

有机化学中的立体电子效应

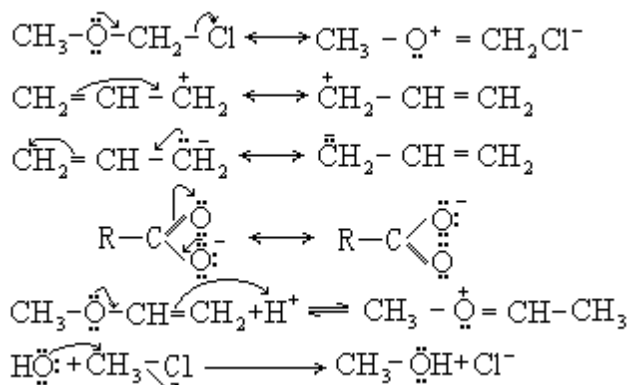
内容简介

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

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

第一章 导言

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



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

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

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

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

第二章 缩醛基与相关的基团

2.1 缩醛的构象

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

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

关于顶端异构效应的根源存在两个学派的想法. 一派认为这一电子效应为去稳定化的因素, 起因于偶极-偶极或电子对-电子对 (兔耳效应) 的相互作用而引起的排斥作用, 可用结构 1 中的双箭头来表示. 另一派认为顶端异构效应为一种稳定化的电子效应. 当氧原子上的电子对与极性的 C—X (X=OR, NR₂ 或卤素) 处于反式共平面时, 这一效应即可产生. 稳定化作用是通过电子对从一个杂原子部分地转移到另一个电负性原子而获得的; 这种电子转移可用结构 2 中的弯箭头表明.

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

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

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

有人也曾提出, 对一个指定的醚氧原子的两个孤电子对应该进行区分, 一个较像 2p 电子对, 是一个较好的电子给予体, 而另一个较像 sp² 电子对, 是一个较差的电子给予体. 因而, 在四氢吡喃环中, 氧原子的类 2p 孤电子对

不能与直键的烷氧基处于理想的反式共平面.我倾向于认为,非键的电子对是等价的,而且醚氧原子是四面体的,于是与三级胺的氮原子和四取代的碳原子类似(参见价层电子对排斥理论).然而,在缩醛基的情形中,当一个氧原子的电子对之一与C-OR键处于反式共平面时,如3中所示,另一个共振结构4就能写出来,而真实情况应该相应于这两个共振结构的杂化体.给出电子的氧原子能与碳原子形成部分的双键,因而是部分 sp^2 杂化的.通常,有机化学家并不写出所有的共振结构;他只写一个单一的结构,而在头脑中应用共振理论.我认为这是很好的实践.我也喜欢用术语“非键电子对”来代替“孤对轨道”,因为它以更准确的方式表达了化学反应性的基础(参看下文).

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

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

首次精确估算顶端异构效应和外-顶端异构效应的数值,是通过研究1,7-二氧杂螺十一烷(9)而实现的(图2).利用这一体系,通过低温核磁共振谱进行构象分析是可能的,因为每一构象变化涉及到一个具有较高能垒的椅式转化.立体效应也很容易进行估算,通过引入适当的烷基取代基,使分离以不同构象存在的异构化合物在理论上成为可能.

化合物9可以三种构象9A、9B和9C存在.在构象体9A中,两个氧原子都有一电子对与C—O键处于反式共平面;而在构象体9B中,只有一个这样的氧原子;构象体9C中则没有.有人假定,当在同一构象中有两个顶端异构效应时,它们是加和性的.对于一个顶端异构效应,我们接受Descotes的数值1.4kcal/mol.并且只考虑电子效应,那么,9A和9B应该比9C稳定,能量差值分别为2.8和1.4kcal/mol.

然后对三种构象中的立体效应进行估算.在构象体9A中,两个氧处于直键.在构象体9C中,有两个亚甲基处于直键,而在构象体9B中,有一个氧和一个亚甲基处于直键.当一个亚甲基处于直键时,它相当于两个正丁烷的邻位交叉形式,每个估值为0.9kcal/mol.当一个氧处于直键时,它相当于两个正丙基醚($O-CH_2CH_2CH_3$)的邻位交叉形式,每个估值为0.4kcal/mol.使用这些数值,对于构象体9A,9B和9C的立体效应的估值分别为1.6,2.6和3.6kcal/mol.通过把稳定化的顶端异构效应和去稳定化的立体效应综合起来,构象体9A应该比构象体9B和9C稳定,能量差值分别为2.4和

4.8kcal/mol。于是，这一分析导致如下预测：这一螺化合物一定基本上只以构象 9A 存在。这一预测已为低温下的 ^{13}C NMR 实验所证实，实验清楚地表明，化合物 9 只以构象 9A 存在。

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

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

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

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

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

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

也考查过带有一个甲基的三环螺体系 (图 6)。这一体系可以给出四种异构体 23、24、26 和 27。异构体 23 和 24 来自于二羟基酮 22 的环化，而异构体 26 和 27 来自于异构的二羟基酮 25 的环化。在这一体系中，22 和 25 在酸性条件下不能相互转化。各个螺异构体都能以两种不同的构象存在。理论分析

相对稳定性用相对能量的术语来描述。

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

预测, 异构体 23 作为构象体 23A (0.5kcal/mol) 和 23B (0kcal/mol) 的混合物存在, 而异构体 24 以构象 24A (0kcal/mol) 存在 (图 6). 因而, 从二羟基酮 22 的环化反应中应该分离到大约 1:1 的 23 和 24 的混合物.

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

22 和 25 的混合物在酸性条件下的环化反应, 正像所预料的那样, 生成 23、24 和 26 的混合物. 此外, 在酸性条件下, 异构体 23 (或 24) 转化成一个大体 1:123 和 24 的混合物. 而异构体 26 在酸性条件下不建立平衡.

潜伏的四羟基酮 28 (图 7) 在理论上可以生成异构体 29 和 30, 但发现它只产生唯一的异构体 29. 29 的结构已为 X 射线分析所证明. 类似地, 二溴二羟基酮 31 可以生成异构体 32 或 33. 经过关环过程, 异构体 32 是所形成的产物, 而且它的结构也已被 X 射线确定. 最近报道的离子载体 A-23187 的全合成证实了这些结果, 它是一个聚醚抗菌剂, 具有 1,7-二氧杂螺十一烷的骨架, 其构象与 29 和 32 的构象相当.

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

说, 数值 1.4kcal/mol 应该认为仅仅是一个合理的最小值.

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

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

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

将更大.事实上,有关偶极矩的研究显示,二烷氧基缩醛以优势构象 D 存在.

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

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

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

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

有趣的是,椅式 39 和扭船式 40 各自都有两个顶端异构效应.

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

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

的影响.尽管如此,这些研究还是说明了顶端异构效应的重要性.

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

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

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

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

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

2.2 一硫代和二硫代缩醛的构象

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.3 1,3-噁嗪和1,3-二嗪的构象

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

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

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

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

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

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

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

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

2.4 缩醛基的形成和水解

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

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

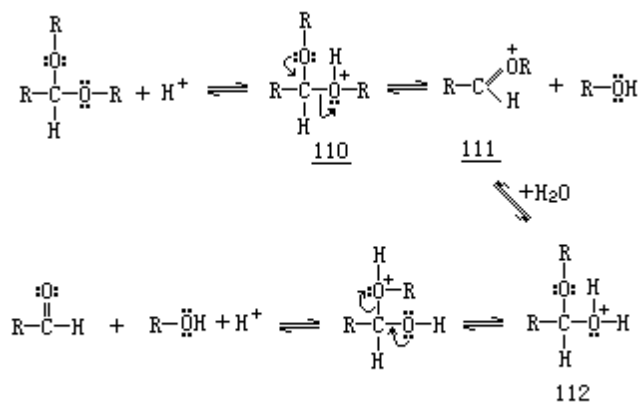


图 16

确定，一般是质子化缩醛 110 的 C—O⁺ 键的断裂，形成氧

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

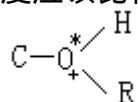
我们首先考察，当考虑立体电子效应时，将可能发生什么情况。二甲氧基甲烷的构象 D、A 和 C 分别有两个、一个和零个顶端异构效应（图 17），对这些构象的分析导致了下面的预测。构象体 A 中的 C—OR 键应该比正常的 C—O 醚键短，因为顶端异构效应使它具有部分的双键特征；而 C—^{*}OR 键应该比通常的长，这起因于另一个氧的电子给予。在构象体 D 中，两个 C—O 键都具有部分的双键特征，它们可能比正常的短。既然构象体 C 没有顶端异构效应，它的两个氧是等同的；C—O 键的长度应该是正常的，其数值介于构象体 A 的预测值之间。

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

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

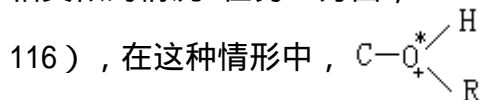
结果，通过 O^{*}R 氧的质子化，构象体 A 中（113）C—O^{*}R 键长增长的程

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



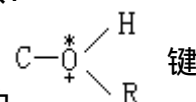
处于反式共平面, 而 114 的情况不同. 对于构象体 D, O^*R 氧的电
子对与 $\text{C}-\text{OR}$ 键处于反式共平面, 它的质子化 (115) 应该导致一种和 113
对上

相类似的情况. 在另一方面, O^*R 氧的质子化可以发生在另一个电子



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

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



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

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

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

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

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

明，它与从胺对酮基加成的结构相关性得出的计算结果具有惊人的相似性。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

电子控制下给出顺式缩醛 138，因为 138 中 B 环上的氧有一电子对与新形成的 C—O 键处于反式共平面。另一方面，对 140 的受立体电子控制的进攻，则不能直接形成其具有较稳定构象的反式缩醛 139。进攻（即 141）必须首先给出反式缩醛的构象体 142，其 B 环具有船式，以便 B 环的氧原子有一电子对与新形成的 C—O 键处于反式共平面。而后 142 经过一个构象变化，成为反式缩醛的较稳定的构象 139。很清楚，转化 140 → 141 → 142 → 139 比转化 140 → 138 需要较多的能量，这是一个和实验结果相符合的结论。

在较近期的一个研究中，使用双环硫醇半缩醛 75（图 13）获得了类似的结果。在动力学控制的条件下，75 环化生成顺式硫代缩醛 76；没有观察到反式异构体 77。这样，SH 基团对环状氧鎓离子的进攻也一定优先在立体电子控制下发生。

有些化合物中的缩醛基被固定为一种特定的构象，用这些化合物所得到的这些新近结果清楚地说明，立体电子因素对于缩醛的反应性的关系是重要的。因而，在缩醛构象不固定的化合物中，立体电子效应必定起着一种作用。据此，下面的结论似乎非常清楚，α-糖甙一定通过它们的基态构象水解，而 β-糖甙一定首先采取一个船式构象，以满足立体电子的要求。有趣的是，van Eikeren 在有关直键和平键双环异构体 125 和 126 相对水解速度的研究中，已经得到的结果表明，两个顶端异构体经不同的过渡态水解。另外，与平键顶端异构体的过渡态相比，直键顶端异构体的过渡态包含有较广泛的 C—O 键断裂，这完全与上面有关 α-和 β-糖甙的结论相符合，因为在顶端异构中心的 C—OR 键断裂的过程中，当分子为椅式而不是船式存在时，过渡态中的 C—OR 比较长，而且椅式又处于较低的能量水平。

已知，在溶菌酶寡糖络合物中，从 β-糖甙衍生的吡喃环扭曲了正常的椅式构象而成为半椅式构象。这一扭曲，提高了底物的基态能量，于是降低了键断裂的活化能。这样在溶菌酶催化的 β-糖甙的水解中，水解经过一个扭曲的底物而发生，这主要是由于立体电子的原因。

Chwang、Kresge 和 Wiseman 做了一个有趣的观察，发现尽管烯基醚的水合通常比类似烯的水合快 10^5-8 倍，但桥烯基醚 143 在桥头碳上的水合比 144 慢 10^2 倍。还发现，含硫类似物（143，O=S）仍然比 144 的反应性差。这些值得注意的结果可以用下面的事实来解释，氧（或硫）原子上的电子对没有处于合适的排列，以给出离域的氧鎓离子。氧电子对垂直于双键的体系，因而 143 的质子化一定产生一个高能量非离域的正离子，这个正离子进一步为氧原子的诱导效应去稳定化。于是，水合反应的总速率降低很大。

2.5 负氢向环状氧鎓离子的转移

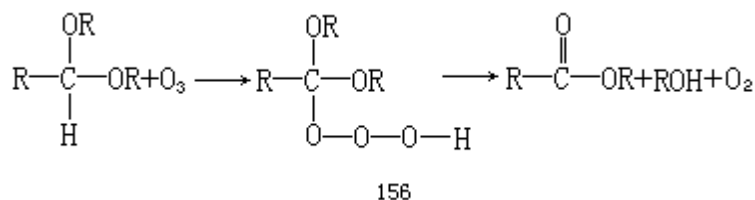
在与环状氧鎓离子的反应中，当羟基被另一个亲核试剂代替时，我们也应该预料到立体电子控制。最近的一个报告表明，负氢向环状氧鎓离子的转移是受立体电子控制的。三环螺缩酮 145 (图 19) 经过一个酸催化的氧化还原反应，立体专一地给出平键双环醛 147。类似地，螺缩酮 148 和 149 给出相应的平键双环酮 150。

借助于从醇基向环状氧鎓离子 (即 146) 的一个内部负氢转移，这些结果得到了解释。可容易看到，对 146，即 151 的进攻，可以在立体电子控制下发生，产生 147 和 150，它们以最稳定的构象 152 存在。另一方面，对 146，即 153 的进攻，必须首先给出 B 环为船式的构象体 154，以满足电子对取向的要求。而后，构象体 154 将给出相应于直键异构体的较稳定的构象 155。转化 153 → 154 → 155 比 151 → 152 需要较多的能量；于是，平键异构体 147 和 150 是这些转化的仅有产物。

这一解释表明，对于所观察到的立体专一性，负氢的内部转移并不是必要条件。用一个外部的氢化物试剂还原氧鎓离子，也应该只给出平键取向的双环醛。因此，在 pH=3—4，用氰基硼氢化钠还原三环螺缩酮 145，只产生平键双环醛醇 (147, $\text{CHO}=\text{CH}_2\text{OH}$)。ElieI 及其同事们先前已经提出，氧原子电子对的取向能影响氢化铝锂-三氯化铝对 2-烷氧基四氢吡喃的还原过程。

2.6 缩醛中 C—H 键的氧化

在 1971 年,发现臭氧以一种完全特定的方式与缩醛反应,生成相应的酯和醇.这一反应通过臭氧对缩醛 C—H 键的插入而进行,形成一个氢三氧化物中间体(156),这个中间体分解得到酯、醇和单线态氧几种产物.在低温下,氢三氧化物中间体 156 可被检测到.



在有关这一反应普遍性的一个研究过程中,发现不同缩醛的氧化速度相差很大,这导致了如下假设,即这一反应受立体电子因素的控制.该基本的假设是:为了使氧化反应进行,要求每个氧原子上各有一非键电子对与缩醛基的 C—H 键处于反式共平面.

有关一系列适当化学模型的反应性的一个研究证实了这一假设.缩醛基的构象体 A、C 和 F(图 1)在每个氧原子上都有一电子对与 C—H 键处于反式共平面,构象体 B 和 D 都只有一个氧带有合适取向的电子对,而构象体 E 没有.这样,构象体 B、D 和 E 应该是惰性的,而构象体 A、C 和 F 对臭氧则应该是活泼的.

发现构象刚性的 β -糖甙对臭氧的反应性是活泼的. β -糖甙的旋转异构体 E₁、E₂ 和 E₃(图 9)分别相应于缩醛基的构象体 A、B 和 C,因此至少其一应该是活泼的.化合物 157 和 158 是旋转异构体 E₁ 和 E₃ 的刚性模型化合物.这两个化合物都能与臭氧反应,这样,构象体 A 和 C 都是活泼的构象体.另一方面,不活泼的化合物 159 是旋转异构体 E₂ 的一个刚性模型,这样,正像所预料的,构象体 B 是不活泼的.

构象刚性的 α -糖甙对臭氧的反应是惰性的. α -糖甙的旋转异构体 A₁、A₂ 和 A₃ 分别对应于缩醛基的构象体 D、B' 和 E,因而正像所预料的,它们都是不活泼的.化合物 160 可以被认为是 α -糖甙的最稳定旋转异构体 A₁(构象体 D)的一个刚性模型,发现它是不活泼的.最后,作为构象体 F 刚性模型的 1,3-二氧杂环己烷 161 可平稳地被氧化.

这一分析得到下面事实的支持,即发现构象易变的 β -吡喃糖甙可与臭氧反应.当 α -和 β -吡喃糖甙不保持在一种刚性构象时,也观察到了类似的结果.

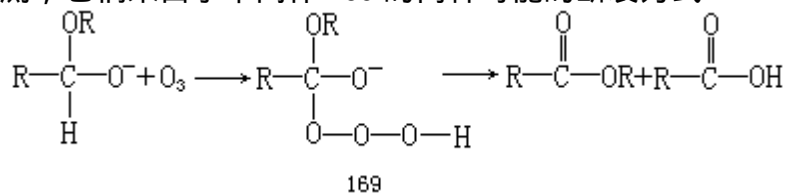
有趣的是,非环(二烷氧基)缩醛与臭氧的反应速度比环状缩醛如 1,3-二氧杂环己烷 161 慢得多.一般认为,非环缩醛氧化的慢速度是由于它们以构象 D(图 1)存在的事实,这个构象的反应性是不活泼的.这样,非环缩醛在与臭氧反应之前,首先经过一个从构象体 D 到构象体 A、C 或 F 的构象变化.大部分非环缩醛以不活泼的构象 D 的形式存在,这个事实使反应物的有效浓度降低了,因而氧化反应的速度受到了影响.另外,环状缩醛的构象体 F 可能处在一个较高的能量水平,于是它比非环缩醛能够采取的构象 A 或 C 活泼.

Taillefer 及其同事们进行环状和非环缩醛的一个有趣的动力学研究.他们发现,环状和非环缩醛的活化焓是非常低的(大约 5—7kcal/mol),

而活化熵却很高，而且为负值，这表明了一个高度有序的过渡态。他们也证明了两种不同类型的缩醛对臭氧的行为是不同的。对于非环状缩醛，他们观察到了一个等动力学关系。而且，发现等动力学温度低于实验温度范围，在此范围内，反应性受熵因素的控制。这些结果和对于环状缩醛所得到的结果形成对照，后者的等动力学温度高于工作温度，在这一温度范围内，反应性主要决定于焓因素。这些结果和上面的解释构成了相当有力的实验证据，证明在非环状缩醛的情况下，在氧化反应之前必须发生一个构象变化。

从上面的结果很清楚地看到，缩醛基的氧化过程受立体电子因素的控制。下一步是试图理解这些电子效应是怎样发挥作用、从而降低氧化反应能垒的。

得到的实验证据表明，在氧化这一步的过程中，缩醛基的中心碳变为带正电荷的。另外，已经测量到一个相当高的初级同位素效应 ($K^H/K^D=6.5$)。这些结果表明，反应机制是经过一个直接的负氢转移进行的，产生一个二烷氧基碳正离子和一个氢三氧负离子，它们结合为氢三氧化物中间体 (162 163 165) (图 20)，或者是经过臭氧以 1,3-方式对缩醛基 C—H 键的插入 (164 165)。如果情况是这样的话，则对于缩醛基的每个氧原子都要求各有一电子对与 C—H 键处于反式共平面，就变得很清楚了。反式共平面的电子对应该增加 C—H 键的电子密度，因而，这个键将更容易受到亲电试剂如臭氧的进攻。Lehn、Wipff 和 Bürgi 所进行的从头算起研究与这一结论相符合。如果有初生态的二烷氧基正碳离子 163 形成的话，则这个效应也将对这种正离子起稳定化的作用。这一解释与这样的事实相符，即带负电荷的半缩醛氧负离子 168 与臭氧的反应比二烷氧基缩醛的快。反应产物是相应的羧酸和酯的混合物，据推测，它们来自于中间体 169 的两种可能的断裂方式。



氢三氧化物中间体的形成也有可能是经过自由基机制发生的 (166 167 165)。这意味着，当相邻氧上有两个电子对与自由基处于反式共平面时，自由基会更稳定。文献中有证据表明，实际情况确实如此。Bernasconi 和 Descotes 已经观察到，顺式和反式 2,6-二甲氧基四氢吡喃在二苯甲酮存在下的光解反应倾向于夺取直键氢，顺式异构体 170 的光降解比反式异构体 171 快。Hay-day 和 Mckelvey 发现，在室温下，三线态的二苯甲酮从顺-2-甲氧基-6-甲基四氢吡喃 (172) 夺取直键氢，比它从反式异构体 173 夺取平键氢大约快 8 倍。既然两个化合物给出同样的产物分布，那么就可以得出形成了一个共同的自由基的结论。随后，通过利用 EPR 谱鉴定，从构象刚性的顺式和反式前体产生的 2-烷氧基四氢吡喃-2-自由基证实了这一结论。在室温下，使用两对构象刚性的顶端异构体-2-甲氧基-1,3-二氧杂环己烷和 2-甲基-1,3-二氧杂环己烷，也证明了叔丁氧基自由基对于夺取顶端异构碳的直键氢比夺取平键氢显示出较强的 (12 倍) 优势。

最近，在有关氢原子 (这些氢原子是在各种环状和非环状醚，缩醛和原甲酸酯上的) 被光引发的叔丁氧基自由基夺取的相对速度的一个研究中，Malatesta 和 Ingold 观察到一个显著的立体电子效应，当这些 C—H 键和具

有合适电子对取向的氧相邻时，它能高速度地从这些 C—H 键夺取氢。而当 C—H 键和带有不合适取向电子对的氧相邻时，夺取氢的反应则慢得多。使用取代的 1,3-二氧杂环己烷，Beckwith 和 Easton 观察到了类似的结果。通过自由基的夺取反应，缩醛向内酯的转化也已有报道，在夺取反应的键断裂中存在着立体电子控制。Remy、Cottier 和 Descotes 已报道了 和 异构体 174 和 175 的光解。使用 α -顶端异构体 174，反应在 40 小时内完成，产生螺化合物 176。使用 β -顶端异构体 175，反应很慢，没有导致某一特定产物的形成。

用各种试剂如 N-溴代琥珀酰亚胺，三乙基氧鎓盐或三苯甲基四氟硼酸酯，把缩醛基氧化成酯也已有报道。但还没有证实这些反应是否受立体电子控制。Angyal 及其同事们用三氧化铬在乙酸中氧化碳水化合物得到的缩醛，他们在研究过程中进行了一个有趣的观察。他们发现， α 和 β -糖甙与这一试剂进行不同的反应。使用 α -糖甙，顶端异构的氢首先被氧化，所得到的产物是酮酯(177-178)，而使用 β -糖甙，甲基被缓慢地氧化成甲酸酯(179-180)。在这两个反应中，立体电子效应一定又起了作用。

第三章 酯基与相关的基团

3.1 立体电子效应和酯基

这一章将叙述在酯的形成和水解过程中，立体电子效应对四面体中间体的断裂的控制。立体电子效应对酯基本身的结构也起作用，所以我们首先对酯基进行讨论。

已经提出酯基中存在两种类型的电子效应：初级电子效应和次级电子效应。这两种类型的电子效应的作用和相对重要性，通过分析这两种效应与 Z 式和 E 式的几何形状及相对稳定性的关系，是可以理解的。

众所周知，酯具有平面结构，Z 式较 E 式稳定得多（约 3kcal/mol）。在小环内酯中，当然只观察到 E 式，但只要内酯环的大小允许 Z 式的存在，就再也观察不到 E 式的存在。甚至在甲酸叔丁酯中，Z 式中羰基氧原子和叔丁基之间必定存在着强的立体排斥作用，Z 式仍然占有优势（~90%）。

初级电子效应起因于醚氧和酯羰基之间的电子对离域作用，如共振结构 1、2 和 3 所示。共振结构 1 和 2 表明了电子对在羰基碳和氧之间的离域（1★2），共振结构 2 和 3 表明了醚氧有一对电子离域到同一中心碳上（2★3）。因而初级电子效应可以看作是两个 n- π^* 相互作用的结果。所涉及到的三个原子都可认为是 sp² 杂化的，在此基础上，三维图象 4 和 5 分别对应于酯基的 Z 式和 E 式。

酯基中的次级电子效应和前面讨论过的缩醛的顶端异构效应基本上相似，涉及到一个 n- π^* 相互作用。唯一的区别在于，酯中的中心碳是三角形的（sp² 杂化的），而缩醛中是四面体型的（sp³ 杂化的）。

在 Z (4) 酯和 E (5) 酯中，羰基氧都有一电子对与 C—OR 键处于反式共平面，因而应该存在一个 n- π^* 相互作用，因为这一电子对轨道可以与 C—OR 键的反键轨道（ π^* ）重叠。换句话说，这个次级电子效应（或顶端异构效应）应该使羰基具有三键的特征（ $\ddot{O}=\text{C}-\ddot{O}R \longleftrightarrow \overset{+}{O}=\text{C}:\ddot{O}R$ ）。在 Z 式 (4) 中，

可能存在另一个次级电子效应，因为在这种形式中，醚氧有一电子对与羰基的 C—O 键处于反式共平面。因而，这一电子对轨道能够与羰基键的反键轨道（ π^* ）重叠。这样在 Z 酯中，除了初级电子效应外，还有两个次级电子效应，这可用三维图象 6 和二维图象 7 来说明。而在 E 酯中，除了初级电子效应外，只有一个次级电子效应，如图象 8 和 9 所示。

在 Z 式酯中，多出的一个稳定化的次级电子效应，可能比在缩醛中所观察到的（1.4kcal/mol）大，因为酯中的羰基键的极化程度较缩醛的 C—OR 键高，从而羰基键的反键轨道应该具有较低的能量，也就允许更大的重叠。由此认为，Z 式酯比 E 式酯的较大稳定性（约 3kcal/mol）主要起因于这个次级电子效应。

这样初级电子效应（n- π^* 相互作用）形成了酯基的共轭体系，而次级电子效应（n- π^* 相互作用）是非键电子对与酯基的 C—O 键处于反式共平面的结果。很清楚，初级电子效应在能量上比次级电子效应来得重要，用初级和次级电子效应这样的术语来叙述也是合理的，因为这两种效应起源于同一个

化学原理，即电子对在空间中的取向引起电子离域化作用。

除了 E 式和 Z 式的相对稳定性以外，没有其它直接的实验证据来证明次级电子效应在酯基中的重要性。然而，通过考虑这些电子效应，可以解释不同形式的二烷氧基碳正离子的相对稳定性。因为二烷氧基碳正离子是酯烷基化的衍生物，所得结果可用作支持次级电子效应在酯中重要性的证据。从 X 射线的证据得知，二烷氧基碳正离子和酯一样具有平面结构，理论上可以三种不同的形式存在，ZZ (10)、EZ (11) 和 EE (12)，这些结果还得到了理论计算的支持。10 的两个氧各有一非键电子对与一个极性 C—O 键处于反式共平面，11 只有一个，而 12 则没有。这样，10、11 和 12 分别有 2、1、0 个次级电子效应，在此基础上，它们的相对稳定性也应该按着这样的次序排列。而在 ZZ 式 (10) 中，两个 R 基团存在着很强的立体排斥作用；这样，除非两个 R 都是某环上的一部分，否则这种形式一定要排除。因此，EZ 式 (11) 必定代表着二烷基碳正离子的最稳定形式。

Ramsey 和 Toft 通过核磁共振谱提供的第一个证据表明，由乙酸甲酯衍生的二甲氧基碳正离子只以 EZ (11) 式存在。后来发现，在 $-30 \sim -80^\circ\text{C}$ ，EZ 式占有优势；而在 $0 \sim -38^\circ\text{C}$ ，EZ 和 EE 两种形式都存在，EE 式 (12) 的相对百分数取决于取代基的性质。当 $R_1 = \text{H}$ 、 $R_2 = \text{烷基}$ 时，EZ 式成为唯一的形式。质子化的酯和酸也主要以 EZ 式存在。

最近，已经得到了进一步的证据说明次级电子效应的重要性，这些证据来自于对碘化物与内酯盐的 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应的研究。发现碘离子迅速与内酯盐如 13 反应，给出碘代酯 14、内酯 15 及碘代烷的混合物。例如，当 13 中 $R = \text{CH}_3$ 时，得到了碘代酯 14 ($R = \text{CH}_3$) (70%) 和 γ -戊酸内酯 15 (30%) 的混合物。

这些实验结果清楚地表明，碘代酯的形成 (过程 A) 可以有效地与内酯和碘代烷的形成 (过程 B) 相竞争，这是一个意外的结果。在过程 B 中，形成了两个分子，环没有打开；而在过程 A 中，只形成了一个分子，环却被打开了。在此基础上，过程 A 比过程 B 应该需要较多的能量。另外，在内酯盐中有一个甲氧基，碘在一级甲基上的取代应该比在环的二级亚甲基上的取代来得容易。这个因素也有利于内酯的形成，然而主要观察到了碘代酯。因而，很清楚，一定有一种只在过程 A 中起作用的新因素，降低了其过渡态的能量，以致过程 A 能够与过程 B 相竞争。

假设这些内酯盐以 EZ 式 (11) 存在，产生 14 和 15 的两个过渡态可以分别用 16 和 17 来说明。在 17 中，被断裂的键与非极性的 C_1-C_2 键处于反式共平面；而在 16 中，被断裂的键与极性 C_1-O 处于反式共平面。换句话说，在 16 中， C_5-O_5 键的电子对轨道可以通过与极性 C_1-O_1 键的反键轨道 (σ^*) 相互作用而发生离域；在 17 中， $\text{R}-\text{O}_1$ 键的电子对轨道不能离域到一个极性 $\text{C}-\text{O}$ 键的反键轨道上去。这样，前一过程在电子上应该比后一过程有利，据此，对实验结果的解释就变得清楚了。因此，这些结果可以认为是对酯基中次级电子效应重要性的进一步支持。

既然已经详细地说明了酯基中的电子效应，我们就可以应用水解反应的立体电子控制理论，来考察从酯得来的四面体中间体的形成和断裂，这一理论是在 1972 年提出来的。根据这一理论，为了有利于反应，对酯基的亲核进

攻必须垂直于(大约 109°), 根据文献共轭体系所在的平面, 并生成四面体中间体, 其中两个氧原子各有一孤电子对与新生成的键处于反式共平面. 遵循这条规则, 一个 Z 式酯(4)与一个亲核试剂 Y 反应必定给出中间体 18(图 1); 而 E 式酯(5)一定给出中间体 19. 对过程 4-18 的考察表明, Z 式酯的构象转移到四面体中间体中, 由于在 4 中, C—R 键和 O—R 键是处于反式共平面的, 所以在 18 中还仍然处于反式共平面. 与此类似, 在过程 5-19 中, 在 E 式酯中处于顺式的两个 R 基团在中间体 19 中将采取邻位交叉取向. 同时, 4-18 和 5-19 的转变都遵从最小移动原理.

根据微观可逆性原理, 其逆过程一定经过同样的途径. 事实上, 立体电子理论是首先通过考察四面体中间体的断裂这一过程才建立起来的. 很明确, 四面体中间体的构象一定要转移到反应产物中去, 只有当四面体中间体的两个氧原子各有一电子对与离去基团处于反式共平面时, C—Y 键才能在立体电子的控制下发生断裂.

中间体 18 和 19 代表着四面体中间体的三种可能的邻位交叉构象体中的两种. 因而, 分析第三种邻位交叉构象体 20 是恰当的. 在立体电子控制下, 中间体 20 不能发生断裂, 因为 OR 氧没有处于合适取向的电子对来排斥离去基团, 20 中离去基团的离去只可能在一电子对(来自于 O^-)的帮助下发生, 但由此却产生了一个非共轭的“酯”21(无初级电子离域作用), 它相应于 E 式和 Z 式酯在热异构化过程中产生的高能中间体. 因为这种转化的能垒至少是 15kcal/mol , 所以, 21 和 4(或 5)之间的能量差一定具有这个数量级. 据此, 断裂过程 20-21 的能量显然比断裂过程 18-4 或 19-5 的高得多.

中间体 18 给出酯的最稳定形式(Z), 而 19 给出最不稳定的形式(E). 随之产生的一个有趣的问题是, 是否 Z 酯形成(18-4)的能垒也比 E 酯形成(19-5)的能垒低呢? 分析一下次级电子效应就能够获得答案.

值得注意的是, 在两个过程中, 四面体中间体的电子效应都完全传递到酯基中去了. 在中间体 18 中, 除了与离去基团处于反式共平面的两个电子对外, 每个氧都有一电子对与 C—O 键处于反式共平面. 这样, 18 就有四个次级电子效应($n \rightarrow \pi^*$). 然而, 在 18 断裂生成 Z 式酯(4)的过程中, 有两个次级电子效应变成了初级电子效应($n \rightarrow \pi^*$ 相互作用形成 π 体系), 而另外两个次级电子效应仍然保留着($n \rightarrow \pi^*$). 在中间体 19 中, 除了与离去基团处于反式共平面的两个电子对外, 带有负电荷的氧也有一个电子对与 C—OR 基团处于反式共平面. 这样, 19 有三个次级电子效应, 它断裂生成 5 时, 其中的两个次级电子效应($n \rightarrow \pi^*$)变成了初级电子效应($n \rightarrow \pi^*$), 而第三个次级电子效应保留着($n \rightarrow \pi^*$).

在每一种断裂中, 除了有两个次级电子效应($n \rightarrow \pi^*$)转变为初级电子效应外($n \rightarrow \pi^*$), 没有任何电子效应的得失, 据此, 能垒应该是相似的. 然而, 因为中间体 18 与 19 相比, 有一个额外的次级电子效应, 所以 18 的基态能量应该比 19 的低. 于是, 在四面体中间体中是以 18、19 和 20 构象体的混合物存在的, 并通过旋转迅速达成平衡, 这对 Z 式酯(4)的形成是有利的. 结果, 在这些条件下, 不但构象体 20, 就连构象体 19, 都不能与产生 Z 式酯(4)

在 20 中, Y 基团离去的能垒也一定比相应的半缩醛(20, $OR=R$, $Y=OR$)高, 因为 20 中, OR 基团的氧的诱导效应使中心碳产生了部分正电荷.

的构象体 18 相竞争.如果确实如此的话,就可以说中间体的断裂是在初级和次级立体电子控制下发生的.

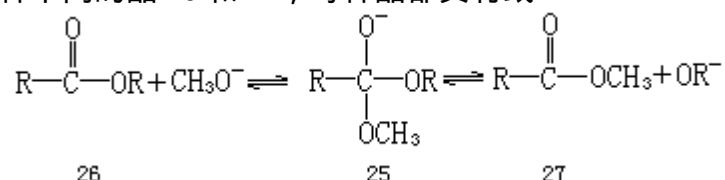
也有一些情况,不必发生构象变化就能产生相互竞争的两种可能断裂.在一个四面体中间体中,当离去基团 Y 是另一个—OR 基时,这种情况也是可能的.例如,我们可以考虑三个四面体中间体 22、23 和 24.

在中间体 22 中, O_2 的 R 基团是这样取向的,以致 C— O_3 键断裂的结果将产生 Z 式酯.另一方面,因为 O_3 的 R 基团和 C— O_2 键处于反式共平面,所以 C— O_2 键的断裂不能发生.因而可以预测,22 将通过 C— O_3 R 键的断裂给出一个 Z 式酯.在中间体 23 中, O_3 的 R 基团处于这样的方向,可通过 C— O_2 键的断裂给出一个 E 式酯.因为 R— O_2 键与 C— O_3 键处于反式共平面, C— O_3 键的断裂不能发生.这样,23 应该通过 O_2 R 基团的离去给出一个 E 式酯.

最后一个例子,即中间体 24 是比较有意思的,因为它可以给出 Z 式酯,或者给出 E 式酯.事实上,C— O_3 键的断裂能够产生 Z 式酯,而 C— O_2 键的断裂将产生 E 式酯.既然在同一构象体中两种断裂是可能的,前面所用的论据,即不同构象体的相对稳定性,就不能用来对这种情况进行预测了.然而,仍然可以预测在 24 中 C— O_3 键的断裂比 C— O_2 键的断裂有利,因为前者导致一个具有两个次级电子效应的产物(Z 酯),而后者导致一个只具有一个次级电子效应的产物(E 酯).结果,多出的次级电子效应($n-\pi^*$)降低了 Z 酯产物的基态能量,它也必定对降低形成 Z 式酯的相应过渡态的能量起作用.

在前面有关缩醛的一章里,我们已经将顶端异构效应(或次级电子效应)作为 $n-\pi^*$ 相互作用以及它们对 OR 基团离去能力的影响进行了讨论,把这个原理应用于中间体 22、23 和 24,得出了下面的结果.在中间体 22 中, O_3 给出一个次级电子效应(与 C— O_1), O_2 给出两个(一个与 C— O_1 ,一个与 C— O_3)次级电子效应.结果,C— O_3 键有一个部分双键特征,而 C— O_2 键有两个部分双键特征;这样, O_3 R 是一个比 O_2 R 好的离去基团.因此,这是另一个对中间体 22 中 O_3 R 优先离去的有力证据.在中间体 23 中, O_2 和 O_3 各有一个次级电子效应, O_3 R 和 O_2 R 基团一定具有相近的离去能力.在中间体 24 中, O_3 有一个次级电子效应, O_2 有两个.这样, O_3 R 基团是一个较好的离去基团,它的离去应该比 O_2 R 的离去容易.这个因素也有利于解释从中间体 24 生成 Z 式酯优先于 E 式酯.

在更普遍的基础上,一个具有两种不同烷氧基的半原酸酯中间体如 25,可以产生两种不同的酯 26 和 27,每种酯都具有或 Z



式或 E 式的构象.从理论上讲,中间体 25 可以采取图 2 中所描述的九种不同的邻位交叉构象,对每种构象受立体电子控制的断裂的预测结果列于表 1.构象体 A (或 F) 与中间体 22 的构象相同.类似地,构象体 E (或 G) 相应于 23,构象体 B (或 I) 相应于 24.构象体 D 不能断裂;因而预测,它断裂的

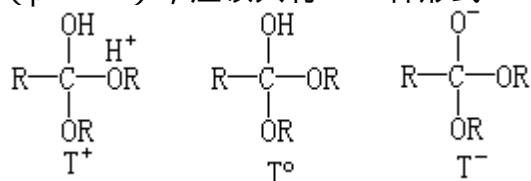
能垒一定比其它情况下的高. 构象体 A, B 和 C 代表着甲氧负离子对 Z 式酯进攻而产生的三种可能的构象体. 与此类似, 构象体 G, H 和 I 是甲氧负离子与 E 酯反应所形成的三种可能的构象体.

对四面体中间体断裂过程中的初级电子效应 ($n-p^*$ 相互作用) 和次级电子效应 ($n-p^*$ 相互作用) 之间的相互关系, 我们已经作了详细的解释, 在试图解释那些能够有力地支持立体电子原理在水解反应中具有重要性的实验之前, 我们必须考虑四面体中间体的断裂能垒和构象变化能垒的相互关系. 事实上在某些情况下, 四面体中间体断裂之前可能发生构象变化. 因为中间体断裂的能垒随离子状态而变化, 而离子状态又是 pH 的函数, 所以必须考虑四面体中间体的各种离子状态.

表 1 图 2 中四面体中间体 25 的九种构象体的断裂预测

酯 26		构象体		酯 27
Z		A		
Z		B		E
Z		C		Z
		D		
		E		E
		F		Z
E		G		
E		H		E
E		I		Z

半原酸酯中间体有一个弱酸性的氢 (来自于 O—H 基团), 并且在氧原子上, 它们还有电子对可以在酸性介质中质子化. 根据介质的酸度或碱度, 它可以三种不同的离子形式 T^+ 、 T^0 和 T^- 存在. 因为半原酸酯的 pK_a 大约为 10, 所以, 在酸性介质中, 它以 T^+ 和 T^0 的形式存在; 在中性介质中, 基本上以 T^0 的形式存在; 在弱碱性介质中 ($pH \approx 8-10$), 以 T^0 和 T^- 的形式存在; 而在较强的碱性介质中 ($pH > 11$), 应该只有 T^- 一种形式.



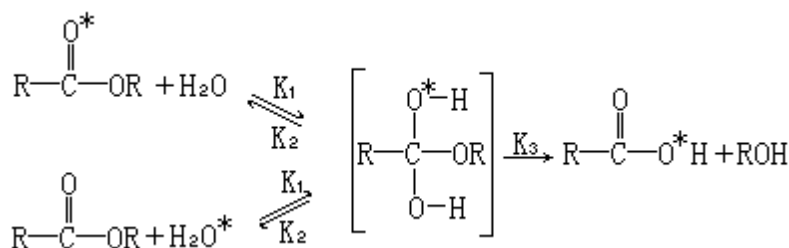
某一给定中间体构象变化的能垒应该不太受离子状态的影响, 但其断裂的能垒应该受到较大的影响; T^+ 和 T^- 两种形式的断裂能垒应该较低, 而中性形式 T^0 的较高. 这与 Guthrie 的自由能数值符合. Guthrie 计算了在甲酸甲酯和乙酸甲酯的酸催化的、无催化的和碱催化的水解过程中, 半原酸酯形成和断裂的自由能.

