

有机化学中的取代基效应

曹晨忠 编著

科学出版社

北京

内 容 简 介

本书系统地阐述了有机化学取代基效应的定量方法及其在有机化学定量结构性能/活性相关(QSPR/QSAR)中的应用。主要内容包括:电负性均衡原理及原子电荷的计算;取代基电子效应的定量及其与有机化合物的性能相关;芳环上的电子效应、电子自旋离域效应及应用;立体效应的定量方法及应用;疏水效应参数的定量估算及其与有机物性能/活性相关;分子结构的拓扑指数表示方法及应用。

本书可以作为化学专业和生物化学专业的研究生、大学高年级学生、教师以及从事化学化工、生物化学、医药、农药和材料分子设计等研究人员的教学用书或参考书。

图书在版编目(CIP)数据

有机化学中的取代基效应/曹晨忠编著. —北京:科学出版社, 2003

ISBN 7-03-010699-7

I. 有… II. 曹… III. 有机化学-取代基效应 IV. O621.25

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2002)第 055542 号

责任编辑:李义发 王志欣/责任校对:柏连海

责任印制:安春生/封面设计:王 浩

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2003 年 1 月第 一 版 开本:A5(890× 1240)

2003 年 1 月第一次印刷 印张:7

印数:1—1 500 字数:204 000

定价:18.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换(北燕))

序

物理有机化学最初被定义为“用定量和数学的方法研究有机化学现象的分支学科”。其研究可以追溯到 20 世纪初,到 30 年代已发展成为独立的分支学科。今天,物理有机化学的研究成果已经构成有机化学基本理论的重要部分,并广泛用于指导有机化学的实际应用。例如,物理有机化学的反应机理、取代基效应、构型、构象以及酸碱理论等都是有机化学工作者(教师、学生或研究人员)必不可少的基础知识,无论学习有机化学理论还是应用有机化学知识(如有机合成、有机结构解析等)都得熟悉它。物理有机化学是一门基础性、指导性的学科,而取代基效应是它所研究的重要内容之一。

有机化学取代基效应的研究发展很快。20 世纪 80 年代以来国内外都将取代基效应的研究目标集中于定量方面,已经提出多种方法来定量测定或计算取代基效应,研究成果也相当丰富,而且不断取得新进展。我国物理有机化学研究起步于 20 世纪 60 年代,主要研究成果基本上是 20 世纪 80 年代以来取得的,并在国际上产生了一定的影响,但总体研究水平还与国际先进水平有不小差距。同时应该看到,要将有机化学中取代基的各种效应严格定量地区分确非易事,还需在已有的研究基础上进行大量的艰苦探索。

曹晨忠教授多年来一直从事取代基效应的研究。现在他结合自己的科研经验,将国内外有机化学中取代基效应方面的研究成果和最新进展编写成《有机化学中的取代基效应》一书。本书全面阐述了有机化学中取代基的电子效应(电负性效应、共轭效应、电子自旋离域效应、场效应和极化效应)、立体效应和疏水

效应的定量方法及应用,同时,还对电负性均衡原理和分子结构的拓扑指数方法进行了介绍。此外,在每一章的结尾,作者都对尚未解决的问题做了概述,利于读者对该领域的研究进展有更清晰的了解。目前,国内尚无一本这样系统、完整地介绍有关有机化学中取代基效应的定量方法以及最新研究进展的书。因此,《有机化学中的取代基效应》是一本及时的、有用的好书,我乐意向同行们推荐这本书。

蔣陽葵

中国科学院院士

中国科学院上海有机化学研究所研究员

2002年11月

前 言

取代基效应是有机结构理论的重要组成部分。了解有机化学取代基效应的起因及其在有机化学中的作用方式,对于学习有机化学理论及应用有机化学知识都至关重要。有机化学取代基的各种效应在有机化学教科书和有关专门著作中都有介绍,但比较零散,尤其对取代基效应定量计算的介绍非常少。主要原因是有机化学取代基效应的定量研究还不成熟,没有建立比较完整的理论体系;有机化学取代基效应定量研究难度大,常常多种效应同时起作用,要把一个体系内存在的各种效应定量地区分,确实不容易。我们在长期的教学和科研实践中感到,很需要一本有机化学取代基效应方面的专门论著供教学和科学研究参考。正是受到这种想法的驱动,作者将自己多年来的研究结果和收集到的有关资料加以整理,构成了这本书。

在写这本书时,我们把着眼点放在介绍取代基效应的定量方法以及最近的研究进展上面,而不是过多地追根溯源和介绍该领域研究的历史过程,也许这样更有益于读者。从内容方面看,除了取代基的电子效应、立体效应和疏水效应外,我们还加进了电负性均衡原理和拓扑理论方法简介,使本书更具系统性。电负性均衡原理提出半个世纪以来,已为广大化学工作者普遍接受,应用也非常广泛,理应为有机化学工作者所熟悉。拓扑理论在化学中的应用已经构成理论化学的重要组成部分,在定量结构性能/活性相关研究(QSPR/QSAR)中有独到之处,也是有机化学家必需了解的理论。每章之后,我们都对尚未解决的问题做了一个概述,以提醒读者注意该领域还需深入研究的地方,也利于有兴趣的读者开展该领域的研究工作。此外,书中还充分注意到我国化学工作者在取代基效应方面所做的贡献,例如蒋锡夔的自旋离域效应参数、虞忠衡的共轭效应观点等都得到了介绍。当然,限于作者的水平,书中可能遗漏了国内外某些重要的成果。

这里,我要特别感谢蒋锡夔院士,他惠寄了研究成果,并为本书作序。感谢俞汝勤院士和虞忠衡教授给我的支持。感谢科学出版社李义发教授

为本书的出版所付出的努力。感谢我的妻子周晓云,长期在精神上和生活上给我关心和支持,使我能集中精力做学问。还要感谢我的研究生袁华女士,帮助校稿和进行一些讨论。感谢一切直接或间接为我工作提供方便的人们!

感谢湖南省教育厅有机化学重点学科建设项目基金的支持。

最后,我诚请读者指出本书的不足和错误。

曹晨忠

2002年6月于湘潭

目 录

序

前言

1. 绪论	(1)
1.1 取代基效应概述.....	(1)
1.2 有机物结构与性能/活性相关	(2)
2. 电负性均衡原理	(6)
2.1 元素电负性.....	(6)
2.2 电负性均衡原理.....	(12)
2.3 基团电负性.....	(18)
2.4 原子电荷的计算.....	(24)
3. 取代基电子效应	(31)
3.1 电子效应分类.....	(31)
3.2 场效应与电负性效应.....	(33)
3.3 共轭效应及其定量计算.....	(39)
3.4 极化效应及其定量计算.....	(46)
3.5 电子效应对有机物性能的影响.....	(50)
4. 芳环上的取代基效应	(69)
4.1 Hammett 取代基常数	(69)
4.2 Hammett 取代基常数的应用	(94)
4.3 电子自旋离域效应.....	(98)
4.4 电子自旋离域效应的应用.....	(103)
5. 取代基立体效应	(109)
5.1 立体效应概述.....	(109)
5.2 立体效应的定量方法.....	(110)
5.3 立体电子效应.....	(126)
5.4 立体效应对有机物性能的影响.....	(136)
6. 取代基的疏水效应	(152)

6.1	化合物的疏水性.....	(152)
6.2	取代基的疏水参数 π 值和碎片疏水参数 f 值	(156)
6.3	疏水性估算的其他方法.....	(163)
6.4	疏水效应与有机物生物活性相关.....	(176)
7.	分子结构的拓扑指数方法简介	(184)
7.1	分子图的表示.....	(185)
7.2	几种重要的拓扑指数.....	(191)
7.3	分子图的着色.....	(198)
7.4	拓扑指数与有机物性能相关.....	(205)

1 . 绪 论

经典有机结构理论大致由四个部分组成:分子静态特性(包括构型、构象和芳香性等)、酸碱理论、取代基效应和反应机理^[1]。Libit 和 Hoffmann^[2]曾经指出,有机化学是一门研究基团间的科学。与理论化学家相比,有机化学家感兴趣的是原子(或基团)间的相互作用。经典有机结构理论和有机化学家常用的各类谱学(IR, NMR, MS)大都建立在基团作用的基础上。基团间的相互作用还会影响有机分子(包括过渡态)的构型、构象及其物理化学性能和生物活性等。因而研究基团之间的相互作用规律无论对有机化学的结构理论还是对有机化学的实际应用,都有十分重要的意义。

广义地说,有机化合物都可以看作是由烃类化合物衍生出来的,即由其他基团逐步取代烃分子的氢或碳原子而得到。烃类化合物的氢或碳原子被其他基团取代后,性能就会发生改变。如果以这样的方式来研究取代基对有机化合物性能(活性)的影响,所涉及的范围就非常大,也很困难。实际上,有机化学中,含不同官能团的化合物会表现出不同的物理化学(包括生物)特性;含有相同官能团的一类化合物则会表现出相似的化学特性和比较有规律的物理化学性能的变化趋向。因而按照不同官能团系列来考察基团改变以后对有机物性能(活性)的影响,更容易找到取代基所起作用的规律性以及建立起结构与性能(活性)之间的关系。通常,取代基效应的研究就是沿着后一种思路进行的。

1 . 1 取代基效应概述

首先让我们考虑结构密切相关的两个分子 HGY(I)和 XGY(II)。其中:G 代表某一固定的分子骨架;X 为置换氢原子的取代基——可能是一个原子(如 F, Cl, Br, I 等),也可能是一个原子团(如 NH₂, OH, NO₂ 等);Y 是反应中心或者其他物理化学性能(以及生物活性)探测点。通常以氢 H 原子为参考标准,当 HGY 分子的 H 原子被 X 取代成为 XGY 分

子以后,会引起 Y 的反应活性或物理化学性能等的变化。从量子化学微扰分子轨道(PMO)法的观点,如果以 HGY 作为未微扰体系,XGY 当作受微扰体系,则 XGY 与 HGY 的能量关系可以表示为

$$E_{XGY} = E_{HGY} + E^{(1)} + E^{(2)} \quad (1-1)$$

其中, $E^{(1)}$ 和 $E^{(2)}$ 分别为能量的一级和二级修正^[3]。从量子化学微扰理论看,取代基效应就是 X 取代 H 以后引起体系的能量变化。当然,这种变化可以在 XGY 的不同性质上面表现出来,如吸收光谱的能量差异、反应过程中的活化能差异、生物活性差异等。

从另一个角度看,当 X 取代 H 原子后,XGY 与 HGY 相比可能会发生以下变化:(1) XGY 分子中原子所带的部分电荷不同于 HGY 中的电荷分布;(2) XGY 分子中各原子的活动空间发生改变,各原子之间的相互作用(非电荷因素引起的)不同于 HGY 分子中各原子间的作用;(3) XGY 的亲水性或憎水性与 HGY 不同。以上三个方面的变化就是通常所说的取代基的“电子效应”、“立体效应”和“疏水效应”。在物理有机化学中一般不将疏水效应列为独立的取代基效应,因为原则上它可以由电子效应和立体效应估算出来。但药物学家和生命科学家将它作为一种取代基效应,其缘由是用取代基的疏水效应可以直接与分子的生物活性定量相关,使用非常方便。

取代基电子效应在离子型反应或带有极性过渡态的反应中以电负性效应(诱导效应)、共轭效应、极化效应和场效应等起作用^[4],在自由基化学中还有自旋离域效应^[5]起作用。

立体效应主要有三种张力^[6]:(1) Pregel 张力——由大体积的原子或基团拥挤在一起而产生的排斥力;(2) Baeyer 张力——由键角变形产生的张力;(3) Pitzer 张力——由 σ 键旋转产生的扭转变形。

疏水效应是指基团 X 取代 H 原子后所引起有机物水溶解性或正辛醇/水中分配系数的变化。用疏水效应关联化合物的生物活性有独到之处,所以在讨论有机物结构/活性相关时,常常将其作为一种取代基参数使用。

1.2 有机物结构与性能/活性相关

有机化合物结构与性能/活性的定量相关,可以借助分子模拟的方法

进行^[7]。其中有：量子力学模型、经验的力场模型——分子力学、能量最小化及相关方法、计算机模拟方法、分子动力学模拟方法、蒙特卡罗 (Monte Carlo) 模拟方法及构象分析等方法。这些方法的特点是从分子的整体出发,研究分子结构特征对化合物性能(或活性)的影响,计算过程比较复杂,而且需要扎实的数理基础知识和计算机应用能力。有机化学工作者,更喜欢从取代基效应的角度来考虑有机衍生物和母体化合物之间的性能(活性)变化。由于取代基效应是以母体化合物作为参考,因而处理问题相对简单一些,其物理意义也比较直观。前面已经提到,从量子化学微扰分子轨道(PMO)法的观点,衍生物与母体化合物之间的能量关系用式(1-1)表示,其中 $E^{(1)}$ 和 $E^{(2)}$ 是由取代基 X 引起的能量变化。若用 ΔE_X 表示两者之和,则式(1-1)可以表示为

$$E_{XGY} = E_{HGY} + \Delta E_X \quad (1-2a)$$

或

$$E_{XGY} - E_{HGY} = \Delta E_X \quad (1-2b)$$

对于某一母体的一系列衍生物,用经验方法处理式(1-2),则可以用取代基参数的线性函数表示 ΔE_X ^[4]

$$\Delta E_X = \rho_F \sigma_F + \rho_X \sigma_X + \rho_\alpha \sigma_\alpha + \rho_R \sigma_R \quad (1-3)$$

式(1-3)中: ρ 为系数; σ 为取代基参数。如果将 ΔE_X 与自由能相联系,式(1-2)又可以表示为

$$\Delta G_{XGY} - \Delta G_{HGY} = \Delta \Delta G_X \quad (1-4)$$

根据热力学原理 $\Delta G = -RT \ln K$, 式(1-4)则可表示为线性自由能相关

$$\lg \frac{K_{XGY}}{K_{HGY}} = k \Delta \Delta G_X = \sum k \sigma_i \quad (1-5)$$

其中: k_i 为比例常数; σ_i 为取代基参数。对比式(1-3)和(1-5),就不难发现它们实际上是线性自由能的不同表现形式,由此我们可以将取代基效应参数与母体化合物及其衍生物的性能(活性)定量联系起来。

在化学研究中线性自由能相关被广泛应用。例如,中性有机溶质在水中的溶解性 S_p 可以表示为^[8]

$$S_p = aV/100 + b\pi^* + \alpha + \beta + e \quad (1-6)$$

式(1-6)中: a, b, c, d, e 均为回归系数; V, π^*, α, β 为取代基参数。

又如,有机物的生物活性 $\lg(1/C)$ ^[7] 与取代基参数有如下关系

$$\lg(1/C) = k_1 \lg P - k_2 (\lg P)^2 - k_3 \sigma + k_4 \quad (1-7)$$

其中： k_i 为回归系数； $\lg P$ 为化合物在正辛醇/水中的分配系数； σ 为 Hammett 取代基参数。

以上例子表明，有机物的性能（活性）可以表示为取代基参数的线性函数。由于它形式简单，使用方便，也有比较明确的物理意义，很受化学工作者的欢迎。线性自由能的应用范围非常广泛，这里不一一列举其应用实例，后续章节中我们将逐步深入讨论。

有机物结构与性能（活性）的定量相关（QSPR/QSAR）一直是令人感兴趣的课题，早在 1868 年就已提出来^[9,10]。尽管 130 多年来，对化合物的结构与性能关系进行了大量实验和理论上的探索，至今还没有一套公认“最好的”分子结构参数用于分子设计^[10]。也许不同类型的结构参数反映不同的分子结构信息，但是有几类参数是经常用到的。一类是来源于物理有机化学的参数，即前面提到的电子效应、立体效应和疏水效应等；第二类是计算出来的参数，如拓扑参数、计算化学产生的参数（量子化学的 HOMO 和 LUMO 等、分子静电势 MEP、分子亲脂势 MLP）和光谱参数等；第三类是由三维定量构效方法（3D QSAR）提取的参数，如比较分子场分析 CoMFA (comparative molecular field analysis)、比较分子相似指数分析 CoMSIA (comparative molecular similarity index analysis)、比较分子偶极矩分析 CoMMA (comparative molecular moment analysis) 等。以上三大类参数提取方法，构成了众多的有机分子结构参数和结构性能（活性）相关方程。这些研究成果难于在一本书中将它们全部介绍，因而本书主要介绍物理有机化学的取代基效应，并对拓扑参数方法作简要的介绍。

参 考 文 献

- [1] 虞忠衡 有机化学, 1996, 16: 97
- [2] Libit L, Hoffmann R. J. Am. Chem. Soc., 1974, 96: 1370
- [3] 朱永, 韩世刚, 朱平仇. 量子有机化学. 上海: 上海科学技术出版社, 1983. 228~ 238
- [4] Taft W R. Prog. Phys. Org. Chem., 1987, 16: 1
- [5] Jiang X K. Acct. Chem. Res., 1997, 30: 283
- [6] Neil S Isaacs. 物理有机化学. 第 2 版. 北京: 世界图书出版公司, 1996. 321~ 322
- [7] Andrew R Leach. 分子模拟的原理和应用. 北京: 世界图书出版公司, 1996. 569

- [8] Pagiara A, Khamis E . J . Liq . Charomatogr . , 1995, 18(9) : 1721
- [9] Crum Brown A, Frazer T . Trans . R . Soc . Edinburgh . 1868~ 1869 , 25: 151
- [10] Livingstone D J . J . Chem . Inf . Comput . Sci . , 2000 , 40 : 195

2 . 电 负 性 均 衡 原 理

理解有机化合物的性能涉及到两个重要方面,这就是化合物的分子结构和分子中的电荷分布状况。前者与分子中原子之间相互连接的顺序和排列方式有关,后者与元素的电负性紧密联系在一起。

电负性的研究历经半个多世纪,至今仍然非常活跃。如今,人们不仅能够将电负性同电离能、电子亲合能、Lewis 酸强度、键极性指数、键裂解能和化合物的生成焓等元素或键的基本性质联系起来,而且还可以利用电负性概念(例如电负性均衡原理)直接探索分子不同部位的反应活性。因而,要深入学习和研究有机化学还必须对元素的电负性及其在化合物中所起的作用有一定的了解。本章讨论一些与电负性有关的问题。

2 . 1 元 素 电 负 性^[1,2]

“电负性”概念首先由诺贝尔化学奖与和平奖获得者 Pauling(鲍林)教授于 1930 年提出^[3],并已用作“分子中原子将电子吸引向它自身的能力”的度量^[4]。Pauling 定义的电负性是理解化学键的一个重要概念。

实际上,电负性不是元素的一个物理量,不可能用实验方法直接测定。为了和元素其他基本性质定量相关,人们从不同角度提出了各种计算电负性的标度方法(这些方法大多在文献[5]中被论述)。正因为如此,电负性的研究才经久不衰,并不断有最新研究进展报道^[5-7],到目前为止,已提出的电负性标度达 20 余种。众多的电负性标度,大体上可以分为两大类:(1) 基于化学环境的电负性标度;(2) 基于孤立原子性质的电负性标度。这些电负性标度各有其不同的计算方法,不可能在此一一进行讨论,本章仅介绍一些有代表性的电负性,并顾及到电负性研究领域的进展情况。

2 . 1 . 1 基 于 化 学 环 境 的 电 负 性 标 度

从分子热力学数据和共价半径或离子半径获得的电负性都属于基于

化学环境的电负性标度,因为共价半径和离子半径都是原子在分子或晶体中表现出的一种性质。这一类电负性最有代表性的有 Pauling 标度(基于热力学数据)、Allred-Rochow 标度(基于有效核电荷数和共价半径)和 Sanderson 标度(基于原子序数和共价半径)。

Pauling 电负性(X_P)是从热力学数据获得的。他在研究化学键能变化规律时,发现 AB 型分子中键能不是相当于 A_2 和 B_2 分子的键能平均值,而实验结果几乎总是大于这种平均值。即

$$E_{AB} = \frac{1}{2}(E_{A_2} + E_{B_2}) + \Delta \quad (2-1)$$

式中, E 为离解能。后来,上式进一步改进为 $E_{AB} = (E_{A_2} + E_{B_2})^{1/2} + \Delta$ 。Pauling 认为 Δ 一项是由于两异核原子 A、B 吸引电子的能力不同而对键能的贡献,并存在如下关系

$$\Delta = k(X_{P,A} - X_{P,B})^2 \quad (2-2)$$

式中, $X_{P,A}$ 和 $X_{P,B}$ 分别为 A 和 B 原子的电负性。为此 Pauling 先规定氢(H)元素的电负性值(2.20),然后得到其他元素的相对电负性值。表 2-1 列出了现行使用的 Pauling 电负性值。Pauling 电负性标度是根据 $\sqrt{\Delta}$ 值得出的, $\sqrt{\Delta}$ 值的单位具有能量平方根的量纲,其物理意义似乎不清晰。但由于 Pauling 电负性可以根据热化学和分子键能等这些能够由实验精确获得的数据计算出来,因此该电负性值可信度较大,至今仍然被广泛采用。

1958 年 Allred 和 Rochow^[8] 提出直接用原子核对键合电子的静电引力($F = Z^* e^2 / r^2$,其中 Z^* 为作用在键合电子上的有效核电荷数,可由 Slater 规则算出)来衡量电负性值,发现 Z^* / r^2 值和 Pauling 电负性值有线性关系,给出如下算式

$$X_{AR} = 0.359 \frac{Z^*}{r^2} + 0.744 \quad (2-3)$$

式中, r 为单键共价半径。后来 Lettle 等^[9] 对式(2-3)作了补充计算。温元凯^[10] 曾改进了屏蔽常数的计算方法,重新给出了电负性的计算方式。式(2-3)的最大优点是把元素的电负性和分子中原子的两种基本性质参数 Z^* 和 r 联系起来,使电负性的物理意义更为明确。

Sanderson^[11,12] 则从另一个角度来讨论电负性。他发现原子的电子密度 $ED = Z / [(4/3) \cdot \pi r^3]$ (其中 Z 为原子序数, r 为共价半径)与其电负

表 2-1 一些代表性元素的电负性标度(Pauling 单位)

元素	X_P	X_{AR}	X_S	X_M	X_{spec}	X_{CL}	X_α
Li	0.98	0.97	0.886	1.282	0.912	1.089	0.94
Be	1.57	1.47	1.810	1.987	1.576	1.690	1.55
B	2.04	2.01	2.275	1.828	2.051	2.077	2.02
C	2.55	2.50	2.746	2.671	2.544	2.586	2.56
N	3.04	3.07	3.194	3.083	3.066	3.049	3.12
O	3.44	3.50	3.654	3.215	3.610	3.410	3.62
F	3.98	4.10	4.000	4.438	4.193	4.299	4.23
Na	0.93	1.01	0.835	1.212	0.869	1.031	0.95
Mg	1.31	1.23	1.318	1.630	1.293	1.387	1.32
Al	1.61	1.47	1.714	1.373	1.613	1.669	1.55
Si	1.90	1.74	2.138	2.033	1.916	2.025	1.87
P	2.19	2.06	2.515	2.394	2.253	2.344	2.22
S	2.58	2.44	2.954	2.651	2.589	2.541	2.49
Cl	3.16	2.83	3.475	3.535	2.869	3.046	2.82
K	0.82	0.91	0.445	1.032	0.734	0.878	0.84
Ca	1.00	1.04	0.945	1.303	1.034	1.112	1.11
Ga	1.81	1.82	2.419	1.343	1.756	1.710	1.56
Ge	2.01	2.02	2.618	1.949	1.994	2.068	1.81
As	2.18	2.20	2.816	2.256	2.211	2.329	2.12
Se	2.55	2.48	3.014	2.509	2.424	2.454	2.31
Br	2.96	2.74	3.219	3.236	2.685	2.861	2.56
Rb	0.82	0.89	0.312	0.994	0.706	0.846	0.83
Sr	0.95	0.99	0.721	1.214	0.963	1.033	1.06
In	1.78	1.49	2.138	1.298	1.656	1.577	1.52
Sn	1.80	1.72	2.298	1.833	1.824	1.804	1.70
Sb	2.05	1.82	2.458	2.061	1.984	2.066	1.88
Te	2.10	2.01	2.618	2.341	2.158	2.224	2.08
I	2.66	2.21	2.778	2.880	2.359	2.506	2.27

注：表中 X_P 、 X_{AR} 、 X_S 、 X_M 、 X_{spec} 、 X_{CL} 和 X_α 分别表示 Pauling、Allred-Rochow、Sanderson、Mulliken、Allen、曹晨忠和 Nagle 电负性。

性有密切关系,并提出由原子核周围电子云的相对密度来计算电负性。Sanderson 方法的重要依据是:在某些原子中,核对外层电子的束缚作用不十分有效(如碱金属),虽然它存在着容纳外来电子的轨道空间,但核对这些空间的吸引力很弱,因而这些原子的核外电子密度必然较低,其电负性也较低;反之,某些原子有能力把核外电子紧密地束缚在核的周围(如卤素原子),显然它的核外电子密度一定较高,如果它也能提供一个容纳外来电子的轨道空间,核对这个电子的吸引力将是很强的,即有较强的电负性。例如钾原子与氯原子相比,钾原子有 19 个电子,氯原子有 17 个电子,两者电子数差不多,而氯原子半径 (99.4pm) 只有钾原子半径 (196pm) 的一半,其体积仅是钾原子的 1/8,氯的电负性(3.475)约为钾的 (0.445)8 倍。

Sanderson 还发现,随着原子序数逐渐增加,电子组态结构发生变化,从而逐渐使电子密度与电负性间的联系变得越来越模糊,尤其是靠近 Ar (原子序数 18) 的原子或离子的电子密度比靠近 Ne (原子序数 10) 或 Kr (原子序数 36) 的要低。如 K 的半径(196pm)很靠近 Rb(216pm)而不是靠近 Na(154pm),但从原子序数看 K(19)更接近 Na(11)。同样,Cl 的半径更接近于 Br 而不是 F。所以不能直接用电子密度来度量元素的电负性,需要对它作适当的修正,以剔除电子密度中随电子构型变化的部分。为此,Sanderson 提出用原子的 ED 值除以等电子惰性气体元素(用内插值方法得到的假想等电子“惰性气体”M8 原子)的 ED' 值,称为“稳定性比值”,用 SR 表示

$$SR = ED / ED' \quad (2-4)$$

他计算了 40 个常见元素的稳定性比值,并将其与 Pauling 电负性比较,虽然两套数据由不同的途径得来,但二者符合得较好(不是线性关系)。Sanderson 把 SR 定义为电负性 X_s 。后来 Sanderson 依据某些较好的电负性值,不断地对个别值进行修正,并指定 F 的电负性为 4.000,这样基本可以避免由不同的计算方法所带来的混乱。

值得注意的是,Smith^[13] 提出以二维参数 $[X, Y]$ 来表示电负性,该电负性由二元化合物的生成热获得,是一种新的电负性标度。Smith 由元素价态的电负性 $[X, Y]$ 值进行软硬酸碱分类,结果与 Pearson 方法颇为一致。在其他领域 Smith 电负性还没有得到广泛应用。

2.1.2 基于孤立原子性质的电负性

最早从孤立原子性质来研究元素电负性的是 Mulliken^[14],他在 1934 年提出用基态原子的第一电离能(IP)和电子亲合能(EA)的平均值作为元素的电负性标度

$$X_M = 1/2(IP + EA) \quad (2-5)$$

从理论上说,这一标度比较简明和直观,电离能高的原子对键合电子吸引也强,电子亲合能比较大的原子对电子的吸引力也比较大。Mulliken 电负性值是根据光谱实验测得 IP 和 EA 的数据,计算求得的绝对值,直接与原子的性质相联系,因而多为研究化学理论时所采用。

Allen^[15]则定义元素电负性为基态自由原子价电子壳层电子的平均的单一电子能

$$X_{\text{spec}} = \frac{mE_p + nE_s}{m + n} \quad (2-6)$$

这里: m 和 n 分别是 p 电子和 s 电子数目; E_p 和 E_s 是相应的 p 电子和 s 电子的电离能,由光谱数据获得。所以 X_{spec} 又称“光谱电负性”。Allen 认为电负性是元素周期表的第三维,是元素的一种基本性质。

Mulliken 和 Allen 两人都从能量的观点讨论了电负性,并考虑电负性作为原子的天然属性。应该看到 Mulliken 仅考虑了电子亲合能和最容易离子化的价电子对电负性的影响,但是很多原子有多于一个以上的价电子形成分子中的化学键,因此 Mulliken 电负性在讨论具有几个价电子和/或具有可变价态的原子将受到局限。另一方面 Allen 考虑了所有价电子但忽略了电子亲合能对原子电负性的影响。与离子化能相比较,虽然原子的电子亲合能要小得多,但它终究是原子接受电子的一种能力。也就是说原子吸引其价电子的总能力到底是多少?曹晨忠等^[7]认为,它应该包括两个部分:一是原子中所有价电子的结合能,亦即所有价壳层电子能量之和,在数值上它等于原子价电子总离子化能 $TIE = \sum n_i E_i$;二是原子除吸引价壳层电子外的残余吸引能,即除吸引它本身的价壳层电子外,原子还具有从外界接受电子的能力,这可以用电子亲合能(EA)来度量。显然,如果一个原子不具有残余吸引能力,则它从其他原子得到电子至它的价电子壳层后将会不稳定。因此,原子吸引其价壳层电子的总吸引能可表示为

$$TAE = \sum n_i E_i + EA \quad (2-7)$$

此处： E_i 是基态自由原子中价壳层第 i 个电子的能量； n_i 是具有相应能量的价壳层电子的数目； EA 是电子亲和能。

原子吸引单个电子的能力可以近似地用原子吸引价壳层电子总能力 TAE 除以所有价电子数目所得的平均值 (AAE) 来表达

$$AAE = \frac{TAE}{\sum n_i} = \frac{\sum n_i E_i + EA}{\sum n_i} \quad (2-8)$$

式中， $\sum n_i$ 为原子的价壳层电子总数目。因此，元素电负性(依据 Pauling 标度)可由下式直接计算

$$X_{CL} = 0.1813 AAE \quad (2-9)$$

以式(2-9)计算的元素电负性比其他电负性更接近 Pauling 电负性(见表 2-1)。

李国胜^[5]等则以价电子的平均核势 $Z' \langle r \rangle_{nl}$ 作为新的电负性标度。其中： $\langle r \rangle_{nl}$ 为价电子的轨道平均半径 (n, l 为轨道的主量子数和角量子数)； Z' 为有效核电荷数(采取与常规方法不同的方式确定)。该标度与 Mulliken 电负性有良好的线性关系，与 Pauling 电负性有大体上一致的周期变化趋势，有一定的物理意义并且完全可以由理论计算得到。

上述几种电负性标度都是从能量的观点讨论的。Nagle^[16]则把原子的极化度(α)、价电子数目(n)与原子的电负性联系起来

$$X_\alpha = 1.66(n/\alpha)^{1/3} + 0.37 \quad (2-10)$$

这种方法得到的电负性也比较接近 Pauling 电负性。

随着对电负性理论研究的不断深入，人们从密度泛函理论的角度对电负性进行了重新定义：原子或分子的电负性是其电子云化学势 μ 的负值^[17]，即

$$X = -\mu = - \left[\frac{\partial E}{\partial N} \right]_v \quad (2-11)$$

式中： E 为原子或分子的总能量； N 为电子总数； v 为外势。式(2-11)也可以理解为电负性是原子或分子在外势不变的情况下能量随电荷变化率(即一级偏导数)的负值。这一观点也逐步被化学工作者所接受，并得到日益广泛的应用。在式(2-11)中将总能量 E 假定是电荷 N 的连续函数，若不看成连续函数，我们就得到式(2-5)的 Mulliken 电负性。根据式(2-11)的定义，现在就可以直接由量子化学方法计算得到原子的电负

性^[6],并且得到的计算值和实验值以及 Allen 电负性相一致。这些工作使得电负性概念不再是经验参数,而具有了理论基础。

应该指出,前面讨论的各种元素电负性都是原子价电子层的一种平均概念,它拉平了价电子之间的差异。实际上原子在互相结合形成分子时,会出现不同的价态或不同的杂化态。同一元素以不同的价态成键,电负性应不相同;另外,同一原子的不同轨道对价电子的吸引能力也不同。因而在这些情况下,用元素电负性无法说明它们的价态差异或杂化轨道的差异,需借助价态电负性和轨道电负性来描述其中的差异。例如,碳的轨道电负性 $sp > sp^2 > sp^3 > p$ 。价态电负性和轨道电负性体现了价电子层在不同成键状态下价电子的差异,其计算方法有多种,例如文献[1,7,15,18]就提供了一些具体的计算方法。

2 2 电负性均衡原理

按照密度泛函理论,原子或分子的能量 E 可表示为所含电子数 N 的函数^[19]

$$E = E^0 + \left[\frac{\partial E}{\partial N} \right]_v \Delta N + \frac{1}{2} \left[\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right]_v (\Delta N)^2 + \dots \quad (2-12)$$

将式(2-12)对电子数 N 求偏导数,取一级近似可得到化学势(电负性)的表达式

$$-X = \mu = \left[\frac{\partial E}{\partial N} \right]_v = \mu^0 + 2\eta^0 \Delta N \quad (2-13)$$

式中: ΔN 为原子带的部分电荷(或化学键形成过程中转移的电子数); μ^0 和 η^0 是中性原子的化学势和硬度, $\eta = 1/2(\partial^2 E/\partial N^2)_v$ 。根据式(2-11),电负性与电荷的关系可表示为

$$X = X^0 + 2\eta^0 \Delta N \quad (2-14)$$

即原子的电负性与其所带的部分电荷呈线性关系。从式(2-14)还可以看出,中性原子的 $\Delta N = 0$,因而 $X = X^0$,也就是通常所说的元素电负性。当原子之间互相结合成分子以后,由于各原子的电负性互不相同,价电子会在不同原子之间流动而使原子带上部分电荷,这时 $\Delta N \neq 0$,从而引起原子的电负性发生改变。如果在一个分子中电子可以自由流动的话,电子就会从化学势高(电负性较小)的区域流向化学势低(电负性较大)的区

域,最终达到分子中各个部分化学势(电负性)相等。例如 $I_2 + Cl_2 \rightarrow 2ICl$, I 与 Cl 结合成 ICl 分子后,由于 Cl 电负性比 I 大一些, I 的电子云就会向 Cl 流动,结果 I 带部分正电荷而使其电负性升高, Cl 则带部分负电荷而使其电负性降低,最后达到极性分子 $I^{\delta+} Cl^{\delta-}$ 中 I 与 Cl 电负性都相等的状态,即价电子处于等势状态,相互之间不再发生流动。这一过程被称为“电负性均衡原理”,这一理论由 Sanderson^[20] 首先提出。它问世之初,并没有引起人们足够的重视,直到 20 世纪 70 年代末, Parr^[21] 和 Politzer^[22] 等根据量子化学计算结果也得出相同结论,人们才开始重新评价和认识电负性均衡原理的价值。今天这一理论已被理论化学工作者普遍接受,并获得广泛的应用。均衡电负性的计算目前还没有公认一致的方法,其研究还比较活跃,已提出的计算方法归纳起来主要有三种:几何平均法、调和平均法和加权平均法。下面逐一介绍这些方法。

2.2.1 几何平均法

这一种方法由 Sanderson 提出。Sanderson 认为原子在相互结合成分子的过程中,成键电子的重心会发生偏移,电负性初值较大的原子会得到部分电荷,而电负性较小的原子会失去部分负电荷。部分负电荷的获得意味着原子核周围电子密度增加,这既增加了电子之间的斥力,同时也削减了有效核电荷,从而导致电子云膨胀,原子半径增加。有效核电荷降低以及核与外层电子之间的距离变大,其总效果是 Sanderson 电负性变小,二者具有良好的对应性。相反,部分负电荷的失去(即部分正电荷的获得)意味着原子核周围电子密度减小,结果增加了有效核电荷和减小原子半径,总效果是 Sanderson 电负性增大。换句话说,原子都有一定的获得电子的能力(电负性),原子一旦获得部分电子,那么它具有的继续捕获电子的能力就会有所削弱;原子失去部分电子后,它捕获电子的能力就会得到加强。这样在成键的过程中原子得到电子的能力就会得到调整,总体效果必然导致分子中诸原子的电负性趋于平均化。在化合物中,均衡后的电负性应等于各元素电负性的几何平均值^[12,23,24]

$$X_{S(M)} = \left[\prod_{i=1}^n (X_{S(i)}^n) \right]^{1/n} \quad (2-15)$$

式中: $X_{S(M)}$ 是分子 M 均衡后的电负性(X_S 为 Sanderson 电负性标度); $X_{S(i)}$ 是分子中第 i 个原子在中性条件下的电负性; n 是化合物中所含原

子总数; n_i 是 i 原子在化合物中的原子数目, $n = \sum n_i$ 。

下面以氯化氢 HCl 和乙酰氯 CH_3COCl 为例说明 $X_{S(M)}$ 的计算方法。已知 H、C、O、Cl 各元素的 Sanderson 电负性分别为: $X_{S(H)} = 2.592$, $X_{S(C)} = 2.746$, $X_{S(O)} = 3.654$ 和 $X_{S(Cl)} = 3.475$ 。对于 HCl 的均衡电负性, 有

$$X_{S(\text{HCl})} = [(X_{S(H)}) \times (X_{S(Cl)})]^{1/2} = [2.592 \times 3.475]^{1/2} = 3.001$$

乙酰氯 CH_3COCl 的均衡电负性是

$$\begin{aligned} X_{S(\text{CH}_3\text{COCl})} &= [(X_{S(C)})^2 \times (X_{S(H)})^3 \times (X_{S(O)}) \times (X_{S(Cl)})]^{1/7} \\ &= [2.746^2 \times 2.592^3 \times 3.654 \times 3.475]^{1/7} \\ &= 2.886 \end{aligned}$$

前面已经指出, 电负性是化学势的负值, 而电负性均衡原理实质上反映了化学势在化合物中均衡的过程。Parr^[23] 等曾对均衡电负性的几何平均计算方法进行了理论上的探讨, 具体的证明过程在此不作详细介绍。

2.2.2 调和平均法

根据式(2-14), 我们可以把分子中原子的电负性表示为

$$X = X^0 + b\Delta N \quad (2-16)$$

Bratsch^[25] 曾经以此推导出另一种分子均衡电负性的计算方法。Bratsch 认为, 分子中电荷都是守恒的, 即一个多原子分子所带的总电荷 q 应为该分子中各原子所带的部分电荷 ΔN_i 的总和

$$\sum (n_i \Delta N_i) = q \quad (2-17)$$

式中: n_i 表示分子式中某一元素 i 的原子数目 (例如 BF_4^- 中 $n_B = 1$, $n_F = 4$, $q = -1$); ΔN_i 表示这些原子上的部分电荷。

有关研究表明, 对大多数元素而言, Mulliken 电负性标度与原子所带电荷的关系为: 当部分电荷为 +1 时, 其电负性近似于中性原子电负性的两倍; 而当部分电荷为 -1 时, 其电负性基本消失 (约等于零)。由于 Mulliken 电负性大体上与 Pauling 电负性成比例, 因而 Pauling 电负性与原子部分电荷的关系可以表示为

$$X_{P(M)} = X_{P(A)}^0 + \Delta N_A X_{P(A)}^0 \quad (2-18a)$$

或

$$\Delta N_A = \frac{X_{P(M)} - X_{P(A)}^0}{X_{P(A)}^0} = \frac{X_{P(M)}}{X_{P(A)}^0} - 1 \quad (2-18b)$$

式中： $X_{P(M)}$ 是均衡后的分子电负性； $X_{P(A)}^0$ 是 A 原子在未键合之前的中性原子电负性； ΔN_A 是 A 原子带的部分电荷。从电荷守恒[式(2-17)]可推导出电负性均衡后的电负性 $X_{P(M)}$ 的一般表达式

$$X_{P(M)} = \frac{n + q}{\sum \left[\frac{n_i}{X_{P(i)}^0} \right]} \quad (2-19)$$

式中： n 是化合物分子中所含原子的总数； n_i 是 i 原子在化合物中的数目， $n = \sum n_i$ 。

为了说明式(2-19)的应用，下面举两个计算实例：

例 2-1 H₂S 的均衡电负性计算

解 已知 H 和 S 的 Pauling 电负性分别为 2.20 和 2.58，中性的 H₂S 分子不带电荷，即 $q = 0$ ，则

$$X_{P(H_2S)} = \frac{3}{\frac{2}{2.20} + \frac{1}{2.58}} = 2.31$$

例 2-2 计算 HCOO⁻ 的均衡电负性

解 已知 H、C、O 的 Pauling 电负性分别为 2.20、2.55 和 3.44，分子带一个负电荷，即 $q = -1$ ，则

$$X_{P(HCOO^-)} = \frac{4 - 1}{\frac{1}{2.20} + \frac{1}{2.55} + \frac{2}{3.44}} = 2.10$$

2.2.3 加权平均法

Smith^[26] 以式(2-16)为基础，提出了不同于 Sanderson^[24] 和 Bratsch^[25] 方法来计算均衡电负性(Pauling 电负性标度)。Smith 认为处于分子中的 A 原子的电负性 $X_{P(M)}$ 是分子中各中性原子电负性 X_P^0 的加权平均值，加权平均过程中的权重由电荷守恒原理以及相互之间形成化学键的原子的电负性共同决定。

以双原子分子 AB 为例，A 原子的均衡电负性由下式给出

$$X_{P(A)} = \frac{1}{2} (\omega_A X_{P(A)}^0 + \omega_B X_{P(B)}^0) \quad (2-20)$$

式中 ω_A 和 ω_B 为权重系数，两者之和($\omega_A + \omega_B$)等于 2。注意到电荷守恒条件的约束，即 $\Delta N_A = -\Delta N_B$ ，以及式(2-16)中 ΔN_A 与电负性的相关

性,我们易于推导出

$$\frac{\omega_A}{\omega_B} = \frac{X_{P(B)}^0}{X_{P(A)}^0} \quad (2-21)$$

$$\omega_A = \frac{2 X_{P(B)}^0}{X_{P(A)}^0 + X_{P(B)}^0}$$

$$\omega_B = \frac{2 X_{P(A)}^0}{X_{P(A)}^0 + X_{P(B)}^0}$$

$$X_{P(A)} = X_{P(B)} = \frac{2 X_{P(A)}^0 X_{P(B)}^0}{X_{P(A)}^0 + X_{P(B)}^0} \quad (2-22)$$

对于以 A 原子为中心的二元化合物 AB_n , 分子中 A 原子与 n 个等价 B 原子形成化学键, 我们有

$$X_{P(A)} = (n + 1)^{-1} (\omega_A X_{P(A)}^0 + n \omega_B X_{P(B)}^0) \quad (2-23)$$

由于 $\omega_A + n \omega_B = n + 1$, 并且 $\omega_A / \omega_B = X_{P(B)} / X_{P(A)}$, 可以得到

$$\omega_A = \frac{(n + 1) X_{P(B)}^0}{X_{P(B)}^0 + n X_{P(A)}^0} \quad (2-24)$$

$$\omega_B = \frac{(n + 1) X_{P(A)}^0}{X_{P(B)}^0 + n X_{P(A)}^0} \quad (2-25)$$

$$X_{P(A)} = \frac{(n + 1) X_{P(A)}^0 X_{P(B)}^0}{X_{P(B)}^0 + n X_{P(A)}^0} \quad (2-26)$$

现在回过头来确定 B 原子的均衡电负性 $X_{P(B)}$ 。从 B 原子的角度来看, AB_n 分子可以认为是一个准双原子 $B-AB_{n-1}$ 。B 原子主要受到中心原子 A 的影响, 但也不能忽略其他 B 原子的影响。在计算 B 原子的均衡电负性 $X_{P(B)}$ 的表达式中, $X_{P(B)}$ 作为 $X_{P(A)}^0$ 和 $X_{P(B)}^0$ 的加权平均值, 但中心 A 的权重取其他 $(n - 1)$ 个 B 原子权重的 2 倍, 这些 B 原子处在基团 AB_{n-1} 中, 即

$$X_{P(B)} = 1/2(\omega_B X_{P(B)}^0 + a \omega_A X_{P(A)}^0 + b \omega_B X_{P(B)}^0)$$

其中, $a/b = 2/(n - 1)$, 并且 $a + b = 1$ 。用式 (2-24) 和 (2-25) 代替 ω_A 和 ω_B , 可以得到

$$X_{P(B)} = \frac{(n + 1) X_{P(A)}^0 X_{P(B)}^0}{X_{P(B)}^0 + n X_{P(A)}^0} \quad (2-27)$$

因而, $X_{P(A)}$ 等于 $X_{P(B)}$, 其均衡电负性是 $X_{P(A)}^0$ 和 $X_{P(B)}^0$ 的调和平均值。

方程(2-26)和(2-27)经过某些排列就与 Bratsch^[25] 方程(2-19)完全相同。不过请注意,现在的处理方法中,电负性均衡方程是作为最初假定的加权平均和电荷守恒约束而产生的结果,而不是假定的开始。

更普遍的情况下,由化学上不同的 B 原子与 A 原子构成分子 $AB_1B_2B_3\cdots B_n$ 时,可以得到

$$X_{P(A)} = \frac{(n+1) X_{P(A)}^0 \sum_i (X_{P(B_i)}^0 / n)}{\sum_i (X_{P(B_i)}^0 / n) + (n+1)^{-1} X_{P(A)}^0 [2n + \sum_{i \neq j} (X_{P(B_i)}^0 / X_{P(B_j)}^0)]} \quad (2-28)$$

和

$$X_{P(B)} = \frac{2 X_{P(A)}^0 X_{P(B_i)}^0 + \sum_{i \neq j} X_{P(A)}^0 X_{P(B_j)}^0}{\sum_i (X_{P(B_i)}^0 / n) + (n+1)^{-1} X_{P(A)}^0 [2n + \sum_{i \neq j} (X_{P(B_i)}^0 / X_{P(B_j)}^0)]} \quad (2-29)$$

倘若 $X_{P(B_i)}^0$ 的值没有多大差异,方程(2-28)和(2-29)的分母就可以近似与方程(2-26)和(2-27)的分母相同,即以 $\sum_i (X_{P(B_i)}^0 / n)$ 代替 $X_{P(B_i)}^0$ 。

让我们以 HOCl 分子为例,计算其中各原子的均衡电负性。若以 Pauling 电负性 2.20、3.44 和 3.16 分别为 H、O 和 Cl 原子的电负性 $X_{P(H)}^0$ 、 $X_{P(O)}^0$ 及 $X_{P(Cl)}^0$,那么,均衡后的电负性为

$$\begin{aligned} X_{P(O)} &= \frac{3(3.44)(2.20 + 3.16)/2}{1/2(2.20 + 3.16) + 3^{-1}(3.44)[4 + (2.20/3.16) + (3.16/2.20)]} \\ &= \frac{27.6576}{9.7120} = 2.58 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} X_{P(H)} &= \frac{2(2.20)(3.44) + (3.44)(3.16)}{1/2(2.20 + 3.16) + 3^{-1}(3.44)[4 + (2.20/3.16) + (3.16/2.20)]} \\ &= \frac{26.0064}{9.7120} = 2.68 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} X_{P(Cl)} &= \frac{2(3.16)(3.44) + (2.20)(3.44)}{1/2(2.20 + 3.16) + 3^{-1}(3.44)[4 + (2.20/3.16) + (3.16/2.20)]} \\ &= \frac{29.3088}{9.7120} = 3.02 \end{aligned}$$

由以上计算结果可以看出,我们不能获得完全均等的电负性。用 Bratsch 的调和平均法计算,HOCl 分子中所有三个原子具有相等的电负性 2.83(Pauling 电负性标度)。

分子均衡电负性有三种计算方法:几何平均、调和平均和加权平均。用前两种方法计算,会得到分子中所有原子都具有相等的电负性,加权平均法则得到分子中各原子的电负性可能不相同。就目前的情况来看,电负性均衡原理还处于非常活跃的研究状态,采用哪一种平均方法来计算均衡电负性更为合理,还没有理论基础^[27],因而三种计算方法中哪一种更优越,有待进一步研究。

2.3 基团电负性

有机化学中,在研究化合物的物理性能和反应活性时,常常关心的是一个氢原子 H 被有机基团取代以后化合物的这些性质会发生什么变化。例如 $\text{CH}_3\text{CH}-\text{CH}_2$ 和 $\text{CF}_3\text{CH}-\text{CH}_2$ 的不对称亲电加成方向的选择性差异,就是用甲基 CH_3 和三氟甲基 CF_3 两个基团的电负性差异来解释的。因而,基团电负性作为描述一个化学基团吸引电子能力的标志,对有机和无机化合物结构和性质的阐明及对其合成的指导,都是重要的概念。因此,人们从不同角度建立了许多基团电负性标度。在这一节我们对几种有代表性的基团电负性的计算方法作简单的介绍。

2.3.1 通过价电子数目计算

基团电负性的计算方法之一是将基团的基原子(或中心原子)的价电子数与其价层电子的能量联系起来。韩长日^[28]提出以下式计算不同基团的电负性 X_G

$$X_G = -0.18 \frac{\sum n_i E_i}{\sum n^*} \quad (2-30)$$

式中: E_i 为光谱法测得的价层轨道 i 的单电子能量; n_i 为能量 E_i 的轨道 i 中电子占据数; $\sum n^*$ 是有效价电子数之和。

基团中基原子的价电子可能形成 σ 键、 π 键或者以非键电子(n 电子)对填入非键轨道。文献[28]设定基原子中形成 σ 键的一个价电子的有效价电子数为 1, π 电子和非键电子对由于能量高且流动性大,基原子的 1 个价电子形成 π 键或进入非键轨道后,其有效价电子数小于 1。另外顾及到基原子和与其键连原子(或基团)间的电负性差,与基原子键连的原子中孤对电子可能与基原子发生 $p-\pi$ 共轭等情况。于是,基原子的有效

价电子数之和 $\sum n^*$ 由下式计算

$$\sum n^* = n_\sigma + 0.7 n_\pi + [(N+1)/(N+2)]^{0.29} n_n + 0.31 n_p + 0.15 [\sum (X_R - X_j)] \quad (2-31)$$

其中: n_σ 为基原子(中心原子)的 σ 键数目; n_π 为基原子的 π 键数目; n_n 为基原子中的非键电子(n 电子)个数; n_p 为基原子接受 $p-\pi$ 共轭的个数; X_R 为基原子的元素电负性; X_j 为与基原子直接键合的原子或基团 j 的电负性; N 为基原子所在的周期数。

在计算过程中,首先是求中性自由原子的电负性,然后是求简单基团的电负性,最后是求复杂基团的电负性。对于带电荷的离子基团的电负性,同样可直接用式(2-30)计算。离子基团(如 $-\text{CO}_2^-$, $-\text{NH}_3^+$)可按其价键结构(Lewis 结构)考虑其基原子的有效价电子数。

后来 Xie^[29]等在上述方法的基础上进行了改进,采用逐步迭代的方法使电负性达到某个稳定值,然后取该值作为基团的电负性。改进后的方法可以提供元素、原子、取代基、亚结构和离子基团等的电负性,尤其适用于计算杂环片段的电负性。

由有效价电子数目来计算基团电负性,进行得较早的工作有 Inamoto^[30]等人提出的公式

$$X_G = 0.31 \left[\frac{n^* + 1}{r_A} \right] + 0.5 \quad (2-32)$$

n^* 和 r_A 分别为基团基原子 A 的有效价电子数和共价半径。其中 n^* 由下式计算

$$n^* = (N - p) + 2m \frac{X_B}{X_A + X_B} - s \frac{X_A}{X_A + X_B} \quad (2-33)$$

式中: N 为基原子 A 处于自由原子状态下的价电子数; p 是 B 原子与基原子 A 形成 AB 键时由 B 原子提供的价电子数; m 是 A 与 B 之间的化学键数目; s 是 $A^- B^+$ 形式的共振体的贡献的数目; X_A 和 X_B 分别为 A 和 B 原子的电负性。

李颖^[31]等提出基团电负性的简易计算方法

$$X_G = \frac{X_P^0}{n+1} + \left[\frac{1}{n+1} - \frac{1}{38} \right] \sum_{i=1}^n X_{P(i)} \quad (2-34)$$

其中: n 为与基原子相键连的原子或次级基团的数目; X_P^0 为基原子的电负性; $X_{P(i)}$ 为与基原子相键连的第 i 个原子或次级基团的电负性。

2.3.2 通过电负性均衡计算

根据电负性均衡原理,分子或基团中各原子最终都会达到相互之间电负性相等,因而可以直接按照分子均衡电负性的计算方法来计算基团的电负性。

(1) 基团电负性的几何平均法

由 Sanderson 均衡电负性计算方法来计算基团电负性,可以直接用式(2-15)进行。下面以—CH₃、—CH₂CH₂F 和—CHFCH₃ 三个基团为例,计算其基团电负性。

已知 H、C、F 的 Sanderson 电负性 (X_S) 分别为 2.592、2.746 和 4.000,根据式(2-15)可得:

—CH₃ 的电负性

$$X_{S(\text{CH}_3)} = (2.592^3 \times 2.746)^{1/4} = 2.630$$

—CH₂CH₂F 的电负性

$$X_{S(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F})} = (2.592^4 \times 2.746^2 \times 4.000)^{1/7} = 2.804$$

—CHFCH₃ 的电负性

$$X_{S(\text{CHFCH}_3)} = (2.592^4 \times 2.746^2 \times 4.000)^{1/7} = 2.804$$

从上面计算的实际例子可以看出,用 Sanderson 均衡电负性方法计算基团电负性比较方便。但存在一个问题,就是不能区分基团的同分异构体,如上面例子中的—CH₂CH₂F 和—CHFCH₃ 两个基团具有相等的电负性。一般认为—CHFCH₃ 基团中 F 原子与基原子直接相连,而在—CH₂CH₂F 中 F 原子与基原子之间被一个 C 原子隔开,—CHFCH₃ 的电负性应该比—CH₂CH₂F 的电负性大。为了区分基团同分异构体的电负性,Sastry^[32]等作了改进,将基团进行分级处理。即先由式(2-15)计算简单基团的电负性,然后将简单基团看作一个准原子,再代入式(2-15)中计算较复杂的基团的电负性。这样一次次将所得基团看作一个准原子代入式(2-15)中,最后得到较复杂基团的电负性。为了说明这一计算过程,我们仍然以—CH₂CH₂F 和—CHFCH₃ 为例计算其电负性:

—CH₂CH₂F 的电负性

$$X_{S(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F})} = [(X_{S(\text{H})}^2 X_{S(\text{C})} X_{S(\text{F})})^{1/4} X_{S(\text{H})}^2 X_{S(\text{C})}]^{1/4}$$

$$\begin{aligned}
&= [(2.592^2 \times 2.746 \times 4.000)^{1/4} \times 2.592^2 \times 2.746]^{1/4} \\
&= (2.931 \times 2.592^2 \times 2.746)^{1/4} \\
&= 2.712
\end{aligned}$$

—CHFCH₃ 的电负性

$$\begin{aligned}
X_{S(\text{CHFCH}_3)} &= [(X_{S(\text{H})}^3 X_{S(\text{C})})^{1/4} X_{S(\text{H})} X_{S(\text{C})} X_{S(\text{F})}]^{1/4} \\
&= [(2.592^3 \times 2.746)^{1/4} \times 2.592 \times 2.746 \times 4.000]^{1/4} \\
&= (2.630 \times 2.592 \times 2.746 \times 4.000)^{1/4} \\
&= 2.942
\end{aligned}$$

可见,经过改进的计算得到的基团电负性—CHFCH₃ > —CH₂CH₂F。

(2) 基团电负性的调和平均法

Bratsch^[33]提出用下式来计算基团电负性

$$X_{P(G)} = \frac{N_G}{\sum \frac{n_i}{X_{P(i)}^0}} \quad (2-35)$$

式中: N_G 为基团中原子数目; n_i 及 $X_{P(i)}^0$ 意义同式(2-19)。当基团带有电荷 q 时,式(2-35)的右边的分子 N_G 一项还要加上电荷 q 再进行计算。例如—OH、—COOH 和—OCHO 三个基团的电负性分别计算如下

$$X_{P(\text{OH})} = \frac{2}{\frac{1}{3.44} + \frac{1}{2.20}} = 2.68$$

$$X_{P(\text{COOH})} = \frac{4}{\frac{1}{2.55} + \frac{2}{3.44} + \frac{1}{2.20}} = 2.80$$

$$X_{P(\text{OCHO})} = \frac{4}{\frac{1}{2.55} + \frac{2}{3.44} + \frac{1}{2.20}} = 2.80$$

结果中,—COOH 和—OCHO 两个基团的电负性值相等。可见,式(2-35)同样存在不能区分基团同分异构体的问题。

Liu^[34]等对式(2-35)做出改进,采取分级处理,将简单基团当作准原子看待,按式(2-35)计算其电负性,然后逐步代入式(2-35),计算出比较复杂基团的电负性。下面仍以—COOH 和—OCHO 为例说明。在—COOH中,基原子 C 与一个 OH 基团和一个 O 原子相连;在—OCHO 中,基原子 O 与一个 CHO 基团相连。它们的电负性计算如下:

