

9. 分子内反应

Intramolecular reactions

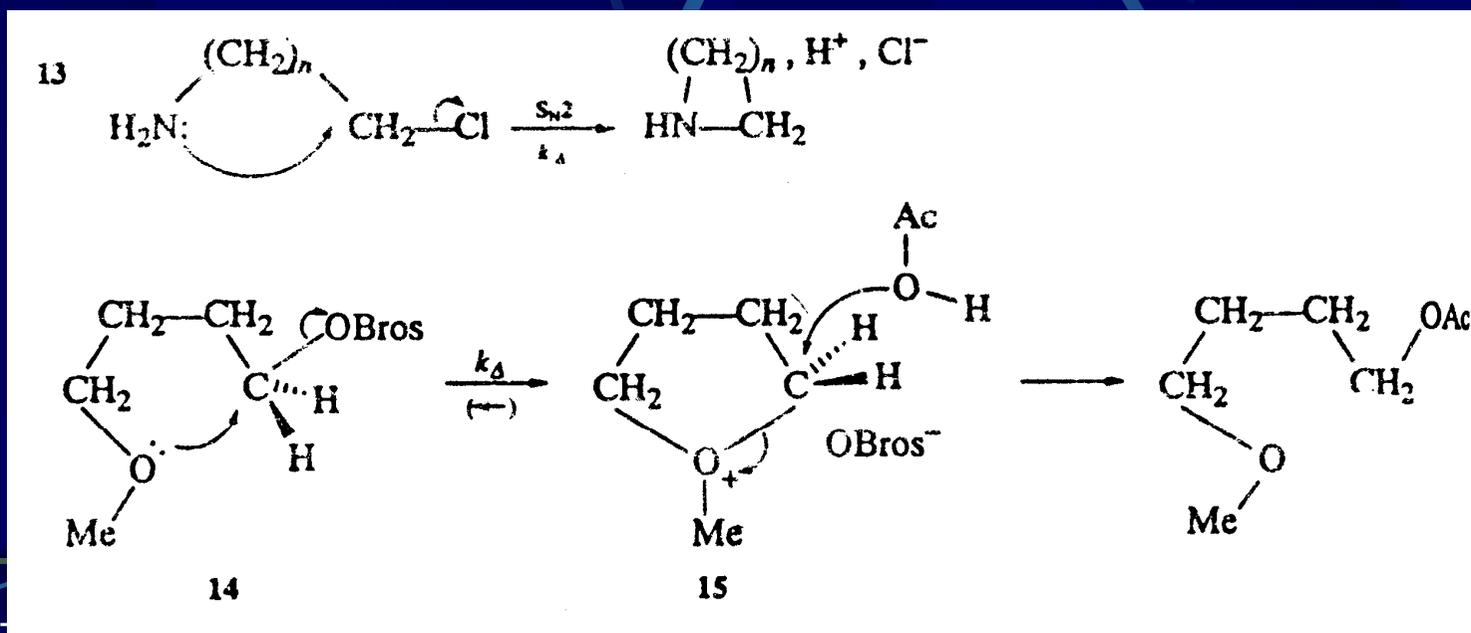
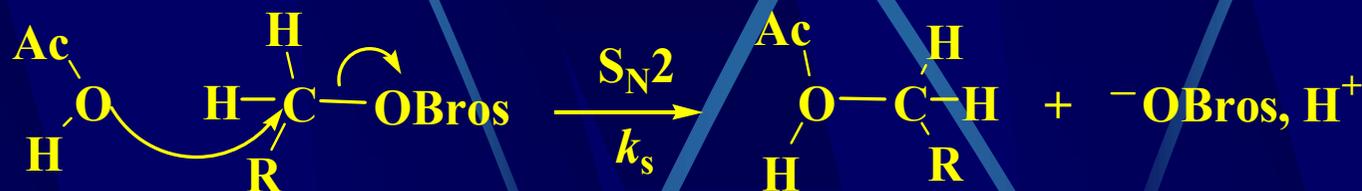


- 邻基参与 Neighbouring-group participation
- 酶促反应 Enzymic reactions

(4 学时)

9.1 邻基参与 (Neighbouring-group participation, NGP)

苯磺酸酯的溶剂解反应:



三个明显的特征：

- (i) 有环状中间体或产物生成；
- (ii) 与同类反应相比，反应速率明显加快；
- (iii) 产物构型保持

Table 13.1
Relative solvolytic rate constants for ω -methoxyalkyl sulphates, I.¹

Compound	k_{rel}			Estimated k_d/k_s		
	EtOH	AcOH	HCOOH	EtOH	AcOH	HCOOH
2 Me(CH ₂) ₃ OBros	1.00	1.00	1.00	0.93	0.81	1.07
3 MeO(CH ₂) ₂ OBros	0.25	0.28	0.10	1.33	1.51	0.85
4 MeO(CH ₂) ₃ OBros	0.67	0.63	0.33	1.14	1.24	1.84
5 MeO(CH ₂) ₄ OBros	20.4	657.0	461.0	22.0	425	610.0
6 MeO(CH ₂) ₅ OBros	2.8	123.0	32.6	2.42	47.2	30.6
7 MeO(CH ₂) ₆ OBros	1.2	1.2	1.1	0.87	0.71	0.85

Relative rate constants of ring closure of ω -aminoalkyl bromides, H₂O, 25 °C.⁶⁻⁸

H ₂ N—(CH ₂) _n CH ₂ Br	k_{rel}
8 (n = 1)	70
9 (n = 1)	i
10 (n = 3)	6 × 10 ⁴
11 (n = 4)	1 × 10 ³
12 (n = 5)	17

