

3b. 立体与构象性质

Steric and conformational properties

(3 学时)

2019/11/13

1

前章回顾
(4. 结构与活性的线性自由能关系)

4.1 取代基的电子效应

诱导效应; 共轭效应;

4.2 Hammett方程: $\lg K_{\text{Y}}/K_0 = \rho\sigma$ or $\lg k_{\text{Y}}/k_0 = \rho\sigma$ Hammett方程: 取代基常数 (Substituent constants, σ); 反应常数 ρ

4.3 Hammett方程的偏离与修正

机理改变引起偏离; 反应途径的改变; 决速步骤的改变

增强共轭: $\lg k_{\text{Y}}/k_{\text{H}} = \rho^+\sigma^+$ (or $\rho^-\sigma^-$) Brown-Okamoto方程变化的共轭作用: $\lg k_{\text{Y}}/k_{\text{H}} = \rho[\sigma + r(\sigma^+ - \sigma)]$ 4.4 双参数相关: Taft方程, $\lg k_{\text{Y}}^{\text{B}}/k_{\text{H}}^{\text{B}} - \lg k_{\text{Y}}^{\text{A}}/k_{\text{H}}^{\text{A}} = \rho_1^+\sigma_1 + \rho^+\sigma^+$ Taft-Ingold方程, $\lg k_{\text{Y}}/k_{\text{Me}} = \rho^+\sigma^+$

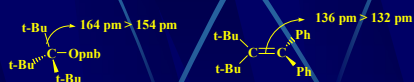
2019/11/13

2

3b.1 The origins of steric strain

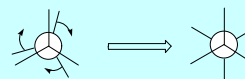
三种重要张力:

a. Prelog张力: 分子内大的原子或基团之间的范德华斥力

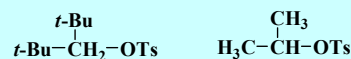
b. Baeyer张力: 键角的扭曲、偏离正常键角, sp^3 $109^\circ 28'$ 

2019/11/13

3

c. Pitzer张力: σ -转动偏离最稳定的构象产生的张力

如果在一个反应活化期间, 分子内这种张力增大, 会导致反应速率降低, 这就是立体障碍; 相反, 会因为张力释放而产生立体促进作用。



溶剂解反应

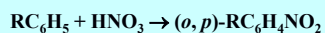
2019/11/13

4

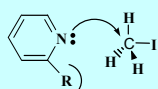
3b.2 Examples of steric effects upon reactions

1. 邻位效应(Ortho effects)

芳环的邻位取代基对反应的抑制, 依赖于取代基的大小



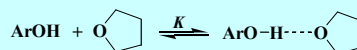
R:	Me	Et	isoPr	t-Bu
<i>o/p</i> :	1.66	0.90	0.41	0.12



R:	H	Me	Et	isoPr	t-Bu
k_{rel} :	100	41.8	22.8	7.4	0.026

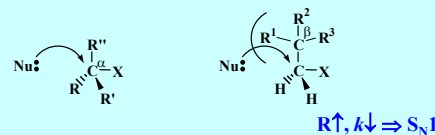
2019/11/13

5



Ar	<i>K</i>	$\Delta G^\circ / \text{J K}^{-1} \text{mol}^{-1}$	$\Delta S^\circ / \text{J K}^{-1} \text{mol}^{-1}$
phenyl	13.6	-16.7	-35
2,6-di- <i>tert</i> -butylphenyl	0.5	-33.4	-108 抑制溶剂化

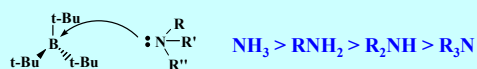
2. F-张力效应, F-('front')strain

a. 碳上的 $S_{\text{N}}2$ 反应

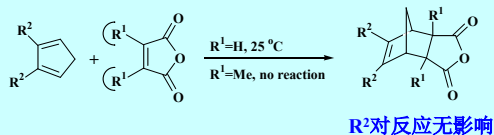
2019/11/13

6

b. 硼烷-胺络合物



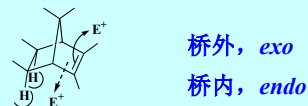
c. Diels-Alder反应



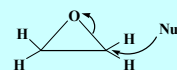
2019/11/13

7

d. 反应位点的立体选择



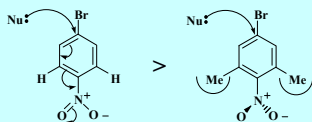
3. 键角张力(Bond-angle strain)