—COOH 的电负性

① 求出 OH 基团的电负性

$$X_{P(OH)} = 2.68$$

② 将 OH 当作一个准原子计算—COOH 电负性

$$\begin{aligned} X_{P(COOH)} &= \frac{3}{\frac{1}{X_{P(OH)}} + \frac{1}{X_{P(O)}} + \frac{1}{X_{P(C)}}} \\ &= \frac{3}{\frac{1}{2.68} + \frac{1}{3.44} + \frac{1}{2.55}} \\ &= 2.84 \end{aligned}$$

—OCHO 的电负性

① 求出 CHO 基团的电负性

$$\begin{aligned} X_{P(CHO)} &= \frac{3}{\frac{1}{2.55} + \frac{1}{2.20} + \frac{1}{3.44}} \\ &= 2.64 \end{aligned}$$

② 将 CHO 当作一个准原子计算—OCHO 电负性

$$\begin{aligned} X_{P(OCHO)} &= \frac{2}{\frac{1}{X_{P(CHO)}} + \frac{1}{X_{P(O)}}} \\ &= \frac{2}{\frac{1}{2.64} + \frac{1}{3.44}} \\ &= 2.99 \end{aligned}$$

计算结果表明—OCHO 的电负性比—COOH 的电负性大。可见,经过改进的计算方法能够比较好地区分基团同分异构体的电负性。

应该指出的是, Mullay^[35]也提出过基团电负性的调和平均的计算方法,因其基本上与 Bratsch 的计算方法是一致的,故在此不再详述。

最近 Smith^[36]又提出与文献[35]略有不同的基团计算方法,即对基团 $AB_1B_2 \cdots B_i \cdots B_n$ (A 为基原子, B_i 为与 A 键连的原子或次级基团), 电负性 $X_{P(G)}$ 为

$$X_{P(G)} = \frac{n+2}{2} \frac{1}{X_{P(A)}^0 + \sum \frac{1}{X_{P(B_i)}^0}} \quad (2-36)$$

式中, n 为 B 原子或基团数目。Smith 以式(2-36)计算了一些基团的电负性,并在有机物热化学上得到较好的应用。

基团电负性的其他理论计算方法有量子化学从头计算获得取代基参数法^[37]、键极性指数法^[38],以及化学键临界点模型^[39]等。这些方法具有理论意义,但都需要计算机进行比较复杂的运算。有机化学工作者,一般倾向于采用前述简单方法来计算基团电负性和解决实际问题。

2.3.3 基团电负性确定的实验方法

从大的方面讲,基团电负性可以由实验测定和计算两类方法来获得,2.3.1和2.3.2节所介绍的都属于计算方法。实验方法可以从热化学数据、电离能和电子亲合能、键伸缩振动频率等各种实验数据得到。实验方法的优点是有事实依据,比较可靠。但明显的不足就是必须测定每一个基团的有关物理参数,这实际上难以做到,给实际应用带来不便。因而本节不作过多讨论,仅介绍这方面的几个例子。

Datta^[40]通过 Pauling 的热化学方法估算基团电负性,即将 Pauling 的键能方程(2-37)应用到 HG 分子中计算基团 G 的电负性 $X_{P(G)}$

$$D_{H-G} = [D_{H-H} D_{G-G}]^{1/2} + k(\Delta X)^2 \quad (2-37)$$

式中:H 为氢原子,G 为基团; $D_{(H-G)}$ 、 $D_{(H-H)}$ 和 $D_{(G-G)}$ 分别为化学键 H—G、H—H 和 G—G 的离解能; $\Delta X = |X_{P(H)} - X_{P(G)}|$; k 是常数, Datta 对 28 个 HG 化合物进行优化得到 k 等于 25。将有关参数代入式(2-37)就可计算出基团 G 的电负性。

对于 CB_i 分子,发现由实测 C_{1s} 电子结合能 $E_{b(1s)}$ 与原子或基团 B_i 的电负性有良好的相关性^[41]

$$E_{b(1s)} = \frac{13.6}{n^2} [(Z - 1.35911)^2 + 0.107434 \sum_i (X_{B_i} - 2.55)] \quad (2-38)$$

式中: n 和 Z 分别为碳原子的主量子数和核电荷数; X_{B_i} 为第 i 个 B 原子或基团的电负性;2.55 为碳原子的电负性(Pauling 标度)。将实测的 $E_{b(1s)}$ 代入式(2-38),就可计算出基团 B_i 的电负性。

对于各种电负性标度,杨忠志等^[42]作了广泛的介绍,有兴趣的读者可以根据文献[42]里提供的参考文献作进一步的深入了解。

2.4 原子电荷的计算

在研究分子某一局部化学活性和物理性质(如原子的 NMR 谱、内层电子的结合能等)时,用分子电负性是无法解决问题的,必须知道分子中各原子或基团所带部分电荷的状况。有关原子电荷的计算已提出了多种方法,尤其最近十几年,随着对生物大分子进行动力学计算机模拟研究的发展,利用分子几何构型和原子电负性,直接计算分子中的原子电荷分布受到了人们的极大关注,现已研究并建立了一些方法和程序。一般而言,通常用于有机小分子中原子电荷的计算方法,大多不考虑分子的几何构型,这样计算就比较简便。各种计算方法涉及的原子范围不同,有的只考虑直接键连的原子之间电荷转移,有的考虑相连接的基团,还有的将整个分子中的所有原子都涉及到。除了用计算方法获得原子电荷外,也有从实验测定某些物理性能来估算原子电荷。下面讨论几种原子电荷的计算方法。

2.4.1 由直接键连的化学键计算

计算原子上所带的部分电荷最容易使人想到直接形成一个化学键的两个原子。化学键的极性可由“离子特性分数”(I)来表示,Bratsch^[25]曾经对几种离子特性分数的计算方法作过介绍。对于由 A、B 两原子形成的化学键 A—B,其离子特性分数的计算有 Pauling 提出的式(2-39)、Hannay 提出的式(2-40)和 Wilmshurst 提出的式(2-41)等方法

$$I = 1 - \exp[-1/4(X_{P(B)} - X_{P(A)})^2] \quad (2-39)$$

$$I = 1 - 0.16 |X_{P(B)} - X_{P(A)}| + 0.035(X_{P(B)} - X_{P(A)})^2 \quad (2-40)$$

$$I = \left| \frac{X_{P(B)} - X_{P(A)}}{X_{P(B)} + X_{P(A)}} \right| \quad (2-41a)$$

从 A—B 键的离子特性分数可以计算出其原子上所带的电荷。例如: $I = 0$, 则 A、B 都不带电荷; $I = 1$ 则表示电负性小的原子带一个单位的正电荷。实际上式(2-41a)不用绝对值符号,则可直接计算离子特性

$$\Delta N_A = \frac{X_{P(B)} - X_{P(A)}}{X_{P(B)} + X_{P(A)}} \quad (2-41b)$$

当 $X_{P(A)} > X_{P(B)}$ 时, ΔN_A 为负值, 表示 A 原子带负电荷。

Gasteiger^[43] 采用轨道电负性部分均衡 (PEOE) 方法来计算 A—B 两原子之间的电荷迁移

$$\Delta N = [X_A - (X_A + X_B)/2] / X_B^+ \quad (2-42a)$$

这里: X_A 、 X_B 是 A、B 原子的 Mulliken 电负性, 即电离势 IP 和电子亲合能 EA 的平均值, $X = (IP + EA)/2$; X_B^+ 是 B 原子带一个正电荷 (即 B^+ 离子) 的电负性。

在 A—B 化学键两边原子上带的 Lewis-Langmuir 电荷 (即形式电荷) 可由下式计算^[44]

$$\text{Lewis-Langmuir 电荷} = \frac{\text{A 原子的族数} - \text{A 原子未共享电子数}}{2} - \sum_B \frac{X_A}{X_A + X_B} \quad (2-42b)$$

Allen 以式 (2-42) 计算了一些小分子 (包括有机物) 的原子电荷, 并讨论了采用不同电负性标度计算的结果。

2.4.2 由均衡电负性计算

根据电负性均衡原理可知, 电负性在化合物诸元素之间的均衡, 势必导致每个中性原子带上部分电荷。因而由分子均衡电负性和键合前原子电负性之间的关系, 可以方便地计算出分子中各原子所带的部分电荷。Sanderson^[24] 把这些小于单位电量的电荷称为“电荷分数”, 计算公式如下

$$\Delta N_i = \frac{(X_{S(M)} - X_{S(i)})}{\Delta X_{S(i)}} \quad (2-43)$$

式中: ΔN_i 是化合物第 i 个原子享有的电荷分数; $X_{S(M)}$ 和 $X_{S(i)}$ 的意义同式 (2-15); $\Delta X_{S(i)}$ 是 i 原子获得一个正 (或负) 电荷时电负性变化值。在 Sanderson 电负性标度中, 有

$$\Delta X_{S(i)} = 1.57 \times \sqrt{X_{S(i)}} \quad (2-44)$$

式 (2-44) 是在承认电负性与电荷成线性关系前提下根据 NaF 电荷分数导出的。

例如 POF_3 , 其元素的电负性和 $\Delta X_{S(i)}$ 值分别为 P: 2.515, 2.490; O: 3.654, 3.001; F: 4.000, 3.140。该化合物的电负性 $X_{S(M)}$ 为 $(2.515 \times 3.654 \times 4.000^3)^{1/5} = 3.580$ 。形成化合物的过程中, P 的电负性从 2.515

变到 3.580,若它失去一个电子,则电负性变化值为 2.490。由式(2-43)可求得 P、O 和 F 的电荷分数如下

$$\Delta N_P = \frac{3.580 - 2.515}{2.490} = + 0.428$$

$$\Delta N_O = \frac{3.580 - 3.654}{3.001} = - 0.025$$

$$\Delta N_F = \frac{3.580 - 4.000}{3.140} = - 0.134$$

可见,一个中性分子的所有原子的电荷分数总和为零。Sanderson 规定,化合物中同种原子所带的电荷分数相同,在计算电荷分数时忽略局部结构环境。

前面已经提到,Bratsch^[25]根据原子电负性与原子所带部分电荷的关系得到

$$\Delta N_A = \frac{X_{P(M)} - X_{P(A)}^0}{X_{P(A)}^0} \quad (2-18b)$$

式中: $X_{P(M)}$ 由式(2-19)计算; $X_{P(A)}^0$ 为 A 原子键合前的电负性。

以 H_2S 为例,首先计算出 H_2S 分子的均衡电负性 $X_{P(H_2S)}$ (前面已经得出为 2.31),然后将 $X_{P(H_2S)}$ 、H 和 S 的电负性代入式(2-18b),分别得到

$$\Delta N_H = \frac{2.31 - 2.20}{2.20} = + 0.05$$

$$\Delta N_S = \frac{2.31 - 2.58}{2.58} = - 0.10$$

这里我们又一次见到一个中性分子的所有原子的电荷分数总和为零。很明显,用 Bratsch 方法和 Sanderson 方法计算得到的结果有一个共同点:分子中同一种原子所带的电荷分数相同。这一结果是有争议的,许多化学工作者认为同一原子处在分子的不同部位应带有不同的电荷分数,例如 CH_3COOH 分子中的 H 原子,羧基上的 H 比甲基上的 H 带有更多的正电荷,其化学性质也相差很远。但 Sanderson 认为 H 原子化学行为的这种差异与电荷分数无关,应归结于结构差别。用 Sanderson 方法得到的电荷分数来计算极性共价键的键能结果与实验值符合得较好^[24]。

当我们将基团看成准原子改进均衡电负性计算时,就可以将基团的电负性代入式(2-43)(Sanderson 标度)或式(2-18b)(Pauling 标度),从而计算出基团所带的电荷分数。基团电荷分数可以看作是基团内各原子所

带电荷分数的总和。

值得注意的是 Smith^[26,36] 曾经提出用加权平均法计算均衡后各原子的电负性,得到各原子不相等的均衡电负性。由 Smith 方法得到原子均衡电负性,再代入式(2-18a)可求得分子中各原子的电荷分数,结果一个分子中同一种原子因处的化学环境不同而带上不同的电荷分数。例如,Smith^[36] 求得 CH₃CH₂Br 分子中各 C、H 原子上所带的电荷为:

$$-0.111 + 0.068 \quad -0.072 + 0.045$$



对于含 n 个原子的分子,沈尔忠^[45] 以密度泛函理论表述的电负性及电负性均衡原理为基础,以组成原子电负性的调和平均为分子电负性参考取值,提出和设计了直接计算分子中原子电荷的新方案。其算法首先将分子中各组成原子的有效电负性 $X_{P(i)}$ 方程改写成

$$X_{P(M)} = X_{P(i)} = A_i + 2B_i \Delta N_i + k \sum_{j \neq i} (\Delta N_j / R_{ij}) \quad (2-45)$$

其中 ΔN_i 是所属原子 i 的部分电荷; R_{ij} 是原子 i 和 j 的核间距; Σ 一项是周围原子形成的外势场; k 是引进的协调因子; A_i 和 B_i 为 i 原子在分子环境下其电负性和硬度的价态标度。按 Sanderson 电负性均衡原理,有效电负性 $X_{P(i)}$ 就是分子电负性 $X_{P(M)}$ 。

提出式(2-45)的目的,是利用电负性和分子几何直接计算分子中的原子电荷分布。显然在方程(2-45)中,如能设法确定系数,即原子电负性和硬度的价态标度 A 和 B ,加上体系的电荷约束条件

$$\sum_i \Delta N_i = q(\text{体系总电荷}) \quad (2-46)$$

即可以得到以 $X_{P(M)}, \Delta N_1, \Delta N_2, \dots, \Delta N_n$ 为未知数的 $n-1$ 个方程,解之得到分子电负性和原子电荷分布。

沈尔忠等根据一系列已知(分子几何和原子电荷)小分子,按方程(2-45)的模式,采用最小二乘回归方法确定出 $A、B$,然后将 $A、B$ 转移到其他分子计算原子电荷。有关原子的 $A、B$ 值见表 2-2。

表 2-2 H、C、N 和 O 电负性的中性态标度及在分子中的 $A、B$ 值

	H	C—	N—	O—	C	N	O
X_p^0	2.20	2.55	3.04	3.44	2.55	3.04	3.44
A	2.33	2.56	3.43	3.56	2.49	2.91	3.20
B	2.28	1.76	2.49	2.96	1.63	1.94	2.39

注:表中 C—, N—, O—为单键; C =, N =, O = 为双键。

该方法能更简便广泛地应用于大分子中原子电荷分布的计算,结果与 *ab initio* STO-3G 的结果符合得相当好。

2.4.3 其他方法

除了上述原子电荷计算方法外,还有不少其他原子电荷的计算方法。这里不作全面和详细介绍,仅提供一些方法简介,有兴趣的读者可以从相关文献中进一步了解。

Jolly^[46,47]等根据轨道电负性均衡,提出了原子电荷计算方法。该方法要考虑各轨道的特征,其计算过程比较复杂,但所得结果与元素的电子结合能联系得较好。也有直接利用实验数据来估算原子电荷的。王广昌^[48]直接从化学键的键能与原子电荷相联系,计算双原子分子、多原子分子和含有重键的分子中的原子电荷,得到比较合理的结果。曹晨忠^[49]利用元素的电子结合能与原子电荷进行关联

$$E_{b(i)} = 13.6 \times \frac{(Z + S'_0 + k\Delta N_i)^2}{n^2} \quad (2-47)$$

式中: $E_{b(i)}$ 为 i 原子电子结合能的测定值; Z 为原子核电荷; S'_0 为特征屏蔽-钻穿常数; n 为主量子数; k 为系数。由测定的电子结合能 $E_{b(i)}$ 代入式(2-47)就可求得 i 原子所带的电荷 ΔN_i 。反过来,根据少数分子确定的 k 、 ΔN_i 等参数,就可以计算其他分子的电子结合能或化学位移值。

通过本章的讨论,可以看出尚有以下问题没有完全解决:(1) 电负性是体系化学势的负值,如何在这一理论上精确计算原子和基团的电负性?(2) 假如电负性均衡原理是合理的,如何建立一个公认、合理并且物理意义明确的方程来计算分子的均衡电负性?(3) 如何准确计算分子中各原子所带的部分电荷?

参 考 文 献

- [1] 孙家跃,石春山. 化学通报,1990,(11):1
- [2] 高孝恢,杨频. 化学通报,1984,(3):8
- [3] Pauling L. J. Am. Chem. Soc., 1932, 54: 3570
- [4] Pauling L. The Nature of the Chemical Bond. 3rd ed. New York: Ithaca, 1960
- [5] 李国胜,郑能武. 化学学报,1994,52: 448

- [6] Liu G H, Parr R G . J . Am . Chem . Soc . , 1995, 117 : 3179
- [7] 曹晨忠,李志良, Allen L C . 无机化学学报, 1998, 15(2):218
- [8] Allred L, Rochow E . J . Irog . Nucl . Chem . , 1958, 5 : 264
- [9] Lettle E J, Jones M M . J Chem . Edu . , 1960, 31 : 231
- [10] 温元凯 . 中国科技大学学报, 1974, 1 + 2 : 145
- [11] Sanderson R T . J . Chem . Edu . , 1952, 29 : 539
- [12] Sanderson R T . J . Chem . Edu . , 1988, 65 : 112
- [13] Smith D W . J . Chem . Edu . , 1990, 67 : 911
- [14] Mulliken R S . J . Chem . Phys . , 1934, 2 : 782
- [15] Allen L C . J . Am . Chem . Soc . , 1998, 111 : 9003
- [16] Nagle J K . J . Am . Chem . Soc . , 1990, 112 : 4741
- [17] Parr R G, Bartoloti L J . J . Am . Chem . Soc . , 1982, 104 : 3801
- [18] 胡振明 . 化学通报, 1993, 10 : 54
- [19] Mortier W J, Ghosh S K, Shankar S . J . Am . Chem . Soc . , 1986, 108 : 4315
- [20] Sanderson R T . Science, 1951, 114 : 670
- [21] Parr R G, Donnelly R A, Levy M, Palke W E . J . Chem . Phys . , 1978, 68 : 3801
- [22] Politzer P, Weintein H . J . Chem . Phys . , 1979, 71 : 4218
- [23] Parr R G and Bartoloti L J . J . Am . Chem . Soc . , 1982, 104 : 3801
- [24] Sanderson R T . J . Chem . Edu . , 1988, 65 : 227
- [25] Bratsch S G . J . Chem . Edu . , 1984, 61 : 588
- [26] Smith D W . J . Chem . Edu . , 1990, 67(7) : 559
- [27] Sproul G D . J . Chem . Edu . , 1993, 70(7) : 531
- [28] 韩长日 . 化学学报, 1990, 48(7) : 627
- [29] Qian Xie, Sun H M, Xie G R, Zhou J J . J . Chem . Inf . Comput . Sci . , 1995, 35 : 106
- [30] Inamoto N, Masuda S . Chem . Lett . , 1982, 1003
- [31] 李颖, 张星辰, 吴建军 . 高等学校化学学报, 1992, 13(7) : 950
- [32] Sastry M, Ganguly P . J . Phys . Chem . A, 1998, 102 : 697
- [33] Bratsch S G . J . Chem . Edu . , 1985, 62 : 101
- [34] Liu H, Wang Q W, Liu L X . J . Chem . Edu . , 1992, 69 : 783
- [35] Mullay J . J . Am . Chem . Soc . , 1984, 106 : 5842
- [36] Smith D W . J . Chem . Soc . Faraday Trans . , 1998, 94(2) : 201
- [37] Marriott S, Reynolds W F, Taft R W, Topsom R D . J . Org . Chem . , 1984, 49 : 954
- [38] Reed L H, Allen L C . J Phys . Chem . , 1992, 96 : 157
- [39] Boyd R J, Boyd S L . J . Am . Chem . Soc . , 1992, 114 : 1652
- [40] Datta D, Singh S N . J . Phys . Chem . , 1990, 94 : 2187
- [41] 曹晨忠 . 中国化学会第六届全国物理有机化学讨论会(论文摘要集) . 浙江:中国化学会, 1993 .302
- [42] 杨忠志, 沈尔忠 . 中国科学(B辑), 1995, 25(12) : 1233

- [43] Mortier W J, Genechten K V, Gasteiger J . J . Am . Chem . Soc . , 1985, 107 : 829
- [44] Allen L C . J . Am . Chem . Soc . , 1989, 111 : 9115
- [45] 沈尔忠,杨忠志 . 中国科学(B辑),1995 ,25 (2) :126
- [46] Jolly W L, Perry W B . J . Am . Chem . Soc . , 1973 , 95 : 5442
- [47] Jolly W L, Perry W B . Inorg . Chem . , 1974 , 13 : 2686
- [48] 王广昌 . 化学通报,1994 ,1:46
- [49] 曹晨忠 . 科学通报,1993 ,38 (23) :2147

3 . 取代基电子效应

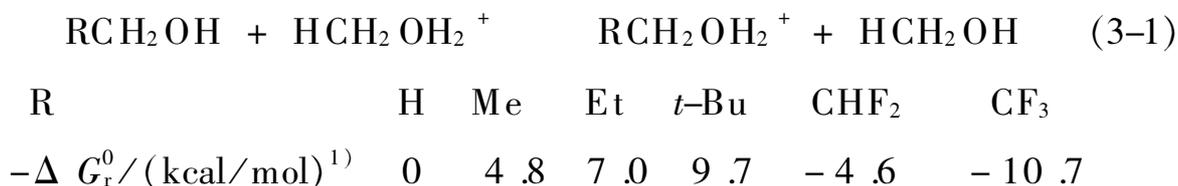
在绪论中我们对取代基效应作了初步的描述,其中就提到电子效应。实际上电子效应在有机化学中广泛存在,它在取代基效应中占有非常重要的位置,对其定量表示一直是有机化学工作者期望解决的诱人难题。由于电子效应对理解有机化学(及有机化合物性能)具有独到的直观性且在实际应用过程中具有方便性,因而受到有机化学工作者的普遍欢迎。本章介绍电子效应的含义、定量方法及应用。

3 .1 电子效应分类

3 .1 .1 电子效应概述

什么是电子效应呢?我们先看一个例子。

醇在气相条件下进行质子交换:



可以看出,式(3-1)的反应自由能 $-\Delta G_r^0$ 随着基团 R 的改变而变化。这个反应中质子仅仅与醇的羟基部位发生结合,除基团 R 改变以外,醇分子的其他部分并未发生变化。另外,结合到醇羟基上的质子本身体积非常小,基团 R 的体积大小对反应的影响基本上可以忽略。因而醇在气相接受质子的能力主要取决于氧原子上所带负电荷的多少以及接受质子后正电荷的分散程度,即反应自由能 $-\Delta G_r^0$ 的变化可以认为是取代基 R 的电子效应作用的结果。

由于电子效应会影响到分子中原子电荷的分布,因而会对化学反应的化学平衡、反应速度以及化合物的物理化学性质和生物活性等许多方

1) 1cal = 4.1868J, 本书以下同。

面产生影响。

广义地说,电子效应可表示为

$$\begin{aligned} XGY + HGY' & \quad XGY' + HGY & (3-2) \\ \delta_X \Delta E^0 = \Delta E_{el}^0 & = (E_{XGY'}^0 - E_{XGY}^0) - (E_{HGY'}^0 - E_{HGY}^0) \\ & = (E_{XGY'}^0 - E_{HGY'}^0) - (E_{XGY}^0 - E_{HGY}^0) \end{aligned}$$

式中:G 为固定的分子骨架结构[如式(3-1)中醇分子的 CH_2];X 代表取代基(通常以氢原子 H 作为参考点);Y、Y' 是两个不同的反应(或生物活性)中心或物理性能(如光谱性质)“探测点”; E^0 是所讨论的分子或离子在基态下的电子能量^[1]。

从以上例子可以看出,取代基的电子效应就是:对于类似式(3-2)的一系列反应,在 G、Y 和 Y' 不变的条件下,用不同的基团 X 取代氢原子 H 以后所引起的能量变化。其具体表现在物理性质、化学(或生物)活性的不同。例如,式(3-1)中, $Y = \text{OH}$, $Y' = \text{OH}_2^+$, $G = \text{CH}_2$, $X = \text{R}$, 其能量差异 ΔE_{el}^0 表现为反应自由能 $-\Delta G_r^0$ 不同。又如,当我们测定分子的紫外吸收光谱时,Y 表示发色团的基态,Y' 则为相应的激发态。这种情况下体系的能量差异 ΔE_{el}^0 就表现为基态和激发态之间的跃迁能,即分子的紫外吸收光的能量($\Delta h\nu$)。

值得我们注意的是:取代基电子效应只有在气态下才能得到良好的体现,在溶液中常常会因溶剂效应和平衡离子相互作用而受到影响。在溶液中测定的电子效应常常包含溶剂分子的作用,很难真实地表达取代基的电子效应。

3.1.2 电子效应的基本类型

电子效应一般分为四种基本类型^[1]:电负性效应(通常也称诱导效应)、场效应、共轭效应和极化效应。表 3-1 列出了这些电子效应的基本性质。

表 3-1 电子效应的基本性质

电子效应	符号 ¹⁾	取代基参数 ¹⁾	电荷转移	作用范围	起 因
电负性效应	X	σ_X	有	短程	键连原子间电负性差
场效应	F	σ_F	无	长程	电荷间相互作用
共轭效应	R	σ_R	有	长程(扩展到整个 π 体系)	π 电子离域
极化效应	P	σ_α	无	短程	基团在电场作用下的极化

1) Taft^[1]使用的符号。

电子效应的定量有两种方法:一是由实验直接测定;二是采用计算的方法。实验测定的方法有如 Hammett 的取代基常数^[2]以及曹晨忠^[3]的屏蔽-钻穿常数法。从实验测定取代基电子效应的优点是数据可靠,反映实际情况。但其局限性在于取代基是多种多样的,不可能一一测定,并且实验测定方法通常不能区分不同的电子效应所做的贡献。理论上可以用量子化学从头计算的方法获得电子效应,实际上由于有机化学中的取代基涉及的原子数目比较多,对于这些比较复杂的基团进行量子化学计算非常困难。到目前为止,还没有一个既有严格的理论根据又得到公认的简单的计算方法。尽管如此,化学工作者还是做了很多努力,提出不少经验或半经验的计算方法,并在实践中得到应用。

3 2 场效应与电负性效应

场效应与电负性效应紧密相联,常常在分子中同时出现,而且多数情况下两者的作用方向一致,很难把它们明确区分开来。但它们的作用原理和作用方式是不相同的,有必要对它们分别进行讨论。

3 2 .1 场效应 σ_F

当参考原子(H)被任意取代基 X 置换,通常就会引起局部偶极与基团 Y 和 Y' 的相互作用的改变。这起源于以下事实:大多数原子之间的化学键并不是完全的共价键,而具有部分离子特性,这种离子特性迫使与 H 或 X 原子相连接的键(或者基团 X 中间的键)电子呈不对称分布。X 通过空间与 Y 和 Y' 的相互作用有几种可能方式。所有的这些方式都称为静电效应,它通过空间直接传递,其作用结果是升高或者降低能量差($E_{XGY}^0 - E_{HGY}^0$ 和 $E_{XGY'}^0 - E_{HGY'}^0$),具体情况视原子所带的电荷和偶极的定向而确定。

如果知道了分子中详细的电荷分布,就可以根据简单的静电作用力来计算场效应。对于一个具有偶极的取代基和一个电荷探测点(probe),在点电荷近似情况下,可用方程(3-3)计算其作用能

$$\Delta E = \frac{q_1 \mu \cos \theta}{Dr^2} \quad (3-3)$$

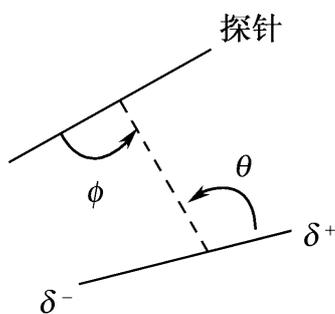


图 3-1 取代基偶极与
电荷探测点的相互作用
示意图

式中： q_1 是探测点上的电荷； μ 是取代基的局部偶极； θ 是偶极对探测点的夹角(如图 3-1 所示)； D 是有效介电常数； r 是偶极中心到探测点的距离。当测量涉及取代基的偶极对探测点的一根化学键的极化时，则采用式(3-4)计算其极化能比较合适

$$\Delta E_{\text{bond}} = \frac{\mu(2\cos\theta\cos\phi - \sin\theta\sin\phi)}{Dr^3} \quad (3-4)$$

假如取代基带有电荷 q_2 (即把取代基当作一个点来看待)，那么相应的方程就变为

$$\Delta E = \frac{q_1 q_2}{Dr} \quad (3-5)$$

$$\Delta E_{\text{bond}} = \frac{2q_2 \cos\phi}{Dr^2} \quad (3-6)$$

其中，式(3-6)是取代基位于极化键轴(即图 3-1 的虚线)上的简化形式。

让我们看看式(3-5)的某些典型情况。假如 $D = 1$ ， $q_1 = \pm 1$ ， $q_2 = \pm 1$ (电子电荷单位)， $r = 4 \times 10^{-8}$ cm，那么当 $q_1/q_2 = 1$ 时， $\Delta E = 318.4$ kJ/mol(电荷排斥作用，去稳定)，或者当 $q_1/q_2 = -1$ 时， $\Delta E = -318.4$ kJ/mol(电荷吸引作用，稳定)。

如果探测点的偶极为 μ_1 ，取代基的局部偶极为 μ_2 ，则相应的作用能可由下式计算^[4]

$$\Delta E = \frac{\mu_1 \cos\phi \times \mu_2 \cos\theta}{Dr^3} \quad (3-7)$$

方程(3-3)~ (3-6)是建立在点电荷和偶极假定的基础上的。在具有复杂电荷分布的有机分子中，这些方程不能被定量地应用，除非电荷分布是已知的。用这些方程进行计算的另一个困难是有效介电常数的不确定性。甚至在真空中 $D = 1$ 的情况下，通常包括穿过分子的电力线，其介电常数可能要比 1 大得多。在具有相对大的介电常数的溶剂中，电力线也可能部分地穿过溶剂，由此显著地增加有效介电常数。在分子中取代基不能与 π 电子体系共轭的情况下，距离探测点(或反应中心)较远的偶极取代基所产生的场效应，就成为分子中取代基电子效应的最重要部分。

简单分子(包括一些简单有机分子)的电荷分布可以用量子化学方法计算^[5]。复杂的有机分子中各原子所带电荷的详细情况通常是不清楚的,虽然我们在第2章介绍了原子电荷计算的几种方法,但由这些方法计算得到复杂有机分子的电荷分布,其合理性还没有被广泛的实验结果所验证。因而场效应的定量计算目前还比较困难,一般采用实验测定的方法获得场效应的相对大小。

3.2.2 电负性效应 σ_X

电负性效应起源于取代基与其相连的碳原子(或者为其他原子)之间的电负性差异。这种电子效应长期以来被认为是通过分子链上原子之间的 σ 键传递,但逐步衰减(如图3-2所示),衰减速度为 ϵ^n 。这里 ϵ 是每经过一个原子的传递因子, n 是距探测点的原子数目^[5]。以前将这一电子效应称为 σ 诱导效应,而 Taft^[1]则称之为电负性效应,并以符号 X 来表示。

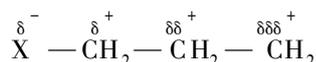


图 3-2 诱导效应沿碳链逐步衰减

电负性效应的计算有以下几种方法:

(1) Taft^[1]和 Topsom^[5]的量子化学从头计算方法

该法有理论依据,物理意义明确,但对复杂取代基的计算非常困难。Sandorfy^[5b]曾经用饱和化合物的波函数来讨论电负性效应。他提出一个“C近似”理论,引进了一定程度的离域来获得通过链传递的诱导效应。

我们以丙烷为例,仅考虑C—C键和包含的 sp^3 杂化轨道,即不仅忽略氢原子,而且忽略形成C—H键的 sp^3 碳轨道,令所有库仑项相等,而且像在休克尔 π 电子理论中那样,忽略全部不相邻碳原子间的共振积分和重叠积分。同一碳原子的两个杂化轨道是正交的,但我们假定它们之间有相互作用,引进它们的共振积分 β' ,并用 $\beta = k\beta'$ 定义参数 k 。这里 β 是相邻碳原子的两个重叠的 sp^3 杂化轨道间的共振积分。引用休克尔理论中用过的约写 $x = (\alpha - E)/\beta$,正丙烷的久期行列式为

$$\begin{vmatrix} x & 1 & 0 & 0 \\ 1 & x & k & 0 \\ 0 & k & x & 1 \\ 0 & 0 & 1 & x \end{vmatrix} = 0$$

有趣的是我们注意到:若 $\beta = \beta'$, 这个久期行列式与丁二烯 π 轨道的久期行列式相同;若 $k = 0$, 我们得到前述的两个独立的 C—C 键。

为了研究诱导效应,我们将一杂原子 X 代替到末端的甲基上,假定 X 比碳原子具有较大的电负性($\beta_{X-C} = k\beta_{C-C}, \alpha_X = \alpha_C + k\beta$)。我们研究 $h = 2$ 和 $k = 0.25$ 的情况,系数的计算与 π 电子体系完全是类似的。假如我们定义轨道的原子电荷 $q_\mu = 2 \sum_{r \text{ 占据}} c_{r\mu}^2$, 这是与休克尔理论的 π 电子电荷类似的,并假定一个原子净电子密度为 $\sum_\mu q_\mu$, 这是对从原子 μ 发出的轨道求和,则我们得到下面的值

$$\begin{array}{cccc} X & - & C & - & C & - & C \\ \sum_\mu q_\mu & 1.713 & 1.319 & 1.972 & 0.998 & & \end{array}$$

于是由于 X 和碳链的相互作用引起的电荷密度变化如下

$$\begin{array}{cccc} -0.713 & +0.681 & +0.028 & +0.002 \\ X & - & C & - & C & - & C \\ & & \text{原子净电荷} & & & & \end{array}$$

计算的重要特点是,虽然轨道电荷顺着链摆动,像在 π 电子体系中一样,但原子电荷不是这样,被 X 获得的过剩电荷几乎全部来自第一个碳原子。

因而我们可以得出结论,从一氟乙酸和乙酸移去一个质子所需要的能量差,主要是由于 C—F 键偶极的静电效应(场效应),而在较小程度上是由于顺链传递 σ 电子的极化(电负性效应)。在许多情况下,不需要区分这两个效应,对这两个效应合起来以记号 I 表示, $-I$ 表示吸引电子, $+I$ 表示排斥电子。应指出的是,对 π 电子的诱导效应完全不同于对 σ 电子的诱导效应,前者沿共轭链产生相互交替的电子密度变化,后者逐步衰减。因此,区别两个体系中的诱导效应是重要的。分别使用记号 I_σ 和 I_π 表示 σ 和 π 电子的诱导效应。表 3-2 是一些常见基团的 I 效应的定性分类。

表 3-2 某些基团的诱导效应 I

- I_σ 基团			+ I_σ 基团	
-NR ₃	-F	-OR	-CH ₃	-O ⁻
-NO ₂	-Cl	-SR	-CH ₂ R	-S ⁻
-C=N	-Br	-C=CR ₂	-CHR ₂	-COO ⁻
-C=CR	-C=O		-CR ₃	

(2) 蒋明谦^[6]的经验计算——诱导效应指数(I)

对于由 A、B 两个原子组成的化学键 A—B,其键的极性大小用电负性分数 δ 表示

$$\delta_{AB} = \frac{X_A - X_B}{X_A + X_B} \quad (3-8)$$

$$\delta_{BA} = \frac{X_B - X_A}{X_A + X_B} \quad (3-9)$$

对于多原子分子 ABCDE,如果其连接方式如图 3-3,则作用在 A 原子上的诱导效应 I 为

$$I = \frac{\delta_{BA}}{r_{BA}} + \frac{1}{\alpha} \sum \frac{\delta_{CB}}{r_{CB}} + \frac{1}{\alpha^2} \sum \frac{\delta_{DC}}{r_{DC}} + \frac{1}{\alpha^3} \sum \frac{\delta_{ED}}{r_{ED}} + \dots \quad (3-10)$$

其中: r 为化学键的键长; α 为诱导效应衰减指数(取 2.7)。诱导效应指数 I 表达了取代基中各原子对探测点 A 的电负性效应的总和,用诱导效应指数可以解释不少化学现象。表 3-3 列出了一些基团的诱导效应指数。表中的诱导效应是以 H 原子为基准的(即取 H 原子当作 A 原子),其中负值表示供电子诱导效应,正值表示吸电子诱导效应。

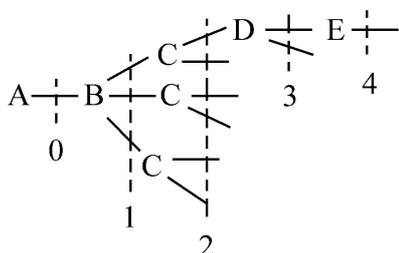


图 3-3 多原子分子 ABCDE 的连接方式示意图

表 3-3 一些基团的诱导效应指数

基团	$I/10^{-2}$	基团	$I/10^{-2}$	基团	$I/10^{-2}$	基团	$I/10^{-2}$
Me	-9.03	<i>i</i> -Pr	-15.72	S ⁻	-32.37	Br	9.92
Et	-12.37	<i>i</i> -Bu	-14.85	Se ⁻	-30.60	I	4.09
Pr	-13.61	<i>s</i> -Bu	-16.96	Te ⁻	-29.60	OMe	18.38
Bu	-14.07	<i>t</i> -Bu	-19.06	F	33.14	SMe	3.14
Am	-14.24	O ⁻	-33.80	Cl	13.68	O	52.08

(3) Cherkasov^[7]的“诱导效应加和模型”

1998年 Cherkasov 提出一种诱导效应的加和模型,他认为作用到探测点的诱导效应是与之相连的基团上各个原子贡献的总和

$$\sigma^* = \sum_{i=1}^n \frac{\sigma_{A_i}}{r_i^2} \quad (3-11)$$

式中: σ_A 是各个原子的经验值,依赖于取代原子的化学特性和价态以及反应中心的特性; r_i 是取代原子到反应中心的直接距离。原子的经验值 σ_A 与下面两个参数有关系:(1) 第 i 个原子的电负性对反应中心的电负性差值 ΔX_{i-RC} ; (2) 第 i 个原子的共价半径的平方 R_i^2 。其关系如下

$$\sigma_A = 7.84 \Delta X_{i-RC} R_i^2 \quad (3-12)$$

上式是电负性诱导效应的新定义,它阐明了经验参数 σ_A 的物理意义,并允许取代基的诱导常数可以从原子的基本特性来确定

$$\sigma^* = \sum_{i=1}^n \frac{\sigma_{A_i}}{r_i^2} = 7.84 \sum_{i=1}^n \frac{\Delta X_{i-RC} R_i^2}{r_i^2} \quad (3-13)$$

需要说明的是,式(3-12)使用的电负性与 Pauling 电负性不同(例如, H:2.10, C:2.10, O:3.05, N:2.56, S:2.67, F:3.93, Cl:3.09, Br:2.97, I:2.80 等)。同时 Cherkasov^[7]指出,当探测点是一个基团而不是原子时,其基团的电负性难以确定。

就目前的研究情况而言,对于电负性效应(诱导效应)沿着 σ 键逐步衰减都有一致的看法,但对传递指数($1/\alpha$)的取值却存在争议:

Jolly^[8]研究表明, $(1/\alpha) \approx 0.062$, 他们认为把 $1/\alpha$ 取 $1/3$ 可能包括了“通过空间”的场效应和“通过化学键”的诱导效应;

Taft^[1]指出“现行的实验和理论证据表明,电负性效应只有在与取代基键连的原子之间起重要作用,通常超过两个原子则可以忽略”;

曹晨忠^[9]指出,诱导效应指数 I 实际上可能包括了烷基的“诱导效应”和“极化效应”两部分,简单烷基的极化效应比纯诱导效应大;

最近,Giorgio^[10]等通过研究长链饱和 C—C 键上 H 和 C 原子的 NMR 变化之后指出, $(1/\alpha)$ 的取值在 $1/(1.64 \sim 2.50)$ 之间。

可见,电负性效应(诱导效应)传递指数的大小还有待进一步深入研究。

3.3 共轭效应及其定量计算

3.3.1 共轭效应^[1]

共轭效应也叫 π 电子转移效应。一个取代基 X 与分子骨架 G 有部分(或全部) π 键作用时,它既可以接受 π 电子也可以供给 π 电子。依据 G、Y、Y' 的性质,共轭效应的结果可能对式(3-2)的 ΔE_{el}^0 产生显著的贡献。当然,取代基的最大共轭效应(R)包括以下形式的组合:强的 π 电子给予基团与强的 π 电子吸引的反应(或探测)中心 Y 或 Y' (但不能同时是 Y 和 Y') 之间的作用;反之亦然。在通用方程(3-2)中,由供给或吸收 π 电荷的取代基 X 与 GY(或 GY') 相互作用所产生的任何对 ΔE_{el}^0 的贡献都称为共轭效应。相比之下,参考取代基 H 的共轭效应为 0。

例如,取代苯中,具有适当对称性的取代基轨道与苯环上的 π 轨道相互作用能够导致电荷从苯环转移到取代基或者从取代基转移到苯环。前者表明取代基起吸电子共轭效应;后者意味着取代基起供电子共轭效应。以取代苯酚为例,实验和计算结果都一致表明发生了图 3-4 形式的电荷转移。电荷向 Y 转移是 π 体系中电子分布发生改变产生的。次要的效应也可能来源于场效应,比如,由原始的共轭相互作用产生的定域在分子骨架上的 π 电荷可通过空间传递场效应。形式上,由具有适当对称性的轨道的饱和取代基,如 CH_3 和 CF_3 ,通过供电子或吸电子的方式与 π 体系相互作用并能产生 ΔE_{el}^0 变化,这些效应被称为取代基的超共轭效应。

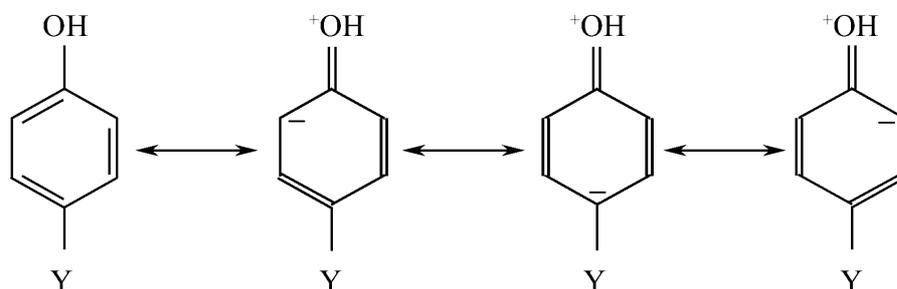


图 3-4 取代苯酚的电荷转移

共轭效应能够被第二个基团的场效应改变。例如图 3-5 的分子 A, 其甲氧基与 π 体系的相互作用可以通过—CN 基(如图 3-5 的分子 B)之

类的基团而增强。—CN 基使相邻碳原子带上正电荷而产生场效应, 这种作用可以稳定分子 B-1 形式的贡献。然而, 这类场-诱导共轭效应 ($F_{\pi\pi}$) 与原始的共轭效应相比通常是不显著的。

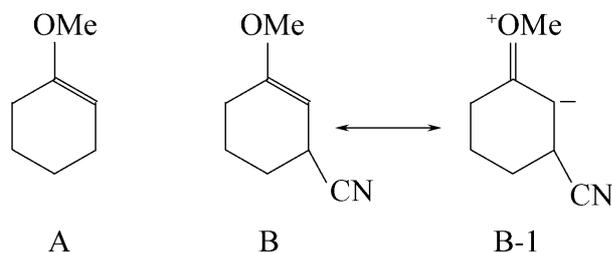


图 3-5 氰基的场效应对共轭效应的影响

甲基或卤素与 π 体系相连时, 也有可能由于这类基团的轨道电子排斥 π 轨道电子而没有任何实际的电荷转移。这种轨道排斥效应 (O_{π}) 也已提出, 并从理论计算获得某些证据。虽然如此, 大多数实验结果的解释用 π 电荷转移似乎足够, 不需祈求 O_{π} 效应。

3.3.2 共轭效应的定量

(1) 量子化学方法

共轭效应 (R) 被认为来源于量子力学稳定性, 这种稳定性是通过 π 电子离域得到。苯环对位取代基的共轭效应或 π 电子离域效应可以由量子化学从头计算 (ab initio) 分子轨道理论估算, 即用下式计算得到^[1]

$$R^p = \frac{K\delta\Delta E_{(p)}^0 - \delta\Delta E_{(m)}^0}{K - \alpha} \quad (3-14)$$

其中: K 为比例常数, 接近 1; α 对一个反应系列是常数, 在 0.1~0.6 之间, 取决于对位共轭效应的相对大小; $\delta\Delta E_{(p)}^0$ 和 $\delta\Delta E_{(m)}^0$ 分别是对位和间位取代化合物基态的能量差。

用式(3-14)对图 3-6 所列的 A、B、C 分子的酸性计算结果列于表 3-4。

非苯环的链状共轭烯烃的共轭效应可以由休克尔方法计算。量子化学方法计算共轭效应有理论基础, 但是计算比较复杂的有机基团并不容易, 因而提出经验方法来计算共轭效应也就很有实际意义。

(2) 蒋明谦^[11]的经验方法——共轭效应指数 (C)

① 正常的 π 共轭效应 C_{π} : 指两个双键(或三键)以单键相联时发生的电子离域作用。假定体系 A—B—X—Y 中, —X—Y 基团为吸电子

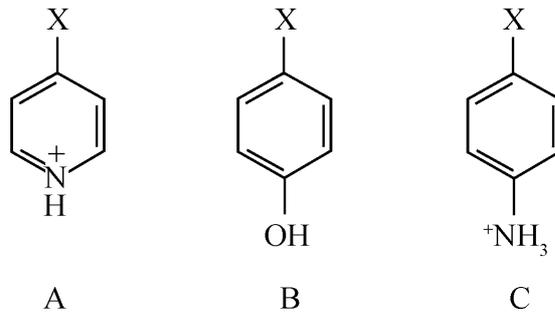


图 3-6 用于量子化学方法计算共轭效应的几类模型分子

表 3-4 由 STO-3G 方法计算图 3-6 中 A、B、C 分子酸性的共轭效应^[1]

	$R(\text{pyrH}^+)$	$R(\text{ArOH})$	$R(\text{ArNH}_3^+)$
NH ₂	19.1	8.1	8.1
OCH ₃	14.4	7.8	6.2
F	8.5	6.4	4.2
CH ₃	3.5	1.0	2.0
H	0.0	0.0	0.0
CF ₃	-0.6	-3.5	-1.1
CN	+0.4	-7.6	-1.8
CHO	+0.8	-8.8	-0.7
NO ₂	-0.4	-12.3	-3.5

的, A—B—为基准双键, 则—X—Y 基团的吸电子共轭效应可以用下式表示

$$+ C_{\pi} = k \left[\frac{X_B r_B^2}{X_A r_A^2} \right]^p \left[\frac{X_X r_X^2}{X_B r_B^2} \right]^q \left[\frac{X_Y r_Y^2}{X_X r_X^2} \right]^p \quad (3-15)$$

其中, k 、 p 、 q 为常数。蒋明谦为了使共轭效应指数 $+ C_{\pi}$ 与他的诱导效应指数 I 的数值大体上可以相比, 并使丁二烯分子中的共轭效应指数与其同系因子 $(1/2)^{2/n}$ ($n = 2$) 相等, 将 k 值设定为 $1/2$ 。考虑到“交替极性”的现象, p 和 q 的值应有 $p > q$ 的关系。为了计算方便, 采用 $p = 1$ 和 $q = 1/2$, 以分别表示双键与单键的影响。即

$$+ C_{\pi} = \frac{1}{2} \left[\frac{X_B r_B^2}{X_A r_A^2} \right] \left[\frac{X_X r_X^2}{X_B r_B^2} \right]^{\frac{1}{2}} \left[\frac{X_Y r_Y^2}{X_X r_X^2} \right] \quad (3-15a)$$

其中: X 为元素电负性; r 为 p 轨道半径, 在实际计算中可以用原子共价半径来代替。

如果共轭效应的方向是从 Y 到 A , 则共轭效应为 $-C_\pi$, 式(3-15)中的 k 、 p 、 q 均为负数。当共轭体系中某一个或几个原子带有电荷, 则它们的电负性和原子半径需要用校正过电荷的数值。此外还需要加上一项电荷校正值。例如当首端 A 原子带 $+N_A$ 或末端 Y 原子带 $+N_Y$ 电荷, 则加上电荷校正的共轭效应指数为

$$C_\pi = C_\pi - \frac{k}{2} \left[\frac{X_B r_B^2}{X_A r_A^2} \right] (+N_A) \quad (3-15b)$$

$$C'_\pi = C_\pi + \frac{k}{2} \left[\frac{X_Y r_Y^2}{X_X r_X^2} \right] (+N_Y) \quad (3-15c)$$

至于中间原子上的电荷效应, 其前后两键上的作用恰好相反, 一是推动共轭效应, 另一则是阻碍它, 故其校正量是两者之差。例如第三个原子 X 上电荷 $+N_X$ 的校正量应是

$$C''_\pi = C_\pi + \frac{k}{2} \left[+ \left[\frac{X_X r_X^2}{X_B r_B^2} \right]^{\frac{1}{2}} - \left[\frac{X_Y r_Y^2}{X_X r_X^2} \right] \right] (+N_X) \quad (3-15d)$$

长链共轭体系 $A-B-C-D \cdots X-Y$ 中基团 $-C-D \cdots X-Y$ 的共轭效应, 较同型的短链基团要大一些。依照简单基团共轭效应指数的方案, 这类基团的指数应以下式来表示

$$+C_\pi = k \left[\frac{X_B r_B^2}{X_A r_A^2} \right]^p \left[\frac{X_C r_C^2}{X_B r_B^2} \right]^q \cdots \left[\frac{X_Y r_Y^2}{X_X r_X^2} \right]^p \quad (3-16)$$

② 多电子共轭效应 C_p : 在简单的多电子共轭体系 $A-B-Z$ 中, Z 为带有 p 电子的原子或基团(如 OH , NH_2 , SH , 卤素等)。 Z 的 p 电子与基准 $A-B$ 双键发生 $p-\pi$ 共轭而表现出供电子效应

$$-C_p = -\frac{1}{2} \left[\frac{X_B r_B^2}{X_A r_A^2} \right]^{-1} \left[\frac{X_Z r_Z^2}{X_B r_B^2} \right]^{-1} \quad (3-17)$$

当 Z 原子上带有电荷($\pm N_Z$)时, 与正常的共轭体系一样, 需用电荷校正的 X 和 r 值, 并需要加上相应的电荷校正项, 即

$$-C_p = -C_p + \frac{k}{2} \left[\frac{X_Z r_Z^2}{X_B r_B^2} \right]^{-1} (\pm N_Z) \quad (3-17a)$$

③ 超共轭效应 C_σ : 在 $A-B-CH_3$ 中, $C-H$ 键会与 $A-B$ 双键发生 $\sigma-\pi$ 共轭。这种情况可以根据多电子共轭体系来处理, 将 $C-H$ 键(或

CH₃)当作一个假原子来看待。假原子的电负性可以采用其中各原子电负性的平均值(2.2)^[11](由第2章讨论的电负性均衡原理来计算更合理),C—H的半径可以采用碳原子半径(双键)和一个氢原子直径之和(约1.27×10⁻⁸ cm)。即

$$-G = -\frac{1}{2} \left[\frac{X_B r_B^2}{X_A r_A^2} \right]^{-1} \left[\frac{X_{Me} r_{Me}^2}{X_B r_B^2} \right]^{-1} \quad (3-18)$$

由于甲基中的一个C—H键与A—B的π键共轭时,只有一个C—H键与A—B的π键同在一个平面内,其他两个在平面外。蒋明谦认为一个C—H键的作用,至多只相当于半个p轨道,也就是说甲基对于乙烯基的超共轭效应指数,只为式(3-18)计算的一半,即(-1/2)G = -0.0791。

对于—CH₂R、—CHR₂和—CR₃的超共轭指数则分别为甲基的2/3、1/3和0倍。超共轭效应比正常共轭效应和多电子共轭效应小得多。

蒋明谦^[11]还提出了同共轭效应、三叉共轭基团的共轭效应和环状基团的共轭效应,这里不一一讨论。表3-5列出某些基团的共轭效应指数计算值。

表3-5 某些基团的共轭效应指数 C^[11]

基 团	C 值	基 团	C 值
—CHO	+0.599	—SH	-0.208
—COCH ₃	+0.518	F	-0.342
—NO ₂	+0.306	Cl	-0.191
—CN	+0.452	Br	-0.154
—COOH	+0.345	I	-0.127
—H	0	—NH—COCH ₃	-0.202
—CH ₃	-0.079	—O—CH—O	-0.201
—NH ₂	-0.405	—CH—CHCl	-0.240
—OH	-0.368	—CH—CH—CH—CH ₂	+0.630
—O ⁻	-0.574	—CH—CH—CH—O	+0.755

(3) Saller 的共振效应经验算法 (Saller H. Dissertation. TU München, 1985)

在极性键的异裂过程中会产生正或负电荷,这些电荷的稳定性可以

从与获得电荷的原子处于共轭状态的那些原子的 π 电子或孤电子对的电负性计算得到。使正或负电荷稳定的原子可分为以下几类：

给电子原子(含有自由电子对)

接受电子的原子(能够接受电子对)

处于重键上的烷基(超共轭效应)

与给电子原子相连的烷基(超共轭效应)

因为断裂的键产生电荷,共振稳定就是键的性质。由于以极性方式断裂一根化学键存在两个方向,每根键需要被研究两次



一根化学键由构成该键的两个原子 A、B 的指数来表征。约定第一个原子获得正电荷。稳定负电荷的共振效应用 R^- 值表示,稳定正电荷的共振效应用 R^+ 值表示。进一步,两者结合成为另一个值 $R^{+/-}$,以此表示位于两个原子中心的电荷的共振稳定性,详细解释见图 3-7(分别对应于 A、B 和 C)。

稳定负电荷的共振效应 R^- ,它的大小可以从参与负电荷中心共振的所有那些原子的性质获得

$$R^-(A-B) = \sum_i f^n X_{\pi,i} \quad (3-19)$$

该式的求和遍及所有共振结构的所有原子 i ;参数 f 是衰减因子,如果插入的化学键属于芳香性的, f 值设置为 1.0,否则 $f = 0.67$;变量 n 是负电荷中心到原子 i 之间的化学键的数目,其中 i 原子是在共振结构中能够接收负电荷的原子; $X_{\pi,i}$ 是 i 原子 π 轨道的电负性(Mulliken 电负性值)。

稳定正电荷的共振效应 R^+ 值可由下式求得

$$R^+(A-B) = \frac{c}{\sum_i f^n X_{\pi,i}} \quad (3-20)$$

式中: f 、 n 和 $X_{\pi,i}$ 的意义同(3-19);常数 c 定为 26.63 eV,这是建立在 C—C 双键对处于邻位 CH_2 —基团上的正电荷或负电荷具有相同稳定程度的假定上。换句话说,正离子和负离子在烯丙基中的共振被假定具有相同的稳定效应。