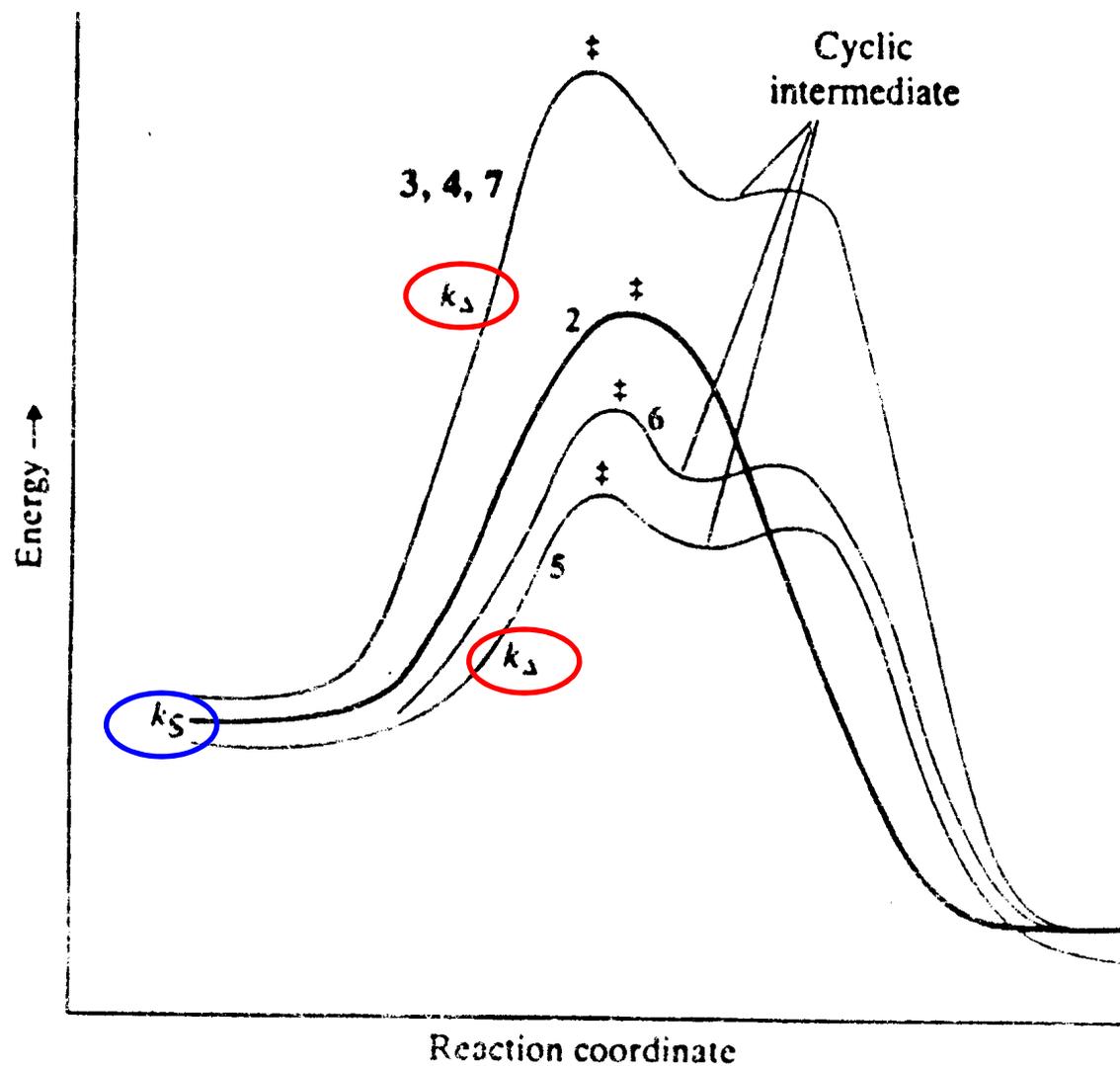


Fig. 13.1 Schematic energy profiles for solvolyses of compounds 2-7: k_s is the rate constant of solvent attack. The neighbouring-group assisted route, k_s , is of lower activation energy for compounds 5, 6, so will be preferred; k_s is of higher activation energy than k_s for compounds 3, 4, 7 and will not contribute.

1. 邻基效应的范围

溶剂解、羰基反应、加成和消除反应

亲电基团参与：分子内质子转移

溶剂分子参与：酸碱催化

参与基：带有未共享电子对 (O, N, S, P, X) ,

π -电子 (烯烃、芳烃、炔基) ,

σ -电子 (张力分子中)

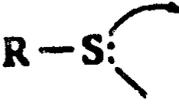
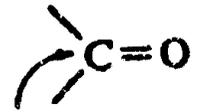
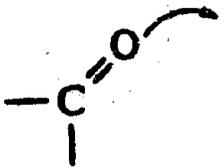
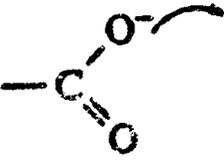
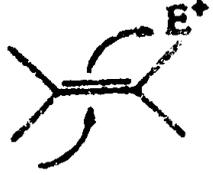
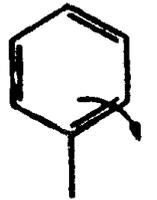
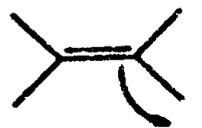
Anchimeric assistance(邻位促进[协助]):

$$k_{\text{obs}} = k_s + Fk_{\Delta} + k_c$$

k_s 亲核试剂以 S_N2 反应的速率常数

k_{Δ} 邻基促进部分的速率常数

k_c 独立电离部分的速率常数

Type	Participating groups			Reaction centre
n				 
				
π				
σ				

2. 识别邻基参与的方法

a. 动力学判据

$$A = (k - k_0)/k_0 = [(k_s + k_\Delta) - k_s]/k_s = k_\Delta/k_s$$

速率常数：

k_s 亲核试剂以 S_N2 反应

k_Δ 邻基促进部分

k_c 独立电离部分

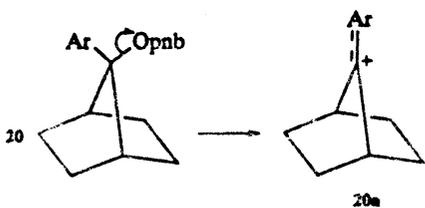
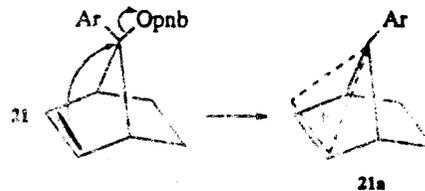
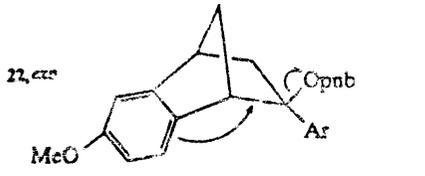
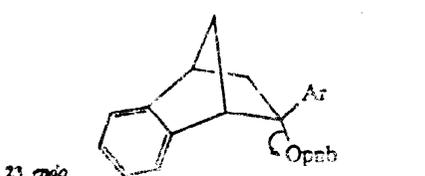
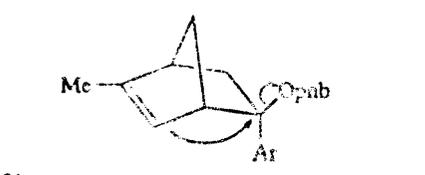
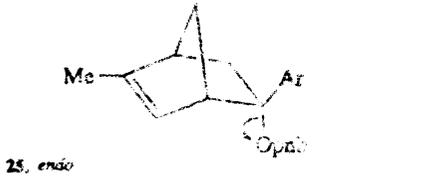
k, k_0 – 测试化合物、模型化合物

若有明显的邻基参与，A值一般都比较大大。

b. 线性自由能关系

通过电离途径的溶剂解中，具有邻基参与能力的 ρ^+ 值较小。由于邻基部分满足了中心原子的电子要求，电荷变化小（过渡态电荷离域，反应中心电荷变化小）。

Table 13.3
Brown-Okamoto constants
 ρ^+ for some assisted
reactions.

