

第一章 重要反应历程和反应中的立体化学

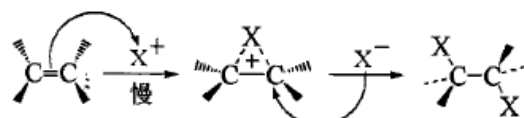
一、重要反应历程

有机反应若以键的断裂形式分类，一般可分为三类：一类为键的异裂，为极性反应；另一类是键的均裂，为自由基历程；还有一类是键的断裂和生成同时进行，称作协同反应。在极性反应中，反应试剂为提供电子的反应叫亲核反应；反应试剂为获取电子的反应叫亲电反应。基础有机化学中涉及的主要历程有：亲电加成反应历程、芳环上的亲电取代反应历程、饱和碳上的亲核取代反应历程、芳环上的亲核取代反应历程、 β -消去反应历程、亲核加成反应历程、不饱和碳上的亲核取代反应历程、自由基反应历程、重排反应历程、氧化还原反应历程、综合反应历程和协同反应历程。本节将对以上历程进行复习总结。在复习总结时，要注意每一种历程的书写方式。在历程书写中，弯箭头(↷)表示双电子转移方向，弯半箭头(↘)表示单电子转移方向。同时要掌握每一种历程的中间体或过渡态的书写。这样才可保证在做历程题时规范、准确。

1. 亲电加成反应

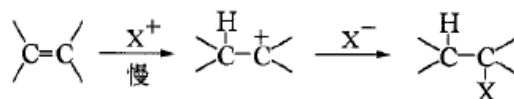
烯烃和炔烃的重要化学反应是亲电加成。烯与 X_2 、 HX 、 H_2O/H^+ 、 X_2/H_2O 、 $Hg(OAc)_2/H_2O$ 的加成历程分作两步，反应的决速步为加成反应试剂的正性部分(亲电体)生成一个正离子中间体，而后与试剂的负性部分结合完成加成。硼氢化-氧化反应的第一步则是对硼烷加成，反应通过一个四元环过渡态，所以硼氢化反应过程为一步反应。

(1) 与卤素加成



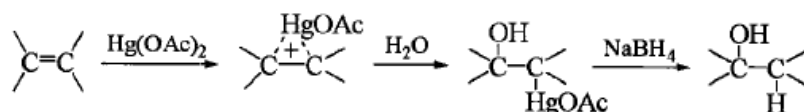
(与 X_2 和 X_2/H_2O 加成均为此历程，反应立体化学为反式加成，反应方向为马氏规则)

(2) 与 HX 加成



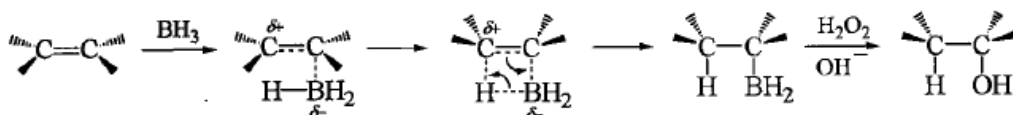
(与 HX 、 H_2O/H_2SO_4 加成为此历程，反应方向为马氏规则)

(3) 羟汞化-脱汞反应



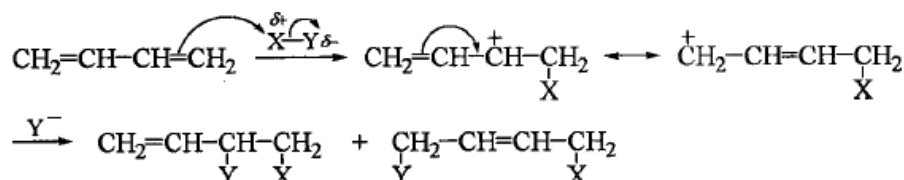
(反应无立体选择性，反应方向为马氏规则)

(4) 硼氢化-氧化

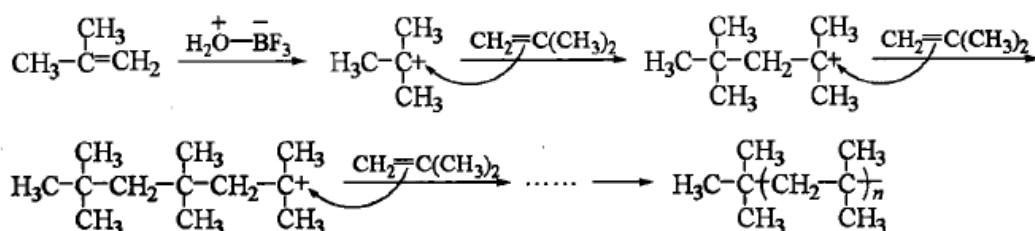


(反应立体化学为顺式加成, 反应方向为反马氏规则)

(5) 共轭烯烃 1,2、1,4 加成



(6) 烯的离子型聚合

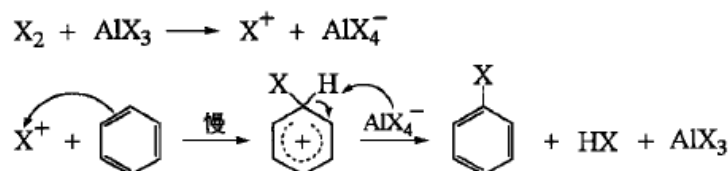


(反应方向为马氏规则)

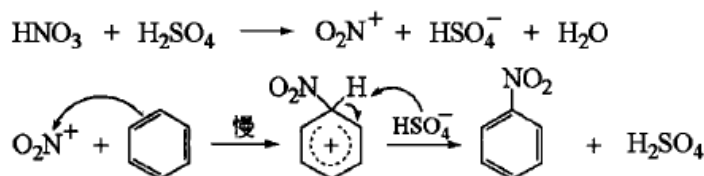
2. 芳环上的亲电取代反应

芳香化合物易发生亲电取代反应。在适当条件下芳环上的氢被 X、NO₂、SO₃H、R、RCO、ArN₂ 等基团取代。反应历程是在催化条件下生成亲电体, 而后进攻芳环生成能量较高的 σ-络合物, 随即脱去氢恢复芳香体系。生成 σ-络合物的步骤是决定反应速度的步骤, 在该步是亲电试剂进攻, 因而该类反应叫亲电加成。

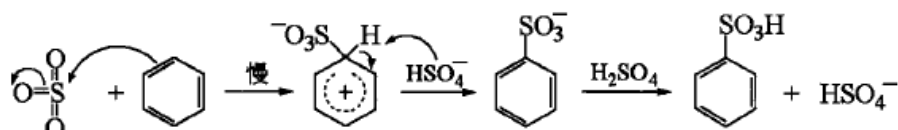
(1) 卤代



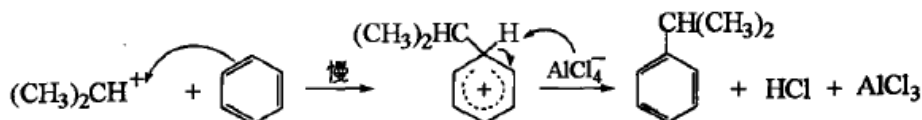
(2) 硝化



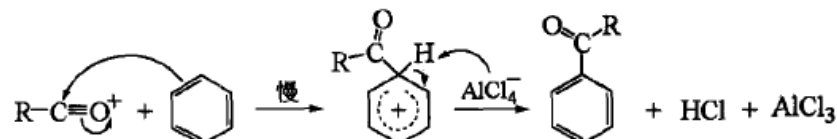
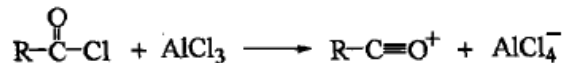
(3) 磺化



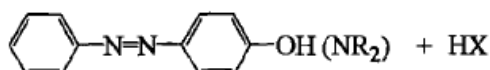
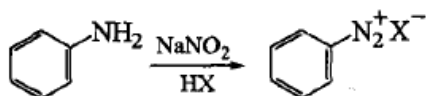
(4) 付-克烷基化



(5) 付-克酰基化

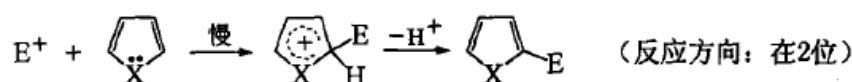
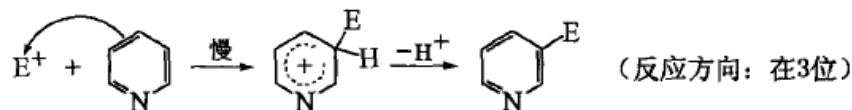


(6) 重氮盐的偶合反应



(酚偶联介质 pH~8, 芳胺偶联介质 pH~6)

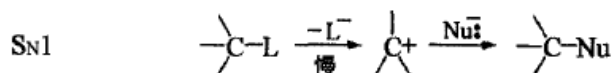
(7) 芳香杂环亲电取代反应



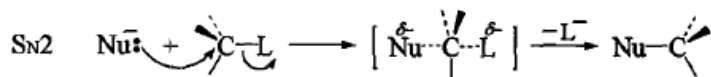
(-X- = -NH-, -O-, -S-)

3. 饱和碳上的亲核取代

饱和碳上的亲核取代反应包括卤代烃中卤素被 OH、OR、NH₂、NHR、CN、RCO₂⁻等基团取代, 磺酸酯的磺酸基被取代, 醇羟基被取代, 环氧化合物的开环等反应。目前认为, 最基本的历程是单分子亲核取代历程(SN1)和双分子亲核取代历程(SN2)。SN1 历程为两步历程, 首先是离去基团离去生成碳正离子, 这是反应的慢步骤, 而后与负性基团结合。SN2 历程为一步历程, 亲核试剂从离去基团所连碳的背后进攻, 同时离去基团离去, 通过一个过渡态完成反应, 它是一个协同反应。



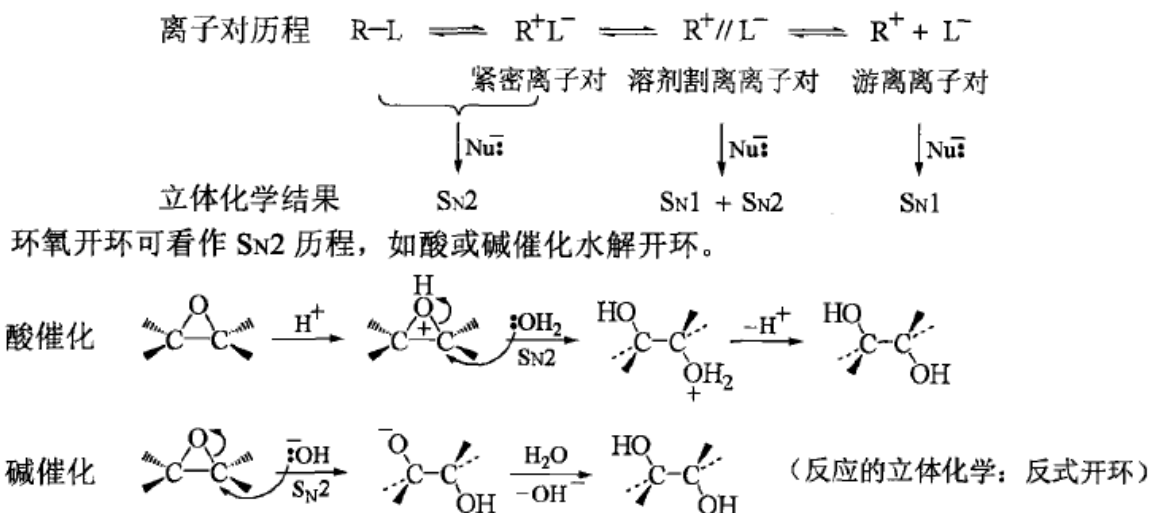
(两步历程; 立体化学: 外消旋化)



(一步历程; 立体化学: 构型转化)

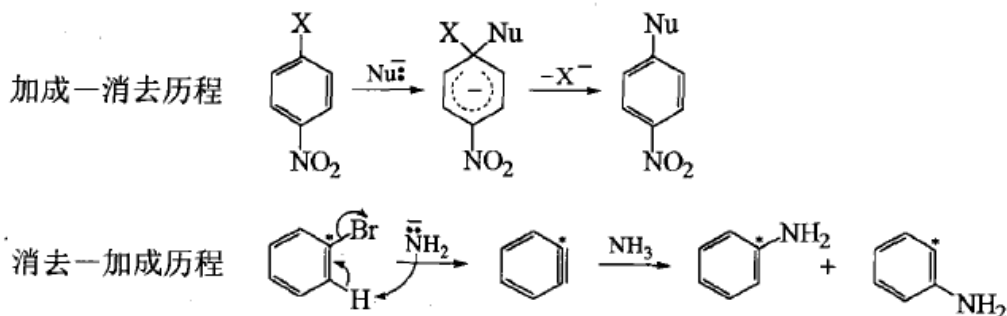
在亲核取代反应中究竟是按 S_N1 还是 S_N2 历程进行, 与很多因素有关, 如反应底物结构、亲核试剂亲核性、离去基团活性和溶剂性能等都可影响反应的历程。一般来讲, 离去基团离去后能生成稳定碳正离子的反应物倾向于 S_N1 历程。按 S_N1 反应的倾向可按如下顺序排列反应物: $R_3C-L > R_2CH-L > RCH_2-L > CH_3-L$ 。如叔卤代烃、叔醇和仲醇的取代多为 S_N1 历程。另外, 反应物中离去基团容易离去、亲核试剂亲核性较弱、溶剂极性较强时也有利于 S_N1 。当反应物中离去基团不易离去、亲核试剂亲核性较强或浓度较大时, 往往按 S_N2 历程进行, 如新戊基溴在强亲核试剂 $C_2H_5O^-$ 存在下反应一般为 S_N2 , 而当它只与亲核性较弱的乙醇反应 (醇解) 时则为 S_N1 。从结构上讲烯丙基卤和苄基卤 S_N1 和 S_N2 反应都是快的, 它们进行反应的历程取决于反应的条件, 如苄氯在水 (H_2O/OH^-) 中反应一般为 S_N1 , 而在丙酮中 ($丙酮/OH^-$) 则为 S_N2 。

在研究亲核取代反应立体化学时, 人们提出了离子对历程。该历程将反应物中离去基团的离去分为紧密离子对、溶剂割离的离子对、游离离子对三个阶段。若亲核试剂直接与反应底物或紧密离子对反应, 其立体化学结果同 S_N2 ; 若在溶剂割离的离子对阶段反应, 立体化学结果同 $S_N1 + S_N2$; 当然, 如果在游离离子对阶段反应, 自然得到如 S_N1 反应的立体化学 (参阅本章二)。



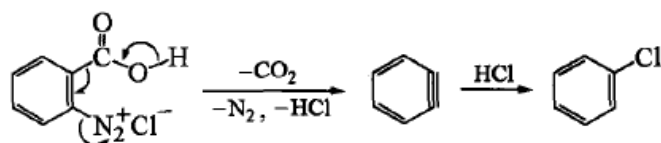
4. 芳环上的亲核取代

在基础有机化学中遇到的芳环上的亲核取代反应不是很多, 较为常见的是芳香卤化物亲核取代、吡啶和喹啉环上的亲核取代。我们以芳香卤化物为例说明其历程。卤代苯很难进行亲核取代反应, 但在苯环上连有强拉电子基团时 (特别是邻、对位), 亲核取代就变得较容易进行。这类反应的历程有两种, 一种为加成-消去历程, 另一种为消去-加成历程。



前一种历程是通过一个负离子中间体, 因此强拉电子基团存在会稳定该中间体, 使反应容易进行。苯环上无强拉电子基团的溴苯 (同位素 ^{13}C 标记) 在强碱性亲核试剂存在下, 按消去

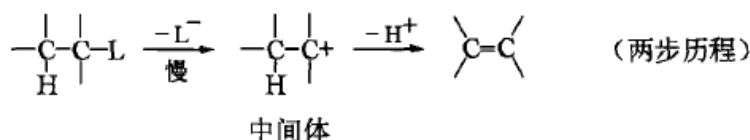
一加成历程进行, 反应中脱去 HBr 生成苯炔, 而后与 NH_3 加成, 因此得到不同标记位置的苯胺。再如间氯甲苯用强碱性的 NaNH_2 处理得到邻甲基苯胺、间甲基苯胺、对甲基苯胺三种产物, 该实验事实也说明其按消去一加成历程进行。邻苯甲酸的重氮盐在分解时产生苯炔, 也可看作消去一加成历程。



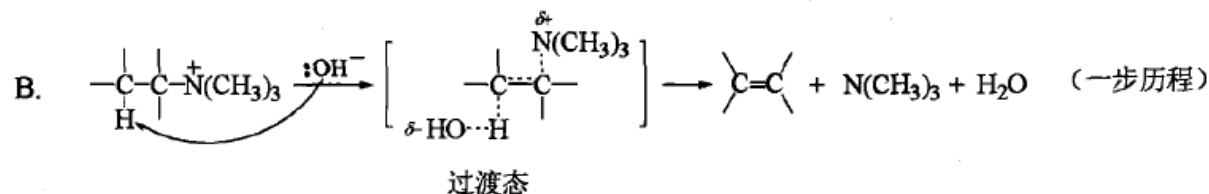
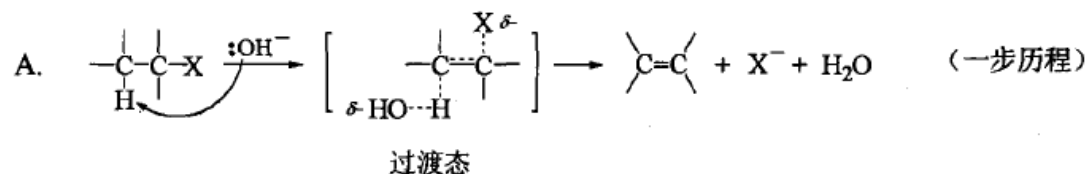
5. 消去反应

最多发生的反应为 β -消去反应, 如卤代烃脱卤化氢、醇脱水、季铵碱消去、酯和胺氧化物热消去等都为 β -消去。该类反应历程有 E1、E2 和协同反应历程。一般卤代烃在强碱条件下的消去和季铵碱的消去为 E2 历程, 醇分子内脱水为 E1 历程, 酯和胺氧化物的热消去为协同历程。

