸残基的羟基给组氨酸残基的咪唑基 $-\text{N}-$ 一个质子,使羟基转化成带一个负电荷的氧负离子,和肽链的羰基发生亲核的进攻,其结果是肽链断裂,丝氨酸的羟基被酰化,这两个活性中心的协同作用可以用示意图 22-9 表示:

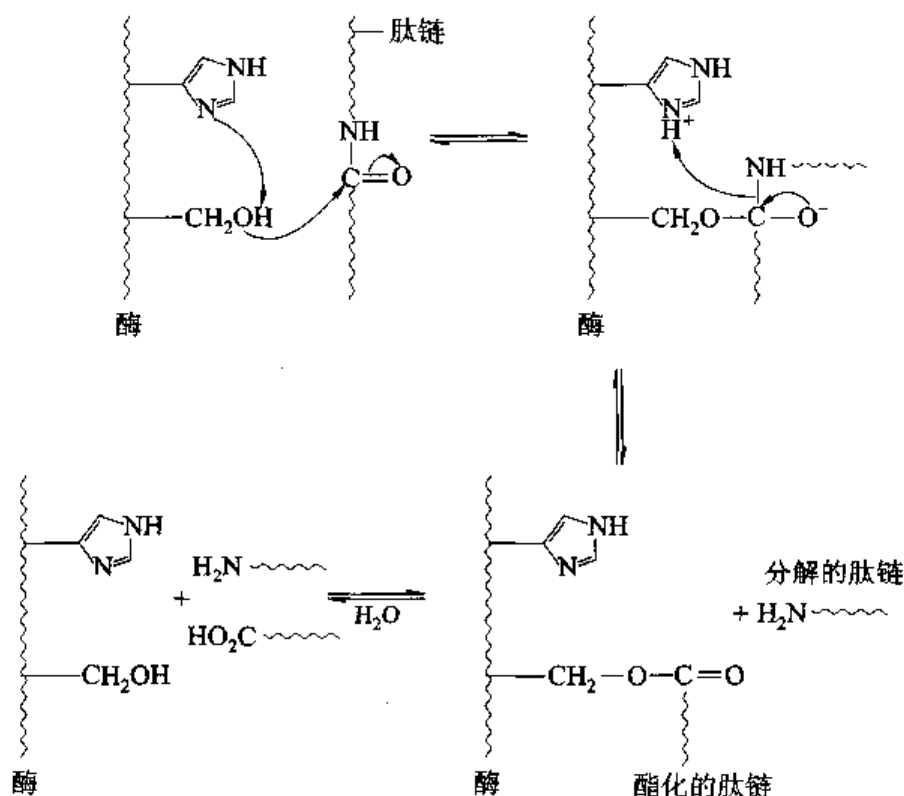


图 22-9 糜蛋白酶中两个活性中心在进行酶解时的协同作用

用 X 射线衍射测定糜蛋白酶的高级结构基本与用化学方法测得的活性中心是符合的。这个

酶的活性虽未达到完全专一,但具有水解带有芳香侧链的氨基酸的特性。它的三级结构把这些活性中心盘折在酶的表面上,并且在它的附近形成一个口袋,袋中是疏水的基团,芳香的侧链就置在这个袋内,由弱的范德华力所固定。这个形象可以用示意图 22-10 表示。

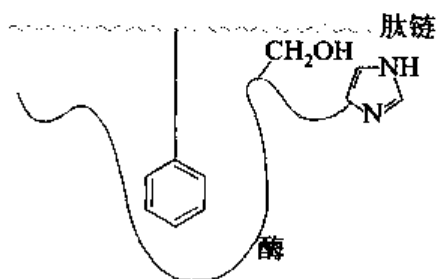


图 22-10 糜蛋白酶与带有芳香侧链底物的作用示意图

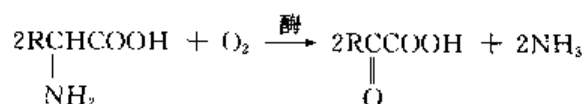
酶和底物的作用是一个非常复杂的过程,上述例子只是现在已知的很小很小的一部分。但是我们已经了解这个反应的轮廓。整个酶分子的结构决定着某一反应。而这个结构是由氨基酸排列的次序和侧链的性质所决定的。

22.9.2 在酶催化下的蛋白质分解及氨基酸代谢

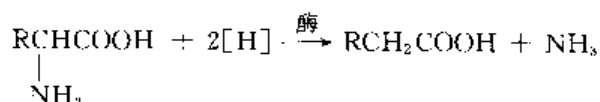
脊椎动物是以蛋白质形式将氨基酸摄入体内,经胃蛋白酶水解成少量氨基酸及肽类,肽类再在糜蛋白酶、胰蛋白酶、羧肽酶、寡肽酶、二肽酶等作用下,分解为游离的氨基酸,再参加代谢变化。氨基酸的代谢有以下几个途径:

1. 氨基酸可发生脱氨基作用

(1) 氧化脱氨基作用 这一作用在动植物中进行,动物主要在肝脏中进行:

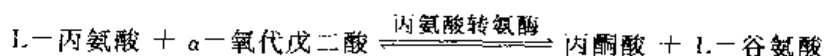


(2) 非氧化脱氨基作用 这个作用大多数在微生物中进行:



2. 氨基酸可发生转氨基作用

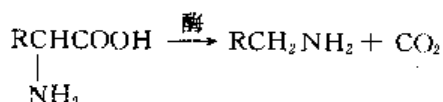
在转氨酶作用下发生转氨基作用,如



动物与高等植物的转氨酶(transaminase),一般只催化 L-氨基酸与 α -氧代戊二酸发生转氨基作用。

3. 氨基酸可发生脱羧作用

氨基酸的脱羧一般在微生物、高等动植物中进行,酶的专一性很强,一种酶只能对一种 L-氨基酸有用。



4. 氨基酸碳架的氧化途径

脊椎动物体内的 20 种氨基酸在各种酶的作用下,通过不同途径,进入三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle),最后氨基酸的骨架随着三羧酸循环进行氧化分解。10 种氨基酸通过丙酮酸或通过乙酰乙酰辅酶 A($\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COSCoA}$)形成乙酰辅酶 A 或直接通过乙酰辅酶 A 进入三羧酸循环;两种氨基酸通过草酰乙酸、三种氨基酸通过琥珀酰辅酶 A,五种氨基酸通过 α -氧代戊二酸进入三羧酸循环;苯丙氨酸及酪氨酸一部分通过乙酰辅酶 A,另一部分通过反丁烯二酸进入三羧酸循环。并不是所有氨基酸均进入三羧酸循环,有些氨基酸经脱羧作用形成胺类,不能进入三羧酸循环。图 22-11 是氨基酸碳骨架进入三羧酸循环的途径示意图:

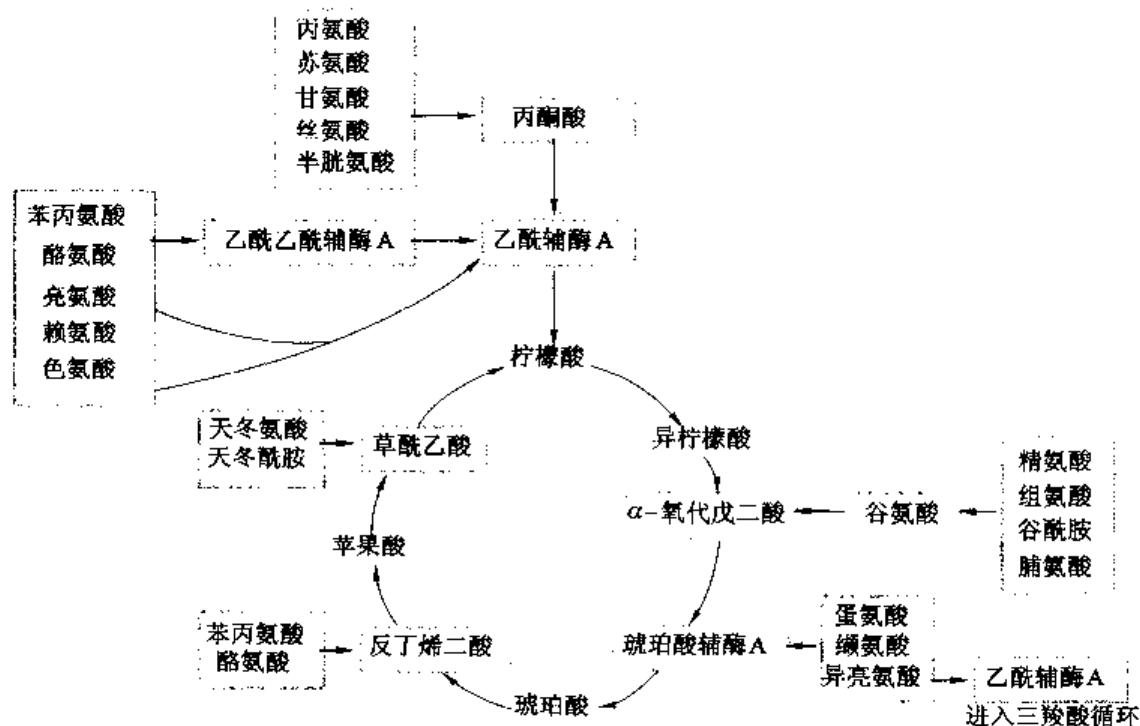
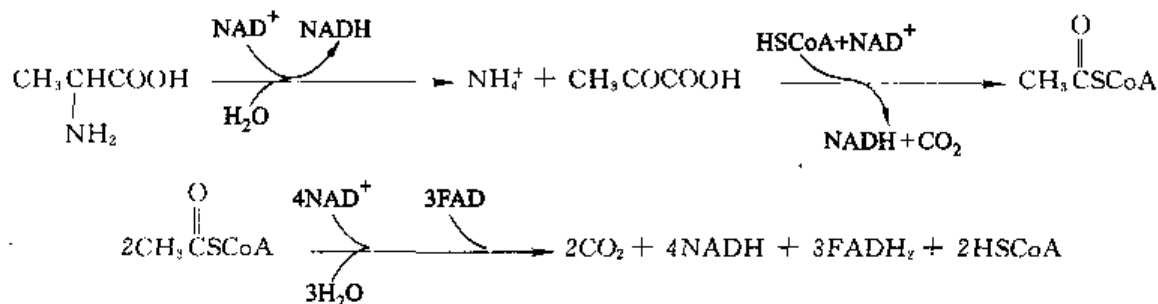


图 22-11 氨基酸碳架进入三羧酸循环的途径示意图

氨基酸分解代谢过程以丙氨酸为例说明。丙氨酸通过氧化脱氨基作用形成丙酮酸,丙酮酸进一步形成乙酰辅酶 A,其碳骨架进入三羧酸循环后被氧化分解:



三羧酸循环是 Krebs S H A(克雷布斯)首先发现的,因此也称为 Krebs 三羧酸循环(Krebs tricarboxylic acid cycle)或柠檬酸循环。由于这个重大发现,Krebs S H A 于 1953 年获诺贝尔医学奖,此循环共 9 步(见图 22-12)。

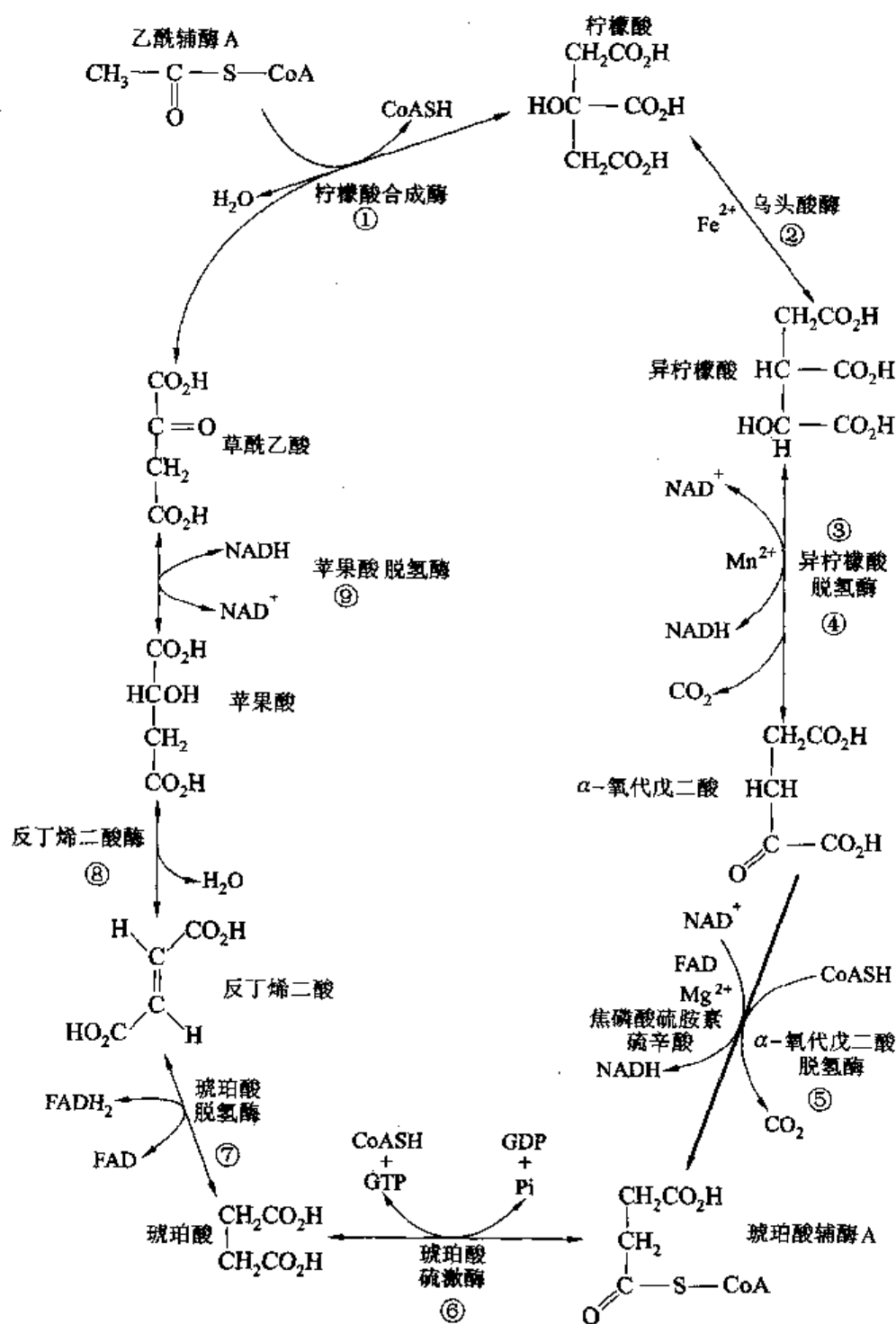
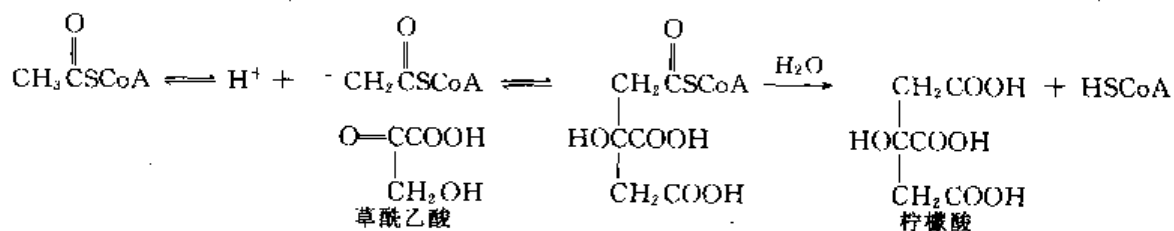
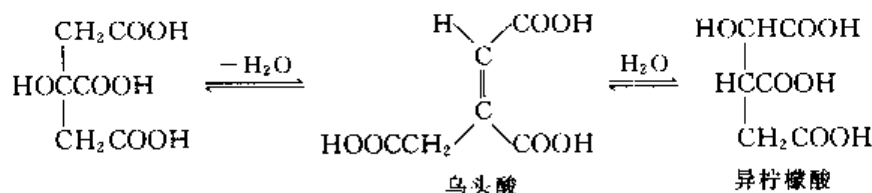


图 22-12 三羧酸循环示意图

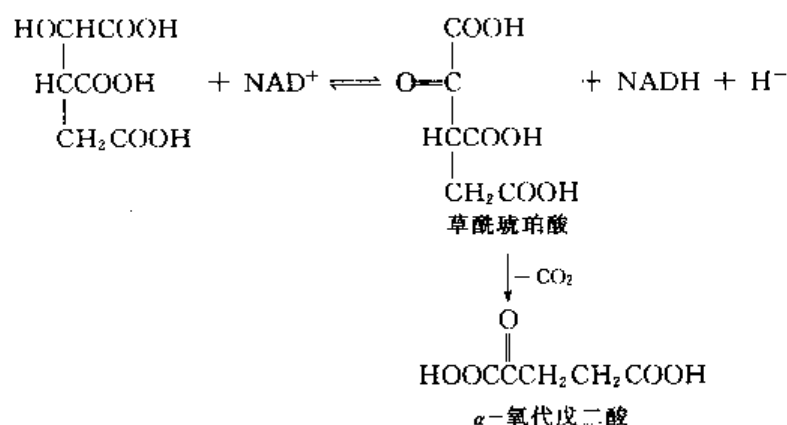
步①: 乙酰辅酶 A 与草酰乙酸缩合形成柠檬酸:



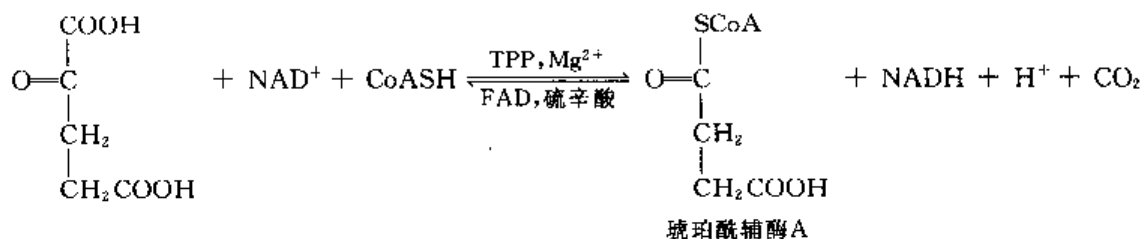
步②: 柠檬酸在乌头酸酶催化下成为异柠檬酸, 乌头酸被认为是中间物:



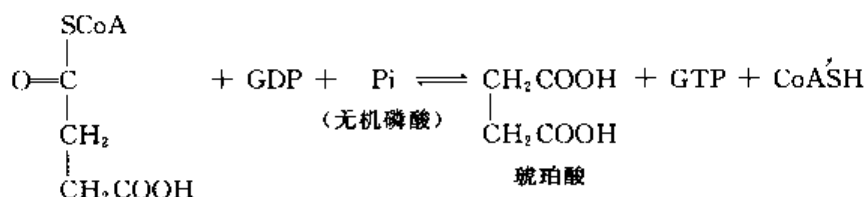
步③、④: 在异柠檬酸脱氢酶催化下, 异柠檬酸与 NAD^+ 作用成草酰琥珀酸, 然后放出第一个分子 CO_2 , 形成 α -氧代戊二酸:



步⑤: 在 α -氧代脱氢酶、辅酶焦磷酸硫胺素 (TPP) 及 Mg^{2+} 等作用下, α -氧代戊二酸氧化性脱羧形成琥珀酰辅酶 A, 放出大量的热及第二个分子 CO_2 :

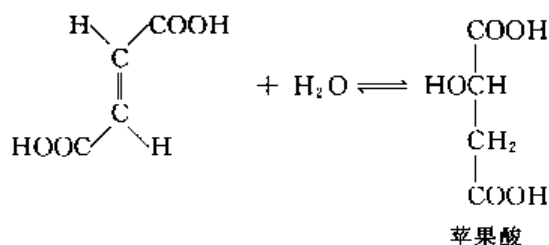


步⑥: 在琥珀酸硫激酶催化下, 琥珀酰辅酶 A 与高能的磷酸化合物 GDP 等作用, 形成琥珀酸及高能的磷酸化合物 GTP:

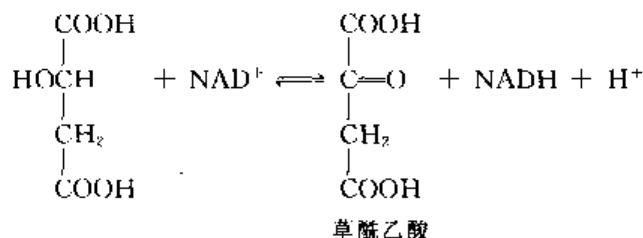


步⑦: 在琥珀酸脱氢酶的催化下, 琥珀酸与 FAD 作用脱氢成反丁烯二酸及 FADH_2 。

步⑧: 在反丁烯二酸酶催化下加水, 成苹果酸:



步⑨:在苹果酸脱氢酶催化下,苹果酸与 NAD^+ 作用成草酰乙酸:

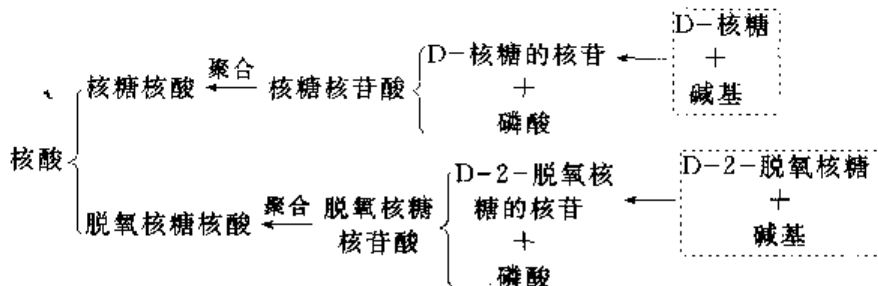


(五) 核 酸

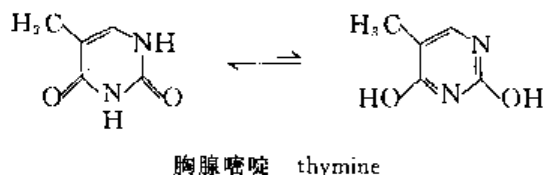
现在讨论对生命现象非常重要的一种生物高分子,那就是核酸(nucleic acid)。核酸和蛋白质结合成结合蛋白存在于细胞核之内,在细胞质中,核酸以可溶的形式存在,特别是在细胞质的粒质之中,含有丰富的核酸。有些核酸的相对分子质量非常巨大,它们是决定生命遗传的重要物质,是生物化学近些年来研究得最广泛最活跃的一个课题。现在已知核酸也有酶的作用。下面从有机化学的角度对它们的结构稍微加以讨论,有关生化遗传方面的讨论从略。

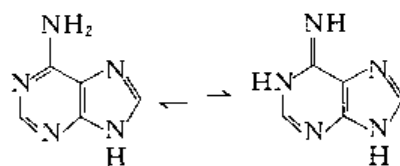
22.10 核酸的组成和结构

核酸分脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid DNA)和核糖核酸(ribonucleic acid RNA)两大类。DNA 主要存在于细胞核内, RNA 主要分布于细胞质中。核酸也是一种多聚化合物,它的基本结构单位是核苷酸(nucleotide)。核苷酸是由核苷(nucleoside)和磷酸组成的,而核苷可以分解成碱基(base)和戊糖(pentose)。上述结构组成关系可用下图表示:

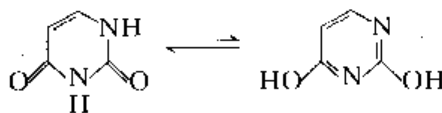


核酸中的主要碱基有五个,它们都有互变异构体,结构简式如下所示:

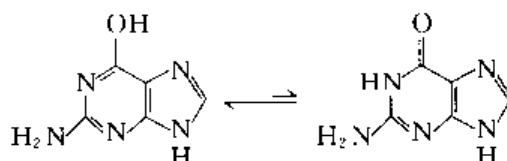




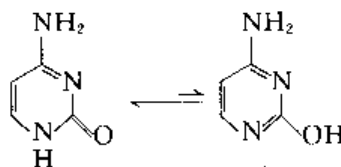
腺嘌呤 adenine



尿嘧啶 uracil



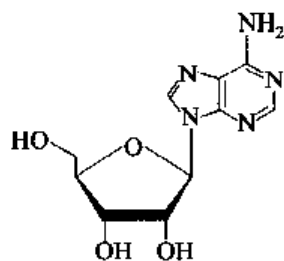
鸟嘌呤 guanine



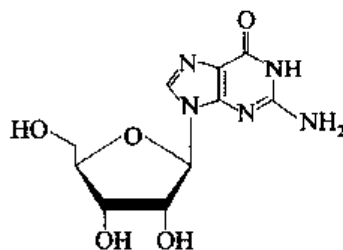
胞嘧啶 cytosine

在 DNA 中含有腺嘌呤、胸腺嘧啶、鸟嘌呤和胞嘧啶四种碱基,而在 RNA 中含有腺嘌呤、尿嘧啶、鸟嘌呤和胞嘧啶四种碱基。

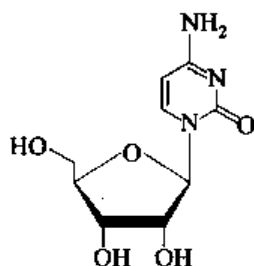
在核酸和脱氧核酸中,核糖和脱氧核糖都形成五元环的呋喃糖的形式,所有的碱基都以 β -苷键的形式在 1 位上结合,也即糖与碱基结合后是以糖苷的形式存在的。RNA 中的四个核苷的结构如下所示:



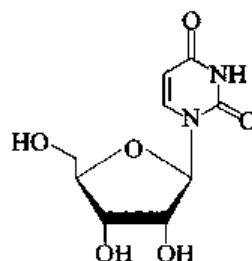
腺苷(A) adenosine



鸟苷(G) guanosine

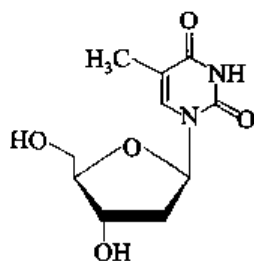


胞苷(C) cytidine

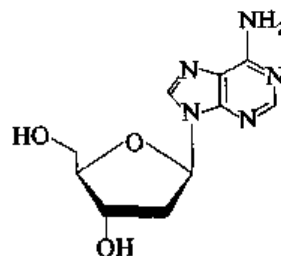


尿苷(U) uridine

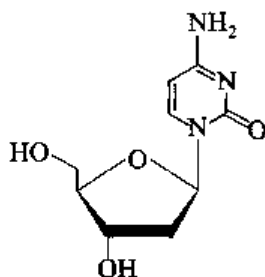
DNA 中的四个 2-脱氧核苷的结构如下所示：



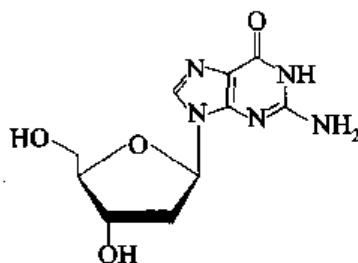
胸腺嘧啶脱氧核苷
2-deoxythymidine



腺嘌呤脱氧核苷
deoxyadenosine

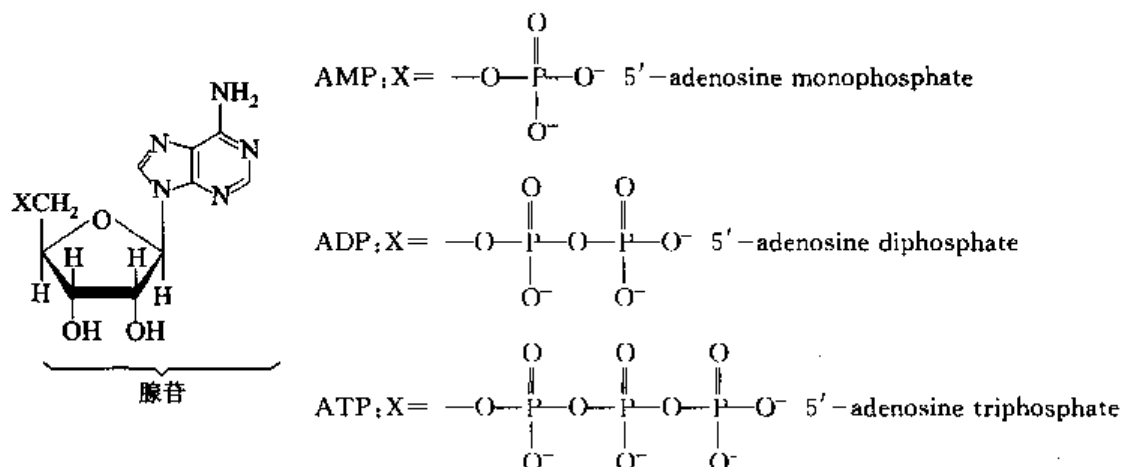


胞嘧啶脱氧核苷
deoxycytidine



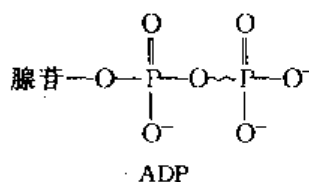
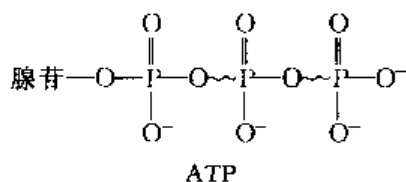
鸟嘌呤脱氧核苷
deoxyguanosine

核苷中呋喃糖的羟基与磷酸成酯就形成了核苷酸。细胞核内存在一些游离的单磷酸和多磷酸核苷酸，它们都具有重要的生理功能。例如：腺苷三磷酸(ATP)、腺苷二磷酸(ADP)、腺苷单磷酸(AMP)，它们具有下列结构。



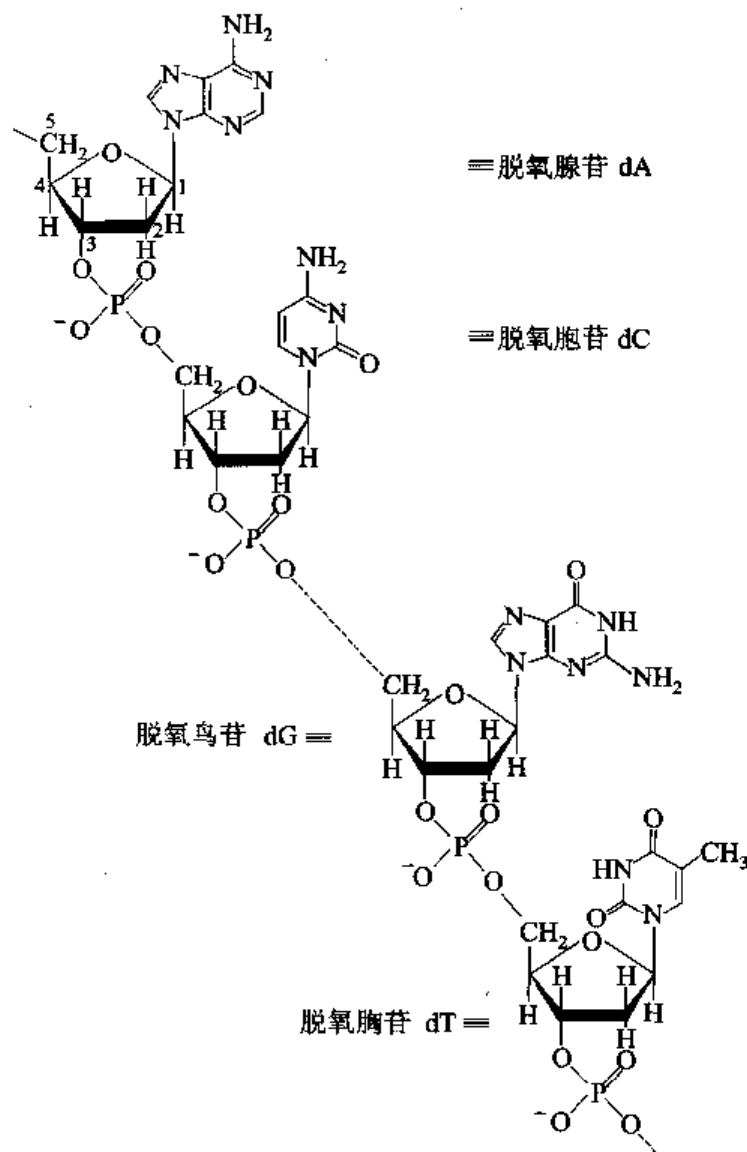
这些多磷酸核苷酸在生理条件 $\text{pH}=7$ 时，都以如上负离子形式存在。

生物体内的有机物在进行生物氧化过程中要释放出大量的能量，这些能量以“高能键”的形式储存在 ATP 与 ADP 的化学键中，这种“高能键”以“ $\sim\text{P}$ ”表示：

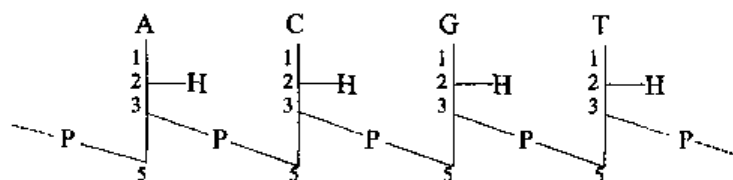


这种“高能键”水解比一般磷酸酯水解释放的能量多,一般磷酸酯水解释放能量为 $8.4 \sim 16.8 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, 而高能键水解释放 $33.5 \sim 54.4 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。为什么“高能键”释放能量较多? 因为 ATP 以负离子形式存在, 氧负离子的相互排斥使 $\text{P} \sim \text{O}$ 键不稳定, 水解后这种排斥力降低, 比较稳定, 因此释放能量较多。许多生化过程都需依赖这些能量来完成, 因此 ATP, ADP, AMP 之间的转化, 成为生化过程能量的主要提供者, 在细胞能量代谢中起极重要的作用。

核酸或脱氧核酸是通过磷酸在不同核苷的 3 位或 5 位上结合起来的大分子, 下面一个脱氧核酸是四个脱氧核苷结合而成的部分结构。



上面四个脱氧核苷分别为脱氧腺苷、脱氧胞苷、脱氧鸟苷和脱氧胸苷, 上面的结构现在一般都用下列的缩写式表示:



第一条直线代表脱氧核糖,2 位上是一个氢,1 位上被 A 取代,两个脱氧核苷通过一分子的磷酸在 3 及 5 位上结合。由这个结构可以看出,核酸是由核糖(或脱氧核糖)通过磷酸连接起来的一条长链,在糖的分子上和不同的碱基结合。

核酸也有一级结构、二级结构和三级结构。核酸的一级结构是指组成核酸的各核苷酸的排列顺序。核酸的二级结构和三级结构是核酸的空间结构,它们是指多核苷酸链内或链与链之间通过氢键折叠卷曲而成的构象。例如 DNA 中的双螺旋结构就是核酸的二级结构。在双螺旋结构中,腺嘌呤和胸腺嘧啶、鸟嘌呤和胞嘧啶的比例是 1:1。这提示在这两对碱中,两个碱是互补的。并且这两对碱之间的比例也决定 DNA 分子只具有一个可变的长度,即两条链间恰好容纳一个嘌呤碱和一个与它配对的嘧啶碱。根据 X 射线衍射研究和分子模型的推论以及各碱基的性质, Watson J D(瓦特生)和 Crick F H C(克利格)提出了双螺旋的结构。按照这个结构, DNA 是由两条平行的脱氧核酸链彼此盘结成一个右手螺旋,两条链通过嘧啶碱和嘌呤碱基的氢键固定下来。从图 22-13 中显示的双螺旋的模型中可以看出,链上的碱性基团是裹在双螺旋的内部,每两个互补的碱基以氢键相连形成一层“楼梯”。从这两对碱形成氢键的情形,只能 A 和 T 互补,形成两个氢键; C 和 G 互补,形成三个氢键。下式表示这两对碱形成氢键的情形:

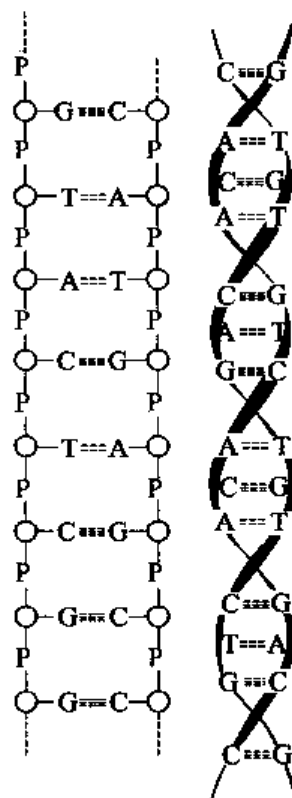
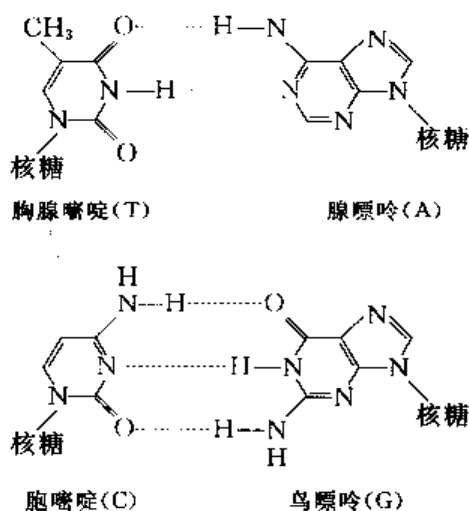


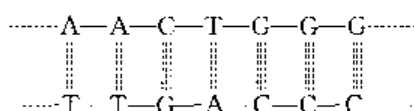
图 22-13 双螺旋模型

○ 代表脱氧核苷

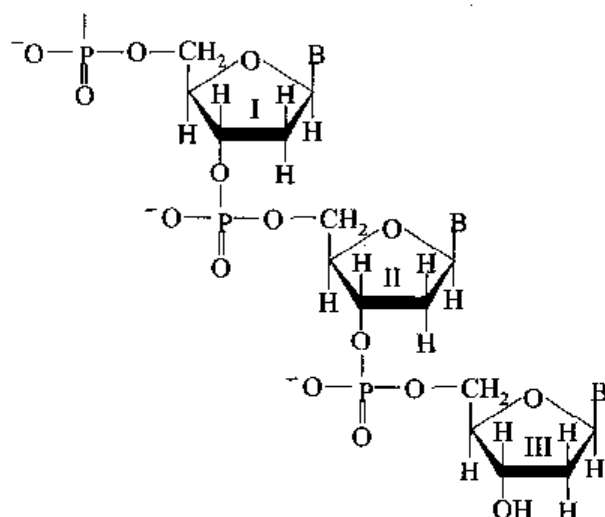
P 代表两个脱氧核苷通过一分子磷酸
在 3 及 5 位上结合



从上面互补的碱对看, G 只和 C 互补, 而不能和 T 互补。这个双股螺旋和碱基以氢键“配对”的概念, 具有非常深远的意义。把遗传的机制提高到分子的水平上, 因此现在一般认为双螺旋的提出意味着分子生物学这门科学的开始。一个任何的双股螺旋可以写成下式:



式中两行之间的虚线代表两个碱基之间的氢键(每一条虚线代表一个氢键)。从这个结构还可以看出,核酸的长链和肽链类似,也存在着两个末端的问题。在下面的三脱氧核苷酸中可以看到:



在脱氧核糖 I、II 中,3,5 位上的羟基都是和磷酸酯化的,而在脱氧核糖 III 中,3 位上有一个游离的羟基。在天然的 DNA 链中,3,5 两处被酯化的脱氧核糖的数目是极其庞大的。

在双螺旋结构的基础上,DNA 还可以形成三级结构:双链环形的超螺旋和开环形。核糖比脱氧核糖多一个羟基,因此在结构上有所不同。RNA 虽也可以由于碱基的互补,成为一个双股螺旋,但是由于核糖 2 位上的羟基伸入到分子密集的部位,结果造成不像 DNA 双股螺旋那样,一层一层的碱基彼此是平行的。经常遇到的 RNA 结构,是在一条分子的一段或几段中,具有两股互补的排列,因此整个分子的双股区段被没有互补排列的单股所分开。下面是酪氨酸转移 RNA,它是一个很小的核酸,是由 79 个核苷酸形成的链子,盘绕成下列的形状,成为一片三叶草的样子,因此在核酸化学中就称为三叶草的结构,注意它有四个互补的双股链段,被非互补的区分开(图 22-14)。

许多病毒核酸,通常是一个单股,但它往往和蛋白质结合形成一种结合蛋白。烟草斑纹病毒是研究得比较透彻的一个分子。它在植物细胞内可以“繁殖”。它可以看作是一个介于生物与非生物之间的一类物质。它有一个单股的 RNA 螺旋,外面被许多称为亚基的较小的蛋白质分子包围起来的一个筒状四级结构。

蛋白质及多肽的相对分子质量较小,通过标

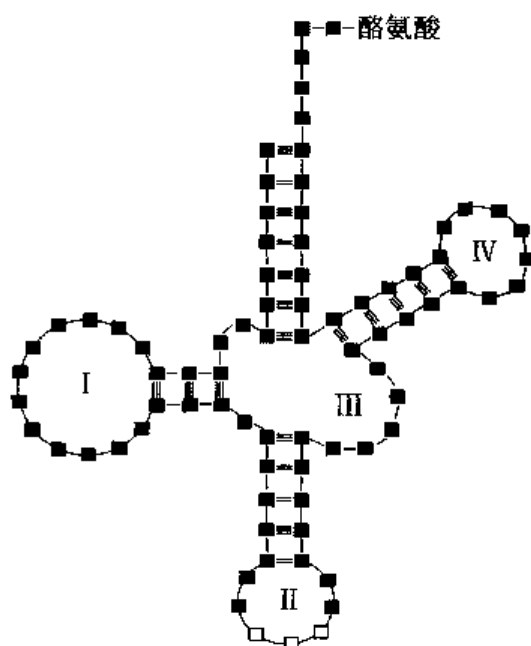


图 22-14 酪氨酸转移 RNA

I、II、III、IV 代表单股区段

记、酶解、水解等方法可以测定氨基酸的顺序。但是 DNA 的分子如此庞大,测定它的全部顺序,好像几乎是不可能的,但是 Sanger F 在这方面的的工作已取得很大的进展,现已有可靠的方法去测定碱基的顺序,这是他继氨基酸顺序测定后又一大贡献。

22.11 DNA 的合成和遗传的关系

DNA 在有机体内控制着遗传,这是多次被实验证明的事实。例如某种肺炎球菌可以产生一种固有的荚膜,如将这种肺炎球菌的细胞膜破坏(研碎),用它的提取液和另一种属的肺炎球菌混合,其结果是后一种细菌也产生了第一种细菌所固有的荚膜。将研碎的细胞液分离,并将各种成分分别和细菌试验,其结果是只有 DNA 可以使第二种细菌产生和第一种细菌相同的荚膜。

DNA 在细胞内可以复制和原来相同的 DNA,例如将一个 DNA 和脱氧核苷(腺、胸腺、鸟、胞苷)的混合物用 DNA 聚合酶(可以把核苷酸连接起来的酶)处理,结果就产生和原来完全相同的新的 DNA。关于 DNA 在细胞内的合成,一般认为是双股的 DNA 分开成两个单股,每一个单股作为一个模板,按它的互补顺序将核苷酸聚合,再形成两个新股,这样就得到两个双股的 DNA 分子,在每一个双股中,一股是新合成的,一股是原来的,碱的顺序和原来的完全相同。图 22-15 就是说明这个过程。黑色的双股代表原来 DNA,下部分为两个单股,白色代表新合成的两个单股。注意这两股的碱是互补的。

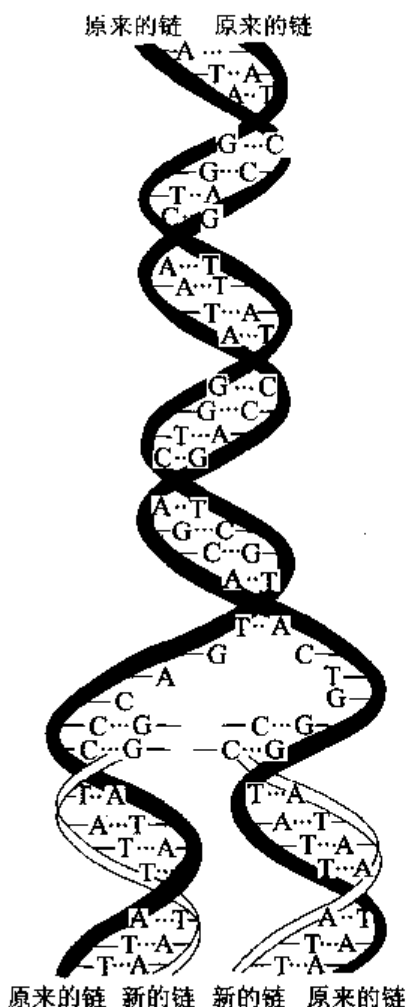


图 22-15 DNA 在细胞内进行合成示意图

22.12 RNA 与蛋白质的生物合成

在生命活动中, RNA 的主要作用是将遗传密码翻译成特异蛋白质,以执行各种生命功能。

RNA 有三种主要类型:信使 RNA(messenger RNA, mRNA)、转移 RNA(transfer RNA, tRNA)和核糖体 RNA(ribosomal RNA, rRNA)。mRNA 分子中的核苷酸排列顺序是由 DNA 决定的,而蛋白质肽链中的氨基酸排列顺序是由 mRNA 的核苷酸排列顺序决定的,即 mRNA 上

三个按一定顺序排列的核苷酸决定每个氨基酸在肽链中的位置。因此 mRNA 是蛋白质合成的模板。tRNA 在接受 mRNA 的遗传信息后,负责将各种氨基酸转移到合适的位置,然后排列成序的氨基酸接成肽链。rRNA 是一种小的球状颗粒体,它存在于细胞质内,蛋白质合成是在 rRNA 中完成的。

赖氨酸的等电点大于 pH 7 还是小于 pH 7? 把赖氨酸溶在水中,要使它达到等电点应当加酸还是加碱?

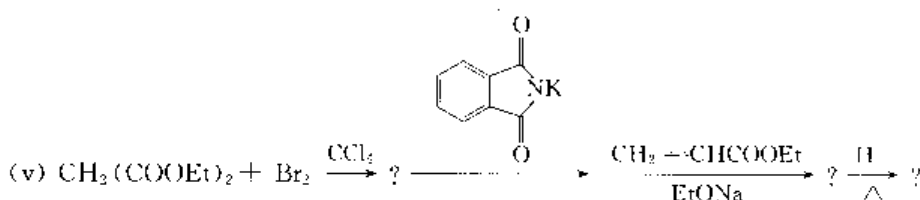
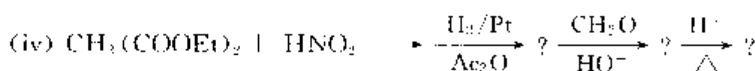
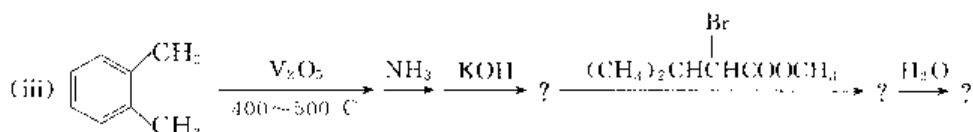
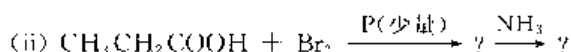
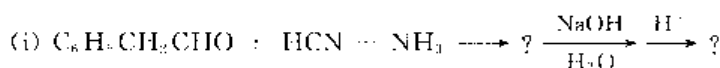
请采用简单的方法区分下列氨基酸。

- (i) 甘氨酸 (ii) 苯丙氨酸 (iii) 脯氨酸 (iv) 天冬氨酸 (v) 赖氨酸

请用 Fischer 投影式表达下列二肽。

- (i) Tyr-Gly (ii) Gly-Ala (iii) Ala-Glu (iv) Glu-Met (v) Met-Asp (vi) Asp-Tyr

完成下列反应式:



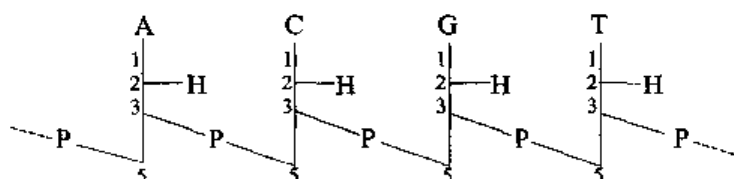
请用合适的方法合成 Ala-Ser-His-Cys 四肽。

在表 22-1 中,无旋光性的氨基酸有_____,含氮杂环的氨基酸有_____,含硫的氨基酸有_____,含羟基的氨基酸有_____,含胍基的氨基酸有_____。

某八肽含下列氨基酸:谷氨酸、异亮氨酸、天冬氨酸、亮氨酸、脯氨酸、甘氨酸、胱氨酸和酪氨酸。用 Sanger 法测定知道 N-端是半胱氨酸,用 C-端氨基酸测定法知道 C-端是甘氨酸。将此八肽用部分裂解法裂解为小碎片,再用端基测定法测定得到四个二肽和两个三肽。它们分别是:(1) Asp-CySO₃H, (2) Ile-Gly, (3) CySO₃H-Tyr, (4) Leu-Gly, (5) Tyr-(Gly, Ile), (6) Tyr-(Gly, Ile), 将此八肽氧化后,用酶部分裂解,再用端基测定法测定得到两个四肽,它们分别是, (7) CySO₃H-(Gly, Tyr, Ile), (8) Asp-(CySO₃H, Leu, Pro)。请推测此八肽化合物的结构和八肽化合物氧化产物的结构。

回答下列问题:

- 核酸的基本结构单元是什么?
- DNA 和 RNA 在结构上的主要区别是什么? 它们在生命活动中的主要功能是什么?
- Z, Bce, A, C, G, U, dT, dA, dC, dG 等符号的含义是什么?
- 请阐明下面缩写式的含义。



基本概念和基本知识

氨基酸的定义和分类;氨基酸的 IUPAC 命名法、俗名及缩写符号; α -氨基酸的 R、S 构型和 D、L 构型的确定、Fischer 投影式的表达;八个必需的氨基酸;氨基酸的酸碱性和等电点、甘氨酸盐酸盐的滴定曲线图的绘制和图示内容的分析;多肽的定义和命名;肽键、肽链的 N-端和 C-端;多肽的结构特征;Z 和 BOC 保护基的结构和名称;蛋白质的一级、二级、三级和四级结构、 α -螺旋、 β -折叠;酶的定义、命名和分类;酶催化功能的特点;核酸(DNA 和 RNA)的定义、基本组分和结构、核糖和脱氧核糖的结构和表达;五个主要碱基:腺嘌呤、胸腺嘧啶、鸟嘌呤、胞嘧啶和尿嘧啶的结构和表达;核苷的定义、核苷酸的定义;双螺旋结构;三叶草的结构。

基本反应和重要反应机理

氨基酸的反应;酸碱反应、与茚三酮的反应、形成和切断二硫键的反应。

重要合成方法

氨基酸的合成;Strecker 法、Hell-Volhard-Zelinski α -溴化法、Gabriel 法、丙二酸酯法。

多肽的合成;氨基的保护和脱保护基的方法、羧基的保护和脱保护基的方法、侧链的保护、接肽的方法(混合酸酐法、活泼酯法、碳二亚胺法、环酸酐法、固相接肽法)。

重要鉴别方法

氨基酸用茚三酮鉴定;氨基酸用氨基酸的金属盐鉴定;测定氨基酸组成及其相对比例的方法;测定肽或蛋白质中各氨基酸的排列顺序的方法;

英汉对照词汇

active ester method (活泼酯法)

adenine (腺嘌呤)

adenosine A (腺苷 A)

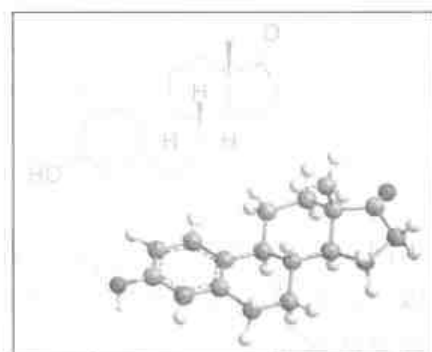
alanine (丙氨酸)

- amino acid (氨基酸)
- amino acid automatic analyzer (氨基酸自动分析仪)
- amino acid sequenator (氨基酸顺序)
- amphoteric molecular (两性分子)
- amylase (淀粉酶)
- anti-parallel β -pleated sheet (反平行 β -折叠片)
- arginine (精氨酸)
- asparagine (天冬酰胺)
- aspartic acid (天冬氨酸)
- azide method (叠氮法)
- benzoxycarbonyl, 简写符号 Z (苄氧羰基)
- bovine oxytocin (牛催产素)
- bradykinin (舒缓激肽)
- t*-butoxycarbonyl (简写 BOC, 三级丁氧羰基)
- carboxypeptidase (羧肽酶)
- chymotrypsin (糜蛋白酶)
- coenzyme (辅酶)
- cofactors (辅助因子)
- condensation agent (缩合剂)
- Crick F H C (克利格)
- cysteine (半胱氨酸)
- cytidine C (胞苷)
- cytosine (胞嘧啶)
- delta sleep-inducing peptide (Delta 促睡眠肽)
- denaturation (变性)
- deoxyadenosine, 简写符号 dA (腺嘌呤脱氧核苷)
- deoxycytidine, 简写符号 dC (胞嘧啶脱氧核苷)
- deoxyguanosine, 简写符号 dG (鸟嘌呤脱氧核苷)
- deoxyribonucleic acid, 简写符号 DNA (脱氧核糖核酸)
- deoxythymidine, 简写符号 dT (胸腺嘧啶脱氧核苷)
- dicyclohexylcarbodiimide, 简写符号 DCC (二环己基碳二亚胺)
- diisopropyl fluoro phosphate, 简写符号 DPE (氟代磷酸二异丙基酯)
- dipeptide (二肽)
- dissociation constant (解离常数)
- Edman P (艾德满)
- enzyme (酶)
- essential amino acid (必需氨基酸)
- fibroin (丝心蛋白)
- flavin adenine dinucleotide, 简写符号 FAD (黄素腺嘌呤二核苷酸)
- glutamic acid (谷氨酸)
- glutamine (谷酰胺)
- glycine (甘氨酸)
- guanine (鸟嘌呤)
- guanosine, 简写符号 G (鸟苷)
- α -helix structure (α -螺旋结构)
- heme (血红素)
- hemoglobin (血红蛋白)
- histidine (组氨酸)
- hydrolases (水解酶)
- indene (茚)
- induced-fit hypothesis (诱导契合假设)
- insulin (胰岛素)
- internal salt (内盐)
- ionization equilibrium (电离平衡)
- isoelectric point (等电点)
- isoleucine (异亮氨酸)
- isomerase (异构酶)
- Krebs H (克雷布斯)
- left-handed helix (左手螺旋)
- Leuchs II (刘赫斯)
- leucine (亮氨酸)
- ligase (连接酶)
- lyase (裂解酶)
- lysine (赖氨酸)
- Merrifield R B (麦尔德)
- messenger RNA, mRNA (信使 RNA)
- methionine (蛋氨酸)
- mixed anhydride method (混合酸酐法)
- molecular complex (分子络合物)
- myoglobin (肌红蛋白)
- nicotineamide adenine dinucleotide, NAD⁺ (烟酰胺腺嘌呤二核苷酸)
- ninhydrin (水合茚三酮)
- nucleic acid (核酸)
- nucleoside (核苷)
- nucleotide (核苷酸)
- oligomer protein (寡聚蛋白质)
- oxido reductase (氧化还原酶)
- parallel β -pleated sheet (平行 β -折叠片)
- peptide (肽)
- peptide bond (肽键)

- phenylalanine (苯丙氨酸)
- β -pleated structure (β -折叠结构)
- polymer protein (多聚蛋白质)
- polypeptide (多肽)
- pentose (戊糖)
- primary structure (一级结构)
- proline (脯氨酸)
- protein (蛋白质)
- proteinase (蛋白酶)
- protomer (原体)
- prosthetic group (辅基)
- quaternary structure (四级结构)
- recommended name (习惯名称)
- riboflavin (核黄素)
- ribonucleic acid, RNA (核糖核酸)
- ribonuclease (核糖核酸酶)
- ribosomal RNA, rRNA (核糖体 RNA)
- right-handed helix (右手螺旋)
- Sanger F (桑格尔)
- secondary structure (二级结构)
- serine (丝氨酸)
- solid-phase synthesis of polypeptide (固相多肽合成)
- Strecker (斯瑞克)
- subunit (亚基)
- succinimide (丁二酰亚胺)
- sulphydryl (巯基)
- systematic name (系统名称)
- tertiary structure (三级结构)
- threonine (苏氨酸)
- thymine (胸腺嘧啶)
- titration curve (滴定曲线)
- transaminase (转氨酶)
- transferase (转移酶)
- transfer RNA, tRNA (转运 RNA)
- tricarboxylic acid cycle (三羧酸循环)
- trypsin (胰蛋白酶)
- tryptophan (色氨酸)
- tyrosine (酪氨酸)
- uracil (腺嘧啶)
- uridine, U (尿苷)
- valine (缬氨酸)
- vitamin B₂ (维生素 B₂)
- Watson J D (瓦特生)

第 23 章

萜类化合物、甾族化合物和生物碱

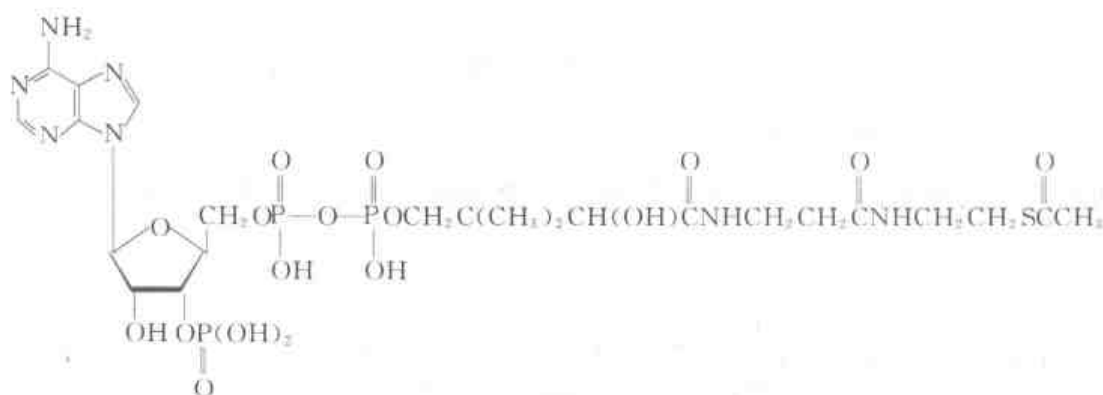


(一) 萜类化合物

23.1 萜类化合物的生物合成

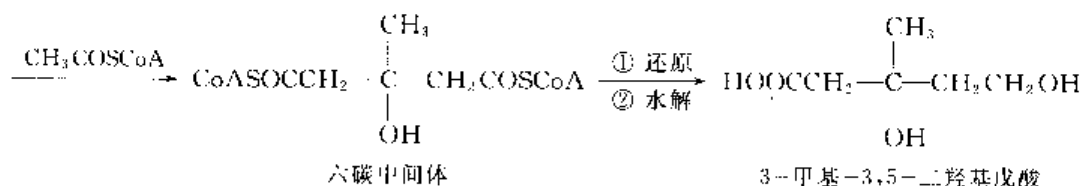
萜类(terpene)化合物是广泛分布于植物、昆虫、微生物等动植物体内的一类有机化合物。

在生物体内,萜类化合物是由乙酰辅酶 A(简写为 CH_3COSCoA)转化而来的。乙酰辅酶 A 的结构简式如下所示:



由乙酰辅酶 A 转化为萜类化合物的过程可简述如下:首先乙酰辅酶 A 和二氧化碳结合转化为丙二酰辅酶 A,后者再和一分子的乙酰辅酶 A 形成乙酰乙酰辅酶 A,这个中间体再和一分子乙酰辅酶 A 进行羟醛缩合反应,就得一个六碳中间体,然后还原水解,产生萜的生物合成前体,3-甲基-3,5-二羟基戊酸。

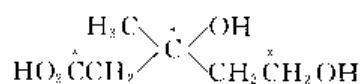




用同位素 ^{14}C 的标记法,毫无疑问地证实了3-甲基-3,5-二羟基戊酸是生物合成的一个有效前体。假若分别用羧基碳原子标记的醋酸衍生物和甲基碳原子标记的醋酸衍生物为原料,用生物合成法制备3-甲基-3,5-二羟基戊酸,则在产物中,标记碳原子的位置是不同的。

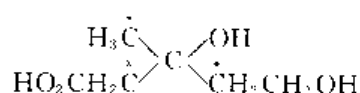
羟基碳原子标记的醋酸($\text{CH}_2^* - \text{CO}_2\text{H}$)

所产生的3-甲基-3,5-二羟基戊酸

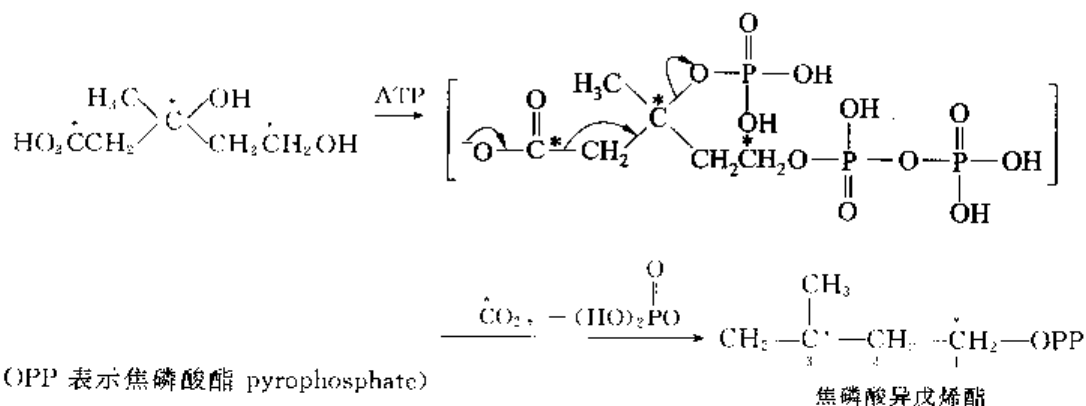


甲基碳原子标记的醋酸($\text{CH}_3^* - \text{CO}_2\text{H}$)

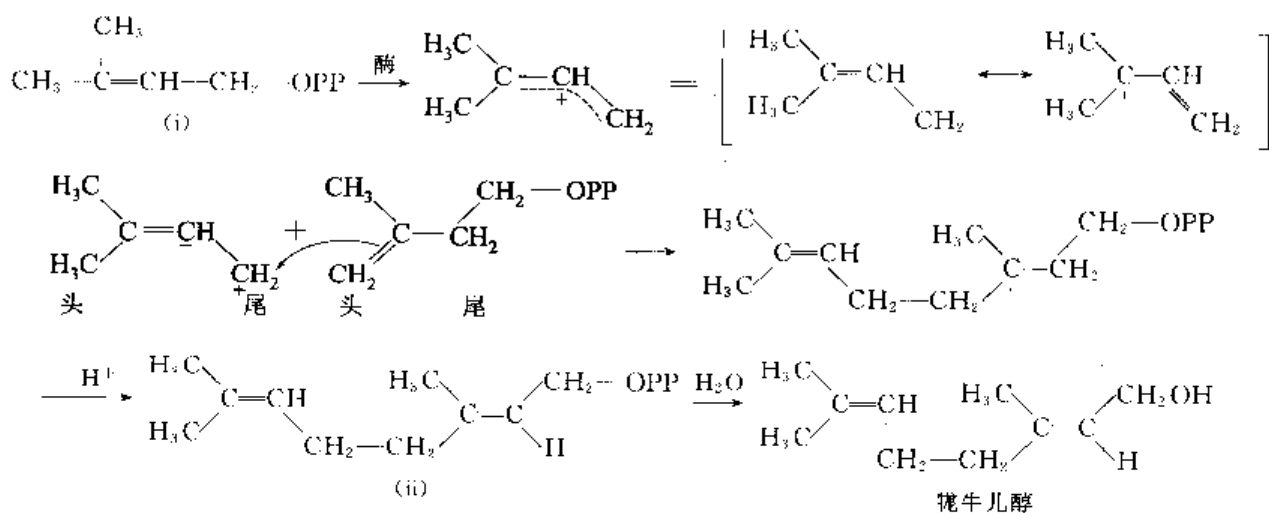
所产生的3-甲基-3,5-二羟基戊酸



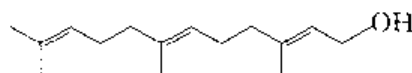
由3-甲基-3,5-二羟基戊酸变为异戊二烯体系还需要失去一个碳原子。现在证明是经过腺苷三磷酸酯(ATP)的作用,两个羟基分步骤地进行磷酸化,然后失去磷酸,同时失羧,得到焦磷酸异戊烯酯(isopentenyl pyrophosphate);



由焦磷酸异戊烯酯再进行结合就可生成各种萜类化合物。例如牻牛儿醇(geraniol)的生成过程如下所示。

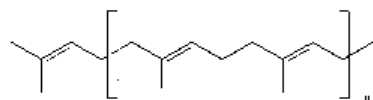


焦磷酸异戊烯酯中的双键异构化后变为上面的分子(i), (i)在酶的作用下转变为碳正离子, 然后再和一分子焦磷酸异戊烯酯结合并失去质子生成(ii), (ii)水解后得牻牛儿醇。牻牛儿醇是一个香料。它是一个具有两个异戊二烯骨架的链形单酯, 由(ii)再重复上面的步骤, 和另一分子的焦磷酸异戊烯酯结合, 就得到一个由三个异戊二烯单位结合成的倍半萜法呢醇(farnesol)。

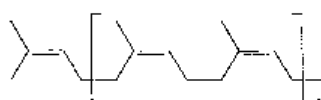


法呢醇

多种香精油内都含有这个香料。应当注意到上面的两个五碳单位彼此结合是采取了头尾相接的方式。不难看出, 假若用这种方式继续结合下去, 就能得到异戊二烯的多聚体。橡胶就是属于这一类型的多异戊二烯聚合体。



固塔波胶

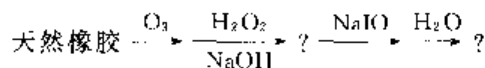


天然橡胶

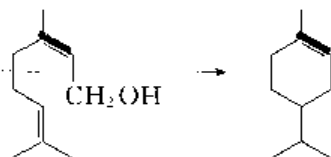
(i) 写出生成固塔波胶和天然橡胶的单体。

(ii) 用反应式表示生成固塔波胶和生成天然橡胶在立体化学上有什么不同。

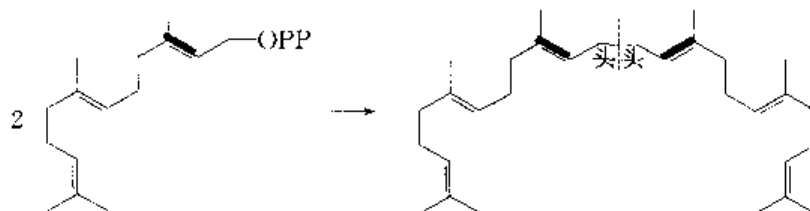
(iii) 完成下面的反应式:



牻牛儿醇假若是进行分子中还原环合, 就得到对孟烷(*p*-menthane)的骨架:



两分子的法呢醇焦磷酸酯, 用头对头还原结合, 就得到 30 个碳原子的链形的角鲨烯(squalene);

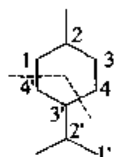


角鲨烯(主要存在于鲨鱼的肝中)

从上述反应可以看到, 醋酸在体内经过酶的作用, 变为活化的醋酸, 再经过聚合, 可以变为高分子化合物, 但也可以聚合到一定程度后, 以头头相接的方式转变为另一类型的分子。有机体内的化合物, 虽然种类繁多, 但经过仔细研究后可以看出, 自然界在长期的进化发展中, 已探索出一些基本的合成途径并可以将它们归纳成为若干类型。

23.2 萜类化合物的结构组成和分类

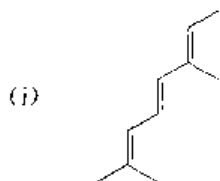
在萜化学发展的早期,Wallach O(瓦拉赫)认识到萜类化合物在结构上具有一个共同点,就是这些分子可以看作是两个或两个以上的异戊二烯分子,以头尾相连的方式结合起来的。例如在对蓝烷分子中,是由一个异戊二烯分子中的 C-1 和另一个异戊二烯分子的 C-4' 结合起来的:



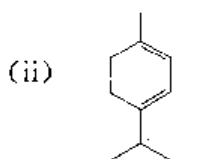
后来研究更多的这类化合物,总结并发展成为异戊二烯规则(isoprene rule)。现在已知:绝大多数萜类分子中的碳原子数目是异戊二烯五个碳原子的倍数,仅发现个别的例外。因此萜类化合物可以根据组成分子中异戊二烯单位的数目来分类。

	碳原子数	异戊二烯单位
单萜	10	2
倍半萜	15	3
二萜	20	4
三萜	30	6
多萜		

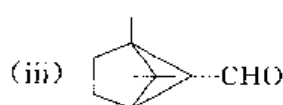
将下列化合物划分为若干个异戊二烯单位,并指出它们分别属于哪一类(指单萜、倍半萜等):



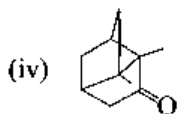
(i) 4-反-6-反别罗勒烯



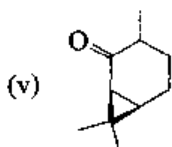
(ii) α-蒎品烯
α-terpinene



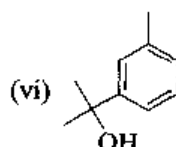
(iii) 光柠檬醛B



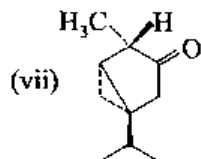
(iv) 香芹酮



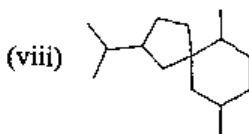
(v) 2-蒎酮



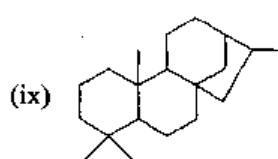
(vi) 8-羟基间撒花烃



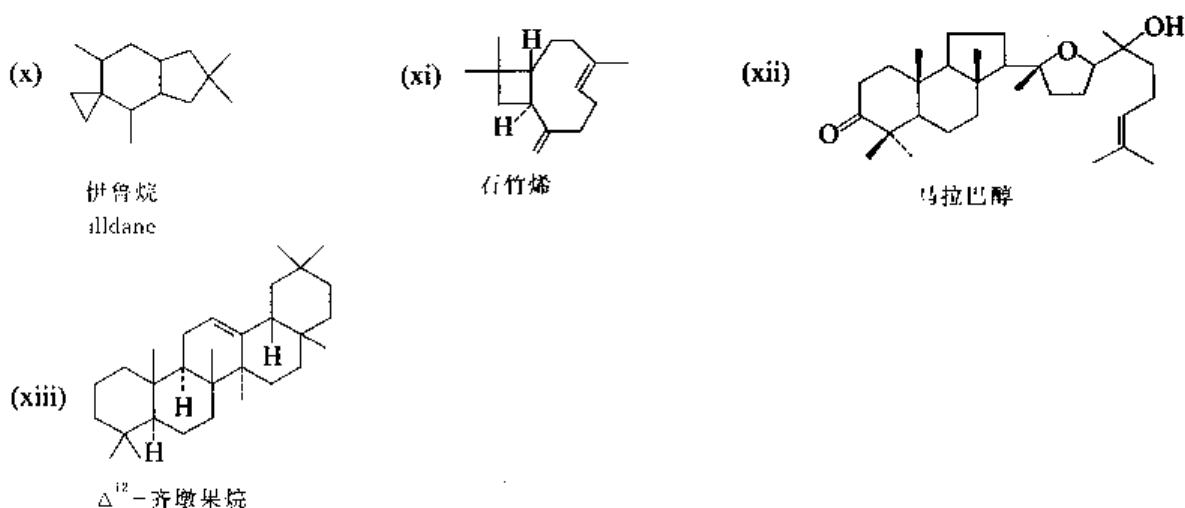
(vii) 异侧柏酮



(viii) 沉香螺旋烷
agarospiroane



(ix) 贝壳松烷
kaurane



23.3 萜类化合物的实例

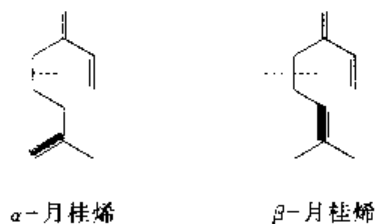
下面分类介绍几个有代表性的萜类化合物。

23.3.1 单萜

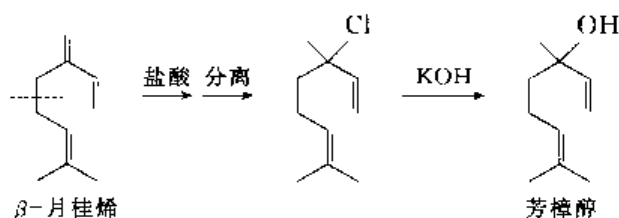
从植物的花、叶、果皮、种子及树皮等中提取得到的具有芳香气味的易挥发的液体称为精油。精油用途十分广泛,可供药物和香料使用。单萜类化合物是精油的主要成分之一。根据碳架不同,单萜化合物可以分为开链萜、单环萜和双环萜三类。

1. 开链单萜

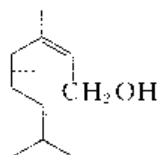
开链单萜又称为无环单萜,它是由两个异戊二烯单位结合而成的开链化合物。开链单萜中有许多是珍贵的香料。例如:



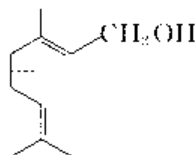
月桂烯(myrcene)最早是从月桂油中分离出来的,后来在啤酒花、松节油等多种精油中均有发现。月桂烯用盐酸处理后再用碱作用可以得到一种重要的香料芳樟醇(linalol)。芳樟醇及其酯在香水等化妆品配方中占有重要的地位。



又如,橙花醇(nerol)是存在于玫瑰油、橙花油和香茅油中的一种贵重香料,有玫瑰和橙花的香气,比香叶醇柔和而优美,用于配制玫瑰型和橙花型花香香精。香叶醇(又称为牻牛儿醇),存在于玫瑰油、香叶油、衣兰油等中。主要用于配制皂用花精。

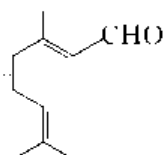


橙花醇

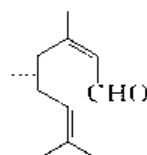


香叶醇

柠檬醛(citral)a(又称香叶醛)和柠檬醛 b(又称为橙花醛)存在于柠檬草油、柠檬油和山苍子油中,它们都具有柑橘类水果的清香。



柠檬醛a



柠檬醛b

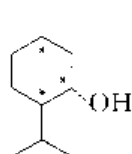
柠檬醛在食用香精中极重要,因为它不仅本身具有柠檬香味,而且对整个香精会起增香作用。但它们在化妆香精中用量有限,因为它们的化学性质过于活泼,在化妆品和香皂中使用会造成很多困难。

请指出下列各组化合物互为什么异构体?