Reaction	ρ^+	References
 <p>20</p> <p>20a</p>	-5.27	14
 <p>21</p> <p>21a</p>	-2.30	14
 <p>22, <i>exo</i></p>	-3.72	15, 16
 <p>23, <i>endo</i></p>	-4.5	15, 16
 <p>24, <i>exo</i></p>	-3.27	17, 18
 <p>25, <i>endo</i></p>	-4.19	17, 18

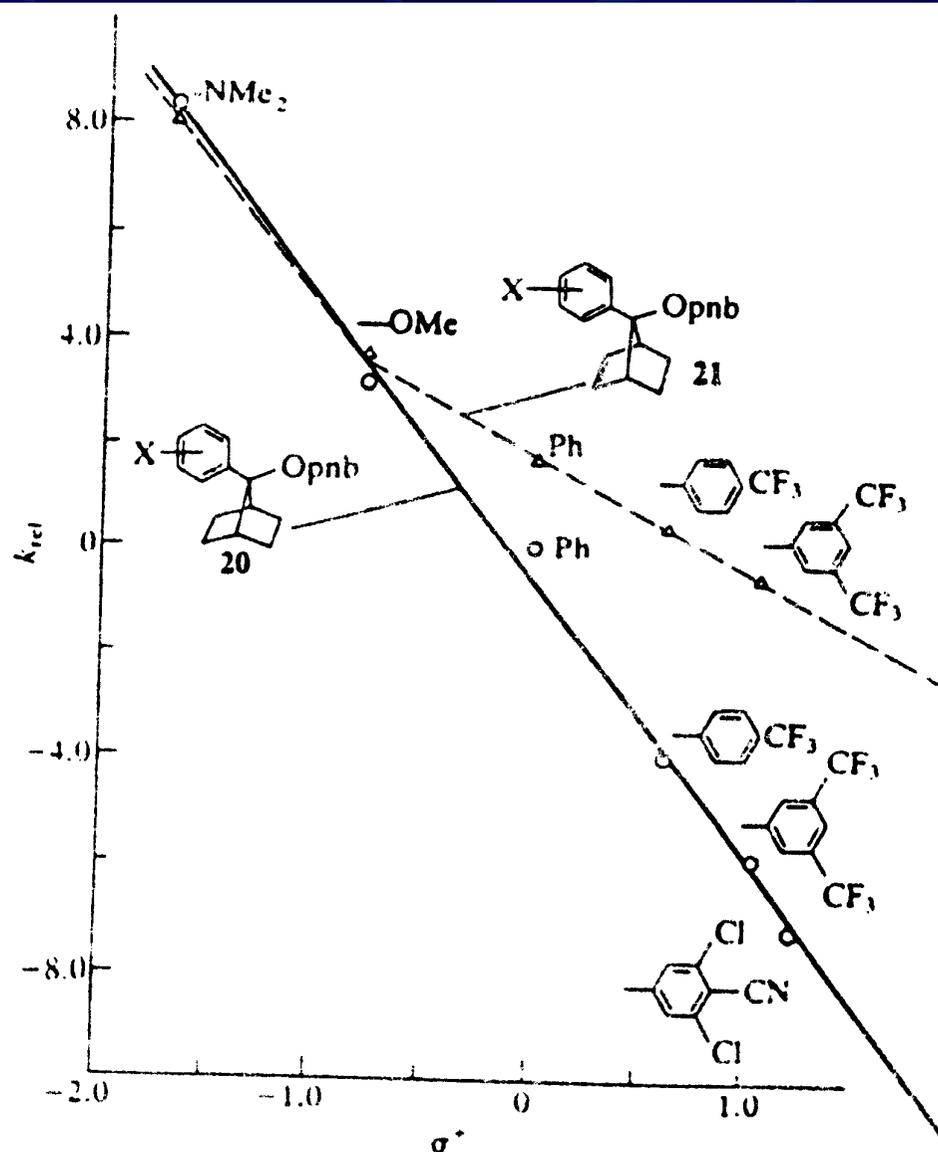


Fig. 13.2 LFER plots for solvolyses of compounds 20 which show normal behaviour and no neighbouring-group assistance for a range of substituents, X, and compounds 21 in which assistance from the neighbouring double bond becomes operative when the aryl group is not strongly electron-donating. The sudden change in ρ is indicative of the incursion of a second route to products.¹²