(1) E1 历程

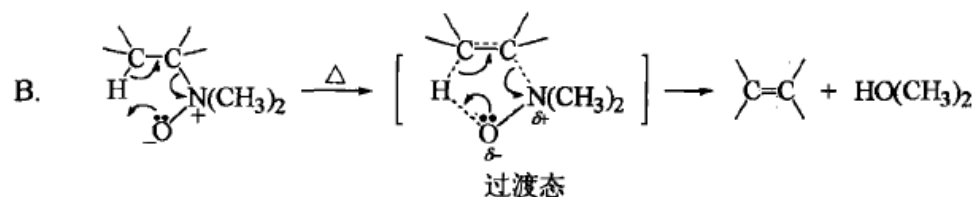
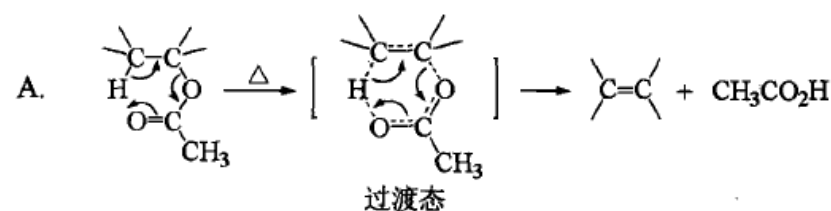


(2) E2 历程



(E2 消去反应立体化学: 反式消去; 反应方向: A 为札依切夫规律, B 为霍夫曼规律)

(3) 热消去反应



(热消去反应为协同历程, 立体化学为顺式消去)

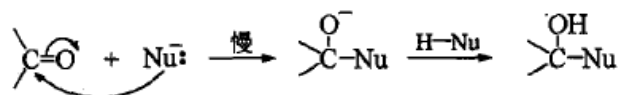
对于 E2 和热消去的立体化学特征在本章二中进行具体讨论。消去的方向卤代烃和醇的 β -消去一般遵守札依切夫规律, 而季铵碱的消去、酯和胺氧化物的消去一般遵守霍夫曼规律 (参阅第一部分第四章三)。

6. 亲核加成反应

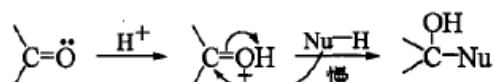
(1) 简单加成

醛酮与许多亲核试剂进行简单的亲核加成反应，如醛酮与 HCN 、 NaHSO_3 、 RMgX 、 ROH/H^+ 等试剂加成。其加成历程分酸性条件下的加成和碱性条件下的加成两类。前一种历程是亲核试剂进攻羰基产生氧负离子中间体，而后与正离子结合；后一种历程是酸质子附着于羰基氧上以活化羰基，而后较弱的亲核试剂完成加成过程。

A. 碱性条件下的历程

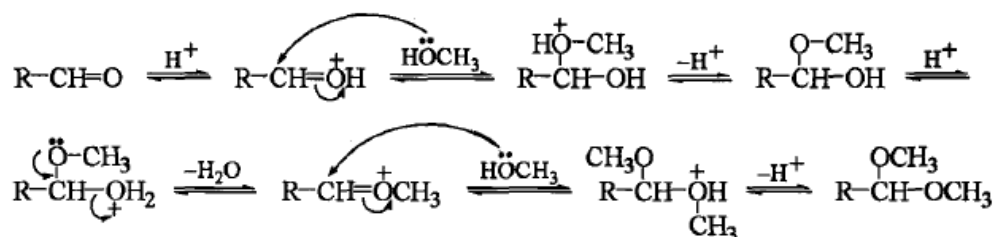


B. 酸性条件下的历程

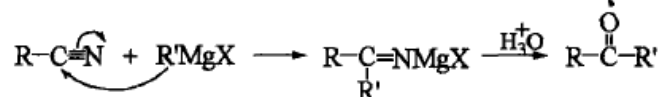


醛酮与 HCN 、 NaHSO_3 、 RMgX 、 RLi 等加成为 A 历程；酸催化下醛酮与醇的反应（生成缩醛酮）为 B 历程。

缩醛生成历程：



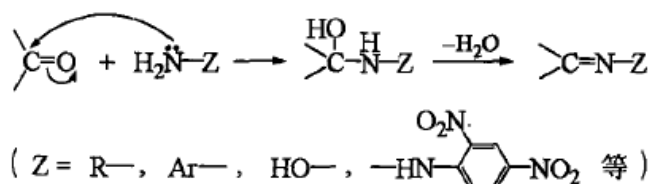
腈与格氏试剂的加成也可归为简单亲核加成反应，其历程如下：



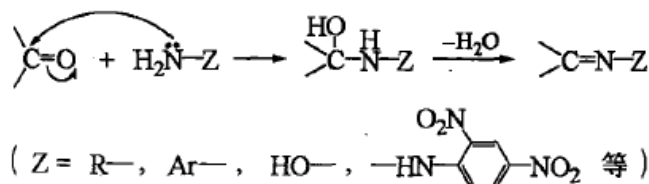
(2) 加成—消去

在醛酮与一些试剂的亲核加成反应中，加成产物不很稳定，进一步反应脱去一个简单小分子生成较稳定的产物，如与氮衍生物的缩合反应、羟醛缩合反应和 Wittig 反应。

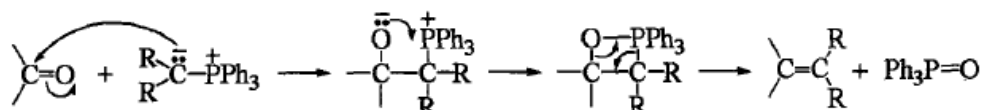
A. 与氮衍生物的反应



B. 羟醛缩合反应



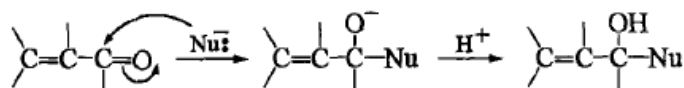
C. Wittig 反应



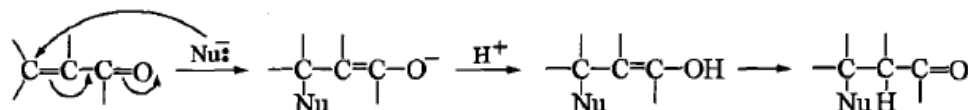
(3) α, β -不饱和醛酮的 1,2、1,4 加成

由于碳碳双键与羰基的共轭，使 α, β -不饱和醛酮与亲核试剂的加成存在两个加成方向，即 1,2 和 1,4 加成。当羰基活泼、亲核试剂亲核性强时易进行 1,2 加成；反之发生共轭加成（1,4 加成）。决定 1,2、1,4 加成方向的另一重要因素是体积效应， β -碳和羰基所连基团大小能起到屏蔽作用，因此可影响 1,2 和 1,4 加成的比例。

A. 1,2 加成

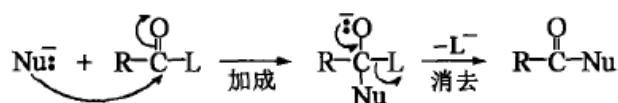


B. 1,4 加成



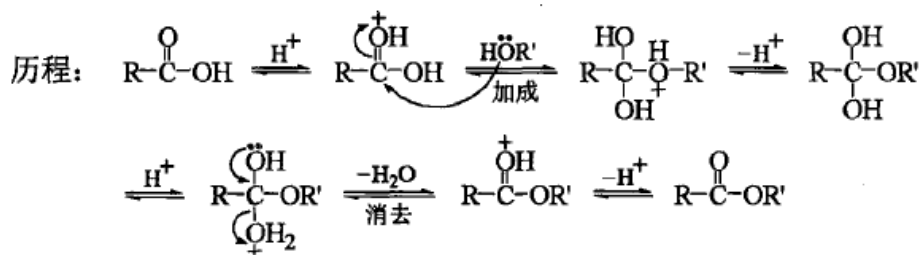
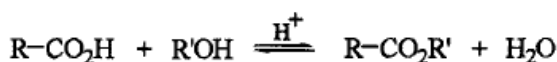
7. 不饱和碳上的亲核取代

不饱和碳上的亲核取代主要涉及羧酸及衍生物相互转化的反应。该反应历程一般是亲核试剂对羧酸衍生物羰基加成，而后一个基团离去，恢复羰基完成取代，因此可称作加成—消去历程。

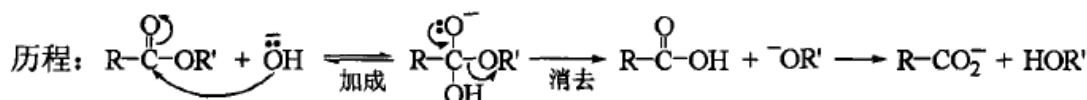
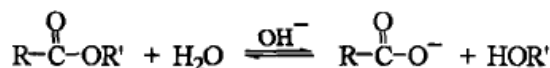


羧酸和衍生物反应活性不同，在进行亲核取代反应时可能需要酸或碱的催化，也可能不需要催化。无论何种情况，其历程都相似，都是加成—消去历程。下面分别举例说明。

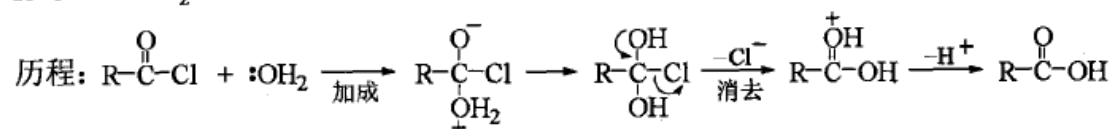
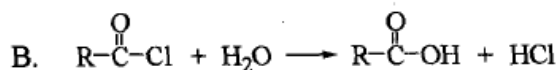
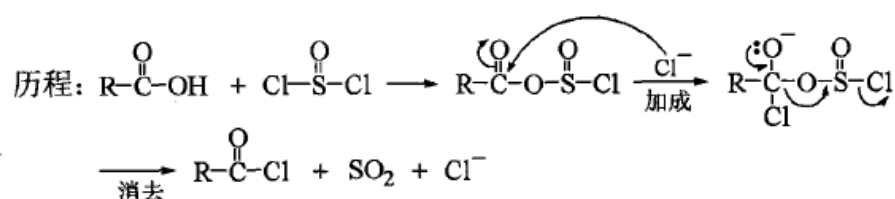
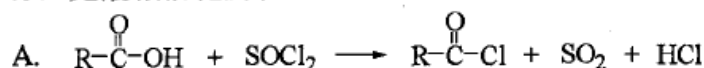
(1) 酸催化历程



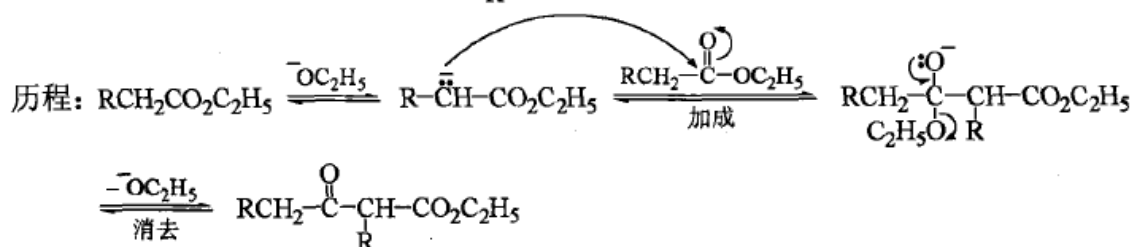
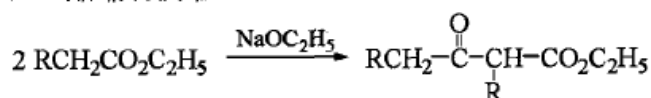
(2) 碱催化历程



(3) 无酸碱催化历程

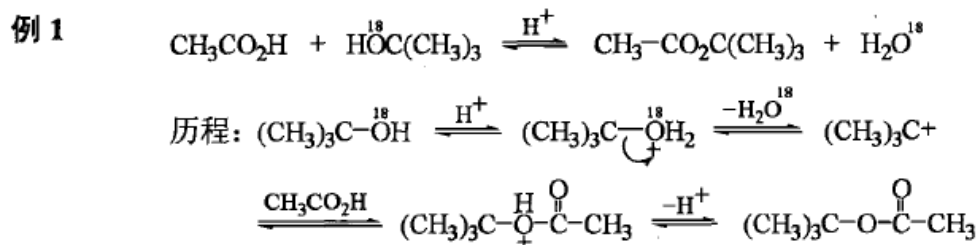


(4) 酯缩合历程

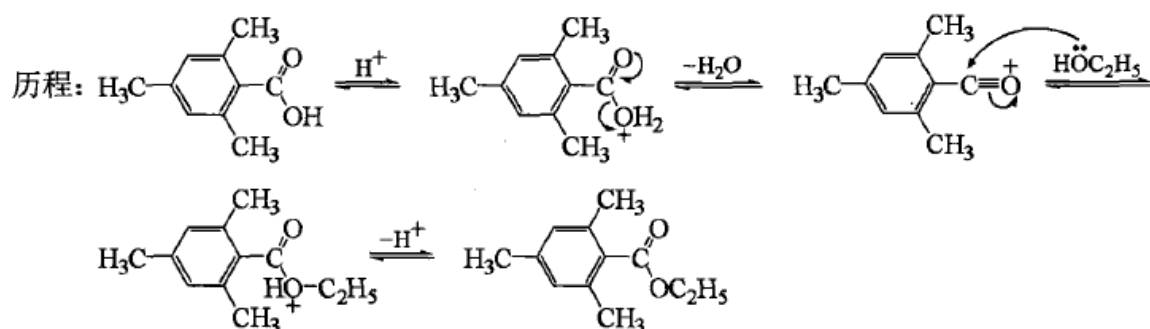
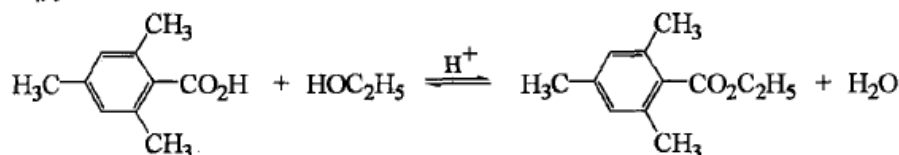


(5) 非正常历程

以上各例为正常历程。但当某些羧酸及衍生物反应时, 由于空间阻碍等影响使之按非正常历程进行。如下两例反应历程非加成-消去历程, 而可看作是 $\text{S}_{\text{N}}1$ 历程。



例 2

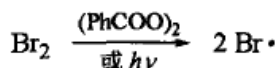
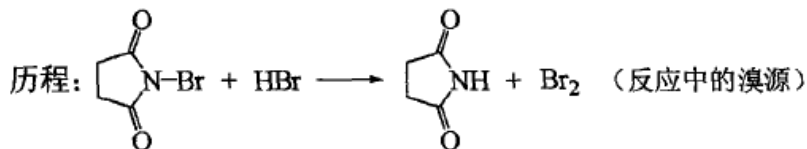
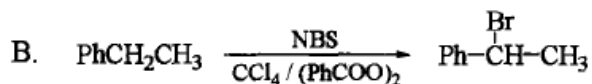
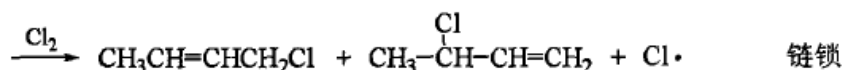
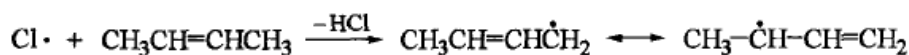
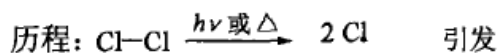
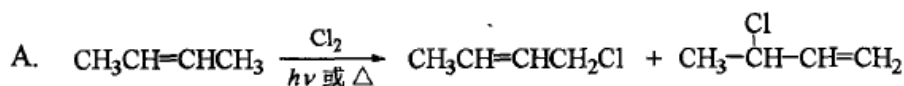


8. 自由基反应

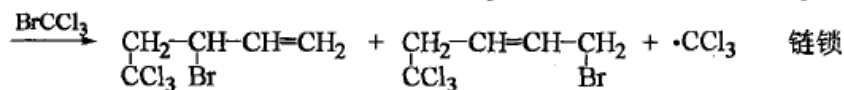
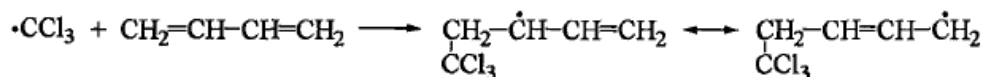
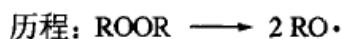
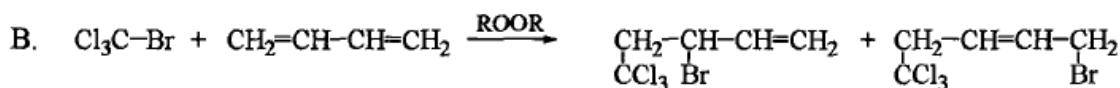
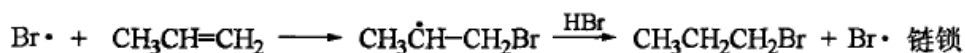
一般化学键发生均裂的反应为自由基历程。在有机化学中常见的有自由基卤代、加成、聚合和自由基氧化还原等反应，下面举例总结如下：

(1) 自由基卤代

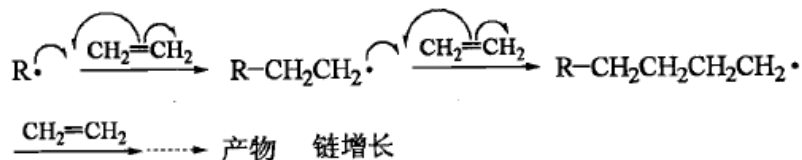
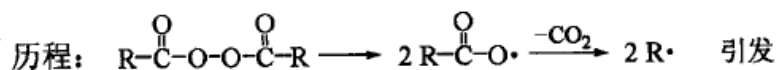
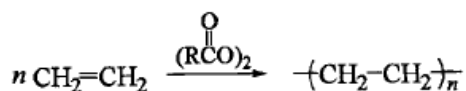
在光或热条件下卤素有选择性取代烯丙位或苄位的氢是常见的自由基卤代反应，其历程由以下两例说明。