两者结合的共振效应 $R^{+/-}$,其值可以将化学键反转计算出 R^- 和

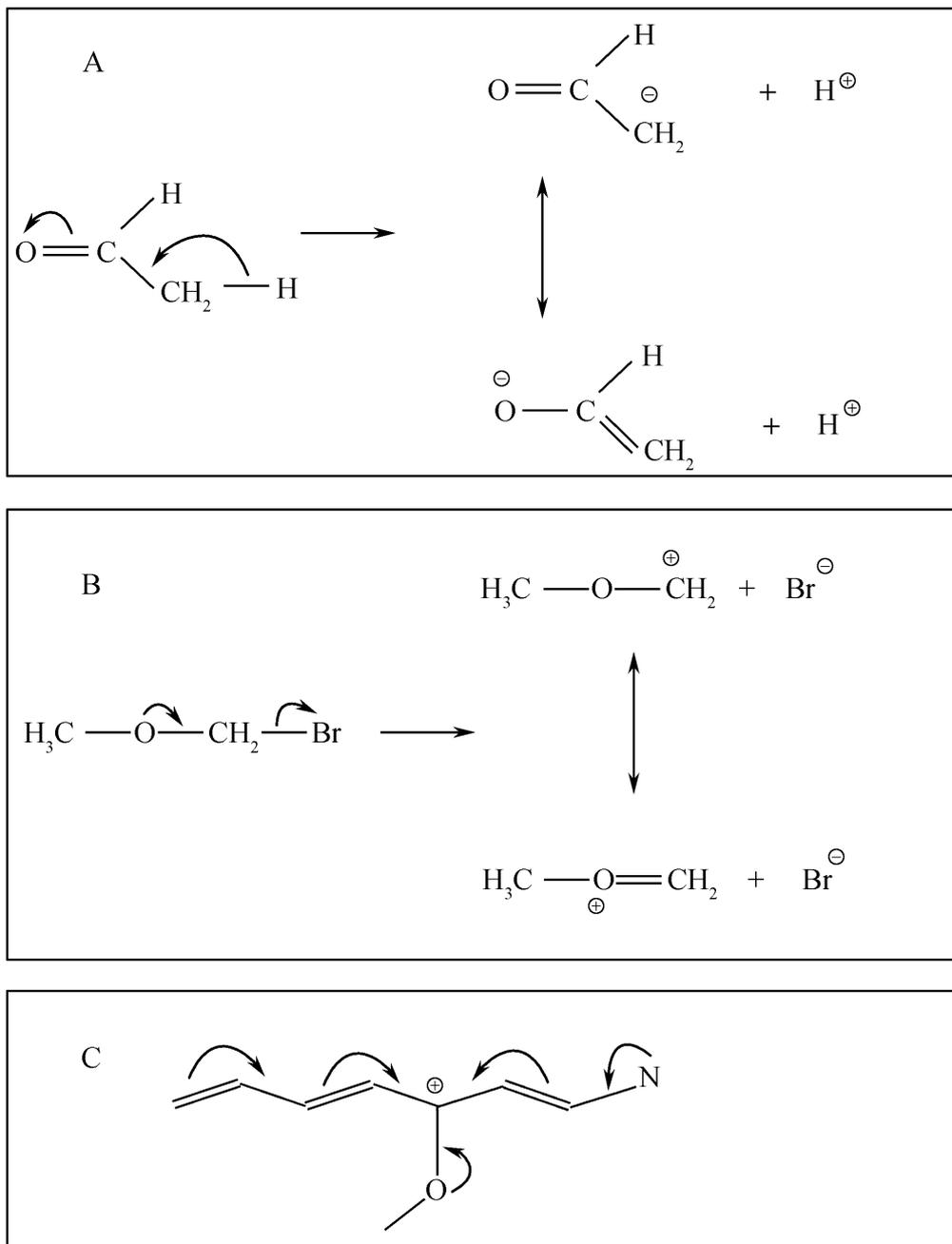


图 3-7 断裂化学键时共振结构的产生

R^+ , 然后简单地相加得到

$$R^{+/-} = R^+ (A-B) + R^- (B-A) \quad (3-21)$$

记住： R_{AB}^+ 表示化学键 A—B 异裂时正电荷位于 A 原子上的共振稳定性程度； R_{AB}^- 表示化学键 A—B 异裂时负电荷位于 A 原子上的共振稳定性程度； $R_{AB}^{+/-}$ 则表示正电荷位于 A、负电荷位于 B 上的共振稳定程度。

上述共振稳定参数本质上是经验性的。为了确立它的重要性，必须与物理或化学数据进行比较。虽然没有发现什么性质直接与共振稳定性

相联系,然而共振稳定效应的计算值在许多的多参数相关中是非常有用的。

3.4 极化效应及其定量计算

在电负性效应和场效应中,取代基对探测点的影响可以被直观地表示。取代基和探测点相互作用的所有事件中,探测点也可能对取代基施加一个影响从而导致能量变化,特别是在取代基可以凭借自身的极化与探测点发生相互作用的情况下。

一个电荷探测点(正或负电荷)可以通过极化取代基而产生“电荷-诱导偶极”的相互作用来使体系稳定^[1,2](见图 3-8)。

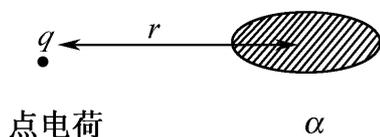


图 3-8 点电荷极化取代基而产生诱导偶极

点电荷与取代基 X 相互作用的静电方程为

$$E = \frac{-\alpha q^2}{2Dr^4} \quad (3-22)$$

其中: α 为取代基 X 的极化度; r 为点电荷 q 到取代基极化中心的距离; D 是有效介电常数。取代基的极化度 α 由电子数和作用于这些电子的有效核电荷决定。对于点偶极而不是一个电荷中心,稳定化能 E 遵循 $1/r^6$ 变化。很明显,上述两种情况下如果 r 和 D 都相对较大,则极化效应是非常小的。

按照式(3-22),不管 q 为正(+)或负(-),离子的稳定化作用都会发生。如果取 $D = 1, \alpha = 1 \times 10^{-24} \text{ cm}^3, q = \pm 1$ 以及 $r = 4 \times 10^{-8} \text{ cm}$,则这种稳定化能的取值为 $E = 24.27 \text{ kJ/mol}$ 。

当反应(3-2)在气相离子中进行以及反应中包括非常易于极化的烷基时,取代基的极化效应就变得尤其重要。对于其他取代基,在气相或在含溶剂化离子相对贫乏的溶液中(或介电常数低的高度偶极的溶剂分子中)的反应,取代基的极化效应也许比较重要。下面介绍极化效应的定量计算。

(1) 量子化学方法计算^[5]

一个正点电荷相对 HX 或 CH₃X 分子有一定距离(预先确定,见图 3-9),可由(3-21G//3-21G)计算所产生的极化势 PP 。对于图 3-9 的两个体系,其 PP 值都是相对于 X = H。当 $r = 3 \times 10^{-8}$ cm 时,给出的 ΔPP 值列于表 3-6。对于一系列取代基,在某个距离 r 得到的 ΔPP 值与在另一个距离得到的 ΔPP 值有近似线性关系,但不能期望有严格的线性关系,因为距离 r 是固定在一个原子上而不是极化中心上。实际上正电荷到极化中心的距离是难以确定的。图 3-9 中 A 系列的 ΔPP 值与 B 系列的 ΔPP 值有良好的线性关系(相关系数 $r = 0.97$ 或更好),而不是精确的线性关系,部分原因与上述的相同。Topsom^[5]取图 3-9 的体系 B 来计算基团 X 所产生的极化效应参数 σ_α 。他认为该体系更接近大多数有机分子的状况,并采用 $r = 3 \times 10^{-8}$ cm 的距离,由 B 体系定义 σ_α

$$\sigma_\alpha = PP_{(\text{CH}_3-\text{X})} - PP_{(\text{CH}_3-\text{H})} \quad (3-23)$$

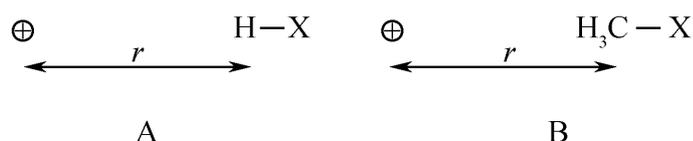


图 3-9 正点电荷对 HX 和 CH₃X 分子的极化模型

表 3-6 σ_α 的理论值(ΔPP 值相对于 CH₄ 或 H₂, 单位: kcal/mol)

X	$\Delta PP_{(\text{CH}_3-\text{X})}^{1)}$	$\Delta PP_{(\text{H}-\text{X})}^{2)}$	X	$\Delta PP_{(\text{CH}_3-\text{X})}^{1)}$	$\Delta PP_{(\text{H}-\text{X})}^{2)}$
H	0.00	0.00	NMe ₂	0.44	0.28
F	-0.13	-0.23	CHO	0.46	0.23
OH	0.03	-0.14	Et	0.49	0.31
NH ₂	0.16	-0.05	CN	0.52	0.28
OMe	0.17	0.03	Pr	0.54	0.44
CF ₃	0.25	0.03	<i>i</i> -Pr	0.62	0.47
Me	0.35	0.16	<i>t</i> -Bu	0.75	0.63

1) 图 3-9 的 B 系列; 2) 图 3-9 的 A 系列。

量子化学计算较复杂基团极化效应参数的一个主要困难是点电荷到基团中心距离的确定,因此要获得任意基团的极化效应参数并非易事。

(2) 曹晨忠^[9]的统计方法——极化效应指数 *PEI*

以烷基作为例子讨论极化效应的计算。根据分子极化度的加和方法^[12],将烷基 R 的极化度看作组成该烷基各基本单元极化度之和。这里指的基本单元是 CH₃ (3 个 C—H), CH₂—(2 个 C—H, 1 个 C—C), CH $\begin{array}{l} / \\ \backslash \end{array}$ (1 个 C—H, 2 个 C—C), —C $\begin{array}{l} / \\ \backslash \end{array}$ (3 个 C—C) 四种。设第 *i* 个基本单元的极化度为 α_i , 第 *i* 个基本单元碳原子到点电荷 *q* 的平均距离为 r_i , 则式(3-22)所示的基团极化能就可表示为各基本单元所产生的极化能的总和。即

$$E_{(R)} = \frac{-q^2}{2D} \sum \frac{\alpha_i}{r_i^4} \quad (3-24)$$

例如,异丁基(*i*-Bu:)的总极化能可由图 3-10 所示的方法按下式计算

$$E_{(i-Bu)} = \frac{-q^2}{2D} \left[\frac{\alpha_1}{r_1^4} + \frac{\alpha_2}{r_2^4} + \frac{\alpha_3}{r_3^4} + \frac{\alpha_4}{r_4^4} \right] \quad (3-25)$$

式中各基本单元的极化度 α_i 可由化学键极化度加和而得。按照 Miller^[12]的研究结果以及实验测定的 H 和 C(sp³ 杂化)的极化度,前述四种基本单元的极化度分别为 2.156、2.159、2.162 和 2.164 ($\times 10^{-24} \text{ cm}^3$),可近似为 $\alpha_i \approx 2.16 \times 10^{-24} \text{ cm}^3$ 。

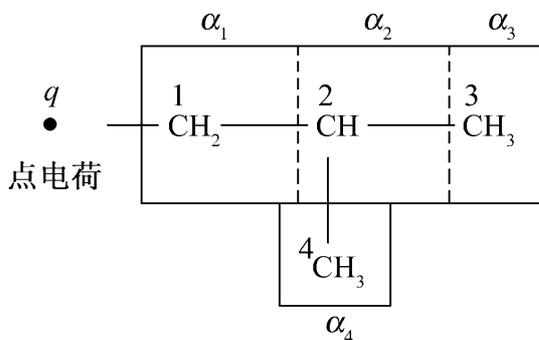


图 3-10 点电荷对异丁基极化的分解示意图

式(3-24)的 r_i 用下面方法计算。在烷基碳链中,若不考虑各基本单元的相互排斥作用,并假定碳链可以自由旋转,根据自由旋转链模型,可以推导出点电荷 *q* 到烷基第 *i* 个基本单元的碳原子的平均距离 r_i 与这两点之间碳原子个数 N_i 的关系^[13] 为

$$r_i^2 = l^2 \left[N_i \frac{1 + \cos \theta}{1 - \cos \theta} - \frac{2 \cos \theta (1 - \cos^{N_i} \theta)}{(1 - \cos \theta)^2} \right] \quad (3-26)$$

将该式代入(3-24),得

$$\begin{aligned} E_{(R)} &= \frac{-q^2}{2D} \times \sum \frac{\alpha_i}{l^4 \left[N_i \frac{1 + \cos \theta}{1 - \cos \theta} - \frac{2 \cos \theta (1 - \cos^{N_i} \theta)}{(1 - \cos \theta)^2} \right]^2} \\ &= \frac{-q^2}{2Dl^4} \times \sum \frac{\alpha_i}{\left[N_i \frac{1 + \cos \theta}{1 - \cos \theta} - \frac{2 \cos \theta (1 - \cos^{N_i} \theta)}{(1 - \cos \theta)^2} \right]^2} \end{aligned} \quad (3-27)$$

根据实验^[12],上面四种基本单元的 $\alpha_i \approx 2.16 \times 10^{-24} \text{ cm}^3$,近似一个常数,故(3-27)又可以写成

$$E_{(R)} = K \times \sum \frac{1}{\left[N_i \frac{1 + \cos \theta}{1 - \cos \theta} - \frac{2 \cos \theta (1 - \cos^{N_i} \theta)}{(1 - \cos \theta)^2} \right]^2} \quad (3-28)$$

这里 $K = -q^2 \alpha_i / (2Dl^4) = -2.16q^2 / (2Dl^4)$ 。

从(3-28)知,烷基极化效应的相对大小由右边 $\sum [1/[]^2]$ 一项决定,因此我们称之为极化效应指数(Polarizability Effect Index,简写成 *PEI*)。*PEI* 的计算具有一定的理论依据,它定量表示了烷基极化效应的相对大小。表 3-7 列出了一些正烷基的 *PEI* 值及增加一个碳原子的 ΔPEI 增量。

表 3-7 正烷基的 *PEI* 及 ΔPEI 值

<i>N</i>	<i>PEI</i>	<i>N_i</i>	ΔPEI	<i>N</i>	<i>PEI</i>	<i>N_i</i>	ΔPEI
1	1.000 0	1	1.000 0	6	1.235 0	6	0.009 0
2	1.140 5	2	0.140 5	7	1.241 4	7	0.006 4
3	1.188 7	3	0.048 1	8	1.246 1	8	0.004 7
4	1.212 2	4	0.023 5	9	1.249 8	9	0.003 7
5	1.226 0	5	0.013 8	10	1.252 7	10	0.002 9

Taft^[1]采用量子化学方法和实验测定方法,获得一些常见的和重要的取代基的四种电子效应参数(见表 3-8)。这些参数已经获得比较广泛的应用。

表 3-8 一些取代基的四种电子效应参数

供电子基	σ_X	σ_α	σ_F	σ_R	吸电子基	σ_X	σ_α	σ_F	σ_R
$N(CH_3)_2$	0.34	-0.44	0.10	-0.64	H	0.00	0.00	0.00	0.00
$NH(CH_3)$	0.33	-0.30	0.12	-0.58	$Si(CH_3)_3$	—	-0.72	-0.02	0.02
NH_2	0.35	-0.16	0.14	-0.52	CCl_3	0.02	-0.70	0.44	0.02
OC_2H_5	0.55	-0.23	0.25	-0.45	SF_5	—	-0.48	0.59	0.05
OCH_3	0.55	-0.17	0.25	-0.42	CF_3	0.02	-0.25	0.44	0.07
OH	0.54	-0.03	0.30	-0.38	$SOCH_3$	—	-0.65	0.40	0.08
SCH_3	-0.15	-0.68	0.25	-0.27	SCF_3	—	-0.64	0.48	0.10
SH	-0.11	-0.55	0.28	-0.25	CN	0.30	-0.46	0.60	0.10
F	0.70	0.13	0.44	-0.25	SO_2CH_3	—	-0.62	0.59	0.12
Cl	0.16	-0.43	0.45	-0.17	CO_2CH_3	0.04	-0.49	0.24	0.16
<i>t</i> - C_4H_9	-0.02	-0.75	0.00	-0.07	$COCH_3$	-0.04	-0.55	0.26	0.17
<i>i</i> - C_3H_7	-0.02	-0.62	0.00	-0.07	NO_2	0.46	-0.26	0.65	0.18
<i>n</i> - C_3H_7	-0.01	-0.54	0.00	-0.07	CHO	-0.05	-0.46	0.31	0.19
C_2H_5	-0.01	-0.49	0.00	-0.07	SO_2CF_3	—	-0.58	0.84	0.21
CH_3	0.00	-0.35	0.00	-0.08	NO	0.39	-0.25	0.41	0.26
CH_2F	-0.02	-0.30	0.22	-0.06	$COCF_3$	0.03	-0.51	0.50	0.26
CH_2 CH	0.00	-0.50	0.06	—	$COCN$	—	0.60	0.66	0.28

3.5 电子效应对有机物性能的影响

在没有溶剂和平衡离子存在,且分子内部无显著空间效应存在的情况下,用取代基的电子效应可以较好地解释有机化合物的物理化学性质。

3.5.1 电负性效应的影响

当其他电子效应不显著,只有电负性效应起主导作用的情况下,如果元素的电负性 $X_X > X_H$,则 Y 在 XGY 中比在 HGY 中更带正电荷,从而导致物理化学性质上的差异。例如:

(1) NMR 化学位移 δ

	CH ₃ I	CH ₃ Br	CH ₃ Cl	CH ₃ F	CH ₃ —C	CH ₃ —N	CH ₃ —O
δ_H /ppm	2.16	2.68	3.05	4.26	0.79~1.9	2.1~3.1	3.2~4.2
	PhCH ₂ SH		PhCH ₂ NH ₂		PhCH ₂ OH		
δ_C /ppm	28.8		46.3		64.5		

随着取代基的电负性增大, ¹H 和 ¹³C 的 NMR 化学位移 δ 值都增大, 取代基的电负性与 ¹H 或 ¹³C 的 NMR 化学位移 δ 值有线性关系。

(2) 气相质子亲合能 PA(碱性)

$$\text{XCH}_2\text{NH}_2 + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{XCH}_2\text{N}^+\text{H}_3 \quad (3-29)$$

	CH ₃ CH ₂ NH ₂	CH ₂ FCH ₂ NH ₂	CHF ₂ CH ₂ NH ₂	CF ₃ CH ₂ NH ₂
PA/(kJ/mol)	908	888	868	847

取代基的电负性增大, 使胺基 N 原子上的电子云密度减小, 其接受质子的能力减小, 故反应式(3-29)的气相质子亲合能 PA(碱性)减小。

(3) 气相质子离解能 ΔG_{acid}^0

$$\text{XCH}_2\text{OH} \rightleftharpoons \text{XCH}_2\text{O}^- + \text{H}^+ \quad (3-30)$$

	HCH ₂ OH	CH ₂ FCH ₂ OH	CHF ₂ CH ₂ OH	CF ₃ CH ₂ OH
ΔG_{acid}^0 /(kcal/mol)	374.0	363.5	359.2	354.1

取代基的电负性增大, 使 O—H 键的极性增大, 同时也使电离后产生的氧负离子的稳定性增大, 从而使质子易于离解, 酸性增强。

3.5.2 场效应的影响

场效应在很多情况下作用方向与电负性效应一致, 难于区分和观察。但某些情况下还是很明显的。例如:

(1) 酸性 $\text{PhC}\equiv\text{CCOOH} > o\text{-ClPhC}\equiv\text{CCOOH}$ 。这一现象用电负性效应不能解释, 通常认为这是场效应阻碍 H⁺ 的离解(见图 3-11), 即带负电荷的 Cl 原子通过静电作用吸引带正电荷的 H 原子, 使得电离出 H⁺ 变得困难。

(2) 气相碱性 反应式(3-31)和(3-32)的气相碱性 ΔG^0 分别为 218.1 kcal/mol 和 217.5 kcal/mol。这一现象也不能用电负性效应来解释, 因为按照电负性效应原理, 氟(F)比氯(Cl)的电负

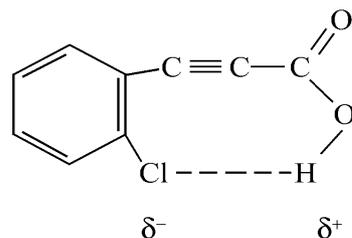
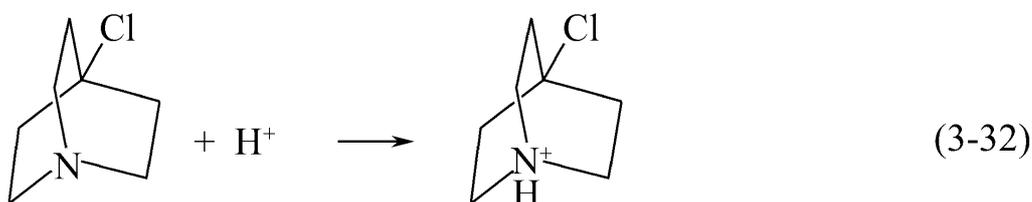
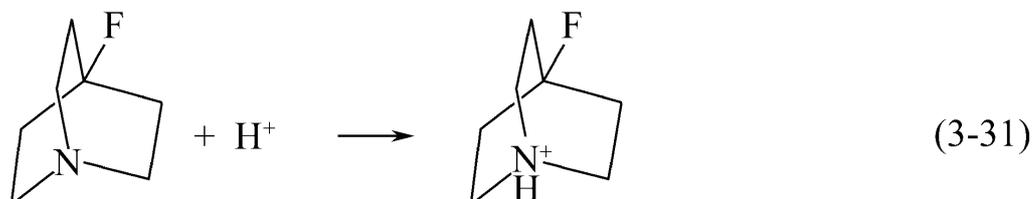


图 3-11 邻氯苯基丙炔酸分子中的场效应

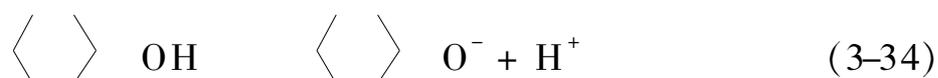
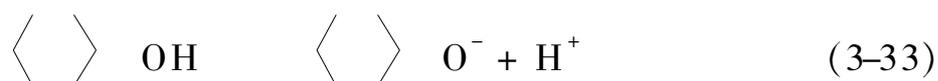
性大,它的吸电子能力要比 Cl 强一些,更能削弱其所在分子上 N 原子接受质子的能力,从而使式(3-31)的气相碱性小于式(3-32)的。实验结果正好与上述推论相反,这被认为是场效应作用的结果^[14]。由于分子中 F 原子带的负电荷比 Cl 原子所带负电荷多,当 N 原子接受质子 H⁺ 后,前者的分子中正负电荷吸引能(静电场)比后者的要大一些,结果使得前者的气相碱性强于后者。



3.5.3 共轭效应的影响

共轭效应对有机化合物的物理化学性能影响比较大,由于 π 电子的离域作用,从而导致共轭体系的气相酸碱性、离子和自由基的稳定性、光谱性质等与非共轭体系相比有很大的差异。例如:

(1) 对有机分子气相酸碱性的影响



反应(3-33)、(3-34)的 ΔG_{acid}^0 分别为 342.3kcal/mol 和 366.1kcal/mol,表明苯酚在气相电离出一个质子比环己醇电离出一个质子需要的能量小。前者存在共轭效应使氧负离子稳定,因而质子更易于脱出,酸性增大。

又如图 3-12 的两对化合物的气相碱性。虽然每对化合物的分子骨架相同,但有共轭效应的分子可以将 N 原子上的电子云分散到共轭体系中,结果使其接受质子的能力相对减小。

(2) 共轭效应也可以使碳正离子、碳负离子和自由基易于形成和比

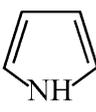
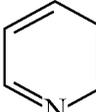
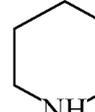
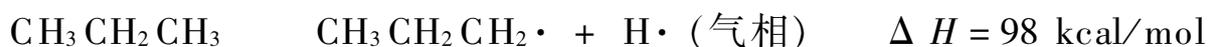
				
$PA / (\text{kcal/mol})$	207.6	225.2	220.8	226.4

图 3-12 共轲和非共轲化合物碱性比较

较稳定。如



$$\Delta H = 87 \text{kcal/mol}$$

可见,共轲效应使得能形成共轲体系的 C—H 键异裂和均裂都比非共轲体系的更容易。

(3) 共轲效应使分子的 HOMO 升高, LUMO 降低, 从而使分子的电离能 I_p 减小、紫外吸收光谱发生红移。例如 $\text{H}-(\text{CH}=\text{CH})_n-\text{H}$, 随 n 增大, I_p 减小, 紫外吸收的波长 λ 增长。

(4) 共轲效应使共轲链上 C—C 与 C=C 键长平均化。例如在苯中 C—C 与 C=C 键长完全相等。

必须指出的是,对于“共轲效应是稳定的”,“全平面构象是共轲效应最强的构象”和“共轲效应使键长平均化”等经典有机结构理论三个最基本的概念是否成立还存在争议。例如虞忠衡^[15]论证了“苯环的芳香性其实质是 σ 芳香性”,明确提出“ π 电子的离域是稳定的并不意味着离域的 π 体系也一定是稳定的”。

3.5.4 极化效应的影响

极化效应一个最显著的特点就是对正、负电荷都有稳定作用。由于正、负电荷都能够极化有机基团而产生极化偶极,结果使体系能量降低,因而它对有机化合物的物理化学性质有重要的影响。例如





以上两个反应式分别表示醇的气相酸性和气相碱性。醇的气相酸、碱性具有同样的大小顺序： $t\text{-BuOH} > i\text{-PrOH} > \text{EtOH} > \text{MeOH}$ 。这用电负性效应是无法解释的，因为电负性效应对酸性和碱性的影响正好相反。用极化效应就可以作出合理的解释——极化效应可以使正电荷稳定，也可以使负电荷稳定，故上述活性顺序并不矛盾。

3.5.5 电子效应与有机物性能定量相关

取代基 X 的电子效应对某一体系引起的能量变化 $-\delta_X \Delta E^0$ 可由经验方程^[1]表示

$$-\delta_X \Delta E^0 = \sigma_F \rho_F + \sigma_X \rho_X + \sigma_\alpha \rho_\alpha + \sigma_R \rho_R \quad (3-37)$$

式中的 ρ_F 、 ρ_X 、 ρ_α 和 ρ_R 是给定数据系列的指示敏感(或反应)常数。对于具体的一系列化合物的某一物理化学性质，其具体的表现形式可能与(3-37)式有差异。

(1) 有机物 RX 的电离能与电子亲合能变化

RX 的电离能 I_p ($X = \text{卤素}, \text{OH}, \text{NH}_2, \text{SH}, \text{CHO}, \text{CN}, \text{COOH}$ 等)^[9] 是发生式(3-38)所需要的能量。



对于上面的反应，X 带负电荷越多，电子越易于电离，R 的极化效应越大，则生成的分子离子 RX^+ 越稳定，越有利于 RX 的电离。因而其电离能 I_p (eV) 与 X 原子上的负电荷 q_X 和烷基的极化效应指数 PEI 有如下关系：

$$\text{RI 系列} \quad I_p = 11.994 + 12.788 q_I - 0.9438 PEI$$

$$r = 0.9988, \quad s = 0.0085, \quad n = 9$$

$$\text{RBr 系列} \quad I_p = 12.829 + 5.76249 q_{\text{Br}} - 1.2176 PEI$$

$$r = 0.9980, \quad s = 0.013, \quad n = 9$$

$$\text{RCHO 系列} \quad I_p = 15.387 + 14.125 q_O - 0.9698 PEI$$

$$r = 0.9985, \quad s = 0.013, \quad n = 7$$

反应式



的电子亲合能 E 可表示为^[9]

$$E = a + bPEI \quad (3-40)$$

不同的化合物系列也可以用同一个方程定量关联^[16a]。例如脂肪族胺、醇、醚、硫醇和硫醚的第一电离能 I_p (eV) 与 N、O、S 原子的电负性 X_Z^0 、分子中 N、O、S 原子的部分电荷 q_Z 以及烷基的极化效应指数 PEI 的关系可以表示为

$$I_p = 4.4851 + 3.0727 X_Z^0 + 7.1702 q_Z - 1.3949 \sum PEI \quad (3-41)$$

$$r = 0.9904, \quad s = 0.1303, \quad n = 32$$

上式较好地表达了脂肪族胺、醇、醚、硫醇和硫醚的第一电离能变化的共同规律,而且具有较好的预测能力。表 3-9 列出了式(3-41)的计算结果。

表 3-9 胺、醇和醚类化合物电离能 I_p (eV)及 X_Z^0 、 q_Z 和 PEI 参数

序号	化合物	X_Z^0	$-q_Z$	$\sum PEI$	$I_{p_{exp}}^{[15]}$	$I_{p_{calc}}$	$\Delta^{(1)}$
1	MeOH	3.44	0.3026	1.6243	10.84	10.62	0.22
2	EtOH	3.44	0.3119	1.7648	10.49	10.36	0.13
3	PrOH	3.44	0.3165	1.8130	10.10	10.26	-0.16
4	<i>i</i> -PrOH	3.44	0.3165	1.9053	10.15	10.13	0.02
5	BuOH	3.44	0.3192	1.8365	10.04	10.20	-0.16
6	MeOMe	3.44	0.3119	2.0000	9.98	10.03	-0.05
7	EtOEt	3.44	0.3192	2.2810	9.60	9.58	0.02
8	PrOPr	3.44	0.3223	2.3774	9.27	9.43	-0.16
9	(<i>i</i> -Pr) ₂ O	3.44	0.3223	2.5620	9.20	9.17	0.03
10	MeNH ₂	3.04	0.2309	2.2486	8.97	9.03	-0.06
11	EtNH ₂	3.04	0.2341	2.3891	8.86	8.82	0.04
12	PrNH ₂	3.04	0.2359	2.4373	8.78	8.73	0.05
13	<i>i</i> -PrNH ₂	3.04	0.2359	2.5296	8.72	8.61	0.11
14	BuNH ₂	3.04	0.2370	2.4608	8.71	8.69	0.02
15	<i>s</i> -BuNH ₂	3.04	0.2370	2.5778	8.70	8.53	0.17
16	<i>i</i> -BuNH ₂	3.04	0.2370	2.4854	8.70	8.66	0.04

续表

序号	化合物	X_Z^0	$-q_Z$	ΣPEI	$I_{p_{exp}}^{[15]}$	$I_{p_{calc}}$	$\Delta^{1)}$
17	<i>t</i> -BuNH ₂	3.04	0.237 0	2.670 2	8.64	8.40	0.24
18	Me ₂ NH	3.04	0.234 1	2.624 3	8.24	8.49	-0.25
19	Et ₂ NH	3.04	0.237 0	2.905 3	8.01	8.07	-0.06
20	Pr ₂ NH	3.04	0.238 2	3.001 7	7.84	7.93	-0.09
21	(<i>i</i> -Pr) ₂ NH	3.04	0.238 2	3.186 3	7.73	7.67	0.06
22	Bu ₂ NH	3.04	0.239 0	3.048 7	7.69	7.86	-0.17
23	Me ₃ N	3.04	0.235 9	3.000 0	7.82	7.95	-0.13
24	Et ₃ N	3.04	0.238 2	3.421 5	7.50	7.35	0.15
25	Pr ₃ N	3.04	0.239 2	3.566 0	7.23	7.14	0.09
26	MeSH	2.58	0.104 8	1.624 3	9.44	9.40	0.04
27	EtSH	2.58	0.105 4	1.764 8	9.28	9.20	0.09
28	PrSH	2.58	0.105 6	1.813 0	9.19	9.13	0.07
29	BuSH	2.58	0.105 8	1.836 5	9.14	9.09	0.05
30	MeSMe	2.58	0.105 4	2.000 0	8.69	8.87	-0.18
31	EtSMe	2.58	0.105 6	2.140 5	8.55	8.67	-0.12
32	EtSEt	2.58	0.105 8	2.281 0	8.43	8.47	-0.04

$$1)\Delta = I_{p_{exp}} - I_{p_{calc}}$$

更进一步,单取代烷烃 RZ(Z 可以是一个原子也可以是一个基团)的第一电离能 $I_{p(RZ)}$ (eV) 可以用一个通式进行计算^[16b]

$$I_{p(RZ)} = I_{p(MeZ)} + 1.454 4\Delta X_{eq} - 1.643 5\Delta \Sigma PEI(Ri) \quad (3-42)$$

式中: $I_{p(MeZ)}$ 是取代甲烷 MeZ 的电离能; ΔX_{eq} 是 RZ 和 MeZ 的分子电负性之差; $\Delta \Sigma PEI(Ri)$ 是烷基 R 与甲基 Me 的极化效应指数之差。表3-10 是用式(3-42)对一些单取代烷烃电离能的计算结果,其平均绝对误差只有 0.065eV。

表 3-10 单取代烷烃的电离能 I_p (eV)及相关参数

序号	化合物	X_{eq}	$\Delta \Sigma PEI(R_i)$	$I_{p_{exp}}^{2)}$	$I_{p_{calc}}^{3)}$
1	MeCHO ¹⁾	2.419 5	0.000 0	10.2	
2	EtCHO	2.384 1	0.140 5	9.98	9.92
3	<i>n</i> -PrCHO	2.379 5	0.188 7	9.86	9.83
4	<i>i</i> -PrCHO	2.379 5	0.281 0	9.74	9.68
5	<i>n</i> -BuCHO	2.354 0	0.212 2	9.82	9.76
6	<i>s</i> -BuCHO	2.354 0	0.329 2		9.56
7	<i>i</i> -BuCHO	2.354 0	0.236 8	9.71	9.72
8	<i>t</i> -BuCHO	2.354 0	0.421 6		9.41
9	<i>n</i> -AmCHO	2.346 2	0.226 0		9.72
10	MeCOMe ¹⁾	2.384 1	0.000 0	9.69	
11	EtCOMe	2.379 5	0.140 5	9.5	9.45
12	<i>n</i> -PrCOMe	2.354 0	0.188 7	9.37±0.02	9.34
13	<i>i</i> -PrCOMe	2.354 0	0.281 0	9.30±0.02	9.18
14	<i>n</i> -BuCOMe	2.346 2	0.212 2	9.35	9.29
15	<i>s</i> -BuCOMe	2.346 2	0.329 2		9.09
16	<i>i</i> -BuCOMe	2.346 2	0.236 8	9.30	9.25
17	<i>t</i> -BuCOMe	2.346 2	0.421 6	9.17±0.03	8.94
18	<i>n</i> -AmCOMe	2.340 6	0.226 0	9.33	9.26
19	EtCOEt	2.354 0	0.281 0	9.32±0.01	9.18
20	MeCN ¹⁾	2.422 6	0.000 0	12.2	
21	EtCN	2.382 1	0.140 5	11.84	11.91
22	<i>n</i> -PrCN	2.362 5	0.188 7	11.67±0.05	11.80
23	<i>i</i> -PrCN	2.362 5	0.281 0		11.65
24	<i>n</i> -BuCN	2.350 9	0.212 2		11.78
25	<i>s</i> -BuCN	2.350 9	0.329 2		11.59
26	<i>i</i> -BuCN	2.350 9	0.236 8		11.74
27	<i>t</i> -BuCN	2.350 9	0.421 6		11.43
28	<i>n</i> -AmCN	2.343 2	0.226 0		11.71
29	MeCO ₂ H ¹⁾	2.512 8	0.000 0	10.693±0.03	
30	EtCO ₂ H	2.452 5	0.140 5	10.24±0.03	10.37
31	<i>n</i> -PrCO ₂ H	2.419 5	0.188 7	10.16±0.05	10.25
32	<i>i</i> -PrCO ₂ H	2.419 5	0.281 0	10.02±0.05	10.09
33	<i>n</i> -BuCO ₂ H	2.398 5	0.212 2		10.16
34	<i>s</i> -BuCO ₂ H	2.398 5	0.329 2		9.97
35	<i>i</i> -BuCO ₂ H	2.398 5	0.236 8		10.12

续表

序号	化合物	X_{eq}	$\Delta \Sigma PEI(\text{Ri})$	$I_{p_{\text{exp}}}$ ²⁾	$I_{p_{\text{calc}}}$ ³⁾
36	<i>t</i> -BuCO ₂ H	2.398 5	0.421 6		9.82
37	<i>n</i> -AmCO ₂ H	2.384 1	0.226 0		10.13
38	MeO ₂ CMe ¹⁾	2.452 5	0.000 0	10.27± 0.02	
39	EtO ₂ CMe	2.419 5	0.048 2	10.11± 0.02	10.14
40	<i>n</i> -PrO ₂ CMe	2.398 5	0.071 7	10.04± 0.03	10.07
41	<i>i</i> -PrO ₂ CMe	2.398 5	0.096 3	9.99± 0.03	10.03
42	<i>n</i> -BuO ₂ CMe	2.384 1	0.085 5	10.01	10.03
43	<i>s</i> -BuO ₂ CMe	2.384 1	0.119 9	9.91± 0.03	9.97
44	<i>i</i> -BuO ₂ CMe	2.384 1	0.095 2	9.97	10.01
45	<i>t</i> -BuO ₂ CMe	2.384 1	0.144 6		9.93
46	<i>n</i> -AmO ₂ CMe	2.373 5	0.094 5		10.00
47	MeO ₂ CH ¹⁾	2.512 8	0.000 0	10.815± 0.005	
48	EtO ₂ CH	2.452 5	0.048 2	10.61± 0.01	10.65
49	<i>n</i> -PrO ₂ CH	2.419 5	0.071 7	10.54± 0.01	10.56
50	<i>i</i> -PrO ₂ CH	2.419 5	0.096 3		10.52
51	<i>n</i> -BuO ₂ CH	2.398 5	0.085 5	10.5± 0.02	10.51
52	<i>s</i> -BuO ₂ CH	2.398 5	0.119 9		10.45
53	<i>i</i> -BuO ₂ CH	2.398 5	0.095 2	10.46± 0.02	10.49
54	<i>t</i> -BuO ₂ CH	2.398 5	0.144 6		10.41
55	<i>n</i> -AmO ₂ CH	2.384 1	0.094 5		10.47
56	MeSH ¹⁾	2.309 6	0.000 0	9.44	
57	EtSH	2.308 1	0.140 5	9.28	9.21
58	PrSH	2.307 6	0.188 7	9.19	9.13
59	BuSH	2.307 0	0.212 2	9.14	9.09
60	MeSMe	2.308 1	0.375 7	8.69	8.82
61	EtSMe	2.307 6	0.516 2	8.55	8.59
62	EtSEt	2.307 0	0.656 7	8.47	8.36

1) 参考化合物; 2) 引自: Weast R. C., CRC Handbook of Chemistry and Physics, 70th ed. Inc. Boca Raton, Florida, CRC Press, 1989~ 1990; 3) 由式(3-42)计算。

(2) 有机物 RX 的气相酸碱性

RX 的气相碱性是指 RX 分子在气相与质子 H⁺ 结合的能力



该反应是一个放热过程。在有机物 RX 的探测点 X 不变的情况下,其 PA 值可以表示为

$$PA = A_0 + \sigma_F \rho_F + \sigma_X \rho_X + \sigma_\alpha \rho_\alpha + \sigma_R \rho_R \quad (3-44)$$

对于不同的体系,式(3-44)的具体形式可能不同,有的 4 个参数都用到,有的也许用到其中的部分参数。Taft^[1]曾经对各种体系作了全面和详细的综述。但如果探测点 X 不相同(即不同官能团的有机化合物),用 Taft^[1]的方法就无法关联到一个方程内。这时需要考虑探测点的带电情况,例如对于醇、醚、脂肪胺的气相碱性有以下关系^[17]:

对于 ROH 和 ROR'

$$\begin{aligned} PA / (\text{kJ/mol}) &= 379.392 - 827.096 q_0 + 82.512 \sum PEI \\ r &= 0.9962, \quad s = 2.787, \quad n = 18 \end{aligned}$$

对于脂肪胺

$$\begin{aligned} PA / (\text{kJ/mol}) &= 718.499 - 205.506 q_N + 59.832 \sum PEI \\ r &= 0.9942, \quad s = 2.902, \quad n = 35 \end{aligned}$$

上面的 q_X 为 X 原子所带的部分电荷,用 Bratsch^[18]方法计算得到。

若要将脂肪胺、醇和醚的气相碱性建立一个通用表达式,则需进一步考虑探测点原子的特性。例如脂肪族胺、醇和醚的气相质子亲合能 PA 与 N、O 原子所带电荷 q_X 、烷基的极化效应指数 PEI 以及 N、O 原子的 sp^3 杂化轨道能量 $E_X(sp^3)$ 的关系^[19]可以表示为

$$\begin{aligned} PA / (\text{kJ/mol}) &= 2383.5547 - 1060.3351 q_X + 59.4247 \sum PEI \\ &\quad - 117.0142 E_X(sp^3) \\ r &= 0.9978, \quad s = 4.398, \quad n = 64 \end{aligned} \quad (3-45a)$$

当 $E_X(sp^3)$ 的单位不用 eV 而是采用 kJ/mol ($1\text{eV} = 96.49 \text{kJ/mol}$) 时,则式(3-45a)可写成

$$\begin{aligned} PA / (\text{kJ/mol}) &= 2383.5547 - 1060.3351 q_X + 59.4247 \sum PEI \\ &\quad - 1.2127 E_X(sp^3) \end{aligned} \quad (3-45b)$$

上式的偏差 s 仅为 4.40 kJ/mol,完全落在实验误差范围之内,较好地表达了脂肪族胺、醇和醚气相碱性变化的共同规律。表 3-11 列出由式(3-45)计算的结果。

表 3-11 脂肪族胺、醇和醚等化合物的 PA (kJ/mol) 及 q_X 、 $\sum PEI$ 、 $E_X(sp^3)$ (eV) 参数

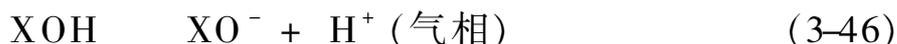
序号	化合物	$-q_X$	$\sum PEI$	$E_X(sp^3)$	$PA_{lit.}^{1)}$	$PA_{calc.}^{2)}$	$\Delta PA^{3)}$
1	MeOH	0.302 6	1.624 3	17.325	763.58	773.66	-10.08
2	EtOH	0.311 9	1.764 8	17.325	785.75	791.87	-6.12
3	PrOH	0.316 5	1.813 0	17.325	793.29	799.62	-6.33
4	BuOH	0.319 2	1.836 5	17.325	795.80	803.88	-8.08
5	<i>i</i> -PrOH	0.316 5	1.905 3	17.325	803.33	805.10	-1.77
6	<i>t</i> -BuOH	0.319 2	2.045 9	17.325	809.19	816.32	-7.13
7	MeOMe	0.311 9	2.000 0	17.325	799.56	805.85	-6.29
8	EtOMe	0.316 5	2.140 5	17.325	816.72	819.08	-2.36
9	PrOMe	0.319 2	2.188 7	17.325	820.48	824.80	-4.32
10	BuOMe	0.321 0	2.212 2	17.325	825.50	828.11	-2.61
11	<i>i</i> -PrOMe	0.319 2	2.281 0	17.325	830.94	830.29	0.65
12	<i>t</i> -BuOMe	0.321 0	2.421 6	17.325	841.40	840.55	0.85
13	EtOEt	0.319 2	2.281 0	17.325	830.52	830.29	0.23
14	<i>i</i> -PrOEt	0.321 0	2.421 6	17.325	846.42	840.55	5.87
15	<i>t</i> -BuOEt	0.322 3	2.562 1	17.325	858.14	850.28	7.86
16	PrOPr	0.322 3	2.377 4	17.325	841.40	839.31	2.09
17	(<i>i</i> -Pr) ₂ O	0.322 3	2.562 0	17.325	856.88	850.27	6.61
18	(<i>t</i> -Bu) ₂ O	0.329 9	2.843 2	17.325	887.01	875.04	11.97
19	Cyclic(CH ₂) ₂ O	0.296 7	1.666 7	17.325	779.90	769.93	9.97
20	Cyclic(CH ₂) ₃ O	0.306 9	2.093 7	17.325	808.35	806.12	2.23
21	Cyclic(CH ₂) ₄ O	0.312 4	2.234 2	17.325	826.76	820.30	6.46
22	Cyclic(CH ₂) ₅ O	0.315 7	2.313 1	17.325	830.52	828.49	2.03
23	MeNH ₂	0.230 9	2.248 6	15.95	896.00	895.63	0.37
24	Me ₂ NH	0.234 1	2.624 3	15.95	923.00	921.35	1.65
25	EtNH ₂	0.234 1	2.389 1	15.95	908.00	907.37	0.63
26	Me ₃ N	0.235 9	3.000 0	15.95	942.00	945.58	-3.58
27	EtMeNH	0.235 9	2.764 8	15.95	932.00	931.61	0.39
28	<i>i</i> -PrNH ₂	0.235 9	2.529 6	15.95	915.00	917.63	-2.63
29	PrNH ₂	0.235 9	2.437 3	15.95	912.00	912.15	-0.15
30	EtMe ₂ N	0.237 0	3.140 5	15.95	952.00	955.10	-3.10
31	Et ₂ NH	0.237 0	2.905 3	15.95	945.00	941.12	3.88
32	Et ₃ N	0.238 2	3.421 5	15.95	972.00	973.07	-1.07

续表

序号	化合物	$-q_X$	$\sum PEI$	$E_X(\text{sp}^3)$	$PA_{\text{lit.}}^{1)}$	$PA_{\text{calc.}}^{2)}$	$\Delta PA^{3)}$
33	<i>t</i> -Bu Me ₂ N	0.238 2	3.421 5	15.95	971.00	973.07	-2.07
34	(<i>i</i> -Pr) ₂ NH	0.238 2	3.186 3	15.95	963.00	959.09	3.91
35	Pr ₂ NH	0.238 2	3.001 7	15.95	952.00	948.12	3.88
36	C ₆ H ₁₃ NH ₂	0.238 2	2.483 6	15.95	916.00	917.34	-1.34
37	<i>t</i> -BuCH ₂ NMe ₂	0.238 6	3.284 9	15.95	962.00	965.38	-3.38
38	C ₇ H ₁₅ NH ₂	0.238 6	2.490 0	15.95	916.00	918.14	-2.14
39	(<i>i</i> -Pr) ₂ EtN	0.239 0	3.702 5	15.95	984.00	990.62	-6.62
40	<i>t</i> -Bu NH ₂	0.237 0	2.670 2	15.95	924.00	927.15	-3.15
41	<i>s</i> -Bu NH ₂	0.237 0	2.577 8	15.95	922.00	921.66	0.34
42	<i>i</i> -Bu NH ₂	0.237 0	2.485 4	15.95	915.00	916.17	-1.17
43	BuNH ₂	0.237 0	2.460 8	15.95	914.00	914.71	-0.71
44	Et ₂ MeN	0.237 7	3.281 0	15.95	962.00	964.19	-2.19
45	<i>i</i> -PrMe ₂ N	0.237 7	3.281 0	15.95	961.00	964.19	-3.19
46	<i>i</i> -PrEtNH	0.237 7	3.045 8	15.95	951.00	950.21	0.79
47	<i>t</i> -BuCH ₂ NH ₂	0.237 7	2.533 5	15.95	917.50	919.77	-2.27
48	EtMe ₂ CNH ₂	0.237 7	2.718 3	15.95	930.00	930.75	-0.75
49	C ₅ H ₁₁ NH ₂	0.237 7	2.474 6	15.95	916.00	916.27	-0.27
50	(<i>t</i> -Bu) ₂ NH	0.239 0	3.467 5	15.95	976.00	976.65	-0.65
51	(<i>s</i> -Bu) ₂ NH	0.239 0	3.282 7	15.95	970.00	965.67	4.33
52	<i>t</i> -BuCH ₂ CH ₂ NMe ₂	0.239 0	3.259 2	15.95	964.00	964.27	-0.27
53	(<i>i</i> -Bu) ₂ NH	0.239 0	3.097 9	15.95	956.00	954.69	1.31
54	Bu ₂ NH	0.239 0	3.048 7	15.95	956.00	951.77	4.23
55	<i>t</i> -BuMe ₂ CNMe ₂	0.239 2	3.566 0	15.95	984.00	982.72	1.28
56	Pr ₃ N	0.239 2	3.566 0	15.95	979.00	982.72	-3.72
57	Bu ₃ N	0.239 2	3.636 6	15.95	982.00	986.91	-4.91
58	Aziridine	0.222 8	2.291 0	15.95	902.00	889.56	12.44
59	Pyrrolidine	0.231 0	2.858 5	15.95	942.00	931.98	10.02
60	Piperidine	0.232 9	2.937 4	15.95	947.00	938.68	8.32
61	Cyclic-C ₆ H ₁₁ NH ₂	0.234 2	2.641 5	15.95	925.50	922.48	3.02
62	2,2,6,6,-Tetramethyl- piperidine	0.236 5	3.499 4	15.95	969.00	975.90	-6.90
63	<i>N</i> -isobutylpiperidine	0.236 5	3.549 9	15.95	974.00	978.90	-4.90
64	1-Methylpiperidine	0.234 2	3.313 1	15.95	961.00	962.39	-1.39

1) 醇、醚来自 Abboud J M, Elguero J, Liotard D, Essefar M, Mouhtadi M EI and Taft R W, A, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2: 1992, 565; 胺来自 Lias S G, Liebman J F and Levin R D. J. Phys. Chem. Ref. Data, 1984, 13(3): 695。2) 以式(3-45)计算。3) $\Delta PA = PA_{\text{lit.}} - PA_{\text{calc.}}$ 。

对于含羟基(—OH)化合物的气相酸性(3-46), Taft^[20]用式(3-47)进行关联得到较好的结果



$$\Delta G_{\text{acid}}(\text{XOH})/(\text{kJ/mol}) = 384.5 + 23.4\sigma_{\alpha} - 73.4\sigma_{\text{F}} - 72.8\sigma_{\text{R}} \quad (3-47)$$

$$r^2 = 0.999, \quad s = 0.8, \quad n = 25$$

应该指出,目前对于不同官能团的有机物的气相酸性还未见到用单一方程关联的报道。

(3) 有机物的水溶解性

对于单官能团的有机物 RX 的水溶解性(包括正辛醇/水中的分配系数),可以从烷基 R 的极化效应大小进行预测。RX 与水分子的相互作用可用图 3-13 表示。

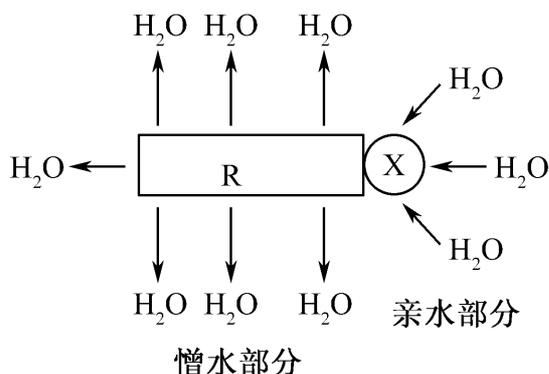


图 3-13 RX 分子与水分子作用示意图

文献[21]用憎水指数 HBI 来度量烷基的憎水能力

$$HBI = N(PEI_{\text{直},N} / PEI_{\text{支},N}) \quad (3-48)$$

其中: N 表示烷基的碳原子数目; $PEI_{\text{直},N}$ 表示直链烷基的极化效应指数; $PEI_{\text{支},N}$ 为支链烷基的极化效应指数。

例如,各种脂肪醇 ROH 的水溶解度 $S(\text{mol/L})$ 与其分子中烷基 HBI 的关系为

$$-\lg S = -2.4142 + 0.5983 HBI \quad (3-49)$$

$$r = 0.9960, \quad s = 0.08932, \quad n = 39$$

对于 ROH、 R^1OR^2 、 R^1COOR^2 、 R^1COR^2 等各类有机物在正辛醇/水中的分配系数($\lg P$)与所连烷基的 HBI 均可表示为如下关系

$$\lg P = a + b \sum HBI \quad (3-50)$$

如果将极化效应指数的方法扩展到多环芳烃和取代苯,同样可以对其 $\lg P$ 进行较好的估算和预测。例如文献[22]从极化效应指数计算多环芳烃的碳链准长度 N' 对其 $\lg P$ 进行关联,得到

$$\lg P = 0.5441 + 0.3767 N' \quad (3-51)$$

$$r = 0.9804, \quad s = 0.2214, \quad n = 32$$

这里, $N' = N \times [\sum PEI]_{直,N} / [\sum PEI]_{芳,N}$ 。

文献[23]用相对碳链准长度 N_r 与取代苯的 $\lg P$ 进行关联,得

$$\lg P = 2.0637 + 0.5517 N_r \quad (3-52)$$

$$r = 0.9956, \quad s = 0.0974, \quad n = 50$$

其中, $N_r = (l_{C-X} / l_{C-C})^3 \times (N' - 4.9522)$, l 为键长, 4.9522 是苯的碳链准长度。该式有良好的预测能力。

还可以将烷烃和醇两类不同官能团的有机化合物的水溶解度 $-\lg S$ (或在正辛醇/水中的分配系数 $\lg P$) 用一个方程关联起来^[24]

$$-\lg S = 0.2116 + 0.16135 SBL - 1.535(\Delta MPEI) - 3.079 D_{OH} \quad (3-53)$$

$$r = 0.994, \quad s = 0.167, \quad n = 60$$

$$\lg P = -0.0681 + 0.1335 SBL - 1.241(\Delta MPEI) - 1.401 D_{OH} \quad (3-54)$$

$$r = 0.992, \quad s = 0.124, \quad n = 54$$

其中: SBL 为分子中化学键键长总和; $\Delta MPEI$ 为支链分子与直链分子的分子极化效应指数之差; D_{OH} 是羟基的指示变量, 分子中有一个羟基 OH 时取值为 1, 烷烃中没有羟基则取值为 0。

卤代烃是一类环境毒物, 其毒性常常与水溶解性有关, 预测卤代烃的水溶解性有助于了解它们的毒性大小。对于各种卤代烃的水溶解性可以用以下方程关联^[25]

$$-\lg S = -3.176188 + 0.170595 \Delta MPEI - 0.147528 SBL + 3.078041 \Delta MPEI - 0.091521 QSS \quad (3-55)$$

$$r = 0.9631, \quad s = 0.2879, \quad n = 75$$

其中: SBL 和 $\Delta MPEI$ 意义同式(3-53)和(3-54); $\Delta MPEI$ 为分子中极化效应指数; QSS 为共轭体系有效连通面积。

烷烃和醇在水中的空腔表面积 CSA 同样与分子极化效应指数有

关^[26]

$$CSA = 123.626 + 8.65790 SBL - 99.4269\Delta MPEI \quad (3-56)$$

$$r = 0.9954, \quad s = 5.20, \quad n = 69 \quad (\text{把 OH 当 CH}_3 \text{ 看})$$

$$CSA = 122.984 + 8.65736 SBL - 103.862\Delta MPEI \quad (3-56a)$$

$$r = 0.9960, \quad s = 4.81, \quad n = 69 \quad (\text{把 OH 与 CH}_3 \text{ 区分})$$

(4) 有机化合物的光谱性质

对于共轭体系的紫外吸收光谱的跃迁能量 ΔE , 蒋明谦^[11]提出了同系线性关系来表示

$$\Delta E = a + b \left[\frac{1}{\alpha} \right]^n \quad (3-57)$$

其中: a 为 2, 3, 4, ... 自然数; n 为同系物的重复单元数。当共轭体系连有取代基时上式变为

$$\Delta E = a + b \left[\frac{1}{\alpha} \right]^{\frac{2}{N+S}} \quad (3-58)$$

式中: N 为同系序数; S 为取代基当量, 与取代基的诱导效应指数和共轭效应指数的总和有关。

烷基取代物 $R'X-O$ 的 $X-O$ 键伸缩振动时会产生偶极的变化, 从而对烷基产生的极化效应不同。因而烷基极化效应的差异会影响 $X-O$ 键伸缩振动的频率。 $X-O$ 键伸缩振动频率 ν 与烷基 R 的极化效应指数 $PEI(R)$ 的关系可表示为^[27]: $\nu = a + bPEI(R)$ 。表 3-12 列出一些例子。

表 3-12 各系列 $\nu(\text{cm}^{-1})$ 、 $\Sigma PEI(R)$ 和回归分析结果

化合物系列	$\Sigma PEI(R)$	$\nu_{\text{测}}$	$\nu_{\text{计}}^{(1)}$	$\nu_{\text{测}} - \nu_{\text{计}}$	回归方程
$R^1R^2C=O$		$\nu_{C=O}$			
MeCHO	1.6243	1733	1733	0	$\nu = 1779.7 - 28.655 \Sigma PEI(R)$
EtCHO	1.7648	1730	1729	1	相关系数: $r = 0.988$
PrCHO	1.8130	1727	1728	-1	标准偏差: $s = 1.97$
Me ₂ CO	2.0000	1720	1722	-2	回归点数: $n = 8$
<i>i</i> -PrMeCO	2.2810	1718	1714	4	
<i>t</i> -BuMeCO	2.4216	1710	1710	0	
(<i>t</i> -Bu) ₂ CO	2.8432	1697	1698	-1	
Cyclohexanone	2.3131	1714	1713	1	

化合物系列	$\Sigma PEI (R)$	$\nu_{\text{测}}$	$\nu_{\text{计}}^{1)}$	$\nu_{\text{测}} - \nu_{\text{计}}$	回归方程
(RO) ₂ CO		$\nu_{C=O}$			
(MeO) ₂ CO	2 000 0	1 754	1 754	0	$\nu = 1 788 .6 - 17 .548 \Sigma PEI (R)$
(EtO) ₂ CO	2 281 0	1 748	1 749	- 1	$r = 0 .997$
(BuO) ₂ CO	2 424 4	1 746	1 746	0	$s = 0 .57$
(<i>t</i> -BuO) ₂ CO	2 843 2	1 739	1 739	0	$n = 4$
RCO ₂ H		$\nu_{C=O}$			
MeCO ₂ H	1 000 0	1 736	1 736	0	$\nu = 1 809 .5 - 73 .626 \Sigma PEI (R)$
<i>i</i> -PrCO ₂ H	1 281 0	1 715	1 715	0	$r = 0 .996$
BuCO ₂ H	1 212 2	1 722	1 720	2	$s = 1 .49$
<i>t</i> -BuCO ₂ H	1 421 6	1 704	1 705	- 1	$n = 4$
RONO(反式)		$\nu_{N=O}$			
MeONO	1 000 0	1 681	1 683	- 2	$\nu = 1 742 .6 - 59 .838 \Sigma PEI (R)$
EtONO	1 140 5	1 675	1 674	1	$r = 0 .981$
PrONO	1 188 7	1 672	1 671	1	$s = 1 .75$
<i>i</i> -PrONO	1 281 0	1 667	1 666	1	$n = 10$
BuONO	1 212 2	1 669	1 670	- 1	
<i>i</i> -BuONO	1 236 8	1 669	1 669	0	
<i>s</i> -BuONO	1 329 2	1 665	1 663	2	
<i>t</i> -BuONO	1 421 6	1 655	1 657	- 2	
<i>sec</i> -C ₅ H ₁₁ ONO	1 352 7	1 664	1 662	2	
<i>t</i> -C ₅ H ₁₁ ONO	1 469 7	1 653	1 655	- 2	
R ₂ NNO		$\nu_{N=O}$			
Me ₂ NNO	1 000 0	1 460	1 461	- 1	$\nu = 1 537 .4 - 75 .926 \Sigma PEI (R)$
Et ₂ NNO	1 140 5	1 454	1 451	3	$r = 0 .978$
<i>i</i> -Pr ₂ NNO	1 281 0	1 438	1 440	- 2	$s = 2 .93$
<i>s</i> -Bu ₂ NNO	1 329 2	1 437	1 437	0	$n = 4$