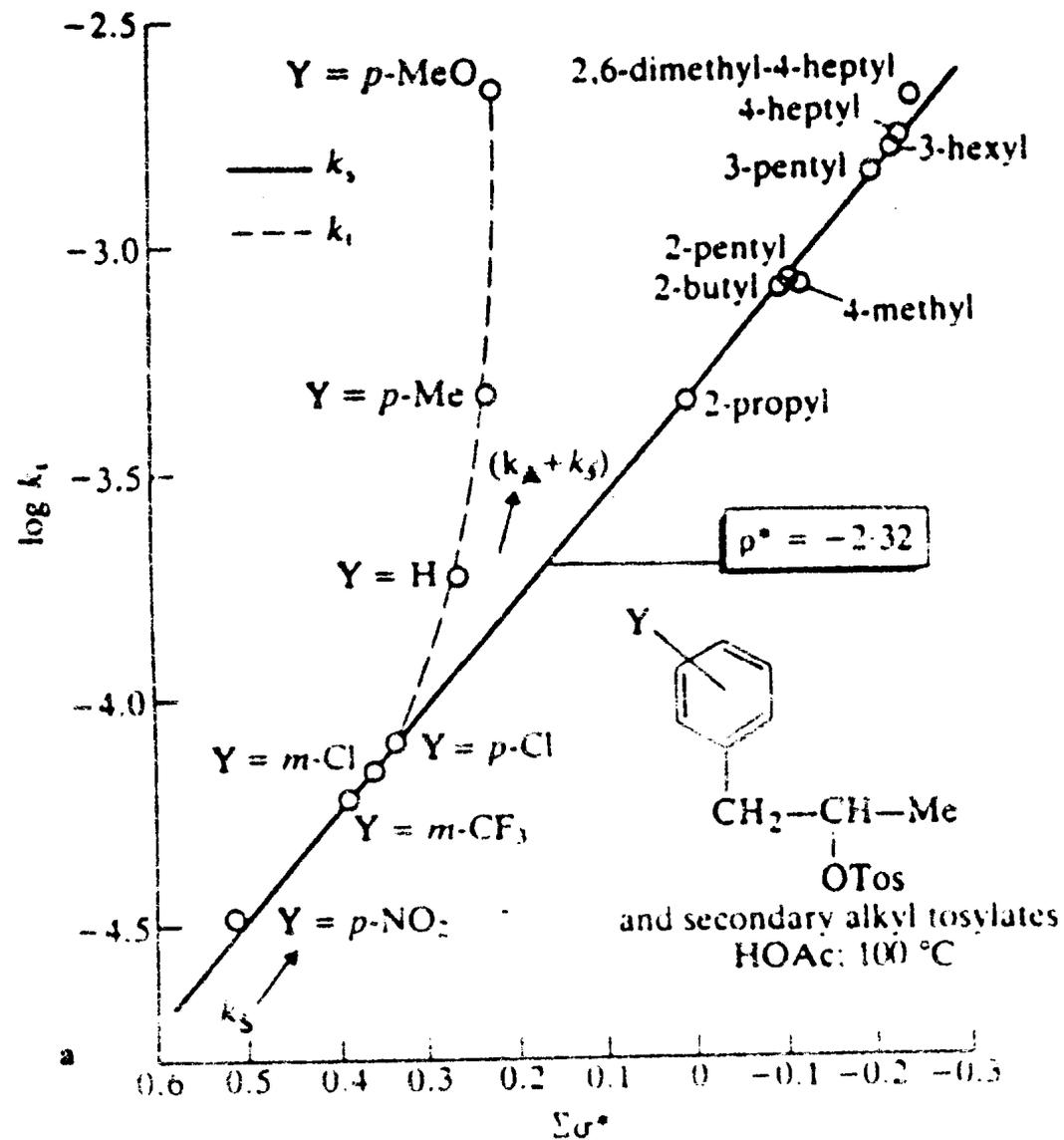


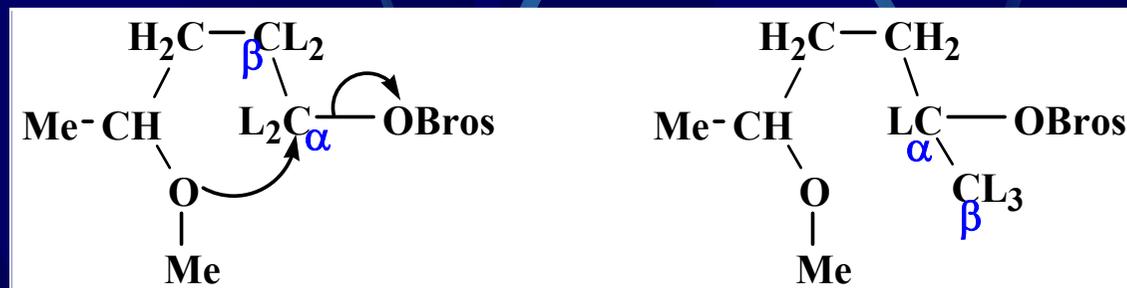
Fig. 13.3 a, Taft plot for the acetolyses of secondary toluenesulphonates showing deviation of 1-aryl-2-propyl compounds which receive neighbouring-group assistance from the aryl group (unless it contains an electron-withdrawing substituent).²⁴⁻²⁶

c. 动力学同位素效应

α, β -二级动力学同位素效应

limiting solvolyses 1.15~1.25

S_N2 1.0



k_H/k_D : α , 1.00

β , 1.00

α , 1.08

β , 1.03

d. 溶剂效应

溶剂解中邻基参与和溶剂的亲核作用、稳定碳正离子处于竞争中。随着溶剂亲核性的增大， k_{Δ}/k_s 比例下降。与一般 S_N2 类似， k_{Δ} 对溶剂的极性不敏感。