最近, Capon 和他的合作者们已经证实, 中性四面体中间体可以在溶液中存在. 因而 T^0 形式断裂的能垒较分子转动的能垒高得多. 他们已经观察到, 在 -30°C 丙酮和水的混合物中, 二甲氧基丙酰氧基甲烷 (28) 生成了乙

3.2 酯基中同时发生的羰基—氧交换和水解过程

通过使用 ^{18}O 标记, 证明了在酯的水解过程中, 羰基 - 氧交换和水解是共存的. 氧交换已用作在酯水解中形成四面体中间体的实验证据. Bender 和 Heck 也曾经得到证据表明, 进行羰基-氧交换的必要中间体位于酯水解的反应途径上; 因而, 两个过程的发生必定经过同一个四面体中间体.

已经研究过的大多数底物, 都表明同时有氧交换发生, 但也有一些例外. 已经假定没有检测到氧交换的那些反应仍然是与一般的机制符合的; 这些情况下不发生氧交换, 是因为 K_3/K_2 之比大于 100. 虽然在某些场合下这种解释是确有依据的, 但根据立体电子理论, 可以得到一个更完美的解释.



把立体电子控制原理应用到酯的碱性水解反应中, 就会导致下面的预测: Z 式酯可以发生羰基 - 氧交换, 而 E 式酯不行.

在立体电子控制下, ^{18}O 标记的 Z 酯 (34^*) (图 3) 与氢氧负离子反应, 应该给出四面体中间体 35. 四面体中间体 35 中的质子转移被认为是一个很快的过程, 在中间体断裂之前就可以发生; 因而可以把一个 O—H 键当作一个电子对来考虑.

如果羟基的氢由一个电子对来代替, 就很容易看出 35 中有一个对称面. 考察 35 中所有电子对的取向, 表明这个中间体可按着三种可能方向分解, 生成起始标记的酯 34^* , 或者水解反应的产物, 或者未标记的酯 34 (经适当的质子转移之后). 因而, 发生 Z 式酯的水解总应该伴有与溶剂的羰基-氧交换. 交换的程度决定于 K_3 和 K_2 的相对数值. 这与文献 [31—34] 中对于 Z 式酯所描述的实验结果符合. 应该指出, Z 式酯发生羰基-氧交换的事实是有根据的, 但不能作为对立体电子理论的证明.

^{18}O 标记的 E 酯 (36^*) (图 4) 与氢氧负离子反应, 应该给出四面体中间体 37, 该中间体所具有的电子对取向能按两个方向分解, 或者生成起始标记的酯 36^* , 或生成水解产物. 事实上, 即使在适当的质子转移之后, 也不可能使 37 中处于平键的羟基 ($-\text{O}^*-\text{H}$) 离去, 因为环氧没有处于合适取向的电子对. 通过 37 到一个新构象体 38 的构象变化, 是形成未标记 E 酯的唯一方式. 如果 37—38 构象变化的能垒太高, 那么这个过程不能与 37 的分解相竞争, 于是 E 酯的碱性水解就不该伴有羰基-氧交换发生.

构象变化 37—38 与分解相竞争也确实是不可能的, 但羰基-氧交换仍然不发生. 这是因为 K_3 比 K_2 大得多. 解释 K_3 总是比 K_2 大的唯一科学依据是在次级电子效应的基础上提出来的. 事实上, 由于 K_3 对应于 Z 式羧酸 (相当于 Z 酯) 的形成, K_2 对应于 E 酯的形成; 而正像前面所讨论的那样, 由次级电子效应可以预测, E 酯的形成一定比 Z 酯的形成需要较多的能量. 这样, 即使在构象变化允许的情况下, E 酯也不应该发生羰基-氧交换. 与这一预测相符合, -

丁酸内酯 (39)、D-葡萄糖酸内酯 (40) 和异色满-3-酮 (41) 在碱性水解过程中都不发生羰基-氧交换。

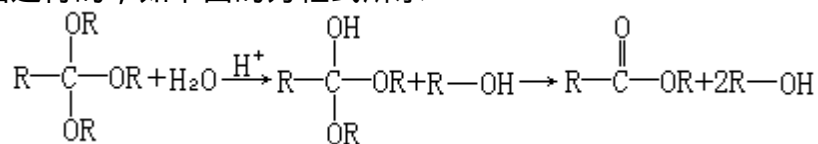
由于立体电子的控制, 预测氢氧负离子对构象刚性的内酯的进攻方向是可能的。例如, 我们可以考虑氢氧负离子对双环内酯 42 的两种可能的进攻方式(和)。在这两种情况下, 在相应的原酸中, 内酯基的两个氧都必须各有一电子对与新形成的 C-OH 键处于反式共平面。在此基础上, 进攻导致椅式 43, 而 进攻必定给出不太稳定的船式 44。很清楚, 导致 43 和 44 的两个过渡态之间的能量差一定大于 3kcal/mol ; 又因为这两种进攻方式是相互竞争的, 所以, 氢氧负离子在 42 面的反应(直键进攻)一定是有利的过程。这样, 立体电子控制不仅解释了内酯水解过程中无羰基-氧交换, 而且还预测了内酯基的哪个面与氢氧负离子反应。从而, 可以对反应机制有更精确的认识。

还没有直接的实验证据可以表明, 构象刚性的内酯的某一个面比另一个面更容易受亲核试剂的进攻。然而, 通过对内酯的甲基和乙基鎓盐 45 和 46 与烷氧负离子的反应性的研究, 已经得到了严格的证据。确实, 45 与四氘代甲醇 (D_3COD)、乙醇和 2-氯乙醇反应, 能分别专一地生成双环原酸酯 47、48 和 49。与此类似, 内酯的乙基鎓盐 46 与甲醇反应, 即生成了唯一的双环原酸酯 50; 这又一次表明, 烷氧负离子对内酯鎓盐进行专一的 进攻(直键)。

再回到内酯, 比较一下内酯异构体如 51 和 52 的相对水解速度是有趣的, 它们是由降冰片烷酮经过 Baeyer-Villiger 氧化得到的。受氢氧负离子的进攻, 应该分别得到原酸 53 和 54。原酸 54 的直键 OH 与桥的亚甲基之间有两个 1,3-直键立体相互作用。而在原酸 53 中不存在这种作用, 因此 53 的形成比 54 的形成应该需要较少的能量。的确, 在用氢氧化钠分解 51 和 52 的混合物时, 发现内酯 51 的水解速度快得多。这种水解速度的差异已被用来分离内酯异构体的混合物。

3.3 环状原酸酯的水解

在温和的酸性条件下，由原酸酯水解生成酯，是通过形成四面体中间体半原酸酯进行的，如下面的方程式所示。



在环状原酸酯如 55 中 (图 5)，当两个烷氧基不同时，就有可能形成三种不同的半原酸酯 (56、57 和 58)，它们又可生成三种不同的酯：两个羟基酯 59 和 60 及一个内酯 61。这样，就有可能产生某种特定的半原酸酯，后者能导致这三种酯产物之一的优先形成。因而，原酸酯温和的酸水解是检验半原酸酯四面体中间体的形成和断裂过程中的立体电子控制原理的一个有力的方法。

首先考察两个烷氧基相同的环状原酸酯 55。这种原酸酯在理论上，有九种可能的邻位交叉构象体，如图 6 所示。然后要根据立体电子控制原理分析一下每一个构象体。

水解反应应该通过能量上最有利的构象体进行，这些构象体在适当的质子化之后，在初级和次级电子效应的帮助下，能够使一个烷氧基离去。在构象体 B 和 D 中，两个 R 基团之间有较强的立体相互作用；它们在平衡体系中的数量很小，按照类似的理由，也可以把构象体 G、H 和 I 排除掉；因为直键烷氧基的 R 基团与环的两个亚甲基 (C₃ 和 C₅) 有较强的立体相互作用。剩下的四个构象体 A、C、E 和 F 没有强的立体相互作用，它们的断裂可以首先通过考虑初级立体电子效应 (即每个氧上都有一电子对与离去基团处于反式共平面) 来分析。

根据初级立体电子效应，构象体 A 和 E 可以通过直键烷氧基的离去而分解。构象体 F 可以通过环的 C—O 键断裂而分解，但构象体 C 不能发生分解 (无初级电子效应)。因而构象体 C 一定是不活泼的，通过对三环原酸酯 62 反应性的研究，在实验上证实了这一预测，X 射线分析表明，62 是构象体 C 的一种完美的刚性模型。事实上，在通常用来水解其它环状原酸酯的弱酸性条件下，化合物 62 是十分稳定的。这样，构象体 C 是一个很不活泼的构象体，它必须被排除掉。

现在，我们再通过考虑次级电子效应，来分析剩下的三个构象体 A、E 和 F 的反应性。在构象体 A 的直键 OR 基团的断裂过程中，环氧和平键氧都有一电子对与离去基团处于反式共平面 (给出一个初级电子效应：n- * n- *)。平键氧还有一电子对与环上的 C—O 键处于反式共平面，因而，有一个次级电子效应 (n- *) 来帮助这一断裂，生成 EZ 式的内酯盐离子 63。与此相比较，构象体 E 只在初级立体电子效应 (n- * n- *) 的帮助下，使直键烷氧基离去，给出 EE 式的内酯盐离子 64。构象体 F 可以在初级立体电子效应和一个次级电子效应的帮助下，经历环上 C—O 键的断裂，产生 EZ 式二烷氧基碳正离子 65。这样，根据次级电子效应，A 和 F 的断裂比构象体 E 的断裂有利。最后，构象体 F 的断裂和构象体 A 的断裂相比，前者一定是一个能量较高的过程，因为在反应 A → 63 中，有两个分子 (63 和醇) 形成，环也没有打

开,而在反应 F 65 中,环发生断裂,只生成了一个分子.这样,在后一个过程中,其内逆转(65 F)可能是重要的.根据以上的分析预测,一个环状原酸酯只应该通过构象体 A 发生水解.

下一步的任务是对内酯鎗离子 63 的水合及所产生的半原酸酯的断裂进行分析.水对内酯鎗离子的进攻由于受立体电子控制,一定发生在 面上,产生四面体构象体 66 (图 7).正像前面对内酯所进行的讨论,水对 63 的 面进攻将产生具有船式构象的中间体,因而不用考虑这一过程.

在温和的酸性条件下,四面体中间体以 T° 和 T^{+} 形式存在,在其分解之前可以发生构象变化.这样在四氢吡喃环不易发生椅式转换的体系中,63 首先水合生成 66;然后 66 产生一个混合物,其中旋转异构体 66、67 和 68 处于平衡.在四氢吡喃环容易发生椅式转换的情况下,应该存在一个含有六种可能构象体 66—71 的平衡混合物.71 的相对数量可以忽略,因为这个构象体的 R 基团与环之间存在着强的立体相互作用.还应该指出,由于质子交换是一个快速过程,在这六种构象体中,OH 上氢的准确取向可不予以考虑.

通过考虑初级和次级电子效应,对这六种构象体断裂的预测结果如下.构象体 67 不能发生分解(没有初级立体电子效应);因而它的反应性不活泼,必须把它排除掉.构象体 66 可以产生一个具有 Z 式构象的羟基酯,而构象体 68 应该可以产生一个具有 E 式构象的羟基酯.有趣的是,66—68 在初级立体电子控制下不能形成内酯.这样在四氢吡喃环具有刚性构象的情况下,水解反应一定优先通过构象体 66 发生,只产生具有 Z 式构象的羟基酯产物.

中间体 69 可以产生一个 Z 酯(羟基酯),或者产生一个 E 酯(内酯).中间体 70 只能产生一个 E 酯(内酯),而中间体 71 可以产生两个 E 酯,即具有 E 构象的羟基酯和内酯.这样,初级立体电子效应允许中间体 69—71 的断裂,或者产生羟基酯,或者产生内酯.然而,69 断裂生成 Z 式羟基酯是有利的,它多出一个次级电子效应.在此基础上可以预测,使用构象易变的环状原酸酯,应该只观察到羟基酯这种水解产物.但另一方面,也应该指出,由于开环的可逆性,羟基酯的形成与内酯和醇的形成相比并不有利.如果这个因素和一个次级电子效应具有同样的重要性,内酯的形成就可以与羟基酯的形成相竞争.根据上面的分析,使用构象易变的环状原酸酯,应该得到羟基酯和内酯的混合物.

已报道的第一个结果表明,五个环状原酸酯 72—76 ($R=C_2H_5$) 在温和的酸性条件下进行水解,给出相应的羟基酯是反应的唯一产物.后来, Capon 和 Grieve 发现,原酸酯 73 ($R=CH_3$ 或 C_2H_5) 水解生成羟基酯(70%) 和内酯(30%) 的混合物.接着又重复了原酸酯 72—76 的水解实验.证实原酸酯 73 确实生成了羟基酯和内酯的混合物,比例大约为 7 : 3.使用原酸酯 72 得到了类似的结果,但其它三个原酸酯 74—76 仅给出羟基酯,这也证实了以前所报道的.

化合物 74 和 75 不易发生椅式的转换,因为 74 和 75 的甲基和异丙基将变成直立键,并与直键烷氧基产生强的 1,3-二直键相互作用.在相应的半原酸酯中间体中,一种类似的情况也将出现;因而,化合物 74 和 75 可以按照相当于构象刚性的双环原酸酯 76 来考虑.因此,使用化合物 74、75 和 76 所得到的结果证实了上面的结论,即构象刚性的原酸酯应该只生成羟基酯产物.

从化合物 72 和 73 得到的结果表明,在构象易变的原酸酯的水解中,羟基酯仍然是主要产物,但也形成一定量的内酯.这样就可以得到结论:每当四面体中间体以构象体 66—71 的混合物存在时,E 酯的形成(来自 69、70 或 71)就能够在某些程度上与 Z 酯的形成(来自 66 或 69)相竞争(由于熵因素).

双环原酸酯 71 - 80 带有不同的两个烷氧基团,通过对它们酸性水解的研究,得到了有关这一过程的更为精确的信息.每个原酸酯都通过直键烷氧基的离去,产生单独的一个羟基酸酯.这样,71、78 和 79 生成同一个羟基酸甲酯 81,而原酸酯 80 给出羟基酸乙酯 82.我们已经描述过它的逆过程,即在碱性条件下,烷氧负离子对相应双环内酯鎓盐的加成.它们表现出相同的专一性.

这些结果说明,构象体 F 肯定没有参与水解反应的过程.例如,如果用立体电子原理对构象体 F,即原酸酯 78 的构象体 83 进行考察,它一定产生两个羟基酸酯 81 和 82 的混合物.事实上,构象体 83 必定首先产生开链的二烷氧基碳正离子 84,84 经水合之后即给出非环的四面体中间体 85 和 86.由于在 85 和 86 中允许分子内的转动,然后给出一系列不同的构象体,这些构象体应该碎裂给出羟基酯 81 和 82 的混合物.

在研究顺式和反式双环原酸酯 87 和 88 的温和酸水解的过程中,观察到一个有趣的实验结果.在动力学控制的条件下,顺式原酸酯 87 生成了二羟基酸甲酯 89,而在同样的实验条件下,反式原酸酯 88 却直接产生了羟基-内酯 90.这些结果可根据立体电子控制原理来解释.

顺式双环原酸酯 87 可以两种不同的构象 91 和 92 存在.构象 92 对应于不活泼的三环原酸酯 62 的构象,即构象体 C,因而它可以排除掉.在立体电子控制下,构象体 91 可以发生直立 C—O 键的断裂,生成内酯鎓离子 93,93 经水合之后给出半原酸酯 94.在 94 中,椅式的转换是不利的,这是因为转换将使羟基烷基侧链采取直键的取向,因而可以预测,94 将趋于生成二羟基酸甲酯 89.

反式双环原酸酯 88 一定以构象 95 存在,初级立体电子效应只允许甲氧基的离去,产生双环内酯鎓离子 96,又经水合(97)和断裂之后,即只给出单一的羟基-内酯 90.97 → 90 的过程不能在立体电子控制下发生,因而它的能垒一定比在其它情况下的高.Kaloustian 和 Khouri 已经证明,双环盐 96 和甲醇钠反应,专一地生成正式原酸酯 95.

King 和 Allbutt 已经描述了反式十氢合萘衍生的二氧五环碳正离子 98 的立体选择性水解.在温和的酸性条件下,98 水解生成几乎全部是直键酯产物 99,只伴随有微量(<0.5%)的平键酯 100.使用温和的碱性条件,得到了类似的结果.通过平衡研究,作者进一步确定,平键酯 100 是最稳定的异构体,这说明直键异构体 99 的形成是受动力学而不是热力学控制的.使用由甾族化合物衍生的其它两个二氧五环碳正离子,获得了基本一致的结果.

这些作者也进行了原酸酯 101 的水解反应.当 R=CH₃、C₂H₅ 或 C₆H₅ 时,几乎专一地形成了直键酯 99,而不形成平键酯 100.当 R=H 时,在动力学控制的条件下,他们得到了 60%的直键酯和 40%的平键酯的混合物.原酸酯 101 (R=CH₃、C₂H₅ 或 C₆H₅) 产生和二氧五环碳正离子盐 98 相同的结果,这并不奇怪,因为 98 被认为是 101 水解过程中的一个中间体.其他研究者也观察到

形成直键酯大于形成平键酯的倾向。

King 和 Allbutt 已经对他们的结果进行了解释，或者是由于在相应的半原酸酯中，平键氧的优先被质子化的原因，或者是由于立体因素和立体电子因素的结合的原因。这两种解释很可能都是合理的，因为平键氧的质子化比较容易进行是立体电子效应的直接结果（它使平键氧原子具有较强的碱性）。应该进一步指出，是这些研究者最先报道立体电子效应可能在水解反应中起作用的。然而他们对立体电子控制原理的普遍性和重要性并没有充分的认识。

根据现有的理论，这些反应可用下面的方式来解释。由于二氧五环碳正离子基本上呈平面结构，所以碳正离子 98 的椅式 B 环一定是被扭曲而趋向于半椅式的。在立体电子控制下，98 的水合一定从 面发生，给出半椅式的半原酸酯 102（图 8），由于进入的水分子与 B 环之间的空间阻碍，必定抑制了半原酸酯 103 的形成。半原酸酯 102 一旦形成，它就可以来取构象 104 或 105，由此即解除了由 B 环的半椅式引起的张力。构象体 104 和 105 可以在初级电子效应的帮助下分解，分别生成直键酯 99 和平键酯 100。

105 中的 R 基团与 B 环的一个亚甲基处于 1,3-二直键的排列（见 箭头）。这样，当 R 是一个大基团时，构象体 104 将比 105 占优势，直键酯将优先形成；但当 R 是氢原子时，104 和 105 则以一个平衡混合物存在，并形成直键酯 99 和平键酯 100 的混合物。这基本上是 King 和 Allbutt 所持的立体和立体电子的论据。优先形成直键酯的另外一个原因，是 104 断裂生成的直键酯具有 Z 构象 106，而 105 的断裂将形成一个平键酯 107，它具有不太稳定的 E 构象。

3.4 四氢吡喃基醚的臭氧分解

关于缩醛基的构象和它对臭氧的反应性之间的关系,前面已作了详细的描述.已经证明,臭氧插入缩醛基的 C—H 键,形成相应的氢三氧化物四面体中间体,是受立体电子控制的.本节将论述这一反应的下一步,即氢三氧化物四面体中间体分解生成酯产物的变化.我们将列出一些实验结果,来证明这一步也是受立体电子效应控制的.因而,这些结果可用作酯形成过程中的立体电子控制原理的证据.

在研究缩醛臭氧分解的过程中,观察到臭氧与简单的四氢吡喃基醚以及构象刚性的 β -糖甙反应,总是专一地生成相应的羧酸酯,在动力学控制的条件下,从未观察到内酯的形成.例如,2-烷氧基四氢吡喃 108 在乙酰化条件下(O_3 在 Ac_2O - $AcON_2$ 中)的臭氧分解,生成单一的 5-O-乙酰基戊酸甲酯 109.类似地,2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃糖甲基甙 110 氧化生成相应的 5-O-乙酰基糖酸甲酯 111.用四氢吡喃基醚得到了类似的结果.2-甲氧基四氢吡喃(112)进行臭氧分解,只给出了 4-O-乙酰基丁酸甲酯(113),没有检测到相应的 β -丁酸内酯.同样,2,3,5-三-O-乙酰基和 β -D-核糖吡喃甲基甙(114 和 115)都被转变成 2,3,4,5-四-O-乙酰基-D-核糖酸甲酯(116).

这些结果说明,由环状缩醛如 117 生成的氢三氧化物中间体 118 以一种十分特定的方式断裂,倾向于产生羧酸酯 119,而不生成内酯 120.

这些结果和从环状原酸酯的温和酸水解得到的结果非常相似.所不同的是,在臭氧分解反应中,形成的四面体中间体带有一个氢三氧基团,而不是羟基.碎裂也必须在氢三氧化物中间体的 T° 中性形式下发生,很可能羟基与环氧形成了氢键,以帮助它的离去,从而形成分子氧和羧酸酯(119).除了这些差别之外,氢三氧化物中间体的碎裂和半原酸酯的碎裂基本上保持一致,因而一定受相同的电子因素的控制.

结果,使用一个具有平键烷氧基的构象刚性的四氢吡喃基醚(如 β -糖甙),或者用一个构象易变的化合物,臭氧的反应一定以构象体 121 或者构象体 122 进行(图 9).当四氢吡喃环具有刚性结构时,生成的氢三氧化物是 124、125 和 126,而当四氢吡喃环容易发生椅式转换时,得到的是六种构象体 124—129 的平衡混合物.在酯基的形成过程中,氢三氧化物中间体的 HO_2 —O 键将发生断裂,因而这个键相当于一个电子对.在此,不必考虑它在空间上的准确取向.

我们已经讨论过半原酸酯的六种构象的优势断裂,这些构象相应于氢三氧化物中间体 124—129.在这里没有必要重复这一讨论,但要提一下,根据这一分析,只有构象体 124 和 127 能在初级和次级立体电子控制下发生断裂,产生具有 Z 构象的羧酸酯.这样,当四氢吡喃环的构象固定时,断裂一定通过中间体 124 发生,若环的构象易变,断裂将通过 124 或 127 发生.如果羟基必须与离去基团形成氢键,那么 124 碎裂的真正中间体应当相应于 130,而 127 碎裂的中间体则相应于 131 或 132.

反-十氢合萘二醇苯亚甲基化合物 133 的臭氧化已经研究过.在动力学控制的条件下,它产生直键的苯甲酸酯 134,优先于较稳定的平键苯甲酸酯 135.

用类似的 2,3-胆甾烷二醇的衍生物得到了相似的结果. 这些结果基本上与 King 和 Allbutt 在二氧五环原酸酯和二氧五环碳正离子盐水解的研究中所得到的结果一致, 因而可以用相同的方式来解释. 这些结果进一步证实, 缩醛用臭氧氧化产生一个中间体, 它和在原酸酯水解过程中形成的半原酸酯四面体中间体具有相似的行为.

四氢吡喃基醇的臭氧分解也曾研究过, 反应平稳地进行, 以基本上定量的产率给出羟基酸. 这个化合物 136 一定给出中间体 137, 然后又转变为 137 和 138 的混合物, 它们碎裂产生羟基酸 139 (一个 Z 羧酸), 而不是 β -戊酸内酯. 这个结果进一步说明, 在四面体中间体是从内酯衍生来的情况下, K_3 一定大于 K_2 , 这是在研究内酯水解中羰基-氧交换时得出的一个结论.

立体电子控制理论的发展起源于对缩醛基团臭氧分解的研究, 在这里指出这一点是适宜的. 首先, 证明了电子对相对于 C—H 键的取向和缩醛基对臭氧的反应之间, 存在着一个直接的联系. 第二, 假设了这一反应经过氢三氧化物四面体中间体进行. 第三, 这样一个中间体到羟基酸酯的专一性分解留待于解释. 这导致如下假设: 在臭氧与缩醛基 C—H 键的反应中起关键作用的电子对取向, 在这些中间体的断裂中也可能起着同样的作用. 最后, 正像所认识到的那样, 氢三氧化物中间体 118 相当于通常在酯水解中观察到的四面体中间体——半原酸酯, 随后, 立体电子控制原理在水解反应中的重要性即被充分地认识了.

3.5 乙烯基原酸酯的断裂

最近报道了高锰酸钾使直键和平键乙烯基双环原酸酯 140 和 141 (图 10) 断裂的研究.高锰酸钾与乙烯基原酸酯的双键反应,首先产生 142,然后产生四面体中间体 143.据此,140 一定产生一个带有直键 OH 基的四面体中间体 144 而 141 一定给出带有平键 OH 基的 145.因此四面体中间体的构型只决定于产生它的乙烯基原酸酯的构型.

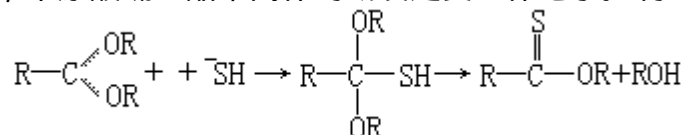
在前面的研究中,即在酯水解的过程中同时发生的羰基氧交换、原酸酯的酸水解和缩醛的臭氧氧化,四面体中间体的构型是通过立体电子控制原理的应用确定的.在这些实验中,由于四面体中间体的立体化学以及它的分解都用立体电子控制理论来预测,所以可能还存在着一些不明确的地方.因而对于这种情况,乙烯基原酸酯的氧化断裂可以被认为是一个较有力的实验技术,因为半原酸酯的构型是不依赖于立体电子理论确定的.它还有一个优点,即可以在分立的实验中,分别观察带有直键或平键羟基的四面体中间体的行为.

直键和平键乙烯基原酸酯 140 和 141 的高锰酸钾氧化,是在混有乙腈的缓冲溶液中(pH=10)进行的.而后反应混合物用乙酸酐和吡啶进行酯化.两种乙烯基原酸酯都给出相同的结果:大于 95%的乙酰氧基酯 146 和小于 5%的双环内酯 147.

这些结果仍然可以根据立体电子理论来解释.化合物 140 一定给出构象体 148、149 和 150 的混合物.在前面我们已经讨论过,这些构象体都不能在初级电子控制下分解给出内酯,只有构象体 148 可以产生具有 Z 构象的羧基酯.这样,从 140 形成的羧基酯一定经过 148 的断裂,平键乙烯基原酸酯 141 一定产生构象体 151 和 152 的混合物.在前面也已讨论过,立体电子效应预测,构象体 151 可以产生一个 Z 酯(羧基酯)或一个 E 酯(内酯),而构象体 152 只能给出一个内酯产物.由于羧基酯是反应的产物.这个结果再次证明了次级电子效应的重要性,这个效应预测 Z 酯将比 E 酯优先形成.于是,从 141 形成羧基酯一定经过 151 的断裂.

3.6 含有一个硫原子的四面体中间体的断裂

Kaloustian 和 Khour i 研究了半原酸硫基酯四面体中间体的断裂, 这个中间体是在非质子溶剂中由二烷氧基正碳离子与巯基负离子反应产生的. 得到的结果表明, 半原酸硫基酯中间体的断裂是受立体电子控制的.



这些作者首先观察到, 环状的二烷氧基正碳离子 153 和 154 (R=CH₃ 或 C₆H₅) 以及非环的二烷氧基正碳离子 155 (R=CH₃ 或 C₂H₅) 与硫氢化钠 (NaHS) 反应, 分别产生一硫代酯 159 和 160 及硫羰苯甲酸酯 161. 这些结果表明: 在这些反应中, 半原酸硫基酯 156、157 和 158 一定作为中间体而形成. 盐 153 和 154 (R=H) 以类似的方式反应 (NMR 和 TLC 分析), 但产物 (159 和 160, R=H) 的分离受到其高反应性的限制.

其次, 这些作者还观察到, 双环 1, 3-二氧五环正碳离子盐 162 与硫氢化钠反应, 给出两个异构的羟基硫羰乙酸酯 164 和 165 的混合物, 比例为 1.5 : 1.

另一方面, 双环内酯鎓盐 166 (R=H 或 CH₃) 与硫氢化钠反应, 专一地产生了羟基硫羰酸酯 168; 另一个可能的产物硫羰酸内酯 169 没有产生. 依据立体电子控制原理, 盐 162 与硫氢化钠反应, 一定给出直立的半原酸硫基酯 163. 从离子 162 与甲硫醇锂 (CH₃SLi) 的反应专一地形成原酸甲硫酯 163 (当 SH=SCH₃), 证实了 163 的构型. 中间体 163 可以在立体电子控制下分解, 产生两个羟基硫羰酸酯 164 和 165. 离子 166 与硫氢化钠反应, 一定产生中间体 167, 它只能分解产生羟基硫羰酸酯 168, 因为 167 断裂给出的硫羰酸内酯 169 不能在立体电子控制下发生. Kalou-stian 和 Khour i 基于立体电子控制原理的这一解释, 与他们的实验结果完全相符合.

这些作者也研究了双环盐 170 与硫氢化钠的反应. 使他们惊奇的是, 他们分离出半原酸硫基酯 171 和 172 的混合物优先于羟基硫羰酸内酯 173. 他们进一步证明, 171 和 172 迅速地相互转化. 尽管有立体电子的支持, 172 仍然缓慢地产生羟基硫羰酸内酯 173, 这可以在动力学和/或热力学基础上加以解释. Kalou-stian 和 Khour i 倾向于动力学的解释, 因为其它羟基硫羰酸酯不能以四面体形式存在. 我们欣赏热力学的解释. 化合物 173 具有一个硫羰酸内酯, 而不是一个硫羰酸酯功能团. 可能像内酯和酯的情况那样, 硫羰酸内酯比硫羰酸酯活泼; 据此, 平衡将有利于 171 和 172 而不是 173. 除非 171 中的一个环发生明显的扭曲, 否则在立体电子控制下, 171 ⇌ 172 相互转化不能发生. 因而 171 ⇌ 172 相互转化一定具有相当高的能垒.

Kaloustian 和 Khour i 也已观察到, 半原酸硫基酯 156 和 157 的钠盐 174 (n=2 和 3) 是稳定的四面体中间体. 这些不溶的盐是通过二烷氧基正碳离子 153 和 154 与硫化钠 (Na₂S) 的反应制得的. 通过下列化学转化充分表现了这些稳定的不溶的四面体中间体的特征. 174 与碘甲烷或三甲基氧鎓的四氟硼酸盐反应, 给出环状的硫代原酸甲酯 175 (n=2 和 3), 这个化合物也可以从甲硫醇锂 (CH₃SLi) 与环状的二烷氧基正碳离子 153 和 154 的反应产生. 用水

处理半原酸巯基酯负离子 174($n=2$ 和 3), 给出羟基硫羰酸酯 176($n=2$ 和 3). 最后, 在乙腈中用氢氧化钠处理羟基硫羰酸酯 176 ($n=2$ 和 3), 则又产生出四面体盐 174 ($n=2$ 和 3). 这些结果清楚地表明, 含硫的四面体中间体钠盐 174 比相应的硫羰酸酯醇钠 (176, $\text{OH}=\text{O}\cdot\text{Na}^+$) 稳定.

最后, 内酯鎗盐离子 177—181 与硫化钠在 0 °C 乙腈中的反应也已研究过. 每种离子分别给出相应的硫羰酸内酯 182—186 和羟基硫羰酸酯 187—191 的混合物. 除了 191 之外, 羟基硫羰酸酯 187—190 在温和的酸催化下都发生某种程度的内酯化, 形成的内酯随后又迅速地发生分解. 这些结果暗示, 187—189 是直接来源于相应的四面体中间体分解的初生产物. 它们进一步指出, 硫羰酸内酯的形成可与羟基硫羰酸酯的形成相竞争. 然而关于温度对盐 180 硫氢解的影响的研究揭示: 在 -78°C 断裂产物 185 和 190 按比例 0 : 100 形成; 而在 -42°C , 此比例为 20 : 80; 在 0 °C , 此比例为 47 : 53. 于是在低温下, 从 180 衍生出的半原酸巯基酯的分解是通过环内 C—O 键的优势断裂发生. 因此正如在构象刚性的半原酸巯基酯 167 的情形那样, 这一断裂将在立体电子控制下发生.

第四章 酰胺基与相关的基团

4.1 立体电子效应和酰胺基

本章论述在酰胺基的水解或形成过程中控制四面体中间体断裂的立体电子效应. 这里将首先考察在酰胺基中的这些电子效应.

在酰胺中, N的电子对与羰基是 $n-p$ 共轭的, 这一电子离域化作用通常用共振结构式 1、2 和 3 来表示. 因此酰胺基团基本上是平面的, 并假定基团中的三个原子 (C、N 和 O) 都是 sp^2 杂化的. 酰胺基可用结构 4 表示为三维的结构形式. 电子的分布也可以看作是二个 n 电子对离域化的结果, 一电子对来自于氧原子, 另一对来自于氮原子. (参见 1 对 2 和 3 对 2). 据此, 在这里把它归为酰胺基的初级电子离域化作用.

另外, 酰胺基中羰基的氧原子有一电子对与极性的 C—N 键处于反式共平面的取向, 因而, 存在着由氧电子对轨道和 C—N 键的反键轨道 (π^*) 重叠引起的电子对离域化作用, 如二维结构 5 和三维结构 6 所示. 这一附加的 $n-p$ 离域化作用在此被归为次级电子离域化作用. 这样, 酰胺类似于 E 酯, 因为它们都有初级电子效应和一个次级电子效应. 与 Z 酯对比, 后者除了初级电子效应之外, 有两个次级电子效应.

像酯的情形那样, 从酰胺形成四面体中间体, 必须在立体电子控制下发生. 在这些情况下, 亲核试剂 Y^- 必须沿着几乎垂直于 (即成一个大约 109° 的角) 酰胺共轭体系平面的方向趋近底物, 给出一四面体中间体, 后者在氧原子和氮原子上各有一电子对与新形成的 C—Y 键处于反式共平面取向. 注意, 在 7 中, C—N 键保持与 C—R 键处于反式共平面, 并且 N 原子上的 R 基团在 4 中与 R 基处于顺式, 而在 7 中变成邻位交叉式. 因此, 4 7 的转化遵循最小移动原理.

微观可逆性原理预测, 其逆过程必须遵从同样的历程, 这一途径确实是立体电子允许的: 7 中的氧原子有两个次级电子效应 ($n-p$) (氧原子的一个电子对与 C—N 键处于反式共平面, 而另一电子对与 C—Y 键处于反式共平面), 氮原子有一个次级电子效应 (氮的电子对与 C—Y 键处于反式共平面). 这样在 7 中有三个次级电子效应 ($n-p$), 通过 Y^- 的离去形成 4, 其中的两个 (由于这两个电子对与 C—Y 键处于反式共平面) 转变成产物 4 中的初级电子效应 ($n-p$). 在产物中, 第三个次级电子效应保持为一个 $n-p$ 相互作用. 因而, Y^- 的离去可以在初级电子效应和一个次级电子效应的帮助下发生.

在 Y 是一个烷氧基的情形中, 既有形成酯基又有形成酰胺基的可能性, 每一产物的比例将取决于四面体中间体的构象. 对于这样一个半原酰胺四面体中间体, 其九种不同的邻位交叉构象体示于图 1, 而其立体电子控制的断裂列于表 1.

表 1 对半原酰胺九种构象体断裂的预测

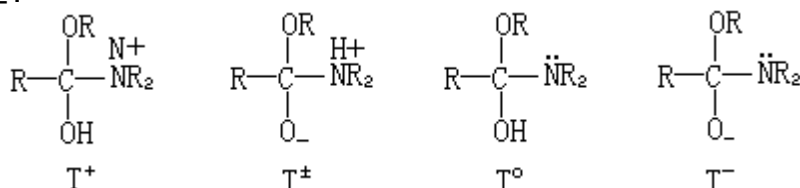
酰胺	构象体	酯
	A	
	B	
	C	
	D	
	E	
	F	
	G	
	H	
	I	

对构象体 A、B 和 C 中断裂的详细考察如下。有趣的是，在立体电子控制下，只有这三种构象体是从烷氧离子对三级酰胺的反应中直接产生的。构象体 A 的断裂只能导致三级酰胺，因为胺基的离去不能在初级电子效应（O—R 键与 C—N 键处于反式共平面）的帮助下发生；构象体 B 可以给出三级酰胺或 E 酯；而构象体 C 可以产生三级酰胺或 Z 酯。

除了初级电子效应外，在构象体 B 中，胺基和 OR 基团的离去均在一个次级电子效应的帮助下发生；而在构象体 C 中，胺基的断裂在两个次级电子效应帮助下发生，OR 基的断裂受到一个次级电子效应的帮助；因而在构象体 B 中，两种断裂在电子上是同样有利的，但由于 OR 基团是一个较好的离去基团，所以，三级酰胺的形成应该较为有利。在构象体 C 中，胺基的离去由于一个多出的次级电子效应而在电子上有利。在此基础上，胺基的离去与 OR 基团相比应该来得容易。

次级电子效应也能影响离去基团的离去能力。OR 氧在构象体 B 中有一个次级电子效应，在构象体 C 中有两个，而胺基在两个构象体中都只有一个。于是 OR 氧在构象体 B 中有一个双键特征，在构象体 C 中有两个双键特征。这样，OR 基团在构象体 C 中比在构象体 B 中是一较差的离去基团。与构象体 B 中胺基的离去相比，这一因素又有利于构象体 C 中胺基的离去。因而在构象体 C 中，次级电子效应能使 OR 基团成为一个较差的离去基团，同时这一效应在电子上有利于胺基的离去。在此基础上，有可能理解为什么一个差的离去基团（R₂N—）可以优先于一个好的离去基团而离去。

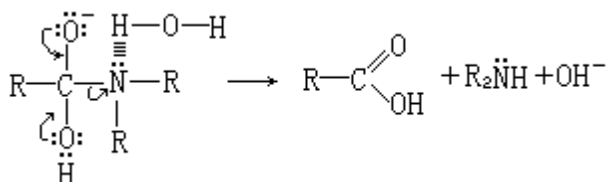
半原酰胺四面体中间体的离子状态也必须给予考虑。在酸性介质中，中间体将以质子化的形式 T⁺存在；在略偏碱性的介质（接近 T⁺的 pK_a，pH 约为 10）中，它将作为 T[°]和 T[±]的混合物存在；在碱性介质中（pH > 11），则作为 T⁻存在。



T[±]的断裂能垒比 T[°]的低得多。在 T[±]中，胺基是一个好的离去基团，同时带负电荷的氧原子可促使它容易离去。由于质子转移是一个快速的过程，T[°] ⇌ T[±]相互转化是如此之快，以致无需考虑中性形式 T[°]的断裂，因为它不

会发生这种断裂。

可以预期， T^+ 和 T^\pm 离子形式将总是使胺基离去，因为质子化的氮原子没有可用来排斥甲氧基的电子对，铵基是比烷氧基好得多的离去基团。在 T^- 离子形式中，烷氧基的离去可以与胺基的离去相竞争，其中 C—N 键的断裂只在 N 的电子对与溶剂形成氢键时才能发生（见 8）。在这样的情况下，胺基可作为一个二级胺离去，避免了高能量胺基负离子 ($R_2\ddot{N}^-$) 的离去。



从一个到另一个四面体中间体的立体化学变化的相对能垒和立体电子控制下断裂的相对能垒，在分析实验结果时，也必须给予考虑。将要列举的证据证明，在某些情况下（特别是当四面体中间体以 T^- 离子形式存在时），中间体的构象变化不能与其断裂相竞争。

Lehn和Wipff报道了氨基二羟基甲烷 [$\text{CH}(\text{OH})_2\text{NH}_2$] 从头算起的量子化学研究，这一研究表明存在着显著的立体电子效应。他们发现，当有两个电子对与 C—Y 极性键处于反式共平面时，C—Y 键即变长变弱。另外，当 Y 原子没有电子对与一极性键处于反式共平面时，C—Y 键的伸长更显著。例如，在 9 中 C—N 键是短而强的，而在 10 中则是长而弱的。9 中的 C—O₂ 键也是长而弱的。

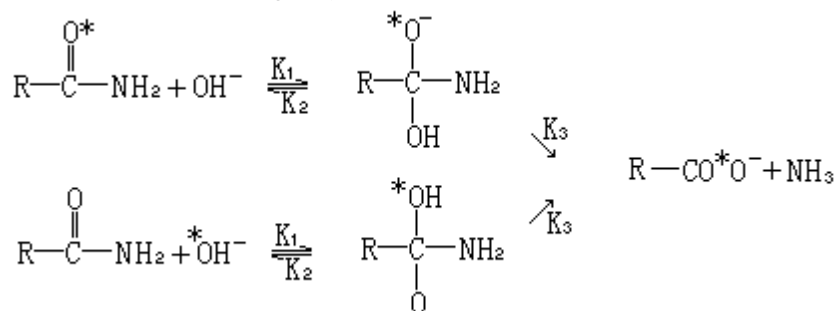
在另一个理论研究中，他们比较了半原酰胺的中性形式 T^0 和离子形式 T^+ 和 T^- 。质子化导致了 C—N 键显著的和具有选择性的增长和减弱，同时 C—O 键略微变短并增强。C—N 键长的变化表明了很强的对立体电子的构象依赖性；当 C—N 键与两个电子对处于反式共平面的形式时，有一个非常长且弱的 C—N 键。C—O 键的性质也是受构象制约的。他们得出结论：与 T^0 中性形式比较， T^+ 离子形式应该导致优势的 C—N 键断裂，这一断裂具有高的反应性和高的构象选择性。另外，羟基的去质子化即增长并减弱 C—N 键。处于 T^- 离子形式，C—N 键和 C—OH 键的断裂都比中性的 T^0 形式容易。

在对 N,N-二甲基-8-羟基萘-1-甲酰胺 11 和相应的甲氧基衍生物 12 进行的晶体结构分析中，Dunitz 和他的同事们观察到了一个非常有趣的情况。酰胺基垂直于芳环并且向外倾斜，而 C—OR 键是向内倾斜的，即朝向羰基酰胺弯曲（见 13）。羰基与萘之间的键是按这样一种方式弯曲的，以使亲核的氧能较好地对准酰胺的羰基。同时存在一个小的但有意义的羰基碳原子以及酰胺氮原子的角锥化，但它们的方向相反；羰基碳原子最靠近亲核的氧原子，而氮原子远离亲核的氧原子，如 14 所示。这一结果与水解反应中的立体电子控制原理完全一致。

支持立体电子效应在半原酰胺四面体中间体的断裂中起作用的进一步的实验证据，已通过对酰胺碱性水解过程中羰基氧交换的研究和对亚胺盐水解的研究获得。下面就描述这些实验结果。

4.2 伴随酰胺水解中的羰基氧交换

一级酰胺碱性水解过程中的羰基氧交换已被观察到. 通过使用 ^{18}O 标记 ($\text{O}^* = ^{18}\text{O}$) 观察到的这一交换, 是经过一个四面体的半原酰胺中间体而发生的. 所观察到的广泛的羰基氧交换可通过这样的事实来解释, 即 K_2 大于 K_3 , 因为羟基是比胺基好得多的离去基团.