三、四元环含有键角张力(*I strain*), 难形成、易打开

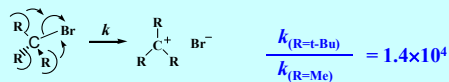
2019/11/13

8

4. 共轭的立体障碍(Steric inhibition of resonance)

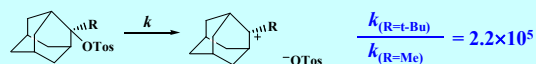


5. 立体促进(Steric acceleration)

张力的释放可以促进反应, 有助于 C^+ ($\text{S}_{\text{N}}1$)的形成, 在速率上很难与电子效应区分:

2019/11/13

9



3b.3 Measurement of steric effects upon rates

张力可以从实验上由生成焓变差, 或从组成键能计算得到。

动态立体效应是从反应物和过渡态之间的张力能之差, 而后者从实验上不能得到。量化计算(分子力学方法)存在许多不确定的因素: 精确的几何构型、部分键的键能和溶剂化能, 都不知道。

新发展起来的经验方法可从反应速率上去估计立体因素。

2019/11/13

10

Taft-Ingold原理:

$$\log [k_{\text{V}}/k_{\text{Me}}]_{\text{A}} = E_{\text{s}}$$

$$\log [k_{\text{V}}/k_{\text{Me}}]_{\text{B}} = 2.48\sigma_{\text{V}}^* + E_{\text{s}}$$

 E_{s} 含有超共轭效应, 不是真正的立体效应。一新的立体常数 E_{s} , 可对立体性质进行更真实的测量,

$$E_{\text{s}}^{\text{C}} = E_{\text{s}} + 0.306(n - 3)$$

 E_{s}^{C} -Hancock常数, $n = \alpha\text{-H}$ 的数目。

2019/11/13

11

3b.4 Conformational barriers to bond rotation

构象异构体:

构象异构体之间转化动态平衡, 相对比例由其热力学性质决定。(低温)光谱探测

构象分析:

通过研究分子构象来分析分子的物理和化学性质

2019/11/13

12

1. 构象异构体的光谱探测

如果满足下列条件，构象异构体间动态平衡可以由它的特征吸收光谱直接观察到：

(a) 异构体的平均寿命必须比它吸收的辐射频率的倒数大 10^3 以上



	$1/\nu$ /s	τ /s
NMR	10^{-8}	10^{-5}
IR	10^{-12}	10^{-8}
UV	10^{-16}	10^{-12}

2019/11/13

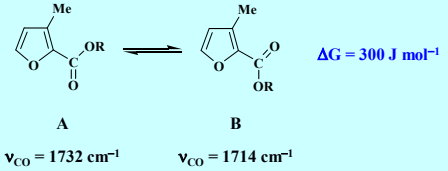
13

(b) 各异构体必须具有不同的吸收特征和达到探测的浓度限量

上述三种光谱学方法(b)通常是限制IR、UV的使用，而(a)常限制NMR的使用，但通过在低温下测试克服

Example:

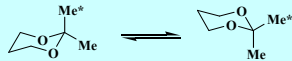
(i) IR



2019/11/13

14

(ii) NMR (大多数构象分析采用NMR ^{13}C 、 ^1H 谱)



随着温度的降低，有四种峰型：

- a. $T > T_c$ 加宽的单峰
- b. $T = T_c$ 开始能分辨出两重峰
- c. $T < T_c$ 加宽的两重峰
- d. 更低 T_c 两尖峰

改变 T ，可测二构象转化的 k ，进而得到转化的能垒

2019/11/13

15

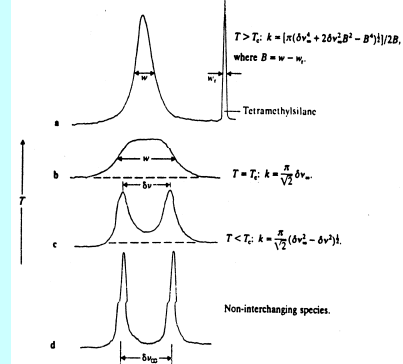


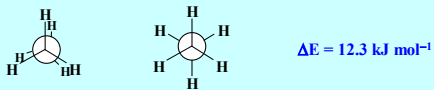
Fig. 8.4 Characteristic NMR signals for a pair of interchanging non-coupled AB nuclei, e.g. methyl resonances of C[C@H]1O[C@@H](C)O1: a, above the coalescence temperature T_c ; b, at T_c ; c, below T_c ; d, non-interchanging species at very low temperature. Line widths, w , are measured at half height.