Table 13.1 k_{Δ}/k_s 甲酸中最大，乙醇中最小

乙醇比羧酸更亲核，更有效地与甲氧基的亲核参与相竞争

e. 立体化学

邻基参与要求1,2-双轴反式几何方式，生成产物是构型保持的

f. 重排判据

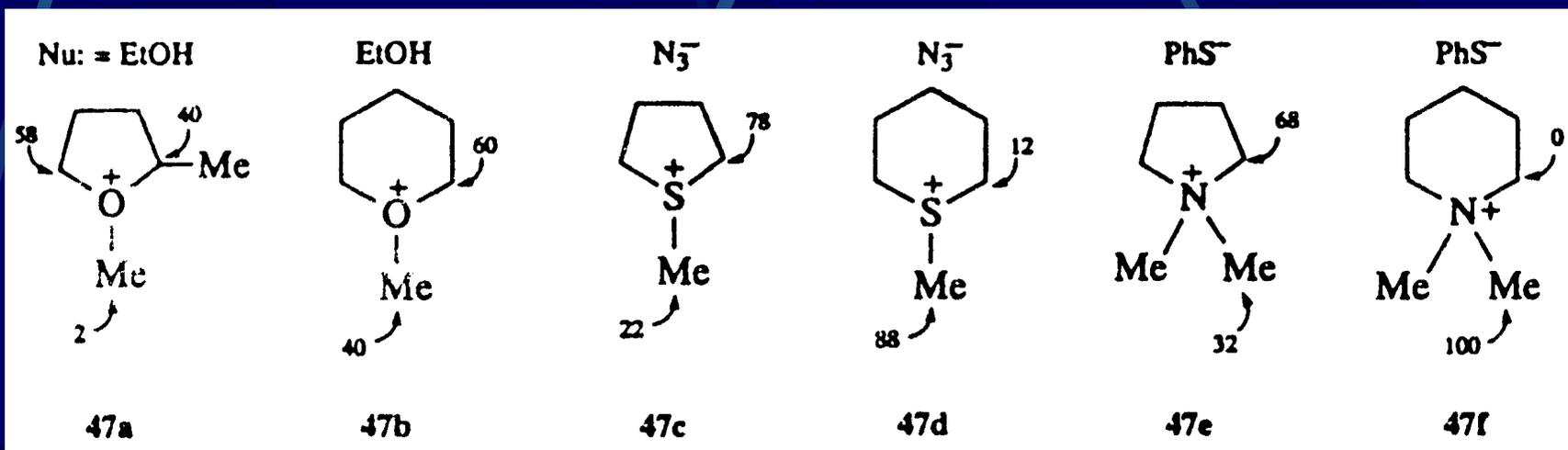
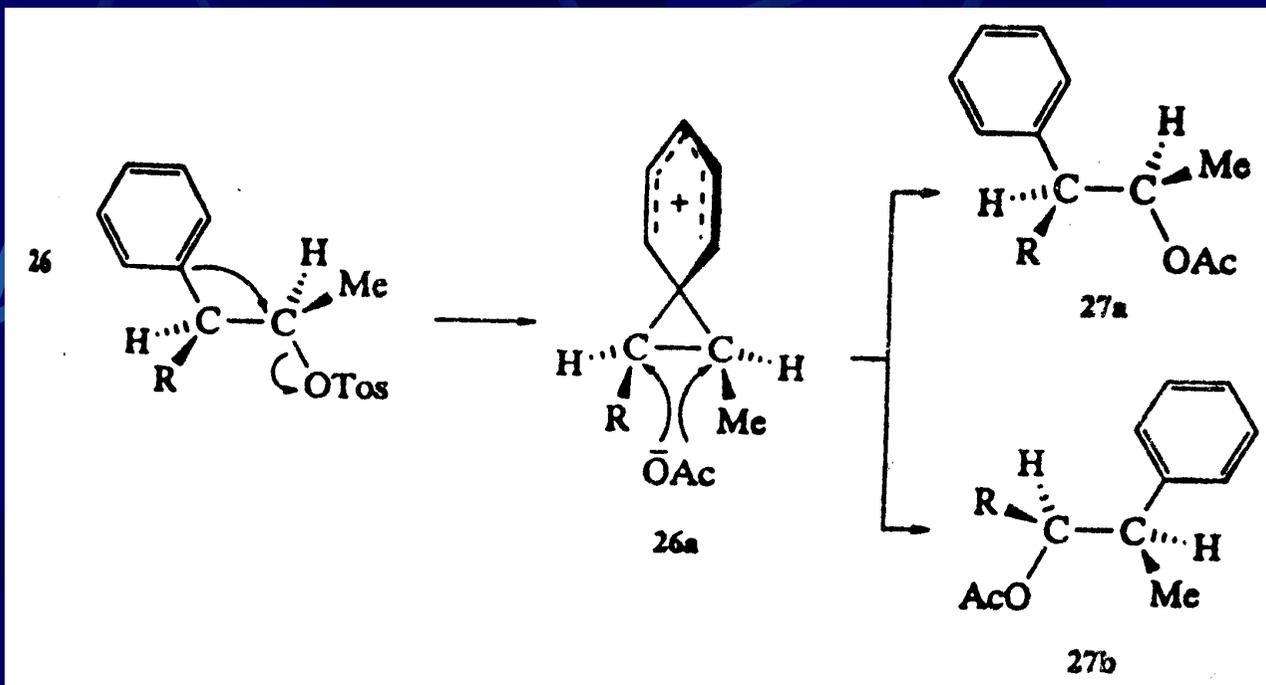
环状中间体常具有成键对称性，可以有两个开环方向，其中之一是参与基完全转移到反应中心（经过4, 5个原子），这一结果强烈支持环形中间体的存在。

溶剂优先进攻中间体的位置依赖于下列因素：

(i) 环的大小；(ii) 环中杂原子的属性；(iii) 环境中的亲核试剂/溶剂系统。

- 五元环/质子溶剂 倾向于在亚甲基处打开
 S_N1 -like过程中有利于张力释放
- 六元环 无张力环 S_N2 -like倾向于进攻甲基
- 在非极性溶剂中，从O, S到N进攻甲基比亚甲基增多，47a-f

手性反应物，中间体手性丧失，产物也无旋光性



g. 环状中间体的分离与观测

活性中间体的证据常可从捕获实验中得到或者将活性中间体转变成特征产物；或者在一定条件下产生且是稳定的。

后者有phenonium ion, norborneyl, norbornyl和其他阳离子在低温超酸中，可存在较长时间；

在非亲核性条件下，环状bromonium和iodonium ions能稳定存在， aziridinium ion也能分离。

苯离子还可捕获。

3. 影响邻基参与的因素

有二个问题是理解这个题目的关键：i) 为什么分子内反应比分子间更为有效？ii) 环的大小与关环速率的关系怎样？

Table 13.1 分子内烷氧亲核进攻比溶剂乙酸的进攻要快，尽管甲氧基的亲核性弱，相对浓度也低。

△ 分子内反应的优势

- 速率效应源于 ΔH^\ddagger 与 ΔS^\ddagger 之差构成 ΔG^\ddagger (活化能)

比较同类反应，同样键的生成和断裂， ΔH^\ddagger 是相近的；双分子反应将失去三个平动、三个转动自由度，而分子内反应仅失去三个转动自由度，所以 ΔS^\ddagger 具有优势。单分子： $A \sim 10^{12}-10^{15}$ ，双分子： $A \sim 10^6-10^8$

- 分子内反应速率优势来源于理论：官能基A、B间的反应速率与A、B在临界距离内停留的时间成正比。

250 pm~1.4倍于相互作用原子直径之和

△ 成环的大小

成环的难易顺序：**5 > 6 > 3 > 4, 7**

成环的难易实际上依赖于过渡态环的生成程度

9.2 酶促反应 (Enzymic reactions)

温和条件下，高效、专一的反应：生命过程中，可在同样外界条件下进行形形色色的反应。

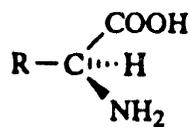
1. 酶的结构

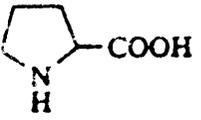
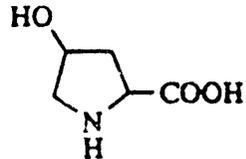
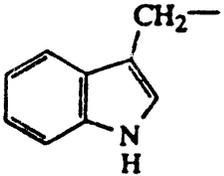
酶是特定分子结构的蛋白质分子。二十多种带不同侧基的 α 氨基酸以一特定顺序线性聚合生成肽链，链与链之间以二硫键 (-S-S-) 连接，链以多种方式卷曲构成酶蛋白的骨架，并以几种特定氨基酸残基作为活性点，通过多种分子间弱相互作用：氢键、盐键、疏水相互作用等，与特定的底物结合，使底物功能基精确取向。

最小的酶

溶菌酶, 14500 Dal, 129个氨基酸

Table 13.10
Structures of some natural
amino-acids.