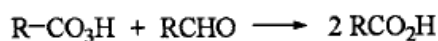
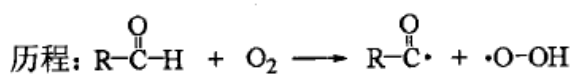
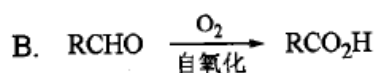
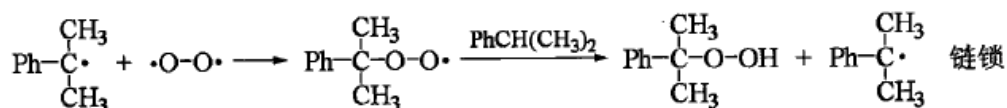
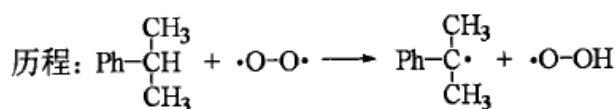
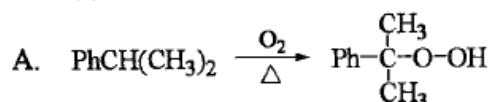
(2) 自由基加成



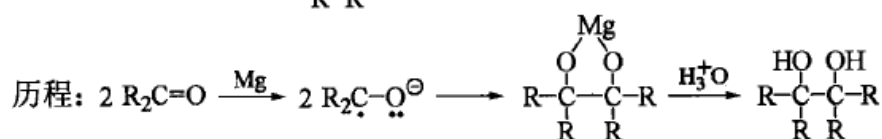
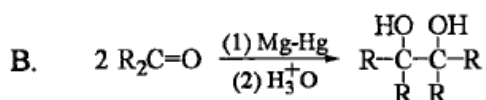
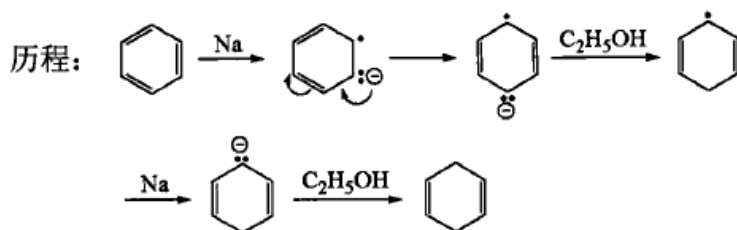
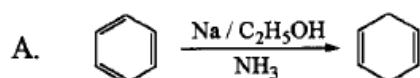
(3) 自由基聚合

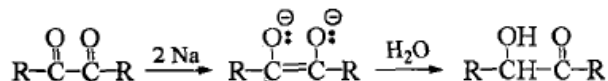
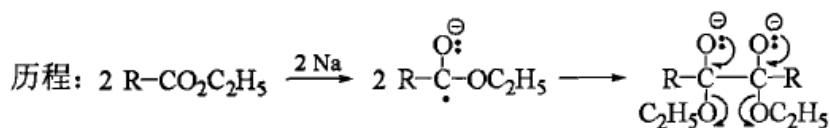
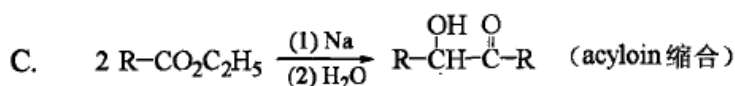


(4) 自由基氧化

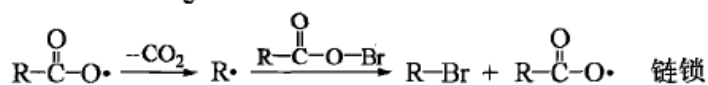
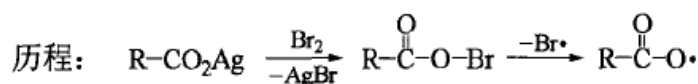
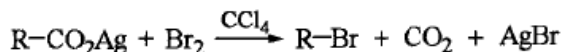


(5) 自由基还原

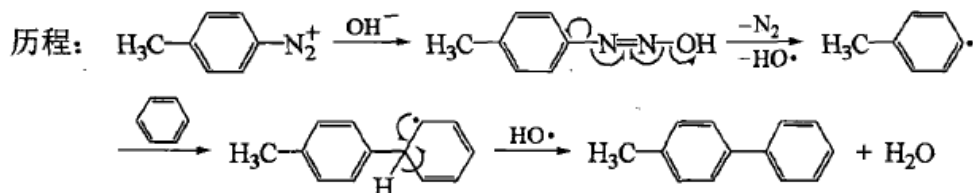
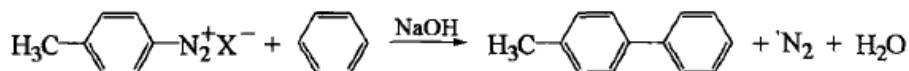




(6) 羧酸盐脱羧 (Hunsdiecker 反应)



(7) 重氮盐被芳基取代



9. 重排反应

若反应中分子的骨架发生变化则称为重排反应。最多遇到的重排反应为 1,2-重排 (迁移), 即一个基团从 1 位移向相邻的 2 位。在 1,2-重排中如果产生正离子中间体或分子中某原子周围只有 6 个价电子 (不满足八隅体稳定结构), 此时的重排称为缺电子重排; 若重排反应中产生负离子中间体, 此时的重排称为富电子重排。一般常见的重排是缺电子重排。除 1,2-重排外, 有机化学中常见的重排有烯丙重排、芳环上的重排、协同反应中的重排等。本节将分类进行归纳总结。

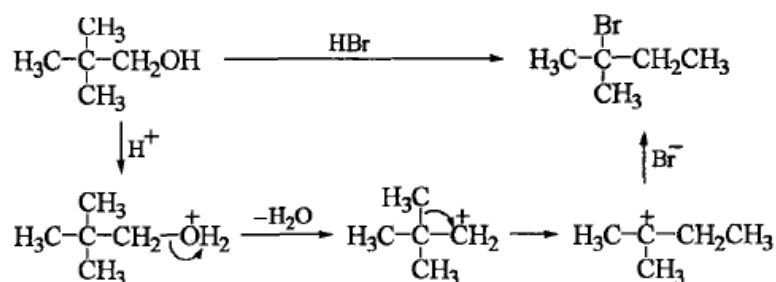
(1) 1,2-重排

此类重排是最容易发生的重排, 其中包括从碳到碳的重排、从碳到氧的重排和从碳到氮的重排。

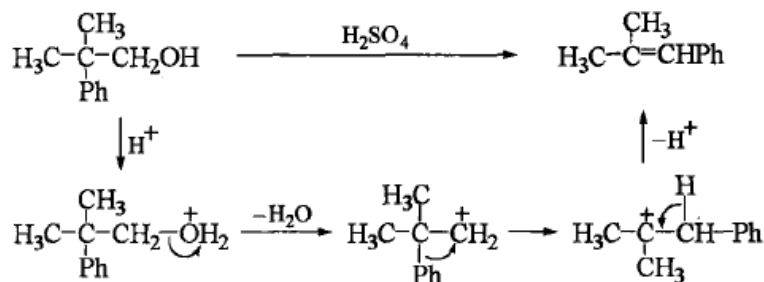
A. 从碳到碳的重排

(a) 碳正离子重排: 重排必要条件是反应中产生碳正离子, 碳正离子相邻碳上有拥挤基团, 重排后碳正离子比重排前碳正离子更稳定。重排基团优先顺序为: $\text{Ph}- > \text{R}-$, 给电子基 $-\text{C}_6\text{H}_4- > \text{C}_6\text{H}_5- > \text{拉电子基}-\text{C}_6\text{H}_4-$ 。

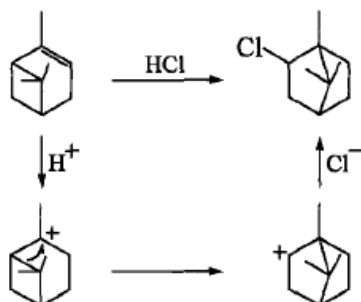
例 3 取代中的重排:



例 4 消去中的重排:

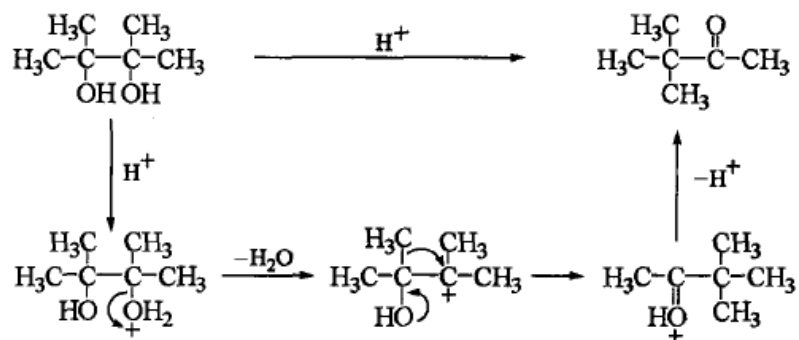


例 5 亲电加成中的重排:

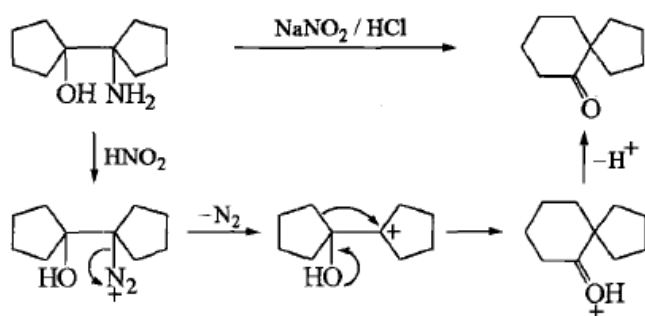


(b) Pinacol 重排: 该重排为邻二醇在酸条件下的重排。重排特点是反应中生成的碳正离子相邻碳上具有羟基, 羟基氧上的孤对电子帮助该碳上的一个基团重排生成较稳定的羰基化合物。除邻二醇外, 只要反应中能生成相邻碳上具有羟基的碳正离子中间体, 就可发生类似的反应, 如环氧化合物酸性条件下的重排, 邻氨基醇与 HNO_2 反应中的重排等。Pinacol 重排方向可参阅第一部分第四章三。

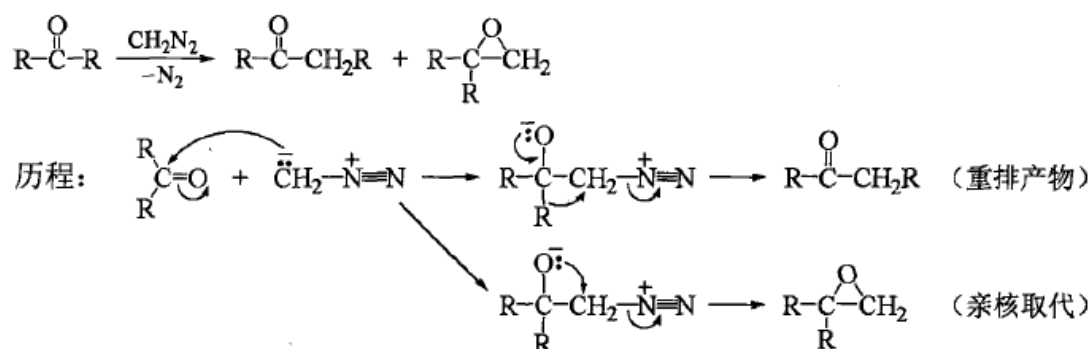
例 6



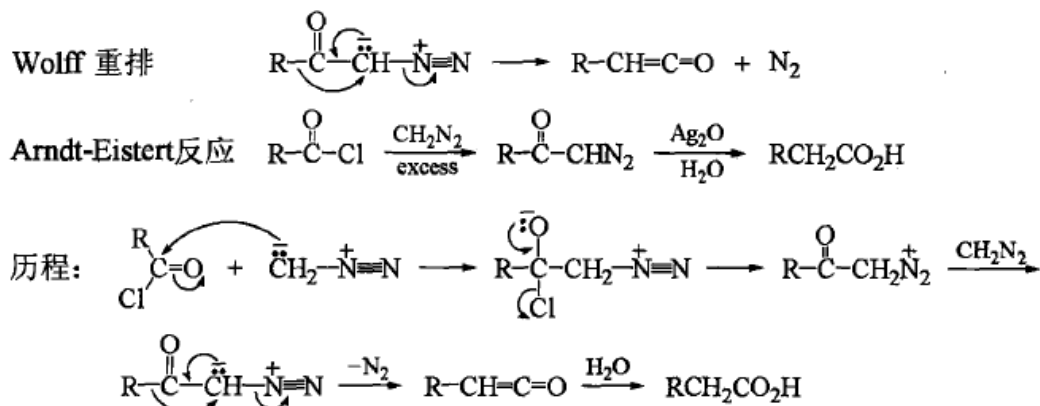
例 7



(c) 醛酮与重氮甲烷反应：重氮甲烷对醛酮羰基进行亲核加成，其产物不稳定，放出 N_2 ，发生类似 Pinacol 重排的反应，生成多一个碳的酮。该反应的另一途径是分子内亲核取代，得到环氧化合物。

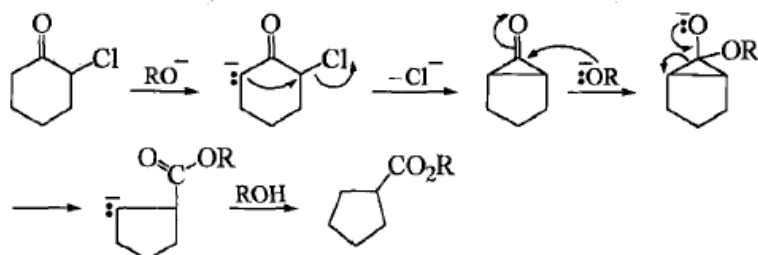


(d) Wolff 重排和 Arndt-Eistert 反应： α -重氮酮在 Ag_2O 存在下发生重排生成烯酮化合物的反应叫 Wolff 重排。 α -重氮酮是 Arndt-Eistert 反应中酰氯与过量重氮甲烷作用产生的，在潮湿 Ag_2O 存在下重排并加水生成多一个碳的羧酸。Arndt-Eistert 反应可视为综合历程，它包括不饱和碳上的亲核取代和重排等历程。



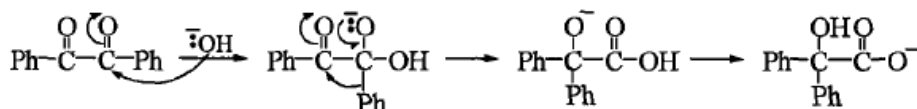
(e) Favorskii 重排： α -卤代酮在碱作用下重排生成羧酸及衍生物的反应叫 Favorskii 重排。从反应过程看是一个综合历程，其中包括一个富电子重排。

例 8

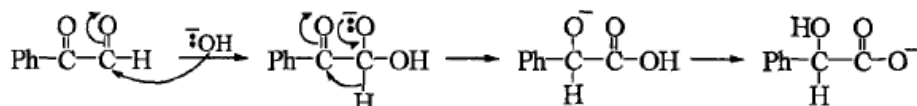


(f) 邻二酮的重排：邻二酮在碱作用下发生富电子重排，生成 α -羟基酸。若反应物为 α -酮醛，也可看作分子内 Cannizzaro 反应。

例 9

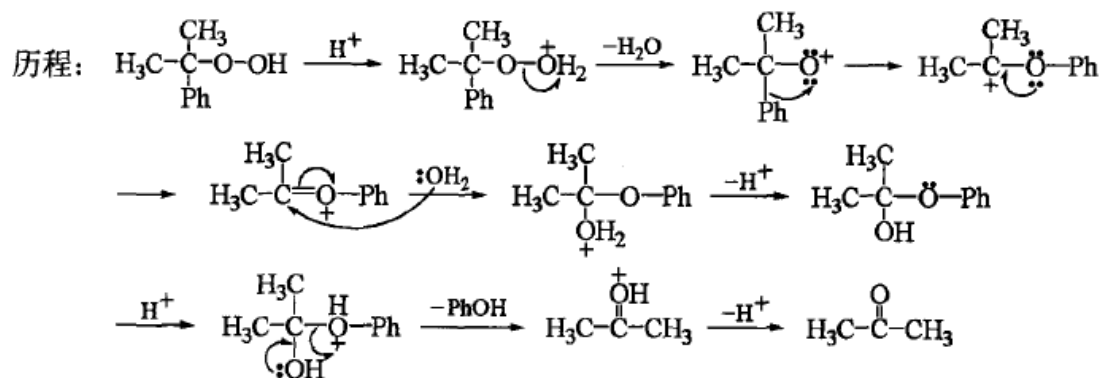
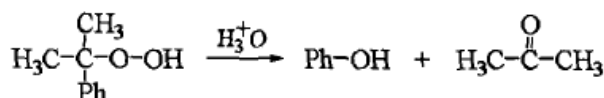