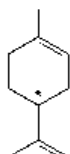
- (i) α -月桂烯, β -月桂烯 (ii) 橙花醇, 香叶醇 (iii) 柠檬醛 a, 柠檬醛 b

2. 单环单萜

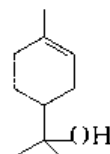
这一类化合物的分子中都含有一个六元碳环,它们都以稳定的椅型构象存在。例如:



左旋薄荷醇



柠檬烯

 α -萜品醇

薄荷醇(menthol)又称为薄荷脑,分子中有 3 个手性碳,应有 8 个光活异构体,可形成四对外消旋体。分别称为(±)-薄荷醇,(±)-新薄荷醇,(±)-异薄荷醇和(±)-新异薄荷醇。由天然薄荷油经冷却、结晶、分离所得的是左旋薄荷醇。具有芳香清凉气味、有杀菌、防腐及局部止痛等效用,广泛用于医药、日用化妆品、糖果和饮料中。

柠檬烯(limonene)又称柠檬烯。分子中有一个手性碳,有两个光活异构体。左旋柠檬烯存在于松针油、薄荷油中,右旋柠檬烯存在于柠檬油、橙皮油中。它们形成的外消旋体存在于香茅油中。它们都具有柠檬的香味,可以用作香料、溶剂等。

萜品醇(terpineol)又称为松油醇,存在于松油、里那油、玉树油、橙花油等中,具有甜甜的紫丁香香气,广泛用做香精。

习题 23-4 写出薄荷醇的八个光活异构体。哪一种薄荷醇在自然界存在最多？分析说明原因。

3. 双环单萜

双环单萜的骨架是由一个六元环分别和一个三元环、或一个四元环、或一个五元环公用若干个原子构成的。根据碳的骨架不同,可分为侧柏烷系、薤烷系、蒎烷系和茨烷系。

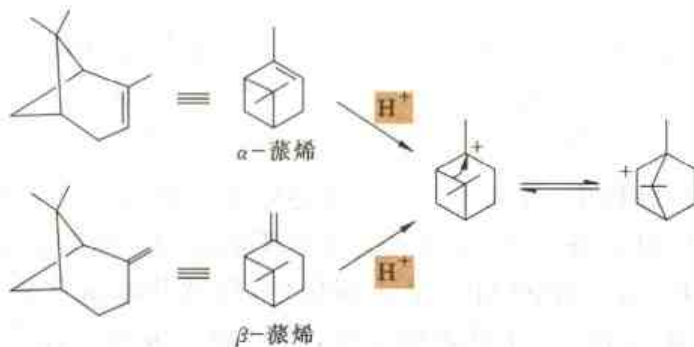


双环单萜属于桥环化合物,可按桥环化合物的命名原则命名。下面介绍几个重要的双环单萜。

α -蒎烯是松节油的最主要成分, β -蒎烯是松节油的次主要成分。蒎烯(pinene)这个二环体系的骨架可以看作是对蒎烷的异丙基的碳原子和与它相邻的第三个碳原子相连构成的。

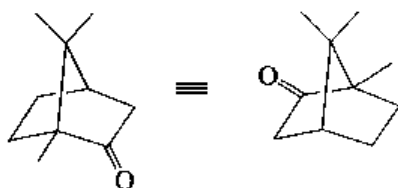


由于蒎烯中有一个不稳定的四元环,所以它们很容易发生碳正离子型的重排,使碳架发生改变。



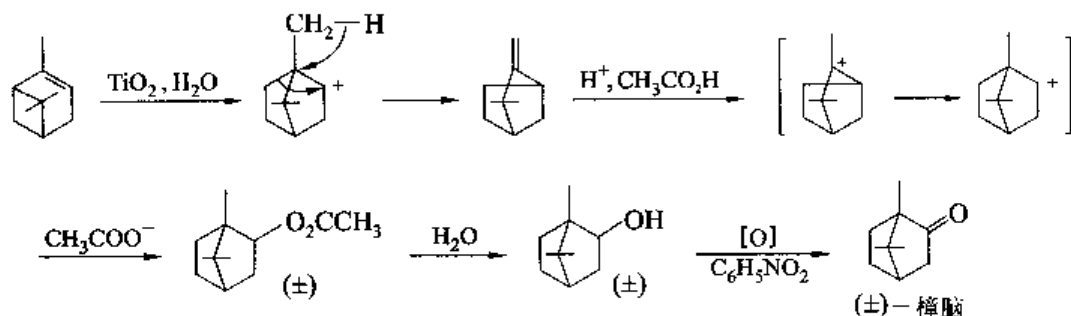
由于这种重排的关系,给早年的研究者带来很大的困难。Wagner(瓦格奈尔)在樟脑(camphor)的结构还没有测定清楚以前,就发现了这个重排反应,这一反应代表了一大类重排反应,具有普遍的意义。因此许多有机化学家给予了极高的评价。这两个烯烃在工业生产上也十分重要,因为绝大多数的蒎烷衍生物和大部分合成香料产品都是以它们为原料生产的。

樟脑是一个二环系的单萜,又称 2-茨酮(2-camphanone)。它是我国丰产的一种原料,主要存在于樟脑树的各部分中,以树干中含量最高。这个桥环体系,二甲基碳原子的桥只能以顺型的方式结合,因此它是一船型的六元环,对位的两个碳原子为这个碳桥所固定。所以这个化合物只有一对对映体,天然樟脑是右旋体,通常可从樟脑油或芳樟油中分出,再经升华精制后得到。结构式如下:



(+)—樟脑(1位为R构型)

合成樟脑是消旋体。在工业上,它是用松节油中所含大量的 α 或 β -蒎烯为原料来合成的。首先是将蒎烯在质子催化作用下重排为莰烯(camphene);然后在醋酸的作用下,变为莰醇醋酸酯,经水解、氧化,最后得到樟脑:



樟脑有强烈的樟木气味和辛辣的味道,在医药上用于制强心药、清凉油、十滴水等;也可在国防工业中制无烟火药;此外,它还是很好的防蛀剂。

冰片(borneol)又称龙脑或 2-莰醇。随分子中羟基的取向不同有内型和外型两种。其内型异构体称为冰片,其外型异构体称为异冰片,冰片和异冰片的结构式如下:



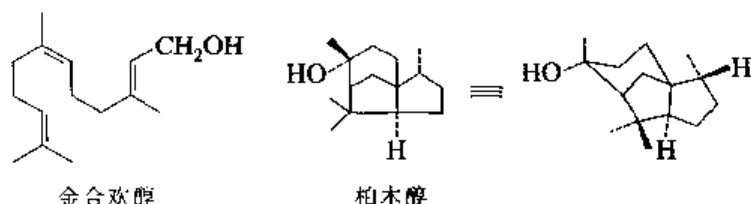
冰片存在于某些地区的樟脑树中,可以通过樟脑的还原来制备冰片。天然右旋樟脑用氢化铝锂还原或用催化氢化法还原可制备异冰片,而用电化学还原法得一对外消旋的冰片。工业上也可以蒎烯为原料来生产冰片,将干燥的 HCl 通入蒎烯中,得冰片基氯化物,将其干燥后溶入乙醚中,加入镁粉反应,接着通入氧气,再用硫酸分解,得到的生成物含冰片 65%~85%。异冰片(isoborneol)5%~8%。冰片具有樟脑的气体,广泛用于配制迷迭香、熏衣草等香精和日用化工品中,它还是宗教(印度教)用的薰香香精。冰片性微寒,味辛苦,有通窍、散郁失、止痛等功能,故在中药中也常用。

写出下列转换的反应条件和反应机理:



23.3.2 倍半萜

倍半萜含有三个异戊二烯单元,下面是两个倍半萜的实例。

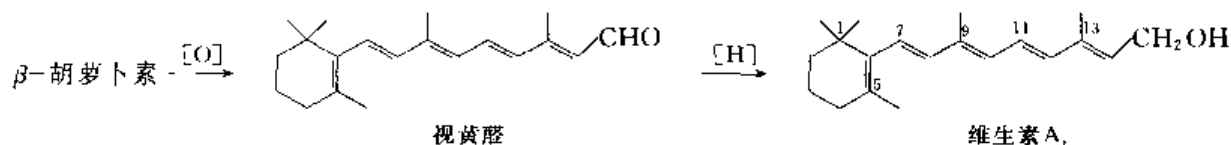


金合欢醇(farnesol)又称为法呢醇,它存在于多种精油如金合欢、玫瑰油、茉莉花油及柠檬草油等中。金合欢醇有微弱的花香气,可用于配制紫丁香型等高级香精。

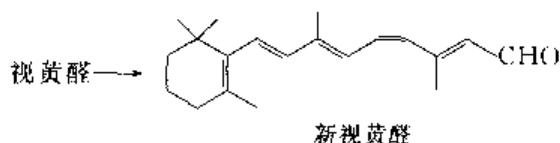
柏木醇(cedrol)又称雪松醇。存在于柏木油中,可由柏木油经分馏、冷冻和结晶而制得。柏木醇具有愉快而持久的柏木香气,广泛用于木香、辛香和东方型香精中,也可以大量用作消毒剂 and 卫生用品的增香剂。

23.3.3 双萜 三萜和四萜

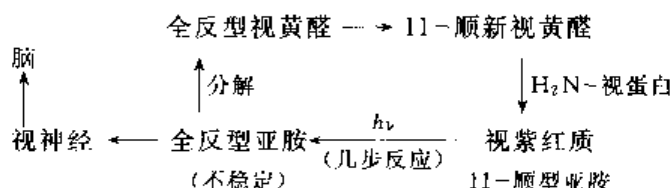
营养上必需的维生素(vitamin)A₁ 是一个油溶性的物质,在蛋黄及鱼肝油内都存有这个物质,它是一个二萜醇。 β -胡萝卜素分子正中间的双键被氧化,就得两分子的醛,叫做视黄醛,再经还原后,就得到维生素 A₁,它是相应的醇:



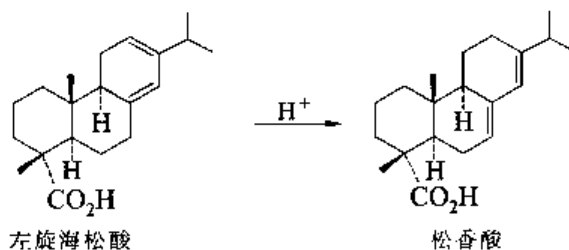
维生素 A₁ 是一黄色的晶体,最早是在高真空下用分子蒸馏法制纯的,但后来改用吸附法,可以更容易制得。分子中的主链和双键,也都是反型的,双键的位置是按上式中的次序编号。维生素 A 的生化反应和视觉很有关系,在生化作用下,视黄醛发生异构化变为 11-顺型异构体,叫做新视黄醛:



它和一个视蛋白的氨基结合成亚胺,是视网膜的主要光敏色素,叫做视紫红质。经光照射后,顺型双键又异构化变为稳定的反型双键。但具有全反型双键的亚胺容易进一步分解变回视蛋白及全反型视黄醛,并同时传递给大脑的视觉。全反型视黄醛再循环反应,这一过程可用下式表示:

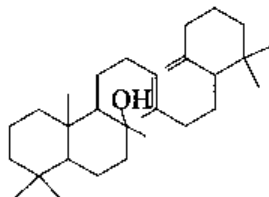


松香酸可由左旋海松酸在酸的作用下转变而来：



- (i) 请按异戊二烯规则划分松香酸的结构单位
(ii) 写出由左旋海松酸转变成松香酸的反应机理

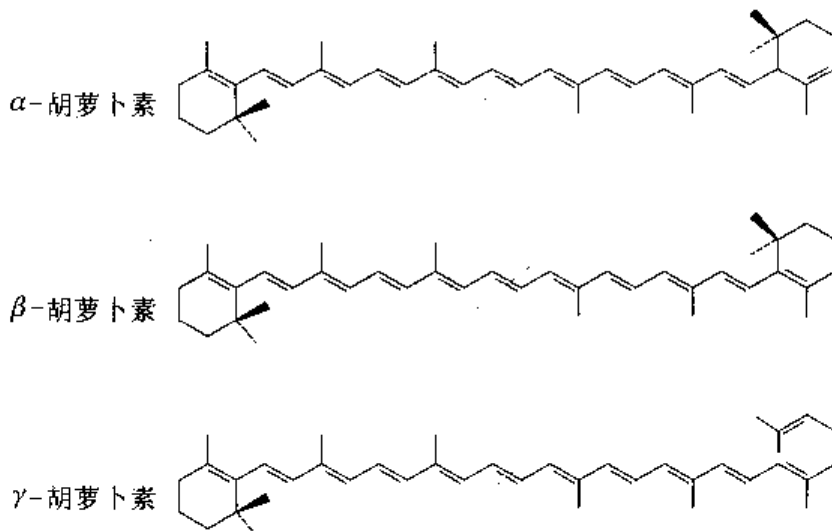
龙涎香(ambergris)是一种动物性香料。它是抹香鲸肠胃的病状分泌物,由抹香鲸排出体外后,被海水带至海滩上。龙涎香醇(ambrein)是龙涎香的主要成分,是一种三环三萜类化合物,它的结构主要是由 Ruzicka L 及 Lardon F 测定的,结构式如下:



龙涎香是一种极名贵的定香剂,可用于配制高级化妆品香精。

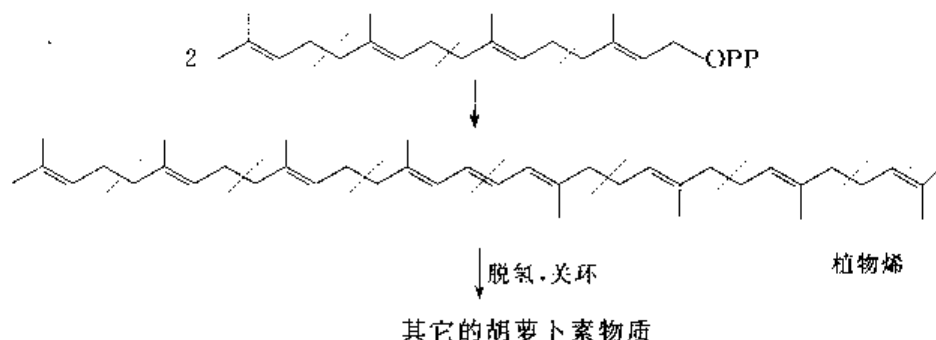
胡萝卜素类化合物

这类色素广泛地存在于植物和动物的脂肪内。最早由胡萝卜内取得,胡萝卜素(carotene)是红色的结晶,当时认为是一个纯的物质。在发现以后多年,Kuhn R(孔恩)重新研究了 Tswett M(兹蔚特)的柱色谱法,并把它广泛地应用于有机化学的研究中,使结构近似从前很难彼此分开的物质,能够被分离为纯的单体,这对有机天然产物的研究起了很大的推动作用。使用这个方法把胡萝卜素分离成为三个组分,分别称为 α 、 β 、 γ -胡萝卜素,它们的结构颇为近似,都是由 8 个异戊二烯单位组成的,因此严格地讲是四萜,但习惯上它的化学常与别的萜类分别处理。它们分子中都含有 11~12 个双键,因此这类色素又称为多烯色素。它们的结构如下式:



这三个分子的结构极为近似,特别是 α -和 β -胡萝卜素的差别只在一个双键的位置。

从生源上考虑,胡萝卜素类化合物是由如下两个二十碳醇焦磷酸酯头头相接形成的:

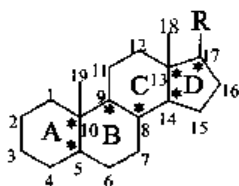


首先得到 40 个碳原子的烃类化合物,叫做植物烯。这个物质是可以检验得出来的。从植物烯再经脱氢关环等步骤,即可得到各种类型的胡萝卜素类的化合物。在上例的分子中,碳链中的双键都是成反型的。

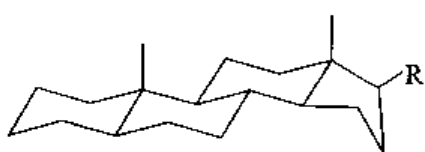
(二) 甾族化合物

23.4 甾族化合物的基本骨架和构象式

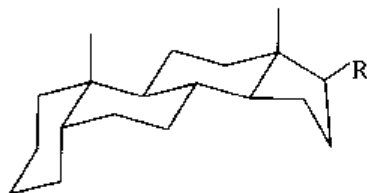
甾族(steroid)化合物是指含有环戊并全氢化菲基本骨架(简称甾环)的一大类化合物。这类化合物通常都含有两个角甲基和一个羟基。用甾族来命名这一整类化合物,是因为甾字是一个象形字,它暗含了这一类化合物的结构特征,甾下半部的“田”暗指结构中有四个环,甾上半部的“《》”暗指结构中有两个角甲基和一个羟基。



甾族化合物的四个环分别称为 A 环、B 环、C 环和 D 环。碳原子按固定的顺序编号,编号的次序如上图所示。从理论上讲,甾族化合物的 A、B 环之间,B、C 环之间,C、D 环之间应该既能顺式相连,又能反式相连,实际上,天然甾族化合物的 B、C 环和 C、D 环都是反式相连的,只有 A 环和 B 环有顺式相连,也有反式相连的。所以甾族化合物的环架有两种构象式。



A、B 环反式相连



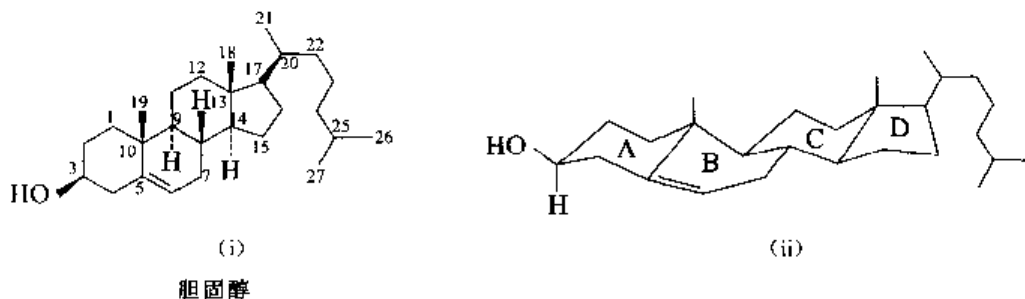
A、B 环顺式相连

23.5 甾族化合物的实例

甾族化合物广泛存在于动植物体内。数目繁多,不能一一列举。下面仅介绍几个有代表性的甾族化合物,其中有些是我们熟悉的,有些是和我们生活有关的。

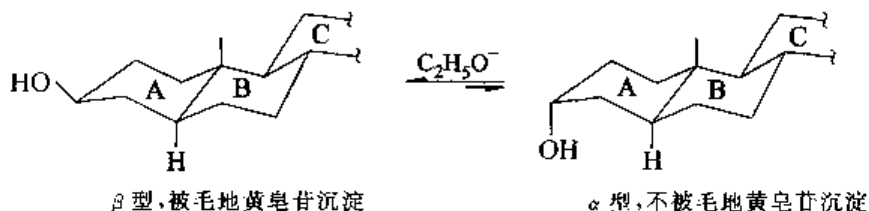
23.5.1 胆固醇

胆固醇(cholesterol)主要存在于人和动物的脂肪、血液、脑和脊髓中,因为在胆石内也发现了它的存在,并经鉴别它是一个结晶的醇,所以称之为胆固醇。由于它是最早发现的一个甾族化合物,因此也称为胆甾醇。胆固醇的结构式如下面的(i)所示,其构象式如下面的(ii)所示。



在式(i)中,用楔形键和环系连接的原子或基团是伸在前面的,用虚线和环系连接的原子或基团是伸在后面的。前者称为 β -取向,后者称为 α -取向。按此规则,(i)式中羟基、两个角甲基及烃基都是 β -取向的。在式(ii)中取代基在环平面上方的为 β -取向,在环平面下方的是 α -取向。

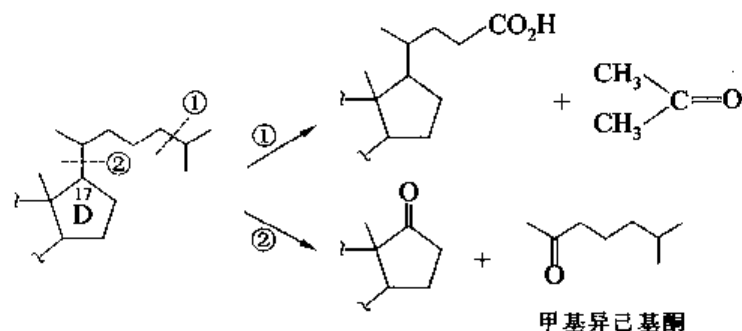
甾族中含 β -取向的羟基化合物具有一个非常特殊的性质,就是能和一个复杂的天然产物,叫做毛地黄皂苷的(一个甾族化合物的配糖体)形成一个不溶解的沉淀,利用这个性质,就可以把它和 α -异构体分开,这在研究和分离甾族化合物中起着很重要的作用,例如,胆固醇还原后变为二氢胆固醇,在碱的催化作用下,部分的 α -型化合物转变为 β -型化合物。即由 α 键变为 β 键,加入毛地黄皂苷(digitalis)后,就把 β -型的化合物全部沉淀下来, α -异构体留在溶液中,将沉淀的络合物溶在吡啶内,待分解完全后,加乙醚把毛地黄皂苷沉淀,从溶液中把纯的 β -二氢胆固醇收回:



胆固醇的结构测定历经了二十多年的时间才得以完成。由于当时没有仪器分析的条件,因此全部测定工作都是通过化学降解的方法来完成的。下面仅介绍几个片断。

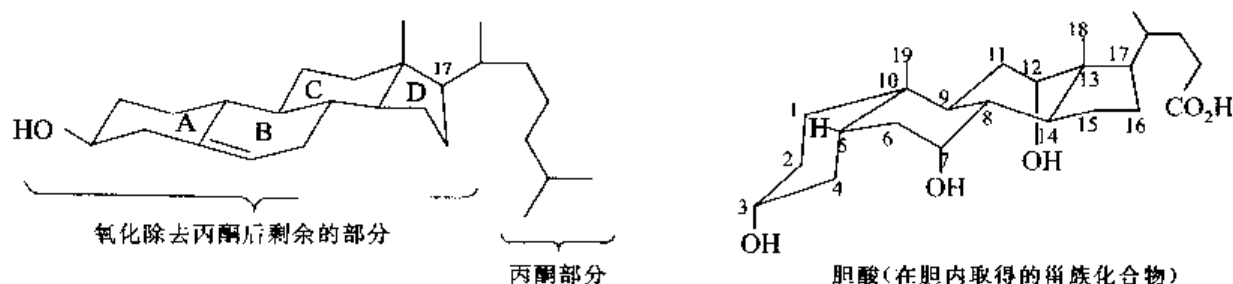
将胆固醇在适当的反应条件下进行氧化,首次得到一个结构肯定的甲基异己基酮,除此外,

还得到丙酮。显然这是由于 D 环 17 位上侧链中的异丙基部分或整个侧链被氧化断裂后所生成的酮:

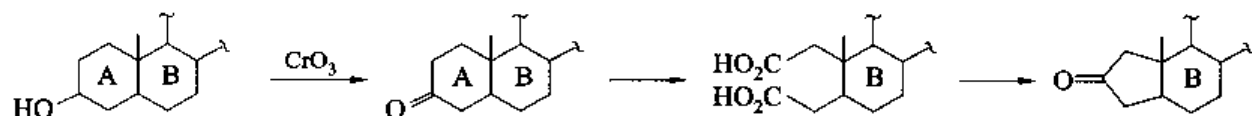


而且在分子被氧化成丙酮后, D 环的 17 位上还应当剩下一个 5 个碳原子的侧链酸, 也即除去丙酮后剩余的碳架与胆酸(cholic acid)一致。

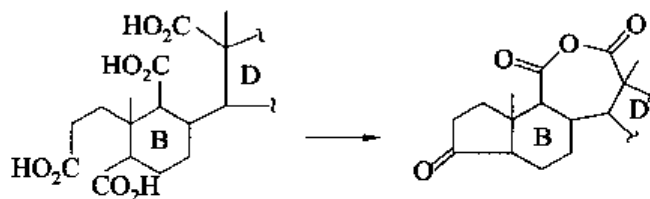
所不同的就是胆酸的 A、B 环是顺型结合的, 7 位及 12 位上还有两个羟基, 这一点是非常重要的, 由于多了两个羟基, 分子中三个六元环每一环上都有了容易受到试剂进攻的基团, 分子中有了缺口, 降解就比较容易了。



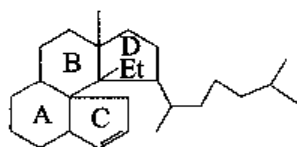
当胆固醇 A 环上的二级醇被氧化后, 转变为酮, 酮再进一步氧化, 就得到一个二酸, 二酸加热后转变为五元环酮, 根据 Blanc 规则, 可以逆向推断二元酸是一个取代的六碳二酸。再进一步逆向推断可知 A 环为六元环。



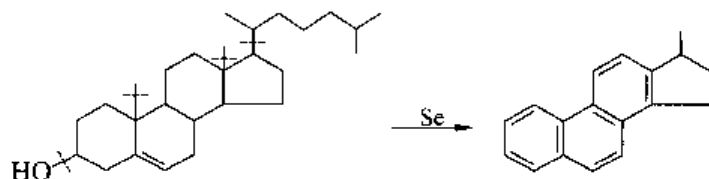
按理, C 环开环后, 也应当同样地得到环戊酮的衍生物, 但这里, Blanc 规则不能适用了, 得到的不是五元环酮, 而是七元的环酸酐, 显然, 六碳二羧酸当两边都被环取代后, 热解时只失水而不失 CO_2 , 得到酸酐, 因此就误认为是一个五碳二羧酸了。这个观察在测定结构时, 造成了很大的困难, 并导致得到错误的结论, 认为 C 环是一个五元环:



根据上述错误结论, 胆固醇曾经被建议具有下列的结构:



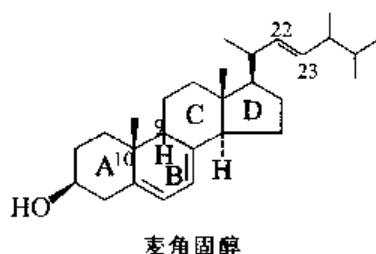
在这个式子提出来以后,有两个重要的发现,对于改正上式起了很大的作用。当时 X 射线衍射的技术还处在很不完善的阶段,胆固醇经 X 射线衍射,证明它是一个细长的分子,但上式应当是一个粗略接近球形的分子。与此同时 Diels 将胆固醇用硒脱氢,得到一个芳构化的碳氢化合物,后来证明它是一个菲的衍生物,这是由于 3 位上的羟基被消除成为水,10 位角甲基被排出成为甲烷,13 位上的第二个角甲基随着侧链的排除而转移到相邻的 17 位上:



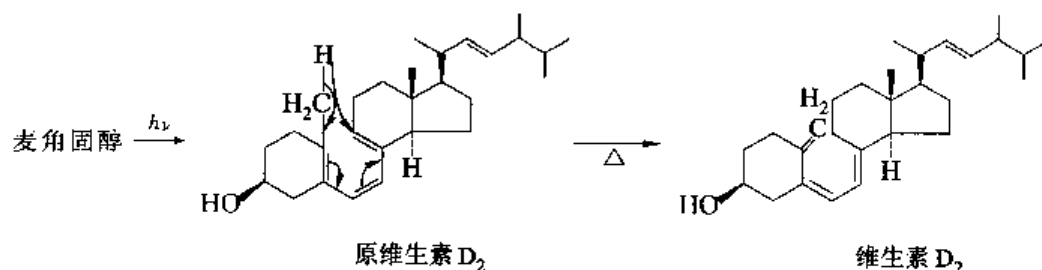
根据这两个重要的线索,马上就把原式修正为现在的正确的式子。这个简单的描述说明,在解决一个困难的问题过程中,往往会遇到一些所谓的例外。除此外,其它学科的帮助,也往往起着很重要的作用。今天的 X 射线衍射,无论在理论和仪器方面,远非几十年前可比,对于晶体(单晶)结构的测定,已经成为一种常规的工作,胆固醇结构的测定,对 X 射线衍射的技术也起了推动的作用。

23.5.2 麦角固醇及维生素 D

麦角固醇(ergosterin)分子中含有三个双键,在 B 环有一个共轭双键,侧链上碳 C(22)—C(23)处有一个双键,其结构如下式:



这是一个非常有意思的分子,在紫外线的照射下,产生一系列物质,非常复杂。其中一个重要的变化,就是 9~10 之间的键发生断裂,即环己二烯开环变为己三烯衍生物。产物之一叫做原维生素 D₂。



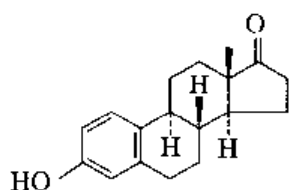
由原维生素 D_2 变为维生素 D_3 是一个对称性允许的 $[1,7]\sigma$ 迁移。

维生素 D_3 和 D_2 的差别只在侧链的 $C(22)-C(23)$ 处,前者是饱和的,后者是碳碳双键。这二者都具有防止软骨病的效能。最后应当提到的一点是维生素 D 实际上是 D_2 和 D_3 的统称,并没有所谓的维生素 D_1 。

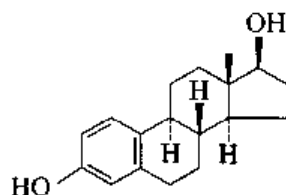
23.5.3 甾族性激素

性激素主要有雌性激素(estrogenic hormone)、雄性激素(androgenic hormone)与妊娠激素(pregnancy hormone)三种。

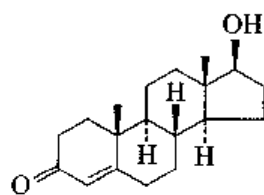
雄性激素及雌性激素是决定性征的物质。在卵巢、胎盘、睾丸内含量极少,因此提纯这些物质是非常艰巨的工作。若没有一个可靠的鉴定法,要从大量的原料中提取这种微量的物质,就好像大海捞针一样困难。最初 Allen E(阿仑)及 Doisy E A(陶意塞)注意到,将无细胞的卵巢提取液注射给阉割的老鼠或鼯鼠,可以产生性的兴奋,显然提取液中必含有一种化学物质。当雌性动物在动情期内,阴道的细胞发生变化,从显微镜下检查阴道黏液的涂片中可以看出,这样就可以测定引起阉割的老鼠产生性兴奋的雌性激素的最低需要量,这叫做一个鼠单位。一个制品的活性就可以用这个单位表示。小鼠的性周期只有 4~6 天,所以这个检定可以很快地进行,Zondek B(臧道克)根据这个生物检定法得到一个极其重要的发现,即证明孕妇的尿中含有大量的雌性激素。从那时起,就可以不再从难得的卵巢提取液内分离激素,而改从孕妇尿中提取,仅仅在两年之内,就首次取得一个晶体,叫做雌酮激素。尿内的雌酮激素平均含量大约每升内含 1 mg,在提取时还要损失一部分,若没有这样一个可靠的检定方法,这项工作就不可能在短期内顺利地完。在此以后,又发现孕马尿中含有很高量的雌酮激素,更有意思的是雄马尿及睾丸中也含雌性激素,而且比孕马尿中的含量更高。雄性动物排泄更高量的雌性激素这个奇特现象只在马这一族中发现。在植物内,也发现少量的雌酮激素。在猪卵巢内发现了一个比雌酮激素强九倍的雌二醇(estradiol)激素,大约由一吨半的猪卵巢中,可以得到 12 mg 的产物!此外,从男人的尿中,分离出雄性激素。现在把几个最重要的有代表性的激素列举如下:



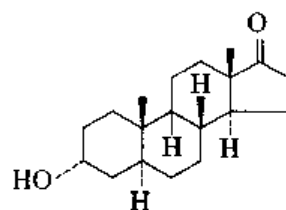
雌酮激素



雌二醇激素



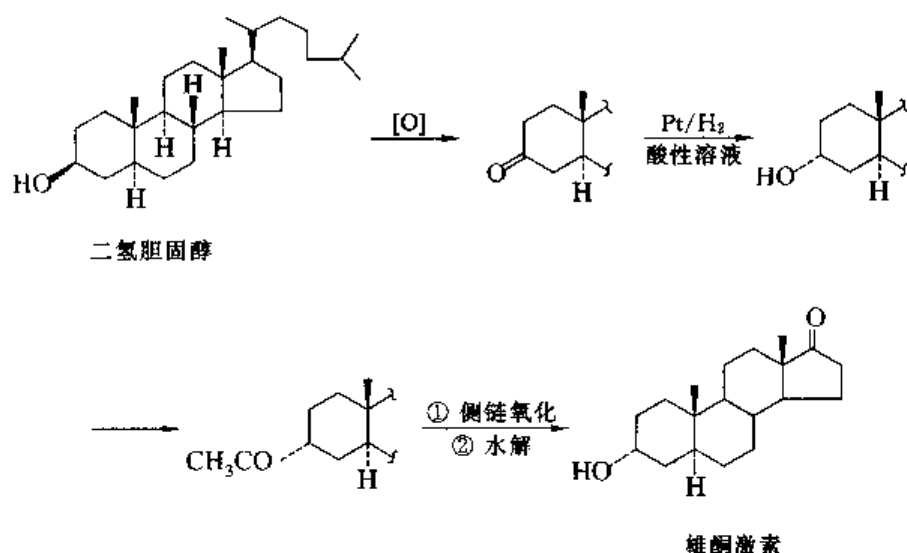
睾丸酮激素
testosterone



雄酮激素

从结构上讲,这些都是甾族化合物。特别有意思的是,雌性激素 A 环是芳环,是一个酚;而雄酮激素 A 环是饱和的,是一个二级醇,除此外,它还比雌性激素多一个角甲基。一个苯环和一个环己烷之差,决定了两性的第二性征的区别!

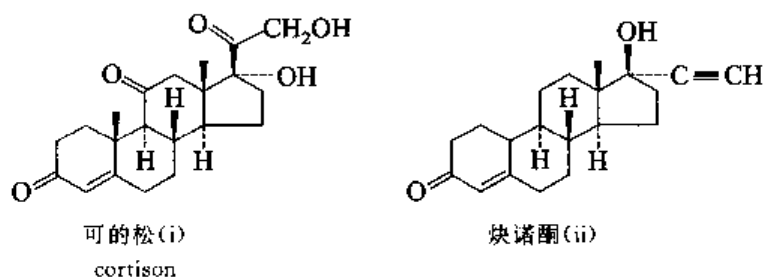
比较雄酮激素和二氢胆固醇二者之间的结构,差别仅在 17 位上,前者是一个羰基,而后者是一个烷基侧链,前面已经提到,胆固醇氧化产生一个甲基异己基酮,这个酮羰基的产生,显然是从另一碳原子侧链断裂后生成的,因此另一半产物上也应当有一个羰基,但当时没有注意到这一点。照结构上讲,由二氢胆固醇,经一步的侧链氧化,就能得到雄酮激素。但当用二氢胆固醇的乙酸酯进行铬酸氧化,并将得到的少量酮乙酸酯水解后所得到的酮醇,其元素分析结果虽和雄酮激素完全相同,但经证明并不是完全相同的化合物。这二者的关系很可能是空间异构体的关系,区别在于 3 位上的羟基。胆固醇是 β 型的,而雄酮激素是 α 型的。由 3 位的 β 型变为 α 型,在甾醇类化合物中,有一个简便的方法,就是把羟基氧化成羰基,然后再用催化氢化法还原成醇, von Auwers K—Skita A(封奥尔—斯基塔)发现在酸性溶液中还原,形成 α 型的,而在中性溶液中还原,形成 β 型的。根据这一方法,可把胆固醇经下列的步骤,转变为雄酮激素:

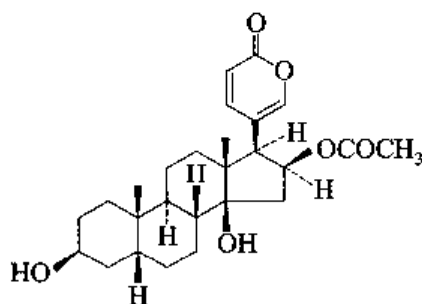


这一试验,把性激素和胆固醇在结构上联系起来,并可以从易得的胆固醇制备雄酮激素。

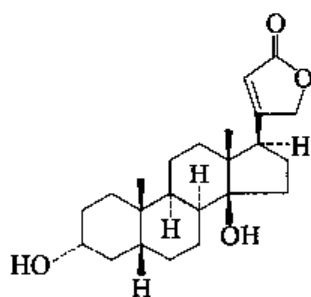
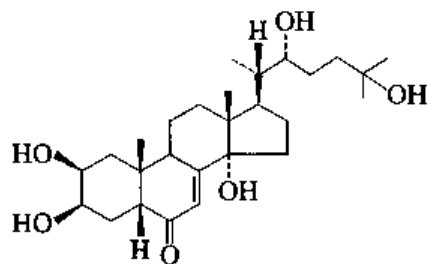
23.5.4 其它具有生理作用的甾族化合物

下面是几个代表性的有生理作用的甾族化合物。





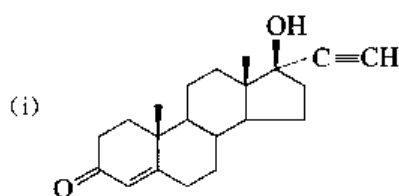
蟾蜍他灵 (iii)

毛地黄毒苷配基 (iv)
digitoxigenin

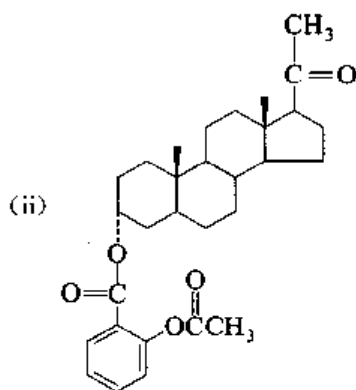
脱皮素 (v)

上面几个化合物都是非常重要的物质, (i) 是医治关节炎的特效药, 是由肾上腺皮质素内取得的一个激素; (ii) 是一种最流行的避孕药剂; (iii) 是我国多年使用的药品, 是从蟾蜍(癞蛤蟆)的分泌腺体内和分泌物中取得的, 它具有强心的作用; (iv) 是由毛地黄植物内分离出来的毒素, 具有调节心脏的功能; (v) 是一种昆虫激素, 首次是由蚕蛹内分离出来的。我们应当了解这些化合物在结构上有什么特点, 和前面讨论过的最有代表性的胆固醇有什么区别。

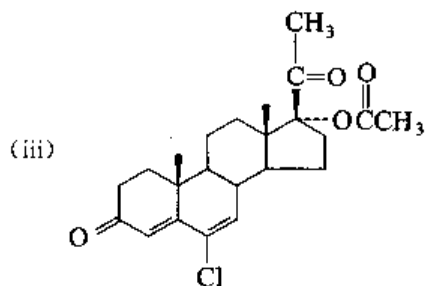
写出下列化合物的构象式。



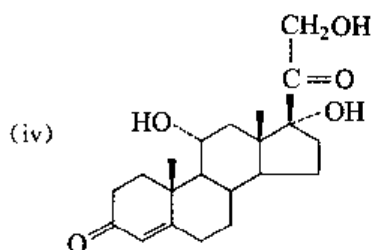
妊娠素



抗炎松

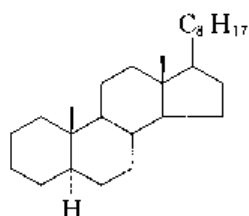
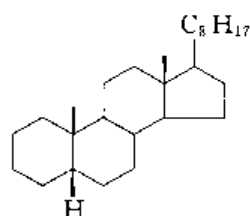


氯地孕酮

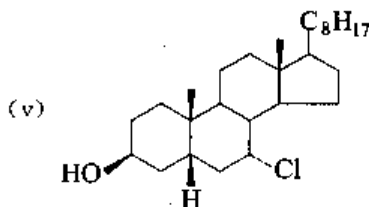
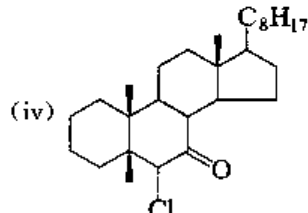
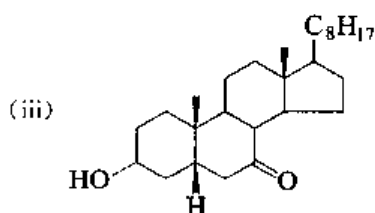
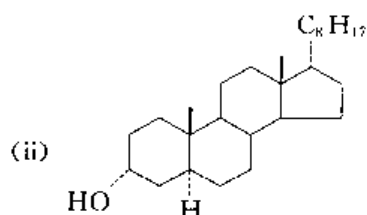
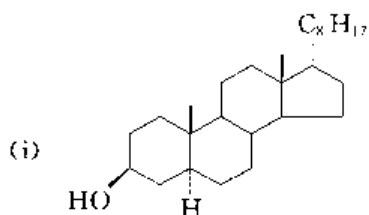


皮质醇

胆甾烷有一对 C-5 差向异构体, 分别称为 5α -胆甾烷和 5β -胆甾烷 (α 表示基团在环平面下方, β 表示基团在环平面上方), 它们的结构式如下:

5 α -胆甾烷5 β -胆甾烷

请根据胆甾烷的命名方式命名下列化合物。



(三) 生 物 碱

23.6 生物碱的涵义、来源及结构测定

生物碱(alkaloid)是指从动植物体内得到的一类有强烈生理效能的含氮有机化合物。游离生物碱绝大多数是固体,难溶于水,易溶于乙醇等有机溶剂。天然生物碱多半是有左旋光的手性化合物。

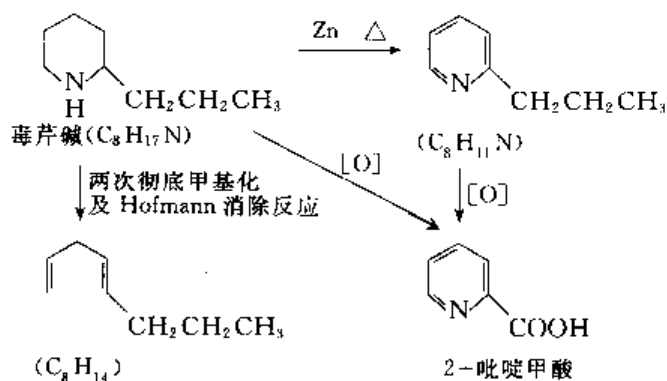
多数生物碱都是从植物体内取得的。植物的生物碱绝大多数存在于显花植物的双子叶植物内,以毛茛科、罂粟科及茄科内含碱的植物最多。一种植物有时可含很多种结构近似的碱,例如金鸡纳树内含有 25 种以上结构近似的碱。在很少情况下,一个生物碱可以存在于不同的科内,通常每一科有它结构特殊的碱。

有些植物体内含碱量很高,由于能够成盐且易于形成晶体,提纯较为简便,因此许多重要的生物碱在有机化学发展的初期即被取得。例如吗啡(morphine)在1805年已制纯,它的结构及合成工作直到1952年才全部完成。

存在于植物体内的生物碱是由氨基酸转化来的,一般都具有环状或开链胺的结构。绝大多数生物碱和酸如乳酸、草酸、柠檬酸、丹宁酸、磷酸等以盐的形式存在于植物体内,少数生物碱以酰胺、酯和糖苷的形式存在,以游离碱形式存在的很少。由于盐一般溶在水及乙醇内,所以把切碎的植物用这两种溶剂直接提取,即可取得生物碱的盐。有时在提取时先将植物用弱碱(氨或碳酸钠等)处理,这时生物碱的盐即行分解成为游离的碱,然后用有机溶剂(如苯、氯仿、石油醚等)提取,即可直接得到游离的生物碱。有时生物碱夹杂有其它的杂质,难以分离,可用一些能与生物碱生成不溶性沉淀的试剂即所谓的生物碱试剂(alkaloidal reagent)将它沉淀下来。沉淀剂种类很多,如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、苦味酸等均可作为沉淀剂使用。如生物碱与苦味酸等成盐,把生成的盐重结晶精制,然后将盐溶解,再把与生物碱成盐的酸中和,即可得纯的生物碱。这些方法,操作简便,但局限性大些,分离不易完全,特别是含量较少的生物碱,分离很困难,现代采用各种色谱法,分离效果较好。

测定复杂生物碱的结构,是一项非常艰巨的工作。以前在测定结构时,一般是通过反应来确定分子的基本骨架和氮原子在分子中的结构形式。

例如有一个生物碱的分子式是 $C_8H_{17}N$, 它和盐酸成盐,用锌粉蒸馏失去三分子氢,和碘甲烷形成四级铵盐,经两次彻底甲基化及 Hofmann 消除反应,把分子中的氮除去,得到一个含有两个双键的直链烃 C_8H_{14} 。将锌粉蒸馏后所得的化合物或用原来的碱氧化,均得到 2-吡啶甲酸,从以上的递降方式,充分地说明分子中含有一个氢化的吡啶环系,原来的分子含有 8 个碳原子,吡啶环占去 5 个,根据氧化的结果,其它 3 个碳原子是连在吡啶环系的 2 位上的侧链。全部反应可用下式表示:



应用上述方法,结构复杂的生物碱需要很长时间才能完成测定。例如,吗啡的结构经过 100 余年的时间,才得到彻底解决。近代由于仪器分析的发展,大大缩短了研究的时间,如紫外光谱可以指示生物碱中共轭体系及芳香环的存在;红外光谱说明生物碱分子中存在的一些官能团;核磁共振谱能指示生物碱分子中各官能团周围的结构状态;通过质谱不仅可以测定相对分子质量,同时能根据产生的碎片质量的大小,了解生物碱的裂解情况,有助于分子结构的测定。一般地讲,可用化学降解法把分子剖裂成几个大的碎片,再结合仪器分析迅速地测定碎片的结构,然后再推测整体的结构,X 射线衍射对于测定分子的绝对构型,也起着决定性的作用。

23.7 生物碱的命名、分类及简介

由于生物碱结构比较复杂,没有系统的命名,大都取自所在植物而给以专名。例如从毒芹草内提取的生物碱称为毒芹碱(参见 23.7.2),在烟草内提取的一种重要的生物碱称为烟碱(nicotine)(参见 23.7.2)。

生物碱一般可按其基本碳架分类,如

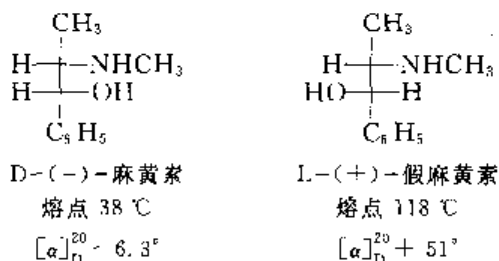
1. 苯乙胺及四氢吡咯、六氢吡啶、咪唑等杂环结构体系;
2. 吲哚、喹啉、异喹啉、嘌呤等苯并杂环(稠杂环)结构体系;
3. 特殊并合杂环结构体系;
4. 萜类与甾族结构体系。

生物碱也可按生化合成前体分类,如脯氨酸、鸟氨酸导出吡咯环系生物碱,组氨酸导出咪唑环系生物碱,赖氨酸导出六氢吡啶环系生物碱,色氨酸导出吲哚环系生物碱,由苯丙氨酸或酪氨酸导出苯乙胺体系及含有苄基异喹啉环系的生物碱等等。

下面简单介绍几个重要的生物碱。

23.7.1 苯乙胺体系生物碱

麻黄碱是具有苯乙胺体系的链形的生物碱(指胺在链上)。麻黄是我国特产,使用已有数千年,明朝李时珍的《本草纲目》中主治伤寒、头痛、止咳、除寒气等,现在用于增血压、强心、舒展支气管治疗哮喘等。在麻黄的茎枝内,生物碱的含量达 1.5%,于 1885 年分离得到,其中 D-(-)-麻黄素(ephedrine)占 80%左右, L-(+)-假麻黄素约占 20%(还有少量其它化合物)。结构如下:

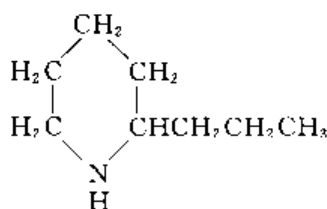


它们是非对映体,物理性质不同,化学性质基本相同,但反应速率甚至反应方向不同,在生理效应上,D-(-)-麻黄素是 L-(+)-假麻黄素的五倍。L-(+)-假麻黄素在 25% 盐酸中加热,发生差向异构化反应,其中有 $\approx 42\%$ 转变为 D-(-)-麻黄素。因此用这样的方法处理 L-(+)-假麻黄素,可以提高 D-(-)-麻黄素的总收率。

23.7.2 四氢吡咯及六氢吡啶环系生物碱

1. 毒芹碱

毒芹碱存在于毒芹草内,含量 0.5%~1.5%,极毒,可以致死。毒芹碱的结构是 α -正丙基六氢吡啶,含有一个手性碳原子:



毒芹碱

沸点 166~167 °C

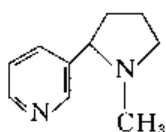
[α]_D + 16 °C

天然存在的毒芹碱是右旋的。它是一个液体生物碱,大多数生物碱除含氮外还含有氧,都是固体,只有极少数不含氧的,多半是液体。毒芹碱的盐酸盐在小量使用时有抗痉挛的作用。

毒芹碱是第一个用合成法制成的生物碱,合成的是外消旋物,可用(d)-酒石酸分离为具有旋光的化合物。

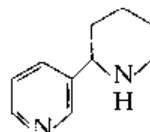
2. 烟碱

从烟草内取得含量约为 2%~8% 的 12 种生物碱,其中最重要的是烟碱和新烟碱,结构如下:



烟碱

沸点 123 °C / 2 266 Pa

[α]_D - 169°

新烟碱

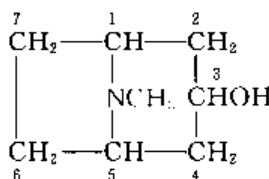
沸点 270~272 °C

[α]_D - 83.1°

它们均是微黄色的液体,生理效应也基本相同,少量有兴奋中枢神经、增高血压的作用,大量能抑制中枢神经系统,使心脏麻痹致死,因此不能做药用。烟草生物碱是有效的农业杀虫剂,也可将其氧化得到烟酸。烟碱常以卷烟的下脚料和废弃品为原料提取得到。

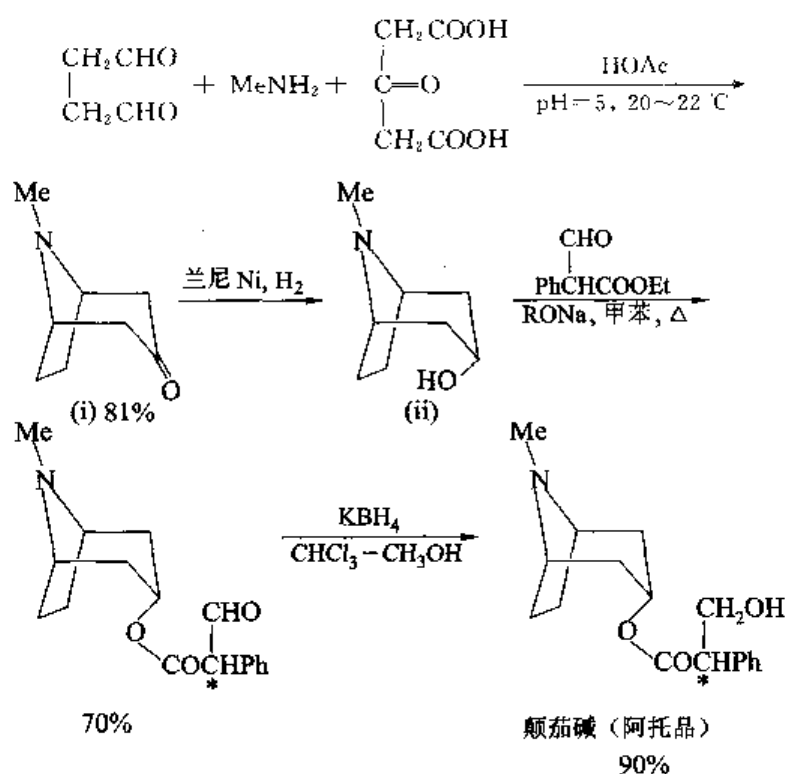
3. 颠茄族生物碱

颠茄族生物碱也称吡啶生物碱,许多茄科植物如颠茄及莨菪内含有许多结构类似的碱,这类生物碱含有一个环庚烷系,1,5-两个碳原子间由一个 CH_3N 桥连接:



这类生物碱中最重要的是颠茄碱(atropine)和古柯碱(cocaine)。

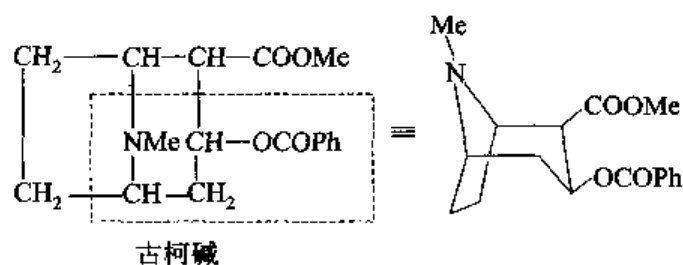
(1) 颠茄碱 俗称“阿托品”,分子式为 $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}$,过去颠茄碱从植物如颠茄、曼陀罗、天仙子中提取得到,现可工业合成,方法如下:



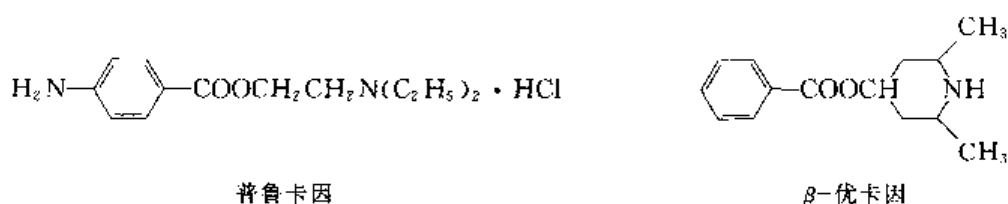
第一步缩合同时脱羧得(i), (i)用兰尼镍加氢, 从空间位阻较小的外型方向被吸附而顺式加氢, 得到羟基为直立取向的内型异构体(ii), 然后与甲酰基苯乙酸乙酯进行酯交换, 再还原醛基, 得到与天然产物完全相同的外消旋的颠茄碱(颠茄碱在提取过程中外消旋化, 故药用的是无光活性的)。

颠茄碱硫酸盐有镇痛及解痉挛等生理作用, 常用作麻醉前用药, 眼科中用作扩大瞳孔药, 能抢救有机磷中毒。

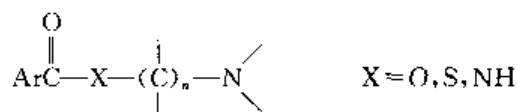
(2) 古柯碱(可卡因) 古柯碱是南美洲产的古柯叶中的主要成分, 具有下列结构:



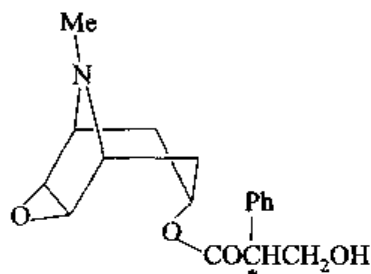
古柯碱具有局部麻醉的效能, 上面结构式中虚线方框内代表有效部分。但古柯碱毒性大, 且有易产生药瘾等缺点, 于是进行代用品的研究, 药学家合成出很多种比古柯碱分子简单而更有效的麻醉药, 例如:



普鲁卡因和 β -优卡因都是良好的局部麻醉药,同时归纳出局部麻醉药具有下式的基本结构:



(3) 天仙子碱 从颠茄和莨菪中主要得到颠茄碱外,尚有少量其它生物碱,如天仙子碱,它的生理效应与颠茄碱大致相同,但对于中枢神经系统有较显著的作用,它的结构如下:



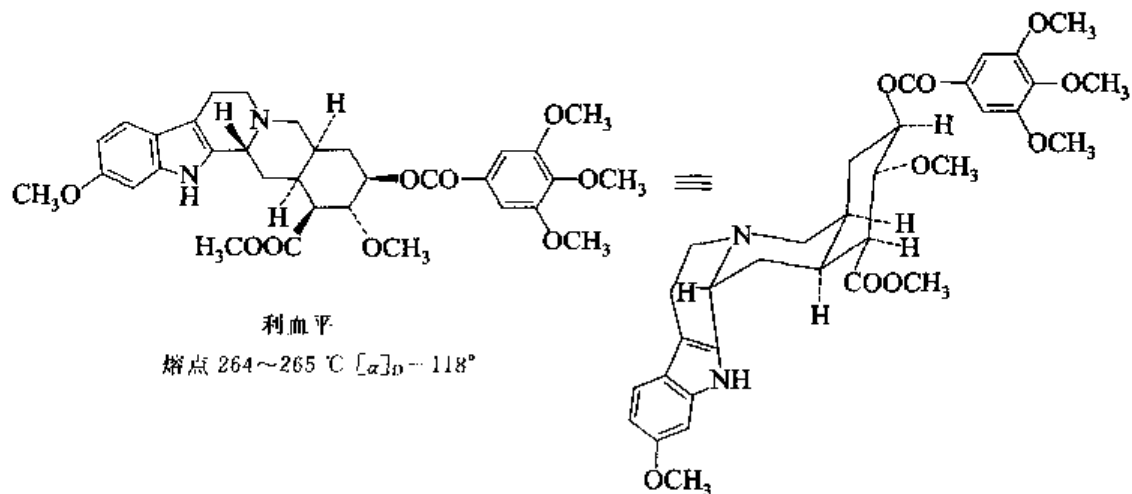
天仙子碱(东莨菪碱)

在析离过程中,原来具有光活性的天仙子碱可能外消旋化而转变为消旋产物。

23.7.3 吲哚环系生物碱

1. 利血平

萝芙木属植物,生长在热带及亚热带,我国广西、广东、云南生长这种植物,含有几十种生物碱,其中有降血压作用的是利血平(reserpine),含有吲哚环,呈弱碱性,具有下列结构:



利血平
熔点 264~265 °C $[\alpha]_D^{25} -118^\circ$

利血平的构象式

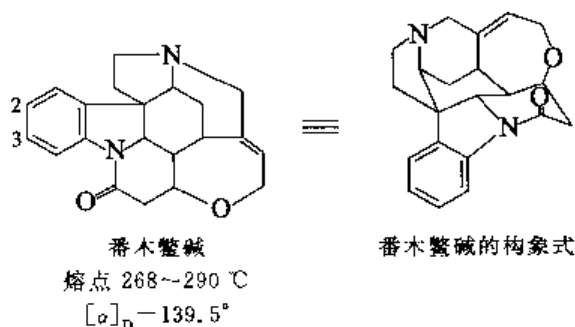
利血平有六个手性碳原子,应有很多立体异构体,利血平是其中的一个。利血平的结构已经测定,并通过合成得到证实,但合成路线比较复杂,现虽不能工业生产,但合成技巧,已达到一个高度的水平,因分子中含有多个手性碳原子,在每一步合成过程中,都要考虑立体定向的问题。药用利血平是用人工培植的萝芙木根中提取得到的。

我国目前药用“降压灵”,是国产萝芙木中提取的弱碱性的混合生物碱,能降低血压,减轻症

状,作用温和持久,副作用较小,对于初期高血压患者比较适用。

2. 番木鳖碱

番木鳖(又称马钱子)是马钱科植物番木鳖树的种子,主要产于印度。从番木鳖中提取的生物碱主要是番木鳖碱和马钱子碱,分子结构相当复杂,经过多年的工作,于1946年将其结构完全测定,1954年经全合成得到证实,1957年通过X射线衍射进一步得到确证。其结构如下:

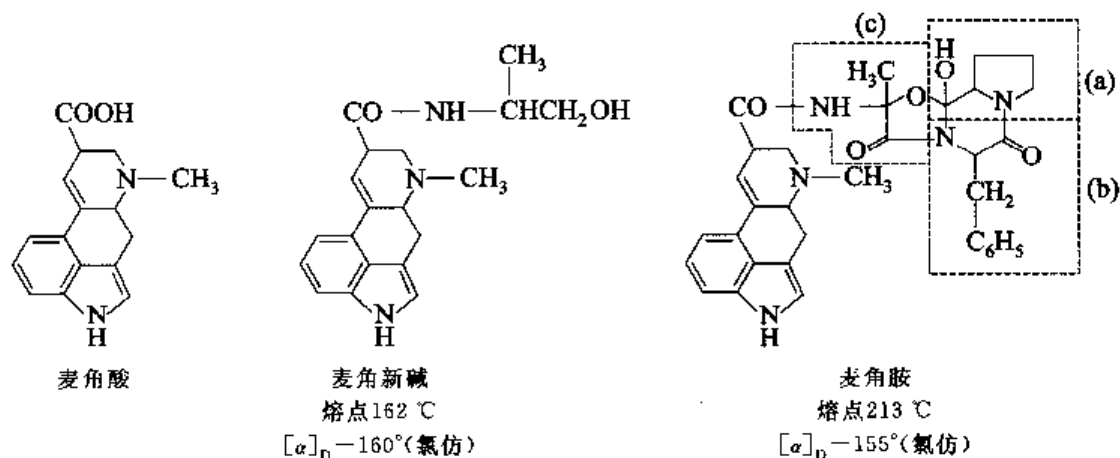


马钱子碱是2,3-二甲氧基番木鳖碱(熔点 178 °C, [α]_D -129°)。

番木鳖碱及马钱子碱在有机合成中常用作拆分(析解)剂。味很苦,有剧毒,它们的盐酸盐可做药用,极小剂量作为健胃剂,中剂量作为中枢神经兴奋剂,大剂量可用作苏醒药,但易中毒,现常用于杀鼠及捕获皮毛动物。

3. 麦角碱

寄生在谷类特别是在大麦及草上的一种菌类中,经干燥的菌丝硬化后,即成为所谓麦角。但野生麦角的生长,受自然环境影响很大,产量也不稳定,现已采用麦角菌进行生物合成大量制取麦角生物碱。麦角碱(ergot alkaloid)种类很多,水解后都得到麦角酸(lysergic acid)和另一部分带有氨基的化合物。最简单的是麦角新碱(ergometrine),水解得麦角酸及L-2-氨基丙醇;复杂的麦角碱水解后得到三个氨基酸——L-脯氨酸(a)、L-苯丙氨酸(b)、L- α -羟基丙氨酸(c)——组成环状的三肽,然后再与麦角酸结合形成麦角碱,此麦角碱称为麦角胺。因此麦角碱可以分成两种类型,即肽型的与非肽型的两种,举例如下:



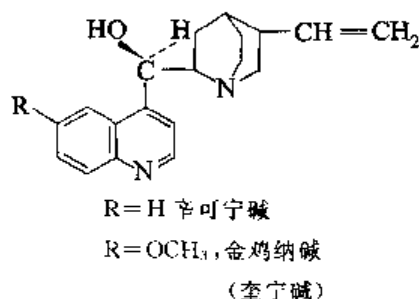
药用为麦角新碱马来酸盐(或称顺丁烯二酸盐),是麦角中效用强而毒性较小的生物碱,能刺激子宫使其收缩,作用迅速,主要用于分娩后使子宫收缩,促其复原,并可用于同月经无关的子宫出血,亦可用于治疗偏头痛等。麦角胺酒石酸盐,疗效与麦角新碱同,但毒性较大,临床上较少用。

作子宫收缩药品,但对偏头痛有较好的疗效。

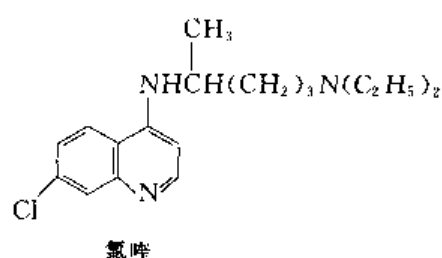
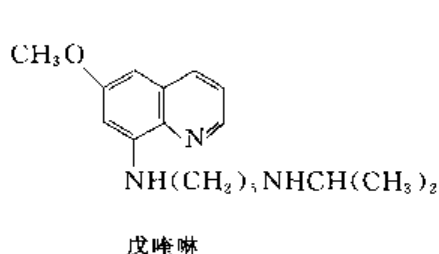
23.7.4 喹啉、异喹啉环系生物碱

1. 辛可宁碱及金鸡纳碱

金鸡纳树的根、枝、干及皮内含有 25 种以上的碱。南美人把树皮当作祛热剂使用,1820 年,从金鸡纳树皮中取得两种最重要的碱,即辛可宁碱(cinchonine)及金鸡纳碱(guinine),两者差别在于后一分子内多含一个甲氧基:



1908 年 Rabe P(拉贝)用降解法测定了结构,1944 年 Woodward 等完成了金鸡纳碱的全合成。金鸡纳碱具有退热的作用,对于某些疟疾原虫具有迅速杀灭的效能。人常感染的一种疟疾,是由 plasmodia vivax 原虫引起的,金鸡纳碱对这类原虫只有抑制而无杀灭的效能,因此引起合成抗疟剂的研究,特别在第二次世界大战时,金鸡纳碱的来源断绝,许多士兵在热带地区作战,因此很多国家进行了大规模的研究,合成了数千种化合物,但其中最有效的是下列几种,主要都是喹啉的衍生物:



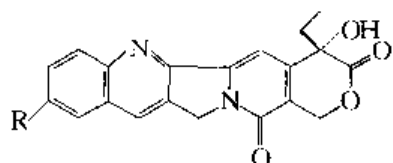
我国的草药常山长期作为抗疟药使用。1948 年赵承嘏由常山内取得几个碱性化合物,其中效能最强的一个叫做常山碱,测定结构及其合成工作均已完成(1952),其结构如下:



纯的常山碱的毒性很强,不能作为药剂使用。青蒿素是我国科学工作者在 1972 年首先从植物黄花蒿中分离得到的一种具有良好的抗疟活性药物。它对于常用抗疟药并已产生抗药性的疟原虫感染患者疗效仍然非常显著。

2. 喜树碱

我国西南和中南广大地区有喜树这种植物,其木部和果实是抗癌药物,已供临床应用,其中有效成分为喜树碱(camptothecine),同时还存在少量 10-羟基喜树碱和 10-甲氧基喜树碱,它们都有显著的抗癌活性,如对肠癌、直肠癌、胃癌和白血病等。



R=H 喜树碱 熔点 264~267 °C 分解 $[\alpha]_D + 31.3^\circ$

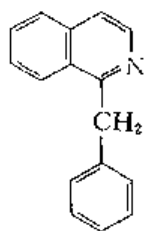
R=OH 10-羟基喜树碱 熔点 266~270 °C

R=OCH₃ 10-甲氧基喜树碱 熔点 254~255 °C

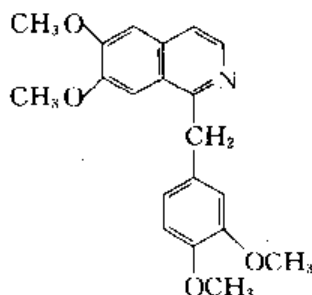
喜树碱的毒性比较大,10-羟基喜树碱毒性略小。喜树碱分子中 α -羟基内酯是抗癌所不可缺少的结构,打开内酯环转为可溶性的钠盐,抗癌活性则略有降低。我国及其它国家均完成了这个碱的全合成工作。

3. 罂粟碱

罂粟碱(papaverine)是鸦片(opium)的成分之一。未成熟的罂粟果的乳汁(晾干后即鸦片)含有大约 25 种碱,其中五六个都可看作是 1-苯甲基异喹啉的衍生物,罂粟碱是其中之一,是研究得最透彻的一个,它是一种优异的镇痛药,具有下列结构:

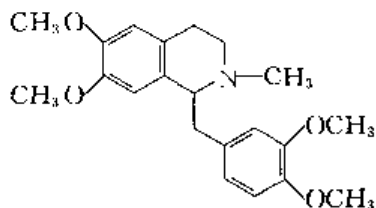


1-苯甲基异喹啉

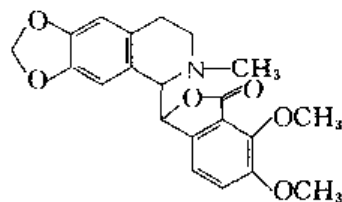


罂粟碱 熔点 147 °C

和罂粟碱结构类似的另两个鸦片碱叫做劳丹辛碱及那可汀碱,结构如下:

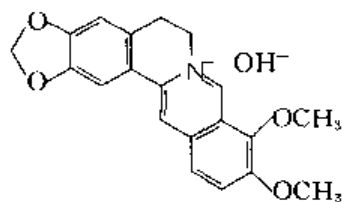


劳丹辛碱 熔点 89 °C
 $[\alpha]_D + 166^\circ$



那可汀碱 熔点 176 °C
 $[\alpha]_D - 200^\circ$

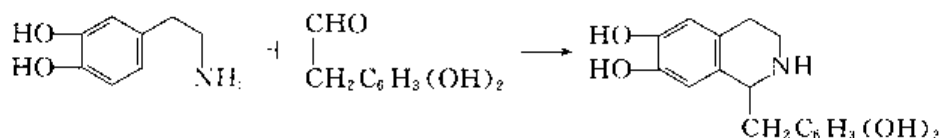
黄连中的小檗碱(berberine)也和罂粟中的碱很相像:



小檗碱

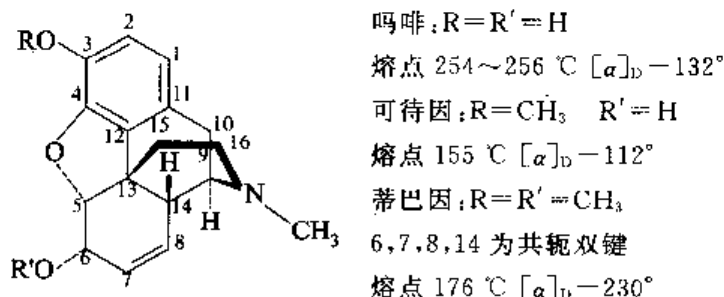
小檗碱也叫黄连素,是一种抗菌药物,我国现用全合成方法进行工业生产。

这些碱的结构极为相像,很可能在生物体中它们是通过共同的途径生成的。例如一个 3,4-二羟基苯乙醛和 3,4-二羟基苯乙胺在“模仿生理条件”下很容易关环产生苯甲基异喹啉的衍生物:

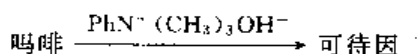


4. 吗啡

吗啡(morphine)存在于鸦片中,并起到鸦片的生理作用,吗啡是最早(1805 年)取得的一个生物碱,于 1952 年确定了它的结构式,并由全合成所证实。吗啡族中其它两个重要成员为可待因(codeine)及蒂巴因(thebaine)。可待因是吗啡的 3-羟基转为 3-甲氧基的衍生物,蒂巴因是 6,14-去氢吗啡的 3-和 6-羟基均转化为甲氧基的衍生物:

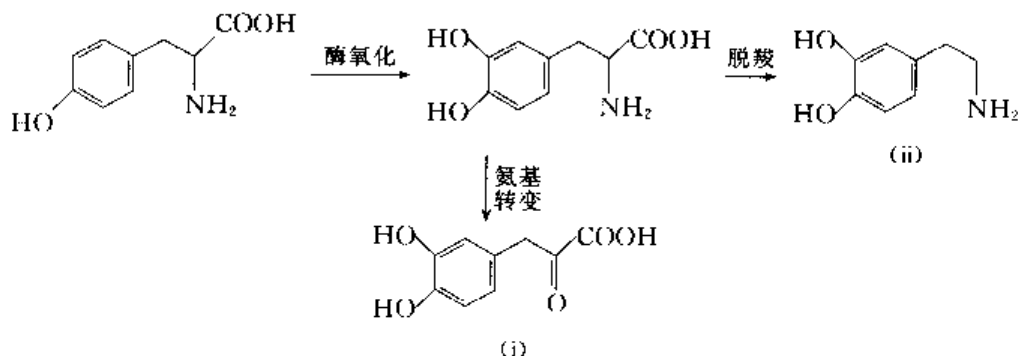


吗啡有强的止痛性能,但容易成瘾;可待因成瘾倾向小,被广泛用作局部麻醉剂,但它在鸦片中的存在量(0.5%)比吗啡(7%~15%)低很多,因此它是通过用氢氧化苯基三甲铵处理吗啡来制取的:

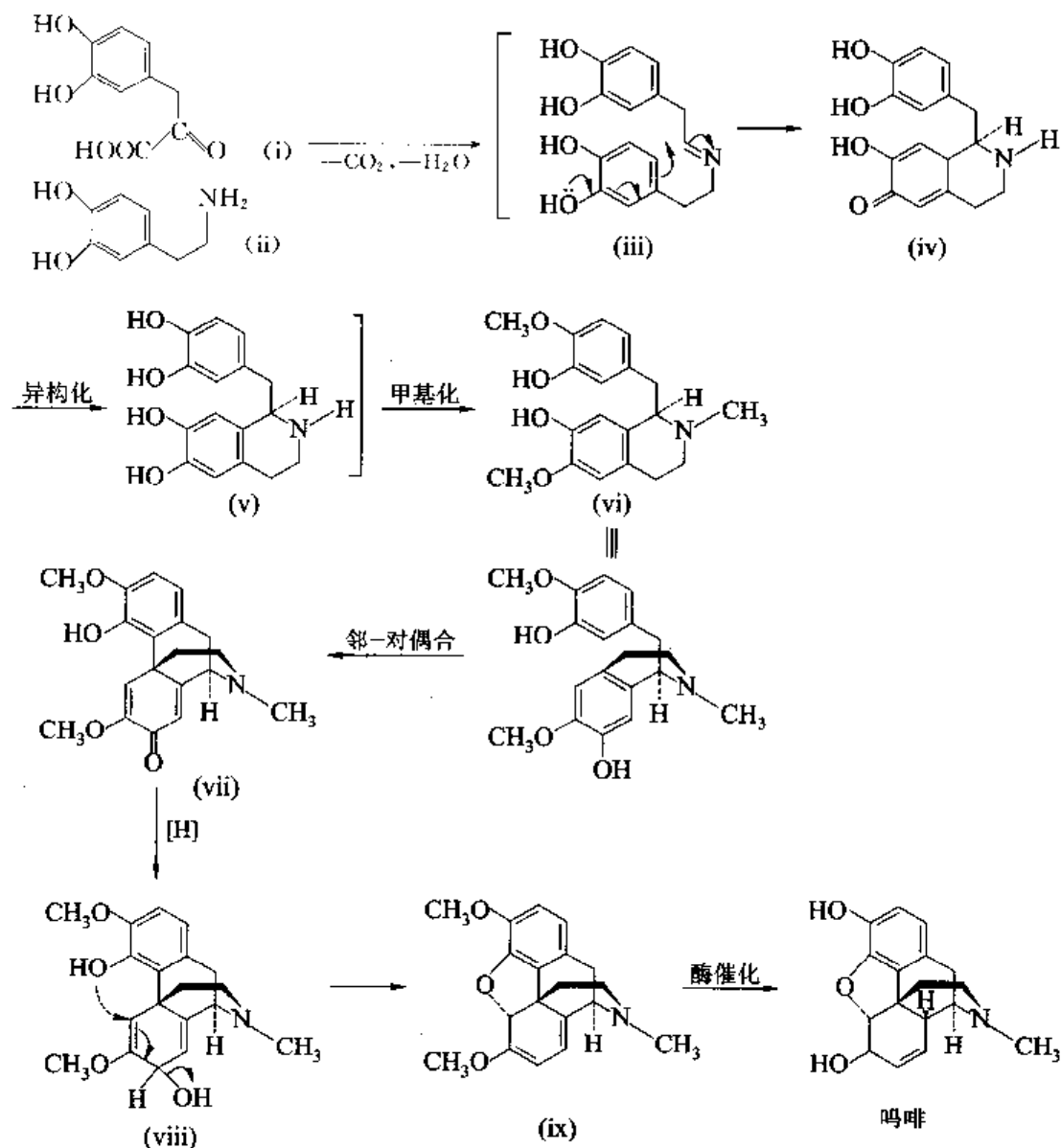


海洛因(heroin)是吗啡经乙酸酐处理后生成的二乙酸酯($R=R'=\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$),熔点 $171\sim 172\text{ }^{\circ}\text{C}$,是毒品。

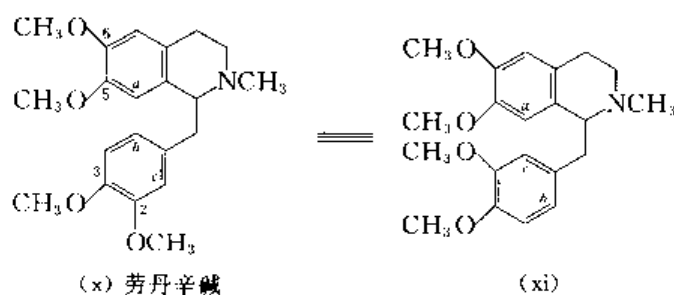
已经知道,在生物体内的吗啡是由二分子酪氨酸通过生物合成得到的,首先酶催化氧化,使酪氨酸转变为 3,4-二羟基苯丙氨酸,再进一步酶催化使 α -氨基酸转变为 α -酮酸(i),或脱羧得到(ii):

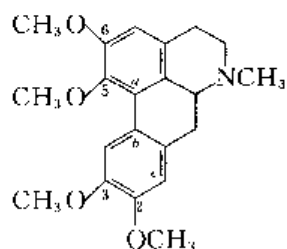


(i)和(ii)进行反应得(v), (v)进行甲基化, 其中两个羟基与一个氨基被甲基化, 然后酶催化氧化在邻-对位偶合, 得到(vii), (vii)氢化得(viii), (viii)的一个酚基进攻另一六元环, 形成氧桥, OH离开, 然后再经过酶催化反应把(ix)转化成吗啡:

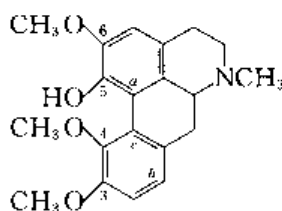


由于在生物体内存在着甲基化-去甲基化、氢化-脱氢、氧化-偶合反应, 在鸦片中或其它植物中析离的一些生物碱, 它们在生物合成的途径中都是有联系的, 例如:





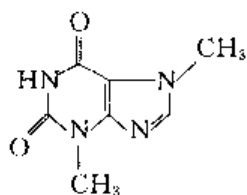
格劳辛碱

可定碱
(不存在鸦片中)

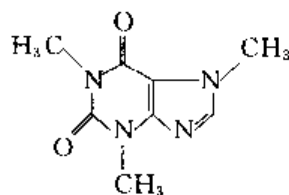
格劳辛碱中甲氧基在 2,3,5,6 位上,而在可定碱中在 3,4,5,6 位上(5 位羟基),将劳丹辛碱结构式写成(x)式时,在 *a*,*b* 处发生脱氢偶合反应生成格劳辛碱,如果在偶合前将劳丹辛碱的苯基转动过来写成(xi)式,则 *a*,*c* 处偶合产生可定碱。这些生物碱之间的密切的结构关系,表示它们都是有相同生物合成途径的中间体。

23.7.2 嘧啶环系生物碱

可可碱(theobromine)是 3,7-二甲基黄嘌呤,咖啡碱(caffeine)是 1,3,7-三甲基黄嘌呤,它们存在于茶叶及可可豆里,少量咖啡碱可刺激神经,因此是一个重要的药剂:



可可碱



咖啡碱

可可碱和咖啡碱都可用人工方法合成,但大量制备不经济,目前还是由茶叶和可可豆中提取,干茶叶中咖啡碱的含量有时可高达 5%。

习题 23-9 下面是四个生物碱的中英文名称和分子式:

(i) 喜树碱 camptothecin($C_{20}H_{16}N_2O_4$)

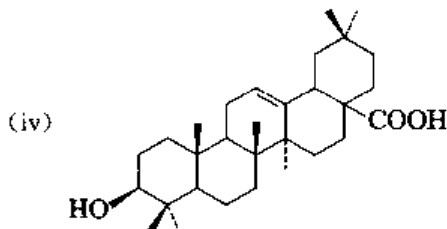
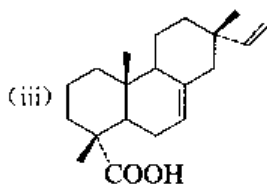
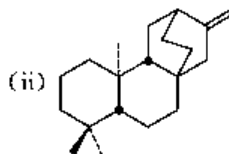
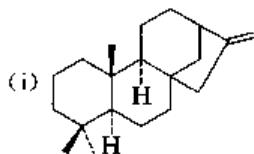
(ii) 金鸡纳霜 quinine($C_{20}H_{24}N_2O_2$)

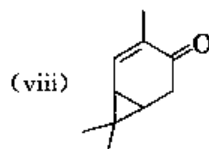
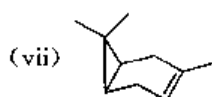
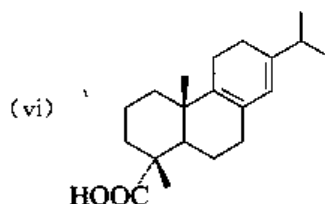
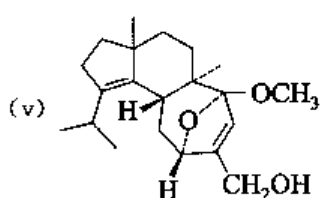
(iii) 一叶秋碱 securinine($C_{13}H_{13}NO_2$)

(iv) 吐根碱 emetine($C_{29}H_{40}N_2O_4$)

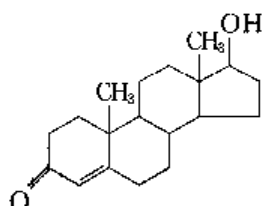
查阅相关文献(1)写出它们的结构简式;(2)指出它们的分子中有几个手性碳,从理论上计算应该有多少对对映体;(3)它们有哪些生理活性?