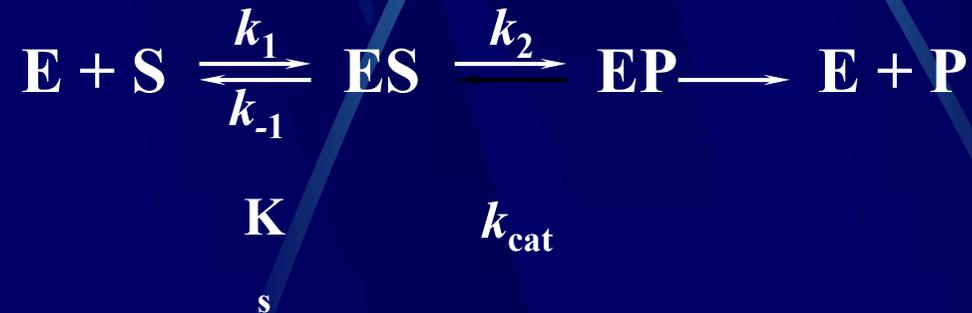
Name	Symbol	R
Neutral		
Glycine	Gly	H—
Alanine	Ala	Me—
Valine	Val	isoPr—
Leucine	Leu	Me ₂ CHCH ₂ —
Isoleucine	Ile	EtCHMe—
Phenylalanine	Phe	PhCH ₂ —
Polar		
Serine	Ser	HOCH ₂ —
Threonine	Thr	MeCHOH—
Cysteine	Cys	HSCH ₂ —
Methionine	Met	MeSCH ₂ CH ₂ —
Tyrosine	Tyr	HOC ₆ H ₄ CH ₂ —
Proline	Pro	
Hydroxyproline	Hyp	
Basic		
Lysine	Lys	NH ₂ (CH ₂) ₄ —
Arginine	Arg	HN=C—NH(CH ₂) ₃ —
Asparagine	Asn	NH ₂ COCH ₂ —
Glutamine	Gln	NH ₂ COCH ₂ CH ₂ —
Histidine	His	
Tryptophan	Trp	
Acidic		
Aspartic acid	Asp	—CH ₂ COOH
Glutamic acid	Glu	—CH ₂ CH ₂ COOH

2. 酶作用的模型

酶的络合物结构是它作用的基础。通过弱相互作用结合底物使各种邻基进入正确的取向，以使分子催化反应更有效。

一个简单的模型：**Michaelis & Menten(1913)**建立

酶 (E) 与底物 (S) 形成络合物 (ES)，并建立平衡，反应之后生成酶-产物络合物 (EP)，最后释放出产物 (P) 酶开始新一轮的催化作用



反应坐标

对ES进行稳态近似处理，得

$$d[\text{ES}]/dt = k_1[\text{E}][\text{S}] - (k_{-1} + k_2)([\text{E}_0] - [\text{E}]) = 0$$

$$[\text{E}] = (k_{-1} + k_2)[\text{E}_0] / (k_1[\text{S}] + k_{-1} + k_2)$$

令 $K_m = (k_{-1} + k_2) / k_1$ 米氏常数 (Michaelis constant)

$$[\text{ES}] = [\text{E}_0] - [\text{E}] = [\text{E}_0][\text{S}] / \{(k_{-1} + k_2) / k_1 + [\text{S}]\} = [\text{E}_0][\text{S}] / (K_m + [\text{S}])$$

$$v = k_2[\text{ES}] = k_2 [\text{E}_0] \times [\text{S}] / (K_m + [\text{S}])$$

当 $[\text{E}_0] = [\text{ES}]$, 反应速率达到最大 (v_{\max}) :

$$v = v_{\max} [\text{S}] / (K_m + [\text{S}])$$

Michaelis-Menten equation

$$v = v_{\max} [S] / (K_m + [S])$$

- a. 当[S]低时， v 与[S]成正比，表现为一级动力学特征；
- b. 当[S]达到一定值，几乎所有的酶与底物结合后， v 达到 v_{\max} ，此时增大[S]， v 不再增加，表现为0级；
- c. 当 $v = v_{\max}/2$ ，米氏方程： $v_{\max}/2 = v_{\max} [S] / (K_m + [S])$ ， $K_m = [S]$ ，米氏常数是当反应速率为是 $v_{\max}/2$ 时，底物的浓度。

米氏方程所表示的动力学规律是酶促反应的一项基本属性，不同的酶具有不同的 K_m 值，它是酶的一个重要的物理常数。 K_m 值表示酶与底物之间的亲和程度： K_m 值大表示亲和程度小，酶活性低； K_m 值小表示亲和程度大，酶的催化活性高。

3. 米氏常数的求法：双倒数作图法

为了求得准确的 K_m 值，可以将米氏方程的形式加以改变：
将方程两边同时取倒数（双倒数），使方程变成一线性方程

$$1/v = K_m / v_{\max} \times (1/[S]) + 1/v_{\max}$$

根据实验测定的 $[S]$ 和相对应的 v 值，求出二者的倒数，以 $1/v$ 对 $1/[S]$ 作图，拟合出一直线，将直线外推至与横轴相交，横坐标的值即为 $1/K_m$ 。