例 10

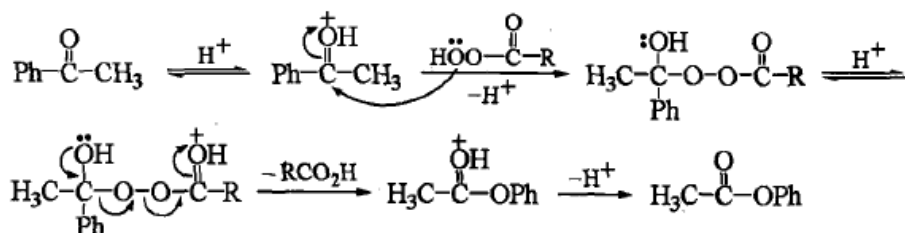


B. 由碳到氧的重排

(a) 过氧化异丙苯酸性水解：过氧化异丙苯水解生成丙酮和苯酚。反应历程是综合历程。其中包括重排、酮的亲核加成和缩酮的水解。

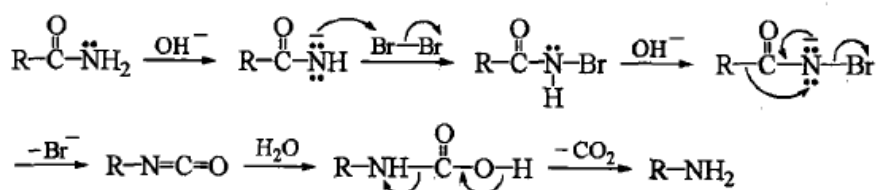


(b) Baeyer-Villiger 氧化：酮被过氧酸氧化生成酯。该反应过程涉及由碳到氧的重排。该重排与 Pinacol 重排相似。若为不对称的酮，重排基团选择优先顺序为： $\text{R}_3\text{C} > \text{R}_2\text{CH} > \text{C}_6\text{H}_5 > \text{RCH}_2 > \text{CH}_3$ 。

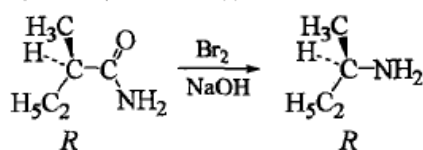


C. 由碳到氮的重排

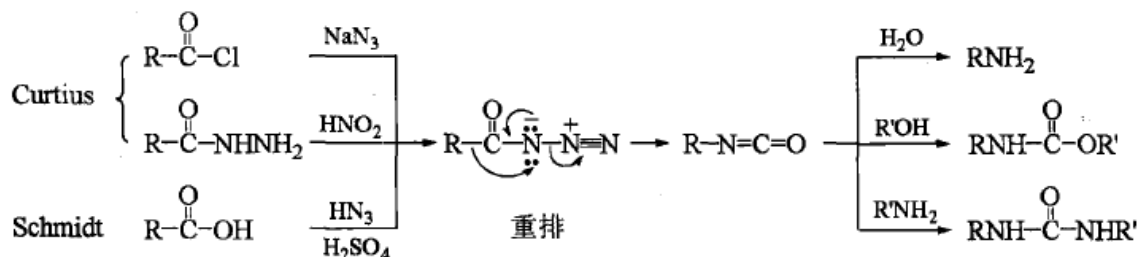
(a) Hofmann 重排：酰胺用 Br_2/NaOH 处理发生重排得到异氰酸酯，在反应条件下与水作用脱羧，生成少一个碳的胺，该反应称为 Hofmann 降解，也称为 Hofmann 重排。



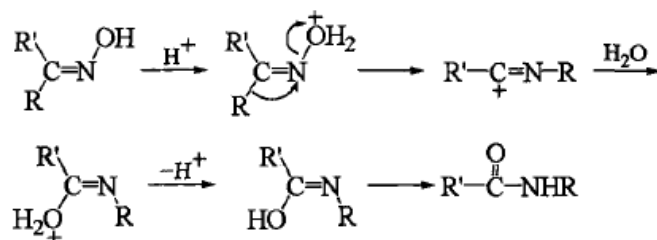
该重排反应步骤 Br 的离去和基团的重排是协同进行的, 因此立体化学特征是重排基团保持构型。如 *R*-2-甲基丁酰胺重排产物为 *R*-构型仲胺。



(b) Curtius 和 Schmidt 重排: 这两个人名反应是由羧酸或衍生物在不同条件下反应生成酰叠氮化合物, 然后发生类似 Hofmann 重排的反应得到异氰酸酯。这两个反应可直接得到异氰酸酯, 该酯可进行水解、醇解、胺解反应并分别得到胺、碳酰胺酯和碳酸二酰胺, 在合成上应用较广泛。

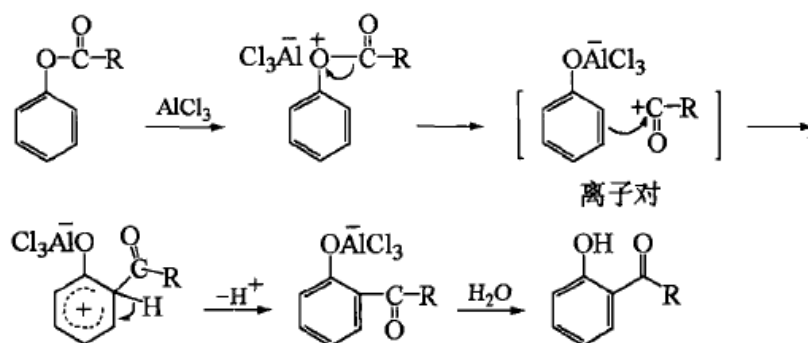


(c) Beckmann 重排: 酮肟在酸催化下重排生成酰胺的反应叫 Beckmann 重排。反应的特点是肟羟基反位的基团移动。



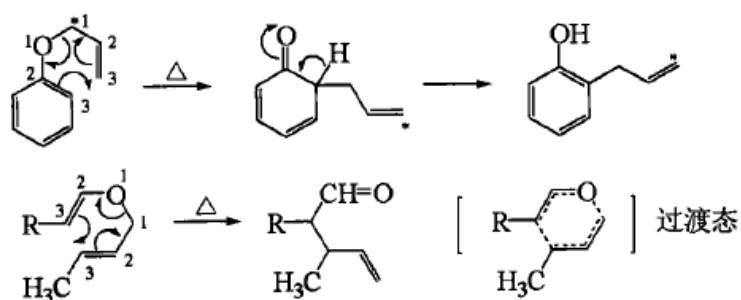
(2) 芳环上的重排

A. Fries 重排: 酚酯在 Lewis 酸催化下重排得到邻、对酰基酚的反应称为 Fries 重排, 反应历程为付-克酰基化过程。

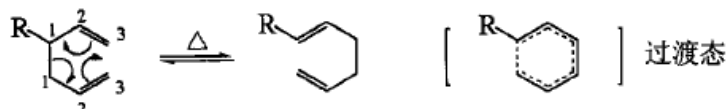


B. Claisen 和 Cope 重排: 芳基烯丙基醚或烯基烯丙基醚在加热条件下的重排称为 Claisen 重排。1,5-二烯型化合物在加热条件下重排生成异构的 1,5-二烯化合物的反应称为 Cope 重排。以上两种重排历程是协同反应, 均归为 [3,3]-σ 迁移, 反应中键的断裂和生成同时进行。

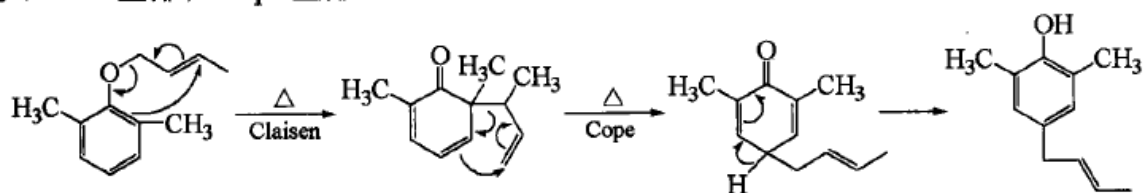
Claisen 重排:



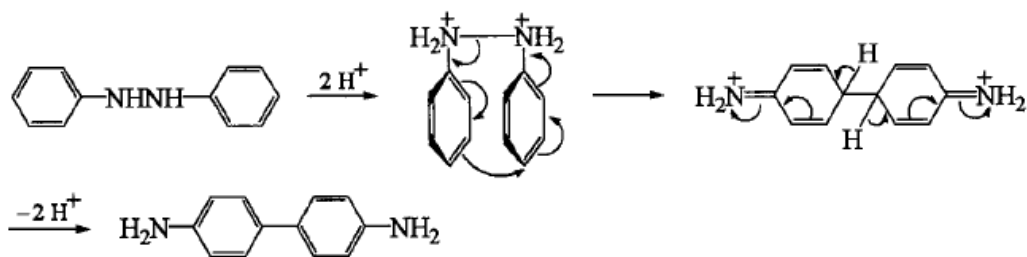
Cope 重排:



在芳香烯丙基醚重排时，一般得到邻位羟基酚；若邻位被占据，则得到对位产物。反应通过 Claisen 重排和 Cope 重排。



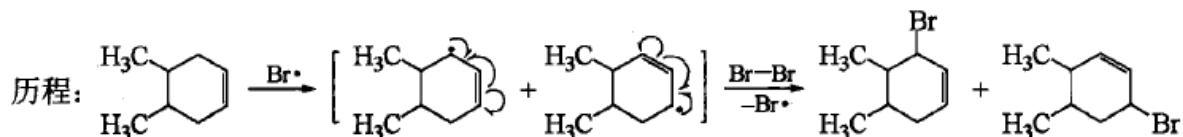
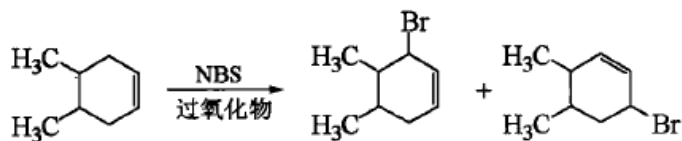
C. 联苯胺重排：氢化偶氮苯在酸性条件下重排生成联苯胺，反应为离子型重排，但过程也属协同反应。



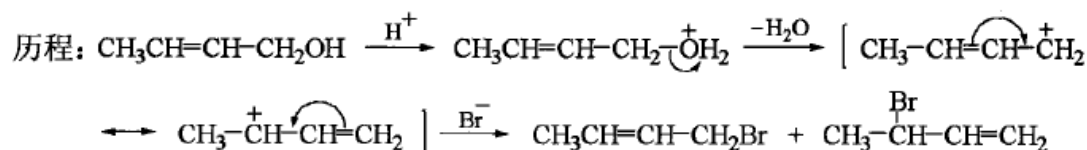
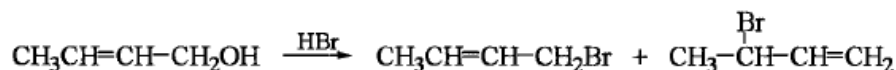
(3) 烯丙重排

在有机反应中若产生烯丙基自由基、正离子和负离子，最容易发生烯丙重排。重排特点是通过 p- π 共轭完成 π 键的位移。

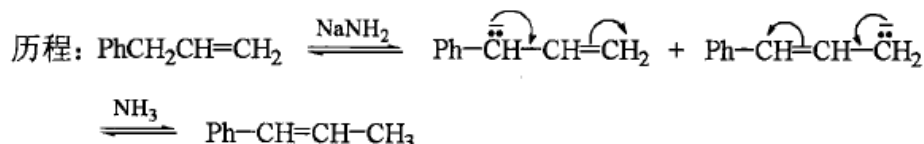
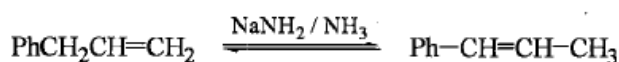
A. 自由基烯丙重排:



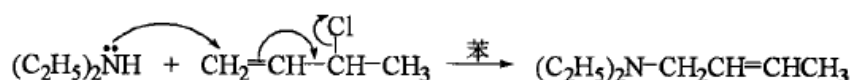
B. 碳正离子烯丙重排:



C. 碳负离子烯丙重排:



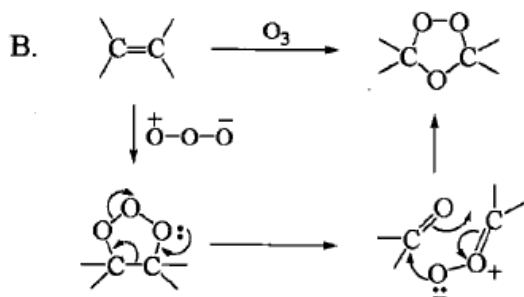
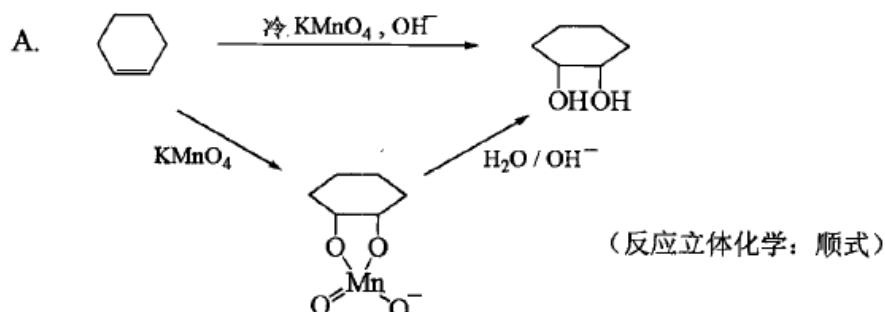
D. S_N2 中的烯丙重排:



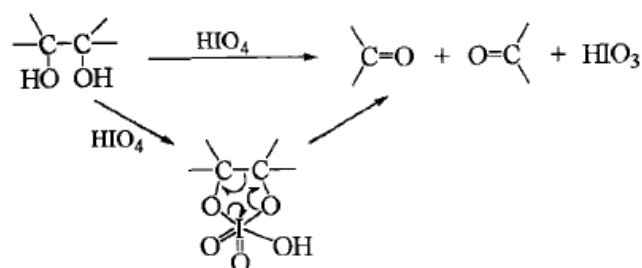
10. 氧化还原反应

在自由基反应历程中, 我们已讨论了异丙苯、醛的氧化历程、苯被金属钠还原的历程、酮和酯还原偶联历程、在重排反应中的 Baeyer-Villiger 氧化历程等。除以上历程外, 我们再对一些典型氧化-还原历程作一简单介绍。

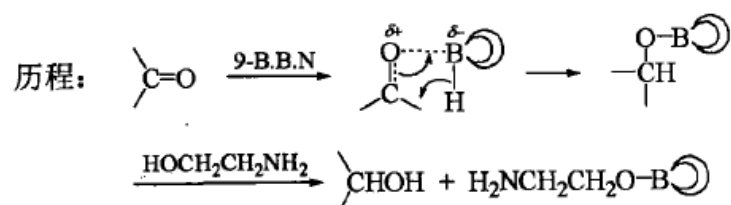
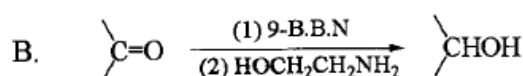
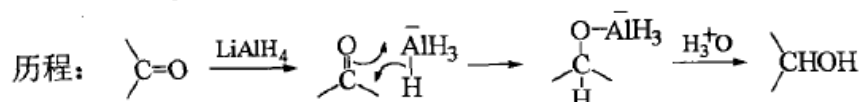
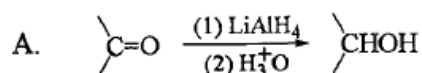
(1) 烯烃的氧化



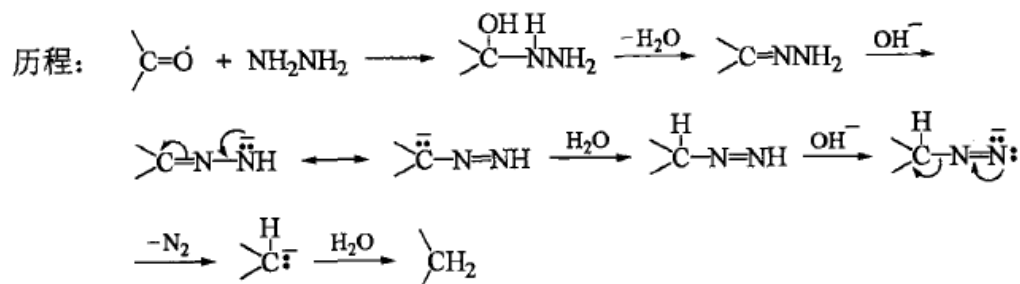
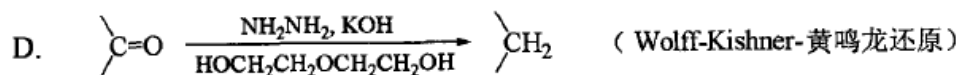
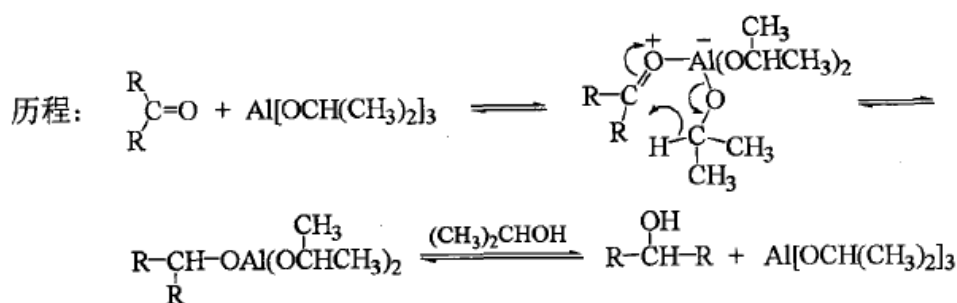
(2) 邻二醇氧化



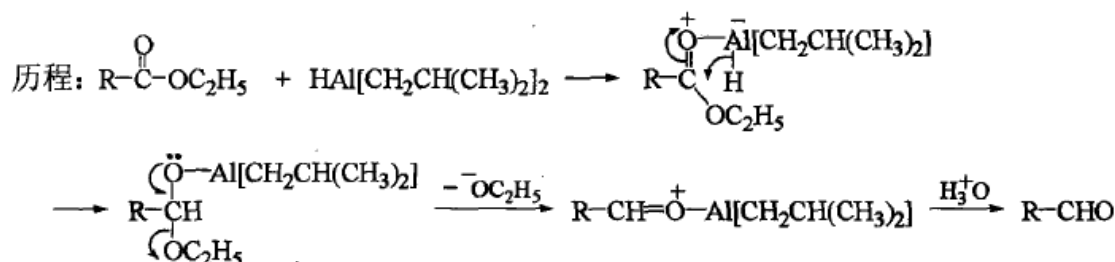
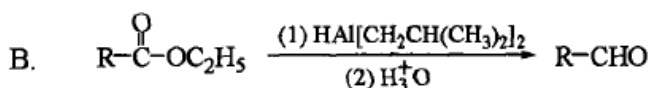
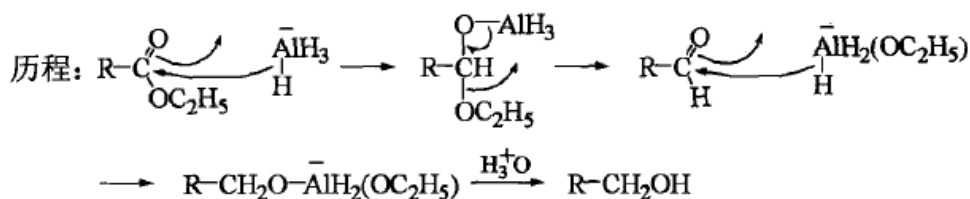
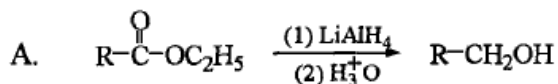
(3) 羰基化合物还原