2019/11/13

16

2. 非环化合物(Acyclic compounds)

(a) 乙烷 (两个 sp^3 杂化原子间的转动)



当被大的基团取代，重叠原子间非键排斥增加旋转势垒增大

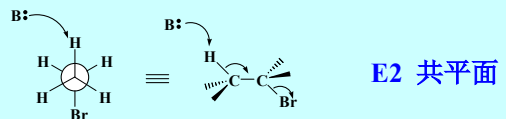


O、N带有未共享电子可看作取代基，与烷基一样分析，将未共享电子看作比H小的取代基

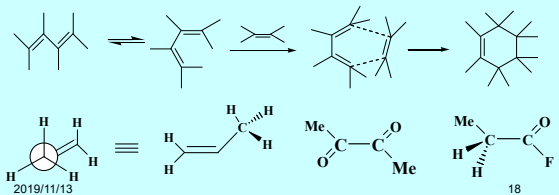
2019/11/13

17

烯烃生成的消除反应是一个以优势构象反应的例子：



(b) 丙烯型 (在 sp^3 和 sp^2 原子间旋转)



2019/11/13

18

3. 环状化合物(Cyclic compounds)

刚性环

1张力: $\sim 100 \text{ kJ mol}^{-1}$
 重叠: 16 kJ mol^{-1}
 CH_2 平均: 38.5 kJ mol^{-1}

没有键角张力
 总张力能: 27 kJ mol^{-1}
 CH_2 平均: 5.4 kJ mol^{-1}
 张力能源于重叠相互作用

稍柔软

总张力能: 110 kJ mol^{-1}
 CH_2 平均: 27.6 kJ mol^{-1}

5 kJ mol^{-1}
 大的取代基宜取1,3-平伏键

卤化物电离, 张力释放20-100倍于环己烷

2019/11/13 19

环己烷

在构象研究中非常重要, 它是天然产物中经常遇到的结构单元, 能够以非平面对称构象存在的最小脂环系统

a	$-\Delta G^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$
Me	7.1
Et	7.5
isoPr	8.8
t-Bu	23.8
Ph	12.9

NMR在低温下可区别平伏键和直立键

2019/11/13 20

Table 8.8 Conformational energies.

(a) Energy barriers to rotation about methyl for

X	$\Delta G^\ddagger / \text{kJ mol}^{-1}$ (kcal mol ⁻¹)
Me	12 (2.87)
EtMe	15 (3.58)
CMe ₂	20 (4.78)
CH ₂ Cl	16 (3.82)
CH ₂ Br	15 (3.58)
CH ₂ I	13 (3.11)
CF ₃	14 (3.35)
OH	5 (1.19)
SH	6 (1.43)
OMe	11 (2.62)
NH ₂	8 (1.91)
NHMe	14 (3.34)
Ph	2 (0.48)

(b) Free-energy differences (ΔG -values), $-\Delta G^\circ = G(\text{eq}) - G(\text{ax})$, for mono-substituted cyclohexanes*

X	$-\Delta G^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$ (kcal mol ⁻¹)
Me	7.1 (1.69)
Et	7.5 (1.75)
isoPr	8.8 (2.10)
t-Bu	23.8 (5.68)
Ph	12.9 (3.1)
COOR	4.6 (1.16)
CN	0.8 (0.19)
F	1.0 (0.24)
Cl	1.7 (0.41)
Br	2.1 (0.50)
I	1.7 (0.41)
OR	3.3 (0.78)
NH ₂	7.5 (1.79)
HgBr	0 (0)

* A positive value in the table means that the equatorial conformer is more stable than the axial.

2019/11/13 21

Table 8.8 (cont.)