1) 以表中相应的回归方程计算。

酮 R¹R²C=O 的羰基 C=O 吸收紫外光发生电子跃迁时,也会导致

偶极的变化,实际上电子跃迁相当于部分电离(当电子跃迁到无穷远时也就发生了电离)。因而可以认为烷基极化效应的大小对 C=O 的紫外吸收能量 ΔE 有密切关系。酮羰基 C=O 的紫外吸收能量 ΔE 与烷基 R 的极化效应指数 $PEI(R)$ 的关系可表示为^[28]

$$\Delta E = 8.8042 - 0.7178 \sum PEI(R) \quad (3-59)$$

$$r = 0.9747, \quad s = 0.03462, \quad n = 14$$

酮溶解在醇溶剂中,酮羰基 C=O 会与醇 ROH 的羟基氢形成氢键。醇分子的烷基不同,其形成氢键的能力也不一样,从而导致醇对酮羰基的基态和激发态的稳定性有差异,进而影响酮羰基的紫外吸收光能量。不同的醇溶剂对同一种羰基化合物的羰基(C=O)紫外光谱吸收可以用烷基极化效应定量相关^[29],例如:

$$\text{丙酮} \quad \Delta E/10^{19} \text{J} = 7.55538 - 0.221560 PEI \quad (3-60)$$

$$r = 0.9931, \quad s = 3.01656 \times 10^{-3}, \quad n = 12$$

$$\text{环己酮} \quad \Delta E/10^{19} \text{J} = 7.30837 - 0.226446 PEI \quad (3-61)$$

$$r = 0.9988, \quad s = 1.36411 \times 10^{-3}, \quad n = 13$$

以上两种酮的紫外吸收能量与醇溶剂分子的烷基极化效应指数有良好的线性关系,并且斜率非常相近,这体现了醇溶剂分子对羰基作用的共同性质。截距有所不同,反映了丙酮和环己酮的结构差异。

(5) 有机物的色谱保留指数

多环芳烃是一类环境监测化合物,这类化合物很多有致癌作用,因而在环境保护中需要对它进行检测。对于多环芳烃的气相色谱保留指数 I_R 可以用下式很好地关联^[30]

$$I_R = -40.2643 + 23.1624 N' + 6.2136 S_{\pi} \quad (3-62)$$

$$r = 0.9961, \quad s = 7.0956, \quad n = 100$$

式中: N' 为碳链有效长度,由 $N' = N \times [\sum PEI]_{直,N} / [\sum PEI]_{多苯芳烃,N}$ 计算; S_{π} 为准共轭体系表面积。

对链烷烃、环烷烃、烯烃、醇、酮和酯等各类化合物的色谱保留指数都可以用 $I = a + bN'$ 形式的函数关联^[31]。

通常,有机分子中几种电子效应会同时起作用,要定量区分各种电子效应非常困难。尽管如此,多数情况下必须全面考虑各种电子效应对分子性能的影响。就目前情况来看,各种电子效应的定量方法还有待进一

步研究,尤其是共轭效应的定量计算,尚未建立起良好的和应用比较广泛的简明定量方法。

参 考 文 献

- [1] Taft R W, Topsom R D . Prog . Phys . Org . Chem . , 1987, 16: 1
- [2] Hansch C, Leo A, Taft R W . Chem . Rev . , 1991, 91: 165
- [3] 曹晨忠 . 科学通报, 1992, 37: 2239
- [4] Taft R W . Prog . Phys . Org . Chem . , 1983, 14: 247
- [5] (a) Topsom R D . Prog . Phys . Org . Chem . , 1987, 16: 125
(b) Murrell J N, Kettle S F A, Tedder J M . 原子价理论 . 北京:科学出版社,1978 .350~ 353
(见: Sandorfy . Can . J . Chem . , 1955, 33: 1337)
- [6] 蒋明谦 . 诱导效应指数 .北京:科学出版社,1963
- [7] Cherkasov A R, Galkin V I, Cherkasov R A . J . Phys . Org . Chem . , 1998, 11: 437
also see: (a) Cherkasov A, Jonsson M . J . Chem . Inf . Comput . Sci . , 1998, 38: 1151;
(b) Cherkasov A, Jonsson M . J . Chem . Inf . Comput . Sci . , 1999, 39: 1057
- [8] Jolly W L, and Perry W B, J . Am . Chem . Soc . , 1973, 95: 5442
- [9] 曹晨忠 . 化学通报,1995, 10: 48
- [10] Giorgio Bianchi . J . Chem . Soc . Perkin Trans . 2, 1995, 7: 1427
- [11] 蒋明谦 . 有机化合物的同系线性规律 . 北京:科学出版社, 1980 .345~ 363
- [12] Miller K J . J . Am . Chem . Soc . , 1990, 112: 8533
- [13] 中国科学技术大学高分子物理教研室 . 高聚物的结构与性能 . 北京:科学出版社,1981 .71
- [14] Adcok W . J . Phys . Org . Chem . , 1991, 4: 353
- [15] Yu Z-H, Li L-T, Fu W and Li L-P . J . Phys . Chem . , 1998, A 102: 2016
虞忠衡,彭晓奇,宣正乾 . 有机化学,2000,20(6): 882
- [16] (a)曹晨忠 . 有机化学,1999,19(6): 616
(b)Cao C, Yuan H, Liu S, Zeng R . J . Chem . Inf . Comput . Sci . , 2000, 40: 1010
- [17] 曹晨忠 . 有机化学, 1995, 15(6): 642
- [18] Bratsch S G . J . Chem . Edu . , 1985, 62: 101
- [19] 曹晨忠 . 有机化学 . 2000, 20(2): 258
- [20] Taft R W . J . Am . Chem . Soc . , 1990, 112: 2047
- [21] 曹晨忠 . 有机化学, 1996, 16: 133
- [22] 曹晨忠,李志良 . 中国环境科学学报,1997, 2: 138
- [23] 曹晨忠,李志良 . 中国环境科学学报,1997, 6: 501
- [24] Cao C, Li Z . J . Chem . Comput . Sci . , 1998, 38: 1
- [25] 康继军, 曹晨忠, 李志良 . 化学研究与应用,1998, (3): 270
- [26] 曹晨忠, 李志良 . 有机化学, 1998, 18: 248

- [27] 曹晨忠 . 有机化学 ,1998 ,18 (6) : 546
- [28] 曹晨忠 . 湘潭师范学院学报 ,1998, 3:1
- [29] 文彬,曹晨忠 . 有机化学 ,1999,19(1): 77
- [30] Kang J,Cao C,Li Z . J . Chromatogr . A . , 1998 , 799: 361
- [31] 康继军,曹晨忠,李志良 . 湘潭师范学院学报 ,1997,3:7

4. 芳环上的取代基效应

第3章主要讨论了不在芳环上的有机化合物的取代基电子效应,这一章我们重点研究位于芳环上的取代基电子效应。与非共轭体系不同,芳环上的取代基与共轭体系直接键连,常常几种电子效应交织在一起,各种电子效应的区分难度更大。表述芳环上取代基电子效应有两类非常重要的参数:一是 Hammett 取代基常数,二是电子自旋离域效应。现分别进行讨论。

4.1 Hammett 取代基常数

Hammett 方程式于 1937 年提出^[1a],它(和它的扩展形式)是研究和解释有机化学反应及其反应机理的使用最广泛的形式之一。尽管 Hammett 方法由于其经验性而受到理论化学家的批评,但令人吃惊的是,简单地从溶液中有机酸的电离获得的 σ 常数,常常能够成功地预测多种系列反应的平衡和反应速率常数。几乎每一类有机反应都可以用 Hammett 式(或其扩展形式)进行讨论,在这方面发表的文献是如此之多而广泛,以至于很难将以往的工作进行一个完整的回顾。幸运的是 Hansch^[1b]等人为这一领域写了一篇很好的评述,使我们可以简要地概览 Hammett 常数的意义和研究现状。

Hammett 从苯甲酸的电离常数来定义 σ 值

$$\sigma_x = \lg K_x - \lg K_H \quad (4-1)$$

式中: K_H 是苯甲酸在 25°C 水溶液中的电离常数; K_x 是间位或对位取代的苯甲酸在相应条件下的电离常数。有些取代苯甲酸在水中溶解度很小,电离常数的测定有困难,这时必须在混合溶剂,例如 $\varphi(C_2H_5OH) = 50\%$ 水/乙醇溶剂中测定。后一种情况下获得的 σ 值可以通过适当的比例因子 ρ 与水系统中获得的 σ 值线性关联起来。 σ 值也可以从不同的有机化学反应(速率或平衡)或 F(氟)NMR 的取代基化学位移等方法得到。

Hammett 常数 σ 被认为由两部分构成,即场/诱导效应(σ_I)和共轭

效应(σ_R)。它们之间的关系为

$$\sigma_P = \sigma_I + \sigma_R$$

或

$$\sigma_P - \sigma_I = \sigma_R$$

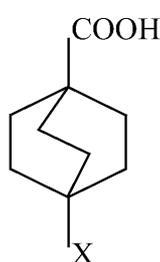
或

$$\sigma_P - \sigma_R = \sigma_I \quad (4-2)$$

这里, σ_P 是苯环上对位取代基的 Hammett 常数。

4.1.1 场/诱导参数

场/诱导效应参数可以由双环辛烷基羧酸(见图 4-1)的电离来明确



定义^[2], 因为在这个刚性系统中, 取代基 X 被牢牢地固定, 而且在基团 X 与羧基 COOH/COO⁻ 之间几乎不存在共轭和极化作用。因此, 以下假定是可靠的: X 影响羧基电离的惟一方式是通过空间的场效应和通过 σ 键的诱导效应; 另外, 在对位取代苯甲酸和图 4-1 两类分子中, 基团 X 与羧基之间的距离(相隔的键数)相同, 因而 X 基团所产生的通过空间的场效应和通过 σ 键的诱导效应在这两类化合物中即使不相等也应该成比例。对于那些溶解性很差的羧酸, Roberts 和 Moreland^[2] 采用 φ (C₂H₅OH) = 50% 的乙醇作溶剂, 定义其电子效应为

图 4-1 取代双环辛烷基羧酸分子结构

$$\sigma' = \lg K_X - \lg K_H \quad (4-3)$$

Taft^[3] 利用 σ' 与他提出的极性参数 (σ^*) 之间的相关性来获得 σ' 的另外的值(称为 σ_I), 然后通过式(4-2)计算 σ_R 。Swain 和 Lupton^[4] 用 σ' 定义 F (场/诱导效应)参数, 以此作为分离共轭效应和场/诱导效应的基础, 即

$$F = \sigma' = a\sigma_m + b\sigma_p + \varepsilon \quad (4-4)$$

式中, a 、 b 和 ε 系数由最小二乘法确定。截距 ε 可以看成误差项, 它接近于零。Swain 和 Lupton 在推导 F 参数时, 并没有试图将 F 和 R (共轭参数)放在同一 Hammett 常数(由 20°C 水溶液中苯甲酸电离得到)的标度内。Hansch 等^[5] 使用 Stock 等人的结果^[6], 通过下式解决了这一问题

$$F = \sigma' / 1.65 = 1.369\sigma_m - 0.373\sigma_p - 0.009 \quad (4-5)$$

$$r = 0.992, \quad s = 0.042, \quad n = 14$$

为了估算共轭参数 R , Swain 和 Lupton 假定

$$\sigma_p = \alpha F + R \quad (4-6)$$

并进一步假定 $N^+(\text{CH}_3)_3$ 的 $R = 0$ 。由这些假定以及用 $N^+(\text{CH}_3)_3$ 的 $F = 0.89$ 和 $\sigma_p = 0.82$ 代入式(4-6), 发现 α 为 $0.921^{[5]}$ 。他们进而计算了约 200 个取代基的 F 和 R 值。由于 α 偏离 1 不很大, 因而通过式(4-2)计算出的 R 值($R = \sigma_R$), 与式(4-6)计算的结果相比没有什么损失。沿着这一思路^[7]重新计算的 F 和 R 参数值列于表 4-1。

表 4-1 Hammett 常数和修正的 Swain-Lupton 常数^[7]

序号	取代基	σ_m	σ_p	F	R
1	BF ₂	0.32	0.48	0.26	0.22
2	Br	0.39	0.23	0.45	-0.22
3	GeBr ₃	0.66	0.73	0.61	0.12
4	SiBr ₃	0.48	0.57	0.44	0.13
5	Cl	0.37	0.23	0.42	-0.19
6	HgCl	0.33	0.35	0.33	0.02
7	SO ₂ Cl	1.20	1.11	1.16	(-0.05)
8	SCl	0.44	0.48	0.42	0.06
9	ICl ₂	1.10	1.11	1.03	0.08
10	P(O)Cl ₂	0.78	0.90	0.70	0.20
11	PCl ₂	0.54	0.61	0.50	0.11
12	P(S)Cl ₂	0.70	0.80	0.63	0.17
13	GeCl ₃	0.71	0.79	0.65	0.14
14	SiCl ₃	0.48	0.56	0.44	0.12
15	F	0.34	0.06	0.45	-0.39
16	HgF	0.34	0.33	0.35	-0.02
17	SOF	0.74	0.83	0.67	0.16
18	SO ₂ F	0.80	0.91	0.72	0.19
19	IF ₂	0.85	0.83	0.82	0.01
20	POF ₂	0.81	0.89	0.74	0.15
21	PF ₂	0.49	0.59	0.44	0.15

续表

序号	取代基	σ_m	σ_p	F	R
22	GeF ₃	0.85	0.97	0.76	0.21
23	SF ₃	0.70	0.80	0.63	0.17
24	SiF ₃	0.54	0.69	0.47	0.22
25	IF ₄	1.07	1.15	0.98	0.17
26	PF ₄	0.63	0.80	0.54	0.26
27	SF ₅	0.61	0.68	0.56	0.12
28	I	0.35	0.18	0.42	-0.24
29	IO	0.58	0.62	0.55	0.07
30	IO ₂	0.68	0.78	0.61	0.17
31	NO	0.62	0.91	0.49	0.42
32	NO ₂	0.71	0.78	0.65	0.13
33	ONO ₂	0.55	0.70	0.48	0.22
34	N N ⁺	1.76	1.91	1.58	0.33
35	N N ⁺ (BF ₄) ⁻	1.65	1.79	1.48	0.31
36	NNO ₂ ⁻	0.00	-0.43	0.20	-0.63
37	N ₃	0.37	0.08	0.48	-0.40
38	O ⁻	-0.47	(-0.81)	-0.26	(-0.55)
39	SO ₂ ⁻	-0.02	-0.05	0.03	-0.08
40	SO ₃ ⁻	0.30	0.35	0.29	0.06
41	S ⁻	-0.36	-1.21	0.03	-1.24
42	AsO ₃ H ⁻	0.00	-0.02	0.04	-0.06
43	H	0.00	0.00	0.03	0.00
44	NHNO ₂	0.91	0.57	0.99	-0.42
45	OH	0.12	-0.37	0.33	-0.70
46	S(O)OH	-0.04	-0.07	0.01	-0.08
47	PO ₃ H ⁻	0.20	0.26	0.19	0.07
48	OPO ₃ H ⁻	0.29	0.00	0.41	-0.41
49	SH	0.25	0.15	0.30	-0.15
50	B(OH) ₂	-0.01	0.12	-0.03	0.15
51	NH ₂	-0.16	-0.66	0.08	-0.74
52	NHOH	-0.04	-0.34	0.11	-0.45
53	SO ₂ NH ₂	0.53	0.60	0.49	0.11
54	PO(OH) ₂	0.36	0.42	0.34	0.08

续表

序号	取代基	σ_m	σ_p	F	R
55	PH ₂	0.06	0.05	0.09	-0.04
56	B(OH) ₃ ⁻	-0.48	-0.44	-0.42	-0.02
57	GeH ₃	0.00	0.01	0.03	-0.02
58	NH ₃ ⁺	0.86	0.60	0.92	-0.32
59	NH ₂ NH ₂	-0.02	-0.55	0.22	-0.77
60	SiH ₃	0.05	0.10	0.06	0.04
61	CBr ₃	0.28	0.29	0.28	0.01
62	CClF ₂	0.42	0.46	0.40	0.06
63	COCl	0.51	0.61	0.46	0.15
64	N CCl ₂	0.21	0.13	0.26	-0.13
65	CCl ₃	0.40	0.46	0.38	0.09
66	OCCl ₃	0.43	0.35	0.46	-0.11
67	COF	0.55	0.70	0.48	0.22
68	OCF ₂ O	0.36	0.36	0.36	0.00
69	CF ₃	0.43	0.54	0.38	0.16
70	HgCF ₃	0.29	0.32	0.29	0.03
71	HgSCF ₃	0.39	0.42	0.38	0.04
72	I NSO ₂ CF ₃	1.30	1.35	1.20	0.15
73	N NCF ₃	0.56	0.68	0.50	0.18
74	OCF ₃	0.38	0.35	0.39	-0.04
75	SOCF ₃	0.63	0.69	0.58	0.11
76	SeOCF ₃	0.81	0.83	0.76	0.07
77	SO ₂ CF ₃	0.83	0.96	0.74	0.22
78	SeO ₂ CF ₃	1.08	1.21	0.97	0.24
79	OSO ₂ CF ₃	0.56	0.53	0.56	-0.03
80	SCF ₃	0.40	0.50	0.36	0.14
81	SeCF ₃	0.44	0.45	0.43	0.02
82	HgCN	0.28	0.34	0.27	0.08
83	CN	0.56	0.66	0.51	0.15
84	NC	0.48	0.49	0.47	0.02
85	CN(BBr ₃)	0.61	0.48	0.64	-0.16
86	CN(BCl ₃)	0.95	0.86	(0.93)	(-0.05)
87	CN(BF ₃)	0.72	0.66	(0.71)	(-0.05)

续表

序号	取代基	σ_m	σ_p	F	R
88	N C O	0.27	0.19	0.31	-0.12
89	OCN	0.67	0.54	0.69	-0.15
90	SO ₂ CN	1.10	1.26	0.97	0.29
91	N C S	0.48	0.38	0.51	-0.13
92	SCN	0.51	0.52	0.49	0.03
93	SeCN	0.61	0.66	0.57	0.09
94	N NCN	0.71	1.03	0.56	0.47
95	N(O) NCN	0.78	0.89	0.70	0.19
96	C(NO ₂) ₃	0.72	0.82	0.65	0.17
97	CO ₂ ⁻	-0.10	0.00	-0.10	0.10
98	CHBr ₂	0.31	0.32	0.31	0.01
99	CHCl ₂	0.31	0.32	0.31	0.01
100	OCHCl ₂	0.38	0.26	0.43	-0.17
101	CHF ₂	0.29	0.32	0.29	0.03
102	OCHF ₂	0.31	0.18	0.37	-0.19
103	SOCHF ₂	0.54	0.58	0.51	0.07
104	SO ₂ CHF ₂	0.75	0.86	0.67	0.19
105	SCHF ₂	0.33	0.37	0.32	0.05
106	NHSO ₂ CF ₃	0.44	0.39	0.45	-0.06
107	CHI ₂	0.26	0.26	0.27	-0.01
108	NHCN	0.21	0.06	0.28	-0.22
109	CHO	0.35	0.42	0.33	0.09
110	COOH	0.37	0.45	0.34	0.11
111	CH ₂ Br	0.12	0.14	0.14	0.00
112	CH ₂ Cl	0.11	0.12	0.13	-0.01
113	OCH ₂ Cl	0.25	0.08	0.33	-0.25
114	CH ₂ F	0.12	0.11	0.15	-0.04
115	OCH ₂ F	0.20	0.02	0.29	-0.27
116	SCH ₂ F	0.23	0.20	0.25	-0.05
117	CH ₂ I	0.10	0.11	0.12	-0.01
118	NHCHO	0.19	0.00	0.28	-0.28
119	CONH ₂	0.28	0.36	0.26	0.10
120	CSNH ₂	0.25	0.30	0.24	0.06

续表

序号	取代基	σ_m	σ_p	F	R
121	CH ₃ NOH- <i>t</i>	0.22	0.10	0.28	-0.18
122	OCH ₂ O—	-0.16	-0.16	-0.11	-0.05
123	Me	-0.07	-0.17	0.01	-0.18
124	CH ₂ SO ₂ R	0.15	0.17	0.16	0.01
125	SiMeCl ₂	0.31	0.39	0.29	0.10
126	SiMeF ₂	0.29	0.23	0.32	-0.09
127	HgMe	0.43	0.10	(0.55)	(-0.45)
128	NHCH ₂ SO ₃ ⁻	-0.10	-0.57	0.12	-0.69
129	NHCONH ₂	-0.03	-0.24	0.09	-0.33
130	N(Me)NO ₂	0.49	0.61	0.43	0.18
131	NHCSNH ₂	0.22	0.16	0.26	-0.10
132	OMe	0.12	-0.27	0.29	-0.56
133	CH ₂ OH	0.00	0.00	0.03	-0.03
134	SOMe	0.52	0.49	0.52	-0.03
135	S(OMe)	0.21	0.17	0.24	-0.07
136	OS(O)CH ₃	0.44	0.45	0.43	0.02
137	S(O)OMe	0.50	0.54	0.47	0.07
138	SO ₂ Me	0.60	0.72	0.53	0.19
139	SSO ₂ Me	0.43	0.54	0.38	0.16
140	OSO ₂ Me	0.39	0.36	0.40	-0.04
141	SMe	0.15	0.00	0.23	-0.23
142	SSMe	0.22	0.13	0.27	-0.14
143	SeMe	0.10	0.00	0.16	-0.16
144	NHMe	-0.21	-0.70	0.03	-0.73
145	CH ₂ NH ₂	-0.03	-0.11	0.04	-0.15
146	NHSO ₂ Me	0.20	0.03	0.28	-0.25
147	CH ₂ NH ₃ ⁺	0.59	0.53	0.59	-0.06
148	N(COF) ₂	0.58	0.57	0.57	0.00
149	HgOCOCF ₃	0.50	0.52	0.48	0.04
150	COCF ₃	0.63	0.80	0.54	0.26
151	SCOCF ₃	0.48	0.46	0.48	-0.02
152	OCOCF ₃	0.56	0.46	0.58	-0.12
153	CF ₂ OCF ₂ ⁻	0.81	0.81	0.77	0.04

续表

序号	取代基	σ_m	σ_p	F	R
154	CF ₂ CF ₃	0.47	0.52	0.44	0.08
155	OCF ₂ CF ₃	0.48	0.28	0.55	-0.27
156	SO ₂ CF ₂ CF ₃	0.92	1.08	0.81	0.27
157	SCF ₂ CF ₃	0.44	0.48	0.42	0.06
158	N(CF ₃) ₂	0.40	0.53	(0.35)	0.18
159	N(SO ₂ CF ₃) ₂	0.61	0.83	0.50	0.33
160	P(CF ₃) ₂	0.60	0.69	0.55	0.14
161	P(CN) ₂	0.82	0.90	0.75	0.15
162	C-CH	0.21	0.23	0.22	0.01
163	OCF ₂ CHFCl	0.35	0.28	0.38	-0.10
164	NHCOCF ₃	0.30	0.12	0.38	-0.26
165	OCF ₂ CHF ₂	0.34	0.25	0.38	-0.13
166	SCF ₂ CHF ₂	0.38	0.47	0.35	0.12
167	SC-CH	0.26	0.19	0.30	-0.11
168	SCH-CHCl	0.31	0.24	0.34	-0.10
169	SeCH-CHCl	0.28	0.26	0.30	-0.04
170	CH ₂ CF ₃	0.12	0.09	0.15	-0.06
171	CH ₂ SOCF ₃	0.25	0.24	0.27	-0.03
172	CH ₂ SO ₂ CF ₃	0.29	0.31	0.29	0.02
173	CH ₂ SCF ₃	0.12	0.15	0.13	0.02
174	CH ₂ CN	0.16	0.18	0.17	0.01
175	CH ₂ CO ₂ ⁻	0.07	-0.16	0.19	-0.35
176	CH ₂ SCN	0.12	0.14	0.14	0.00
177	CH-CH ₂	0.06	-0.04	0.13	-0.17
178	NHCOCH ₂ Cl	0.17	-0.03	0.27	-0.30
179	HgOCOCH ₃	0.39	0.40	0.39	0.01
180	C(Me)(NO ₂) ₂	0.54	0.61	0.50	0.11
181	OCH-CH ₂	0.21	-0.09	0.34	-0.43
182	COMe	0.38	0.50	0.33	0.17
183	SCOMe	0.39	0.44	0.37	0.07
184	OCOMe	0.39	0.31	0.42	-0.11
185	COOMe	0.37	0.45	0.34	0.11
186	SCH-CH ₂	0.26	0.20	0.29	-0.09

续表

序号	取代基	σ_m	σ_p	F	R
187	SeCH ₂ CH ₂	0.26	0.21	0.29	-0.08
188	NHCOOMe	-0.02	-0.17	0.07	-0.24
189	NHCOMe	0.21	0.00	0.31	-0.31
190	CONHMe	0.35	0.36	0.35	-0.01
191	CH ₂ NOMe	0.37	0.30	0.40	0.10
192	CH ₂ CONH ₂	0.06	0.07	0.08	-0.01
193	NHCSMe	0.24	0.12	0.30	-0.18
194	CSNHMe	0.30	0.34	0.29	0.05
195	OCH ₂ CH ₂ O ⁻	-0.12	-0.12	-0.08	-0.04
196	Et	-0.07	-0.15	0.00	-0.15
197	OCH ₂ CH ₃	0.10	-0.24	0.26	-0.50
198	CH(OH)Me	0.08	-0.07	0.16	-0.23
199	CH ₂ OMe	0.08	0.01	0.13	-0.12
200	SO ₂ Et	0.66	0.77	0.59	0.18
201	SEt	0.18	0.03	0.26	-0.23
202	P(Cl)NMe ₂	0.38	0.56	0.31	0.25
203	SiClMe ₂	0.16	0.21	0.16	0.05
204	SiFMe ₂	0.12	0.17	0.12	0.04
205	NHEt	-0.24	-0.61	-0.04	-0.57
206	N(Me) ₂	-0.16	-0.83	0.15	-0.98
207	SO ₂ NMe ₂	0.51	0.65	0.44	0.21
208	N(SO ₂ Me) ₂	0.47	0.49	0.45	0.04
209	SN(Me) ₂	0.12	0.09	0.15	-0.06
210	N ₂ NMe ₂	-0.05	-0.03	-0.02	-0.01
211	P(O)Me ₂	0.43	0.50	0.40	0.10
212	PO(OMe) ₂	0.42	0.53	0.37	0.16
213	PMe ₂	0.03	0.06	0.05	0.01
214	S ⁺ Me ₂	1.00	0.90	0.98	-0.08
215	CH ₂ CH ₂ NH ₃ ⁺	0.23	0.17	0.27	-0.10
216	SiH(Me) ₂	0.01	0.04	0.03	0.01
217	C ₆ CCF ₃	0.41	0.51	0.37	0.14
218	CF ₃ CF ₂ ^{-t}	0.39	0.46	0.36	0.10
219	N ₂ C(CF ₃) ₂	0.29	0.23	0.32	-0.09

续表

序号	取代基	σ_m	σ_p	F	R
220	CF ₂ CF ₂ CF ₃	0.44	0.48	0.42	0.06
221	CF(CF ₃) ₂	0.37	0.53	(0.31)	0.22
222	SO ₂ CF(CF ₃) ₂	0.92	1.10	0.80	0.30
223	SCF ₂ CF ₂ CF ₃	0.45	0.48	0.43	0.05
224	SCF(CF ₃) ₂	0.48	0.51	0.46	0.03
225	C(OH)(CF ₃) ₂	0.29	0.30	0.29	0.01
226	CH(SCF ₃) ₂	0.44	0.44	0.43	0.01
227	CH(CN) ₂	0.53	0.52	0.52	0.00
228	CH-CHCN	0.24	0.17	0.28	-0.11
229	C-CMe	0.21	0.03	0.29	-0.26
230	CH-CHCHO	0.24	0.13	0.29	-0.16
231	C(Me)-CH ₂	0.09	0.05	0.13	-0.08
232	CH-CHMe- <i>t</i>	0.02	-0.09	0.09	-0.18
233	CH ₂ CH-CH ₂	-0.11	-0.14	-0.06	-0.08
234	C(Et)(NO ₂) ₂	0.56	0.64	0.51	0.13
235	COEt	0.38	0.48	0.34	0.14
236	COOEt	0.37	0.45	0.34	0.11
237	CH ₂ OCOMe	0.04	0.05	0.07	-0.02
238	CH ₂ CH ₂ CH ₂ ⁻	-0.26	-0.26	-0.20	-0.06
239	N(Me)COMe	0.31	0.26	0.34	-0.08
240	NHCOOEt	0.11	-0.15	0.23	-0.38
241	C(NO ₂)Me ₂	0.18	0.20	0.19	0.01
242	CH ₂ CH ₂ CH ₃	-0.06	-0.13	0.01	-0.14
243	NHCONHEt	0.04	-0.26	0.19	-0.45
244	NHCSNHEt	0.30	0.07	0.40	-0.33
245	OCHMe ₂	0.10	(-0.45)	0.34	(-0.79)
246	SCHMe ₂	0.23	0.07	0.30	-0.23
247	CH ₂ NMe ₂	0.00	0.01	0.03	-0.02
248	GeMe ₃	0.00	0.00	0.03	-0.03
249	N ⁺ (Me) ₃	0.88	0.82	0.86	-0.04
250	Si(Me) ₂ OMe	0.04	-0.02	0.09	-0.11
251	OSiMe ₃	0.13	-0.27	0.31	-0.58
252	SiMe(OMe) ₂	0.04	0.10	0.05	0.05

续表

序号	取代基	σ_m	σ_p	F	R
253	Si(OMe) ₃	0.09	0.13	0.10	0.03
254	P ⁺ Me ₃	0.74	0.73	0.71	0.02
255	SiMe ₃	-0.04	-0.07	0.01	-0.08
256	SnMe ₃	0.00	0.00	0.03	-0.03
257	I(OCOFCF ₃) ₂	1.28	1.34	1.18	0.16
258	cyclo-C ₄ F ₇	0.48	0.53	0.45	0.08
259	C(CF ₃) ₃	0.55	0.55	0.53	0.02
260	(CF ₂) ₃ CF ₃	0.47	0.52	0.44	0.08
261	SO ₂ C(CF ₃) ₃	0.96	1.13	0.84	0.29
262	SC(CF ₃) ₃	0.51	0.58	0.47	0.11
263	C(SCF ₃) ₃	0.51	0.53	0.49	0.04
264	SeC(CF ₃) ₃	0.49	0.54	0.46	0.08
265	C(CN) ₃	0.97	0.96	0.92	0.04
266	CH C(CN) ₂	0.66	0.84	0.57	0.27
267	3-pyridazinyl	0.28	0.48	0.21	0.27
268	C(Me)(CN) ₂	0.60	0.57	0.59	-0.02
269	2-furyl	0.06	0.02	0.10	-0.08
270	2-thienyl	0.09	0.05	0.13	-0.08
271	3-thienyl	0.03	-0.02	0.08	-0.10
272	2-selenienyl	0.06	0.04	0.10	-0.06
273	2-tellurienyl	0.06	0.03	0.10	-0.07
274	1-pyrryl	0.47	0.37	0.50	-0.13
275	I(OCOMe) ₂	0.85	0.88	0.80	0.08
276	N(COMe) ₂	0.35	0.33	0.36	-0.03
277	cyclobutyl	-0.05	-0.14	0.02	-0.16
278	COCHMe ₂	0.38	0.47	0.35	0.12
279	(CH ₂) ₄	-0.48	-0.48	-0.40	-0.08
280	C(Me) ₃	-0.10	-0.20	-0.02	-0.18
281	CH(Me)Et	-0.08	-0.12	-0.02	-0.10
282	CH ₂ CH(Me) ₂	-0.07	-0.12	-0.01	-0.11
283	(CH ₂) ₃ CH ₃	-0.08	-0.16	-0.01	-0.15
284	O(CH ₂) ₃ CH ₃	0.10	-0.32	0.29	-0.61
285	C(OMe) ₃	-0.03	-0.04	0.01	-0.05

续表

序号	取代基	σ_m	σ_p	F	R
286	AsEt ₂	0.22	0.00	0.32	-0.32
287	As(O)Et ₂	0.57	0.44	0.60	-0.16
288	As(S)Et ₂	0.52	0.44	0.54	-0.10
289	N(Et) ₂	-0.23	-0.72	0.01	-0.73
290	PO(Et) ₂	0.37	0.47	0.33	0.14
291	PO(OEt) ₂	0.55	0.60	0.52	0.08
292	P(Et) ₂	0.10	0.13	0.11	0.02
293	P(S)Et ₂	0.39	0.46	0.36	0.10
294	CH ₂ N(Me) ₃ ⁺	0.40	0.44	0.38	0.06
295	CH ₂ Si(Me) ₃	-0.16	-0.21	-0.09	-0.12
296	P(N(Me) ₂) ₂	0.18	0.25	0.17	0.08
297	2-pyridyl	0.33	0.17	0.40	-0.23
298	3-pyridyl	0.23	0.25	0.24	0.01
299	4-pyridyl	0.27	0.44	0.21	0.23
300	cyclopentyl	-0.05	-0.14	0.02	-0.16
301	COC(Me) ₃	0.27	0.32	0.26	0.06
302	C(Et)(Me) ₂	-0.06	-0.18	0.03	-0.21
303	CH ₂ C(Me) ₃	-0.05	-0.17	0.03	-0.14
304	(CH ₂) ₄ CH ₃	-0.08	-0.15	-0.01	-0.14
305	O(CH ₂) ₄ CH ₃	0.10	(-0.34)	0.29	(-0.63)
306	CH ₂ PO(OEt) ₂	0.12	0.06	0.17	-0.11
307	C ₆ Cl ₅	0.25	0.24	0.27	-0.03
308	C ₆ F ₅	0.26	0.27	0.27	0.00
309	P(O)(C ₃ H ₇) ₂	0.95	1.10	0.84	0.26
310	C ₆ H ₄ -3-Br	0.09	0.08	0.12	-0.04
311	C ₆ H ₄ -4-Br	0.15	0.12	0.18	-0.06
312	C ₆ H ₄ -3-Cl	0.15	0.10	0.19	-0.09
313	C ₆ H ₄ -4-Cl	0.15	0.12	0.18	-0.06
314	C ₆ H ₄ -3-F	0.15	0.10	0.19	-0.09
315	C ₆ H ₄ -4-F	0.12	0.06	0.17	-0.11
316	OC ₆ H ₄ -4-F	-0.08	-0.10	-0.03	-0.07
317	C ₆ H ₄ -3-I	0.13	0.06	0.18	-0.12
318	C ₆ H ₄ -4-I	0.14	0.10	0.18	-0.08

续表

序号	取代基	σ_m	σ_p	F	R
319	C ₆ H ₄ -3-NO ₂	0.21	0.20	0.23	-0.03
320	C ₆ H ₄ -4NO ₂	0.25	0.26	0.26	0.00
321	SC ₆ H ₄ -4-NO ₂	0.32	0.24	0.36	-0.12
322	C ₆ H ₅	0.06	-0.01	0.12	-0.13
323	OC ₆ H ₅	0.25	-0.03	0.37	-0.40
324	N NC ₆ H ₅	0.32	0.39	0.30	0.09
325	SOC ₆ H ₅	0.50	0.44	0.51	-0.07
326	SO ₂ C ₆ H ₅	0.62	0.68	0.58	0.10
327	SC ₆ H ₅	0.23	0.07	0.30	-0.23
328	NHC ₆ H ₅	-0.02	-0.56	0.22	-0.78
329	N(C ₃ H ₇) ₂	-0.26	-0.93	0.06	-0.99
330	cyclohexyl	-0.05	-0.15	0.03	-0.18
331	(CH ₂) ₄ NMe ₂	-0.08	-0.16	-0.01	-0.15
332	Ge(Et) ₃	0.00	0.00	0.03	-0.03
333	Si(OEt) ₃	0.02	0.08	0.03	0.05
334	P(Et) ₃ ⁺	0.99	0.98	0.94	0.04
335	Sn(Et) ₃	0.00	0.00	0.03	-0.03
336	Si(NMe ₂) ₃	-0.04	-0.04	0.00	-0.04
337	COC ₆ H ₅	0.34	0.43	0.31	0.12
338	OCOC ₆ H ₅	0.21	0.13	0.26	-0.13
339	COOC ₆ H ₅	0.37	0.44	0.34	0.10
340	N CHC ₆ H ₅	-0.08	-0.55	0.14	-0.69
341	CH NC ₆ H ₅	0.35	0.42	0.33	0.09
342	NHCO ₆ H ₅	0.02	-0.19	0.13	-0.32
343	CONHC ₆ H ₅	0.23	0.41	0.17	0.24
344	CH ₂ C ₆ H ₅	-0.08	-0.09	-0.04	-0.05
345	CH ₂ OC ₆ H ₅	0.06	0.07	0.08	-0.01
346	C(Et) ₃	-0.07	-0.20	0.02	-0.22
347	(CH ₂) ₆ CH ₃	-0.07	-0.46	0.00	-0.16
348	CH CHC ₆ H ₅	0.03	-0.07	0.10	-0.17
349	PO(CMe ₃) ₂	0.31	0.41	0.28	0.13
350	PO(C ₄ H ₉) ₂	0.35	0.49	0.30	0.19
351	PO(OC ₄ H ₉) ₂	0.41	0.57	0.35	0.22

续表

序号	取代基	σ_m	σ_p	F	R
352	$P(CMe_3)_2$	0.01	0.15	-0.01	0.16
353	$As(C_6H_5)_2$	0.03	0.09	0.04	0.05
354	$AsO(C_6H_5)_2$	0.54	0.64	0.49	0.15
355	$N(C_6H_5)_2$	0.00	-0.22	0.12	-0.34
356	$PO(C_6H_5)_2$	0.38	0.53	0.32	0.21
357	$P(C_6H_5)_2$	0.11	0.19	0.10	0.09
358	$PS(C_6H_5)_2$	0.29	0.47	0.23	0.24
359	$CH(C_6H_5)_2$	-0.03	-0.05	0.01	-0.06
360	$Ge(C_6H_5)_3$	0.05	0.08	0.07	0.01
361	$N-P(C_6H_5)_3$	-0.33	-0.77	-0.10	-0.67
362	$Si(C_6H_5)_3$	-0.03	0.10	-0.04	0.14
363	$C(C_6H_5)_3$	-0.01	0.02	0.01	0.01

另一个估算 σ_I 值的极好体系是喹核碱(quinuclidines)分子(图 4-2)。这一化合物被 Grob 和 Schlageter^[8] 仔细研究过。以图 4-2 所示分子质子化以后发生电离来获得 σ_I , 与图 4-1 相比, 该分子有一个显著的优点: 取代基 X 离反应中心更近, 反应活性对 X 要敏感得多。利用取代基 X 对图 4-1 分子电离常数的影响得到 σ_I (Stock), 与由图 4-2 分子得到的 σ_I (Grob) 关联得到

$$\sigma_I(\text{Stock}) = 0.191(\pm 0.015)\sigma_I(\text{Grob}) - 0.037(\pm 0.031) \quad (4-7)$$

$$r = 0.992, \quad s = 0.029, \quad n = 14$$

式(4-7)中仅有三个取代基的 σ_I 值是在羧基体系中被 Holtz、Stock 和 Roberts、Moreland 两个研究组测定过。 σ_I (Stock) 是从羧基母体化合物提

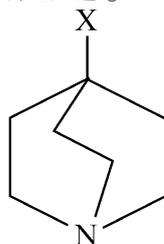


图 4-2 取代喹核碱分子结构

出的标度(包括 Roberts 和 Moreland 数据),而 σ_1 (Grob) 则来源于喹核碱为标度的数据,两者有很好的相关性。

根据扩大了的一系列 σ_1 值,由式(4-5)进一步推导出

$$F = \sigma_1 = 1.297(\pm 0.147)\sigma_m - 0.358(\pm 0.089)\sigma_p + 0.033(\pm 0.026) \quad (4-8)$$

$$r = 0.968, \quad s = 0.046, \quad n = 38$$

式(4-8)与式(4-5)相比仅仅系数稍有不同,尽管式(4-8)比式(4-5)多了24个数据点,并且这里去掉了 $N^+(\text{CH}_3)_3$ 的共轭效应 R 为零的假定。应该注意到,就标准偏差而言式(4-8)与式(4-5)是相同的。对于 CO_2^- 基团,由式(4-7)得到的 F 值偏离由式(4-8)计算的曲线。对带电荷的基团这不算异常结果,因为简单的 Hammett 方程在此类基团中不具有良好的应用性^[9]。

由式(4-5)和式(4-8)计算的一些常见基团的 F 值对比结果见表 4-2。

表 4-2 由式(4-5)和式(4-8)计算 F 值的对比

序号	基 团	$F_{[\text{式}(4-5)]}$	$F_{[\text{式}(4-8)]}$	$F_{[\text{式}(4-5)]} - F_{[\text{式}(4-8)]}$
1	F	0.43	0.45	0.02
2	Br	0.44	0.45	0.01
3	CF_3	0.38	0.38	0.00
4	C-CH	0.19	0.22	0.03
5	CONH_2	0.24	0.26	0.02
6	NO_2	0.67	0.65	0.02
7	NH_2	0.02	0.09	0.07
8	NHCONH_2	0.04	0.09	0.05
9	OH	0.29	0.33	0.04
10	OCH_3	0.26	0.29	0.03
11	SO_2NH_2	0.41	0.49	0.08
12	SCH_3	0.20	0.23	0.03
13	CN	0.51	0.51	0.00
14	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	-0.08	-0.04	0.04
15	OCOCH_3	0.41	0.42	0.01

表 4-1 中所有的 F 值均由式 (4-8) 计算得到。最理想的情况是当 $R = 0$ 时,从类似于图 4-1 和图 4-2 的分子用实验方法测定其 pK_a ,得到所有基团的 σ_I 值。实际上做不到,因为合成所需结构的分子有很大困难。即使通过不同方法从 σ_m 和 σ_p 来估算场/诱导参数也受到一些作者的批评^[10-12],不过可以相信表 4-1 的结果对许多应用是足够精确的。

Charton^[7]在一篇评述中列举了大量的溶液平衡的例子,在这些平衡中场/诱导效应占强烈的支配地位,并且对取代基的敏感性和取代基的可改变性也要比双环辛烷基羧酸(图 4-1)分子的更大。

Charton^[7]以不同方法估算 σ_I ,他选择取代乙酸(XCH_2COOH)的电离常数作定义 σ_I 的基础。正如他自己指出的,该方法虽然不能构成一种新的计算方法,但它却允许对 294 个取代基的 σ_I 进行定义(这 294 个取代基的取代乙酸的 pK_a 已被测量)。限制这种方法的是 294 个取代基只有 125 个已经知道其 σ_p 值,以至于只有 125 个 σ_R 值能够通过式 (4-2) 计算出来。

尽管 Charton 获得 σ_I 值和由式 (4-7) 计算 F 值这两种方法十分不同,但总的来说两类场/诱导常数之间有良好的 consistency。

$$F = 0.888(\pm 0.054)\sigma_I(\text{Charton}) + 0.017(\pm 0.017) \quad (4-9)$$

$$r = 0.944, \quad s = 0.067, \quad n = 129$$

Taylor 和 Wait^[13]报道,根据 N -取代胍盐在 25°C 水溶液中的 ΔpK_a 确定取代基效应在生物学上有特别重要的意义。

Taft^[14]等以间位取代氟苯,在稀的烃类溶剂中,根据核磁共振(F NMR)的屏蔽效应值 $\left[\int_H^{m-X} \right]$ 来计算 σ_F 值

$$\sigma_F = 0.16 \pm 0.137 \left[- \int_H^{m-X} \right] \quad (4-10)$$

$$r = 0.990, \quad s = 0.034, \quad n = 33$$

氟的核磁共振谱(F NMR)易于测定,它可以作为取代基 σ_F 值的新估算方法,从而扩展了取代基结构变化的范围。相对而言,这些取代物的制备要简单些。应注意,F NMR 的测定在某些情况下会受到溶剂效应(如氢键)的影响。尽管如此,从 F NMR 测定得到的 σ_F 值与采用式 (4-8) 得到的场/诱导参数 F 值总体上是相符的。

$$F = 0.924(\pm 0.023)\sigma_F - 0.006(\pm 0.11) \quad (4-11)$$

$$r = 0.960, \quad s = 0.067, \quad n = 136$$

以上结果进一步支持了这样的结论:经过仔细选择,场/诱导参数的获得可以有数种可信的来源。

4.1.2 共轭效应参数

Taft 用式(4-2)获得共轭效应参数 σ_R 的值。为计算共轭效应参数 R 的大小,Swain 和 Lupton^[4] 假定式(4-6)的应用形式为

$$\sigma_p = \alpha_F + R \quad \text{或} \quad R = \sigma_p - \alpha_F \quad (4-12)$$

因此我们以式(4-8)和式(4-2)重新分别计算场/诱导参数 F 和共轭参数 R 。表 4-1 中给出的 R 总的来说与 Charton^[7] 的 σ_D 相符合。

$$R = 0.864(\pm 0.066)\sigma_D - 0.004(\pm 0.018) \quad (4-13)$$

$$r = 0.923, \quad s = 0.085, \quad n = 117$$

$$R = 0.877(\pm 0.050)\sigma_D - 0.002(\pm 0.013) \quad (4-14)$$

$$r = 0.959, \quad s = 0.057, \quad n = 105$$

式(4-13)是根据所有 117 个取代基回归的,这 117 个取代基的参数同时来源于两套数据。在式(4-14)中,剔除了式(4-13)中的 12 个点,这些点偏离曲线较远。式(4-13)和(4-14)的斜率和截距基本相等,然而,式(4-14)的相关性更明显。

现在专家们承认这样一种观点:对于反应中心和取代基之间发生强烈的共轭作用的情况,需要特别的参数。已有两类参数 σ^- 和 σ^+ (R^- 和 R^+) 被广泛用于这种情形。然而 Swain^[15] 等认为没有这种必要,他们从 4 个选择反应推导出一套最优的 F 和 R 值用于所有的取代基电子效应。式(4-15)和(4-16)是这些 F 和 R 值的对照,其中的 F 和 R 值部分是给 π 电子和受 π 电子取代基与反应中心共轭的。

$$F_{\text{Swain}} = 1.63(\pm 0.11) F_{(\text{表4-1})} + 0.45(\pm 0.33) \quad (4-15)$$

$$r = 0.978, \quad s = 0.163, \quad n = 43$$

$$R_{\text{Swain}} = 3.44(\pm 0.43) R_{(\text{表4-1})} - 0.44(\pm 1.0) \quad (4-16)$$

$$r = 0.947, \quad s = 0.455, \quad n = 43$$

看来两套场/诱导参数之间的相关性还算不错,尽管其标准偏差是式(4-9)或(4-11)的3倍。

Swain的参数是对于他所选择的所有反应系列进行优化得到的,这些反应系列包括可由 σ^+ 和 σ^- 正常关联的共轭效应,也包括带电荷的取代基(CO_2^- , SMe_2^+ , PO_3H^- , SO_3^- , N_2^+ 和 NMe_3^+)。当这些取代基被置于一系列中性取代基中,其相关性常常比较差^[9]。于是,Swain已从最坏的情形进行了考虑,所以得到这么好的结果。Hansch^[1]等仍然不赞同使用标准化了的参数值,因为许多例子清楚地表明 σ_p^- 和 σ_p^+ 不仅给出较好的相关性,而且它们经常提供反应机理的信息,这些信息在使用标准化的Swain参数时就会丧失。

在前面一章我们已经知道气相质子转移平衡中,伴随着很大的取代基效应。在气相中可以找到良好线性自由能关系的系列要比溶液中少得多。然而,适当地应用 σ_F 和 σ_R 值通常可以给出与取代基的场/诱导效应以及共轭效应之间很好的线性关系(取代基的极化效应在气相中通常也是重要的)^[16,17]。按照Yukawa^[18]等的观点,许多反应中必须分别用反应常数 ρ_R^d 和 ρ_R^a 来处理给 π 电子和受 π 电子取代基。大量的气相平衡反应具有相反符号的 ρ_R 和 ρ_F 反应常数^[16]。这些反应表明虽然 σ_p 值不能应用,但 σ_F 和 σ_R 值是可以应用的。某些具有对位共轭取代基的化合物在溶液中的反应级数也已经表现出这种性质^[19]。

间位和对位取代苯甲酸的相对气相酸性提供了一个重要的证据:对于强烈的给 π 电子取代基,当水溶液中溶剂效应导致明显的增强负 σ_p 值时, σ_m 和 σ_p 的主要特征的确包含了固有的电子效应。用间位、对位取代苯甲酸的气相 $-\delta\Delta G(g)$ [$= 2.303 RT \lg(K/K_0)_g$] 对水溶液的 $-\delta\Delta G^0(\text{aq})$ ($= 1.364 \sigma_{\text{aq}}$) 相关联^[16,20],对于未共轭的间位、对位取代基(间位: NH_2 , CH_3 , H , OCH_3 , F , Cl , CF_3 , CN , NO_2 ;对位: CH_3CO , CHO , CF_3 , CN , NO_2)得到

$$-\delta\Delta G^0(g) = -0.03 + 11.1[-\delta\Delta G^0(\text{aq})] \quad (4-17)$$

$$r = 0.974, \quad s = 1.0 \text{ kcal/mol (或在 } \sigma_m \text{ 或 } \sigma_p \text{ 中为 } 0.09), \quad n = 14$$

对于共轭的对位给 π 电子取代基,在水中全部向增强其共轭效应的方向上偏离。尤其以 $p\text{-F}$ 、 $p\text{-OMe}$ 和 $-\text{NH}_2$ 等基团增强得最显著,它们趋向于增加作为 π 电子给予体的能力。具有高介电常数的水溶剂与未电

离的苯甲酸形成氢键,可能通过醌式结构(图 4-3)导致负 σ_p 值的增强。水的高介电常数及其对电离和中性苯甲酸的 COO^- 和 OH 中心形成氢键的溶解能力,使得其取代基效应在水中比气相中缩小 11.1 倍,如式 (4-17)所示。

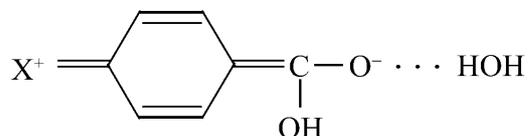


图 4-3 对位(给 π 电子)取代苯甲酸的醌式结构

另外几类证据也支持这些结论。以间位、对位取代苯酚的相对气相酸性 $-\delta\Delta G^0(g)$ 对相应的间位、对位苯甲酸的相对气相酸性作图。结果是在酚系列中,对位受 π 电子取代基(+R)显示出大的(但不确定的)酸性增加(即 σ_p^- 类型的性能),而其他取代基均大体上遵守线性 Hammett 关系。这种状态下,对位给 π 电子取代基(-R)在气相苯甲酸中不显示增强的共轭效应表明:没有水作溶剂存在时缺乏醌式共振。最后,F 的 NMR 取代基的化学位移表明,对于强的给 π 电子取代基,在间位和对位取代氟苯中其 $-\sigma_R$ 值要比相应的苯甲酸(水溶液中)的 $-R$ 值明显地小。

早期的 Hammett 常数 $\sigma_p^{[21]}$ 有一个缺点,当取代基与反应中心共轭时,其相关性就不好。这种状况最初出现在苯酚负离子和苯胺体系,对位有如 NO_2 、 CN 等基团时, O^- 或 NH_2 上的孤电子对就会离域到这些基团上。该问题是通过由苯酚或苯胺体系定义一个新的常数 σ_p^- 解决的。后来 Brown^[22] 和他的同事提出了 σ_p^+ 常数,用于与反应中心共轭又能有效离域正电荷的取代基。 CH_3O 取代基在苯甲醚的硝化反应中就是一个典型的例子。通过式 (4-2), 常数 σ_p^+ 可用于定义共轭常数 R^- 和 R^+ 。表 4-3 中是一些取代基的 σ_p^- 和 σ_p^+ 值,并且采用适当的 F 值通过式 (4-12) 计算 R^- 和 R^+ 。在研究 σ 参数分解成 F 和 R 参数时, Swain 和 Lupton 认为用一个 R 值就足以表示所有种类的共轭效应。然而 Hansch^[1] 等人不同意这种观点,并认为在这一领域没有人作出过很突出的成果。

表 4-3 共轭参数^[1] R^+ 和 R^-

序号	取代基	σ_p^+	σ_p^-	F	R^+	R^-
1	BCl_2	0.86				
2	Br	0.15	0.25	0.45	-0.30	-0.20
3	SiBr_3	0.41		0.44	-0.03	
4	Cl	0.11	0.19	0.42	-0.31	-0.23
5	P(O)Cl_2	0.38		0.70	-0.32	
6	PCl_2	0.62		0.50	0.12	
7	P(S)Cl_2	0.33		0.63	-0.30	
8	GeCl_3	0.57		0.65	-0.08	
9	SiCl_3	0.57		0.44	0.13	
10	F	-0.07	-0.03	0.45	-0.52	-0.48
11	SO_2F		1.54	0.72		0.82
12	SF_5		0.86	0.56		0.30
13	I	0.14	0.27	0.42	-0.28	-0.15
14	NO		1.63	0.49		1.14
15	NO_2	0.79	1.27	0.65	0.14	0.62
16	N^+ N		3.43	1.58		1.85
17	N_3		0.11	0.48		-0.37
18	O^-	-2.30	-0.82	-0.26	-2.04	-0.56
19	SO_2^-		0.08	0.03		0.05
20	PO_3^-		-0.16			
21	SO_3^-		0.58	0.29		0.29
22	S^-	-2.62		0.03	-2.56	
23	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
24	AsO_3H^-		0.46	0.04		0.42
25	OH	-0.92	-0.37	0.33	-1.25	-0.70
26	SH	-0.03		0.30	-0.33	
27	As(O)(OH)_2		0.97	0.04		0.93
28	B(OH)_2	0.38		-0.03	0.41	
29	NH_2	-1.30	-0.15	0.08	-1.38	-0.23
30	SO_2NH_2		0.94	0.49		0.45
31	PH_2	0.06		0.09	-0.03	
32	NH_3^+		-0.56	0.92		-1.48

续表

序号	取代基	σ_p^+	σ_p^-	F	R^+	R^-
33	SiH ₃	0.14		0.06	0.08	
34	5-chloro-1-tetrazolyl		0.70	0.58		0.12
35	COCl	0.79	1.24	0.46	0.33	0.78
36	CF ₃	0.61	0.65	0.38	0.23	0.27
37	N NCF ₃	0.74		0.50	0.24	
38	OCF ₃		0.27	0.39		-0.12
39	S O(CF ₃)		1.05	0.58		0.47
40	SO ₂ (CF ₃)		1.63	0.74		0.89
41	OSO ₂ CF ₃		0.49	0.56		-0.07
42	SCF ₃		0.64	0.36		0.28
43	SeCF ₃		0.53	0.43		0.10
44	CN	0.66	1.00	0.51	0.15	0.49
45	N C O	-0.19		0.31	-0.50	
46	N C S		0.34	0.51		-0.17
47	SC N		0.59	0.36		0.23
48	N N—C N	1.03		0.56	0.47	
49	CO ₂ ⁻	-0.02	0.31	-0.10	0.08	0.41
50	COOR	0.48	0.64	0.34	0.14	0.30
51	OCHF ₂		0.11	0.37		-0.26
52	SOCHF ₂		0.93	0.51		0.42
53	SO ₂ CHF ₂		1.44	0.67		0.77
54	1-tetrazolyl		0.57	0.52		0.05
55	CHO	0.73	1.03	0.33	0.40	0.70
56	COOH	0.42	0.77	0.34	0.08	0.43
57	CH ₂ Br	0.02		0.14	-0.12	
58	CH ₂ Cl	-0.01		0.13	-0.14	
59	SO ₂ CHF ₂		1.17			
60	CONH ₂		0.61	0.26		0.35
61	OCH ₂ O—	-0.68		-0.11	-0.57	
62	CH ₃	-0.31	-0.17	0.01	-0.32	-0.18
63	SiCl ₂ (CH ₃)	0.08		0.29	-0.21	
64	SiF ₂ (CH ₃)	0.23		0.32	-0.09	