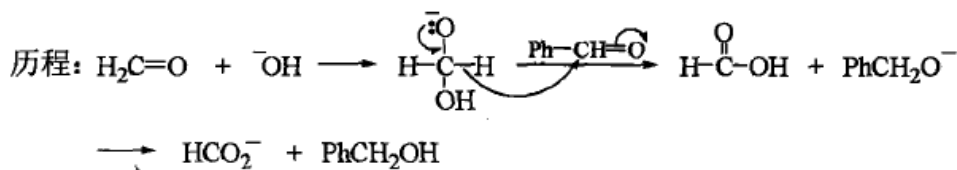
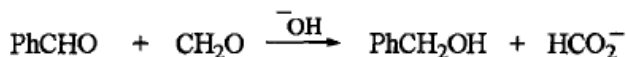
(Meerwein-Ponndorf 还原)



(4) 酯的还原



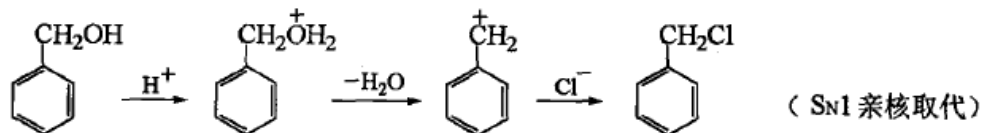
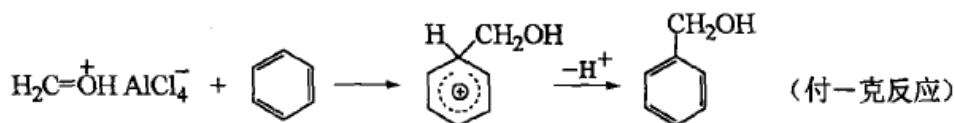
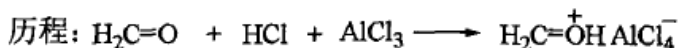
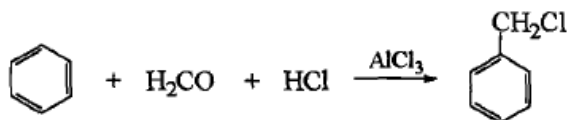
(5) Cannizzaro 反应



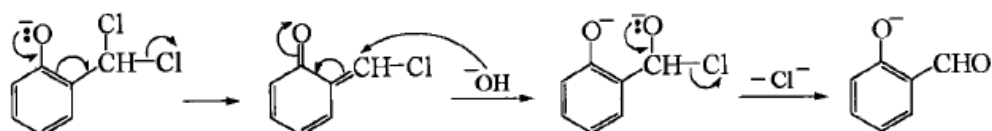
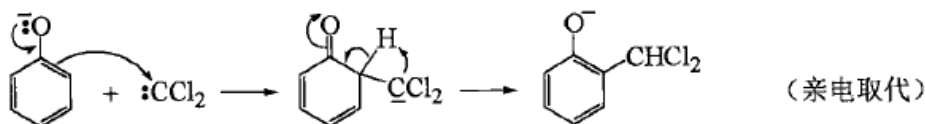
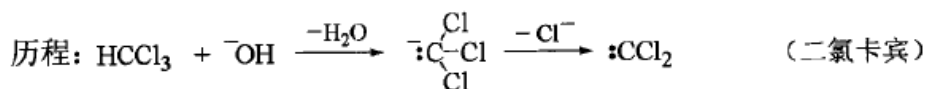
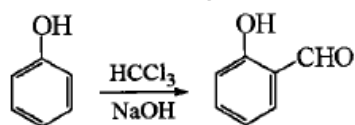
11. 综合历程

在很多有机反应中不是按某一种历程进行,而是涉及几种类型的反应历程。如前面遇到的过氧化异丙苯重排生成苯酚和丙酮的反应,既涉及重排,又涉及酮在酸性条件下的亲核加成和半缩酮的水解过程。前面讨论的涉及综合历程的还有 Hofmann 重排、醛酮与重氮甲烷的反应等。所谓综合历程是几类典型反应历程的组合,在了解此类反应历程时应理解哪一步属于哪一种历程,为此再举几例加以说明。

(1) 氯甲基化反应

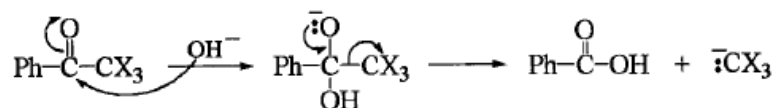
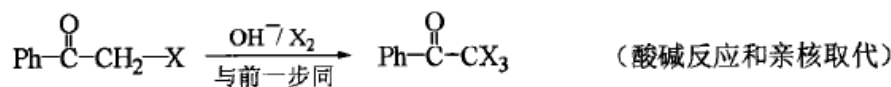
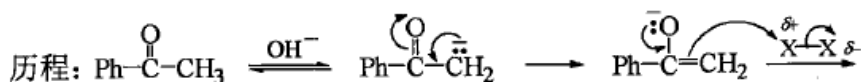
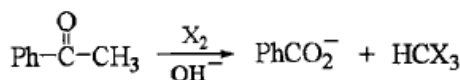


(2) Reimer-Tiemann 反应

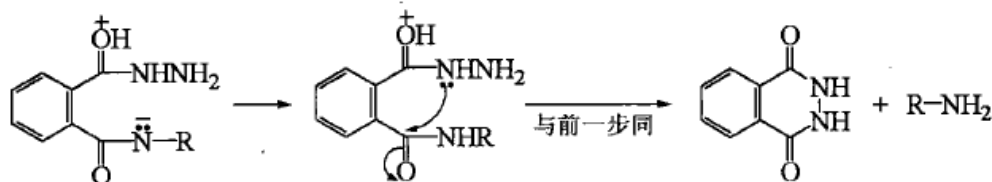
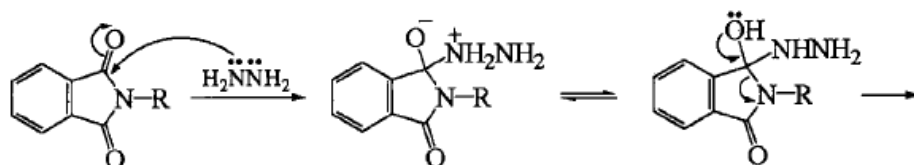
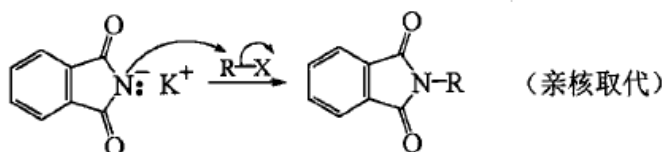


(分子内亲核取代, α, β -不饱和酮的1,4-加成)

(3) 卤仿反应



(4) Gabriel 胺的合成



(酰胺加成-消去反应)

二、反应中的立体化学

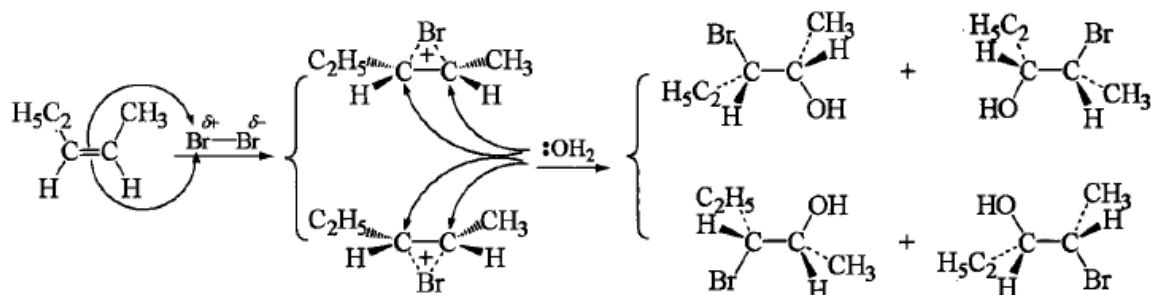
在有机化学中有很多反应具有立体专一性和立体选择性。下面将对常见反应中的立体化学加以总结。为深入理解和掌握该类反应，我们以例题和问题解析的方式进行讨论。

1. 不饱和烃加成反应的立体化学

(1) 反式加成

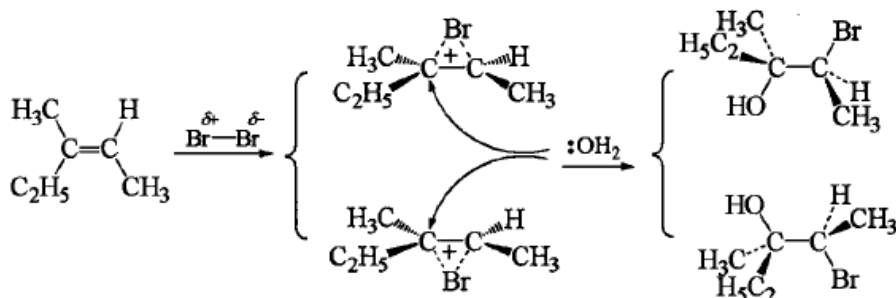
烯与许多亲电试剂加成为反式加成，如与 X_2 , X_2/H_2O 反应。从反应历程看，第一步加成卤素正离子形成三元环正离子，由于体积效应影响，反应试剂的亲核部分只能从三元环正离子的卤素原子背面进攻，这就造成了反式加成的立体化学。如例 1，顺-2-戊烯与 Br_2/H_2O 的反应，溴从烯平面的两侧进攻，生成不同构型的中间体；水分子作为亲核部分，从三元环正离子中溴的背面进攻两个分散正电荷的碳原子，得到两对对映体（4 种产物）。

例 1

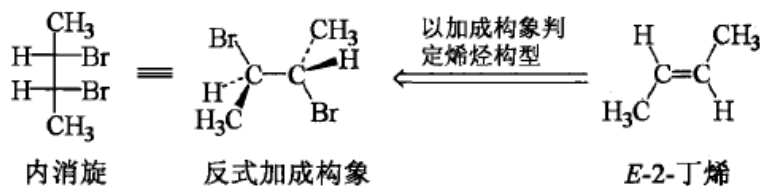


在不对称烯烃与不对称试剂加成时，不但要注意反应的立体化学，还要注意反应的方向。如例 2 中，(Z)-3-甲基-2-戊烯与 Br_2/H_2O 加成主要得到一对对映体。

例 2

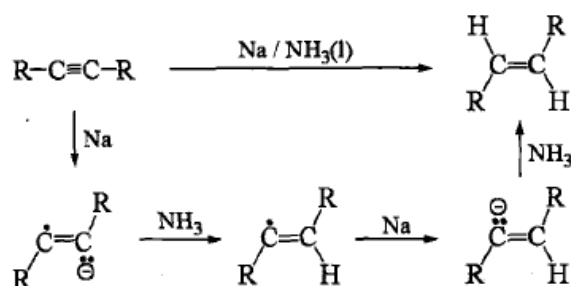


为深入理解和熟练掌握反应的立体化学特征，同学应作一些逆反应的练习。也就是给出一个烯烃加成产物的特定构型，再去判断原来烯烃分子的构型。例如内消旋 2,3-二溴丁烷是由什么构型的烯烃与溴加成得到的？烯烃的构型判定依据反式加成构象。若题目给出的是内消旋的 2,3-二溴丁烷的 Fischer 投影式，应该首先将其转化为直观的点线模式或 Newman 投影式，这样才能直接判断反应烯烃的构型。



炔烃用 $Na/NH_3(液)$ 还原可得到反式烯烃，可理解为反式加氢的反应。该反式加氢的立体化学结果是由溶解金属还原反应中产生的中间体自由基负离子的稳定性决定的。金属钠给出

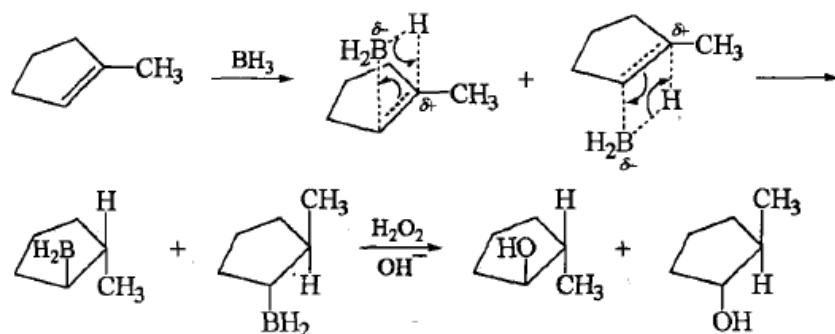
电子生成两个较稳定的烷基在反位的自由基负离子，该中间体以其较稳定的构型最终完成反式加成的反应。



(2) 顺式加成

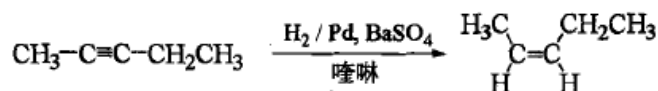
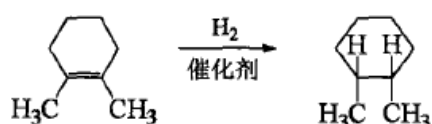
有些不饱和烃加成反应表现出顺式加成的立体化学特征，最典型的例子是硼氢化—氧化反应。由于烯与硼烷加成中生成一个四元环过渡态，由该四元环的稳定性要求确定其加成为顺式时最为有利。如例3中，1-甲基环戊烯进行硼氢化—氧化得到顺式的加成结果，但反应方向是反马氏规则的。在硼氢化反应第一步产生的四元环过渡态中，正电荷主要分散于使其稳定的叔碳上，这就是影响反马氏加成的主要因素。

例3

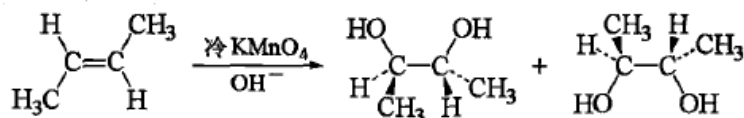


除以上反应外，催化氢化、烯与冷 $\text{KMnO}_4/\text{OH}^-$ 的反应、过氧酸氧化和二氯卡宾对烯的反应也都是顺式加成反应。

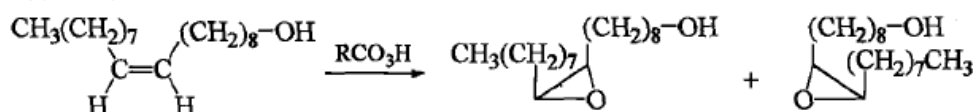
催化氢化：



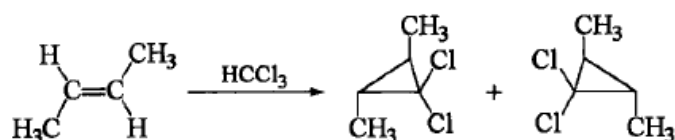
与冷 $\text{KMnO}_4/\text{OH}^-$ 的反应：



与过氧酸的反应：



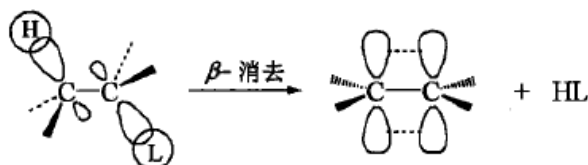
与二氯卡宾反应：



2. 消去反应中的立体化学

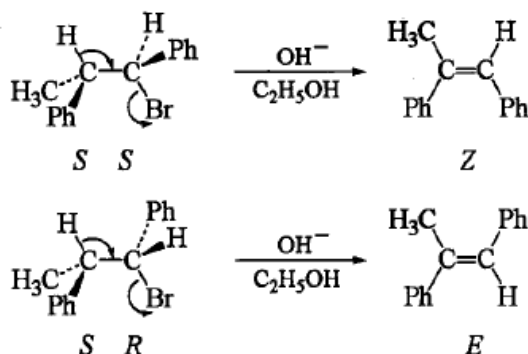
(1) 反式消去

E2 消去反应的立体化学一般为反式共平面消去。这是由于 E2 消去为一步历程，反应是协同的，只有被消去的 β -基团（一般为氢）和离去基团在反式共平面，才有利于使从 sp^3 杂化碳到 sp^2 杂化碳转变过程中新生成的 p 轨道平行交盖生成 π 键。

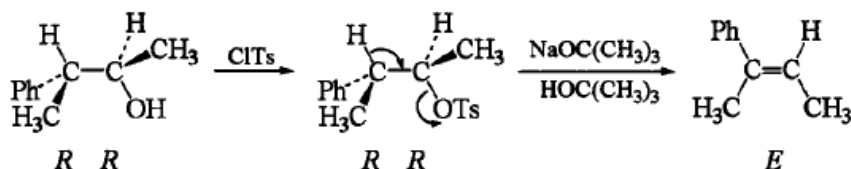


有机化学中最常见的 E2 消去反应是强碱条件下卤代烃的消去、对甲苯磺酸酯的消去（例 4、例 5）和季铵碱的消去（例 6）反应。前两个消去反应方向一般遵循札依切夫规律，而季铵碱的消去遵循霍夫曼规律。