我们将看到, 这一技术可用来证明立体电子控制原理在从酰胺衍生出的四面体中间体中的重要性, 并对一级、二级和三级酰胺以及 N-氢和 N-烷基内酰胺进行考察.

立体电子控制的氢氧负离子和 ^{18}O 标记的一级酰胺 15^* ($\text{R} = \text{H}$) (图 2) 的反应, 应该专一地形成四面体构象体 16 ($\text{R} = \text{H}$).

通常认为, 在两个氧上的质子转移可以在中间体 16 ($\text{R} = \text{H}$) 断裂之前发生. 对于氮上的质子转移也作同样的设想. 因此, 16 ($\text{R} = \text{H}$) \rightleftharpoons 17 ($\text{R} = \text{H}$) 的转化是可行的. 氮原子和溶剂之间的质子转移可通过下列过程发生. 中间体 16 ($\text{R} = \text{H}$) 具有合适的电子对取向 (初级电子效应), 而且能够给出起始酰胺 15^* ($\text{R} = \text{H}$) 和其水解产物, 或者通过 17 ($\text{R} = \text{H}$) 给出未标记酰胺 15 ($\text{R} = \text{H}$). 因为 K_2 大于 K_3 (羟基是比胺基好的离去基团), 所以一级酰胺的主要表现应该是交换, 这一预测得到了实验的支持.

使用二级酰胺可以得出类似的结论. 在二级酰胺的最稳定构象中, 像在 15^* 中那样, 氮原子上的烷基与羰基氧原子处于顺式. 与氢氧负离子的反应应该生成 16 , 16 也可以转化成 17 . 这样, 二级酰胺在碱性水解过程中, 应该与溶剂进行羰基氧交换, 这也与实验结果相符.

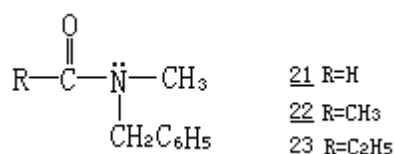
在一级和二级酰胺中存在着羰基氧交换这一事实, 是与立体电子控制原理相符合的. 但是, 这一事实不能构成这一原理的证据, 因为不用这一原理也能够解释这些实验结果.

立体电子控制的氢氧负离子与 ^{18}O 标记的三级酰胺 (18^*) (图 3) 的反应, 应该给出中间体 19 , 它只能通过两种途径碎裂, 或者生成起始标记的酰胺 18^* , 或者生成水解产物; 在初级电子效应帮助下, 19 的直接断裂不能给出未标记的酰胺 18 . 在立体电子控制下, 为了形成未标记的酰胺 18 , 中间体 19 必须首先转化成另一种构象体如 20 . 因而, 三级酰胺中的氧交换取决于, 中间体 19 给出中间体 20 或通过直接碎裂给出水解产物这两个方向的相对难易程度. 这样, 一级、二级和三级酰胺之间的主要区别在于: 前两者在其相应的四面体中间体中, 无需求助于氮原子上的构象变化, 就能进行 ^{18}O 交换; 而在三级酰胺的情形中, ^{18}O 交换只有当氮原子上的构象可以变化时才能发生.

通过围绕 C-N 键旋转 120°，或者通过 N 原子反转后再旋转 60°，均可实现 19 到 20 的转化。同时，两个氧原子上相应的质子转移也必须发生。因为只有在速率上能够与碎裂过程竞争，构象变化才能发生，所以构象变化的能垒必须低于或者与碎裂过程的能垒相差不多。于是三级酰胺的碱性水解可以存在也可以不存在氧交换，这取决于构象变化和碎裂过程的相对能垒。

Bunton、Nayak 和 O'connor 已经对一级、二级和三级酰胺水解过程中的羰基氧交换进行了研究。他们观察到，除 N,N-二甲基苯甲酰胺外，苯甲酰胺和 N-甲基苯甲酰胺的碱性水解都伴随有水和酰胺之间的广泛氧交换。这样，由 N,N-二甲基苯甲酰胺衍生出的四面体中间体 (19, R = CH₃、R = C₆H₅) 进行碎裂比它们进行构象变化来得容易，在 N,N-二甲基苯甲酰胺中不存在羰基氧交换，这一事实为立体电子控制原理提供了有力的支持，因为只有考虑了这个原理，才能解释这一结果。

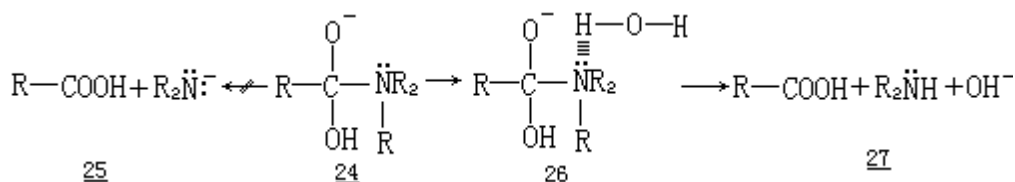
甲酰胺 (21)、乙酰胺 (22) 和丙酰胺 (23) 标记的 N-甲基-N-苄基衍生物，在氢氧化钾 (1.5mol/L) 水溶液中，于 27°C 进行的羰基氧交换和水解的速率已有过报道。



已经发现，甲酰胺中存在着显著的羰基氧交换，乙酰胺中很少，而丙酰胺中显然没有。因此随着 R 基团体积的增大 (R=H、CH₃、C₂H₅)，对羰基氧交换越是不利。这一观察结果容易得到解释。在中间体 19 中，内旋转和氨基反转的能垒，当 R 小时应该较低，而 R 大时则较高。同时 19 的分解能垒，当 R 小时应该较高，而 R 大时则较低。当 R 为一大基团时，由于可以降低空间的压力而有利于中间体的分解。与这种降低空间压力的效应相反，是由酯 (R-COOR) 和酰胺 (R-CONR₂) 中 R 的大小所引起的经典的空间阻碍，这一阻碍影响水解的速率。例如，甲酰胺的水解较乙酰胺快。这样，随着中间体 19 中 R 基团的增大，构象的变化应该减少，同时也应该导致羰基氧交换的减少，这一结论与实验相符合。

在较高温度 (45、65、90°C) 下，这三种三级酰胺的羰基氧交换和水解的速率也已测得，并观察到：随着温度的升高，氧交换速率的增加大于水解速率的增加。例如，在 27°C，N-甲基-N-苄基甲酰胺的水解比其进行羰基氧交换的速度快；但在 90°C，正好相反，氧交换比水解的速度快。原则上，温度的升高应该提高中间体的分解速率以及构象变化速度。一个过程的速率比另一过程的速率增长得快，似乎是出人意料的。因为两者在本质上具有相同的性质，都涉及分子的内部运动。因而，必定存在着一个熵因素，即随着温度的升高，它不利于四面体中间体的断裂，却有利于构象变化。

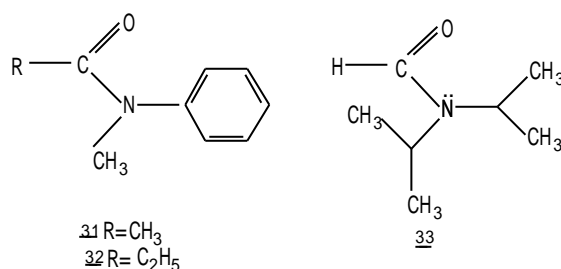
当一个半原酰胺四面体中间体以 T⁻ 离子形式存在时，该酰胺负离子在被溶剂质子化之前，不能断裂给出二级胺。酰胺负离子的形成 24 → 25 是一个能量如此之高的过程，以致于质子化和断裂两个过程必须同时发生 24 → 26 → 27。这意味着，在水溶液中，氮的电子对必须首先与溶剂形成氢键，以便这个基团可以作为二级胺离去。



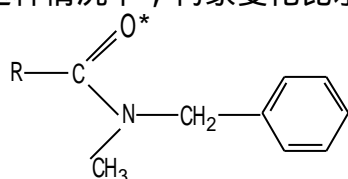
这样，四面体中间体在断裂能够发生之前，必须首先与溶剂形成氢键。在低温下，与氮的氢键显然是有利的，在较高的温度下则不利。在此基础上，中间体的分解在低温下有利，而在较高的温度下则不利。同时，高温下的构象变化（较少的氢键）应该比低温下的来得容易。这样，把四面体中间体中与氮形成的氢键的重要性考虑进去，很容易解释随着温度的升高、氧交换速率的增加大于水解速率的增加这一事实。

通过研究 N-2,6-二甲苯基-N-甲基甲酰胺 (28) 和 N-甲基-N-苯基甲酰胺 (29)，得到了 N 上氢键重要性的明确证据。这两种甲酰胺之间的根本区别在于：与 29 相反，在 28 中的苯环与酰胺基团不共轭。在 28 中的苯环垂直于酰胺基团的平面，由 28 衍生出的亚胺盐的 X 射线分析支持这一点。有趣的是，甲酰胺 28 不水解 (0.15 mol/L, KOH, 90 °C, 70 小时)，但进行了可观的羰基氧交换 (> 90%)。这与 N-甲基-N-苯基甲酰胺 (29) 形成对照，后者的水解和羰基氧交换都容易进行。当甲酰胺 28 进行羰基氧交换时，一定形成四面体中间体 30，但由于在 30 中，N 上的氢键受到苯环（苯环与 N 的电子对平行）上两个甲基的阻碍，所以 C-N 键的断裂不能发生。

乙酰胺 (31) 和丙酰胺 (32) 的 N-甲基-N-苯基标记衍生物的水解也已进行过研究。发现在 27 °C，N-甲基-N-苯基酰胺 31 和 32 中存在着显著的氧交换，而 N-甲基-N-苯基酰胺 22 和 23 的情况却不是这样。这两种类型酰胺之间的行为上的差别，可以通过 31 和 32 中的苯环来解释，这个苯环在四面体中间体中能够和氨基共轭。这种共轭效应必定降低了氮反转的能垒。结果 N 原子上两种可能的构象变化方式之一，即氮原子反转加上一个 60° 的旋转，将是一个能量较低的过程。同时，胺基具有较弱的碱性，因而它应该与溶剂形成较弱的氢键，所以反转-旋转过程又将是有益的。



发现 N,N-二异丙基甲酰胺 33 可缓慢水解，但发生广泛的氧交换。在 33 中，由两个异丙基的存在引起的阻碍，必定降低了形成四面体中间体的速度。在四面体中间体中，异丙基对氢键也一定造成立体阻碍。四面体中间体的断裂变得异常困难，于是在这种情况下，构象变化比水解有利。



在几个温度下, ^{18}O 标记的 N-苄基-N-甲基酰胺 34 ($\text{R}=\text{H}$ 、 CD_3 、 CD_2CH_3) 在 D_2^{16}O 中的水解和羰基氧交换的速率, 已被仔细地测定过. 通过做 $\ln(K/T)$ 对 $1/T$ 的曲线发现的活化参数总结在表 2 中, 其中 K 是水解 (K_h) 或交换 (K_{ex}) 的二级速率常数. 水解的活化参数 (H_h^\ddagger 、 S_h^\ddagger 、 G_h^\ddagger) 与以前在类似酰胺中得到的数值一致. 大的负活化熵表明, 为了使水解反应发生, 四面体中间体的氮一定与溶剂形成氢键. 正如所料, 甲酰胺对水解反应

表 2 酰胺 34 的水解和 ^{18}O 交换的活化因子

R	$K_h^{25^\circ\text{C}}$ ($\text{Lmol}^{-1}\text{s}^{-1}$)	H_h^\ddagger (kcal mol^{-1})	S_h^\ddagger (eu)	G_h^\ddagger (kcal mol^{-1})
H	1.15×10^{-4}	12.4 ± 0.3	-34.9 ± 0.5	22.8
CD_3	2.75×10^{-6}	13.3 ± 0.2	-39.3 ± 0.5	25.0
CH_2CD_2	1.27×10^{-6}	13.4 ± 0.5	-40.5 ± 1.3	25.5
R	$K_{ex}^{25^\circ\text{C}}$ ($\text{Lmol}^{-1}\text{s}^{-1}$)	H_{ex}^\ddagger (kcal mol^{-1})	S_{ex}^\ddagger (eu)	G_{ex}^\ddagger (kcal mol^{-1})
H	3.56×10^{-5}	15.3 ± 0.6	-27.5 ± 1.9	23.5
CD_3	1.54×10^{-7}	19.0 ± 0.3	-25.9 ± 0.9	26.7
CH_2CD_2	6.85×10^{-8}	20.7 ± 1.0	-21.8 ± 2.8	27.2

a 由外推得到的.
比其它的酰胺活泼.

对比羰基氧交换和水解的活化参数可以看出, 甲酰胺的交换速率只略低于其水解速率, 而在乙酰胺和丙酰胺的情形中, 交换以相当低的速率发生.

用 Guthrie 对半原酰胺四面体中间体 (从 N,N-二甲基甲酰胺和 N,N-二甲基乙酰胺衍生出的) 估计的平衡常数, 和表 2 中的活化参数, 有可能获得四面体中间体断裂 (G_{cleav}^\ddagger) 和构象变化 (G_{conf}^\ddagger) 的活化自由能, 这些中间体是从甲酰胺、乙酰胺和丙酰胺的 N-苄基-N-甲基衍生物得来的, 其值如下.

	G_{cleav}^\ddagger (kcal/mol)	G_{conf}^\ddagger (kcal/mol)
甲酰胺	5.2	5.8
乙酰胺	6.2	8.0
丙酰胺	6.5	8.2

断裂的活化自由能 (G_{cleav}^\ddagger) 随酰胺结构的变化不大, 而在氮上发生构象变化的活化自由能 (G_{conf}^\ddagger) 从甲酰胺到乙酰胺 (或丙酰胺) 变化很大. 这证实了构象变化这一步受这些 N,N-二烷基酰胺中 R 基团立体相互作用的影响很大.

比较叔丁基苄基甲基胺 (35) 和从具有相同取代程度的 N-苄基-N-甲基乙酰胺衍生出的四面体中间体 (36) 是很有意思的. 在 35 中, $(\text{CH}_3)_3\text{-N}$ 键的旋转能垒和氮反转能垒是相同的, 估计为 6.2kcal/mol . 中间体 36 的能垒具有较高的数值 8.0kcal/mol , 这必定是 C-N 键的双键特征的结果 [N 原子有一个次级电子效应 ($n\text{-}^*$)].

对内酰胺也进行了研究. ^{18}O 标记的 N-烷基内酰胺 37^* (图 4) 一定与氢氧负离子反应, 给出四面体中间体 38, 38 或者复原为标记内酰胺 37^* ; 或者生成胺基羧酸盐 39. 中间体 38 在初级立体电子控制下不能给出未标记内酰胺 37. 只有当四面体构象体 38 可以经过椅式转换和质子交换给出构象体 40 时, 才能得到未标记的内酰胺 37. 的确, 构象体 40 可以在立体电子控制下给出未标记的内酰胺 37. 这样只要椅式转换 ($38 \rightleftharpoons 40$) 的能垒可以与断裂 ($38 \rightarrow 39$) 的能垒竞争, 在 N-烷基内酰胺中就应该能观察到羰基氧交换.

使用 N-H 内酰胺 (37^* , $\text{R}=\text{H}$) 可得出相似的结论. 这种内酰胺应给出中间体 38 ($\text{R}=\text{H}$). 同样 38 只能生成 37^* ($\text{R}=\text{H}$) 或 39 ($\text{R}=\text{H}$). 未标记的内酰胺 37 ($\text{R}=\text{H}$) 只能通过构象体 40 ($\text{R}=\text{H}$) 得到. 于是像 N-烷基内酰胺的情形那样, 只要构象变化 $38 \rightleftharpoons 40$ 和质子交换可以与中间体 38 断裂给出水解产物 39 ($\text{R}=\text{H}$) 竞争, N-H 内酰胺就能进行羰基氧交换.

对 ^{18}O 标记的 N-甲基哌啶酮 (37^* , $\text{R}=\text{CH}_3$) 和 ^{18}O 标记的哌啶酮 (37^* , $\text{R}=\text{H}$) 进行了研究, 发现在室温下, 碱性水解 (1mol/L NaOH) 容易进行, 但没有观察到羰基氧交换. 这些结果清楚地表明, 构象变化 $38 \rightleftharpoons 40$ ($\text{R}=\text{H}$ 或 CH_3) 不能与 38 断裂生成水解产物 39 ($\text{R}=\text{H}$ 或 CH_3) 竞争. 此外, 只有考虑立体电子控制原理, 这些结果才是不矛盾的. 事实上, 如果不考虑这一原理, 37^* 应该直接给出 40 以及 38.

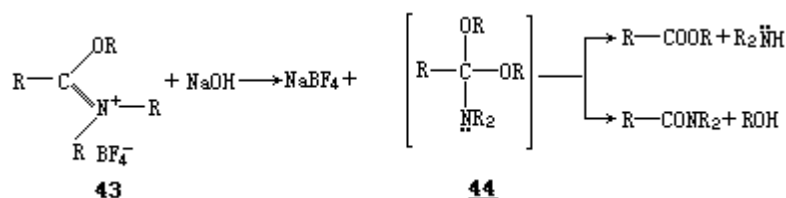
指出作为二级酰胺的 N-H 内酰胺的反应不同于 (无 ^{18}O 交换) 非环状二级酰胺是有意义的. 而且这种行为上的不同可容易得到解释. 因为非环二级酰胺以一个不同于 N-H 内酰胺的构象 (Z 式) 存在, 内酰胺被固定在 E 式构象中. 的确, 只有在具有 Z 构象的二级酰胺衍生出的四面体中间体中, 氧交换可不经构象变化而发生, 即, 可经过氧和氮与溶剂的质子转移发生.

对 β -内酰胺 41^* 和 42^* 也进行了研究. 使用 β -内酰胺 41^* , 在水解下, 没有观察到伴随的羰基氧交换. β -内酰胺 42^* 以一个比 β -内酰胺 41^* 慢得多的速度被水解, 与 41^* 相反, 42^* 确实伴有羰基氧交换.

使用 β -内酰胺 41^* 得到的结果表明, 相应的四面体中间体较容易断裂生成水解产物, 而不进行构象变化. 使用 β -内酰胺 42^* 得到的结果也可容易得到解释: 42^* 能形成一个四面体中间体. 但是, 由于与溶剂形成的氢键受到立体阻碍 (由苯基上的两个甲基引起), 在这种情况下, 开环生成水解产物的能垒提高了. 因而, 构象变化可以与水解竞争, 实验结果是观察到了羰基氧的交换.

4.3 亚胺盐的水解

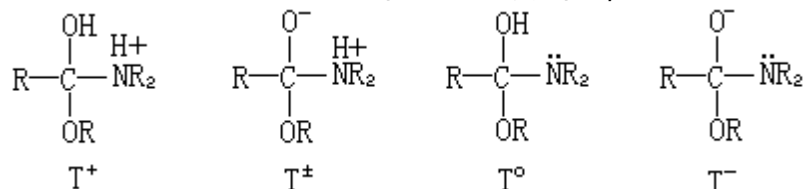
亚胺盐是三级酰胺的 O-烷基衍生物.作为活化的三级酰胺,它们对亲核试剂是非常活泼的.它们与氢氧负离子的反应是瞬间进行的,在室温和酸性条件下,也能与水迅速反应.当四氟硼酸亚胺盐如 43 与氢氧化钠反应时,它给出四氟硼酸钠和四面体中间体 44,44 以一种不可逆的方式分解,产生反应的产物,可以是相应的酯和胺,或是酰胺和醇.44 的形成已为 ^{18}O 标记的实验所证实.



亚胺盐的水解是一种用来产生半原酰胺四面体中间体 (44),并在动力学控制条件下观察其分解产物的实验技术.这样的条件可通过证实反应产物在反应过程中不相互转化 (酰胺+乙醇 $\xrightleftharpoons{\text{不能发生}}$ 不能发生酯+胺) 来确定.因而,这一实验技术可用来检验从酰胺得到的四面体中间体断裂中的立体电子控制原理.

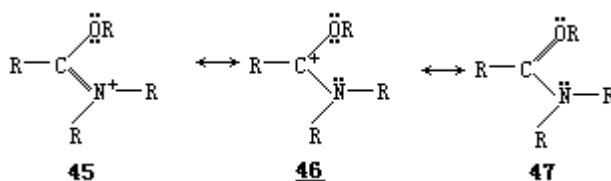
半原酰胺四面体中间体可以采取几种离子形式, T^+ 、 T^\pm 、 T^0 和 T^- , 这取决于反应介质的 pH.在酸性介质中,它以 T^+ 形式存在;在微碱性介质中 (接近中间体的 pK_a , $\text{pH} \approx 10$), 它以 T^\pm 形式存在;而在碱性介质中 ($\text{pH} > 11$), 则以 T^- 形式存在.在氮原子易被质子化的体系中, T^0 可以不考虑,因为它可以迅速地转化成 T^\pm 形式,后者的碎裂具有较低的能垒.

我们已经讨论过, T^+ 和 T^\pm 离子形式只能给出酯和胺产物.这样,在有利于 T^+ 和 T^\pm 形成的酸性和中性介质中,亚胺盐应该总是



给出酯和胺产物.在有利于 T^- 形式的碱性介质中,有形成两种类型产物的可能性,即:酯和胺或酰胺和醇.在 T^- 四面体中间体中,只有当氮上电子对可以与溶剂分子形成氢键时, C-N 键的断裂才能发生.这样,使用亚胺盐,只有在碱性条件下进行水解时,才能得到有利于立体电子控制原理的实验证据.

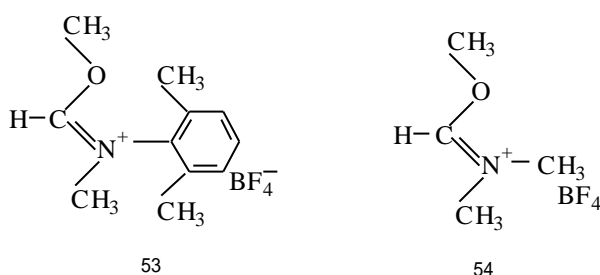
正像在三级酰胺中,亚胺盐中的初级电子效应 ($n \rightarrow \pi^*$) 对应于两个电子对的离域,一对来自于氮原子,另一对来自于氧原子,这通常用共振结构式 45、46 和 47 来表示.因而,亚胺离子基的中心原子 (C, N 和 O) 都是 sp^2 杂化的,这已为 X 射线分析所证实,表明这个基团是平面结构的.因而,亚胺基可以两种不同的构象存在:顺式或反式.



顺式和反式在二维空间中可分别用结构 48 和 49 来代表, 在三维空间中分别用结构 50 和 51 来代表. 在顺式构象中, O-R 键和 C-R 键同侧; 而在反式构象中, O-R 键与 C-R 键处于反式共平面.

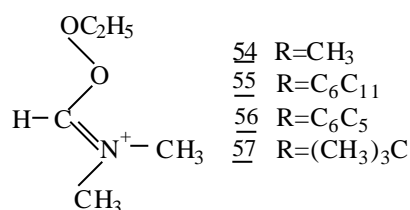
在反式构象中, 氧原子上的第二个电子对 (见 49 和 51) 与极性 C-N 键处于反式共平面, 因而, 这个电子对轨道可以与 C-N 键的反键轨道 (π^*) 相重叠. 这样, 与顺式异构体相反, 反式亚胺盐除了初级电子效应外, 还具有一个次级电子效应 ($n \rightarrow \pi^*$). 这个附加的电子离域化作用相对地应该使反式比顺式稳定.

立体效应也必须加以考虑. 在反式中, 氧原子上的 R 基团和氮原子上的 R 基团之一之间存在着强烈的立体相互作用. 在顺式中, 氧原子上的 R 基团和碳原子上的 R 基团之间存在着立体相互作用. 当碳原子上的 R 基团是小基团时 ($R=H$), 顺式中的立体



相互作用减到最小, 于是这种形式占形势. N-2,6-二甲基苯基-N-甲基甲酰胺的亚胺盐 52 的 X 射线分析证实了这一结论, 并进一步表明, 2,6-二甲基苯基垂直于亚胺离子基. 通过 NOE (核的 Overhauser 效应) 的研究, 也证明了在溶液中, 甲酰胺亚胺 53 以顺式存在.

当和碳原子相连的 R 基团是一个大基团时 (如, 叔丁基或与亚胺离子基共轭的苯基), 被认为反式占优势. 当 R 为中等大小的基团时 ($R=CH_3$ 或环己基), 则被认为是顺式和反式的混合物, 这些假设得到了亚胺盐 54-57 水解结果的支持.



这些亚胺盐水解受 pH 影响的结果如下: 在 pH 8.5 或低于 8.5 时, 亚胺盐 54 和 55 专一地产生酯和胺产物. 当 pH 大于 8.5 时, 它们开始生成酰胺和醇产物, 在 pH 11 达到最大产率 (54 为 20%, 55 为 25%), 这一产率在更高 pH 时保持不变. 亚胺盐 56 和 57 的行为则完全不同, 它们在整个 pH 值范围内都专一地给出酯和胺.

这些结果证实了在酸性和中性条件下, 亚胺盐的水解经过 T^+ 和 T^\pm 离子形式, 只生成酯和胺产物. 也证明了在碱性条件下, 一些亚胺盐 (56 和 57) 只生成酯和胺产物, 而另一些 (54 和 55) 给出酯和胺加上酰胺和醇产物的混合物. 通过考虑立体电子控制原理, 并假定亚胺盐 56 和 57 以反式构象存在, 亚胺盐 54 和 55 或以顺式构象存在, 或以顺式和反式构象的混合物存在, 亚

胺盐在行为上的不同可容易地得到解释。

把立体电子控制原理应用于顺式和反式亚胺盐的水解，导致了下面的分析。首先考虑顺式亚胺盐。

顺式亚胺盐 58 (图 5) 和氢氧负离子的反应受立体电子控制，一定专一地给出构象体 59，其中氮和 OR 基团中的氧都各有一电子对与 C-OH 键处于反式共平面；另外，中心碳原子上的 R 基团和氧原子上的 R 基团在 58 中为顺式，在 59 中则是邻位交叉的。

中间体 59 不能在立体电子控制下使 OR 和 NR_2 基团离去。因而，假定 59 碎裂的能垒太高，以致这一过程不能与分子内旋转竞争。这样，59 将在 OR 和 NR_2 基团上进行构象变化，原则上产生图 1 所描述的九种构象体的混合物（其中 59 对应于构象体 G）。这样，顺式亚胺盐首先形成中间体 59，然后它转化成几种构象体的混合物，其中有一些构象体给出酯和胺产物，另一些给出酰胺和醇产物。例如，中间体 59 通过 OR 基团的旋转给出中间体 60，通过 NR_2 基团的旋转给出中间体 61。60 的 T-离子形式受立体电子控制的碎裂，只能给出酯和胺产物，而 61 只能给出酰胺和醇产物。这样，顺式亚胺盐的碱性水解应给出酯和胺产物加上酰胺和醇产物。

氢氧负离子和反式亚胺盐 62 受立体电子控制的反应，一定给出半原酰胺构象体 60，其中氮和 OR 基的氧各有一电子对与 C-OH 键处于反式共平面。另外，反式亚胺盐 62 中与 C-R 键处于反式共平面的 O-R 键和 N-R 键在中间体 60 中，保持同样的相对取向。

我们刚才已经看到，在立体电子控制的条件下，中间体 60 只能给出酯和胺产物。结果，在 C-N 键断裂的能垒较构象变化能垒低的情况下，酯和胺应该是氢氧负离子和反式亚胺盐反应的所有产物。在构象变化能垒比断裂能垒低的情况下，中间体 60 原则上给出图 2 中九种不同构象体的混合物（其中 60 对应于构象体 ）。在这种情况下，反式亚胺盐也给出酯和胺加上酰胺和醇产物的混合物。

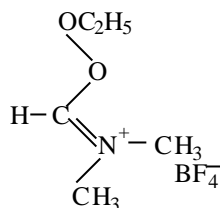
这样，只要亚胺盐 56 ($\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5$) 和 57 [$\text{R}=(\text{CH}_3)_3\text{C}$] 以反式构象存在，并且相应中间体 60 的碎裂能垒较构象变化能垒低，则由 56 和 57 只形成酯和胺两种产物的实验结果就可容易地得到解释。这一分析与对 ^{18}O 羰基氧交换的研究结果完全一致，这一研究表明，当三级酰胺 ($\text{R}-\text{CONR}_2$) 中的 R 是大基团时，在室温下，构象变化不能与碎裂反应竞争。这也与下面的事实相符合，即当 R 是大基团时，亚胺盐应该以反式构象存在。

从亚胺正离子 54 ($\text{R}=\text{CH}_3$) 和 55 ($\text{R}=\text{C}_6\text{H}_{11}$) 得到酯和胺加上酰胺和醇产物的混合物，也能得到解释。这些离子可能仅以反式存在，然而根据前面讨论过的立体论据，这是出人意料的。另外，从三级酰胺的

羰基氧交换得到的结果也明确表明，在室温下，只有当三级酰胺 (RCONR_2) 中 $\text{R}=\text{H}$ 时，构象变化才容易与分解反应竞争，于是，只以反式存在的这一可能性一定要排除掉。这些离子或以单一的顺式存在，或以顺式和反式异构体的混合物存在。这两种可能性都可能存在，因为二者都预期得到相同的与实验观察一致的结果。事实上，如果这些离子是顺式的，意味着首先产生中间体 59，然后 59 给出不同的构象体，这些构象体生成酯和胺加上酰胺和醇产物的混合物。如果这些离子是反式和顺式的混合物，前者将给出酯和胺产物，而后者给

出酯和胺加上酰胺和醇产物的混合物。

这一结论也与甲酰胺亚胺盐 63 碱性水解的结果符合。有证据（见 53）表明化合物 63 以顺式构象存在。这个盐水解给出甲酸乙酯和 N, N-二甲基甲酰胺大约 1 : 1 的混合物。



对亚胺盐 64 的碱性水解也作了研究，它给出氨基酸酯 65（83%）和 N-甲基哌啶酮（66）（17%）的混合物。这一结果可用下述方式解释。假设这个盐以顺式和反式 67 和 68 的混合物存在（图 6），这两种异构的形式将分别给出四面体构象体 69 和 70。构象体 70 在立体电子控制下可产生氨基酸酯 65，而构象体 69 不能分解。这样 69 或者通过乙氧基的旋转转化成 70 和 71，或者进行椅式转换成为构象体 72。有趣的是，从乙氧基旋转得来的 71 及 70，只能产生氨基酸酯 65，而从椅式转换的构象体 72 可以给出 N-甲基哌啶酮（66）。椅式转换比乙氧基旋转应该是一个能量较高的过程，据此，可望得到较大百分数的氨基酸酯。注意，69 中氮原子的简单反转给出中间体 73，它在立体电子控制下，不能发生分解。

通过对亚胺盐 74 的研究，证实了上述解释，74 可认为是亚胺盐 64 的一个双环类似物。与 64 相反，双环亚胺盐 74 首先只能给出氨基酸酯 75。双环内酰胺 76 只有经一定时间后，才在反应混合物中出现，这清楚地表明氨基酸酯 75 完全是旋转的动力学产物。正像在亚胺盐 64 的情形中那样，双环亚胺盐一定以顺式和反式的异构形式 77 和 78 的混合物存在（图 7）。氢氧负离子与 77 和 78 的反应，一定分别给出中间体 79 和 80。中间体 80 可以产生氨基酸酯 75。中间体 79 在立体电子控制下不能断裂，因此 79 将转化成 80 或 81，81 也能分解给出氨基酸酯 75。中间体 79 通过反转 A 环或 B 环，也能进行 N 原子的反转，并分别给出中间体 82 或 83。中间体 82 在立体电子控制下不能发生 C—N 键断裂。中间体 83 在立体电子控制下，可以产生双环内酰胺 76，但是这一中间体的直键甲氧基和 A 环之间存在着强烈的立体相互作用。从 79 形成 80 或 81 应该是比形成 83 容易得多的过程。据此亚胺盐 74 应该仅仅给出氨基酸酯 75，这与实验结果相符合。

从氨基酸酯 75 形成双环内酰胺 76，也一定是在立体电子控制下发生的。这一过程可能是通过中间体 84 发生的，84 来自酯基处在 Z 构象的氨基酸酯 75 的环化（见 85）。应当注意的是，如果不违背立体电子控制原理，从亚胺盐 74 直接形成 84 是不可能的。

亚胺盐 86 的碱性水解也已有报道。这个盐给出氨基酸酯 87（65%）和内酰胺 88（35%）的混合物。这一结果可用和解释亚胺盐 64 的相同方式予以解释。

上述从各种亚胺盐得到的结果，可通过考虑立体电子控制原理得到正确的解释。它们构成了这一原理所有重要条例的有力依据，但不能认为它们是绝对的证明，因为亚胺盐的构象尚未完全确定。

下述亚胺盐碱性水解得到的产物无疑是具有顺式或反式的构象的，而且其解释与上述的完全一致。

一系列环状反式亚胺盐的碱性水解已被研究。例如，六元环亚胺盐 89，其反式构象为其环状结构所决定，在碱性条件下，首先只给出胺基酯 90。然后，胺基酯 90 慢慢地转化成该反应的热力学产物，即苯甲酰胺基醇 91，亚胺盐 89 和氢氧负离子的反应，遵照立体电子控制原理，应该首先给出中间体 92，也可以看到，92 遵循此同一原理只能给出胺基酯 90。这样，给出 93（而后它产生苯甲酰胺基醇 91）的氮反过程，不能与 90 的断裂竞争。因为从胺基酯 90 形成其中间体 93 很缓慢，所以苯甲酰胺基醇 91 的出现也很缓慢。

使用环状亚胺盐 94 ($R=C_6H_5$ 或 CH_3) 进行了类似的研究。它们的行为与亚胺盐 89 相像，首先产生胺基酯 95，缓慢地形成其热力学产物，即相应的酰胺基醇 96。

亚胺盐 97 也给出胺基酯 99。Allen 和 Ginos 已经报道，亚胺盐 100 [$R=CH_3$ 、 C_2H_5 或 $(CH_3)_3C$] 的碱性水解只产生相应的胺基酯 102。

在亚胺盐 97 和 100 的水解中，有两个因素帮助 C—N 键的断裂。亚胺盐 97 应该形成中间体 98，它具有适合于产生胺基酯 99 的电子对排列。另外，在 98 中，羟基和其中一个甲基之间存在着 1, 3-二直键立体相互作用，这个作用应该促进 C—N 键的断裂。与此类似，化合物 100 应该给出中间体 101，其中也存在着强的立体相互作用。这和立体电子效应加在一起，有利于 C—N 键的断裂。

通过进行缩醛 103 的臭氧分解，证实了这一立体效应的重要性。103 的臭氧氧化专一地给出酯 105。在这一反应中，氢三氧化物中间体 104 具有合适的电子对取向，对两个方向的开环都有利，但是由于空间减压因素，断裂只在一个方向发生，产生 105。

氢氧负离子和亚胺盐 106 的反应，应该给出中间体 107，其中的立体电子因素促进 C—N 键的断裂，而甲基-羟基的 1, 3-二直键立体相互作用，有利于 C—O 键的断裂。106 的水解专一地给出胺基酯 108，这样，尽管一个重要的立体效应有利于 C—O 键断裂，立体电子效应仍然控制这一反应。这一结论也可通过亚胺盐 109 的碱性水解来证实，109 首先给出胺基酯 110，然后在进行实验的条件下，迅速地转化成苯甲酰胺基醇 111。

环状亚胺盐 112 的酸性和碱性水解已被研究。在酸性条件下，亚胺盐 112 缓慢水解，专一地产生酯铵盐 113。这是对于所有亚胺盐的预期结果。

在碱性条件下，亚胺盐 112 在 0 的水解，给出反应的动力学产物，胺基醇旋转异构体 115A 和 115B 的混合物 (2/8)。随后的异构化产生 115A 和 115B 的平衡混合物 (4/6)。亚胺盐 112 是第一个没有给出预料产物胺基酯 114 的反式亚胺盐。然而，作为一个这样活泼的甲酸酯 114，在反应条件下，有可能迅速地再环化给出新的四面体中间体，然后，这个中间体产生酰胺旋转异构体 115A 和 115B 的混合物 (2/8)。通过下面的反应证明了这一点。在

同样的碱性条件下,在 0 处理酯铵盐 113,直接得到 115A 和 115B 的混合物 (2 8)。

作为一个甲酸酯,胺基酯 114 应该以 Z 式和 E 式 114A 和 114B 的混合物存在,其中 Z 式占优势.在立体电子控制下,114A 和 114B 的环化应该给出中间体 116 和 117,而后,它们可以分别给出酰胺旋转异构体 115A 和 115B.实验结果表明,115B 的形成是有利的.于是亚胺盐 112 的特殊反应性容易得到解释.

对环状亚胺盐 118 的水解也已进行了研究.亚胺盐 118 [R = (CH₃) C₆H₃] 与亚胺盐 112 具有完全不同的行为方式.在酸性条件下,它产生酯铵盐 119 和酰胺基醇 120 大约 1 : 1 的混合物.还有,该水解反应是一个慢过程,可以观察到(在反应开始时),胺基醇首先只以最不稳定的旋转异构体 120B 的形式生成.然后旋转异构体 120B 慢慢异构化,给出 120A (67%) 和 120B (33%) 的平衡混合物.

亚胺盐 118 在酸性条件下的行为,可容易地通过苯环上两个甲基的存在来解释.这两个甲基对产生的四面体中间体中氮原子的质子化造成了很大的立体阻碍.盐 118 和水反应,首先给出呈中性 T° 形式的四面体中间体.但是 T° 向 T⁺ 或 T[±] 离子形式的转化不容易发生.因而该中间体的一部分经过 T⁺ 或 T[±] 给出酯铵盐 119,而另一部分经过 T° 或者更可能是经过在 OR 基团上被质子化的 T° (如在 121 中) 给出酰胺基醇 120.下面讨论旋转异构体 120B 是怎样专一地产生的.

亚胺盐 118 的碱性水解,采取了不同于亚胺盐 112 的路径,首先只产生酰胺旋转异构体 120B,然后慢慢异构化成 120A 和 120B 以 3 : 1 的平衡混合物.在同样碱性条件下处理酯铵盐 119,直接给出胺基醇 123.这一结果表明,胺基酯 122 不是亚胺盐 118 碱性水解过程中的中间体.因而酰胺旋转异构体 120B 的形成,是由 118 形成的四面体中间体直接碎裂的结果.

亚胺盐 118 中苯环上的两个甲基,是其反应性不同于其它反式亚胺盐的主要原因.这两个基团在产生的四面体中间体中,造成足够的立体阻碍,使得三级氮原子不能与溶剂形成氢键,于是 C—N 键的裂解被禁止.这样,氢氧负离子对亚胺盐 118 的反应一定给出中间体 124 (图 8).中间体 124 在立体电子控制下,不能断裂产生酰胺基醇 120,并且不能给出胺基酯 122,因为其氮不能与溶剂形成氢键.