习题 23-10 请将下面几个萜类化合物划分成异戊二烯单位:





■ 甾丸酮的结构式如下：



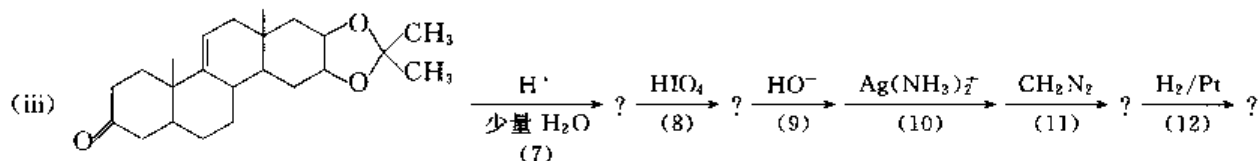
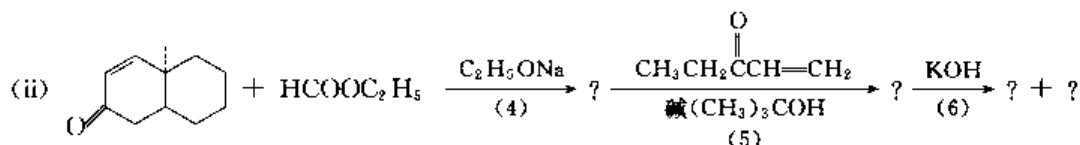
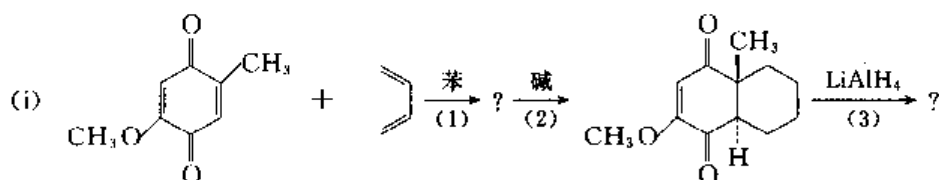
请写出甾丸酮与下列试剂反应的反应方程式：

- (i) $\text{Br}_2, \text{CCl}_4$ (ii) 浓 HBr
 (iii) $\text{CrO}_3 \cdot \text{吡啶}$ (iv) KMnO_4 冷、稀、中性
 (v) ① $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_3\text{H}$ ② HBr (vi) $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ HCl 气

■ 请写出下列化合物的构象式：

- (i) $2\alpha, 3\alpha$ -环氧- 5α -胆甾烷 (ii) 2β -溴- 5α -胆甾- 3α -醇

■ 完成下列反应式：



■ 请写出 23-13 中(1)至(12)的反应类别。

基本概念和基本知识

萜类的定义;萜类化合物的生物合成;萜类化合物的结构组成和分类;异戊二烯规则;开链单萜、单环单萜、双环单萜、倍半萜、双萜、三萜和四萜;萜类化合物的实例;甾族化合物的定义;甾族化合物的基本骨架和构象式、 α -取向和 β -取向;甾族化合物的实例;生物碱的定义、来源、命名和分类;生物碱的实例。

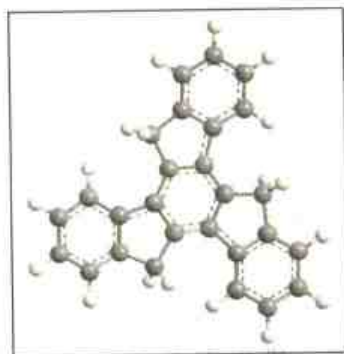
英汉对照词汇

- | | |
|----------------------------|-------------------------------------|
| Allen E (阿仑) | digitoxigenin (毛地黄毒配质) |
| alkaloid (生物碱) | Doisy E A (陶意塞) |
| alkaloidal reagent (生物碱试剂) | emetine (吐根碱) |
| ambergris (龙涎香) | ephedrine (麻黄素) |
| ambrein (龙涎香醇) | ergometrine (麦角新碱) |
| androgenic hormone (雄性激素) | ergosterin (麦角固醇) |
| atropine (颠茄碱, 又称阿托品) | ergot alkaloid (麦角碱) |
| berberine (小檗碱, 又叫黄连素) | estradiol (雌二醇) |
| borneol (冰片) | estrogenic hormone (雌性激素) |
| caffeine (咖啡碱) | farnesol (法呢醇, 又称金合欢醇) |
| 2-camphanone (2-莰酮) | geraniol (牻牛儿醇, 又称香叶醇) |
| camphene (莰烯) | guanine (金鸡纳碱) |
| camphor (樟脑) | heroin (海洛因) |
| camptothecin (喜树碱) | hyoscyne (天仙子碱) |
| carotene (胡萝卜素) | isoborneol (异冰片) |
| cedrol (柏木醇, 又称雪松醇) | isoprene rule (异戊二烯规则) |
| cholesterol (胆固醇) | isopentenyl pyrophosphate (焦磷酸异戊烯酯) |
| cholic acid (胆酸) | Kuhn R (孔恩) |
| cinchonine (辛可宁碱) | limonene (柠檬烯) |
| citral (柠檬醛) | linalol (芳樟醇, 又称里那醇) |
| cocaine (古柯碱) | lysergic acid (麦角酸) |
| codeine (可待因) | <i>p</i> -menthane (对孟烷) |
| cortison (可的松) | menthol (薄荷醇) |
| digitalis (毛地黄) | morphine (吗啡) |
| digitalin (毛地黄苷) | myrcene (月桂烯) |

- nerol (橙花醇)
nicotine (烟碱)
opium (鸦片)
papaverine (罂粟碱)
pinene (蒎烯)
pregnancy hormone (妊娠激素)
Rabe P (拉贝)
reserpine (利血平)
securinine (一叶秋碱)
squalene (角鲨烯)
steroid (甾族)
terpene (萜类)
terpineol (萜品醇, 又称松油醇)
testosterone (睾丸酮激素)
thebaine (蒂巴因)
theobromine (可可碱)
Tswett M (慈蔚特)
vitamin (维生素)
von Auwers K · Skita A (封奥尔斯基塔)
Wagner (瓦格奈尔)
Wallach O (瓦拉赫)
Zondek B (臧道克)

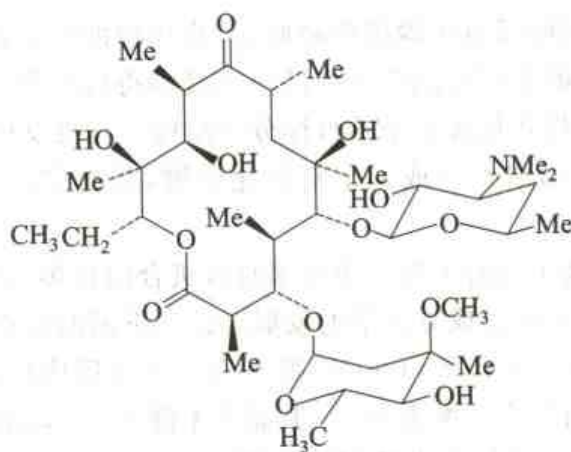
第 24 章

有机合成基础



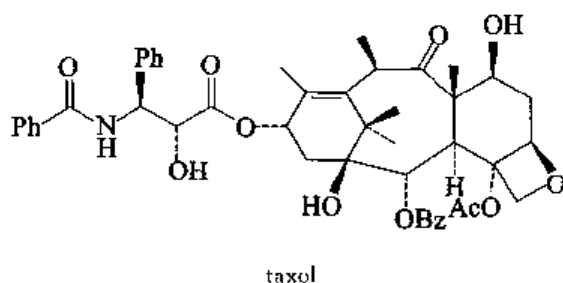
自 1828 年德国科学家 Wohler 首次合成了尿素后,有机合成就成了一个十分活跃的研究领域。迄今有机化学家已经合成了几千万种有机化合物,并使得有机合成成为医药、生物和材料等研究领域的基石。有机合成是一门实验科学,但是对许多有机合成工作者来说,在开展有机合成工作之前,首先应该对一个有机分子的整体结构有一个基本的了解和知道更多的合成方法,因为只有这样才能设计出一个完整和合理的合成计划。这就产生了有机合成设计。

目前,随着生命科学和材料科学的发展,生命科学家对许多生命过程和各种生命功能本质的认识已经深入到了分子的水平;而材料学家在构筑分子水平的各种器件和合成具有特定功能的有机材料过程中也提出了更多的设想。在过去这些年中,有机合成在复杂分子的合成和材料科学的发展中都取得了辉煌的成果。像红霉素这样复杂的化合物,它含有 18 个手性中心,也就是说它是 262 144 个可能的异构体中的一个,因此合成与天然产物构型完全一致的化合物,在几十年前绝对是有机合成的一个奇迹。



红霉素

这些年来,taxol 的合成以及维生素 B₁₂ 的合成也同样被认为是有机合成发展的代表之作^[1]。taxol 的结构如下所示:



维生素 B₁₂ 的结构式参见第 20 章中的阅读材料。

由 Corey E J 提出并由此获得 1991 年诺贝尔化学奖的逆合成分析理论(retrosynthesis)是当今有机合成中最为普遍接受的合成设计方法论。他的逆合成分析学说被称为哈佛(Harvard)学派的代表,并与剑桥(Cambridge)学派的生源合成学说一起成为现代有机合成设计思想的基石。Corey 的逆合成分析理论推动了 20 世纪 70 年代以来整个有机合成领域的飞速发展。随着有机合成的发展和有机化学与其他学科的进一步交叉渗透,使得有机合成所从事的目标分子不仅仅局限于它们的结构,而且还需要考虑目标分子的功能或活性。本章将以逆合成分析理论为基础介绍有机合成设计的基础知识。

24.1 有机合成的要求和驱动力

24.1.1 有机合成的要求

有机合成的要求是:合成的反应步骤越少越好,每步反应的产率越高越好,以及原料越便宜越易得越好。有机合成的目的是尽可能地选择最便宜最易得的原料,通过各种有机反应将原料化合物经“拼接”和“剪裁”最终转化成复杂的目标分子结构。有机反应的作用是使原来分子中的某一个或几个化学键断裂并形成一个新的或几个新的化学键,从而完成由原料分子到目标分子的转换。

对一个初学者而言,可能不理解上述三条要求对有机合成是多么的重要,但正是这三项要求促进了有机合成以及相关的有机合成方法学的发展。这从下面的推算数据中可以清楚看出。在多步有机合成中,如果每步反应的产率为 90%,那么经过 5 步反应后,其总产率为 59%;但是如果在这 5 步反应中,有一步的反应产率为 50%,其总产率降为 33%;如果每一步反应的产率都为 50%,其总产率只有 3%。由此可见合成反应的步骤和每一步反应的产率对一个复杂的合成过程来说是多么重要。

24.1.2 有机合成的驱动力

有机合成的驱动力主要有以下三种:

(1) 将各种新的有机反应应用于有理论或实用意义分子的合成中;

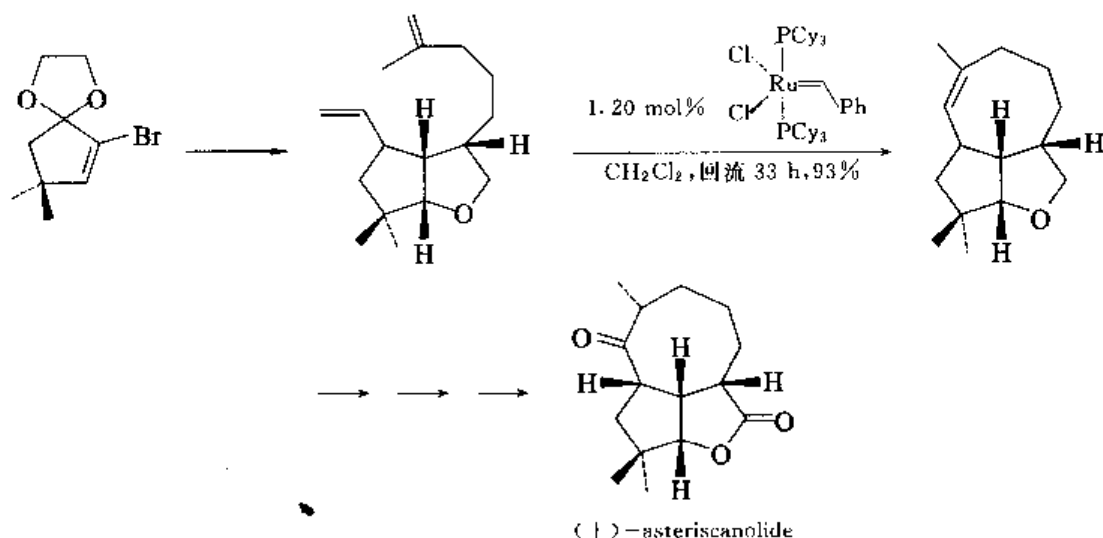
(2) 利用天然的或未被充分利用的原料合成各种具有应用价值的物质;

(3) 合成一些特定需求的特殊有机分子。

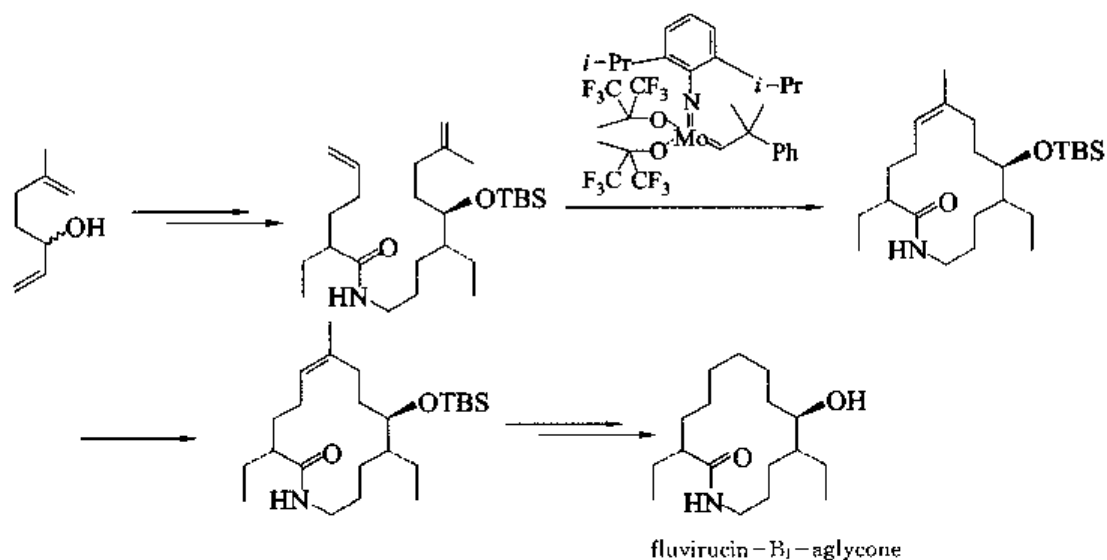
下面我们逐点讨论有机合成的驱动力。

1. 利用新的反应合成各种有机化合物

20 世纪 70 年代以来,发现了许多新的反应。将这些新的有机反应应用到各种复杂分子的合成中促进了有机反应方法学的飞速发展。例如烯烃复分解反应(olefin metathesis)(参见 25.10)已在多个研究领域体现了很高的应用价值。Paquette 在 2000 年发表的有关倍半萜烯(+)-asteriscanolide 的合成工作就成功地利用此反应实现了大环体系的建立^[2]。

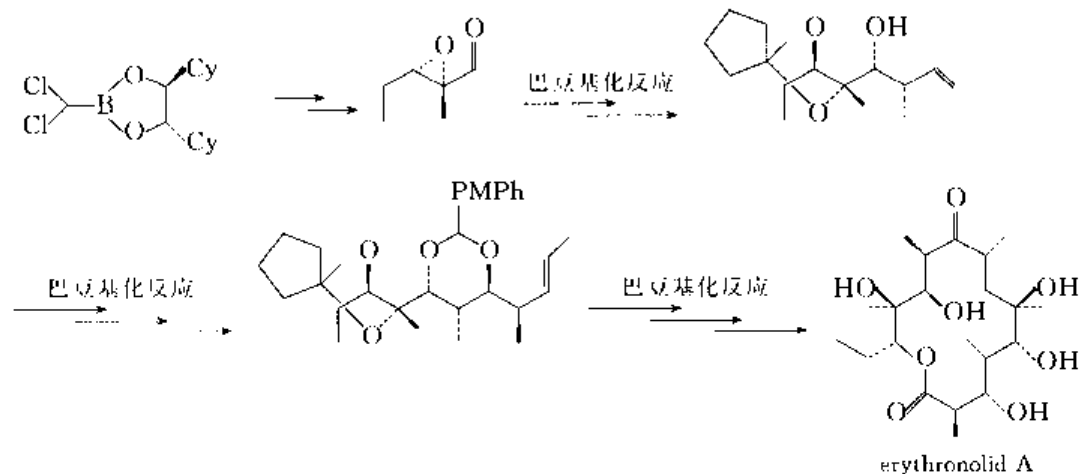


大环内酰胺 fluvirucins B₁ 和 B₂ 具有很好的生物活性,已经被用作抗真菌剂以及抗击流行性感 A 病毒的药物。因此,它们也成为有机合成化学家感兴趣的合成目标。合成这类化合物的挑战之一就是在构造立体中心时需要很高的选择性。此外,为了达到测试生理活性的目的,合成方法应该尽可能灵活,以利于选择性地制备各种相似物(当然包括一些在自然界中没有的化合物)。在多数情况下,过渡金属催化的反应都能实现上述要求。基于这个原因,Hoveyda 充分利用了烯烃复分解反应的优点来实现 fluvirucin-B₁-糖苷的全合成工作^[3]。

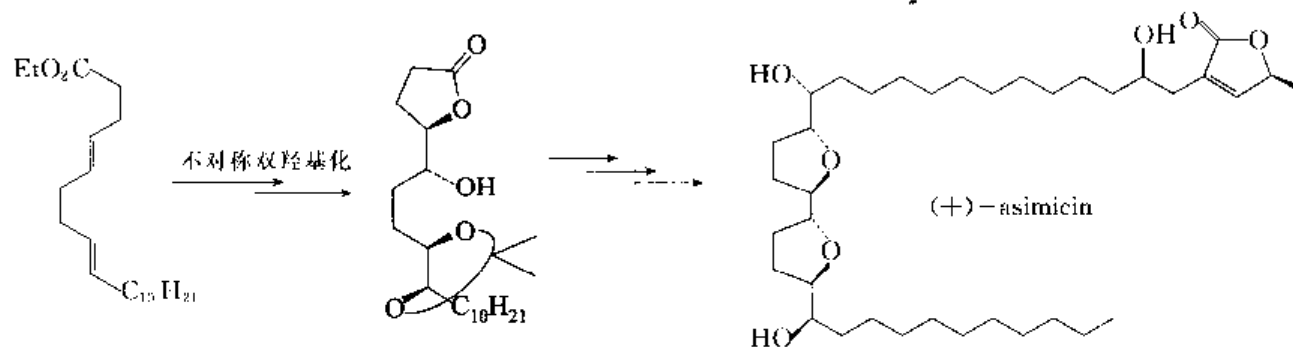


现在烯烃复分解反应同样已经成为有机合成和材料合成最常用的有机合成反应之一。

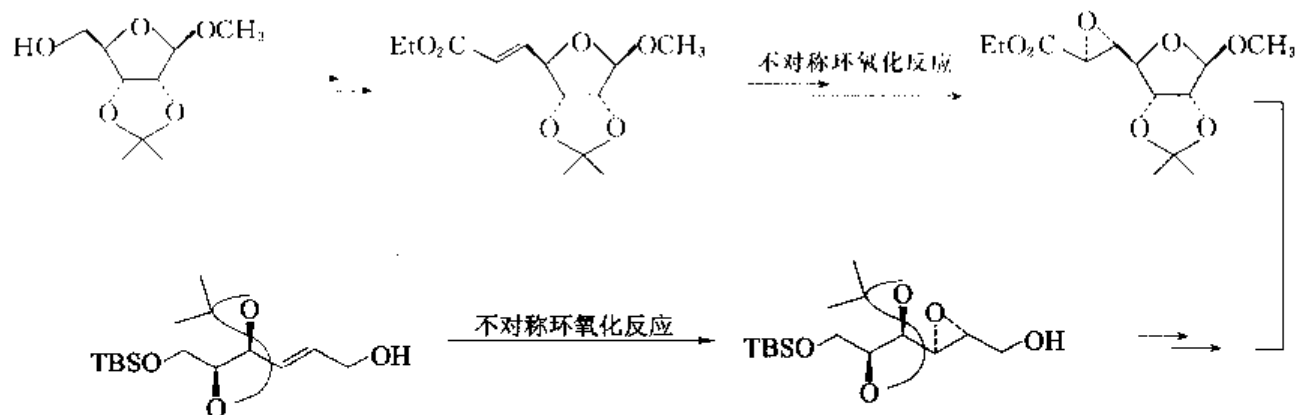
高效抗生素 erythromycin A 和 B 的全合成贯穿于整个现代有机合成化学的历史中。合成 erythromycins 衍生物的重要目的通常是证明某一独特方法的优点或其高效性。Hoffmann 等人在 1991 年报道通过他自己发展的巴豆基化反应(crotylation, 烯丙基硼烷与醛反应生成烯丙基醇的反应)合成了 erythronolid A, 充分表明了这个反应的高效性和实用性^[4]。

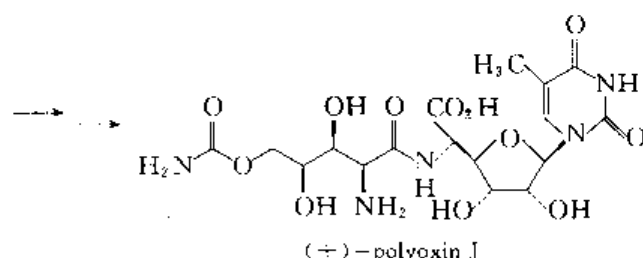


Sharpless 不对称环氧化和不对称双羟基化反应是 20 世纪最著名的有机反应之一,在此反应发现之后就被应用于许多光活性天然产物的全合成中。1995 年 Hoye 在构筑具有很强细胞毒性的分子 asimicin 时,成功地利用此反应,在分子中引入了所需的手性中心^[5]。



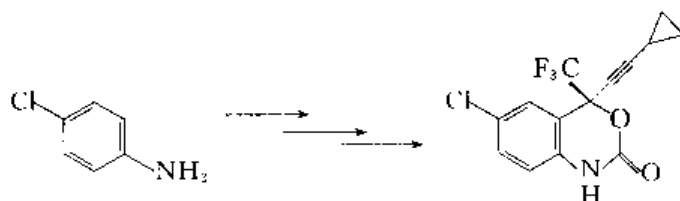
1999 年, Gosh 及其合作者报道的利用高立体选择性会聚式全合成方法合成一类重要的肽基核苷多氧菌素(polyoxin)时也采用了 Sharpless 不对称环氧化反应^[6]。



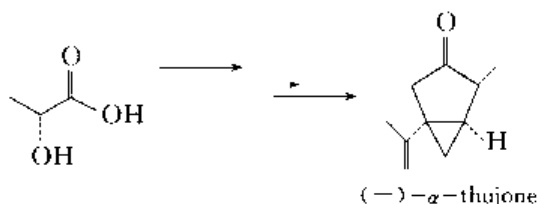


2. 利用简单的天然原料和化工原料合成各种有机化合物

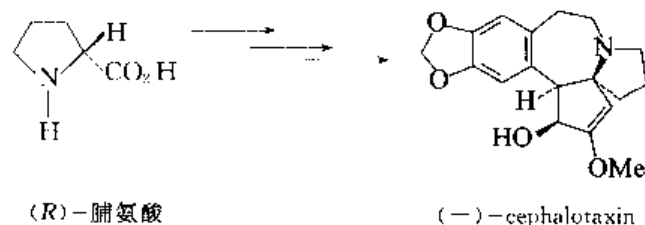
利用自然界中许多丰富的手性或者非手性原料以及各种工业化工原料合成一些复杂的有机分子一直是有机合成化学家的研究课题。Efavirenz(DMP 266)是一种有效的非核苷类艾滋病病毒(HIV)逆转录酶的抑制剂,最近已被美国食品及药物管理局注册用于治疗艾滋病(AIDS)。Merck 和 DuPont 公司的科研人员利用对氯苯胺为原料通过 5 步反应以 75% 的总产率合成了对映体纯的该药物^[7]。



Oppolzer 在 1997 年以(*R*)-乳酸为原料首次完成了具有独特的双环[3.1.0]己烷碳骨架的对映体纯天然产物(-)- α -thujone 的全合成工作^[8]。



1995 年, Mori 报道了以(*R*)-脯氨酸为原料首次完成对映体纯的(-)-cephalotaxin 的全合成,而在这之前所有的全合成得到的都是外消旋化合物^[9]。



当然,还有许多原料可以利用,如我国大量生产的 α -蒎烯、松香,以及各种天然资源如葡萄糖、各种氨基酸等。因此,以廉价的原料为出发点设计合成路线,充分利用原料的结构特征以及反应特性已经成为有机合成研究的一个方向。

3. 特定目标分子的合成

在有机合成过程中,经常需要我们合成一些特定的目标分子以了解分子的性能以及结构与性能的关系等等,这就需要我们z对特定分子加以具体分析,选择最佳的合成路线,这将在我们对每一个特定官能团化合物的合成分析中加以具体讨论。

24.2 有机合成设计的基本概念

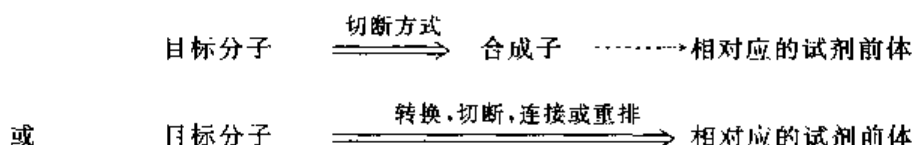
要很好地应用逆合成分析理论,首先需要了解一些相关的基本概念和术语。下面作一些介绍。

1. 起始原料、目标分子和逆合成分析

通过逆合成分析得到的最简单的化合物,即整个合成利用的第一个化合物称为起始原料(starting material, 简称为 SM)。起始原料通常是一些商业化的产品或在自然界中大量存在的化合物。此外,在合成过程中,还需要各种试剂(reagent),它们是在所计划合成中起反应的化合物,通过试剂和起始原料或中间体反应可以生成各种新的中间体或目标分子。试剂也是合成子的合成等价物。

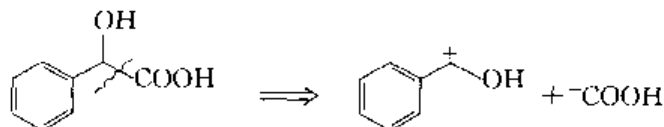
计划合成的分子称为目标分子(target molecule),通常用 TM 表示。

逆合成分析是一种逻辑推理的分析过程。它将目标分子按一定的规律通过切断或转换推导出目标分子的合成子或与合成子相对应的试剂。逆合成分析用双线箭头“ \Rightarrow ”表示。其一般式可表达为

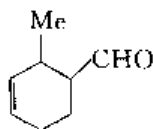


2. 合成子、反合成子、合成等价物和切断

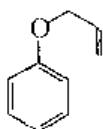
在分子中的化学键进行切断时所产生的分子碎片称为合成子或叫合成元(synthon)。合成子可以是正、负离子,也可以是电中性的。正离子称为受体合成子(acceptor synthon),简称 a,负离子称为供体合成子(donor synthon),简称 d,电中性的合成子简称为 e,其中的中性原子(radical)简称为 r。例如,在下面切断中产生的两个片段均为合成子,它们分别是受体合成子和供体合成子。



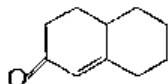
反合成子(retro):为了避免与合成子(合成元)或合成中间体互相混淆,Corey 在逆合成分析中使用了反合成子这个术语。反合成子是指进行某一种转化所必需的结构单元或化合物。如下列结构单元 1,2,3 和 4 分别为 Diels-Alder 反应、Claisen 重排、Robinson 增环和 Mannich 反应的基本反合成元:



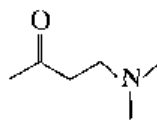
1



2

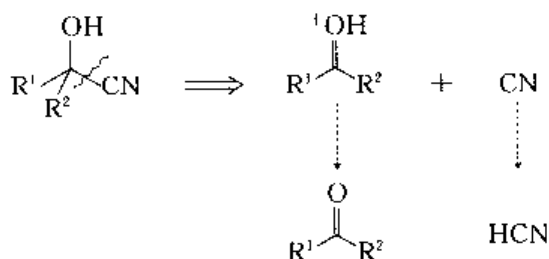


3



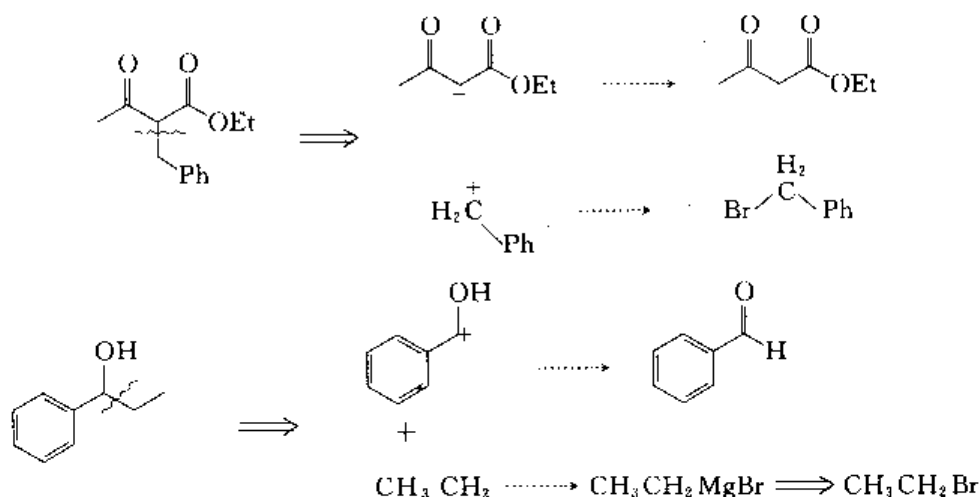
4

合成子是分子在切断时产生的片断,它们往往是活性中间体或实际上并不存在的结构片断。在合成时,真正使用的是与合成子相对应的试剂,称为合成等价物(synthetic equivalents)。例如:

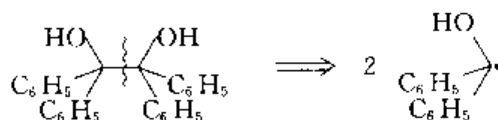


在上述切断中,产生的正离子(受体合成子)的合成等价物为酮,而负离子(供体合成子)的合成等价物为氢氰酸。对于任何一个合成子而言,其合成等价物不是唯一的。

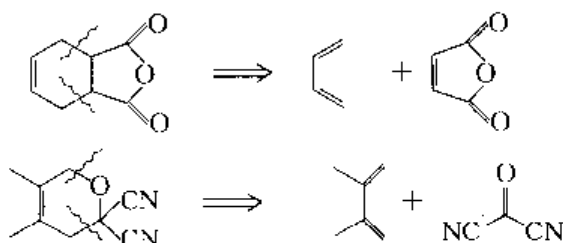
切断(或称分拆)(disconnection)是指通过合适的方法将分子的一个键切开。切断的方法通常有异裂切断、均裂切断和电环化切断。异裂切断可以得出给电子和接受电子的两种合成子。例如



均裂切断得到两个电中性的自由基合成元。例如:



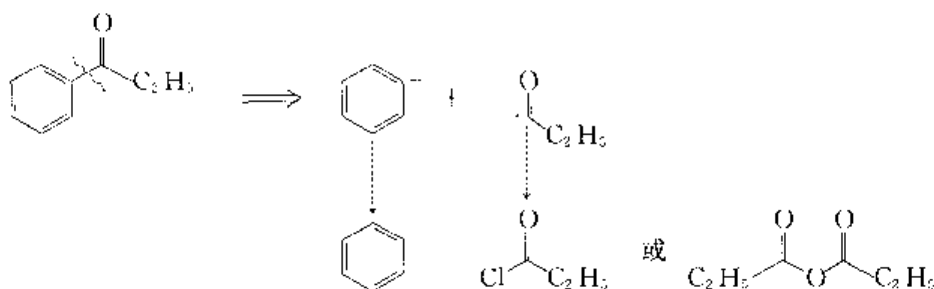
电环化切断产生两个电中性的合成元。例如



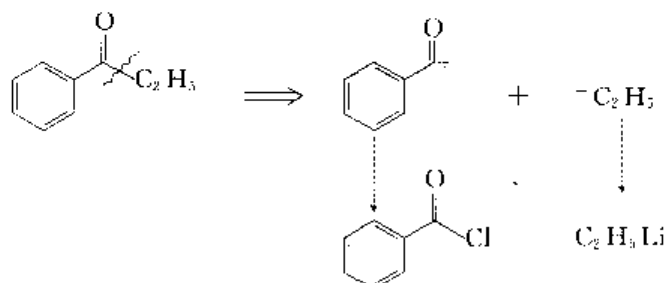
切断是一个有机反应的逆过程,通常用一条波纹线~~~~穿过被切断的键来加以表示,切断必须以可靠的反应为基础。

一个分子切断的位置并不是唯一的。例如芳香酮可以有以下两种切断方式。

方式 1:



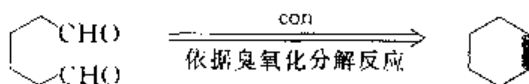
方式 2:



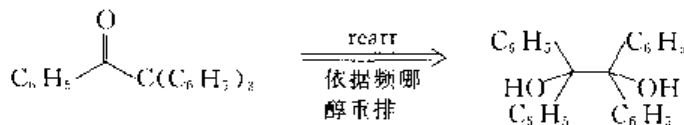
方式 1 在酮羰基与苯环相连的那根键上切断,得到两个合成子,即具有给电子能力的苯环和酰基正离子,而酰基正离子又可以通过酰氯或酸酐与 Lewis 酸作用得到。方式 2 在酮羰基与乙基相连的那根键上切断,同样得到两个合成子,即苯甲酰基正离子和乙基负离子,苯甲酰基正离子可以由相应的酰卤或酸酐得到,乙基负离子可以来自乙基锂。但是方式 2 的切断所对应的反应显然没有方式 1 的切断所对应的反应容易实施。综上所述说明,切断的重要基础是基于合理的反应机理和可行的合成路线。

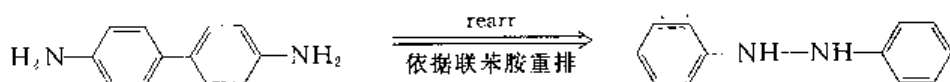
3. 连接和重排

目标分子骨架上的转换通常可通过连接和重排来实施。为了表明连接和重排这两种正反应的逆过程,需要在符号 \Rightarrow 上标明转换的类型和可能的反应种类。在逆向分析中,需要将目标分子中的两部分连接起来的逆向过程称为连接(connection, 简称为 con)。例如在下面的反应中,连接的逆向过程可表示如下:



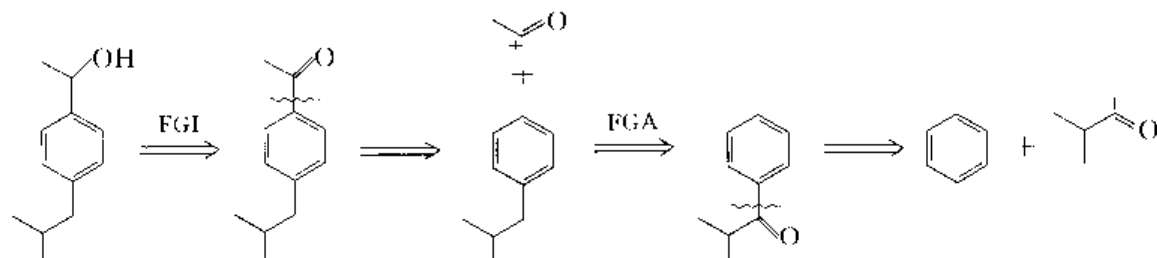
有时目标分子是由前体分子经碳架重组后形成的,其逆向过程需将目标分子的碳架结构转变为前体分子的碳架结构,这种逆向过程称为重排(rearrangement, 简称为 rcarr)。例如在下面的反应中,重排的逆向过程可表示如下:



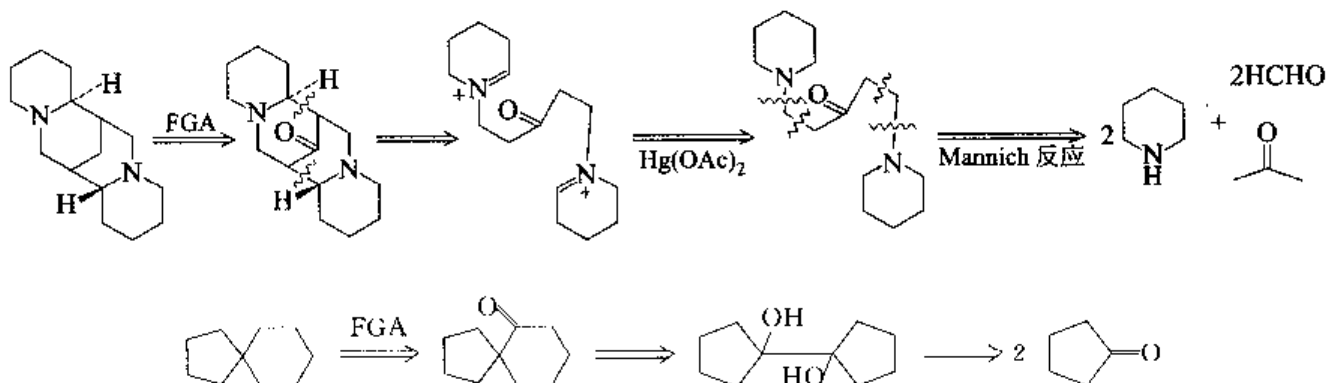


4. 官能团转换、官能团引入和官能团消除

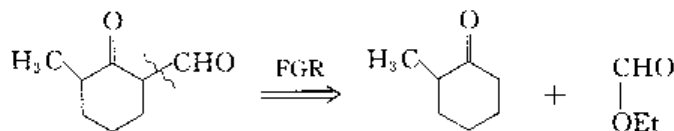
将一个官能团转换成另一个官能团称为官能团转换 (functional group interconversion, 缩写为 FGI)。例如:



在分子中添加一个官能团称为官能团引入 (functional group addition, 缩写为 FGA)。例如:

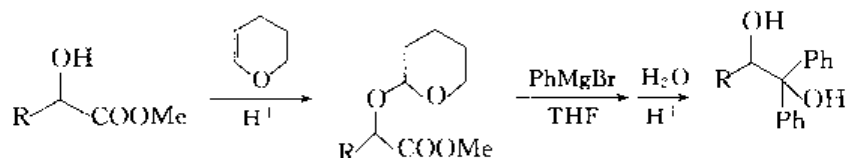


将一个官能团从分子中除去称为官能团消除 (functional group removal, 缩写为 FGR)。例如:



5. 保护基

在进行有机合成时,若一个有机试剂与分子中的其它基团或部位也能同时进行反应,就应该将需要保留的基团先用一个试剂保护起来,等反应完成后,再将保护基团去掉,还原为原来的官能团。这种起保护作用的基团称为保护基。保护基的特点是:与需保护的基团很容易进行反应,并且在一定的条件下也很容易进行去保护基反应,同时还要求这两类反应的产率相对比较高。例如在下面的反应中,由于醇羟基对金属有机化合物十分敏感,因此在格氏试剂与酯反应前需要对醇羟基先进行保护,待反应结束后,再去除保护基:



选择保护基时须考虑以下几个因素：

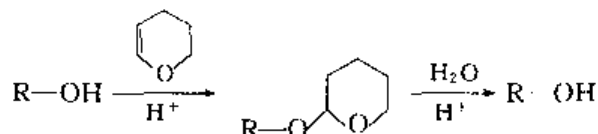
- (1) 保护基的来源以及经济性；
- (2) 保护基必须能很容易高产率地进行保护反应，也能被选择性和高效率地除去；
- (3) 保护基的引入对化合物的结构表征不能产生更多的复杂性；
- (4) 保护基在随后的反应和后处理中具有较高的容忍性；
- (5) 去保护过程中的副产物能很容易地和产物分离。

在有机合成中，有上千种保护基。例如醇的保护基就有几百种。表 24-1 仅列出了若干种有代表性的各类官能团的保护基。

表 24-1 活泼的官能团及其保护

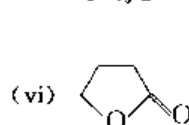
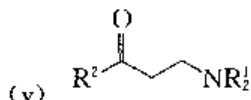
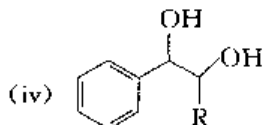
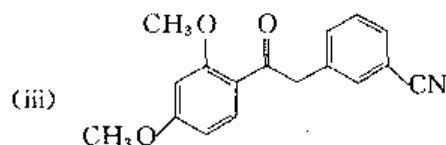
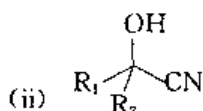
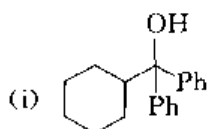
需保护的官能团	保护基	去保护方法	实 例
-OH	二氢吡喃(DHP), 反应后缩写为 THP(四氢吡喃基) 各种硅保护基, 例如三乙基硅基(TES)等 对甲氧基苄氧基甲基 <i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ CH ₂ OCH ₂ - 简写 PMBM	在酸性条件下去保护 通常利用含氟离子的试剂去保护 利用 DDQ 氧化的方法去保护	
醛或酮的羰基	1,2-乙二醇 1,2-乙二硫醇或 1,3-乙二硫醇	在酸性条件下去保护 利用 HgCl ₂ 的甲醇溶液去保护	
羧基	利用成酯反应如形成甲酯、乙酯、硅基酯等等	碱性或酸性水解	
氨基	氯甲酸甲酯 ClCOOMe	利用 <i>n</i> -PrSLi 的取代反应	
氨基		利用一些含氟离子的试剂或在温和条件下利用胺试剂去保护	
炔基氢	各种硅保护基, 例如三甲基硅基(TMS)	通常利用含氟离子的试剂去保护	
C=C	溴	利用 Zn 等金属去保护	

在有机合成中,醇羟基的保护是十分重要的。比较有代表性的醇的保护基有二氢吡喃(DHP)和硅基保护基。二氢吡喃(DHP)是一个常用的羟基保护基。它与羟基在弱酸性的环境中生成一个缩醛,这个缩醛在中等酸性的环境中很容易被去除,生成醇。

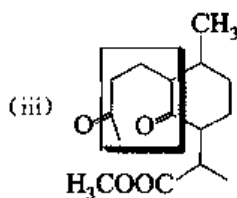
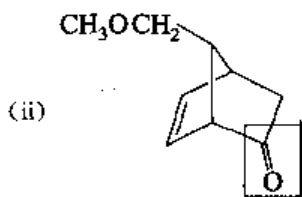
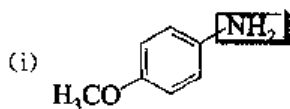


硅保护基是另一类十分重要的保护基家族,已经发展了许多种硅保护基。硅保护基的特点之一在于随着硅上取代基的增加,其稳定性随之增加,因此三甲基硅基保护基是最不稳定的保护基。此外,不同的硅保护基有不同的去保护反应条件。在对醇羟基的保护中,不同的硅保护基对一级醇、二级醇和三级醇有一定的选择性。目前常用的硅保护基有:三甲基硅基(TMS),三乙基硅基(TES),三异丙基硅基(TIPS),叔丁基二甲基硅基(TBS 或 TBDMS),叔丁基二苯基硅基(TBDPS),三异丁基硅基(TIBS)等等。

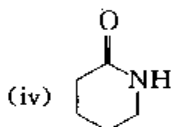
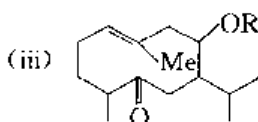
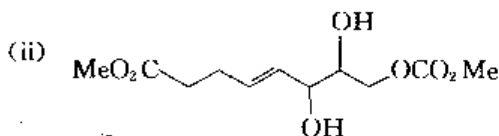
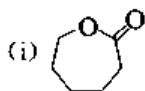
请对下列分子进行合理的切断,并写出其合成子和合成等价物:



在进行合理的切断前,下列分子均需进行官能团转换。请在这些分子的结构中(加框部分)添加或转换官能团。

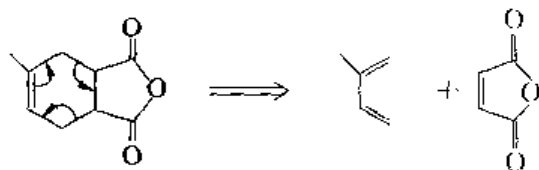


可以通过某一个重排反应合成下列分子,请写出其重排反应的名称和前体化合物:

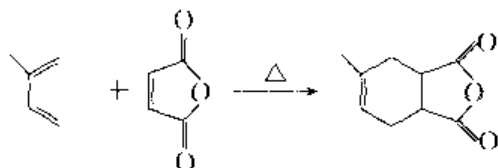


24.3 逆合成分析的基本思路和实例分析

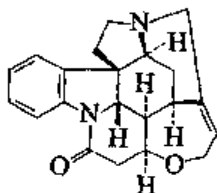
逆合成分析的基本思路是从分析目标分子的结构出发合理地利用各种反应来进行逆向推理,即利用实际化学反应的逆过程来实现各种官能团的转换、产生或消去,或是实现键的断裂或形成,从而得出目标化合物的前体——一个或几个新的化合物结构。这项工作需要反复进行,一直到推出的化合物是指定原料或易得的化工原料或天然原料为止。在一般情况下,容易得到的化工原料有:含五个碳原子以下的单官能团化合物,含双数碳原子的直链羧酸或含六个碳原子的直链二酸以及它们的单酯或双酯衍生物,环己酮、环己烯、三苯一萘或简单的一取代苯等。然后,在上述分析的基础上,加上试剂和反应条件,写出完整的合成计划。下面结合实例来说明上述过程。



以上的切断方式为 Diels-Alder 反应的逆过程。因此,此目标化合物的所选试剂为异戊二烯和顺丁烯二酸酐。其合成路线为



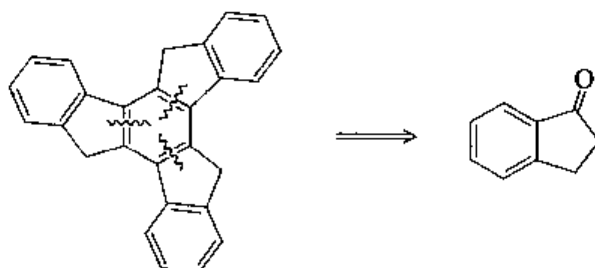
一个目标分子的合成路线不是唯一的,因此需要进行合理的分析和认真的推敲。也许,对于一个比较简单的分子,能选择出最优化的合成路线,而对于一个比较复杂的目标分子,特别是一些天然产物,往往有多条较好的合成路线,这就是天然产物全合成的魅力所在。选择最合理的合成路线并高产率地获得目标产物,同时减少对环境的污染,一直是合成化学家们追求的目标。例如,马钱子碱(strychnine)是第一个被人们以纯品形式分离得到的生物碱。20 世纪 50 年代 Woodward 第一次经过 28 步反应以总产率 0.00006% 成功地合成了此化合物,在以后的 40 年中无人能突破此工作。1992 年 Magnus 及其合作者经过 27 步反应以总产率 0.03% 合成了此化合物。1993 年,Overman 及其合作者经过 25 步反应以总产率 3% 也合成了此化合物。1994 年,Rawal 及其合作者经过 15 步反应以总产率 10% 合成了此化合物。



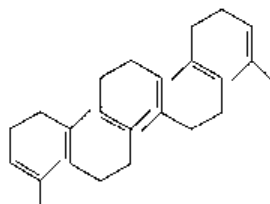
马钱子碱

在设计一条合成路线前,我们需要对这个目标分子的结构特征加以具体的分析,以便利用目

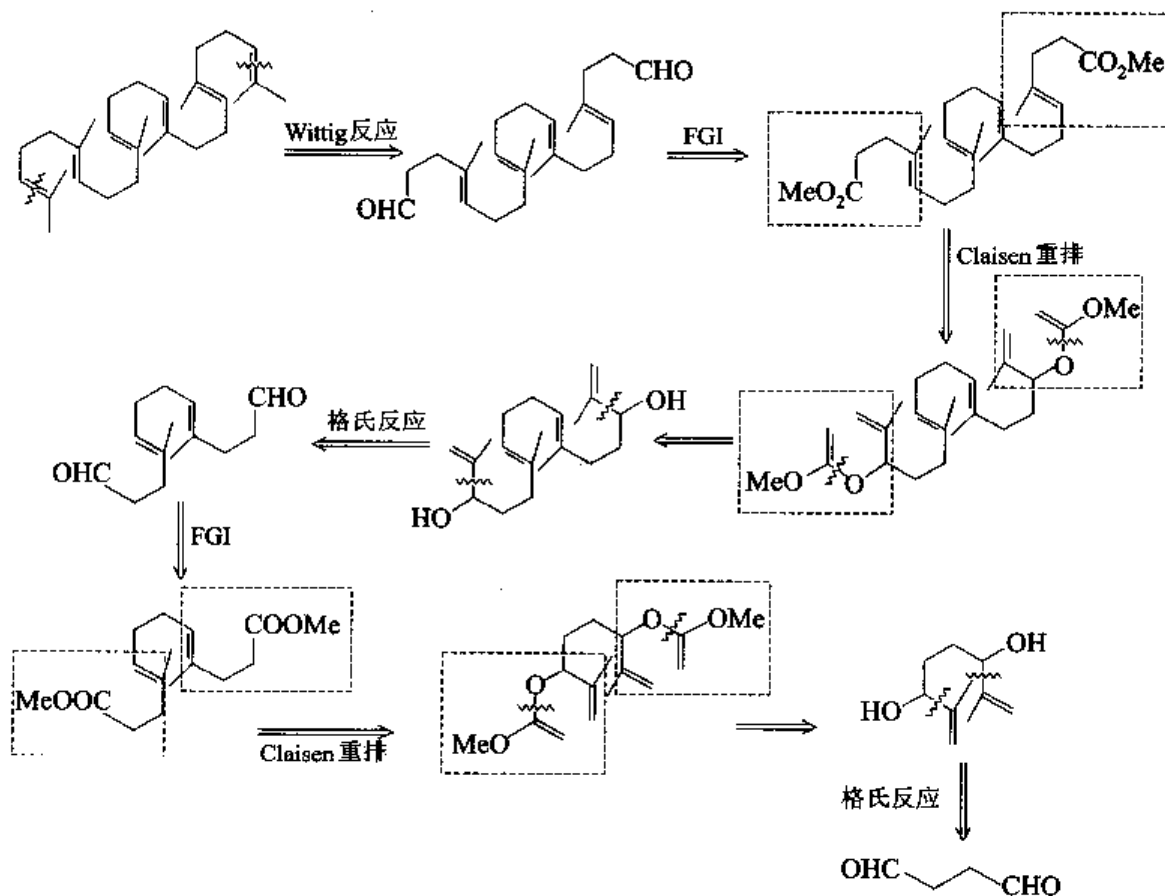
标分子的结构特征来简化合成路线。在合成设计中,以分子的对称性为依据来设计高效和简便的合成路线是有机合成经常利用的一种手段。例如,三聚茚是一个具有 C_3 对称的分子,利用分子的对称性进行切断后可以看出通过 1-茚酮在酸性条件下的羟醛缩合反应很容易形成目标分子:



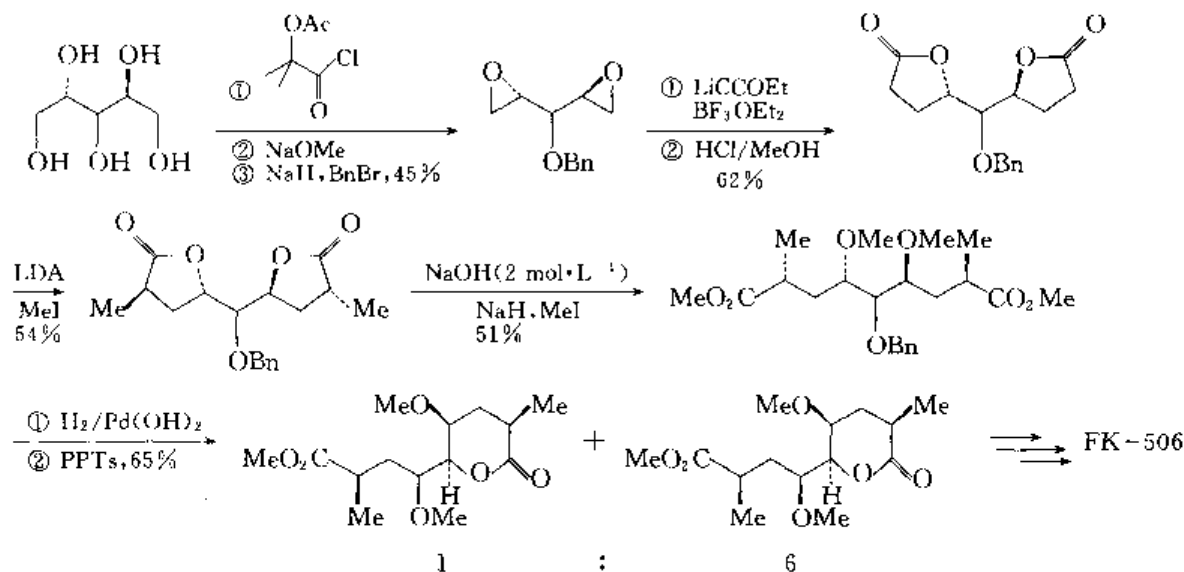
又如角鲨烯是一个没有手性中心、含有六个双键的链形分子。其结构如下:



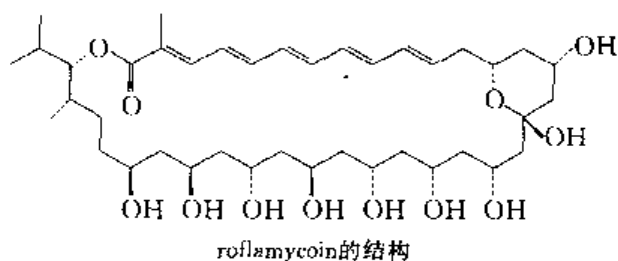
它在生源合成上极为重要,是许多甾族化合物的合成前体。除两端的双键外,分子中其它四个双键的构型都是反型的,具有很好的 C_2 对称性。Johnson 就是利用了此对称性简化了合成路线,并二次利用了 Claisen 重排反应和格氏反应合成了此化合物。以下是逆合成分析路线^[10]:



有些分子本身并没有对称性,但是有机合成化学家通过合理的分析,能将目标分子分解成具有对称性的结构,然后在某一步反应中去除这种对称性(去对称化, desymmetrization),最终得到目标分子。例如, Schreiber 及其合作者在完成 FK-506 的合成工作中就利用了这种策略^[11]。



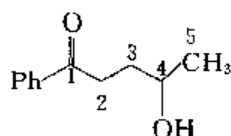
合理地利用分子结构中的重复单元也是逆合成分析的一个重要环节。在前面展示的角鲨烯的合成工作中, Johnson 不仅利用了分子的对称性,而且也很好地利用了分子中的重复单元——双键。因此,很好地利用分子结构中的重复单元是设计合成路线的关键之一。又如在 1994 年 Rychnovsky 及其合作者在合成 roflamycoin 时,也是很好地利用了 roflamycoin 结构中的碳碳双键以及羟基等重复单元来完成该化合物的全合成的,并且确定了其绝对构型^[12]。



下面分析十个实例:

设计一个化合物的合成路线,首先要分析目标分子的结构。有机分子的碳架结构是分子的支柱,有机分子的官能团是分子的活化中心,这都是分析结构时必须予以关注的地方。

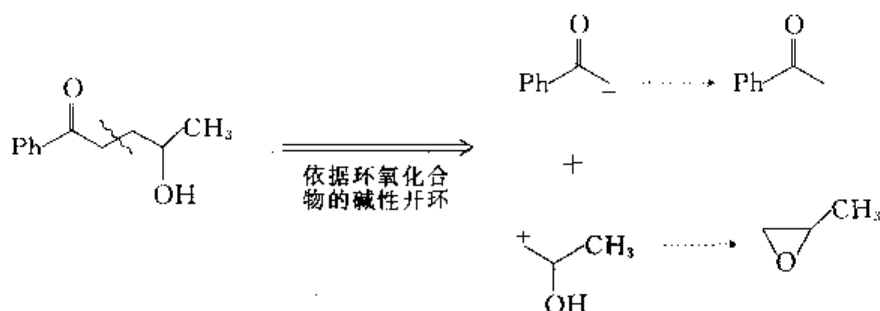
实例一:以苯和三个碳以下的有机试剂以及必要的无机试剂为原料合成:



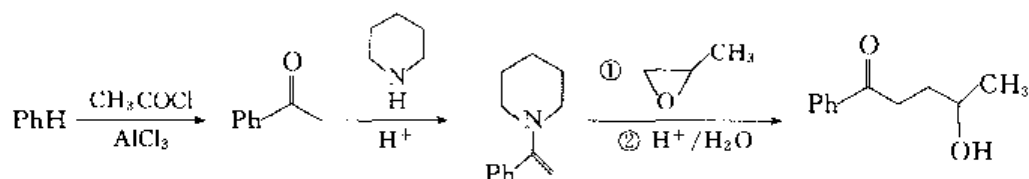
逆合成分析:

目标化合物是一个典型的 γ -羟基羰基化合物。对于 γ -羟基羰基化合物通常在 2,3 位相连的碳键上切断,得到一个受体合成子和一个供体合成子。这个受体合成子的合成等价物是环氧

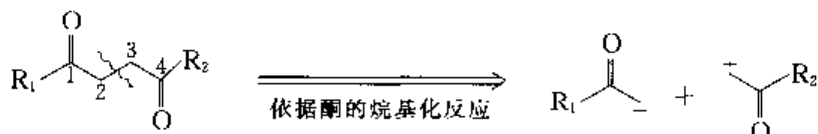
化合物,而供体合成子的合成等价物为羰基化合物。一个羰基化合物与环氧化合物在碱性条件下反应正是生成 γ -羟基羰基化合物合理的制备方法。



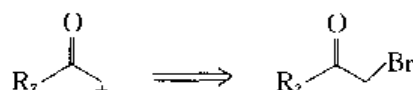
因此其合成路线为



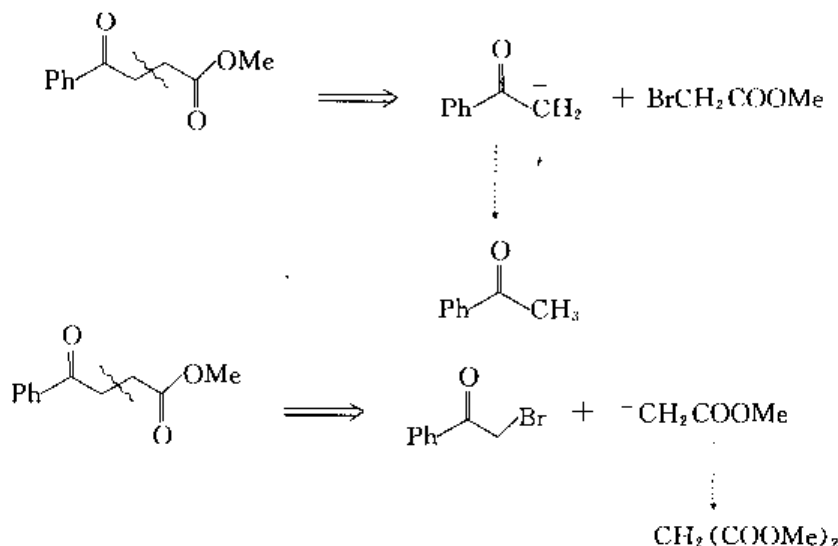
类似的思路也可以应用在 1,4-二羰基化合物的逆合成分析中:



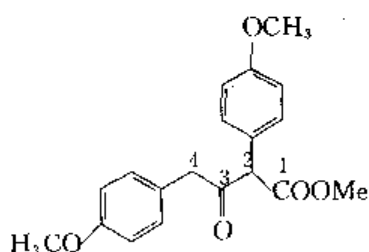
当 1,4-二羰基化合物在 2,3 位碳键上切断后,同样会得到一个受体合成子和一个供体合成子。所不同的是这里的受体合成子的合成等价物是 α -卤代羰基化合物。而 α -卤代羰基化合物很容易通过羰基化合物的卤化反应来制备。



根据上述思路,下列具有类似结构的分子的切断可以有以下两种组合:

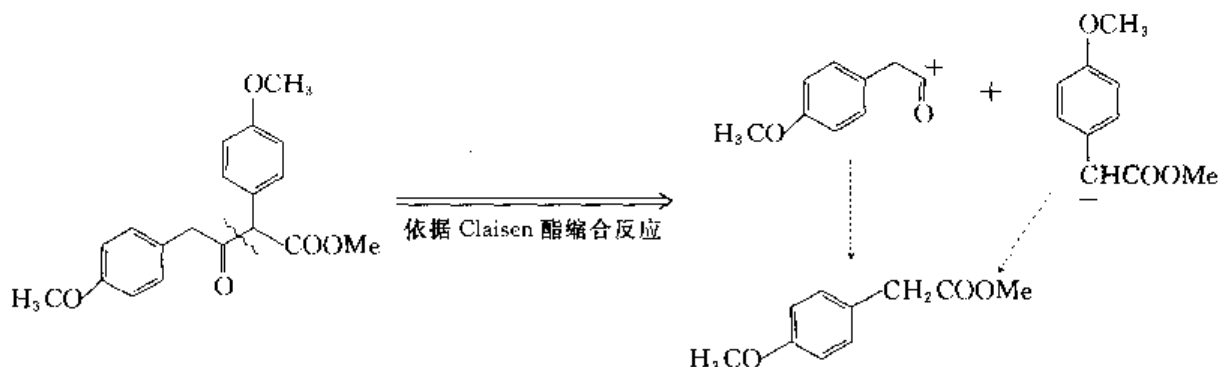


实例二:以苯酚、甲醛和必要的无机试剂为原料合成:

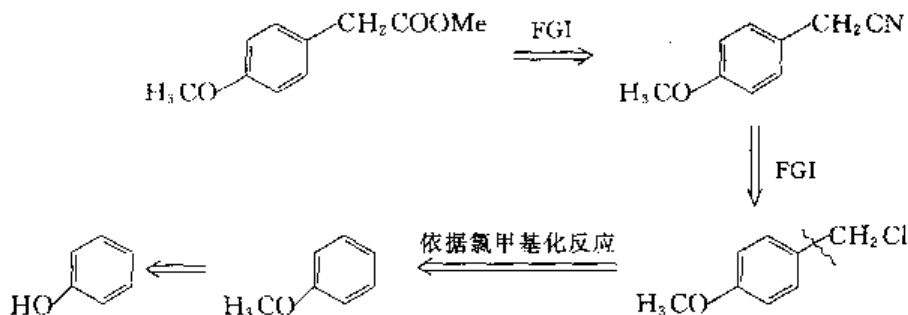


逆合成分析:

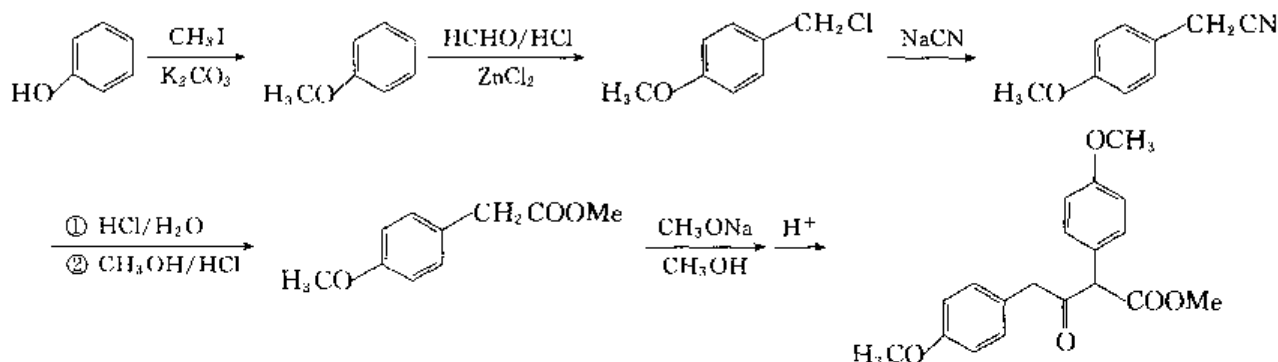
目标化合物是 β -酮基酯。 β -酮基酯是通过酯缩合反应来合成的。根据酯缩合反应的机理可以判断,切断应在二个羰基之间的键上进行,有两种切断方式。一种是在 2,3 位切断,另一种是在 1,2 位切断。在 2,3 位切断,可以得到两个相同的合成等价物:对甲氧基苯乙酸甲酯。这在合成上是有利的,所以采取这种切断方式。



对甲氧基苯乙酸甲酯的逆合成推理如下所示:



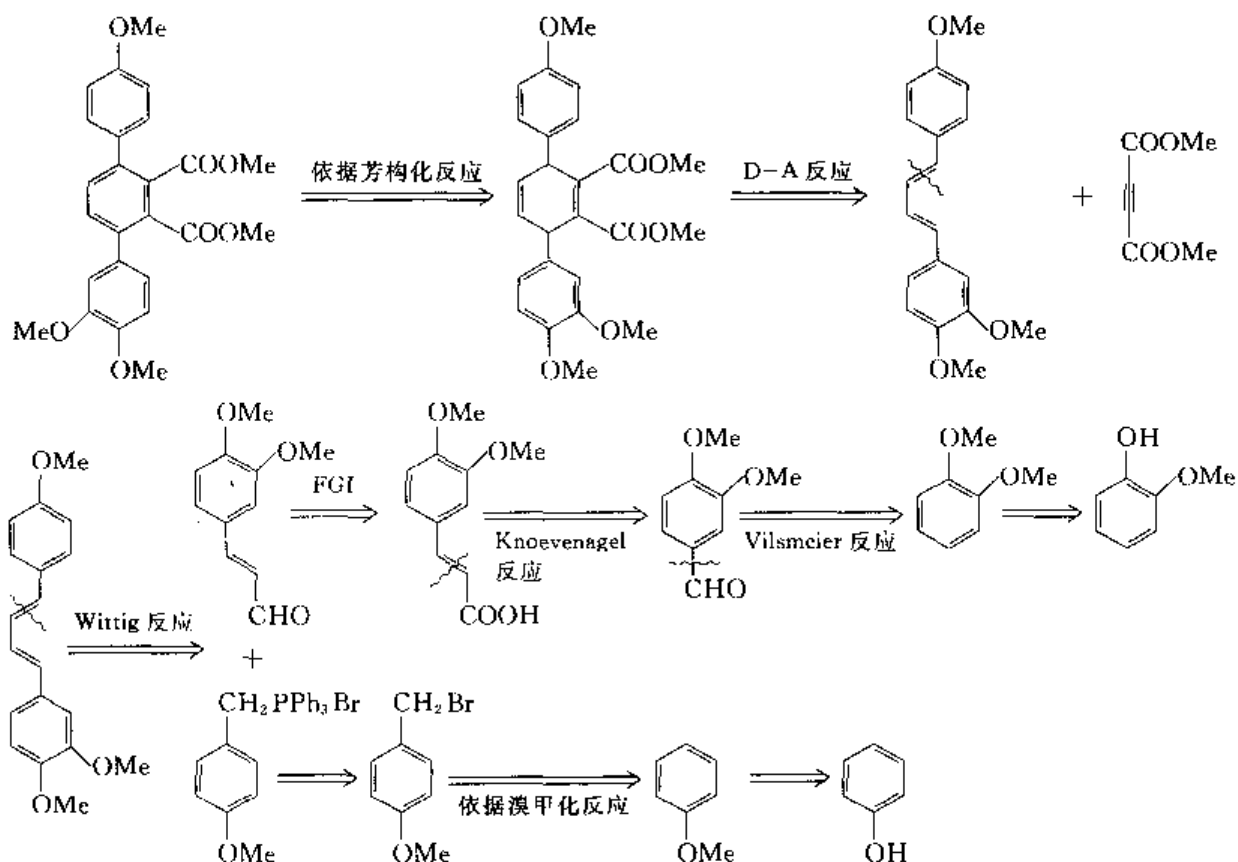
合成路线:



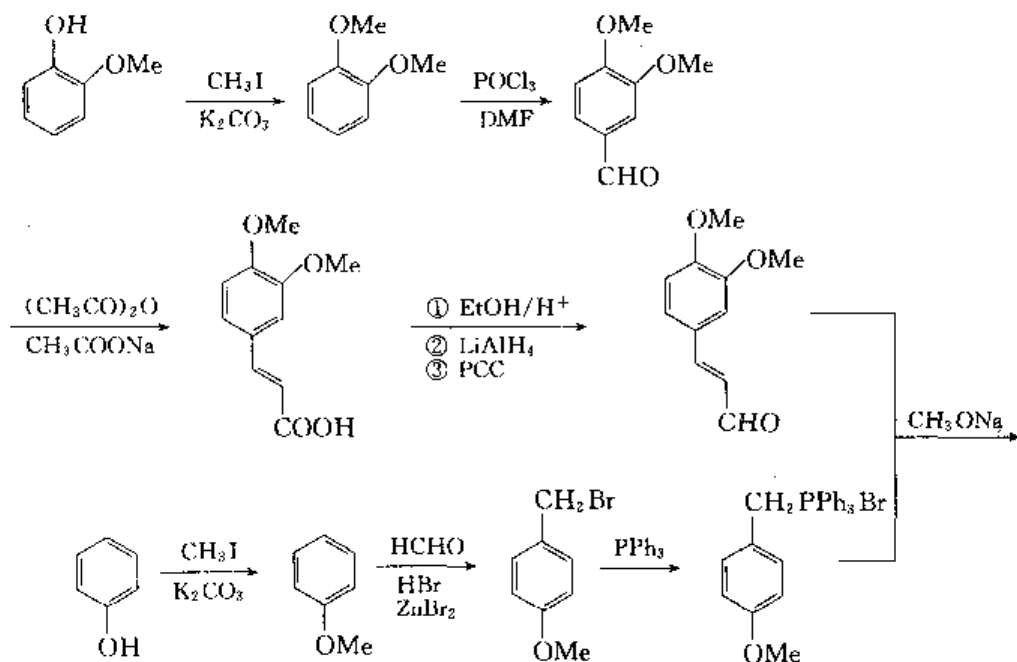
实例三:以 1,3-丁二烯和顺丁烯二酸酐为原料合成:

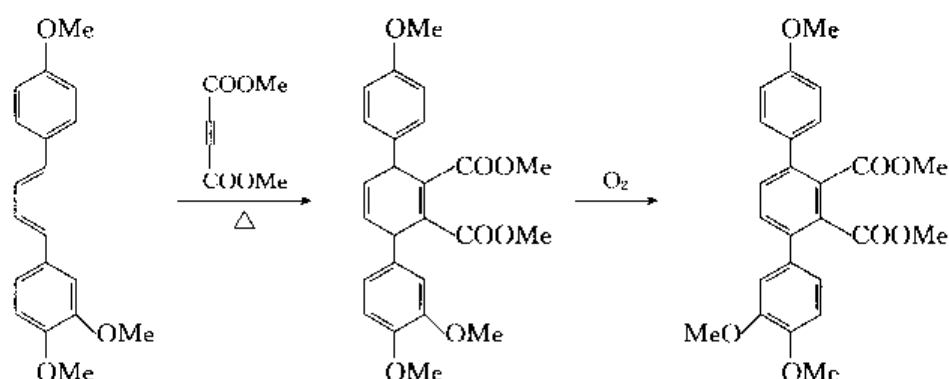
逆合成分析：

目标化合物中间的苯环可以通过六元环的芳构化得到。Diels-Alder 反应是制备环己烯衍生物的常用方法。在此逆合成分析中,还利用了 Wittig 反应来制备烯烃。以上是合成目标化合物骨架的三个关键反应。本题的逆合成推理过程如下所示:

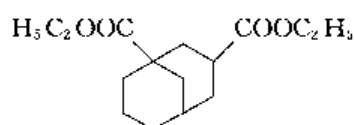


合成路线:



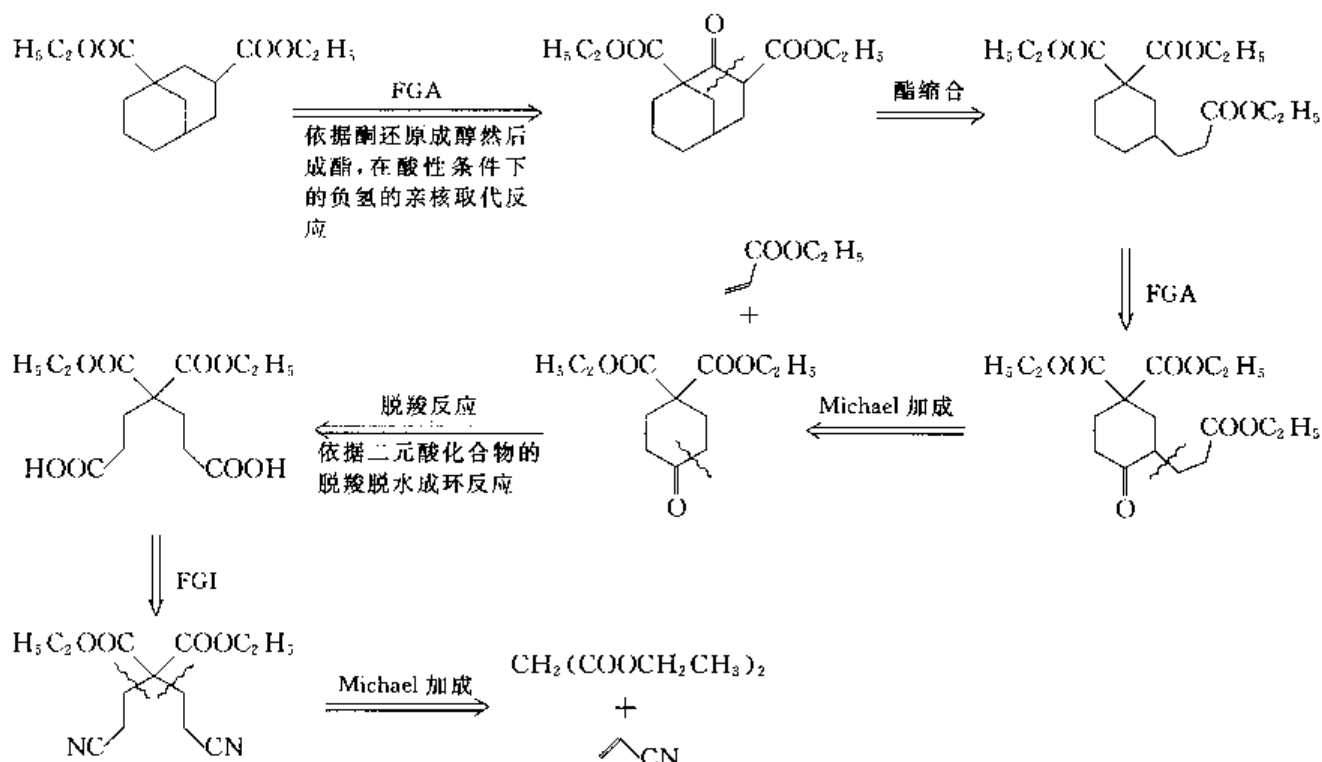


实例五：以丙二酸二乙酯和必要的有机以及无机试剂为原料合成：

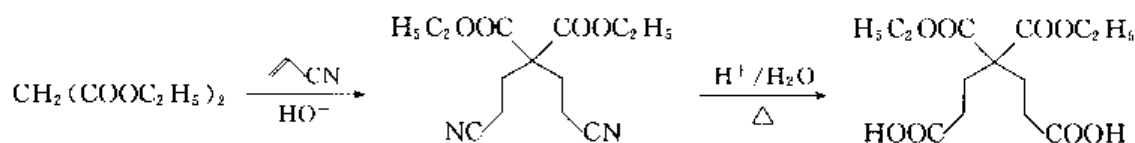


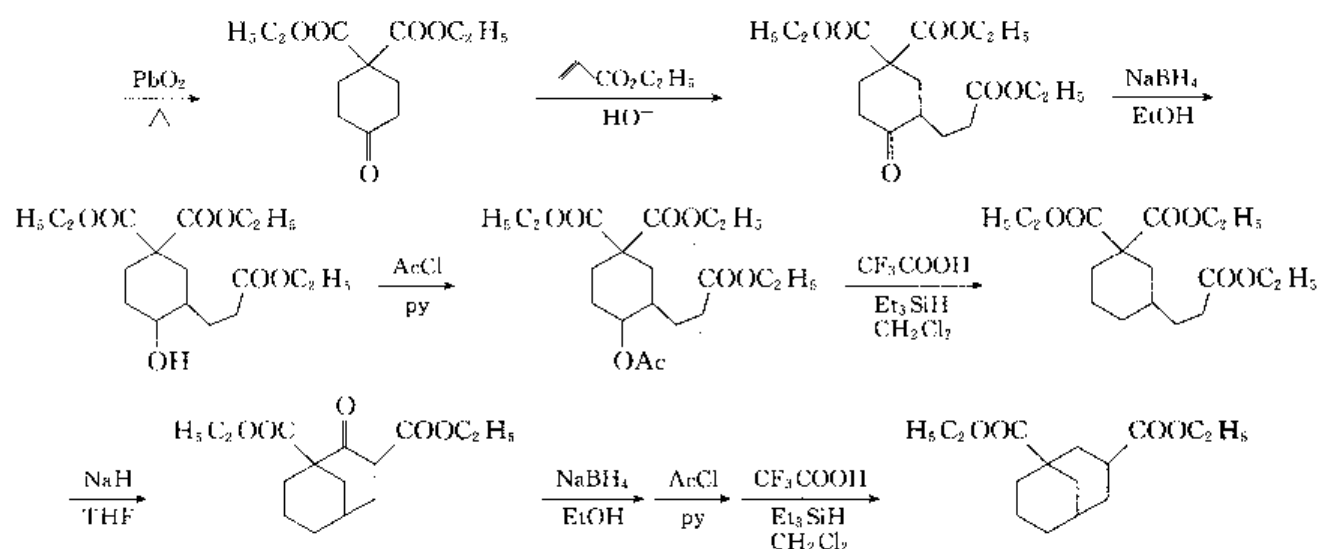
逆合成分析：

目标化合物是双六元环二酯类化合物。此类化合物的环碳骨架可通过 Dieckmann 酯缩合反应来建立。分子中还含有一个 1,5-二羰基化合物的结构特征，而 1,5-二羰基化合物通常可以通过 Michael 加成反应来建立。具体的逆合成分析途径如下所示：



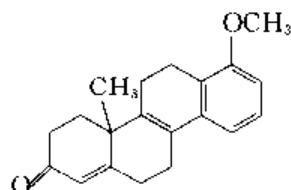
合成路线：





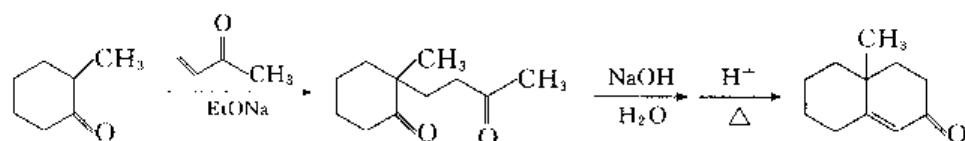
在此合成过程中,有两个重要的反应,一个是庚二酸类化合物在 PbO_2 作用下经脱羧脱水形成环己酮衍生物,另一个是羧酸酯类化合物(或可将酮还原后形成羧酸酯的化合物)在酸性条件下能与 Et_3SiH 发生取代反应生成饱和烷烃,这个反应具有类似于 Wolff-Kishner-Huang 反应的功效。

实例六:以 1,6-萘二酚、少于 5 个碳的有机试剂和必要的无机试剂为原料合成:

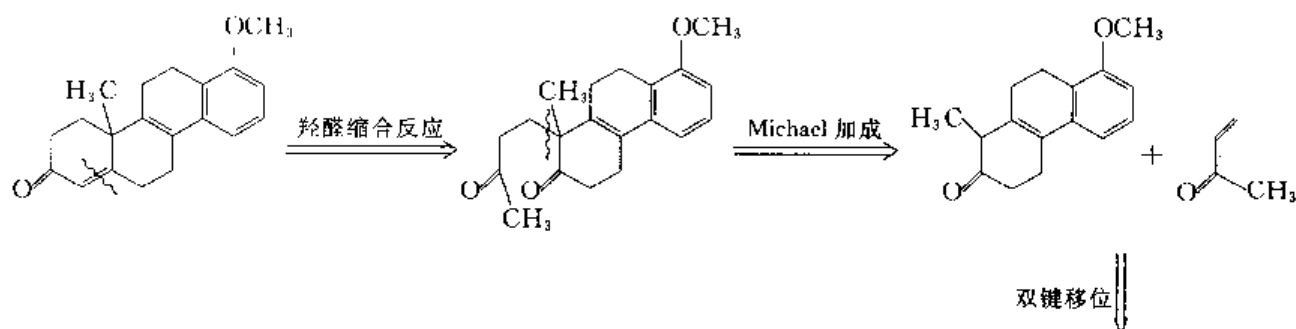


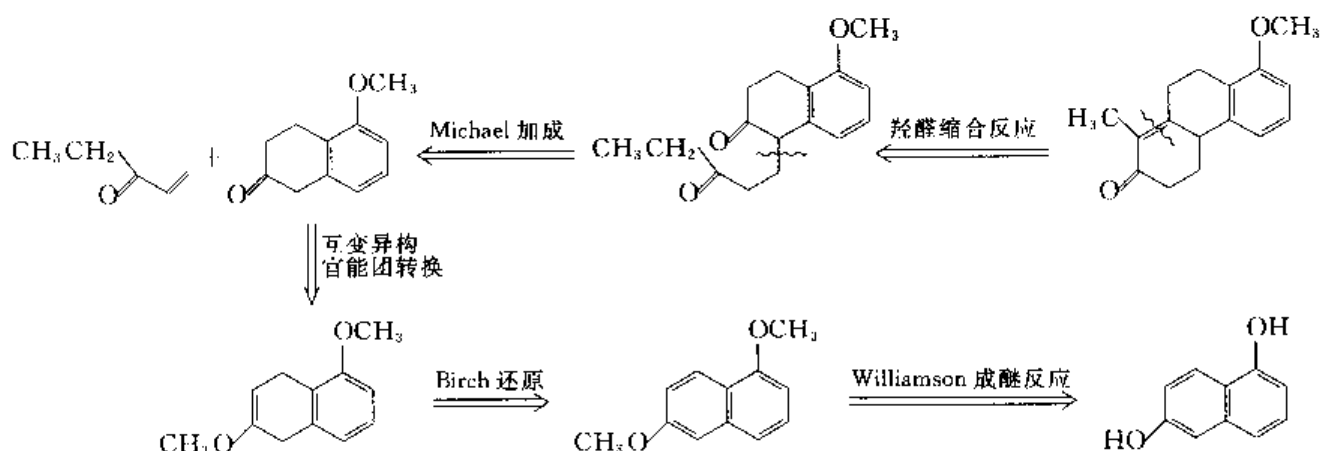
逆合成分析:

目标化合物的结构特征为六元并环化合物。Robinson 增环反应是制备六元并环化合物的有效途径。

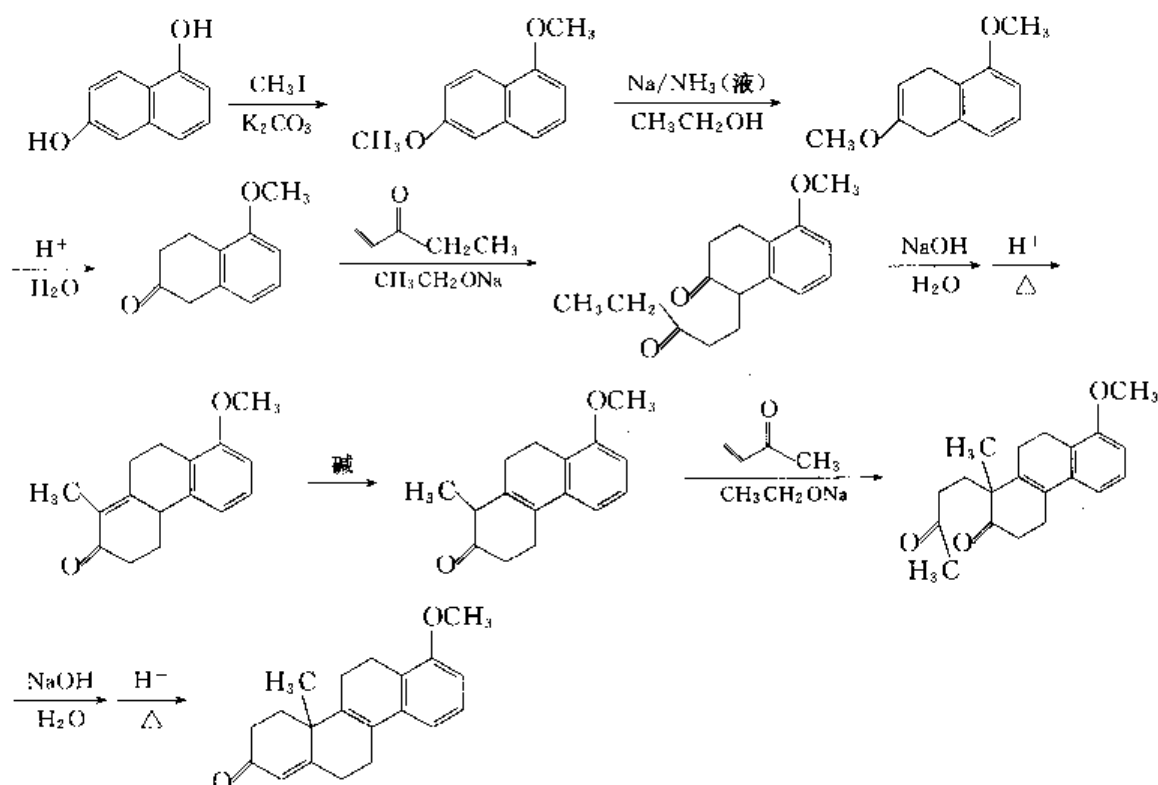


根据 Robinson 增环反应和本题可选的原料为 1,6-萘二酚可以推知,切断应在 α, β -不饱和酮的 α, β 碳之间进行。具体的逆合成分析路线如下所示:

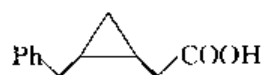




合成路线:

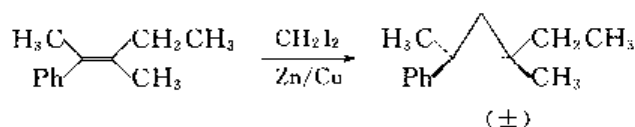


实例七:以苯、乙炔和少于三个碳的有机试剂以及必要的无机试剂合成;

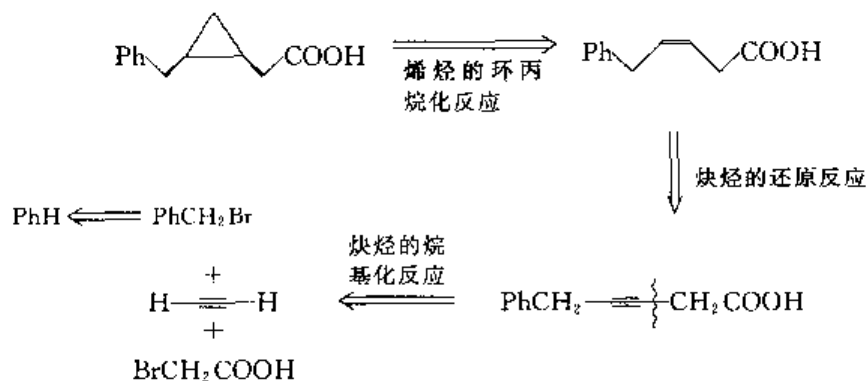


逆合成分析:

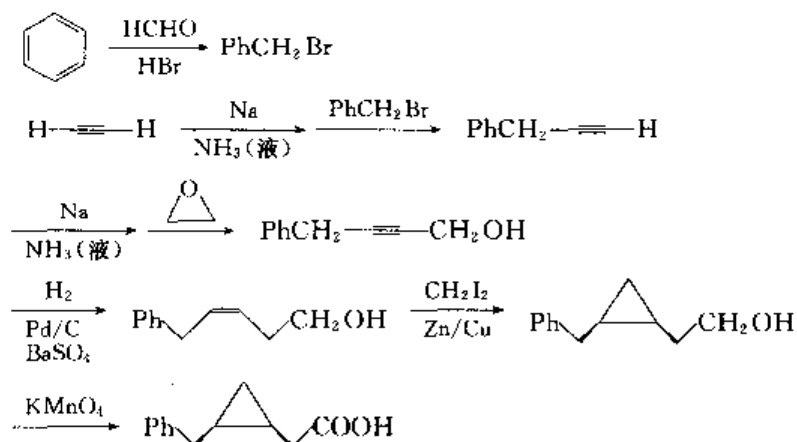
目标化合物是一个含三元环的羧酸,环上两个取代基处于环的同侧。采用烯烃与卡宾的反应可同时满足构筑三元环骨架和目标化合物立体结构的要求。因为烯烃与卡宾的加成反应是顺式加成,接下来的关键是取代 Z 型烯烃的合成。这可以通过炔烃的催化加氢来实现。



本题的逆合成推理途径如下所示：

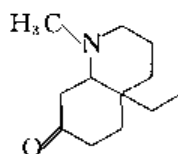


合成路线：



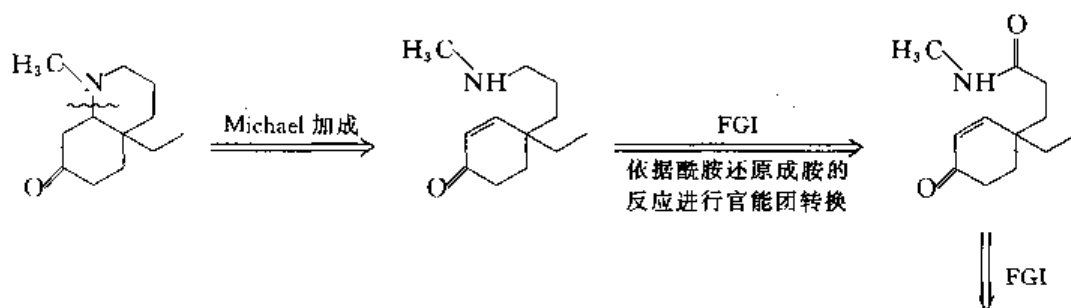
在合成过程中,用不饱和醇代替不饱和酸与卡宾反应,其目的是消除羧基对烯烃与卡宾反应时的干扰。