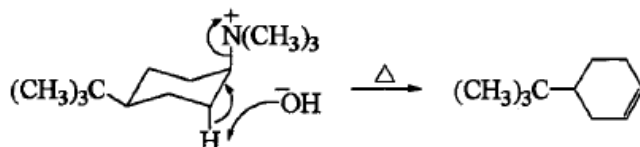
例 4



例 5

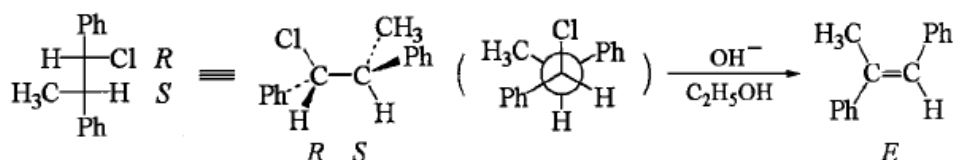


例 6



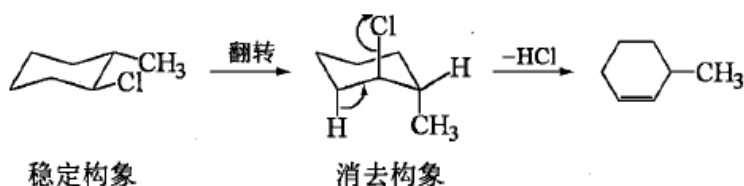
以上消去反应实例中，反应物构象均为消去构象，即被消去的 β -基团和离去基团同处于一平面的构象。从该构象可清楚看出消去反应生成烯烃的构型。若题目给出反应物的构型，而非消去构象，应首先在保持构型的原则下转化为消去构象。如例 7 中给出的反应物构型式为 Fischer 投影式，则应首先按照相应的构型转化为点线模式，或 Newman 投影式的消去构象，然后再判定产物烯烃的构型。

例 7



若反应物为环己烷衍生物，消去基团必须都处于 α 键才能满足反式共平面的消去条件。假如反应物稳定构象不满足这个条件，反应中会首先发生六元环的翻转，使消去基团均处于 α 键。例 8 给出的是反-1-甲基-2-氯环己烷的稳定构象，甲基和氯都处于 ϵ 键，若要进行 β -消去反应，必须进行环的翻转使氯和被消去的 β -氢都处于 α 键。在该例中，尽管消去方向是反札依切夫规律的，但完全符合立体化学的要求。

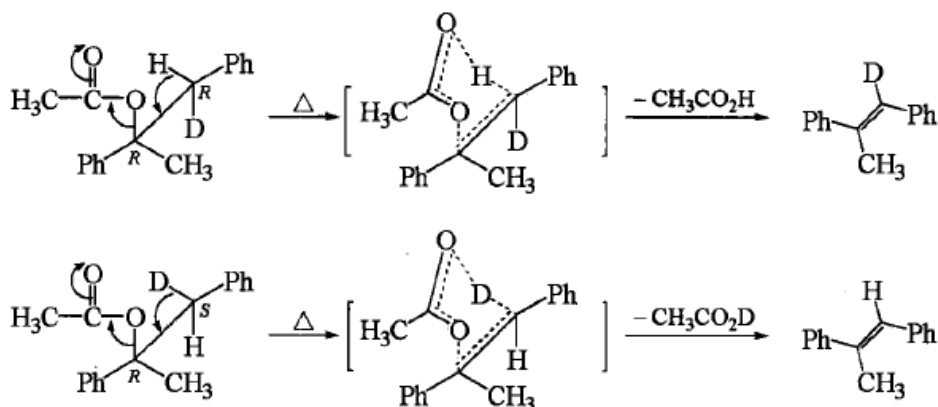
例 8



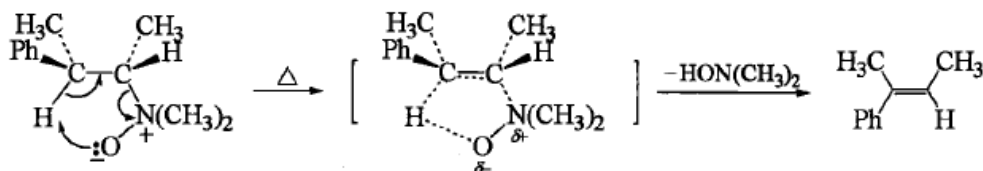
(2) 顺式消去

最常见的顺式消去反应是酯的热消去（脱去羧酸）和叔胺 N-氧化物的热消去。由于反应历程是协同的，通过五、六元环过渡态，根据该过渡态的稳定性要求，使反应按顺式消去的立体化学进行（例 9、例 10）。

例 9



例 10

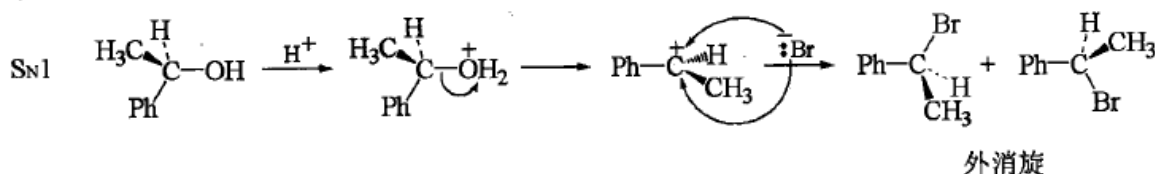


3. 饱和碳上的亲核取代立体化学

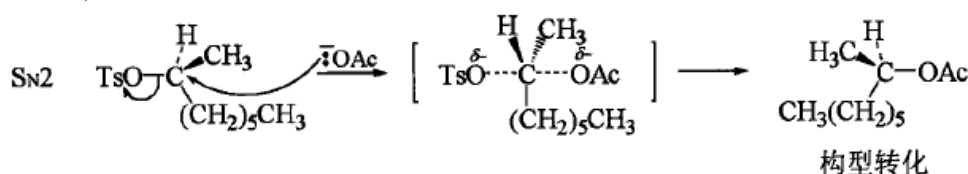
(1) $\text{S}_{\text{N}}1$ 和 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应立体化学

$\text{S}_{\text{N}}1$ 为两步历程，决定步骤中离去基团离去生成平面构型的碳正离子，随后亲核基团从平面两侧进攻，得到外消旋产物（例 11）； $\text{S}_{\text{N}}2$ 为一步历程，亲核试剂从离去基团背面进攻，离去基团逐渐离去，同时亲核基团逐渐成键，使构型发生转化（例 12）。

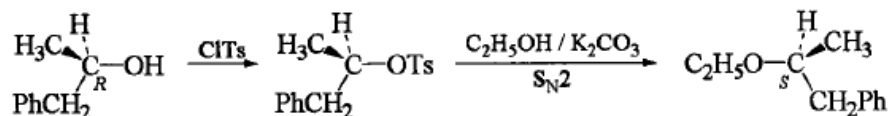
例 11



例 12



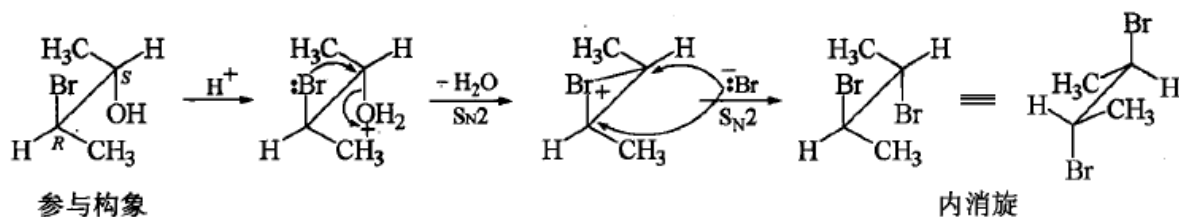
在有机合成中常利用 SN2 反应满足实验立体化学的需求。如由 *R*-1-苯基-2-丙醇合成 *S*-乙基(2-苯基丙基)醚，合成中设计一个能进行 SN2 反应的路线完成构型的转化。



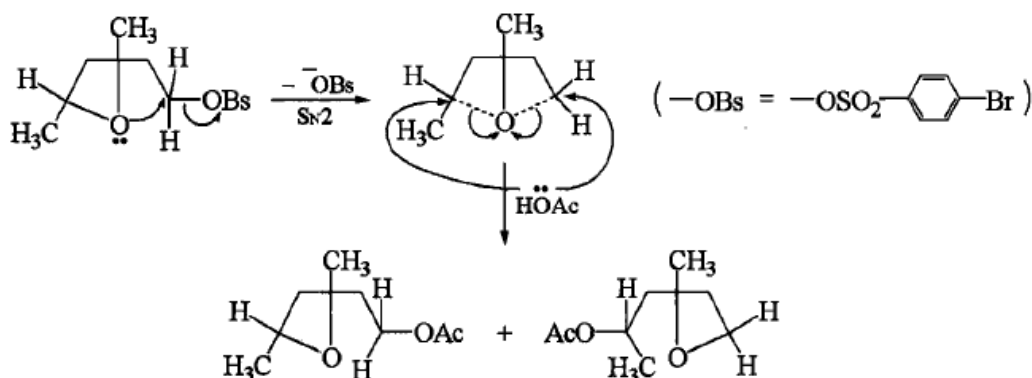
(2) 邻基参与的立体化学

在研究亲核取代反应立体化学时发现有些反应得不到 SN1 或 SN2 的立体化学结果，如例 13，(2*S*,3*R*)-3-溴-2-丁醇与 HBr 反应只得到 (2*S*,3*R*)-2,3-二溴丁烷内消旋体，该结果既非 SN1，也非 SN2 反应能够得到。为此人们提出了邻基溴的参与历程，该历程能对实验事实给出很好的解释。邻基参与反应的特点是：(i) 经过两次 SN2 反应并增大了反应速度；(ii) 参与基团是分子内的亲核基团，如 $-\text{CO}_2^-$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NR}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{X}$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 等；(iii) 参与基团所处位置应能从离去基团背后进攻且可生成三、五、六元环中间体。若生成三元环中间体，一般参与基团和离去基团处于反式。除例 13 外我们再举两例（例 14、例 15）以说明邻基参与反应的特点。

例 13



例 14



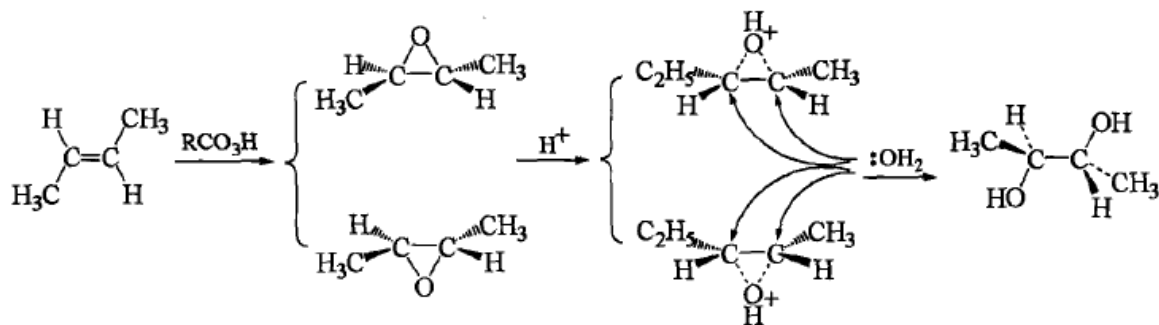
例 15



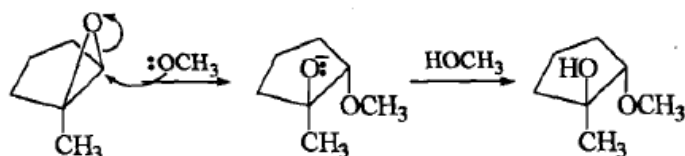
(3) 环氧开环立体化学

从本节的历程总结中可知无论酸还是碱催化的立体化学均为反式开环。不过在讨论反应时应注意不对称环氧化合物在酸和碱催化下的开环方向不同。例 16 和例 17 说明了环氧开环反应的立体化学特征。

例 16

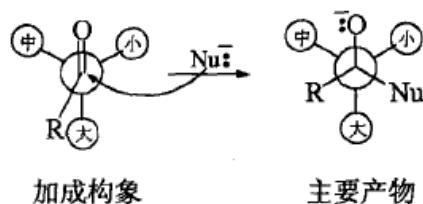


例 17

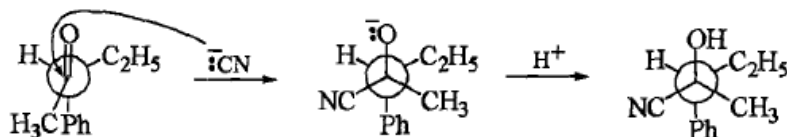


4. 亲核加成中的立体化学

醛酮羰基为平面构型，一般情况下亲核试剂从平面两侧进攻的几率相同，因此反应的立体化学为外消旋化，但当 α 位具有手性碳时，亲核试剂进攻方向即具有选择性。Cram 总结了这种加成的规律，提出了 Cram 规则。他首先确定了加成的构象，即手性碳上大的基团与羰基氧处于反位的构象，然后确定亲核试剂选择进攻的方向，即从手性碳上较小体积的基团一侧进攻为主，完成立体选择性的。

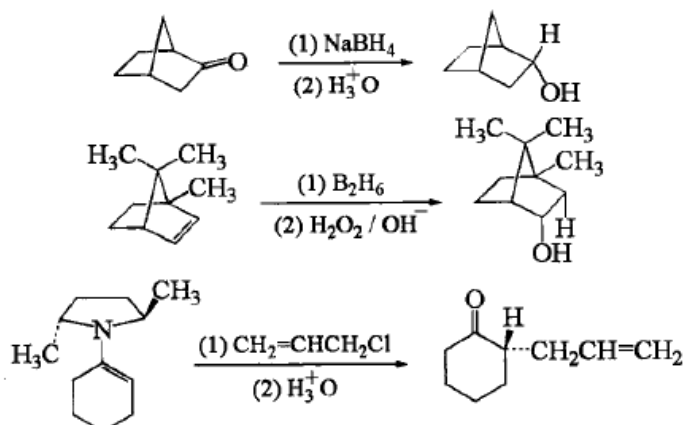


例 18



Cram 规则描述的立体选择性主要是因为体积效应影响所致。醛酮与许多亲核试剂的加成，包括与 NaBH_4 和 LiAlH_4 的反应均遵循这一规则。实际上反应中体积效应影响立体化学反应的选择性不仅限于醛酮的加成，在很多反应中也体现了类似的规律。例 19 中给出了几个立体选择性反应的实例，利用该反应可进行手性合成。

例 19



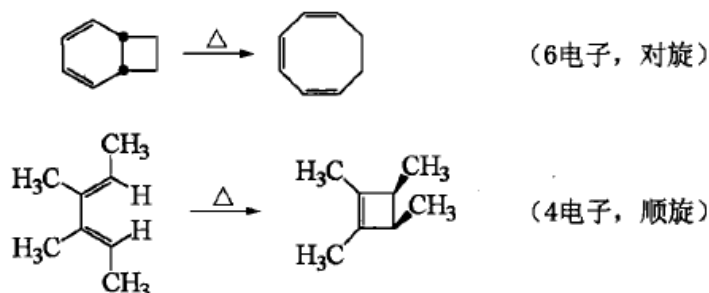
5. 协同反应中的立体化学

协同反应的特点之一是立体专一性。电环化、环加成、 σ -迁移反应对不同结构的化合物在光照或加热的条件下具有不同的立体选择性。

(1) 电环化反应

反应中涉及电子数为 $4n$ 时，光照为对旋，加热为顺旋；反应中涉及电子数符合 $4n+2$ 时，光照为顺旋，加热为对旋（例 20）。

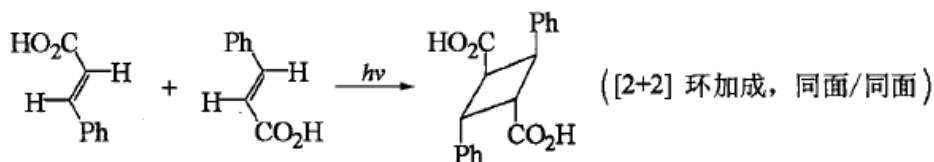
例 20



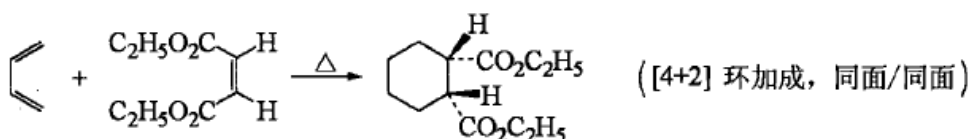
(2) 环加成

$[2+2]$ 环加成在光照条件下为同面/同面加成，而 $[4+2]$ 环加成在加热条件下为同面/同面加成（例 21 和例 22）。对 $[4+2]$ 环加成而言，除加热条件下同面/同面加成的立体化学特征外，还存在一个内型加成立体选择性规律，即加成主要产物为内型（例 23）。

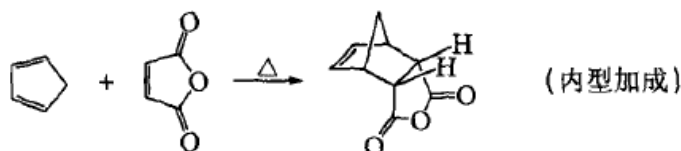
例 21



例 22



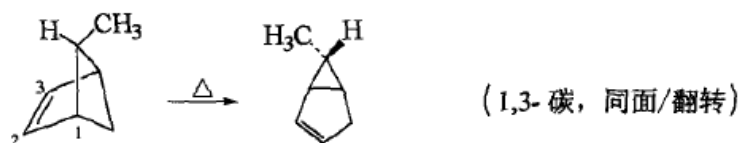
例 23



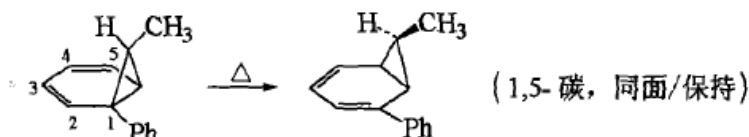
(3) σ -迁移

氢的 $[1,j]$ 迁移涉及电子数为 $4n$ 时, 光照条件下为同面迁移, 加热条件下为异面迁移; 涉及电子数为 $4n+2$ 时, 光照条件下为异面迁移, 加热条件下为同面迁移。碳的 $[1,j]$ 迁移既涉及同面异面, 也涉及碳的构型。一般碳的 $[1,3]$ 迁移在加热条件下立体化学是同面/构型翻转 (例 24), 而碳的 $[1,5]$ 迁移在加热条件下立体化学是同面/构型保持 (例 25)。