中间体 124 要在立体电子控制下断裂,必须首先经过构象变化.在 124 中,羟基和 2,6-二甲基苯基之间存在着非常强烈的立体相互作用,当 124 变成半船式 125 时.这种作用被减弱.这一立体相互作用是 124 向 125 专一转化的主要动力,后者具有合适的电子对取向使 C—O 键断裂,并专一地产生酰胺旋转异构体 120B.半船式 125 优先于中间体 126 (通过氮原子反转) 或 127 (通过椅式转换) 而形成,因为这些中间体在氮的直立键上有一个大体积的 R 基团.也要注意,126 和 127 分别导致酰胺旋转异构体 120A 和 120B.与得到带有一个直键 R 基团的 126 的氮反转过程相比,导致也带有一个直键 R 基团的 127 的椅式转换过程不可能是一个能量较低的过程.这样,因为酰胺旋转异构体 120B 是实验所观察到的唯一产物,中间体 126 和 127 必须排除掉.

具有顺式构象的亚胺盐也已研究过.亚胺盐 128 因其环状结构而具有顺

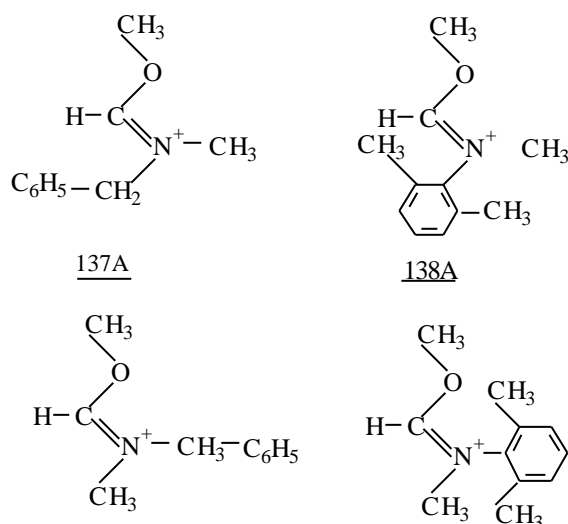
式构象，经碱性水解给出酰胺基醇 129 (66%)、 γ -戊酸内酯 (130, 33%) 和二甲基胺 (33%) 的混合物。同样，亚胺盐 131 的水解给出相应的酰胺基醇 132 和 γ -丁酸内酯 133 为 1 : 1 的混合物和二甲基胺。

这些顺式盐按预测给出产物的混合物。例如，亚胺盐 128 (图 9) 发生反应，一定首先产生中间体 134，134 在立体电子控制下不能断裂。但是，134 可以发生构象变化。或者通过 C—N 键旋转 (或氮原子反转) 给出 135，或者通过椅式转换给出 136。中间体 135 只能生成酰胺基醇 129，而中间体 136 只能给出 γ -戊酸内酯 (130) 和二甲基胺。

使用由甲酰胺衍生出的氮原子上带有两个不同烷基的亚胺盐，进行了一个有趣的研究。不对称的亚胺盐 137 以异构体 137A 和 137B 以 3 : 1 混合物的形式而获得，亚胺盐 138 以异构体 138A 和 138B 的形式获得，经分离可得到纯的异构体 138A 和 138B。已经提到过，由甲酰胺衍生出的亚胺盐以顺式构象存在，对亚胺盐 138B 做过 X 射线分析 (参见 52)。

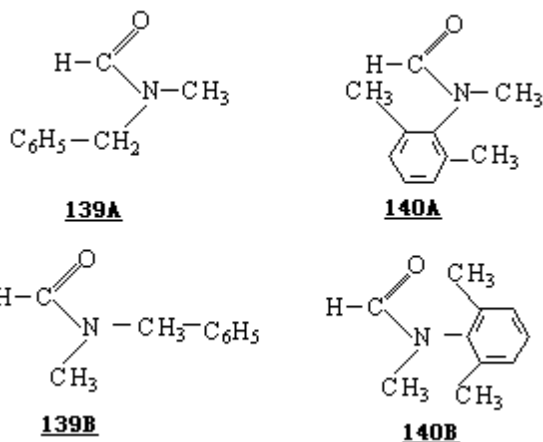
在酸性条件下，两种异构体 137A 和 137B 混合物的水解，只给出酯和胺产物 (甲酸甲酯和 N-甲基苄胺的盐)。亚胺盐 138A 的行为不同，给出 70% 的酰胺和醇产物 (N-2,6-二甲基苯基-N-甲基甲酰胺和甲醇)，仅有 30% 的酯和胺产物 (甲酸甲酯和 N-甲基-2,6-二甲基苄胺的盐)。用 ^{18}O 的水重复 138A 的水解，产生的酰胺全含有标记的氧。这证明 138A 的水解是经过形成一个四面体中间体进行的。

因此异构体 137A 和 137B 在酸性条件下 给出了预想的结果。亚胺盐 138A 在行为上的不同，可以再次通过苯环上两个甲基的存在来解释。这两个甲基对四面体中间体中氮的质子化造成了严重的立体障碍。于是亚胺盐 138A 首先形成以中性的 T^\ominus 为存在形式的四面体中间体，而后，部分地转化成 T^+ 或 T^\pm 离子形式，并给出酯和胺产物。 T^\ominus 形式在 OR 氧上也部分地质子化，而给出酰胺和醇产物。



在碱性条件下得到的结果更有意思。在碱性条件下，137A 和 137B 的混合物 (3 : 1) 水解，给出 25% 的酯和胺产物、75% 酰胺和醇产物。在这些条件下，亚胺盐 138A 表现不同，给出 100% 的酰胺和醇的产物。使用亚胺盐 138B 得到了等同的结果。在 137A 和 137B 的情形中，进一步观察到三级酰胺产物是

相应的旋转异构体 139A (56%) 和 139B (44%) 的平衡混合物. 在 138A 和 138B 的水解中, 也观察到了酰胺旋转异构体 140A (77%) 和 140B (23%) 的平衡混合物.



通过与亚胺盐 138A 和 138B 对比, 能够再一次地容易解释从亚胺盐 137A 和 137B 所得到的产物的差别. 亚胺盐 137A 和 137B 表现为典型的顺式亚胺盐, 因为它们生成酯和胺加上酰胺和醇产物的混合物. 在亚胺盐 138A 和 138B 的情况下, 酯和胺产物的形成是受到禁止的, 因为四面体中间体中的氮原子不能与溶剂形成氢键. 接下来的任务是解释酰胺旋转异构体 139A-B 和 140A-B 的平衡混合物的形成.

应该指出: (a) 在室温下, 甲酰胺 139 和 140 的旋转异构体的半衰期均为数分钟; (b) 在室温下, 亚胺盐 137 和 138 的碱性水解可在不到一分钟内完成. 因而, 酰胺旋转异构体平衡混合物是由于四面体中间体的直接裂解而产生的, 而不是该酰胺生成之后通过构象转换形成的.

尽管这些中间体可在立体电子控制下发生断裂, 但最后的结果都通过假设四面体中间体在断裂之前能自由旋转而得到了解释. 这一假设得到了在三级酰胺碱性水解过程中, 观察到的重要的羰基氧交换的支持. 的确, 这一研究清楚地表明, 在甲酰胺衍生的四面体中间体中, 即使断裂是立体电子允许的, 但在断裂之前, 构象变化也可容易地发生. 因而每个不对称的亚胺盐必须首先产生一个四面体中间体, 在生成时, 它具有某一特定的构象, 然后经平衡给出可以断裂成反应产物的不同四面体构象体的混合物.

通过在水中进行亚胺盐 138A 和 138B 的水解, 得到了这些四面体中间体中存在构象变化的强有力证据. 在这些条件下, 水解反应是缓慢的, 借助于这一点就可以观察到在水解反应进行完全之前, 亚胺盐 138A (或 138B) 异构化到 138B (或 138A) 的作用即已达到平衡. 这一结果表明, 138A 与水反应形成中间体 141. 而后, 中间体 141 可以和中间体 142 建立平衡(通过氮原子反转, 随后绕 C—N 键旋转 180°). 最后, 中间体 141 和 142 以较快的速度返回 138A 和 138B, 其速度比它们断裂成水解产物的速度快. 因而这些不对称甲酰胺衍生的亚胺盐的碱性水解, 可以下面的方式来解释. 不对称亚胺盐 138A 与氢氧负离子反应, 首先给出中间体 143 (图 10). 与此类似, 它的异构体 138B 首先给出中间体 144. 中间体 143 和 144 不能在立体电子控制下断裂成水解产物.

中间体 143 可以通过 C—N 键的旋转, 转变成中间体 145, 也可通过氮反转过程转变成 146. 中间体 144 也可以给出中间体 145 和 146. 因而, 中间体

143—146 是容易相互转变的, 通过 145 和 146 发生断裂, 并相应地产生酰胺旋转异构体 140B 和 140A. 所以 145 140B 和 146 140A 的转变是这一水解反应的决速步. 由于产生了酰胺旋转异构体的平衡混合物, 所以过程 145 140B 和 146 140A 的过渡态之间的能量差和酰胺旋转异构体之间的能量差相近.

旋转异构体 140A 与 140B 的相对稳定性取决于它们的共振能之差及氧和氢与两个不同基团 R 和 R' 之间发生的相互立体排斥作用. 于是, 两个旋转异构体的相对数量与它们的相对立体排斥作用是直接相关的.

与 C—OR 键处于反式共平面的两个电子对, 一个在氮上, 另一个在氧 (O⁻) 上, 它们构成了支配 145 140B 和 146 140A 断裂的最重要的动力. 然而, 在这两种断裂中, 从四面体中间体转变到酰胺, 立体相互作用增大了. 因而, 这些断裂中的区别的因素是 R 和 R' 对于氧和氢的立体效应. 据此, 两个过渡态 145 140B 和 146 140A 之间的能量差与两个旋转异构体的能量差相近. 这也意味着, 这些过渡态的几何形象一定和有关的酰胺旋转异构体的几何形象相近. 这样, 从亚胺盐 138A 和 138B 的四面体中间体的碎裂, 直接形成酰胺旋转异构体的平衡混合物, 就可以得到解释. 从亚胺盐 137A 和 137B 形成酰胺旋转异构体 139A 和 139B 的平衡混合物, 也可以使用此同样的解释.

下面的结果是值得注意的, 即在亚胺盐 137A 和 137B 的情况下, 也观察到了酯和胺产物. 这样, 在这一特定的例子中, C—N 键的断裂能够与 C—O 键的断裂竞争 (即使构象变化是允许的). 已经提过, 在可以给出酰胺或者 Z 构象酯的四面体中间体中, 胺基的离去可因存在一个附加的次级电子效应而有利. 因而, 这或许可以作为从甲酰胺衍生的亚胺盐所观察到的结果的解释.

在甲醇存在下, 亚胺盐 138A 异构化为 138B, 但是没有发生进一步的反应. 这与结构十分相近的亚胺盐 147 (图 11) 形成明显的对照, 后者和甲醇反应, 生成三甲基原甲酸酯和 N-甲基苯胺氟硼酸盐. 亚胺盐 138A 和 138B 的异构化反应可以发生, 是因为它们和甲醇的反应生成了一个四面体中间体. 和 147 相反, 盐 138A 和 138B 不发生进一步的反应, 因为产生的四面体中间体中的氮不能被质子化.

从 *o*-内酰胺衍生的亚胺盐 148 和 151 的水解也已有报道, 结果列于表 3. 使用亚胺盐 148 得到的结果, 就是对于以顺式构象存在或以顺式和反式构象的混合物存在的亚胺盐所预期的结果. 亚胺盐 151 在行为上的不同, 又可以通过庞大的 2,6-二甲苯基基团的存在来解释. 在碱性条件下, 这个基团禁止三级氮形成

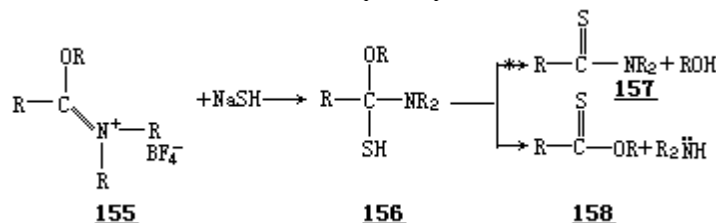
表 3 在室温下, 亚胺盐 148 和 151 的水解受 pH 的影响

介质	亚胺盐 148		亚胺盐 151	
	内酰胺 149 (%)	酯_胺 150 (%)	内酰胺 152 (%)	酯_胺 153 (%)
1.0mol/LNaOH	20	80	100	0
pH12.7	12	88	100	0
pH9	0	100	100	0
pH7	0	100	100	0
pH4	0	100	68	32
0.1mol/LHCl	0	100	56	44
0.5mol/LHCl	0	100	65	35
1.5mol/LHCl	0	100	87	13
3.0mol/LHCl	0	100	100	0
6.0mol/LHCl	0	100	100	0

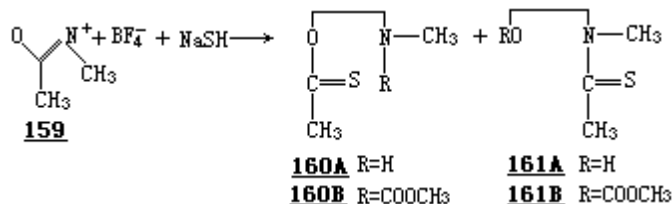
氢键，因而只形成了 β -内酰胺 152. 在温和的酸性条件下，这个庞大的基团部分地阻止三级氮的质子化，因而产生了 β -内酰胺 152 和胺基酯 153 的混合物. 令人关注的是，在增强的酸性条件下， β -内酰胺 152 的形成即成为仅有的反应. 然而，借助于用 ^{18}O 标记，则可以证实在这些强酸性的条件下， β -内酰胺的形成是通过氯离子对甲氧基的 S_N2 取代发生的（见 154），以及在这个实验中可以观察到一氯甲烷的形成.

4.4 半原硫代酰胺四面体中间体的断裂

Kaloustian 和他的同事们报道,发现半原硫代酰胺四面体中间体 (156) 的动力学分解包含 C—N 键 (158), 而不是 C—O 键 (157) 的优先断裂. 中间体 156 是通过硫化氢对亚胺盐 (155) 在丙酮中的反应时产生的.



等摩尔的 2, N-二甲基-1, 3-噁唑氟硼酸盐 (159) 和硫化氢在 -78 反应, 此反应混合物的薄层色谱分析 (在室温下) 只给出硫代酰胺基醇 161A. 然而, 一个类似的反应混合物经低温捕捉 (AcCl/吡啶, -78) 后, 其 TLC 分析表明硫代酯 160B 作为主要产物, 并伴有硫代酰胺 161B (比例大约为 9 1).



硫氢负离子与亚胺盐 159 的反应, 一定给出四面体构象体 162, 其在氮原子和氧原子上均有一电子对与 C—SH 键处于反式共平面. 在 162 中, C—O 键的断裂是不允许的, 而 C—N 键的断裂可在初级和次级 (两个次级电子效应) 电子控制下发生, 产生以 Z 构象形式存在的 160A, 即 163.

等摩尔的无水硫化氢和 N, N-二甲基亚胺基丁酸内酯氟硼酸盐 (164) 于室温下, 在丙酮中反应. 此反应混合物的分析表明, 硫代酰胺基醇 165A 是唯一的产物. 但是, 当在 -78 进行反应, 并把反应混合物乙酰化 (-78) 时, 则硫羰内酯 166 和 N, N-二甲基乙酰胺 (167) 是主要的可检测产物.

在立体电子控制下, 硫氢负离子和亚胺盐 164 的反应, 一定首先生成四面体构象体 168. 这一中间体不能断裂生成 165 或 166 及二甲胺, 但是它可以在氮原子上 (169) 或在环上 (170) 进行构象变化. 构象体 169 只能给出硫代酰胺基醇 165A, 而构象体 170 只能产生硫羰内酯 166 和二甲胺. 实验结果表明, 环上的构象变化 (170) 在低温时是有利的途径.

Khouri 和 Kaloustian 最近观察到, 在动力学控制的条件下 (NaOH、15-冠-5、无水 n-C₃H₇CN、Ac₂O, -78) 进行 2-苯基-N-甲基-1, 3-噁唑氟硼酸盐 (171) 和 2-苯基-N-甲基-5, 6-二氢-1, 3-噁嗪氟硼酸盐 (172) 的水解反应, 倾向于发生 C—N 的断裂 (分别给出 173 和 174).

他们也观察到, 在动力学控制下 (61, NaSH, Ac₂O, CHCl₃), O, N-

二甲基丁酸内酯和 O,N-二甲基戊酸内酯的氟硼酸盐 (175 和 176) 的硫氢解断裂也涉及 C—N 键的断裂 (分别给出 177 和 178) . 这些结果仍可以根据立体电子控制原理来解释.

4.5 亚胺-醚、脒及其它

亚胺-醚在理论上，可以采取四种构象 179—182.除了初级电子效应外，构象体 179 还具有两个次级电子效应，构象体 180 和 181 只具有一个，而构象体 182 则没有.构象体 179 的两个 R 基团之间存在着强的立体相互作用，所以构象体 179 必须被排除.因而，亚胺-醚一定以构象 180 或 181 存在.Meese、Walter 和 Ber-ger 已证明，最稳定的构象是 180.在 R 和 RN 基团之间存在着重要立体效应的一些化合物中，构象体 181 已被观察到.同时发现，在极性溶剂 (CH_3OH) 中，存在主要构象体 (180) 和次要构象体 (181) 的混合物.这些结果暗示，由 180 中氧原子的电子对引起的次级电子效应 (参见 183) 比 181 中氮电子对所引起的次级电子效应 (参见 184) 重要.

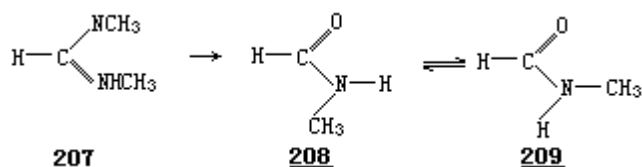
在有关 O-乙酰基乙醇胺 (185, $\text{R} = \text{H}$) 和 O-乙酰基丝氨酸 (185, $\text{R} = \text{COOH}$) 的氨解反应的研究中，观察到的这两个氨基酯的乙酰基转移反应的动力学表明，186 的断裂主要产生酰胺基醇 187，仅检测到 1.5—3% 的氨基酯 185.186 的断裂和从亚胺盐 94 得到的 188 的断裂比较，后者通过 C—N 键的断裂只给出胺基酯 95.与这些作者所得到的结论相反，186 和 188 在行为上的不同就能够容易理解了.亚胺盐 94 与氢氧负离子反应给出构象体 189 ($\text{R} = \text{CH}_3$)，它在立体电子控制下，只给出胺基酯 95；胺基酯 185 能形成 189 ($\text{R} = \text{H}$) 或者 190.189 ($\text{R} = \text{H}$) 和 190 的相互转换只涉及质子转移的一个低能量过程；这样，190 (或 189, $\text{R} = \text{H}$) 在立体电子控制下可以给出酰胺基醇或胺基酯产物.实验结果表明，酰胺基醇产物的形成是有利的.

Burdick、Benkovic 和 Benkovic 进行了一系列环状和非环状脒的水解.目的是估价下列四面体中间体中，立体电子控制的可能的的重要性.非环状脒 191 和 192 只给出相应的动力学产物，分别为甲酰胺 193 和 194.七员环脒 195 的碱性水解只给出热力学产物 196.但是在部分水解中，195 给出热力学产物 196 和动力学产物 197 的混合物.六员环脒 198 和 199 只生成热力学产物 200 和 201.在部分水解过程中，企图观察动力学产物 202 和 203 的目的没有达到.而进一步观察到了三氟乙酰胺衍生物 204 和 205 (动力学产物 202 和 203 的两个前体) 的碱性水解，直接生成热力学产物 200 和 201.

这样 191 和 192 的水解，在动力学控制的条件下发生.有证据表明，195 首先给出动力学产物 197，然后后者再迅速转化成热力学产物 196.198 和 199 的水解在热力学控制条件下发生，分别给出 200 和 201.也可能是，198 和 199 首先产生动力学产物 202 和 203，然后它们再非常迅速地转化成热力学产物.

仅仅根据立体电子控制原理解释这些结果，似乎不太可能.但是下面的一点是值得注意的，即：在动力学控制的过程中，碱性较强的氮原子的离去是有利的.这些结果可能是由于下述原因：(a) 碱性较强的氮原子和苯胺氮原子相比，前者可以与溶剂形成一个较强的氢键；(b) 苯胺氮原子上的氢是酸性的.因而在碱性条件下，将给出过渡态 206，它有利于碱性较强的氮的离去.

Halliday 和 Symons 已经报道，N,N-二甲基甲脒 (207) 的碱性水解，生成反式 N-甲基甲酰胺 208，然后，它再异构化成较稳定的顺式 209.



¹H NMR 分析表明，单质子化的二甲基甲脒，大多数以异构体 207B 的形式存在，伴有大约 5% 的 207C，但没有检测到 207A。氢氧负离子和 207B 的反应，应该给出构象体 210，如果不允许 210 中氮上的构象变化，那么在立体电子控制下，210 经过合适的质子转移，只能给出顺式酰胺 209。用 207A（见 211）得出了同样的结论。此外 207C 给出四面体中间体 212，这个中间体在立体电子控制下不能断裂。因而，除非允许氮上的构象变化，否则形成反式酰胺 208 是不可能的。但是对甲酰胺衍生的四面体中间体作这种假设是合理的。所以我们可以分析四面体构象体如 213 的断裂。这一构象体在立体电子控制下，可以给出反式或顺式酰胺异构体（208 和 209）。但是在此基础上，为什么不稳定的反式 208 的形成占优势，仍是不清楚的。在这种情况下，肯定存在尚不知道的另一个参数。

4.6 最新进展

Perrin 和 Arrhenius 研究了环状脘 214 和 215 的碱性水解. 他们发现, 214 (或 215) 水解的初级产物只有胺基酰胺 216 (或 217), 而内酰胺 218 (或 219) 是从相应的胺基酰胺形成的次级产物. 这些结果可容易地得到解释. 例如, 环状脘 214 和氢氧负离子在水中的反应, 一定首先给出四面体中间体 220, 后者在立体电子控制下, 经过适当的质子转移后 (221), 只能给出胺基酰胺 216. 为了形成内酰胺 218, 中间体 220 必须进行构象变化, 形成中间体 222, 接着 222 发生适当的质子转移 (223). 因为在动力学控制的条件下, 没有观察到内酰胺 218, 所以构象变化 $220 \rightleftharpoons 222$ 不能与 220 经过 221 的断裂相竞争. 而后, 从胺基酰胺 216 通过中间体 222 缓慢地生成内酰胺 218.

Eschenmoser、Dunitz 和他们的同事们最近报道, 三环烯酮 N, O-缩醛 224 的水解只产生丙酸胺基酯 225. 这个反应中的第一步, 一定是 224 的质子化, 给出反式亚胺盐 226. 因为反式亚胺盐在动力学控制条件下, 总是生成胺基酯, 所以上述结果容易得到解释. Meyers 和 Nazarenko 观察到了类似的例子.

Johnson、Nalley、Weidig 和 Arfan 研究了甲醇钠和 O-烷基苯甲脘酰氯异构体 227 和 230 在二甲基亚砜-甲醇 (9:1) 中反应的立体化学. 他们发现, 227 几乎只给出 Z 异构体 229, 而 230 给出 Z 和 E 异构体 229 和 233 的混合物, 其中, E 异构体占很大优势.

这些作者根据立体电子控制原理, 解释了他们的结果. 甲氧负离子对 227 的反应, 给出中间体 228, 228 可以离去氯离子给出 Z 异构体 229. 甲氧负离子与 230 的反应, 给出中间体 231, 它不能在立体电子控制下离去氯离子. 这样, 中间体 231 经构象变化, 成为中间体 228 和 232. 中间体 232 可以离去氯离子, 而给出 E 异构体 233, 这一过程比过程 $231 \rightarrow 228 \rightarrow 229$ 占优势.

Stork、Jacobson 和 Levitz 最近报道, 负碳离子锂盐 234 和苯甲醛反应, 然后经硼氢化钠还原, 给出苯基甲醇 235. 从 234 到 235 的转变次序示于下图. 对于 236、238 和 239, 已得到令人信服的光谱数据. 这样, 在反应中产生的半原酰胺四面体中间体 237 即给出苯甲酸胺基酯 238, 它是依据立体电子控制的预期产物.

Lyapova、Pojarlieff 和 Kurtev 研究了 1-氨基-1, 2, 3-三苯基丙醇在酸性和碱性条件下的相应 N—O 和 O—N 酰基迁移. 他们发现, 迁移的难易相差很大, 这取决于底物的相对立体化学和氮原子的取代程度 (NH 或 NCH₃).

在酸性条件下 (0.58 mol/L HCl, 1:1 的二氧杂环己烷和 THF, 50 °C, 24 小时), 异构的乙酰胺基醇 240 和 244 分别转化成异构的胺基酯 243 和 247 的铵盐. 这些 N—O 酰基迁移, 分别通过中间体 241、242 和 245、246 发生. 有趣的是, 他们发现当 R=H 时, 转化 240 \rightarrow 243 容易发生; 但当 R=CH₃ 时, 没有观察到反应. 另一方面, 转化 244 \rightarrow 247 (R=CH₃ 或 H) 都是缓慢的. 如果这些反应的决速步是四面体中间体 241 和 245 的形成, 那么这些结果可容易地得到解释. 事实上, 这两个中间体形成的相对难易 (取决于它们各自的立体阻碍) 和乙酰胺基醇产物 243 和 247 (R=H 或 R=CH₃) 形成的相对难易之间, 存在直接的关系. 在中间体 241 中, 当 R=CH₃ 时, N-甲基和直键苯基之间存在一

个强的 1, 3-二直键立体相互作用. 当 R=H 时, 不存在这样的立体相互作用. 因此乙酰胺基醇 243 (通过 241) 的形成, 只有当 R=H 时, 才应该容易发生. 这一结论与实验结果相符合. 在中间体 245 的情况下, 当 R=CH₃ 时, 并不存在由 N-甲基引起的 1, 3-二直键立体相互作用. 据此, 中间体 245 (R=CH₃) 应该容易形成. 但是在这个中间体中, C-6 上的苯基和羟基之间, 存在一强的 1, 3-二直键立体相互作用. 因此当 R=H 或 CH₃ 时, 乙酰胺基醇 247 (通过 245) 的形成一定是同样困难的. 这也与实验结果一致.

这些作者也观察到, 在碱性条件下 (0.02mol/L Na₂CO₃ 于含水乙腈中), 当 R=H 时, 过程 243 → 240 是快速的, 但 R=CH₃ 时是缓慢的. 另一方面, 过程 247 → 244 相对来说较慢 (当 R=H 时, 15 分钟; 当 R=CH₃ 时, 120 分钟). 在碱性条件下, 这些迁移反应一定分别通过 T-四面体中间体 248 和 249 发生. 另外, 如果这两个中间体的形成是慢步骤, 这些结果就能容易地得到解释. 事实上, 在中间体 248 (R=CH₃) 和 249 (R=H 或 CH₃) 中存在强的 1, 3-二直键立体相互作用, 因此只有中间体 248 (R=H) 应该容易形成. 最后应该指出, 只有通过应用水解过程中的立体电子控制原理才能获得四面体中间体 241、245、248 和 249 的立体化学. 因而, 上述结果必能作为有利于这一原理的可靠性的强有力证据被接受.

青霉素是 V 形的分子, 由于 β-内酰胺环和噻唑烷环的稠合而具有相当刚性的结构. 因此 β-内酰胺氮上孤对电子的电子密度应该稠密地集中于青霉素分子的 β 面 (参见 250). β-内酰胺的氮原子不能采取通常酰胺中的 sp₂ 杂化; 因而氮原子的孤对电子和羰基之间的共轭被减弱. 这一效应, 除对 β-内酰胺环的张力有影响外, 还能使内酰胺的羰基活化, 于是青霉素对与亲核试剂反应 (250 → 251) 的敏感性是容易解释的.

根据立体电子控制理论, 对内酰胺中羰基碳上的亲核进攻方向是这样的, 即务必使杂原子上的孤对电子与进攻基团处于反式共平面. 因而对青霉素的亲核进攻, 应该优先从 β 面 (见 252)、而不是 α 面 (见 253) 发生. 因为前者给出一个具有顺式、而不是反式环稠合的四面体中间体. 顺式中间体 252 确实比反式中间体 253 具有较小的张力. 然而青霉素的 β 面是空间拥挤的, Page 和他的同事们建议, 亲核进攻从阻碍较小的 α 面发生, 而直接产生四面体构象体 254. 这与立体电子理论的预测不相符. 所以提出这一建议, 是因为在有关青霉素的氨解和水解的动力学研究过程中发现, 1, 2-二氨基乙烷单正离子和苄基青霉素的反应与具有相近碱性的单胺相比, 速率增大了 100 倍. 这一速率增大归因于在中间体 255 中发生了从一级铵基到三级氮的内部质子转移 (分子内的一般酸催化作用), 这也就意味着, 亲核进攻一定从青霉素的阻碍较小的 α 面发生.

第五章 在饱和碳上的反应

5.1 S_N2 型反应

在脂肪和脂环化合物中，离去基团被亲核试剂协同地取代，即 S_N2 反应，是最早发现的受立体电子控制的反应之一。这个反应是一个没有中间体的一步过程，并导致 Walden 反转。亲核试剂必须在离去基团背后沿 180° 角的方向趋近底物。所产生的过渡态的立体化学和 1 相应，用分子轨道的术语来说，其中心碳可被认为是 sp₂ 杂化的。保留着的 p 轨道，一半与亲核试剂重叠，另一半与离去基团重叠（见 2）。因而，这个反应的机制是受电子效应控制的，这一效应在过渡态水平上赋予一种特定的立体化学。

要想设计一个实验，去检验一个反应的过渡态在立体化学上的微妙要求，是很不容易的。一种实验探讨是把亲核试剂连结在底物上，造成一种状态使亲核试剂能够经历两种不同的竞争反应。在许多情况下，亲核试剂较容易满足一个过程的立体化学要求，因而只能观察到一个反应。当发生的过程“是立体电子允许的”，并生成动力学产物而不是热力学产物时，或者当尚未发生的过程不是“立体电子允许的”，但立体因素或熵因素对它有利时，特别是当该过程导致热力学产物时，则近乎能够进行完美的实验设计。使用这种处理方法，Eschenmoser 和他的同事们已经提供了强有力的证据，证明在 S_N2 反应的过渡态中，亲核试剂和离去基团是排列在同一直线上的。他们发现，负离子 3 生成预期的产物 4，是通过分子间过程，而不是“从形式上看容易使人误认”的分子内过程。这个实验的合乎逻辑的结论是：尽管分子内的进攻（参见 5）在熵上是最有利的途径，但由于在过渡态中，亲核试剂和底物不能达到合适的排列，使这一过程不能发生。这个工作也是为了探讨有机反应过渡态的立体化学的重要性，而设计的一个具有代表性的完美实验例子。

由于这种立体电子的需要，结果使对称的环氧化物(6)被亲核试剂开环，而生成一个具有特定立体化学的产物（参见 7）。其逆过程（即 7 → 6）必须满足同样的要求。事实上，由 7 形成环氧化物的过程，可以认为是一个分子内的 S_N2 反应。

对于构象上刚性的不对称环氧化合物如 8，理论上可能生成两种不同的产物，进攻 C-2 产生的二平键产物 10，或进攻 C-3 得到的二直键产物 12。

正像 Valls 和 Toromanoff 在 1971 年所进行的讨论，在 S_N2 反应中，受电子控制的过渡态的立体化学要求，在 C-2 上的反应一定先给出扭船中间体 9，它经过构象变化才生成化合物 10，而在 C-3 上的反应先给出椅式中间体 11，由此得到化合物 12。形成能给出中间体 11 的过渡态和形成能给出中间体 9 的过渡态的两个过程，前者是一个能量较低的过程。于是在动力学控制下，产物 12 比 10 优先形成。事实正是如此，环氧化合物开环生成反式二直键产物是众所周知的。

已经知道，多数的亲电试剂对双键的加成反应是通过和环氧化合物类似的中间体（即三元环中间体 14）进行的，因而，一定遵循同样的原理，产生

反式二直键产物 15. 这适用于卤化氢 (H—X)、卤素 (X—X) 和其它亲电试剂 (NO—Cl, I—N₃ 等) 对环己烯的加成. 在一些亲核试剂 (H₂O、AcOH、ROH) 存在下的氧汞化反应 [Hg (OAc)₂] 是另一个著名的例子.)

其逆过程, 即 15 14 13, 是一种制备烯的方法, 它的发生也需要满足同样的立体电子要求. 所熟悉的二直键二碘化合物 16 与锌的反应说明了这一原理. 根据这些一般的例子, 我们现在就可以较详细地分析一下环氧化合物的开环反应. 环的大小限定了几何张力, 同时, S_N2 反应需要共直线性. 于是亲核试剂的趋近应该像 17 18 那样, 这不同于在脂肪链上对一个离去基团的取代, 即 19 20.

正是在这一理论分析的基础上, Stork 推论出, 环氧化合物的分子内开环, 生成一个六员环应该比生成五员环容易. 确实, 在形成六员环 (21) 的情况下, 亲核试剂处于合适的背面共直线进攻, 而在五员环的形成 (22) 过程中, 碳负离子沿着虚线所示的共直线位置趋近, 价键需要发生相当大的扭曲. 应该指出, 当形成五员环的过程包含有如 23 所示的取代时, 碳负离子处于合适的位置进行背面共直线取代, 并不存在特别的张力. 这类反应形成五员环的速度, 一般比形成六员环快.

Stork、Cama 和 Coulson 提出了支持这一推论的实验证据, 他们研究了环氧腈 24 和 26 在碱性条件 (KNH₂, NH₃-DME) 下的关环反应. 他们观察到环己烷环的形成 (24 25) 确实比环戊烷环的形成 (26 27) 容易.

随后 Stork 又分析了形成四员环 (28) 的过渡态的要求, 并认识到, 在这种情况下, 达到共直线性似乎比形成五员环 (22) 的情况容易, 这样就得到了一个出人意料的结论, 即前一过程可能比后一过程占优势.

最后 Stork 和 Cohen 通过实验发现, 环氧腈 29 确实与二(三甲硅基)胺的锂化物在苯中反应, 生成氰基羟基环丁烷异构体 30 和 31 (95 5) 的混合物. 这样, 使用两端含有相同取代基的环氧乙烷, 环丁烷比环戊烷环 (32) 优先形成. 还要注意, 主要的异构体 30 是稳定性较差的异构体 (两个大基团互为顺式). 这表明, 导致 30 的过渡态 33 的形成, 要比给出 31 的过渡态 34 的形成能量低. 用这种形成环丁烷的新方法, 从 30 开始合成了 (±) - grandisol.

显然, 当离腈基较远的环氧乙烷的碳上取代基更多时, 环丁烷环的形成还要更有利, 这是因为这一取代反应, 发生在环氧化物取代基较少的一端. 因而, 氰基环氧化物 35 (R=H 或 CH₃) 生成环丁烷 36 (R=H 或 CH₃). 还要注意, 36 (R=CH₃) 的专一形成表明, 有利的过渡态是 33, 而不是 34. 这说明, 氰负离子的有效空间阻碍, 事实上比平常的烷基大, 这是由于这种金属盐的丙二烯结构造成的. 指出这一点是很有趣的, 关于氮的电子对的几何要求, 即与最终打开环氧乙烷的双键的体系处于反式共平面 (见 33 中箭头), 是按照立体电子原理推理提出的 (关于这方面的一些新近工作, 参考文献 [10, 11]).

Barnett 和 Sohn 在研究 α -不饱和羧酸盐 37 的碘内酯化反应时发现, 在动力学控制的条件下, α -碘- β -内酯 39 比稳定性较高的 β -碘- β -内酯 41 优先产生. 在溴内酯化反应的过程中, 得到了类似的结果. 于是这里又一次表明, 四员环的形成比五员环的形成容易. 根据 Stork 的分析, 可以对这些反应进行解释, 即羧酸负离子使三员环的碘鎓 (或溴鎓) 离子进行分子内开环, 由于立体电子原因, 过程 38 39 比另一种开环方式 40 41 优先.

再回到氰基环氧化合物的分子内开环问题上. 环丙烷的形成 (42) 速度是这样快, 以致这个三员环比一个环丁烷 (43) 优先产生, 而不管环氧乙烷取代的相对程度. 例如, 氰基环氧化合物 44, 环化产生氰基环丙烷 45. 众所周知, 环丙烷通常比环丁烷容易形成. 因而, 氰基环氧化合物的分子内开环也不例外. 这表明可能通过“弯键”的使用, 在 42 中的亲核取代反应的共线性比在 43 中好. 在这种情况下, 环丙烷将相应于 Coulson 和 Moffitt 的弯键模型.

指出如下的情况是必要的, 在环氧化合物的分子内开环反应中, 六员环的形成 (21) 不要求 C—C 键的弯曲, 而五员环 (22)、四员环 (28 和 43) 和三员环 (42) 的形成, 除了要求碳负离子电子对的弯曲外, 还要求四个、三个和两个 C—C 键同时弯曲. 在三员环的形成过程中, 键的弯曲程度当然比其它几种情况更大, 因而必须同时弯曲的 C—C 键的数目, 要比键的弯曲程度更重要. 换句话说, 这表明三个 C—C 键同时弯曲 (形成环丁烷), 要比四个 C—C 键同时弯曲 (形成环戊烷) 容易些, 但要比两个 C—C 键同时弯曲 (形成环丙烷) 困难.

在这一点上, 把一个双键看成“二员环”是很有趣的, 即双键由两个弯键组成, 这是 Pauling 在 1931 年提出来的. 除了碳负离子电子对的弯曲外 (46 47 48), 双键的形成只要求一个 C—C 键发生较大的弯曲. 因而, 这样就能解释为什么双键容易形成. 但要注意, 顶端异构效应 (第一章) 等价于由 46 47 所表明的.

Baldwin 已经提出了一套关于成环的相关规则. 对于一个成环反应, 用一个数字前缀表示环的大小, 接着是术语 Exo 或 Endo, 这取决于断裂的键对于所形成的最小环, 是环外的或环内的, 最后跟着后缀 Tet、Trig 或 Dig, 用来描述关环反应中, 受到进攻的碳原子的杂化情况 (分别是四面体、三角形和直线).

例如, 5-Exo-Tet、5-Exo-Trig 和 5-Exo-Dig 过程分别由 49、50 和 51 表示, 而 5-Endo-Tet、5-Endo-Trig、5-Endo-Dig 分别对应于 52、53 和 54. 这一章, 我们只考虑四面体体系, 三角形体系将在第六章讨论.

在四面体体系中, 几种可能性如下: 在立体电子基础上, 3-Exo-Tet 到 7-Exo-Tet (55—59) 都是有利的过程, 而 5-Endo-Te (60) 和 6-Endo-Tet (61) 都是不利的过程.

Eschenmoser 的实验已在前面描述过, 它明确地说明, 6-EndoTet 过程 (61) 确实是不利的. 文献中有许多实验表明, 所有的 Exo-Tet 过程是允许

的，这些过程发生的相对容易程度为： $55 > 56 < 57 > 58 > 59$ 。换句话说，55 比 56 容易，57 比 56 和 58 容易，而 58 又比 59 容易。但 Stork 已用实验清晰地说明，当 Y 是环氧环系的一部分时，这个次序就变为： $55 > 56 > 57 < 58$ 。这样，在 56、57 和 58 之间有了一些变化，其根本原因是由于立体电子效应。

在结束关于 S_N2 反应的这一部分之前，我们还必须考虑结合着离去基团的碳上所连接原子的电子对引起的立体电子效应的影响。例如， α -卤代醚 62 和 α -卤代酮 63，它们的 S_N2 反应速度即大大地加快了。然而只有当 62 的氧原子电子对与 C—Cl 键处于反式共平面时，这种提高才能发生（见 64—65）。与此相似，在 α -卤代酮中，当羰基的 π 体系必须与 C—Cl 键平行时，速度才能加快（见 66—67）。

众所周知，在含苄基的底物中，双分子取代反应（68—69）非常容易发生。这是由于与芳环发生共轭，使过渡态产生了电子稳定化作用。由理论预测，当离去基团的 C—X 键与苯环的 p 轨道平行时，这种共轭作用将达到最大，如 70 所示的构象。而当 C—X 键与 p 轨道正交时，这种共轭作用最小，如 71 所示的构象。

最近 King 和 Tsang 研究了在二苄基乙基铊盐 72 和环状铊离子的氟硼酸盐 75 中，双分子取代反应的相对速度。他们发现，硫氰酸根负离子与盐 72 的反应速度是 75 反应速度的 8000 倍，72 可以容易地采取构象 70，而 75 则被束缚为构象 71 的形式。此外，所形成的产物是不同的，二苄基乙基铊盐 72 只生成苄基乙基硫醚（73）和硫氰酸苄酯 74，却没有二苄基硫醚或硫氰酸乙酯。与此作为对照，环状铊盐 75 生成一个混合物，其中主要含有（80%）二氢异硫杂茛（76）和等量的硫氰酸乙酯（77）及少量的（20%）硫醚-硫氰酸酯 78。这个工作是关于双分子亲核取代反应的速度与苯环和离去基团的相对取向的关系的第一个直接的实验信息，它清楚地表明立体电子效应在这些反应中的重要性。

5.2 S_N2'型反应

在 S_N2' 反应中, 也可以认为有立体电子效应的存在. 最近, Magid 对这个课题作了卓越的综述. 正如 Magid 所指出的, 虽然关于这一类型反应的协同性仍有一些争论, 但可以对过程的立体化学进行分析, 而不必考虑键断裂和键形成步骤的精确进程.