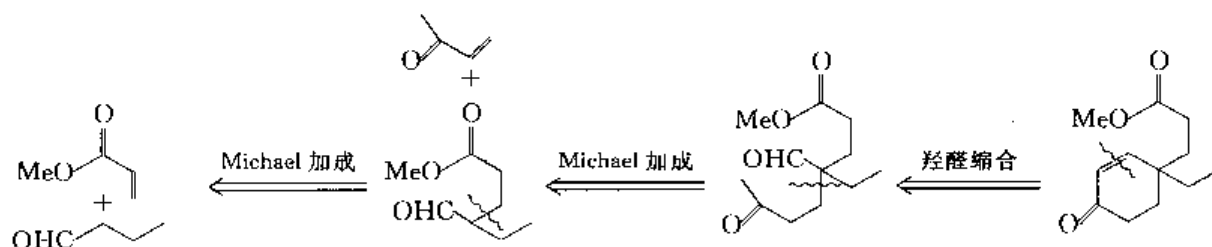
实例八:以正丁醛和少于 4 个碳的有机试剂以及必要的无机试剂为原料合成:



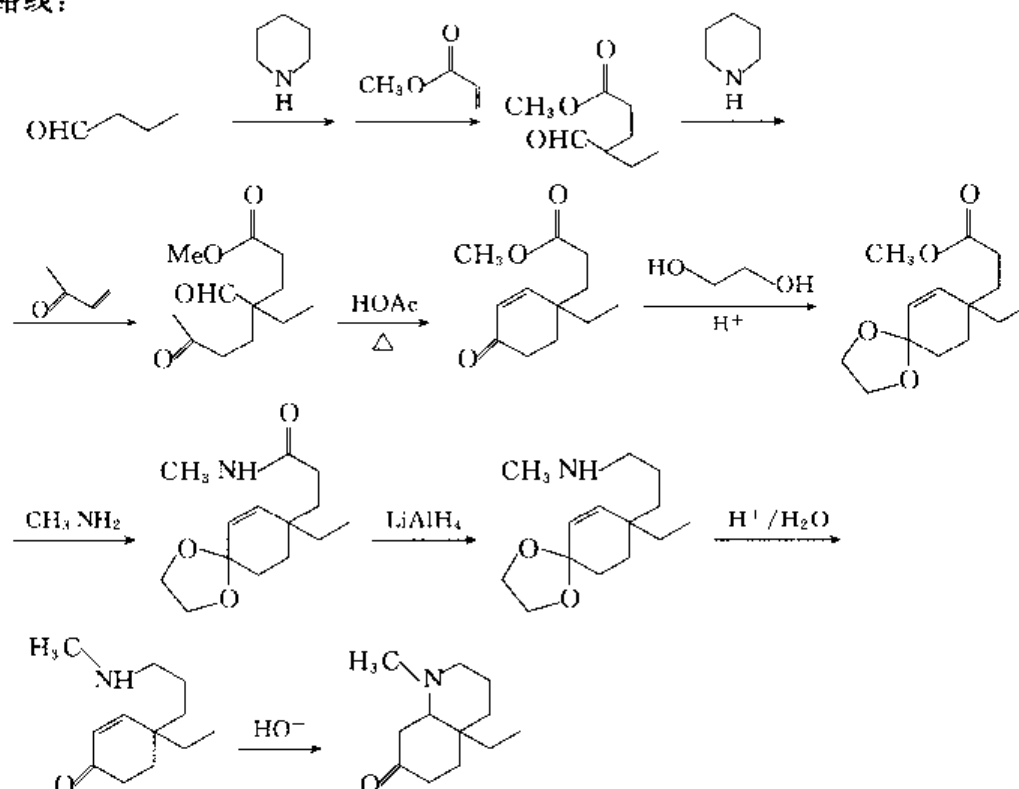
逆合成分析:

目标化合物是 β -氨基酮类化合物。 β -氨基酮类化合物可以考虑通过胺与 α, β -不饱和酮类化合物的 Michael 加成反应来制备。

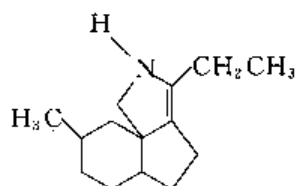




合成路线:

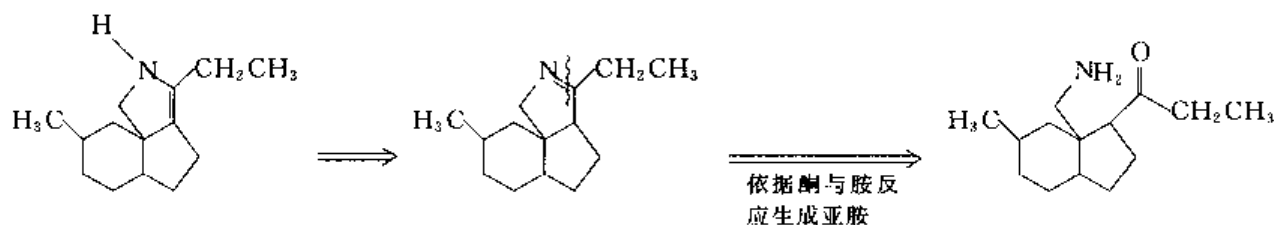


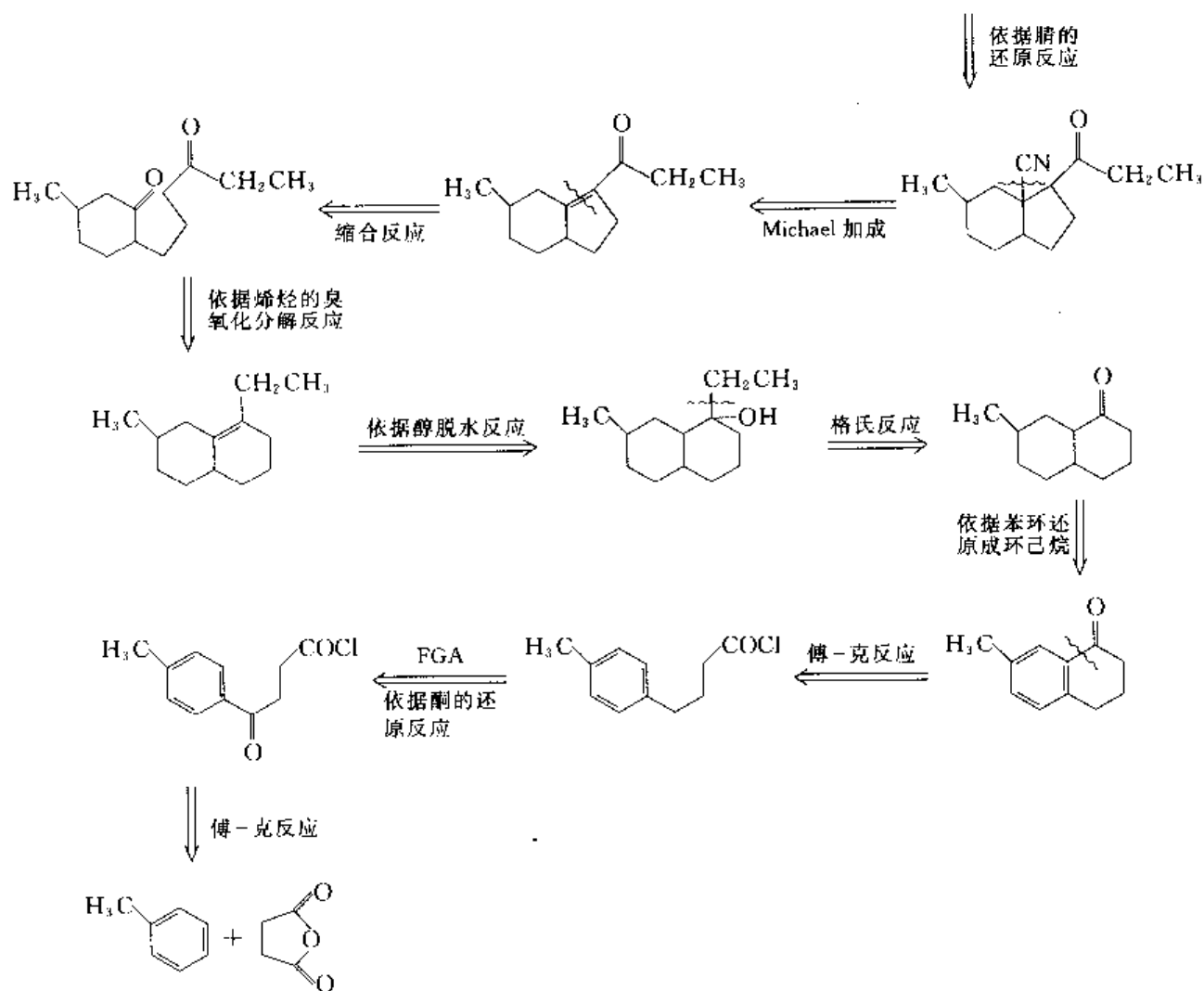
实例九:以甲苯、丁二酸酐以及必要的有机、无机试剂为原料合成:



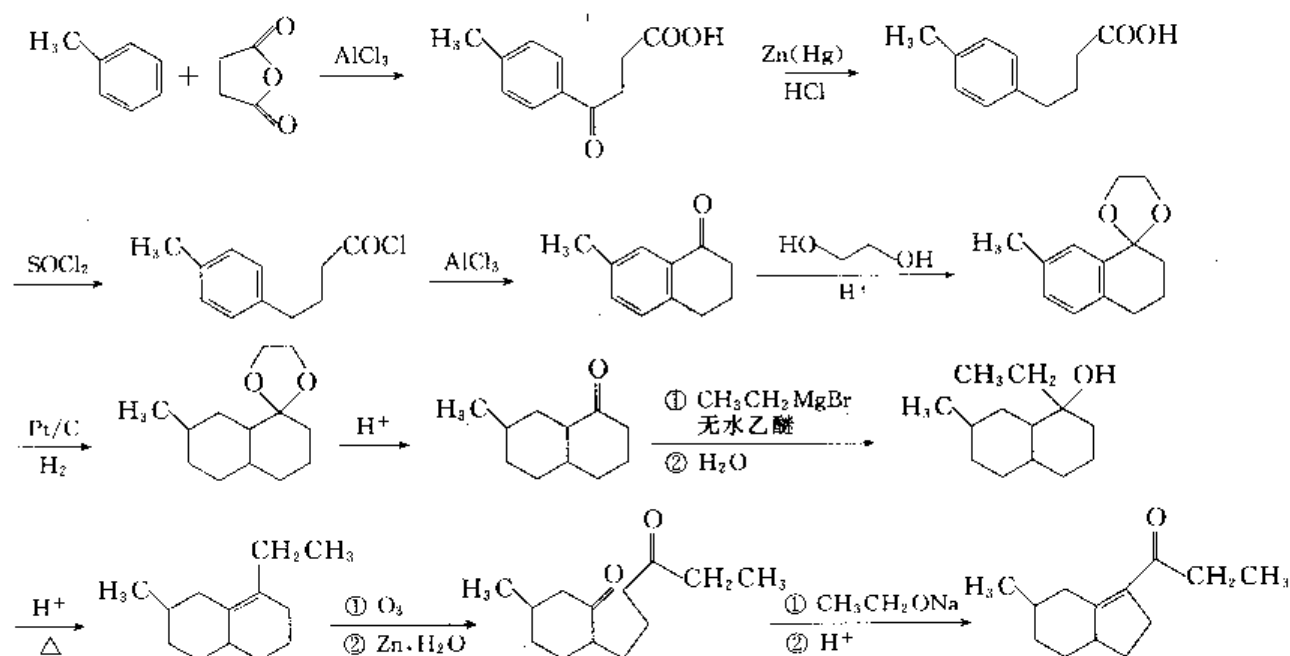
逆合成分析:

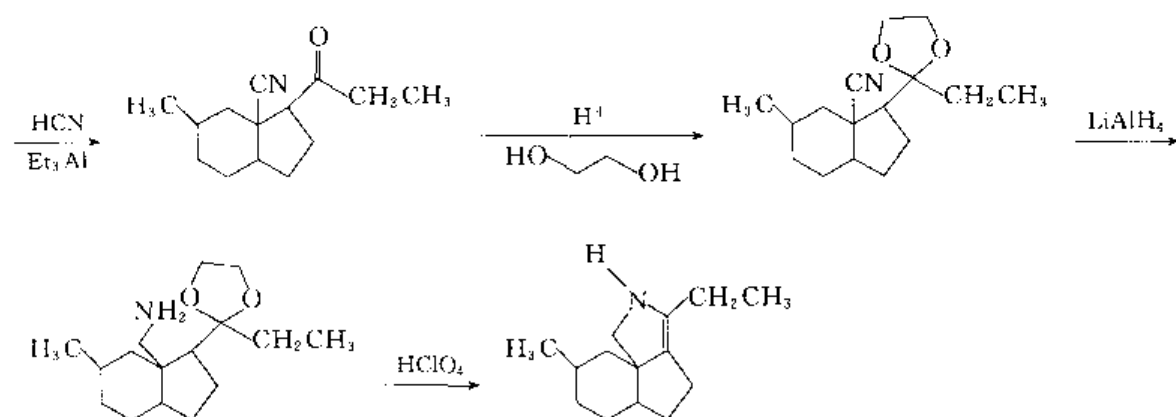
目标化合物是一个环状烯胺类化合物。环状烯胺类化合物通常可以通过与亚胺类化合物的互变异构来制备。醛或酮类化合物与胺反应会生成亚胺类化合物。而相应的并环类化合物的合成可以通过 Robinson 增环反应来实施。因此,逆合成分析的推理途径如下所示:





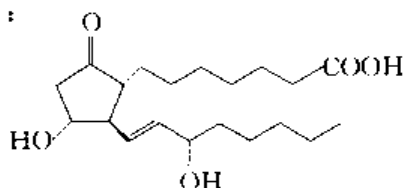
合成路线:





在还原苯环前,为了防止羰基同时被还原,需要对酮羰基进行保护。

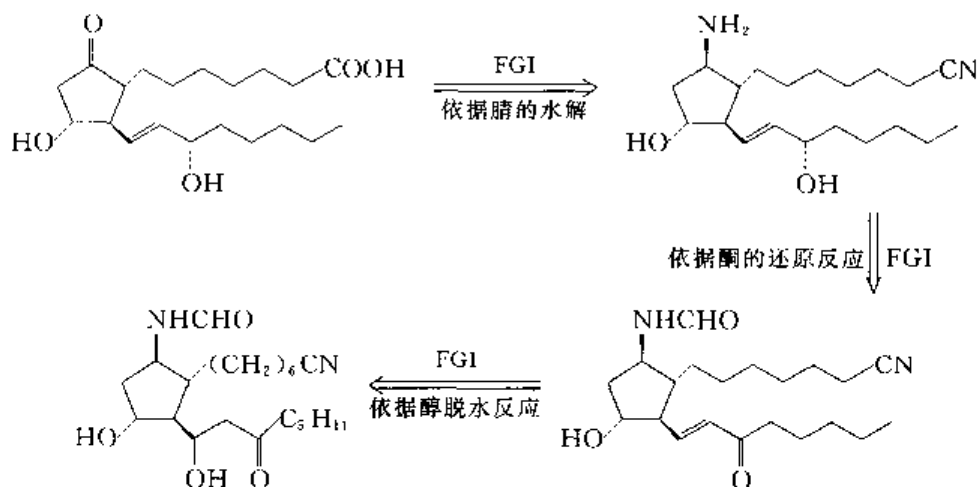
实例十:合成前列腺素 PGE1:

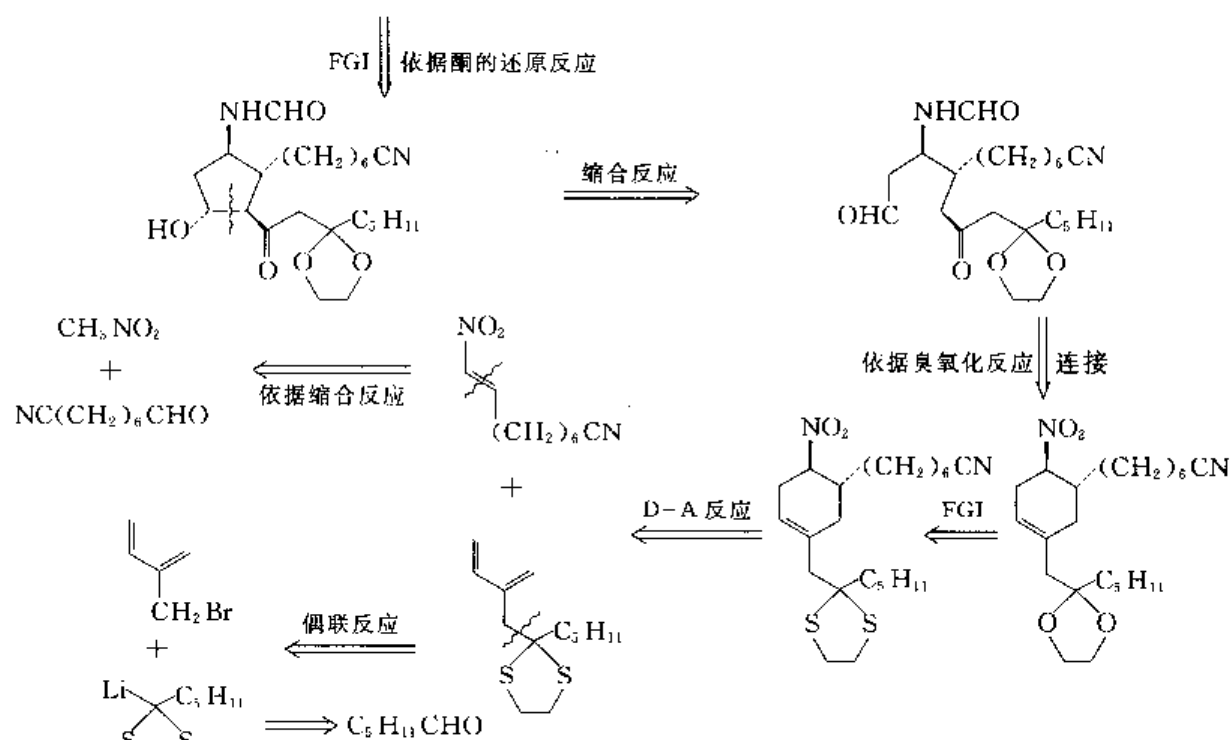


逆合成分析:

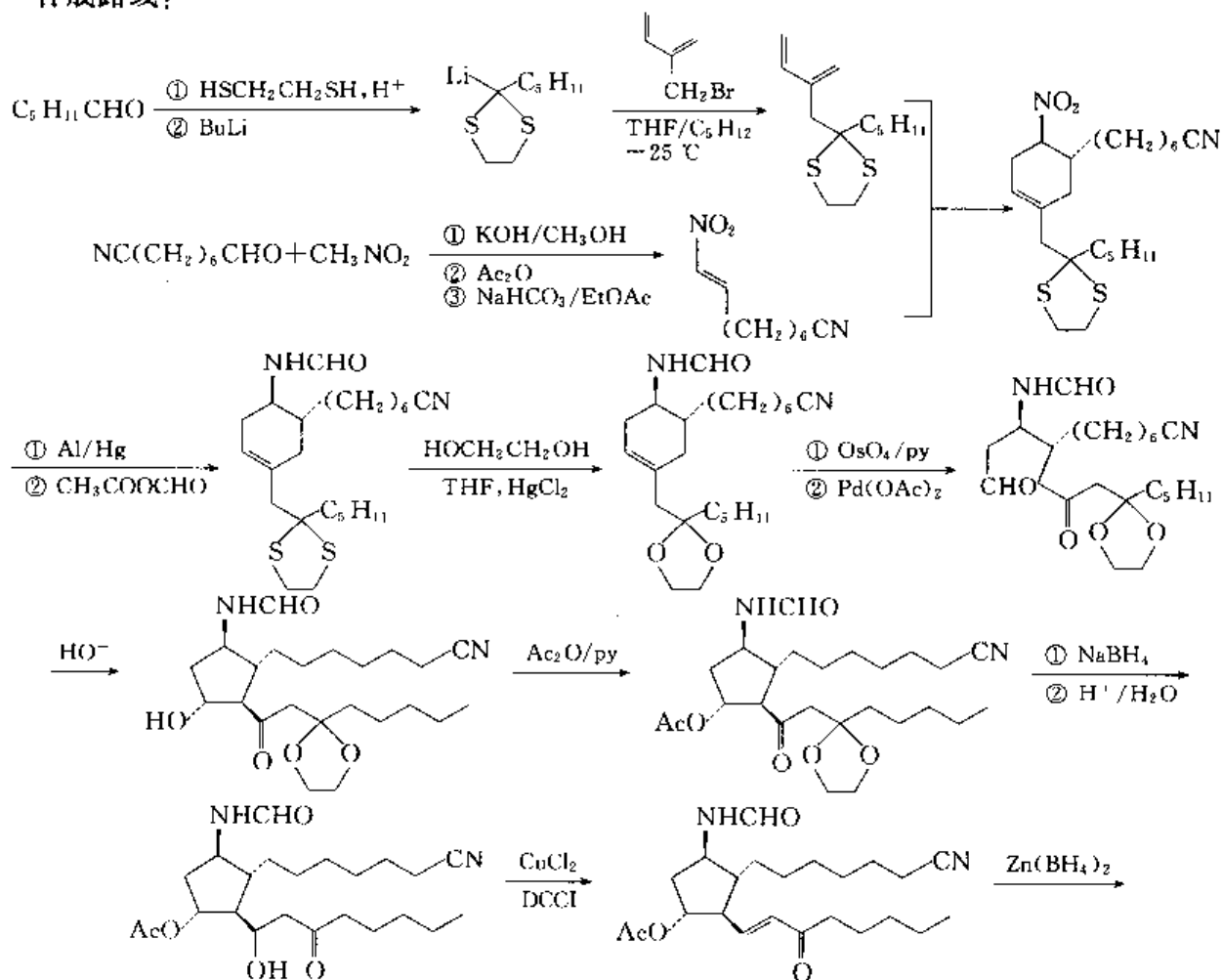
前列腺素是一类激素的总称,它存在于人类的组织和体液中。其量虽然很少,但在控制受孕、高血压、溃疡和气喘等生理活动方面却起着主要作用。由于前列腺素在医药上使用的前景,它吸引了许多有机化学家合成此类化合物。

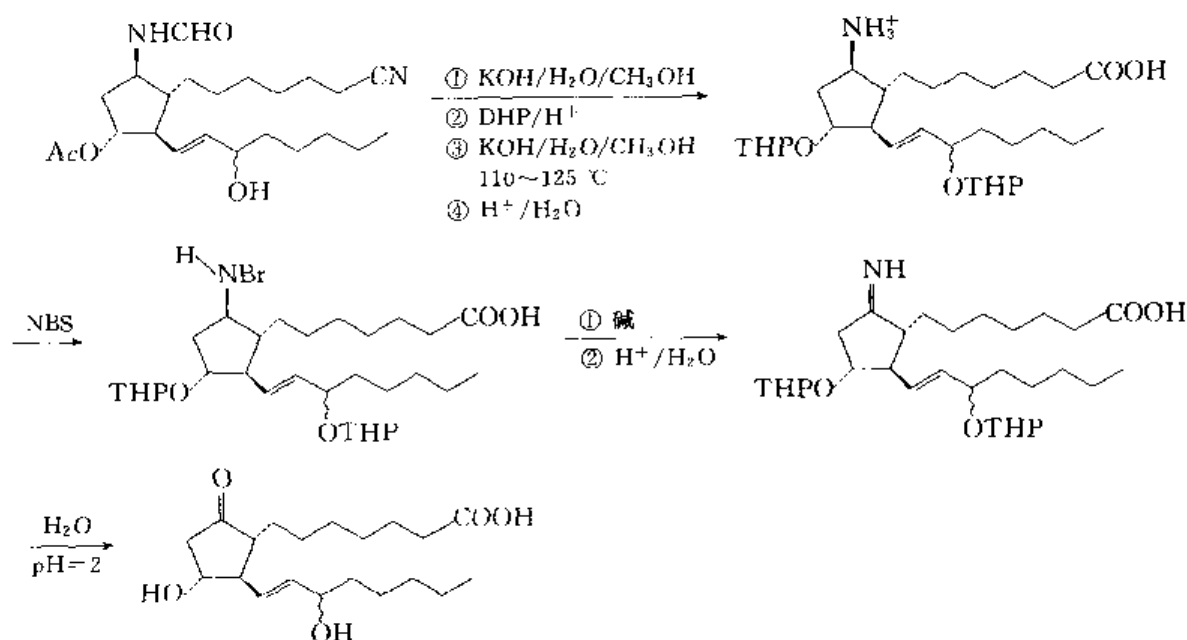
此化合物共有 5 个官能团:羧基、酮羰基、两个羟基以及双键。首先,将羧基转换成氰基,可以降低分子的极性和对有机反应的可容忍性,然后将烯丙醇型官能团转变成 α, β -不饱和酮,切断羟醛缩合反应中形成的碳碳键,从而构筑 1,6-二羰基型化合物,1,6-二羰基型化合物可以由环己烯用 OsO_4 氧化成邻二醇,后者再用 $\text{Pd}(\text{OAc})_4$ 氧化切断来制备,而 Diels-Alder 反应正是构筑环己烯类化合物的最好途径。在此逆合成分析中,需要对酮羰基进行保护,避免其对后续的缩合反应以及还原反应产生影响。此外,利用 1,2-乙二硫醇对醛基进行保护,其最大的特点是对醛基碳实现了极性翻转。通常情况下,醛基碳具有一定的正性,而当被保护后,此碳的极性转换为负性,而碳上的氢具有正性,在强碱作用下,生成负碳离子,就可以与卤代烷进行偶联反应。其逆合成推理途径如下所示:



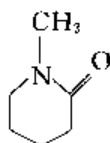


合成路线:

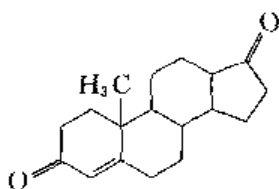




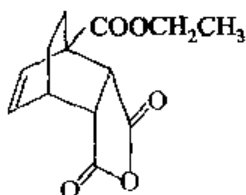
以环戊酮和必要的有机以及无机试剂为原料合成：



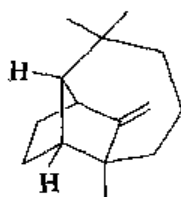
以 1,6-萘二酚、少于 5 个碳的有机试剂和必要的无机试剂为原料合成：



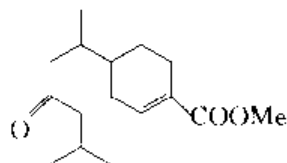
以少于 5 个碳的有机试剂和必要的无机试剂为原料合成：



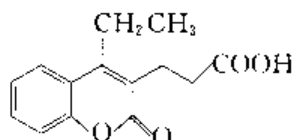
以必要的有机试剂和无机试剂为原料合成长叶烯：



以少于 5 个碳的有机试剂和必要的无机试剂为原料合成：



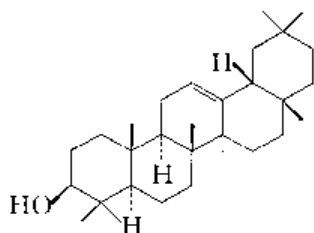
以少于 5 个碳的有机试剂和必要的无机试剂为原料合成：



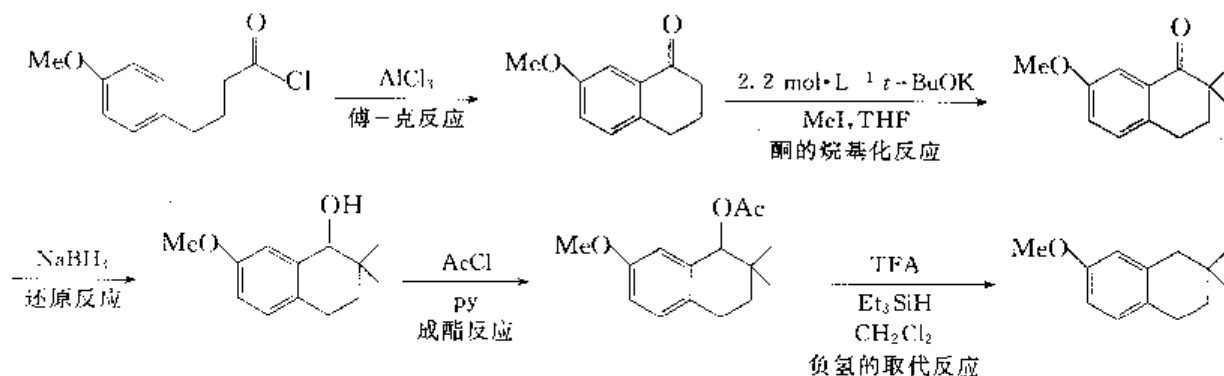
24.4 天然产物全合成实例简介

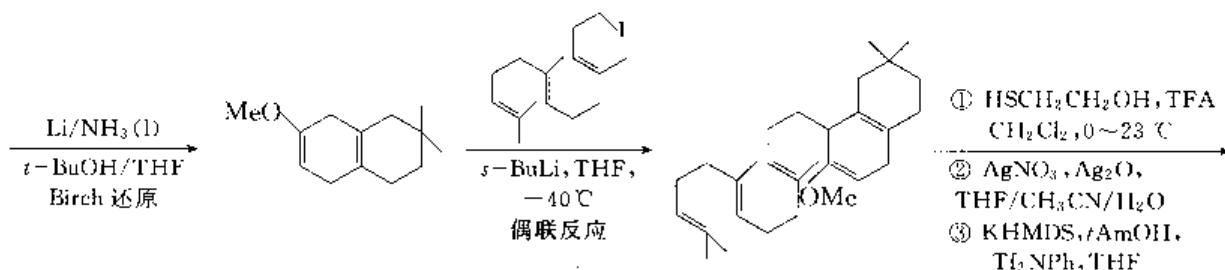
天然产物的全合成是有机合成的一个重要组成部分。在该领域的研究过程中,不断有新的理论、新的反应以及新的有机试剂产生,从而推进了有机化学的发展。下面介绍两个有代表性的天然产物全合成的研究工作,希望从中能领略有机合成的魅力。

1. β -amyrin 的合成

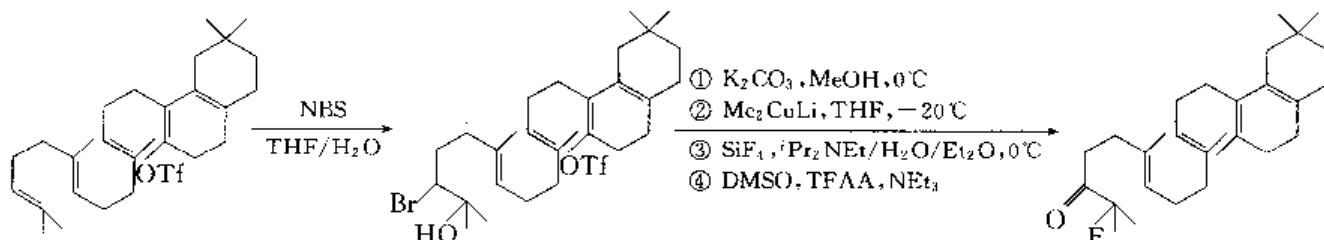


β -amyrin 是五环三萜家族的一员。1993 年,Corey 对映选择性地合成了此化合物。从逆合成角度来看,五环体系的构筑可以通过仿生合成的方法利用阳离子诱导的串联反应,而构筑五环体系的前体化合物可以被切割成一个碘化物和一个小环化合物,两个都是容易合成的化合物。合成路线如下:



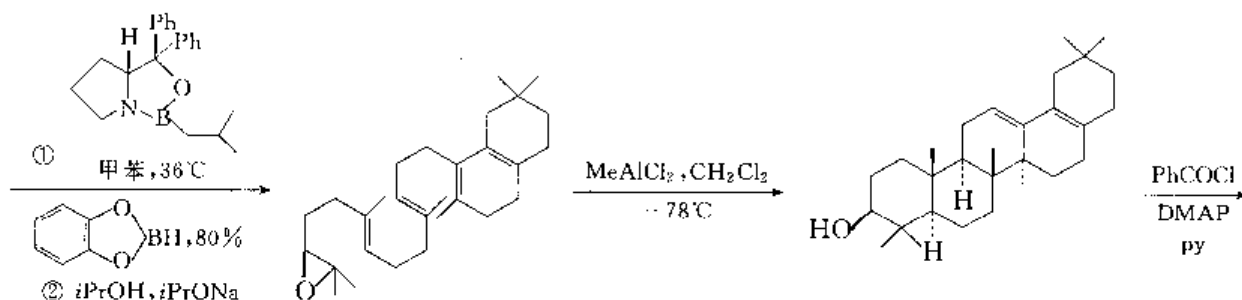


在这三步反应中,首先是酸性条件下烯醇甲基醚的去保护反应,接着对酮羰基进行保护,利用此条件,主要是避免两个六元环之间的碳碳双键移位到与酮羰基共轭的位置,接下来再去保护,再在特殊的碱性条件下,将酮羰基转变为三氟甲磺酸烯醇酯。



溴正离子对双键的加成
形成三元环正离子,然
后水进攻开环

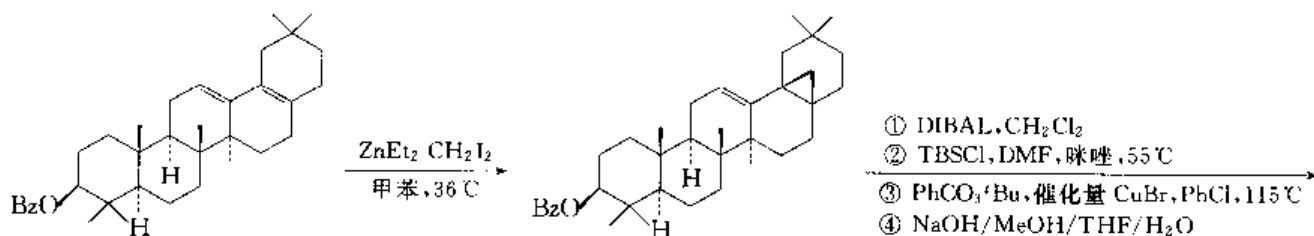
第一步在碱性条件下再次形成环氧三元环
第二步三氟甲磺酸酯与烷基铜锂的偶联反应
第三步负离子对三元环的开环反应
第四步醇的 Swern 氧化反应



第一步酮羰基的 CBS 不对称还原反应(参见第 25 章)
第二步氟代醇的关环反应

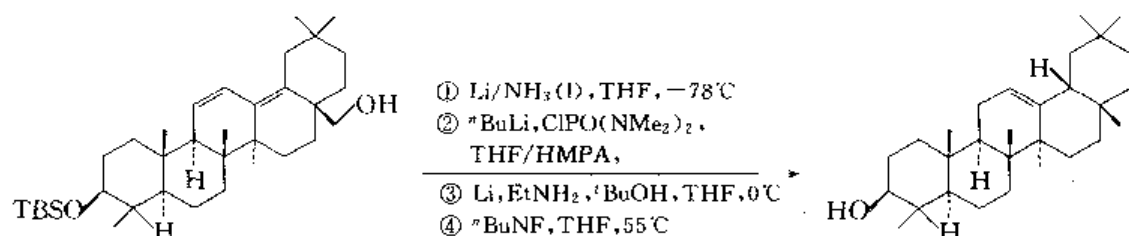
环氧化合物的碱性开环后碳
正离子诱导的多米诺成环反
应,同时形成三个六元环

成酯反应



双键与卡宾的环丙烷化反应,
反应在富电子的双键上进行。

第一步酯还原成醇
第二步将醇保护成硅基醚
第三步是自由基诱导的三元环开环,
双键移位并生成新的双键,三元环
开环后形成苯甲酸酯
第四步,酯水解成醇



第一步共轭双键的 Birch 型还原

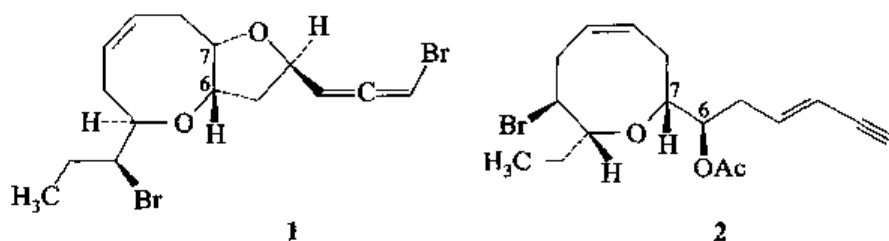
第二步一级醇形成磷酸酯

第三步磷酸酯被还原成甲基

第四步去硅保护基反应

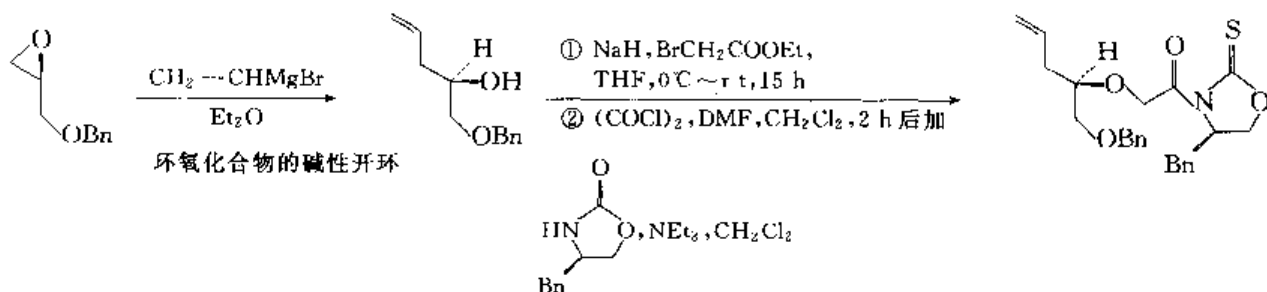
合成 β -amyrin 的关键步骤是阳离子诱导的串联关环反应和手性硼杂噁唑烷的引入,它用于羰基的对映选择性还原。基于这些方法,光学纯的环氧化合物的合成以及它的对映选择性阳离子环化可以形成目标化合物结构中的五环体系。非对映选择性的环丙烷化和碳负离子的分子内质子转移也是这个全合成中令人感兴趣的步骤。 β -amyrin 通过 27 步反应合成得到,总产率 0.013%。

2. (+)-laurallene 的合成:



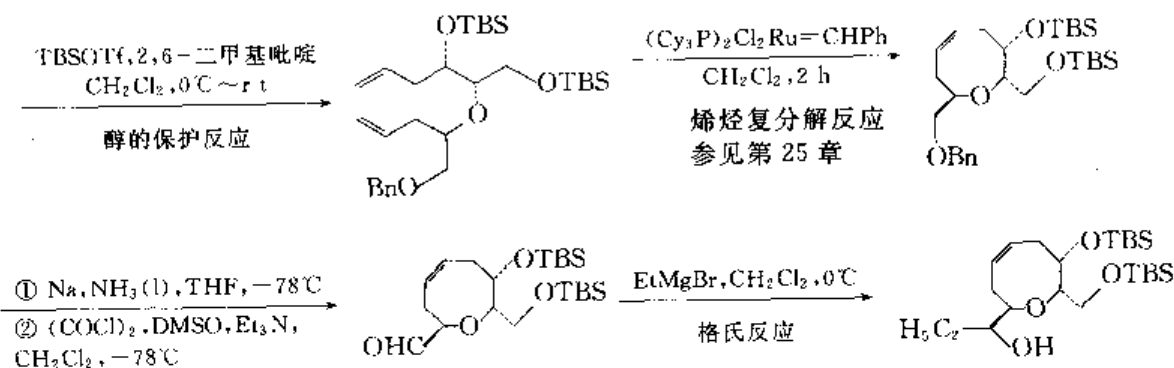
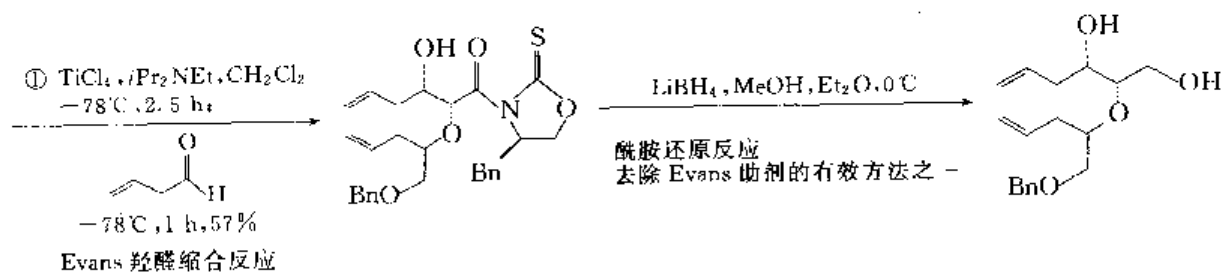
lauthisan 型的卤化八元环醚 2 含有一个顺式的 α, α' -二取代的氧杂环辛烯,且 C-6 和 C-7 位碳原子为 *R*-构型;而属于 laurenan 结构子类 1 的 C-6 和 C-7 碳原子则是 *S*-构型,这迫使醚的氧原子采取反式的二取代模式。人们围绕 laurenin(2)开展了许多合成工作;但直到 2000 年 Crimmins 小组才首次完成了分子(+)-laurallene(1)的全合成工作。在这个合成过程中,主要利用了羟醛缩合反应和烯烃复分解反应。

合成过程:

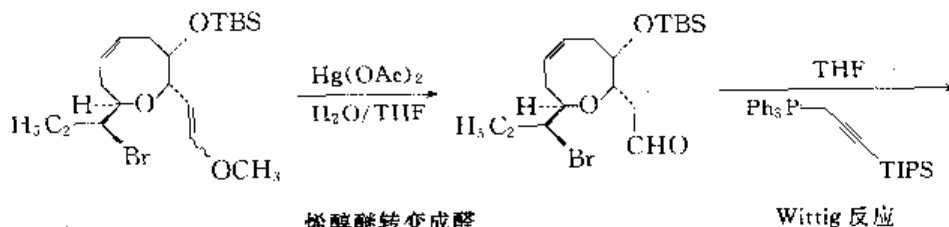
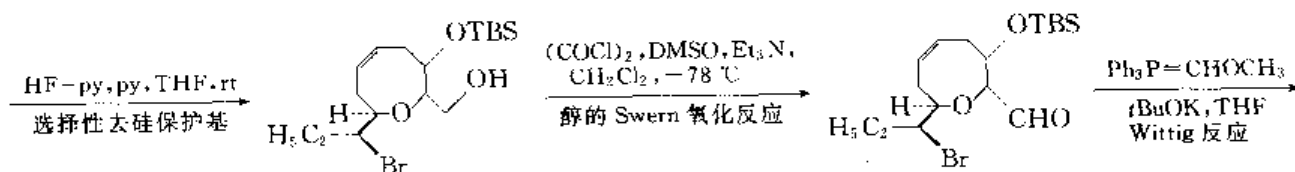
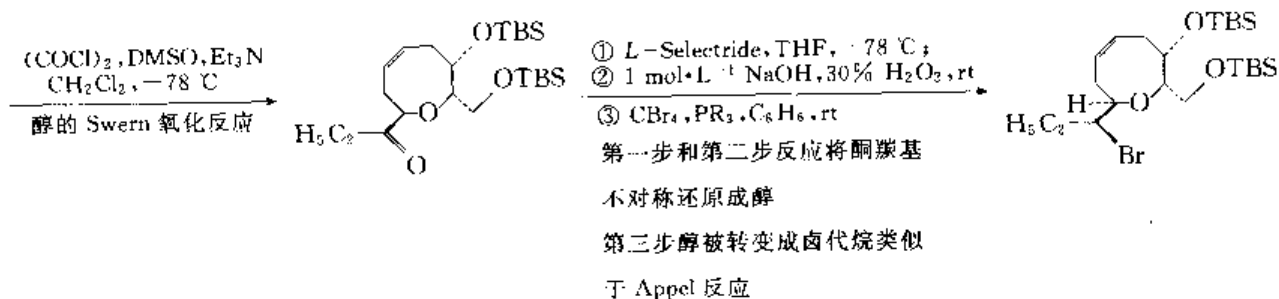


第一步碱性条件下的成醚反应

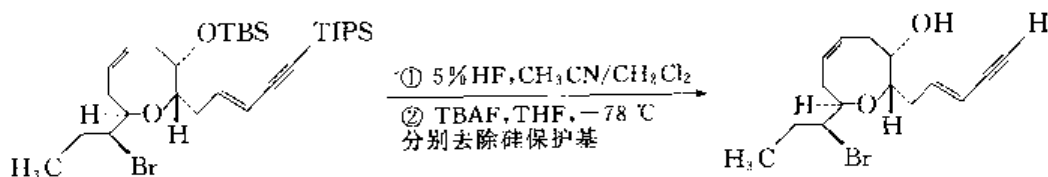
第二步形成酰胺的反应

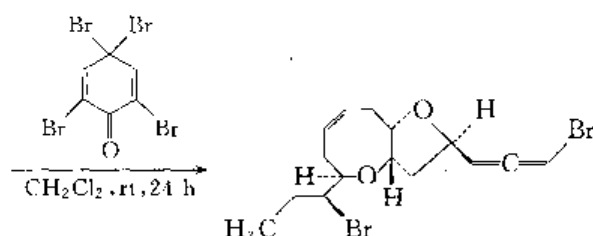


第一步利用 Birch 反应去除苄基保护基
 避免催化氢化对环内双键的影响
 第二步醇的 Swern 氧化反应



烯醇醚转变成醛
 通过汞离子与双
 键形成三元环





溴正离子诱导的成环反应
驱动力在于所有试剂能形
成稳定的三溴苯酚

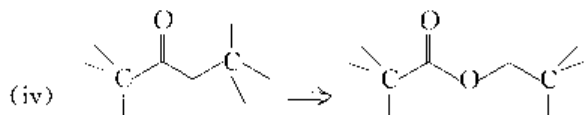
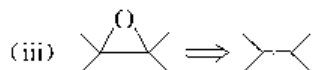
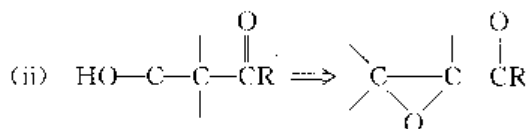
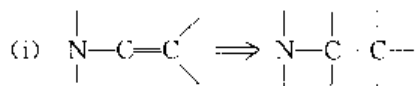
第一个(+)-laurallene的全合成路线展示了一条合成 α, α' -双取代八元环醚体系的途径。此合成策略中手性中心的引入是基于一个不对称的羟醛缩合和随后的烯炔复分解关环反应完成的。通过此合成路线, lauthisan 和 laurenan 的两种结构类型都可以得到。(+) -laurallene 的合成通过 20 步反应以接近 4% 的收率完成。羟醛缩合和关环复分解反应联用策略在构筑中等大小环系方面的进一步应用仍在研究之中。

参考文献

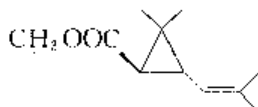
- (a) Nicolaou K C, Yang Z, Liu J J, Ueno H, Nantermet P G, Guy R K, Claiborne C F, Renaud J, Couladourros E A, Paulvannan K, Sorensen E J. *Nature*(London), 1994, 367: 630
(b) Eschenmore A, Winter C E. *Science*, 1977, 196: 1410
- Paquette L A, Tae J, Arrington M P, Sadoun A H. *J Am Chem Soc*, 2000, 122: 2742~2748
- (a) Hourri A F, Xu Z, Cogan D A, A H Hoveyda. *J Am Chem Soc*, 1995, 117: 2943
(b) Schmalz H - G. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1995, 34: 1833
(c) Trust B M, Ceschi M A, König B. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1997, 36: 1486
(d) Xu Z, Johannes C W, Hourri A F, La D S, Cogan D A, Hofilena G E, Hoveyda A H, *J Am Chem Soc*, 1997, 119: 10302
- (a) Stürmer R, Ritter K, Hoffmann R W. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1993, 32: 101
(b) Stürmer R. *Liebigs Ann Chem*, 1991, 311
(c) Hoffmann R W, Stürmer R. *Chem Ber*, 1994, 127: 2511
(d) Stürmer R, Hoffmann R W. *Chem Ber*, 1994, 127: 2519
- Hoye T R, Tan L. *Tetrahedron Lett*, 1995, 36: 1981
- Gosh A K, Wang Y. *J Org Chem*, 1999, 64: 2789~2795
- (a) Tan L, Chen C, Tillyer R D, Grabowsky E J J, Reider P J. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1999, 38: 711~713
(b) Pierce M E, Parsons R L, Jr Radesca L A, Y Silverman Lo S Y, Moore J R, Islam Q, Choudhury A, Fortunak J M D, Nguyen D, Lo C, Morgan S J, Davis W P, Confalone P N, Chen C, Tillyer R D, Frey L, Tan L, Xu F, Zhao D, Thompson A S, Corley E G, Grabowsky E J J, Reamer R, Reider P J. *J Org Chem*, 1998, 63: 8536~8543
(c) Young S D, Britcher S F, Tran L O, Payne L S, Lumma W C, Lyle T A, Huff J R, Adnerson P S, Olsen D B, Carrol S S, Pettibone D J, O'Brien J A, Ball R G, Balani S K, Lin J H, Chen L - W, Schleif W A, Sardana V V, Long W J, Byrnes V W, Emini E A. *Antimicrob Agents Chemother*, 1985, 39: 2602
- Oppolzer W, Pimm A, Stammen B, Hume W E, *Helv Chim Acta*, 1997, 80: 623

9. Isono N, Mori M. *J Org Chem*, 1995, 60, 115
10. Johnson W S, Werthemann L, Bartlett W R, Brocksom T J, Li T - T, Faulkner D J, Peterson M R. *J Am Chem Soc*, 1970, 92, 741
11. (a) Schreiber S L, Sammakia T, Uehling D E, *J Org Chem*, 1989, 54, 15
(b) Nakatsuka M, Raga J A, Sammakia T, Smith D B, Uehling D E, Schreiber S L. *J Am Chem Soc*, 1990, 112, 5583
12. Rychnovsky S D. *Chem Rev*, 1995, 95, 2021

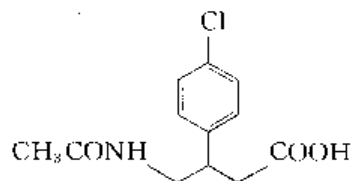
在不影响碳碳键的基础上,利用何种试剂可以对以下官能团进行转换?



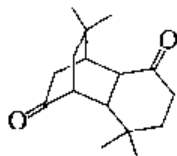
以少于四个碳的有机试剂和必要的无机试剂为原料合成:



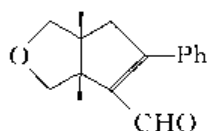
以苯和必要的有机和无机试剂为原料合成:



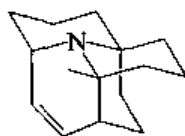
以少于 4 个碳的有机试剂和必要的无机试剂为原料合成:



以苯以及少于 5 个碳的有机试剂和必要的无机试剂为原料合成:



以甲酸乙酯和 5-氯-2-戊酮以及必要的无机试剂为原料合成:



基本概念

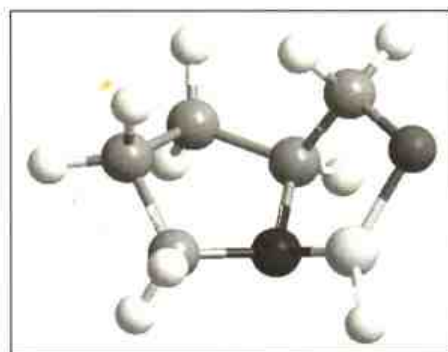
逆合成分析理论, 切断(分拆)、合成子、反合成子、合成等价物、起始原料、目标分子、连接、重排、官能团转换、官能团引入、官能团消除、保护基。

英汉对照词汇

acceptor synthon (受体合成子)	HIV (艾滋病病毒)
AIDS (艾滋病)	olifen metathesis (烯烃复分解反应)
Cambridge (剑桥)	radical (自由基, 中性合成子)
connection (连接)	reagent (试剂)
Corey (科瑞)	retron (反合成子)
crotylation(巴豆基化)	retrosynthesis (逆合成)
disconnection (切断或分拆)	starting material 简写为 SM (起始原料)
donor synthon (供体合成子)	Swern oxidation (Swern 氧化)
Evans(埃文斯)	Synthetic equivalents (合成等价物)
functional group addition 简写为 FGA (官能团引入)	synthon (合成子)
functional group interconversion 简写为 FGI (官能团变换)	target molecule(简写为 TM) (目标分子)
functional group removal 简写为 FGR (官能团消除)	taxol (紫杉醇)
	Wohler (瓦勒尔)

第 25 章

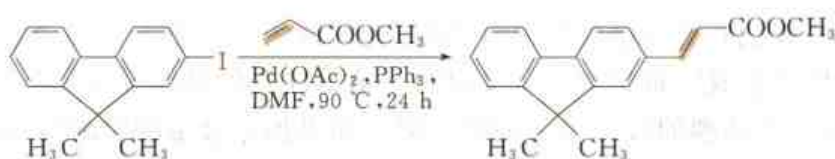
新型有机合成方法



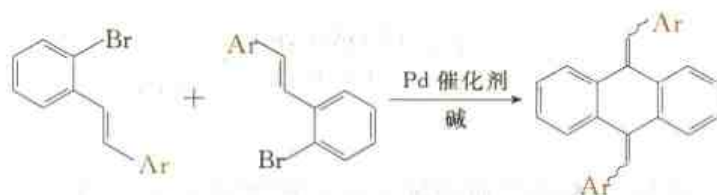
当前,有机化学家面临的合成对象越来越复杂,而且许多合成反应往往要求在温和的或中性的条件下高产率地进行,这使得有机化学在过去的几十年中取得快速的发展。许多新的有机合成思路、方法以及新的人名反应不断提出。这些反应有的已成为有机合成方法学研究的主流。目前,利用合成控制的概念改进和发展新的有机反应也成为了有机合成研究的重要方向。合成控制是通过利用分子间或分子内的相互作用,从而实现立体专一的或熵有利的反应。本章为大家介绍 10 个重要的新有机合成反应和应用以及组合化学。

25.1 Heck 反应

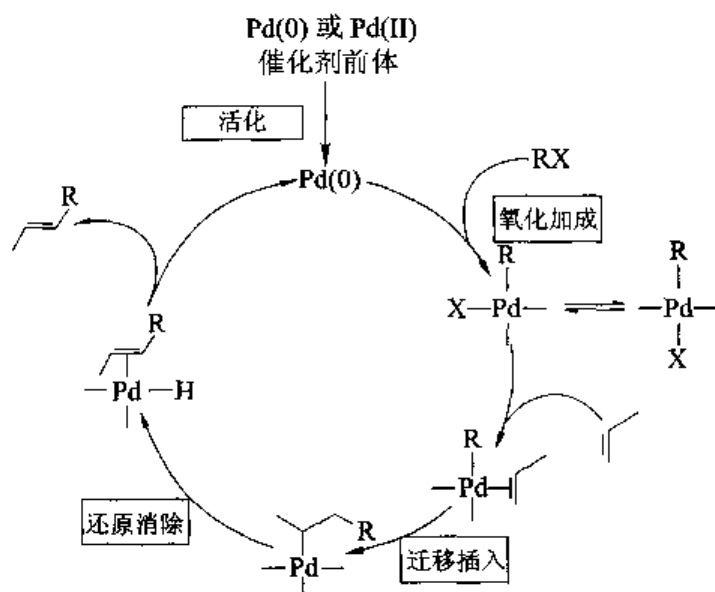
卤代芳烃或烯烃与乙烯基化合物在过渡金属催化下形成碳碳键的偶联反应称为 Heck 反应^[1-2]。这个反应在 20 世纪 70 年代由 Heck 和 Mizoroki 分别独立发现。



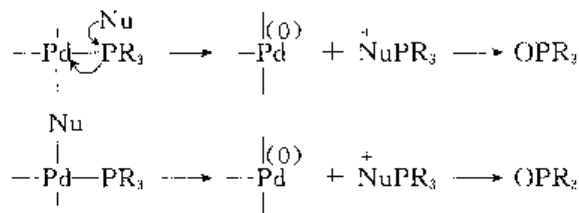
上式是一个典型的 Heck 反应^[3]。反应通常需要碱参与和在钯催化下进行。当然也有一些复杂的 Heck 反应,例如^[4]:



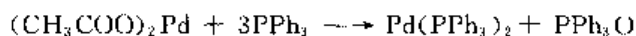
Heck 反应的机理如下所示^[4]:



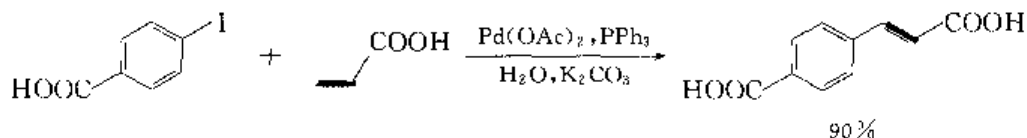
这个循环反应可分为四个阶段。首先是零价钯或二价钯的催化剂前体被活化,生成能直接催化反应的配位数少的零价钯。在 Heck 反应中,起催化作用的是二配位的零价钯活性中间体,但是由于此中间体很活泼,因此实验室常用易保存的、较为稳定的零价钯配合物 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 或二价醋酸钯和三苯基膦的混合物。若使用 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$,催化剂前体为 18 电子结构的四配位钯配合物,在反应中经过如下转化即可生成具有催化活性的二配位零价钯。



而当使用二价醋酸钯和三苯基膦的混合物时,一般认为二价钯与三苯基膦是在体系中水和醋酸根等的协同作用下生成零价钯和三苯基氧膦。值得注意的是体系中具有催化活性的二配位零价钯的浓度很低,三苯基膦的投入量为钯的 3 倍。如果加入过量的膦配体,则容易发生催化剂的聚集,即生成无催化活性的钯黑(零价钯的聚集体)。



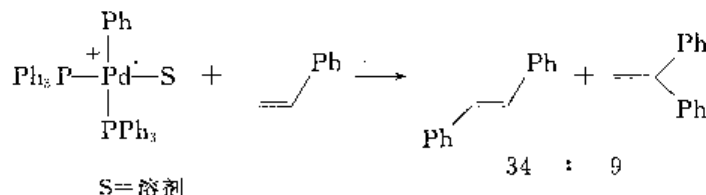
紧接着的阶段是卤代烃对新生成的零价钯进行氧化加成。这是一个协同过程,也是整个反应的决速步骤。碘代芳烃反应最快,产率也较高,而且反应条件温和,时间短^[4]。



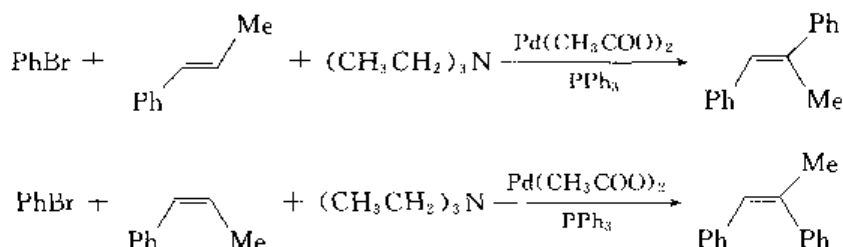
碘代、溴代以及氯代芳烃或烯烃的活性随着碳卤键的键能增加而递减,而且一般不使用氟代芳烃或烯烃进行 Heck 反应。

反应的第三阶段为烯烃的迁移插入,它决定了整个反应的区域选择性和立体选择性。一般

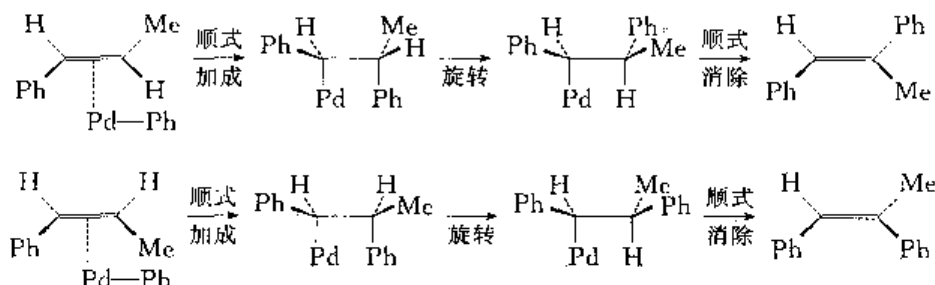
来说, 烯烃上取代基空间阻碍越大, 迁移插入的速率越慢^[4]。如



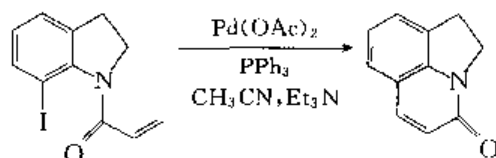
整个循环的最后一步就是钯氢消除反应, 生成取代烯烃和钯氢络合物。后者在碱如三乙胺或碳酸钾等作用下重新生成二配位的零价钯, 再次参与催化循环。在此步骤中最重要的是反应的立体化学。例如:



可以看到, 甲基苯乙烯的 *E* 型异构体和 *Z* 型异构体分别与溴苯反应时, 具有一定的立体专一性, 分别生成有苯基取代的 *E* 型及 *Z* 型的产物。其机理如下:



Heck 反应是合成带各种取代基的不饱和化合物最为有效的偶联方法之一。虽然迄今只有不到 40 年的时间, 但由于它具有适用底物广, 对许多官能团如醛基、酯基、硝基等均有良好的兼容性, 因此, 被广泛应用于制药、染料以及有机发光材料等领域中^[5]。利用分子内的 Heck 反应还可构筑稠环体系, 在天然产物全合成方面有很高的应用前景。如下面的反应就是一个很好的构筑稠环体系的经典反应:



Heck 反应的缺点是反应条件比较苛刻, 需要比较严格的无氧操作, 很多情况下对水也十分敏感。钯催化剂昂贵的价格也限制了它在工业生产上的应用。为此在改善 Heck 反应的条件方面人们做出了很多努力, 如将催化剂固载化^[6], 使用其它催化剂如无磷催化剂、铜催化剂^[7], 使用微波反应^[8], 以及水相的 Heck 反应和不对称的 Heck 反应等。随着人们对 Heck 反应研究的深

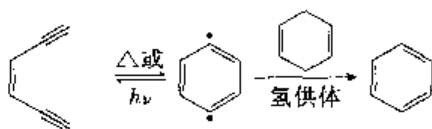
人, Heck 反应必将取得更大的发展。

参考文献

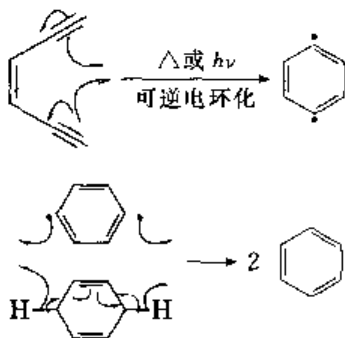
1. Heck R F, Nolley J P, Jr. *J Org Chem*, 1972, 37: 2320
2. Mizoroki T, Mori K, Ozaki A. *Bull Chem Soc Jpn*, 1971, 44: 581
3. Zhang W, Cao X-Y, Zi H, Pei J. *Org Lett*, 2004, 7: 959
4. Beletskaya I P, Cheprakov A V. *Chem Rev*, 2000, 100: 3009~3066
5. Jin S-H, Kim M-Y, Koo D-S, Kim Y-L. *Chem Mater*, 2004, 16: 3299~3307
6. 张磊, 崔元臣. *化学通报*, 2004, 67: w72
7. Calo V, Nacci A, Monopoli A, Ieva E, Cioffi N. *Org Lett*, 2005, 7: 617~620
8. Vallin K S A, Emilsson P, Larhed M, Hallberg A. *J Org Chem*, 2002, 67: 6243~6246

25.2 Bergman 环化反应

共轭的烯二炔通过分子内环化生成 1,4-苯双自由基或其类似物的一类环化反应称为 Bergman 环化反应, 这是非常典型的电环化反应^[1]。这个反应是在 1972 由 Bergman R G. 发现的。Bergman 环化反应具有以下基本反应形式:



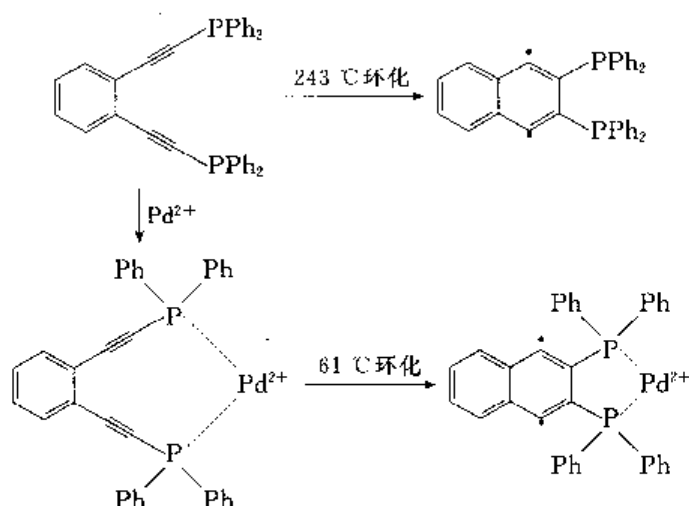
启动该反应的关键反应条件是加热或者光照。由上式可以看到, 第一步实际上是一个可逆的电环化反应, 因此如果在体系不存在氢供体的情况下, 很容易发生自由基之间的偶联反应。Bergman 环化反应机理可以如下表示:



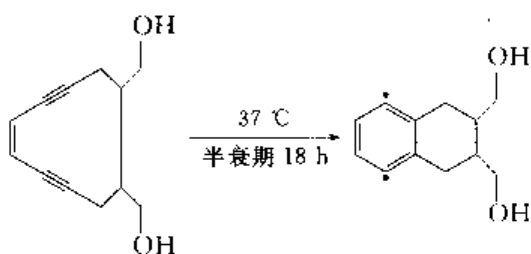
在这个反应中, 1,4-环己二烯作为氢供体使得 1,4-苯双自由基不断地获得氢从而生成苯, 苯不再可逆地回到反应底物。由于整个反应最终生成稳定的芳环体系, 因此反应是放热的。利用差热扫描分析技术(differential scanning calorimetry)跟踪环化反应的发生过程, 可以监测其放热的起始温度^[2]。

理论上所有包含共轭烯二炔结构的化合物都可能发生 Bergman 环化反应。但实际的反应

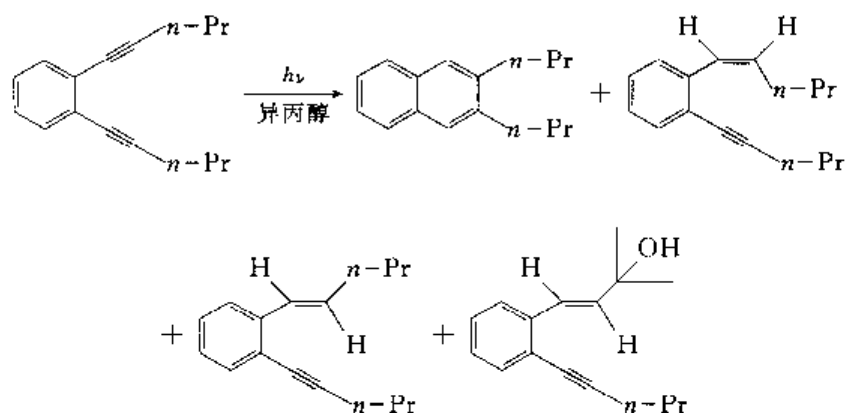
条件因两个炔基之间的距离不同而有很大的差别。1988 年 Nicolaou K C 提出了间距理论 (distance theory)。该理论指出两个炔外端碳原子的距离 (称为 cd 距离) 在 $3.20 \sim 3.31 \text{ \AA}$ 之间时, 反应才会在室温下进行^[3]。例如 1,2-二(二苯基膦基乙炔基)苯在 243°C 时才能发生 Bergman 环化反应, 但是, 当在反应底物与 Pd^{2+} 配位后, 减少了 cd 距离, 此反应可在较低的温度下 (61°C) 发生。



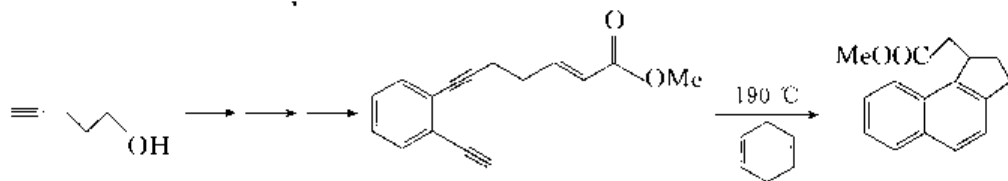
这是因为当金属钯二价离子与磷原子上的孤对电子配位后, 空间上将两个炔碳原子距离拉近, 使得环化所需活化能降低, 反应温度由 243°C 降低到 61°C 。根据间距理论, 我们也很容易推测到环状的共轭烯二炔发生环化反应比非环的烯二炔容易。例如:



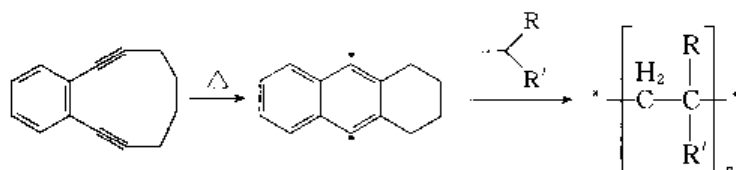
如果炔烃的取代基为丙基, 则还会观察到三键被还原的产物出现, 这说明反应与三键上的取代基有一定的关系:



Bergman 反应的应用非常广泛, 由于这类双自由基中间体能快速夺取反应体系中氢供体中的氢, 然后形成稳定的芳环, 促使反应平衡向正反应方向进行, 因此在构筑芳环体系、诱导烯烃的聚合以及药物化学等领域都有一定的应用价值。例如, 可以构筑比较复杂的芳环^[4]:



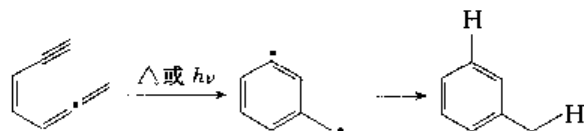
此反应的中间体 1,4-双自由基可以作为引发剂诱导烯烃聚合反应, 其对甲基丙烯酸丁酯的诱导聚合产率可以达到 93%, 并可以得到相对分子质量较高的聚合物^[5]。例如:



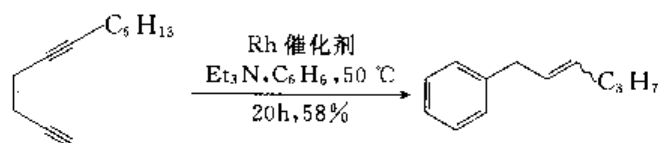
同时也由于反应体系生成的 1,4-双自由基中间体具有很高的活性, 对 DNA 链的结构有破坏作用, 可以使癌细胞内 DNA 的结构发生断裂, 因此 Bergman 反应在抗癌药物研究领域也得到了广泛应用^[6]。

25.3 Myers-Saito 环化反应

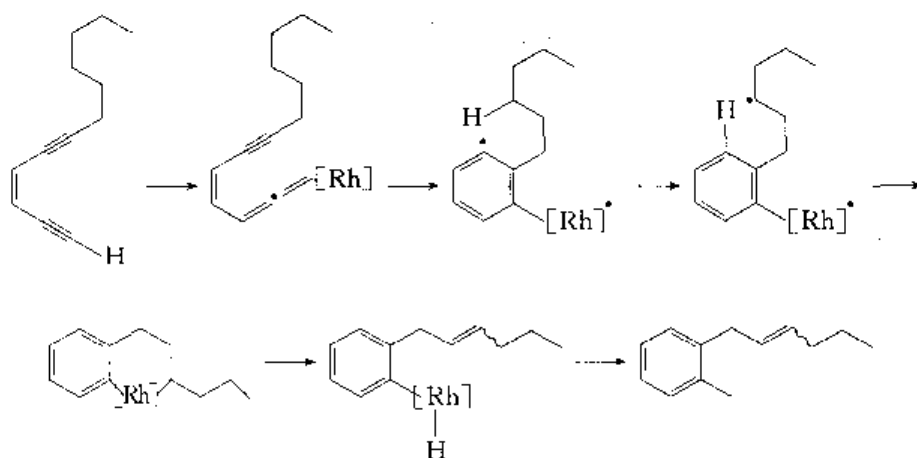
这是一类与 Bergman 反应极其类似的环化反应^[7]。与 Bergman 反应不同的是此类反应的底物为烯炔-丙二烯型的化合物:



此类反应比 Bergman 反应容易发生, 即使是非环的底物也有很高的活性, 而且可以利用有机金属化合物参与, 顺利实现这两种反应之间的转化:



这个反应利用金属铬化合物产生一个类烯炔-丙二烯型的铬卡宾化合物, 从而实现了 Bergman 反应到 Myers-Saito 反应的转化, 使得反应条件变得温和。其机理如下:



这是一个有机金属铑的催化过程,铑化合物并没有被消耗掉,但始终参与了整个反应^[8]。

Myers-Saito 反应和 Bergman 反应一样,在许多方面都有很好的应用,但反应底物范围过小限制了它们的发展。目前人们在改善其普适性及反应条件方面始终进行着很多努力。

参考文献

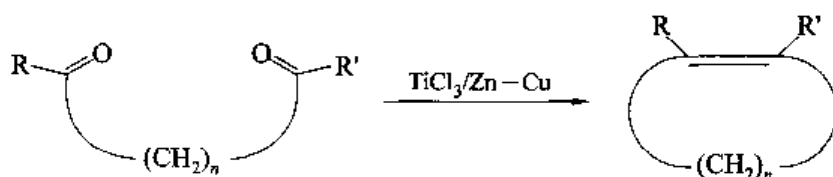
1. Jones R G, Bergman R G. J Am Chem Soc, 1972, 94, 660
2. Elias H-G. Macromolekule, 1990, Vol 1; p 817
3. Nicolaou K C, Zuccarello G, Oogawa Y, Schweiger E J, Kumazawa T. J Am Chem Soc, 1988, 110, 4866
4. Schmitt E W, Huffman J C, Zaleski J M. Chem Commun, 2001, 167
5. Rule J D, Wilson S R, Moore J S. J Am Chem Soc, 2003, 125, 12992~12993
6. Nicolaou K C, Winssinger N. J Chem Educ, 1998, 75, 1225
7. Basak A, Mandal S, Bag S S. Chem. Rev, 2003, 103, 4077~4094
8. Manabe T, Yanagi S, Ohe K, Uemura S. Organometallics, 1998, 17, 2942

25.4 McMurry 反应

醛或酮在低价钛作用下发生分子内或双分子间的还原二聚形成烯烃的反应称为 McMurry 反应^[1]。例如:



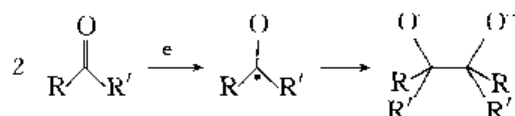
分子内的 McMurry 反应不太受环大小的影响,在很稀的浓度中可以高产率地得到大环烯烃。此反应很容易制备从 3 元环到 20 元环之间的大小不等的环状化合物。



反应中的低价钛可由 TiCl_3 经 LiAlH_4 还原得到,或用 TiCl_4/Zn 反应制备。将醛、酮高产率地双分子还原成烯烃化合物是钛独有的能力,其它的金属如 $\text{Al}, \text{Cr}, \text{Mn}, \text{Ni}, \text{Zn}$ 等催化此反应时仅有少量的脱氧产物生成。原始的低价钛试剂是由 TiCl_3 和 LiAlH_4 按物质的量的 2:1 投料还原得到的。目前使用最多的是 TiCl_3/Li , $\text{TiCl}_3/\text{Zn}-\text{Cu}$ 体系以及 $\text{TiCl}_4/\text{Zn}/\text{吡啶}$ 体系^[2]。实验过程表明反应的活性物种应该是 $\text{Ti}(0)$ 。

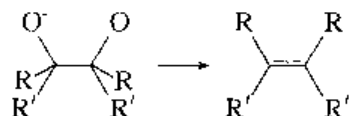
McMurry 反应主要经过以下两个阶段:

第一阶段:原料醛或酮还原二聚形成碳碳键;

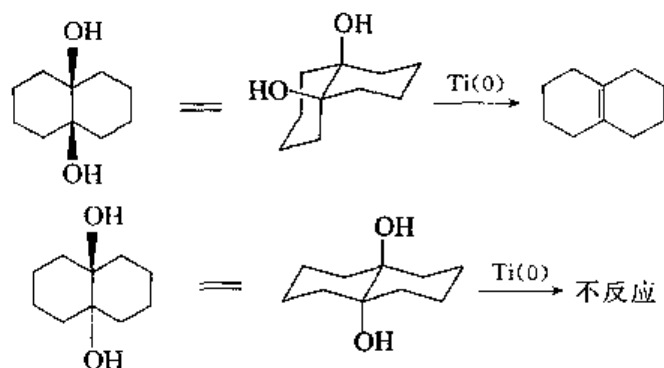


这是生成频哪醇的简单反应,但不是低价钛独有的反应。将反应温度控制在零度而不是在回流的条件下,可以得到中间产物双醇负离子。

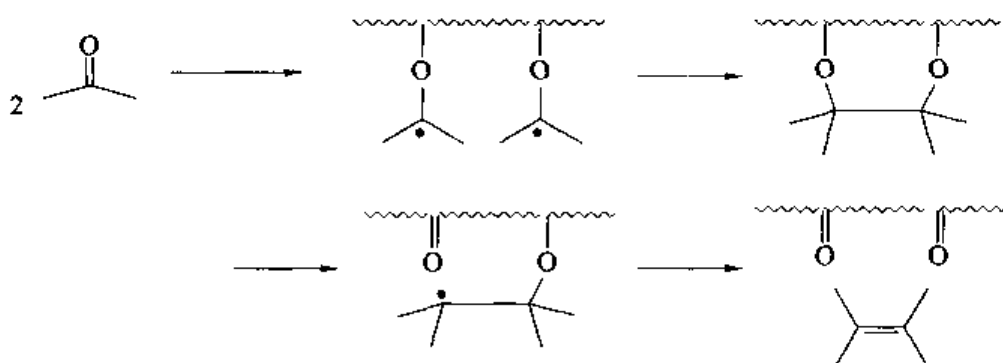
第二阶段:中间产物双醇负离子脱氧成烯



生成烯烃的过程更接近于一个协同过程^[3]。在人们研究和拓展 McMurry 反应的初期,对其具体的机理并不是很明确,而且这个反应只能在低价钛的作用下才能进行,而其它金属并不能使这个反应顺利进行。研究表明在这种反应条件下两个 $\text{C}-\text{O}$ 键不是同时断裂的,所以反应的结果会得到顺式和反式烯烃的混合物。进一步研究表明顺式 9,10-十氢合萘二醇能很顺利地反应生成相应的烯烃,而反式 9,10-十氢合萘二醇则没有变化。这是因为顺式 9,10-十氢合萘二醇的两个氧相互之间的距离比较近,很容易顺利地同时接近钛表面。而反式 9,10-十氢合萘二醇由于空阻的原因使得两个氧很难同时接近钛的表面,因此不能发生此反应。

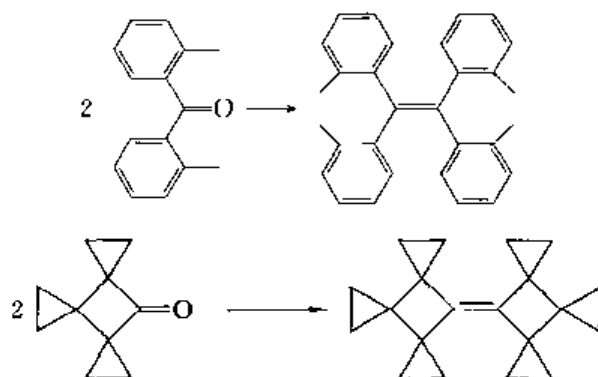


因此,McMurry 反应比较合理的反应机理是:零价钛诱导两分子羰基偶联生成频哪醇类中间体,然后频哪醇附着在零价钛颗粒的表面发生脱氧,随之伴随着 $\text{C}-\text{O}$ 键的断裂,形成烯烃和 TiO_2 。在反应过程中,两个氧必须同时接近零价钛的表面,但不一定是同一个零价钛的表面,如下所示:

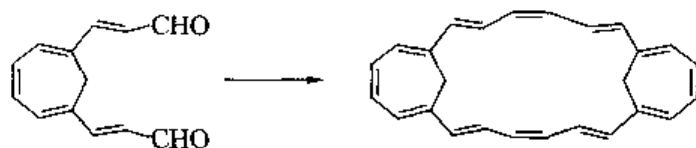


由于零价钛的强还原性, McMurry 反应并不是对所有含羰基的化合物都适用。McMurry 反应中相关的官能团可分为以下三类: ① 可兼容的基团, 如缩醛、醇、烯烃、胺、醚以及卤化物等。这几类官能团在羰基偶联过程中都得以保留。② 半兼容性的基团, 如炔烃、酰胺、羧酸以及酯。这类基团和低价钛可以缓慢地发生反应, 根据实验条件的不同可以不同程度被保留下来。③ 不能兼容性的基团, 如烯丙基和苄基醇等。这类基团由于和低价钛可以发生还原反应, 所以不能用于羰基偶联反应。

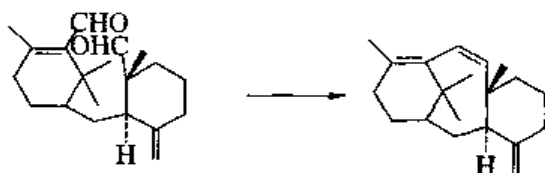
McMurry 羰基偶联反应早期应用于有环张力的烯烃的合成。形成稳定性很高的钛氧键的热力学驱动力使得此反应可以合成有较大空阻或环张力的烯烃。下面给出两个著名的通过此方法合成的分子^[4]。