续表

序号	取代基	σ_p^+	σ_p^-	F	R^+	R^-
65	OCH ₃	-0.78	-0.26	0.29	-1.07	-0.55
66	CH ₂ OH	-0.04	0.08	0.03	-0.07	0.05
67	S O(CH ₃)		0.73	0.52		0.21
68	S O(OCH ₃)		0.89	0.24		0.65
69	SO ₂ CH ₃		1.13	0.53		0.60
70	OSO ₂ CH ₃	0.16		0.40	-0.24	
71	SCH ₃	-0.60	0.06	0.23	-0.83	-0.17
72	NHCH ₃	-1.81		-0.03	-1.78	
73	NHC(NH ₂) NH ₂ ⁺		0.32			
74	C O(CF ₃)	0.85	1.09	0.54	0.31	0.55
75	CF ₂ CF ₃		0.69	0.44		0.25
76	OCF ₂ CF ₃		0.28	0.55		-0.27
77	N(CF ₃) ₂		0.53	0.35		0.18
78	C CH	0.18	0.53	0.22	-0.04	0.31
79	OCF ₂ CF ₂ H		0.21	0.38		-0.17
80	SCF ₂ CF ₂ H		0.61	0.35		0.26
81	CHCN	-4.67				
82	CH ₂ CF ₃		0.14	0.15		-0.01
83	CH ₂ CN	0.16	0.11	0.17	-0.01	-0.06
84	CH CHNO _{2-t}		0.88	0.36		0.52
85	CH ₂ CO ₂ ⁻	-0.53	-0.16			
86	CH CH ₂	-0.16		0.13	-0.29	
87	COCH ₃		0.84	0.33		0.51
88	SC O(CH ₃)		0.46	0.37		0.09
89	OCOCH ₃	-0.19		0.42	-0.61	
90	COOCH ₃	0.49	0.75	0.34	0.15	0.41
91	CH ₂ COOH	-0.01	0.05			
92	NHCOCH ₃	-0.60	-0.46	0.31	-0.91	-0.77
93	CH ₂ CH ₃	-0.30	-0.19	0.00	-0.30	-0.19
94	OCH ₂ CH ₃	-0.81	-0.28	0.26	-1.07	-0.54
95	CH ₂ OCH ₃	-0.05		0.13	-0.18	
96	CH ₂ CH ₂ OH		-0.15			

续表

序号	取代基	σ_p^+	σ_p^-	F	R^+	R^-
97	SiCl(CH ₃) ₂	0.02		0.16	-0.14	
98	SiF(CH ₃) ₂	0.17		0.17	0.00	
99	N(CH ₃) ₂	-1.70	-0.12	0.15	-1.85	-0.27
100	SO ₂ N(CH ₃) ₂	0.86	0.99	0.44	0.42	0.55
101	N NN(CH ₃) ₂	-0.46		-0.03	-0.43	
102	P(O)(CH ₃) ₂		0.74	0.40		0.34
103	P(CH ₃) ₂		0.22	0.05		0.17
104	P(S)(CH ₃) ₂		0.62			
105	S ⁺ (CH ₃) ₂		0.83	0.98		-0.15
106	SiH(CH ₃) ₂	-0.04		0.03	-0.07	
107	1-(1,7-(BH) ₁₀ -C ₂ H)		0.32	0.23		0.09
108	1-(1,2-(BH) ₁₀ -C ₂ H)		0.52	0.50		0.02
109	2-(4,6-dichloro-s-triazinyl)		0.85			
110	CF CFCF ₃		0.65	0.36		0.29
111	CF(CF ₃) ₂		0.68	0.31		0.37
112	SO ₂ (CF ₂) ₂ CF ₃		1.75	0.81		0.94
113	SO ₂ CF(CF ₃) ₂		1.76	0.80		0.96
114	S(CF ₂) ₂ CF ₃		0.65	0.43		0.22
115	SCF(CF ₃) ₂		0.69	0.46		0.23
116	COH(CF ₃) ₂		0.48	0.29		0.19
117	CH CHCF ₃ - <i>t</i>		0.34	0.24		0.10
118	CH CHCF ₃ - <i>c</i>		0.29	0.18		0.11
119	CH CHSO ₂ CF ₃		0.83	0.22		0.61
120	CH CHCOOH		0.62			
121	cyclopropyl	-0.41	-0.09	0.02	-0.43	-0.11
122	CH ₂ CH CH ₂	-0.22	-0.18	-0.06	-0.16	-0.12
123	CH ₂ COCH ₃	0.03				
124	COOEt	0.48	0.75	0.34	0.14	0.41
125	CH ₂ COOCH ₃		0.07			
126	CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-0.41				
127	CON(CH ₃) ₂		0.70			
128	CH(CH ₃) ₂	-0.28	-0.16	0.04	-0.32	-0.20

续表

序号	取代基	σ_p^+	σ_p^-	F	R^+	R^-
129	CH ₂ CH ₂ CH ₃	-0.29	-0.06	0.01	-0.30	-0.07
130	OCH(CH ₃) ₂	-0.85		0.34	-1.19	
131	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	-0.83		0.26	-1.09	
132	N ⁺ (CH ₃) ₃	0.41	0.77	0.86	-0.45	-0.09
133	Si(CH ₃) ₂ OCH ₃	-0.02		0.09	-0.11	
134	SiCH ₃ (OCH ₃) ₂	0.01		0.05	-0.04	
135	Si(OCH ₃) ₃	0.13		0.10	0.03	
136	P ⁺ (CH ₃) ₃		0.95	0.36		0.59
137	Si(CH ₃) ₃	0.02		0.01	0.01	
138	Sn(CH ₃) ₃	-0.12		0.34	-0.46	
139	C(CF ₃) ₃		0.71	0.29		0.42
140	(CF ₂) ₃ CF ₃		0.73	0.44		0.29
141	SO ₂ C(CF ₃) ₃		1.81	0.84		0.97
142	SC(CF ₃) ₃		0.79	0.47		0.32
143	CH—C(CN) ₂	0.82	1.20	0.57	0.25	0.63
144	2-furyl	-0.39	0.21	0.10	-0.49	0.11
145	2-thienyl	-0.43	0.19	0.13	-0.56	0.06
146	3-thienyl	-0.38	0.13	0.08	-0.46	0.05
147	2-seleniyl		0.22	0.10		0.12
148	2-telluriyl		0.25	0.10		0.15
149	CH—CH—CH—CH—	-0.14	0.12	0.19	-0.33	-0.07
150	CH—CHCOCH ₃	0.39		0.31	0.08	
151	cyclobutyl	-0.29	-0.07	0.02	-0.31	-0.09
152	CH ₂ COOEt	-0.16				
153	CH ₂ CH ₂ CH—CH ₂ —	-0.41		-0.40	-0.01	
154	C(CH ₃) ₃	-0.26	-0.13	-0.09	-0.17	-0.04
155	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		0.01	-0.01	-0.28	0.00
156	(CH ₂) ₃ CH ₃	-0.29	-0.12	-0.01	-0.28	-0.11
157	N(Et) ₂	-2.07	-0.43	0.01	2.08	-0.44
158	CH ₂ N ⁺ (CH ₃) ₃		0.57	0.38		0.19
159	CH ₂ C(CH ₃) ₃	-0.31		-0.09	-0.22	
160	(CH ₂) ₄ CH ₃		-0.19	-0.01		-0.18

续表

序号	取代基	σ_p^+	σ_p^-	F	R^+	R^-
161	C_6F_5	0.23	0.43	0.32	-0.09	0.11
162	C_6H_5	-0.18	0.02	0.12	-0.30	-0.10
163	NHC_6H_5	-1.40	-0.29	0.03	-1.43	-0.32
164	COC_6H_5	0.51	0.83	0.31	0.20	0.52
165	$OCOC_6H_5$	-0.07		0.26	-0.33	
166	$CH_2C_6H_5$	-0.28	-0.09	0.17	-0.45	-0.26
167	CC_6H_5	-0.03	0.30	0.15	-0.18	0.15
168	$CHCHC_6H_5$	-1.00	0.13	0.10	-1.10	0.03
169	$CH_2CH_2C_6H_5$	-0.28	-0.12	-0.01	-0.27	-0.11
170	$CH(C_6H_5)_2$	-0.19		-0.01	-0.18	
171	$Si(C_6H_5)_3$	0.12	0.29	-0.04	0.16	0.33
172	$C(C_6H_5)_3$	0.21		0.01	-0.22	

表4-3的 R^+ 和 R^- 取代基参数,也可以认为是通过方程(4-2)分别由 σ_p^+ 和 σ_p^- 值得到。与表4-1中相应的 R 值比较,给 π 电子取代基的 R^+ 值明显比 R 值增强。相反,受 π 电子取代基的 R^+ 值与相应的 R 值几乎相等。

给 π 电子

$$R^+ = 1.90(\pm 0.26)R - 0.07(\pm 0.11) \quad (4-18)$$

$$r = 0.945, \quad s = 0.170, \quad n = 29$$

受 π 电子

$$R^+ = 1.16(\pm 0.45)R - 0.01(\pm 0.07) \quad (4-19)$$

$$r = 0.829, \quad s = 0.060, \quad n = 16$$

从方程(4-18)和(4-19)看,给 π 电子取代基 R^+ 与 R 之间的相关性还可以,但受 π 电子取代基 R^+ 与 R 之间的相关性就比较差。这表明两类取代基需要不同的共轭效应反应常数来表示。

R^- 与 R 相比较,受 π 电子取代基与富 π 电子中心反应使 R^- 明显增强,但 R^- 与 R 相关性不好;而给 π 电子取代基 R^- 与 R 之间难于找到相关性。

从对位取代氟苯与间位取代氟苯的核磁共振屏蔽效应差值

$$-\int_H^{p-Y} + \int_H^{m-Y} = -\int_{m-Y}^{p-Y}$$

可以计算取代基 Y 的共轭效应常数。例如用 18 个受 π 电子(或钝化)取代基 (H, C(CF₃)₃, C(CN)₃, CCl₃, Si(CH₃)₃, SF₅, CF₃, SCF₃, SO₂CH₃, SO₂C₆H₅, CO₂C₂H₅, SiCl₃, COCH₃, COC₆H₅, NO₂, NO, COCl, COCF₃) 的 \int_{m-Y}^{p-Y} 值与相应的 Taft 和 Topsom^[16] 的 σ_{R^-} 值进行关联得

$$\sigma_{R^-} = -0.0280 (\pm 0.001) \left(-\int_{m-Y}^{p-Y} \right) + 0.01 (\pm 0.01) \quad (4-20)$$

$$r = 0.982, \quad s = 0.02, \quad n = 18$$

对于下列给 π 电子(-R)取代基(H, NMe₂, NH₂, OMe, OH, OC₆H₅, F, Cl, Br, CH₃, CH₂NH₂, CH₂OMe, CH₂CF₃, CH₂Cl, CH₂F)可得到

$$\sigma_{R^+} = -0.0359 (\pm 0.004) \left(-\int_{m-Y}^{p-Y} \right) + 0.02 (\pm 0.02) \quad (4-21)$$

$$r = 0.978, \quad s = 0.04, \quad n = 15$$

总的来说, F 的 NMR 化学位移方法不仅可用于得到合理的 σ_F (或 F) 和 σ_R (或 R) 值, 而且还可以用于 Hammett 常数 σ_m 和 σ_p 值的计算。

Hammett 常数 σ_m 和 σ_p 对理解有机反应机理(包括在简单的物理有机化学体系和在生物体系内)是很有意义的。近 20 多年来, 人们致力于将 σ 参数分解成诱导效应和共轭效应两个成分, 这一领域已有综述^[7]。

4.2 Hammett 取代基常数的应用

从定量的角度看, 相对于氢原子而言, 每一个取代基对苯甲酸离解常数的影响可通过比较取代苯甲酸和苯甲酸母体的 ΔG^0 来获得

$$\text{取代基效应} = \Delta G_X^0 - G_H^0 = \lg(K_X/K_H) = \sigma_X \quad (4-22)$$

方程(4-22)就是前面提到的方程(4-1)。 σ_X 称为取代基常数, 吸电子取代基 σ 为正, 供电子取代基 σ 为负, H 为参考点, $\sigma = 0.0$ 。

4.2.1 遵守 Hammett 方程的情况

对于图 4-4 这类化合物的水解, 设 X 取代苯甲酸乙酯的水解速率常数为 k_X , 未取代苯甲酸乙酯的水解速率常数为 k_H , Hammett 注意到: 以

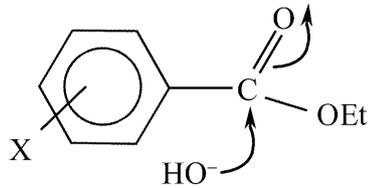


图 4-4 取代苯甲酸乙酯的水解

苯甲酸的电离常数 $\lg K$ 对苯甲酸乙酯的水解常数 $\lg k$ 作图,对于许多取代基而言呈线性关系。这意味着在这些反应性质十分不同的反应体系中,所有的取代基都施于相同的影响。即有

$$\lg \frac{k_X}{k_H} \propto \lg \frac{K_X}{K_H} \propto \sigma \quad (4-23)$$

K_X 和 K_H 分别为取代苯甲酸和苯甲酸的电离常数。令 $k_X/k_H = k_{rel}$, $K_X/K_H = K_{rel}$, 并引入比例常数 ρ (也叫反应常数) 得到 Hammett 方程

$$\lg k_{rel} \propto \lg K_{rel} = \rho \sigma \quad (4-24)$$

$\lg k_{rel}$ 对 σ 作图的 Hammett 曲线的斜率是反应常数 ρ , 它表示了一个反应对电子扰动效应的敏感性。从式 (4-24) 的 σ 定义可知, 对于苯甲酸在 25°C 条件下的电离, 其 $\rho = 1.000$ 。因此该反应被任意地当作标准, 由此标准比较其他反应的敏感性和电子要求情况。当 ρ 的符号为正时, 增加反应速度的因素为吸电子基团; 当 ρ 的符号为负时, 为供电子基团。

反应常数 ρ 的大小给出了反应对取代基的响应程度。由于它以对数为标度, 因而 ρ 以 1 变化, 就指示出单位 σ 值的变化会导致反应速度常数 10 倍的变化。下面是有关 Hammett 常数解释的有用指导: 取代基 $p\text{-OMe}$ 到 $p\text{-NO}_2$ ($\Delta\sigma \sim 1$), 如果 $\rho = 1.0$, 反应速度常数将变化 10 倍; 若 $\rho = 2$ (10^n 这里 $\rho = n$), 则变化 100 倍。当 ρ 取正值时, 上述速度常数增加; 当 ρ 取负值时, 则上述速度常数减小。例如, 酯水解的反应常数 $\rho = 2.54$, 说明该反应对取代基的敏感度是苯甲酸电离的 $10^{2.54 - 1.00} = 35$ 倍, 对硝基苯甲酸酯的水解速度是对甲氧基苯甲酸酯的 350 倍。这与活性阶段是一致的, 活性阶段是 OH^- 进攻羰基, 与苯甲酸电离相比, 其反应中心的两个键更靠近电子扰动源。参数 ρ 度量了电子效应传递的能力。某些芳香酸的电离反应及某些反应的典型常数 ρ 值见表 4-4 所示。

表 4-4 Hammett 反应常数^[23]

	反 应	ρ
酸的电离		
1	ArCOOH, 水, 25°C	+ 1.000
2	ArCOOH, φ (C ₂ H ₅ OH) = 50% 的乙醇水溶液	+ 1.52
3	ArCH ₂ COOH, 水, 25°C	+ 0.562
4	ArCH ₂ CH ₂ COOH, 水, 25°C	+ 0.212
5	<i>trans</i> -ArCH=CHCOOH, 水, 25°C	+ 0.466
6	ArSCH ₂ COOH, 水, 25°C	+ 0.30
7	ArSO ₂ CH ₂ COOH, 水, 25°C	+ 0.253
8	ArCH(CH ₂) ₂ CHCOOH	+ 0.256
9	ArPO(OH) ₂ , 水, 25°C	+ 0.830
10	ArNH ₃ ⁺ , 水, 25°C	+ 2.55
11	ArCH ₂ NH ₃ ⁺ , 水, 25°C	+ 1.05
其他反应		
12	ArCHO + CN ⁻ → ArCH(OH)CN	+ 2.33
13	ArCN + H ₂ S → ArC(SH)=NH	+ 2.14
14	ArCOOEt + OH ⁻ → ArCOO ⁻ + EtOH	+ 2.55
15	ArCH ₂ COOEt + OH ⁻ → ArCH ₂ COO ⁻ + EtOH	+ 0.98
16	ArCOOEt + H ⁺ + H ₂ O → ArCOOH + EtOH	+ 0.106
17	ArCONH ₂ + H ⁺ + H ₂ O → ArCOOH + NH ₃	+ 0.12
18	ArCH ₂ COPh + Br ₂ + H ⁺ → ArCHBrCOPh + HBr	- 0.22
19	ArCH ₂ Br + OH ⁻ → ArCH ₂ OH + Br ⁻	- 0.33
20	ArCH ₂ CH ₂ I + EtO ⁻ → ArCH=CH ₂ + EtOH + I ⁻	+ 2.07
21	ArCO—O—O—COAr → 2ArCO—O·	- 0.20
22	ArCH ₃ + ·CCl ₃ → ArCH ₂ · + HCCl ₃	+ 2.14

因而,根据方程我们可以预期某类反应中化合物取代基变化引起的活性变化。

Hammett 取代基常数 σ 结合其他取代基参数在有机化合物的结构-性质定量相关(QSPR)和结构-活性定量相关(QSAR)中有非常广泛的应

用。Hansch^[24,25]等对此作了全面的综述,列举了数百个化合物系列的应用实例。

4.2.2 背离 Hammett 方程的情况

在得出科学统计模型的过程中,常常根据相类似的观察将规律公式化。确实对这些已建立的规律的背离可以揭示公式的应用范围以及提供对其起源的深入了解。“证明规律的例外”并不相悖,在探测或试验的角度上“证明”一词是故意的。因此 Hammett 方程表达了两个或更多系列反应的相似反应性能。正如从许多反应不一致的情况可以得到反应机理的信息一样,从这些背离 Hammett 方程的反应中可以收集反应机理的信息。以下是几个非线性性能的例子:

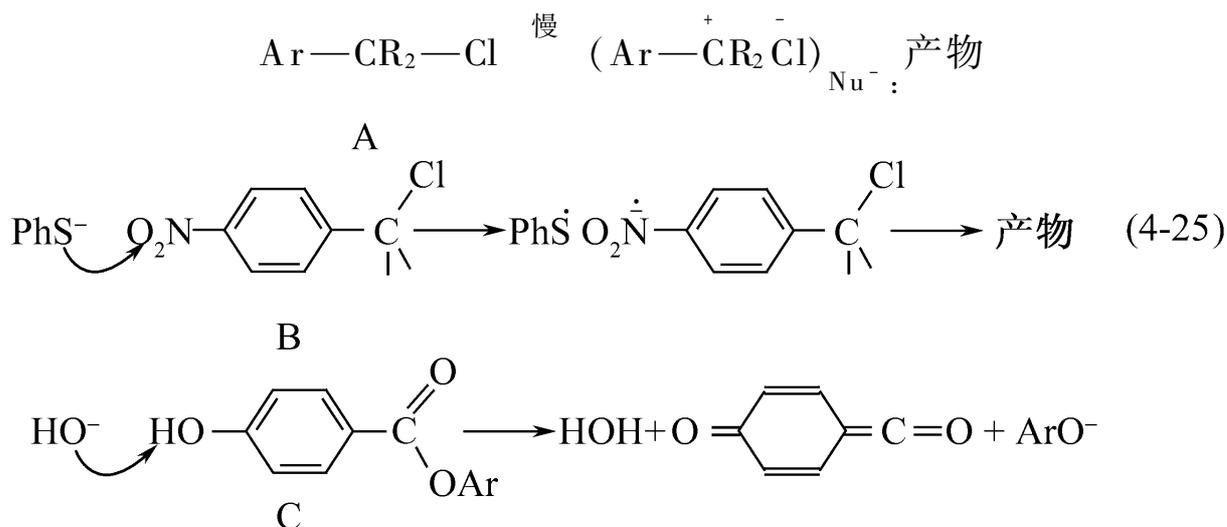
(1) 随机背离

除开 k 值的实验误差外,人们可以预期约有 10%~15% 的实验点偏离最好的直线,这与溶剂和其他外界因素变化限制在较小范围有联系。相反,这也限制了利用已知的 σ 和 ρ 值来预测未知反应速度常数的可信度。注意,在某些自由基反应中,非常随机的图形表示极性因素决不是控制反应速度的因素。

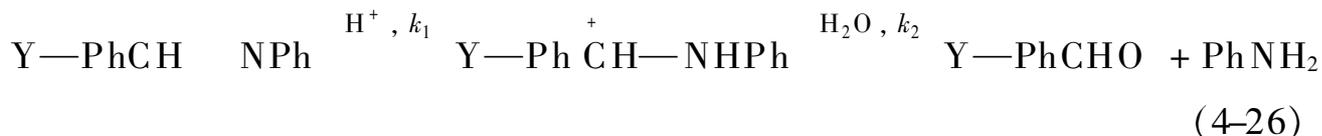
(2) 机理改变

有时候引起反应机理改变的首要因素是取代基的替换,这种情况常常会出现于当两种反应途径的活化能相似而具有不同的电子要求的反应中,结果导致 Hammett 曲线的斜率突然改变。在多步反应中速度决定步骤的改变也将导致 ρ 值的不连续甚至符号反转,这种变化曲线一般是开口向上或者向下的类似于抛物线的形状。开口向上的 Hammett 曲线的斜率改变意味着反应机理的变化,而不连续的开口向下的 Hammett 曲线的斜率改变则表明速度决定步骤的改变。非线性曲线可以在由两个竞争途径组成的反应过程中发现,这时两个途径的比例将取决于存在基团的差异。有时某一取代基的存在使得发生单一的反应途径成为可能。枯基氯,即反应式(4-25)的 A($R = Me$),与亲核试剂如苯硫酚负离子的反应就受到吸电子基团的严重阻碍,因为吸电子效应不利于正离子中间体的形成。然而,硝基是一个例外,并且与所期望的相反,硝基的存在使得反应易于发生取代。对硝基枯基(benzoate)氯似乎更易于通过自由基链的过程进行反应,因而这一反应的速度不能够与式(4-25)的 B 的其他类似物

进行比较。对羟基苯甲酸酯[式(4-25)的 C]的水解异常容易进行,这一现象归因于羟基上的质子除去成为反应的部分推动力。



反应(4-26)背离线性 Hammett 曲线则是由反应的速度决定步骤的改变引起的。在亚胺的水解反应中,供电子基团促进第一步而使第二步减慢;但是吸电子基团极大地增大 k_2 ,直到该步不再成为速度决定步骤。



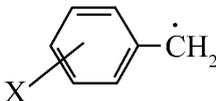
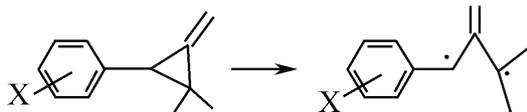
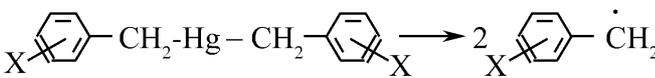
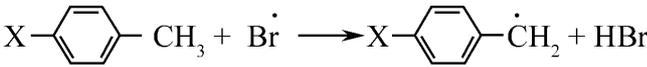
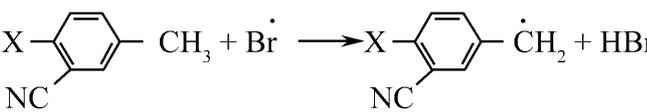
此外,当共轭效应被增强时也会背离 Hammett 曲线,例如对硝基苯酚电离后,氧负离子的电荷就会与硝基发生共轭效应的增强作用。

4.3 电子自旋离域效应

Hammett 参数 σ 定量地反映了取代基在离子型反应或带有极性过渡态的反应中的影响。但在自由基反应中,迄今没有一套完全可靠的取代基参数 σ^\cdot 。自由基反应是有机化学中最重要的活泼中间体之一,许多有机化学反应和分子反应就是经过自由基中间体进行的,而且许多生命活动也与自由基密切相关,自由基化学已引起了人们的高度兴趣。自由基化学中的最关键问题之一就是自由基的结构与性能关系问题,即影响自由基稳定性的结构因素。由于自由基本身并不带电荷,因而影响其稳定性的自旋离域因素似应与取代基的极性无关,而只反映取代基的自旋离域能力。近些年来,众多自由基化学家通过各种途径,试图找到一条建立 σ^\cdot 常数的合理的途径^[26],表 4-5 列出几个例子。这些很有意义的工

作都存在一些问题,如残留的极性效应未能完全分离干净、所采用的取代基数目不多、分配不合理等等。

表 4-5 建立 σ^{\cdot} 标度的不同方法

参数名称	反应或体系	测量性质	文献
Anrold 的 σ^{\cdot}		hfc α -H	[26a]
Creary 的 σ_c^{\cdot}		速度常数	[26b]
Jackson 的 σ_j^{\cdot}		速度常数	[26c]
Fisher 的 σ_F^{\cdot}		速度常数	[26d]
Fisher(CN) 的 σ_F^{\cdot}		速度常数	[26d]

实际上,在自由基化学的结构与性能关系的研究领域中,存在两个重要的课题:一是没有一套可以被可靠地应用的 σ^{\cdot} 参数,这说明,必须找到一种能够严格区分极性效应和自旋离域效应的反应模型或方法来建立一套更严格可靠的 σ^{\cdot} 参数;二是如果自旋离域效应在自由基反应中始终存在,即在自由基化学的结构与性能关系中, σ^{\cdot} 是必须考虑的。那么为什么在许多自由基反应中,不需要采用 σ^{\cdot} 参数而仅用极性参数 σ 就可很好地得到相关呢^[27]? 对以上问题,我国著名物理有机化学家蒋锡夔^[27] 先生进行了深入的研究,取得了很有意义的结果。

为了把极性效应和自旋离域效应完全区分开来,蒋锡夔^[27] 采取以下两个步骤来完成 σ^{\cdot} 参数的建立:

(1) 取代基极性参数 σ_{mb} 的建立

如果选取 $YCH_2\cdot$ 或其前体 YCH_2Z 来获取自由基的自旋离域效应 σ^{\cdot} ,则会因立体效应和极性效应使问题变得复杂。选取 α, α, β -取代三氟苯乙烯作为母体化合物,不仅可以避免立体效应的影响,还可以分离出极

性效应和自旋离域效应。苯环上连有取代基 Y 的 α, α, β -取代三氟苯乙烯(见图 4-5)分子,它的三个 F 原子的未成键 p 电子对与双键 π 电子间的 $p-\pi$ 排斥使得双键 π 电子云产生偏移,即蒋锡夔提出的歪电子云概念。利用这一概念,苯环上取代基 Y 的极性效应将对这一电子云的极化程度产生影响。而这一影响必将反映在 F 原子的 ^{19}F NMR 的化学位移上。

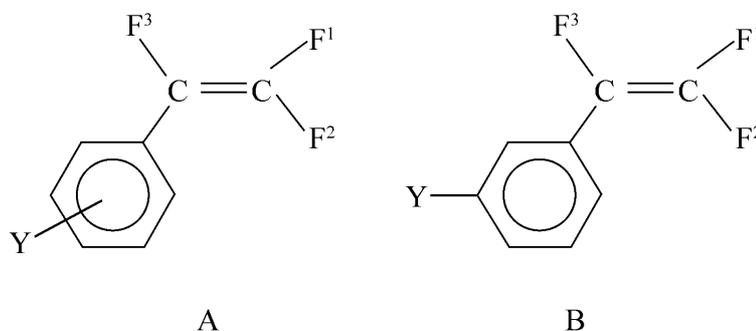


图 4-5 苯环上连有取代基 Y 的 α, α, β -取代三氟苯乙烯

图 4-5B 上 F^3 与 F^1 的化学位移 (δ_{3-1}) 或 F^3 与 F^2 的化学位移 (δ_{3-2}) 反映了基态下 π 键的极化程度。通过应用方程 (4-27) 建立取代基的极性参数^[28] σ_{mb} , 表 4-6 列出了一些基团的 σ_{mb} 。

$$\sigma_{mb} = (0.16)\Delta\delta_{3-1} - 0.09 \quad (4-27)$$

表 4-6 对位取代基 Y 的极性参数 σ_{mb} 和电子离域参数 σ_{jj}

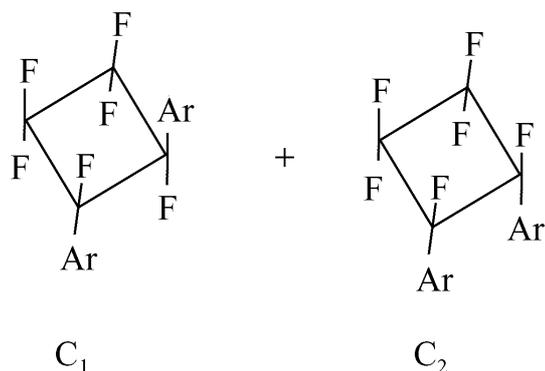
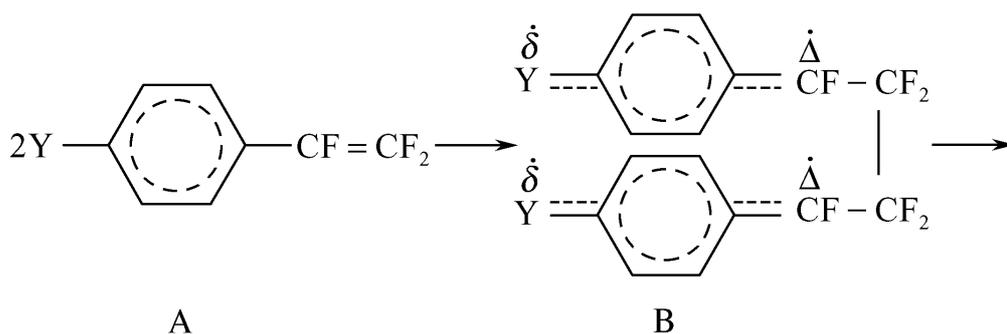
Y	σ_{jj}	σ_{mb}	Y	σ_{jj}	σ_{mb}	Y	σ_{jj}	σ_{mb}
H	0	0	SO ₂ Me	0.41	0.64	<i>t</i> -Bu	0.26	-0.22
NMe ₂	1.00	-0.96	COOH	0.38	0.31	OMe	0.23	-0.77
CF ₂ CF	0.86	0.40	CONH ₂	0.38	0.10	Br	0.23	0.13
SMe	0.62	-0.18	NO ₂	0.36	0.86	Cl	0.22	0.11
COMe	0.54	0.56	MeC(O)O	0.35	-0.14	Me	0.15	-0.29
SOMe	0.50	0.19	CO ₂ Me	0.33	0.48	CF ₃	-0.01	0.49
Ph	0.47	0.06	SiMe ₃	0.31	0.14	F	-0.02	-0.24
CN	0.42	0.86	<i>n</i> -Pr	0.29	-0.31			

这里, $\Delta\delta_{3-1} = (\delta_{3-1})_Y - (\delta_{3-1})_H$ 。 σ_{mb} 表示了取代基 Y 在环状条件下的极性效应, 同时假定过渡态情况下基团 Y 的极性效应与其在基态下的

极性效应有平行关系(实际上,这仅仅是为了计算自由基自旋离域效应的一个理论假定)。

(2) 取代基的自旋离域参数 σ_{JJ}^{\cdot} 的建立

在正己烷溶液中,测定对位 Y 取代的 α, α, β -取代三氟苯乙烯(见方程 4-28 的 A)热环化二聚反应速率 k_Y (对每一化合物重复测定数次,取平均值),然后用方程(4-29)计算 σ_{JJ}^{\cdot} 。假定 m -Me 取代基的自旋离域能力为零,由此可从上式计算得到 ρ 值为 0.30。设定 ρ^{\cdot} 为 1,可以从方程(4-30)得到 σ_{JJ}^{\cdot} 值。表 4-6 列出部分基团的 σ_{JJ}^{\cdot} 值。



(4-28)

$$\lg(k_Y/k_H) = \rho\sigma_{mb} + \rho^{\cdot}\sigma_{JJ}^{\cdot} \quad (4-29)$$

$$\sigma_{JJ}^{\cdot} = \lg(k_Y/k_H) - 0.30\sigma_{mb} \quad (4-30)$$

由该方法得到的 σ_{JJ}^{\cdot} 值具有如下优点:首先方程(4-29)中应用的取代基极性参数 σ_{mb} 是由同一反应体系的化合物直接得到的,真实地反映了取代基极性效应的贡献;其次,方程(4-28)的环化二聚反应过渡态存在极性对称性,在其形成过程中取代基没有额外的极性相互作用,因此可以有效地分离取代基的极性效应和自旋离域效应,其他体系一般不具备这一优点。最后,该环化二聚反应十分干净,仅得到 1:1 的顺式和反式环加成产物[见反应式(4-28)的 C_1 和 C_2]。蒋锡夔^[26]等测定了 32 个不同类型,取代基分布广,而且反应体系中最快的和最慢的反应速度常数之比约为

40,此合适的比值可以保证所用测定方法的可靠性和准确性。以上是其他研究 σ_{jj} 的工作中未能同时满足的, σ_{jj} 值是目前国际上最完整、最可靠、最准确的反映取代基的自旋离域能力的参数。

作为对比,表 4-7 还同时列出了不同研究者提出的几种 σ' 参数值。

表 4-7 由不同研究者提出的基团的自旋离域参数值 σ'

取代基	Arnold's ^[31]		蒋锡夔 ^[26]		Creary's ^[32]	
	邻位	间位	邻位	间位	邻位	间位
NMe ₂			1.000		0.900	
HgCl					0.170	
NO ₂			0.360	0.000	0.570	-0.110
P(O)(OEt) ₂					0.180	-0.110
P(S)(OEt) ₂					0.290	
SnMe ₃					0.130	
C ₆ H ₅			0.470		0.460	
CH=CH ₂					0.670	
<i>c</i> -C ₃ H ₅			0.290		0.240	
CONH ₂			0.380			
CH ₂ SiMe ₃					0.270	
COOH			0.380			
Br			0.230	0.120	0.130	
C(Me)=CH ₂					0.530	
-B(OCH ₂) ₂					0.280	
F	-0.110	-0.090	-0.020	0.030	-0.080	-0.050
CF ₃	-0.090	-0.170	-0.010	-0.070	0.080	-0.070
OCOMe	-0.050					
H	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
OCOC ₆ H ₅	0.000					
SO ₂ Me	0.050		0.380		0.180	-0.070
CMe ₃	0.080		0.260	0.110	0.130	
CHMe ₂	0.090					

续表

取代基	Arnold's ^[31]		蒋锡夔 ^[26]		Creary's ^[32]	
	邻位	间位	邻位	间位	邻位	间位
Cl	0.110	-0.070	0.220	-0.050	0.120	-0.040
C ₂ H ₅	0.120		0.150			
SO ₂ OMe	0.130					
Me	0.150	0.020	0.150	0.000	0.110	0.030
S O(OMe)	0.160					
SiMe ₃	0.170		0.310		0.180	0.030
SOMe	0.180		0.500		0.180	0.010
SO ₂ C ₆ H ₅	0.180					
OMe	0.180	-0.010	0.230	0.100	0.240	-0.020
OC ₆ H ₅	0.180	-0.020				
S O(C ₆ H ₅)	0.260					
SC O(Me)	0.290					
CN	0.400	-0.260	0.420	0.110	0.460	-0.120
COOMe	0.430	-0.140	0.330	0.100	0.350	
COC ₆ H ₅	0.550					
SC ₆ H ₅	0.580					
COMe	0.600		0.540			
SMe	0.630		0.620		0.430	-0.030

4.4 电子自旋离域效应的应用

取代基自旋离域参数 σ_{II} 的建立不仅仅是为了得到取代基自旋离域能力的定量说明,更重要的是为了了解影响自由基稳定性的本质,以及在自由基反应和自由基本质的波谱参数的相关分析中加以应用。

前面已经提到,如果自旋离域效应在自由基反应中始终存在,即在自

由基化学的结构与性能关系中, σ^{\cdot} 是必须考虑的。那么为什么在许多自由基反应中, 不需要采用 σ^{\cdot} 参数而仅用极性参数 σ 就可很好地得到相关呢^[27]? 也就是说为什么可以不用方程(4-31)而只用方程(4-32)就可相关呢? 蒋锡夔^[27-30] 等对众多自由基反应的动力学数据和各种谱学数据进行相关分析, 特别是在对一些模型芳香性的紫外光谱的相关分析中取得了突破性结果后, 提出了具有学术指导意义的概念。即, 根据双参数相关方程得到 $|\rho/\rho^{\cdot}|$ 的比值(实际应用的是 $|\rho_{mb}/\rho_{JJ}^{\cdot}|$ 比值), 把自由基化学中的相关分析归类为下述四种类型或可能情况:

第一种类型: 当取代基的极性效应和自旋离域效应都重要时, $|\rho/\rho^{\cdot}|$ 比值大约在 0.2~0.8 范围内, 相关分析必须采用双参数方程(4-31), 因为它比单参数方程(4-32)的相关结果要好得多。

$$\lg(k_Y/k_H)(\text{或者光谱数据}) = \rho\sigma + \rho^{\cdot}\sigma^{\cdot} + C \quad (4-31)$$

$$\lg(k_Y/k_H)(\text{或者光谱数据}) = \rho\sigma + C \quad (4-32)$$

第二种类型: 当取代基的极性效应占主导地位时, $|\rho/\rho^{\cdot}|$ 比值大于或等于 1, 相关分析采用方程(4-31)的结果比起采用方程(4-32)的来, 并不一定有较明显的改善。此时采用双参数方程(4-31)的必要性就不能直接予以证明。但并不意味着自旋离域效应不存在, 其中自旋离域效应的存在还是可以通过仔细观察方程(4-31)和方程(4-32)相关的各数据点相对于直线的偏差情况以及总的偏差看出来。

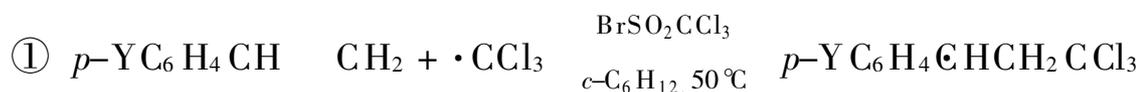
第三种类型: 当自旋离域效应占主导地位时, 用单参数方程(4-33)就可以了。若采用双参数方程(4-31), 其 $|\rho/\rho^{\cdot}|$ 比值一般小于 0.2, 这表明自旋离域效应贡献的重要性, 并不能说明没有极性效应。

$$\lg(k_Y/k_H)(\text{或者光谱数据}) = \rho^{\cdot}\sigma^{\cdot} + C \quad (4-33)$$

第四种类型: 当有其他复杂的相互作用存在时, 例如存在明显的立体效应时, 则上述三个方程都不能用于作相关分析。在这种情况下, 如果对一系列化合物中观测到的物理化学性质进行相关分析, 则必须考虑其他共存的相互作用。

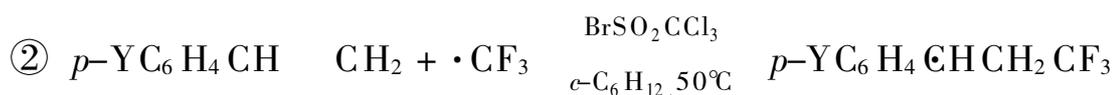
下面是一些应用实例:

(1) 自由基型加成反应



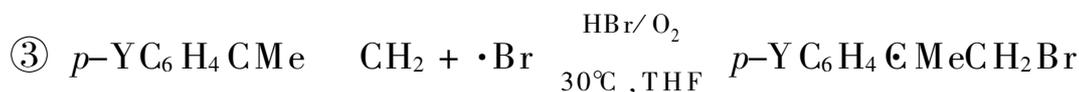
$$\lg(k_Y/k_H) = -0.46\sigma^+ \quad r = 0.747, \quad n = 12$$

$$\lg(k_Y/k_H) = -0.63\sigma_{mb} + 1.49\sigma_{JJ} \quad r = 0.992, \quad |\rho_{mb}/\rho_{JJ}| = 0.42$$



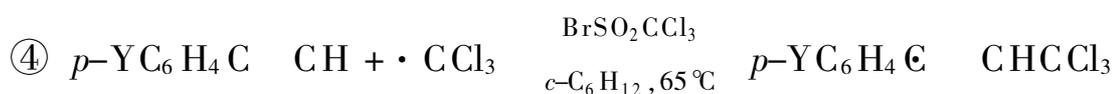
$$\lg(k_Y/k_H) = -0.52\sigma^+ \quad r = 0.898, \quad n = 12$$

$$\lg(k_Y/k_H) = -0.53\sigma_{mb} + 0.62\sigma_{JJ} \quad r = 0.997, \quad |\rho_{mb}/\rho_{JJ}| = 0.85$$



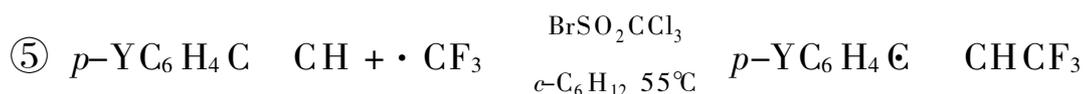
$$\lg(k_Y/k_H) = -0.15\sigma^+ \quad r = 0.743, \quad n = 11$$

$$\lg(k_Y/k_H) = -0.17\sigma_{mb} + 0.45\sigma_{JJ} \quad r = 0.997, \quad |\rho_{mb}/\rho_{JJ}| = 0.37$$



$$\lg(k_Y/k_H) = -0.69\sigma^+ \quad r = 0.971, \quad n = 13$$

$$\lg(k_Y/k_H) = -0.98\sigma_{mb} + 0.54\sigma_{JJ} \quad r = 0.991, \quad |\rho_{mb}/\rho_{JJ}| = 1.81$$

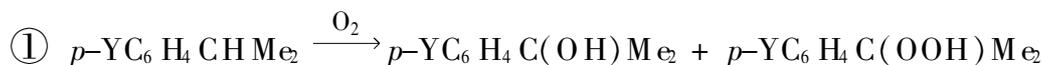


$$\lg(k_Y/k_H) = -0.76\sigma^+ \quad r = 0.973, \quad n = 13$$

$$\lg(k_Y/k_H) = -1.09\sigma_{mb} + 0.59\sigma_{JJ} \quad r = 0.993, \quad |\rho_{mb}/\rho_{JJ}| = 1.85$$

在以上反应中,与单参数方程相比,双参数方程相关均表现出很好的相关结果。用 $|\rho_{mb}/\rho_{JJ}|$ 比值可定量估计极性效应和自旋离域效应的相对重要性。

(2) 自由基攫取反应



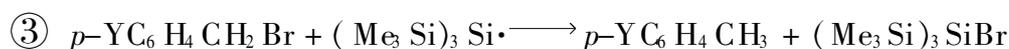
$$\lg(k_Y/k_H) = -0.62\sigma^+ \quad r = 0.974, \quad n = 12$$

$$\lg(k_Y/k_H) = -0.995\sigma_{mb} + 0.494\sigma_{JJ} \quad r = 0.997, \quad |\rho_{mb}/\rho_{JJ}| = 2.01$$



$$\lg(k_Y/k_H) = -0.38\sigma^+ \quad r = 0.941, \quad n = 14$$

$$\lg(k_Y/k_H) = -0.40\sigma_{mb} + 0.24\sigma_{JJ} \quad r = 0.993, \quad |\rho_{mb}/\rho_{JJ}| = 1.67$$



$$\lg(k_Y/k_H) = 0.37\sigma^+ \quad r = 0.868, \quad n = 14$$

$$\lg(k_Y/k_H) = 0.31\sigma_{mb} + 0.27\sigma_{JJ} \quad r = 0.977, \quad |\rho_{mb}/\rho_{JJ}| = 1.15$$

对自由基攫取反应的相关分析表明,在此类反应的过渡态中取代基的极性效应占主导地位,用双参数相关能得到更好的结果。对 $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{Si}\cdot$ 攫氢反应的相关分析,其 ρ_{mb} 的符号为正值,表明它是一个亲核自由基,因此可以从相关分析中 ρ_{mb} 的符号来判断亲核性或亲电性。

(3) UV 光谱波数(ν_{max})

对芳香族化合物的紫外光谱数据的相关分析历来都难以得到满意的结果,主要原因是过去没有一套真正反映取代基自旋离域能力的参数。蒋锡夔^[27]报道他们对 92 个对位取代的芳香化合物,即 17 个苯乙烯,8 个 α -甲基苯乙烯,20 个 α,α,β -三氟苯乙烯,16 个苯乙炔,9 个苯乙酮,11 个苯甲醛缩氨基脒及 11 个苯甲醛缩-4-苯基氨基脒的紫外光谱数据(ν_{max})的相关分析,发现这些数据可以用单参数——自旋离域参数 σ_{JJ} 相关,即用方程(4-33)都可得到很好的相关性(第三种类型)。这说明取代基的自旋离域效应能够降低上半层半充满轨道的能量,起稳定化作用,而且它们对激发态的稳定化程度与对基态的稳定化能力是平行的。目前还没有观察到必须使用取代基的激发态参数 σ^{exc} 的证据。之后,他们又发现了属于第一种类型和第二种类型的一些例子。也就是说,由芳香化合物 ν_{max} 值的相关分析结果发现,存在第一、第二和第三种类型。为了解释这种现象,蒋锡夔研究组提出一个 $|\rho/\rho'|$ 值的大小和变化与基态分子极化度有关的假设:较高极化度会在过渡态要求较多的取代基极性效应来配合或协助。

(4) 其他

在荧光光谱的发射能(ΔE)、氧化还原电位值以及 EPR 谱等方面,电子离域参数都得到广泛的应用。

σ_{JJ} 的提出是我国物理有机化学家蒋锡夔先生对自由基化学领域的一个重要贡献,这一参数的正确性已被广泛的实际应用所证明。

关于芳环上的取代基效应,实验测定的方法已经比较成熟,也获得了不少有用的参数。然而用计算的方法来分离其各种电子效应,目前还未见到简明实用的方法。由于实验测定所需要的化合物会遇到合成方面的困难以及实验条件的限制,许多基团的电子效应参数无法获得。例如,自旋离域参数就只有 30 多个基团的。因而,无论从理论上还是从应用方面,进行芳环上取代基电子效应的定量计算是一件非常有意义的工作。

参 考 文 献

- [1] (a) Livingstone D J . J . Chem . Inf . Comput . Sci . , 2000 , 40 , 195
Hemmett L P . J . Am . Chem . Soc . , 1937 , 59 : 96
(b) Hansch C , Leo A and Taft R W . Chem . Rev . , 1991 , 91 : 165
- [2] Roberts J D , Moreland W T . J . Am . Chem . Soc . , 1951 , 75 : 2167
- [3] Taft R W , Lewis I C . J . Am . Chem . Soc . , 1958 , 80 : 2436
- [4] Swain C G , Lupton E C . J . Am . Chem . Soc . , 1968 , 90 : 4328
- [5] Hansch C , Leo A , Unger S H , Kim K H , Nikaitani D , Lien E J . J . Med . Chem . , 1973 , 16 : 1207
- [6] (a) Holtz H D , Stock L M . J . Am . Chem . Soc . , 1964 , 86 : 5188
(b) Baker F W , Parish R C , Stock L M . J . Am . Chem . Soc . , 1967 , 89 : 5677
- [7] Charton M . Prog . Phys . Org . Chem . , 1981 , 13 : 119
- [8] Grob C A , Schlageter M G . Helv . Chim . Acta . , 1976 , 59 : 264
- [9] Hoenagel A J , Hoenagel M A , Wepster B M . J . Am . Chem . Soc . , 1978 , 43 : 4720
- [10] Reynolds W F , Topsom R D . J . Org . Chem . , 1984 , 49 : 1989
- [11] Hoenagel A J , Oosterbeek W , Wepster B M . J . Org . Chem . , 1984 , 49 : 1993
- [12] Charton M . J . Org . Chem . , 1984 , 49 : 1997
- [13] Taylor P J , Wait A R . J . Chem . Soc . Perkin Trans . 2 , 1986 , 1765
- [14] Taft R W , Price E , Fox I R , et al . J . Am . Chem . Soc . , 1963 , 85 : 709
- [15] Swain C G , Unger S H , Rosenquist N R , Swain M S . J . Am . Chem . Soc . , 1983 , 105 : 492
- [16] Taft R W , Topsom R D . Prog . Phys . Org . Chem . , 1987 , 16 : 1
- [17] Taft R W , Abboud J L M , et al . J . Am . Chem . Soc . , 1988 , 110 : 1797
- [18] Yukawa Y , Tsuno Y , Sawad M . Bull . Chem . Soc . Jpn . , 1966 , 39 : 2274
- [19] (a) Ravenscroft M D , Skrabal P , et al . Helv . Chim . Acta , 1988 , 71 : 515
(b) Zollinger H . J . Org . Chem . , 1990 , 55 : 3846
- [20] MoMahon T B , Kebarle P . J . Am . Chem . Soc . , 1977 , 99 : 2222
- [21] Hammett L P . J . Am . Chem . Soc . , 1937 , 59 : 96
- [22] Brown H C , Okamoto Y . J . Am . Chem . Soc . , 1958 , 80 : 4979
- [23] Neil S Isaacs . 物理有机化学 . 第 2 版 . 北京 : 世界图书出版公司 , 1996 . 162
- [24] Hansch C , Hoekman D , Gao H . Chem . Rev . , 1996 , 96 : 1045
- [25] Hansch C , Gao H . Chem . Rev . , 1997 , 97 : 2995
- [26] Jiang X K , Ji G Z . J . Org . Chem . , 1992 , 57(22) : 6051
- [27] Jiang X K . Acc . Chem . Res . , 1997 , 30 : 283
- [28] Ji G Z , Jiang X K , Zhang Y H , Yuan S G , Yu C X , Shi Y Q , Zhang X L , Shi W T , J . Phys . Org . Chem . , 1990 , 3 : 643

- [29] William F-X D, John R-Y X, Ji G Z, Jiang X K . J . Chem . Research (s) , 1998, 368
- [30] Jiang X K, William F-X D, Zhang Y H . Tetrahedron, 1997, 53(25) : 8479
- [31] Dust J M, Arnold D R . J . Am . Chem . Soc ., 1983, 105 : 1221
Nicholas A M De P, Arnold D R . Can . J . Chem ., 1984, 62 : 1850
- [32] Creary X, Mehrsheikh-Mohammadi M E, McDonald S . J . Org . Chem ., 1987, 52 : 3254

5. 取代基立体效应

5.1 立体效应概述

原子可以看成类似于硬球的实体,元素周期表中的任何原子都会占据一定的空间。在分子中,如果没有足够的空间来容纳其组成原子,结果就会引起体系能量的明显升高。这种能量的升高是由于相邻原子之间或相似电荷之间的非键排斥作用,也可能是由键角的张力引起的。反应物之间或过渡态张力能的改变会影响活化能,因而影响反应速度。虽然,所有的分子中都会有以非键相互作用的形式形成的某种程度的张力,但定义某些结构特征为无张力结构可以方便研究。这些结构特征包括直链烷烃的交叉构象和环己烷的椅式构象。那么张力能就可以表示为一种化合物与无张力的类似化合物之间生成焓的差值。

立体效应主要产生于三种立体张力^[1]:

(1) *Prelg* 张力——由大体积的原子或基团拥挤在一起而产生的相互排斥力。该张力将导致分子的永久变形,例如图 5-1 的 A,其中心的 C—C 键长从正常的 154 pm 伸长到 164 pm^[2],图 5-1 的 B 其 C=C 双键从通常的 132 pm 伸长到 136 pm,并且发生扭转而偏离平面。

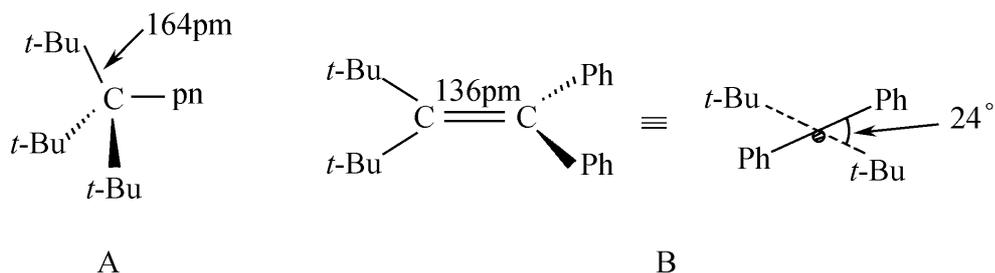


图 5-1 大体积基团的相互排斥使键长伸长

(2) *Baeyer* 张力——由键角变形产生的张力,例如图 5-2 的 A 和 B 分子。这种力是某些结构类型(如小环化合物)的不可避免的结果,或相邻原子之间排斥作用的不可避免的结果。

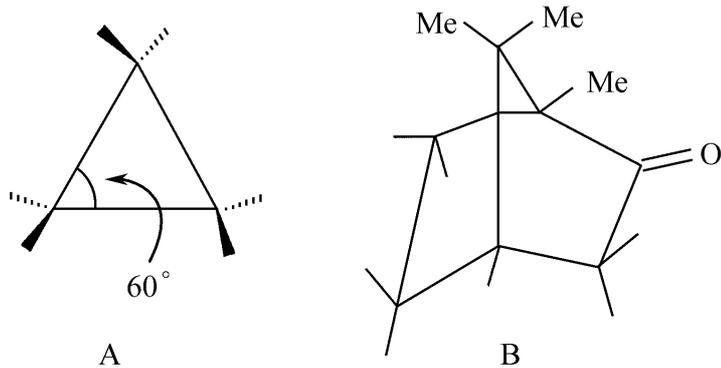


图 5-2 键角变形产生张力

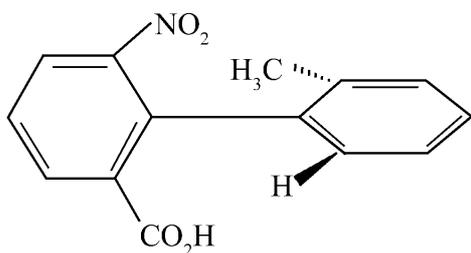


图 5-3 σ 键旋转产生的扭转形变

(3) Pitzer 张力——由 σ 键旋转产生的扭转形变,如直链烷烃的交叉式的重新排列。它包括基团的相互重叠作用,呈平面的环状化合物的基团的重叠作用,以及通过共轭结构偏离平面的扭曲而发生的共轭立体阻断(如图 5-3)。

分子内能量的上述任何成分在反应活化阶段的增加,都会导致反应速度的减小。这种现象被称为立体阻碍,原则上,虽然不是很普遍,立体加速也能够发生。当反应过程中立体张力释放时就会发生这一现象。

5.2 立体效应的定量方法

稳定的分子中存在的张力可以由下面方法估算,即首先由组成分子的化学键的键能计算出生成焓,然后求出实验测定的生成焓与该计算生成焓的差值。动力学立体效应的影响来源于反应物与过渡态(主要的立体效应)的张力能差异。后者在实验上是难以测定到的,当由计算方法(例如由本节后续内容介绍的分子力学方法)获得时,也会遇到很多不确定因素,因为计算时包含的许多物理量——精确的几何构型、部分化学键的能量和溶剂化作用的能量等,都是未知的。因而人们提出了各种经验方法来估算立体因素对反应速度起作用的重要性。

5.2.1 实验测定的方法

(1) Taft-Ingold 假设^[3a]

用于定量构效相关研究的第一个立体参数由 Taft^[3b] 提出。脂肪族酯在碱性或酸性条件下水解,其反应速度常数(分别为 k^B 和 k^A)可以由一系列取代乙基酯的水解测定。



Ingold 认为:在酸催化水解中电子效应是轻微的,可以忽略;在碱催化水解中—CH₂—基团不传递取代基与羰基(C=O)之间的共轭效应。根据线性自由能(LFER)他们得出

$$\lg(k_Y/k_{Me})_B = 2.48\sigma_Y^* + E_S \quad (5-3)$$

$$\lg(k_Y/k_{Me})_A = E_S \quad (5-4)$$

这里的 k_Y 和 k_{Me} 表示取代基 Y 和参考基 Me 的反应速度常数。因而 E_S 度量了取代基 Y 相对于参考标准(最初设定 Me 的 $E_S = 0$)的立体效应,它是从被认为只有相应的立体效应而没有电子效应的水解反应得来。Taft 立体常数 E_S 值可以用于线性自由能方程中。正如所期望的那样,由于溶剂作用可能影响基团的有效尺寸,虽然没有观察到 E_S 与基团的大小成正比例,但是 E_S 值表现出与基团的实际尺寸相关联。现在似乎都同意这样的观点,即原始的 E_S 值并不是纯的立体参数而包含超共轭因素^[4],因为 E_S 值表现出与取代基(例如,不论它是伯、仲或叔烷基)上 α -氢的数目有依赖关系。按照方程(5-5)修正产生立体常数 E_S^C ,称为 Hancock 常数^[5],据称该常数更真实地度量了基团的立体性质(表 5-1 列出一些基团的立体常数)。其计算方法为

$$E_S^C = E_S + 0.306(n - 3) \quad (n = \alpha\text{-氢的数目}) \quad (5-5)$$

对于—CR¹R²R³ 类型的取代基,表 5-1 中的立体常数可以进一步地扩展为下面两方程^[5]

$$E_S(\text{CR}^1\text{R}^2\text{R}^3) = -2.467 + 9.240 E_S(1) + 0.774 E_S(2) + 0.438 E_S(3) \quad (5-6)$$

$$E_S^C(\text{CR}^1\text{R}^2\text{R}^3) = -2.347 + 4.589 E_S^C(1) + 0.958 E_S^C(2) + 0.630 E_S^C(3) \quad (5-7)$$