从理论上讲, S_N2' 反应是由于通过亲核试剂对烯丙基型体系进行相对于离去基团为顺式或反式的进攻而发生的 (见 79 和 80).

虽然 Winstein 在已出版的著作中, 从未对这一问题作过充分的说明, 但他是第一个假设亲核试剂进攻应该是顺式的. 他提出亲核试剂应该沿着这样的方向接近并取代 电子, 以便这些 电子可以从背后进攻 C—X 键. 因而, 由于立体电子的原因, 顺式进攻是有利的.

环己烯体系可以两种构象 81 和 82 存在. 对 81 的顺式进攻给出 84, 应该通过类椅式过渡态 83 进行, 而 83 的电子对与 C—X 键处于反式共平面. 对 81 的反式进攻, 应该通过扭船式过渡态 85 发生, 而 85 中的电子对与 C—X 键处于顺式, 生成具有扭船构象的产物 86. 对构象体 82 的顺式进攻, 应该通过扭船式 87 给出 88, 87 中的电子对与 C—X 键处于反式共平面, 而反式进攻应该经过椅式过渡态 89 给出 90, 89 中的电子对与 C—X 键处于顺式.

对 81 的顺式进攻和对 82 的反式进攻, 都导致了类椅式的过渡态 83 和 89, 因而它们应该比另外两个过程有利. 此外, 过渡态 83 中有一电子对与 C—X 键处于反式共平面, 它在电子上应该比过渡态 89 有利. 这样, 顺式过程 81 → 83 → 84 应该占优势. 并以有力的证据证明, 所有的 S_N2' 反应都应该通过构象 81 进行, 其中 C—X 键与双键的 p 轨道几乎是平行的. 对这一观点的支持来自于质子化的环己烯醇的断裂, 正如 Goering 及其同事们所表明的. 另外, 绝大部分理论研究支持顺式进攻这一看法.

表明 S_N2' 反应是通过顺式发生的第一个实验研究, 应归于 Stork 和 White. 他们观察到, 二氯苯甲酸环己烯酯 91 [R=CH₃、CH(CH₃)₂ 或 (CH₃)₃C 和 R'=Cl₂C₆H₃] 与六氢吡啶反应, 生成顺 S_N2' 反应的产物 92. Stork 和 Kreft 及 Dobbie 和 Overton 最近证实了这一工作. 另外, 顺式和反式的 酸酯 91 和 93 [R'=C₆H₂(CH₃)₃, R=CH(CH₃)₂] 分别产生顺 S_N2' 反应的产物 92 和 94 [R=CH(CH₃)₂]. H₃)₂] 分别产生顺 S_N2' 反应. 其它一些实验也证实了顺 S_N2' 反应的方式. Kirmse 和他的同事们发现, 在甲醇钠的作用下, 顺二氯环丁烯 95 将发生了两次连续的顺 S_N2' 取处反应 (96 97).

Magid 和 Fruchey 发现, 光学活性的烯丙基氯化物 98 (R=CH₃, X=Cl) 经过一个 S_N2' 反应, 至少具有 96% 顺式的立体选择性.

然而有实验表明, 反式的 S_N2' 反应也可以发生. 例如, 把六氢吡啶换成丙硫醇钠时, 反式和顺式 酸酯 91 和 93 [R'=C₆H₂(CH₃)₃, R=CH(CH₃)₂] 给出顺式和反式 S_N2' 反应产物的混合物. 另外, Oritani 和 Overton 证明, 二氯苯甲酸酯 98 (R=CH₃ 或 C₅H₁₁, 和 X=Cl₂C₆H₃CO₂) 与 (S)- -甲基苄胺反应,

给出顺式和反式 S_N2' 反应的产物的混合物（比例大约为 6 : 4）。

在 Magid 的综述中，我们可以看到一个有关 S_N2' 反应的完整总结和评论。有数个实验清楚地表明，顺式 S_N2' 反应是有利的，但反式 S_N2' 反应也可以发生。有利于反式 S_N2' 反应的因素还没有完全弄清楚。尽管如此，立体电子效应在这些反应中起着重要作用这一点，看来是毫无疑问的。

5.3 环丙烷的开环反应

已经知道，被烷氧羰基双倍活化的环丙烷可以发生亲核开环反应（参看综述 [35]）。例如，在一个有趣的研究中，Danishefsky、Dynak 和 Yamamoto 证明，环丙烷 99 和 102 在碱催化下（ $\text{NaCH}_2\text{SOCH}_3$ 在 DMSO 中）通过它们的负离子 100 和 101 能快速地相互转化。Danishefsky、Tsai 和 Dynak 进一步报道，103 和 106 通过它们各自的负离子 104 和 105 也能相互转化。

这些反应基本上是 $\text{S}_{\text{N}}2$ 类型的，它们所以能发生反应，是因为环丙烷的 C_2-C_1 键与一个烷氧羰基的体系平行（见 107）。结果，亲核试剂进攻极化了的 C_2-C_1 键，在 C-2 上发生构型转化，给出烯醇负离子 108。这样，在其逆过程中，即环丙烷的形成过程中，过渡态的立体化学应该相应于 108 107。因而立体电子效应有力地控制着这些反应。例如，在反应中生成的 109 通过 110 给出 111，而 112 则通过 113 给出 114。

Corey 和 Fuchs 注意到，乙烯基铜化合物对 115 加成，立体专一地生成 116。Clark 和 Heathcock 观察到二甲基铜锂对 117 加成产生 118，同时 Trost、Taber 和 Alper 报道用同样的试剂可使 119 转化为 120。

Taber 和 Kondo 及其同事们发现，在苯硫化物的作用下，立体专一地发生 121 122 的开环。用苯硒负离子作为试剂，Isobe 和同实验室的合作者们发现了 123 124 的转化。

在前面的例子中，如果两个烷氧羰基都参与裸露的碳负离子的离域，那么它们必须采取构象 *exo-exo* 125A 或者 *exo-endo* 125B 或者 *endo-endo* 125C。根据偶极作用和立体作用，这些构象都是不利的，假设这些化合物通过 126 类型的构象进行反应，其中只有一个烷氧羰基（ $\text{Z}'-\text{C}-\text{Z}$ ）处于合适的位置，能促进反应。Danishefsky 和 Singh 推论，如果能设计一个以 125 类型的构象之一存在的化合物，那么，它对亲核试剂的反应性应该提高。他们通过对以构象 125A 存在的环丙烷酰基缩醛的反应性的研究，证实了他们的结论。

在室温下，127 与六氢吡啶在苯中进行放热反应，产生加合物 128。其它亲核加成 [$\text{C}_6\text{H}_5\text{SH}$ ， $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$ 和 $\text{NaCH}(\text{CO}_2\text{CH}_3)_2$] 则平稳地进行，即使弱亲核试剂吡啶也能反应并给出黄色的甜菜碱 129。他们还证明，亲核进攻的发生伴随着构型的转变。130 与丙酮-水加热回流，酯化后给出反式内酯 131。这一系列实验很清楚地证明，与有机分子反应性相关的立体电子效应是很重要的。

5.4 分子重排

在碱存在的条件下，带有一个与离去基团处于相邻位置的三级羟基的环体系，可以经过分子重排，产生缩环（132 133 134）或扩环（135 136 137）的产物。在这些重排中，有两个连续的分子内 S_N2 型取代过程：（a）氧原子的一个电子对取代 C—C 键的一个电子对，（b）这个 C—C 键的电子对取代离去基团。因此，弄清这些过程是否遵循 S_N2 反应的立体电子原理是恰当的。

许多例子表明，迁移基团总是与离去基团处于反式共平面。例如，当一个化合物具有相当于 138 或 139 的构象时，正是 R_1 基团进行了迁移。也要注意，在 138 和 139 中，氧负离子有一电子对与迁移的 R 基团处于反式共平面。当分子以第三种不同的构象 140 存在时，则没有重排发生，而是容易发生环氧化过程（141），指出这一点也是恰当的。这样，在这些反应中立体电子效应起支配作用。

在这里只列举一些例子（要想作较全面的了解，参看文献 [47—53]）。Büchi 和他的同事们证明，氯化铝锂还原对甲苯磺酸酯 142，经过甲基酮 143 专一地给出缩环产物 144。

Nussim 和 Mazur 观察到，在温和的碱性条件下，甾族衍生物 145、147 和 149 分别专一地产生重排的酮 146、148 和 150。Paukstelis 和 Macharia 发现，用甲醇钠处理 151 即给出 152。化合物 142、145、147 和 149 对应于构象 138，而 151 的构象和 139 相似。

另外，对甲苯磺酰氧基环丁醇 153 和 155 通过氧化铝柱，即发生立体控制的缩环反应，分别高产率地给出 154 和 156。

有趣的是，Yamada 和他的同事们证明，由银离子引起的氯代腈异构体 157 和 159 的重排，分别产生了异构的三环氰基酮 158 和 160。

从邻位氨基醇去胺化得到的产物是由基态构象决定的，其迁移的键总是与 C—N 键处于反式共平面的取向。事实上，用亚硝酸对 161 和 163 的重氮化，只给出了环戊烷甲醛 165，它们所经过的重氮基羟基化合物中间体分别是 162 和 164。化合物 166 的重氮化经过中间体 167 给出环己酮 168（98%），在此，中间体 167 进行了一次立体控制的分子内负氢迁移。最后，第四个异构体 169 经过中间体 170 给出顺式环氧化合物 171。Farve 和 Gravel 先前就已经观察到，当胺基可以采取不只一种构象时，正像在 1-氨基甲基环己醇那样，从重氮化反应形成的产物和甲基重氮离子基的构象有直接关系。

在 Woodward 的前列腺素合成中，从相应胺在反应中形成的中间体 172 能平稳地转化成双环醛 173。Seebach 和他的同事们用同样的反应，也观察了几个立体专一的重排。例如，胺 174 的重氮化专一地给出顺式环戊烷 175，然后 175 差向异构化而转换成较稳定的反式环戊烷 176。

在这些重排中，环氧基团的氧可以作为离去基团。例如，Marshall 和 Kerschen 发现了 BF_3 催化的 177 178 的转化。

根据以上的这些结果，二苯基乙二酮-二苯基羟乙酸重排 179 180

181 应该在立体电子控制下发生.这一迁移的立体化学应该像 182 183 所描绘的那样.

在准 Favorski 重排中,类似的情况应该占优势.的确已观察到,在氢氧化钠存在下,化合物 184 和 187 在二甲苯中回流,即分别给出异构的羧酸衍生物 186 和 189.这样,原来带有卤原子的碳原子发生了完全的构型转变(参见 185 和 188).

另据报道,在 NH_3 或碳酸钠水溶液或水的作用下,可使反-2-溴-3-甲基环丁酮 190 经过立体控制的缩环,形成反-2-甲基环丙烷衍生物 192.又一次观察到了构型转化(见 191).

下面是这一类缩环反应的另一个例子,二溴二酮 193 ($\text{KOH}, \text{H}_2\text{O}; \text{H}^+$) 进行两次类似 Favorski 缩环反应,产生了对-立方烷二羧酸(194).Eaton 和 Cole 将这个反应用于他们的立方烷的合成.

在最后这些例子中,都有两个氧原子,每个氧原子都有一电子对与迁移基团处于反式共平面.这个因素应该以一种类似于在研究酯和酰胺的四面体中间体时所观察到的方式,使迁移过程变得容易.但要注意,在这些中间体中存在着两个带负电荷的氧原子,这是一个附加的因素,它也应该使迁移反应变得容易.

5.5 与碳正离子的反应

碳正离子发生反应经过具有精确立体化学的过渡态，其中进攻的亲核试剂的电子对，必须与缺电子的碳原子的空 p 轨道共直线。这样，强的立体电子效应控制着这些反应。

例如，亲核试剂 Y⁻ 从具有构象 195 的碳正离子的上面或下面进攻，如果 R₃, R₄，那么就会分别以构象 196 和 197 给出两个非对映体。碳正离子 195 也可以通过失去一个质子形成双键（198），因为 C—H 键与碳正离子的 p 轨道处于合适的排列。由于同样的原因，它还可以发生带着一对电子的氢迁移，给出重排的碳正离子 199。与此类似，在骨架重排中，如 Wagner-Meerwein 或 甾醇重排，迁移的烷基必须是处于合适位置的烷基，如 200 和 201 所示。

当亲核试剂是底物的一部分时，对碳正离子两种可能的进攻方式（195 196 和 195 197）之间的区别，能够容易地观察到。在这种情况下，观察到了邻近基团的参与现象（参考[69]的综述）。例如，赤式对甲苯磺酸酯异构体 202 在乙酸中的溶剂解，经过手性桥离子 203，主要生成赤式乙酸酯异构体 204，而苏式异构体 205 经过非手性中间体 206，产生苏式产物 207A 和 207B 的消旋混合物。

顺式和反式对甲苯磺酸酯 208 和 209 的溶剂解，给出相同的反式二乙酸酯 210。顺式异构体 208 经过一个经典的 S_N2 取代，即乙酸根离子取代对甲苯磺酸酯，生成 210。反式异构体 209 首先通过反式酯基的参与，给出环状乙酰氧正离子中间体 211。而后乙酸根离子对 211 进行亲核进攻伴有构型转化，给出反式二乙酸酯 210。有趣的是，反式异构体 209 溶剂解的速度，大约比顺式异构体 208 快 700 倍，这表明了邻近基团参与的重要性（邻助作用）。

这样，通过分析不同类型的亲核取代反应，清楚地阐明了反应性的立体电子要求和由此产生的效应。在简单和复杂的重排反应中，也可以看到这些效应。例如，下面的重排说明，迁移基团的确必须处在如 195 199 和 200 201 所示的合适位置。三氟化硼催化的 1-环氧化合物 212 的重排，立体专一地给出反-二缩酮-酮 213。没能检测到较稳定的异构体顺-二缩酮-酮 214。Ireland 和 Hengartner 把他们的结果解释为中间体 215 中 C-6 上 氢的立体控制迁移。215 213 中的过渡态的立体化学，相应于 195 199 (R₂=O—BF₃⁻) 中的过渡态的立体化学。

用三氟化硼的乙醚溶液处理化合物 216，给出 217 和 218 的混合物。正像上面所描述的，216 217 的转化一定经过中间体 219 发生。218 的形成是甲基迁移和随后失去质子的结果（219 220 218），这两步相当于 200 201 和 195 198。

有时，几步重排连续发生。在 3- 无羧萜醇（221）到 13(18)-土当归烯（222）的酸催化转化过程中，观察到一种壮观的情形。在这种情形中，221 可能给出了碳正离子 223，后者经过六次立体电子控制的 1,2 迁移，生成碳正离子 224，而后 224 失去一个质子产生 222。另外，由 3- 无羧萜醇（221）脱水得到的无羧萜烯用酸处理，也给出化合物 222。

由以上得出结论：Wagner-Meerwein 类型的重排反应看来是受强的立体电子效应控制的。

在甾族化合物的生源合成中，角鲨烯(225)在酶催化下进行多环化反应，产生四环化合物羊毛甾醇(226)，226最后被转化为胆甾醇(227)。Eschenmoser、Stork及其同事们提出，角鲨烯-羊毛甾醇的转化可依据立体电子效应来解释。这一生物学的环化反应的立体化学过程，可以通过考虑角鲨烯环氧化物(228)(胆甾醇生物合成中的一个中间体)变化成玛二烯醇229的反应来说明。这一转化比角鲨烯-羊毛甾醇的转化容易进行，后者涉及一些碳原子的重排。

为了描述基本的思想，本作者选择了Johnson的总结和溴对烯烃的专一性加成的立体化学观念相同，这一过程可认为是对烯键的反式反平行亲电加成。这样，角鲨烯环氧化物228的氧的质子化，在C-2上产生一个最早的正离子中心，它与6,7-烯键的电子反应，在C-2和C-7之间形成一个键。碳正离子中心转移到C-6上，又对10,11-烯键进行亲电进攻，产生C₆-C¹¹键等等。结果角鲨烯中的全反式烯键导致了反式耦合的四环产物229的形成。这个一般意义上的多烯环化立体电子控制的概念，为许多生物学的环化反应的立体化学过程，提供了令人满意的解释。

在一个卓越的系列实验中，Johnson及其同事们发现，处理某些具有1,5-位置关系的反式烯键的多烯，能够产生全反式构型的立体专一的、非酶促的、正离子的环化反应的产物。看来，这些转化反应在原理上模拟了角鲨烯转变成多环三萜的生源过程。对于这个工作，已经有人作了很好的综述，在这里只描述一些具有代表性的例子。

这种类型C—C键的形成，是通过双键与碳正离子的相互作用发生的。这可以看作是一种形成C—C键的取代反应，正是为了这个原因，才在这一章里描述它。

在戊烷中，用氯化高锡处理多烯缩酮230，给出大约等量的两个外消旋D-高甾类四环异构体231的混合物(产率为30%)。在这一环化过程中，第一个正离子的中间体不是手性的，5,6-双键的两个面可以等同地与碳正离子反应，结果得到的产物(231)必是外消旋的。不具有手性中心的开链四烯缩酮230转化成具有7个不对称中心的四环体系，并且只产生64对可能的的外消旋体中的一对，这是立体电子效应所具有威力作出令人惊异的贡献。

另一个例子是，外消旋的烯丙醇232在-80进行环化反应，得到外消旋的四环双烯233，产率为70%。233的臭氧化给出双环三酮醛234，后者在酸性条件下，经过两次分子内醇醛缩合和环化脱水，即生成外消旋的16,17-去氢甾酮235。这代表着通过现今所谓“仿生”多烯环化法进行的甾族化合物的第一个合成。

在温度为-50°至-25时，四烯236在二氯甲烷中用三氟乙酸处理，即环化而给出237，当Ar= -萘基时，产率达到81%。立体专一地形成A/B环为顺式的产物，是立体电子控制的直接结果。事实上，在顺式产物的形成过程中，新形成的键(238—239)处于假直键取向，因而与环己烯双键的轨道保持平行。结果形成A/B环反式耦合产物。这样的轨道重叠是不可能的，因为

新形成的键要处于假平键取向.产生五员环 D, 是因为共振稳定化的苜位正离子 240 比六员环的高苜位正离子 241 优先形成.

Johnson 和他的同事们最近报道了 D-烯丙醇 242 (光学纯度为 91%) 的环化反应. 当底物 242 在含有碳酸亚乙基酯的 1,1-二氟乙烷中, 用三氟乙酸处理时, 即得到产率 65% 的 1-5-孕甾烯-20-酮 (243), 其光学纯度为 91%. 用相似的方式, 242 的对映体生成 243 的对映体, 光学纯度为 92%. 只发生很少量的外消旋化作用, 该环化步骤基本上是对映体专一性的. 另外 A/B 环是顺式稠合的, 同时由于 242 中的 C-6 是一个手性中心, 所以这个过程基本上是一个全不对称合成.

在另一个研究工作中, 光学活性底物 244 的环化反应, 给出具有相同光学纯度的四环产物 245. 由于 245 转化成了 11-羟基孕甾酮 (246), 此工作完成了这个甾族化合物的全不对称合成. 这一值得注意的不对称控制是由在 244 中 C-10 的手性中心导致的: 在受立体电子因素控制的环化过程的过渡态中, 羟基的相对取向使得它产生一个具有平键二级醇的产物 (245).

van Tamelen 对多烯单环氧化合物做了广泛的考察. 例如, 他发现在硝基甲烷中, 用 SnCl_4 处理外消旋的环氧化合物 247, 得到一个主要产物 (产率 35%), 经鉴定它是外消旋的四环化合物 248. 这是对角鲨烯变化成四环三萜的整个生物转化过程的非常相近的模仿 (除光学活性外).

在另一个例子中, van Tamelen 和 Loughhead 在低温下完成了 (\pm)-单环环氧化物 249 的环化反应 ($\text{BF}_3 \cdot 2\text{Et}_2\text{O}$), 反应生成四环醇 251, 产率 25%. 这可通过碳正离子 250 的形成来解释. 250 是借助于立体电子理论对环氧化物的开环 (产生顺 A/B 环稠合产物) 和多烯的环化 (产生 B, C, D 环的反式稠合), 作出准确预测而得到的结果. 然后通过合适的迁移和质子消除步骤 (见 250 中箭头) 而形成化合物 251.

当一个碳正离子 (由溶剂解产生, 即 252-253) 与桥头碳原子相邻时, 就会产生一种有趣的情况. 通常, 桥头 C—C 键中之一与正离子 253 的 p 轨道共平面 (或在起始物 252 中, 与离去基团处于反式共平面). 结果这个 C—C 键的电子对和正离子 (或发展中正离子) 之间有可能发生电子离域化作用. 因而这一立体电子效应应该强有力地影响着所产生的碳正离子的形成 (和反应性).

例如, *exo*-2-降冰片基对溴苯磺酸酯 254 的乙酸解, 专一地产生 *exo*-2-降冰片基乙酸酯 255. *exo*-对溴苯磺酸酯 254 比 *endo*-对溴苯磺酸酯活泼 350 倍, 而且具有光学活性的 *exo*-对溴苯磺酸酯进行乙酸解, 给出完全外消旋的 *exo*-乙酸酯 255. 这样从 *exo*-254 形成碳正离子要比从 *endo*-256 快 (较容易). 这些结果原先是用桥正离子 (或非经典正离子) 257 (Winstein 的探讨), 或者看作迅速平衡的经典碳正离子 258 和 259 (Brown 的探讨) 予以解释的.

存在着电子离域化作用这个观念, 目前已被接受, 问题是如何精确地描述这种离域作用的性质. 一种观点认为, 用几乎不涉及几何形状变化的 C—C 键超共轭来描述它 (见 260); 或者用较近期的 1,3-桥键来描述 (见 261).

另一种观点认为，在一些情况下，存在着一种部分的桥结构，其中桥原子与两个碳原子之间发生着重要但不等同的键连（不对称桥键，见 262）；而在另一些情况下，桥原子对两个碳原子发生着强烈而等同的键连（对称桥键，见 263）。

在这里并不想对这些观点进行抉择，但想说明，每种看法都涉及到强的立体电子要求。正如 Grob 和他的同事们最近所指出的，电子离域化的程度必定取决于参与的键和离去基团之间的取向。Newman 投影式 264 和 265 分别说明了 254 和 256 中键的取向。在投影式 264 中， C_1-C_6 键正好与离去基团处于反式共平面，因而它能有效地帮助离去基团的离去。而在 265 中， C_1-C_7 键与离去基团不是反式共平面的，在过渡态中提供着较小的稳定化作用，因此 endo 异构体 256 的溶剂解速度比 exo 异构体 254 的慢。

第六章 有关 sp_2 型不饱和体系的反应

6.1 亲核加成

6.1.1 酮和醛

我们在第二章已经讨论过，对羰基的亲核加成反应是受立体电子效应控制的。X 射线数据和理论计算都指出，亲核试剂对羰基的进攻，是沿着某一清楚限定的路线进行的。Baldwin 也曾用一种矢量分析方法来预测加成产物的立体化学。

已经知道，氢化物和格氏试剂与简单的开链醛和酮 (L, M, S 和 R 都是只包含 C 和 H 的基团) 的反应，正如 Cram 规则所预测的那样，主要生成非对映体 2。Chérest、Felkin 和 Prudent 对这些实验结果作了一种改进的解释。两种解释都基于这种事实，即亲核试剂必须垂直地进攻羰基 (立体电子控制的结果)，而非对映体 2 的优先形成是由于立体效应。

在 Felkin 模型中，重要的立体相互作用存在于 R^- 和 R 之间，而不是 Cram 及 Karabatsos 所认为的存在于 R^- 和羰基氧之间。根据 Felkin 模型，优先的进攻方式是 4-5，结果产生 6，它是六种可能交叉构象中张力最小的 (对于非对映体 2 和 3，每个都有三种可能的交叉构象，6 相当于 2 的张力最小的构象)。最近，Anh 和 Eisenstein 从他们的从头算起计算得出结论：4-5-6 的转变确实相应于能量最小的过渡态。

当羰基处于环的外侧时，如在环己酮中的那样，在立体电子控制下，平键和直键趋近都能导致椅式中间体 (见 7 和 8)，因为在每种情况下，氧原子都有一电子对与 C—Y 键处于反式共平面。因此在这种情况下，一个过程比另一个过程有利，只取决于立体效应和由环引起的扭张力。

然而当羰基是环的一部分时，像在氧鎓离子 9 中那样，情况就不同了。从下面进攻 9，导致椅式中间体 10；而从上面进攻 9，则导致扭船式中间体 11。因而由于立体电子的和立体的原因，从下面进攻 9 是非常有利的。

9 中的氧可为硫所代替，并且预测的结果仍然相同。我们已经看到，对于环状氧鎓和硫鎓离子，情况确实是这样的 (第二章)。由于基本上同样的原因，内酯、硫羟内酯 (第三章) 以及内酰胺和它们的衍生物 (第四章) 均具有非常一致的行为方式。的确，对 12 ($X=O, S$ 与 NR) 的直键进攻，导致具有椅式构象的中间体 (12-13)，而平键进攻必须导致不太有利的船式构象 (12-14)。

6.1.2 亚胺盐

Cieplak 建议，对环己酮亲核加成的立体化学是由立体效应和立体电子效应共同决定的。根据这一有趣的建议，空间阻碍使平键趋近占优势，而电子给予有利于直键趋近。立体电子效应对直键趋近有利，是因为与羰基相邻的直立 C—H 键 (C2—Ha 和 C6—Ha) 与 C2—C3, C5—C6 键相比是较好的电子给予体 (见 7A-7 和 7A-8)。

亲核试剂与构象刚性的哌啶离子 15 的反应,就像与环状氧鎓离子的反应那样,也可以受立体电子效应的控制.在此基础上,亲核试剂从上面对 15 的加成,一定导致类船式中间体 16,而从下面的加成,一定导致类椅式中间体 17.导致 16 的过渡态一定不如导致 17 的过渡态有利,因此,产物 17 的形成应该是有利的.

在利血平碱的全合成中,Woodward 及其同事们报道,四级亚胺盐 18 用硼氢化钠的水-甲醇溶液还原,生成 O-乙酰基异利血平酸甲酯.如 Woodward 所指出的,不管反应的立体化学是受立体控制的,还是受热力学控制的,它都是所预期的产物.依据立体电子控制,它也是预期的结果.

Bohlmann 和他的同事们证明,类型 20 的亚胺盐用硼氢化物还原,产物 21 比它的异构体 22 优先生成.正如 Toromanoff 所讨论的,这些结果表明,在这些还原反应中存在着立体电子控制.

Wenkert 和他的同事们证实了这一点,他们指出化合物 23 的硼氢化物还原给出 24.与此类似,Stork 和 Guthikonda 观察到,25 (在反应中产生的)的还原给出 (±)-育亨宾碱 (26).

最近,Stevens 和 Lee 完成了 (±)-单桑色素 (28) 的立体专一性合成,在这个合成的最后一步,哌啶离子 27 用氰基硼氢化钠还原,只生成 (±)-单桑色素 (28).

在 27 的还原反应中,有四种可能的过渡态.在其中,进攻的氢化物试剂和氮上得到的电子对之间,可以保持最大的轨道重叠.在这些进攻中,有两种 (见 29 和 30 中的虚线箭头) 要求形成类船式的过渡态,以满足立体电子的需求条件,但它们在动力学上是不利的.而在两种可能的类椅式过渡态中 (见 29 和 30 中的实线箭头),在后一个进攻中的亲核试剂和 C-8 假直键氢之间,存在着很强的立体相互作用.于是,与过程 29-31 相比,过程 30-32 是不利的.

桥虫毒素-223 (gephyrotoxin-223) 的立体异构体之一的立体专一性合成,是另一个有意思的研究.在这个研究中,Stevens 和 Lee 发现,哌啶离子 33 与氰化物反应,生成产率为 96% 的直键氰基胺 34.氰基胺 34 也可看作是盐 33 的一种潜在形式.34 与过量的格氏试剂 (CH_3MgBr 或 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{MgBr}$) 反应,立体专一地生成高产率的直键异构体 35 ($\text{R}=\text{CH}_3$ 或 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$).所观察到的高度立体选择性,又一次与前面基于立体电子控制原理的论据 (29-31) 完全相符.

在酸性甲醇中,用氰基硼氢化钠还原胺基甲酸酯的插烯物 36,得到唯一的平键胺基酯 38. Eschenmoser 及其同事们对这个结果作了解释,他们认为负氢离子对亚胺离子 37 进行的反应是受立体电子控制的反式共平面的加成反应.

Petrzilka、Felix 和 Eschenmoser 证明,氰负离子对离子 39 的反应,主要给出加成产物 40. Riediker 和 Graf 也同样观察到氰负离子对 41 的加成优先给出 42. 这一结果受控于立体电子效应,使反应发生在亚胺离子空间阻碍较大的一面.另据报道,氰负离子对烯胺 43 的立体专一性加成,经过亚胺

盐 44, 产生化合物 45.

Stork 和 Guthikonda 证明, 亚胺离子 46 (在反应中产生的) 的关环给出 (±)- α -亨宾碱 (47). Wenkert 和他的同事们进一步观察到, 类型 48 的烯胺的酸催化环化, 经过亚胺离子 49 的关环, 产生唯一的产物 50. 在最后这两个例子中, C—C 键的形成是对亚胺双键反式加成的结果, 这与立体电子控制原理符合.

Dean 和 Rapoport 报道, 亚胺离子 51 的立体专一性环化, 给出顺式异构体 52. 与此类似, 亚胺离子 53 的环化只给出 54. 因此, 环化一定按 55 所示的方式发生.

Cook 和他的同事们证明, 具有结构 56 (R=烷基或芳基) 的亚胺盐进行 Pictet-Spengler 缩合, 以高产率给出唯一的反式异构体 57. 如果考虑到相应于 58-59 的过渡态的立体化学是立体电子控制原理在起作用, 并且立体效应已减到最小, 那么这个结果就可以得到解释.

Overman 和 Fukuya 也曾观察到一些出人意料的结果, 有机锂化物和格氏试剂对亚胺离子 60 的加成, 是从空间上较拥挤的一面进行的, 优先产生 61. 这些作者用烷基加成过程中的强立体电子控制, 解释了他们的结果 (见 62-61A-61). 另一个构象 63 的 N-烷基和 A 环之间, 存在着强的 $A^{1,2}$ 立体相互作用, 因而不予以考虑. 类似地, 64 用氢化铝锂还原, 主要生成异构体 65.

Stevens 和 Lee 报道了胭脂红 (69) 的精彩合成. 66 在 pH=1 进行处理, 给出中间体 67; 而后在 pH=5.5 用丙酮二羧酸二甲酯处理, 给出单一的三环异构体酮二酯 68, 产率 75%. 化合物 68 再转化成胭脂红 (69). 这个结果表明, Robinson-Schopf 反应是明显地在立体化学控制下发生的.

原则上, 亲核试剂对环状亚胺离子如 67 的进攻, 有四种可能的过渡态. 其中的两个 71 和 72 是类船式过渡态, 并且在动力学上是不利的. 两种可能的类椅式过渡态 70 和 73 中, 后一个的 R 基团和进攻的亲核试剂之间, 存在着不利的 1, 3-二直键之间的相互作用. 因此, 过渡态 70 是有利的.

结果, 67 和丙酮二羧酸二甲酯的缩合, 一定产生反式中间体 74, 74 转化为 75 之后, 又可以在立体电子控制下, 转化成顺-反三环酮二酯 68.

6.1.3 α,β -不饱和酮

在负离子对共轭体系的 1, 4-亲核加成中, 立体电子效应也应该起重要的作用. 因而, 这些效应应该影响 Michael 反应以及 α,β -不饱和酮的氢氰化反应. 对这些反应的研究证明, 在动力学控制下, 亲核试剂对环己烯酮衍生物的加成, 确实是受立体电子效应控制的.

考虑一个构象刚性的环己烯酮如 76, 在立体电子效应控制下, 亲核试剂从上面对它进攻, 产生类船式烯醇负离子 77; 而从下面进攻, 则给出类椅式烯醇负离子 78. 因而正如 Toromanoff 所指出的, 第二个过程应该是有利的.

在 (一)-香芹酮 (79) 的共轭氢氰化反应中, Djerassi 和他的同事们

观察到，形成的主要产物是含直键氰基的差向异构体 80. 与此类似，Alexander 和 Jackson 发现，底物 81 专一地生成直键氰基化合物 82 和 83. 而且在此反应条件下，两个差向异构体 82 和 83 是可以相互转化的. 这些结果清楚地表明，类椅式烯醇过程 76-78 是有利的途径.

现在可以考察双环烯酮 84, 其 A 环可以采取两种构象 85 和 86. 在立体电子控制下，氰负离子从 面进攻构象 85, 给出类椅式的中间体 87; 从 面进攻构象 86, 给出类椅式的中间体 88. 从 85 的上面或 86 下面的趋近都不用考虑，因为这导致具有类船式构象的中间体. 中间体 87 是以反式耦合的，而 88 是顺式耦合的，根据立体效应，87 比 88 稳定. 因此，- 氰基加成物 89 的形成应该比 - 氰基加成物 90 占优势. 这一预测得到数个实验的支持. 这些实验表明，在动力学控制的条件下，类型 84 的烯酮主要给出 - 氰基加成物 89. 读者要了解详细的资料，可看 Nagata 和 Yoshi-oka 最近所写的评述文章.

有趣的是，反式烯酮 91 和 92 ($R=H$ 或 CH_3) 的 A 环基本上是构象刚性的. 因而氰负离子从 面的加成应该比从 面的加成占优势，前者通过类椅式过渡态 (93-94) 发生，而后者只能通过类船式过渡态 (93-95) 发生. Agami, Fadlallah 和 Levisalles 最近观察到，在严格的动力学控制条件下，用反式烯酮 91 和 92, 只观察到对 面进攻产生的直键氰基异构体. 他们进一步观察到，在热力学控制的条件下，双环的 - 和 - 氰基异构体 96 和 97 是可以相互转化的，而给出一个平衡混合物. 并且，正如依据立体电子效应所预测的，直键氰基异构体 96 以快得多的速度达到平衡.

和这个双环系列相反，由甾族烯酮 92 ($R=H$ 或 CH_3) 衍生出来的 - 和 - 氰基异构体的平衡不能发生. 并且用氢氰化反应的方法制备 - 氰基异构体也是不可能的. 这个结果可用下面的事实来解释，即对于甾族系列，氰基和类船式构象 95 (见 98) 中 C 环上的 C-11 亚甲基之间，存在着强的立体相互作用. 因而在这些化合物中，从未发生过 面的加成. 在氢氰化反应的实验条件下，1 - 氰基胆甾烷酮 (从 92 衍生得来, $R=CH_3$) 容易与标记的氰负离子 (^{13}CN) 交换，这个事实证实了上述看法.

有关 Michael 反应的立体化学研究做得很少. 然而 Abramo-vitch 和 Struble 发现，当丙二酸二乙酯的钠化合物 (从乙醇钠和乙醇中游离出来的) 加入到含 4-t-丁基-1-氰基环己烯 (99) 的甲苯沸腾溶液中时，化合物 101 是主要产物. 这个结果可以这样解释，对 99 的直键进攻，首先给出具有类椅式构象的 100, 而后经过分子内“捕捉” (看箭头) 转化成 101. 但是，当在热力学控制的条件下，在乙醇中进行丙二酸二乙酯负离子的加成时，得到的产物是带有平键丙二酸酯基团的 103, 可能是经过扭船式中间体 102 进行的.

最近，Irie 和他的同事们观察到，丙酮二羧酸二甲酯对二烯酮 104 的两次 Michael 加成反应，给出顺式十氢合萘产物 106.

这个结果说明，中间体 105 经历了一个立体电子控制的分子内 Michael 加成而生成 106. 如果在 Michael 加成中没有立体电子控制，就没有显著的理由阻止反式异构体 107 的形成. 但是，如果考虑这一因素，那么对分子模型观察表明，得到异构体 107 看来是不可能的.

House 和 Fischer 发现, 二甲基铜锂和烯酮 108 反应, 产生反式和顺式 3, 5-二甲基环己酮 109 和 110 的混合物, 其比例是 98 : 2. Allinger 和 Riew 在有氯化亚铜存在的条件下, 用甲基碘化镁与 108 反应, 观察到了类似的结果. 另外, Heathcock 和他的同事们观察到由烯酮 111 专一地形成反式异构体 112, 而没有检测到顺式异构体. 这样, 铜试剂进攻的优势方式也是 76 : 78, 生成的烯醇负离子具有类椅式构象.

Luong-Thi 和 Rivière 发现, 有机铜试剂对 4-甲基-2-环己烯酮 (113) 的共轭加成, 生成反式和顺式环己酮 114 和 115 的混合物, 其中反式异构体是主要的 (9 : 1). 立体电子效应预测, 对最稳定的构象 113 的进攻, 产生类椅式的烯醇离子中间体, 应该给出顺式异构体 115. 因而主要形成反式异构体是出人意料的. 然而可能是由于有机铜试剂和 113 中 C-4 上的甲基之间的强立体相互作用, 抑制了顺式异构体的形成.

烯酮 113 可以采取两种不同的构象 116 和 117. 从上面进攻最稳定的构象 116, 生成类椅式烯醇负离子 118; 而从分子平面的下面进攻, 产生类船式烯醇负离子 119. 另一方面, 从下面进攻不太稳定的构象 117, 给出类椅式中间体 120; 而从上面的进攻却产生类船式中间体 121. 类船式中间体 121 的两个基团 (R 和 Y) 处于顺式, 它的形成可容易地被排除掉. 生成顺式异构体的类椅式中间体 118, 必须与生成反式异构体的类船式中间体 119 和类椅式中间体 120 竞争. 进入的亲核试剂和 C-4 上烷基之间呈现空间阻碍的可能性, 只存在于 118 的形成过程中. 因此这个额外的空间因素不利于顺式异构体的形成.

Rivière 和 Tostain 的研究, 为证明这确实是正确的解释, 提供了令人信服的证据. 他们研究了铜催化的甲基格氏试剂对 4-取代环己烯酮的共轭加成, 发现当 4-烷基的大小从甲基增大到丙基时, 反式和顺式之比即从 72 : 28 变化到 89 : 11. 他们还发现, 用 113 作为底物, 随着试剂 (RMgX , $\text{R}=\text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$ 和 $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$) 烷基大小的增大, 反式异构体的相对百分比从 72% 增加到 89%.

有趣的是, 4-t-丁基环己烯酮氢氰化反应的动力学产物不是顺式的 124, 而是反式的氰基酮 123. 我们已经看到, 有很好的证据证明, 立体电子效应在共轭烯酮的氢氰化反应中起着重要作用. 因此这个结果可用上面的立体证据来解释, 根据这一立体效应, 顺式异构体 124 的形成是不利的.

正如 Posner 在其综述中所描述的, 有机铜试剂对双环烯酮如 125 的共轭加成, 主要给出相应的顺式十氢合萘产物 126. 我们已经知道, 在这种类型的双环烯酮中, A 环可以采取两种不同的构象 (见 85 和 86), 在立体电子的控制下能给出一个反式产物 (从 85) 或者一个顺式产物 (从 86). 使用简单的亲核试剂, 反式异构体的形成总是有利的. 使用有机铜试剂, 得到了相反的结果, 这说明有一些其它因素, 使得过渡态 86 : 88 ($\text{CN}=\text{R}$) 比过渡态 85 : 87 ($\text{CN}=\text{R}$) 有利.