McMurry 羰基偶联反应也逐渐被用于合成一些具有中等和较大环张力的分子^[5]。例如:



在天然产物的合成过程中通过分子内的 McMurry 羰基偶联反应成环, 高效地合成环大小不同的分子^[6]。例如:



总之,McMurry 羰基偶联反应到目前为止已经有 30 多年的历史,已经逐渐发展成为一种很高效的形成碳碳双键的方法。McMurry 反应不仅用于以上提到的有张力的结构特殊化合物以及天然产物的合成,而且又可以发生分子间的和分子内的成环反应。但是,McMurry 羰基偶联反应的最大缺点是基团的兼容性较差,无法容忍一些易被还原的反应基团。因此优化 McMurry 反应条件是目前研究的方向之一。

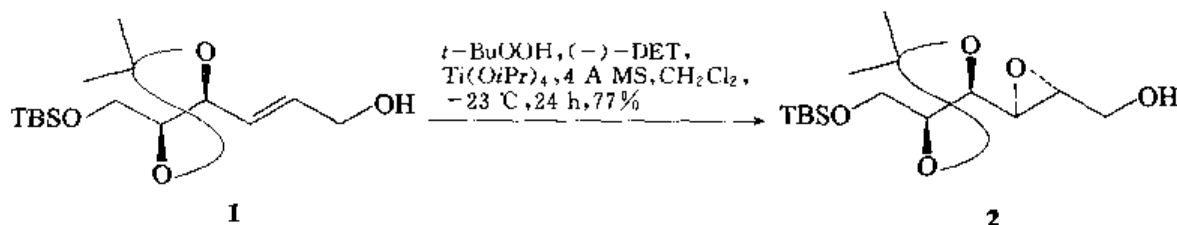
参考文献

1. McMurry J E, Fleming M P. *J Am Chem Soc*, 1974, 96: 4708~4709
2. Lenoir D. *Synthesis*, 1977, 553
3. McMurry J E, Fleming M P, Kess K, Krepski L R. *J Org Chem*, 1978, 43: 3233~3266
4. Dams R, Malinowski M, Westdorp I, Geise H J. *J Org Chem*, 1982, 47: 248~259
5. (a) Willem R, Pepermans H, Hallenga K, Gielen M, Dams R, Geise H. *J Org Chem*, 1983, 48: 1890~1898
(b) Wenck H, de Meijere A, Gerson F, Gleiter R. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1986, 25: 335~336
6. Yamamoto K, Kuroda S, Shibutani M, Yoneyama Y, Ojima J, Fujita S, Ejiri E, Yanigihara K. *J Chem Soc, Perkin Trans*, 1988, 395~400

25.5 Sharpless 环氧化反应、双羟基化反应和不对称氨基羟基化反应

25.5.1 Sharpless 环氧化反应

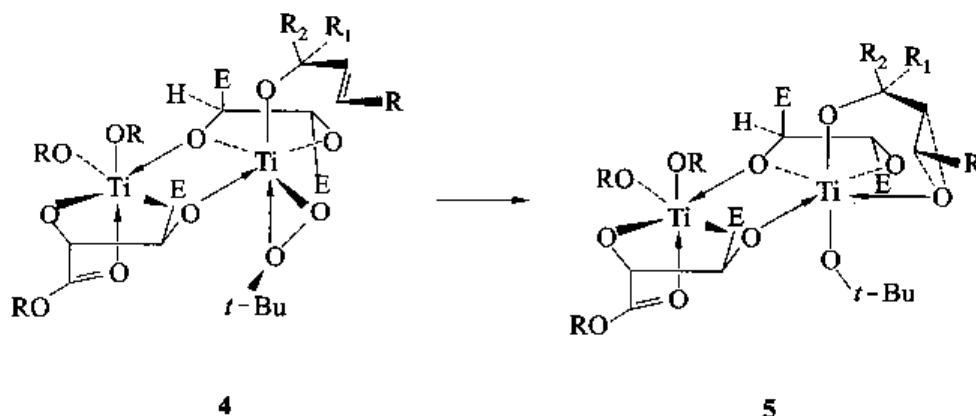
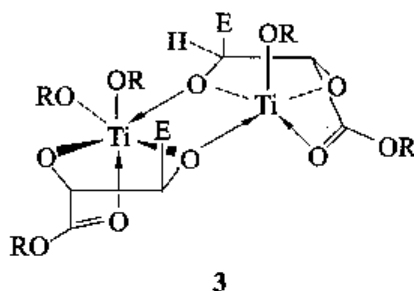
1980 年,Sharpless 等发现在催化剂手性钛络合物的作用下,过氧叔丁醇可以将烯丙醇不对称环氧化,生成不对称环氧化物。这种烯丙醇型的双键不对称环氧化反应后来就被称为 Sharpless 环氧化反应^[1]。Sharpless 环氧化反应是现代有机合成化学中最具开创性的反应之一。此反应是一个高效的试剂控制的反应,可以得到 ee 值很高的环氧乙烷衍生物。如果反应保持绝对干燥,只需催化量的二烷基酒石酸钛(IV)的络合物就已足够了。



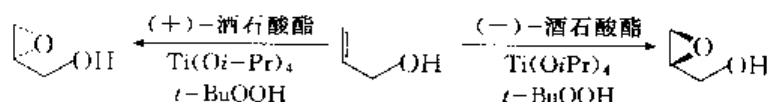
从被保护的酒石酸二甲酯转化而来的烯丙醇衍生物 1,在有 D-(一)-酒石酸二乙酯(DET)参与的 Sharpless 不对称环氧化条件下,反应专一性地生成反式的环氧化物 2,产率为 77%。而 1 在 0 °C 利用间氯过苯甲酸进行的环氧化反应则生成了顺/反非对映异构体比为 65:35 的混合物。

Sharpless 及其合作者研究了 this 氧化反应的机理,认为反应具有以下特征:底物上游离羟

基的参与对反应的选择性是必需的。当 $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ 和酒石酸酯的比例为 1:1 时,对映选择性达到最佳结果。将试剂 $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ 和酒石酸酯混合,形成二聚体。通过对紧密相关的络合物二(二苄基酒石酰胺)二烷氧基钛的 IR、NMR 和 X 射线的研究发现:在没有底物和氧化剂存在时,二聚体具有如下 3 的结构。加入底物和氧化剂后,未络合的两个异丙氧基配体被烯丙氧基和叔丁基过氧基取代形成如 4 的结构。反应之前,络合在金属上处于手性环境中的反应物就组装成相应的环氧化物 5。

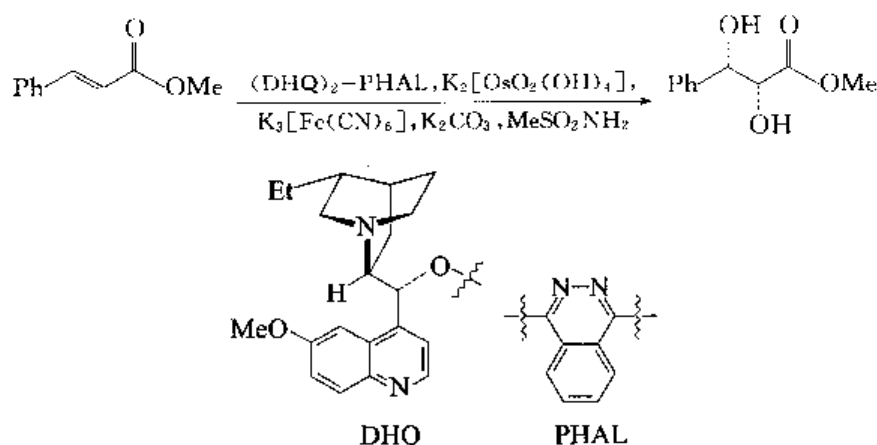


因而,反应具有很高的可预测性。例如在下列的反应中,使用(一)-酒石酸二乙酯或者(一)-酒石酸二异丙酯作配体时,环氧化在烯烃的一侧发生,而当使用(+) -酒石酸酯时,环氧化在烯烃的另一侧发生。其结果如下所示:



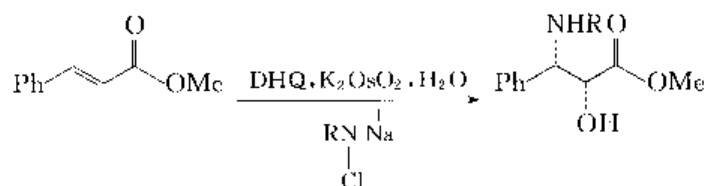
25.5.2 Sharpless 烯烃不对称双羟基化反应

Sharpless 等在 1987 年发现的金鸡纳碱衍生物催化的烯烃不对称双羟基化反应 (asymmetric aminohydroxylation) 同样也是现代有机合成化学中最重要的反应之一。经 Sharpless 及其他研究小组的努力,使这一反应不断完善。在典型的反应中,以 0.002 mol OsO_4 [或 $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_2$] 和 0.01 mol 各种金鸡纳碱衍生物做催化剂,以计量的 $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ 做氧化剂,大多数烯烃都能高产率、高 ee 值地转化成光学活性邻二醇,且反应条件极为温和,无需低温、无水、无氧等条件^[2]。由于光学活性邻二醇极易经过官能团转变形成其它光学活性产物,使这一反应成为应用前景最为广泛的催化不对称反应之一。



25.5.3 Sharpless 烯烃不对称氨羟基化反应

Sharpless 等人在烯烃的催化不对称双羟基化反应基础上,开始研究烯烃的催化不对称氨羟基化反应。经过很长时间的研 究,他们才在烯烃的不对称氨羟基化反应方面取得突破。他们对原来的催化氨羟基化反应条件作了一些改进,使在手性配体存在下的催化不对称氨羟基化反应达到了较理想的反应速率。此方法采用的手性配体为 $(\text{DHQD})_2\text{-PHAL}$ 或 $(\text{DHQD})_2\text{-PHAL}$,并利用了 20 世纪 70 年代发现的烯烃氨羟基化反应条件^[3]。



在烯烃的催化不对称氨羟基化反应中,手性配体 $(\text{DHQD})_2\text{-PHAL}$ 或 $(\text{DHQ})_2\text{-PHAL}$ 除了有不对称诱导作用外,最显著的作用是对区域选择性的影响。在未加配体的烯烃氨羟基化反应中,肉桂酸甲酯产生的 C-3 磺酰胺异构体与其 C-2 位置异构体的比例为 2:1,而在加入手性配体 $(\text{DHQ})_2\text{-PHAL}$ 或 $(\text{DHQ})_2\text{-PHAL}$ 后,这一比例 $\geq 5:1$,对于巴豆酸乙酯的反应也有相似的作用,并且手性配体的加入还能抑制邻二醇副产物的形成。

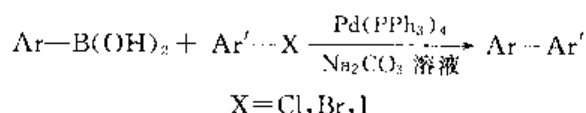
这三个反应目前已被广泛地应用于药物、天然产物的不对称合成。由于 Sharpless 在手性催化氧化研究领域所取得的成就,他和美国科学家 William S Knowles、日本科学家 Ryoji Noyori 共同获得了 2001 年诺贝尔化学奖。据瑞典皇家科学院评价说,这三位获奖者为合成具有新特性的分子和物质开创了一个全新的研究领域。现在,在抗生素、消炎药和心脏病药物中的许多药物,都应用了他们的研究成果。

参考文献

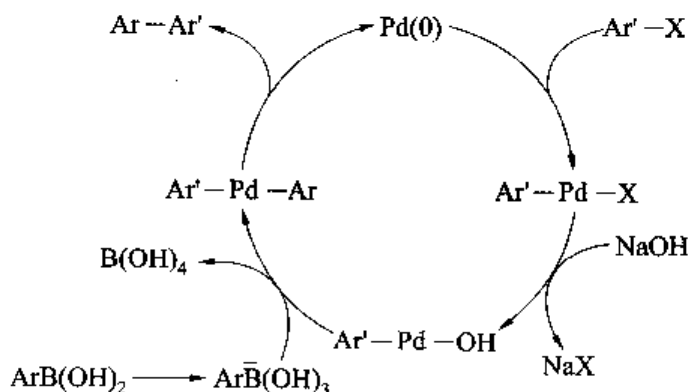
- (a) Noyori R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*. New York, Wiley, 1994
(b) Katsuki T, Sharpless K B. *J Am Chem Soc*, 1980, 102, 5974~5976
- Kolb H C, van Nieuwenhze M S, Sharpless K B. *Chem Rev*, 1994, 94, 2483~2542
- Li G G, Chang H T, Sharpless K B. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1996, 35, 451~454

25.6 Suzuki-Miyaura 反应

在 Pd 配合物催化剂的作用下芳基或烯基硼酸或硼酸酯和氯、溴或碘代芳烃或烯烃的交叉偶联反应称为 Suzuki-Miyaura 反应。这个反应是由 Akira Suzuki 教授于 1981 年首先报道的^[1]。此芳基偶联反应的基本反应类型可以表示为：

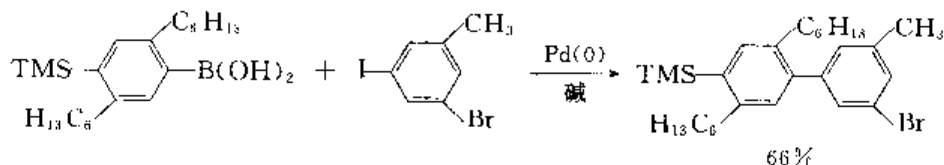


通常大家都认为这个反应的催化循环过程经历了氧化加成、芳基阴离子向金属中心迁移和还原消除三个阶段：

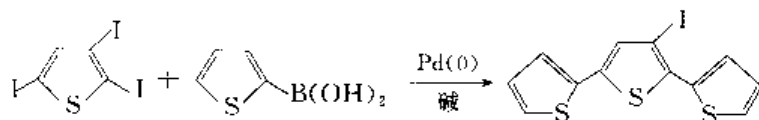


首先, 卤代芳烃与 Pd(0) 氧化加成后, 与 1 mol 的碱生成有机钯氢氧化物中间物种, 取代了键极性较弱的钯卤键, 这种含有强极性 Pd—OH 的中间体具有非常强的亲电性; 同时另 1 mol 的碱与芳基硼酸生成四价硼酸盐中间物种, 具有非常强的富电性, 有利于向 Pd 金属中心迁移。利用这两方面的协同作用从而形成有机钯配合物 Ar—Pd—Ar', 再经历还原消除生成芳基偶联的产物。实际上, 此反应机理与前面讲过的 Heck 反应的机理近似, 只是键的作用有所不同而已。

Suzuki 反应对于官能团的耐受性非常好, 可以带着多种官能团进行反应, 比如: —CHO, —COCH₃, —COOC₂H₅, —OCH₃, —CN, —NO₂, —F 等。在 Suzuki 反应中, 卤代物的活性顺序为 I > Br > Cl, 因此在多卤代化物中就存在着明显的化学选择性:

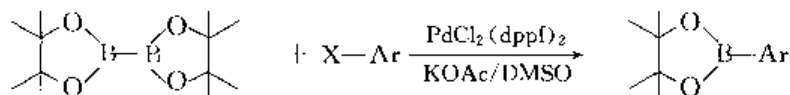


同时, 如果芳环上有多个位置同时被同种卤素原子取代, Suzuki 反应也有一定的区域选择性:



此外三氯甲基磺酸酯、重氮盐、碘鎓盐或者芳基铊盐和芳基硼酸也可以进行此类反应。

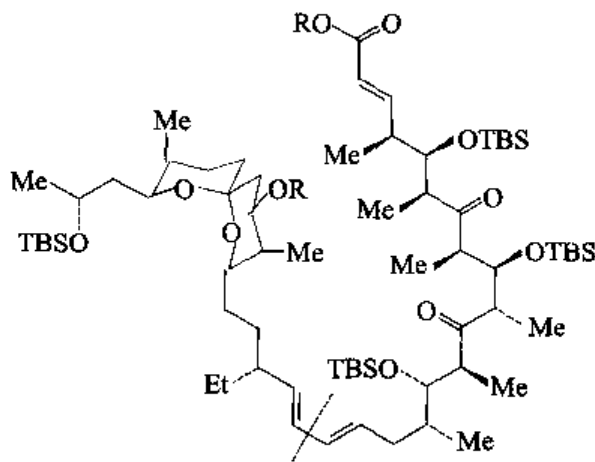
Suzuki 反应的关键原料为各种芳基的硼酸,常见的芳基硼酸大多是商业化的产品,而且这些化合物在空气中比较稳定,对潮气不敏感,可以长期储存。芳基硼酸的合成通常采用芳基锂或者格氏试剂与烷基硼酸酯反应制备。制备芳基硼酸最简单的方法就是使用双硼试剂,可以在非常温和的条件下高产率地得到芳基硼酸^[2]。



Suzuki 反应中广泛使用的催化剂是 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 。其它的配体还有: AsPh_3 , $n\text{-Bu}_3\text{P}$, $(\text{MeO})_3\text{P}$, 以及一些双齿配体 $\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{PPh}_2$ (dpppe), $\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_3\text{PPh}_2$ (dpppp) 等。

Suzuki 反应中碱的选择性也非常多, Na_2CO_3 是最常用的碱试剂。在无水的条件下也可以使用 Ti_2CO_3 或者 K_3PO_4 , 研究发现碱对于反应的催化活性一般为: $\text{Cs}_2\text{CO}_3 > \text{K}_2\text{CO}_3 > \text{Na}_2\text{CO}_3 > \text{Li}_2\text{CO}_3$ 。同时由于氟离子 (F^-) 对硼有很强的亲核性, 与芳基硼酸形成芳基氟硼酸盐阴离子, 易于实现阴离子向金属中心的迁移。因此, 加入 Bu_4NF , CsF , KF 可以加快反应速率甚至可以代替反应中使用的碱。

该反应具有反应条件温和、可兼容的官能团多、产率高和芳基硼酸经济易得且易于保存等优点。所以近些年来, Suzuki 反应在有机及高分子合成领域有着极其广泛的应用。正是 Suzuki 反应的高产率, 强的底物适应性和官能团容忍性使得其在有机天然产物全合成、有机材料、高分子材料方面有着非常广阔的应用。Nicolaou 教授成功利用 Suzuki 反应构筑了天然产物大环内酯类抗生素 Rutamycin B 的骨架^[3]。在下图中虚线所示的这根碳碳键就是通过由 Suzuki 偶联反应构建的。



Suzuki 反应在高性能工程材料、导电高分子、非线性光电材料方面具有广泛的用途^[4]。20 世纪 90 年代初期兴起的利用 Suzuki 反应在固相条件下进行组合化学的研究更加拓展了 Suzuki 反应的应用范围。总的来说 Suzuki 反应不仅在科研方面有着广阔的研究潜力, 在工业生产方面也有着巨大的发展前途, 人们还在不停地探索更加温和更加经济的工业化的 Suzuki 反应。

参考文献

1. Miyaura N, Yanagi T, Suzuki A. *Synth. Commun.*, 1981, 1, 513
2. Ishiyama T, Murata M, Miyaura N. *J. Org. Chem.*, 1995, 60, 7508~7510
3. (a) Nicolaou K C, Ramphal J Y, Palazon J M, Spanevello R A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1989, 28, 587

(b) Nicolaou K C, Ramphal J Y, Abe Y. *Synthesis*, 1989, 898

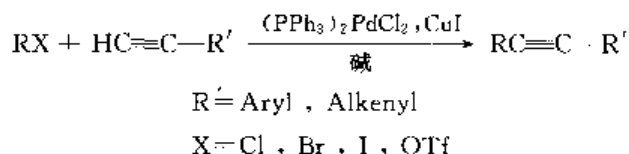
(c) Nicolaou K C. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1991, 30:1100

4. (a) Pei J, Wang J -L, Cao X-Y, Zhou X-H, Zhang W-B. *J Am Chem Soc*, 2003, 125:9944

(b) Zhou X-H, Yan J-C, Pei J. *Macromolecules*, 2004, 37:7078

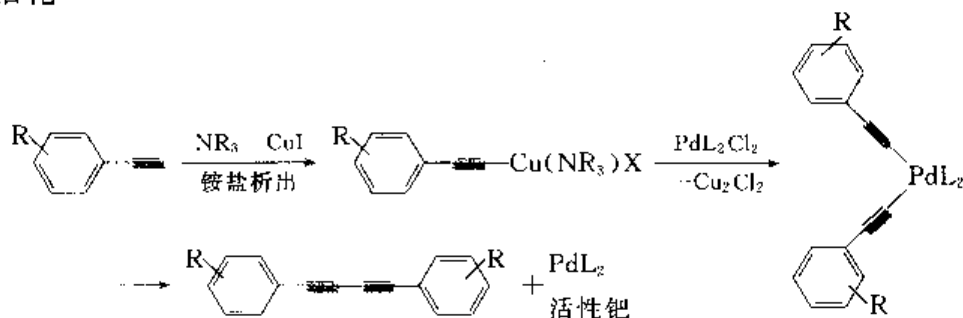
25.7 Sonogashira 反应

Sonogashira 反应是一类在 Pd-Cu 联合催化下, 芳香卤代烃或卤代烯烃与端炔的偶联反应, 其实质是 sp^2 碳与 sp 碳的连接。该反应最早由 Sonogashira 和 Hagihara 在 1975 年发现^[1]。



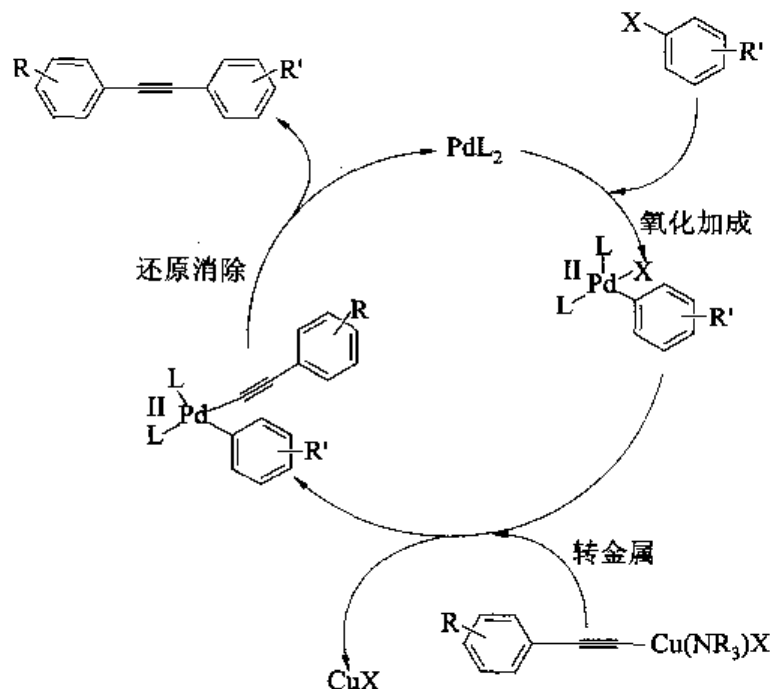
这是一个标准 Sonogashira 反应的通式。Sonogashira 偶联反应基本的反应机理如下:

1. 钯的活化



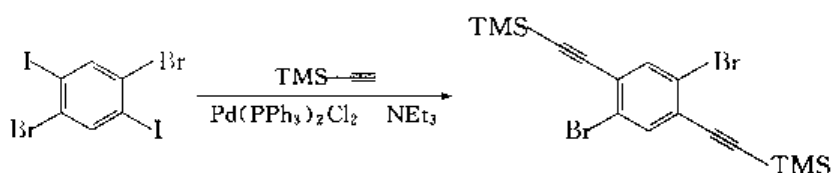
此过程中稳定的二价钯被端炔还原为带两个配体的活性零价钯, 进入下一个反应循环^[2]。

2. 催化循环



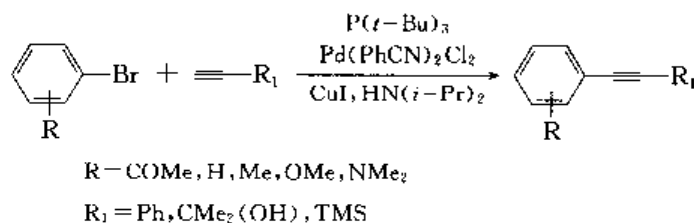
在催化循环中活性的零价钯首先和卤代烃发生氧化加成反应,钯插入碳卤键,将其活化。然后这个活性中间体与炔的铜配合物发生转金属作用,卤化亚铜离去,生成由钯原子连接 sp^2 碳与 sp 碳的中间体。该步反应被认为是整个反应的启动步骤。当转金属化结束后生成的亚铜再次与炔结合,并生成不溶的四级铵盐,体系随即变混浊,此时可以认为反应开始进行^[2]。随后发生还原消除,生成产物,释放出的活性零价钯再次进入循环,催化反应。

碳卤键插入的难易是反应条件温和与否和产率高低决定因素^[2]。碳卤键的反应活性为碘代或溴代烯烃 > 碘代芳烃 > 氯代烯烃 >> 溴代芳烃^[4]。多数碘代芳烃大都在室温和加入极少量催化剂(0.001~0.003 mol)的条件下,几乎能定量地与各种端炔反应。而溴代芳烃反应时,则往往要加入更多的催化剂(0.01~0.05 mol)和较高的温度。同时反应时间也有较大差异,后者往往需要比前者更长的时间。例如,下面的反应如在室温下进行,其区域选择性为

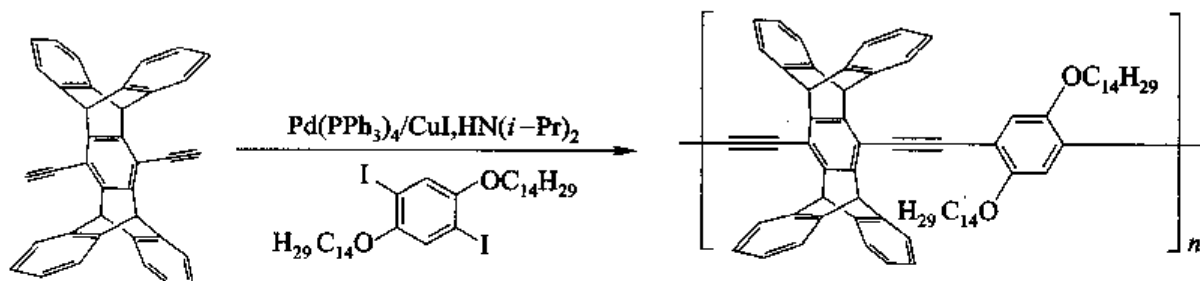


如果溴代芳烃的邻、对位存在较强的吸电子基团,如羰基等^[4],可以有效地降低碳溴键电子云密度,有利于钯插入,从而起到活化的作用。

稳定性好、易制备的 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 是比较常用的催化剂^[2]。但对于不活泼的溴代物其效率却并不尽如人意,反应往往需要在 $80^\circ C$ 左右进行十几个小时,同时还有大量的炔炔偶联副产物生成,造成原料浪费和分离的困难。因此,一些电子云密度很高的膦配体如三叔丁基膦等代替三苯基膦提高零价钯活性^[3],在很大程度上改善了反应的结果。



由于 Sonogashira 反应具有条件温和,适用范围广泛,基团兼容性强以及产率高等优点,使得该反应已经成为当代有机合成中进行芳-炔偶联最为常用的方法之一,在天然产物的合成、共轭有机分子的合成以及小分子中引入炔键等方面都有广泛的应用。下面是一个通过两个位点的 Sonogashira 反应,进行相对分子质量较高的聚合物合成的例子:



由于 Sonogashira 反应在各个合成领域均有十分重要的地位,因此对该反应的深入研究一

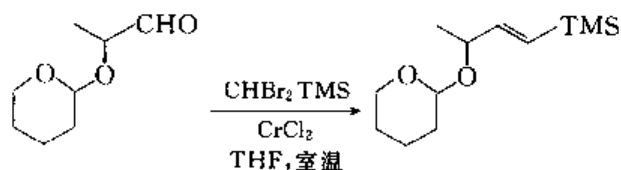
直在不断进行当中,其主要的研究方向有改善反应条件,减少炔的自身偶联;发展新方法以提高该反应对氯代物的效率等。通过不断深入研究和改进,该反应将会有更广阔的应用前景。

参考文献

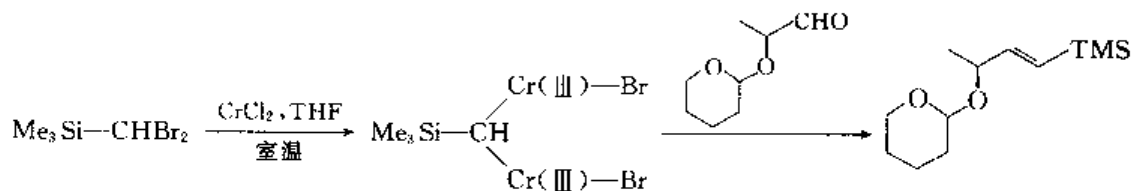
1. Sonogashira K J. *Organomet Chem*, 2002, 653: 46~49
2. Uwe H, Bunz F. *Chem Rev*, 2000, 100: 1605~1644
3. Hundtmark T, Littke A F, Buchwald S L. *Org Lett*, 2000, 2: 1729
4. Thorand S, Kraus N. *J Org Chem*, 1998, 63: 8551

25.8 Takai 反应

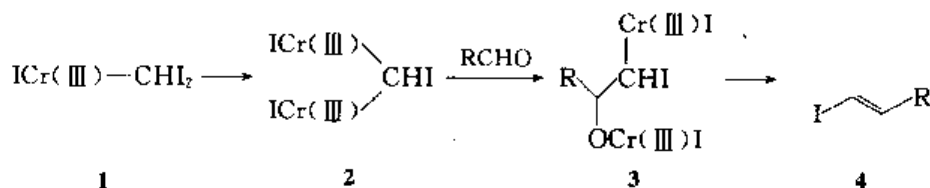
醛与偕二卤化物在二价铬的催化下形成碳碳双键的反应称为 Takai 反应^[1]。反应的结果是在原有的醛基碳上又延长一个碳原子,这也可以看作是铬参与的 Wittig 反应。其具体的反应式如下:



通常认为在二氯化铬的作用下,偕二卤化物二溴三甲基硅基甲烷转化成二铬配合物,再和醛反应生成目标产物。



此反应可应用于制备各种卤代的烯烃。如用碘仿反应时即可制备碘代烯烃。首先两分子的氯化铬对碘仿进行氧化加成,经过中间体 1 生成 2。然后碳双负离子加成到醛上生成中间体 3。中间体 3 随之失去氧和两个铬原子,形成双键。



整个过程可能是一个协同反应。从机理来看,很显然一般会得到烯基碘化物的 E/Z 混合物。在这个反应中 E/Z 的比例是 4:1。

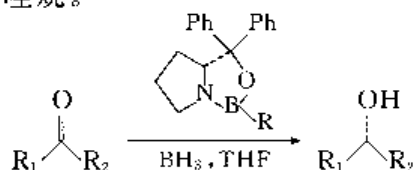
Takai 反应的 E/Z 选择性通常会高于 90:10,有时甚至会达到 99:1。因此,这种方法非常适合从醛和偕二卤化物制备反式双键。

参考文献

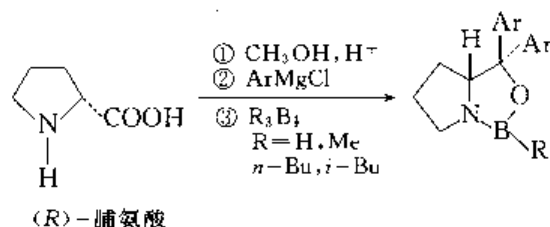
1. (a) Takai K, Nitta K, Utimoto K. J Am Chem Soc, 1986, 108, 7408
 (b) Takai K, Kataoka Y, Okazoe T, Utimoto K. Tetrahedron Lett, 1987, 28, 1443
 (c) Okazoe T, Takai K, Utimoto K. J Am Chem Soc, 1987, 109, 951

25.9 Corey-Bakshi-Shibata 反应或 Corey-Bakshi-Shibata 体系

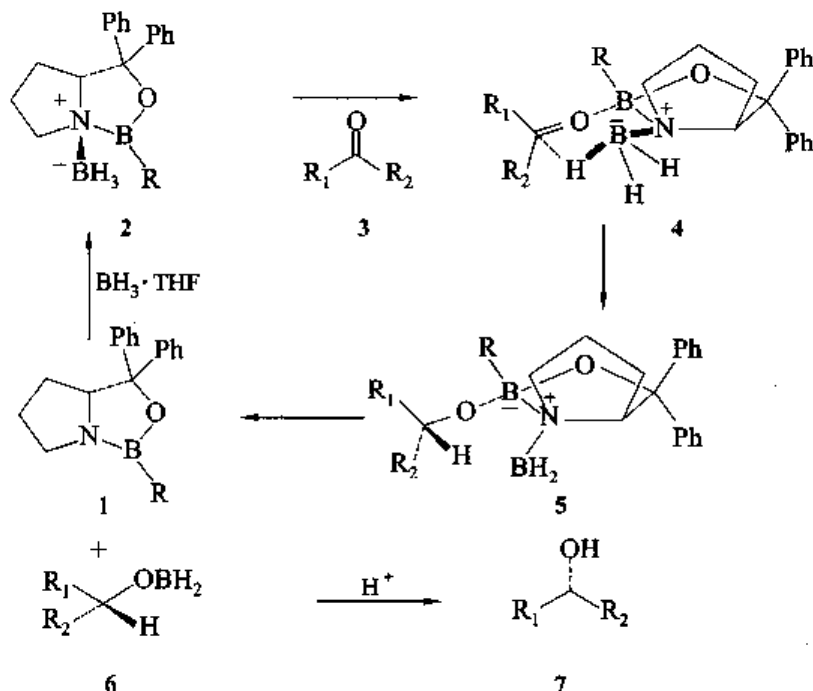
在不对称配体手性硼杂噁唑烷的作用下,酮羰基被硼氢化还原高立体选择性地生成手性醇的反应称为 Corey-Bakshi-Shibata 反应^[1]。Corey 等发展的酮羰基催化不对称还原方法依赖于如下式所示的一个手性硼杂噁唑烷。



以(*R*)或(*S*)-脯氨酸为原料可顺利制得此类硼杂噁唑烷:



由于此类手性配体催化活性的模式和高效性,从而被称为“化学酶”或者“分子机器人”。还原反应的机理如下:



化合物 **1** 和乙硼烷(或邻苯二酚硼烷)形成具有催化活性的 Lewis 酸-碱络合物 **2**。在这个过程中,硼烷中亲电的硼原子与 **2** 的亲核氮原子成键。硼烷和氮原子的强配位作用和由此产生的高催化活性可以通过 5/5 环系的环张力最小化来解释。后者是双键对 B—N 键的贡献引起的。接着 **3** 中的酮羰基氧原子与 **2** 的硼原子成键,使反应中心在结构 **4** 中紧密排列。潜手性羰基化合物 **3** 自我排列使空间相互作用最小,即在 **4** 中最小的取代基(R_2)指向硼原子烷基的方向,最大取代基(R_1)指向相反的方向。随后一个氢负离子通过一个六元环状过渡态发生转移,高立体选择性地生成 **5**。**5** 在消除化合物 **6** 后重新形成双环体系 **1**。**1** 再和硼烷反应生成相应的加成物 **2** 完成催化循环。**6** 水解生成手性醇 **7**。

硼原子上有烷基取代的硼杂噁唑烷由于其稳定性和易于制备等特点优于硼原子上有氢取代的体系。反应通常是在室温下向催化剂 **1**(约 0.01~0.1 mol)和硼烷的 THF 溶液中加入酮来进行的。这个反应要取得高的对映选择性取决于两个取代基 R_1 和 R_2 具有足够的空间差异。值得注意的是反应温度对促进对映选择性的提高至关重要,最优化的反应温度在 30~50 °C。这个现象可以通过结构 **1** 存在的单体/二聚体平衡加以解释。

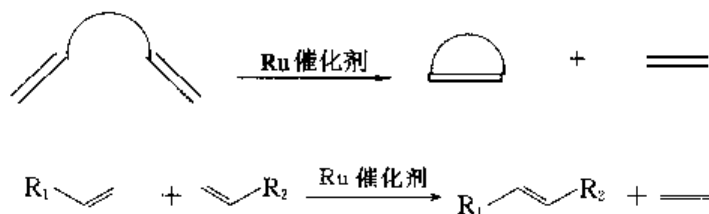
此反应具有对映选择性高、不对称配体可以回收重复使用和反应简便实用等优点。因此被广泛地应用于手性醇和天然产物的全合成中。

参考文献

1. (a) Corey E J, Bakishi R K, Sibata S. *J Am Chem Soc*, 1987, 109, 5551
- (b) Wallbaum S, Martens J. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1992, 3, 1475
- (c) Corey E J. *Chem Soc Rev*, 1988, 17, 111
- (d) Corey E J, Gavai A V. *Tetrahedron Lett*, 1988, 29, 3201
- (e) Corey E J, Jardine, P D S, Mohri T. *Tetrahedron Lett*, 1988, 29, 6409

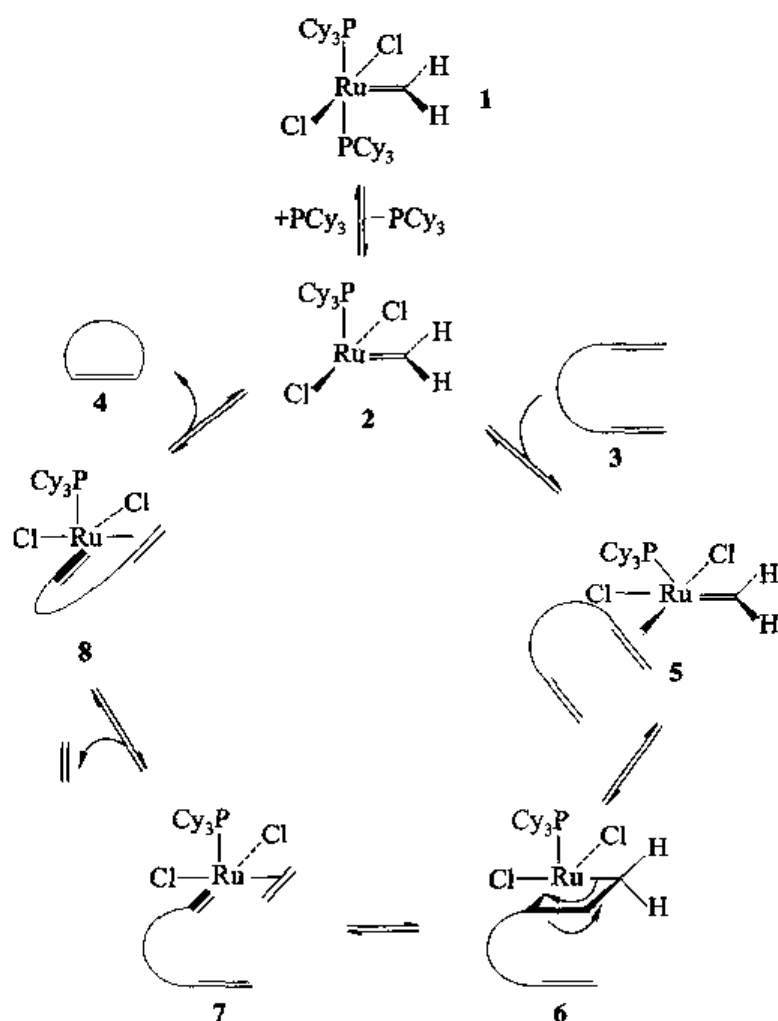
25. 10 烯烃复分解反应

一分子烯烃与另一分子烯烃在催化剂的作用下生成一分子新的烯烃和乙烯的反应称为烯烃复分解反应(Olefin Metathesis)^[1]。烯烃复分解反应既可以是分子内的,也可以是分子间的:



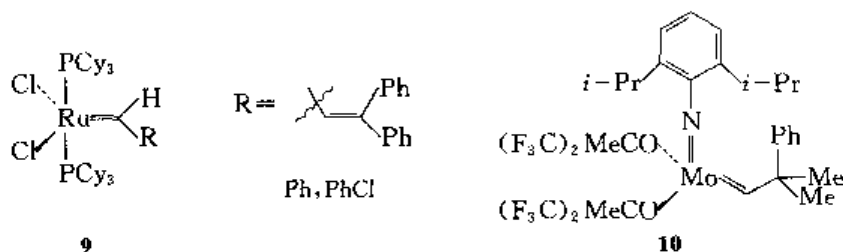
分子内烯烃复分解反应生成一个环状体系,因而被称做关环复分解反应(RCM)。

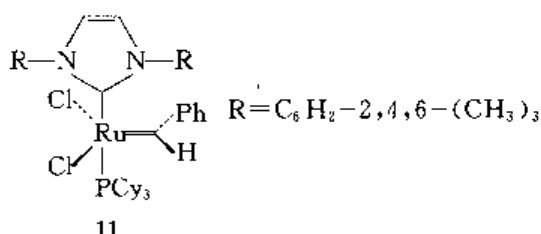
烯烃复分解反应是一个平衡反应。下面利用分子内烯烃复分解反应解释其反应机理^[2]。商业可得的 Grubbs 催化剂先转变成在下面的机理中只出现一次的母体催化剂 **1**。**1** 失去一个膦配体进入催化循环,因此是由 **2** 催化了 **3** 到 **4** 的转化。



在这个解离型的路径中(这也是目前公认的主要途径),首先一个膦配体从中心金属原子上解离下来形成一个活泼的 14 电子中间体 **2**。烯烃和亚烷基片断采取顺式配位后,16 电子的烯烃络合物 **5** 发生[2+2]环加成反应得到杂金属环丁烷 **6**。化合物 **6** 以对称的方式分解生成卡宾络合物 **7**,乙烯被取代后生成 **8**。在下面的步骤中一个分子内的[2+2]环加成反应关环得到 **4**,同时催化剂 **2** 得到再生。反应中的每一步都是热力学控制的,所以整个 RCM 是可逆的。对于一个分子内反应,反应的最优条件是在高度稀释的二氯甲烷溶液($0.005 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$)里回流。分子间的烯烃复分解反应的机理与分子内的烯烃复分解反应基本一致,在这里不再详细讲解。

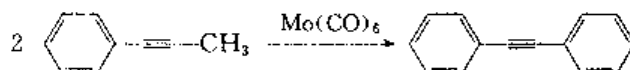
用于烯烃复分解反应的两类可能的催化体系是两种商品化的卡宾络合物 **9** 和 **10**。由 Schrock 发展的钼络合物 **10**^[3] 是第一个用于此类反应的催化剂,但缺点是不稳定和不容易合成。Grubbs 第一代催化剂^[4] 因为其更稳定和很容易合成而广受欢迎。两种催化剂都适用于含有杂原子的起始原料。





与前面使用的高活性 Schrock 催化剂相比, Grubbs 催化剂 9 对许多不同的官能团有很好的兼容性, 对空气的稳定性使其的制备和操作都比较容易。钛和钨的此类催化剂也有发展, 但很少被使用^[5]。在 Grubbs 第一代催化剂的基础上, Grubbs 又发展了新的以咪唑啉-2-亚基取代的卡宾型钌催化剂, 例如 Grubbs 第二代催化剂 11。它在低温下表现出更高的催化活性, 且对空气和湿度都不敏感。潜在的活性可能来自于较高的 Lewis 碱性和其空阻的影响。它们甚至在四取代环烯的合成中都得到了很好的结果。

与烯烃的复分解反应一样, 炔烃之间也可以发生复分解反应:



炔烃复分解反应的反应机理与烯烃复分解反应机理基本上是一致的。

烯烃复分解反应在有机合成上特别是在关环反应中具有很高的应用价值。六元、七元、八元环以及更大的大环体系都能够通过此方法合成。反应过程中手性中心不受影响, 并且对于很多的其它官能团, 例如酯、胺、醇和环氧化合物也都有很好的兼容性。随着对烯烃复分解反应研究的深入, 这类反应在高分子材料合成上也展现了很好的应用前景。总之, 烯烃复分解反应和炔烃复分解反应将会在有机合成和高分子合成领域占据越来越重要的地位。此反应的三位先驱获得了 2005 年诺贝尔化学奖。

参考文献

1. (a) Grubbs R H. Handbook of Metathesis Vol 1~3. Wiley-Vch, 2003
(b) Schmalz H G. Angew Chem Int Ed Engl, 1995, 34: 1833
2. (a) Dias E L, Nguyen S T, Grubbs R H. J. Am Chem Soc, 1997, 119: 3887~3897
(b) Sanford M S, Ulman M, Grubbs R H. J Am Chem Soc, 2001, 123: 749~750
3. Schrock R R, Murdzek J S, Bazan G. C, Robbins J, Dimare M, O'Regan M. J Am Chem Soc, 1990, 112: 3875
4. Nguyen S T, Grubbs R H, Ziller J W. J Am Chem Soc, 1993, 115: 9858
5. Fürstner A. Angew Chem Int Ed Engl, 2000, 39: 3012~3043

25.11 组合化学

25.11.1 组合化学

组合化学(combination chemistry)是 20 世纪 90 年代发展起来的一项应用化学新技术。

1988 年 Furda 等首先提出了组合化学的概念,但直到 1991 年在一次专门的讨论会上才正式使用这一名词。例如,1989 年出现了 96 个肽的自动合成仪,1991 年 Fodor 用照相平版印刷设备在固相载体上同时合成一万个化合物,一珠一化合物法可在树脂载体上合成 106 个配体的肽库。Dovlin 等用丝状噬菌体表面显示技术合成 107~108 个序列库。这种对含有数十万乃至数十亿个化合物的化学库进行同步合成和筛选,以提高合成和筛选效率的方法后来被称为组合化学。组合化学也称为组合合成(combinatorial synthesis),它是利用组合论的思想,将各种化学构建单元(building block)通过化学合成衍生出一系列结构各异的分子群体,并从中进行优化筛选。例如,假设有 m 个反应单元分别与 n 个反应单元进行一次同步反应,就可以生成所有可能组合(即 $m \times n$ 个)的化合物。例如,将 20 种苯环上含有不同取代基的酰氯(A)化合物混合在一起,然后分成 10 等份,即每份中含有 20 种不同的(A)类化合物。将这 10 组组分相同的混合物分别与 20 种取代基不同的苯胺进行第一个形成酰胺的反应,即可生成 20 组(每组中有 20 种)产物各异的(C)类化合物,也即一次同步反应共生成 400 种(C)类化合物。若将这 20 组化合物(C)混合并分成 20 等份(每一份中含有 400 种(C)类化合物),再将其与 20 种不同的溴代烷烃(RBr)进行第二个酰氨基的烷基化反应,就可生成 20 组(每组含有 400 种)(D)类化合物,共计合成了 8 000 种不同的化合物。

25.11.2 组合化学研究的核心思想和基本原理

组合化学的核心思想是构建具有分子多样性的化合物库,然后对其进行高通量筛选,试图在其中找到在化学、生物、药物和材料科学等领域具有应用价值的化合物。组合化学的研究方向包括:组合化学库的合成、高通量筛选、化学库编码及解析。组合化学整个研究也可以分三个阶段:分子多样性化合物库的合成;群集或高通量筛选;活性分子的结构和性能(活性)测定。

1. 组合化学库

组合化学是同时创造出多种化合物的合成技术,其产物不是一二个化合物,而是很多化合物,甚至多到上百万个化合物,因此被称为化合物库。组合化学研究的基本思路是构建组成分子具有多样性的化学库,每一个化学库都具有分子的可变性和多样性,分子间不要求存在着简单的定量关系。

组合化学最早是用于新药合成和高通量筛选的一种全新的方法,被誉为是对传统药物化学合成和筛选的一场“革命性突破”。由于它打破了逐一合成、逐一筛选的模式,以合成和筛选化合物库的形式寻找和优化先导化合物,从而大大加快了发现药物先导化合物的速度。例如在新药的合成方面,组合化学能为新药物分子设计,即先导药物分子设计提供巨大的“化合物库”以供新药物筛选。组合化学虽然是作为一种快速、高效地产生大量化合物的新技术发展起来的,但是,如果盲目合成大量的化合物,势必大大增加合成和药理筛选的费用及时间,因此,目前组合化学发展的一种趋势是和合理目标化合物的设计结合起来、通过分子模拟和理论计算方法合理地设计化合物库。目的之一是增加库中化合物的多样性(diversity),提高库的质量。目前研究的热点是根据受体生物大分子结合部位的三维结构设计“集中库”(focus library),这将大大提高组合化学库的质量和筛选效率。

2. 群集或高通量筛选

总的来讲,筛选可分为随机筛选和定向筛选。但无论是随机筛选还是定向筛选,都要考虑:选定筛选模式(细胞功能筛选、受体筛选、抗体筛选等)和指示剂(同位素标记、荧光标记、染料染色)等。药物筛选的具体方法有三种:固相筛选、液相筛选和两者的结合。

3. 化学库编码及解析以及确认活性分子结构和性能(活性)

编码技术已应用于解析组合库中高活性化合物的结构。Brenner 和 Lerner 等人最早提出了射频编码合成仪的技术,突破了以往的编码形式,它是建立在射频信号及应用多功能微反应仪的半导体记忆装置基础上的,最终筛选出具有应用前景的化合物。

25. 11. 3 组合化学技术

化合物的合成包括化学合成和生物合成两种。化学合成分为固相合成和液相合成,但有关液相合成的报道不是很多。固相合成的方法很多,包括混合固相肽合成、多孔固相合成法、混一分法、光控合成法及以纤维素为载体的合成等,其中最常用的是混一分法。生物合成主要是利用表面显示技术。表面显示技术是一种新的基因技术,它使表达的外源肽(或蛋白质的结构域)以融合的形式显示在噬菌体或细胞的表面,被显示的多肽或蛋白质可以保持相对独立的空间结构和生物活性。一般用噬菌体、噬菌体质粒嵌合体、质粒、大肠杆菌及多核糖体等生物系统,其中应用最多的是噬菌体表达系统。利用生物显示技术进行生物合成肽库或非肽库,可用于人工抗体和疫苗的制备、抗原决定簇的定位、多肽药物的研究等。

25. 11. 4 组合化学的应用

组合化学的技术目前主要应用于药物合成与筛选、催化剂的合成与筛选、新型材料的高分子试剂的合成与筛选、酶抑制剂的合成与筛选以及酶催化的组合合成。下面举例说明组合化学在新药设计和合成以及在生物学方面的应用。

1. 组合化学在新药设计和合成中的应用

组合化学的产生是市场的客观要求与生物技术迅猛发展的结果。近 20 年来,新药研究的投资不断增长,但发现新药先导药物的速度却越来越慢。设计和研制对某种疾病有特效的药物往往需要经过一个旷日持久的漫长过程。例如首先要根据已有的经验,在研究药物构效关系的基础上对药物进行分子设计;第二步是合成所设计的分子和它的相似物或衍生物;第三步对合成出来的诸多化合物进行药效的初步筛选,要进行动物试验、生理毒理试验、临床试验等等,时间之长,可想而知。各大制药公司用于开发新药实体的费用主要在人工合成和筛选上,人工检测慢、重复劳动多。现在使用的生物筛选技术由于实行了标准化、自动化而提高了筛选能力和效率。筛选技术的提高要求有大量的、结构多样性的化合物以供筛选,但即使大的制药公司保留有早期合成的化合物,其数目最多也只有几十万个,这就要求采用新的方法来合成大量的化合物以满足大量、快速筛选的需要。

组合化学法可以一次就按排序制造出上千种带有表现其特性的化学附加物的新物质来,整个一组化合物可以根据某些生物靶来进行同步筛选,挑出其中的有效化合物加以鉴定。再以这些有效化合物的化学结构作为起点,合成新的相关化合物用于试验。在随机筛选法中,任意一种

新化合物表现出生物活性的机会是很小的,但是具备同步制造和筛选能力之后,找到一种有价值的药物的机会就大大增加了。多样性化合物库技术的建立为组合化学的产生打下了基础。生物技术的突飞猛进使组合化学的高效、高特异性、高灵敏度的生物筛选成为可能。用组合方法合成的化合物量很少,不足以进行常规的药物筛选。而应用生物检测方法对化合物的纯度要求不高,用量也大大减少。

2. 组合化学在生物催化上的应用

组合生物催化(combinatorial biocatalyst)是药物研究领域中继组合化学之后的又一种新技术。它是将生物催化和组合化学结合起来,即从某一先导化合物出发,用酶催化或微生物转化方法产生化合物库。近些年来,在组合生物催化方面的进展包括:

(1) 利用生物催化的选择特异性,建立小分子化合物库。同组合化学一样,这种小分子化合物库是从相对简单的小分子出发而产生出来的大量化合物库,但每步反应均由特定的酶参加,所以反应的效率和特异性很高。

(2) 利用生物催化底物的广谱性,采用“一锅煮”方法可以得到多种衍生物。

(3) 建立天然复杂化合物库,组合生物催化可以对于含有多功能基的复杂结构的天然产物进行衍生化反应。其最大的优点是出于用酶进行催化,可以进行选择性的衍生化而不破坏易断裂的键。组合生物催化增加了天然产物及其衍生物的数量,与微生物和基因工程技术结合,可以产生大量经人工修饰的天然产物。

(4) 实现生物催化的高通量、自动化,可以在最短时间内来筛选生物催化剂和纯化产品,也可以同时进行多步反应和分离纯化。

(5) 设计新的酶促反应,提高非水溶液中生物催化剂的活性,产生新的生物催化剂。

组合生物催化新技术大大加快了产生新化合物的速度,一方面提高了合成组合化学物库的效率;另一方面,由于将生物转化技术应用于组合库合成,将可以对合成的天然产物进行结构改造,合成类天然产物和人工天然产物,大大提高了天然产物的分子多样性。

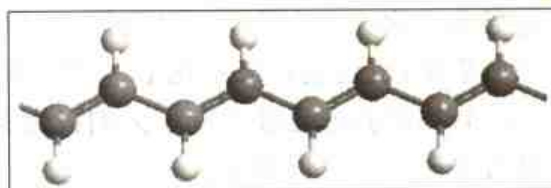
25.11.5 组合化学的发展与展望

组合化学的发展再一次体现了数学规律和方法在现代科学技术发展中的重要性。它给予我们的启示应当远不止组合化学本身,善于从其它学科中汲取营养,不仅可以学习其它学科观察客观事物以及分析和解决问题的思路和方法,突破学科间分立的障碍和本学科中某些传统的束缚,而且可能是发展本学科的一条现实易行的重要途径。组合化学未来的发展方向包括构建分子多样性化合物库;提高生物检测效率和水平;发展直接测定结构的技术;实行合成和筛选一体化;组合化学与计算机一体化;改革、发展现代生物筛选技术并进行标准化以适应快速筛选的需要等。

在过去短短 10 年多的时间,组合化学已经显示了它旺盛的活力,成为化学、生物、医药和材料科学研究中的一个热点。尽管组合化学出现了十来年,但是这一技术仍很年轻,组合化学仍存在许多问题有待于解决,如进一步加强组合化学中的分子多样性等等。组合化学把化学合成、电脑设计、计算机技术结为一体,能同时产生许多种结构相关但有序变化的化合物,然后用各种方法对这些化合物同时进行筛选,从中确定具有应用价值的物质,再经结构测定,以期找到全新的

先导化合物。组合化学以其高效、微量、高度自动化的特点而很快受到世人的瞩目并被许多大公司所采纳,成为近年来在化学、生物、医药和材料等研究领域中的一种重要手段。组合化学作为一门新兴的技术已经引起了人们极大关注,相信在化学、生物、材料化学和医药化学等领域将会具有进一步的发展前景。

第 26 章



有机材料、合成高分子 和超分子

化学,尤其是有机化学,是创造新物质的科学。目前,已合成的有机化合物的数量已达几千万种,而且每年仍以很快的速度增长。随着有机化学学科的发展,有机化学家在继续研究分子间相互转换的反应和方法的同时,已经深入到交叉学科领域的研究。例如研究与重要生命现象和过程相关的有机分子,研究有机分子在凝聚态下的如光、电、磁等物理性能,并探索它们在分子器件中的应用等。本章主要介绍有机共轭材料、合成高分子和超分子的一些知识。

26.1 有机共轭材料

有机光电功能材料在材料学科中占有很重要的地位。自 20 世纪 70 年代以来,在此领域已取得了一系列进展,如 70 年代发现了有机导体,80 年代发现了有机超导体,90 年代发现了有机铁磁体和高效的有机发光材料。这些有机功能材料在应用方面也取得了很大的进展,如有机电致发光器件作为显示器已接近实用阶段。水溶性有机共轭分子材料在生物传感器、药物传输和缓释、基因转染等方面已经展现了很好的发展前景,有机共轭材料在有机场效应管和有机太阳能电池方面的研究也显示了特有的优势。

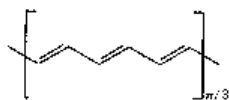
有机光电功能材料包括小分子和高(大)分子化合物。大分子化合物是有机共轭分子通过一定形式形成的聚集体。因此,纵观有机光电功能材料和器件的发展,新型有机共轭分子的合成是该领域创新的基础,它们的合成和组装在材料化学中起着至关重要的作用。

26.1.1 导电高分子材料

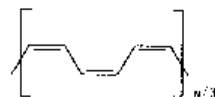
瑞典皇家科学会在 2000 年 10 月 9 日将当年的诺贝尔化学奖授予了在导电高分子研究领域作出突出贡献的 3 位科学家,他们分别是美国加利福尼亚大学圣巴巴拉分校 Alan J Heeger 教授、美国费城宾夕法尼亚大学 Alan G MacDiarmid 教授和日本筑波大学 Hideki Shirakawa 教授。虽然这项发明发生在 20 多年以前,但是诺贝尔化学奖评审委员会认为这项奠基性和开创性的科学成果使导电高分子材料和有机半导体材料发展成为了材料科学基础研究中的一个重要的研究领域。

合成高分子材料,如我们日常生活中广泛使用的塑料,以前一直被认为是很好的绝缘体,是不导电的。但这种想法已经在过去的 20 多年中发生了改变。2000 年的诺贝尔化学奖获得者告诉我们:在一定的条件下,有机共轭小分子或高分子材料(我们通俗地称之为塑料)完全可以具有金属的性能,从而变成导体。对于导电高分子材料而言,从绝缘体到半导体,再进一步到导体所完成的形态演变是所有材料中最大的,正是由于这种巨大的变化使这些材料具有与众不同的性能,并在实际的应用中体现出了它的优异性。

首先,让我们追溯这项令人兴奋的重大成果的历史。与许多的科学发现一样,它的发现既源于偶然,同时又有它的必然性。对于共轭高分子材料而言,它最简单的结构就是聚乙炔。在 20 世纪 70 年代,日本筑波大学 Hideki Shirakawa 博士对聚乙炔的合成方法始终进行着不懈的研究。由于一个偶然的的机会,Shirakawa 博士发现在加入过量的催化剂及非搅拌情况下,使以前通过正常实验步骤得到的黑色聚乙炔粉末变成了一层具有非常漂亮的金属光泽的银色薄膜。他发现这层银色的薄膜主要是由全反式的聚乙炔组成的。通过进一步的研究,他又得到了呈紫铜色的由顺式的聚乙炔组成的薄膜。而在美国费城,宾夕法尼亚大学化学系教授 Alan G MacDiarmid 和物理系教授 Alan J Heeger 一直在研究无机聚合物氮化硫(SN)_x在固体薄膜状态下的导电性能。Alan G MacDiarmid 在了解了 Shirakawa 博士的发现后,对这种具有金属光泽的聚乙炔薄膜产生了浓厚的兴趣。他邀请 Shirakawa 博士到他的宾夕法尼亚大学实验室工作一段时间。在 MacDiarmid 教授的实验室里,他们重新合成了这些聚乙炔薄膜,并请 Alan J Heeger 教授一起研究这种薄膜的各种物理性能,尤其是它们的导电性。由于在氧化状态下这些薄膜的光学性质有明显的变化,因此他们利用碘蒸气将聚乙炔薄膜氧化,由 Alan J Heeger 教授测量了碘蒸气氧化后的聚乙炔薄膜的导电性。一个惊人的发现由此诞生了,被碘蒸气氧化后的反式聚乙炔薄膜的导电性增加了千万倍,它的电导率 σ 为 $10^5 \text{ S} \cdot \text{m}^{-1}$,这与以前的高分子材料相比要高出上千万倍。我们知道,特氟龙的 σ 为 $10^{-16} \text{ S} \cdot \text{m}^{-1}$,银和铜的 σ 为 $10^8 \text{ S} \cdot \text{m}^{-1}$,因此这种反式聚乙炔薄膜的电导率已经接近了金属导体。1977 年 5 月 16 日,Heeger, MacDiarmid, Shirakawa 和他们的合作者在 J. Chem. Soc. Chem. Commun 上发表了他们的发现。文章的题目是“有机导电高分子的合成:聚乙炔(CH)_n的卤化衍生物”。这项发现被认为是一个重大的突破。从此,有机导电高分子材料作为一门新的材料研究领域飞速发展,并且在应用性的研究中产生了许多新的激动人心的成果。

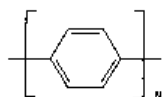


反式聚乙炔 poly(transacetylene) (PA) 的结构

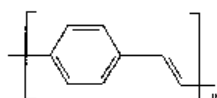


顺式聚乙炔的结构

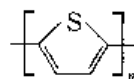
30 多年来,已经发展了许多此类共轭化合物。具有代表性的有:



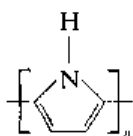
聚对苯 poly(p-phenylene) (PPP)



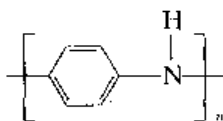
聚对苯乙炔 poly(p-phenylenevinylene) (PPV)



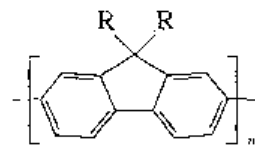
聚噻吩 polythiophene (PTh)



聚吡咯 polypyrrole (PPy)



聚苯胺 polyaniline (PANI)



聚芴 polyfluorene (PF)

这类材料是一种简单分子形成的长链聚合物或寡聚物,它是由重复的单元链段组成的,而每个单元链段则是由碳碳单键和不饱和共价键(双键或炔键)交替组成的。在正常的状态下,这些共轭链段中的 π 电子被束缚在共价键上,不能自由地运动。由于这种 π 电子共轭体系的成键和反键能带之间的能隙比较小,为 $1.5 \sim 3.5$ eV,接近于无机半导体的导带和价带之间的能隙,因此,这些共轭高分子材料大多具有半导体的特性,在本征的条件下,它的电导率 σ 大约为 $10^{-8} \sim 10^{-2} \text{ S} \cdot \text{m}^{-1}$ 。那么究竟什么是导电性和怎样才能使有机高分子材料导电呢?

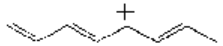
对许多材料而言,特别是晶体和被拉伸后的高分子或液晶材料,其强度、光学和电学等宏观性能基本上都具有方向性,也叫各向异性。同样,它们的导电性也是各向异性的。像金刚石、石墨和聚乙炔分别具有3种不同的外部形状,三维、二维和一维。金刚石完全由 σ 键组成,是绝缘体,它的高度对称性使它具有各向同性。而石墨和聚乙炔都有可离域的 π 电子,在掺杂的状态下,它们可以成为高度各向异性的金属化导体。


从微观的分子结构来说,材料的电学性质是由它的电子结构决定的。前面已经讨论过有机共轭高分子材料的主链是由碳碳单键和双键或三键交替连接而成的。这类材料的最简单的代表结构就是聚乙炔,它的聚合结构单元是CH,每个碳原子的电子轨道都是 sp^2 杂化,形成了3个共平面的,夹角为 120° 的杂化轨道。这些轨道与相邻的碳氢原子轨道键合构成了平面型的结构框架。其余的未成键的 p_z 轨道与这一分子平面垂直,它们相互重叠,形成了类似于一维状态碱金属的长程的 π 电子共轭体系。但是这种长程的 π 电子共轭体系与金属导体是不同的。量子力学的计算结果表明这种一维体系是不稳定的,容易发生导体到半导体的相变,也称为Peierls相变。Peierls相变导致能量最低空轨道和能量最高占据轨道之间产生比较大的能隙,从而使相变后的聚合物不再是良导体。

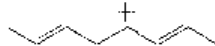
共轭高分子材料在被氧化或被还原的过程中,对离子中和了共轭高分子材料主链的电荷,导致共轭高分子材料的电导率以数量级增加,从而使共轭高分子材料接近了金属的电导率。这个过程被称为掺杂。所谓掺杂,就是通过氧化或还原的过程使导电高分子材料在分子结构内发生氧化或还原反应。通过掺杂可以使导电高分子材料的导电能力增加 10^{10} 倍以上。其作用机理如下:


(1) 真空状态(vacuum state):  共轭链(undisturbed conjugation)

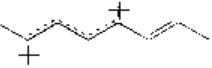
(2) 中性孤子(neutral soliton):  自由基(free radical)


(3) 正孤子(positive soliton):  碳正离子(carbonium)

(4) 负孤子(negative soliton):  碳负离子(carbanion)

(5) 正极化子(positive polaron):  阳离子自由基(radicalcation)

(6) 负极化子(negative polaron):  阴离子自由基(radical anion)

(7) 正双极化子(positive bipolaron):  二价碳正离子(carbocation)

(8) 负双极化子(negative bipolaron):  二价碳负离子(carbodianion)

在掺杂状态下,会产生以上这些载流子,而载流子在材料中的迁移引起电导。有机导电高分子材料是在原有的大量有机和无机导体的基础上产生的。但是,在共轭高分子材料被掺杂后,掺杂物所起的作用就是掺入电子或吸收电子。例如,最常用的掺杂物碘 I_2 吸收 1 个电子后形成 I_3^- 。如果半导体高分子材料被氧化,也就是将 1 个电子从它的最高价带中移走,由此产生的空穴并不是完全离域的。同时,我们可以想像从碳原子中移走 1 个电子,必有 1 个相应的极化子产生。由于 I_3^- 的 Coulomb 吸引力,使得这极化子的移动能力减弱。但是,如果将第 1 个极化子的非配对电子移走,就产生了双极化子;或者从那已经被氧化的高分子材料中移走第 2 个电子,就会产生第 2 个独立的极化子。这两个极化子的正电荷可以组成一对。掺杂物的浓度越高,产生的极化子或双极化子越多;同时,高浓度掺杂物可以促进极化子的移动能力。实验证明,当掺杂浓度较高时,形成的载流子主要是由双极化子组成的。载流子在材料中的迁移引起电导,从而使材料导电。电导率与载流子的浓度及迁移速率成正比。但是,载流子在共轭高分子材料中的迁移既包括沿单一共轭体系的移动,也包括在共轭体系之间的跃迁。因此,对于共轭高分子材料的导电机理究竟是金属性(三维导体)还是半导体(准一维导体),至今还是一个难题。

早在 1862 年,人们就发现阳离子氧化的苯胺硫酸溶液具有一定的导电能力,这也许就是现在所说的聚苯胺溶液。20 世纪 70 年代初,Heeger 和 MacDiarmid 发现无机高分子聚硫化氮(SN)_x 在极低温度下是超导体。当然,科学家们还发现了许多有机导电化合物,尤其是那些能与无机受体在固相状态下组成环共轭 π 电子堆积的有机化合物。但是,对聚乙炔作为导电高分子材料的研究开拓了一个新的研究领域——“塑料电子学”(Plastic Electronics)。从此,更多的高分子体系,如聚吡咯、聚噻吩、聚苯乙炔和聚苯胺及其衍生物被广泛地研究。

自从首次发现了掺杂的聚乙炔具有导电性后,导电高分子科学在基础研究和实际应用领域已取得了突飞猛进的发展。例如:由于人类的所有感觉,如视觉、嗅觉、皮肤的刺激反应和肌肉等等都与电信号有明确的关系,因此对导电高分子材料的生命科学研究已成为目前最前沿的研究领域,正在进行深入的研究。有机共轭高分子材料最早是由于其掺杂状态下的高导电性而引起了科学家们的广泛兴趣。在理想的条件下,它们不仅具有类似于金属的高导电性,而且具有重量轻,易加工,材料来源广等特点。它们作为一类新的无机半导体替代材料应该可以用于所有使用金属材料的产品中,如电缆、电极材料、电子线路等等。在 20 世纪 80 年代末,导电高分子材料的研究进入了低潮。但是,经过这十几年的技术发展,导电高分子材料在那些对导电性要求比较低的应用方面,如抗静电添加剂、抗腐蚀涂料、电磁屏蔽材料等,开拓了巨大的市场。一些跨国公司已经将这些材料投入了国际市场。

尽管这些导电新材料给我们预示了一个美好的明天,但是现在的研究还存在着一些问题。例如:在理论研究上,目前基本上借用的都是无机半导体的理论;作为分子器件,这些材料的自组

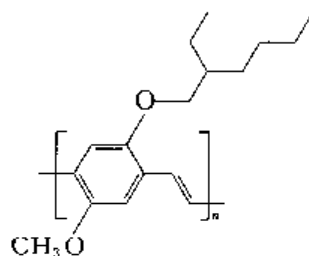
装问题也需要进一步研究。作为导电材料方面,虽然一些材料的导电率已经类似于铜,但是其综合的电学性质与金属导体相比,还有许多差距,离合成金属的要求也还比较远。另外,目前已经合成的有机共轭高分子材料还存在不能同时具备高导电性、易加工和空气稳定性好等缺陷。在实际应用方面,这些材料的真正应用还没有取得质的飞跃,需要更多的实验成果。关键在于要解决其性能、价格和市场的需要,以及解决与无机材料及液晶材料的竞争等问题。因此关于导电高分子材料还有许多亟待解决的问题需要科学家去研究。

26.1.2 有机电致发光二极管

20 世纪,显示器技术作为人机联系和信息展示的窗口已应用于军事、工业、交通、通讯、教育、航空航天、卫星遥感、娱乐及医疗等各个领域。在信息社会飞速发展的今天,信息数字化对显示器提出了更高、更多的要求。显示器的大屏幕、高清晰度,轻便小巧、价格低廉及平板化已成为人们追求的新目标。显示器成为电子工业继微电子和计算机之后的又一发展热点,并孕育着巨大的市场。20 世纪 80 年代开始得到广泛使用的液晶显示器是显示器向平板化发展的一个新起点。尽管这些年来,研究人员在努力地克服液晶显示器存在视角小、响应速度慢(毫秒级)、不能在低温下使用的缺点,并取得了令人瞩目的成果,但是液晶本身不能发光,依赖背光源或环境光才能显示图像,这是液晶显示器所不能克服的缺陷之一。

由于有机共轭高分子材料在未掺杂状态下具有半导体的特性,随着高纯度的导电高分子材料的合成,并且由于它们具有材料制备简单,加工大面积薄膜器件工艺简易,成本低等优点,因此完全有可能将这些材料作为有机半导体材料来取代无机材料制备半导体器件,包括普通的晶体管、场效应晶体管(FET)、光电二极管等等。

物质在外加的电场作用下被一定的电能所激发而产生的发光现象,我们称之为电致发光(electroluminescence, EL)。有机半导体的电致发光最早可以追溯到由 Pope 等人在 1963 年所报道的利用单晶蒽的发光。但其后的 20 多年间,由于始终未能解决好驱动电压高和效率低的问题,有机 EL 方面的研究一直处于停滞不前的状态。1987 年,美国 Kodak 公司的 Tang C W 等人将 8-羟基喹啉铝(Alq_3)为发光材料并结合芳香二胺作空穴传输材料,首次获得了高效率的有机发光二极管,开创了有机 EL 材料及器件研究的新局面。1990 年,英国剑桥大学的 Burroughes 等人首次报道了用聚对亚苯基-1,2-亚乙烯制作的聚合物发光二极管(PLED)。聚亚苯基-1,2-亚乙烯(PPV)作为高分子(有机)发光二极管的发光材料在电场的作用下发出了亮丽的黄绿光。随后,美国加州大学的 Heeger 等人又利用可溶性的聚[2-甲氧基-5-(2-乙基己氧基)对亚苯基-1,2-亚乙烯](MEH-PPV)做发光材料制备了效率更高的 PLED。



MEH-PPV 的结构

有机 EL 器件的基本结构属于夹层式结构,即具有半导体性质的有机薄膜被两侧电极像三明治一样夹在中间,并且至少一侧为透明电极以获得面发光。图 26-1 所展示的是一个典型的 OLED 的器件结构。

由于有机 EL 器件制膜温度低,一般使用的阳极多为透明的氧化铟-氧化锡玻璃电极(ITO)。然后,在 ITO 电极上制备单层或多层的有机功能薄膜。其中,对于可溶性的聚合物活性材料,通常采用旋转涂层法制膜;而对于有机小分子或寡聚物,则通过真空蒸镀法制膜。最后,采用钙、钡、铝或镁等低功函的金属作阴极材料,将其蒸镀在有机膜上。从器件的效率和实用方面考虑,由空穴传输层(HTL)、电子传输层(ETL)和将电能转化为光能的发光层(EML)组成的三层有机薄膜器件结构是目前有机 EL 器件中最常用的器件结构。



图 26-1 典型的 OLED 器件结构图

制造高效 OLED 的一个重要的研究方面是 OLED 的发光机制。绝大多数有机电致发光材料属于有机半导体,它们长程无序,短程有序,分子间的相互作用是范德华力,分子内电子的局域性强,属于非晶固体,这种结构对电子的输运不利。但考虑到有机半导体具有光吸收边及其电导率与温度成反比的关系,表明有机半导体也存在能带结构。与无机半导体晶体的能带相比较,可以把有机半导体中的成键轨道比作无机半导体的价带,反键轨道比作导带,HOMO 则是价带顶,LUMO 是导带底,这就是有机半导体的能带结构。一般认为,有机 EL 的发光机理如下:在外界电压的驱动下,由阴极注入的电子和阳极注入的空穴在发光层相互作用形成受激的激子,激子从激发态回到基态时辐射跃迁而产生发光现象。以典型的三层 OLED 为例,有机 EL 过程通过以下步骤完成:

- (1) 载流子的注入 在外加电场的作用下,电子和空穴分别从阴极和阳极注入到电极内侧间的有机功能薄膜层;
- (2) 载流子的迁移 载流子分别从电子传输层(ETL)和空穴传输层(HTL)向发光层(EML)迁移;
- (3) 载流子的复合 电子和空穴在发光层中相遇,相互束缚而形成激子;
- (4) 光子的发射 激子通过辐射失活,产生光子,释放出光能。

具体地讲,在外界电压的驱动下,电子和空穴分别从阴极和阳极向有机层的注入通常被认为是电子和空穴分别向有机层的 LUMO(或导带)和 HOMO(或价带)注入的过程。载流子自电极的注入通常需要跳跃或隧穿一定的电极/有机物界面势垒。空穴注入所需克服的势垒高低取决于阳极材料的费米能级和有机物的 HOMO 或价带之间的能量差;而电子注入所需克服的势垒

高低则取决于阴极材料的费米能级和有机物的 LUMO 或导带之间的能量差。载流子在有机薄膜中的迁移被认为是在能带中通过跳跃或隧穿运动的机理进行的。由于有机 EL 是通过电子和空穴在发光层内复合形成激子,激子衰变而发出荧光的,因此电子和空穴的平衡注入和传输对于器件效率的提高十分重要。

从有机 EL 器件的结构考虑,用于有机 EL 器件中的材料可以分为:电极材料、载流子传输材料和发光材料。其中,发光材料是器件中最重要的材料。选择发光材料必须满足下列要求:

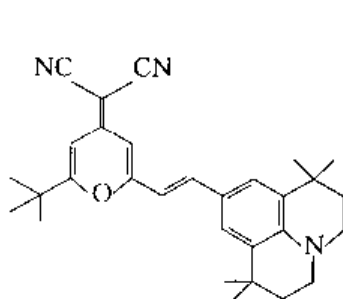
- (1) 高量子效率的荧光特性,且荧光光谱主要分布在 400~700 nm 可见光区域内;
- (2) 良好的半导体特性,即具有高的导电率,能传导电子或空穴,或两者兼有;
- (3) 良好的成膜性,在几十个纳米的薄层中不产生针孔;
- (4) 良好的热稳定性。

依据化合物的分子结构,有机发光材料一般可分为两大类:小分子有机化合物和高分子聚合物。表 26-1 简单概括了有机发光材料的分类及其各自的特点。而表后则是几种应用较为广泛的小分子和聚合物材料的结构。另外,近年来基于超支化聚合物和树枝状大分子的新型发光材料,由于它们独特的分子结构和优良的性能,也引起了有机材料学者的极大研究兴趣。

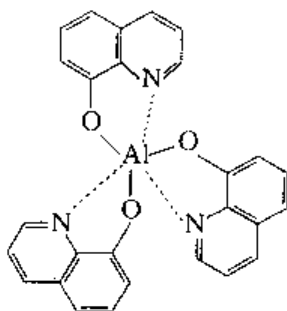
表 26-1 有机发光材料的分类及其特点

有机发光材料		主要特点
小分子有机材料	小分子有机染料	化学修饰性强,选择范围广,易提纯;高荧光量子效率;一般作为客体以低浓度的方式掺杂在具有某种载流子性质的主体中
	金属络合物	性质介于有机物和无机物之间,既有有机物高荧光量子效率的优点,又有无机物稳定性好的优点;除可作为 EL 的发光材料外,还可作为电子传输材料;其中的稀土金属络合物具有窄带波长发射(一般只有 10~20 nm)、荧光寿命长($10^{-2} \sim 10^{-6}$ s)、特征发射等特点
	有机磷光材料	充分利用了激发三重态的能量,内量子效率可达到 100 %
高分子共轭聚合物		具有良好的加工性能,可制成大面积薄膜;材料的光电性能容易通过对其结构的化学修饰进行调节;具有良好的电、热稳定性

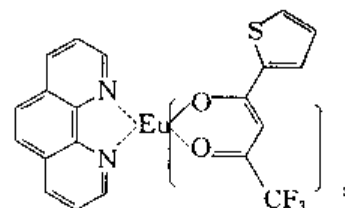
一些常见的有机 EL 材料的化学结构如下所示:



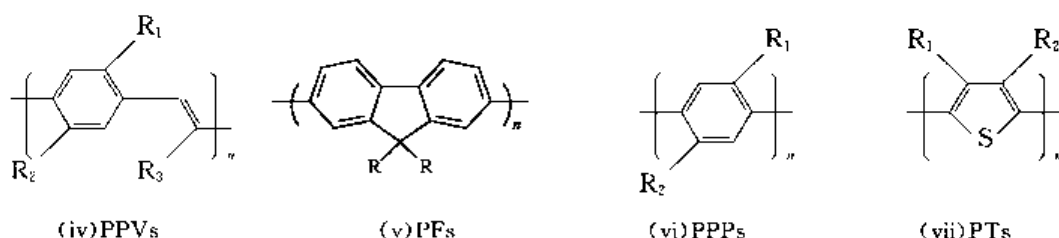
(i) DCJTB



(ii) Alq₃



(iii) Eu(TTA)₃Phen



有机电致发光器件存在以下的特点：① 采用有机物，材料选择范围宽，可实现从蓝光到红光的全色显示；② 驱动电压低，只需 3~10 V 的直流电压；③ 发光亮度和发光效率高；④ 全固化的主动发光；⑤ 视角宽，响应速度快；⑥ 制备过程简单，费用低；⑦ 超薄膜，重量轻；⑧ 可制作在柔软的衬底上，器件可弯曲、折叠；⑨ 宽温度特性，在 -40~70℃ 的范围内都可正常工作。

正因为 OLED 具有如此多的优点，所以具有诱人的广阔的应用前景。它能克服液晶显示器的视角小、响应速度慢，等离子显示器的高电压以及无机 EL 的发光品种少等缺点，而且在彩色大屏幕平板显示技术和实现柔屏显示方面具有其独特优势。可以预言，作为一种崭新的显示器件，随着其技术的进一步发展和成熟，OLED 必将会引发一场新的显示技术的革命。

26.1.3 有机太阳能电池

随着全球能源需求量的逐年增加，对可再生能源的有效利用成为亟待解决的问题。现在使用的能源多来自矿物燃料的开采，其中包括石油、天然气和煤等，而这些资源是有限的。占地球总能量 99% 以上的太阳能，具有取之不尽，用之不竭，没有污染等特点，因而成为各国科学家开发和利用的新能源之一^[1]。

1954 年美国的贝尔研究所成功地研制出硅太阳能电池，开创了光电转换的首例。后来，随着空间技术的发展，空间用太阳能电池得到迅速发展，但那时的研究几乎是不计成本的。近年来，随着技术的成熟、成本的降低、能源需求的增加及环保意识的提高，太阳能电池才逐渐走向民用。