例 24



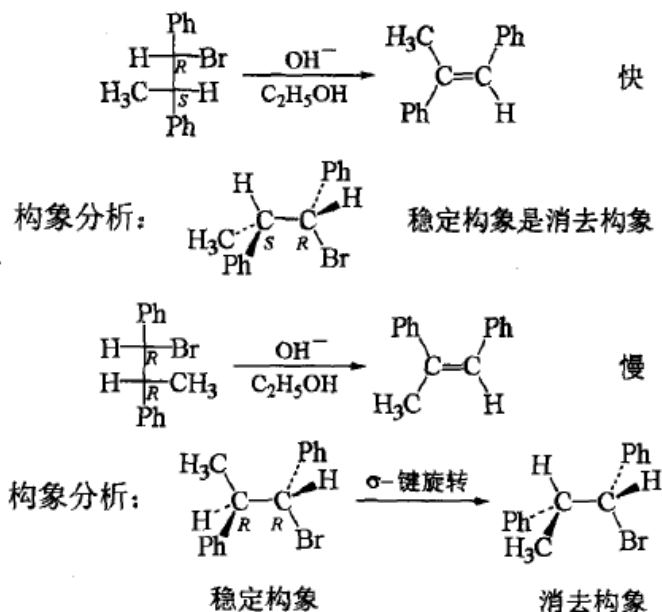
例 25



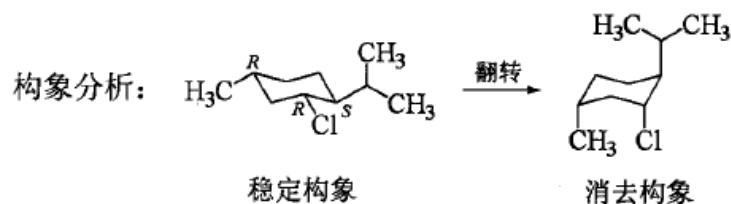
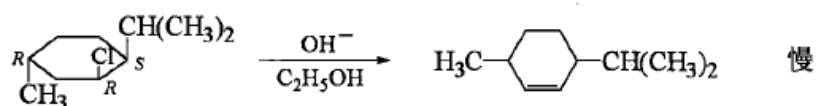
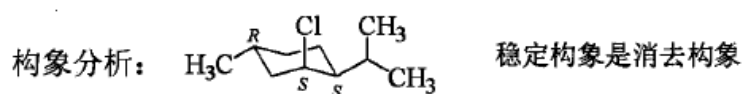
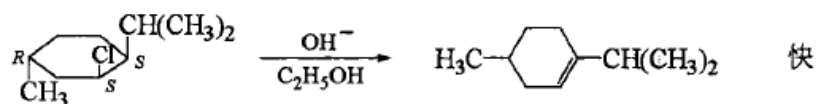
6. 构象分析

不同构型的立体异构体, 由于其构象不同, 表现出不同的反应性。构象的不同可影响到反应速度和反应进行的途径。如例 26 中, $(1R,2S)$ -1,2-二苯基-1-溴丙烷和它的立体异构体 $(1R,2R)$ -1,2-二苯基-1-溴丙烷进行消去反应, 前者反应速度快。例 27 中, $(1S,2S,4R)$ -4-甲基-1-异丙基-2-氯环己烷和它的立体异构体 $(1S,2R,4R)$ -4-甲基-1-异丙基-2-氯环己烷进行消去反应, 前者反应速度快。这是由于以上两例中前一个异构体的稳定构象与消除构象相同, 很易发生消去反应; 而后者的稳定构象并非消去构象, 反应中需要变为能量较高的消去构象, 反应速度相对较慢。

例 26

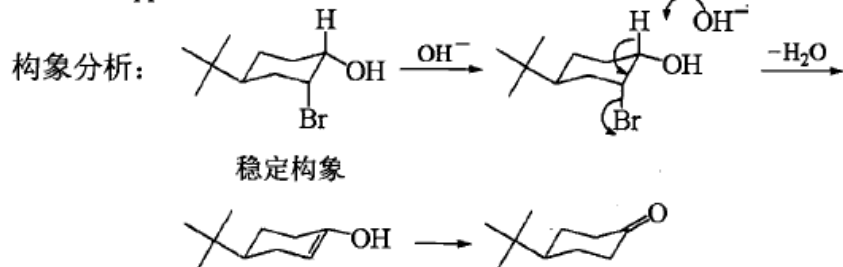
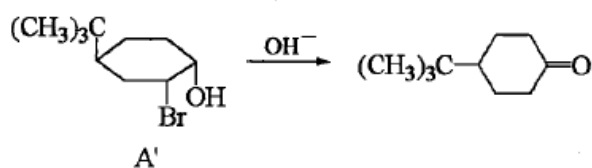
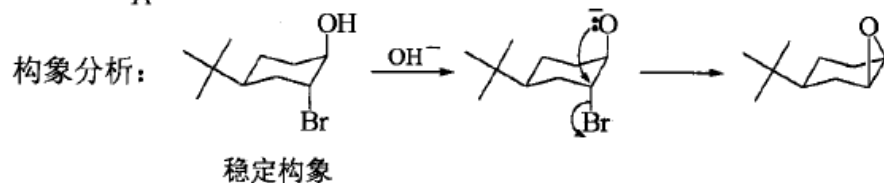
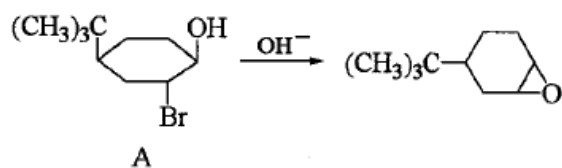


例 27

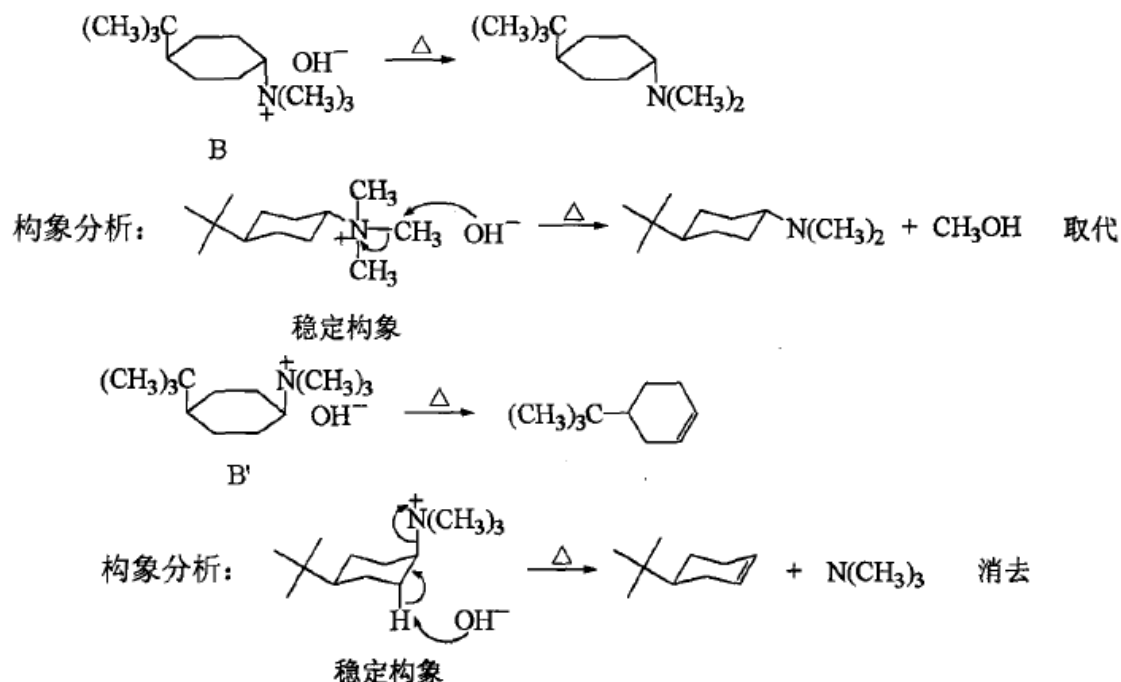


在某些反应中由于立体异构体构象不同会改变反应的途径。例 28 和例 29 中，含六元环的反应物均含有较大体积的叔丁基，因此它们的稳定构象为叔丁基处于 e 键。这种条件限制了环己烷的翻转，在相同反应条件下异构体会发生不同的反应。

例 28

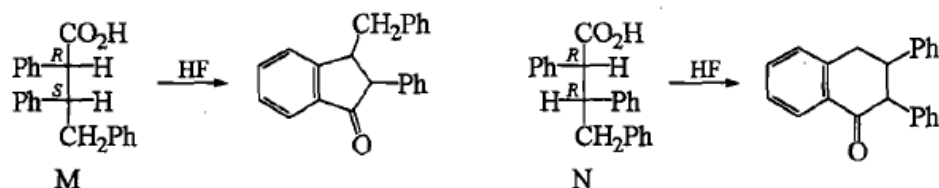


例 29



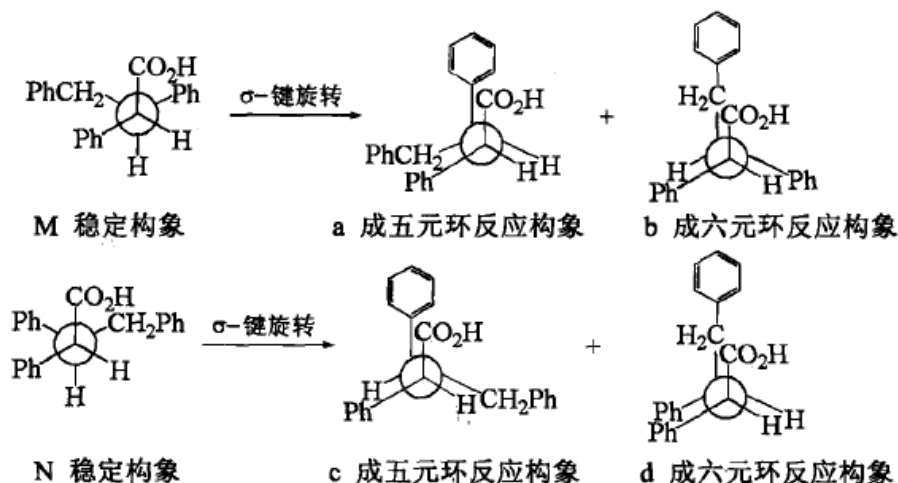
下面我们再以一个例题来说明构象分析的重要性和解题思路。

例 30 立体异构体 M 和 N 用 HF 处理时, M 主要得到五元环的产物, 而 N 则主要得到六元环产物, 如何解释这一实验结果?



解 该反应为分子内的付-克酰基化反应。M 和 N 中羧基究竟与分子中哪一个苯环反应和反应中构象稳定性直接相关。我们用 Newman 投影式分别写出 M 和 N 的稳定构象, 以及生成五元环酮和六元环酮的可能反应构象, 可以认为反应构象是羧基和参与反应的苯环同处一平面上的构象。然后分析 M 和 N 分别生成五元环酮和六元环酮的可能反应构象的稳定性。不难看出, M 反应中成五元环酮的反应构象更稳定, 而 N 反应中生成六元环酮的反应构象更稳定, 因此得到上述实验结果。

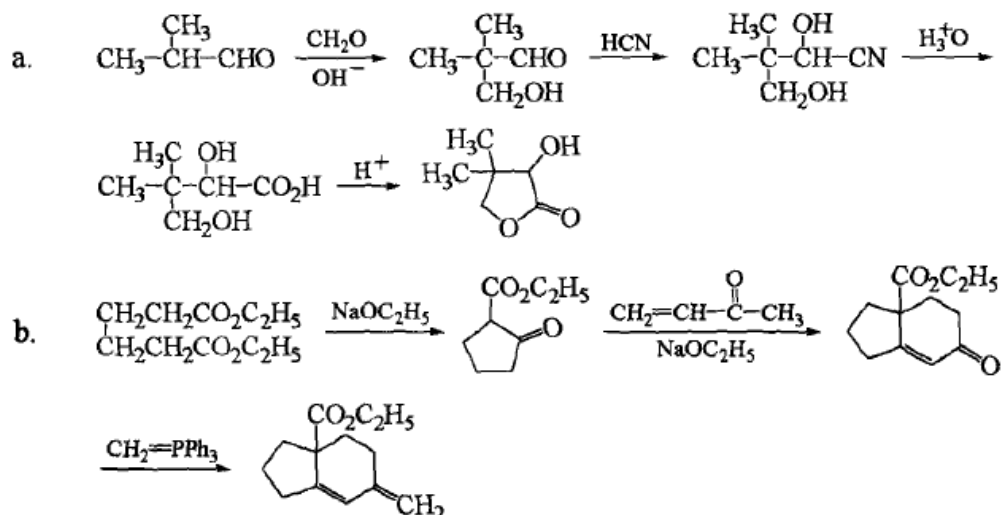
构象分析:



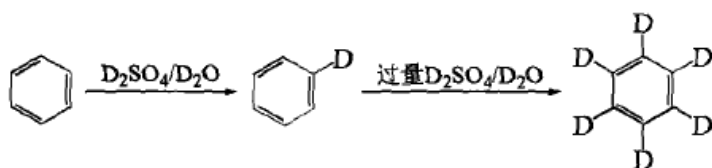
三、练习题及其参考答案

1. 练习题

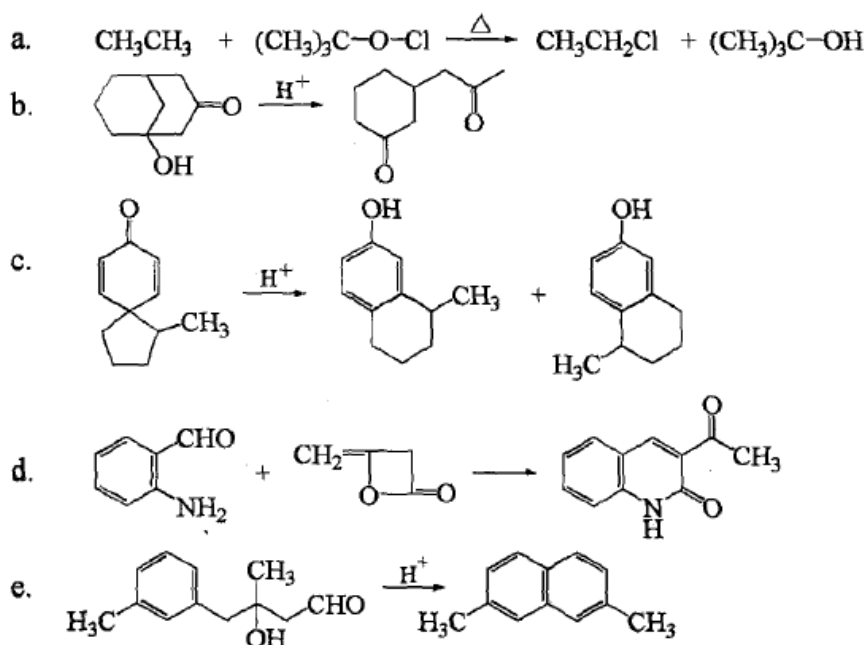
(1) 写出下列合成中每一步的反应历程。



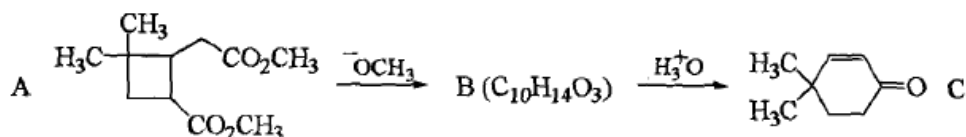
(2) 写出下列苯中氢被氘取代的历程：



(3) 写出下列反应历程。



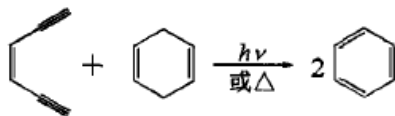
(4) 下列化合物 A 用 $\text{NaOCH}_3/\text{HOCH}_3$ 处理得 B, B 经酸性水解得 C。写出 B 的结构并写出整个反应历程。



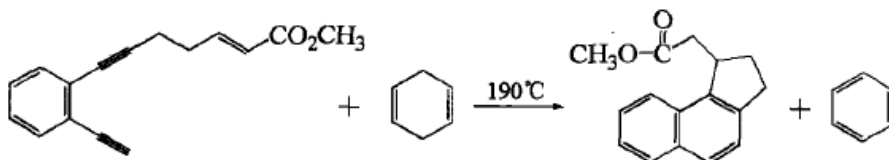
(5) β -D-吡喃葡萄糖在干 HCl 存在下与 HOCH_3 反应生成的甲基糖苷是 β 构型, 还是 α 和 β 异构体的混合物? 请用历程加以说明。

(6) 下列两个反应是与 Bergman 环化相关的反应, 反应中发生化学键的均裂, 写出其历程:

①

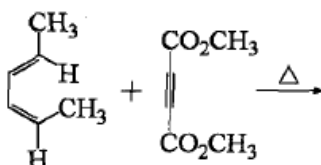


②

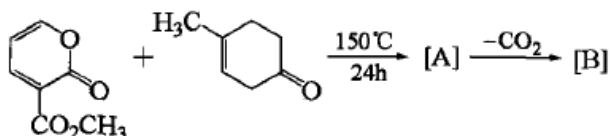


(7) 写出下列反应产物的构型式:

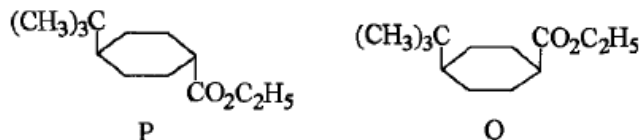
①



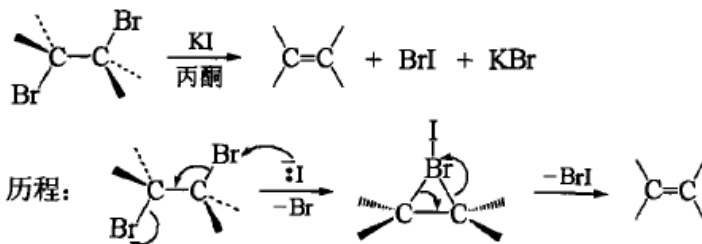
②



(8) 如下两个立体异构体 P 和 Q 进行碱性水解, P 比 Q 的反应速度快 20 倍, 为什么?