(c) Free-energy differences $G(\text{trans}) - G(\text{cis})$, for rotations about CO-N bonds of amides,

Amide			
R	R ¹	R ²	$\Delta G^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$ (kcal mol ⁻¹)
H	H	Me	28 (6.7)
H	Me	Et	2.5 (0.6)
H	Me	t-Bu	20 (4.8)
Me	H	Me	39 (9.3)
Me	H	Et	14 (3.3)
Me	Me	Et	2.5 (0.6)
Me	Et	Et	5.5 (1.3)

Energy barriers to rotation for amides

Amide	$\Delta G^\ddagger / \text{kJ mol}^{-1}$ (kcal mol ⁻¹)
HCONH ₂	105 (25)
MeCONH ₂	97 (23)
EtCONH ₂	85 (20)
PhCONH ₂	77 (18)
HCONEt ₂	98 (23)
MeCONisoPr ₂	82 (19)
HCSNMe ₂	127 (30)
PhCSNMe ₂	88 (21)

2019/11/13 22

3b.5 Rotations about partial double bonds

无催化剂, $< 500^\circ\text{C}$, 双键一般不断裂 (旋转)
 断裂旋转需 400 kJ mol^{-1}

有些化合物, 中间处于单键、双键之间, 用“部分双键”来描述

$\text{N}=\text{C}$ 旋转, 能垒在 $50-100 \text{ kJ mol}^{-1}$, 室温下NMR可以检测到二种异构体的烷基

2019/11/13 23

V字形单元的转化

$e-H$
 α -未共享电子对

30 kJ mol^{-1}

2019/11/13 24

3b.6 Chemical consequences of conformational isomerism: the Winstein-Holness-Curtin-Hammett principle

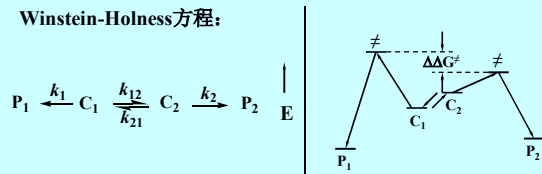
化合物的每一构象异构体是一个化学单元（存在各种构象平衡），可以预计它有各自的特定反应速率，那么这些速率与所观察到的总速率是什么关系呢？由于构象异构体间变换非常快，不可能把每一种异构体分离出来分别研究。因此，可以预测：观察到的速率是这些异构体的速率的加权平均。



2019/11/13

25

Winstein-Holness方程:



假定 k_1 、 k_2 为一级或准一级动力学过程:

$$\frac{\partial[P_1]}{\partial t} + \frac{\partial[P_2]}{\partial t} = k_1[C_1] + k_2[C_2]$$

Winstein-Holness定义产物总速率:

$$\text{Rate} = \frac{\partial[P_1]}{\partial t} + \frac{\partial[P_2]}{\partial t} = k_{\text{obs}} \{[C_1] + [C_2]\}$$

2019/11/13

26

或

$$k_1[C_1] + k_2[C_2] = k_{\text{obs}} \{[C_1] + [C_2]\}$$

那么

$$k_{\text{obs}} = k_1 \frac{[C_1]}{[C_1] + [C_2]} + k_2 \frac{[C_2]}{[C_1] + [C_2]}$$

即

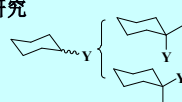
$$k_{\text{obs}} = x_1 k_1 + x_2 k_2 \quad K = \frac{[C_2]}{[C_1]} = \frac{k_1 - k_{\text{obs}}}{k_{\text{obs}} - k_2}$$

要得到 $K(x_2/x_1)$ ，必须知道每一异构体的反应速率，可设计一有固定构象的化合物，并与异构体尽可能接近，得到模型化合物的速率常数近似值 k_1 、 k_2

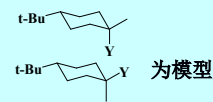
2019/11/13

27

研究



以



局限：模型 ≠ 真实化合物

(i) 对Y活性有影响

(ii) 大的Y与t-Bu竞争平伏键的位置

因此，此法得到的K值，须分析其可靠性。

2019/11/13

28

Curtin-Hammett原理:

从产物比着手，得:

$$v_{P_1} = k_1[C_1] = \frac{\partial[P_1]}{\partial t} \quad v_{P_2} = k_2[C_2] = \frac{\partial[P_2]}{\partial t}$$