Piers 及其同事们报道, 在氯化亚铜的催化下, 异丙烯基溴化镁对双环烯酮 127 ($\text{R}=\text{H}$ 或 CH_3) 的 1, 4-加成反应, 专一地生成异丙烯基处于直键的

双环酮 128 (R=H 或 CH₃)。有趣的是, 由于 A/B 环以反式稠合, 这些烯酮基本上是构象刚性的, 它们的反应性, 与根据立体电子效应所作的预测符合。

然而, 1,2-二甲基八氢合萘酮 129 和三环烯酮 132 的行为与上面的不同。Marshall 和 Andersen 从 129 得到异构体 130 和 131 的混合物(当 R=异丙基时, 54%的直键和 46%的平键; 而当 R=甲基时, 81%的直键和 17%的平键), 而 Spencer 及其同事们从 132 得到 133 和 134 的混合物, 比例大约为 1:1。和具有角甲基的烯酮 127 相比, 在 129 和 132 中, 甲基换成了氢, 这必定使得试剂从上面的进攻变得容易一些, 从而有相当一部分反应可以经过类船式过渡态给出具有平键烷基的产物 131 和 134。

ouse、Respass 和 Whitesides 的报告表明, 二甲基铜锂与不饱和酮 135 反应, 专一地生成酮 136, 其甲基和叔丁基处于反式。在这个例子中, 双键处于环外, 立体电子效应允许从两个面的任一面向进攻。这样, 136 的专一形成一定只是由于立体的原因, 即平键进攻是有利的。

总之, 在对 1,2-不饱和酮进行 1,4-共轭加成的情况下, 为了避免立体相互作用, 一些底物通过一个船式构象反应, 给出平键取代的产物; 但当没有立体相互作用时, 通过椅式构象的直键进攻在能量上是有利的。然而, 这两种过程都是受立体电子控制的。

对 1,2-二烯酮的 1,6-加成, 也受立体电子效应的支配。从二烯酮 137 下面的加成, 生成类椅式中间体 138; 而从上面的加成, 生成类船式中间体 140, 才能满足轨道的最大重叠。另外 140 中的 R 基团, 遭受到一个重叠的 1,2-R/H 相互作用和一个更重要的 1,4-CH₃/R 立体相互作用, 后者就像环己烷扭船式的船头桅杆那样。根据 Marshall 和 Roebke 的这一分析可预测, 反式产物 139 应比顺式产物 141 占优势。这一看法得到了他们关于 1,6-加成反应的立体化学的工作的支持。他们使用甲基、乙基、异丙基和三级丁基的格氏试剂, 在乙酸铜的催化下, 对双烯酮 137 进行加成, 结果如下: 用 CH₃MgI 得到 93%的直键异构体 139, 用 C₂H₅MgBr 得到 98% 139, 用 (CH₃)₂CHMgBr 和 (CH₃)₃CMgCl 都得到 100% 139。Campbell 和 Babcock 经研究发现, 在氯化亚铜的催化下, 甲基碘化镁与各种甾族 4,6-二烯-3-酮反应, 主要生成 C-7 甲基处于直键的 1,6-加成物。

双环双烯酮 142 用丙二酸二甲酯和叔丁醇钾, 在叔丁醇中于 25℃ 处理 10 天, 得到直键异构体 143, 产率 51%, 而没有分离到平键异构体 144。当反应在回流下进行, 得到 143 和 144 的混合物, 其中较稳定的平键异构体是主要产物。

处于羰基 α 位的离去基团进行消除反应, 产生 1,2-不饱和体系, 也应该是受立体电子控制的, 即离去基团的 C—Y 键应该与烯醇离子的 π 体系平行 (145-146)。我们从逆氢氰化反应, 已经看到这一证据。

α-羟基酮在碱性条件下的脱水反应, 为上述看法提供了进一步的证据。例如, 147 进行脱水, 可以分别通过烯醇离子 148 和 150, 产生顺式或反式的共轭烯酮 149 和 151。反式产物 151 的形成是有利的, 因为在构象 150 中, 平

面的烯醇负离子体系和 β -碳上的苯基之间,存在较小的立体相互作用.换句话说,在导致反式产物的过渡态中,两个大的苯基是不重叠的.因而是立体效应和立体电子效应共同控制着这一反应.

有关三角形体系关环的 Baldwin 规则如下: 3-至 7-Exo-Trig 过程 (152—156) 都是有利的过程. 3-至 5-Endo-Trig (157—159) 都是不利的,但 6-和 7-Endo-Trig (160—161) 则是有利的.文献中到处是 3-至 7-Exo-Trig 过程的例子:例如, β -羟基酸和 β -羟基酯的内酯化反应属于这一类型,从 β -氨基酸形成内酰胺和二酯的 Dieckmann 关环反应也都属于这种类型.

Baldwin 及其同事们报道,在碱性条件下,使羟基烯酮 162 和 164 ($R=H$ 或 OCH_3) 环化的所有试图,都没能给出相应的呋喃酮 163 和 165 ($R=H$ 或 OCH_3).通过在氘代甲醇中,用甲醇钠进行尝试的环化反应,证实了这些体系对烷氧负离子亲核试剂的共轭加成的敏感性.在这些反应条件下,分离到了 162 和 164 ($R=OCH_3$) 的 β -氘代类似物 (见 166).氘原子与羰基碳的结合,是由于甲氧负离子的可逆加成,产生一个加成物如 167,167 又经过氘交换和随后的甲醇消除.

另一方面,他们证明,在相同的碱性条件下,呋喃酮 163 和 165 ($R=H$ 或 OCH_3) 都迅速和充分地交换它们的 α -氢原子,而在这样的条件下,162 和 164 不能转化成 163 和 165.这证明不关环和不开环,是动力学阻碍的结果,而不是热力学阻碍的结果.这样,5-Endo-Trig 过程 (159) 确实是一个在立体因素上不利的反应.

羟基烯酮 162 和 164 ($R=H$ 或 OCH_3) 的酸催化环化反应,给出相应的呋喃酮 163 和 165.这些反应的成功,归因于围绕烯酮双键旋转的能垒降低 (见 168A 和 168B),从而允许环化反应的发生 (168B 的环化是一个被允许的 5-Exo-Trig 过程).

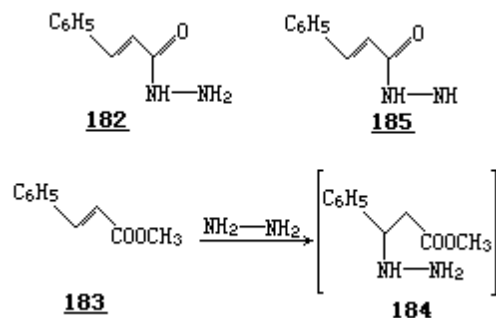
酚烯酮 169 用甲醇钠处理,回收得到没有变化的原料.然而呋喃酮 170 在相同的碱性条件下进行处理,平稳地给出烯酮异构体 169.因而,169 不关环是一个不利平衡的结果.由于共振结构 171B,过程 170 \rightarrow 169 可以看作是一个 5-Exo-Trig 过程.

在另一个实验中,不利的 5-Endo-Trig 过程 (159) 处于与有利的 5-Exo-Trig 过程 (154) 竞争的条件下.羟基共轭烯酯 172 用各种碱处理都能有效地、单一地进行关环,给出内酯 173 (5-Exo-Trig 过程),而不伴有微量的四氢呋喃 175 (5-Endo-Trig 过程) 产生.另外,173 能平缓地加上甲氧负离子,而产生醚 174.这表明,其双键对 Michael 类型的加成反应是非常敏感的.其次,在 172 转化成 174 的条件下,酯 175 交换它的 α -氢原子,但不转变成 172.

172 的一个含氮类似物也已研究过.氨基二酯 176,从它的稳定盐酸盐中释放出来后,在 25 $^{\circ}C$ 通过有利的 5-Exo-Trig 路径,迅速地环化,生成内酰胺 177 (100%).没有观察到产生环状氨基二酯 178 的不利的 5-Endo-Trig

过程.在另一方面,已知一级胺对 取代的丙烯酸酯进行 1, 4-加成 (179 180), 比它们被酰化成 取代的酰胺 (179 181) 要来得快.

肉桂酸衍生物与肼的反应,也和上述的研究结果符合.甚至在 200 , 酰肼 182 都不能转化成吡唑啉酮 185 (5-Endo-Trig 过程).但是肉桂酸酯与肼在 65 反应,通过 1, 4-加合物 184,再接着进行有利的 5-Exo-Trig 关环,给出单一的产物 185.



与通过 5-Endo-Trig 途径关环的困难相比,6-Endo-Trig 反应是容易发生的: , -不饱和酮 186 在甲醇中,用甲醇钠处理,可平稳地环化成 4-色满酮 (187) .

对于六员环的形成,6-Exo-Trig (155) 和 6-Endo-Trig (160) 过程都是有利的.然而当两种关环方式可供选择时,Exo 路径是较快的关环过程,正如 Baldwin 和 Reiss 所表明的.用各种碱 (NaH, CH₃ONa, t-BuOK) 处理反式庚烯酸酯 188,通过 6-Exo-Trig 路径,迅速导致定量产率的四氢吡喃 189.与此相对照,在相同的条件下,酯 190 比较慢地进行环化,生成 -亚甲基内酯 191,并且没有给出 6-Endo-Trig 方式的产物,即四氢吡喃 192.另外发现,在 190 191 环化的条件下,192 容易交换其酯基的 质子.191 的形成相对较慢,这归因于这样的事实,即,起始物倾向于以 S-反式构象 193 (而不是 S-顺式 190) 存在,这种构象的 6-Exo-Trig 关环,在空间上是不可能的.与此相反,酯 194 到内酯 195 的关环 (6-Exo-Trig 过程),即使在中性条件下,其速度也是极快的.

Baldwin 和 Kruse 发现,烯醇盐 196A—B (M=Li 或 K) 给出烯醇醚 197,而没给出环戊酮 198.和这个结果相反,在相同的条件下,烯醇盐 199A—B (M=Li 或 K) 只给出环己酮 201.在这种情况下,没有烯醇醚 200 形成.

Baldwin 得出结论,这两个环化过程之间的明显差异,产生于两可亲核试剂 (即烯醇离子) 烷基化反应的立体电子控制.对于这样一个离子,碳烷基化反应要求亲电试剂垂直于烯醇平面进攻,而氧烷基化反应要求在烯醇平面内进攻.结果,在五员环的情况下,C-烷基化过程 196A—198 (这可认为是一个 5-Endo-Trig 过程) 在立体上是困难的,但 O-烷基化过程 196B—197 (5-Exo-Tet 过程) 却不困难.

在最近的一篇论文中,Seebach 和 Golinski 提出了一系列规则,用来解释在 Michael 受体 202 与 Michael 给体 203 的缩合中,苏式构型 204 的优先形成.规则如下:

(a) 围绕着新形成的键,所有键必须处于交叉式取向.

(b) 给体的 C=C 键与受体的 C=A 和 C—H 键之间, 必成邻位交叉排列.
(c) 给体部分较小的取代基氢原子, 必须处于 C=A 键的反式(反式共平面)位置.

因而, 这两部分的优势趋近可由 205 (或通过 Newman 投影式 206) 说明. 当受体具有构型 207 时, 实际的给体和受体基团依然相互靠近(参见 208). 这个拓扑规则容易解释开链硝基烯烃 209 与开链烯胺 210 的反应产物 211 (> 90% 立体选择性). See-bach 和 Golinski 进一步指出, 有几个缩合反应也可以用这种方法来解释: (a) 由烯和碳宾形成环丙烷, (b) 与醛的 Wittig 反应产生顺式烯烃, (c) 从亚烷基三苯基砷和醛产生反式二烷基环氧乙烷, (d) 烯酮和环戊二烯的 [2+2] 加成, (e) E-硅基氨基酸酯和醛的反应, (f) 酮、酯、酰胺和醛等的顺式和反式锂化物与相应烯醇硼化物的反应, (g) Z-烯丙基硼烷和醛的反应, (h) E-烷基硼烷或 E-烯丙基铬衍生物和醛的反应, (i) 从环己酮形成的烯胺和肉桂醛的反应, (j) E-烯胺和 E-硝基烯烃的反应, (k) 从环烷酮形成的烯胺和苯乙烯基砷的反应.

6.1.4 α, β -不饱和羰基化合物的还原

用金属 (Li, Na 等) 在液氮中对烯酮进行化学还原反应的机理, 可以用下面的反应式描述, 其中底物 212 从金属接受两个电子, 生成双负离子中间体 213. 然后在适当的质子给体存在下, 这个中间体随后转化成烯醇盐 214 和酮 215. 可以容易看出, 这个反应的立体化学结果, 决定于质子化步骤 213 214 的立体化学. 最近 Caine 对于这个题目作了很好的综述. 在这里, 我们只作简要的讨论.

在 212 类型的八氢萘酮的还原中, 生成的烯醇双负离子 213, 可以采取三种不同的半椅式构象 216、217 和 218. 其中只有构象 216 和 217 的碳负离子电子对与烯醇盐体系的 π 轨道平行, 而允许电子的离域化. 这样, 产物得自从 216 的底面质子化, 产生反式双环酮 219; 或得自从 217 的上面质子化, 产生顺式产物 220. 在一些简单的实例中, 构象体 216 比 217 稳定(后者具有较小的立体相互作用), 反式产物 219 的形成通常占优势.

上面的立体电子论据是由 Stork 和 Darling 提出来的, 可以解释为什么不总是得到较稳定的异构体. 例如, 用锂-氨-乙醇还原八氢萘酮 221, 随后再氧化而得到反式-2-十氢合萘酮 222, 尽管顺式-2-十氢合萘酮 223 比反式的 222 稳定大约 2kcal/mol. 烯醇双负离子的构象 226 在立体上是最有利的, 但在电子上是不利的. 构象 224 和 225 在电子上都是有利的, 但 225 在立体上不如 224 有利. 因此烯醇双负离子中间体应该以构象 224 存在, 它经过质子化之后, 即生成反式产物 222.

还原 212 (R=H), 得到反式和顺式十氢合萘酮 219 和 220 (R=H) 的混合物, 其比例为 99:1. 关于相应的烯醇盐 216 和 217 (R=H) 中, 非键作用的分析表明, 前者应该比后者只稳定大约 1.0kcal/mol, 这个值应该相当于大约 80/20 的反/顺比例. 这个结果表明, 和分析非键作用所作的预测相比, 对于反式 216, 存在一个大得多的优势.

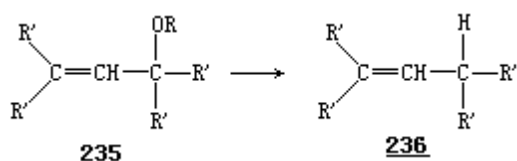
其它一些因素(电荷排斥作用、溶剂化因素等等)可能影响平衡的位置,

而有利于烯醇双负离子 216.也有可能,对于双负离子 216 的形成,存在着动力学上的优势,以及 216 又能进行比达到平衡快的质子化过程.已经发现 216 的“直键质子化”这一规则,广泛适用于许多实例.然而在某些体系中,对 216 进行直键质子化必须引入很大的张力,那么构象体 217(甚至构象体 218)的质子化就会变得重要了.

-取代酮 227 (Y=卤素, NR₂, OCOR 或 OH) 与金属 (Li, Na, Zn 等) 进行氢解反应,生成相应的酮 228,也一定受到立体电子效应的强烈影响.House 指出,取代基 Y 必须能够处于这样的一种构象,在其中羰基的 π 体系与 C—Y 键平行 (229),而这很可能是必要的.在这样的构象中,羰基可以接受两个电子而生成 230,230 可以容易地排斥掉 Y 基团,产生烯醇负离子中间体 231.

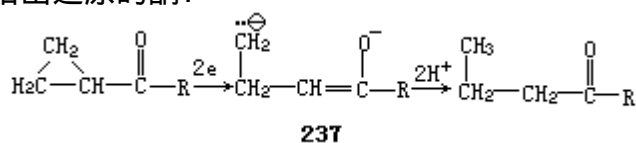
Y 基团处于直键的刚性构象环己酮应该以其基态构象 232 反应,而 Y 基团处于平键的环己酮 (233) 应该通过它的船式构象 (234) 反应.结果,具有直键 -取代基的环己酮一定比具有平键取代基的类似物还原得快.特别是当两个化合物基本上为刚性构象时,其情况是这样.

当烯丙基醚和乙酸烯丙酯可以采取这样的一种构象,在其中 OR 基团可以与双键的 π 轨道平行时,它们的氢解反应 (235—236, R=烷基或 COCH₃) 也应该比较容易发生.在苄位上的取代基氢解的反应中,也必须有相同的立体化学条件.



6.1.5 环丙基酮的还原

用锂和液氨处理开环环丙基酮的环丙烷环系,从整体上可看作是一个二电子还原反应,产生等当量的碳负离子和烯醇负离子 (见 237).随后 237 进行质子化,即给出还原的酮.



Norin 和 Dauben 及其同事们证明,环丙烷环系被还原断裂的键,是与相邻羰基的 π 体系重叠得较好的键.这样,当环丙基酮倾向于以类顺和类反构象 233 和 239 (Newman 投影式) 存在时, C₁—C₂ 键总是优先于 C₁—C₃ 键发生断裂.

在这里将叙述一些典型的例子.用锂和液氨还原光胆甾酮 (240),给出高产率的螺酮 241.这样,与羰基的 π 体系重叠较好的 C₁—C₁₀ 键发生了断裂. Norin 以及 Dauben 和 Deviny 报道了 (±) 萆酮 (242) 到 243 的还原.在这个实例中,由于同样的立体电子原因, C₁—C₇ 键发生了断裂.异构体 3,5-和 3,5-环胆甾烷-6-酮 (244 和 246) 分别给出 6-胆甾烷酮 (245) 和 3-甲基-5,6-降胆甾烷-6-酮 (247).模型考察清楚地表明,3,5-异构

体 244 的 C_3-C_5 键和 3,5-异构体 246 的 C_4-C_5 键都是重叠较好的键.对异构的 4,5-亚甲基甾族化合物 248 和 250 也进行了研究,用来解释萆酮断裂方向的证据同样可以用在这里.这两种物质和锂-液氨反应,分别高产率地给出单一的 249 和 251.

Dauben 和 Wolf 对一系列非环的环丙基酮 (252—254) 用锂-液氨进行的化学还原反应也进行了研究.

这些化合物可以给出两种不同类型的产物(路径 a :255 256 257 和路径 b : 255 258 259).

257 或 259 的优先形成,可以通过环丙基的 1,2 或 1,3 $C-C$ 键分别在立体作用最小的有关构象中,能与羰基最大重叠,而导致这些 $C-C$ 键专一地断裂来解释.

类顺构象(见 238)的反应性比类反构象的强(参见下文),因此对于具有 255 的一般结构的化合物,我们将只考虑类顺构象 260 和 261.构象 260 和 261 的还原断裂,一定分别给出化合物 257(通过路径 a)和化合物 259(通过路途 b).

二甲基酮 252 的优势构象一定是 260 ($R_1=R_2=CH_3$),它的立体相互作用比构象 261 ($R_1=R_2=CH_3$) 小得多.因而 252 的还原一定是通过路径 a,并主要给出 257.实验结果确实如此,得到了 8:2 的 257 和 259 ($R_1=R_2=CH_3$).顺式酮 253 的优势构象也一定是 260 ($R_1=CH_3, R_2=H$),因此应该主要形成通过路径 a 的产物 257,这一点也为实验所证实,因为形成了 9:1 的 257 和 259 ($R_1=CH_3, R_2=H$) 混合物.反式酮 254 一定作为构象 260 和 261 ($R_1=H, R_2=CH_3$) 近似等量的混合物存在,因此应该预测到,从路径 a 和路径 b 形成等量的产物.但实验发现,路径 b 以 9:1 的比例占优势.259 ($R_1=CH_3, R_2=H$) 的优先形成可以得到解释,因为路径 b 产生中间体 258 ($R_1=H, R_2=CH_3$),它是个一级碳负离子,比二级碳负离子 256 ($R_1=H, R_2=CH_3$) 稳定.

在另一个研究中, Dauben 和 Wolf 证明,类顺构象 238 的还原比类反构象 239 优先.这是通过用醋酐捕捉烯醇负离子中间体而得到证明的.类顺构象 238 经还原,产生一个烯醇双负离子,再被氨质子化,即给出反式烯醇负离子 262.然后这个离子被醋酐捕捉,产生反式烯醇的乙酸酯 263.与此类似,类反构象 239 一定通过顺式烯醇负离子 264,给出顺式烯醇的乙酸酯 265.进行这一研究所选用的化合物是 266、267 和 268.从而,实验结果给出的相应烯醇的乙酸酯的反/顺比分别为 82:18、88:12 和 70:30.

当一个键(它不是环丙烷环的一部分)与两个相邻羰基的体系平行时,也有可能发生这个 $C-C$ 键的还原断裂反应.对于这种立体化学排列来说,五环二酮 269 是一个理想的例子,Wenkert 和 Yoder 发现,269 容易被锌和醋酸还原成四环二酮 270.Paquette 及其同事们报道了 271—272 的转化(Na, NH_3),以及用锌进行的两次连续开环 273—274—275(文献[78],[79]以中

有其它类似的转化)。

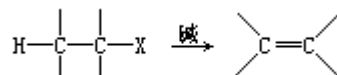
Eaton 及其同事们观察到一个类似的 C—C 键断裂 276 → 278 (用锌)。然而更有趣的是，双烯酮 277 用锌处理，可以直接生成化合物 278。这个不寻常反应获得成功，是因为两个双键的体系处于理想的方向，而导致 C—C 键的形成。

当一个甚至两个羰基被其它容易还原的功能团代替时，C—C 键的还原断裂也可以发生。仅有的要求看来是，起反应的功能团与被断裂的 C—C 键必须处于合适的顺式或反式共平面的取向。下面由 Baker 和 Davis 报道的 279 → 280 转化，以及 Paquette 和 Wyvratt 提供的 281 → 282 转化，都是典型的例子。

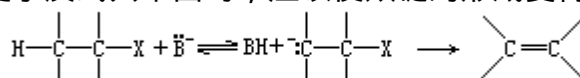
6.2 双键的形成

6.2.1 E2 和 E1cB 反应

我们在第五章已经讨论过，从碳正离子形成双键，要求邻近的碳上的 C—H 键与碳正离子的 p 轨道平行。在这一章，我们不再进一步讨论这个问题，而是讨论碱性条件下的双键形成。



原则上，在碱促的消除 HX 形成双键的反应中，立体电子效应应该起重要的作用。这个反应可以通过一个分步机制或协同机制进行。在非协同机制 (E1cB) 中，C—H 键的断裂发生在 C—X 键的断裂之前。这样，根据 283 中电子对与 C—X 键的相对取向，应该能观察到强的立体电子效应。实际上，当电子对与 C—X 键处于反式共平面时，应该使双键的形成变得容易。



在这个基础上，大量的实验结果得到了解释。例如，化合物 284 通过一个反式过程，只给出烯烃 286，而其异构体 285 却给出烯烃 286 (顺式方式) 和 287 (反式方式) 的混合物。

Bartsch 和 Závada 对这一结果作了清楚的解释。下面是引自他们最近关于烯形成的 E2 和 E1cB 消除反应的综述文章的两段论述。

“从赤式底物 284 中提取质子，导致了棱锥形碳负离子 288—290 的快速平衡混合物。而消除过程只通过碳负离子 288 进行，因为它的电子对处于排斥离去基团的理想位置，同时在碳负离子 288 中，Ar-ArSO₂ 受到的立体相互作用最小。因此发生了单一的反式消除。”

“在苏式化合物 285 的消除反应中的情况却不相同，因为立体电子因素和构象因素不协调。由于对立体电子有利的碳负离子 291 受到严重的 Ar-ArSO₂ 立体相互作用的干扰，而使其排斥离去基团的作用变得困难，所以反式消除被减慢，而通过碳负离子的顺式消除变得具有竞争力了。”

他们进一步指出，从 292 和 293 进行的顺式消除，有可能要求碳负离子发生构型反转，以便使电子对变成与离去基团处于反式共平面的取向。

在协同机制 (E2) 中，C—H 键和 C—X 键通过一个单一的过渡态 (294) 同时发生断裂。不过，协同的 1,2-消除取决于 C—H 和 C—X 键之间的二面角，这两个键将在活化复合物中断裂。用刚性体系进行的实验表明，消除反应的活化能有两个极小值，它们分别对应于消除基团处于反式共平面 (=180°，见 295) 和顺式共平面 (=0°，见 296) 的排列。这有力地显示，立体电子效应在这一反应中起着重要的作用。

在构象易变的体系中，反式和顺式消除在理论上都是可能的。反式消除在电子上应该比顺式消除有利，因为 C—H 键的电子对与离去基团处于反式共平面。也有人提出，顺式消除可能需要在 C—H 键上发生一个构型反转，于是这个键的电子对可以变得与 C—X 键处于反式共平面了 (297—298)。

看来，得出这样的结论是可靠的：在只有立体电子效应起作用的情况下，

反式消除过程比顺式消除过程有利.但是还有其它几个重要的因素,如亲核试剂效应、溶剂效应、底物的烷基结构以及离去基团的性质.这些可变因素中的任何一种都能使协同消除反应的立体化学过程完全发生逆转.

处于羰基位的离去基团,其离去而产生 α,β -不饱和体系的立体化学要求已在前面论述过了(见6.1.3节).在这里可以指出,通过环丙烷环开环形成双键的过程,也应该遵循同样的立体电子原理.在酸性条件下, α -环丙基- β -羟基酮 299 平稳地转化成二烯酮 300 的反应,是这种反应的一个例子.

Julia 及其同事们发展了一种合成高烯丙基溴化物的新颖方法,即用氢溴酸处理环丙基甲醇,使之发生重排.例如,二级的环丙基甲醇 301 可以 90—95%的立体选择性转化成反式-溴代烯烃 302.

Newman 投影式 304 和 305 阐明了协同过程所要求的过渡态的几何形状,它们分别生成反式和顺式溴代烯烃 302 和 303.分子模型表明,305 中的 C_1 和 C_3 两个亚甲基与 R 基团之间存在着严重的非键立体相互作用,这使得 305 不如 304 稳定.因而,反式烯 302 (得自 304) 的优先形成容易得到解释.

在一个改进的 Julia 过程中,Johnson 及其同事们证明,在乙醚中,用无水溴化锌处理环丙基溴化物(301, $OH=Br$),平稳地给出反式-高烯丙基溴化物 302,只有微量的顺式异构体 303 形成.这个结果可以用立体的和立体电子的证据结合起来解释,如上面所讨论的那样.

6.2.2 1,4-消除反应

Grob 对 β -氨基醇衍生物的碎裂反应,进行了广泛的研究.他证明,只有当化合物可以采取构象 306 时,一步的协同碎裂才能发生,构象 306 中的离去基团与 C_2-C_3 键处于反式共平面取向,氮的电子对也与 C_2-C_3 键处于反式共平面取向.当这些 β -氨基醇的衍生物所具有的立体化学排列不同于 306 时,就会发生离去基团的取代和消除反应,而观察不到碎裂反应.

例如,平键的氯代异构体 307 平稳地给出环状亚胺离子 308;而直键的异构体 309 则产生取代和消除产物,但没有产生 308.另外,307 的反应速度比其碳类似物 307 (NCH_3 被 CH_2 代替)快 13,500 倍.

类似地,化合物 310 定量地给出亚胺离子 311,而异构体 312 以较慢的速度反应,给出一个复杂的混合产物.另外,310 的反应活泼性是其碳类似物 310 [$CH(CH_3)_2$ 代替 $(CH_3)_2N$] 的 35 倍.

顺式双环氯代胺 313 比相应的十氢合萘体系 313 (CH_2 代替 NCH_3) 的反应速度快,并给出单一环己烯亚胺盐 314,而氯代胺 315 却产生其它产物的混合物.

双环胺基对甲苯磺酸酯 316 和 317 分别专一地给出反式和顺式亚胺盐 318 和 319,而其它三个异构体 320、321 和 322,只发生取代和消除反应.

胺基对甲苯磺酸酯 323 和 324 及平键的 4-溴金刚烷 325, 经过定量的碎裂, 分别生成亚胺盐 326、327 和 328. 此外它们的反应速度分别比它们各自的不含氮母体化合物快 10^3 、 10^4 和 10^5 倍. 因为氮的电子对和 C_2-C_3 键以及 C_2-C_3 键和离去基团都处于反式共平面取向, 所以这些氮杂双环体系都是通过协同机制进行反应的. 出乎意料的是, 323、324 和 325 的 C-4 异构体也发生碎裂, 不过这些反应的速率较低.

当杂原子是氧原子时, 碎裂反应也能发生, 并且协同机制限于分子几何形状 329, 其中 C_2-C_3 键与离去基团处于反式共平面. 文献中有一些这种碎裂反应的例子, 在此将仅举几个典型的实例.

Corey、Mitra 和 Uda 在他们的石竹烯合成中发现, 在碱性条件下, 三环羟基甲苯磺酸酯 330 转化成具有所希望的 E 型双键的双环酮 331.

Kraus 观察到, 双环羰基对甲苯磺酸酯 332 的还原经过中间体 332 和 334, 给出环外亚甲基一级醇产物 335.

Siddall 及其同事们在他们的保幼激素合成中, 观察到单一的碱催化转化 336 337; 同时 Marshall 和 Brady 将碎裂 338 339 用于他们的苍术醇合成.

Wharton 和 Hiegl 发现, 在碱性条件下处理顺和反-羟基对甲苯磺酸酯 340 和 341, 产生反式烯烃 342, 而顺式化合物 343 给出顺式烯烃 344. 但是化合物 345 既不生成 342, 又不生成 344.

Fischli、Branca 和 Daly 报道, 环氧砜 346 在回流的甲苯中, 用氨基钠处理, 立体专一地生成双环醇 347. 再用叔丁醇钾处理 347, 得到一个扩环的酮 348 (与此相似的一个碎裂反应, 参考文献[98]).

用叔丁醇钾处理氯代苯甲酸酯 349, 给出环戊烯醛 350, 而用氢化铝锂还原氯代酮 351, 经过中间体 352 的碎裂, 给出环己烯醇 353.

Marshall 和 Bundy 已发现, 在不饱和的甲磺酸酯 354 进行氢硼化反应之后, 接着进行通常的碱处理, 即经过中间体 355 的碎裂, 而平稳地给出二烯 356. 注意, 碎裂反应可以通过两种可能的立体异构体 357 和 358 发生.

如在 359 中所示, 当两个氧原子可以参与反应时, 碎裂过程应该容易发生.

据报道, 平键双环酮甲苯磺酸酯 360 ($R=CH_3$) 通过乙醇钠处理, 即转化成单环烯酯 362 ($R=CH_3$), 而直键异构体 363 生成双环烯 364. 类似地, 化合物 360 ($R=COOCH_3$) 给出 362 ($R=COOCH_3$). 这样, 平键甲苯磺酸酯通过中间体 361 ($R=CH_3$ 或 $COOC_2H_5$) 的立体电子控制的碎裂而发生反应.

在另一个研究中, Buchanan 和 McClay 发现, 平键双环酮甲苯磺酸酯 365

给出七员环烯酯 367，而直键异构的甲苯磺酸酯 368 生成了七员环烯酯 371。另外，平键甲苯磺酸酯的反应是通过中间体 366 的碎裂发生的。转化 368 → 371 可以这样解释，首先是 369 发生一个立体电子控制的逆-Dieckmann 碎裂，接着从 370 消除甲苯磺酸酯基。

372 (ryanodol) 可容易地在酸催化下转化成 373 (anhydrory-anodol)，这是这种过程的另一个例子。这一碎裂反应在碱性条件下 (NaH, THF) 也发生，这表明当两个氧原子之一带有负电荷时 (372, $O-H_1=O^-$)，即使离去基团是氢氧离子，反应也能够进行。

在 372 的全合成过程中，也观察到了一个类似的碎裂过程。中间体 374 专一地转化成内酯烯 375。但这个碎裂一定是 374 的 C 环处于船式进行顺式消除的结果。

有趣的是，缩酮甲苯磺酸酯 376 的还原 ($LiAlH_4$) 或格氏反应 (CH_3MgI) 给出缩酮 378 (R=H 或 CH_3)。376 中，缩酮基的两个氧各有一处于反式共平面的电子对，这使碎裂过程变得容易，给出二氧化碳正离子中间体 377。

最近，Eschenmoser 及其同事们进行了一系列脱羧双碎裂反应，它们完全是立体电子控制的。这个工作导致了不饱和大环内酯的一种新合成方法。分别在它们的熔点 (180 和 220 °C) 加热羧酸盐 379 和 380 (X^+ =脛盐离子)，即高产率地给出 5-E, 8-Z 大环内酯 382。Eschenmoser 指出，这个碎裂反应可能通过两个连续的步骤发生。在第一个步骤中，两个氧原子各有一个处于合适取向的电子对，通过中心 C—C 键的断裂，排斥甲苯磺酸根离子，产生偶极离子 (381 和 383)。此后在第二个步骤中，通过一个立体电子控制的脱羧反应，产生 C_8-C_9Z 式双键，这个过程以反式方式发生 (C_8-COO^- 键与 C_9-O 键处于反式共平面)。

为了证实上述结果，将羧酸盐 384 和 385 (X =脛盐离子) 在它们各自的熔点 (分别为 165 和 195 °C) 加热 1 分钟，高产率地给出了异构的 5-E, 9-E 大环内酯 386。还要注意，在二氧化碳正离子中间体 387 中， $C_{10}-COO^-$ 键变得与 C_9-O 键成反式共平面，结果脱羧反应产生一个 E 式双键。

6.2.3 逆-Claisen 反应

α -酮醛 (388, $X=H$)、 β -二酮 (388, X =烷基) 的逆-酰基化反应和 α -酮酯 (388, $X=OR$) 的逆-Claisen 反应是通过中间体 389 的形成发生的，这个中间体给出一个酯 390 和烯醇离子 391。而后 391 进行质子化，生成相应的醛 (392, $X=H$)、酮 (392, X =烷基) 或酯 (392, $X=OR$)。

当 389 中，C-3 上的两个氧原子各有一电子对与 C_3-C_2 键处于反式共平面，而且这个键与羰基的 π 体系平行时，这一过程才能在立体电子控制下发生。于是像 393 这样一个构象是这个反应所要求的。因此在其逆过程 394 → 393 中，两个反应物应该如 394 所示的那样相互接近。

已经知道，双环 β -二酮很容易为氢氧化物或烷氧化物亲核试剂所断裂。例如，二酮 395 容易经过中间体 396，给出酮酸 397。这是一个立体电子允许的过程。

在合成 372 (ryanodol) 的工作中, 观察到了几个逆-Claisen 类型碎裂反应的例子. 用甲醇钠处理三酮乙酸酯 398, 只给出顺式烯二酮酯 399. 经加热, 399 异构化成较稳定的反式烯二酮酯 400. 甲氧负离子与 398 反应, 给出中间体 401, 这个中间体经过逆-Claisen 碎裂反应, 生成 402. 从 402 失去一个乙酸根离子, 产生顺式异构体 399. 最后一步一定比 402 中 C_3-C_4 键的旋转快, 因为 C_3-C_4 键的旋转可使反式异构体 400 从 402 直接产生. 也有可能, 顺式异构体的形成是 401 直接碎裂 (Grob 类型) 成 399 的结果 (见虚箭头).

三酮-原碳酸酯 403 的反应性是很有意思的. 其空阻最大的羰基即 $C_1=O$, 是对亲核加成最活泼的羰基. 这一行为可用这样的事实来解释, 即 C_1-C_9 键与 C-8 上羰基的体系平行. 事实上, 这个化合物可以看作是共振结构 403 \longleftrightarrow 404 的杂化体.

在 -78 $^{\circ}$, 化合物 403 很容易用硼氢化钠还原, 生成一元醇 405. 在 -20 $^{\circ}$, 它也与叔丁基过氧化钾反应, 给出高产率的顺式-烯酮-过酸酯-碳酸酯 406. 最后的这个转化可以解释为: 中间体 407 经过一个逆-Claisen 碎裂, 接着从 408 失去甲氧负离子. 或者, 407 经过一个直接的立体电子控制的 Grob 型碎裂, 生成化合物 406 也是可能的.

在另一个研究中, 对硝基苯甲酸酯-二酮 409 的氢化物还原 [$LiBH(sec-Bu)_3$], 给出高产率的碳酸酯-烯酮-内酯 410. 对硝基苯甲酸酯的酯基还原, 一定产生了半缩酮中间体 411, 411 又经过一个分子内逆-Dieckmann 碎裂生成 412, 然后 412 可以失去一个甲氧负离子, 形成化合物 410.

烯酮-内酯 410 也可以用一步操作, 从半缩酮 413 在甲醇中的臭氧解反应得到. 在这个反应中, 413 首先产生二酮 414, 后者经过一个分子内的羟酮缩合生成 415, 具备了要求条件的 415 经过中间体 416 即给出 410.

二酮-碳酸酯 417 在甲醇中的臭氧解反应, 生成几乎定量产率的双环二烯-三酮-羟基酯 418. 这一值得注意的转化也可以容易得到解释. 417 的臭氧解反应, 产生四酮中间物 419, 随后发生甲醇加成, 得到半缩酮 420, 420 经过逆-Claisen 反应生成 421. 而后从 421 失去二氧化碳产生 418. 同样 420 也可以经过一个 Grob 型碎裂直接产生 418.

Buchanan 和 Young 报道, 在甲醇盐催化下, 三环烯二酮 422 即转化成异构的酯 425 的混合物. 立体电子控制的碎裂 423 424 也可以用于解释这个反应.

Trost 和 Frazee 报道了一个非常有趣的立体专一的 Grob 型碎裂反应, 其中一个环丙烷和一个环丁烷同时开环. 用甲醇钠在回流的甲醇中处理 426, 即给出 E 式异构体 428; 而 429 进行同一个反应, 则立体专一地给出 Z 式异构体 431. 这些碎裂反应是中间体 427 和 430 分别通过立体电子允许的碎裂发生的. 这些作者还观察到, 在甲醇镁的存在下, 在 0 $^{\circ}$, 用硼氢化钠的甲醇溶液处理酮-二酯 426 [OCH_3 为 $OC(CH_3)_3$ 所代替], 然后回流 (以保证酯交换反应进行完全) 给出 434. 这个反应可以设想为 426 \rightarrow 432 \rightarrow 433 \rightarrow 434, 其中的关键步骤相当于一个 1, 4-消除反应.

Eisele、Grob、Renk 和 Tschammer 报道了双环酮-肟甲苯磺酸酯 435 到 羧基羧酸 437 的定量转化.这个反应是通过中间体 436 发生的,在这个反应中,腈基是通过反式消除过程形成的,明确这一点是有必要的.

6.2.4 烯醇离子和相关的功能团

烯醇化过程,即羰基化合物如 438 转化成中间体烯醇 439 或烯醇离子 440 的过程,是有机化学中的一个重要反应,因为这些中间体可以进一步与亲电试剂反应,如发生质子化、卤化、烷基化、羟醛化或酰化等类型的反应.

早在 1953 年,Corey 就观察到,甾酮类化合物进行动力学控制的溴化反应总是生成溴是“直立的”差向异构体.他在 1954 年提出,这些结果可以下面的理论为基础得到解释:

“烯醇的酮化和其逆反应(酮的烯醇化)是通过同一过渡态进行的.因此,使过渡态能量降至最低所要求的同一几何形象对于这两个反应应当都适用.当 sp_3 轨道通过离去氢而出现的 p 轨道和羰基碳的 p 轨道之间有最大的机会形成键时,烯醇化过渡态的能量将处于一个最低点.”

“在环己酮这个实例中,这意味着在烯醇化过程中,一个‘直立的’氢比一个平键的氢优先失去(参见: $441 \rightleftharpoons 442$).而且随后在烯醇化的环己酮的酮化过程中(如,通过溴化或质子化),进入的取代基应该优先采取直立的取向.”

在后来的一篇论文中,Corey 和 Sneen 提到,这一“非立体的效应在本质上是立体化学的-电子的(stereochemical-electronic)”,并在此基础上引入了“立体电子的(stereoelectronic)”这一术语.因而,这一工作应该被看作是有机化学对立体电子控制原理最早的实验和理论贡献之一.随后一些作者支持了这一解释,但另外形式的解释也被提了出来.关于烯醇化过程的立体化学的另一个早期讨论,是 Valls 和 Toromanoff 提供的.他们提出,如果立体电子效应是一个重要的参数,那么环己酮的烯醇应该通过两个不同的路径反应,一个涉及类椅式过渡态(443 444),另一个涉及类船式过渡态(443 445 446).这样两种反应都通过亲电试剂的垂直进攻进行.它们的能量差异产生于椅式(444)和扭船式(445)之间的张力之差.

反对立体电子控制的最有力的证据是,4-t-丁基环己酮的碱催化 H-D 交换选择性不强,直键与平键交换速率比在 5 : 1 和 3.5 : 1 之间.然而这里的低速率比不能作为有力的证据,由于这个酮可以采取扭船式构象. Fraser 和 Champagne 观察到,构象固定的底物桥合的二芳基酮 447 在 H-D 交换中,有大得多的选择性.桥合的二芳基酮 447 的三维图式 448 表明 C-H₁ 键与羰基的 p 轨道平行.使用甲醇钠,发现 H₁ 与 H₂ 交换比例为 73,使用苯酚钠则为 30,这与立体电子控制原理相符合.