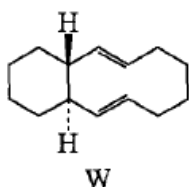
(9) 邻二卤代烃在丙酮中用 KI 处理生成烯, 其历程描述如下:



用 (2S,3S)-2,3-二溴丁烷和 (2R,3S)-2,3-二溴丁烷分别进行以上反应。(a) 写出产物的构型式; (b) 说明哪一个反应速度快。

(10) 由乙炔和必要有机和无机原料或试剂合成 E-3-溴-3-己烯 (提示: 由炔加 HBr 得不到所需构型产物)。

(11) 化合物 W 具有旋光活性, 当加热后发现生成了无旋光活性的物质, 请给出合理的解释。

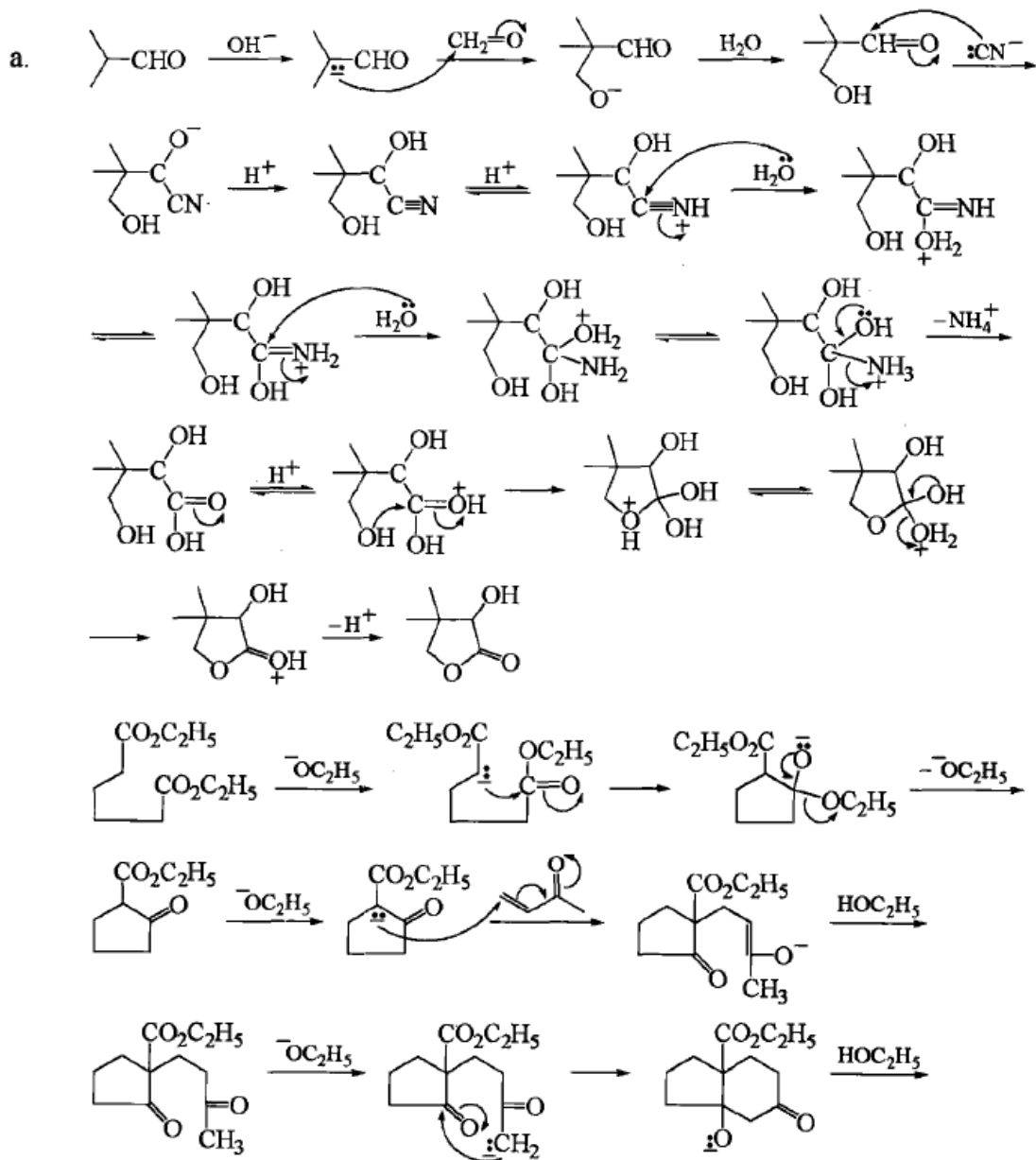


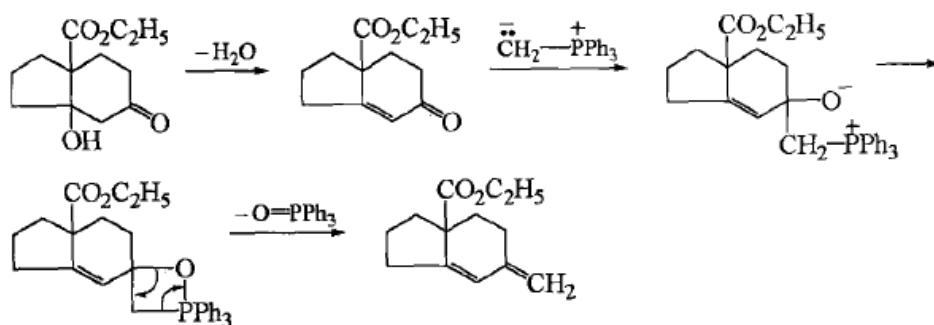
(12) 具有 *R*-构型的旋光化合物 A ($C_5H_{10}O_2$) 与 NH_3 作用生成白色固体, 加热这个白色固体得到 B ($C_5H_{11}NO$), B 用 Br_2/OH^- 处理得 C ($C_4H_{11}N$), C 与 $NaNO_2/HCl$ 作用放出 N_2 得到醇 D ($C_4H_{10}O$)。 (a) 反应产物 B、C、D 是否具有旋光性? (b) 写出 A、B、C、D 的构型式。

(13) 旋光化合物 A ($C_7H_{11}Br$), 在过氧化物存在下与 HBr 反应生成 B 和 C, B、C 分子式均为 $C_7H_{12}Br_2$, B 有旋光性而 C 无旋光性。分别用 $1mol$ KOH 处理 B 和 C, B 得到 A, 而 C 得到 A 的外消旋体。用 $NaOH/C_2H_5OH$ 处理 A 得到 D, D 用 $KMnO_4$ 氧化放出 $2mol$ CO_2 得到 1,3-戊二酮, 写出 A、B、C、D 的构型式。

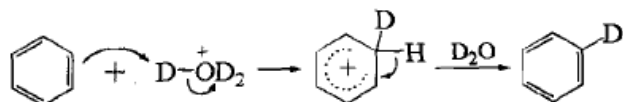
2. 参考答案

(1)

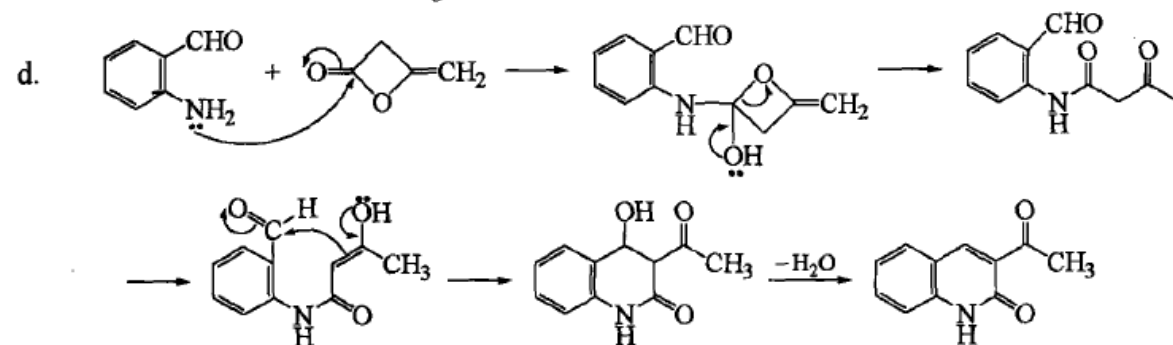
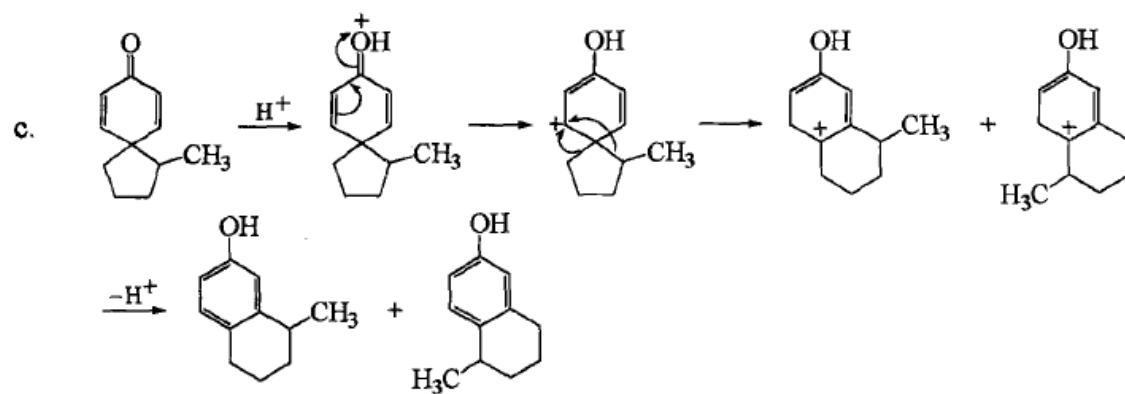
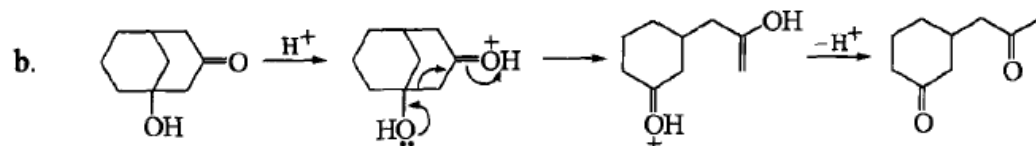
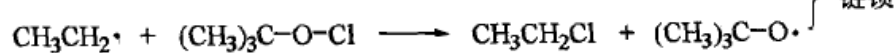
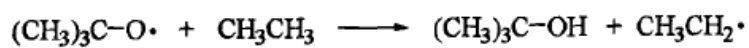
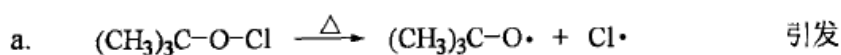




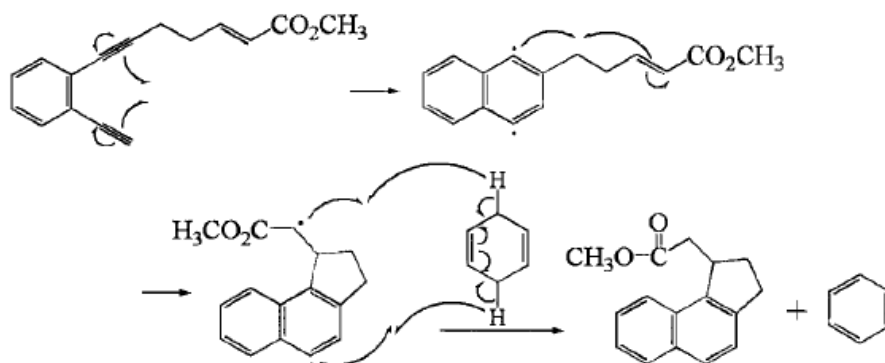
(2)



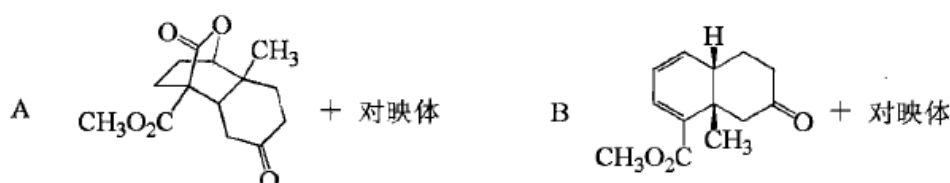
(3)



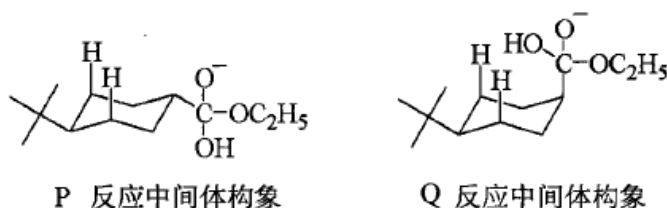
②



(7)

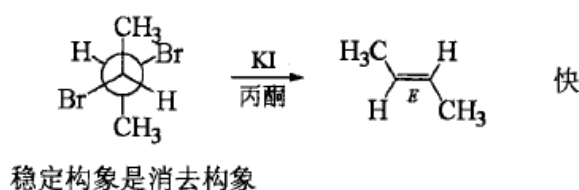


(8) P 和 Q 碱性水解中间体的稳定构象如下, 从 Q 的反应中间体构象可以看出, 由于反应基团处在 a 键, 受到 3,5 位氢的体积效应影响, 因而不如 P 反应中间体稳定, 因此 Q 的反应速度慢。



(9) 根据反应历程可知, 消去 Br_2 的反应立体化学为反式共平面。(2R,3S)-2,3-二溴丁烷稳定构象即为消去构象, 反应快; (2S,3S)-2,3-二溴丁烷稳定构象并非消去构象, 进行消去反应必须旋转 σ -键使生成消去构象, 反应慢。反应产物前者为 E-2-丁烯, 后者为 Z-2-丁烯。

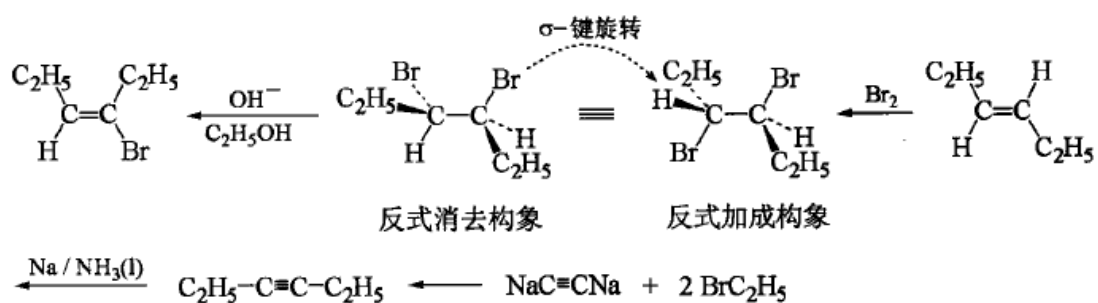
(2R,3S)-2,3-二溴丁烷:



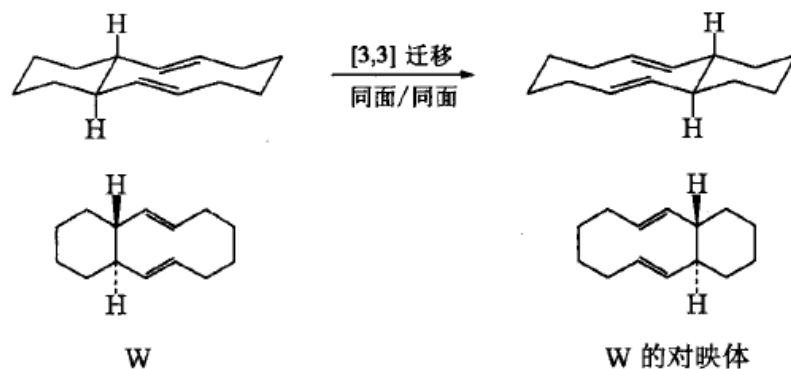
(2S,3S)-2,3-二溴丁烷:



(10) 用倒推法合成。E-3-溴-3-己烯可由相应构型的 3,4-二溴丁烷脱 HBr 制备。3,4-二溴丁烷的构型可由产物构型和 HBr 反式消去的立体化学决定, 即由产物的 E 构型和反式消去 HBr 的立体化学找出 3,4-二溴丁烷的消去构象。3,4-二溴丁烷构型确定之后, 将其转化为相应烯烃加 Br_2 的构象, 也就是使两个溴同处于反式共平面的位置, 这样可找出参与加 Br_2 的烯烃的构型。烯可由炔制备, 根据所需烯的构型, 采用特定立体化学还原制得。

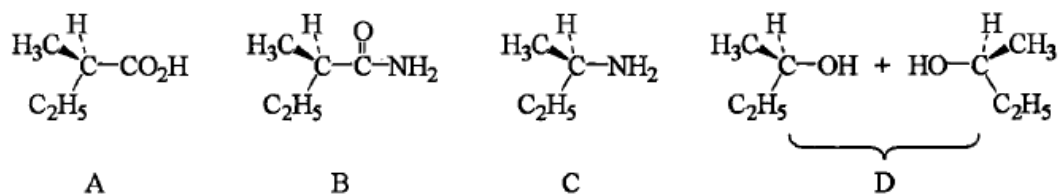


(11)



(12) (a) B、C 有旋光性，D 无旋光性。

(b)



(13)