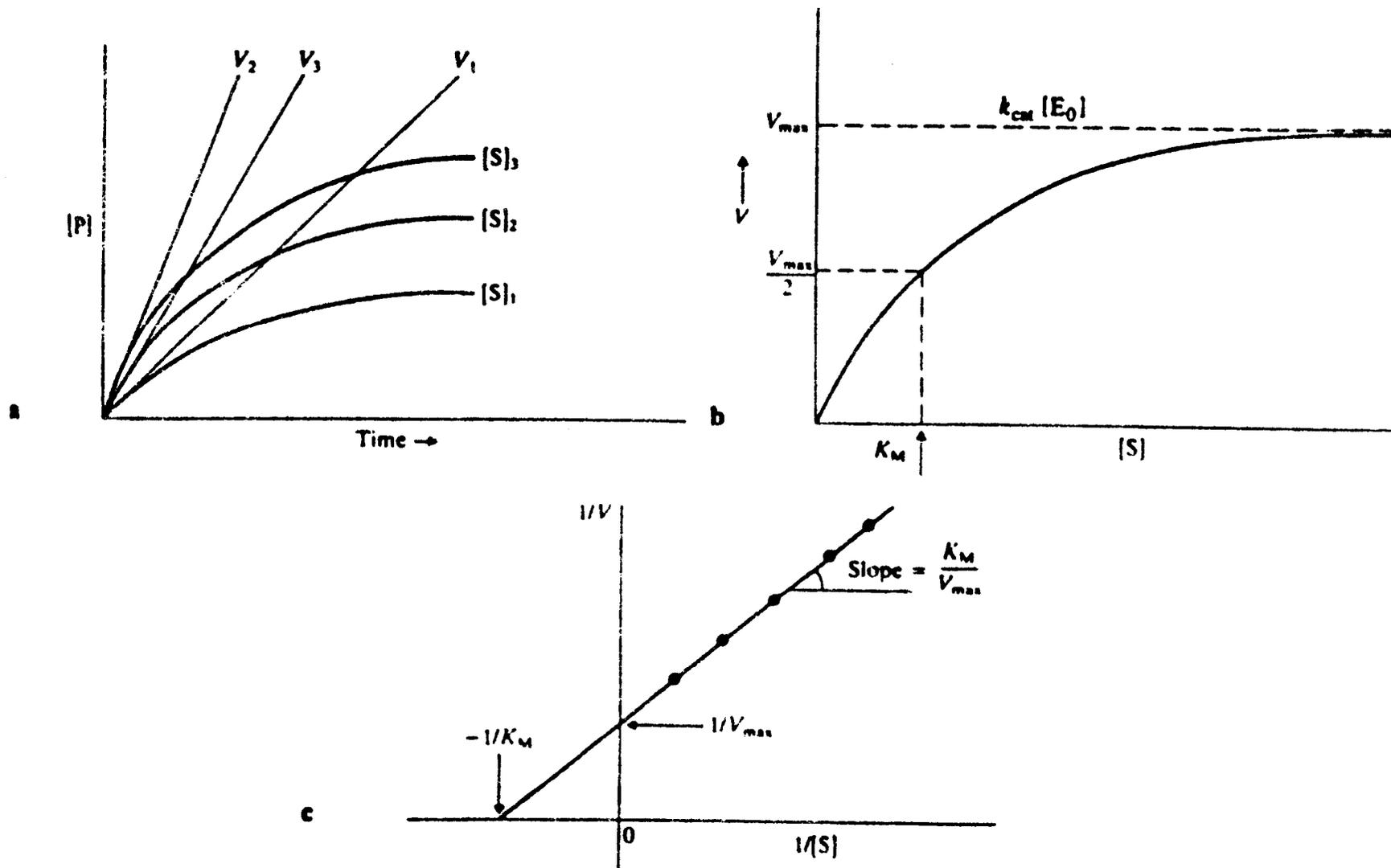
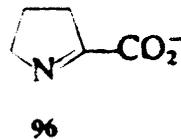
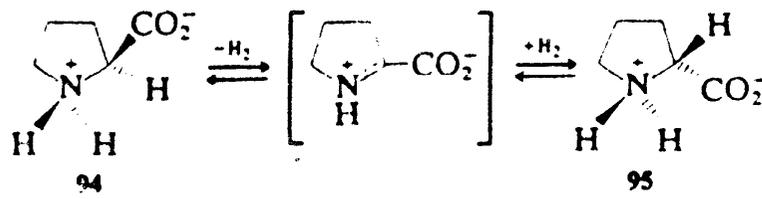
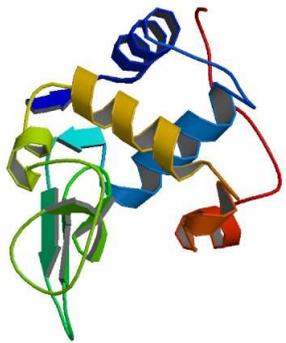
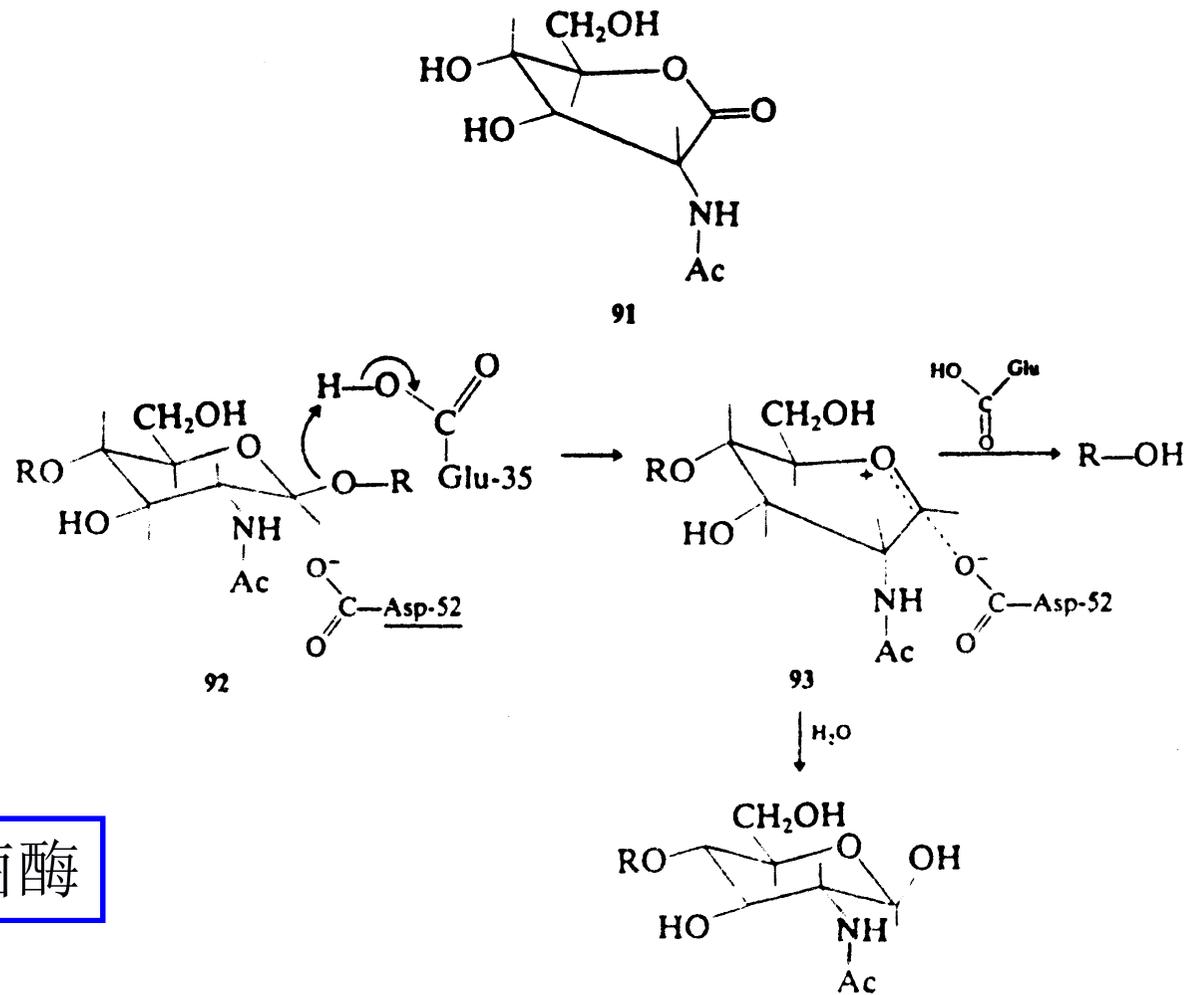