Fraser 和 Champagne 研究 4-扭烷酮(449)的碱催化 H-D 交换反应,也获得了较有力的证据.449 的 Dreiding 模型表明,CH₂-CO 部分是定向的,使得一个 C-H 键(H₁)与相邻羰基的 p 轨道具有最大重叠,而另一个 C-H 键

(H₂) 与 体系的平面夹 30° 角 (见透视式 450)。结果, 当在甲醇-0-d 中, 用申醇钠处理 4-扭烷酮的样品时, 发现非对映的质子 H₁ 和 H₂ 的相对交换速率为 290 : 1。当使用一个较弱的碱 (C₆H₅ONa) 时, 交换速率比基本上相同 (280 : 1)。对于交换速率这样大的差异, 其合理解释只能是受了立体电子控制的影响。

还有必要介绍 Wolfe、Schlegel、Csizmadia 和 Bernardi 的工作, 他们根据从头算起的分子轨道计算预测, 当 CH₂—CO 部分的几何形状和 450 中的相近时, 从离去 H₁ 衍生的烯醇盐, 应该比从离去 H₂ 衍生的烯醇盐稳定 18kcal/mol。

Nickon 及其同事们在温和的碱性条件下 (CH₃ONa, CH₃OD, 25 °C) 观察到 brendan-2-one 在 C-3 上进行异常容易的桥头 H-D 交换 (451—452)。与此相比较, 使用类似的条件, 降金刚烷-2-酮 (453) 不发生 C-3 上的交换, 而双环[3.2.1]辛-2-酮 (454) 只交换其 C-3 上两个可烯醇化的质子。

在 451 中, 其环己酮环被固定成船式构象; 在 453 中的被固定成椅式构象; 而在 454 中的其构象是可变的。结果在 451 中, 桥头 C₃-H 键接近于处于与羰基的 p 轨道能重叠的取向, 而 453 和 454 中的桥头 C—H 键不能与羰基的 p 轨道重叠。据此, 与 453 和 454 相比, 451 的桥头烯醇化所以容易发生, 用立体电子控制原理是很容易解释的。这也得到了下面事实的支持, 即 451 的异构体 455 在桥头位置不发生交换。分子模型清楚地表明, 455 中的桥头 C₃—H 键与羰基的 p 轨道几乎是垂直的, 因此轨道重叠是不可能的。这些发现支持这样的想法, 即, 在平键氢的烯醇化之前, 简单的环己酮必须从椅式构象变为类船式构象, 以改进原来的立体电子的情况, 正如 Valls 和 Toromanoff 最早所建议的 (见 446—445—443)。

Meerwein 和 Schürmann 发现, 在对具有这种结构的化合物相对温和的条件下 (180 °C), 二酮二酸 456 在水中迅速脱羧 (457); 而 Bootger 发现, 化合物 458 对脱羧反应是稳定的。这些结果连同双环[3.3.1]壬-2-酮在桥头上的碱催化氘交换 (459—460) 一起, 使 Schaeffer 和 Lark 提出了下面的结论: 456 成功地进行脱羧和 459 在桥头上容易发生氢交换, 都是由于环己酮环的构象可变性, 在这些化合物中, 环己酮环可以采取船式构象。在 458 中, 所有的环都固定成椅式构象, 于是脱羧反应在立体电子上是不利的。

Yamada 及其同事们的一个较近期的研究证实了上述结果和结论。他们使用了五个化合物 460—464, 研究了双环[3.3.1]壬-2-酮体系在桥头位置上的碱催化氢-氘交换。酮 461 的氘化结果实际上和酮 460 的一样, 即在桥头 C-1 位置上大约有 45% 被氘化。在相同的条件下, 酮 462 中没有掺杂太多的氘 (3%), 而酮 463 的桥头没有掺杂进去氘原子, 它在 C-3 上有一个同碳双甲基基团。与此相对照, 发现酮 464 在 C-1 上容易进行专一的单氘化 (95% 的氘交换)。

在酮 464 中, 氘原子单一地在桥头 C-1 位置上交换; 而 460—464 中, 只有 464 是环己酮环系被固定成船式构象的化合物。对分子模型的考察表明, 在 460 和 461 中, 环己酮环可容易地采取船式构象; 在 462 中, 采取船式构象似乎比较困难; 而在 463 中, 则几乎是不可能的。

这些结果强有力地支持了上述事实，即环己酮通过失去平键氢的烯醇化，一定要通过一个船式（或扭船式）构象发生，这是立体电子控制原理的结果。

使用 4-3-甾酮化合物 465，Ringold 及其同事们发现，在 C-6 上直键和平键质子丢失的速率比是 53。尽管 面存在较大的立体阻碍（由于 C-19 甲基），直键质子丢失（465 → 466）的绝对优势显著地突出了立体电子效应的重要性。考虑到这一优势，这些作者基本上得出这样的结论：关于平键的去质子反应，其情况必须认定是通过 B 环的非椅式构象按直键的去质子反应完成。原则上，烯醇离子与亲电试剂的反应，应该受立体电子效应的影响。例如，烯醇离子在酸性介质中的质子化，有可能提供关于 C—H 键形成的立体化学信息。

House、Tefertiller 和 Olmstead 发现，在氘代的乙酸中，用重水处理 4-t-丁基环己酮衍生的烯醇离子 467，即给出 7 : 3 的直键氘代酮 468 和平键氘代酮 469 的混合物。

直键质子化反应不是非常占优势的。他们得出结论：实际上，这种类型的实验被这样的事实弄得复杂化了，即一个烯醇离子的质子化反应可以发生在碳原子上（给出 468 或 469），也可以发生在氧原子上（产生烯醇）。烯醇与酸的水溶液进一步反应，也可能产生两种可能的酮 468 和 469。此外，由于这个强碱性的负离子的质子化步骤（或在碳上，或在氧上）是扩散控制的，所以两个反应的过渡态的几何形状有可能与烯醇负离子的几何形状相像，因此对烯醇负离子的不同方向进攻的能量差很小。

这些作者研究了 4-t-丁基环己酮的烷基化反应的立体化学。烯醇离子 467 用三乙基氧鎓四氟硼酸盐进行烷基化，产生 O-烷基产物和两个近似等量的 2-乙基-4-t-丁基环己酮异构体（468 和 469，其中 D=C₂H₅）的混合物。使用碘乙烷作为亲电试剂，得到了一个类似的 C-烷基化产物的混合物。这些结果被看作是，在烯醇负离子的烷基化反应的过渡态中，相对地只形成了较少的新 C—C 键的证据。由于这个原因，他们提出，与烯醇负离子（即 470 和 471）的几何形状以及与椅式（即 472）的或扭船式（即 473）的几何形状相比，过渡态中的六元环的几何形状更像平面烯醇负离子的几何形状。Huff、Tuller 和 Caine 也得出了一个类似的结论。有关烯醇负离子烷基化反应的立体化学的较详细讨论已由 House 出版。

Grieco 及其同事们在 -78 进行了内酯烯醇盐 474 的动力学的质子化反应，得到比例为 3.5 : 1 的 475 和 476。直键质子化反应仍不占有很大的优势。这一低选择性可能是由于相互竞争的 C 质子化和 O 质子化反应。

Schaefer 和 Weinberg 报道过 4-t-丁基-1-吗啉基环己烯（477）的重水解，此反应专一地产生 2- -氘代-4-t-丁基环己酮（478）。Malhotra 和 Johnson 证明，2-甲基环己酮的烯胺经水解给出顺-氘代甲基环己酮 481。已知这个烯胺以构象 479 存在，其甲基处于直键。因此在 479 上发生的一定是直键的质子化反应，首先给出亚胺离子 480，然后 480 水解成 481。

烯胺 482 的烷基化反应的立体化学已由 Karady、Lefant 和 Wolff 报道，

主要给出直键烷基化的产物 483 [R=CH₃ (70%), CH₃CH₂CH₂ (90%), CH₃=CH₂CH₂ (93%)]. 这样, 从烯胺上面烷基化 (482-483) 比从下面烷基化有利, 后者经过扭船式 484 产生平键的亚胺离子 485.

对于亚胺离子的 α -去质子化过程中的立体电子控制, Spencer 及其同事们提供了第一个证据. α -羟基酮 486 (R=H) 和 α -乙酰氧基酮 486

(R=CH₃CO) 经弱碱性的非三级胺 (CF₃CH₂NH₂ 或 NH₂CH₂CN) 处理, 通过亚胺 487 和 488 的形成, 给出双环烯酮 489. 通过使用适当的氘标记, 他们发现直键质子 (H₁) 优先被除去, 在 486 中, 立体电子因子估计为 18 (当 OR=OH 时) 和 110 (当 OR=CH₃COO 时). 他们还发现, 在氢氧负离子催化的 486 (R=CH₃CO) 到双环烯酮 489 的转化中, 直键氢优先被除去, 速度是平键氢的 130 倍.

Banks 报道了同碳二酯 490 和 493 的脱羧反应 (NaCl 在含水 DMSO 中, 148—153). 他发现 490 的反应具有高的立体选择性, 产生直键异构体 491, 优先于较稳定的平键异构体 492 (比例约为 9:1). 但是 493 的反应不具有立体选择性 (494 和 495 的比例大约为 1:1).

这些反应可能是经过碳负离子中间体的形成进行的. 通过用二异丙基胺基锂处理 491 和 492 所产生的碳负离子 496, 的确给出 81% 的 491 (H=D) 和 19% 的 492 (H=D). 491 的优先形成可以根据立体电子效应得到解释, 这一效应影响着碳负离子中间体 496 的反应性. sp³ 杂化的碳负离子 496 也可以看作是一个 sp³ 杂化的负离子, 因而它看上去像 497 或 498. 在 497 中, 电子对与二氧杂环己烷环的两个 C—O 键处于反式共平面, 因而碳负离子的轨道可以通过与两个 C—O 键的反键轨道的重叠 (n-p* 相互作用) 而离域化. 据此, 497 和 498 相比, 碳负离子 496 较接近 497, 于是亲电试剂的平键趋近是容易理解的. 然而 Banks 基于 Klein 的工作, 给出了一个不同的解释.

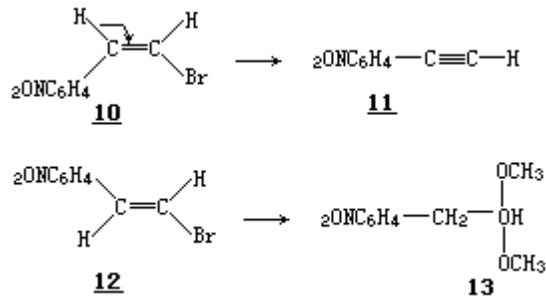
最近, 在我们的实验室里观察到了一个类似的实验结果. 双环螺酯 499 的烯醇锂盐与各种亲电试剂反应, 给出几乎单一的平键产物 500 (E=C₆H₅S, CH₃S, C₆H₅Se, CH₃ 或 I⁻).

第七章 有关三键的反应

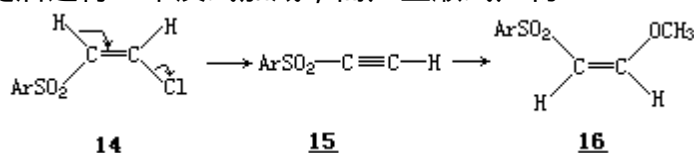
亲核试剂 Y 对三键 (如 1) 可以发生加成, 生成一个产物负离子, 其中进入的亲核试剂与非键电子对处于反式 (2) 或顺式 (3). 因而立体电子效应应该影响产物的形成.

Ingold 曾经提到, 在早期文献中所包含的几个观察结果表明, 对于生成炔属化合物的消除反应, 存在着立体化学有利和立体化学不利两种情况. 例如 Michael 发现, 氯代富马酸 (4) 被碱转化成丁炔二酸 (6) 的速度比氯代马来酸 (5) 大约快 50 倍. Cho-vanne 观察到, 顺-二氯乙烯 (7) 被碱转化为氯代乙炔 (9) 的速度比反-二氯乙烯 (8) 大约快 20 倍.

Cristol 及其同事们发现, 在乙醇钠乙醇溶液的存在下, 对顺-对硝基苯乙烯溴化物 10 进行消除反应 (产生 11), 要比反式异构体 12 进行另一种反应 (13) 快 2300 倍.

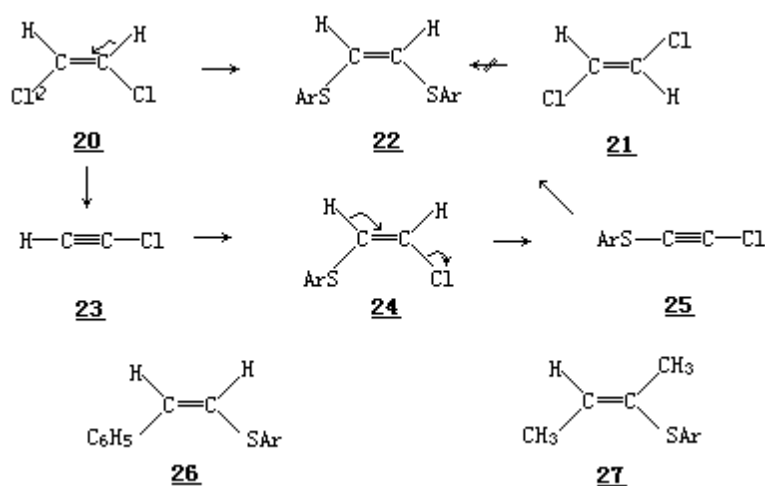


Modena 及其同事们也报道了顺- -芳基磺酰基乙烯基氯化物 (14) 发生的甲氧负离子对卤素的亲核取代. 反应经过一次 E2 反式-消除生成乙炔衍生物 (15), 随后进行一个反式加成, 而产生顺式产物 16.



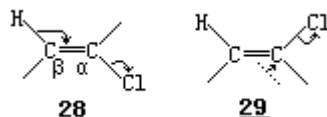
据 Miller 报道, 甲氧负离子催化的甲醇对苯乙炔 (17) 的加成, 经过中间体 18, 立体专一地给出顺- -甲氧基苯乙烯 (19).

Truce 和他的同事们的研究表明, 在乙醇钠存在的情况下, 顺-二氯乙烯 20 很容易与对甲苯磺酸钠反应, 生成顺-1,2-二(对甲苯磺基)乙烯 22; 而反式异构体 21 在相同的条件下反应时, 却保持不变而被回收. 现已得到一些令人信服的证据证明其转化 20 22 是经过中间体 23、24 和 25 进行的. Truce 和 Simms 也观察到, 对甲苯磺酸对苯乙炔和 2-丁炔的碱催化加成反应分别产生顺-苯乙炔基对甲苯基磺醚 (26) 和 2-对甲苯磺基-反-2-丁烯 (27).



因而反式消除反应在立体化学上明显地比顺式消除有利，这表明立体电子效应在这些反应中必定起着决定性的作用。Ingold 已经指出：

“……在一个异裂的消除反应中，包含着一个内部的在 β -碳原子上的 S_N2 类型的取代反应。由于受不相容原理的限制，在该碳原上接受新电子对的一侧必须远离被排斥的旧电子对的一侧。与这个过程同步，在 α -碳原子上同时发生一个 S_E2 类型的取代反应。对于这样的一个取代反应，不能期望它的立体化学是受任何无可更改的原理制约的。然而在这一类型的取代反应中经常可以观察到：进入交换的电子对交换核而不改变构型，这是协同反应的特性，并且如 28 所示，导致反式的消除反应。但是，如果在过渡态中，进入交换的电子对能充分脱离离去的质子的话，则此电子对，如 29 所示，便能穿过 β -碳原子，然后通过取代反应进入 α -碳原子，而发生顺式的消除反应。”



最近，Hegarty 研究了脒盐离子 30 的反应性，他发现在动力学控制的条件下，在形成的产物中，氮的电子对总是与进入的亲核试剂处于反式即 31。在一篇精彩的综述中，Hegarty 介绍过下述情况，即：尽管进行了仔细的探索，他们仍未能观察到任何可检测量的顺式产物 32（或者是通过进一步的化学转化从 32 衍生出的产物）。

例如，在脒溴化物 33 的溶剂解中形成的 N-苯胺基脒盐离子 34，在 30 和乙酸钠存在的情况下，即定量地给出 Z-O-乙酰基异酰胺 35。此 Z 异构体 35 经加热即生成 E 异构体 36，后者迅速地转化成相应的酰胺 37。

在另一个例子中，酰胺脒 38 的重氮化反应，即生成脒盐离子 39，随即被乙酸根离子捕捉，成为 Z 异构体 40。

羧酸根离子与脒盐离子反应的速度比胺与脒盐离子反应的速度快得多，而且只生成 Z-O-酰基异酰胺，这一观察导致了一种合成肽的新方法的发展。亚胺卤化物 41 溶解在一种极性溶剂中，经过迅速的单分子电离，生成脒盐离子 42，它与羧酸根离子反应生成 Z-O-酰基异酰胺 43，随后 43 与胺反应，生成酰胺产物 44。酰胺（或肽）的形成可以这样来完成，即把卤化物 41 加入到一个含有胺和羧酸的溶液里。在 pH=6 时，起初的几个反应（41 → 42 → 43）可

以很好地完成；而当 pH 值调到大约为 8 时，酰胺的形成 (43-44) 既迅速又完全。一个重要的特征是：由于中间体 Z-0-酰基异酰胺 43 的几何形状，它对于 O-N 酰基迁移是稳定的。

Hegarty 及其同事们也发现，许许多多的亲核试剂 ($Y = Cl^-$, N_3^- , CH_3O^- , $R-C(=O)C^-$, R_2NH , CH_3COO^- 和 AlH_4^-) 对苯腈氧化物 45 的加成完全是立体专一的，产生反式加成物 46。

Hegarty 和 Chandler 发现，在有 AgCl 存在和较低的温度下，二级胺和异腈 47 反应，即生成可分离的但热力学不稳定的 Z-腈 50。这一反应被认为是经过金属化的腈盐中间体 48 的形成而发生的，二级胺对 48 进行立体专一的加成，生成化合物 49。而后化合物 49 转化为 Z 异构体 50。

在亲核试剂对腈盐离子加成中观察到的显著的立体专一性，也应该表现在其逆过程中，即失去一个原子或基团而导致腈盐离子形成的过程中。Johnson 及其同事们制备了若干对异构的 O-烷基异腈酰氯 51 和 52。在剧烈的条件下，这些化合物经过失去氯离子的单分子反应，即生成腈盐离子 53，并且发现 Z 异构体 51 远比 E 异构体 52 活泼 ($K_Z/K_E = 450$)。而且在用甲醇捕捉腈盐离子 53 的情况下，两个氯化物都产生单一的产物 Z 异构体 54。

Broxton 也观察到，芳基重氮盐离子 57 的形成，使用 Z 异构体 55 比使用 E 异构体 56 速度快得多 (10^4)。

亲核试剂对雷酸 (58) 和乙腈氧化物 (59) 加成的理论研究也已进行过。从头算起的计算表明，这些化合物在基态是线性的，但它们比较容易变形。在腈盐体系中的原子被弯曲成反式的方式比弯曲成顺式的方式明显地容易得多。当亲核试剂与腈氧化物反应时，能较早地到达其过渡态，构型相当于 60。这样，产物的构型在过渡态的阶段就已明显地确定了。

还有 Procter、Britton 和 Dunitz 的工作。他们用 X 射线分析测定了 8-甲氧基-1-萘腈和 8-硝基-1-萘腈的晶体结构。甲氧基衍生物的结构对应于 61，其中环外 C—O 键向内弯曲（朝向氰基），环外 C—CN 键向外弯曲（背离甲氧基）。C—C—N 键角是 174° 而不是 180° 。从 8-硝基-1-萘腈得到了类似的结果。这一化合物的晶体包含两个对称的独立分子，它们在结构上是有差别的。两个结构都显示出一个弯曲的 C—CN 键和一个短的 O...C—N 距离（参见 62）。但是硝基的取向不同，其中一个分子的 $O_1...C_{11}$ 距离是 2.69\AA ，而另一个是 2.79\AA 。这一分析与理论计算和上述的实验结果完全一致。这样可以得出如下结论：亲核试剂对三键的加成（及其逆过程）是强烈地受立体电子效应影响的，这一效应有利于反式方式的加成。

Beckman 重排使腈（及其衍生物）转化成酰胺。在这一重排中，迁移的基团是与 N—O 键处于反式共平面的那个基团，而且迁移基团的立体构型保持不变（参见 63-66）。这样 R_1 基团优先于 R_2 基团迁移，通过 64 首先形成腈盐

离子 65.腈盐离子 65 发生水合,随后进行互变异构,给出酰胺 66.当可能迁移的基团能够形成相对稳定的碳鎓离子时,则发生碎裂反应(67-68),产生相应的腈而不发生迁移反应.

Eschenmoser 和他的同事们研究了碱引发的, 2-环氧-甲苯磺酰脲的碎裂过程,反应生成炔酮(即 69-71).令人感兴趣的是,在这一碎裂中,三键和分子氮均从重要的中间体 70 经过反式方式产生.硝基苯并异噁唑羧酸盐(72)脱羧生成 2-氰基-5-硝基苯酚(73),也可看作是反式消除.

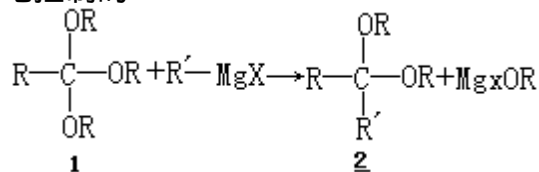
在酰基叠氮化物的 Curtius 重排中,产生了作为初产物的异氰酸酯(74-75)和分子氮,迁移基团和在 Beckman 重排中一样,保持它的立体化学构型.因而很有可能立体电子效应控制着这个重排,并且R—C键一定与N—N₂⁺键处于反式共平面(76-77).应予以注意的是,76 中的氧原子有一电子对与迁移的 R 基因处于反式共平面.

第八章 其它类型的反应

通过本书的前几章我们已经看到，立体电子效应结合了通常的立体相互作用，强有力地影响着有机分子的构象和反应性。也正是通过对这些效应的理解，使我们考虑许多有机反应过渡态的立体化学成为可能。结果，正像在第五至七章中描述的那些例子所表明的那样，经过努力可以得出较好的合成序列。另外还有一些不十分适宜于放在第五至七章中的例子，将在这里描述。这一章还将叙述，如何应用立体电子原理去设想和发现具有很不寻常反应性的有机物质，或者简言之，去发展有机合成中的新策略。

8.1 其它类型的有机转化

原酸酯与格氏试剂的反应提供了一条形成缩醛和缩酮的著名合成路线 (1, 2)。ElieI 和 Nader 研究了 this 反应的立体化学，并得出结论：它是受立体电子效应强有力地控制的。



他们研究了直键和平键 2-烷氧基-1, 3-二氧杂环己烷 3 和 4 ($R_1=R_2=H$; $R_1=R_2=CH_3$; $R_1=CH_3, R_2=H$) 的反应性。直键原酸酯 3 与甲基、乙基、异丙基和各种对位取代苯基的格氏试剂的反应，在室温下平稳地进行，主要生成相应的具有直键取向的 2-烷基-1, 3-二氧杂环己烷 5。与此相对照，在相应的条件下，平键原酸酯 4 不能进行反应。这样，离去的烷氧基和进入的烷基都倾向于取直键位置。在化合物 3 中，二氧杂环己烷的氧都各有一个处于合适排列的电子对帮助离去基团的离去（可能受到 MgX_2 或 $RMgX$ 的催化，参见 6），而形成二氧杂环己烷的碳正离子 7。然后格氏试剂从相同的一侧进攻离子 7，产生具有直键取向的 2-烷基的反应产物。注意，格氏试剂从相反的一侧进攻二氧杂环己烷的碳正离子盐是不利的，因为它需要一个类船式过渡态 (7-8)。类似地，4 中平键烷氧基的低反应性是由于这样的事实，即除非化合物 4 首先采取不利的船式构象 8 ($R=OCH_3$)，否则它的离去就得不到立体电子效应的帮助。这一工作和分析发表于 1969—1970 年，是对酯基衍生的体系中的立体电子控制原理的最早贡献之一。Bailey 和 Croteau 最近报道，从 2-甲氧基-1, 3-二氧杂环己烷与格氏试剂的反应形成的产物，取决于试剂-底物的配位作用和立体电子控制。

Spencer 及其同事们观察到，在温和的碱性条件下，9、10 和 11 环化产生相应的顺-十氢合萘酮醇 13。另一方面，12 的环化生成单一的反式稠合的酮醇 14 ($R=H, X=H_2$)。Spencer 得出结论，环化过程一定受固有的角取代基的大小制约：当 R 小得像氢原子时，导致反式产物（参见 15， $R=H$ ）的过渡态和导致顺式产物（参见 16 或 17， $R=H$ ）的过渡态相比，前者具有较低的能量。然而当 R 比氢原子大时，反过来将是正确的。因此产物的形成取决于由角 R 基团和烯醇离子双键引起的立体效应。然而在这些反应中，立体电子效应仍有可能也起着重要的作用。例如，在 15 和 16 中的烯醇离子向羰基的趋近与在 17 中的不同。因而一种趋近在立体电子上可能比另一种有利，但上面描述的

实验结果未能给出这方面的信息。

表明立体电子效应在醇醛缩合中起重要作用的第一个实验结果是由 Hajos 和 Parrish 报道的，他们发现，(a) 三酮 18 在水中经乙酸六氢吡啶盐处理，环化为双环辛烷酮醇 19，(b) 酮醇 19 用六氢吡啶处理，在 C-4 上经过一次差向异构化，产生较稳定的异构酮醇 20。这两位作者得出结论，在动力学控制的条件下，从 18 形成酮醇 19 的结果是由于：

“……五员环的烯醇双键和丁酮侧链中的羰基几乎是平行地排列的，而可以达到最大的轨道重叠。”

事实上，在导致酮醇 19 (参见 21) 的过渡态中，烯醇双键与羰基处于反式共平面。因而这一立体化学趋近在电子上一定比导致异构酮醇 20 的有利。在后一种情况中，侧链的羰基与烯醇双键处于邻位交叉 (gauche 或 synclinal) (参见 22)。

在 enmein 的全合成过程中，Fujita 及其同事们发现，在室温下，相应的四环酮-醛的烯醇盐 23 进行分子内的环化，只生成酮醇 24。然而同样的反应在 60 进行，热力学控制的条件占有优势，则得到差向异构的产物 25。对分子模型的考察表明，动力学控制的产物 24 仍然是烯醇双键和醛双键处于反式共平面排列的结果。同样，正像前一个例子那样，异构体 25 也得自反应基团的邻位交叉排列。

Schoemaker 和 Speckamp 报道了羟基-内酰胺 26 ($n=1$) (HCOOH , 18 小时, 室温) 定量转化成螺环内酰胺酯 27 ($n=1$) 的反应。另一种可能的螺异构体 28 ($n=1$) 没有形成。在类似的条件下，羟基-内酰胺 26 ($n=2$) 也生成螺异构体 27 ($n=2$)，尽管产率较低。这些作者还报道了羟基-内酰胺 29 成功地环化成螺内酰胺 30 的反应。Evans 和 Thomas 得到了相似的结果，他们发现，烯酰胺 31 和 32 的 9 : 1 的混合物在无水甲酸中环化成螺化合物 30。这个化合物在 Kishi 的 perhydrohistrionicotoxin 全合成中，是一个关键中间体。

这些结果表明，环化过程是经过一个类椅式过渡态进行的，其亚胺正离子处于假平键取向 (参见 33) 要比处于假直键取向 (参见 34) 容易。还要注意亚胺正离子和烯炔双键的相对取向，在 33 中是反式共平面的，在 34 中是邻位交叉的。

在碳环的情形中，双键的反式共平面性看来也是一个重要的因素。事实上，Harding 及其同事们报道，环己烯醇 35 的分子内环化给出螺异构体 36，它优先于 37 而作为主要的产物 (当 $R=H$ 时，比例为 4 : 1；当 $R=CH_3$ 或 $n-C_4H_9$ 时，比例 9 : 1)。

Schoemaker、Kruk 和 Speckamp 发现，当环的一个亚甲基被氧原子取代时，环状 β -酰基亚胺离子与双键的分子内环化，采取一个完全不同的过程：用甲酸处理 E-烯 38 (在反应中产生的)，给出螺双环化合物 39，而 Z-烯 40 生成异构的产物 41。39 和 41 中 C_{11} 的构型取决于起始烯的构型，因而它们的形成可以通过 β -酰基亚胺离子和甲酸在双键上同步的反式共平面进攻来解决。

释.于是,在这个特殊的系列中,反错排列(见42)较反式共平面排列(见43)有利,这成为5-Exo-Trig环化方式的第一个例子,而通常遇到的6-Endo-Trig环化过程却不发生.

最近, Ohloff及其同事们进行了 dactyloxene-B(44)的八种可能的外消旋体的合成.在这个工作的过程中他们观察到,经过羟基-双烯前体45和48(R_1 为 CH_3 , R_2 为 $\text{C}-\text{CH}_3$,或相反的构型)的酸环化(p-TSA在 CH_2Cl_2 中),螺双环醚46和49分别比它们的C-5差向异构体47和50形成得快.

已经知道,反式-二甲基前体(R_1 为 CH_3 , R_2 为 $\text{C}-\text{CH}_3$,或相反的构型)以构象45A存在,其中环的两个饱和碳上的甲基处于直立键.顺式-二甲基前体48采取构象48A,这个构象在C-2上有一个平键甲基,在C-1上有一个假直键甲基.

通过考虑立体电子控制原理,可以获得46和49在动力学上优先形成的合理解释.例如,45A的质子化应该给出烯丙位碳正离子51.从下面对离子51的亲核进攻(路径A)应该比从上面的进攻(路径B)有利,因为前者导致半椅式过渡态(52),而后者导致较不稳定的类船式过渡态(53).从48A优先形成49,也可以用类似的方式来解释.

现在来考虑 β -内酰胺氧负离子54的开环.可能有两种不同的开环方式:C—N键断裂给出55,或C—C键断裂形成56.尽管理论计算表明,中间体56比55稳定,但在实验上只观察到了过程54→55.

Kikuchi提出,这个实验结果容易解释,因为过程54→56和过程54→55相比,从立体电子的观点看,前者是不利的.C—C键断裂过程(54→56)可通过一个二阶段机理(57→58→59)来表达.在第一阶段中,产生的碳负离子(58)具有较高的能量(没有轨道重叠),稳定化作用是通过绕C—C键旋转 90° (59)而获得的.这样,即使C—C键的断裂和C—C键的旋转协同地发生,在过渡态中,碳原子上得到的负电荷也没有很好地稳定化,因为负电荷和羰基 π 体系之间的重叠很小.

另一方面,C—N键的断裂直接给出稳定化的酰胺离子60.在离子60中,一个氮电子对(p轨道)通过 $n-\pi^*$ 相互作用(初级电子效应)离域化,同时另一个电子对通过 $n-\pi^*$ 相互作用(次级电子效应;的确,新产生的电子对与羰基C—O键处于反式共平面)离域化.这样氮原子上的两个电子对都离域化了.

在含水四氢呋喃中,用次氯酸叔丁酯处理三环 β -内酰胺61,给出一种 β -氯甲基青霉素63.这个产率为55%的转化可能是通过中间体氯硫化合物62发生的.这样,在61中观察到 C_A-S 键的特定断裂优先于 C_B-S 键的断裂.与此相反,使用双环 β -内酰胺64,优先发生 C_B-S 键的断裂.类似地,两个三环非对映体65都不发生选择性的 C_A-S 键断裂.

Baldwin和Christie提出,这个差异的起源几乎可以肯定是一个立体电子因素.在64和65中, C_B-S 键相对于 β -内酰胺的酰胺平面和 C_A-S 键相对于噻唑烷的酰胺平面, C_B-S 键较接近垂直于 β -内酰胺的酰胺平面(参见66).因而 C_B-S 键较 C_A-S 键弱,并优先断裂.由于五员环的原因,使用三

环-内酰胺 61, C_A-S 键变得较接近垂直于噻唑烷的酰胺平面了(参见 67). 结果键的不稳定性的顺序发生了颠倒, C_A-S 键较快地断裂. 立体电子控制的步骤 61-63, 导致了从一个肽前体到青霉素衍生物的立体专一性合成.

Ohuchida、Hamanaka 和 Hayashi 报道了 tromboxane A 的二硫杂类似物 71 的合成. 在关键步之一中, 通过在 DMF 中使用二异丙基乙基胺 (0.2mol/L), 立体选择性地实现了 3-硫基丙酸甲酯对 68 的立体电子控制的直键共轭加成. 而后得到的产物 69 转化成 70, 70 进一步转化成所期望的二硫代衍生物 71 [(a) $t-BuO-K^+$, HMPA, 25 °C; (b) $NaOCH_3$, CH_3OH ; (c) 0.2mol/L 的 $NaOH$, THF].

Noyori、Kobayashi 和 Sato 报道了取代的氧杂双环辛酮 72 ($R=CH_3$, $n-C_5H_{11}$, C_6H_5 或 CH_2OR) 用三氟乙酸的 Baeyer-Villiger 氧化反应. 他们发现, 内酯 73 和异构的内酯 74 相比, 前者以一个较大的比例 (大约为 2:1 到 3:1) 产生.

内酯 73 的优先形成, 可通过在相应的四面体中间体中, 羟基的非键电子对的取向, 并通过假设迁移的 $C-C$ 键必须与 $RCOO-O$ 键处于反式共平面来解释. 他们还假设, 过酸在 72 中羰基最小阻碍的一面进行反应.

在这样的条件下, 对于四面体的中间体, 只有四种不同的构象 (75、76、77 和 78) 是可能的. 根据羟基氢和五员环之间的立体相互作用, 构象 75 和 76 可以排除掉. 另外构象 77 应该不如构象 78 稳定, 因为前者的 R 基团和羟基氢之间存在着立体相互作用. 据此, 内酯 73 (得自于 78) 比内酯 74 (得自于 77) 的优先形成, 应当起因于立体效应和立体电子效应的共同的作用. 这个解释是基于这样一个合理的假定, 即氧原子的电子对是比 $O-H$ 键还要好的电子给体. 这是为了解释实验结果, 而指出羟基的立体化学 (氧电子对和氢原子相对于其它键的取向) 的重要性的第一个解释.

Lattes 及其同事们研究了氧杂氮杂环丙烷到酰胺 (79-80) 的光化学重排反应和热重排反应. 他们得到确凿的证据证明, 光化学过程完全是区域专一性的. 他们进一步得出结论, 这个过程一定受立体电子因素控制, 因为在氧杂氮杂环丙烷 79 中, 与氮的孤电子对处于反式的键 ($R-C$) 比处于顺式的键 ($R-C$) 容易迁移. 在此反应条件下 (室温), 在氧杂氮杂环丙烷 79 中, 通过氮反转的顺式-反式异构化作用严格地排除掉了.

他们的关键实验如下: 合成了光学活性的氧杂氮杂环丙烷 81 (100% 的光学纯度), 并确定了其绝对构型. 81 的光解以 80% 的产率给出光学活性的内酰胺 82 (C-5 具有 S 构型), 而没有观察到对映体 83. 因而迁移的动力一定是与 C_3-C_8 键处于反式共平面的两个电子对 (一个属于氮原子, 另一个属于氧原子).

他们进一步指出, 在氧杂氮杂环丙烷热重排中观察到的较低的区域选择性, 并没有摆脱上述的立体电子要求. 在这种情况下, 反应所需要的能量足以导致起始氧杂氮杂环丙烷中的氮反转和 C -取代基的迁移.

Baldwin 和 Norris 报道了有关卤素 (溴或氯) 或环戊二烯对 1, 4-二苯

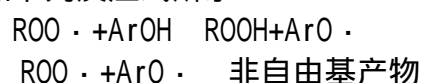
醌-4-(0-甲基肟)动力学控制的加成的研究(84 86和84 85).上述加成反应最值得注意的结果是,具有构型87的产物而不是具有构型88的产物占有极大优势,87中的甲氧基与保留的双键处于反式.在溴或氯加成的情形中,产生的构型87多于70%,使用环戊二烯时,这种构型超过93%.

这两个作者借助于立体电子效应解释了这些结果,这个效应涉及肟的氮上的非键电子对.他们提出,肟基的氮原子上的非键电子,对苯环上与其处于反式共平面的C—C键,产生一个小的但重要的效应.这n-^{*}相互作用使得处于反式共平面的C—C键具有一些反键特征,同时键长增长.这样在结构87和88中,增长的键分别是与肟的取代基成顺式的C₄—C₅和C₃—C₄键.在88中C₃—C₄键的增长,将减小C-3和C-4之间有效的p-p轨道重叠,因而减小肟氧原子上的孤对电子通过共轭体系到羰基氧上的离域化.在87中发生的键增长,没有导致电子离域化作用的减小.因而这一构型比88稳定.在醌型衍生物84中,则结构89比结构90的贡献大,这也是上述建议的一个合乎逻辑的结果.这与Norris和Sternhell为解释这些衍生物的¹H NMR耦合常数和顺-反平衡位置所提出的假设相符合.

VaseIIa及其同事们研究了硝酮91(R₁=R₂=H;R₁=CH₃,R₂=H;R₁=H,R₂=CH₃)对异丁烯酸甲酯的环加成,其产物为非对映异构的加合物92和93,它们的差异点在C-5上.例如,硝酮91(R₁=R₂=CH₃)给出比例为95:5的92和93(R₁=R₂=CH₃)的混合物.VaseIIa认为,所观察到的立体选择性是由于立体电子效应,这个效应强有力地影响着环加成反应的过渡态的立体化学.在环加成反应过程中,这一立体电子效应是由和呋喃糖环的C—O键处于反式共平面的氮电子对引起的(参见94-95).当这一附加的电子离域化作用有效时,过渡态的能量即被相应地降低.

Dolson和Swenton发现双缩酮96A和96B(R=CH₃)的酸水解,具有高度的区域专一性,分别产生单缩酮97A和97B.另一方面,双缩酮96C(R=CH₃)给出一个大约3:1的97C和98C的混合物.在96A和96B水解中所观察到的选择性,归结于线性共轭的氧鎓离子101,相对于交叉共轭的氧鎓离子99和100的优先形成.另外,当趋近于转化成氧鎓离子的过渡态时,正电荷最有效的离域化要求烷氧基团处于环平面内.对于99和100,这一共平面性造成立体上的拥挤;而对于101,这种平面排列在立体上是相当合适的.对于双缩酮96C,单缩酮97C和98C混合物的形成,显然是由于在正离子99和100中,对位甲氧基的附加稳定化作用.

Burton、Le Page、Gabe和Ingold最近提出,和4-甲氧基-2,3,5,6-四甲基苯酚(104)相比,维生素E(102)和相关的酚(103)之所以具有优良的抗氧化活性,是由于立体电子因素的缘故.酚的抗氧化活性取决于它们捕捉自由基的能力,正如下列反应式所示.