表 5-1 基团的立体常数

基 团	$-E_S^{[3,4]}$	$-E_S^{[4]}$	$-E_S^{C[5,6]}$	$V_x^{[7]}$	基 团	$-E_S^{[3,4]}$	$-E_S^{[4]}$	$-E_S^{C[5,6]}$	$V_x^{[7]}$
H	-1.24	-1.12			Ph ₂ CH	1.76	1.50	2.59	1.25
Me	0.00	0.00	0.00	0.00	Ph ₃ C		4.91		
Et	0.07	0.08	0.38	0.52	<i>o</i> -Tolyl		2.82		
<i>n</i> -Pr	0.36	0.31	0.67	0.56	F		-0.57		0.27
<i>n</i> -Bu	0.39	0.31	0.70	0.68	Cl		0.02		0.55
<i>i</i> -Pr	0.47	0.48	1.08	0.76	Br		0.22		0.65
<i>s</i> -Bu	1.13	0.48	1.08	0.76	I		0.50		0.78
<i>i</i> -Bu	0.93	0.93	1.24	0.98	CH ₂ Cl	0.24	0.18		0.60
<i>t</i> -Bu	1.54	1.43		1.24	CH ₂ Br	0.27	0.24		0.64
1-Pe		0.31			CH ₂ I	0.37	0.30		0.64
3-Pe	1.98	2.00		1.51	CHCl ₂	1.54	0.58		
<i>i</i> -Pe		0.97			CHBr ₂	1.86	0.76		0.89
neoPe	1.74	1.63		1.34	CF ₃	1.16	0.78		
<i>t</i> -Pe	2.17	2.28			CCl ₃	2.06	1.75		
<i>t</i> -BuMe ₂ C	3.90				CBr ₃	2.42	2.14		
Et ₃ C	3.80			2.38	<i>c</i> -C ₃ H ₅		1.09		
<i>t</i> -Bui-PrMeC			7.56		<i>c</i> -C ₄ H ₇	0.06	0.03		
Ph	0.38	2.31		1.66	<i>c</i> -C ₅ H ₉	0.51	0.41		
PhCH ₂	0.38	0.39	0.69	0.70	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	0.71	0.69		
PhCH ₂ CH ₂		0.69	0.69						

以上两式中位于 α -碳上的取代基 R^1 、 R^2 和 R^3 以从小到大的顺序排列。例如, 2-丁基(CHMeEt)的立体常数为

$$E_s^C = -2.347 + 4.598 \times 0.32 + 0.958 \times 0.00 + 0.630 \times (-0.38) = -1.118$$

DeTar^[8]等曾经提出立体位阻 E_s 应该与 $RCH(CH_3)_2$ 和 $RC(CH_3)_3$ 的实验测定的生成焓 ΔH_f^0 的差值 $\Delta(\Delta H)$ 成比例, 但发现用这一参数关联 Taft 的立体参数 E_s 并不十分满意。后来他们^[9]又提出以式(5-8)来计算 $RCOOEt$ 在酸性条件下水解时烷基 R 的立体效应 SE , 并得到了许多比较复杂的烷基(包括环烷基)的立体效应参数。

$$\lg k_{rel} = 0.340 - 0.789 SE \quad (5-8)$$

(2) 与分子体积有关的参数测定

① 分子的摩尔体积 MV

设化合物的摩尔相对分子质量(即分子量)为 M_r , 其相对密度为 d , 则 MV 定义如下

$$MV = \frac{M_r}{d} \quad (5-9)$$

该物理量是分子或其结构空间因素占有空间的实际体积。若 d 值已经由实验测定出来, 则 MV 可直接用式(5-9)计算。但如果无 d 值可供利用时, 则可采用基团加和法对 MV 进行估算。表 5-2 列出了一些基团的体积参数^[10]。

② 摩尔折射 MR

化合物的摩尔折射 MR 可以根据 Lorentz-Lorenz 公式, 应用化合物的折射率 n 、摩尔相对分子质量 M_r 、相对密度 d 表示

$$MR = \frac{n^2 - 1}{n^2 + 2} \frac{M_r}{d} = \frac{4}{3} \pi N \alpha \quad (5-10)$$

式中, N 、 α 分别为阿佛加德罗常数和分子的极化度。 MR 和 α 都具有体积的因次, 符合良好的加和法则。对于能测定 n 、 d 的化合物, 可由方程(5-10)直接计算。若无实验数据, 可用组成分子各原子的折射之和或各化学键的键折射之和求出。后种方法精密度良好, 不论用哪种方法, 从已知分子折射的类似化合物着手并应用有关原子和基团来求得基团折射值, 则精密度更好。表 5-3 是一些化学键的折射值^[10]。从方程(5-10)可以看出, 当 $(n^2 - 1)/(n^2 + 2) = 1$ 时所得数值就是 MV 。

表 5-2 求摩尔体积的各原子或取代基的数值(20℃)

基 团	参 数	基 团	参 数
CH ₂	16.58	SH(伯硫醇中)	25.81
CH ₃	31.48	S(甲基硫化物)	10.78
CH ₂ —CH	42.48	—S—S—	27.50 ⁵⁾
CH—C	33.22	NH ₂ (伯胺中)	17.67
<i>c</i> -C ₅ H ₉	79.17	NH(仲胺中)	7.30 ⁵⁾
<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	93.92	N(叔胺中)	-5.09 ⁵⁾
C ₆ H ₅	74.68	CN	22.67(23.12) ¹⁾
1-萘基	107.32	NO ₂	24.51
2-萘基	109.52	PO ₄	27.43 ⁵⁾
F(伯)	15.11	2-吡啶基	67.66
Cl(伯)	22.96(22.77) ¹⁾	3-吡啶基	66.46
Br(伯)	26.19(26.36) ¹⁾	4-吡啶基	66.35
I(伯)	32.93(32.93) ¹⁾	2-C ₅ H ₄ N·COO—	87.62
OH(伯醇中)	10.25	3-C ₅ H ₄ N·COO—	88.89
O(醚中)	6.74	4-C ₅ H ₄ N·COO—	89.55
—CH ₂ CH ₂ O—	29.11	2-噻吩基	65.58
C ₆ H ₅ O—	79.20	2-C ₄ H ₃ S·CO—	76.13
CHO	25.08	2-C ₄ H ₃ S·COO—	87.49
CO(酮中)	10.21(10.54) ²⁾	C	-13.22 ⁶⁾
COOH	27.24	五元环	11.17
H	14.90 ⁶⁾	六元环(脂肪族的)	9.34
COO	19.50 ³⁾ , 19.03 ⁴⁾		

1) α 、 ω 为双取代物的数值; 2) 甲基、烷基酮的数值; 3) 酯的数值; 4) 乙酸酯的数值; 5) 仅由 4 个化合物推断的数值; 6) 由—CH₂—及—CH₃基推断的数值。

表 5-3 化学键的折射值(D 线)

化学键	折射值	化学键	折射值	化学键	折射值	化学键	折射值
C—C	1.296	C—Cl	6.51	C—N	4.82	N—N	1.99
C=C	4.17	C—Br	9.39	O—H(醇)	1.66	N=N	4.12
C=C(末端)	5.87	C—I	14.61	O—H(酸)	1.80	Si—O	1.75
C=C(中间)	6.24	C—O(醚)	1.54	S—H	4.80	Si—CH ₃	7.57
C…C(芳香)	2.688	C—O(乙缩醛)	1.46	S—S	8.11	Si—C ₆ H ₅	27.39
C—C(环丙烷)	1.49	C=O	3.23	S—O	4.94	Si—Si	5.65
C—C(环丁烷)	1.37	C=O(甲基酮)	3.49	S→O	-0.20	Si—H	3.20
C—C(环戊烷)	1.26	C—S	4.61	N—H	1.76	Si—F	1.50
C—C(环己烷)	1.27	C=S	11.91	N—O	2.43	Si—Cl	7.20
C—H	1.676	C—N	1.57	N→O	1.78	Si—Br	10.2
C—F	1.44	C=N	3.76	N=O	4.00	Si—N	2.00
						Si—S	6.25

③ 等张比容 Pr

等张比容的定义如下

$$Pr = \frac{M_r \times \gamma^{1/4}}{d - d_v} \approx \frac{M_r \times \gamma^{1/4}}{d} \quad (5-11)$$

式中： γ 为液体的表面张力； d 为液体的相对密度； d_v 为气态时的相对密度，当测定的温度远离沸点时， $d - d_v \approx d$ 。等张比容并不是理论推导的数值，而是考虑分子物理值的加和性时，从许多实验结果总结出来的经验数值。 γ 的幂数(1/4)不具有理论上的必然性， $\gamma^{1/4}/d$ 是与温度无关的经验值。

Pr 的物理意义是不明确的，但可以认为是在 $\gamma = 1$ 的温度下的摩尔体积，在这个意义上，式(5-9)所述的 MV 表示对温度的依赖性。与此相比， Pr 是与温度无关的立体参数之一。从统计学上可确知 MV 与 Pr 的加和性精密度都是相同的。 MV 乘上 $\gamma^{1/5}$ 时，使此值的温度依赖性变小，但对提高加和性的精密度不甚重要。Exner^[10] 对原子团求出的数值如表 5-4 所示。 Pr 也与 MV 和 MR 一样，是与分子结构有关的参数。实际上 Pr 、 MV 和 MR 之间有非常好的相关性。

表 5-4 每个取代基或原子的等张比容 P_r 的增量(50℃)

基 团	参数(Exner 值)	基 团	参数(Exner 值)
CH ₃	56.5	S(甲基硫化物)	48.0
CH ₂ CH	84.6	—S—S—	96.8
CH C	71.8	NH ₂ (伯胺中)	43.7
<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	224.5	NH(仲胺中)	27.6
C ₆ H ₅	187.2	N(叔胺中)	6.4
1-萘基	286.2	CN	63.5(67.6) ¹⁾
2-萘基	289.4	NO ₂	72.9
F(伯)	26.5	PO ₄	107.9
Cl(伯)	56.0(58.1) ¹⁾	2-吡啶基	176.3
Br(伯)	69.5(72.0) ¹⁾	3-吡啶基	175.8
I(伯)	90.5(94.8) ¹⁾	4-吡啶基	177.2
OH(伯醇中)	29.7	2-C ₅ H ₄ N·COO—	238.4
O(醚中)	19.7	3-C ₅ H ₄ N·COO—	239.8
—CH ₂ CH ₂ O—	76.3	4-C ₅ H ₄ N·COO—	240.2
C ₆ H ₅ O—	206.3	2-噻吩基	167.9
CHO	62.5	2-C ₄ H ₃ S·CO—	211.5
CO(酮中)	44.0(45.4) ²⁾	2-C ₄ H ₃ S·COO—	231.2
COOH	72.9	H	16.8
COO	62.2 ³⁾ (63.6) ⁴⁾	C	6.1
SH(伯硫醇中)	6.59	六元环(脂肪族的)	3.1

1) α 、 ω 为双取代物的数值;2) 甲基、烷基酮的数值;3) 酯的数值;4) 乙酸酯的数值。

5.2.2 从分子结构参数计算

用实验的方法测定立体效应参数虽然可信度大,但是由于实验条件的限制,许多基团的立体效应参数无法获得,因此直接由原子或分子结构参数来计算基团的立体效应参数也就显得很有实际意义。下面介绍几种计算方法。

(1) 由范德华半径计算

范德华半径(r_v)指彼此互不键合的两个同种的原子间,其吸引力与排斥力达到平衡时原子间距离的二分之一,此半径表示同种原子只依靠热能所不能进入的范围。 r_v 可由共价半径及电离势的数值预测,但经常利用 X 射线结晶解析所得的数值。

Charton 从取代基的平均范德华半径^[6,11]定义立体参数 V_x

$$V_x = r_v(Y) - r_v(H) = r_v(Y) - 1.20 \quad (5-12)$$

由方程(5-12)计算的 V_x 值列于表 5-1,该值与 E_s 值有良好的相关性,并且具有无需求助反应速度数据就可以计算立体效应常数的优点。统计结果表明利用 V_x 或 r_v 可以较好地度量立体效应 E_s ^[12]。

森口^[10]等在进行定量构效关系时曾计算一些原子的共价半径 r_v 值,见表 5-5。利用 r_v ,经过简单的计算就可获得范德华体积(V_w)。下面以双原子分子为例,说明其计算方法。

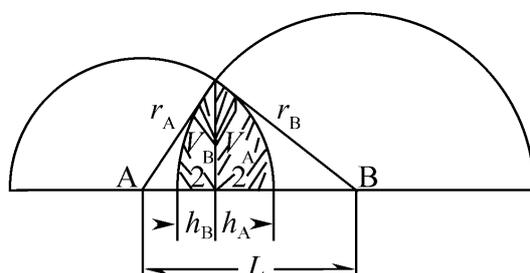


图 5-4 范德华体积(V_w)的计算

如图 5-4, A、B 二原子的 r_v 分别为 r_A 和 r_B ,两个球的体积分别为 V_A^0 和 V_B^0 ,两个球心间最近距离为 L 时,彼此相互交接的体积为 V_A 和 V_B ,轴方向上彼此交接的长度如果分别以 h_A 和 h_B 表示,则 V_w 可用方程(5-13)表示

$$V_w(A^3) = V_A^0 + V_B^0 - \Delta V_w \quad (5-13)$$

但 $\Delta V_w = V_A + V_B$, V_A 和 h_A 可用方程(5-14)求出

$$V_A = \int_0^{h_A} \pi (2 r_A h_A - h_A^2) dh_A = \pi h_A^2 \left[r_A - \frac{h_A}{3} \right] \quad (5-14)$$

其中

$$h_A = r_A - \frac{r_A^2 - r_B^2 + L^2}{2L}$$

同样,可通过类似式(5-14)的关系求出 V_B 、 h_B 。

森口等用方程(5-13)中的 V_A^0 (或 V_B^0) 和 ΔV_w 值求出有关原子的标准键长,这些数值与范德华表面积相对应的数值 (A_w^0 及 ΔA_w) 列于表 5-5。利用该表可简单地计算出分子整体或取代基的 V_w 和 A_w 数值,但如果分子中原子含有混合结合(即异种原子的结合)或缔合效应的情况,则必须进行校正。例如存在氢键时,比不存在氢键时的原子间距离短 0.8?。

表 5-5a 范德华原子半径 (r_v), 表面积 (A_w^0) 及体积 (V_w^0)

原子	r_v /?	A_w^0 / 10^{-2}Å^2	V_w^0 / 10^{-2}Å^3	原子	r_v /?	A_w^0 / 10^{-2}Å^2	V_w^0 / 10^{-2}Å^3
C	1.7	0.363	0.206	I	2.1	0.554	0.388
H	1.1	0.152	0.056	B	2.1	0.554	0.388
N	1.5	0.283	0.141	He	1.2	0.181	0.072
O	1.4	0.246	0.115	Ne	1.6	0.322	0.171
S	1.8	0.407	0.244	Ar	1.9	0.454	0.287
F	1.4	0.246	0.115	Kr	2.0	0.503	0.335
Cl	1.8	0.407	0.244	Xe	2.2	0.608	0.446
Br	1.9	0.454	0.287	P	1.9	0.454	0.287

注: 1? = 0.1 nm = 10^{-10} m。

(2) 分子力学方法计算

相对于无张力系统,一个分子的张力能可以表示如下^[1]

$$E = E_r(r) + E_\theta(\theta) + E_\varphi(\varphi) + E_{nb}(d) \quad (5-15)$$

方程中的四项分别为下列因素对张力能的贡献:键长形变(又可以分为 σ 键和 π 键, E_r^σ 和 E_r^π 两项)、键角张力、键扭转张力和非键相互作用。如果知道能量如何随这些类型的形变而变化,就有可能计算出张力能 E 来。系统地改变原子坐标寻找出分子能量最低点也是可能的。这类计算由 Westheimer 开创,但需要快速计算机实现这一方法的全部势能。方程(5-15)右边前三项势能函数的每一项都可以由谐振方程的形式给出,这些谐振方程一起产生分子的“力场”

表 5-5b 范德华表面积及体积的共价键校正值(ΔA_w 及 ΔV_w)

键	键长 /?	校正值		键	键长 /?	校正值	
		$-\Delta A_w$ / $10^{-2}?$	$-\Delta V_w$ / $10^{-2}?$			$-\Delta A_w$ / $10^{-2}?$	$-\Delta V_w$ / $10^{-2}?$
C—C	1.5	-0.203	-0.078	O—P	1.6	-0.168	-0.058
C—H	1.1	-0.132	-0.043	S—H	1.3	-0.127	-0.040
C—N	1.4	-0.179	-0.065	S—S	2.0	-0.181	-0.062
C—O	1.4	-0.162	-0.056	S—F	1.6	-0.156	-0.052
C—S	1.8	-0.187	-0.066	S—P	2.1	-0.186	-0.064
C—F	1.4	-0.162	-0.056	P—H	1.4	-0.128	-0.040
C—Cl	1.8	-0.187	-0.066	P—F	1.6	-0.168	-0.058
C—Br	1.9	-0.191	-0.068	P—Cl	2.0	-0.197	-0.071
C—I	2.1	-0.199	-0.072	C C	1.3	-0.224	-0.094
C—B	1.6	-0.256	-0.113	C N	1.3	-0.189	-0.072
C—P	1.8	-0.202	-0.076	C O	1.2	-0.181	-0.068
H—H	0.7	-0.104	-0.030	C S	1.6	-0.209	-0.081
N—H	1.0	-0.123	-0.038	N N	1.2	-0.170	-0.061
N—N	1.4	-0.151	-0.050	N O	1.2	-0.154	-0.053
N—O	1.4	-0.136	-0.042	S O	1.5	-0.165	-0.057
N—S	1.6	-0.173	-0.061	P O	1.4	-0.186	-0.071
N—P	1.5	-0.197	-0.075	P S	1.9	-0.209	-0.079
O—H	1.0	-0.114	-0.034	C C	1.2	-0.235	-0.101
O—S	1.7	-0.146	-0.046	C N	1.2	-0.199	-0.079
O—B	1.5	-0.199	-0.079	C C	1.4	-0.214	-0.086

$$E_r = \frac{1}{2} \sum f_r (r - r_0)^2 \quad (5-16)$$

$$E_\theta = \frac{1}{2} \sum f_\theta (\theta - \theta_0)^2 \quad (5-17)$$

$$E_\varphi = \frac{1}{2} \sum f_\varphi (1 - 3\cos\varphi) \quad (5-18)$$

其中： f 为力常数， $f = (\text{能量}) \times (\text{长度})^{-2}$ ； r 、 θ 分别是键长和键角； r_0 、 θ_0 则是无张力的键长和键角“标准值”。非键相互作用的能量可由下式描述

$$E_{nb} = \varepsilon [-c_1 (r^*/r)^6 + c_2 \exp(-c_3 r/r^*)] \quad (5-19)$$

式中： c_1 、 c_2 、 c_3 是常数； ε 是能量参数； r 是指定的互相作用的两个非键合原子之间的距离； r^* 是上述两个原子的范德华半径之和。已有许多变形的函数形式被使用，现在已有计算机参数化程序可供利用（例如，

Allinger 的“MM2”程序^[13,14])。这些程序可以计算多原子分子(当该分子中的原子坐标被指定时——也不管所计算的分子实际上能否存在或者是否已经制备出来)的能量,或者通过改变键长、键角和扭曲角寻找最小能态来预测优势构象。现在对于相当大的分子处理起来也颇有信心,不过程序需要继续精炼、预测能力需进一步提高。用 MM(molecular mechanics)方法计算的某些结果列于表 5-6。

表 5-6 由分子力学计算的分子 PhCHMeXYZR 的旋转异构体的相对能量(kJ/mol)

X	Y	Z	R			
C	H	H				
			Me	0[56] ¹⁾	2.68[173]	6.15[302]
			Et	0[57]	2.85[173]	6.28[303]
			<i>i</i> -Pr	0[53]	3.56[178]	11.17[306]
			<i>t</i> -Bu	0[60]	8.33[172]	15.27[308]
C	OH	H				
			Me	0[58]	0.50[174]	4.31[300]
			Et	0[57]	0.96[178]	3.22[301]
			<i>i</i> -Pr	0[54]	1.51[180]	8.24[303]
			<i>t</i> -Bu	0[61]	3.01[175]	14.02[308]
C	H	OH				
			Me	0[53]	5.94[173]	6.44[307]
			Et	0[52]	5.86[172]	6.65[304]
			<i>i</i> -Pr	0[48]	6.07[175]	11.09[303]
			<i>t</i> -Bu	0[57]	8.12[172]	13.85[308]
C	O					
			Me	0[56]	5.61[178]	10.21[314]
			Et	0[58]	6.15[178]	10.38[314]

1) 括号内给出的是 Ph—R 基团的两面角。

苯基乙烷衍生物(包括过渡态)的旋转异构体的绝对能也可以获得,并且清楚地表明苯基与叔丁基重叠时具有大的立体效应能量^[13,14]。分子力学已经被用于定义立体参数 ΔD_F 。由于取代乙烷的中心 C—C 键的均裂能依赖于原有的键强度 D ,该键的强度会因张力降低而部分抵消。后者可以采取 R—Me 和 R—*t*-Bu 的 C—C 键的离解能的差值来度量^[15]

$$\Delta D_F(R)/(kJ/mol) = D_{R-t-Bu} - D_{R-Me} + 8.87 \quad (5-20)$$

ΔD_F 值(见表 5-7)为基团从四面体转化到平面的几何构型所释放的张力提供了一种可操作的度量。

表 5-7 环状和非环状烷基的取代基立体常数

取代基	$\Delta D_F/(10^4 J/mol)$	取代基	$\Delta D_F/(10^4 J/mol)$
Me	0.00	CH[CHMe ₂] ₂	5.61
C ₂ H ₅	0.86	CH(C ₂ H ₅)CMe ₃	7.26
CH ₂ CH ₂ CH ₃	0.89	CH(CMe ₃) ₂	10.68
CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃	0.86	CH(1-adamantyl) ₂	12.65
CH ₂ (CH ₂) ₃₋₅ CH ₃	0.85	CMe ₃	3.82
CH ₂ (CH ₂) ₆ CH ₃	0.84	CMe ₂ C ₂ H ₅	4.36
CH ₂ CH ₂ CMe ₃	0.85	CMe ₂ CH ₂ CMe ₃	4.40
CH ₂ -cyclo-C ₆ H ₁₁	1.36	CMe ₂ C ₈ H ₁₇	4.85
CH ₂ CHMe ₂	1.86	CMe(C ₂ H ₅) ₂	5.26
CH ₂ CMe ₃	2.29	C(C ₂ H ₅) ₃	6.28
CH ₂ CMe ₂ C ₄ H ₉	3.24	CMe ₂ CMe ₃	7.51
CHMe ₂	2.29	Cyclo-C ₄ H ₇	-0.21
CHMeC ₂ H ₅	2.51	C ₈ H ₇ (Cubyl)	-0.04
CHMeCH ₂ CMe ₃	2.78	Cyclo-C ₃ H ₅	1.33
CHMeC ₆ H ₁₃	2.87	Cyclo-C ₅ H ₉	1.81
CH(C ₂ H ₅) ₂	3.29	Cyclo-C ₆ H ₁₁	2.29
CHMeCMe ₃	4.93	Cyclo-C ₇ H ₁₃	2.94

(3) 边界立体效应模型

Galkin^[16]提出“边界立体效应模型”,即用原子水平上的加和方法来计算一个取代基与给定的反应中心相连接时所产生的立体效应

$$R_s = -30 \lg \left[1 - \sum_{i=1}^n \frac{R_{A_i}^2}{4 r_i^2} \right] \quad (5-21)$$

式中: n 是取代基的原子数; R_A 是原子(共价)半径; r_i 为第 i 个原子到反应中心的直接距离; R_s 反映出被取代基上的原子屏蔽掉的反应中心的特定表面。式(5-21)使得取代基的立体效应可以从其组成原子的基本特性进行确定。

R_s 参数与 Taft 立体效应参数 E_s 有良好的线性关系

$$R_s = -1.702 (\pm 0.032) + 0.730 (\pm 0.022) E_s \quad (5-22)$$

$$r = 0.9854, \quad s = 0.141, \quad n = 35$$

值得注意的是,方程(5-21)可以转换为更简单的形式(5-23)。因为对

于小的 x 取值, $\lg(1-x)$ 近似等于 x (对于大多数取代基, $\left[\sum_{i=1}^n \frac{R_{A_i}^2}{4 r_i^2} \right]$ 一项都较小)。于是我们可以将立体效应参数表示成 R'_s

$$R'_s = \sum_{i=1}^n \frac{R_{A_i}^2}{4 r_i^2} \quad (5-23)$$

(4) 立体效应的多参数(STERIMOL 参数)表示^[10]

前面提到的各种立体效应参数都是取代基整体的体积或某一方向长度的参数,他们并不表示取代基的形状特征。将含原子不多的取代基作为一个球形处理,是非常近似的。但是,取代基如像正戊基等那样长链结构时,球状模型就不大近似。另外,对于受体与药物二者的立体关系,假若欲获得比较详细的资料,也必须用正确的参数来描述取代基的形状,例如:受体与药物相互作用采用图 5-5 的模型加以形象表示。假如受体在

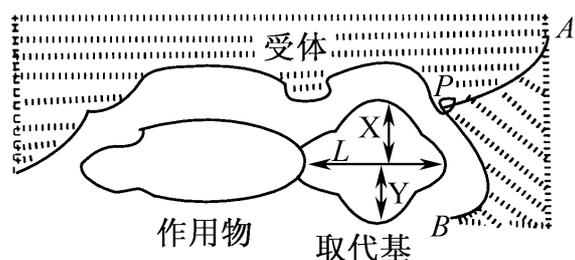


图 5-5 药物与受体的相互作用

P 点向 A 的方向弯曲时,图中以 L 表示取代基的长度就不是重要的因子;但若朝 B 的方向弯曲时, L 则成为重要的因子。受体若完全包围药物时,图中 X 、 Y 取代基的幅度也是重要的因子。

Verloop^[10]等以这样的观点,对各种取代基的STERIMOL参数 L 、 B_1 、 B_2 、 B_3 及 B_4 作如下解释,并得到它们的数值:

L ——假定取代基都与苯环结合,在取代基与苯环结合键的方向为 L 轴。考虑组成取代基各原子的键长与范德华半径,再考虑它们在 L 轴的投影,将其中最长的数值作为 L [参照图 5-6(a)]。

B_1 、 B_2 、 B_3 及 B_4 ——将取代基的形状向 L 轴垂直的平面上进行投影,于是如图 5-6(b)所示,由互为直角的四个方向上幅度由小到大的顺序,依次确定为 B_1 、 B_2 、 B_3 及 B_4 ,即 $B_1 \leq B_2 \leq B_3 \leq B_4$ 。

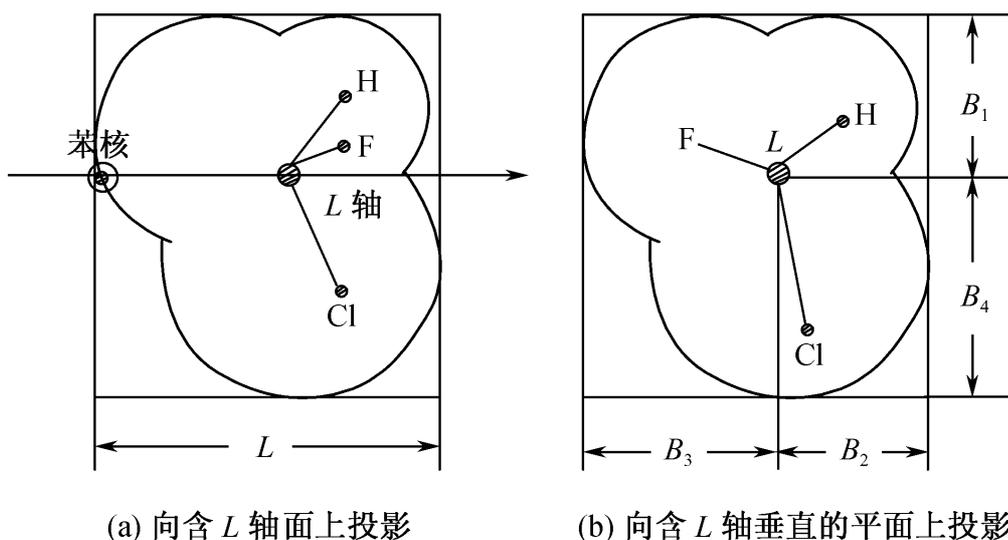


图 5-6 向取代基的 L 轴面上和其垂直面上的投影(以 $\text{Ph}-\text{CHFCl}$ 为例)

取代基的不对称性以 L/B_1 和 B_4/B_1 表示, L 及 B 的数值如表 5-8 所示。如上所述, B 从数值小的顺序表示,因此四个 B 中哪两个是以相反方向成对,就必须予以明确指出,表 5-8 的 O.P. 栏中注明彼此方向相反的 B 的号码。

表 5-8 基团的 STERIMOL 参数^[10]

取代基	L $/10^{-8}\text{cm}$	B_1 $/10^{-8}\text{cm}$	B_2 $/10^{-8}\text{cm}$	B_3 $/10^{-8}\text{cm}$	B_4 $/10^{-8}\text{cm}$	O.P. ¹⁾
H	2.06	1.00	1.00	1.00	1.00	—
F	2.65	1.35	1.35	1.35	1.35	—
Cl	3.52	1.80	1.80	1.80	1.80	—
Br	3.83	1.95	1.95	1.95	1.95	—

续表

取代基	L	B_1	B_2	B_3	B_4	O.P. ¹⁾
	$/10^{-8}\text{cm}$	$/10^{-8}\text{cm}$	$/10^{-8}\text{cm}$	$/10^{-8}\text{cm}$	$/10^{-8}\text{cm}$	
I	4.23	2.15	2.15	2.15	2.15	—
CH ₃	3.00	1.52	1.90	1.90	2.04	1-4
C ₂ H ₅	4.11	1.52	1.90	1.90	2.97	1-4
<i>n</i> -Pr	5.05	1.52	1.90	1.90	3.49	1-4
<i>i</i> -Pr	4.11	2.04	2.76	3.16	3.16	1-2
cyclo-C ₃ H ₅	4.14	1.98	2.24	2.29	2.88	1-4
<i>n</i> -Bu	6.17	1.52	1.90	1.90	4.42	1-4
<i>i</i> -Bu	5.05	1.52	1.90	3.16	4.21	1-4
<i>s</i> -Bu	5.05	1.90	2.76	3.16	3.49	1-3
<i>t</i> -Bu	4.11	2.59	2.86	2.86	2.97	1-4
cyclo-C ₄ H ₇	4.69	1.95	2.64	2.64	3.83	1-4
<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	7.11	1.52	1.90	1.90	4.94	1-4
<i>i</i> -C ₅ H ₁₁	6.17	1.52	1.90	3.16	4.42	1-4
CHEt ₂	4.73	2.11	2.59	3.99	3.99	1-2
cyclo-C ₅ H ₉	4.97	2.04	2.86	2.86	3.98	1-4
<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	8.22	1.52	1.90	1.90	5.87	1-4
C ₂ H ₄ CM _e ₃	6.17	1.52	2.86	2.86	4.42	1-4
cyclo-C ₆ H ₁₁	6.17	2.04	3.16	3.16	3.49	1-4
<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	9.16	1.52	1.90	1.90	6.39	1-4
CH ₂ F	3.30	1.52	1.90	1.90	2.61	1-4
CH ₂ Cl	3.89	1.52	1.90	1.90	3.46	1-4
CH ₂ Br	4.09	1.52	1.95	1.95	3.75	1-4
CH ₂ I	4.36	1.52	2.15	2.15	4.15	1-4
CH ₂ OH	3.97	1.52	1.90	1.90	2.70	1-4
CH ₂ OCH ₃	4.91	1.52	1.90	1.90	2.88	1-4
CH ₂ SCH ₃	5.41	1.52	1.90	1.90	3.41	1-4
CH ₂ NO ₂	3.70	1.52	2.44	2.44	3.36	1-4
CH ₂ CN	3.99	1.52	1.90	1.90	4.12	1-4
CH ₂ COCH ₃	4.54	1.52	1.90	1.90	4.39	1-4
CH ₂ COOCH ₃	5.98	1.52	1.90	1.90	4.28	1-4
CH ₂ C ₆ H ₅	3.63	1.52	3.11	3.11	6.02	1-4
CHF ₂	3.30	1.71	1.75	2.26	2.56	1-4

续表

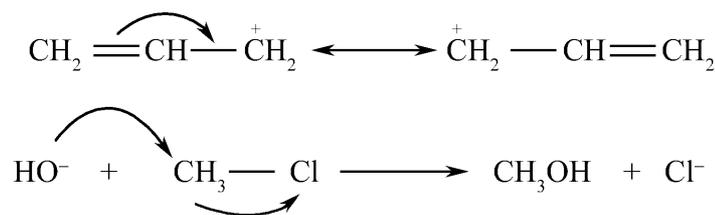
取代基	L	B_1	B_2	B_3	B_4	O.P. ¹⁾
	$/10^{-8}\text{cm}$	$/10^{-8}\text{cm}$	$/10^{-8}\text{cm}$	$/10^{-8}\text{cm}$	$/10^{-8}\text{cm}$	
CHCl ₂	3.89	2.04	2.63	3.24	3.24	1-2
CHBr ₂	4.09	2.04	2.85	3.50	3.50	1-2
CHCl	3.89	1.75	2.28	2.58	3.39	1-4
CHBr	4.09	1.75	2.47	2.58	3.68	1-4
CHClCH ₃	3.89	1.89	2.58	2.87	3.46	1-3
CHBrCH ₃	4.09	1.93	2.83	2.98	3.52	1-4
CHOHCH ₃	3.97	1.76	2.22	2.63	3.09	1-4
CF ₃	3.30	1.98	2.44	2.44	2.61	1-4
CCl ₃	3.89	2.63	3.24	3.24	3.46	1-4
CBr ₃	4.09	2.86	3.50	3.50	3.75	1-4
C(C ₆ H ₅) ₃	5.15	4.84	5.02	5.71	5.94	1-3
CHCH ₂	4.29	1.60	1.60	2.00	3.09	1-2
COCH ₃	4.06	1.90	1.90	2.36	2.93	1-2
COOH	3.91	1.60	1.60	2.36	2.66	1-2
COOCH ₃	4.85	1.90	1.90	2.36	3.36	1-2
COOEt	5.96	1.90	1.90	2.36	4.29	1-2
CONH ₂	4.06	1.60	1.60	2.42	3.07	1-2
CONHCH ₃	5.00	1.60	2.23	2.42	3.07	1-2
CONMe ₂	4.61	1.90	2.18	3.53	3.83	1-3
CCH	4.66	1.60	1.60	1.60	1.60	—
CN	4.23	1.60	1.60	1.60	1.60	—
C ₆ H ₅	6.23	1.70	1.70	3.11	3.11	1-2
OH	2.74	1.35	1.35	1.35	1.93	1-4
OCH ₃	3.98	1.35	1.90	1.90	2.87	1-4
OEt	4.92	1.35	1.90	1.90	3.36	1-4
OCNH ₂	4.82	1.35	1.60	1.60	3.62	1-4
OCNHCH ₃	5.51	1.35	1.90	1.90	4.55	1-4
OC ₆ H ₅	4.51	1.35	3.11	3.11	5.89	1-4
OSO ₂ CH ₃	4.03	1.35	1.90	3.57	3.86	1-4
SH	3.47	1.70	1.70	1.70	2.33	1-4
SCH ₃	4.30	1.70	1.90	1.90	3.26	1-4
SEt	5.24	1.70	1.90	1.90	3.97	1-4

取代基	L	B_1	B_2	B_3	B_4	O.P. ¹⁾
	$/10^{-8}\text{cm}$	$/10^{-8}\text{cm}$	$/10^{-8}\text{cm}$	$/10^{-8}\text{cm}$	$/10^{-8}\text{cm}$	
SCOCH ₃	5.19	1.70	1.90	1.90	4.01	1-4
SCONH ₂	5.12	1.70	1.84	1.84	4.01	1-4
SCN	4.08	1.70	1.70	1.70	4.45	1-4
SO ₂ CH ₃	4.37	2.11	2.67	2.67	3.15	1-4
SO ₂ F	3.50	2.03	2.45	2.51	2.70	1-4
SO ₂ NH ₂	3.82	2.11	2.67	2.67	3.07	1-4
SO ₃ ⁺	3.50	2.11	2.67	2.67	2.70	1-4
SF ₅	4.65	2.49	2.49	2.49	2.49	—
NH ₂	2.93	1.50	1.50	1.84	1.84	1-2
NHEt	4.96	1.50	1.90	1.90	3.42	1-4
NHCOCH ₃	5.15	1.50	1.90	1.94	3.61	1-2
NHC ₆ H ₅	4.53	1.50	3.11	3.11	5.95	1-4
NHNH ₂	3.40	1.50	1.84	1.84	2.82	1-4
NMe ₂	3.53	1.50	2.56	2.80	2.80	1-2
N ⁺ H ₃	2.93	1.50	1.84	1.84	1.97	1-4
N ⁺ Me ₃	4.02	2.56	2.80	2.80	2.90	1-4
NCS	4.29	1.50	1.64	1.76	4.24	1-4
NO ₂	3.44	1.70	1.70	2.44	2.44	1-2
PMe ₂	3.88	2.00	2.84	2.97	3.29	1-3

1) B 组参数中, O.P. 表示彼此方向相反, 如 1-4 即表示 B_1 与 B_4 为相反方向, 参见图 5-6。

5.3 立体电子效应^[17]

前面讨论的立体效应, 都是基团或原子之间产生的立体效应。这些立体效应不考虑键轨道或轨道上电子的相互作用。在研究电子效应时, 我们知道分子轨道中的电子会发生转移, 如



实验表明,只有当电子对在空间处于合适的象位时,这种电子的相互作用才能发生。许多结果表明,大多数类型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,利用这种立体关系可以较好地理解分子,特别是含杂原子的分子的反应性和构象分析。通过对立体电子效应这一概念的考虑,人们有可能获得多数有机反应过渡态的立体化学知识。

立体电子效应是很重要的,有机化学工作者不论在分析一个特定的化合物的构象,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。立体电子效应的内容非常丰富,在这一节我们只作初步的介绍。

5.3.1 缩醛中的顶端异构效应

一个缩醛 $\text{RHC}(\text{OR})_2$ 中的缩醛基,原则上可以六种不同的构象存在,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”进行讨论。顶端异构效应一词在 1958 年由 Lemieux 引入^[18],用来表示吡喃环的 C_1 甲氧基尽管存在不利的立体相互作用,但仍然有采取直立键而不是平伏键的倾向。

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,可用图 5-7 的结构 A 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 $\text{C}-\text{X}$ ($\text{X} = \text{OR}, \text{NR}_2$ 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,这种电子转移可用图 5-7 的结构 B 中的弯箭头表明。

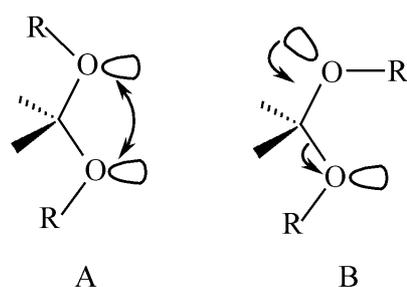


图 5-7 缩醛的顶端异构

实际上,无论人们把顶端异构效应认为是去稳定化因素还是稳定化因素,都不会造成太大的差异,因为可以得出相同的关于构象异构体的相对稳定性的结论。对于一个可采取两种构象(图 5-7) A 和 B 的分子,如

果顶端异构效应是稳定化因素,则得出 B 比 A 稳定的结论,因为 B 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 B 比 A 稳定的结论。因为 A 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,B 比 A 稳定,因为相对于 A,分子 B 通过部分电子的转移而稳定化;还因为相对于 B,分子 A 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,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,共振论就是以这个原理为基础的。Pierre^[17]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。作者认为,没有充分的理由不相信电子对-电子对排斥在顶端异构效应中的去稳定化作用。例如,无机化学中价层电子对排斥理论,要求电子对之间尽量远离,在进行共价键能的估算时采用下式^[19]

$$E = CrX_s \quad (5-24)$$

式中: E 表示共价键能; X_s 为原子电负性(Sanderson 标度); r 为原子的非极性半径; C 是经验常数,在例如 $\text{Li}\cdots\text{F}$ 的同一周期内是相同的。由 Li、Be、B 和 C 元素的共价键能 E 的实验数据对 rX_s 作图得到直线。这些值由气相分子,例如 Li_2 的离解能得到。然而,实验测得的 N、O 和 F 的单键能并不落在上述直线上,显示出反常。例如根据上述直线外推得到氟的单键能 E 应为 446 kJ/mol,而从 F_2 分子离解所得实验值仅为 165 kJ/mol,该值与其他卤素相应的单键离解能比较要比预期的小得多。N、O 和 F 的键离解能实验值的减小,Sanderson 把它叫做“孤对键弱化效应”。

顶端异构效应作为稳定化效应可用“无键-双键共振”的概念来说明。这一概念可用共振结构图 5-8 的 A 和 B 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。

有人也曾经提出,对于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 sp^2 电子对,是一个较差的电子对给予体。因而在四氢吡喃环中,氧原子

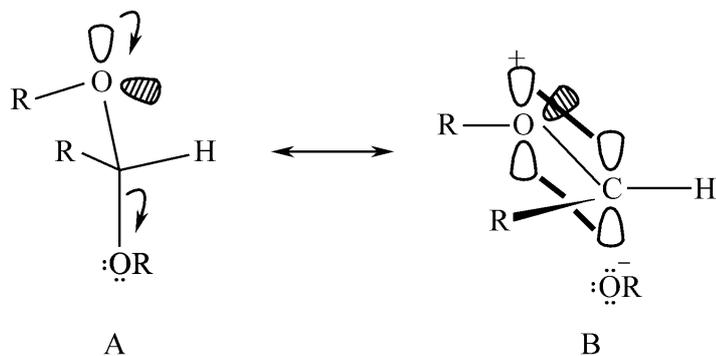


图 5-8 无键-双键共振(A 为无键;B 为双键)

的类 $2p$ 电子对不能与直立键的烷氧基处于理想的反式共平面。Pierre^[17]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。然而当一个氧原子的电子对之一与 $C-OR$ 键处于反式共平面时,如图 5-8 的 A 中所示,图 5-8 的另一个共振结构 B 就能写出来,而真实的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,因而是部分的 sp^2 杂化的。通常有机化学家并不写出所有的共振结构,而只写一个单一的结构,并在头脑中应用共振理论。用术语“非键电子对”来代替“孤对电子轨道”,能以更准确的方式表达化学反应性的基础。

5.3.2 酯和酰胺基的立体电子效应

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起控制作用。不仅如此,立体电子效应对酯本身的结构也起作用。在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。从酯基的 Z 式和 E 式(见图 5-9)的几何形状及其相对稳定性的关系,可以理解上述两类电子效应的作用和相对重要性。

众所周知,酯基具有平面结构,Z 式较 E 式稳定得多(约

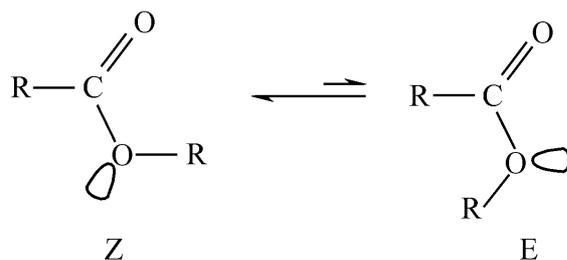


图 5-9 酯基的 Z 式和 E 式结构

3 kcal/mol)^[20]。在小环内酯中,由于受到键角的限制,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。对于甲酸叔丁酯,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,但 Z 式仍然占优势(~ 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,即我们通常所说的羰基中的 $p-\pi$ (或 $n-\pi$) 共轭效应。也可以认为所涉及到的三个原子都是 sp^2 杂化的,在此基础上,图 5-10 的三维图像 A 和 B 分别对应于酯基的 Z 式和 E 式。

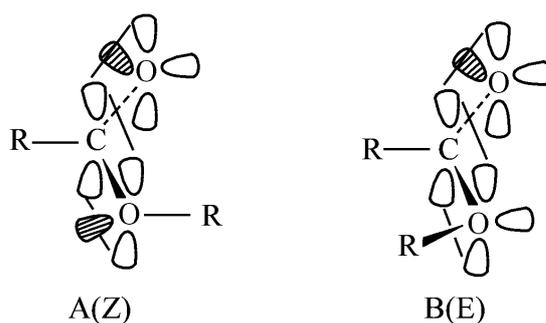


图 5-10 酯基 Z 式和 E 式结构的三维图像

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 $n-\sigma^*$ 相互作用。惟一的区别在于,酯基中的中心碳是三角形的(sp^2 杂化的),而缩醛中是四面体型的(sp^3 杂化的)。

比较图 5-10 的 A 和 B,两者的羰基氧都有一电子对与 C—OR 键处于反式共平面,因而存在一个 $n-\sigma^*$ 相互作用,因为这一电子对轨道可以与 C—OR 键的反键轨道(σ^*)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。但是,在图 5-10 的 A(Z)中,可能存在另一个次级电子效应,即醚氧有一电子对与羰基 C—O 的 σ 键处于反式共平面。因而,这一电子对轨道能够与羰基 σ 键的反键轨道(σ^*)重叠。这样在 A(Z)酯中,除了初级电子效应外,还有两个次级电子效应;而在 B(E)酯中,除了初级电子效应外,只有一个次级电子效应。它们可用图 5-11 的二维图像和三维图像来说明。

Z 式酯比 E 式酯多出一个稳定化的次级电子效应,故 Z 式酯比 E 式酯要稳定一些。

从以上讨论可以看出,初级电子效应($p-\pi$ 或 $n-\pi$ 相互作用)形成了酯基的共轭体系,而次级电子效应($n-\sigma^*$ 相互作用)是非键电子对与酯基

C—O 的 σ 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,用初级电子效应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化学原理,即电子对在空间中的取向引起电子离域化作用。

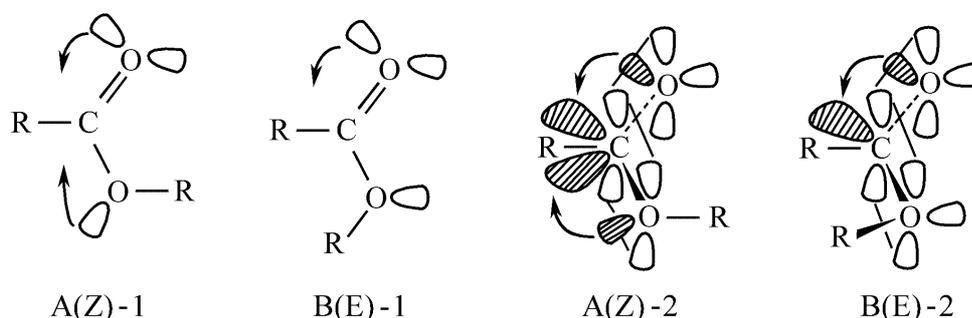


图 5-11 Z 式和 E 式酯的次级电子效应的二维图像 (A-1、B-1) 和三维图像 (A-2、B-2)

酰胺基中, N 的电子对与羰基是 $n-\pi$ 共轭的, 这一电子离域化作用与酯基中的类似, 属于初级电子效应。另外, 酰胺基中的羰基氧原子有一电子对与极性的 C—N 键处于反式共平面, 因而存在着由氧电子对轨道和 C—N σ 键的反键轨道 (σ^*) 重叠引起的电子对离域化作用, 如图 5-12 的二维结构 A 和三维结构 B 所示。这一附加的 $n-\sigma^*$ 离域化作用被归属为次级电子效应。这样, 酰胺类似于 E 酯, 因为它们都具有初级电子效应和一个次级电子效应。相比之下, Z 酯除了初级电子效应之外, 具有两个次级电子效应。

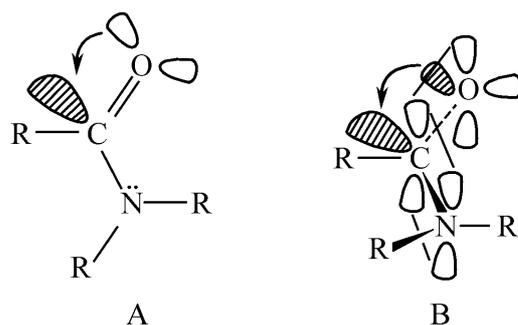


图 5-12 酰胺基次级电子效应的二维 (A) 和三维 (B) 图像

5.3.3 饱和碳上的反应

饱和碳原子上反式 S_N2 反应时, 受到立体电子效应的控制。这个反应是一个没有中间体的一步过程, 并导致 Walden 转化。亲核试剂必须在离去基团背后沿 180° 角的方向趋近底物, 所产生过渡态的立体化学和图

5-13 的 A 相应,中心碳被认为是 sp^2 杂化的,其轨道的重叠情况如图5-13 的 B 所示,立体电子效应赋予过渡态特定的立体化学。

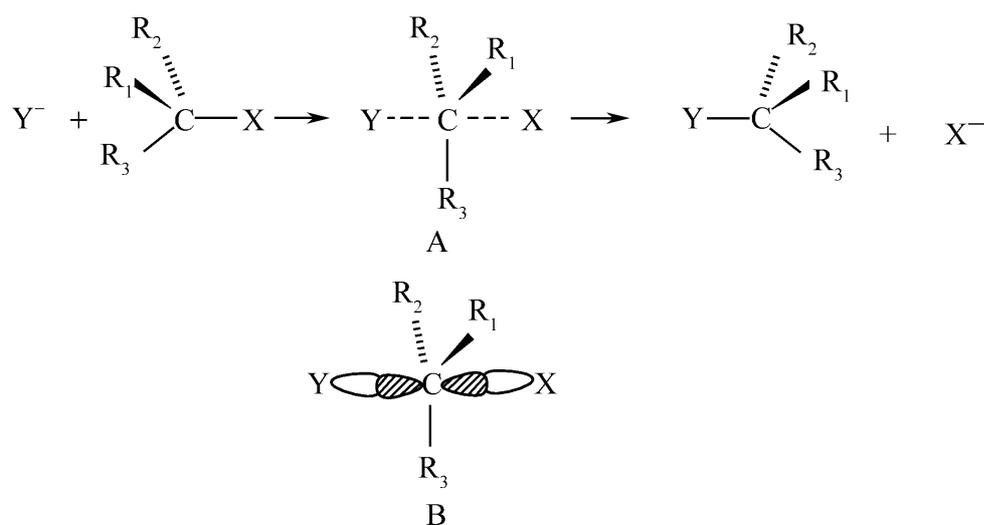


图 5-13 饱和碳原子上反式 S_N2 反应的立体化学

由于受到这样的立体电子效应控制,环氧化合物的开环反应需要具有 S_N2 反应的共直线性,即亲核试剂的趋近应该如图 5-14 的 A 到 B 那样。

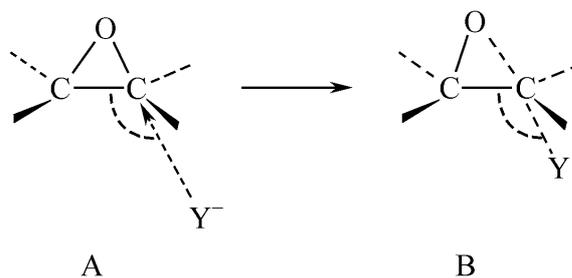


图 5-14 环氧化合物的开环

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,生成一个六元环应该比生成五元环容易。确实,在形成六元环(图 5-15A)的情况下,亲核试剂处于合适的背面共直线进攻;而在五元环的形

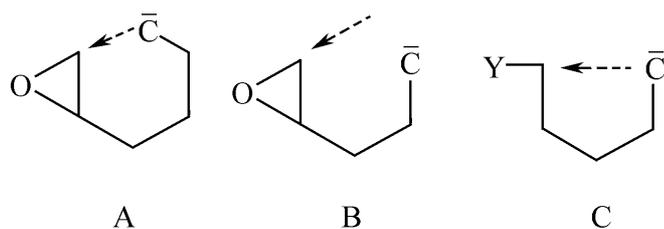


图 5-15 背面共直线分子内取代分析

成(图 5-15B)过程中,碳负离子要以背面共直线位置趋近,价键需要发生相当大的扭曲。然而,当形成五元环的过程中包含有如图 5-15C 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。这类反应形成五元环的速度,一般比形成六元环快。

5.3.4 有关不饱和体系的反应

在非协同的消除反应机理(E1cB)中,C—H键的断裂发生在C—X键的断裂之前。这样,根据图 5-16A 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。

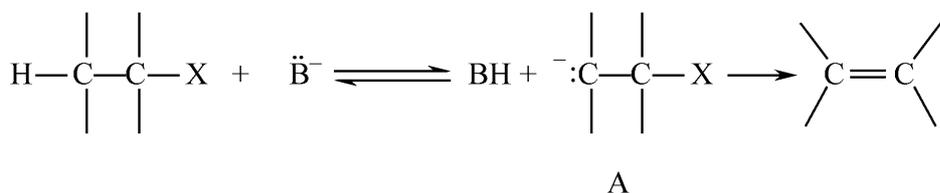


图 5-16 非协同的消除反应机理(E1cB)

在协同的消除机理(E2)中,C—H键和C—X键通过一个单一的过渡态(图 5-17 的 A)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 θ ,这两个键将在活化络合物中断裂。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,它们分别对应于反式共平面($\theta = 180^\circ$,见图 5-18 的 A)和顺式共平面($\theta = 0^\circ$,见图 5-18 的 B)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。

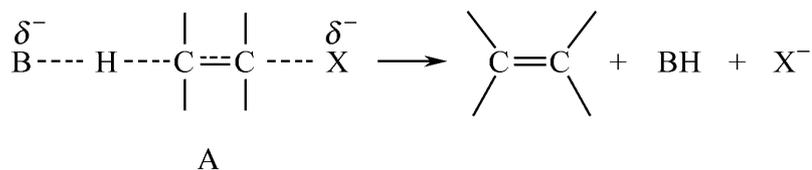


图 5-17 协同消除机理(E2)

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

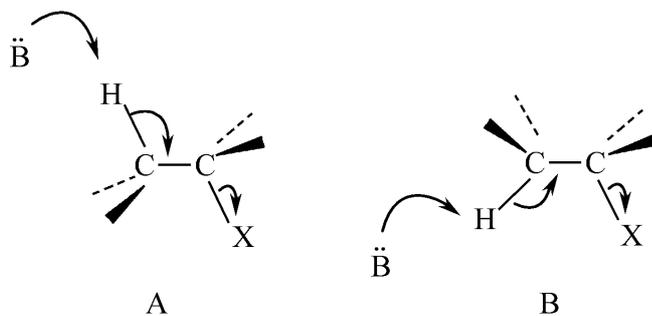


图 5-18 反式(A)和顺式(B)共平面协同消除

处于反式共平面。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。但是还有其他几个重要的影响因素,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等等。这些可变因素中的任何一种都有可能使协同消除反应的立体化学过程完全发生逆转。

亲核试剂 Y 对三键(如图 5-19 的 A)发生加成时,生成亲核试剂与非键电子对处于反式(B)或顺式(C)的两个负离子中间体,因而立体电子效应对产物的形成会产生影响。

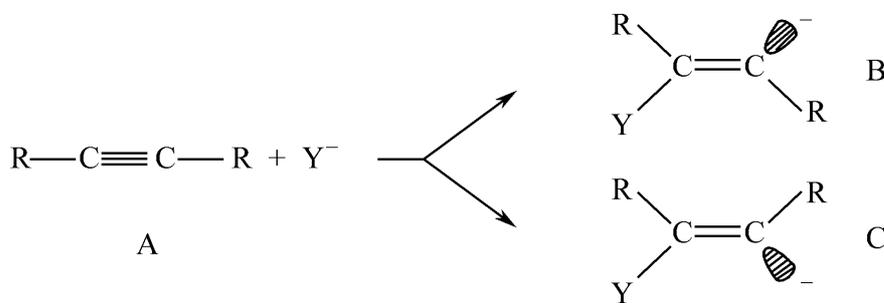
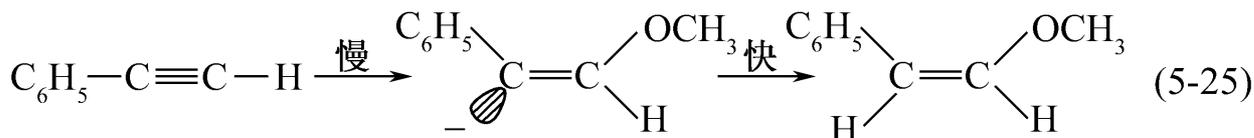