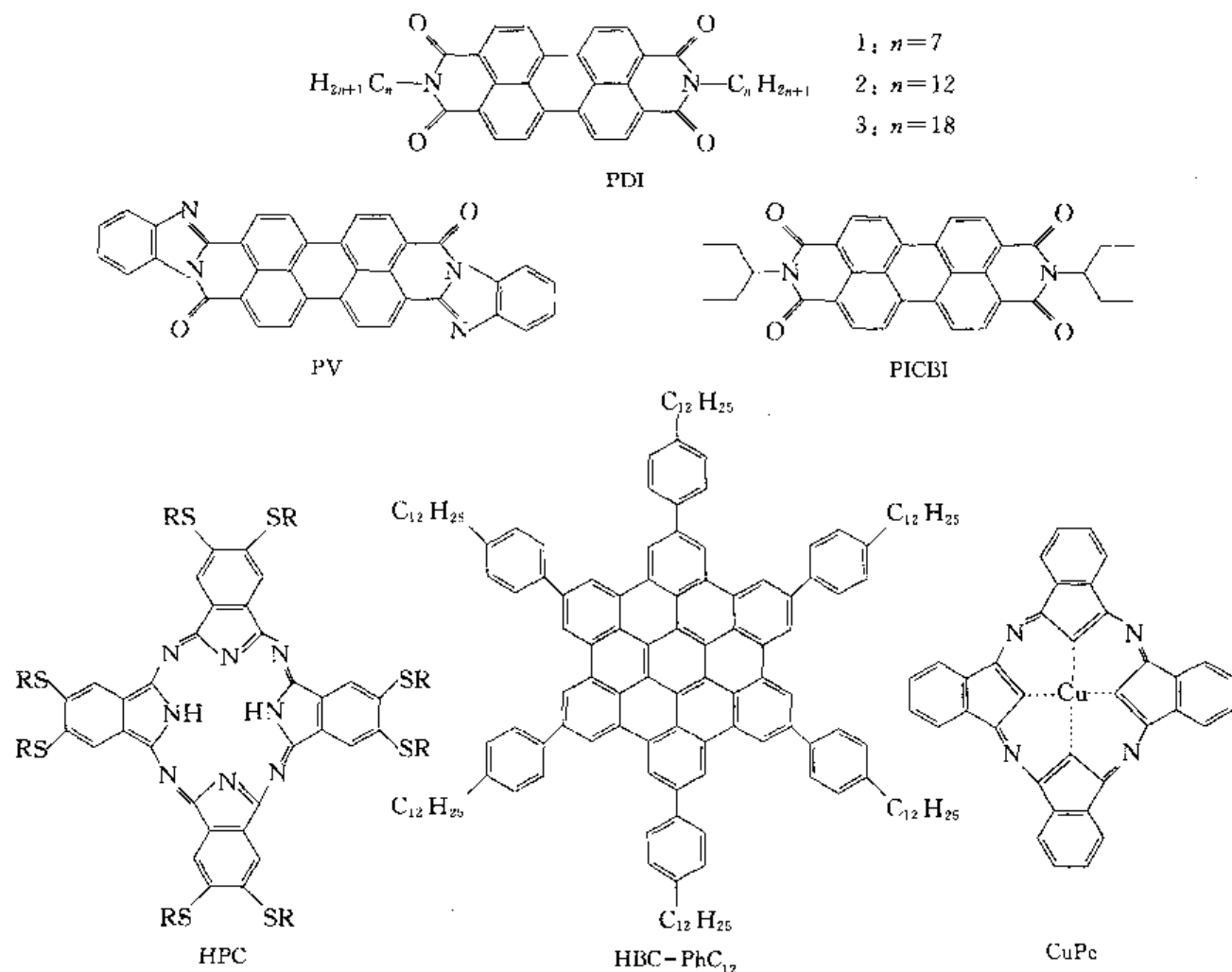
目前用作太阳能电池的材料主要有元素半导体材料、无机陶瓷半导体材料和固溶体。因为无机材料发展起步早，所以研究比较广泛。但是由于无机半导体材料本身的加工工艺非常复杂，材料要求苛刻且不易进行大面积柔性加工，以及某些材料具有毒性，大规模使用会受到成本和资源分布的限制，使人们在 20 世纪 70 年代起开始探索将一些具有共轭结构的有机化合物应用到太阳能电池中。有机太阳能电池材料的特点在于有机化合物的种类繁多，有机分子的化学结构容易修饰，化合物的制备提纯加工简便，可以制成大面积的柔性薄膜器件，拥有未来成本上的优势以及资源的广泛分布性。有机太阳能电池的研究起步较晚，目前全固态有机太阳能电池的转化效率小于 5%，而单晶硅材料的能量转换效率最高为 24%，目前其它无机材料如 CdTe, CuInSe 的能量转换效率普遍为 10% 左右。

太阳能电池是基于半导体的异质结或金属半导体界面附近产生的光生伏打效应，所以太阳能电池又称为光伏电池。当光子入射到光敏材料时，激发材料内部产生电子和空穴对，在多种因素导致的静电势能作用下分离，然后被接触电极收集。电子移向负极，空穴移向正极。这样外电路就有电流通过。光电导的基本过程包括：① 光激发；② 载流子的生成；③ 载流子的迁移。当光照射到光电转换材

料时,只有光子的能量大于该材料的禁带宽度 E_g 时,才可能把价带上的电子激发到导带上去,使价带产生空穴。

目前有机太阳能电池材料的种类较多,主要仍处在发现新的具有高效率的体系上。下面介绍目前研究较多的材料体系。

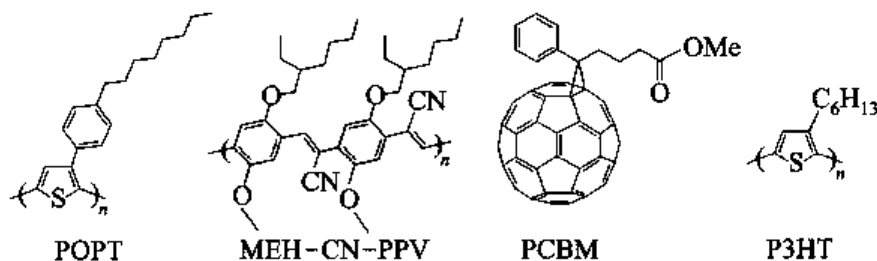
小分子材料的代表为酞菁类化合物和苝类化合物。酞菁类化合物是典型的 p 型有机半导体,具有离域的平面大 π 键,在 600~800 nm 的光谱区域内有较大吸收。苝类化合物是典型的电子受体也就是 n 型半导体材料,具有较高的电荷传输能力,在 400~600 nm 的光谱区域内有较强吸收。下面展示了目前被广泛用作有机太阳能电池的电子受体材料^[2]。



2001 年,剑桥大学的 Friend 等人在 Science 杂志上报道了利用共轭盘状液晶分子 HBC-PhC₁₂ 作为电子给体和苝类化合物 PTCBI 作为电子受体共同溶解于氯仿中,旋转涂膜,制成器件 ITO/HBC-PhC₁₂:PTCBI/Al, 在 490 nm 处外量子效率达到 34%, 能量转换效率达到 1.95%^[3]。

在过去的几十年间,人们将具有半导体性质的有机大分子化合物(共轭聚合物)制成各种光电器件进行了研究,使得基于共轭聚合物的有机太阳能电池从 20 世纪 90 年代起得到了迅速的发展^[4]。1998 年, Friend 研究小组在聚合物光诱导电荷转移光电池的研究方面获得了重大的发展, Nature 杂志报道了他们用聚噻吩衍生物 POPT 作为电子给体,用聚亚苯基乙烯基 MEH-

CN-PPV 取代 C_{60} 制成的光电池器件, 能量转换效率在模拟太阳光下为 1.9%^[5]。



Padinger 等人将热稳定性较好, 玻璃化转变温度 (T_g) 较高的聚 3-己基噻吩 (P3HT): PCBM 共混体系在高于其 T_g 的温度下经过退火处理, 迫使聚合物链沿着电场定向排列, 结构有序度大大提高, 载流子的传输能力提高, 使得器件的效率 η 由 0.4% 提高到 3.5%。聚噻吩衍生物越来越受到人们的重视, 它们不仅共轭程度高, 具有较高的导电率, 易于合成, 并且具有较好的环境稳定性和热稳定性^[6]。

2003 年, Takahashi 等人将聚噻吩衍生物 PTh 与光敏剂卟啉 H_2PC 共混后与非衍生物 PV 制成双层膜器件 (图 26-2), 在 430 nm 处的能量转换效率最高达到了 2.91%^[7]。

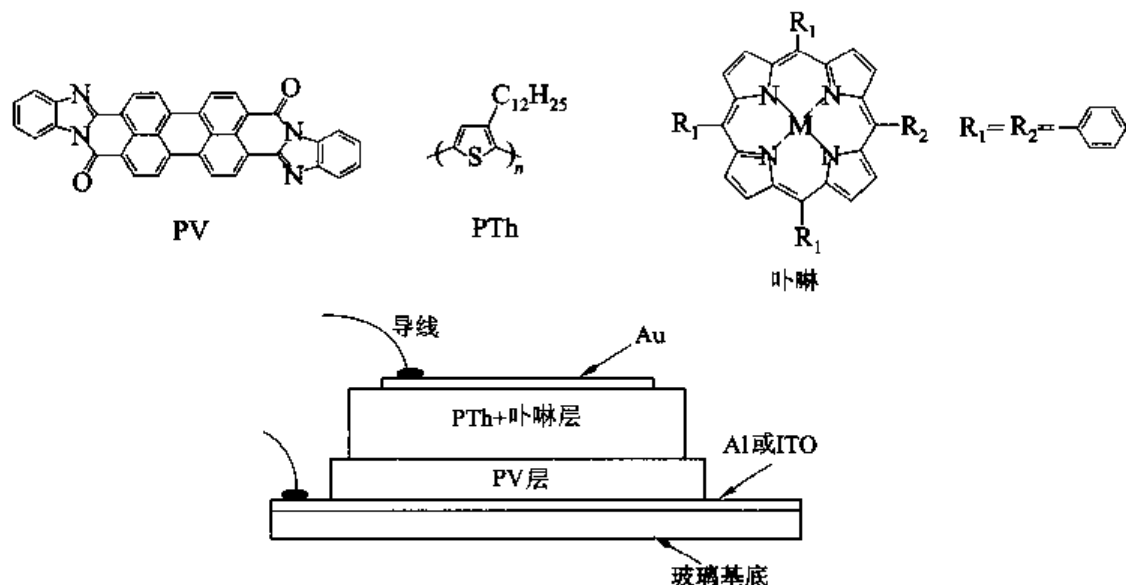
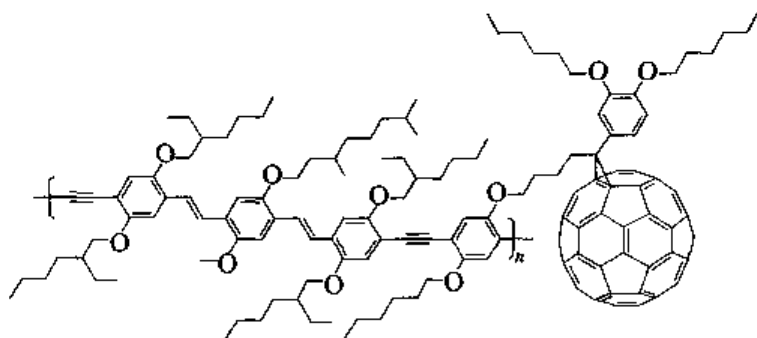


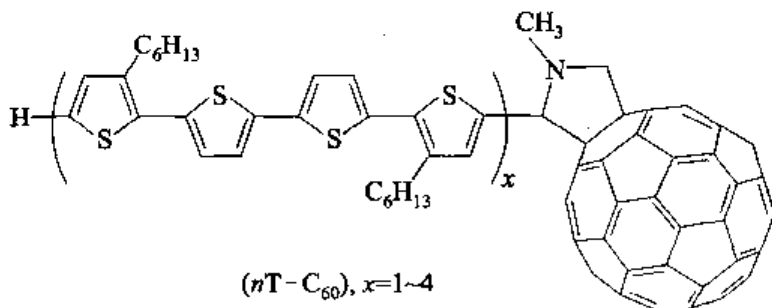
图 26-2 双层膜器件的结构图

以上介绍的共轭聚合物/ C_{60} 是通过物理复合手段获得的微相分离的互渗双连续网络结构, 这种结构对复合膜的形态非常敏感, 制成的膜存在着一定结构上的缺陷, 有时会出现两相分离的区域, 从而降低了电荷分离效率。后来人们研究发现, 将给体和受体通过共价键连接, 可以很简单地获得微相分离的互渗双连续网络结构, 能够克服以上的缺陷, 并且基于单一有机化合物的器件有利于化合物结构器件效率关系的获得^[8]。

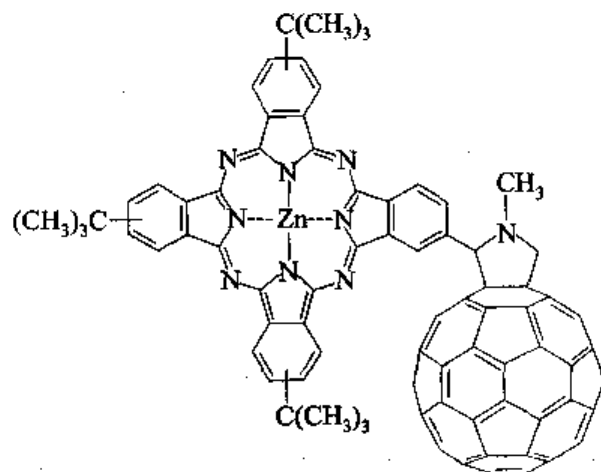
2001 年, 荷兰的 J Janssen 等人合成了侧链上悬挂着 C_{60} 的共轭聚合物, 并制作成器件, 测得 480 nm 处的 IPCE 为 6%, 开路电压达到 0.83 V, 最大短路电流为 $0.42 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$ ^[9]。



2002 年, Otsubo 将齐聚噻吩连接到 C_{60} 上, 发现噻吩链越长, 共轭程度越高, 氧化电位越低, 稳定光诱导电荷转移生成的正离子自由基的能力越强。制成器件的光电转换效率最高的 16T- C_{60} 为 0.4%^[10]。



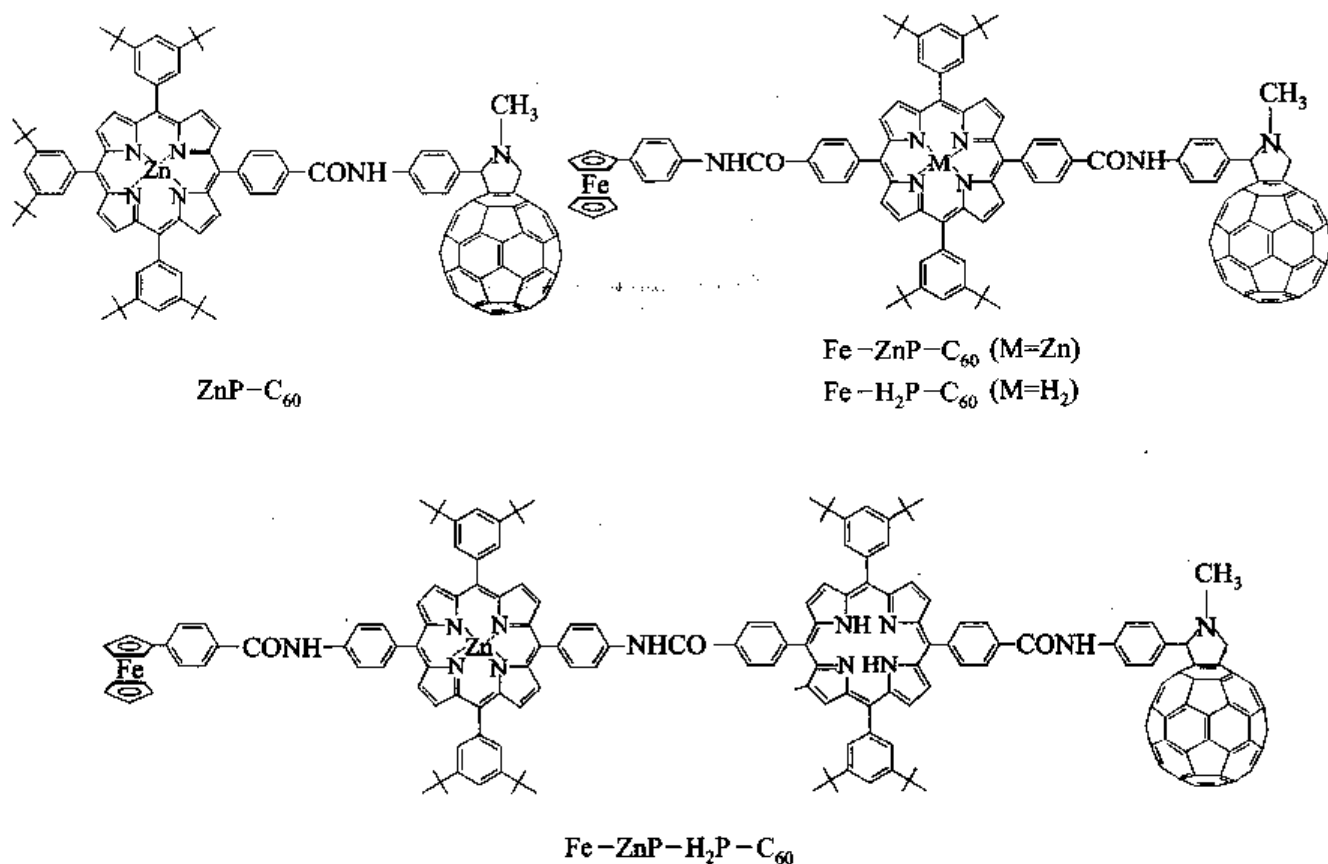
2003 年, 西班牙和奥地利利兹大学的研究人员利用激光诱导亚皮秒瞬态吸收谱研究了富勒烯-酞菁锌(C_{60} -ZnTBPe)二元体系, 发现在薄膜状态下, 由于分子间的相互堆积作用使得光诱导电荷分离态的寿命比溶液中的寿命要长, 达到 0.2 ms, 并且该分子在太阳光谱的最大发射波长 700 nm 处有最大吸收, 有可能将其用作光伏电池的活性材料。他们将富勒烯-酞菁锌直接在溶液中涂膜, 制成器件, 在 $80 \text{ mW} \cdot \text{cm}^{-2}$ 模拟太阳条件下测得光电转换效率为 0.02 %^[11]。



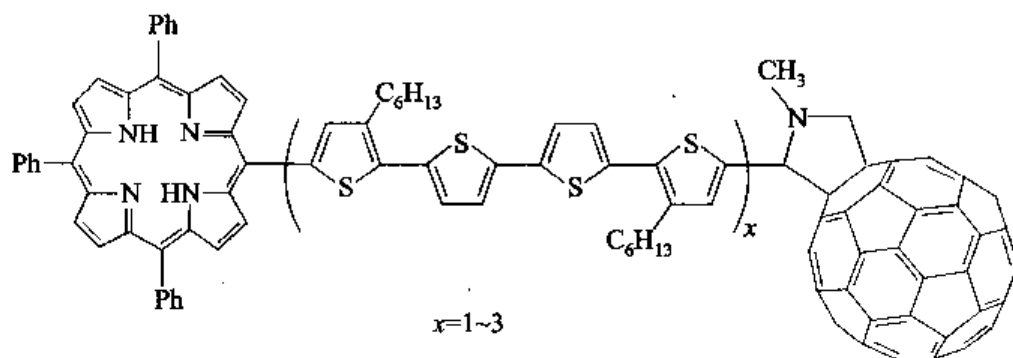
美国阿尔贡国家实验室的工作人员合成了化合物 C-P-Q。卟啉环吸收太阳光, 将电子转移到受体苯醌环上, 然后胡萝卜素也可以吸收太阳光, 将电子注入卟啉环, 最后正电荷集中在胡萝卜素分子, 负电荷集中在苯醌环上。卟啉对太阳光的吸收远大于胡萝卜素。如果将该分子制成极化膜附着在导电高分子膜上, 就可以将太阳能转化为电能。根据美国光热公司 A M

Marks 等人的理论计算,这种塑料薄膜光电池可以将太阳光的 60%~80% 转变为电能,虽然他们的设计仅是一种理论模型,在技术上实现还有不小的难度,但是他们的设计思想为太阳能电池的研究发展提供了新思路^[12]。

日本的研究人员合成了以下化合物并进行了对比研究,发现在 $\text{Fc-ZnP-H}_2\text{P-C}_{60}$ 体系中,电荷的分离与复合是多级逐步过程,在溶液中光诱导电荷分离态的寿命最长达到 $83\mu\text{s}$ ^[13]。



2002 年,日本的 Otsubo 等合成了卟啉噻吩富勒烯 Por-nT-C_{60} 体系,发现随着噻吩重复单元的增加,电荷转移效率下降。看来电子给体和受体之间的距离将会直接影响电荷转移的效率^[14]。



2002 年 Alivisatos 在 Science 上发表文章,报道了在红光区有较好吸收且载流子迁移率较高的棒状无机纳米粒子 CdSe 可与聚 3-己基噻吩 P3HT 直接从吡啶氯仿溶液中旋转涂膜,制成

如下器件(图 26-3)。在 AM1.5 模拟太阳光条件下,能量转换效率达到 1.7%。在共轭聚合物中 P3HT 的场效应迁移率是最高的,达到 $0.1 \text{ cm}^2 \cdot \text{V}^{-1} \cdot \text{S}^{-1}$ 。这些体系大大拓宽了人们对此类材料结构设计的思路,从而使得有机太阳能电池材料的性能得到不断的改善。根据量子阱效应,改变纳米粒子的大小可以调节它的吸收光谱^[15]。

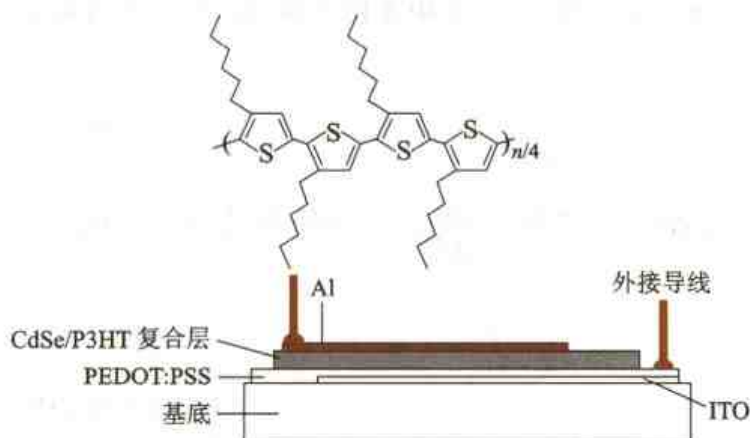


图 26-3 CdSe 与 P3HT 器件的结构图

总的来说,价廉、高效并能够大面积制备的太阳能电池材料一直是人们追求的目标。有机太阳能电池材料具有容易进行分子水平上的裁减和设计,生产工艺简单,可以制备大面积轻盈薄膜等优点,如果能在光电转换性能上取得进一步的突破,将有可能在生产实践中得到广泛应用,其市场前景将十分巨大。从材料的角度讲,目前需要做的是从廉价易得原料出发,有针对性地设计合成一些化合物对光诱导电子转移过程和机制进行研究,以指导材料的设计合成。同时还需要对现有的材料体系进行复合优化,以取得最大效率。

参考文献

1. 雷永泉主编. 新能源材料. 天津:天津大学出版社,2000 年
2. (a) Tang C W. Appl Phys Lett,1986,48:183~185
(b) Petritsch K,Dittmer J J,Marseglia E A,Friend R H,Lux A,Rozenberg G G,Moratti S C,Holmes A B. Sol Energy Mater Sol Cells,2000,61:63~72
(c) Peumans P,Bulovic V,Forrest S R. Appl Phys Lett,2000,76:2650
3. Schmidt-Mende L,Fechtenkotter A,Müllen K,Moons E,Friend R H,MacKenzie J D. Science,2001,293:1119~1122
4. (a) 朱道本,王佛松. 有机固体. 上海:上海科学技术出版社,1999
(b) Sariciftci N S,Smilowitz L,Heeger A J,Wudl F. Science,1992,258:1474~1476
(c) Yu G,Gao J,Hummelen J C,Wudl F,Heeger A J. Science,1995,270:1789~1792
(d) Shaheen S E,Brabec C J,Sariciftci N S,Padinger F,Fromherz T,Hummelen J C. Appl Phys Lett,2001,78:841~843
5. Brabec C J,Sariciftci N S,Hummelen J C. Adv Funct Mater,2001,11:15~26
6. Padinger F,Rittberger R S,Sariciftci N S. Adv Funct Mater,2003,13:85~88
7. Takahashi K,Nakatani S,Yamaguchi T,Komura T,Ito S,Murata K. Sol Energy Mater Sol Cells,1997,

45:127~139

8. (a) Eckert J -F, Nicoud J -F, Nierengarten J -F, Liu S -G, Echegoyen L, Armaroli N, Barigelletti F, Ouali L, Krasnikov V, Hadziioannou G. *J Am Chem Soc*, 2000, 122:7467~7479
(b) Gu T, Tsamouras D, Melzer C, Krasnikov V, Gisselbrecht J -P, Gross M, Hadziioannou G, Nierengarten J -F. *Chem Phys Chem*, 2002, 3:124~126
9. Ramos A M, Rispens M T, van Duren J K J, Hummelen J C, Janssen R A J. *J Am Chem Soc*, 2001, 123: 6714~6715
10. Otsubo T, Aso Y, Takimiya K. *J Mater Chem*, 2002, 12:2565~2575
11. Loi A, Denk P, Hoppe H, Neugebauer H, Winder C, Meissner D, Brabec C, Sariciftci N S, Goulournis A, Vázquez P, Torres T. *J Mater Chem*, 2003, 13:700~704
12. 史素姣, 钟江帆, 姜志宏, 刘明大. *光电子·激光*, 1997, 8, 3:166~169
13. Imahori H, Tamaki K, Araki Y, Sekiguchi Y, Ito O, Sakata Y, Fukuzumi S. *J Am Chem Soc*, 2002, 124: 5165~5174
14. Loewe R S, Tomizaki K -Y, Youngblood W J, Bo Z, Lindsey J S. *J Mater Chem*, 2002, 12:3438~3451
15. Huynh W U, Dittmer J J, Alivisatos A P. *Science*, 2002, 295:2425~2427

26. 1. 4 基于共轭聚合物的化学传感器

传感器作为捕捉和转换信息的器件已广泛用于国防、航空航天、交通运输、能源、电力、机械、化工、纺织、环保、生物医学等领域,并在现代科学技术中占据相当重要的地位。传感器是能感受规定的被测量信号并按照一定规律将其转换成可测信号(主要是电信号或光信号)的器件或装置,它通常由传感元件(传感材料和载体)、转换元件及检测器件所组成。其中传感元件是传感器的核心,它决定传感器的选择性、灵敏度、线性度、稳定性等。因此,选择并优化传感材料以及新功能材料的开发和应用一直是传感器研究的热点。

基于共轭聚合物的化学传感器种类很多,例如电导传感器、电位传感器、比色传感器和荧光传感器等。其中,由于荧光检测具有高灵敏度,操作简单,安全可靠等优点,使相应的荧光传感器成了研究最多、应用最广、发展最迅速的传感体系。共轭聚合物在溶液中和膜状态下通常具有很强的光致荧光,因此是一种发展新型的荧光传感材料的有效平台。通过对其结构进行修饰,引入一些具有特定识别功能的基团,可以设计和发展各种新型的具有不同功能的荧光传感材料。

基于共轭聚合物的传感器既可以用于化学物质的识别,又可以用于生物分子的识别,这取决于功能基团的结构。用于前一种识别的材料往往具有受体和功能性基团,如寡聚醚链、冠醚、吡啶类配体以及手性配体等等;用于后者的常含有蛋白质配体,核酸或 DNA 配体,或镶嵌或挂接具有氧化和还原活性的酶,以及诱导蛋白质附着的基团。本节将主要讨论基于共轭聚合物的化学传感材料的设计及其性能,特别是对金属离子具有感应特性的共轭聚合物材料。

一个化学传感器可以简单地分为三个部分:① 外来物种的识别部分,即受体(receptor);② 传感器在接受外来物种后将信息传输外出的报告器部分(reporter);③ 中继体部分(linker),但这一部分并非是必需的。当被检测物和受体与它们的复合物之间存在一个快速平衡时,传感器能够对其进行实时检测。检测的灵敏度由检测方法和被检测物-受体复合物的结合常数决定。

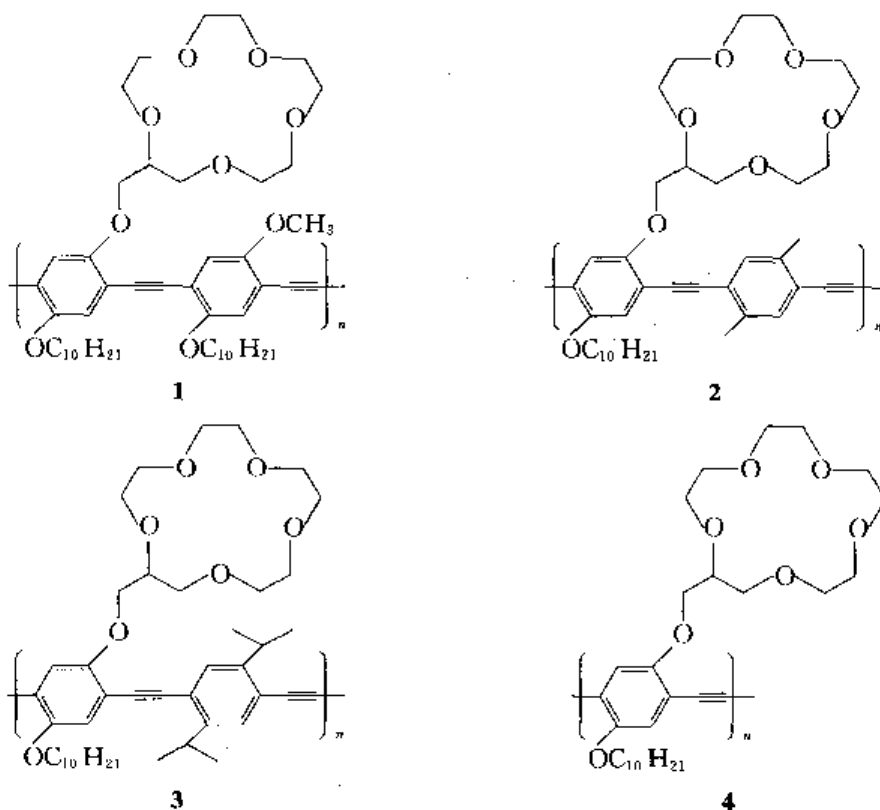
通过对仅含单个受体基团的小分子与以其类似结构作为重复单元的共轭聚合物的比较,证实

基于共轭聚合物的荧光传感体系具有更高的灵敏度。多个具有特定选择性的受体官能团通过共轭体系而连接。荧光共轭聚合物受光激发后产生的激子或载流子可沿整个共轭体系迁移。在没有淬灭剂存在的情况下,激子辐射衰减产生荧光;但是,当激子或载流子在迁移过程中遇到淬灭剂与受体官能团作用所形成的能量陷阱时,激发到导带的电子从聚合物转移到淬灭剂,激发能量被电子转移有效地去活化,因而聚合物的荧光被有效的淬灭。相对于分散的受体分子,淬灭剂分子必须与每个受体分子作用才能使其荧光被淬灭,而多个受体基团共轭相连的聚合物表现出有效的协同放大响应的作用,即部分与受体作用的淬灭剂分子就能有效地淬灭整个共轭聚合物的荧光。

众所周知,金属离子与生命科学、环境科学、医学等领域是密不可分的,其识别和检测在分析化学中占有重要的地位。因此,近年来对金属离子具有高灵敏度和高选择性的化学传感材料引起了人们的广泛关注。设计和合成能够对金属离子进行实时和可逆检测的高灵敏度化学传感体系成为一个十分活跃的研究课题。

迄今为止,所报道的对金属离子敏感的共轭聚合物传感体系,依据它们所含受体官能团的类型不同大致可以分为:寡聚烷基醚链、冠醚和氮杂冠醚类吡啶和寡聚吡啶类以及具有其它含氮配体的类型。下面就根据这种分类方式,对近年来在这方面的一些最新报道进行简单的讨论。

含寡聚烷基醚链、冠醚和氮杂冠醚的共轭聚合物传感材料对碱金属离子具有特异的识别性质。有关这类材料的报道很多,例如寡聚烷基醚链、冠醚和氮杂冠醚取代的聚吡咯和聚噻吩等。这类体系的作用机理多是利用聚合物和碱金属离子的络合,引起聚合物骨架的构象或电子结构的改变,然后通过检测聚合物性质(主要是导电性和光谱性质)的变化,来识别特定的离子。但是,由于含这类受体的聚合物对其它金属离子,尤其是过渡金属离子缺乏识别能力,近来对它的研究已较为少见。



一系列侧链含 15-冠-5 基团的聚对亚苯基乙炔衍生物,并发现向聚合物 1 和 2 的溶液中加入 K^+ 离子后,溶液的最大吸收波长发生红移,荧光被淬灭。其中对 2 来说,这种光谱变化更明显。但是,加入 Li^+ 和 Na^+ 离子则不存在这种现象。这是由于 15-冠-5 基团和 K^+ 离子采取夹心式结构的络合作用,特异性地诱导了聚合物链间的聚集。通过与聚合物 3 和 4 的比较表明,聚合物链的空阻以及同一聚合物链上冠醚基团之间的距离都是影响材料这一性能的重要因素。

吡啶、联吡啶和三联吡啶等配体,与多种金属离子,特别是过渡金属离子都有良好的络合能力,因此是发展金属离子传感材料的一类理想的受体基团。含这类受体的共轭聚合物是近年来研究最多、也最深入的一类化学传感材料。将具有二面角的 2,2'-联吡啶基团引入共轭聚合物的主链,使其具有一个类似半共轭的结构,与金属离子配位后,使联吡啶基团共平面性变好,聚合物骨架的整个有效共轭程度增强,因此引起聚合物的光谱信号发生相应的变化。实验结果表明,对于所考察的一系列过渡金属离子以及主族金属离子(碱金属和碱土金属离子除外),两种聚合物都呈现了很强的离子致色效应。和金属离子络合后,它们的吸收光谱均发生明显红移,而红移的大小又依赖于离子的性质和聚合物的结构。络合金属离子后,聚合物的荧光光谱的变化可以分为三类:红移、蓝移和淬灭。其中,离子诱导的荧光光谱的红移和蓝移是由于联吡啶基团和金属离子分别采取双齿配位(共轭增强)和单齿配位(共轭减弱)造成的。由于联吡啶配体与多数过渡金属离子都有很强的络合能力,因此基于此类受体的传感体系对金属离子识别的选择性仍然难以令人满意。

综上所述,发展对金属离子的感应具有更佳选择性和更高灵敏度的新型共轭聚合物传感材料,不仅需要人们设计更多具有新结构和新功能的受体基团,还需要人们提出一些新的感应和识别机制。总之,共轭聚合物作为一种化学传感器的设计平台,具有小分子无可比拟的优越性,相信将来一定具有广阔的发展前途和巨大的应用价值。

26.2 超分子体系

20 世纪 80 年代,冠醚、穴烃、球状配位体、杯芳烃和索烃等化学的发展提供了不同分子之间的多种作用力协同作用的证据,使分子识别研究进入了一个新的水平,由此,Clam D J(克拉姆)、Lehn J M(莱恩)和 Pederson C J(皮特森)等人获得了 1987 年诺贝尔化学奖^[1]。Lehn 在 1987 年的获奖演讲中,超越了冠醚的范围,完整地提出了超分子化学学科的概念。超分子化学作为一门学科的概念在 Lehn 获诺贝尔化学奖演讲中得到了最系统的阐明^[2]。

通过分子间的相互作用(非共价键)而形成的分子聚集体称为超分子。超分子体系所具有的独特有序结构正是以其组分分子间非共价键弱相互作用为基础的。超分子体系有下面几种:① 构筑单元与构筑单元间构成选择性相互作用体系;② 分子配合物体系;③ 分子-表面化学吸附体系;④ 氢键体系;⑤ 生物大分子体系,如 DNA、酶-底物^[3]。

超分子化学发展并深化了两个重要概念,一是分子间弱的相互作用力可以通过加和以及协同效应从而形成强的分子间作用力,其强度能达到或接近共价键的水平,这是得到稳定的超分子体系的基础。另一个重要概念是通过组装过程可使超分子体系具有新的性质。由于每一种分子

间作用力是弱的,这使其具有丰富的动力学特征,蕴藏着丰富的信息内容。这种结构易变性使其具有新奇的光敏、热敏、开关等可控的特征,可用于分子器件、新型磁性材料等多种功能材料。在生命过程中也广泛存在具有各种独特功能的自组装体,因此分子已不再是保持物性的最小单位。分子间相互作用是形成高专一性识别的基础,它同反应、转换、调控等过程密切相关。如底物跟受体蛋白的结合、酶反应、多蛋白质的组装、免疫学的抗原与抗体的结合、分子信息的读出、翻译、基因编码的转译、DNA结合蛋白的基因表达的调控、神经转换信号的产生及细胞识别等等都同分子间相互作用有密切的关联。

研究超分子体系的实验方法有多种,用谱学方法研究分子间弱相互作用已成为实验研究的主要手段^[4]。红外光谱法:形成超分子体系时,分子相互作用部位或基团伸缩振动会受到影响,从而吸收峰频率发生一系列的位移,根据位移可对超分子体系间选择性作用力作半定量研究;核磁共振法:形成超分子体系时,选择性部位原子的化学环境发生变化,根据化学位移发生变化的值可研究超分子体系的弱相互作用;分子散射法:对于简单超分子体系给出精确的分子间相互作用势函数,根据散射数据可以确定超分子体系的弱相互作用,但对复杂超分子体系无能为力;X射线单晶衍射法:通过键长及键角直观地确定超分子体系的弱相互作用力。另外还有色谱法和生成热测定法。

超分子化学研究两个或多个分子通过分子间作用力结合而成的化学实体的结构与功能。超分子是比分子更高一个层次的物种。超分子整体可以由构筑单元、构筑单元的空间安排、结构及连接这些构筑单元的键的性质来表征。超分子整体具有确定的结构、构象、热力学、化学动力学和分子动力学的性质。它包括两个层次的含义,第一层次是通过控制分子间的相互作用,设计、合成具有预想结构和功能的超分子;第二层次是从超分子过渡到材料。超分子体系是从分子过渡到材料的重要过程,它的目标是根据分子间的相互作用及识别机制,设计并合成具有所希望的结构、功能及稳定性的超分子(supramolecule)、超分子组装体(supramolecular assembly)及特殊性能的材料。当务之急的任务是增加超分子结构的复杂性及多样性,提高构筑超分子体系的能力。

超分子化学是化学、物理、生物学的交叉科学,它比分子本身复杂得多。组成、结构、性质不同的超分子中存储着丰富的信息,所以超分子体系将是一个程序化的分子体系,涉及信息的储存、检出及传递,同信息科学也有密切的关系^[5]。现在已合成了含数千个原子的超分子组装体,包括奇妙的分子梭、分子火车、环与环相套的类似奥林匹克标志的六环、七环索烃,树枝状的高聚物及各种具有新奇性质及特殊功能的超分子体系,它们可用于分子器件、新型催化剂等。DNA的合成,RNA的转录、调控,蛋白质的合成及折叠等涉及高水平的自组装超分子,它们是生命过程中的关键体系。自组装还涉及细胞膜、神经传导等重要生命过程,有助于揭示生命过程及生命起源的奥妙,对于药物开发、蛋白质工程及基因工程都有重要的意义及价值。今后,随着研究的深入,涉及的领域必将越来越广泛,所涉及的相互作用力也将越来越复杂,其应用的领域也将越来越扩展。

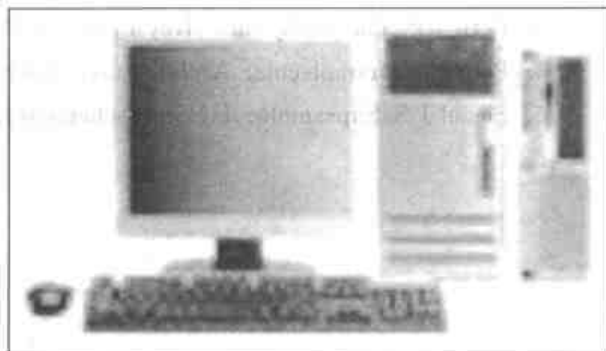
参考文献

1. Lehn J M. Comprehensive Supramolecular Chemistry. Pergamon
2. Lehn J M, et al. Supramolecular Chemistry. VCH, 1995

3. Beth J P, The Lock-and-Key Principle, Wiley & Sons Ltd, 1994
4. Bein J, Supramolecular Architecture, American Chemical Society, 1992
5. Siegel J S, Supramolecular Stereochemistry, Kluwer Academic Publishers, 1995

第 27 章

期刊、文献和网络检索



对于每一个从事化学工作的人来说,在自己所做的工作中除了化学药品,使用最多的就是各类化学文献。化学文献是人类化学知识的集合,它是前人对化学贡献的结晶,也为后人如何去进行化学研究提供了很好的基础和参考。化学文献主要包括期刊、专利、书籍、文献索引刊物以及网络上的各种文献等。随着科学的发展,相关文献的数量和种类越来越多,如何查阅文献已经成为了进行化学研究的敲门砖。同时,查阅文献也是每一个化学工作者进行自学、开展科研必备的能力。下面简单介绍与有机化学有关的各种文献。

27.1 期 刊

期刊是定期出版的刊物。目前出版的化学化工期刊约有 1 万多种,而且每年都在增加。有些化学期刊的内容非常广泛,涉及化学的各种领域,有些期刊的内容非常专一,只涉及化学中某领域的某一方面。期刊从性质上讲,有的刊载研究论文,有的刊载综述,有的报道新闻动态。因此期刊可分为原始性期刊、综述性期刊、新闻动态期刊和文摘索引期刊等。当然也有这几种内容都有的综合性期刊。

27.1.1 原始性期刊

第一次公布于众的研究论文主要刊载在原始性期刊上(此外也可在学术会议论文集、不定期的科研报告和政府出版物等上发表),这种研究论文称一级科研文献,或称第一手资料。论文格式有:题目、作者姓名、单位、摘要、前言、实验部分、实验结果与讨论和参考文献。摘要是所写论文的简单总结,前言是讨论研究工作的历史背景与理论根据,实验部分是具体实验步骤,实验结果与讨论主要是分析实验结果,提出自己的看法和结论等,参考文献一项要列出所引文献的作者姓名、期刊的全名(中文)或缩写名(外文)、年、卷以及页码。

国内出版的与有机化学有关的原始性期刊有:中国科学 B 辑(中文)、化学学报(中文)、有机化学(中文)、高等学校化学学报(中文)、Chinese Chemical Letters(中国化学快报)(英文)和 Chinese Journal of Chemistry(中国化学)(英文)等等。

国外出版与有机化学有关的原始性期刊的出版社有:

(1) 美国化学学会(American Chemical Society, ACS)出版 30 多种期刊,内容涵盖生化研究方法、药物化学、有机化学、高分子、物理化学、分析化学、无机与原子能化学、普通化学、环境科学、材料学、植物学、毒物学、食品科学、环境工程学、工程化学、应用化学、分子生物化学、资料系统计算机科学、学科应用、科学训练、燃料与能源、药理与制药学、微生物应用生物科技、农业学。美国化学学会出版的与有机化学相关的原始性期刊有:

美国化学会志(The Journal of American Chemical Society, J. Am. Chem. Soc.): 创刊于 1879 年,初为半月刊,1967 年改为双周刊,现改为周刊。包括通讯或快报(communication)和全文(full paper, article)两种形式的文章,是化学期刊中最富权威的杂志之一。报道范围涵盖化学领域的各个方面,影响因子(impact factors, IF)值约 6.5。

有机化学快报(Organic Letters, Org. Lett.): 1999 年创刊,现为双周刊;主要报道有机化学方面的最新研究进展;文章类型为快报,短小精悍;影响因子 IF 值约 4.0。

有机化学(The Journal of Organic Chemistry, J. Org. Chem.): 1936 年创刊,初为月刊,1971 年改为双周刊;主要报道有机化学和生物有机化学方面的内容,包括 communication, note 和 article 三种形式的文章;影响因子 IF 值约 3.3。

大分子(Macromolecules): 1968 年创刊,初为双月刊,1993 年改为月刊;主要报道有机高分子材料方面的内容,包括 note 和 article 两种形式的文章;影响因子 IF 值 >3.0 。

材料化学(Chemistry of Materials, Chem. Mater.): 1989 年创刊,初为双月刊,1983 年改为月刊,1990 年改为双周刊;主要报道材料化学和物理方面的内容,包括 note 和 article 两种形式的文章;影响因子 IF 值 >3.0 。

(2) John Wiley 出版社出版的电子期刊共有 363 种,其学科范围以科学、技术与医学为主。该出版社期刊的学术质量很高,是相关学科的核心资料,其中被 SCI 收录的核心期刊近 200 种。具体学科涉及生命科学与医学、数学统计学、物理、化学、地球科学、计算机科学、工程学、商业管理金融学、教育学、法律、心理学等。与有机化学相关的期刊有:

德国应用化学(Angewandte Chemie International Edition, Angew. Chem. Inter. Ed.): 1962 年出版;主要发表化学领域所取得的研究成果,有 reviews, highlights 和 communications 几种类型;其中 highlights 类似于小综述;现在每月出四期;影响因子 IF 值约 8.2。

欧洲化学(Chemistry—A European Journal): 为半月刊;主要报道与化学相关的研究成果,包括 concept 和 full paper 两种形式的文章;IF 值约 4.3;

欧洲有机化学(European Journal of Organic Chemistry): 为半月刊;主要报道有机化学方面的研究成果,包括 microreview, short communication 和 full paper 三种形式的文章;IF 值约 2.2;

先进材料(Advanced Materials, Adv. Mater.): 为半月刊;主要报道在材料领域取得的最新研究成果,包括 review 和 communication 等几种形式的文章;IF 值约 7.3;

先进功能材料(Advanced Functional Materials, Adv. Funct. Mater.): 现为月刊,它是在先进材料刊物的基础上于 2001 年创刊,主要报道在材料领域取得的研究成果;文章以全文 full paper 为主;IF 值约 4.8。

(3) Elsevier Science 出版公司;荷兰 Elsevier 公司是世界著名的学术期刊出版商,出版有

1 600多种学术期刊,包括数学、物理、生命科学、化学、计算机、临床医学、环境科学、材料科学、航空航天、工程与能源技术、地球科学、天文学及经济、商业管理、社会科学等学科。与有机化学相关的期刊有:

四面体(Tetrahedron);英国牛津 Pergamon 出版;1957 年创刊,初为不定期出版,1968 年改为半月刊;是迅速发表有机化学方面深刻评论与原始研究通讯的国际性杂志,主要刊登有机化学各方面的最新实验与理论研究论文;IF 值约 2.6。

四面体通讯(Tetrahedron Letters, Tetrahedron Lett.);Tetrahedron 的姊妹篇;1959 年创刊,初为不定期出版,1964 年改为周刊;主要刊登与有机化学相关的通讯、先进概念、技术、结构、方法等文章;IF 值约 2.3。

四面体不对称(Tetrahedron: Asymmetric, Tetrahedron Asym.);Tetrahedron 的姊妹篇;1995 年创刊,初为月刊,1997 年改为半月刊;主要刊登与不对称有机合成方法学相关的通讯、先进概念、技术、结构、方法等文章;IF 值约 2.3。

(4) 英国皇家化学学会(RSC)出版的期刊有:

化学通讯(Chemical Communications, Chem. Commun.);现为周刊,主要发表化学领域取得的研究成果,有 reviews 和 communications 几种类型;IF 值约 4.0;

J. Chem. Soc., Perkin Transactions 1:一般报道有机化学、生物有机化学等合成方面的内容;IF 值约 1.9。

J. Chem. Soc., Perkin Transactions 2:一般报道有机化学、生物有机化学、动力学、光谱和分析等方面的内容;IF 值约 1.9。

现这两个杂志已合并为 Organic & Biomolecular Chemistry。

(5) 自然(Nature)和科学(Science) 《自然》由英国 MacMillan 出版;1869 年创刊,周刊,每年分 6 卷;刊登原始科研成果的权威性期刊。内容偏重于生命科学,主要刊载生物学、化学、天文、物理、无线电电子学、医学与心理学等方面的原始科研成果的综述和简讯,并刊有国际学术会上提出的报告简讯和新书介绍。《科学》由美国科学发展研究促进协会出版;1883 年创刊,新辑在 1895 年开始,周刊,每年 4 卷;报道自然科学各学科原始性研究论文的第一流权威性期刊,引文率极高。

其它与有机化学相关的期刊还有:

Justus Liebig's Annalen der Chemie(利比希化学纪事)(德文)

Bulletin of the Chemical Society of Japan(日本化学会报)(英文)

Canadian Journal of Chemistry(加拿大化学杂志)(英文、法文)

Chemische Berichte(化学学报)(德文)

Comptes rendus hebdomadaires, Series C(法国科学院会报, C 部分)(法文)

Helvetica Chimica Acta(瑞士化学会志)(德文、法文、英文)

Journal of Heterocyclic Chemistry(杂环化学杂志)(英文)

Journal of Medicinal Chemistry(药物化学杂志)(英文)

Journal of Indian Chemistry(印度化学杂志)(英文)

Journal of Organometallic Chemistry(金属有机化学会志)(英文、德文、法文)

Synthesis(合成)(英文)

Synlett(合成快报)(英文)

Synthetic Communications(合成通讯)(英文)等等

27.1.2 综述性期刊

综述是某方面专家通过收集大量一级科研文献资料,经过分析总结所写的文章,也可在文章中提出自己的见解,这种文章称为三级科技文献,与有机化学有关的综论性期刊列举如下:

Accounts of Chemical Research(化学研究报道)(英文)创刊于1968年,现为月刊;报道各化学领域的最新科研进展,文章形式为review;IF值约15.0。

Angewandte Chemie International Edition(德国应用化学国际版)(英文)

Chemical Reviews(化学综论)(英文),开始于1924年,为双月刊,现为月刊;主要刊载化学领域中的专题及发展近况的评述;内容涉及化学学科各个领域;IF值约21.2;

其他综述性期刊还有:

Chemical Society Reviews(英国化学会综论)

Journal of Chemical Education(化学教育杂志)(英文)

Organometallic Chemistry Reviews(金属有机化学综论)(英文)

Reviews of Pure and Applied Chemistry(纯粹与应用化学综论)(英文)

Synthesis(合成)(英文)

上述期刊有些与原始性文献重复,这是因为很多期刊同时会刊载研究论文和综论。

27.1.3 新闻性期刊

这种期刊是报道科研、生产中的新闻动态,如化学化工的现状与动态、生产技术、新产品、仪器设备、有关学会活动、出版动态、最新最重要的论文要点及评论等,使读者能及时掌握最新情况。新闻动态期刊主要有科技参考消息(中文)、科技参考资料(中文)、Chemical and Engineering News(化学与工程新闻)、Chemistry and Industry(化学与工业)。

27.2 书 籍

书籍是指百科全书、大型参考书、丛书、专著、教科书、字典和手册等。

27.2.1 百科全书与大型参考书

百科全书一般比教科书内容深入,比普通参考书内容广泛,而且易读易懂,可以作为某领域入门的读物。大型参考书较百科全书内容窄,比参考书内容广,其作用与百科全书相近。这方面的书有:

(1) 中国大百科全书:它是一部包括哲学、社会科学、文学艺术、文化教育、自然科学、工程技

术各个学科的百科全书。化学是其中一卷,有两册,1989 年出版。它是将内容分成许多条目叙述的,条目的标题在目录中按学科分门编排,在卷后还有标题的英文索引,按字顺编排。

(2) Kirk-Othmer, Encyclopedia of Chemical Technology(化学工艺大全), 3rd ed., 1978~1984, 25 卷, 第 25 卷为索引。内容着重化学产品及有关生产工艺的介绍,其中相当多的是有机产品。

(3) Rodd, Chemistry of Organic Compounds(有机化合物的化学) 2ns ed., 1946—, 有 5 卷 30 本,是一本有机化学的大型参考书。

(4) Barton, Ollis, Comprehensive Organic Chemistry(综合有机化学), 1979, 6 卷, 第 6 卷为索引, 大型参考书。

27.2.2 丛书

丛书是某主编或某出版社出版的某一学科的一系列书籍,它反映某一学科的新发展,相互间不一定有紧密的关系。

(1) 综论性丛书: 下列为若干套综论性丛书,每套有若干册,每册内容是由多篇综论文章组成的。如

Advances in Carbohydrate Chemistry(碳水化合物进展)

Advances in Free Radical Chemistry(自由基化学进展)

Advances in Photochemistry(光化学进展)

Organic Reactions(有机反应)

Progress in Organic Chemistry(有机化学进展)

Progress in Physical Organic Chemistry(物理有机化学进展)

Progress in Stereochemistry(立体化学进展)

其中 Organic Reactions 是对有机化学工作者特别重要的参考书。第一卷出版于 1942 年,每隔一两年出一卷。每卷讨论几个反应,有关反应机理、反应条件、使用范围及反应实例等均做了详细的讨论,在每卷末有累积主题索引与累积作者索引。

(2) 合成用丛书: 合成是有机化学的重要组成部分之一,在合成方面常用的丛书有:

① Organic Synthesis(有机合成), 1921 年开始出版,每年出一卷,每十卷出一个合订本,第七个合订本含五卷。有机合成所推荐的合成方法均经专家试验证实是可靠的,可以作为模型用于新化合物的合成,还有引用其它方法合成的文献,有卷索引和累积索引,有化合物名称、反应类型、化合物类型、分子式、溶剂、试剂、仪器与作者等索引。

② Theilheimer, Synthetic Methods of Organic Chemistry(有机化合物的合成方法), 1946 年开始出版,每年出一卷,报道有机化合物新的合成方法,已知合成方法的改进等。有卷索引与五年累积索引,有主题索引与反应符号索引。

③ Fieser and Fieser, Reagents for Organic Synthesis(有机合成试剂), 1967 年开始出版,介绍试剂的制备、纯化与应用范围,后续卷除介绍新试剂外,还不断对已介绍过的试剂补充新内容。每卷有索引。

27.2.3 教科书、专著、字典与手册

教科书是某一方面学习的基本材料,专著是深入学习的参考资料。字典与手册都是提供读者查找数据与资料的。主要的字典和手册有:

(1) Heilbron 等编, Dictionary of Organic Compounds(有机化合物字典), 5th ed., 1982—, 共五卷, 另加第一补篇(1983)、第二补篇(1985)及两本索引(一本为化合物名称索引, 另一本为分子式索引、杂原子索引与美国化学文摘注册号索引)。现有 5 万个化合物条目, 条目中还包括官能团衍生物, 所以共有 ≈ 15 万个化合物。条目内容除有物理性能外, 还有合成、质谱、碳谱、氢谱、危险性与毒性的文献。

(2) Merck Index—An Encyclopedia of Chemicals and Drugs(Merck 索引—化学试剂与药物百科全书); 它是 Merck 公司的产品目录, 内容集中在药用有机化合物与简单有机化合物, 除有物理常数外, 还有合成方法、生理性质、医药用途及作为药品的商业名称。它推荐的合成方法都是经过验证的。

(3) Aldrich Catalog of Chemical Compounds(Aldrich 公司的化合物目录); 每年有新版, 现有 16 000 个化合物的物理常数, 有参考 Beilstein 的卷与页码, 有 NMR 与 IR 的参考文献, 有 IUPAC 及 CA 的命名与俗名。

(4) CRC Handbook of Chemistry and Physics(CRC 化学与物理手册); 定期再版。是实验工作必备的手册, 有无机、有机、金属有机化合物的物理常数表, 非常有用, 表中的有机化合物用 IUPAC 命名, 以母体化合物字序编排, 再按取代基字序编排。如 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3$, IUPAC 命名为 4-phenyl-2-butanone, 查此化合物时, 应先查 2-butanone, 再在其下查 4-phenyl, 即可得其物理常数, 还提供 Beilstein 的参考卷页。此外该手册还收集许多实验室常用的数据与方法, 如共沸混合物、溶度积、蒸气压、指示剂的配制、单位的换算等。卷末有索引。

(5) Sadtler Spectra(Sadtler 图谱集); Sadtler 图谱集是目前收集最多最广并连续出版的图谱集。它包括三大部分: ① Sadtler Standard Spectra(标准图谱集); ② Sadtler Commercial Spectra(商业图谱集); ③ Sadtler Biochemical Spectra(生化图谱集)。图谱有红外(棱镜)(Infrared Spectra, Prism)、红外(光栅)(Infrared Spectra, Grating)、紫外(Ultraviolet Spectra)、核磁共振氢谱和碳谱(^1H 、 ^{13}C NMR Spectra)、拉曼(Raman Spectra)、荧光光谱(Fluorescence Spectra)等。

27.3 Beilstein 有机化学大全

贝尔斯坦有机化学大全(Beilstein Handbuch der Organischen Chemie, 以下简称大全)从性质上讲是一个手册, 它从期刊、会议论文集以及专利等方面收集有确定结构的有机化合物的最新资料汇编成的, 是一套重要的工具书。贝尔斯坦有机化学大全是由留学德国的俄国人贝尔斯坦(Beilstein F K)所编, 由此得名, 创刊于 1881 年, 其后几次再版, 现在使用的是 1918 年开始发行的第四版共 31 卷, 称为正篇(Hauptwerk, 简称 H)收集内容到 1909 年为止, 第 1~27 卷为正篇的主要内容, 第 28~29 卷为索引, 第 30 卷为多异戊二烯, 第 31 卷为糖(以后此两卷内容并入其

它各卷,取消此两卷)。收集 1910—1919 年间资料补充前正篇的内容为第一补篇(Erganzungswerk,简称 E。E1 表示第一补篇)。大全收集所有已知结构的有机化合物的资料,每一个化合物有一条条目,每一条目内容编排如下:化合物名称,其它名称,分子式。其中包括:构造与构型、存在与分离、制备与纯化、分子结构与能量参数、物理性质、化学性质、鉴别与分析以及盐与加和物。

所有资料都经过严格审查,并附有文献出处,所有文献的缩写名称列在每卷或每卷的第一分册的开头,第五补篇的文献缩写与 CA 缩写相同,正篇到第四补篇均用德文,为配合大全的使用,专门编辑德英贝尔斯坦字典(Beilstein Dictionary German-English),大全文字简洁,德文的化合物名称与英文类似,因此借助字典,不太懂德文的人也可以看懂。大全的第五补篇改用英文。大全内容的编排非常严格,资料收集非常齐全,具体内容参见本书第二版,其网络检索方式将在后面的章节中介绍。

27.4 文摘索引期刊

文摘索引期刊是指导如何找到所需要的资料的工具。因此掌握查阅文献的方法,很重要的一方面就是要掌握文摘索引期刊的使用方法。文摘索引期刊很多,如著名的美国化学文摘(CA)。我国有全国报刊文摘等,现重点介绍美国化学文摘。

美国化学文摘(Chemical Abstracts,简称 CA):CA 创刊于 1907 年,由美国化学会化学文摘编辑部编,它摘录全世界 150 余个国家 14 000 余种有关化学化工刊物中的论文及 30 余个国家的专利说明书,每年收录 50 余万篇,是最大的全球性的全面化学化工文摘索引期刊。1907—1961 年为两周一期,一年一卷,1962 年改为一周一期,一年两卷,每卷均为 26 期。文摘内容分为五大部 80 个类目:其中 1~20 类目为生物化学;21~34 类目为有机化学;35~46 类目为高分子化学;47~64 类目为应用化学与化工;65~80 类目为物理化学、无机化学与分析化学。单号期为生物化学与有机化学,双号期为高分子、应用化学、化工、物理化学、无机化学与分析化学。有机化学的类目如下:

21. General Organic Chemistry
22. Physical Organic Chemistry
23. Aliphatic Compounds
24. Alicyclic Compounds
25. Benzene, Its Derivatives, and Condensed Benzenoid Compounds
26. Biomolecules and Their Synthetic Analogs
27. Heterocyclic Compounds(One Hetero Atom)
28. Heterocyclic Compounds(More Than One Hetero Atom)
29. Organometallic and Organometalloidal Compounds
30. Terpenes and Terpenoids
31. Alkaloids
32. Steroids

33. Carbohydrates

34. Amino Acids, Peptides, and Proteins

其具体的编排顺序、文摘的格式、索引部分参见本书第二版。其网络的检索方式将在后面的章节中介绍。综观 CA, 它收录广、索引编得细, 因此自誉为打开世界化学化工文献宝库的钥匙, 世界化学界也公认它是符合这样称号的, 所以学会并熟练 CA 的使用是掌握查阅文献的关键。

27.5 网络检索

目前在网络上可以检索各种化学类文献, 我们将根据文献的分类分别予以介绍。

27.5.1 期刊

重要的化学数据库有: 美国化学会 ACS、John Wiley 出版社电子期刊、Elsevier Science 和英国皇家化学学会(RSC)期刊及数据库等等。

1. 美国化学会 ACS 期刊检索方式

美国化学会 ACS(American Chemistry Society): 美国化学学会现已成为世界上最大的科技协会之一, 其会员数超过 16.3 万。多年以来, ACS 一直致力于为全球化学研究机构、企业及个人提供高品质的文献资讯及服务, 在科学、教育、政策等领域提供了多方位的专业支持, 成为享誉全球的科技出版机构。ACS 的期刊被 ISI 的 Journal Citation Report(JCR)评为化学领域中被引用次数最多之化学期刊。

进入美国化学会的主页(<http://pubs.acs.org/>)后, 可以发现有关的新闻和最新的科研成果的报道, 也有最受欢迎文章优先在主页上发布。在主页的左上方, 点击 journals & magazines(<http://pubs.acs.org/about.html>)将进入美国化学会出版的所有化学类期刊的名称, 点击每一个期刊的名称后可以进入这些期刊的主页。在期刊的主页上, 将会有最新一期刊物的目录。在目录下的每一篇文章, 均可以点击“abstract, HTML 和 PDF”可以打开这篇文章的摘要、HTML 格式的全文和 PDF 文件格式的全文。同时, 也可以点击 articles ASAP, 可以进入过刊检索和最新发表的文章目录。在此页面, 可以发现过刊检索的框, 可以选择所需查找的文章的年份、卷号和期号, 点击 go 框后, 即可找到所需的文章。在每一个期刊的主页, 还可以在这页的左边发现一发表文章的作者索引(author index), 点击后可以按文章作者的姓氏字母顺序寻找所需文章。例如, 需要检索如下的文献:

Pei J, Wang J-L, Cao X-Y, Zhou X-H, Zhang W-B: J Am Chem Soc, 2003, 125: 9944~9945

进入美国化学会的主页: <http://pubs.acs.org/>, 一种检索的方式是进行期刊检索。在此界面的左上方可以发现 Search the Journals 钮, 点击后出现 journal search 界面。在 Citation Find 下的 Select a Journal 栏中选择需查找的期刊; J Am Chem Soc 输入卷号 125 和首页码 9944 后, 点击 Citation Find 后, 出现显示此文章的界面, 在文章的题目下会有 abstract、HTML、PDF 文章格式以及 Supporting Information 等钮, 点击任何一个会出现你所需要的内容。也可以在 jour-

nal search 的界面上的 Search Journal 栏中输入作者的姓名、文章题目等,然后点击 search 钮进行检索。在此界面上,也可以进行高级检索。

另一种检索的方式是从美国化学学会的主页直接进入每一种期刊的界面进行检索。在此界面上点击左上方的 journals&magazines 后进入下一个界面,在此界面上会有美国化学学会出版的所有期刊。点击所需查找的期刊名称,如此处为 Journal of American Chemical Society(J. Am. Chem. Soc.),进入 JACS 的主页,在此主页的左边为各种工具栏,如有关此期刊的投稿须知以及网上投稿指南等等,点击界面上方的 articles ASAP 钮,进入此期刊所有过刊以及将要发表的文章的界面,在 Select Decade 栏中选择 2000-current,在 Select Volume 栏中选择 2003/125,在 Select Issue Number 选择期号和页码后,点击 GO 进入所选择的这一期的文章所有目录。在此目录中,很容易按照页码找到你所需要的文章,就可以进行与以上一样的检索,并获取此文章的全文。

2. John Wiley 出版社电子期刊的检索方式

John Wiley 出版社电子期刊的主页为 <http://www3.interscience.wiley.com>,进入后在主页的左边可以进行高级检索,也可以进行期刊的普通检索。

高级检索(advanced search)即指南检索,可选择的字段有篇名、作者、作者机构、文摘、关键词、资助机构和全文检索。高级检索中比较特殊的是如果希望同一个字段中包含两个检索词,则一定使用下列检索式:(Article title) triphenylamine AND (Article title) synthesis(三苯胺的合成),则检索结果的篇名中包含 triphenylamine 和 synthesis 两个词。如果使用 (Article title) triphenylamine AND synthesis,则检索结果的篇名中只包含其中一个检索词,另一个词含在其它字段中。这种用法并不符合用户的习惯,因此可以说是系统的缺陷。

普通检索可按分科分类浏览。主页中有按字母顺序的 11 个学科,点击 chemistry 进入化学类主页,上面有按各类学科分类的按英文字母排序的分析化学、生物化学、化工、化学(普通)、计算化学和分子模拟、环境化学、工业化学等 13 类,点击其中的每一个可以进行刊名、卷期、目次和内容的树状浏览。

期刊检索在 John Wiley 出版社电子期刊的主页下方,点击 journals 可以直接进入所有期刊的按英文字母分类的期刊目录,根据所需寻找的期刊首字母点击英文字母,可以找到所需的期刊。

文章检索的方式是通过点击进入任何一个期刊直接进入了最新一期期刊的目录,在每一篇文章的题目下均可以点击“abstract, HTML 和 PDF”可以打开这篇文章的摘要、HTML 格式的全文和 PDF 文件格式的全文。同时在主页的上方可以发现 issue 框,点击后可以进入过往期刊的卷号和期号,点击后将可以进入每一期文章的目录。

检索结果的记录格式包括刊名、卷期、页数、ISSN 号(印刷版和电子版不同)、篇名、栏目名称、作者、作者机构、关键词、资助机构、文摘、DOI、参考文献、注释、引文链接等。由于电子版期刊的出版早于印刷型期刊,故有些文章已经在网上出版、但尚未安排卷期号,这样的文章一般冠以“Early View”标志。文件格式有 PDF 格式和 HTML 文本两种格式,凡有 HTML 格式的,点击引文中的“Links”按钮,即可以使用引文链接服务。

3. Elsevier Science 出版公司

从 1997 年开始,该公司推出名为 Science Direct 的电子期刊计划,将该公司的全部印刷

版期刊转换为电子版,并使用基于浏览器开发的检索系统 Science Server。这项计划还包括了对用户的本地服务措施 Science Direct Onsite(简称 SDOS),即在用户本地服务器上安装 Science Server 和用户购买的数据,同时每周向用户邮寄光盘更新数据库。从 2000 年 1 月开始,“中国高等院校文献保障体系”(CALIS)(<http://rsc.calis.edu.cn/main/default.asp>)项目的 9 个中国高等学校图书馆和国家图书馆、科学院图书馆联合清华大学和上海交通大学建立了 SDOS 服务器,向用户提供 Elsevier 电子期刊的服务。数据库检索方式包括浏览、基本检索以及高级检索。

浏览可以按字母顺序和 11 个学科进行刊名、卷期、目次、内容的树状浏览。此外,还专门将关于商业、财会、金融、管理学、环境管理的 40 多种期刊做成一个专门收藏,称为“Bold Ideas Collection”,点击后可以查看全部这类期刊的最新一期内容。

基本检索(basic search)中系统默认的检索字段为篇名、文摘、作者、作者机构和关键词。具备检索限定,可进行布尔逻辑检索。

高级检索(advanced search):即指南检索,可选择的字段有:篇名,作者,作者机构,文摘,关键词,资助机构,全文检索。

检索结果的记录格式包括刊名、卷期、页数、ISSN 号(印刷版和电子版不同)、篇名、栏目名称、作者、作者机构、关键词、资助机构、文摘、DOI、参考文献、注释、引文链接等。由于电子版期刊的出版早于印刷型期刊,故有些文章已经在网上出版,但尚未安排卷期号,这样的文章一般冠以“Early View”标志。文件格式有 PDF 格式和 HTML 文本两种格式,凡有 HTML 格式的,点击引文中的“Links”按钮,即可以使用引文链接服务。

4. 英国皇家化学学会(RSC)期刊及数据库

英国皇家化学学会(RSC)期刊及数据库的主页网址为 <http://www.rsc.org/>。CALIS 国内本地服务器为 <http://rsc.calis.edu.cn/main/default.asp>。进入后,点击所需的期刊名称即可进入该期刊的主页。其检索的方式与上述基本雷同,不再详述。

27.5.2 SCI(Science Citation Index 1995—)——科学引文索引网络版 Web of Science

美国科技信息研究所(ISI-Institute for Scientific Information)的科学引文索引数据库(Science Citation Index,SCI),历来被公认为世界范围最权威的科学技术文献的索引工具,能够提供科学技术领域最重要的研究成果。SCI 引文检索的体系更是独一无二,不仅可以从文献引证的角度评估文章的学术价值,还可以迅速方便地组建研究课题的参考文献网络。发表的学术论文被 SCI 收录或引用的数量,已被世界上许多大学作为评价学术水平的一个重要标准。1997 年,ISI 公司推出了 SCI 的网络版数据库——Web of Science 检索系统中的 Science Citation Index Expanded,其信息资料更加翔实,收录期刊更多,同时该系统充分利用 World Wide Web 的强大搜索功能,检索功能更加强大、更新更加及时。Science Citation Index Expanded 共收录期刊 5 600 余种,每周新增 17 750 条记录,记录包括论文和参考文献,其参考文献的记录所涉及的范围十分广泛,包括书、期刊论文、会议论文、专利和其它各种类型的文献。Science Citation Index Expanded 是一个多学科的综合性的数据库,其所涵盖的学科超过 100 个,主要

涉及农业、生物及环境科学、工程技术及应用科学、医学与生命科学、物理学、化学和行为科学。

该数据库检索系统提供简单检索(Easy Search)和高级检索(Full Search)两种检索界面。简单检索通过主题、作者、作者单位等进行检索,系统通过一系列简单的提示符或提问式来引导检索;高级检索能够通过主题、刊名、著者、著者单位、机构名称检索,也能够通过引文著者(Cited author)和引文文献(Cited reference)检索,还允许用户选择数据库或将检索限定在指定的时间段内。

简单检索(Easy Search)提供主题、人物和地址检索等三种检索途径。主题检索(Topic Search)是对文献篇名(Title)、文摘(Abstract)及关键词(Keywords)等字段的检索,可使用逻辑算符、截词符。人名检索(Person Search)的方法是通过从论文作者、参考文献作者以及文献中涉及的人名进行检索,其中从论文作者及参考文献的作者进行人名检索时,允许使用截词符,可输入被检索人的姓的全称、空格及人物名字的首字母,也可只输入姓,在“姓”后加截词符;从主题人物查找时,可输入人物姓氏的全称及(或)名字的全称,并允许使用逻辑算符。地址检索(Place Search):从所在机构或地理位置检索,包括大学学院、机构、公司、国家、城市等的名称和邮政编码等。

高级检索提供普通检索(General Search)和引文检索(Cited Reference Search)两种检索方式。允许用户选择数据库及限定检索的时间。用户可在选定数据库后,进行时间的限定,可限定只检索最近一周、两周、四周上载的数据或本单位所订购的该数据库的全部年限的数据,也可选中 Year Selection,然后选择所需检索的一个或多个年代。(注:数据的年代指文献信息进入 ISI 数据库的时间,不是文献出版的时间。)

普通检索方式对检索结果可选择按时间排序、相关度、被引频次、第一著者和来源等进行排序(Sort option)。

在高级检索方式下,选择“Latest date”或“Relevance”排序时,检索结果最多为 500 篇。在选择“Times Cited”、“First Author”或“Source Title”排序时,如果命中文献超出 300 篇,系统会提示需要缩小检索范围,重新检索;如果用户需要检索浏览较大量的文献,可以选择一年或者几年检索,不要选择所有年代。

参考文献检索(Cited Reference Search)是通过参考文献作者、来源和发表年代等进行检索。存储/执行检索策略(Save Query)。点击 Search 进行检索之前或者之后,都可以存储检索策略,以备后用。检索策略存储在用户本地的硬盘或者软盘上,用户可以指定文件目录。调入先前已存储检索策略的对话框在进入 Full Search 第一页的最底端,点击 Browse,选定目录和文件后调入,就可以用先前存储检索策略检索了。

检索后命中的结果在屏幕上以简单格式显示。每条记录的内容包括前 3 位作者,文献篇名及来源期刊名称、卷期、页码等信息。屏幕最上方显示检索命令、检索范围、限定条件、命中结果的排序方式等内容。屏幕最下方显示检索结果命中的记录数。点击简单格式中的文献篇名可以浏览该篇文献在 ISI 数据库中的详细记录。在详细记录屏幕上,可点击 Cited Reference、Times Cited 及 Related reference 查看引文文献、被引次数以及相关文献。参考文献检索的结果显示在 Cited Reference Search Results-Summary 界面以简单格式显示。

27.5.3 专利网站

全世界每年科技出版物中约有 1/4 为专利文献。90% 以上的发明曾以专利文献形式发表, 但其中 80% 不再以任何形式发表, 也就是说, 这些专利的信息不可能从其它的技术文献中获得。因此查询专利信息就显得尤为重要。专利文献有内容新颖、报道迅速、内容广泛、内容详尽、实用性强、分类及格式统一以及重复报道量大等特点。专利文献的内容有题录部分、正文以及附图。题录部分包括发明名称、申请人名称、地址、申请日期、申请号、分类号、专利号、文摘等; 每项著录前面都用 INID 代码表示; 说明书正文为内容的详细介绍。附图解释和原理。

专利网站分为中文网站和英文网站。中文专利网站有中国国家知识产权局网站(www. sipo. gov. cn), 中国专利信息网站(www. patent. com. cn), 以及中国知识产权网(www. cnipr. com) 等。表 27-1 对比了这三家网站的一些基本情况。

表 27-1 中文专利网站的基本情况

	收录范围	更新频率	网站性质	全文显示方式
中国国家知识产权局网站	1985 年以来全部专利全文	每周三	国家支持政府性官方网站	需要安装 Alternatiff
中国专利信息网	1985 年以来全部专利全文	每三个月更新一次	国家知识产权局专利检索中心	需要安装 Alternatiff
中国知识产权网	1985 年以来全部专利全文	每周三	国家知识产权局知识产权出版社	运行超星图书浏览器

中国知识产权局网站的检索方式可以按以下分类来检索所需的专利文献:

(1) 分类号: 专利申请案的分类号可由《国际专利分类表》查得, 键入字符数不限(字母大小写通用)。分类号可实行模糊检索, 模糊部分位于分类号起首或中间时应使用模糊字符“%”, 位于分类号末尾时模糊字符可省略。

(2) 申请(专利)号: 申请(专利)号由 8 位数字组成。申请号可实行模糊检索。模糊部分位于申请号起首或中间时应使用模糊字符“%”, 位于申请号末尾时模糊字符可省略。

(3) 公开(告)日: 公开(告)日由年、月、日三部分组成, 各部分之间用圆点隔开; “年”为 4 位数字, “月”和“日”为 1 或 2 位数字。公开日可实行模糊检索。模糊部分可直接略去(不用模糊字符), 同时略去字符串末尾的圆点。

(4) 申请(专利权)人: 申请(专利权)人可为个人或团体, 键入字符数不限。申请人可实行模糊检索。模糊部分位于字符串中间时应使用模糊字符“%”, 位于字符串起首或末尾时模糊字符可省略。申请人还可实行组合检索。组合检索的基本关系有两种: “and”(逻辑与)关系和“or”(逻辑或)关系。

其它的检索还有: 地址、名称、摘要、主分类号以及优先权。键入字符数不限。可实行模糊检索。模糊部分位于字符串中间时应使用模糊字符“%”, 位于字符串起首或末尾时模糊字符可省略。

在检索过程中尽量选择有代表性关键词, 字符数越短越好, 尽量使用模糊字符“%”。

目前使用的国际专利网站有欧洲专利局、美国专利局、日本专利数据库世界知识产权组织数字图书馆 IPDL 以及 Derwent 专利索引数据库。

欧洲专利局(<http://ep.espacenet.com>):欧洲专利局网站是 1998 年夏季由欧洲专利局、欧洲专利委员会及欧洲委员会共同建立的,网站主要是为了满足一般公众检索需求设计的,使用户更容易地获取免费的专利信息资源,提高整个国际社会获取专利信息的意识。此专利网站提供了自 1920 年以来世界上 50 多个国家公开的专利题录数据以及 20 多个国家的专利说明书。对于 1970 年以后公开的专利文献,数据库中每个专利同族都包括一可检索的英文发明名称和文摘的专利文献。从 1998 年中旬开始,此专利网站用户能检索欧洲专利组织任何成员国、欧洲专利局和 WIPO 近两年公开的全部专利的题录数据。此专利网站的收录范围包括 EPO 成员国数据库(通过任何欧洲专利组织成员国进 esp@cenet 的网站,可检索到该国近两年所有的专利申请)、EP 数据库(可检索近两年欧洲专利局公开的专利文献)以及 WO 数据库(可检索近两年 WIPO 公开的 WO 专利文献)等。

以上数据库的数据更新在印刷的专利文献公开后一周内进行;检索各国两年以前的专利文献须使用世界专利检索“Search in Worldwide Patents.”