产物比可表示为:

$$\frac{\partial[P_1]/\partial t}{\partial[P_2]/\partial t} = \frac{\partial[P_1]}{\partial[P_2]} = \frac{k_2[C_2]}{k_1[C_1]}$$

$$\text{即} \quad \frac{\partial[P_1]}{\partial[P_2]} = \frac{k_2}{k_1} \frac{[C_2]}{[C_1]} \frac{\partial[P_1]}{\partial[P_2]}$$

2019/11/13

29

假定构象达到平衡的速率比反应速率快很多，那么:

$$[C_2]/[C_1] = K(\text{常数})$$

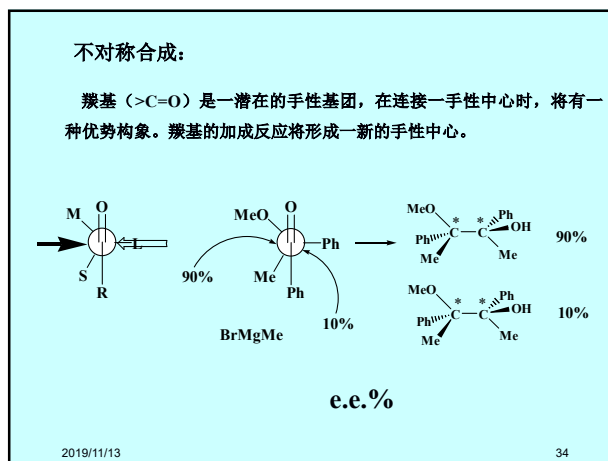
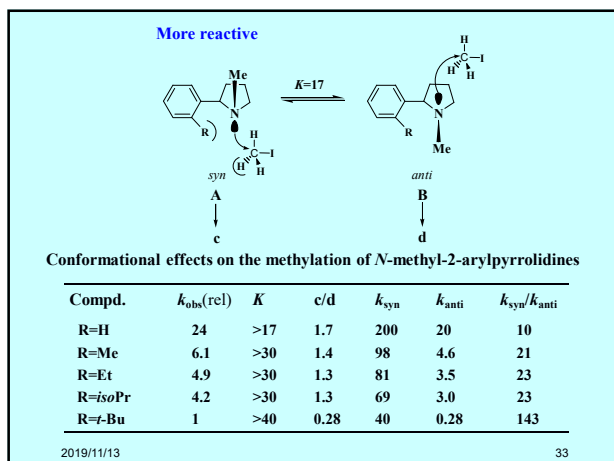
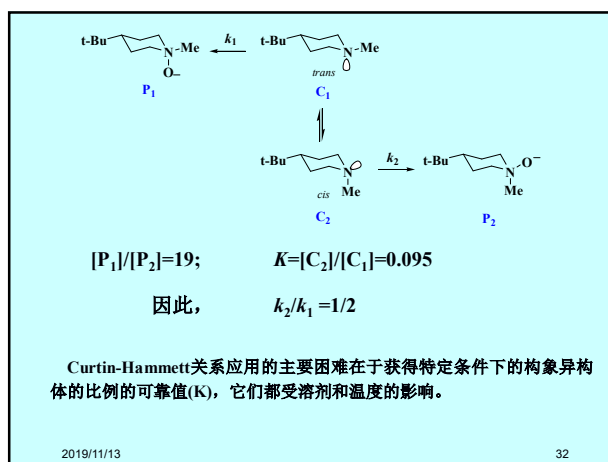
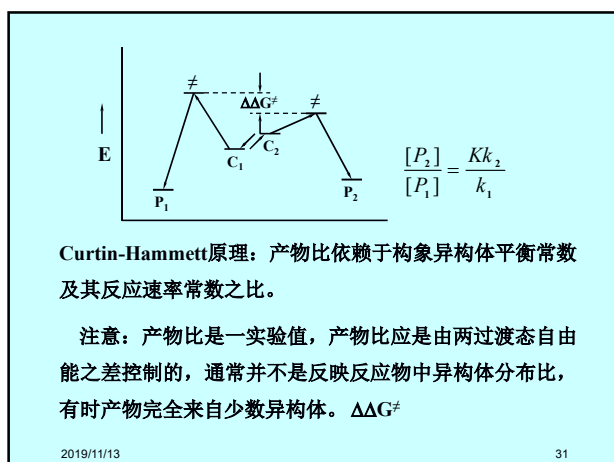
$$\frac{\partial[P_1]}{\partial[P_2]} = \frac{Kk_2}{k_1} \frac{\partial[P_1]}{\partial[P_2]} \quad \text{或} \quad \frac{[P_2]}{[P_1]} = \frac{Kk_2}{k_1}$$