使用4-甲氧基酚,形成的苯氧基通过未成对电子到甲氧基氧p轨道的离域化而进一步稳定化(105 ↔ 106).在维生素E和化合物103中,这种相互

作用是允许的，但在化合物 104 中被禁止，因为前两个化合物以构象 107 存在，而后者以构象 108 存在。在构象 108 中，由于邻位上的甲基，甲氧基发生扭曲，脱离芳香环的平面。结果甲氧基氧上电子对的离域化被禁止。

与硫相邻的碳上的氢原子趋于酸性，因而在适当的碱性条件下，用硫化物、亚砷和铊盐可以产生碳负离子。已观察到，氢原子的酸性取决于 C—H 键的立体化学。例如，ElieI 及其同事们已证明，从 1, 3-二噻烷 109 衍生的平键碳负离子 110，在热力学上比直键异构体 111 稳定。在动力学控制的条件下，碳负离子 110 也优先从 109 产生，它与亲电试剂的反应是立体控制的，产生平键产物 112 (E=H 或烷基)。在 1, 3-氧硫杂环己烷和 1, 3-二氧杂环己烷中，也证明有立体电子效应。

Wolfe 及其同事们是最早使用 D₂O/OD-观察到苄基甲基亚砷中非对映异构的苄位氢之一的优先交换。然后 Baldwin 及其同事们证明，在 (S)-苄基甲基亚砷 (113) 中，动力学上较不稳定的苄位质子的氘交换产生 (R)-构型 114。此后亚砷的情况广泛地进行了研究。在苄基叔丁基亚砷的 H/D 交换和烷基化中，以及在桥二芳基亚砷 115 的 β -氢的交换中，发现有相当大的选择性 (速率比大于 1000)。也存在有利证据证明，铊基 β 位的质子的酸性取决于 C—H 键相对于硫原子上取代基的取向。

从这些结果可以得出如下结论：在这些化合物中，强的立体电子效应控制着氢的酸性。然而，这些效应的本质还需要进一步理解。一些报道表明，硫的 C—H 的酸性增强，不是由于碳负离子通过硫上 d 轨道的 (d-p) 稳定化作用。这一电子效应在某些文献中曾被表述为“邻位交叉效应”。所谓邻位交叉效应，是指分子采取这样的一种结构的趋势，在这种结构中，相邻的电子对和 (或) 极性键之间具有最大数目的邻位交叉相互作用。Lehn 和 Wipff 进行的从头算起研究表明，由 β -杂原子引起的碳负离子的稳定化作用，受到显著的立体电子效应的控制。他们的计算表明，平键型的碳负离子 (见 110) 比直键型的碳负离子 (见 111) 稳定得多。根据这些作者的观点，这些立体电子效应可以根据 111 中的去稳定化相互作用 (两个占有轨道的混合) 和 110 中的稳定化相互作用 (碳负离子孤电子对与反键的 σ^*C-S 轨道混合，参见 110A) 来解释。Lehn、Wipff 和 Demuyneck 的理论研究表明，与 β -硫杂碳负离子相似， β -硒杂碳负离子也受到显著的立体电子效应的控制。

Kishi 及其同事们使用碘乙烷，观察到了甲氧亚苄基二硫化物-N, N'-二甲基哌嗪-2, 5-二酮的区域专一的金属化 (n-BuLi, THF, -78 °C) 和烷基化 (116-117)。这个结果导致如下结论：在 116 中，H₃ 比 H₆ 的酸性强，而且这两个桥头氢的相对酸度一定取决于立体电子效应。X 射线结构测定表明 C₈—S₉—C₆—N₆ 的二面角 (154°) 与 C₈—S₇—C₃—Et 的二面角 (155.7°) 相近。因而把区域专一性归于硫的 3d 轨道和桥头位置上的 sp³ 轨道重叠的不同是不适宜的。Kishi 认为，区域专一性可能产生于硫原子孤对电子周围环境的不同。的确，S₇ 的两个孤电子对与 C₃—C₂ 和 C₃—N₄ 键的相对取向，完全不同于 S₉ 的两个孤电子对与 C₆—C₅ 和 C₆—N₁ 键的相对取向。然而，使 H₃ 酸性较强的这些立体电子效应的性质尚有待于进一步去理解。

硫代缩醛与两个摩尔的过氧酸的反应，通常给出差向异构的同碳二亚

砷，差向异构体的比例受动力学和（或）平衡的控制。但是 Poje、Sikirica、Vicković 和 Bruvo 报道了同碳二硫化物系列中立体专一氧化反应的第一个例子。他们发现，使用间氯过苯甲酸可缓慢地氧化 2,2-双甲硫基-1,3-二苯基丙烷成为相应的内消旋-二亚砷。NMR 对溶液中构象性质的研究表明，内消旋-二亚砷以构象 119 存在，这个构象和用 X 射线分析发现的在固态中的构象一样。上述作者认为，内消旋-二亚砷 119 的构型和构象是同碳二硫化物的构象 118 立体专一氧化的结果。他们进一步认为，这一特殊的立体化学过程不能用立体效应解释，它一定有一个电子的原因。

在分子轨道计算的基础上，Lehn 和 Wipff 以及 Gorenstein 和他的同事们提出：与在酯和酰胺中观察到的类似，立体电子效应在磷酸酯的水解中也起着重要的作用。例如计算表明，在三角双锥构象 120 中的直立 P—OR 键比构象 121 中的直立 P—OR 键弱，因为在前一个构象中，平键 OR 基团的氧原子有一电子对与直立 P—OR 键处于反式共平面。实验结果倾向于支持这一有趣的假设，但是在可以得出确切的结论之前，还需要进一步的实验。

8.2 不寻常的反应性

从三环原酰胺 122 和 123，观察到了很不寻常的反应性。根据由三个氮的电子对引起的立体电子效应，这一结果很容易解释。

原酰胺 122 采取一种构象 (122A)，其中电子对与中心 C—H 键处于 (或接近) 顺式共平面。在 $^1\text{H-NMR}$ 谱中，中心氢原子显著的去屏蔽 ($\delta = 5.0\text{ppm}$)，以及在红外谱中缺少 Bohlmann 带证实了这一点。原酰胺 123 采取构象 123A，其中氮的电子对都与中心 C—H 键处于反式共平面。低温 $^{13}\text{C-NMR}$ 分析表明，这个构象体一定比构象体 123B 占优势，后者被两个顶端异构效应 (两个电子对与 C—N 键处于反式共平面) 所稳定，但被立体效应去稳定化。构象体 123A 中与氮相邻的六个等同的直立 C—H 键，在红外光谱中的 2690 和 2800cm^{-1} 之间造成了强的 Bohlmann 带。此外，由于中心 C—H 键，一个附加的 Bohlmann 带出现在 2450cm^{-1} 处，这是一个非常低的频率。在单氘代的衍生物 123 ($\text{H}=\text{D}$) 中没有这个吸收，一个新的吸收带出现在 1800cm^{-1} 附近。因而 Bohlmann 带的位置受立体电子效应的影响。

在原酰胺 123 中，次甲基质子的化学位移是 2.3ppm 。因而它和原酰胺 122 中的相比，处在一个较高场中。这个 2.7ppm 的显著差异归因于戏剧性的立体电子效应。原酰胺 123 的不寻常光谱性质的根源，可能是中心 C—H 键与三个孤电子对的反式共平面的关系。这一排列允许孤电子对轨道与中心 C—H 键的反键轨道 (σ^*) 的混合。结果次甲基氢上的电子密度增加，中心 C—H 键变弱。这个质子确实有一个值得注意的小的化学位移。

因而，原酰胺 122 和 123 是完全不同的：一种采取中心 C—H 键与相邻的孤电子对处于顺式共平面的构象 (122A)，而另一个采取中心 C—H 键与孤电子对处于反式共平面的构象 (123A)。因而，可以预测这两个化合物具有非常不同的反应性。

用等摩尔量的盐酸水溶液处理原酰胺 123，产生盐 124，中和后者又可重新产生 123。NMR 表明，盐 124 和双环甲脒盐离子 126 在 70°C 迅速相互转化。这可通过 124 到 125 的构象变化得到解释，125 允许在立体电子控制下消除胺基 (125 \rightleftharpoons 126)。最后，过量的盐酸对原酰胺 123 的加成沉淀出双环二氯化物 127。

在氮的保护下，原酰胺四氟硼酸盐 124 在相当温和的条件下 (110°C ，23 小时) 热解，单一地给出四氟硼酸胍盐 129 ($\text{X} = \text{BF}_4^-$)。必要的副产物分子

氢被捕捉到，产率为 76%。Erhardt 和 Wuest 认为，这个反应通过两步发生：(1) 四氟硼酸铵盐 124 离解成原酰胺 123，(2) 然后原酰胺 123 经过一个过渡态或一个具有线性构型 128 的中间体被 H^+ 氧化。只有当考虑三个氮的孤电子对的立体电子效应时 (参见 128)，这一异常的转化才能得到解释。

在 25% 乙醇中，原酰胺 123 专一地还原醋酸汞，给出汞或醋酸亚汞。形成的有机产物是胍盐 129 ($\text{X} = \text{OAc}$)。类似地，在 25% 碳酸钾的甲醇溶液中，碘把原酰胺 123 氧化成碘化胍盐 129 ($\text{X} = \text{I}^-$)。另一方面，即使在沸腾的乙醇内，原酰胺 122 也不能与醋酸汞反应。汞和醋酸从复合物 130 的顺式消除肯定比较缓慢，但是从复合物 131 ($\text{Y} = \text{I}_2$ 或 HgX_2) 的反式消除容易发生。

然而，用三苯基碳正离子四氟硼酸盐氧化五员环的三环原酰胺 122，给出具有张力的四氟硼酸胍盐是可能的。六员环的三环原酰胺 123 也还原三苯基碳正离子四氟硼酸盐，但出人意料的是，只形成了很少量 ($< 5\%$) 的预期产物四氟硼酸胍盐 129 ($X = \text{BF}_4^-$)。这样，氢不是从中心碳原子上，而是从另外六个等价的碳原子之一上迁移的，估计给出四氟硼酸亚胺盐 133 或异构的亚胺 134，作为氧化反应的初产物。然而这些中间体未能被分离到，氧化反应的最终产物看来是 134 的低聚物，这是由于亚胺的迅速环三聚特性。

在原酰胺 123 中，中心 C—H 键的低反 T 应性可以下列两种方式来解释：

(1) 立体因素使得次甲基的氢很难接近三苯甲基正离子或游离基。

(2) 三苯基碳正离子的氧化反应的主要产物，可能产生与孤电子对处于邻位交叉或顺式共平面的 C—H 键的断裂。这样首先形成一个和铵盐 135 类似的中间体，然后它通过丢掉 H_b ，发生一步顺式消除反应，只给出亚胺离子 133，因为在 135 中，三苯甲基和次甲基的氢 H_a 处于分子相背的两个面上。

在 165，将等摩尔量的高氯酸镁半水合物、五员环的原酰胺 122 和苯基乙酸甲酯 (136) 的混合物加热 12 小时，产生高氯酸胍盐 132 ($\text{BF}_4^- = \text{ClO}_4^-$)；进而将粗产物水解，给出产率 45% 的苯乙醇酸 (137)。六员环的原酰胺 123 也把苯基乙酸甲酯还原成苯乙醇酸。氧化的主要产物仍是前面从亚胺 134 得到的低聚物的高氯酸盐。

在这些氧化反应中，镁正离子是必需的。几种似乎合理的机制都是可能的，它们包含了镁正离子的作用，并解释了为什么没有胍盐离子 129。由 Wuest 及其同事们提出来的一种机制认为，一个质子和两个电子在与复合物 138 和 139 类似的中间体内部进行直接转移。

8.3 有机合成中的新策略

在 Woodward 及其同事们报道的具有光学活性的红霉素 A 的全合成中, 双环化合物 142 (图 1) 用来产生红霉素大环内酯 A 的两个片段: C₉ 到 C₁₅ (143) 和 C₃ 到 C₈ (144). 然后, 这两片段结合起来 (145), 转化成 146. 丙酸酯衍生物与 146 的醛醇缩合给出红霉素大环内酯 A 段酸衍生物 147 (图 2), 通过一系列化学转化, 147 成功地转化成红霉素 A (149), 其中化合物 148 是关键中间体之一.

光学活性的二硫杂十氢合萘 142 是从只含一个手性中心的光学活性的 (+)-四氢硫代吡喃硫醇 141 出发, 通过几步反应制备的.

首先, 消旋的 141 通过与 (-)-氯代苧烷的反应, 转化成硫代酯的两个非对映异构体的混合物, 所需要的光学活性的硫代酯 (+)-141 通过结晶分离到. 然后, 在甲醇中, 用甲醇钠处理光学活性的硫代酯, 得到光学活性的 (+)-141. 值得注意的是, 在中性甚至在强碱性条件下, (+)-141 不发生消旋化作用. 的确, 按照通常所预期的平衡 $140 \rightleftharpoons 141$ 并不发生. 这一预料之外的结果可能起源于一些尚未被理解的立体电子因素. 化合物 (+)-141 在合成过程中使用了两次 (产生 143 和 144), 为了产生 C-6 和 C-12 上的两个甲基 (见 146), 它的仅有的手性中心被破坏了两次. 此外, 有必要指出: (+)-141 的手性控制了红霉素大环内酯 A 所有不对称中心的相对和绝对的立体化学. 这确实是一个巧妙的策略.

合成红霉素 A 及密切相关的大环内酯抗生素的一个新策略已在我们的实验室发展起来了. 对合成的这一新探索是基于这样的认识: 立体电子效应控制着缩醛的构象. 新策略的基础是 1,7-二氧杂螺[5.5]-十一烷, 这一体系是构象刚性的, 只以构象 150 存在 (见第二章). 这是因为在这一构象中立体效应最小, 同时缩醛基又具有最大的 (稳定化的) 立体电子效应 (两个顶端异构效应). 因而螺体系 150 可以看作是一个含有九个碳原子的脂肪链, 它在空间上被缩醛基固定起来. 因此螺体系 150 可用作模板, 在高度控制下引入几个手性中心. 事实上, 这个螺体系具有创造多达八个不对称中心 (C*) 的潜在能力, 经过水解, 它应该产生一个含有相同数目手性中心的二羟基酮脂肪链 (参见 151).

红霉素 A (149) 被选作目标分子, 因为它的结构非常符合上述策略. 红霉素大环内酯 A 的开环式的甲酯, 实际上是红霉素 A 的甙元部分, 可以用结构 152 表示. 用分子模型容易看出, 152 是一个很合适的 “二羟基酮”, 它可以转化为取代的 1,7-二氧杂螺[5,5]-十一烷 153 (R=H), 其中螺缩醛的立体电子效应最大. 红霉素大环内酯 A 的十个手性中心中的七个 (C₅、C₆、C₈ 和 C₁₀—C₁₃) 正是在这两个螺环上, 注意到这一点也是重要的. 另外, 在 C-5、C-8、C-10、C-11 和 C-13 上的取代基都是取平键向位的, C-6 上的三级羟基处于直立键, 而 C-12 上的羟基处于平键. 这样螺化合物 153 没有所不希望的强立体相互作用, 它应该容易从红霉素 A 和通过全合成获得. 然后将 153 转化成红霉素 A, 就完成了整个合成. 这就是研究的计划.

经过一个多步合成序列,红霉素成功地转化成螺化合物 153($R=C_6H_5CH_2$).按这种方式获得的化合物 153 被用来检验合成设计的最后结果.153 ($R=C_6H_5CH_2$) 侧链的降解给出醛 154.然后用 Evans 和 McGee 发展起来的方法,即通过使用丙酸甲酯的烯醇锆盐进行醛醇缩合反应,使化合物 154 转化成螺化合物 153 ($R=C_6H_5CH_2$).在这一缩合反应中,两个非对映异构体以 10:1 的比例形成,主要的异构体是所期待的 153 ($R=C_6H_5CH_2$).因而解决了螺缩醛 153 侧链上三个手性中心中的两个(C-2 和 C-3)的立体化学控制问题.螺醛 154 也被转化为螺内酯 155,155 的所有的取代基在空间中的取向均被固定.下一个成功的研究是螺内酯 155 的全合成.

容易制得的内酯 156 被选作起始原料.156 与炔化锂 157 缩合,再经过三甲基氯硅烷处理之后,生成加合物 158.合成子 156 和 157 各有一个手性中心,它们的缩合导致了一个非对映异构的混合物的形成,但这是没有关系的,因为 158 的三个手性中心中的两个(C-8 和 C-9,使用的是红霉素的编号体系)是可差向异构化的.对 158 进行可控制的催化氢化反应,给出顺式烯烃 159.除去三甲硅基保护基,环化成螺异构体的混合物[(CH_3)₃SiOSO₂CF₃在 CH_2Cl_2 中],接着进行平衡作用(甲苯磺酸吡啶盐,在二氯乙烷中回流),给出具有结构 160 的单一螺产物,产率很好.

在化合物 160 中,在 C-13 上的乙基侧链处于平键取向,以避免与 B 环的强 1,3-二直键立体相互作用.缩醛基的立体电子效应调节环上的两个氧原子的立体化学.在酸性条件下,C-8 上的甲基是可差向异构化的;结果这个基团采取平键取向,以避免与直立的羧甲酯基的强 1,3-二直键立体相互作用.因此经过平衡作用之后,只得到了异构体 160,实现了 C-8 和 C-13 相对立体化学的完全控制.利用适合的光学活性的合成子 157,应该获得光学活性的 160,它具有和红霉素相应的绝对构型.

然后,化合物 160 转化成共轭烯酮 161.二甲基铜锂对烯酮 161 进行 1,4-加成,产生的烯醇离子再与过氧化二苯甲酰反应,以好的产率给出化合物 162.在低温下,162 与碘甲烷格氏试剂反应,仍以好的产率生成化合物 163.这样通过这一系列反应,就实现了红霉素 A 的五个手性中心(C-8、C-10、C-11、C-12 和 C-13)的立体化学的卓越控制.

通过几个步骤,化合物 163 经共轭烯醇酯 164 被转化成烯醇的丙酸酯 165.利用 Ireland 及其同事们发展起来的 Claisen 重排法,化合物 165 给出两个异构化合物(在 C-4 上差向异构)的 4:1 混合物.主要的差向异构体证明具有结构 166.在这个重要的转化中,产生了两个新的手性中心(C-4 和 C-5),它们具有所期望的构型.通过碘内酯化和氢解(166 → 167 → 155),在 C-6 上立体控制地引入了三级羟基.除了旋光度之外,所得到的产物和从红霉素降解得到的螺内酯 155 是一致的.现在剩下的问题是,把螺内酯 155 转化成螺醛 154,以完成螺红霉素内酯 A153 的全合成.从螺红霉素内酯 A153 到红霉素 A 的合成也正在进行.这部分工作将使全合成圆满完成.有趣的是,基于立体电子原理的这一有机合成的新策略,可以控制红霉素大环内酯 A 的所有手性中心的立体化学.

第九章 生物过程

大多数酶催化的有机反应发生在含有杂原子的功能基上.对于功能基如缩醛(例如, α -半乳糖甙酶和溶菌酶)、酯和酰胺(例如,糜蛋白酶、胰蛋白酶、木瓜蛋白酶和羧肽酶)以及磷酸酯(例如,核糖核酸酶)的水解,情况都是如此.对于加速氧化-还原反应过程(例如,醇脱氢酶)、消除反应、异构化、重排反应以及形成和断裂 C—C 键的反应(例如羧化、醛醇缩合和 Claisen 缩合、脱羧化)的酶,其情况也是如此.前面的几章已表明,大多数酶催化的有机反应的对应反应,当使用简单的试剂进行时,它们都强有力地受到立体电子效应的影响.因而似乎毫无疑问,立体电子效应在酶催化反应中,一定起着重要的作用.事实上,在酶存在的情况下,这些效应必定起着甚至更为重要的作用,因为这些“高度复杂的”试剂只允许许多化学转化中的一种发生.

这一章将阐明,各种酶反应中间体形成的过渡态的立体化学知识,可通过立体电子原理的应用来获得.各种键形成过程或断裂过程的推动力,以及某些特定酶促的转化所要求的构象变化,都将因此得到较清晰的理解.质子转移、氢键或金属络合中的立体化学重要性也成为重要的参数.立体电子原理的应用将导致对于酶催化过程中发生的情况(在三维空间中)的更深入的理解.

9.1 酶促反应

在第二章中已指出,存在着有力的证据表明,对于溶菌酶催化的 α -糖甙的水解,底物必须采取船式构象,以产生半椅式的氧鎓离子(1 2 3).因而,溶菌酶是一个很好的例子,它提供了在酶水解过程中,立体电子效应起关键作用的依据.

醇脱氢酶是锌金属酶,以烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD^+)作为其辅酶时,可以把多数醇氧化成相应的醛或酮.这些反应是容易发生逆转的,因而羰基化合物可以被 NADH 还原.

这些反应本质上是氢负离子从 NADH (4) 转移到羰基化合物的结果.氢转移是立体专一的,取决于酶可以通过两个不同的立体化学途径发生.一类酶催化前-R 氢的转移,而另一类催化前-S 氢的转移.最近, Benner 发现,立体化学的结果(前-R 和前-S)取决于反应的平衡常数(K_{eq}).如果 K_{eq} 小于 10^{-12}M^{-1} ,通常前-R 氢发生转移;如果 K_{eq} 大于 10^{-12}M^{-1} ,则前-S 氢发生转移. Benner 认为,这些结果表明较活泼的羰基化合物被 NADH 的前-R 氢还原,不太活泼的羰基化合物被前-S 氢还原.他进一步提出,当烟酰胺环处于反式或顺式构象相应地为 5 和 6 时,前-R 和前-S 氢的酶转移分别发生.这样,转移前-R 氢的反式- NADH (5) 和转移前-S 氢的顺式- NADH (6) 相比,前者是一个较弱的还原剂.他又进一步得出结论,这一反应性的不同,可以通过起因于环氮电子对的相对取向的立体电子效应来解释.有意思的是,这一想法得到了实验数据的支持.

最近,根据键断裂的立体电子控制的要求,分析了由糜蛋白酶和相关的丝氨酸蛋白酶催化的肽水解的立体化学,这一分析导致了对反应机理更为全

面的理解。

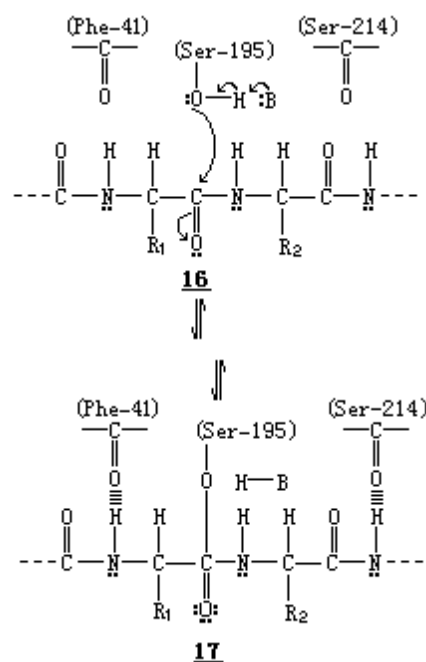
糜蛋白酶，一个丝氨酸肽链内切酶，最容易在蛋白质和多肽（或 N-酰基芳香族氨基酸酯）的芳香族氨基酸残基的羧基上反应，首先形成一个四面体中间体，而后分解成酰基-酶（7 8 9）。然后此酰基-酶被水解，又通过一个四面体中间体的形成，给出 N-酰化的芳香族氨基酸（10 11 12）。

在上述转化中，Ser-195 的羟基起着重要的亲核试剂的作用。这个基团提高了的亲核活性，是由于它与 Asp-102 和 His-57 的相互作用。事实上，这个质子中继系统（Asp-102 和 His-57）通过氢键，使得 Ser-195 的羟基具有足够的亲核性，进攻底物的羰基，导致一个四面体中间体的形成（参见 13 14）。应予以注意，这个质子中继系统也被用来传递一个质子到四面体中间体的氮上，对于酰基-酶形成过程中（参见 14 15）的胺基的离去，这是一个必要的步骤。

为了证实上述提出的机理，并获得有关这一机理更为详细的情况，需要有关中间体（如，酶-底物复合物、四面体中间体和酰基酶）的结构和立体化学的准确信息。通常这些信息不能直接获得，因为中间体是瞬间存在的。但是从对几个酶衍生物或酶与底物类似物的复合物的高分辨 X 衍射研究，可以间接地获得这些信息。使用这种方法，Bizzozero 和 Zweifel 及 Bizzozero 和 Dutler 通过对稳定酶模型的适当修饰，搭出了两个中间体的分子模型（一个是酶底物复合物，一个是四面体中间体）。所使用的稳定酶是胰蛋白酶苯甲脒（TR-B）、胰蛋白酶-胰蛋白酶抑制剂复合物（TR-PTI）和甲苯磺酰基-糜蛋白酶（Tos-CHT），它们分别与酶底物复合物、四面体中间体和酰基-酶相联系。

TR-B、TR-PTI 和 Tos-CHT 模型比较表明，在催化过程中，携带催化残基的主链片段中没有显著的构象变化。另外，Ser-195 的 CH₂OH 基团保持一种特定的构象，但模型表明，His-57 的咪唑环可以采取两种不同的位置：内位和外位。比较有趣的是，处在内位时，His-57 的咪唑氮原子可以与 Ser-195 的羟基氧原子形成强的氢键；处在外位时，此同一咪唑氮原子可以与四面体中间体的氮原子形成氢键，这个四面体中间体是从底物的酰胺衍生来的。据此，内位和外位看来很可能与前面提出的 His-57 的两种不同作用（即 13 14 和 14 15）有关。可以进一步假设，这两种位置的相互转化在催化过程中发生。有趣的是，分子模型暗示这一相互转化的发生，伴随着带有包含氢键网络的基团（Asp-102 和 His-57）的主体部分的运动。

模型研究也表明，和生成四面体中间体的酰胺基相邻的底物的两个 CONH 基团，与 Phe-41 和 Ser-214 的羧基氧形成了氢键（CONH...O=C）（参见 16 17）。这样，这两个氢键的形成引导底物肽链趋近酶表面，并与酶表面紧密接触。



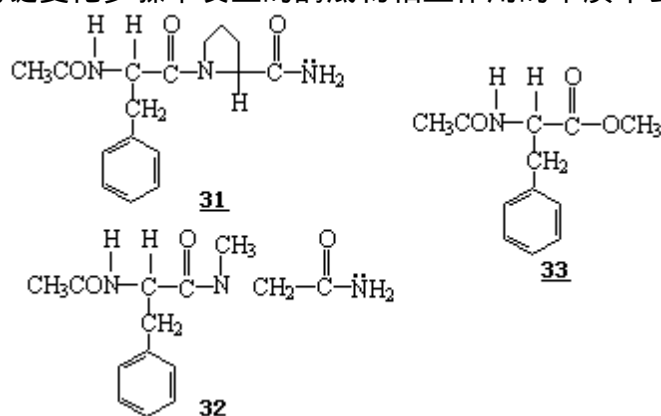
Ser-195 羟基的趋近方向和亲核试剂进攻羰基的 Bürgi-Dunitz 趋近是一致的，指出这一点是有趣的。唯一不能从模型结构获得的信息，是四面体中间体的氮原子的相对取向。然而，这一信息可以通过应用立体电子控制原理来获得。的确，在这样的情况下，Ser-195 的羟基对底物的酰胺基的亲核进攻，导致了具有空间排列 18 的四面体中间体。然后进行最后的模型调整，使得在理想的全交叉排列 18 中，由 Ser-195 的亚甲基和与氮相邻的碳 C_A 之间的 1, 3-顺式共平面排列引起的张力降到最小（看箭头）。在最后的模型中（参见 19），这两个碳的构象介于重叠和交叉之间，但键和电子对的相对取向基本上和理想模型 18 中的保持一致。因而，四面体中间体形成的完整的立体化学图象一定对应于 20-21（图 1），其中咪唑环占据内位。酰基-酶的形成从现在看需要两个变化：（a）四面体中间体中离去的氮原子一定发生 Walden 反转（21-22），（b）His-57 的咪唑环一定从内位移到外位（22-23）。然后 His-57 咪唑环的质子可以转移到四面体中间体的氮原子上，同时中间体断裂给出酰基-酶 24 和胺 25。注意，只有当离去的电子对朝向 His-57（在 22 中，而不是在 21 中），以及起初从 Ser-195 抽提出的同一质子又转移给离去的氮时，这一质子转移才能发生。

酰基-酶的水解通过一个类似的过程发生，其中处于外位的 His-57 从进来的亲核试剂（ H_2O ）抽提一个质子（图 2）。这允许一个四面体中间体的形成（26-27）。而后 His-57 从外位移到内位（27-28），并传递一个质子给 Ser-195。这样则允许中间体断裂而给出自由的酶 29 和水解了的氨基酸残基 30。

再回到酰基-酶过程 20-24。这里有必要指出：如果两个四面体中间体 21 和 23 之间的平衡，由于一个较有利的氢键（ $N-H \cdots N$ ）偏向于 23，那么四面体中间体将被固定成为一个构型，从这种构型逆转成酶-底物复合物，不再是电子允许的（氮电子对不再与 Ser-195 的离去的氧处于反式共平面）。这意味着离去的氮原子通过作为开关的 N-反转步骤，控制着中间体的断裂方式。

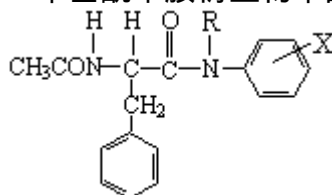
涉及到 His-57 的构象变化的要求,很适合于 Satterthwait 和 Jencks 所列举的六个机理图表中的第一个. 根据这个图表,为了解释动力学数据,在酰化过程中需要假设一个限制速率的酶的构象变化. 因而,使这一假设的构象变化与 Bizzozero、Zweifel 和 Dutler 提出的上述机理一致是相当合理的.

解释上述机理的实验证据得自于 Bizzozero 和 Zweifel 的工作,他们研究了 α -糜蛋白酶催化的 N-乙酰基-L-苯丙氨酰基-L-脯氨酸酰胺 (31) 和 N-乙酰基-L-苯丙氨酰基-肌氨酸酰胺 (32) 的水解行为,发现这两个二肽对于一个特定的底物 [Ac-Phe-OCH₃ (33)] 是很好的竞争性抑制剂,但没有观察到水解反应. 这样,这两个肽形成了酶底物复合物. 它们没有反应性的原因,必须到随后的键变化步骤中发生的酶底物相互作用的本质中去寻找.



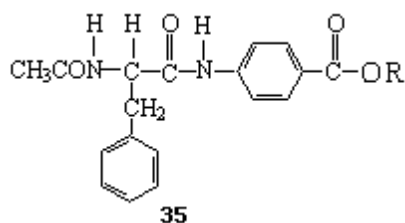
应用立体电子控制原理预测,第一个四面体中间体一定具有构象 21 而不是 23. 结果上述两个肽底物没有活性是容易获得解释的. 在这两个底物中,酰胺氮带有一个附加的烷基取代基,分子模型表明,这一附加的烷基取代基允许酶-底物复合物(参见 20, 其中 $-\overset{H}{N}-R$) 的形成,但不允许四面体中间体以所需构象 21 ($-\overset{H}{N}-R = -\overset{R}{N}-R$) 形成的确,在 21 ($-\overset{H}{N}-R = -\overset{R}{N}-R$) 中,附加的 N-烷基取代基与 His-57 的咪唑环挨得过近. 因为立体障碍阻止四面体中间体的形成,所以二肽 31 和 32 是不活泼的. 在正常底物中,其中有一个氢原子而不是烷基指向 His-57,不存在立体障碍,四面体中间体的形成是可能的 (20 21). 另外值得指出的是,除非违背立体电子控制原理,否则就不能从酶-底物复合物直接获得没有立体阻碍的构象如 22 ($-\overset{H}{N}-R = -\overset{R}{N}-R$) (或 23). 实验结果表明,这一原理是不容违背的.

Petkov、Christova 和 Stoioeva 报道了用 α -糜蛋白酶水解 N-乙酰基-L-苯丙氨酸酰苯胺衍生物的研究. 他们发现,在水解 N-乙酰苯胺 34 (R=H) 的条件下, N-甲基化的酰苯胺 34 (R=CH₃) 不发生反应. 这些作者以一种与上述类似的方式解释了他们的结果,即,之所以没有水解反应发生,是因为由 N-甲基引起的空间障碍阻止了 N-甲基酰苯胺衍生物中四面体中间体的形成.

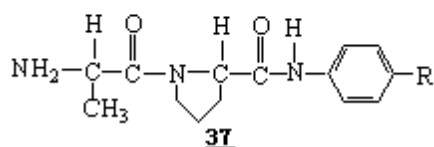
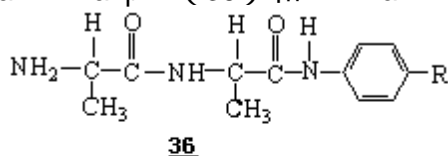


Petkov 和 Stoioeva 最近报道, α -糜蛋白酶催化的 N-乙酰基-L-苯丙氨酸的对烷氧羰基酰苯胺衍生物 35 的相对水解速率随着离去基团的 R 烷基的增

大而提高.这一速率提高特征似乎是熵控制的.大的烷基同时增加活化焓和活化熵.这些动力学和热力学数据可用下述方式来解释,即酰苯胺的庞大的对烷氧羰基苯胺离去基团在立体上不适合酶的离去基团结合袋 (leaving-group-binding pocket).由于和离去基团结合的缺乏,而使得在酶四面体中间体形成的过渡态中,围绕 C-N 键的旋转较容易些.于是得出结论:正如立体电子控制原理所预测的那样,这一研究提供了有利于在断裂之前,四面体中间体的氮原子上发生一次构象变化的进一步的实验证据.

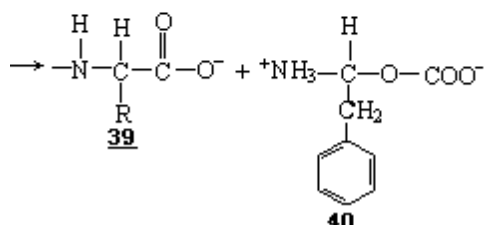
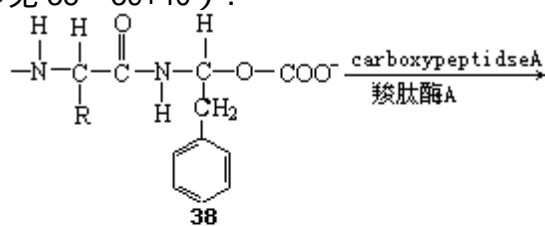


酰苯胺底物 L-Ala-L-Ala-pNA (36) 和 L-Ala-L-Pro-pNA



(37), 通过不同的决速步被丝氨酸蛋白酶和二肽-肽酶 IV 水解.对于 36, 决速步是酰基-酶的形成;而对于 37, 决速步却是中间体的断裂.根据从水解过程中的立体电子控制原理得出的论据,已对上述不同的行为进行了解释.

羧肽酶 A 是一个金属酶 (含有 Zn^{2+}), 它水解多肽链中的 C 端肽键.当末端氨基酸残基具有一个芳香族的 (或一个大的脂肪族的) R 基团时, 水解反应最容易发生 (参见 38 39+40).

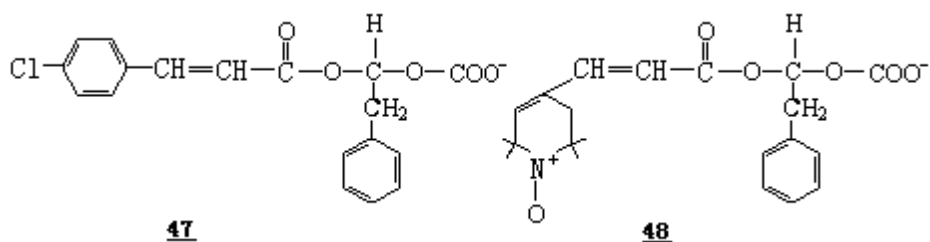


对羧肽酶 A 的催化活性起关键作用的基本结合部位如下: (1) 金属离子 (Zn^{2+}) 与末端氨基酸的酰胺基的羰基氧配位, 结果羰基对亲核进攻的反应性提高了. (2) 疏水口袋与芳香族的侧链结合, 末端氨基酸的羧酸根离子与 Arg-145 的胍盐正离子结合成一个盐. 此水解过程如图 3 所示. Glu-270 的羧酸根离子作为亲核试剂进攻锌配位的羰基, 形成一个四面体中间体 (41 42).

而后这个中间体分解，同时 Tyr-248 的酚质子转移到氮原子上，产生酰基酶（即，混合酸酐）和末端芳香族的氨基酸，后者可能是在空间上受到了阻碍，直到发生了去酰基化反应，才能离开活化部位（参见 43）。然后此酰基-酶通过与水反应被水解（通过另一个四面体中间体的形成），再生出羧肽酶 A (44) 并产生水解了的多肽 45 和释放出末端芳香族的氨基酸 46。

特定的酯底物也能被羧肽酶 A 水解，例如，Makinen, Fu-kuyama 和 Kuo 最近研究了 O-（反式-对氯肉桂酰基）-L- 苯基乳酸盐 (CICPL) (47) 和自旋标记的氮氧化物酯底物 O-3-（2, 2, 5, 5-四甲基吡咯啉基丙烯酰基）-L- 苯基乳酸盐 (TEPOPL) (48) 的酶水解。他们证明，这些反应是通过一个共价中间体（混合酸酐）的形成发生的，这个中间体在零下温度条件下可分离得到。因而，羧肽酶 A 催化的 CICPL 和 TEPOPL 的水解是受限速的酰基-酶分解控制的。这些作者还指出，其他人的实验结果表明，使用肽底物，水解反应的动力学是不同的，因为混合酸酐中间体的形成是决定速率的。

Kuo、Fukuyama 和 Makinen 使用分子图解技术进一步观察到，自旋标记的 TEPOPL (48) 在羧肽酶 A 的活性部位上结合，伴随着底物的几何张力的增大和扭曲变形。这是因为在拉长的反式构型中，自旋标记的 48 的吡咯啉环的庞大取代基受到残基 Ser-197、Tyr-198、Ser-199 和 Ph-279 的阻碍。这些氨基酸残基被定义为二级底物识别部位。对于寡肽底物，存在着类似的立体阻碍。这样，键断裂的过程依赖于底物与疏水口袋和使底物固



定在活性部位的 Arg-145 之间的相互作用，还依赖于由二级底物识别部位引起的底物的张力和变形情况。

根据这些作者的看法，由于底物和二级底物识别部位的相互作用造成的扭曲变形，是立体电子效应的要求，这些效应控制着水解过程中四面体中间体的断裂。对分子模型的考察表明，只有一个四面体构象体能与活性部位所具有的立体结构彼此容纳。的确，底物的结合导致了立体电子允许的构象体 50（图 4），因为：（a）羰基氧对金属离子的配位，（b）疏水口袋中羧基残基（与 Arg-145）的结合，（c）Glu-270 的亲核 - 羧基的趋近方向（有关羧酸根离子对亲电试剂的优势趋近方向，参考文献）。

构象体 50 具有对分解合适的电子对取向，其分解或者给出游离酯底物和酶（参见 49），或者给出混合酸酐中间体 52。然而前一个过程比后者有利，因为：（a）羧基是一个比烷氧基好得多的离去基团，（b）烷氧基团（R-O⁻）

的电子对是比酰氧基团在 50 中的 C—OR 键旋转，而得到构象体 51，51 的断裂只能给出混合酸酐中间体。事实上，构象体 51 分解成游离的酯在电子上是允许的。这样，四面体加合物碎裂成混合酸酐中间体，完全是由底物结合后形成的四面体中间体中，围绕 C—O 单键的旋转决定的。上述作者提出，二级底物识别部位造成的底物扭曲变形提供了促使 50 转化成 51 所要求的键旋转的机械推动力。这一解释可由考察分子模型得到支持。

形成在肽水解中被断裂的四面体加合物所通过的途径是可以按此同一原

理加以预测的。Glu-270 的 γ -羧酸根离子对寡肽底物 (53) 在羧肽酶 A 活性部位上的亲核攻击，必定给出 54 (图 5)。构象体 54 具有合适的发生分解的电子对取向，其分解或者给出肽底物和酶 (见 53)，或者给出混合酸酐中间体 56。然而前者是比后者有利得多的过程。因为：(a) 羧酸根离子基团是比氨基好得多的离去基团，(b) 氨基的电子对是比酰氧基的电子对好的电子给体。结果加成物 54 只能断裂而给出反应物 (53)，而不是产物。另一方面，围绕 C—N 键旋转而得到的构象体 55 能给出混合酸酐 56，但生成 53 的逆反应是立体电子禁阻的。于是构象体 55 导致了得出产物 (56) 的 C—N 键断裂，这一断裂过程是在质子自 Tyr-248 向这个氮原子转移之后或转移的同时发生的 (见 42—43)。

在前面已经提到，酰基-酶的形成和水解分别是寡肽和酯底物的决速步。这种在行为上的差别可以通过酰胺和酯功能团在反应性上的差别得到解释。酰胺功能团由于具有较大的 π 键合，所以在电子上比酯功能团稳定。酰胺羰基是比较差的亲电体，它比酯羰基较不容易受到亲核攻击。因此，从酰胺形成的四面体中间体可能要克服足够高的能垒，才能改变这一过程的决速步。

因此，可以得出这样的结论：能施加张力于底物和使四面体中间体的几何形象变形的酶二级底物认识部位，对于在立体电子控制条件下的羧肽酶 A 催化作用是不可缺少的。

9.2 构象-活性关系

Bel leau 和其同事们最近指出,对于立体电子效应在构象-活性关系中具有重要性这一点未曾给予注意.较为突出的是,他们提出吗啡烃的碱性氮原子上的立体效应在镇痛受体的水平上起着重要的作用,这一点与手性碳原子上的立体异构现象对立.他们提供了具体的证据,证明吗啡烃的这个氮上的孤电子对的相对空间取向与鸦片受体之间产生的相互作用,具有关键性的重要意义.

鸦片受体对吗啡烃显示出绝对的手性专一性,但对于非刚性结构的哌啶类和美舍东类麻醉剂却只具有较少的专一性.这并不令人惊奇,因为可曲折的分子在构象上具有承受性,于是更能适应结合部位的立体需要.对比起来,鸦片受体对于吗啡烃的绝对手性专一性很像许多酶对于其底物的关系那样.有趣的是,吗啡烃(57)中存在的六员环哌啶环当缩小成为五员环(58, D-降吗啡烃)时,即可观察到对受体的亲合性完全消失.已知在58中的N-甲基与苯环处于相反的方向,而在57中,此N-甲基却与苯环处于同一方向.于是,可以得出这样的结论: D-降吗啡烃(58)是不具有活性的,因为它的氮原子上的本应参与结合的孤电子对的取向不合适.在这个基础上,Be l leau 和其同事们提出,吗啡烃的自由 N-孤电子对呈现在受体水平上的重要立体电子效应.

从16-和16-丁内吗啡烃(butanomorphinans, 59和60)的试验结果得到了进一步强有力的证据,证明此孤电子对的取向效应确实是控制与受体结合的一个主要的参数.已知,异构体16- -丁内吗啡烃以构象60的形式存在,其哌啶环D被固定成船式构象.因此其N-孤电子对在60中是刚性地指向苯环的(像58中的那样),这使该吗啡烃不能实现与鸦片受体的结合.于是60不具有活性.与这个结果相反,16- -异构体能显示出镇痛的活性,它以构象59的形式存在,在此构象中,其N-孤电子对取相反的向位(如57中的那样).于是从D-降吗啡烃58首次认识到了N-孤电子对的取向效应对于真正的吗啡烃所具有的重要性.

他们还认为,当吗啡烃和其受体相互作用时,该N-孤电子对也参与质子的转移作用.因此,对于一个强镇痛剂,要求有质子的转移.这种看法与三级氮的四级铵化作用的效应以及与氕同位素效应的研究是彼此相符的.这些研究进一步地支持了这样的结论:刚性的吗啡烃的N-孤电子对在取向上很合适,对于质子转移和产生镇痛作用均有利.