JP 专利数据库提供 1976 年 10 月以来公开的日本专利英文文摘及题录数据,以及 1980 年以来公开的日本专利的扉页。数据库按月更新。由于专利申请翻译需要一定时间,因此,专利申请公开 6 个月后,英文数据才能获得。

世界专利数据库(Worldwide)的检索方式为 Quick Search, Advanced Search, Number Search, Classification Search。

美国专利局网站(<http://www.uspto.gov>)是美国专利商标局建立的政府性官方网站。其收录范围包括授权数据库和公开专利申请两个数据库,可提供 1975 年至今的专利文献全文。提供 TIFF 格式的专利全文扫描图像。检索方式为 Quick Search, Advanced Search, Patent Number Search, Classification Search。下载某篇专利的扫描图像只有一个入口,即只能在显示了该片专利的文本全文后才能进一步浏览扫描图像,每次只能下载一页图像。

世界知识产权组织数字图书馆 IPDL(<http://ipdl.wipo.int>)由世界知识产权组织国际局于 1998 年组织建立。收录了 1997 年 1 月 1 日至今的 PCT 专利申请公开的扉页信息,包括题录、文摘附图,并通过超文本链接的方式,利用欧洲专利局的 esp@cenet 网站提供专利说明书全文的扫描图形。PCT 专利数据库每周更新一次。数据库范围主要有 PCT 国际专利公报数据库、马德里商标快报数据库和 JOPAL 专利审查最低文献量科技期刊数据库。

Derwent 专利索引(Derwent Innovations Index),简称 DII 数据库(<http://dii.derwent.com>)。该数据库将原来的 Derwent(德温特)世界专利索引(Derwent World Patents Index,简称 WPI)与专利引文索引(Patents Citation Index,简称 PCI)加以整合,是世界上国际专利信息收录最全面的数据库之一。数据库收录起始于 1963 年,到目前为止,数据库中共收录 1 千万个基本发明,2 千万项专利,使读者可以总揽全球化学、工程及电子方面的专利概况。每周有 40 多个国家、地区和专利组织发布的 25 000 条专利文献和来自于 6 个重要专利版权组织的 45 000 条专利引用信息被收录到数据库中。除在 Dialog 数据库中可以联机检索外,目前在美国科技信息所(ISI)的 Web of Knowledge 系统(简称 WOK)中也能检索到。

Derwent 将专利数据库分为化学、电子和电气以及工程等三个子数据库。在打开数据库检

索前要首先选择要检索的分数据库,如果不选择,系统缺省全选。然后根据需选择要检索的时间或年代,并确定做一般检索还是专利引用检索。如果以前保存过检索策略,在数据库选择页面可以进行编辑或直接调用。

27.5.4 Beilstein Crossfire 和 CA 网络版(SciFinder Scholar)

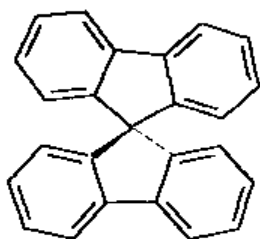
1. Beilstein CrossFire

Beilstein CrossFire 由 MDL Information Systems GmbH, Beilstein Chemie Daten und Software GmbH 推出,是世界上最大的关于有机化学的事实数据库。数据来源为 1779 年至 1959 年 Beilstein Handbook 从正篇到第四补篇的全部内容和 1960 年以来的原始文献数据及 175 种期刊,已收录 9 百多万个化合物和 9 百多万个反应。作为最基本的化学文献数据库,能帮助有机化学研究人员形成新思路、设计合成路径(包括起始原料和中间体)、确定生物活性和物理性质及了解外界环境对化合物的影响等等。主要数据的索引分为 3 部分:化学物质部分收集了结构信息及相关的事实和参考文献,包括化学、物理和生物活性数据;反应部分提供化学物质制备的详细资料,帮助研究人员用反应式检索特定的反应路径;文献部分包括引用、文献标题和文摘。化学物质部分和反应部分的条目与文献部分有超链接。包括 3 个主要数据索引:化学物质索引、化学反应索引和化学文献索引。原始文献数据包括熔点、沸点、密度、折射率、旋光性及从自然产物或衍生物分离方法。用户可以用反应物或产物的结构或亚结构进行检索,更可以用相关的化学、物理、生态、毒物学、药理学特性以及书目信息进行检索。在反应式、文献和引用化合物(如前体或组分)之间有超链接。

Beilstein CrossFire 对化学研究的帮助主要有:① 全面了解当今世界上化学研究的最新进展;② 为合成路线设计提供最全面的信息帮助;③ 全面了解相关化合物的各种性质、代谢、吸收、分布、分泌和毒理信息;④ 由于每个化合物都给出相关的红外、紫外、质谱及核磁等仪器分析信息,可以快速确定所合成化合物的结构和成分;⑤ 大量的天然产物的信息,可以全面了解天然产物的分离、提取方法,仪器分析信息及相关性质信息。

CrossFire Gmelin 是金属有机和无机化学领域收录数据最广泛的数据库,收录了 1772 年以来文献记录中的 160 万个化合物、130 万个结构和 130 万个反应,以及 90 万篇 1995 年以来包括标题和文摘的文献引文。数据库可以用结构、亚结构和反应式检索,数据来源于 62 种期刊,记录包含 800 多种化学和物理数据字段的内容,包括电、磁、热、晶体,以及生理学数据。

化合物及其相关结构检索(Structure/Substructure Searching)是此检索系统中最常用的。下面结合实例介绍其检索方法。例如,我们需要检索具有如下结构的化合物 9,9'-螺二芴的各种性质以及合成方法。



在安装了系统数据库后,首先进入检索的程序界面(图 27-1)。

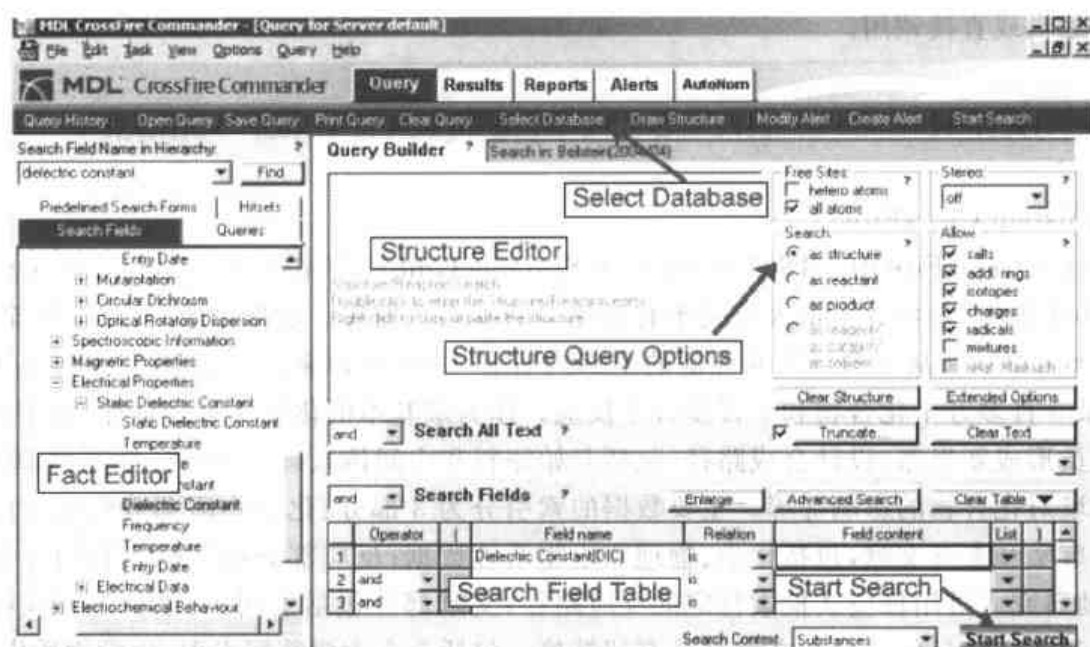


图 27-1

然后打开 MDL Crossfire Commander 程序,出现如图 27-2 所示界面:

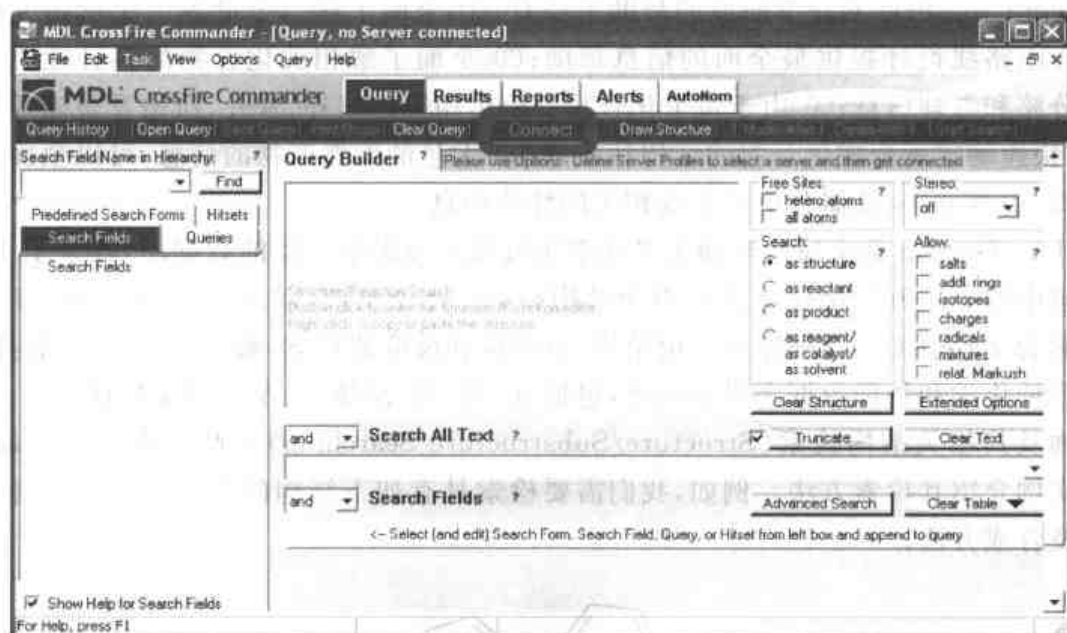


图 27-2

单击“connect”按钮后会出现进行链接,如图 27-3 所示界面:

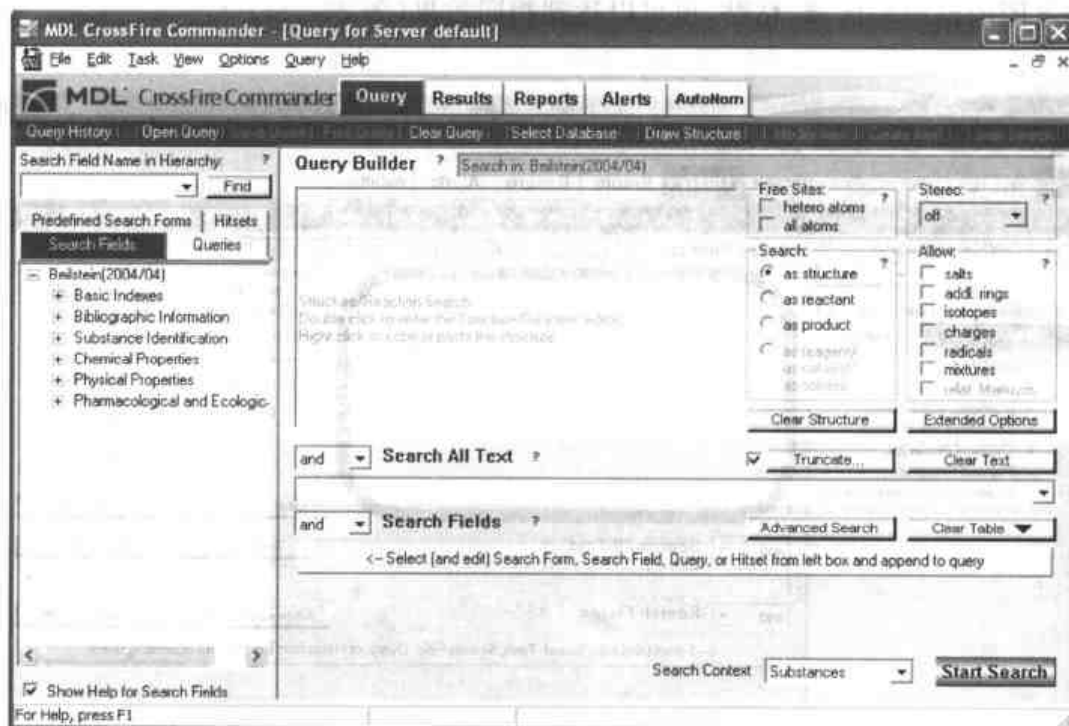


图 27-3

单击图 27-3 中的“Draw Structure”按钮后会启动画图软件,以下列出的是 MDL ISIS/Draw 2.5 Standalone 画图软件,使用画图软件画出所需检索的分子结构,例如 9,9'-螺二芴(图 27-4):

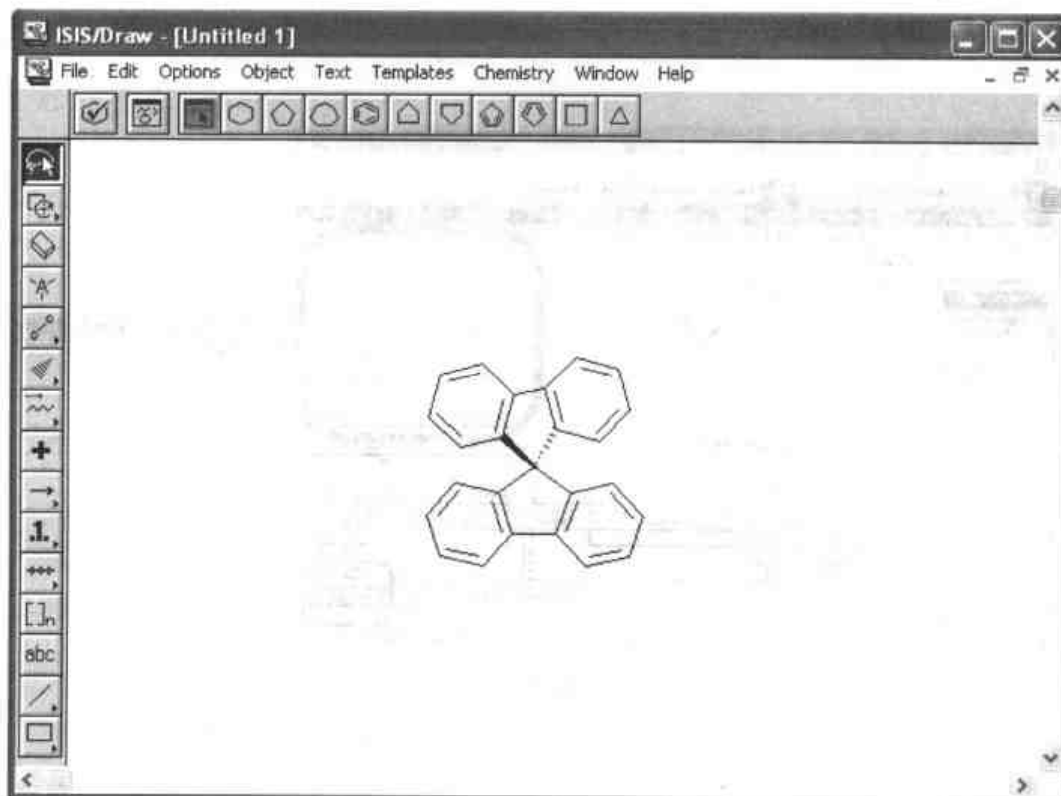


图 27-4

接着切回 MDL Crossfire Commander 程序, 程序会自动把所画的分子拷贝, 也可以拷贝分子结构图, 单击下图的框内的区域, 粘贴, 也可以达到相同效果(图 27-5):

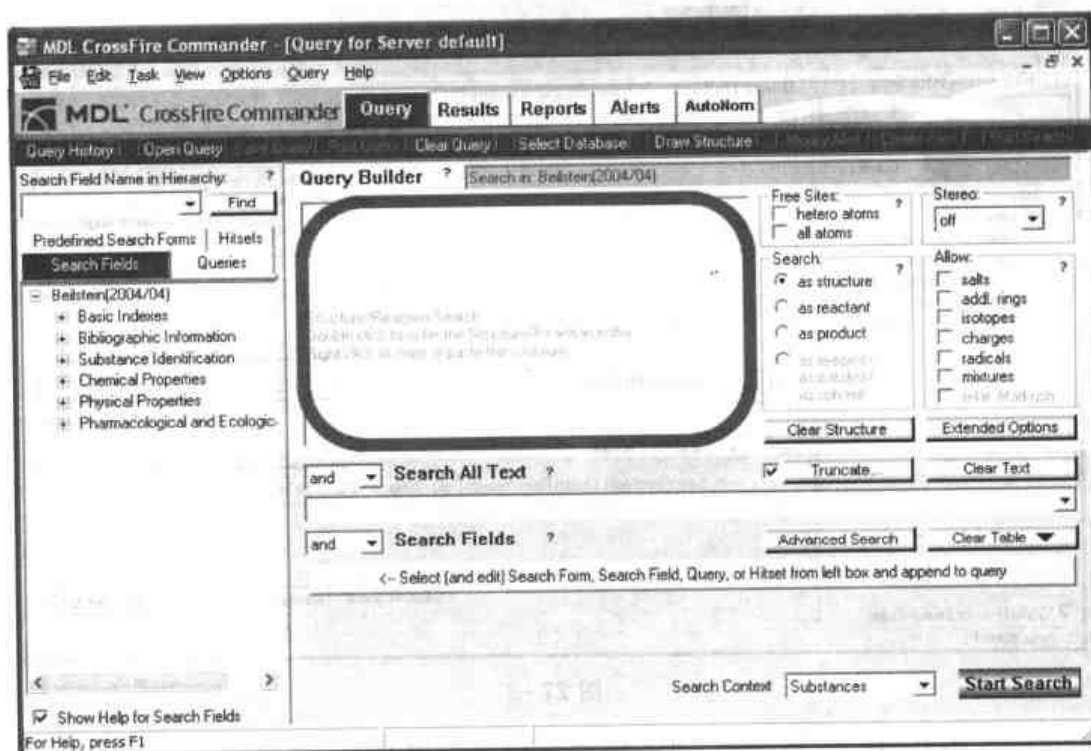


图 27-5

设定检索参数(图 27-6):

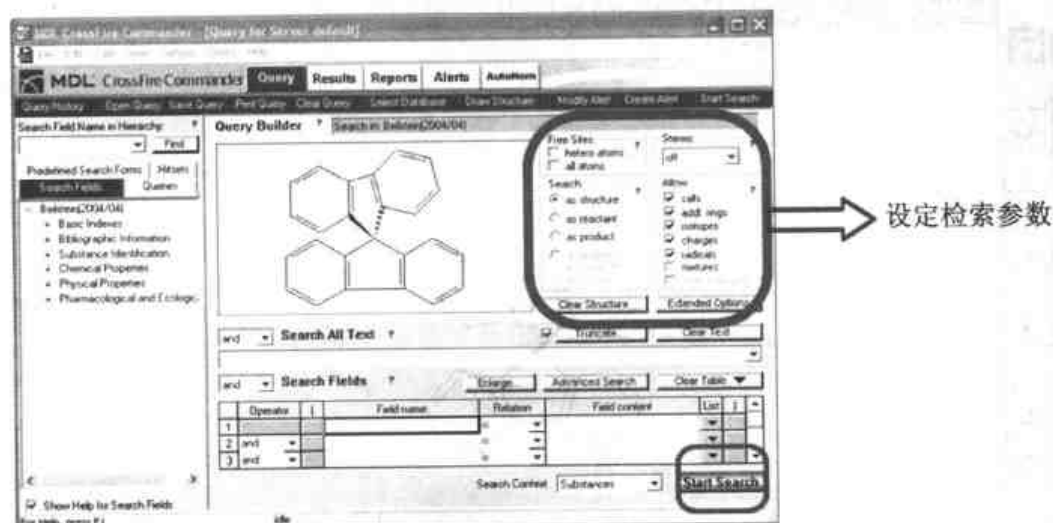


图 27-6

继续单击“Start Search”按钮,开始搜索。搜索时会弹出如下对话框,单击“View”即可查看检索结果(图 27-7):

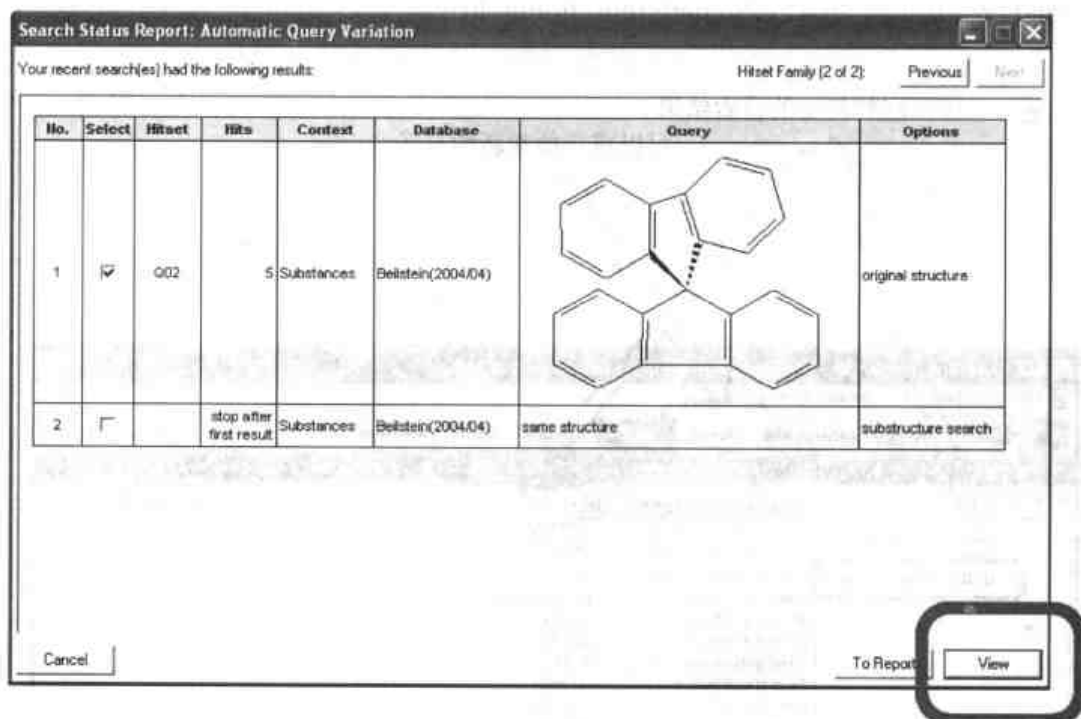


图 27-7

也可以进一步优化检索结果(图 27-8):

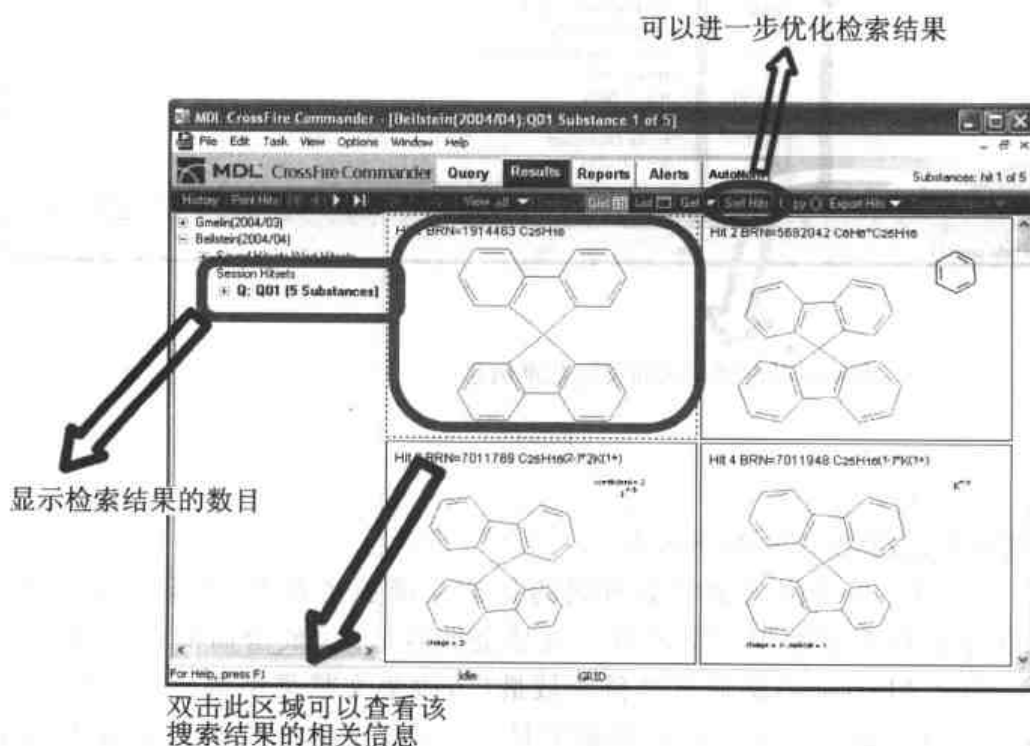


图 27-8

单击图 27-8 中的第一个检索结果, 查看相关信息(图 27-9)。

以上是 CrossFire Beilstein 的简单的检索有机化合物相关文献的步骤, 更多的内容可参考 <http://chemistry.library.wisc.edu/beilstein/home.htm>。

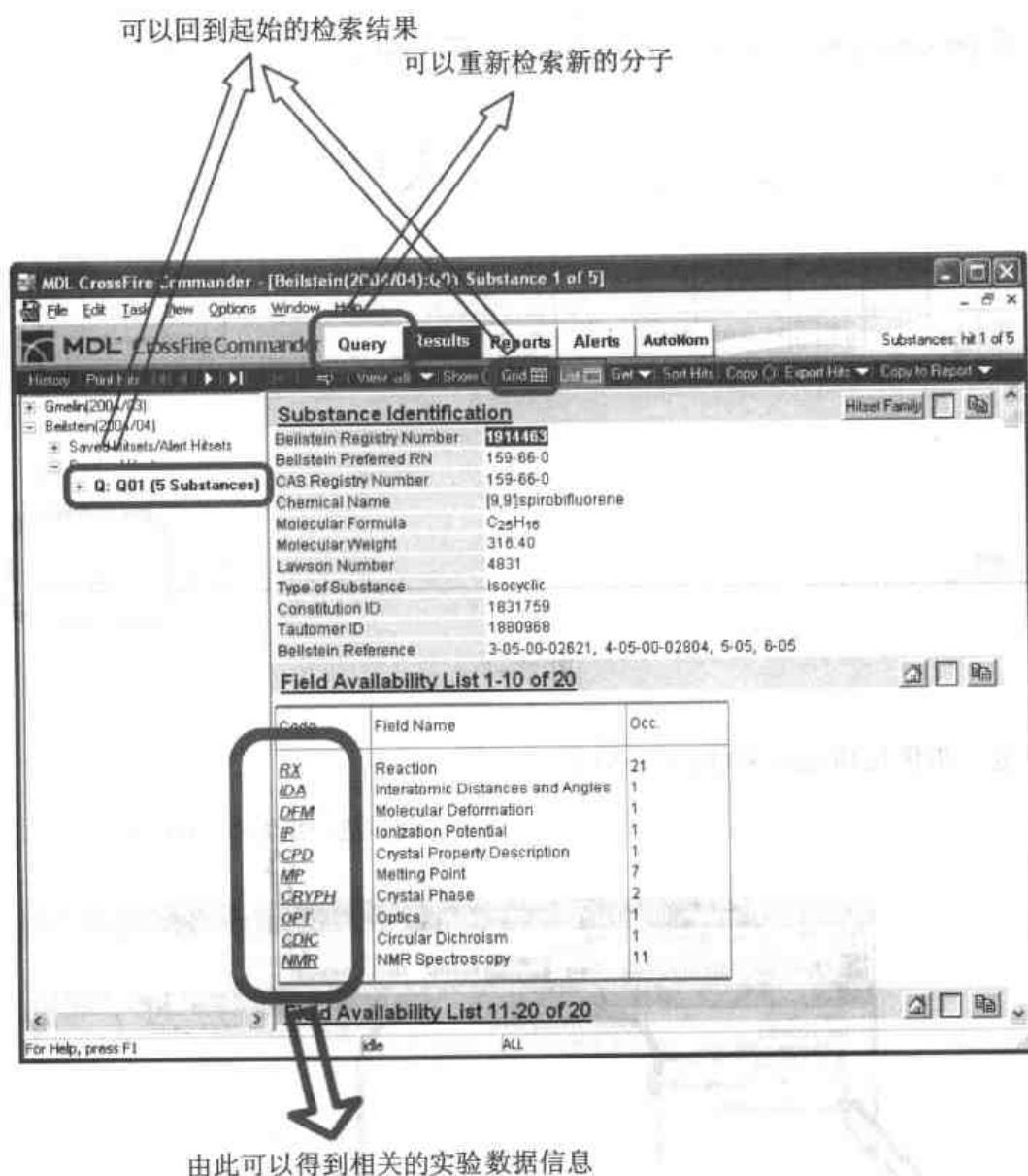


图 27-9

2. CA 网络版试用(SciFinder Scholar)

SciFinder Scholar 是美国化学学会所属的化学文摘服务社 CAS(Chemical Abstract Service)出版的化学资料电子数据库学术版。它是全世界最大、最全面的化学和科学信息数据库。CA(Chemical Abstracts)是涉及学科领域最广, 收集文献类型最全, 提供检索途径最多, 部卷也最为庞大的一部著名的世界性检索工具。CA 报道了世界上 150 多个国家、56 种文字出版的 20 000 多种科技期刊、科技报告、会议论文、学位论文、资料汇编、技术报告、新书

及视听资料,摘录了世界范围约 98% 的化学化工文献,所报道的内容几乎涉及化学家感兴趣的所有领域。

网络版化学文摘 SciFinder Scholar,更整合了 Medline 医学数据库、欧洲和美国等 30 几家专利机构的全文专利资料,以及化学文摘 1907 年至今的所有内容。它涵盖的学科包括应用化学、化学工程学、普通化学、物理学、生物学、生命科学、医学、聚合体学、材料学、地质学、食品科学和农学等诸多领域。堪称全世界最大的化学信息数据库。它可以透过网络直接查看“化学文摘”1907 年以来的所有期刊文献和专利摘要;以及四千多万个化学物质记录和 CAS 注册号。其检索的具体方法如下。

网络版化学文摘 SciFinder Scholar 的起始界面(图 27-10)为

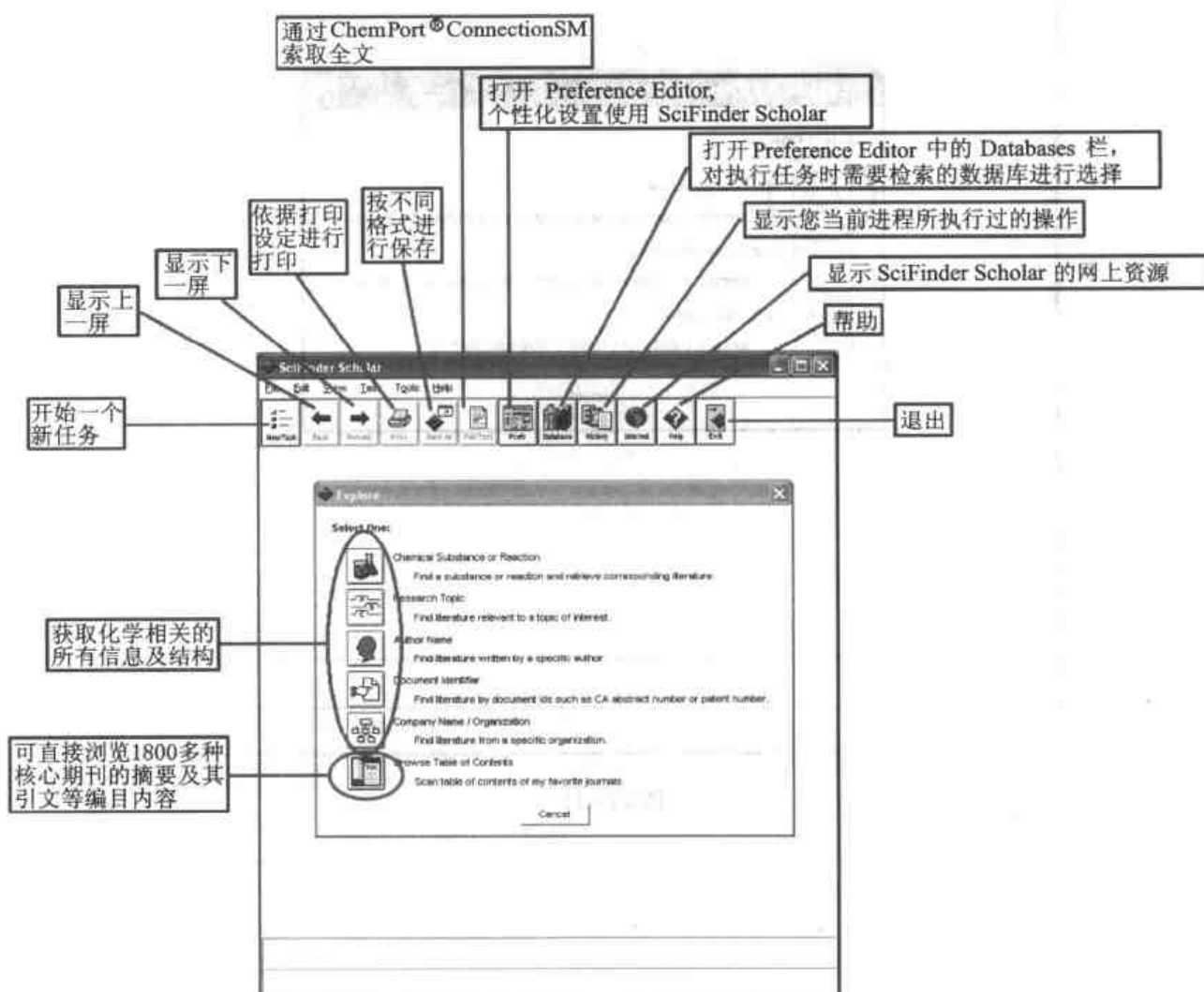


图 27-10

若要使用“Chemical Substance or Reaction”检索,在上面的这个界面(图 27-10)上点击“Chemical Substance or Reaction”按钮,将会出现如下界面(图 27-11):

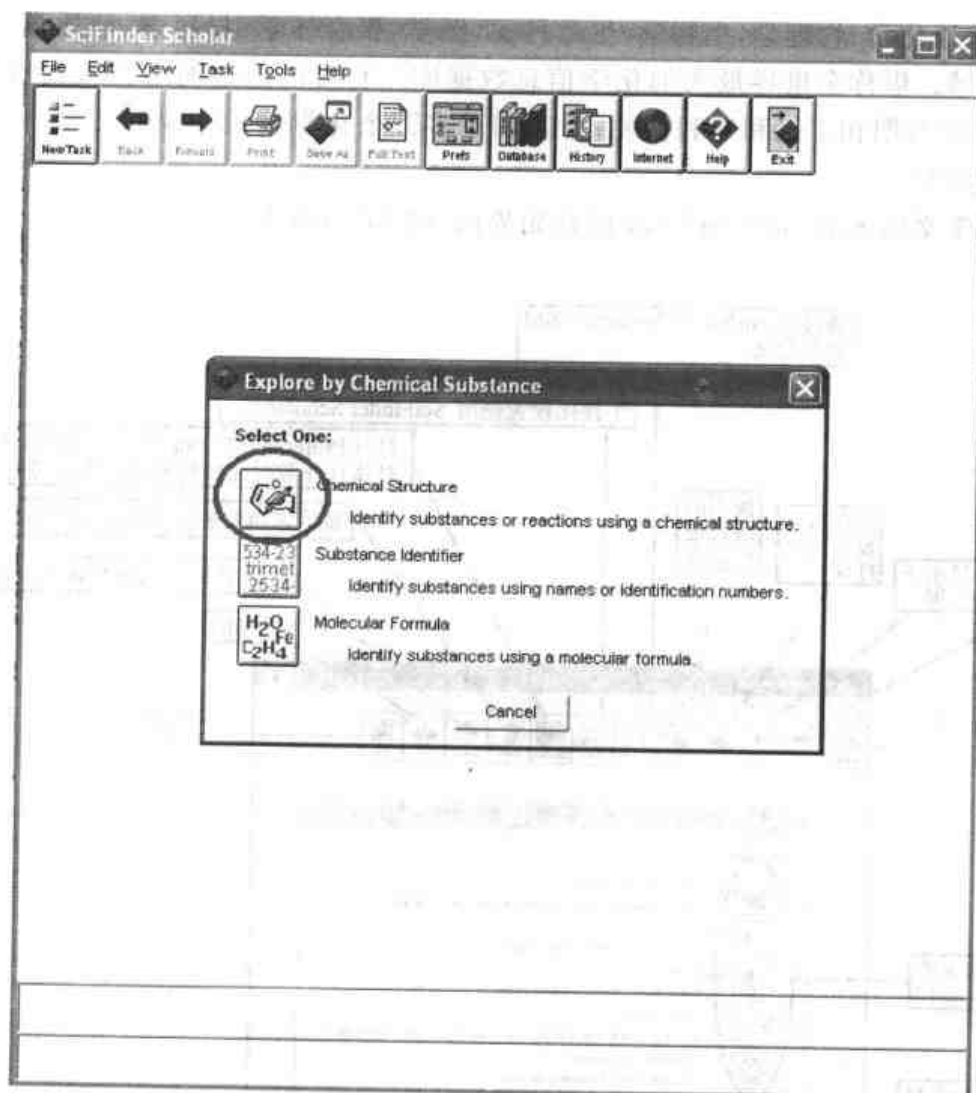



图 27-11

若要使用“Chemical Structure”检索,单击相应按钮,进入化学结构绘制界面(图 27-12)。

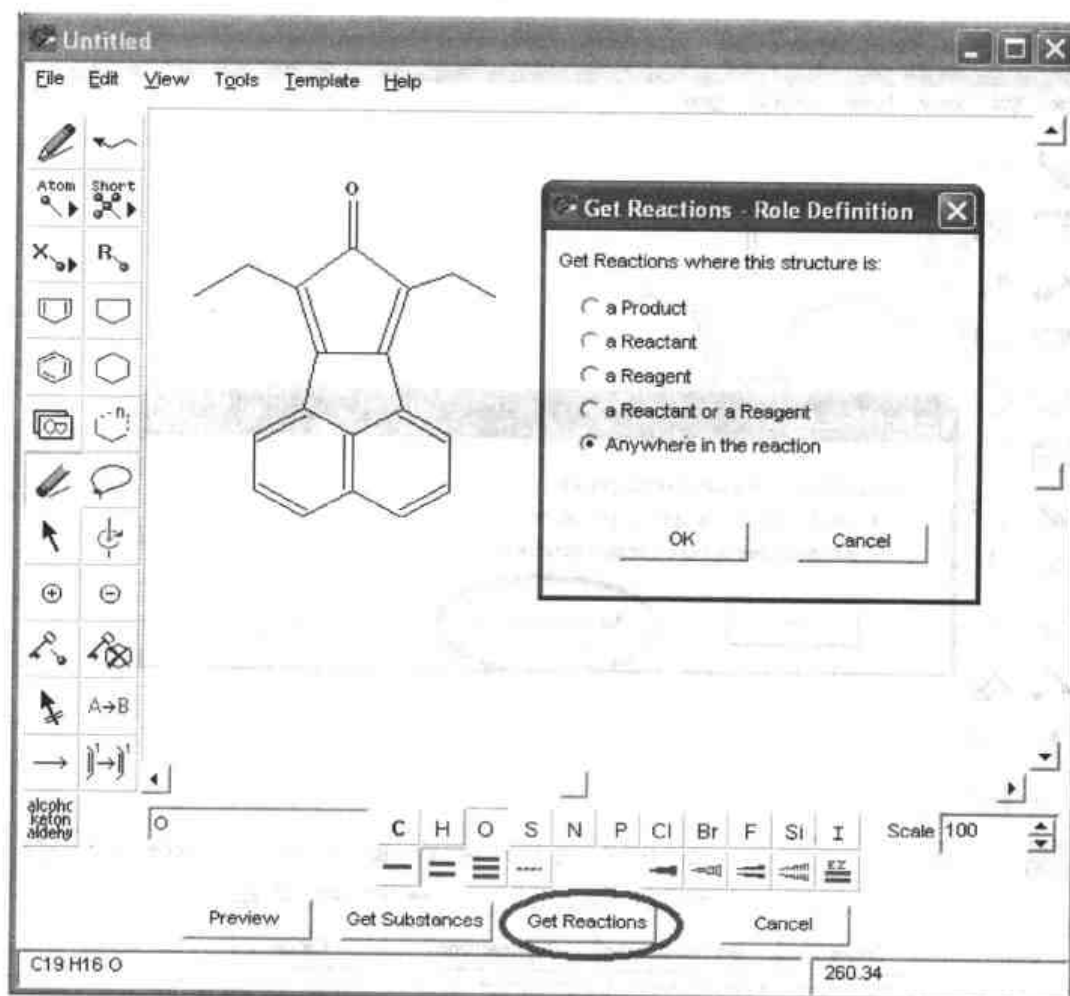
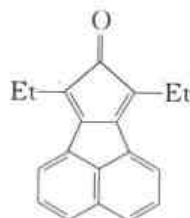


图 27-12

使用图 27-12 界面中提供的绘图工具,在此界面的空白处画出所检索化合物的结构。如所需检索化合物的结构式为



就将此结构式画在界面上。然后单击 Get Reactions, 选择方框内的检索参数, 再点击方框内的 OK, 即出现图 27-13 界面。

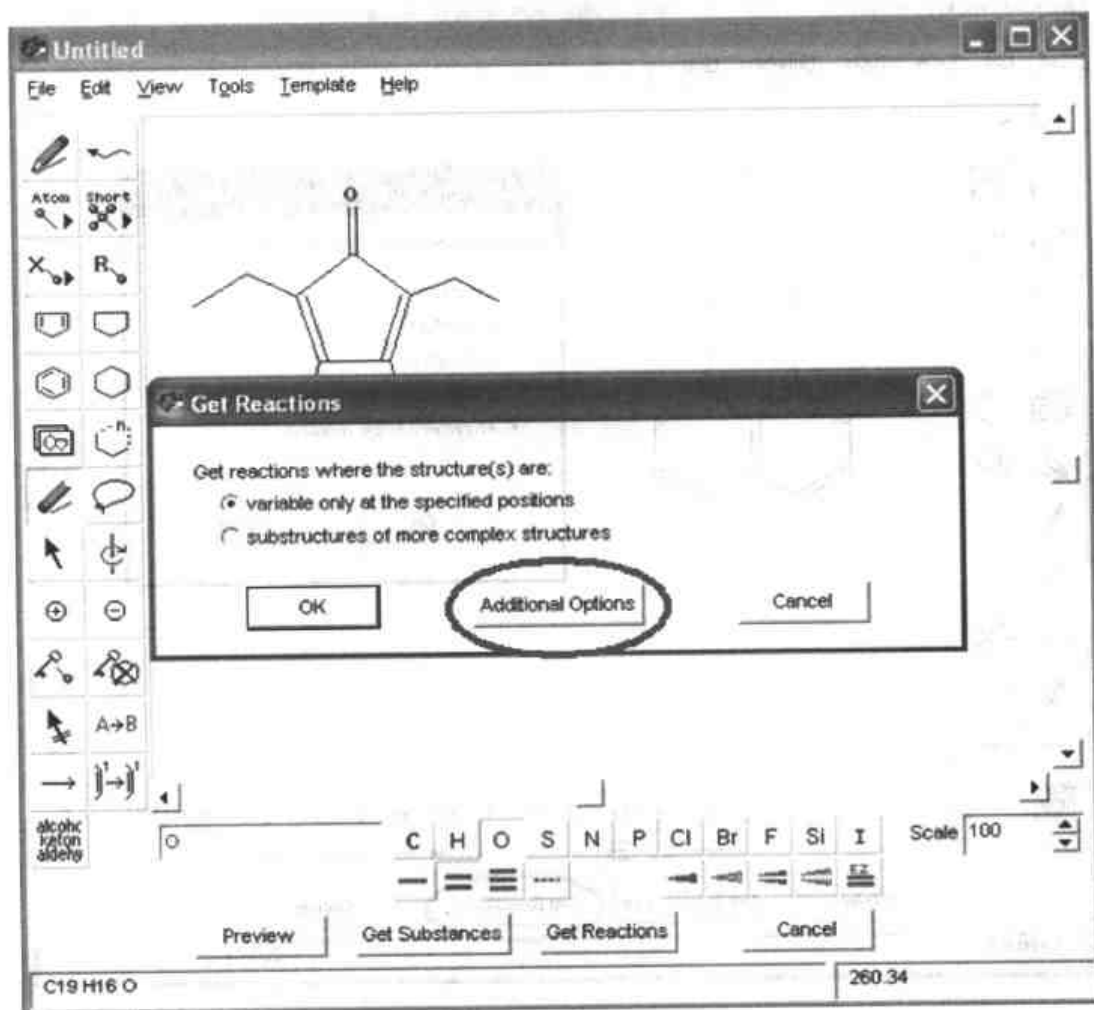


图 27-13

在图 27-13 的方框内,选择相关项,再点击 OK,即可开始检索。若要缩小检索范围,减少检索结果,可以点击方框内的 Addition Options,将会出现图 27-14 的界面。

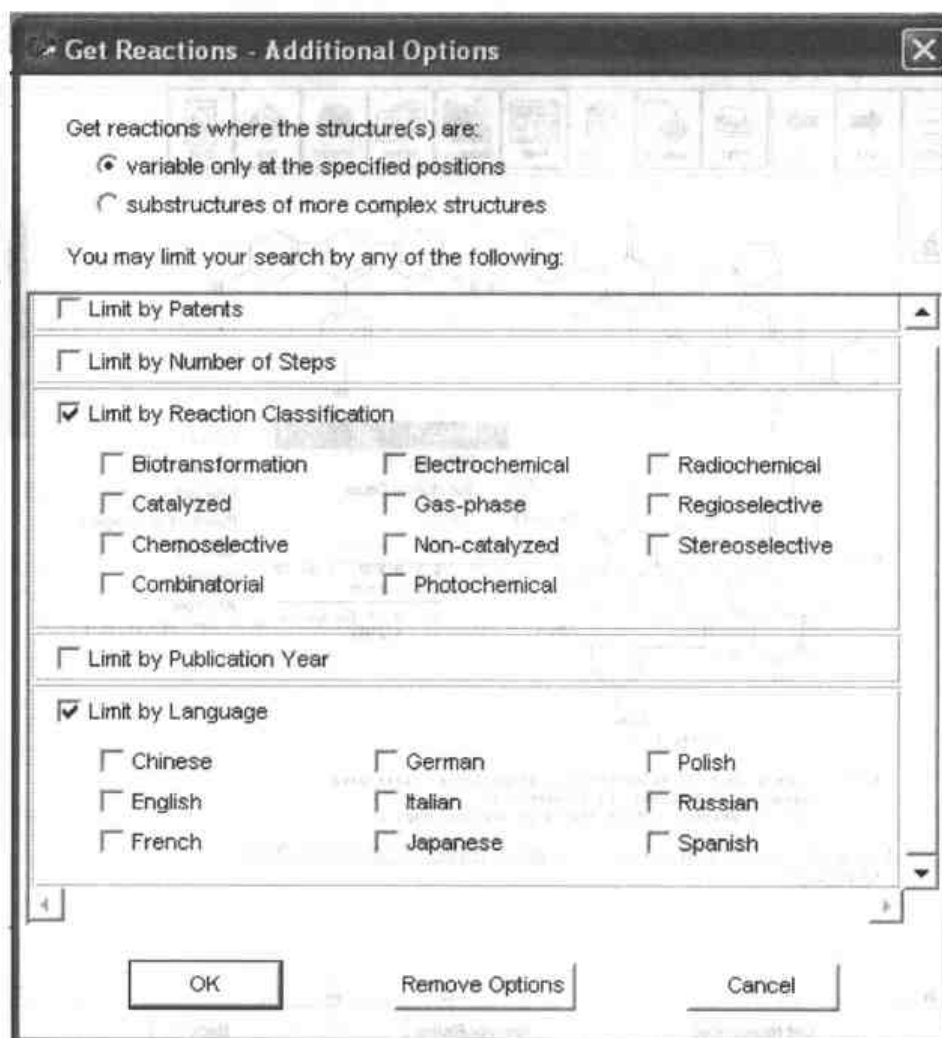


图 27-14

在图 27-14 的界面中,选择需要的相关内容,然后点击 OK,则会出现相应界面提供的检索结果。例如图 27-15 的界面所提供的检索结果。

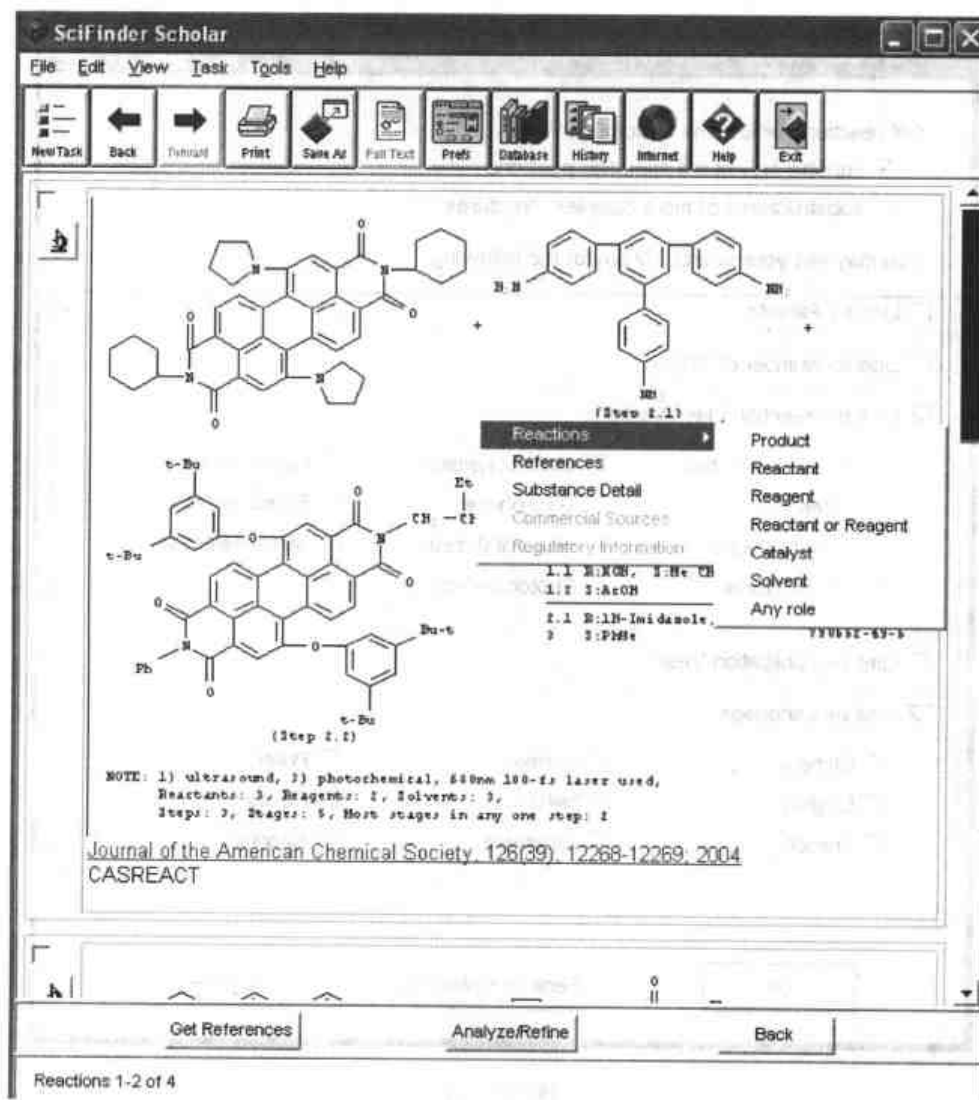


图 27-15

单击图 27-15 界面的中间区域,弹出对话框可以重新选择检索参数。若点击 Get References,则可查看相关文献(图 27-16)。

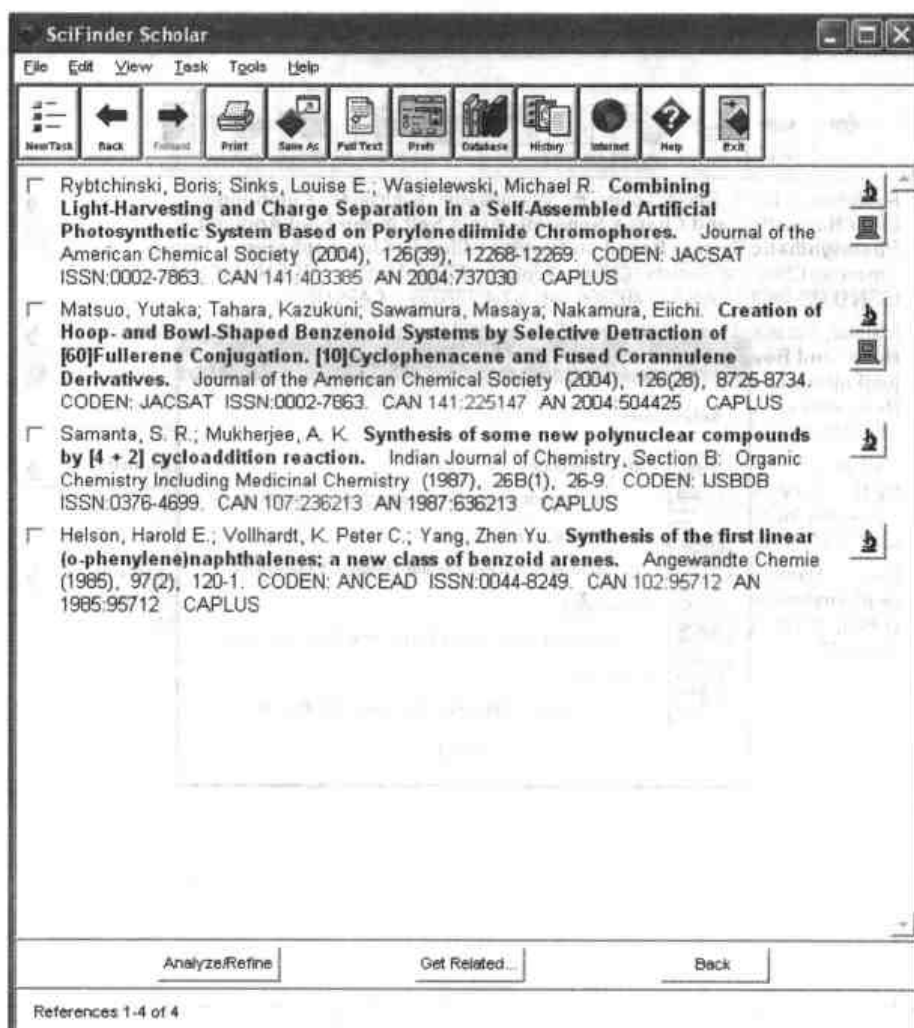


图 27-16

点击图 27-16 中相应的文献,可查看该文的具体内容。若点击上图中的“Get Related”还可以查看关联信息(图 27-17)。

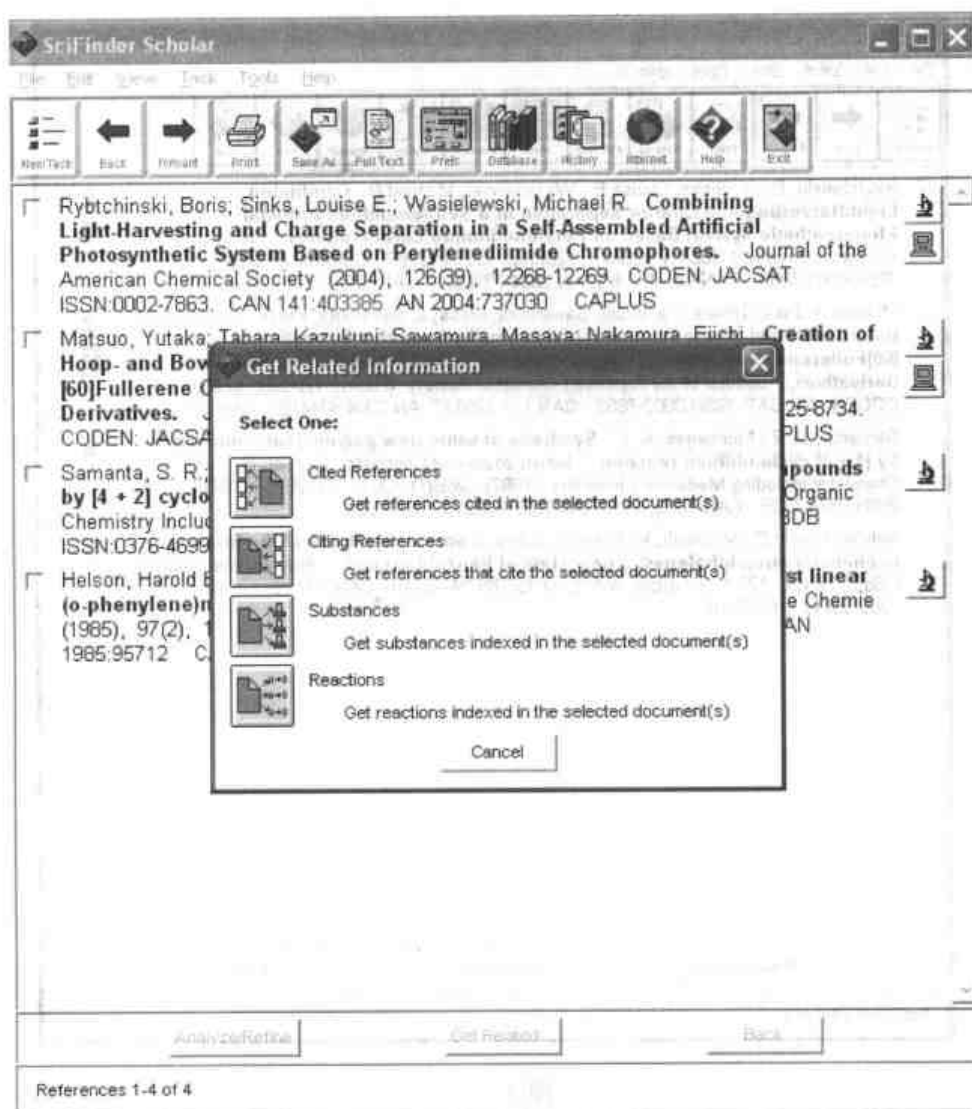


图 27-17

在图 27-17 中的方框中,提供的关联信息分别有:所选文献引用的文献,引用文献所选的文献,所选文献中的物质,所选文献中的反应。

若点击图 27-18 中的 **Analyze/Refine**，则会弹出下图中的方框，可以进行二次检索或者分析检索结果：

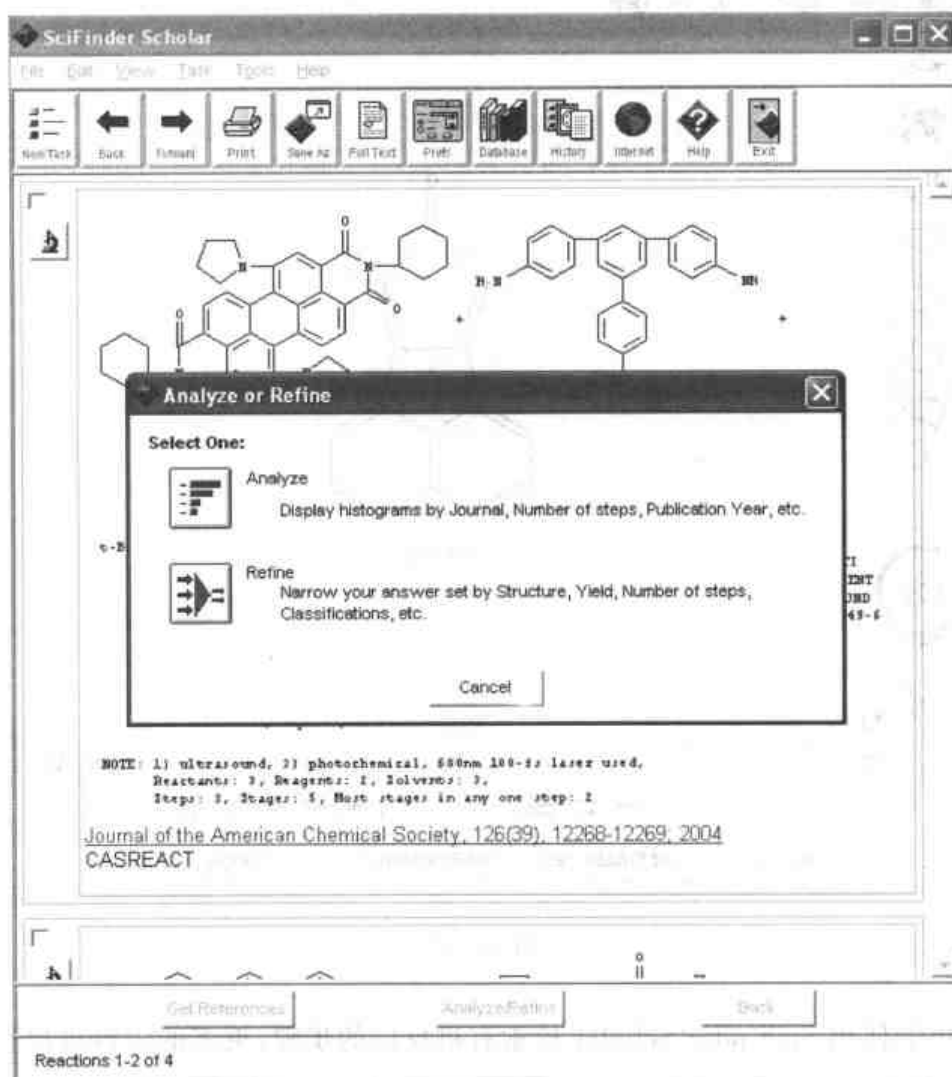


图 27-18

如果检索的结果过多,则可以在画结构式的时候选择锁定按钮来锁定分子结构,以减少检索结果。锁定分子结构的图标见图 27-19 中划圈的按钮。

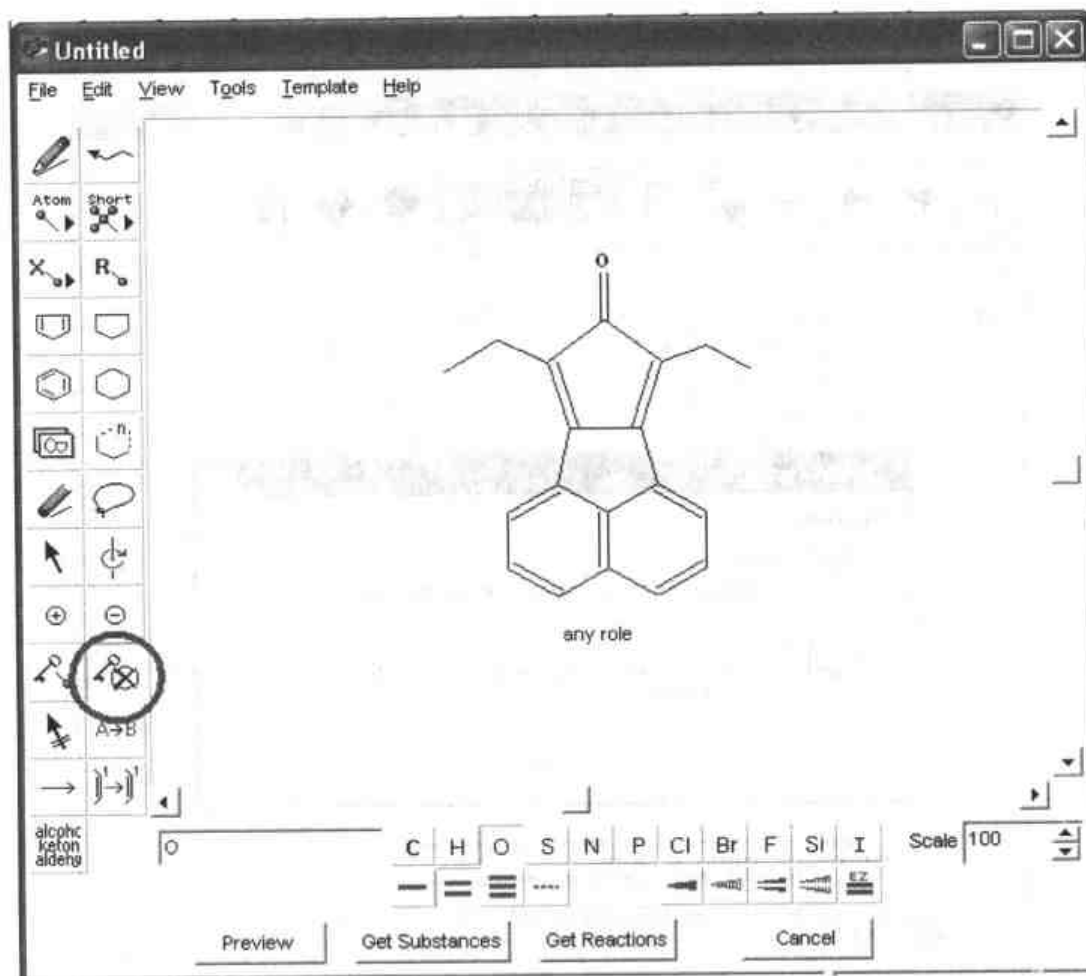


图 27-19

以上是简单的使用 SciFinder Scholar 检索有机反应的步骤,更多的内容可以查看 SciFinder Scholar 的帮助文件。

参考文献

1. 李晓霞,郭力. Internet 上的化学化工资源. 北京:科学出版社,2000
2. 杨洪武. 化学化工国际文献检索. 开封:河南大学出版社,1993
3. 俞庆森,商志才,杨敏. Internet 上的化学化工信息资源. 北京:化学工业出版社,2000
4. 袁中直,肖信,陈学艺. 化学化工信息资源检索和利用. 南京:江苏科学技术出版社,2001
5. 李欣,齐晶瑶,韩喜江. 基础化学信息学. 哈尔滨:哈尔滨工业大学出版社,2003
6. 邵学广,蔡文生. 化学信息学. 北京:科学出版社,2001
7. 王荣民. 化学化工信息及网络资源的检索与利用. 北京:化学工业出版社,2003
8. 缪强. 化学信息学导论. 北京:高等教育出版社,2001

推荐参考书目

1. 吴毓林, 麻生明, 戴立信主编. 现代有机合成化学进展. 北京: 北京工业出版社, 2005
2. Gewert J A, Görlitzer J, Götze S 等原著. 有机合成进阶 第一册. 裴坚等译. 北京: 化学工业出版社, 2005
3. Bittner C, Buseminn A S, Griesbach U 等原著. 有机合成进阶 第二册. 裴坚等译. 北京: 化学工业出版社, 2005
4. JIE JACK LI 原著. 有机人名反应及机理. 英国斌译, 朱士正校. 上海: 华东理工大学出版社, 2003
5. 巨勇, 赵国辉, 席婵娟编著. 有机合成化学与路线设计. 北京: 清华大学出版社, 2002
6. 中国科学院化学学部, 国家自然科学基金委员会化学科学部. 展望 21 世纪化学. 北京: 化学工业出版社, 2000
7. FRANCIS A CAREY. ORGANIC CHEMISTRY. fifth edition. The McGraw - Hill Companies Inc, 2003
8. Michael B Smith. Compendium of Organic Synthetic Methods Volume 10. John Wiley INTERSCIENCE & Sons Inc, 2002
9. Nicolaou K C, Sorensen E J. Classics in Total Synthesis. 2nd edition. VCH Weinheim, 2002
10. Michael B Smith and Jerry March. MARCH'S Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms and Structure. 5th edition. John Wiley & Sons Inc, 2001
11. Steed J W, Atwood J L. Supramolecular Chemistry. 1st. John Wiley & Sons, 2000
12. Greene T W, Wuts P G M. Protective Groups in Organic Synthesis. Third Edition. John Wiley & Sons Inc, 1999

索引

使用索引的简单说明

本索引是根据笔画由少到多排列成序的,全索引分为主条目和子条目两个层次。类化合物、有代表性的重要化合物、重要的活性中间体、反应类别、重要反应、人名反应、理论、规则、基本概念、立体化学反应的基本规律、四大光谱、反应势能图、重要化学文献等为主条目;化合物的具体性质、制备方法、光谱特征、一些特征的具体数据、某些大概念中的小概念或某个主条目中的具体内容等为子条目。例如异构体为主条目,同分异构体、构象异构体等为主条目异构体的子条目;红外光谱为主条目,而具体化合物的红外光谱为该主条目中的子条目等。有些内容既在主条目中出现,也在子条目中出现,如克莱森重排既是主条目,也是 σ 迁移反应、重排反应等主条目中的子条目。读者应用本索引时可按上述编排原则从不同角度去查找。此外还附有英文人名的索引。

- 乙二醇 412
 反应 405
 形成缩醛和缩酮 519
 制备 424
乙炔
 与乙醇反应 378
 与甲醛反应 372,511
 与醋酸反应 379
 工业生产 381
 分子模型 80
 水合 376
 轨道结构 80
 形成二取代炔烃 383
 形成苯 380
 形成环辛四烯 380
 形成1-炔炔 382
 使用与储备 382
 物理性质 370
 结构 79,369
 酸性 22,371
乙炔基负离子 370
乙胺
 物理性质 750
 pK_a 753
乙烷
 分子模型 81
 转动能垒 82
 物理性质 132
 构象 81~83
 结构 82
乙烯
 分子模型 79
 水合 322,411
 来源、燃烧热裂 147
 取代的,稳定性 309
 物理性质 311~313
 亲电加成 315,319,322,323
 结构 78,310
 聚合 359
 UV 161,164,313
乙烯型化合物 283
乙烯基乙醚 378
乙烯基负离子 370
乙烯酮 625,626
乙腈
 介电常数 267
 用作溶剂 267
 偶极矩 267
 酸性 22,650
乙酰乙酸乙酯
 在迈克尔加成中 530
 制备 627,675,694

烷基化 696~698

烯醇式或酮式 654

烯醇的含量 656

酰基化 697

乙酰苯胺 794

乙酰胺 602

O-乙酰氧基苯甲酸(乙酰基水杨酸)(阿司匹林) 844

乙酰基丙酮 685,692

乙酰辅酶 A 973

乙酰氯

水解 604

物理性质 601

酸性 652

乙硼烷 331

与炔反应 373,374

与烯反应 331,332

还原羧酸 583

还原醛酮 536

制法 331

结构 331

乙酸

与乙炔反应 379

与乙醇反应 576,577

与烯酮反应 625

工业生产 592

形成乙烯酮 634

取代的,酸性 570~573

物理性质 567~569

酸性 570,571

乙酸乙酯

水解 604

缩合 675

酸性 22

IR 183

NMR 198

乙酸酐(醋酐)

工业合成 633

IR 184

NMR 193

乙醇

与乙炔反应 378

与乙酸反应 376

与卤化磷反应 396

工业生产 411

无水 412

介电常数 267

失水 275

物理性质 388

偶极矩 267

脱氢 405

碘仿反应 541

模型 389

IR 180

NMR 198,201,209~211

乙醚

工业生产 431

介电常数 267

用于形成格氏试剂中 297

自动氧化 421

物理性质 419

偶极矩 267

乙醛

工业生产 554

与氨反应 513

水合 518

物理性质 506

羟甲基化反应 550

羟醛缩合反应 661,662

醇脱氢 405

聚合 554

酸性 652

IR 181,182

NMR 203

一级氢谱 207

图谱的剖析 211,212

二 画

二乙胺

物理性质 750

pK_b 753

二乙烯酮 626

二元酸

形成聚酰胺 581

命名 62

- 制备 590,593
- 环酐的形成 588
- 环酮的形成 588
- 物理性质 567,568
- 脱羧 588
- 酸性 571
- 二甲亚砜(DMSO)
 - 介电常数,偶极矩 267
 - 在 S_N2 反应中 267
 - 结构 267
- o*-二甲苯 53,54,447,455
- m*-二甲苯 53,54,455
- p*-二甲苯 53,54,455
- 二甲胺
 - 物理性质 750
 - pK_b 753
- 二甲基甲酰胺(DMF)
 - 用作溶剂 267
 - 物理性质 602
- 二异丙基胺锂(LDA) 666,667,671,684,687
- 二亚胺 336,337
- 二卤代烷
 - 由炔烃制 375
 - 由烯烃制 314~318
 - 由羰基化合物制 301
 - 制炔烃 382
- 二苯乙二酮 543
- 二苯乙醇酸重排 543
- 二苯并-18-冠-6 66
- 二环己烷并-18-冠-6 436
- 二环己基碳二亚胺(DCC) 404
- 二茂铁(二环戊二烯铁) 494
- 1,4-二氧六环 66,431
- 二萜 1028,1033
- 二烯烃
 - 共轭二烯烃 308,310,343~362
 - 孤立二烯烃 308
 - 累积二烯烃 308
- 二烷基铜锂
 - 与 α,β -不饱和羰基化合物加成 525,526
 - 与酰氯反应成酐 559,609,616
 - 制备 299
- 1,2-二氯乙烷
 - 物理性质 285
 - 构象 284,285
- 5,6-二氨基-2,3-二氯-1,4-苯醌(DDQ) 862
- 二氯卡宾 337,338
- 二氯甲烷
 - 分子模型 5
 - 在甲烷氯化中 141,302
 - 物理性质 286
 - 偶极矩 17
- 2,4-二硝基苯肼 514
- 二碘甲烷
 - 形成类卡宾 340,341
 - 物理性质 286
- 二缩三乙二醇(三甘醇) 413
- 二醇
 - 反应 408~410
 - 失水成环 431
 - 用四醋酸铅氧化 407,408
 - 用高碘酸氧化 405,406
 - 由环氧化合物开环制 424,425
 - 由烯炔羟基化制 327~329
 - 由酮双分子还原制 537~539
 - 形成缩醛和缩酮 519~521
 - 频哪醇重排 408~410
- 1,3-二羰基化合物
 - 用酯缩合反应制 675~682
 - 迈克尔加成 529,530
 - 脑文格缩合 700~702
 - α -烷基化, α -酰基化 690,691
 - γ -烷基化, γ -酰基化 691~693
 - 酮-烯醇互变异构 655~659
 - 酸性 651
- 1,3-丁二烯,共轭双烯
 - π 分子轨道结构 310,354
 - π 分子轨道能值 356
 - 1,2-加成 343,357~359
 - 1,4-加成 343,357~359
 - 电环合 714~719
 - 狄尔斯-阿尔德反应(双烯合成) 344~348
 - 物理性质 313,314
 - 氢化热 314

- 结构 310
 构象异构体 345
 聚合 360~362
 键长 310
 键角 310
 UV 161,165
 丁二酰亚胺 613,624
 丁二酸酐 601,610,617
 由丁二酸失水制备 588
 丁烷
 物理性质 132
 构象 84,85
 2-丁烯
 加溴 316
 物理性质 311
 丁酮
 与苯甲醛反应 665
 物理性质 506
 丁酸
 物理性质 567
 十氢化萘
 表示方法 97
 命名 95
 构象 96
 八隅规则 9
- 三 画
- 三乙胺
 物理性质 750
 pK_b 753
 三(三级丁氧基)氯化铝 558
 三中心两电子键
 乙硼烷的 331
 二甲基氯化铝的二聚体 295
 三甲基铝的二聚体 295
 三甲胺
 物理性质 750
 结构 749
 pK_b 753
 三级丁醇铝,用于醇的氧化 403
 三苯甲烷 450
 三苯甲基正离子 450
 三苯甲基自由基 450
 三苯甲基负离子 450
 三苯甲醇 450
 三线态 337~340
 三相催化剂 437
 三萜 1028,1033
 三烷基硼烷(见硼烷) 332,333
 三氯乙酸 571,575
 三氯乙醛,水合物 518
 三氯化铁试验 849
 三氯甲烷
 制备 141
 物理性质 286
 形成卡宾 338
 2,4,6-三硝基甲苯(TNT) 463,464
 2,4,6-三硝基苯酚(苦味酸) 838
 三羧酸循环,示意图 1011
 三聚乙醛 554
 己二胺 378
 己二腈 378
 己二酸
 工业生产 593
 形成尼龙-66 378
 制备 402
 酯,狄克曼缩合 679,680
 1,3,5-己三烯
 π 分子轨道 356
 物理性质 313
 UV 313
 己内酰胺 516
 马尔可夫尼可夫(Markovnikov)规则(马氏规则)
 319,323
 马来酸(顺丁烯二酸) 346
 马来酸酐(顺丁烯二酸酐) 344~346
 马钱子碱 1048
 土伦(Tollens)试剂 553
 干性油 639
 L-山梨糖 957
 L-山梨糖醇 957
 小檗碱(黄连素) 1050
- 四 画
- 水

- 介电常数 267
- pK_a 21
- 水合(作用)
 - 炔烃的 376,377
 - 烯烃的 322
 - 醛的 518
- 水杨酸 844
- 水杨醛 842
- 水解
 - 有机金属化合物的 296,297
 - 卤代烷的 259,260,287,288
 - 芳基重氮盐的 802
 - 油脂的(皂化) 636,637
 - 烯醇醚的 845
 - 羧酸衍生物的 604~608
 - 糖苷的 953
- 木,纤维素 965
- D-木糖 937,956
- 反-1-氯化萘(见-1-氯化萘)
- 反-2-丁烯 309,311,312,334
- 反丁烯二酸 346
- 反-1,2-二氯乙烯 313
- 反马氏规则 320,332,379
- 反札依采夫规则 271,272
- 反式加成 315~318,321,323
- 反式消除
 - 邻二卤代烷 272
 - 卤代烷 E2 消除 270
 - 卤代环烷烃 271
 - 霍夫曼消除 758~762
- E1 反应
 - 反应机制 273
 - 札依采夫规则 274,276
 - 碳正离子重排 275
 - 碱的浓度 291
 - 醇失水 275~277
- E2 反应
 - 反式消除 270~272
 - 反应机理 269,270
 - 札依采夫规则 270,271
 - 卤代环烷烃 271
 - 碱的浓度 291
- 碱的强度 290
- 霍夫曼规则 759
- Elcb 反应 278,279
- S_N1 反应
 - 反应的立体化学 256
 - 反应速率与反应物的浓度 251,252
 - 机理 255,258
 - 各种卤代烷的反应活性 252
 - 烷基结构的影响 259~261
 - 离去基团的影响 262,263
 - 试剂亲核性的影响 263~265
 - 溶剂的影响 267,268
 - 溶剂解 257,258
- S_N2 反应
 - 分子内的 254
 - 反应的立体化学 253
 - 反应速率与反应物的浓度 251,252
 - 机理 252~253
 - 各种卤代烷的反应活性 252
 - 烷基结构的影响 259~261
 - 离去基团的影响 262,263
 - 试剂亲核性的影响 263~265
 - 试剂的亲核性 263~265
 - 溶剂的影响 267,268
- S_Ni 反应 398
- 反应势能图 33,138
 - 1,3-丁二烯 1,2-加成的 358
 - 1,3-丁二烯 1,4-加成的 358
 - 二步反应 137
 - 三级溴丁烷乙醇解(S_N1) 257
 - S_N1 反应的 255
 - S_N2 反应的 253
 - 甲烷氯化的 142
 - 丙烷氯化的 145
 - 丙烷溴化的 144
 - 取代苯,亲电取代反应的 470
 - 苯亲电加成反应的 463
 - 苯亲电取代反应的 463
 - 苯卤化反应的 473
 - 苯环亲核取代反应的 788~791
 - 苯磺化反应的 477
 - 哈蒙特假设 138

- 氯苯硝化的 469
- 硝基苯硝化的 466
- 反应速率 135~137
- 甲烷卤化比较 143
- 卤代烷水解 251
- 亲电加成, 烯烃 315
- 烷烃卤化 143~145
- S_N1 , 烷基的影响 260
- S_N2 , 烷基的影响 260
- π -分子轨道
 - 反键 14, 354
 - 休克尔规则 493~498
 - 成键 14, 354
 - 苯的 449
 - 直链共轭多烯的 354~356
 - 非键 355, 356
 - 能量 14, 354
- 分子轨道对称守恒原理 713
- 分子轨道理论 12~16, 353~357, 448, 449
- 分子模型
 - 乙炔的 80
 - 乙烷的 81
 - 乙烯的 79
 - 乙醇的 389
 - 乙醚的 421
 - 二氯甲烷的 5
 - 己烷的 85
 - 甲烷的 78
 - 甲醇的 389
 - 甲醚的 421
 - 戊烷的 85
 - 乳酸的 103
 - 足球烯的 452
 - 环己烷的 89
 - 苯的 444
 - 庚烷的 85
- 巴比妥酸 644, 910, 911
- 乌尔夫-凯惜纳-黄鸣龙(Wolff-Kishner-Huang)还原 532
- 不对称合成 124
- 不对称碳原子(手性碳原子) 42, 102
- α, β -不饱和酯 628
- α, β -不饱和羰基化合物
 - 与格氏试剂反应 525, 526
 - 共轭加成 525~528
 - 还原 534, 536, 537
- α, β -不饱和酸
 - 由脑文格反应制备 700
 - 由普尔金反应制备 699
- α, β -不饱和醛和酮
 - 1,2 与 1,4-加成 525~530
 - 与有机金属化合物加成 525, 526
 - 由烯丙醇氧化制备 400
 - 由羟醛缩合制备 661, 663, 664, 665
 - 还原 534, 536, 537
 - UV 161~164, 166, 167
- L-天冬氨酸 980
- L-天冬酰胺 980
- 介电常数, 溶剂的 267
- 贝尔斯坦(Beilstein)有机化学大全 1139, 1147~1152
- 瓦尔登(Walden)转换 249, 250, 253
- 瓦格奈尔-梅尔外因(Wagner-Meerwein)重排 275
- 六亚甲基四胺(乌洛托品) 513
- 六螺环烃(六螺烯) 119, 120
- 化学文摘(美国) 1140, 1141, 1152~1164
- 化学位移(见核磁共振)
- 内型产物 347, 348
- 内盐 795
- 内酯
 - 由拜尔-魏立格(Baeyer-Villiger)反应合成 552
 - 由羧酸制备 578, 579
 - 由烯酮和甲醛制备 625
 - 由醛糖酸制备 942, 944, 946, 947, 952
- β -内酯 626, 635
- 内酰胺 516, 517
- 手性中心 102
- 手性分子(不对称分子)(光活性分子) 100
- 手性诱导合成 124
- 手性碳原子(见不对称碳原子)
- 互变异构(现象) 33, 376, 655~657, 824
- 比旋光度 99
- 双烯体 345~348
- 双糖 960~963
- 区域选择性反应

烯烃加卤化氢 319
 烯烃环氧化 327
 支链淀粉 967~969
 牛催产素 989

五 画

正丁胺
 与亚硝酸反应 766~768
 物理性质 751
 IR 181
 正丁烷的构象 84
 正丙醇 388 412
 丙二烯型光活异构体 115,116
 丙二酸
 制备 590
 脱羧 588
 pK_a 571
 丙二酸二乙酯
 在合成中的应用 697,698,701,702
 在迈克尔加成中 529,530
 制法 694
 烷基化 690~693
 烯醇式含量
 酰基化 690~693
 L-丙氨酸 980
 丙烷
 物理性质 130~132
 构象 83
 氯化 143
 溴化 144
 键解离能 139,140
 丙烯
 α -氢的卤化 341,342
 与氢卤酸加成 319
 与硫酸加成 322
 自由基加成 324
 来源 146
 物理性质 311,312
 氨氧化反应 378
 偶极矩 312
 烷基硼的氧化反应 332
 聚合 359

酸性 650
 丙烯腈
 工业制备 378
 聚合 378
 丙烯醛,在合成喹啉反应中 927
 丙酮
 α -卤代 539
 工业生产 554
 介电常数 267
 与水加成 518
 与末端炔烃加成 511
 与亚硫酸氢钠加成 523
 与氢氰酸加成 509
 与氨及其衍生物的加成 513~515
 与醇加成 519
 还原 531,532,538
 制乙烯酮 632
 物理性质 506
 结构 505
 偶极矩 505
 羟醛缩合反应 663
 酸性 652
 丙酮酸 972
 丙酸
 物理性质 567
 NMR 570
 电子
 八隅体 9
 分布几率 10~12
 非键电子对(见孤电子对) 9
 价(见价电子) 3
 波函数 6~7,11~15
 定域 12
 配对 7
 离域 16
 电子跃迁 157~163
 π 电子能量 357
 电负性 16
 电环化反应
 二甲基环丁烯的 714
 二甲基 1,3-环己二烯的 716
 内向对旋 714

反时针顺旋 714
双环体系的 718,719
电开环反应 714
电环合反应 714
外向对旋 714
2,4,6-辛三烯的 717
带电荷共轭烯烃的 719
顺时针顺旋 714
选择规则 718
电荷转移络合物 865
电离能 248
白三烯 638
失水
 二元酸 588
 羟基醛和酮 662~665
 酰胺 635
 醇 275~277
失卤化氢
 二卤化物 382
 卤代烷 269~274
尼龙-6,制备 516,517,555
尼龙-66,制备 378
对映体过量百分数(ee) 124
对称因素 100~102
 反轴 101
 对称中心 101
 对称平面 100
 对称简单轴 101
对缬花烃 854
卡宾 337~340
甲苯
 来源 490
 卤化 479
 还原 457
 物理性质 455
 烷基化 480
 氧化 459,486
 硝化 467,468,486
 磺化 477
 IR 178
 NMR 198,201
甲苯酚 827

p-甲苯磺酰氯(TsCl) 774
p-甲苯磺酸 476,477,512,519
p-甲苯磺酸乙酯 263

甲胺

物理性质 750
结构 749
碱性 753

甲烷

分子模型 77,78
来源 146
轨道结构 78
卤化,反应热 143
物理性质 130~132
氟化 143
解离能 139
氯化 141~143
溴化 143
碘化 143
酸性 22
燃烧热 148,149
MS 227

甲基三级丁基酮(频哪酮) 408

甲基化,单糖的 953

甲基丙烯酸甲酯 509

甲基自由基 139~141

甲基- α -D-吡喃葡萄糖苷 949

甲基- β -D-吡喃葡萄糖苷 949

甲基锂 294,297

甲基碳正离子 247,248

甲基橙 811

甲基硼-醚络合物 331,332

甲酸

工业生产 592

在埃斯韦勒-克拉克甲基化反应中 777

物理性质 567

结构 569

甲酸乙酯

与格氏试剂反应 417,616

与烷基锂反应 616

在混合酯缩合中 678

物理性质 601

甲醇

- 工业生产 410, 411
与含氧无机酸的反应 392
无水的 44
物理性质 388, 389
结构 389
酸性 390
毒性 411
pK_a 22
- 甲醛**
与乙炔反应 511
与乙烯酮反应 626
与水形成偕二醇 518
与氨反应 513
与格氏试剂合成醇 416
与酚缩合 846~848
工业生产 553
在埃斯韦勒-克拉克甲基化反应中 777
物理性质 505, 506
结构 505
氧化 550
羟甲基化反应 550
- 卢卡斯(Lucas)试剂, 鉴别** 394
- 可可碱** 1053
- 可的松** 1040
- 可定碱** 1053
- 叶立德** 544~548
 硫叶立德 544~547
 磷叶立德 547, 548
- 叶绿素** 887, 888
- 叶绿素 a** 887
- 加成反应**
 反式 314~317, 321~323, 327, 328, 339, 374~376, 528, 529
 不饱和醛、酮的 524~528
 共轭双烯的 343, 344
 狄尔斯-阿尔德反应 344~348
 呋喃的 883~885
 环(见环加成反应)
 环己烯的 314
 苯的 455~458
 炔烃的 372~380
 顺式 318, 321, 326, 328, 329, 332, 335~337, 339~341
 烯烃的 314~329, 339~341, 334~337, 331, 332
 萘、蒽、菲的 456
 加特曼(Gattermann)反应 801
 加特曼-科赫(Gattermann-Koch)反应 484
 生色团(生色基) 164, 165
 生物合成, 萜类的 1025~1027
 生物碱 1042~1053
 分类 1044
- 四级铵盐**
 用作相转移催化剂 436, 757, 758
 形成四级铵碱 758
- 四级铵碱** 758
 霍夫曼消除 758~762
- 四级磷盐** 436
- 四氟乙烯** 303
- 四氢呋喃**
 用于形成格氏试剂 297
 用作溶剂 267
 制备 883
- 四萜** 1034
- 四氯化碳**
 用作溶剂 267
 甲烷氯化 141
 应用 302
 物理常数 286
- 四氯-1,4-苯醌** 861
- 立体专一性反应** 125, 424~426
 环氧化 424~426
 硼氢化 373, 374, 331
- 立体化学**
 S_N1 255~258
 S_N2 252~254
 E1 273~277
 E1cb 278, 279
 E2 269~272
 水和炔烃的加成 376, 377
 次卤酸和烯烃的加成 323
 共轭加成的 527, 528
 卤代烷失卤化氢 269~272
 卤素与炔烃的加成 375
 卤素和烯烃的加成 315