图 5-19 亲核试剂对叁键加成

例如,在甲氧负离子催化条件下甲醇对苯乙炔的加成反应,经过中间体,立体专一地给出顺-β-甲氧基苯乙烯^[21](见方程 5-25)。



Hegarty 研究了脞盐离子(图 5-20 的 A)的反应性^[22]。他发现在动

力学控制条件下,对于反应生成的产物,氮的电子对总是与进入的亲核试剂处于反式状态,即得到图 5-20 的 B。

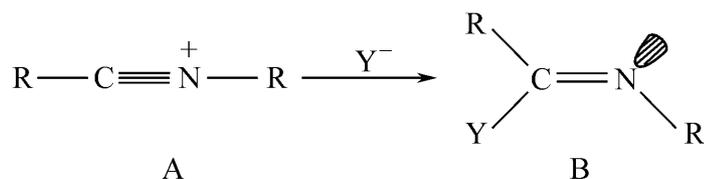


图 5-20 亲核试剂对腈盐离子加成

烯烃的 C—C 双键上发生消除生成炔键的过程中,有反式消除和顺式消除两种方式。研究发现,反式消除在立体化学上明显地比顺式消除有利,即立体电子效应在这些反应中起着决定性的作用。例如,氯代富马酸(图 5-21 的 A)被碱转化为丁炔二酸(图 5-21 的 C)的速度比氯代马来酸(图 5-21 的 B)大约快 50 倍。顺-二氯乙烯(图 5-22 的 A)被碱转化为氯代乙炔(图 5-22 的 C)的速度比反-二氯乙烯(图 5-22 的 B)大约快 20 倍。

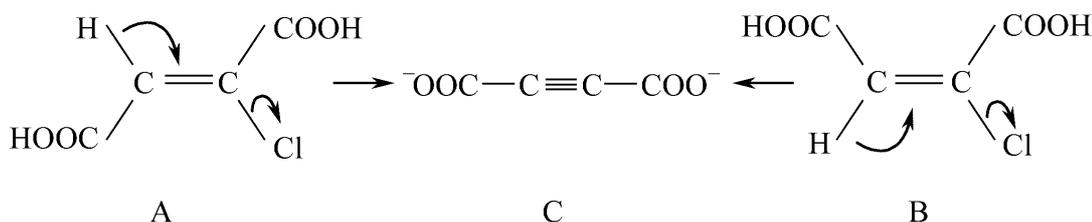


图 5-21 氯代丁烯二酸 C—C 双键上消除生成炔键
(A 为反式消除;B 为顺式消除)

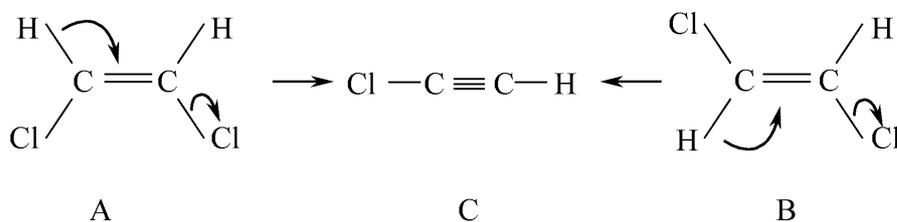


图 5-22 1,2-二氯乙烯 C—C 双键上消除生成炔键
(A 为反式消除;B 为顺式消除)

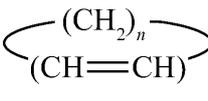
5.4 立体效应对有机物性能的影响

立体效应对有机化合物的影响是多方面的,从大的方面来说立体效应可以对化合物或者反应中间体(过渡态)的能量产生影响,也可能在空间产生屏蔽效应阻碍反应试剂的进攻。在这一节,我们从它对化合物的内能、反应活性、反应的立体选择性和生物活性几个方面的影响进行讨论。

5.4.1 立体效应对化合物内能的影响

立体效应会使环状化合物产生张力而使内能升高并变得不稳定,尤其是小环化合物,往往会因为具有较大的张力易于开环。表 5-9 和 5-10 是一些环烷烃和环烯烃的张力能^[1]。

表 5-9 单环烷(烯)烃的张力能

 $(\text{CH}_2)_n$	张力能/(kJ/mol)	 $(\text{CH}_2)_n$ $(\text{CH}=\text{CH})$ (cis)	张力能/(kJ/mol)
$n = 3$	115	$n = 1$	227
$n = 4$	110	$n = 2$	142
$n = 5$	27.2	$n = 3$	28
$n = 6$	0	$n = 4$	10
$n = 7$	26.3	$n = 5$	30
$n = 8$	40.2	$n = 6$	36
$n = 9$	52.7	$n = 7$	48
$n = 10$	50.2	$n = 8$	48

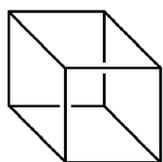


图 5-23 立方烷

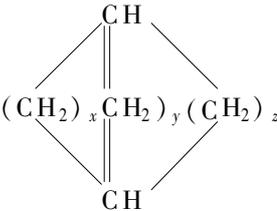
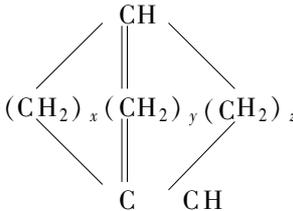
当多个小环并在一起时,可以引起很大的张力,如立方烷(图 5-23)就是一个典型的例子,它的张力能达到 656 kJ/mol。

脂肪族的螺环环丙烷(图 5-24),也具有较大的张力能,其张力能 SE 可以用下式(定量计算)^[23]

$$SE/(\text{kcal/mol}) = n \times 28.1 + (n - 1) \times 8.6 \quad (5-26)$$

式中: n 表示分子中具有环丙烷单位的数目; $n - 1$ 则表示分子中螺碳原子数目。

表 5-10 多环烷(烯)烃的张力能(kJ/mol)

x	y	z		
1	2	2	63	209
1	2	3	43	163
1	3	3	38	101
2	1	1	172	277
2	1	2	63	209
2	1	3	43	163
2	1	4	66	125
1	1	5	162	236
2	2	2	44	211
2	2	3	62	114
2	2	4	85	119
2	3	3	85	106
3	2	2	62	144
3	2	3	86	106

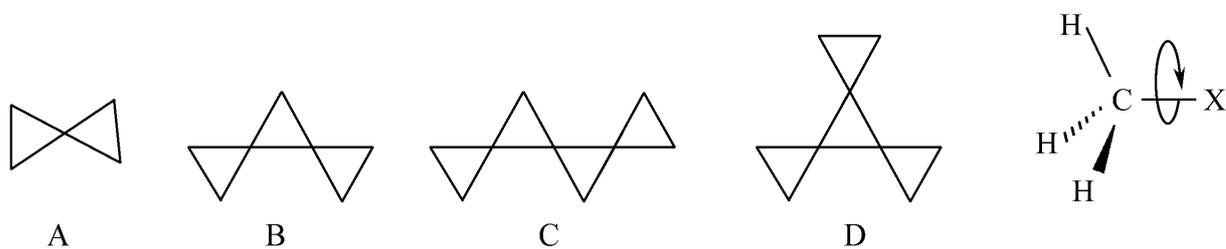


图 5-24 脂肪族螺环环丙烷

图 5-25 取代甲烷的 σ 键旋转

立体效应还会引起不同构象之间的能量差异,例如取代甲烷(图 5-25)的 σ 键旋转能垒就会因基团 X 不同而变化(见表 5-11)^[1]。

表 5-11 取代甲烷的 σ 键旋转能垒

X	$\Delta G^0 / (\text{kJ/mol})$	X	$\Delta G^0 / (\text{kJ/mol})$
Me	12	CF ₃	14
Et	15	OH	5
CMe ₃	20	SH	6
CH ₂ Cl	16	OMe	11
CH ₂ Br	15	NH ₂	8
CH ₂ I	13	NHMe	14
Ph	2		

在环己烷环上的基团,处于椅式构象的平伏键和直立键也会导致构象之间的能量差异。例如单取代环己烷(图 5-26)的基团处于平伏键比处于直立键更稳定,可以用自由能差($-\Delta G^0 = G_{(\text{平伏键})} - G_{(\text{直立键})}$)表示(见表 5-12)。

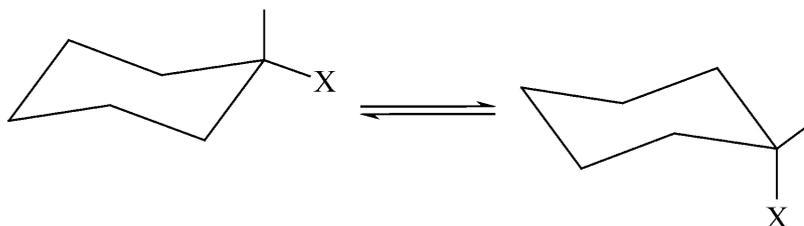


图 5-26 单取代环己烷构象间的转化

表 5-12 环己烷环上基团处于椅式构象的平伏键和直立键的自由能差

X	$\Delta G^0 / (\text{kJ/mol})$	X	$\Delta G^0 / (\text{kJ/mol})$
Me	7.1	F	1.0
Et	7.5	Cl	1.7
<i>i</i> -Pr	8.8	Br	2.1
<i>t</i> -Bu	23.8	I	1.7
Ph	12.9	OR	3.3
COOR	4.6	NH ₂	7.5
CN	0.8	HgBr	0

注:表中的正值意味着平伏键构象比直立键构象更稳定。

此外,在酰胺基中 C—N 键具有部分双键性质, N 原子上的取代基大小还会影响 C—N 键的旋转。这里不一一列举。

5.4.2 立体效应对反应活性的影响

在反应中心附近存在体积大的基团会影响反应活性,立体效应是加速还是减慢反应速度要视具体情况而定。

(1) 邻位影响

当反应中心的邻位存在体积较大的基团时,会阻碍反应的进行。例如烷基苯的硝化反应(5-27),随着烷基的增大,邻、对位产物之比(*o/p*)变小。



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

2-烷基吡啶的甲基化(图 5-27)是一个 S_N2 反应,该反应的相对速度常数 k_{rel} 随烷基体积增大而减小。

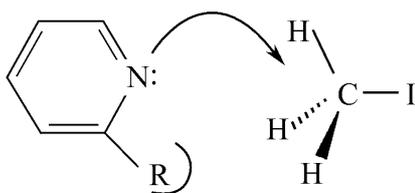


图 5-27 2-烷基吡啶的甲基化

R	H	Me	Et	<i>i</i> -Pr	<i>t</i> -Bu
k_{rel}	100	41.8	22.8	7.4	0.026

(2) F 张力(front strain)的影响

叔卤代烷 $\text{R}^1\text{R}^2\text{R}^3\text{CX}$ 的 S_N2 反应,由于亲核试剂 Nu 从离去基团的

背面进攻,因而 α -碳原子上的烷基会阻碍亲核试剂的进攻,这种立体阻碍称为F张力。 β -碳原子上有三个烷基的卤代烷 $R^1R^2R^3CCH_2X$ 的 S_N2 反应,同样受到F张力的影响。表 5-13 列出了上述两类卤代烷 S_N2 反应的相对速度 k_{rel} 。

表 5-13 饱和卤代烷 S_N2 反应的相对速度

$R^1R^2R^3CXH_2X$				$R^1R^2R^3CC$			
R^1	R^2	R^3	k_{rel}	R^1	R^2	R^3	k_{rel}
H	H	H	100	H	H	H	1 000
Me	H	H	0.6	Me	H	H	28
Me	Me	H	0.000 3	Me	Me	H	3
				Me	Me	Me	0.000 4

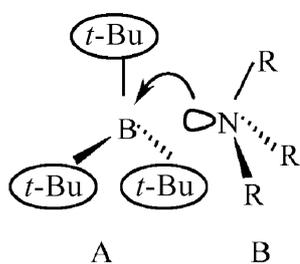


图 5-28 烷基硼
与胺的配合反应

烷基硼与胺的配合平衡反应受到电子效应和立体效应两个因素的影响,当亲电试剂烷基硼的烷基体积较大时(如图 5-28 的 A),F 张力变成最重要的因素,并且胺的反应顺序是: $NH_3 > RNH_2 > R_2NH > R_3N$ 。尽管氨分子的碱性最弱,但它最易于形成配合物,因它的体积最小,F 张力最小。

(3) 共轭效应的立体抑制

硝基苯的对位由于电子效应的影响易于发生亲核取代反应,当硝基苯的两个邻位都被烷基占据后,硝基与苯环不再处于一个平面上,它与苯环的共轭效应被减弱。正是该效应使得图 5-29 的 B 被亲核试剂进攻的活性比 A 小。

另一个例子是六异丙烯基苯(图 5-30),由于立体效应的作用使得环外双键的平面与苯环平面互成直角而不能与苯环形成共轭。也由于立体阻碍的原因,甚至使溴分子无法靠近双键而不能使其与溴发生加成反应。

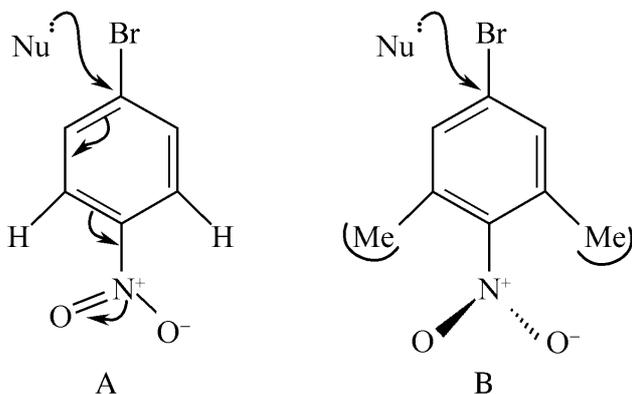


图 5-29 邻位取代硝基苯中的立体效应

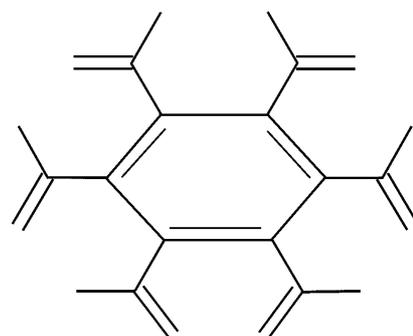


图 5-30 六异丙烯基苯

(4) 立体促进反应

在某些情况下,张力的释放有利于反应进行,或许对碳正离子 (S_N1 机理,如图 5-31)的形成有贡献,当然从电子效应对反应速度的影响中分离出立体效应的影响常常非常困难。三个基团之间的固有立体压缩被称之为 B(back)张力。在图 5-32 中,当基团 $R = t\text{-Bu}$ 时,与甲基类似物相比反应速度大大加快,这多半起源于立体效应的作用。

叔正离子比仲正离子稳定而易于形成,许多人认为这是电子效应的影响结果。然而,作者经过从碳 13 核磁共振谱分析,认为主要原因是立体效应^[24]。

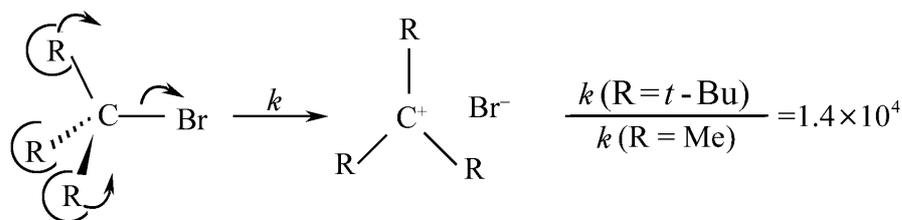


图 5-31 张力的释放利于 Br^- 离去形成叔碳正离子

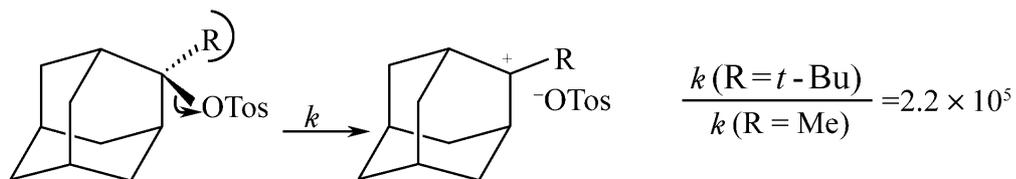
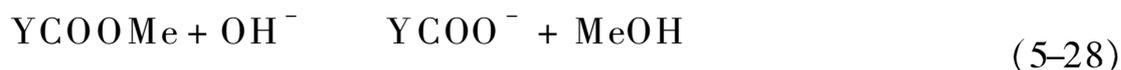


图 5-32 张力的释放利于 $^- \text{OTos}$ 离去形成叔碳正离子

(5) 立体效应线性自由能

在前面讨论电子效应的时候,我们曾经指出,如果体系内的立体效应可以忽略,则对于一个系列化合物,其物理化学性能就可以表示为取代基电子效应的线性自由能。当体系内的立体效应不可忽略时,则需要将其立体效应的影响考虑进去,即增加 δE_s 一项。下面是一些例子:

脂肪族甲基酯的碱性水解^[11,12]



$$\lg k_Y = 3.14 + 1.75\sigma_1 + 3.75\sigma_R - 2.90 V_X$$

在碱性水解条件下,诱导效应和共轭效应都被相互加强了,而立体效应的约束比酸催化中更严格(酸催化中 δE_s 一项的 δ 被定义为 1)。

伯碳原子上的卤素取代(S_N2)反应^[25]



$$\lg k_Y = 2.83 + 20.8\sigma_1 - 22.5\sigma_R - 6.30 V_X$$

诱导效应和共轭效应使得该反应对电子扰动相当敏感,非常大的 δ 值指示出反应对立体效应非常敏感并且表明在过渡态的形成中立体拥挤程度增加很大。

溴对烯烃的加成反应^[26]



这类反应的反应速度与每一取代基电子效应和立体效应贡献的加和相联系

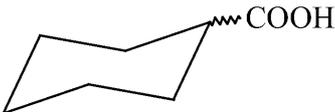
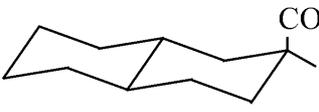
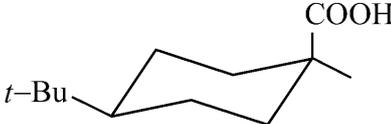
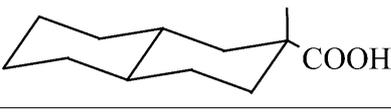
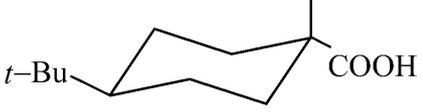
$$\lg k_Y = -5.43 \sum_R \sigma^* + 0.96 \sum_R E_s + 7.42 \quad (5-30)$$

5.4.3 立体效应对反应的立体选择性的影响

立体效应对化合物化学反应的立体选择性有影响,这种影响表现在两个方面:不同立体构型(构象)的异构体具有不同的反应活性或者反应主产物偏向于某种立体构型。

取代环己烷酸的酯化反应速度就因立体效应而有较大的差异(见表 5-14)。

表 5-14 环己烷酸的酯化速度^[1]

化合物	$k/(10^{-4} \text{m}^{-1} \cdot \text{s}^{-1})$	化合物	$k/(10^{-4} \text{m}^{-1} \cdot \text{s}^{-1})$
	160		7.20
	9.17		184
	183		

叔胺(图 5-33A, B)的甲基化由 Seeman^[27]及其同事仔细研究过。N 原子上的甲基与苯环上的取代基 R 存在顺式 A 和反式 B。随着取代基 R 的体积增大, B 的比例增大。但是 A 比 B 的反应活性大些, 而且受基团 R 的影响小一些。从取代基 R = H 到 R = *t*-Bu, A 反应生成 C 的速度常数减小到 1/5, B 反应生成 D 的速度常数减小到 1/70。从 R = H 到 R = *t*-Bu, 反应的主要产物也由 B 到 D 变为由 A 到 C, 具体情况见表 5-15。

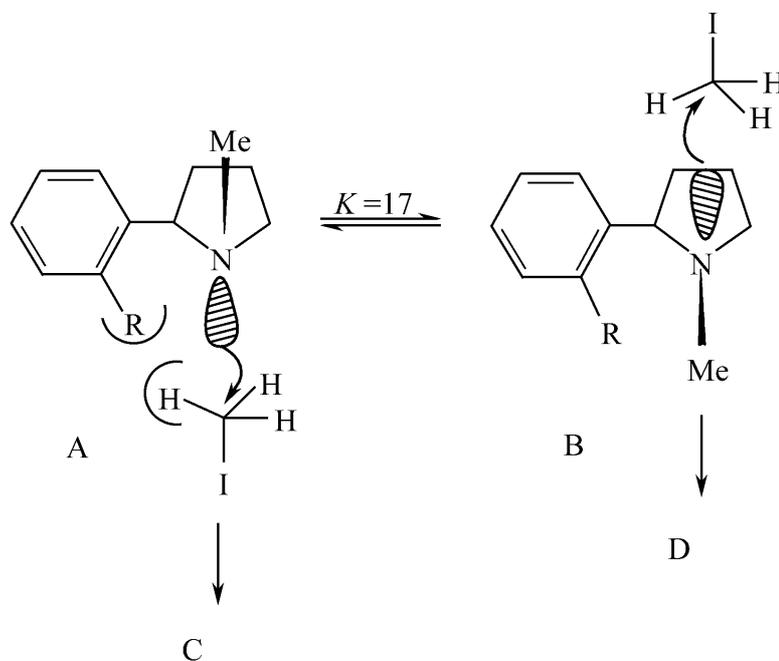


图 5-33 叔胺甲基化受立体效应的影响

表 5-15 构象对 *N*-甲基-2-芳基吡咯烷(图 5-33)的甲基化的影响

化合物	$k_{\text{测}}$ (相对)	K	产物比 D/C	$k_{\text{顺}}$ (A)	$k_{\text{反}}$ (B)	$k_{\text{顺}}/k_{\text{反}}$
R = H	24	>17	1.7	200	20	10
R = Me	6.1	>30	1.4	98	4.6	21
R = Et	4.9	>30	1.3	81	3.5	23
R = <i>i</i> -Pr	4.2	>30	1.3	69	3.0	23
R = <i>t</i> -Bu	1	>40	0.28	40	0.28	143

在 1,2-环己二醇的缩羰基反应中,顺式的二醇(图 5-34 的 A)可以反应,而反式的二醇(图 5-34 的 B,C)不能反应,这也是立体效应的影响结果。

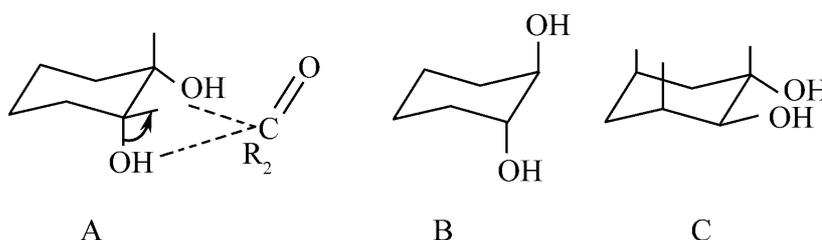


图 5-34 1,2-环己二醇的缩羰基反应

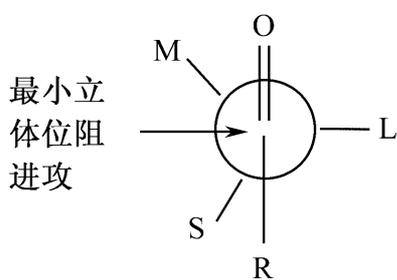


图 5-35 羰基的亲核加成遵守 Gram 规则

利用立体效应还可以进行不对称合成。当一个前手性基团(如羰基)与一个手性基团连接,它就会存在一种优势构象(如图 5-35, L、M 和 S 分别表示大、中和小三种基团), Grignard 试剂将主要从立体位阻最小的一边进攻羰基。图 5-35 表示的就是 Gram 规则,这一规则可以用图 5-36 的反应作出直观的说明,最小位阻一边进攻的产物占了绝对优势。

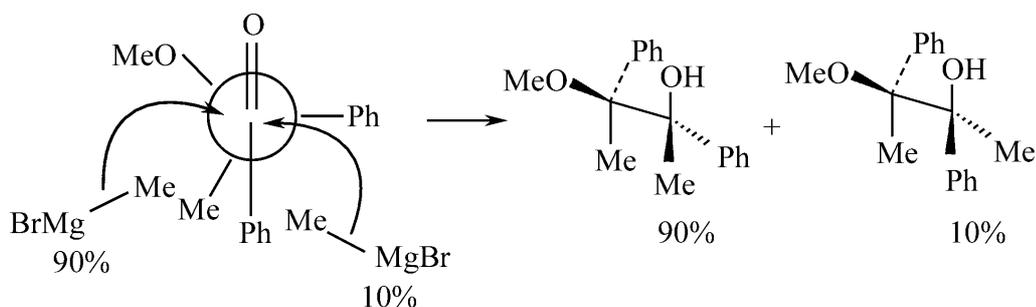


图 5-36 甲基溴化镁对羰基加成的选择性

对于环状的酮类化合物的亲核加成反应, Lagerstedt^[28]等建立了一个良好的模型来预测其立体选择性。假定亲核试剂 R 进攻羰基的情况如图 5-37 所示。实际上, 亲核试剂的进攻可以从上下两面进攻, Lagerstedt 以方程 (5-31) 表示试剂从第 i 面进攻时的总能力为

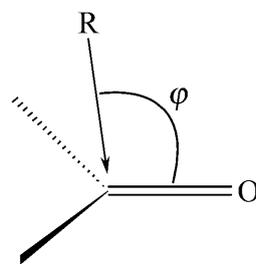


图 5-37 亲核试剂进攻的角度

$$I_i = \sum_j 2^{-j} (d_j - r_j - r_{\text{试剂}}) \quad (5-31)$$

式中: j 为原子序号; d_j 为原子 j 到 i 面上亲核试剂的距离; r_j 和 $r_{\text{试剂}}$ 分别是 j 原子和试剂的范德华半径。羰基两面被亲核试剂进攻的选择性由方程 (5-32) 表示

$$C_i = k_1 \exp(-k_2 I_i) \quad (5-32)$$

k_1 、 k_2 为参数, 对于不同的试剂取值不同。然后加上由亲核试剂与羰基上各原子的角度引起的选择性差异, 最后以主要产物与最小产物的比率来计算亲核加成的选择性。Lagerstedt^[28]对 8 种亲核试剂与 234 种环酮的加成反应进行了预测, 并与实验测定的结果进行比较, 两者基本一致。作为例子, 表 5-16 列出 8 种亲核试剂对图 5-38 的 A、B、C 的加成选择性的预测结果和实验结果。

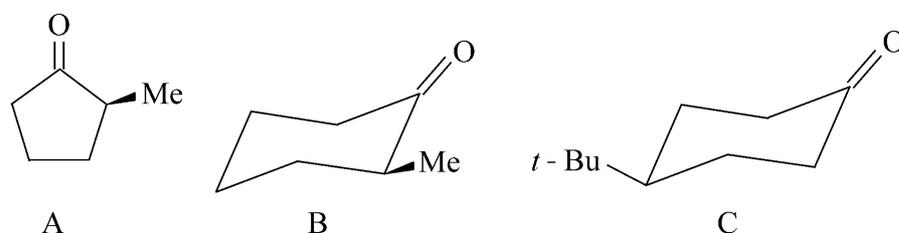


图 5-38 与表 5-15 中 8 种亲核试剂反应的 3 种酮

利用不对称催化剂, 对具有前手性的底物进行不对称催化氧化, 有时可以得到选择性非常高的结果。例如图 5-39 所示的反应产率可以达到

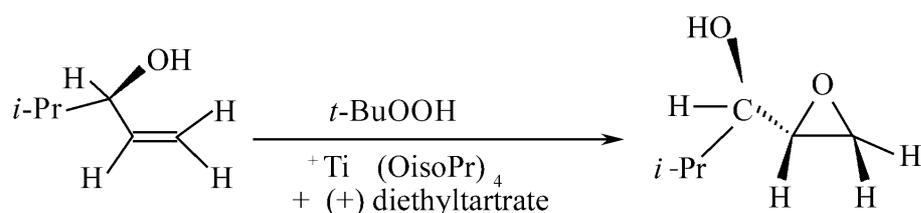


图 5-39 烯丙醇的不对称催化氧化

97%, 可见选择性很高。

表 5-16 图 5-38 中 A、B、C 的亲核加成的立体选择性预测值^[28] (实验值)

化合物及试剂进攻面 ¹⁾	BH ₃	LiAlH ₄	NaBH ₄	LiAl(OMe) ₃ H	MeLi	MeMgI	PhLi	PhMgI
A	2.21	4.2		7.5	0.48	1.83	1.06	2.4
反式	(3.0)	(3.8)		(1.28)	(0.43)	(1.22)	(0.053)	(0.010)
B	2.21	4.3	5.8	0.45	0.21	0.27	0.21	0.099
反式	(2.8)	(3.2)	(2.7)	(0.45)	(0.19)	(0.14)	(0.136)	(0.099)
C	3.41	5.6	7.0	1.95	0.26	0.47	0.22	0.115
反式	(4.6)	(9.0)	(6.1)	(1.56)	(0.54)	(0.67)	(0.72)	(1.04)

1) 进攻面指亲核试剂与最近的取代基所处的环平面的位置, 对于 A、B、C 化合物, 反式指试剂分别与 Me、Me、*t*-Bu 基团处于相反的反平面一元进攻羰基。

Carlos^[29] 等研究反应方程 (5-33) 发现, 立体效应的影响要比电子效应大。光照下进行自由基加成, 主要产物是体积大的 Y—C₆H₅—SO₂ 基团加到位阻小的 CH₂ 一端 (见表 5-17)。



表 5-17 反应 (5-33) 的主要产物的比例

R	H	H	H	Me	H	Me	H	Me
X	C ₆ H ₁₃	<i>e</i> -C ₆ H ₁₁	CH ₂ Cl	CH ₂ Cl	CH ₂ OMe	CH ₂ OMe	CMe ₃	COOBu
产率/%	89	73	74	78	78	87	91	86

5.4.4 立体效应对化合物生物活性的影响

在研究有机化合物的结构与生物活性定量相关时, 常常要考虑立体效应对活性的影响, 因为许多情况下, 有机物的生物活性不仅与电子效应有关而且与分子的体积甚至形状有关。当生物活性只与分子体积相关时, 可以用单参数表示的立体效应来进行关联; 当生物活性与分子的体积和形状相关时, 则需要用多参数表示的立体效应来进行关联。

关于立体效应对化合物生物活性的研究,已经涉及到非常广泛的领域,这里仅举几个例子说明立体效应在定量结构活性相关研究中的作用。Hansch 等^[6]研究在 NADH(烟酰胺腺嘌呤二核苷酸)的存在下醇脱氢酶与间位或对位的苯甲酰胺衍生物之间形成复合物,并得到

$$-\lg K = 0.45\pi^p - 0.80\sigma - 0.23 E_s^p - 2.37 \quad (5-34)$$

$$r = 0.953, \quad s = 0.167, \quad n = 14$$

式中:上标 p 表示对位取代基参数; K 为复合物解离常数; π 为取代基的疏水参数(见第 6 章); σ 为取代基的电子效应参数。

若用适当的 STERIMOL 参数代替方程(5-34)的 E_s^p ,即得方程

$$-\lg K = 0.43\pi^p = -0.81\sigma + 0.40 B_1^p - 3.06 \quad (5-35)$$

$$r = 0.950, \quad s = 0.172, \quad n = 14$$

方程(5-34)与(5-35)在统计学上具有完全相同的相关关系。方程(5-35)除 B_1^p 外其他的 STERIMOL 参数均无显著性,仅 B_1^p 是显著的。由此指出:取代基由最小幅度那侧与酶的表面结合, L 轴方向的长度以及取代基大的那方的幅度对与酶的结合都不产生影响。

叙述苯甲酰基苯基脲衍生物(图 5-40)对大蚊白蝶幼虫的杀灭作用(ED_{50})的定量构效关系,过去一直用立体参数 E_s 值,此时方程(5-36)中的 r 为 0.707。若用 L ,则可用方程(5-37),式中的 r 为 0.902。

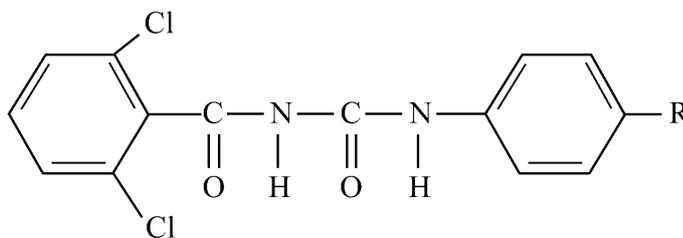


图 5-40 苯甲酰基苯基脲衍生物

$$-\lg ED_{50} = 2.87\sigma - 0.09\pi - 0.42 E_s - 0.16(E_s)^2 - 0.24 \quad (5-36)$$

$$r = 0.707, \quad s = 0.689, \quad n = 18$$

$$-\lg ED_{50} = 2.44\sigma + 0.92\pi - 0.11 L - 0.03 L^2 - 0.29 \quad (5-37)$$

$$r = 0.902, \quad s = 0.419, \quad n = 18$$

若将右边的第一个 L 项换成 B_4 时,即可得到更好的回归方程

$$-\lg ED_{50} = 2.31\sigma + 1.14\pi - 0.22 B_4 - 0.04 L^2 - 0.27 \quad (5-38)$$

$$r = 0.920, \quad s = 0.381, \quad n = 18$$

方程(5-38)表示取代基的厚度及其幅度的最大值变小, L 轴方向的长度变短则更有效。

Gao^[30]等在雌激素的定量构效关系的综述中应用了各种各样的立体参数。例如下列各化合物的相对亲合能力 RBA (Relative Binding Affinities) 就与取代基的立体参数有关。

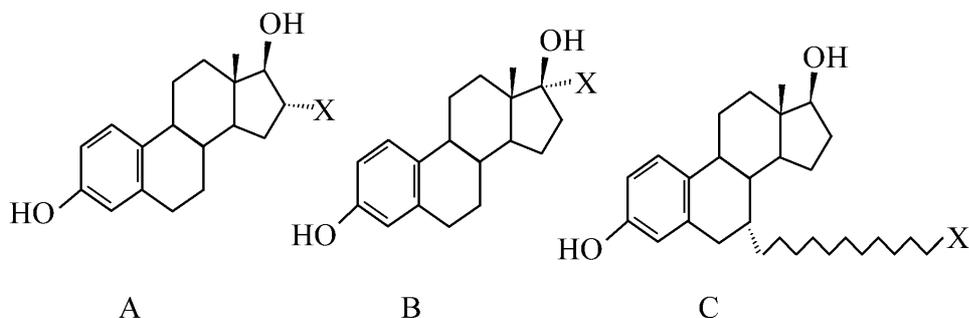


图 5-41 具有不同取代基的雌激素

对图 5-41 的 A 回归,得

$$\lg RBA = -0.48(\pm 0.10) MR + 2.08(\pm 0.28) \quad (5-39)$$

$$r^2 = 0.84, \quad s = 0.432, \quad n = 22$$

式中, MR 为基团 X 的摩尔折射率,近似于体积。

对图 5-41 的 B 回归,得

$$\lg RBA = -0.18(\pm 0.28) I - 1.85(\pm 0.2) MgVol + 6.20(\pm 0.94) \quad (5-40)$$

$$r^2 = 0.85, \quad s = 0.310, \quad n = 31$$

其中: I 是指示变量(在这里是氧原子 O 的指示变量,即基团 X 中含有 O 时取 1,否则取 0); $MgVol$ 为基团 X 的摩尔体积。

对图 5-41 的 C 回归,得

$$\lg RBA = -0.74(\pm 0.25) L + 2.25(\pm 0.92) \quad (5-41)$$

$$r^2 = 0.94, \quad s = 0.155, \quad n = 6$$

由此可见,不同的结构中起作用的立体参数也存在差异。应该注意,上面举的几个例子似乎只有立体效应在起作用。实际上这样的情况并不多见,更多的情况是电子效应、立体效应和疏水效应(见下一章)同时起作用。Gupta^[31]在对抗癌药物的定量结构活性相关(SQAR)的综述里就列举了许多这方面的例子,读者可从该文献中得到更详细的了解。

立体电子效应在构象-活性关系中有时也非常重要,例如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^[17]。鸦片受体对吗啡烃显示出绝对的手性专一性。当吗啡烃(图 5-42 的 A)中存在的六元哌啶环缩小成为五元环(图 5-42 的 B,即 *D*-降吗啡烃)时,即可观察到对受体的亲合性完全消失。已知,在图 5-42 的 B 中,*N*-甲基与苯环处于相反的方向,于是可以得出这样的结论:*D*-降吗啡烃是不具有活性的。也就是说,吗啡烃的自由 *N* 孤电子对呈现出受体水平上的重要的立体电子效应。

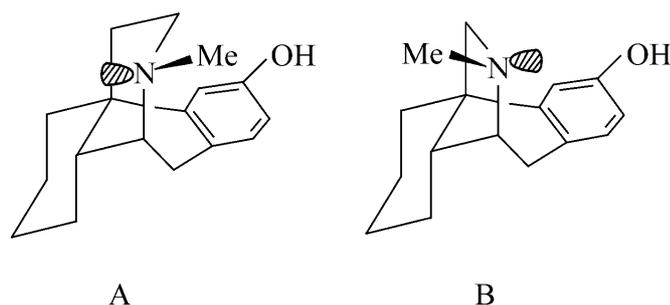


图 5-42 吗啡烃(A)及 *D*-降吗啡烃(B)的分子结构

从 16 α -和 16 β -丁内吗啡(butanomorphinans,图 5-43 的 A 和 B)的试验结果得到了进一步的证据,证明孤电子对的取向确实是控制与受体结合的一个主要的参数。已知图 5-43 的 B 中的 *N* 孤电子对刚性地向苯环(如图 5-42 的 B 中那样),这使该吗啡烃不能实现与鸦片受体的结合,于是图 5-43 的 B 不具有活性。与这个结果相反,图 5-43 的 A 的构象中,其 *N* 孤电子对取相反的象位(如图 5-42 的 A 中那样),能显示出镇痛的活性。

总之,研究定量构效关系是一件非常困难的工作,要找到合适的分子

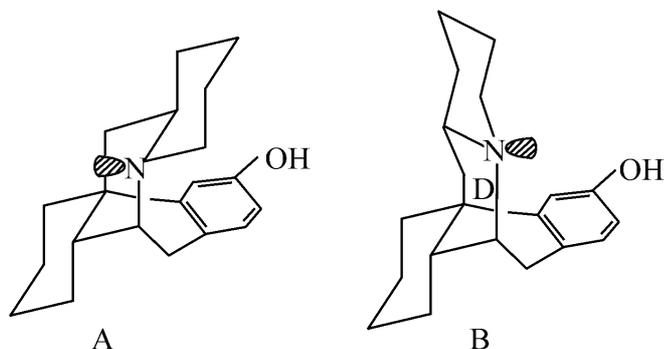


图 5-43 16 α -丁内吗啡(A)和 16 β -丁内吗啡(B)分子结构

结构参数很不容易。有时即使建立了良好的定量构效关系,要作出比较合理的解释也有困难,因为生物体系中的生理活动比化学体系中的化学反应要复杂得多。

立体效应的定量研究,目前虽然提出了不少的参数或计算方法,但问题远远还没有解决。尤其在表示分子(或基团)的形状方面,尽管 STERIMOL 参数是一个良好的开端,然而一个基团的形状仅仅使用长、宽、高来描述是不够的,比如锥形、纺锤形、哑铃形、弯月形及圆盘形等。如何用参数简明地表示出来,还有待进一步深入研究。此外,立体电子效应的参数化,也是有待探索的领域。

参 考 文 献

- [1] Neil S Isaacs. 物理有机化学. 第2版. 北京:世界图书出版公司,1996. 321~ 322
- [2] Tidwell T. Tetrahedron, 1978, 34: 1855
- [3] (a)Newman M S(Ed.). Steric Effects in Organic Chemistry. New York: Wiley, 1956
(b)Taft R W. J. Am. Chem. Soc., 1952, 74: 3120
- [4] Mager P P, Barth A. Experientia, 1982, 38: 423
- [5] Hancock K, Mayer E A, Yater R J. J. Am. Chem. Soc., 1961, 83: 4211
- [6] Charton M. J. Org. Chem., 1978, 43: 3995
- [7] Fellous R, Luft R. J. Am. Chem. Soc., 1973, 95: 5593
- [8] DeTar D F, Tenpas C. J. J. Am. Chem. Soc., 1976, 98(15): 4567
- [9] DeTar D F, Tenpas C J. J. Am. Chem. Soc., 1976, 98(25): 7903
- [10] 日本结构-活性关系座谈会编. 药物结构与活性的关系. 北京:人民教育出版社, 1987.60~ 116
- [11] Charton M. J. Am. Chem. Soc., 1975, 97: 1554, 3691
- [12] Mager H. Tetrahedron, 1981, 37: 509, 523
- [13] Hirota M, Sekiya T, Abe K, Tashiro H, Karatsu M. Tetrahedron, 1983, 39: 3091
- [14] Simonetta M. Acc. Chem. Res., 1974, 7: 345
- [15] Beckhaus H D. Angew. Chem. Int. Ed., 1978, 17: 592
- [16] Galkin V I, Sayakhov R D, Cherkasov R A. Usp. Khim. (Russ. Chem. Rev.), 1991, 60: 1617~ 1641
- [17] Pierre D. 李国清,房秀华译. 有机化学中的立体电子效应. 北京:北京大学出版社,1991
- [18] Lemieux R U, Chu N J. Abstracts of Papers, J. Am. Chem. Soc., 1958. 133
- [19] Anthony R West. 苏勉曾,谢高阳,申泮文等译. 固体化学及其应用. 上海:复旦大学出版

社,1989. 225

- [20] Jones G I L, Owen N L. *J. Mol. Struct.*, 1973, 18: 1
- [21] Miller S I. *J. Am. Chem. Soc.*, 1956, 78: 6091
- [22] Hegarty A F. *Acc. Chem. Res.*, 1980, 13: 448
- [23] Meijere A de, Kozhushkov S I. *Chem. Rev.*, 2000, 100: 93
- [24] 曹晨忠,谭树荣. *大学化学*,1991,6(5): 57
- [25] Charton M. *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, 97: 3694
- [26] Dubois J E, Bienvenue-Goetz. *Bull. Soc. Chim. France*, 1968, 2094
- [27] Seeman J I, Secor H J, Hartung H, Galzeroni R. *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, 102: 7741
- [28] Lagerstedt I C, Olsson T. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 1993, 33: 896
- [29] Carlos M M da Silva Corêa, et al. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1994, 1993
- [30] Gao H, Katzenellenbogen J A, Garg R, Hansch C. *Chem. Rev.*, 1999, 99: 723
- [31] Gupta S P. *Chem. Rev.*, 1994, 94: 1507

6. 取代基的疏水效应

疏水效应在物理有机化学中一般不作为取代基效应的参数进行讨论。原因是化合物的水溶解性是各种影响因素的综合结果,不便于作为一个单独的因素进行定量区分;另外,理论上如果知道了分子中各基团的电子效应和立体效应,就可以利用这些参数对化合物的水溶解性进行定量计算。然而,实际工作中在进行定量构效关系研究时人们又常常将它作为一个参数使用(疏水参数的提出比电子效应和立体效应参数晚一些),主要是该参数比其他参数有独到的优越性——使模型方程得到简化,同时易于作出比较合理的解释。这一优点尤其受到药物化学家(或药学家)以及环境化学家的青睐,使得疏水效应的应用日益广泛。据统计,1988年在QSAR研究领域报道的论文和摘要,用到疏水参数的占据该领域总数的40%以上,而1998年则达到50%以上。所以,我们专门用一章对取代基的疏水效应进行讨论。

6.1 化合物的疏水性

6.1.1 化合物疏水性的表示

当有机化合物置于水中,就会发生溶解作用。不同的化合物由于分子结构不同导致在水中的溶解度也不相同,溶解度大的我们说该化合物的水溶性好,溶解度小的说它水溶性差。水溶解性(又称亲水性)与疏水性(又称憎水性)是相对立的概念。水溶解性好的疏水性差,反之疏水性好。为了定量地比较各种化合物的疏水性,一般采用化合物的水溶解度或者在正辛醇/水中的分配系数来表示。

饱和水溶液中,每摩尔*i*溶质分子的自由能 $\mu_{i,\text{satd}}$ (化学势)可以近似表示为^[1]

$$\mu_{i,\text{satd}} = \mu_{i,\text{w}} + kT \ln S \quad (6-1)$$

式中:*S*是在饱和水溶液中的摩尔浓度; $\mu_{i,\text{w}}$ 是一定温度和1 atm下,每摩

尔 i 溶质分子在 1 mol/L 理想水溶液中的标准自由能(即化学势)。对于纯液态的有机物 i , 处于饱和溶液的平衡状态下, 两相的化学势是相等的, 即

$$\mu_{i, \text{pure}} = \mu_{i, \text{w}} + kT \ln S \quad (6-2)$$

式中, $\mu_{i, \text{pure}}$ 是纯液态有机化合物 i 的每摩尔自由能。

根据方程(6-1)和(6-2)有

$$\ln S = \frac{\mu_{i, \text{satd}} - \mu_{i, \text{w}}}{kT} \quad (6-3a)$$

或
$$\ln S = \frac{\mu_{i, \text{pure}} - \mu_{i, \text{w}}}{kT} \quad (6-3b)$$

通常以 $\lg S$ ($\lg S = 2.303 \ln S$) 作为有机化合物疏水性的一种表示方法。Hermann^[1] 认为非极性烃类化合物的疏水性与其分子在水中的空腔表面积有线性关系。

有机化合物的疏水性的另一种常用的表示方法, 就是以化合物在正辛醇和水两相中的分配系数 P (也有用 K_D , K_P , K_{ow} 和 D 符号的, 用得比较多的是 P , 故本文采用 P) 的对数 $\lg P$ 度量。实际应用中, $\lg P$ 比 $\lg S$ 使用得更普遍, 因为 $\lg P$ 表示的是有机化合物的水溶解性和脂溶解性的相对能力, 可以更好地关联药物从水相进入细胞内的生物活性。理论上可以证明, $\lg P$ 与 $\lg S$ 有线性关系^[2]

$$\lg \frac{1}{S} = a \lg P + b \quad (6-4)$$

方程(6-4)可以证明如下:

假定有机化合物 i 在水相和正辛醇两相溶解达到分配平衡, 我们有

$$\mu_{i, \text{w}} + RT \ln c_{i, \text{w}} = \mu_{i, \text{Oct}} + RT \ln c_{i, \text{Oct}} \quad (6-5)$$

式中: $\mu_{i, \text{w}}$ 、 $\mu_{i, \text{Oct}}$ 分别表示化合物 i 在水和正辛醇中的标准化学势(意义同方程 6-1); c_i 表示溶质在每一相中的摩尔浓度。以 P 取代分配系数 $c_{i, \text{Oct}}/c_{i, \text{w}}$, 由(6-2)和(6-5)得

$$\mu_{i, \text{w}} = \mu_{i, \text{pure}} - RT \ln S = \mu_{i, \text{Oct}} + RT \ln P \quad (6-6)$$

由此, 我们得到

$$\lg \frac{1}{S} = \lg P + \frac{\mu_{i, \text{Oct}} - \mu_{i, \text{pure}}}{2.303 RT} \quad (6-7)$$

方程(6-7)与(6-4)有相同的形式。方程(6-7)的最后一项与自由能变化相

联系——在正辛醇中溶解 1 摩尔纯溶质到给出 1 mol/L 理想溶液的自由能变化。

Hansch^[2]用方程(6-4),对 150 多个化合物的水溶解性和正辛醇/水两相中的分配系数进行回归分析,结果表明两者确有良好的线性关系。

6.1.2 化合物疏水性的实验测定^[3]

化合物在正辛醇/水两相中的分配系数(P)有多种测定方法,表 6-1 列出了一些方法和这些方法的使用范围,表中的顺序大体上按照方法出现的时间列出。

表 6-1 化合物在正辛醇/水两相中的分配系数测定方法^[3]

方 法	D/I ¹⁾	应用范围	试样消 耗量/mg	每试样测 试时间	精度 (lg 单位)	每试样溶液 消耗量/mL
Shake-flask	D	$-2 < \lg P < 4$	20	h	< 0.3	100
Stir-flask	D	$\lg P < 8.2$	15~ 300	$> 36\text{h}$	< 0.1	20~ 25
Generator column	I	$\lg P < 8.2$	10	h~ days	< 0.1	100
RP-HPLC	I	$0 < \lg P < 6$	< 1	$> 30\text{min}$	< 0.5	—
CCC/CPC ²⁾	D	$-2.5 < \lg P < 4.1$	0.5~ 30	25 min~ 6h	< 0.1	20~ 1000
Titration	D	$-2 < \lg P < 6$	3~ 40	$> 30\text{min}$	—	20
FI-extraction ³⁾	D	$-1.2 < \lg P < 3.4$	< 1	$< 15\text{min}$	< 0.1	< 10

1) D 和 I 分别为直接法和间接法; 2) counter-current chromatography/centrifugal partition chromatography; 3) Flow injection extraction。

这里,我们仅仅对几种传统的和常见的方法作简要的介绍,更详细的了解可以进一步阅读文献[3]及其提供的参考文献。

(1) 摇瓶法

测定正辛醇/水两相中的分配系数 P 的传统方法是摇瓶法。该方法将试样引入含有正辛醇和水两相的分液漏斗中,摇动足够长的时间使之在两相中达到平衡,然后进行相分离,再测定试样在每一相中的浓度。 P 值测定的范围依赖于每一相中能准确测定出来的最低浓度。对于许多试样,玻璃及表面的吸附会影响该方法测定的准确性,要得到较好的测定结果,必须把这些影响降低到最小程度。为了消除摇瓶过程中产生的正辛

醇小乳液滴,达到平衡后常常需要将水相进行离心分离。平衡时试样如果在水相的浓度非常低(即试样具有高的分配系数 P 值),那么,即使少量的正辛醇小乳液滴也能够导致大的误差。虽然在摇瓶过程中防止或消除乳液是有可能的,但这意味着在许多情况下乳液的形成会影响观察到的分配系数 P 值。

(2) 旋转瓶法

旋转瓶方法是摇瓶法的进一步发展。该方法是将水放入带有磁力搅拌(聚四氟乙烯包裹的搅拌子)的容器中,加热到指定的温度时,将溶解有试样的正辛醇溶液从顶部小心地加进水中,尽可能避免生成乳液。容器不摇动,而是让体系搅拌足够长的时间(至少 36 h)达到分配平衡。期间,不断从两相中取出试样进行分析。对于 $\lg P < 5$ 的试样,2~3 d 可以达到平衡。当试样的 $\lg P > 5$ 时,需要更长的时间才能达到平衡。该方法得到的结果有非常好的重现性,并且与其他方法得到的分配系数 P 有良好的一致性。温度的控制必须比较精密,以免因温度急速变化而产生乳液。玻璃的吸附以及具有高(或低)分配系数 P 的试样来说其分析方法都会影响测定的准确性。

(3) 两相滴定法

测定正辛醇/水两相中的分配系数 P 的另一方法是基于电位/光度滴定。正辛醇的存在会影响其中所溶解试样的滴定行为,测量出这一影响就可以与分配常数相联系。滴定中可以根据试样的 pH 值、UV 吸收或 pK_a 的测定,由自动滴定仪控制进行,最后得出结果。该技术非常有用,但是要求被测试样有相当的酸碱性。Comer^[4] 等清楚地指出了这一方法的局限性。例如,为了测定弱碱的 $\lg P > 3$ 的情况,则要求有 $pK_a \leq 3$,这是不可能的。

(4) 发生柱(generator column)方法

另一种测定分配系数 P 的方法是发生柱法。柱中填充固体物是以有机物为固定相的,即惰性支持物上涂饰着经水饱和了的正辛醇(硅烷基化的色谱载体 W 或玻璃珠:玻璃珠上包裹硅烷基化的表面,然后吸附含有试样的正辛醇),其中正辛醇中含有已知浓度的研究试样。流动相是水相(必须以正辛醇饱和),由泵压入,循环经过柱子(发生柱恒温,如 $25^\circ\text{C} \pm 0.5^\circ\text{C}$)。该方法尤其适用于测定大的分配系数 P 。随着流动相的经过,正辛醇中的试样浓度会发生显著的变化。可用不同的方法测定离开

柱中水相里的试样浓度。连续测定 5 个水相浓度,直至两相达到平衡,从水相的平衡浓度和正辛醇中的原始浓度便可得到分配系数 P 。与摇瓶法相比,发生柱方法有以下优点:减少乳液的生成、接触面增大以及可以迅速达到平衡。另外通过连续和封闭的流动体系,溶液暴露在空气中的机会以及由于挥发组分的损失引起的误差都减小。该方法也有不足:一是不清楚所得到的 $\lg P$ 值是否代表了试样真实的在正辛醇/水两相中的热力学平衡;二是不确定两相接触时间能否足以让分配达到平衡,尤其在试样的水溶解性低的情况下。

(5) 高效液相色谱(HPLC)法

高效液相色谱的明显优点是能够得到高精度的色谱保留值。通过选用适当的固定相和流动相,这些保留值就反映了溶质的亲脂性。固定相是用化学键合方法使碳氢化合物(例如,反相 C_{18} 柱)固载于柱上而不是用物理吸附液体作为非极性相,这样进一步增强了柱的稳定性。用这些柱子的反相高效液相色谱(RP-HPLC)很快就用于估计化合物在正辛醇/水两相的分配系数。该方法工作程序如下:首先建立 HPLC 的容量因子(从保留时间得出)与已知试样在正辛醇/水两相的分配系数 $\lg P$ 之间的定量关系;然后根据新化合物的保留值得出其 P 值。对于一系列结构相似的化合物,该方法具有快速、精确和可重复的优点。尽管化合物中的杂质会使得数据的解释和色谱峰的指定变得比较困难,但相对而言,该方法对杂质不很敏感。然而,如果色谱条件不得不改变,就需要花费大量的时间用于体系的稳定。

值得注意的是,该方法只是模拟了化合物在正辛醇/水两相的分配系数,而不是直接的测量。当使用的参考化合物的结构非常相似时,该方法可以很好地工作,如果没有合适的标准则使用该方法有困难。此外该方法对于以离子形式存在的化合物也不适用。

6.2 取代基的疏水参数 π 值和碎片疏水参数 f 值

6.2.1 取代基的 π 参数

由实验测定化合物在正辛醇/水两相的分配系数 $\lg P$ 非常重要,因为由此得到的 $\lg P$ 真实地反映了化合物的水溶解性。然而由于实验条件的

限制,我们不可能对所有化合物的 $\lg P$ 进行测定,尤其在药物分子设计时,有些预想的目标分子尚未合成出来,更谈不上对其进行 $\lg P$ 的测定。解决这一困难的方法之一就是采用取代基的疏水参数来估算化合物在正辛醇/水两相的分配系数 $\lg P$ 。第一个被广泛接受的用于估算 $\lg P$ 的方法由 Hansch^[5] 等人在 1962 年提出,1964 年作出进一步修正。他们认为 $\lg P$ 具有结构加和性和自由能相关性,即化合物的 $\lg P$ 在数字上是溶质“母体”的 $\lg P$ 加上 π 参数项。 π 参数表示特定基团与氢原子之间的 $\lg P$ 差值,于是取代基“X”的 π 参数定义如下^[6]

$$\pi_{(X)} = \lg P_{(R-X)} - \lg P_{(R-H)} \quad (6-8)$$

很明显,对于氢原子其 $\pi_{(H)} = 0$ 。若引入基团 X 对母体的电性等无影响, $\pi_{(X)}$ 在任何物质中均可看作是固定值。方程(6-8)表明,如果知道 $\pi_{(X)}$ 和 $\lg P_{(R-H)}$ 即可求出 $\lg P_{(R-X)}$ 。通常 $\lg P$ 是以组成化合物的取代基 $\pi_{(X)}$ 与母体化合物分配系数的对数之和表示的,如下式所示

$$\lg P_{(R-X)} = \lg P_{(R-H)} + \sum_i^n \pi_{(X_i)} \quad (6-9)$$

表 6-2 取代基的 π 参数^[7]

基 团	π	基 团	π	基 团	π
Br	0.86	CONHOH	-1.87	P(CH ₃) ₂	0.44
Cl	0.71	CH ₃	0.56	CHCHCO ₂ H	0.00
F	0.14	NHCONH ₂	-1.30	CH ₂ CH-CH ₂	1.10
I	1.12	NHCSNH ₂	-1.40	CH ₂ COCH ₃	-0.69
IO ₂	-3.46	OCH ₃	-0.02	CO(OC ₂ H ₅)	0.51
NO	-0.12	CH ₂ OH	-1.03	CH ₂ OCOCH ₃	-0.17
NO ₂	-0.28	SOCH ₃	-1.58	C ₂ H ₄ CO ₂ H	-0.29
ONO ₂	0.15 ¹⁾	SO ₂ CH ₃	-1.63	NHCO(C ₂ H ₅)	-0.52
NNN	0.46	OSO ₂ CH ₃	-0.88	C ₂ H ₄ CONH ₂	-1.22
O ⁻	-3.87	SCH ₃	0.61	NHCO ₂ C ₂ H ₅	0.17
SO ₃ ⁻	-4.76	NHCH ₃	-0.47	CH(CH ₃) ₂	1.53
H	0.00	NHSO ₂ CH ₃	-1.18	CH ₂ CH ₂ CH ₃	1.55