Curtin-Hammett原理：产物比依赖于构象异构体平衡常数及其反应速率常数之比。

注意：产物比是一实验值，产物比应是由两过渡态自由能之差控制的，通常并不是反映反应物中异构体分布比，有时产物完全来自少数异构体。 $\Delta\Delta G^\ddagger$

2019/11/13

30

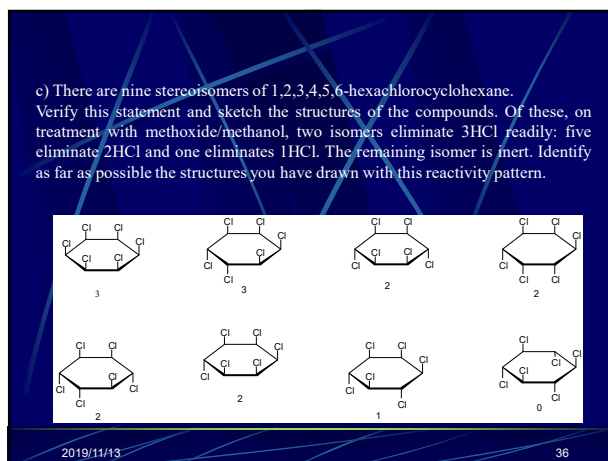


Problems p364, 6

- (a) Of two stereoisomers of 3-bromocyclohexanecarboxylic acid, one eliminates Br readily when dissolved in aqueous ethanol while the other is inert. Identify the isomers.
- (b) There are two stereoisomers of bicyclo[2.2.2]oct-2-ene-5-carboxylic acid, $C_9H_{12}O_2$. They give different products on treatment with bromine in water, thus:
Isomer A: $C_9H_{12}O_2 + Br_2 \rightarrow C_9H_{12}O_2Br_2$;
Isomer B: $C_9H_{12}O_2 + Br_2 \rightarrow C_9H_{12}O_2Br + H^+ + Br^-$.
Identify the two isomers.
- (c) There are nine stereoisomers of 1,2,3,4,5,6-hexachlorocyclohexane. Verify this statement and sketch the structures of the compounds. Of these, on treatment with methoxide/methanol, two isomers eliminates 3HCl readily; five eliminate 2HCl and one eliminates 1HCl. The remaining isomer is inert. Identify as far as possible the structures you drawn with this reactivity pattern.

2019/11/13

35



@阅读:

书1: 第8章; 书2: 第6章

@课后练习:

Page 364, 6

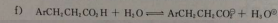
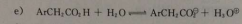
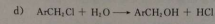
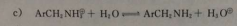
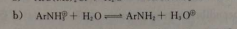
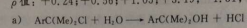
2019/11/13

37

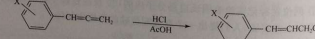
练习题

4-1 对于下列各反应, 试推测与反应机理相对应的反应常数 ρ 值。

ρ 值: +0.24; +0.56; +1.05; +3.19; -1.31; -4.48。

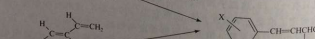
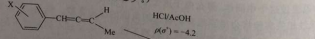


4-3 氯化氢与苯基丙二烯在醋酸中发生亲电加成生成内桂基氯, 速率常数与 σ^+ 关联得到直线的 Hammett 图, 反应常数 $\rho = -4.2$ 。



a) 对比正离子中间体的结构。已知二甲基苯基氯 $\text{ArC}(\text{Me})_2\text{Cl}$ 和甲基苯基氯 ArCHMeCl 溶剂解的 ρ 值均大约为 -4。

b) 比较以下两反应, 说明 1,3-二烯反应时 ρ 值较小的原因。(提示: 根据丙二烯的结构来考虑, 双键的质子化为决速步。)



2019

38