- 炔的选择氢化 373
- 催化氢化 334~336, 373
- 硼氢化 331, 373, 374
- 霍夫曼消除 758~762
- 立体异构体的命名
 - D, L 命名法 103, 104
 - Z, E 命名法 48
 - R, S 命名法 42, 44, 104
 - 顺-反命名法 42~44
- 立体选择性反应 125
 - 次卤酸对烯烃的加成 323
 - 卤素对烯烃的加成 314~317
 - 消除反应 271, 276, 277
- 平均键能 18, 19
 - 甲烷的 19
 - 碳碳双键的 309
- 平面偏光 98
- 平衡关系
 - 酮式, 烯醇式 121, 122, 376, 539, 540, 654~656
- 弗里斯(Fries)重排 833, 834
- 丝, 折叠结构 1002, 1003
- L-丝氨酸 980
- D-半乳糖 937, 961
- 半纤维素 967
- D-艾杜糖 937
- 艾德满(Edman)降解 999, 1000
- 石油 151, 152
- 甘油 413
 - 工业生产 413
 - 与硝酸反应 413
 - 与磷酸反应 393
 - 应用 413
- L-(+)-甘油醛 103, 104
- D-(-)-甘油醛 103, 104
- 甘氨酸 980
 - 形成氨基酸金属盐 984
 - 物理性质 980
 - 等电点 980, 981, 982
- 甘蔗, 蔗糖来源 961
- D-(-)-甘露糖 958, 959
 - 合成(-)-Multistratin 958, 959
 - 苯脲的形成 944
- 差向异构化 944
- 札依采夫(Zaitsev)规则 270, 271, 274, 276
- 扑疟喹啉 1049
- D-古罗糖 937
- 古柯碱 1045, 1046
- 节面 354
- 外型产物 347, 348
- 外消旋化 120, 121
- 外消旋体的拆分 122~124
 - 化学法 122, 123
 - 拆分剂 122, 123
 - 柱色谱法 123, 124
 - 品种结晶法 123
 - 酶解法 123
- 外消旋酒石酸 108
- 龙脑(茨醇) 1032
- 布特列洛夫(Butlerov)结构概念 4, 5
- 布朗克(Blanc)规则 588
- 布赫尔(Bucherer)反应 849
- 东莨菪碱 1047
- 卟啉 888
- n-戊烷
 - 分子模型 85
- 汉斯狄克(Hunsdiecker)反应 587
- 鸟嘌呤 929

六 画

- 价 3
- 价电子 9
- 价键法(电子配对理论) 10
- 价键理论 10~12
- 过乙酸
 - 制法 326
 - 环氧化 325~327
 - 酮的氧化 551
- 过氧化物 148
 - 用做连锁反应引发剂 140
 - 在醚内 421
- 过氧化效应 324
- 过氧化苯甲酰 140
- 过氧化氢
 - 胺的氧化 764, 765

- 烷基硼烷的氧化 332,333
 烯基硼烷的氧化 379
 过渡态 137,138
 S_N1 反应的 255,256,257,425
 S_N2 反应的 253,273,426
 E2 反应的 270,273
 三元环过渡态 339,340
 内型过渡态 348
 四中心(乙硼烷与烯烃加成) 332
 甲烷的氯化 142
 外型过渡态 348
 卤代环己烷 S_N2 的 254
 芳香亲电取代 479
 环状过渡态 345
 烯烃顺-反异构体转化半扭曲过渡态 309
 理论 137,138
 酮与格氏试剂的亲核加成 507,508
 酮的还原 535
 酯热消去
 魏悌息反应 545
 过酸 325,326
 与烯烃环氧化反应 325~327
 形成吡啶、二噻啉等 N -氧化物 895,908,915
 酮的氧化 551
 光气 643
 和苯反应 643
 和氨反应 643
 和醇反应 643
 杂化体 350~352
 杂环化合物(见各类杂环化合物)
 杂酚油 827
 冰片 1032
 异戊二烯
 制备 373
 聚合 362
 异戊二烯单位 1028
 异丙苯
 氧化制苯酚、丙酮 554
 异丙醇
 物理性质 388
 异丙醇铝
 用于还原醛酮 536
 用于醇的氧化 402,403
 异冰片 1032
 异构体
 几何(顺反) 34
 分类 32
 互变 33
 内消旋 108
 电子互变 447
 立体 33
 对映 104
 可能的数目 105
 外消旋化合物 105
 外消旋体 104
 外消旋混合物 105
 同分 32
 价键 33
 位置 32
 构型 33
 构造(结构) 32
 构象 33
 官能团 33
 差向 107
 旋光 34
 碳架 32
 端基差向 107
 异亮氨酸 980
 异噻唑及异噻唑类化合物
 反应 900~904
 命名 872~873
 制备 922,923
 物理性质 900
 结构 899,900
 碱性 901
 NMR 900
 异噻啉及异噻啉类化合物
 反应 914~918
 命名 873,874
 制备 927~929
 物理性质 914
 结构 915
 NMR 915
 异腈 266

- 异氰酸 643
- 异噻唑及异噻唑类化合物
- 反应 900~904
 - 命名 872,873
 - 物理性质 900
 - 结构 899,900
 - NMR 900
- 红外光谱 169~188
- 红外光谱仪 172
- 红外光谱基本原理 169~172
- 力常数 170
 - 伸缩振动 170,171
 - 弯曲振动 170
 - 键振动 170
- 红外光谱吸收峰
- 合频峰 172
 - 卤代烃的 179
 - 芳烃的 177,178
 - 泛频峰 172
 - 炔烃 177
 - 差频峰 172
 - 倍频峰 172
 - 胺的 186
 - 烷烃的 174,175
 - 烯烃的 175,176
 - 醇的 180
 - 羧酸的 182,183
 - 羧酸衍生物的 183
 - 醚的 180
 - 醛酮的 181,182
- 红外光谱图
- 二乙胺的 187
 - 二取代苯的 178
 - 正丁醇的 188
 - 正辛烷的 175
 - 对苯二甲酸的 174
 - 异丁基的 175
 - 1-辛炔的 177
 - 2-辛醇的 173
 - 吸收峰形状 173
 - 环己烯的 176
 - 环状酸酐的 184
 - 叔丁基的 175
 - 单取代苯的 178
 - 苯胺的 186
 - 官能团区 174
 - 波数 173
 - 指纹区 174
- 红汞(红药水) 852
- 红移现象 165
- 红霉素 1057
- 刘卡特(Leuckart)反应 777
- 自由基
- 对炔的加成 377
 - 对烯的加成 324
 - 在自动氧化中 421,549,148
 - 烷基 139
 - 稳定性 139,140
- 自由基反应
- 自由基加成 324,377
 - 自由基取代 141~146,341
- 自动氧化 148,421,549
- 自旋裂分 203
- ($n+1$)规律 206,207
- 亚甲基卡宾
- 反应 339,340
 - 形成 338
 - 结构 337,338
- 1,6-亚甲基环癸五烯(1,6-亚甲基-10-轮烯) 497
- 亚油酸 637
- 亚胺
- 由醛和胺缩合制 511,515
 - 在还原胺化中 776
- 亚麻酸 637
- 亚硝基苯 786
- p*-亚硝基苯酚 839
- 亚硫酸氯(氯化亚砷)
- 与醇反应 397
 - 与羧酸反应 631,632
- 氘,示踪同位素 296
- 酮, α -活泼氢氘代 652
- 有机化合物
- 分类 28
 - 表示方法(写法) 30,31

- 性能 2
- 有机化学
- 与生活关系 1,2
- 历史 1~4
- 定义 1
- 有机化学文献
- 贝尔斯坦有机化学大全 1139,1140,1147~1152
- 化学文摘(CA) 1140,1153~1164
- 专利 1145~1147
- CRC 化学与物理手册 1139
- 书籍 1137~1139
- 丛书 1138,1139
- 有机合成 1138
- 有机合成试剂手册 1138,1139
- 字典与手册 1139
- 百科全书与大型参考书 1137,1138
- 网络检索 1141~1164
- 研究论文 1135~1137
- 原始性期刊 1134~1136
- 综述性期刊 1137
- 教科书与专著 1139
- 新闻动态期刊 1137
- 有机反应
- 类型 133
- 动力学 135
- 热力学 134
- 有机合成
- 官能团引入 1065
- 官能团消除 1065
- 官能团的转换 1065
- 官能团的保护 1065
- 逆合成分析 1062~1089
- 天然产物全合成实例 1084~1089
- 有机金属化合物(参见各类金属化合物) 293
- 与二氧化碳反应,羧基化 297
- 与活泼卤代烷反应 299
- 与重水反应 216
- 与活泼氢反应 296,297
- 与氧反应 297
- 与醛酮反应 416,417
- 与羧酸衍生物反应 417
- 水解 296
- 由卤代烷与金属制取 297~299
- 共轭加成 525,526
- 命名 294
- 物理性质 295,296
- 结构 294,295
- 有机铜化合物
- 二烷基铜锂 299
- 有机锂化合物
- 与卤代亚铜反应 299
- 与含活泼氢化合物反应 296,297
- 与酯反应 615
- 与羧酸反应 582
- 与醛酮反应 526
- 制备 298
- 有机硼化合物 331~333,374
- 有机镁化合物(见格氏试剂)
- 有机镉化合物
- 由格氏试剂制备 298
- 和酰氯反应 616
- 齐齐巴宾(Chichibabin)反应 893
- 次级轨道作用 348
- 同位素的天然丰度 230
- 共价键 9,16~18
- 三中心两电子键 294,295
- 共沸混合物 391
- 共轭
- 在 $\text{C}=\text{C}-\overset{\overset{|}{\text{C}}}{\text{C}}$ 中 260
- 在 $\text{C}=\text{C}-\overset{\overset{\cdot}{\text{C}}}{\text{C}}$ 中 342
- 在 $\text{C}=\text{C}-\text{X}$ 中 261
- 在 $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{C}$ 中 310
- 在苯甲型正离子中 450
- 在苯甲型自由基中 450
- 在苯甲型负离子中 450
- 苯环与双键共轭 318
- 共轭加成
- 乙硼烷对 $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ 加成 526
- 二烷基铜锂对 $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ 加成 526
- 有机锂试剂对 $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ 加成 526
- 卤化氢对 $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{C}$ 加成 343
- 狄尔斯-阿尔德反应 344~348
- 迈克尔反应中 528~530

- 亲电的 525
- 亲核的 525
- 格氏试剂对 $C=C-C=O$ 加成 525, 526
- 硼氢化钠对 $C=C-C=O$ 还原 536
- 溴对 $C=C-C=C$ 加成 343
- 碱金属和液氨对 $C=C-C=O$ 还原 538, 539
- 共轭体系 308
- 共轭体系吸收带 162, 163
- 共轭效应 244
 - $\pi-\pi$ 共轭 245
 - $p-\pi$ 共轭 245, 246
 - 对羧酸酸性的影响 572
- 共轭烯烃
 - 折射率 313
 - 命名 50, 311
 - 构象异构体 345
 - 氢化热 314
 - UV 313
- 共轭酸 20
- 共轭碱 20
- 共振式(极限式) 350~353, 448, 451, 452
- 共振能 448
- 共振论 350~353
- 共振结构(极限结构) 350~352, 448, 451, 452
- 休克尔(Hückel)分子轨道法 353~355
- 休克尔(Hückel) $4n+2$ 规则 493
- 西佛碱(亚胺) 511, 515
- D-来苏糖 937
- 多肽
 - 用酶催化部分水解 1000
 - 艾德满 N-端基分析 999, 1000
 - 合成 990~997
 - 两性性质 988
 - 命名 988
 - 制备, 用固相接肽 996, 997
 - 结构 988, 989
 - 测氨基酸顺序 998
 - 接肽方法 993~997
 - 桑格尔 N-端基测定方法 998, 999
 - 氨基酸含量分析 998
 - 羧肽酶水解, C-端测定法 1000
- 多环芳香烃(见各类多环芳烃) 449~452
- 多烯烃
 - π 分子轨道 353~355
 - 命名 50
 - UV 313
- 多糖
 - 半纤维素 967
 - 纤维素 965, 966
 - 淀粉 967~969
 - 葡聚糖 969, 970
 - 糖原(肝糖) 968
- 多磷酸核苷酸 1016, 1017
- 达参反应 702, 703
- 刚穆伯-巴赫曼(Gomberg-Bachmann)反应 805, 806
- 各种构象能量关系图
 - 乙烷的 83
 - 丁烷的 84
 - 环丁烷的 88
 - 环己烷的 91, 92
- 负离子自由基 374, 538, 539
- 场效应 246, 247
- 安息香 704
- 安息香缩合 704, 705
- L-色氨酸 980, 986
- 肉桂酸 699
- 吗啡 1051
- 纤维二糖 960
 - 在纤维素中 960
 - 构象 960
- 纤维素 965, 966
- σ 迁移反应 731~738
 - 同面迁移 731
 - 异面迁移 731
 - $[3,3]\sigma$ 迁移 731
 - $H[1,3]\sigma$ 迁移 732, 733, 734
 - $H[1,7]\sigma$ 迁移 732, 733
 - $C[1,3]\sigma$ 迁移 732, 734
 - $H[1,j]\sigma$ 迁移的选择规则 736
 - $C[1,j]\sigma$ 迁移的选择规则 736
 - $C[i,j]\sigma$ 迁移的选择规则 736
 - 克莱森重排 736, 830~833
 - 命名 731, 732
 - 构型保持 732

构型翻转 732
 科普重排 737, 738
 迈森哈梅尔(Meisenheimer)络合物 789
 兴斯堡(Hinsberg)检验法 763
 交酯 578
 毕歇尔-纳皮尔拉斯基(Bischler-Napieralski)合成
 928, 929
 伍德沃德(Woodward)和费塞尔(Fieser)规则 167

七 画

肟 515
 Z, E 异构化 515
 还原 776
 拜克曼重排 515~517
 邻二卤代烷
 失卤素 278
 制备 314
 消去卤化氢 382
 邻二醇 424, 425
 用四醋酸铅氧化 407
 用高碘酸氧化 405
 重排 407~410
 邻对位定位基 471
 邻基参与效应 395
 卤化
 吡咯、呋喃、噻吩的 881
 芳香胺的 794
 苯的 472
 喹的 903
 烷烃的 141~145
 烷基苯和苯的 472~475
 酚的 475, 835~837
 烯烃的 α 氢 341
 羧酸 α 氢 574
 醛、酮 α 氢 539, 540
 卤代环烷烃
 S_N2 254
 消除反应 272
 卤代烷
 工业生产 302, 303
 与亚硝酸根反应 266, 288
 与胺反应 288

与炔负离子反应 288, 300
 与金属反应 297~300
 与烷氧负离子反应 259, 288
 与氰基负离子反应 266, 288
 与巯基离子反应 288
 分类 282
 分解反应 293
 水解 251~253, 258~260
 电负性 16
 由羰基化合物来 301
 由羧酸来 287, 288
 由醇来 301
 还原 292, 293
 命名 58, 59, 65, 67
 物理性质 285, 286
 构象, 转动能垒 284, 285
 结构 284
 诱导效应 243
 消除反应(去卤化氢) 290~292
 在盖布瑞尔合成中 772
 偶极矩 17
 傅-克反应 478~481
 键长 18
 键离解能 19
 鉴别 288
 IR 174, 179, 180
 MS 232
 NMR 198, 201, 205, 206, 207
 UV 160
 α -卤代酸
 制备 574
 α -卤代酸酯
 在瑞福马斯基反应中 627
 卤仿反应 541
 皂化反应
 杜瓦苯 33, 445
 狄尔斯-阿尔德(Diels-Alder)反应(见双烯合成)
 狄克曼(Dieckmann)缩合 679, 680
 极化过渡态理论 798
 极性翻转 705
 劳丹辛碱(N-甲基罂粟碱) 1050
 辛可宁 1049

- 辛烷值 152
佑尔业夫(Yure'v)反应 919
麦尔外因-彭杜尔夫(Meerwein-Ponndorf)反应 536, 537
麦尔德(Merrifield)固相接肽法 996
迈克尔(Michael)加成反应 528~530
麦角固醇 1038
麦芽糖 960, 961
 由淀粉来 961
 构象式 961
 结构 961
阿托品(颠茄碱) 1045, 1046
D-阿拉伯糖 937
D-阿卓糖 937
D-阿洛糖 937
阿恩特-艾司特(Arndt-Eistert)反应 770
花生油酸 637
佛尔(Wohl)递降 942
克尔提斯(Curtius)重排 779
克利安尼(Kiliani)氧化增碳法 941, 942
克拉穆(Cram)规则
 醛酮与格氏试剂反应 508
 醛酮与氢氰酸的反应 509
 醛酮与氢化铝锂反应 535
克莱门森(Clemmensen)还原, 还原醛酮 531
克莱森(Claissen)重排 831~833
克莱森-施密特(Claissen-Schmidt)反应 664, 665
克莱森(Claissen)缩合 675~677
克雷布斯(Krebs)循环(见三羧酸循环)
助色效应 165
苏型构型 106, 936
L-苏氨酸 980
D-苏阿糖 936
协同反应 134
利血平 1047
各向异性效应 196, 197
 乙炔的 196
 乙烯的 196
 苯的 197
赤型构型 106, 936
D-赤藓糖 936
助色效应 165
助色基 165
位阻异构现象 117
两位负离子
 亚硝酸酯 265, 266
 氨基负离子 266
两性离子 795, 981
间位定位基 471
汽油 152
角张力 87
角蛋白
 β -角蛋白, 折叠结构 1002, 1003
角鲨烯 1027
芳构化 489
芳香自由基取代反应
 加特曼反应 801
 刚穆伯-巴赫曼反应 805
 桑德迈耳反应 801
 普塑尔反应 806
芳香过渡态理论 741~744
 H[1,3] σ 迁移 743
 C[1,3] σ 迁移 742
 1,3-丁二烯电环化反应 743
 乙烯同面-同面环加成反应 744
 乙烯和丁二烯同面-同面环加成反应 744
休克尔体系 741
休克尔 $4n+2$ 规则 741
判别协同反应的选择规则 742
莫比斯体系 741
芳香性 444, 493~498
芳香烃(参见苯及芳香烃)
芳香亲电取代反应
 一元亲电取代 461
 二元亲电取代 461
 反应机理 461, 462
 反应条件对取代基定位效应的影响 486
 加特曼-科赫反应 484
 多元亲电取代 484~486
 多元亲电取代反应的经验规律 484~486
 有吸电子共轭效应的取代基 471
 有给电子共轭效应的取代基 471
 异构体比例, 在甲苯磺化反应中 477
 卤化(参见卤化) 472~475

- 邻对位定位基 470,471
- 间位定位基 470,471
- 取代基的共轭效应 464,465
- 取代基的定位效应 470,471
- 取代基的诱导效应 464
- 活化基团 470,471
- 钝化基团 470,471
- 重氮盐与芳胺的偶联反应 810~812
- 重氮盐与酚的偶联反应 809,810
- 偶极矩 16
- 硝化(参见硝化) 461~470
- 氯甲基化反应 483,484
- 傅-克烷基化(参见傅-克烷基化) 478~481
- 傅-克酰基化(参见傅-克酰基化) 482,483
- 磺化(参见磺化) 476~478
- 芳香亲核取代反应
 - 反应机理(S_N1Ar) 802~804
 - 反应机理(S_N2Ar) 788,789
 - 应用 792,793
 - 芳香亲核取代苯炔中间体机制 816~819
 - 芳香硝基化合物苯环上的亲核取代 788~791
 - 苯环上能被亲核试剂取代的基团 790
 - 活化基团 790
 - 亲核试剂 790
 - 重氮盐的水解 802
 - 席曼反应 803
- 芳香胺(参见苯胺及芳香胺)
- 芳香族化合物
 - 来源 489
 - 命名 52~57
- 芳香硝基化合物
 - 用途 792,793
 - 还原反应 786,787
 - 物理性质 785,786
 - 苯环上的亲核取代反应 788~791
 - 制备 792,793
 - 结构 786
- 芳香醚
 - 弗里斯重排 833,834
 - 用酚和重氮甲烷制备 830
 - 用酚和硫酸二甲酯制备 830
 - 用酚盐和卤代烷制备 830
 - 克莱森重排 831~833
 - 伯奇还原 845
 - 被氢碘酸分解 831
 - 催化氢解 831
 - 芳烃重氮氢氧化物 799,800
 - 芳烃重氮盐
 - 与芳胺偶联,形成偶氮化合物 810~812
 - 与酚偶联,形成偶氮化合物 809,810
 - 水解,制备酚 802,803
 - 加特曼反应,制备硝基、磺酸基化合物 801
 - 去氨基还原反应 807
 - 由重氮化反应制 799
 - 刚穆伯-巴赫曼反应 805
 - 制联苯类化合物 805
 - 作为亲电试剂 809~812
 - 制芳香肼 808
 - 制苯炔 814
 - 制重氮氢氧化物 805
 - 制偶氮染料 811~813
 - 席曼反应,经氟硼酸制氟代芳烃 803,804
 - 桑德迈耳反应,制卤代芳烃、芳腈 801
 - 普列尔反应,制多环化合物 806
 - 芳基偶氮萘酚 809,810
 - 芳基腈化合物 800,801
 - 芳基锂化合物(见有机锂化合物)
 - 伯奇(Birch)还原
 - 芳胺的 846
 - 芳醚的 845
 - 苯同系物的 457
 - 苯的 457
 - 苯甲酸的 846
 - 苯甲醚的 845
 - 扭转张力 82
 - 吲哚及吲哚类化合物
 - 反应 912,913
 - 制备 926
 - 物理性质 911
 - 结构 912
 - 编号法 873,911
 - NMR 912
 - 吲哚酚
 - 吡咯及吡咯类化合物

反应 877~885

命名 872,873

制备 918

物理性质 877

衍生物 886~889

结构 876

碱性 877

NMR 876

吡啶及吡啶类化合物

反应 900~904

命名 872~874

制备 922

物理性质 899

衍生物 904,905

结构 899

碱性 900

NMR 900

吡啶及吡啶类化合物

与亲电试剂反应 890~892

与亲核试剂反应 892~894

齐齐巴宾反应 893

还原反应 895

吡啶环在 N 上发生反应 889,890

命名 872,874

制备 920

物理性质 889

反应 889~896

衍生物 898

结构 889

N-氧化物 895~897

碱性 889

NMR 889

吡啶盐 889,900

吡啶 N-氧化物 895~897

吡喃糖 954

构象 954

吡喃

反应 906~909

合成 923~925

编号 872

均相催化剂 336

均裂反应 133

还原

二甲亚砜的

α,β -不饱和醛酮的 534,536,538,539

对苯醌及其衍生物的 864

亚胺的 776

卤代烷的 292

肟的 776

芳香重氮盐的 807,808

芳香胺的 846

芳香硝基化合物的 786,787

芳香醚的 845

苯的 457,458

苯甲酸的 846

罗森孟 618

单糖的 948

萘的 458

烯烃的 334~336

腈的 618

硝基化合物的 786,787

酰肼还原成醛 618

酰胺的 618~620

酯的 617~622

酮的双分子 538

蒽醌的 664~666

鲍维特-勃朗克 620,621

羧酸的 582,583

醛及酮的 531~539

尿素 1,643~645

L-谷氨酸 980

L-谷氨酸-钠 985

L-谷酰胺 980

纽曼(Newman)投影式 83

足球烯 452

呋喃及呋喃类化合物

反应 877~885

命名 872~874

制备 918,919

物理性质 877

结构 876

NMR 876

α -呋喃甲醛(见糠醛) 665,919

呋喃糖 938~940

苯氯(氯化苯) 483,484

卢福(Ruff)递降 943

沙瑞特(Sarrett)试剂 401

低聚糖(见寡糖)

八 画

胼

在乌尔夫-凯惜纳-共鸣龙反应中 532

在盖布瑞尔合成中 772

芳香的,由重氮盐制备 808,809

苯乙酮

由苯酰基化制 482

o-苯二甲酰亚胺

制备 772

盖布瑞尔合成 772

o-苯二甲酸 568

m-苯二甲酸 568

p-苯二甲酸 174,569,593

o-苯二甲酸酐

制备 460

制备蒽醌 490

o-苯二酚 855

m-苯二酚 850,855

p-苯二酚(氢醌) 855

苯三酚 850,855,856

苯及芳烃

π 分子轨道结构 449

π 分子轨道能级 449

历史 445~448

加卤素 456

共振能 448

价键异构体 445

卤化 472

伯奇还原 457

芳香性,用分子轨道解释 448,449

芳香性,用休克尔规则解释 493~498

芳香性,用共振论解释 448

来源 489,490

命名 52~57

表达式 444

凯库勒结构式 445

制备 489,490

物理性质 454

氯化 445,458

衍生物的异构和命名

(其它见各类芳香化合物)

亲电芳香取代反应 461~489

结构 444,449,451,452

氧化 445

离域能 448

偶极矩 448

氯化 472,473

硝化 461~470

傅-克烷基化 478~481

傅-克酰基化 482,483

溴化 472

稳定性 448

磺化 476~478

IR 177,178

NMR 197,198,201

UV 163,166

苯甲腈

由重氮盐制备 800,801

苯甲酸

工业生产 593

伯奇还原 846

酸性 568,570

苯甲酸酐(苯酐) 460

苯甲醚(茴香醚)

与氢碘酸反应 423

由苯酚和重氮甲烷制 830

由苯酚和硫酸二甲酯制 830

由苯酚钠盐与溴甲烷制 830

伯奇还原 845

苯甲醛

与丁酮缩合 665

制备 484

硝化 463

L-苯丙氨酸 980

苯并呋喃

亲电取代 912

编号系统 872,873,911

NMR 912,913

苯并噻吩

- 亲电取代 912
- 编号系统 911
- NMR 912,913
- 苯炔
 - 二聚 815
 - 与双烯体发生环加成反应 816
 - 与1,3-偶极体发生环加成反应 816
 - 用邻二卤代苯制 814
 - 用邻氨基苯甲酸制 814
 - 结构 813
 - 亲电加成 815
 - 亲核加成 815
- 苯衍生物的吸收带 163
- 苯重氮正离子 811,812
- 苯重氮酸盐,反与顺 799,800
- 苯胺及芳胺
 - 由硝基苯还原制 786
 - 在斯克劳普反应中 927,928
 - 卤化 794
 - 制磺氨药物 794
 - 物理性质 750,751
 - 威尔斯麦尔反应 796
 - 重氮化反应 799
 - 氧化 793
 - 偶联反应 810~812
 - 氮上酰基化 794,795
 - 硝化 795,796
 - 酰化 794,795
 - 磺化 715
- 苯酚及酚
 - 与三氯化铁反应 849
 - 与甲醛缩合 846
 - 与重氮盐偶联 809
 - 由异丙苯法制 554~555,852
 - 由卤苯水解制 853
 - 由芳基铊盐制 854
 - 由苯磺酸碱熔融制 853
 - 由重氮盐水解制 802,853
 - 由格氏试剂-硼酸酯制 854
 - 负离子的极限式 828
 - 亚硝基化 839
 - 卤化 835~837
 - 作为烯醇 824
 - 极限式 828
 - 制备酚酞 841
 - 物理性质 825,826
 - 结构 824
 - 柯尔伯-施密特反应 843,844
 - O-烃基化 830
 - 硝化 837,838
 - 傅-克酰基化 840
 - O-酰基化(酯化) 833,834
 - 瑞穆尔-梯曼反应 842,843
 - 酸性 827~829
 - 磺化 837
 - NMR 198
 - pK_a 828
 - o-苯醌 857
 - p-苯醌及其衍生物 857
 - 与双烯反应 863
 - 与甲醇反应 862
 - 与苯胺反应 862,863
 - 与重氮甲烷反应 859,860
 - 与格代试剂反应 860
 - 与氰化氢反应 861,862
 - 与氯化氢反应 861
 - 与溴反应 860,861
 - 由对苯二酚氧化制备 866
 - 由对苯二胺氧化制备 866
 - 形成肟 859
 - 还原 864~866
 - 物理性质 857,858
 - 结构 857,858
 - 醌氢醌络合物 865
 - p-苯醌二肟 859
 - p-苯醌单肟 859
 - 苯磺酰氯 763
 - 苯磺酸 476,477
 - 茛 497
 - 茛三酮反应 983
 - 油 636
 - 油水分离器 520
 - 油脂 636,637
 - 油脂的硬化 639

油酸 637

油漆 639

环丁二烯 493

二聚 493

环丁烷

反应 150,151

环张力 87

物理性质 132

结构 88

环己烷

分子模型 89

由苯氢化制备 458

半椅型构象 91

平键 90

各种构象的势能关系图 91,92

扭船型构象 91

环张力 87

物理性质 132

取代环己烷构象的势能差 91,92

直键 90

椅型构象 90

椅、椅构象互相转化(环转换)的势能图 92

船型构象 90

环己烯

与重氮甲烷反应 339

与类卡宾反应 341

加成反应 317,321

加次卤酸 323

加溴 317

α -卤代 342,343

构象(半椅型) 90,91,92

氧化 327,328,329

环己酮

工业应用 555

由环己烷氧化制备 555

环己酮肟重排 516

环戊二烯

二聚 494

与苯基锂反应 494

pK_a 650

环戊二烯负离子

二茂铁 494

NMR 494

环戊烷

环张力 87

构象,信封型的 88

物理性质 132

环加成反应 720~730

乙烯和丁二烯的 722,723

乙烯的二聚 721,722

同面加成 720

同相重叠 721

异面加成 720

异相重叠 721

含杂原子共轭双烯的 725

含杂原子烯烃的 725

环加成反应的表示 720,721

环加成反应的选择规则 724

带电荷共轭双烯的 726

带电荷烯烃的 726

逆向的 726

环丙烷及环丙烷类化合物

反应 150,151

轨道结构 87

制备 300

物理性质 132

环丙烯基正离子

芳香性 495,496

衍生物,三苯基环丙烯正离子 496

环状糊精 963

结构 964

特征 964

环辛四烯

反应 493

立体图形 493

环庚三烯正离子 495

结构 495

基态电子构型 495

环庚三烯负离子

结构 495

基态电子构型 495

环张力 87

环状光活异构体

1,2-二甲基环己烷 94

- 构象对映体 90
- 构象转换体 90,93,94,95,96
- 环氧乙烷
 - 工业制备 432
 - 与格氏试剂反应 415
 - 水合 432
 - 用途 432,433
- 环氧化合物
 - 反应 424~426
 - 制备 427,428
- 环氧化反应,烯烃的 325~327
 - 立体化学 326
 - 立体选择性 327
 - 区域选择性 327
- 1,2-环氧丙烷 433
- 12,13-环氧油酸 638
- 环烷烃
 - 小环的特征 87
 - 合成 300
 - 环张力 87
 - 命名 42~44
 - 物理性质 132
 - 构象 86~97
 - NMR 199
- 环醚
 - 与氢卤酸反应 423,424
 - 命名 66
 - 制备 431
- 环溴鎓离子 315~317
- 质子化学位移
 - 卤代烃的 198,201
 - 芳烃的 198,201
 - 吡啶的 889
 - 呋喃、吡喃、噻吩的 876
 - 炔烃的 198,200
 - 胺的 198,202
 - 噻环 900
 - 特征质子的化学位移 198
 - 常用溶剂的 212
 - 烷烃的 198,199
 - 烯烃的 198~220
 - 酚羟基的 202
 - 羧酸 198,202
 - 羧酸衍生物的 198,202
 - 醇的 198,201
 - 醚的 198
 - 醛酮的 198
- 质子溶剂 267
- 质谱 225
- 质谱分析的基本原理 225
- 质谱仪 226
- 质谱表 227
- 质谱图 227
 - 4-甲基-2-戊酮的 234
 - 甲烷的 227
 - 苯丁酮的 237
 - 溴乙烷的 230
- 质谱图中的离子和离子峰 514~522
 - 分子离子和分子离子峰 228,229
 - 多电荷离子 236
 - 同位素离子和同位素离子峰 229~231
 - 亚稳离子 236
 - 重排离子 231
 - 基(础)峰 227
 - 碎片离子 231~235
- 取代反应
 - 芳香亲电取代(参见芳香亲电取代)
 - 烷烃的卤代 141~143
 - 烷烃的硝化 149
 - 烷烃的磺化 149
 - 烷烃的氯磺化 149
 - 烯烃的 α 氢卤化 341
 - 羧酸的 α 氢卤化 574
 - 醛酮的 α 氢卤化 539
- 取代基的定位效应 470~472
- 季戊四醇 550
- 季铵盐(四级铵盐) 756~758
- 季铵碱(四级铵碱) 756,758
- 周边共轭体系化合物 497
- 周环反应 712
- 非对映体 105
- 非质子溶剂 267
- 帕尔-诺尔(Paal-Knorr)合成 919
- 规则

- 马氏 319
 反马氏 324
 反札依采夫 271, 759
 札依采夫 270, 274
 克拉穆 508, 510
 洪特 8
 柏朗克 588
 氮 229
 普雷洛格 125
 霍夫曼 758~762
 金刚烷 513
 肥皂 640, 641
 去污原理 640
 单体 359
 单体的聚合性能 359, 360
 单环平面共轭多烯 493
 单线态 337
 单萜 1028, 1029~1032
 单糖
 用甲基化法测量环大小 953
 用高碘酸法测定环大小 954
 立体构型的推断 951~953
 佛尔递降 942
 形成内酯 942, 947
 形成糖苷 948, 949
 克利安尼氧化增碳法 941, 942
 还原 948
 芦福递降 943
 命名 935~937
 环状呋喃糖 938
 环状吡喃糖 938
 构型 936
 构象 954, 955
 结构, 环状半缩醛酮 938
 结构测定方法 950~954
 差向异构化 944
 哈沃斯透视结构式 938
 重要的 955, 956
 费歇尔投影式 936
 氧化 946~948
 脎的形成 944, 945
 变旋光 937, 938
 端基差向异构体(异头体或 α, β -异构体) 944
 苦杏仁苷 949
 苦味酸(见 2,4,6-三硝基苯酚)
 欧芬脑尔(Oppenauer)氧化 402
 凯库勒(Kekulé)结构式 445, 447
 R-S 定法(见顺序规则) 42
 彻底甲基化(胺的) 762
 法呢醇 1027
 法沃斯基(Favorski)反应 373
 法沃斯基重排反应 542
 炔烃
 与有机金属化合物反应 383, 384
 与醛酮反应 372
 水合 376
 由二元卤代烷制取 383
 由炔与卤代烷制取 383
 电子结构 80
 用氢化铝锂还原 374
 自由基加成 377
 命名 46~52
 物理性质 370
 叁键在碱作用下异构化 382
 林德拉催化剂氢化 373
 氧化 373
 亲电加成 375, 376
 亲核加成 378, 379
 钠和液氨还原 374
 结构 368
 氧化 379
 铜盐 372, 384
 银盐 371, 372
 键长 370
 鉴别 371, 379
 硼氢化 373, 374
 酸性 371
 聚合 380
 IR 177
 NMR 198, 200
 构型
 D, L 103
 R, S 42
 Z, E 48

- 相对 103
- 顺反 42,43
- 绝对 103
- 构型转化
 - 亲核取代反应中的 352
 - 邻基参与反应中的 395
 - 在醇转化为胺中 774
- 构型保持
 - 邻基参与反应中的 395
 - 亲核取代反应中的 256
- 构象
 - 乙烷的 81
 - s-反式构象 345
 - 正丁烷的 84
 - 对交叉型 84
 - 丙烷的 83
 - 半椅型 91
 - 交叉型 82
 - 优势 84
 - 全重叠型 84
 - 扭曲型 81
 - 邻交叉型 84
 - 环己烷椅型、船型、扭船型 91
 - 环丙、环丁、环戊烷的 87,88
 - s-顺式构象 345
 - 势能差, α 取代与 e 取代 94,95
 - 转换体 90,93,94,95
 - 构象表示方法 82
 - 重叠型 82
 - 部分重叠型 84
 - 稳定的 84
- 构象分析 94
 - 乙基环己烷的 94
 - 二氯乙烷的 284,285
 - 三元、四元、五元及中环的 87~97
 - 反-1,2-二甲基环己烷 94
 - 反-1-甲基-4-异丙基环己烷 95
 - 甲基环己烷 93
 - 卤代烷的 284
 - 卤代环烷烃消除反应的 271,279
 - 顺-1,4-二(三级丁基)环己烷 95
 - 顺-1,2-二甲基环己烷 94
 - 顺-1-甲基-4-异丙基环己烷 95
 - 顺十氢化萘的 96
 - 消除反应的 271,272
 - 最小改变 317
 - 醇的 389
 - 醛酮的 505
- 固相技术 997
- L-组氨酸 980
- 官能团 29
- 官能团异构体 33
- 官能团的鉴定方法和结构测定
 - 卤代烷的 288
 - 炔烃的 371,372,375,379
 - 酚的 475
 - 烯烃的 318,328,330
 - 醇的 394,402,406
 - 甲基酮的 541
 - 醛酮的 515
- 软脂酸 637
- 苧烯 1030
- 轮烯
 - [4]轮烯(见环丁二烯)
 - [6]轮烯(见苯)
 - [8]轮烯(见环辛四烯)
 - [10]轮烯 497
 - [16]轮烯 496
 - [18]轮烯(见[18]轮烯) 496
- 变旋(现象) 937
- 甾族化合物
 - 麦角固醇 1038
 - 性激素 1039~1041
 - 胆固醇 1036
 - 胆酸 1037
 - 结构 1035
- 定域轨道 355
- 定域键 355
- 咖啡碱 1053
- 视黄醛,顺与反 1033
- 的确良(见涤纶)
- 罗森孟(Rosenmund)还原法 557,618
- 直链淀粉
- 降解反应

二元酸的 588,589
 汉斯狄克反应 587
 艾德满降解 999
 佛尔降解 542
 克利斯脱改进法 587
 卢福降解 543
 柯齐反应 587
 脱羧 584
 β -酮酸的 694,695
 霍夫曼降解 758~762
 武兹(Wurtz)合成法 300
 苷键 949
 乳酸 103
 乳糖 961
 范德华(von der Waals)半径
 各种元素和基团的 82
 范霍夫-勒贝尔(van't Hoff-Lebel)理论 5
 青霉素 904~906
 D-果糖
 互变异构体 944
 比旋光 955
 形成苯脲 945
 结构 937
 性激素 1039

九 画

氦,同位素丰度 230
 氢化

 亚胺 776,777
 异喹啉、喹啉 918
 肟 776
 呋喃、吡咯、噻吩 883,884
 吡啶 895
 苯及芳烃 458
 炔烃 373
 油脂(硬化) 639
 烯烃,立体化学 334~337
 腈 618
 硝基芳烃 786
 催化剂 334~337
 酰胺 618
 醛、酮 533,534

 氢化热 314,334
 氢化偶氮苯 787
 氢化铝锂
 与硼氢化钠比较 292
 不饱和醛、酮还原 534
 卤代烷还原 292
 环氧化物开环 425
 羧酸及其衍生物 618~620
 醛、酮还原 531~537
 氢氧化四级铵 756,758
 氢键

 在DNA中 1018
 在吡啶环中 900
 在咪唑环中 900
 在胺中 750
 在蛋白质中 1002,1003
 在酰胺中 600
 在羧酸中 567
 在醇中 389
 负离子溶剂化 267

氢解

 卤代烃 293
 酯 617,618
 酰胺键(去苯甲氧羰基) 991

氢醌 855

 氟,同位素丰度 230
 氟代芳烃,由芳香重氮盐制 800,803,804
 氟代烷 302,303
 氟里昂-12 303
 氟尿嘧啶 911
 胍 924
 顺-1,2-二氯乙烯 313
 顺-9-十八碳烯酸(油酸) 637
 顺十氢化萘(见十氢化萘)
 顺-2-丁烯 309,311,312,334,339
 顺丁烯二酸 346
 顺丁烯二酸酐 345,346
 顺,反,反-9,11,13-十八碳三烯酸(桐油酸) 639
 顺反异构体互相转化 309
 顺式加成

 乙硼烷对炔烃 373,374
 乙硼烷对烯烃 331~333

- 二亚胺对烯烃 336,337
- 卡宾对烯烃 339,340
- 氢对炔烃 373
- 氢对烯烃 334~336
- 烯烃环氧化 325~327
- 烯烃羟基化 328,329
- 顺式消除
 - 氧化胺 765
 - 黄原酸酯热消除 630,631
 - 羧酸酯热消除 628~630
- 顺序规则 38
- 顺,顺-9,12-十八碳二烯酸(亚油酸) 637
- 顺,顺,顺-9,12,15-十八碳三烯酸(亚麻酸) 637
- 顺,顺,顺,顺-5,8,11,14-二十碳四烯酸(花生油酸) 637
- 柯尔伯(Kolbe)电解反应 586
- 柯尔伯-施密特(Kolbe-Schmitt)反应 843,844
- 柯齐(Kochi)反应 587
- 拜耳(Baeyer)张力学说 86
- 拜耳-魏立格(Baeyer-Villiger)反应 551
- 拜克曼(Beckmann)重排 516
- 亲双烯试剂,在狄尔斯-阿尔德反应中 345~348
- 亲电加成
 - 对 α,β -不饱和醛酮 525
 - 对炔烃 375~377
 - 对烯烃 314~323
 - 试剂 314~323
- 亲电取代(见芳香亲电取代)
- 亲核加成
 - 对 α,β -不饱和醛酮 525
 - 对炔烃 378,379
 - 对醛、酮 506~524
 - 试剂 506~524
- 亲核取代(见 S_N1 , S_N2 ,芳香亲核取代)
- 钝化基团 470,471
- 威尔斯麦尔(Vilsmeier)反应 796
- 威廉森(Williamson)合成法 427
- 鸦片 1,1050
- 奎宁碱(金鸡纳霜) 1049
- 香豆素,普尔金合成 700
- 香芹酚 855
- 类卡宾 340~341
- π 络合物 461
- σ 络合物 461,462,466~469
- 差向异构化 122,944
- 诱导效应 243,244
 - 定义 243
 - 与羧酸的酸性 571
 - 与碳正离子稳定性 248
 - 烷基的 248
- 荧光黄 851
- 前列腺素 637
- 活性中间体
 - 卡宾 337~339
 - 自由基 139
 - 亚甲基卡宾 769
 - 氮宾 778
 - 酰基氮宾 778,779
 - 碳正离子 247
 - 碳负离子 651~653
- 保护基
 - 氨基的 990~992
 - 硫烷基(巯基)的 992,993
 - 羧基的 992
 - 醇的 521
 - 醛、酮的 520
 - 糖的 958,959
- 毒芹碱 1044,1045
- 结构(见各类化合物)
- 结构式表示方法
 - 伞形式 82
 - 纽曼式 82
 - 环平面式表示方法 111,112
 - 哈沃斯透视式 938
 - 结构简式 30
 - 费歇尔投影式 102
 - 键线式 30
 - 路易斯结构式 30
 - 锯架式 82
- 保里(Pauli)原理 7
- 前线轨道理论 713~716,721~723,732,733
 - 同相重叠 715,716,722,733
 - 异相重叠 722
 - 前线电子 714

- 前线轨道 714
- 相转移催化
- 在合成中应用 437, 438, 757, 758
- 原理 435, 757
- 催化剂 436, 757, 758
- 哈沃斯(Haworth)透视式 941
- 哈蒙特(Hammond)假说 138
- 胆固醇 1036
- 胆酸 1037
- 重氮与羰基 σ 质子交换 652
- 重排
- 二苯乙醇酸重排 543
- 弗里斯重排 833
- 瓦格奈尔-梅尔外因 275
- 异丙苯氧化重排 554
- σ 迁移(见 σ 迁移反应) 731~738
- 阿恩特-艾司特 970
- 克尔提斯 779
- 克莱森 831~833
- 定义 256
- 苯基烯丙基醚 831
- 法沃斯基 542
- 拜耳-魏立格氧化重排 551
- 拜克曼 516
- 施密特 779
- 科普 736~738
- 蒂芬欧-捷姆扬诺夫 767
- 联苯胺 797, 798
- 频哪醇(邻二醇类) 408
- 碳正离子 256, 276
- 霍夫曼 778, 779
- 重氮化 799
- 重氮甲烷
- 与炔环合反应 726
- 与酚反应 769
- 与酰卤反应 770
- 与羧酸反应 769
- 与醛酮反应 770
- 形成卡宾 769
- 制备与结构 768, 769
- 重整, 石油的 151, 152
- 费兹纳-莫发特(Pfitzner-Moffatt)试剂 403
- 费歇尔(Fischer)吡啶合成法 926
- 费歇尔(Fischer)投影式 102
- 咪唑及咪唑类化合物
- 反应 900~904
- 命名 872~874, 899
- 制备 922
- 物理性质 900
- 衍生物 904~906
- 结构 900
- 碱性 900, 901
- 茜素 858
- 洗涤剂 640~641
- 洪特(Hund)规则 8
- 勃朗斯特(Brønsted)酸碱理论 20
- L-亮氨酸 980
- L-丝氨酸 980
- β -胡萝卜素 1033
- 科普(Cope)(消除)反应 765
- 科普(Cope)重排 736~738
- 草绿碱 672
- 胡椒醛
- 吡嗪及吡嗪类化合物
- 反应 906~909
- 编号 872
- delta-促睡眠肽 995
- 草酸 568
- 屏蔽效应 194
- 胞嘧啶 1015
- 冠醚
- 与金属离子形成络合物 429
- 用作相转移催化剂 435
- 命名 66
- 制备 428
- 18-冠醚-6 429
- 十一画
- 氮
- 几何形象 749
- 与卤代烷反应 771, 772
- pK_b 753
- 氮氧化反应 764
- 氨基吡啶, 齐齐巴宾合成 893

p-氨基苯磺酰胺 795

p-氨基苯磺酸 795

氨基脒 514

α -氨基腈,斯瑞克合成 510,985

β -D-氨基葡萄糖 956

氨基酸

两性离子形式 979,981

茚三酮反应 983,984

命名 980

制备 985~987

构型 979

物理性质 980

N-保护基 990~992

等电点 981

结构 978

重要性 978,979

酯化 993,994

酰胺键的形成 993~997

胺

与亚硝酸反应 766~768

与羧酸衍生物反应 612

与醛、酮反应 511

与磺酰氯反应 763,764

由刘卡特反应来 777

由克尔提斯反应来 779

由施密特反应来 779

由肟、腈、酰胺还原 618~620,776

由氨(胺)烷基化 771,772

由埃斯韦特-克拉克反应制 777

由盖布瑞尔法制 772,773

由硝基化合物还原 774~776,786,787

由醇制 773,774

由霍夫曼降解(重排) 778,779

环扩大重排反应 767

命名 58,59,70,751

物理性质 750,751

盐 756

结构 749,750

氢键 750

氧化 764

曼尼希反应 669~671

氮的翻转 750

碱性 752~755

IR 186

NMR 198,202

胺甲基化反应 669~671

胺氧化物(氧化胺) 764

胺的彻底甲基化反应 762

氧,同位素丰度 230

氧化

二醇 405~408

异丙基苯 554

异噻啉、噻啉 914,915

芳胺 793

芳烃成醛、酮、酸、酐 459

吡啶 894

苯 459

炔烃 379

单糖 946~948

胺 764

菲 459

萘 459

酚 866

烯烃 325~330

蒽 459

醇 399~403

醚的自动 421

氧化苯甲腈 922

氧化偶氮苯 787

氧杂环丁烷 871

氧杂萘 872

脲 944

离子对 258

离子型反应 133

离子基 374

离子键 8

离去基团 250

离域分子轨道 355

离域能 355

离域键 355

富马酸(反丁烯二酸) 568

原甲酸 520

原甲酸乙酯 520

格氏试剂

- 与二氧化碳反应 297
- 与 α, β -不饱和羰基化物 525, 526
- 与含活泼氢化物 296, 297
- 与炔反应 297
- 与环氧化物反应 299, 415
- 与活泼卤代烷反应 299
- 与氧反应 297
- 与羧酸 582
- 与羧酸衍生物 417, 615, 616
- 与醛、酮反应 299, 416, 510
- 水解 296
- 由卤代烃制, 活泼性比较 299
- 重水处理 296
- 结构 295
- 制备 297
- 格劳辛碱 1053
- 脑文格(Knoevenagel)反应 700~702
- 莫比斯(Möbius)体系 741
- 索氏(Soxhlet)提取器 663
- 倍半萜 1028, 1033
- 酒石酸 1, 108~110
- 配价键 9
- 涤纶(的确良) 593
- 胰岛素(牛)
 - 二硫桥 989
 - 氨基酸顺序 989
- 脂肪(油脂) 636, 637
- 脂肪酸 637~639
- 脂肪醇 639
- 桐油 639
- 桐油酸 639
- 桥环烃, 命名 45
- 唑类
 - 反应 900~904
 - 制备 922
 - 结构 900
- 索烃 622
- 消除反应
 - 反式 269~273, 278, 279, 758
 - E1 反应 273~277
 - E2 反应 269~273
 - 立体化学 270~273, 277~279
- 邻二卤代烷的 278, 279
- 卤代环烷烃的 271, 272, 279
- 卤代烷的 269~274, 278, 279, 290
- 顺式 628, 630, 765
- 热 628, 630, 765
- α -消除 269
- β -消除 269~279
- 醇失水 275~277
- 霍夫曼 758~762
- 臭氧化物 330
- 桑格尔(Sanger)方法(N-端基测定) 998, 999
- 桑德迈耳(Sandmeyer)反应 800
- 胱氨酸 980
- 烷烃 1031
- 烯烃 1032
- 席曼(Schiemann)反应 803
- 核酸
 - RNA 与蛋白质的生物合成 1020, 1021
 - DNA 的合成与遗传关系 1020
 - 双螺旋结构 1018
 - 顺序 1014
 - 核糖核酸(RNA) 1014~1024
 - 脱氧核糖核酸(DNA) 1014~1020
- 核磁共振(NMR) 189~222
 - 化学位移(见质子化学位移及特征碳化学位移) 193~202
 - 自旋裂分 203
 - 屏蔽效应 194, 196, 197
 - 积分曲线 211
 - 偶合常数 202~204
- ^{13}C 核磁共振(CMR) 214~222
- 核磁共振 ^{13}C 谱图
 - 对氨基苯甲酸乙酯 219~221
 - 丙酮的 215
 - CMR 谱图的去偶处理 214, 215
 - CMR 谱图的特点 218
 - CMR 谱图的偶合常数 216
- 核磁共振氢谱图
 - 乙酸乙酯的 193
 - 乙醇的 209, 210
 - 乙醛, 低分辨的 203
 - 乙醛, 高分辨的 203

对氨基苯甲酸乙酯 219
 苯丙酮 211
 核磁共振基本原理 189~192
 β -D-核糖 956
 核糖核酸(RNA) 1014~1021
 热裂
 四级铵碱 756~758
 氧化胺 765
 烷烃 146
 黄原酸酯 630
 羧酸酯 628
 酮 634
 埃斯韦勒-克拉克(Eschweiler-Clarke)反应 777
 能量相关理论 739~741
 一一对应原则 739
 1,3-丁二烯电环化反应的能级相关图 740
 不相交原则 739
 关联线 739
 能级相关图 739
 能量相近原则 739
 烟酸 1006
 烟碱 1045
 胸腺嘧啶 1014,1018

十 画

萘

加氢 458
 加氯 456
 来源 489,490
 用醇和钠还原 458
 卤化 487
 伯奇还原 458
 表达式 451
 制备 490
 结构 451
 氧化 460
 硝化 487
 编号方法 55
 傅-克酰基化 488
 磺化 487
 α -萘胺 816,850
 β -萘胺 849,850

α -萘酚 816,850
 β -萘酚 849,850
 1,2-萘醌 858
 1,4-萘醌 858
 2,6-萘醌 858
 萘磺酸 487
 菲

 用哈沃斯方法制 491
 用普塑尔方法制 806
 加氢 458
 加溴 456
 表达式 452
 结构 452
 氧化 460
 编号方法 55
 溴化 489
 9,10-菲醌 858
 常山碱 1049
 脱皮素 1041
 脱氧鸟苷 1017
 脱氧氟尿嘧啶核苷 911
 脱氧胞苷 1017
 脱氧胸苷 1017
 D-2-脱氧核糖 956
 脱氧核糖核酸(DNA) 1014,1020
 脱氧腺苷 1017
 脱羧反应

β -二酸的 584
 汉斯狄克 587
 芳香酸的 585
 卢福降解 943
 柯尔伯电解 586
 柯齐 587
 2-吡啶甲酸的 926
 β -酮酸 694,697,698

脱羧反应

 用草酸酯的缩合反应 677,678
 犍牛儿醇 1026
 假不对称碳原子 111
 维尼纶 610
 曼尼希(Mannich)反应 669
 蛋白质

- 分子形状 1001~1004
 水解 979
 β -角蛋白的折叠结构 1002,1003
 组成 978,979
 变性 1003,1004
 肽链的螺旋结构(α -右手螺旋) 1002
 顺序 998~1001
 球状 1003
 维生素 A₁ 1033
 乙酯 546
 维生素 B₁(硫胺) 910
 维生素 B₂(核黄素) 1007
 维生素 B₆ 899
 维生素 B₁₂ 888
 维生素 C 957
 维生素 D₂ 545,546
 羟甲基化反应 550
 o -羟基苯甲酸 843
 p -羟基苯甲酸 843
 o -羟基苯甲酸苯酯(萨罗) 844
 o -羟基苯甲醛 842
 p -羟基苯甲醛 842
 10-羟基喜树碱 1050
 β -羟基酮 663,665,666,667
 β -羟基酸酯 627,628
 β -羟基醛 661,662,663
 羟醛缩合反应 661~667
 康布斯(Combes)合成法 928
 盖布瑞尔(Gabriel)合成法 772
 烯丙基正离子 248
 烯丙基自由基 139
 烯丙基卤化物 260,283,299
 烯烃
 工业生产 146
 与卡宾反应 339,340
 与自由基反应 324
 与次卤酸反应 323
 与卤化氢反应 319~322
 与卤素反应 314~319
 水合 322
 由四级铵碱来 758~762
 由邻二卤代烷失卤素 278~280
 由卤代烷失卤化氢 269~273
 由炔选择性氢化 373
 由醇失水 275~277
 由魏梯息反应来 544~546
 在傅-克反应中 478
 命名 46~52
 环氧化,立体化学 327
 物理性质 311~314
 氢化 334~336
 氢化热 314,334
 α 氢卤代 341
 顺、反转化 309
 相对稳定性 309
 结构 309,310
 臭氧化 330,331
 偶极矩 312
 羟基化,立体化学 328,329
 硼氢化 331
 酯热消除反应制 628~631
 聚合 359~362
 酸性 22
 CMR 216
 IR 175
 NMR 198,199,206
 UV 160~166
 烯胺
 与亚胺互变异构 688
 与卤代烷反应 689
 迈克尔加成 689
 制备 687,688
 结构 687
 酰基化 689
 烯酮
 反应 625,626
 由重氮酮来 770
 在魏梯息-霍纳尔反应中 547
 形成卡宾 338
 制备 633
 烯醇 654~656
 烯醇负离子 657~659
 烯醇-酮互变 654~657
 二羰基化合物 655~657

- 外消旋化 121
 - 差向异构化 122
 - 酚 824
 - 酸碱催化 656~659
 - 偶合 202~208
 - 自旋偶合 203
 - 同碳偶合 203
 - 远程偶合 203
 - 偶合常数 203,204
 - 1,3-偶极环加成 727~730
 - 分子内的 729
 - 逆向的 730
 - 亲偶极体 728
 - 1,3-偶极化合物 727
 - 偶极矩 16,17
 - 卤代甲烷的 17
 - 顺反异构体的 313
 - 烯烃的 312
 - 羰基化合物的 505
 - 偶极溶剂 267
 - 偶联反应 299,300,809~812
 - 偶氮苯衍生物 809~811
 - 偶氮染料 812,813
 - 旋光度 98,99
 - 理论
 - 分子轨道 12,353
 - 共振论 349~352
 - 过渡态 137
 - 价键 10
 - 结构 2~4
 - 碰撞 137
 - 酸碱 20~23
 - 烷烃
 - 由卤代烷来 300
 - 由烯烃来 314~322,323~325
 - 自动氧化 148
 - 卤化 141~145
 - 命名 34~46
 - 构象 81~97
 - 物理性质 130~132
 - 结构 77,78,138
 - 热裂 146
 - 氯化 141~145
 - 氯磺化 149,150
 - 硝化 149
 - 磺化 149,150
 - 溴化 143,144,145
 - 键离解能 139
 - 酸性 22
 - 燃烧和燃烧热 148,149
 - CMR 216
 - IR 174,175
 - MS 227
 - NMR 198,199
 - UV 159
 - 烷氧汞化-去汞化 432
 - 烷基化
 - β -二羰基化合物的 690,693
 - 丙二酸酯的 690
 - 氨的 771,772
 - 酯的 683,684
 - 酮的 684~690
 - 醛的 690
 - 萜品醇
 - 萜类化合物
 - 分类 1028
 - 生物合成 1025~1027
 - 异戊二烯规则 1028
 - 重要的 1029~1035
 - 淀粉 967,968
 - 黄原酸酯 630,631
 - L-脯氨酸 980
 - 酚酞 841
 - 酚醛树脂 846~848
 - 麻黄素 1044
 - 雄酮激素 1039
 - 辅酶 A(CoA) 1005
 - 辅酶 Q
- 十二画
- 氯,同位素丰度 230
 - 氯乙烷 284,286
 - 氯乙酸 571,575
 - 2-氯-1,3-丁二烯 362

氯化

- 苯甲位 475
- 甲烷 141~143
- 2-甲丙烷 144
- 丙烷 143
- 丙烯 341
- 芳烃 472
- 呋喃、吡咯、噻吩 881
- 烷烃中氯的反应性 144
- 羧酸 575
- 氯化血红素 887
- 氯代甲酸酯 643
- 氯甲烷 141,143
- 氯甲基化反应 483
- 氯仿 286
 - 分解为光气 293
 - 形成卡宾 338
 - 在瑞穆尔-梯曼反应中 842
- 氯苯
 - 硝化 468,485
- 硫,同位素丰度 230
- 硫化,处理 360
- 硫叶立德 547
 - 与羰基加成 547,548
- 硫杂环丁烷 872
- 硫杂萘类化合物 872
- 硫胺(维生素 B₁) 910
- 硫脲 924
- 硫酸二乙酯 411
- 硫酸二甲酯 262,427
- 腈
 - 与有机金属化物反应 617
 - 与醇反应 611
 - 水解成酰胺 605
 - 水解成羧酸 604,605
 - 由卤代烷制 287,288,634
 - 由桑德迈耳反应制 800,801
 - 由酰胺失水 605,635
 - 还原 618
 - 命名 58,603
 - 物理性质 603
 - 酸性 22

CMR 216

IR 185

棉,纤维素 965~967

棉子糖 963

氰乙酸乙酯 694

氰醇(α -羟基腈) 509

量子力学

最高占有轨道 355

最低未占轨道 355

硝化

- 二噁 907
- 甲苯 463,467,486
- 异噻啉、噻啉 915
- 吡啶 890,891,896
- 呋喃、吡咯、噻吩 879
- 苯 461
- 苯并呋喃 913
- 苯甲醛 463
- 苯酚 837,838
- 苯胺 795,796
- 制备 TNT 463,464
- 茶 487
- 唑 902
- 烷烃 149
- 氯苯 468,469
- 硝基苯 465
- 蒽 489
- 硝化甘油 413
- 硝基甲烷 149
- 硝基苯及芳香硝基化合物
 - 用途 792
 - 还原 786,787
 - 物理性质 785
 - 硝化 465
- α -硝基苯酚 837,838
- p -硝基苯酚 837
- 硝酸甘油酯,作炸药 413
- 链反应
 - 反应机理 140
 - 引发剂 140
 - 甲烷氯化 141~143
 - 丙烯氯化 341

- 丙酮热裂 634
自由基对烯烃加成 324
自由基型的 133
阻抑制 141
番木鳖碱 1048
普尔金(Perkin)反应 699
普鲁卡因 1046
普雷洛格(Preglog)规则 125
傅-克(Friedel-Crafts)烷基化
 苯及取代苯的 478
 酚 840
傅-克酰基化
 芳胺 794,795
 呋喃、吡咯、噻吩 881
 苯 482
 苯并噻吩 912
 萘 487
 酚 840,841
紫外光谱 156
紫外光谱的基本原理 156,157
紫外光谱图
 乙酸苯酯的 158
 3-甲基-3-戊烯-2-酮的 162
 甲乙酮的 162
 丙酮的 162
 苯的 163
 顺、反二苯乙烯的 166
紫外光谱图的表示方法 158
紫移现象 165
等电点 980,981
等价
 化学位移等价 204
 化学等价 204
 对映异位质子 205
 非对映异位质子 205
 等位质子 204
 磁等价 205
鲁米那 910
鲁宾逊(Robinson)增环反应 672~674
氮杂环丁烷 871
氮杂环丙烷 871
1H-氮杂草 871
氮规则 229
氮的翻转 750
氮宾 778,779
超共轭效应 245
 σ - p 轨道结构 245
 σ - π 轨道结构 245
 表示方法 246
 烷基 246
减色效应 166
黑芥子苷 949
斯克劳普(Skraup)反应 927,928
斯蒂芬(Stephen)反应 560
斯瑞克(Strecker)反应 510
斐林(Fehling)试剂 552,553
联苯类
 联苯 54,55
 联苯型光活异构体 117,118
 联苯胺 797
联苯胺重排 797,798
植物,纤维素 965,966
植物烯 1035
韩奇(Hantzsch)吡啶合成法 920,921
喹啉及其衍生物
 反应 914~918
 由康布斯法合成 928
 由斯克劳普法合成 927,928
 命名 873,874
喹啉 N -氧化物 915
喜树碱 1050
硬脂酸 637
 α -蒎烯 1031
 β -蒎烯 1031
插烯规则 664
D-(+)-葡萄糖
 乙酰化 950
 应用 955,957,958
 立体构型的推断 951~953
 甲基化 949
 合成维生素 C 957,958
 成苷, α , β -异构体 949
 还原 948
 苷,水解 949

苷, 酶解 960~962
 环状结构 938~940
 构象 954
 变旋光(现象) 937, 938, 939
 差向异构化 944
 哈沃斯透视式 938
 结构 937, 950, 951
 脲 945
 氧化 946~948
 高碘酸氧化 948
 链减短 942, 943
 D-葡萄糖酸(成内酯) 946, 947
 D-葡萄糖醇(L-山梨糖醇) 948
 D-葡萄糖二酸(成内酯) 947
 琼斯(Jones)试剂 401
 裂解
 α -裂解 231
 β -裂解 231
 麦克拉夫悌重排裂解 233
 舒缓激肽(血管) 998
 雄酮激素 1039

· 三 画

键

π 78, 79
 σ 77
 双 9, 78
 共价 9, 16
 异裂 133
 极性共价 16
 均裂 133
 肽 988
 单 9, 77
 叁 9
 弯曲的 87
 氢(见氢键)
 离子 8, 16
 离子性的 294

键长

C-Br 18, 284
 C-C 18, 284
 C=C 18

C=C 18
 C-Cl 18, 284
 C-F 18, 284
 C-H 18, 284
 C-I 18, 284
 C-N 18
 C-O 18
 C=O 18
 O-H 389

键角

在环烷烃中 18
 在胺中 749
 在烯中 18
 在烷中 18
 在羧酸中 569
 在醇中 389
 在醚中 421
 在醛、酮中 505

键能(平均) 19

键离解能 19

溴, 同位素丰度 230

活性, 与氯比较 143, 144

溴化

丙二酸酯法 986, 987

丙烷 144

甲烷 143

2-甲丙烷 144

吡啶 912

呋喃 881

环己烯 317

环戊烷 151

苯 472

苯甲型 343

苯胺 475

苯酚 475

唑 903

萘 487

烯丙型 343

酰卤 α 位 623

羧酸 α 位 574

嘧啶 906, 907

醛、酮 α 位 539

N-溴代丁二酰亚胺 342,556

碘,同位素丰度 230

烯烃顺反异构的转化 309

碘仿反应

甲基酮的 541

醇的 541

碘值

酮

二苯乙醇酸重排 543

工业制法 554,555

与有机锂化物反应 507,528

与亚硫酸氢钠反应 522

与炔负离子反应 511

与氢氰酸反应 509

与氨(胺)及其衍生物反应 511~515

与格氏试剂反应 507,508

与硫醇反应 523

与醇反应 519

双分子还原 537~539

乌尔夫-凯惜纳-黄鸣龙反应 532

由乙酰乙酸乙酯来 694

由芳烃氧化 555,556

由炔烃加水 557

由炔烃硼氢化 379

由烯烃臭氧化分解 330

由烯胺烷基化来 688~690

由腈与有机金属化物来 560

由酰卤与有机镉化物来 558,559

由频哪醇重排来 408~410

由羧酸与烷基锂来 582

由醇氧化 399~405

达参反应 703

卤化 539

卤仿反应 541

克拉穆规则 508,510

克莱门森反应 531

克莱森-施密特反应 664,665

还原为亚甲基 531

还原为醇 533~539

命名 58,60,63,64,65

物理性质 505,506

构象 505

拜尔-魏立格反应 551,552

结构 505

胺甲基化反应 669,670

烷基化 684~686

羟醛缩合反应 661,663~667

斯瑞克反应 510

鉴别 515

酰基化 685,686

瑞福马斯基反应 627,628

酸性 22,650~652

魏梯息反应 544

CMR 216

IR 181,182,188

MS 232,233,234,237

NMR 188,198

UV 162,164,165,166,167

酮-烯醇互变(见烯醇-酮互变)

β -酮酯

烷基化、酰基化 690~693

通过烯胺形成 689,690

通过酯缩合反应形成 675~677,679~681,682,689,690

酮醇缩合 621,622

酮糖 937

酯

与有机金属化物反应 616

与氨(胺)反应 613,614

与醛、酮缩合 681

水解 604,605~608

由卤代烷与羧酸盐制 288

由重氮甲烷与羧酸制 634

由烯炔醇、羧酸及其衍生物制 575~580,609~611,634

狄克曼反应 679~681

还原 618,619~621

克莱森缩合 675~677

命名 58,59~65,69

物理性质 600~602

结构 599,600

热消除 628~630

α -烷基化 683

硫酸 392

交换反应 610,611

α -酰基化 683

酮醇缩合反应 621,622

蜡 642

酸性 22,652

碳酸 642,643

磺酸 262,392

磷酸 393

CMR 216

IR 183,184

MS 233

NMR 193,198,202

UV 158,164

酯化反应

反应机理 576

定义 575

酯交换反应 610,611

酯缩合反应 675~685

葱

加氢 458

加溴 456

双烯合成反应 816

制备 490

结构 451

氧化 460

硝化 489

编号方法 55

9,10-葱醌 460

9-硼二环[3.3.1]壬烷(9-BBN) 333

硼氢化反应 331,332,373,379

硼氢化钠,还原 292,293,536,618

硼氢化锂,还原 618

硼烷

自燃 331

命名 294

制备 331

结构 331

配位络合 331

睾酮酮激素 1039

酰卤

与有机金属化合物反应 615,616

与重氮甲烷反应 770

与叠氮化合物反应 779

与烯烃反应 559

与羧酸盐反应 632

水解 604

由烯酮与氯化氢制 625

由羧酸制 631

还原 617,618

命名 58,59,60,63,65,69,70

物理性质 600,601

α 氢卤化 623

结构 600

氮解 612

酸性 652

醇解 609

CMR 216

IR 184

NMR 202

UV 164

酰胺

与有机金属化合物反应 617

水解 604,605

由烯酮与氨来 625

由羧酸及其衍生物来 604~609

由羧酸铵盐热裂去水 635

还原 618,619,620

内 516,517

命名 58,59,60,65,69,70

物理性质 600~602

降解为胺 778,779

结构 599,600

氮解 614

酸性(C—H) 22,652

酸性(N—H) 624

醇解 611

CMR 216

IR 184,185

NMR 198,202

酰基氮宾 778,779

酰氯(见酰卤)

催化氢化 293,334,335,373,458,534

催产素(牛) 989

简并轨道 448

鲍维特-勃朗克(Bouveault-Blanc)反应 620,621

溶剂,分类 267

溶剂化 267

溶剂解反应 257

煤油 152

煤焦油 489

腺嘌呤 929

稠环芳烃 54,451,456,459,487,490~492

路易斯(Lewis)电子结构式 30

路易斯(Lewis)酸 22,23

路易斯(Lewis)酸碱理论 22,23

路易斯(Lewis)碱 22,23

频哪醇 408

频哪醇重排 408~410

噻唑(见唑类)

L-赖氨酸 980

L-酪氨酸 980

羧酸

二元酸 571

工业生产 592,593

与有机金属化物反应 582

与重氮甲烷反应 769

与叠氮酸反应 779

天然存在 567

分离提纯 574

由丙二酸酯法制 694~697

由卤代烃制 590

由芳烃制 459

由阿恩特-艾司特反应制 770

由油脂水解 638,639

由烯酮与水反应 625

由腈水解 589,590

由羧酸 α 烷基化 591

由羧酸衍生物水解 589,590

由羧酸锂盐 590,591

由醇氧化 399~402

由醛氧化 549~551

卤代 574,575

还原 582,583

转为盐 574

转为羧酸衍生物 581,582

命名 58~65,69,70

物理性质 567

汉斯狄克反应 587

α 氢卤化 574,575

氢键 567

结构 569,570

脂肪 637~639

脱羧 584~589

酯化反应 575~580

酸性,各种取代基的 570~573

IR 182

NMR 198,202,212

UV 164

羧酸衍生物(见酰卤、酸酐、酯、酰胺、腈)

蓖麻油酸 638

瑞福马斯基(Reformatsky)反应 627

瑞穆尔-梯曼(Reimer-Tiemann)反应 842

棱晶烷 33

十四画

碳,同位素丰度 230

碳水化合物

分类 936

双糖 960~963

多糖 965~969

还原 948

定义 935

命名 936,937

构型 936

单糖 935~937

哈沃斯透视结构 938,940

费歇尔投影式 937

氧化 946~948

链增长 941,942

链缩短 942,943

寡糖 960~964

糖苷 948,949

碳正离子 247~249

由醇形成 275~277

在E1反应中 275~277

在S_N1反应中 255~258

相对稳定性 248,408

- 结构 247,248
- 重排 276,408
- 碳自由基 139
 - 加成 324
 - 在自动氧化反应中 148,421,549
 - 芳香的 450
 - 烷烃的卤化 141~143
 - 烷烃的硝化、氯磺化 149
 - 烷烃的热裂 146
 - 烯烃 α 氢卤化 341
 - 稳定性 139,450
- 碳负离子
 - 在1,3-二羰基化物烷基化酰基化反应中 691, 692
 - 在安息香缩合反应中 705
 - 在麦克尔反应中 528
 - 在脑文格反应中 701
 - 在羟醛缩合反应中 662
 - 在普尔金反应中 699
 - 在酮的烷基化反应中 685
 - 在酯缩合反应中 683,684
 - 稳定性 450
- 碳酸及原碳酸衍生物 642~645
- 碳酸酯 642,643
- 碳谱(见核磁共振) 214~224
- 酸性
 - 二元酸的 571
 - β -二羰基化合物的 651
 - 无机酸的 21
 - 有机酸的 22
 - 各类化合物酸性比较 371
 - 活化基团对酸性的影响 652~654
 - 氨基酸的 980
 - 酚的 826~829
 - 醛、酮的 650~653
 - 酰胺的 652,653
 - 羧酸及其衍生物的 570~573
 - 醇的 390
- 酸酐
 - 工业生产 633
 - 与有机金属化合物的反应 616,617
 - 由酰卤与羧酸盐来 632
 - 由烯酮与羧酸 625
 - 由羧酸失水 632
- 水解 604
- 还原 618
- 命名 58~61,70
- 物理性质 600,601
- 氨(胺)解 612
- 醇解 610
- CMR 216
- IR 184
- 酸碱概念 20~24
- 碱 20~24
 - 碱性
 - 二噻的 906
 - 异噻啉、噻啉的 914
 - 吡咯的 877
 - 吡啶的 889,890
 - 胺的, pK_b 752
 - 唑的 900,901
 - 醇的 390
 - 碳基氧的 390
- 酶 1004
- 酶催化 1008
- 蜡 642
- 聚丁二烯 361
- 聚己内酰胺
- 聚丙烯腈 378
- 聚异戊二烯 360
- 聚氯丁烯 361
- 聚合
 - 1,3-丁二烯 360~363
 - 1,3-丁二烯与丙烯腈 362
 - 1,3-丁二烯与苯乙烯 361
 - 乙炔的 380
 - 乙烯基乙醚 378
 - 己内酰胺开环 517
 - 丙烯腈 362
 - 甲基丙烯酸甲酯 509
 - 异戊二烯 362
 - 环内酯开环 579
 - 环氧乙烷开环 432,433
 - 烯烃的 359

酚醛树脂 846~848
 2-氯-1,3-丁二烯 361
 醛的 554
 聚酯 579,610
 聚酰胺 581
 缩合反应
 β -二羰基化物烷基化酰基化 690~693
 达参 702~704
 安息香 704,705
 形成亚胺 511,512
 形成缩硫醛(酮) 523,524
 形成缩醛(酮) 519
 狄克曼 679~681
 克莱森 675~677
 脑文格 700~702
 曼尼希 669~672
 混合酯 677~679
 羟醛 661~667
 普尔金 699,700
 鲁宾逊增环 672~674
 酯的烷基化,酰基化 681~684
 酮的烷基化,酰基化 684~690
 酮醇 621,622
 瑞福马斯基 627,628
 魏悌息 544
 魏悌息-霍纳尔 546
 缩硫酮 523,524
 缩硫醛 523,524
 缩酮 519
 作保护基 520,521
 缩醛 519
 糖苷 948
 雌二醇(激素) 1039
 雌酮激素 1039
 赫尔-乌尔哈-泽林斯基 Hell-Volhard-Zelinski 反应
 574,985
 嘌呤 929
 增环反应(鲁宾逊) 672~674
 L-精氨酸 980
 嘧啶及嘧啶类化合物
 反应 906~909
 制备 924,925

罂粟碱 1050
 蔡塞尔(Zeisel)测定法 423
 寡糖 960~964
 蔗糖

比旋光 961
 水解、酶解 961
 形成转化糖 961
 构象 962
 结构的推定 962

十五画

醇

与无机酸反应 392~396
 与光气反应 628
 与亚硫酸卤反应 397,398
 与卤化磷反应 396,397
 与炔反应 378
 与羧酸及其衍生物反应 392,575~580,609~611
 与碱金属反应 391
 工业生产 410~413
 介电常数 267
 去水 275~277
 由卤代烷来 413
 由格氏试剂合成 415~418
 由烯烃水合 414,331~333
 由烯烃羟汞化氧化-还原 414
 由烯烃硼氢化-氧化 331~333
 由醛、酮、酯还原 533~539,617~622
 命名 58~65
 物理性质 388
 构象 389
 结构 389
 氢键 389
 氧化 399~404,405~408
 脂肪 636~642
 脱氢 405
 鉴别 402
 酸性 390,391,22
 IR 173,180,188
 MS 232

NMR 198,209~211

UV 160

镍 335,373

增色效应 166

熊果苷 949

醌类化合物(见 *p*-苯醌及其衍生物)

醌氢醌 865

樟脑 1032

L-缬氨酸 980

羰基类化合物(见醛、酮、羧、酯、酰胺)

羰基合成反应 412,557

羰基的 π 轨道与 n 轨道 162

酯酸(见乙酸)

十 六 画

醚

去除过氧化物 421,422

由威廉森法合成 427,428

由烯烃烷氧汞化 432

由醇分子间脱水 429~431

自动氧化 421

芳香的 830

命名 58~66,68

环(1,2-环氧化物),反应 424~426

物理性质 419,420

冠 419

碱性 422

碳氧键断裂(被氢卤酸) 422,423

CMR 216

IR 180

NMR 198,201

UV 160

醛

工业制法 553~555

与水加成 518

与有机锂及格氏试剂反应 507,508

与亚硫酸氢钠加成 522

与炔负离子反应 510,511

与氢氰酸反应 509,510

与氨(胺)及其衍生物反应 511~515

与硫醇反应 525

与醇反应 518

乌尔夫-凯惜纳-黄鸣龙反应 532

不饱和 524~530

卡尼扎罗反应 550,551

安息香缩合反应 704,705

由芳烃氧化 555,556

由炔烃硼氢化 379

由烯烃氢甲酰化 557

由烯烃臭氧分解 330

由腈还原 560

由酰卤还原 557~560

由醇氧化 399~405

达参反应 702~704

迈克尔加成反应 528~530

自氧化反应 549

卤化 539

克拉穆规则 508,510

克莱门森还原 531

克莱森-施密特反应 664,665

还原为醇 533~539

还原氨(胺)化 776,777

命名 58~60,63,64~65

物理性质 505,506

构象 505

拜尔-魏立格反应 551,552

结构 505

氧化 549~553

脑文格反应 700~702

羟甲基化反应 550

羟醛缩合反应 542,661~667

普尔金反应 699,700

斯瑞克反应 510

鉴别 515,552,553

瑞福马斯基反应 627,628

酸性 22,652

魏悌息反应 545~546

CMR 216

IR 181,182

MS 232

NMR 198

UV 161,162

醛糖 935~937

糖类(见碳水化合物)

糖苷

- 反应(用高碘酸氧化) 954
- 水解、酶解 948,953,960~962
- 形成 948,949

糖原(肝糖) 968

糖类的代谢 970~973

萘 497,498

磺化

- 异喹啉、喹啉 916
- 芳烃 477
- 吡啶 912
- 吡咯、呋喃、噻吩 880
- 吡啶 891
- 苯 476~478
- 苯胺 795
- 苯磺酸 477
- 唑 903
- 酚 837
- 萘 890
- 烷烃 149,150

磺胺药 911

磺胺嘧啶(SD) 911

磺酰胺

- 兴斯堡反应 763,764

磺酸

- 异喹啉、喹啉 916
- 吡咯、呋喃、噻吩 880
- 吡啶 912
- 苯及芳香 476~478
- 唑类 903
- 烷基 149,150

霍夫曼(Hofmann)规则 759

霍夫曼(Hofmann)降解(重排) 778,779

霍夫曼(Hofmann)消除 758~762

霍夫曼(Hofmann)烷基化 771,772

霍本-赫施 Houbt-Hoesch 合成法 851

噻吩及噻吩类化合物

- 反应 878~881
- 制备 919
- 结构 876,877

噻唑及噻唑类化合物

- 反应 900~904

制备 922,923

结构 900

颠茄酮 1046

颠茄碱 1045,1046

颠茄醇 1046

橡胶 359

乙丙

人工合成及天然 360,362

丁苯 361

丁钠 360,361

丁腈 362

异戊 360,362

顺丁 361

通用合成 362

特种合成 362

氯丁 361

薄荷醇 1030

燃烧 148

燃烧热 148,149

燃素学说 1

十 七 画

磷脂(磷酸甘油酯) 641

磷酸酯 392,393

磷叶立德 544

与羰基反应 544~546

曙红 851,852

螺环烃,命名 46

螺旋型光活异构体 119,120

糠醛 665,919

十 八 画

魏尔金生(Wilkinson)催化剂 336

魏克尔(Wacker)烯烃氧化 554

魏悌息(Wittig)反应 544~546

魏悌息-霍纳尔(Wittig-Horner)反应 546,547

英文人名索引

Arndt-Eistert 反应 770

Baeyer 张力学说 86

Baeyer Villiger 反应 551

Beckmann 重排 516

- Benedict 试剂 946
Benzilic acid 重排 543
Benzoin 缩合 704
Birch 还原 457
Bischler-Napieralski 合成 928,929
Blanc 规则 588
Bouveault-Blanc 还原 620,621
Bucherer 反应 849,850
Curtius 反应 779
Cannizzaro 反应 550
Chichibabin 反应 893
Chugaev 反应 630
Claisen 重排 830~833
Claisen 缩合 675
Claisen-Schmidt 反应 664,665
Clemmensen 还原 482,531
Combes 合成 928
Cope 重排 737,738
Cope(消除)反应 765
Cram 规则 508,510,535
Cristol 反应 587
Curtius 反应 779
Dakin 反应 855
Darzen 反应 702
Dieckmann 反应 679~681
Diels-Alder 反应 344~348
Edman 法 999
Eschweiler-Clarke 反应 777
Favorski 重排 542
Favorski 反应 373
Fehling 试剂 553,946
Fischer 合成法 926
Friedel-Crafts 反应 478
Fries 重排 833,834
Gabriel 合成 772,773
Gattermann 反应 801
Gattermann-Koch 反应 484
Gomberg-Bachmann 反应 805,806
Hantzsch 合成 920,921
Haworth 反应 491
Hell-Vollhard-Zelinski 反应 574
Hinsberg 反应 763,764
Hofmann 规则 759
Hofmann 降解(重排) 778,779
Hofmann 消除 758~762
Hofmann 烷基化 771,772
Houben-Hoesch 反应 851
Hückel 规则 493
Hunsdiecker 反应 587
Hydrogenolysis 293
Jones 试剂 401
Kharasch 效应 324
Kiliani 氰化增碳法 941~944
Knocvenagel 反应 700~702
Knorr 反应 919
Kochi 反应 587
Kolbe 电解脱羧反应 586
Kolbe-Schmitt 反应 843
Krebs cycle(三羧酸循环) 1011,1012
Leuckart 反应 777
Lindlar 催化剂 373
Lucas 试剂 394
Mannich 反应 669
Markovnikov 规则 319
Melafferty 重排裂解 233
Meerwein-Ponndorf 反应 536
Michael 反应 528
Möbius 体系 741
Nenitshesku 反应 559
Nessler 试剂 645
Oppenauer 氧化 402
Olah 反应 804
Paal-Knorr 反应 919
Perkin 反应 699,700
Pfitzner-Moffatt 试剂 403
Pictet-Gams 合成 929
Pinacol 重排 408
Pischorr 反应 806
Reformatsky 反应 627,628
Reimer-Tiemann 反应 842
Robinson 增环反应 672,673
Rosenmund 还原 557
Ruff 递降 943
Sandmeyer 反应 801

- Sanger 法 998
Sarrett 试剂 401
Schiff 碱 511
Schiemann 反应 803
Schmidt 反应 779
Skraup 反应 927
Soxhlet 提取器 663
Stephen 还原 560
Strecker 反应 510, 985
Tiffeneau-Demjanov 环扩大反应 767
Tollens 试剂 553, 946
Traube 合成 929
Vilsmeier 反应 796
Wagner-Meerwein 重排 275
Wacker 反应 554
Wilkinson 催化剂 336
Williamson 合成 427
Winstein 离子对机理 258
Wittig 反应 544
Wittig-Horner 反应 546
Wohl 递降 942, 943
Wolff-Kishner-Huang 反应 532
Wurtz 反应 300
Ylide 试剂 544
Yure'v 反应 919
Zaitsev 规则 270
Zeisel 测定法 423
Ziegler-Natta 催化剂 298