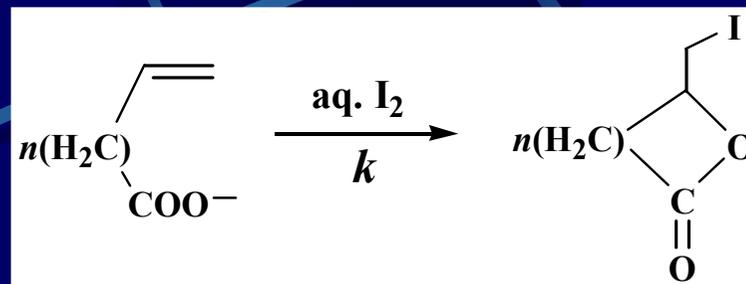
Fig. 13.8 Michaelis-Menten kinetics: **a**, effect of initial substrate concentrations on initial reaction velocities; **b**, effect of initial substrate concentration on initial reaction velocities showing the maximum reached at saturation of the enzyme, V_{max} ; **c**, Burke-Lineweaver plot from which K_M and V_{max} can be evaluated.

溶菌酶



PROBLEMS

1. Unsaturated acids react with iodine to form iodolactones:



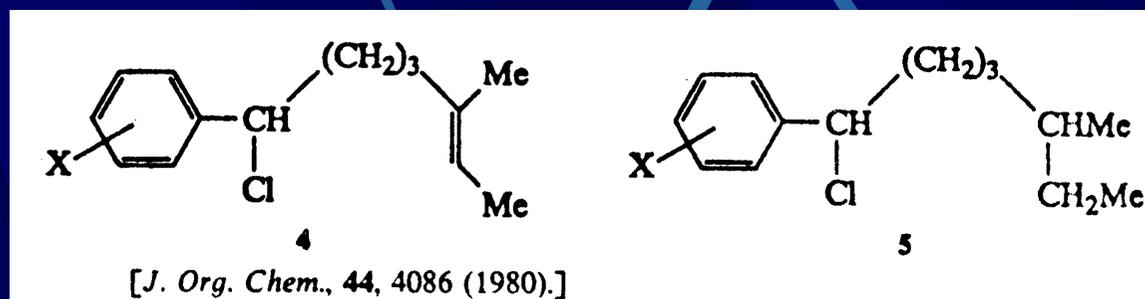
From the following rate data, suggest a mechanism for this reaction:

Acid	k_{rel}
$\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{COO}^-$	
$n = 0$	0
$n = 1$	0.01
$n = 2$	84
$n = 3$	11
$n = 4$	0.17
$n = 5$	0
$\text{CH}_2=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{COO}^-)_2$	169
$\text{RCH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{COO}^-$	
$\text{R} = \text{Me}$	142
$\text{R} = \text{Ph}$	61
$\text{R} = \text{Cl}$	0.025

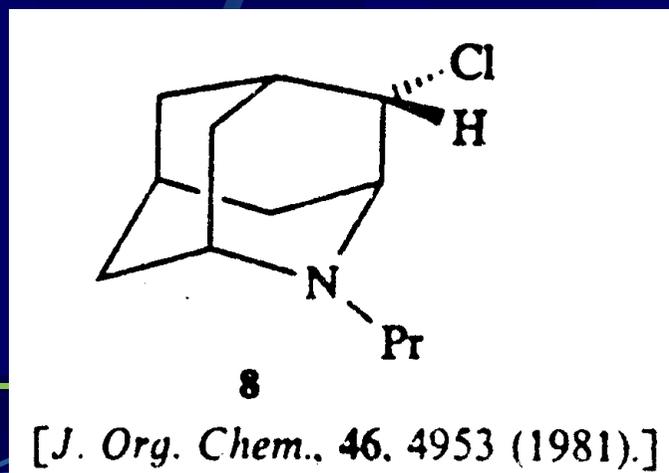
2. The Diels-Alder reaction between furan and ethyl *trans*-crotonate leads to two isomeric products. They can be distinguished since one undergoes iodolactonization and one does not. Explain this.

3. Suggest explanations for the following observations.

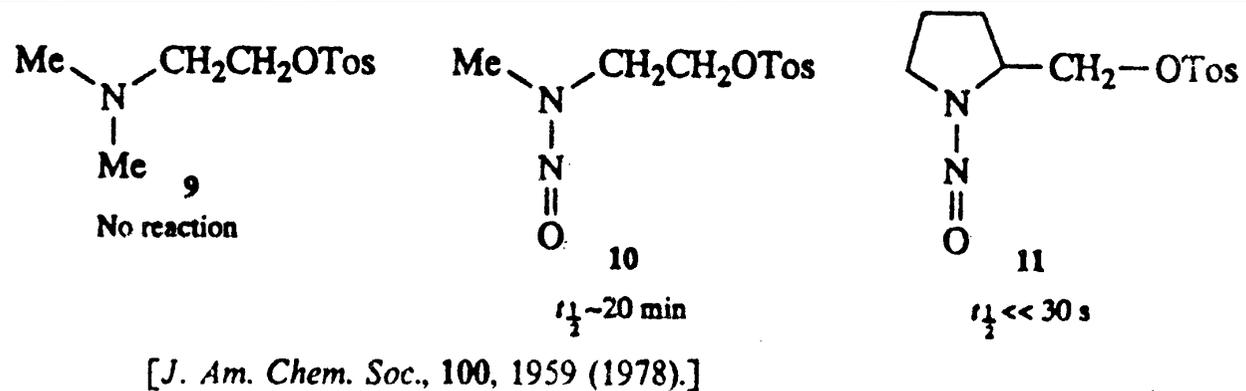
(a) Acetolysis of **4** is faster than that of **5** and the ratio $k(4)/k(5) = 58$ for $X = m\text{-Br}$ though for $X = p\text{-OMe}$ it is only 1.08.



(b) The rate of acetolysis of **8** is 2×10^6 times faster than that of 2-chloroadamantane.



(c) Acetolyses of the tosylates **9-11** are very different in rate.



@阅读:

参考书: 第13章;