续表

基 团	π	基 团	π	基 团	π
OH	-0.67	CH ₂ NH ₃ ⁺	-4.09	O(CH ₂) ₂ CH ₃	1.05
SH	0.39	CF ₂ CF ₃	1.89 ¹⁾	CH ₂ N(CH ₃) ₂	-0.15
AsO(OH) ₂	-2.13	CCH	0.40	⁺ N(CH ₃) ₃	-5.96
B(OH) ₂	-0.55	CH ₂ CN	-0.57	Si(CH ₃) ₃	2.59
NH ₂	-1.23	CH ₂ SCN	-0.14	CHCHCOMe	-0.06
NH(OH)	-1.34	CH-CH ₂	0.82	C(CH ₃) ₃	1.98
SO ₂ (NH ₂)	-1.82	COCH ₃	-0.55	(CH ₂) ₃ CH ₃	2.13
⁺ NH ₃	-4.19 ¹⁾	SCOCH ₃	0.10	O(CH ₂) ₃ CH ₃	1.03 ¹⁾
NHNH ₂	-0.88	OCOCH ₃	-0.64	C ₆ H ₅	1.96
NHSO ₂ NH ₂	-1.73	COOCH ₃	-0.01	N-NC ₆ H ₅	1.69
CCl ₃	1.31 ¹⁾	CH ₂ CO ₂ H	-0.72	OC ₆ H ₅	2.08
CF ₃	0.88	OCH ₂ CO ₂ H	-0.87	SO ₂ C ₆ H ₅	0.27
SO ₂ (CF ₃)	0.55	CH ₂ CH ₂ Br	0.96	OSO ₂ C ₆ H ₅	0.93
SCF ₃	1.44	CH ₂ CH ₂ Cl	0.82	NHC ₆ H ₅	1.37
CN	-0.57	NHCOCH ₃	0.97	NHSO ₂ C ₆ H ₅	0.45
NCS	1.15	CONHCH ₃	-1.27	Cyclohexyl	2.51
SCN	0.41	CH ₂ CONH ₂	-1.68	COC ₆ H ₅	1.05
CO ₂ ⁻	-4.36	CH ₂ CH ₃	1.02	OCOC ₆ H ₅	1.46
CHO	-0.65	OCH ₂ CH ₃	0.38	N-CHC ₆ H ₅	-0.29
CO ₂ H	-0.32	CH ₂ OCH ₃	-0.78	CH-NC ₆ H ₅	-0.29
CH ₂ Br	0.79	CH ₂ CH ₂ OH	-0.77	NHCOC ₆ H ₅	0.49
CH ₂ Cl	0.17	SC ₂ H ₅	1.07	CH ₂ C ₆ H ₅	2.01
CH ₂ I	1.50 ¹⁾	NHC ₂ H ₅	0.08	CHOHC ₆ H ₅	0.54
NHCHO	-0.98	N(CH ₃) ₂	0.18	CH ₂ OC ₆ H ₅	1.66
CONH ₂	-1.49	SO ₂ N(CH ₃) ₂	-0.78	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	2.66
CH-NOH	-0.38	N(SO ₂ CH ₃) ₂	-1.51	(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	3.16
OCONH ₂	-1.05	N-NN(CH ₃) ₂	0.46	P-O(C ₆ H ₅) ₂	0.70

1) 脂肪系统中的 π 值。

例如, Y—R—X 的 $\lg P$ 可表示为

$$\lg P_{(Y-R-X)} = \lg P_{(H-R-H)} + \pi_{(Y)} + \pi_{(X)} \quad (6-10)$$

表 6-2 列出了苯环上单个取代基的 π 参数, 根据这些参数可以比较方便地估算许多取代苯环化合物的 $\lg P$ 。

以下是计算实例:

对-硝基甲苯的母体化合物是苯环, 因而

$$\begin{aligned} \lg P_{\text{NO}_2-(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{CH}_3} &= \lg P_{\text{C}_6\text{H}_6} + \pi_{\text{NO}_2} + \pi_{\text{CH}_3} \\ &= 2.13 + (-0.28) + 0.56 = 2.41 \end{aligned}$$

计算值为 2.41, 实验测定值为 2.45。

人们常常忽视一个基本观点: $\lg P$ 不是 π 参数的总和, π 参数必须加到一个 $\lg P$ 数值上。因而在计算化合物的 $\lg P$ 时, 必须清楚这一点。

Fujita 等人的 π 参数系统最初仅被用于苯环上的取代基, 并且被取代的氢原子确实具有“烃”的性质。后来一些研究试图将该方法用于计算氢原子明显具有极性的基团, 如羟基 OH 和氨基 NH₂, 结果常常(但不总是)是错误的。即使 Fujita 等人在关于该方法的最初论文中就警告说, 并不是所有的“芳香族氢原子”在没有校正因子的情况下都能够被取代。对于一个氢键接受基团, 取代缺电子环上的氢原子比取代苯环上的氢原子具有更正的 π 值。氨基在苯环与吡啶环上取代就是一个例子。事实表明, 取代基 X 的 π 值并不是恒定的, 随取代基系列不同而出现不同的数值。这是由于引入取代基 X 后基准物质的电性受到影响, 在与溶剂形成氢键时发生了变化。如: π_{NO_2} 在对-硝基苯氧基乙酸中为 0.24; 在对-硝基苯酚中则为 0.5。又如双取代苯衍生物 Y—C₆H₄—X (在系列中 Y 为一定的取代基, 例如酚类, Y = —OH, 硝基苯类 Y = —NO₂, 将各种取代基引入此结构中), Y 是形成氢键的取代基时, Y 的氢键能因 X 的电性受到影响, X 的氢键性质也同样因 Y 的电性受到影响。因此, 分配系数的大小可反映取代基 X、Y 的氢键能的变化。

为了清楚地处理这种电子效应, 早期的 π 参数计算方法提供了 8 套数值^[5], 这些数值几乎可以用于各种芳香体系模型——包括富电子和缺电子体系。例如: 3-氨基吡啶和 3-氰基苯酚 $\lg P$ 的计算, 如果用苯环母体进行计算则得不到正确的结果。例如, 下面(A)和(B)为不正确计算方法:

$$\begin{aligned} \text{(A)} \lg P_{3\text{-aminopyridine}} &= \lg P_{\text{pyridine}} + \pi_{\text{NH}_2/\text{PhH}} \\ &= 0.65 - 1.23 = -0.58 \quad (\text{测定值} = 0.11) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{(B)} \lg P_{3\text{-cyanophenol}} &= \lg P_{\text{benzene}} + \pi_{\text{OH}/\text{PhH}} + \pi_{\text{CN}/\text{PhH}} \\ &= 2.13 - 0.67 - 0.57 = 0.89 \quad (\text{测定值} = 1.70) \end{aligned}$$

吡啶和卞氰都有缺电子环,母体溶质选择硝基苯比较好,故取供电子基的 π 值为: $\pi_{\text{NH}_2/\text{PhNO}_2} = -0.48$ 和 $\pi_{\text{OH}/\text{PhNO}_2} = 0.15$ 。所以上述(A)、(B)的不正确计算应改为(C)和(D)才合理:

$$\text{(C)} \lg P_{3\text{-aminopyridine}} = 0.65 + (-0.48) = 0.17 \quad (\text{测定值} = 0.11)$$

$$\text{(D)} \lg P_{3\text{-cyanophenol}} = 2.13 + 0.15 - 0.57 = 1.71 \quad (\text{测定值} = 1.70)$$

对于双取代芳环(包括邻位影响)的 $\lg P$ 的计算, Fujita 在 1983 年提出了很详细的处理方法,请参阅文献[8]。

6.2.2 碎片疏水参数 f 值

利用上面的 π 参数方法来确定化合物的 $\lg P$ 是人们所希望的,但是要得到众多取代基的 π 参数是非常困难的,而且用 π 参数计算 $\lg P$ 还受到母体化合物的影响。因而将基团进一步拆分成“碎片”,由碎片来估算化合物的 $\lg P$ 也许更方便些。从结构计算 $\lg P$ 的碎片方法是由 Rekker^[9,10] 及其同事开创的。他们利用大量的测定数据,采用统计的方法求出简单碎片(如 C, CH, CH₂, CH₃, OH, NH₂ 等)对 $\lg P$ 的平均贡献。当然,也应该看到,Rekker 的方法不能清楚地指示什么构成正确的碎片。如果碎片能被确定,就能用该方法估算 $\lg P$ 。例如,尽管碳原子和氢原子的原子疏水参数被确定为 0.15 和 0.175,由于需要考虑分子链的支化因素,这些值不能被正常地使用。只有碳与氢结合形成的烃碎片(如上所示)能给出正确的计算结果。同样地,对于芳香烃也仅列出碳氢结合的碎片,例如: C₆H₅ = 1.866; C₆H₄ = 1.688; C₆H₃ = 1.431。在 Rekker 的早期工作中,对于每一个极性碎片,需要根据它们连接在脂肪族碳还是芳香族碳原子上来指定不同的数值(用“A”指示碎片与脂肪族碳相连,“a”表示与芳香族碳相连)。同时他们也发现两个极性碎片仅被一个或两个脂肪族碳原子隔离开时,需要引入“接近”结构因子校正项。很明显,碎片方法像 Hansch 和 Fujita^[5] 的 π 参数体系一样具有加和性和结构成分。因而 Rekker 的计算方法有以下形式^[6]

$$\lg P = \sum a_n f_n + \sum b_m F_m \quad (6-11)$$

其中： a 为第 n 种类型的碎片 f 出现的次数； b 为第 m 种类型的(结构)校正因子 F 出现的次数。表 6-3 列出了一些碎片的疏水常数。

表 6-3 Leo 等确定的分子构成因素的碎片疏水常数^[11]

碎 片	f		
—CH ₃	0.89		
—CH ₂ —	0.66		
—CH	0.43		
—C	0.20		
—H	0.23		
—C ₆ H ₅	1.90		
碎 片	f^A (脂肪链中)	f^a (芳环上取代)	
—Br	0.20	1.09	
—Cl	0.06	0.94	
—N	-2.16	-1.17	
—NO ₂	-1.26	-0.02	
—O—	-1.81	-0.57	
—S—	-0.79	0.03	
—NH ₂	-1.54	-1.00	
—OH	-1.64	-0.40	
—CN	-1.28	-0.34	
—COO—	-1.49	-0.56	
“接近”结构因素		F (结构因子校正值)	
Fb (链中碎片间的单键效应) ¹⁾		-0.12	
$Fb(r)$ (环中碎片间的单键效应) ¹⁾		-0.09	
$Fcbr$ (烷烃分支键效应)		-0.13	
$Fgbr$ (功能基结合形成分支链的效应)		-0.22	

1) 计算 $\lg P$ 时加上 Fb 或 $Fb(r)$ 的(单键数目 - 1) 倍数。

下面是几个计算实例：

(1) 估算 NO_2 $\langle \quad \rangle$ Cl 的 $\lg P$ 值。

$$\begin{aligned}\lg P &= f_{\text{C}_6\text{H}_5} - f_{\text{H}} + f_{\text{NO}_2}^{\text{a}} + f_{\text{Cl}}^{\text{a}} \\ &= 1.90 - 0.23 - 0.02 + 0.94 = 2.59 \text{ (实验值: } 2.39\text{)}\end{aligned}$$

(2) 估算 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 的 $\lg P$ 值。

$$\begin{aligned}\lg P &= f_{\text{C}_6\text{H}_5} + 2f_{\text{CH}_2} + f_{\text{OH}}^{\text{A}} + 2Fb \\ &= 1.90 + 2 \times 0.66 - 1.64 + 2 \times (-0.12) \\ &= 1.34 \text{ (实验值: } 1.36\text{)}\end{aligned}$$

(3) 估算 $\text{H}_2\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$ 的 $\lg P$ 值。

$$\begin{aligned}\lg P &= 2f_{\text{CH}_3} + f_{\text{CH}} + f_{\text{NH}_2}^{\text{A}} + 2Fb + Fgbr \\ &= 2 \times 0.89 + 0.43 - 1.54 + 2 \times (-0.12) - 0.22 \\ &= 0.21 \text{ (实验值: } 0.26\text{)}\end{aligned}$$

碎片常数法估算 $\lg P$ 是一个非常有用的方法。但由于大约有 200 个 f 值可用,以及必须考虑 14 种不同的结构校正因子,因此在使用该方法之前,必须仔细研究运算步骤,以保证估算结果的正确性。对于复杂的分子,最好能找到一个分子结构相似的化合物的 $\lg P$ 测定值,再通过碎片的 f 值和校正值 F 进行估算。例如,如果 RCl 的 $\lg P$ 已经测定,则 RBr 的 $\lg P$ 为: $\lg P(\text{RBr}) = \lg P(\text{RCl}) - f_{\text{Cl}} + f_{\text{Br}}$ 。

后来, Klopman^[12] 等人对碎片常数方法进行了改进,提出

$$\lg P = a + \sum b_i B_i + \sum c_j C_j \quad (6-12)$$

其中: a 、 b_i 和 c_j 为回归系数, b_i 和 c_j 相当于方程(6-11)中的 f_n 和 F_m ; B_i 是第 i 个碎片(或基团)出现的次数; C_j 是第 j 个校正因子出现的次数。Klopman 等对 1 663 个有机化合物的 $\lg P$ 采用多元线性回归,得出 98 个碎片常数和校正因子,由此可以对有机化合物的 $\lg P$ 作出较好地估算。很明显,方程(6-11)和(6-12)是有差异的,两者的碎片常数和校正因子也不相同。作为对比,表 6-4 列出了由 Klopman 方法确定的一些碎片的贡献值。

表 6-4 Klopman 等确定的分子构成因素的碎片疏水常数^[12]

碎 片	<i>b</i>	
—CH ₃	0.661	
—CH ₂ —	0.415	
—CH— / \	0.104	
/ \ C / \	-0.107	
—CH	0.315	
—C	0.131	
碎 片	<i>b</i> (脂肪链中)	<i>b</i> (芳环上取代)
—Br	1.021	1.088
—Cl	0.713	0.905
—I	1.209	1.442
—N	0.739	-0.034
—NO ₂	0.079	0.220
—O—	-0.402 (非酯中)	
—S—	0.485	
—NH ₂	-1.894 (伯胺)	-0.402 (苯胺)
—OH	-0.681 (伯醇), -0.575 (仲醇), -0.415 (叔醇)	0.135 (苯酚)
—CN	0.072	-0.067
—COO—	-0.414	

6.3 疏水性估算的其他方法

疏水效应的估算除了上述方法外,还有不少方法,有的使用范围广一些,有的使用范围窄一些。有的方法虽然使用范围不宽,但具有一定的理论依据,物理意义比较明确。下面再介绍一些方法。

6.3.1 原子贡献法

π 参数和碎片参数 *f* 值都是由基团贡献的方法来估算化合物疏水参数的方法,由于基团的种类很多以及如何正确地划分碎片在某些情况下

有困难,因而人们进一步考虑直接由组成化合物的原子来估算其水溶性。根据原子贡献来估算化合物的水溶解性这一方法,最初由 Broto 和他的同事^[13]提出。他们从大约 6 000 个化合物的 $\lg P$ 测定数据中,挑选出 1 868 个化合物的 $\lg P$ 作为基本数据系列,利用 Monte Carlo(蒙特卡洛)方法和回归分析方法,提出了一套以 222 个原子类型参数来估算化合物 $\lg P$ 的方法。据称由该方法估算,标准偏差可以达到 0.4 个对数单位以内。后来 Ghose 和 Crippen^[14]提出了一个相似的估算方法,所用到的原子类型参数只有 110 个,其估算的标准偏差仍可达到 0.4 个对数单位之内。Viswanadlhan^[15]等将 Ghose 和 Crippen 的原子类型参数扩展到 120 个,其中有 40 个是关于碳原子的杂化态和氧化态的。最近 Renxiao Wang(王任小)^[16]等,对该方法进行改进,从 1 831 个有机化合物的 $\lg P$ 测定值回归分析得到 80 个原子类型参数和 5 个校正因子(见表 6-5 和表 6-6),原子类型大大减少。

表 6-5 Renxiao Wang 等的原子类型及对 $\lg P$ 的贡献值^[16]

序号	原子类型 ¹⁾	贡献值	序号	原子类型 ¹⁾	贡献值
sp ³ 碳在			sp ² 碳在		
1	CH ₃ R ($\pi = 0$) ²⁾	0.484	18	R CH ₂	0.395
2	CH ₃ R ($\pi \neq 0$) ²⁾	0.168	19	R CHR	0.236
3	CH ₃ X	-0.181	20	R CHX	-0.166
4	CH ₂ R ₂ ($\pi = 0$)	0.358	21	X CHR, X CHX	1.726
5	CH ₂ R ₂ ($\pi \neq 0$)	0.009	22	R CR ₂	0.098
6	CH ₂ RX	-0.344	23	R CRX, R CX ₂	-0.108
7	CH ₂ X ₂	-0.439	24	X CR ₂ , X CXR	1.637
8	CHR ₃ ($\pi = 0$)	0.051	25	X CX ₂	1.774
9	CHR ₃ ($\pi \neq 0$)	-0.138	芳香碳在		
10	CHR ₂ X	-0.417	26	R...C(H)...R	0.281
11	CHRX ₂ , CHX ₃	-0.454	27	R...C(H)...X	0.142
12	CR ₄ ($\pi = 0$)	-0.378	28	X...C(H)...X	0.715
13	CR ₄ ($\pi \neq 0$)	0.223	29	R...C(R)...R	0.302
14	CR ₃ X	-0.598	30	R...C(X)...R	-0.064
15	CR ₂ X ₂	-0.396	31	R...C(R)...X	0.079
16	CRX ₃	-0.699	32	R...C(X)...X	0.200
17	CX ₄	-0.362	33	R...C(A)...X	0.869

续表

序号	原子类型 ¹⁾	贡献值	序号	原子类型 ¹⁾	贡献值
芳香碳在			三角形平面氮在 ⁶⁾		
34	A...C(...A)...A ³⁾	0.316	58	R—NH—R	0.119
sp 碳在			59	R—NH—X, X—NH—X	1.192
35	R CH	0.054	60	A—NH—A(环中) ⁷⁾	0.434
36	R CR,R CX,R C R	0.347	61	NA ₃	0.587
氢原子			62	NA ₃ (环中) ⁷⁾	0.668
37	H	0.046	酰胺氮在		
sp ³ 氧在			63	—NH ₂	-0.791
38	R—OH($\pi = 0$)	-0.399	64	—NHR,—NHX	-0.212
39	R—OH($\pi \neq 0$)	-0.029	65	—NR ₂ ,—NRX	0.016
40	X—OH	-0.330	sp ³ 硫在		
41	R—O—R	0.397	66	A—SH	0.752
42	R—O—X, X—O—X	0.068	67	R—S—R, R—S—X	1.071
43	π -O- π (环中) ⁴⁾	0.327	68	π -S- π (环中) ⁸⁾	0.964
44	O R	-2.057	sp ² 硫在		
45	O X	0.218	69	S R	-1.817
sp ³ 氮在			亚砷硫在		
46	R—NH ₂ ($\pi = 0$)	-0.582	70	A—SO—A	-1.214
47	R—NH ₂ ($\pi \neq 0$)	-0.449	砷硫在		
48	X—NH ₂	-0.774	71	A—SO ₂ —A	-0.778
49	R—NH—R	0.040	卤素原子		
50	R—NH—X, X—NH—X	-0.381	72	F	0.493
51	NR ₃	0.443	73	Cl	1.010
52	NR ₂ X, NRX ₂ , NX ₃	-0.117	74	Br	1.187
sp ² 氮在			75	I	1.489
53	R NH, R NR	-2.052	磷原子		
54	R NX	-1.716	76	A—PO(A)—A	-0.802
55	X NR	0.321	末端基团		
56	X NX	-0.921	77	—CN	-0.256
芳香氮在			78	—NCS	1.626
57	A...N...A ⁵⁾	-0.704	79	—NO	0.077
			80	—NO ₂	0.264

1) 定义: —, 单键; =, 双键; \equiv , 叁键; \cdots , 芳香键; R, 通过碳原子连接的任何基团; X, 任何杂原子(O, N, S, P 和卤素); A, 任何除氢以外的原子, 例如 R 或 X; π , 包括在共轭体系中的任何原子, 例如 sp³、sp² 杂化和芳香原子。2) $\pi = 0$ 表示相邻原子没有 π 原子, $\pi \neq 0$ 代表该原子与一个共轭体系相连。3) 与多环芳香体系的芳香碳原子连接。4) 在吡喃环中。5) 仅仅表示在六元环上的芳香氮原子, 如吡啶环上的氮。6) 这是一种特殊类型的氮原子。当 N 原子与 2 个或 3 个 π 原子连接时, 如 π -NH- π 或 π -N(A)- π , 它将采取平面三角形的几何结构而不是四面体结构。7) 在吡咯环中或者其他五元环中。8) 在噻吩环中。

表 6-6 Renxiao Wang 等的校正因子^[16]

校正结构因子 ¹⁾	校正值	校正结构因子 ¹⁾	校正值
疏水碳原子	0.19	1-3 卤素原子对 (F—F, F—X) ²⁾	0.08
氨基酸指示变量	-2.27	1-3 卤素原子对 (X—X) ²⁾	-0.26
分子内氢键	0.60		

1) 详细的说明见本节内容; 2) X 表示 Cl、Br 和 I。

表 6-6 的 Renxiao Wang^[16] 等的校正因子含义如下:

(1) 疏水碳原子 由于烃链在水相中的柔顺性或可能的聚集,用原子贡献法进行加和,烃类化合物的疏水性通常被低估,因而需要对其进行补偿。Renxiao Wang 等定义不与杂原子相连的 sp^3 和 sp^2 杂化的碳原子(如表 6-5 中的 1,2,4,5,8,9,12,13,18,19 和 22 等类型的碳原子)为“疏水碳原子”,疏水碳原子的数目只用于脂肪族和芳香族烃类化合物内作为校正因子。

(2) 氨基酸指示变量 氨基酸中不含有自由的氨基和羧基而是以两性离子存在,采用原子贡献法加和估算氨基酸的 $\lg P$ 值,大多估算过高(平均约 2 个对数单位)。因而,当某一化合物被定义为氨基酸,则其指示变量设定为 1,否则为 0。

(3) 分子内氢键 虽然分子内氢键可以增加化合物的疏水性,但是要从化合物的化学结构确认分子内氢键的存在并非易事。在估算中接受以下保守的标准:① 氢的给予体可以是连接一个或两个氢原子的杂原子;② 氢的接受体可以是一个 sp^2 杂化的氧原子、氟原子或上面定义的氢的给予原子;③ 氢的给予体和接受体之间的距离应该适当;④ 在分子中,分子内的氢键能够形成六元环。只有当上述 4 个条件全部满足时,才指定一个分子内氢键的校正。也即,该方法考虑“可靠的”氢键。

(4) 卤素-卤素的 1-3(成对的)相互作用 当两个或多个卤素原子连接到同一个原子上,由于偶极屏蔽而会发生相当大的变化。F 原子体积比其他卤素原子小得多并且具有很大的电负性,因而表 6-6 用了两个不同的参数来考虑卤素-卤素的 1-3(成对的)相互作用。一般而言,含有 F 原子时校正因子是正值,不含 F 原子时为负值。

通过考虑上述校正因子, Renxiao Wang^[16] 等将原子贡献法的估算方

程最终确定为

$$\lg P = \sum_i a_i A_i + \sum_j b_j B_j \quad (6-13)$$

其中： a_i 、 b_j 分别是原子贡献值和校正值，相当于方程(6-11)中的 f_n 和 F_m ； A_i 是第 i 个原子(或末端基团)出现的次数； B_j 是第 j 个校正因子出现的次数。下面以邻羟基苯甲酰胺(图 6-1)为例，说明原子贡献法(方程 6-13)估算 $\lg P$ 的过程：

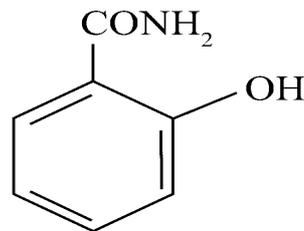


图 6-1 邻羟基苯甲酰胺

原子类型	在表 6-5 中的编号	出现的次数	贡献值
R...C(R)...R	29	1	0.30
R...C(H)...R	26	4	$0.28 \times 4 = 1.12$
R...C(X)...R	30	1	-0.06
X C XR	24	1	1.64
C R	44	1	-2.06
R-OH ($\pi \neq 0$)	39	1	-0.03
-NH ₂	63	1	-0.79
H	37	7	$0.05 \times 7 = 0.35$
校正结构因子		出现的次数	
分子内氢键		1	0.60
			估算的 $\lg P = 1.07$
			测定的 $\lg P = 0.89$

可见，邻羟基苯甲酰胺的 $\lg P$ 的估算结果与测定结果比较接近。

原子贡献法比基团贡献法估算 $\lg P$ 要方便一些，但该方法无法处理长距离的基团间相互作用，另外在某些情况下要将碳原子进行明确的分类也存在较大的困难。

6.3.2 溶剂化显色参数法

用“溶剂化显色”方法计算 $\lg P$ ，本质上属于分子性质的方法。该方法最初由 Kamlet、Taft 和 Abraham 等^[17,18] 提出，其最简单的形式为

$$\lg P = aV + b\pi^* + \beta_H + \alpha_H + e \quad (6-14)$$

这里： V 是溶质的特征体积（由色谱方法测定）； π^* 项为溶质的极性/极化度； β_H 是一个独立测定的量，表示溶质接受氢键的能力； α_H 是溶质给出氢键的能力； e 是截距。方程(6-14)中的变量需要实验测定，因而用它估算 $\lg P$ 并不方便。

最近，Platts^[19] 等将方程(6-14)改进成为下式

$$\lg P = c + rR_2 + s\pi_2^H + a\sum\alpha_2^H + b\sum\beta_2^0 + vV_x \quad (6-15)$$

其中： R_2 为额外的摩尔折光率，例如溶质的摩尔折光率减去等体积烷烃的摩尔折光率； π_2^H 是极性/极化度结合的参数； $\sum\alpha_2^H$ 是溶质所有氢键酸性的总和； $\sum\beta_2^0$ 是溶质所有氢键碱性的总和； V_x 是溶质的特征体积（由色谱方法测定）。

Platts^[19] 等采用加和模型，提出一套包括 81 个原子和功能基团的碎片来估算方程(6-15)中的变量 R_2 、 π_2^H 、 $\sum\alpha_2^H$ 和 $\sum\beta_2^0$ （具体的数据见文献[19]）。这样将分子性质和加和方法结合起来，就可以使用原子和功能基团碎片的参数先估算出体现分子性质的变量 R_2 、 π_2^H 、 $\sum\alpha_2^H$ 和 $\sum\beta_2^0$ 的值，然后通过方程(6-15)估算大量有机化合物的 $\lg P$ 。

6.3.3 分子结构参数的估算方法

以上介绍的各种方法都是先通过对实验测定的大量的 $\lg P$ 进行统计处理，得到一套系列参数，然后反过来用加和的方法估算化合物的水溶解性。应该说该类方法有实验基础，具有方便、实用和可以得到比较好的结果的优点。然而它们的局限性也是明显的：没有将水溶解性与分子的整体结构联系起来，因为每个取代基的贡献每个碎片（包括每个原子）的贡献不会是恒定不变的，而是随着周围的结构环境变化而变化。另外，当分子是一些复杂的碎片组成时，可变因素更多，估算的准确性值得怀疑。如果能够直接从分子结构关联化合物的水溶解性，也许能够克服上述不足。理论上可以有量子化学方法计算分子的性质再与其水溶解性相关，但实际应用起来有很大的困难^[6]。因而利用其他非实验的方法——尤其是拓扑指数的方法，来关联化合物水溶性的方法也就不断的被提出来。下面举两个例子来说明。

(1) 理论计算，可以根据溶剂的连续分布理论得到溶液中分子间的相互作用^[20]，来估算溶质的水溶解性，实际上这样的计算是非常复杂的。许志平^[21] 提出一种比较简单的模型方程——疏水势计算公式，即

$$Lp = - \sum \frac{|\delta_i| - \delta_0}{R_i^6} \quad (6-16)$$

式中： Lp 是空间某点的疏水势； δ_i 是分子中 i 原子的净电荷； R_i 是 i 到原子空间某点的距离； δ_0 是净电荷常数。根据 Lp 的定义，可以知道空间的任何一个曲面上疏水势是连续的。

在疏水势的基础上，许志平进而提出分子疏水性的计算方法，对于原子 i 而言，有

$$PL_i = \int_{S_i} Lp \, ds \quad (6-17)$$

其中， S_i 是原子 i 的可及表面，一般以水分子的可及表面来表示； PL_i 是原子对分子疏水性的直观贡献。很自然，分子的疏水性 PL 为

$$PL = \sum_i PL_i = \int_S Lp \, ds \quad (6-18)$$

其中， S 是分子的可及表面。

对于方程(6-17)和(6-18)可以理解为：若将分子周围的环境考虑成均匀连续介质，则原子 i 可及表面上每一点疏水势都对疏水性有贡献，贡献大小与疏水势成正比，对面积积分正好表达了该原子与周围连续介质的疏水作用。因此， PL 与实测的 $\lg P$ 应成很好的线性关系。

许志平^[21] 选用 29 个有机化合物，涉及烃、酯、醚、醇、胺等类（分子都不太大），将计算的 PL 和测定的 $\lg P$ 进行回归，得到相关系数 $r = 0.888$ ，标准偏差 $s = 0.632$ 。虽然相关性还算满意，但精确性还不够。这说明该简化了的理论模型还有许多因素没有考虑到。

对于非极性的烃类化合物，Hermann^[22] 曾经提出用溶质在溶剂中形成的空腔表面积来关联其水溶解性，得到比较好的结果。现在空腔表面积在许多情况下还作为关联有机化合物的一个重要参数，不过这些参数的获得并不非常容易。

(2) 对于单取代烷烃 RX ，曹晨忠^[23] 提出用烷基的憎水指数 HBI 来定量烷基的憎水能力。根据第 3 章的烷基极化效应指数的概念，联合烷基的碳原子总数和它的极化效应指数可表征烷基的憎水能力。假定：碳原子数为 N ，直链烷基的极化效应指数为 $PEI_{直,N}$ ，相应的支链烷基的极化效应指数为 $PEI_{支,N}$ ，则烷基的憎水指数 (Hydrophobic Index, 简称 HBI) 为

$$HBI = N(PEI_{直,N}/PEI_{支,N}) \quad (6-19)$$

可以将 $PEI_{直,N}/PEI_{支,N}$ 看成有效碳链系数, HBI 看成烷基的等效长度。对于直链烷基, $PEI_{直,N}/PEI_{支,N} = 1$, 故其 HBI 就等于碳原子数 N ; 支链烷基的 $PEI_{支,N}$ 大于直链的 $PEI_{直,N}$, 其 HBI 要小于碳原子数 N 。

烷基的极化效应指数 PEI 很容易计算, 因而用方程(6-19)可方便地求得烷基的 HBI 。例如, 4 个碳原子的烷基 n -Bu、 t -Bu 的 PEI 分别为 1.212 2 和 1.421 6, 由方程(6-19)得到它们的憎水指数分别为 4 和 3.410 8。表 6-7 列出了部分支链烷基的 HBI 值。用烷基的憎水指数 HBI , 我们就可以定量地比较不同烷基的相对憎水能力。即 HBI 大的烷基, 其憎水性强、亲水性弱。例如, 各种脂肪醇 ROH 的水溶解度 S (mol/L) 与其分子中烷基 HBI 的关系为

$$-\lg S = -2.414 2 + 0.598 3 HBI \quad (6-20)$$

$$r = 0.996 0, \quad s = 0.089 32, \quad n = 39$$

ROH、 R^1OR^2 、 R^1COOR^2 、 R^1COR^2 等各类有机物在正辛醇/水中的分配系数($\lg P$)与所连烷基的 HBI 均有如下关系

$$\lg P = a + b \sum HBI \quad (6-21)$$

并且发现, 方程(6-21)中的系数 b 都约等于 0.5, 说明烷基对各类有机物憎水能力的影响基本接近。

表 6-7 部分支链烷基的 HBI 值^[23]

R	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Bu	<i>s</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	<i>i</i> -BuCH ₂	<i>s</i> -BuCH ₂	<i>t</i> -BuCH ₂	EtMe ₂ C
<i>HBI</i>	2.783 8	3.920 4	3.647 9	3.410 8	4.960 7	4.863 8	4.770 6	4.170 7

实际上烷烃的憎水指数 HBI 表明: 对于碳原子数目相同的链状烷基, 其疏水效应的大小与其极化效应的大小密切相关, 极化效应大的相当于碳链缩短, 其疏水性小一些。将这一思路拓展到多环芳烃中来^[24], 以分子中每个原子作为电荷作用点计算极化效应指数(PEI), 对分子中所有碳原子求和得分子极化效应指数 $PT_{芳,N}$ 。即

$$PT_{芳,N} = \sum^N PEI \quad (6-22)$$

然后,以相同碳原子数目 N 的直链烷烃分子极化指数 $PT_{直,N}$ 作基准,计算多环芳烃分子的碳链准长度 $N' = (PT_{直,N} / PT_{芳,N}) \times N$ 。例如,计算得到苯、蒽和菲的 $PT_{芳,N}$ 分别为 13.975 2、39.833 3 和 39.855 1。含 6 个和 14 个碳原子的直链烷烃的 $PT_{直,N}$ 分别为 11.534 6 和 31.526 7。因而可得到苯、蒽和菲 3 种化合物的碳链准长度 N' , 分别为 4.952 2、11.080 5 和 11.074 5。将烷基取代的和无烷基取代的多环芳烃的 $\lg P$ 测定值对 N' 进行相关,得到良好的线性关系

$$\lg P = 0.544 1 + 0.376 7 N' \quad (6-23)$$

$$r = 0.980 4, \quad s = 0.221 4, \quad n = 32$$

而且上式对多环芳烃的 $\lg P$ 有良好的预测能力。

与多环芳烃中略有不同,如果将烷烃中的每一个碳原子作为点电荷作用的第一个原子计算其 PEI ,通过对所有的 PEI 求和就得到分子极化指数 $MPEI$ ^[25]

$$MPEI = \sum PEI(R_i) \quad (6-24)$$

由分子极化指数可以将烷烃和醇两类不同官能团的有机化合物的水溶解度 $-\lg S$ (或在正辛醇/水中的分配系数 $\lg P$) 用一个方程关联起来^[25]

$$-\lg S = 0.211 6 + 0.161 35 SBL - 1.535(\Delta MPEI) - 3.079 D_{OH} \quad (6-25)$$

$$r = 0.994, \quad s = 0.167, \quad n = 69$$

$$\lg P = -0.068 1 + 0.133 5 SBL - 1.241(\Delta MPEI) - 1.401 D_{OH} \quad (6-26)$$

$$r = 0.992, \quad s = 0.124, \quad n = 54$$

其中: SBL 为分子中化学键键长总和; $\Delta MPEI$ 为支链分子与直链分子的分子极化指数之差; D_{OH} 是羟基的指示变量,分子中有一个羟基 OH 时取值为 1,烷烃中没有羟基则取值为 0。

表 6-8 列出了方程 (6-25) 的计算结果,与实验值符合较好。由方程 (6-25) 预测的烷烃的水溶解性与文献报道的结果一致^[25] (见表 6-9)。从表 6-10 所列的结果可以看出,用方程 (6-26) 计算醇和烷烃的 $\lg P$ 也与实验值相符合。

表 6-8 醇和烷烃的水溶解性($\lg S$)、化学键长总和
(SBL)及分子极化指数差值($\Delta MPEI$)^[25]

序号	化合物	SBL	$\Delta MPEI$	$-\lg S_{\text{obs}}^{1)}$	$-\lg S_{\text{calc}}^{2)}$
1	1-Butanol	16.740 0	0.000 0	- 0.00	- 0.13
2	2-Methyl-1-propanol	16.740 0	0.068 7	- 0.01	- 0.24
3	2-Butanol	16.740 0	0.068 7	- 0.03	- 0.24
4	1-Pentanol	20.440 0	0.000 0	0.58	0.47
5	3-Methyl-1-butanol	20.440 0	0.078 2	0.51	0.35
6	2-Methyl-1-butanol	20.440 0	0.097 6	0.46	0.32
7	2-Pentanol	20.440 0	0.078 2	0.28	0.35
8	3-Pentanol	20.440 0	0.097 6	0.21	0.32
9	3-Methyl-2-butanol	20.440 0	0.166 2	0.18	0.22
10	2-Methyl-2-butanol	20.440 0	0.215 5	- 0.15	0.14
11	1-Hexanol	24.140 0	0.000 0	1.21	1.08
12	2-Hexanol	24.140 0	0.083 5	0.87	0.95
13	3-Hexanol	24.140 0	0.112 4	0.80	0.91
14	3-Methyl-3-pentanol	24.140 0	0.278 6	0.36	0.65
15	2-Methyl-2-pentanol	24.140 0	0.239 8	0.49	0.71
16	2-Methyl-3-pentanol	24.140 0	0.210 0	0.70	0.76
17	3-Methyl-2-pentanol	24.140 0	0.210 0	0.71	0.76
18	2,3-Dimethyl-2-butanol	24.140 0	0.347 3	0.37	0.55
19	3,3-Dimethyl-1-butanol	24.140 0	0.239 8	1.12	0.71
20	3,3-Dimethyl-2-butanol	24.140 0	0.347 3	0.61	0.55
21	4-Methyl-1-pentanol	24.140 0	0.083 5	0.99	0.95
22	4-Methyl-2-pentanol	24.140 0	0.171 1	0.79	0.82
23	2-Ethyl-1-butanol	24.140 0	0.141 3	1.21	0.86
24	Cyclohexanol	23.520 0	0.512 7	0.42	0.19
25	1-Heptanol	27.840 0	0.000 0	1.81	1.68
26	2-Methyl-2-hexanol	27.840 0	0.253 7	1.07	1.29
27	3-Methyl-3-hexanol	27.840 0	0.311 6	0.98	1.21
28	3-Ethyl-3-pentanol	27.840 0	0.359 9	0.83	1.13
29	2,3-Dimethyl-2-pentanol	27.840 0	0.409 1	0.87	1.06
30	2,3-Dimethyl-3-pentanol	27.840 0	0.428 5	0.84	1.03
31	2,4-Dimethyl-2-pentanol	27.840 0	0.350 9	0.93	1.14
32	2,4-Dimethyl-3-pentanol	27.840 0	0.340 5	1.22	1.16
33	2,2-Dimethyl-3-pentanol	27.840 0	0.409 1	1.15	1.06
34	3-Heptanol	27.840 0	0.121 0	1.39	1.50
35	4-Heptanol	27.840 0	0.130 5	1.39	1.48
36	1-Octanol	31.540 0	0.000 0	2.35	2.29

续表

序号	化合物	SBL	$\Delta MPEI$	$-\lg S_{\text{obs}}^{1)}$	$-\lg S_{\text{calc}}^{2)}$
37	2,2,3-Trimethyl-3-pentanol	31.540 0	0.667 4	1.27	1.26
38	2-Octanol	31.540 0	0.088 9	2.06	2.15
39	2-Ethyl-1-hexanol	31.540 0	0.178 8	2.17	2.01
40	1-Nonanol	35.240 0	0.000 0	3.00	2.89
41	2-Nonanol	35.240 0	0.090 4	2.74	2.75
42	3-Nonanol	35.240 0	0.1301	2.66	2.69
43	4-Nonanol	35.240 0	0.148 2	2.59	2.67
44	5-Nonanol	35.240 0	0.153 5	2.49	2.66
45	2,6-Dimethyl-4-heptanol	35.240 0	0.268 0	2.51	2.48
46	3,5-Dimethyl-4-heptanol	35.240 0	0.473 6	2.30	2.17
47	2,2-Diethyl-1-pentanol	35.240 0	0.517 3	2.42	2.10
48	7-Methyl-1-octanol	35.240 0	0.090 4	2.49	2.75
49	3,5,5-Trimethyl-1-hexanol	35.240 0	0.435 0	2.51	2.23
50	1-Decanol	38.940 0	0.000 0	3.70	3.50
51	1-Dodecanol	46.340 0	0.000 0	4.64	4.71
52	<i>n</i> -Butane	15.420 0	0.000 0	2.63	2.73
53	2-Methylpropane	15.420 0	0.049 3	2.55	2.66
54	<i>n</i> -Pentane	19.120 0	0.000 0	3.27	3.34
55	2-Methylbutane	19.120 0	0.068 7	3.18	3.23
56	3-Methylbutane	22.820 0	0.097 6	3.83	3.79
57	Neopentane	19.120 0	0.167 2	3.13	3.08
58	2,2-Dimethylbutane	22.820 0	0.215 5	3.67	3.61
59	2,4-Dimethylpentane	26.520 0	0.171 1	4.39	4.28
60	2,2,4-Trimethylpentane	30.220 0	0.350 9	4.67	4.61
61	2,2,5-Trimethylhexane	33.920 0	0.356 6	5.05	5.21
62	Cyclohexane	22.200 0	0.400 3	3.18	3.23
63	Methylcyclohexane	25.900 0	0.512 7	3.85	3.66
64	1-cis-2-Dimethylcyclohexane	29.600 0	0.662 7	4.27	4.03
65	Cycloheptane	25.900 0	0.482 8	3.52	3.70
66	Cyclooctane	29.600 0	0.525 3	4.15	4.24
67	<i>n</i> -Hexane	22.820 0	0.000 0	3.95	3.94
68	<i>n</i> -Heptane	26.520 0	0.000 0	4.53	4.55
69	<i>n</i> -Octane	30.220 0	0.000 0	5.24	5.15

1) 实验值; 2) 由方程(6-25)计算得到。

表 6-9 某些烷烃的水溶解性($\lg S$)的观测值和预测值^[25]

序号	化合物	SBL	$\Delta MPEI$	D_{OH}	$-\lg S_{obs, molal}^{1)} - \lg S_{calc, molal}^{2)}$	
1	cyclopentane	18.50	0.352 0	0	2.650	2.696
2	methylcyclopentane	22.20	0.449 6	0	3.300	3.151
3	2-methylpentane	22.82	0.078 2	0	3.790	3.823
4	2,3-dimethylbutane	22.82	0.166 2	0	3.610	3.687
5	2-methylhexane	26.52	0.083 5	0	4.60	4.420
6	3-methylhexane	26.52	0.112 4	0	4.58	4.375
7	2,2-dimethylpentane	26.52	0.239 8	0	4.36	4.180
8	2,3-dimethylpentane	26.52	0.210 0	0	4.28	4.225
9	3,3-dimethylpentane	26.52	0.278 6	0	4.23	4.120
10	3-methylheptane	30.22	0.121 0	0	5.16	4.967
11	2,3,4-trimethylpentane	30.22	0.340 5	0	4.80	4.630
12	nonane	33.92	0	0	5.88	5.758
13	dodecane	45.02	0	0	7.670	7.572

1) 观测值; 2) 由方程(6-25)得到预测值。

用分子结构参数方法估算有机化合物的水溶性还有拓扑指数方法, 拓扑指数的获取方法在下一章讨论, 这里不作介绍。用分子结构参数关联水溶解性的优点是不受实验条件的限制, 考虑分子的整体结构, 适用范围也比较广, 但目前还没有找到处理多功能团化合物水溶解性的通用方法。

表 6-10 醇和烷烃的正辛醇/水两相的分配系数

$\lg P$ 和 SBL 、 $\Delta MPEI$ 、 D_{OH} 参数^[25]

序号	化合物	SBL	$\Delta MPEI$	D_{OH}	$\lg P_{obs}^{1)}$	$\lg P_{calc}^{2)}$
1	methanol	5.640 0	0.000 0	1.000 0	-0.66	-0.72
2	ethanol	9.340 0	0.000 0	1.000 0	-0.32	-0.22
3	propanol	13.040 0	0.000 0	1.000 0	0.34	0.27
4	butanol	16.740 0	0.000 0	1.000 0	0.88	0.77
5	pentanol	20.440 0	0.000 0	1.000 0	1.40	1.26

序号	化合物	SBL	$\Delta MPEI$	D_{OH}	$\lg P_{obs}^{1)}$	$\lg P_{calc}^{2)}$
6	hexanol	24.140 0	0.000 0	1.000 0	2.03	1.75
7	heptanol	27.840 0	0.000 0	1.000 0	2.34	2.25
8	octanol	31.540 0	0.000 0	1.000 0	2.84	2.74
9	nonanol	35.240 0	0.000 0	1.000 0	3.15	3.23
10	2-propanol	13.040 0	0.049 3	1.000 0	0.14	0.21
11	2-methyl-1-propanol	16.740 0	0.068 7	1.000 0	0.61	0.68
12	2-methyl-2-propanol	16.740 0	0.167 2	1.000 0	0.37	0.56
13	3-methyl-1-butanol	20.440 0	0.078 2	1.000 0	1.14	1.16
14	2-methyl-1-butanol	20.440 0	0.097 6	1.000 0	1.14	1.14
15	2-pentanol	20.440 0	0.078 2	1.000 0	1.14	1.16
16	3-pentanol	20.440 0	0.097 6	1.000 0	1.14	1.14
17	3-methyl-2-butanol	20.440 0	0.166 2	1.000 0	0.91	1.05
18	2-methyl-2-butanol	20.440 0	0.215 5	1.000 0	0.89	0.99
19	2,2-dimethyl-1-propanol	20.440 0	0.215 5	1.000 0	1.36	0.99
20	2-hexanol	24.140 0	0.083 5	1.000 0	1.61	1.65
21	3-hexanol	24.140 0	0.112 3	1.000 0	1.61	1.61
22	3-methyl-3-pentanol	24.140 0	0.278 6	1.000 0	1.39	1.41
23	2-methyl-2-pentanol	24.140 0	0.239 8	1.000 0	1.39	1.46
24	2-methyl-3-pentanol	24.140 0	0.210 0	1.000 0	1.41	1.49
25	3-methyl-2-pentanol	24.140 0	0.210 0	1.000 0	1.41	1.49
26	4-methyl-2-pentanol	24.140 0	0.171 1	1.000 0	1.41	1.54
27	2,3-dimethyl-2-butanol	24.140 0	0.347 3	1.000 0	1.17	1.32
28	3,3-dimethyl-1-butanol	24.140 0	0.239 8	1.000 0	1.86	1.46
29	3,3-dimethyl-2-butanol	24.140 0	0.347 3	1.000 0	1.19	1.32
30	2-methyl-2-hexanol	27.840 0	0.253 7	1.000 0	1.87	1.93
31	3-methyl-3-hexanol	27.840 0	0.311 6	1.000 0	1.87	1.86
32	3-ethyl-3-pentanol	27.840 0	0.359 9	1.000 0	1.87	1.80
33	2,3-dimethyl-2-pentanol	27.840 0	0.409 1	1.000 0	1.67	1.74
34	2,3-dimethyl-3-pentanol	27.840 0	0.428 5	1.000 0	1.67	1.71

续表

序号	化合物	<i>SBL</i>	Δ <i>MPEI</i>	<i>D</i> _{OH}	lg <i>P</i> _{obs} ¹⁾	lg <i>P</i> _{calc} ²⁾
35	2,4-dimethyl-2-pentanol	27.840 0	0.350 9	1.000 0	1.67	1.81
36	2,4-dimethyl-3-pentanol	27.840 0	0.340 5	1.000 0	1.71	1.82
37	2,2-dimethyl-3-pentanol	27.840 0	0.409 1	1.000 0	1.69	1.74
38	2,2,3-trimethyl-3-pentanol	31.540 0	0.667 4	1.000 0	1.99	1.91
39	cyclohexanol	23.520 0	0.512 7	1.000 0	1.23	1.03
40	pentane	19.120 0	0.000 0	0.000 0	2.50	2.48
41	2-methylbutane	19.120 0	0.068 7	0.000 0	2.30	2.40
42	2-methylpentane	22.820 0	0.078 2	0.000 0	2.80	2.88
43	3-methylpentane	22.820 0	0.097 6	0.000 0	2.80	2.86
44	hexane	22.820 0	0.000 0	0.000 0	3.00	2.98
45	heptane	26.520 0	0.000 0	0.000 0	3.50	3.47
46	2,4-dimethylpentane	26.520 0	0.171 1	0.000 0	3.10	3.26
47	octane	30.220 0	0.000 0	0.000 0	4.00	3.97
48	cyclopentane	18.500 0	0.352 0	0.000 0	2.05	1.96
49	cyclohexane	22.200 0	0.400 3	0.000 0	2.46	2.40
50	methylcyclopentane	22.200 0	0.449 6	0.000 0	2.35	2.34
51	cycloheptane	25.900 0	0.482 8	0.000 0	2.87	2.79
52	methylcyclohexane	25.900 0	0.512 7	0.000 0	2.76	2.75
53	cyclooctane	29.600 0	0.525 3	0.000 0	3.28	3.23
54	1,2-dimethylcyclohexane	29.600 0	0.662 7	0.000 0	3.06	3.06

1) 实验值; 2) 由方程(6-26)计算。

6.4 疏水效应与有机物生物活性相关

有机化合物的生物活性与分子结构的关系,比化合物物理化学性能与分子结构的关系要复杂得多,所以在实际相关的过程中通常前者要比后者的相关性差一些。有机化合物在生物体内起作用首先要在水相溶解,然后再通过细胞膜渗透到细胞内部,最后与生物分子进行相互作用而产生活性。这一过程是相当复杂的,一般认为有机化合物从水相转移到

细胞内部涉及到化合物的水溶解性和脂溶解性,而有机化合物在正辛醇/水两相的分配系数则可以比较好地表达分子穿过细胞膜的能力。因而化合物的 $\lg P$ 被广泛地用于药物、除草剂及毒物的定量结构与生物活性相关研究(QSAR)中。

通常认为,第一个使用定量结构活性相关来合理解释生物活性的人是 Hansch^[26]。1969年,Hansch 提出一个方程将有机物的生物活性与电子特性和疏水参数联系起来

$$\lg(1/C) = k_1 \lg P - k_2 (\lg P)^2 - k_3 \sigma + k_4 \quad (6-27)$$

其中: C 为化合物在给定时间内产生一个标准响应所需要的浓度,或者指化合物(药物)产生所期望的治疗效率(T/C)所需要的最低浓度或最小剂量^[27],单位为 mol/kg

$$T/C = 100 \times \frac{\text{用药物处理过的动物生存时间}}{\text{控制动物的生存时间}}$$

例如 $T/C = 125$ 表示用药物处理过的动物比控制动物生成时间增加 25%); k_i 为回归系数; $\lg P$ 为化合物在正辛醇/水中的分配系数; σ 为 Hammett 取代基参数(也许是其他取代基参数)。

据认为,疏水参数模仿了药物穿过细胞膜的能力。方程(6-27)的重要贡献在于使人们认识到存在一个最优的疏水参数值:疏水性太低,药物就会进入细胞膜不离去;疏水性太高,药物虽然能离开细胞膜,但它会留在水相中而不去接近实际的靶子。这解释了化合物的生物活性对 $\lg P$ 呈抛物线形的变化规律。

方程(6-27)的另一种形式就是由 π 参数进行关联。前面已述及取代基 X 与母体化合物上氢原子的分配系数的对数的关系为 $\pi = \lg(P_X/P_H)$, 因而有

$$\lg(1/C) = k_1 \pi - k_2 \pi^2 - k_3 \sigma + k_4 \quad (6-28)$$

方程(6-27)和(6-28)是提出得比较早的定量结构活性相关模型,后来经过广泛而深入的研究,定量结构活性相关模型也变得丰富多样。大量的文献报道了这方面的工作并且有很好的综述^[27,28,29],这里仅举一些例子,有兴趣的读者可进一步阅读综述和有关文献。

抗癌药物(图 6-2)的一系列取代基 R 及 X(X = F, Cl),其抗癌活性 $\lg(1/C)$ 与化合物的疏水性有强烈的相关性^[27]

$$\begin{aligned} \lg(1/C) &= 4.527(\pm 0.17) - 0.069(\pm 0.17)\lg P \\ &\quad - 0.057(\pm 0.042)(\lg P)^2 \quad (6-29) \\ r &= 0.992, \quad s = 0.163, \quad n = 22 \end{aligned}$$

方程(6-29)的活性指图 6-2 分子抗 L1210 白血病 ($T/C = 175$) 的活性。



图 6-2 亚硝基脒类衍生物

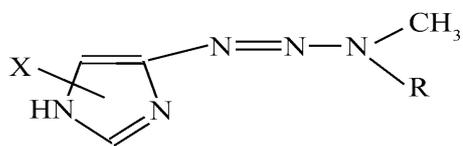


图 6-3 咪唑基三氮烯衍生物

抗白血病药物(图 6-3)系列化合物的活性 $\lg(1/C)$ 与其疏水性 $\lg P$ 也有良好的相关性^[27]

$$\begin{aligned} \lg(1/C) &= 3.507(\pm 0.09) - 0.180(\pm 0.10)\lg P \\ &\quad - 0.096(\pm 0.04)(\lg P)^2 \quad (6-30) \\ r &= 0.780, \quad s = 0.154, \quad n = 21 \end{aligned}$$

其中, C 是药物产生 $T/C = 140$ 的浓度。

像上面举的两例,生物活性只与化合物的疏水性相关的例子并不是很多,更多的情况是除了与疏水性相关外,还与取代基的其他效应相关。例如抗白血病药物(图 6-4)的活性^[27]

$$\begin{aligned} \lg(1/C) &= 4.124(\pm 0.27) - 0.100(\pm 0.08)\lg P \\ &\quad - 0.042(\pm 0.02)(\lg P)^2 - 0.312(\pm 0.11)\Sigma\sigma^+ \\ &\quad - 0.178(\pm 0.08)MR(2,6) + 0.391(\pm 0.18)E_s(R) \quad (6-31) \\ r &= 0.836, \quad s = 0.191, \quad n = 61 \end{aligned}$$

其中: C 为 $T/C = 140$ 的浓度; σ^+ 为供电子共轭效应; $MR(2,6)$ 是 1-位苯基邻位上取代基 X 的摩尔折光指数; $E_s(R)$ 是 3-位氮上的取代基 R 的 Taft 立体参数。由此可见,这里取代基的电子效应和立体效应都起作用。

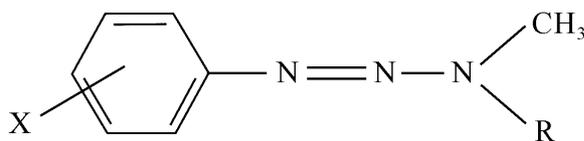


图 6-4 苯基三氮烯衍生物

苯胺芥末(图 6-5)对老鼠的毒性 (LD_{50}) 与取代基 R 的疏水参数 π 及电子效应参数 σ (见表 6-11) 的关系为^[27]

$$\lg(1/LD_{50}) = 3.476 - 0.269\pi - 1.577\sigma \quad (6-32)$$

$$r = 0.927, \quad s = 0.273, \quad n = 9$$

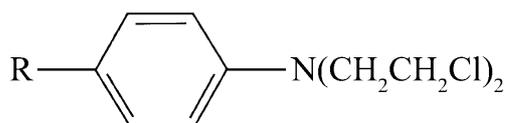


图 6-5 苯胺芥末衍生物

表 6-11 苯胺芥末(图 6-5)对老鼠的毒性(LD_{50})^[27]

序号	R	$\lg(1/LD_{50})$	π	σ
1	H	3.44	0.00	0.00
2	COOH	3.04	-0.28	0.27
3	SO ₂ NH ₂	2.95	-1.82	0.62
4	OH	4.13	-0.67	-0.36
5	NH ₂	4.82	-1.23	-0.66
6	NHCOCH ₃	3.99	-0.97	-0.02
7	NHCOCH ₂ NH ₂	4.47	-2.16	-0.02
8	NHCOCH ₂ NHCOCH ₃	4.17	-1.94	-0.02
9	NHCOCH ₂ NHCOOCH ₃	3.70	-2.43	-0.02

由于化合物的疏水性也是化合物的体积、取代基的电子效应和立体效应等共同作用的结果,所以在进行有机物结构活性定量相关时,常常会用到电子效应、立体效应等各种取代基参数。甚至完全不用疏水参数只用电子效应和立体效应等参数进行关联也能得到良好结果,例如图 6-6 的抗肿瘤活性 ($T/C = 130$)^[27]

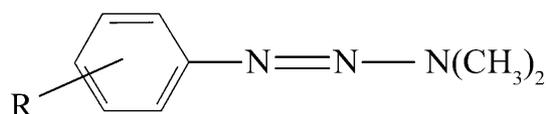


图 6-6 1-苯-3,3-二甲基基三氮烯

$$\lg(1/C) = 3.41(\pm 0.03) - 0.69(\pm 0.09)\sigma \quad (6-33)$$

$$r = 0.92, \quad s = 0.09, \quad n = 13$$

文献[28]就列举了许多不用疏水参数关联的例子。

正如 Gao^[29]等指出,在分子摩尔折光率 MR 、疏水性 $\lg P$ 和摩尔体积 MV 之间高度共线性,因而不能说用哪一个特定参数更合适。用 MR

和 MV 作为参数进行定量结构活性相关也是常见的,在 Gao^[29] 对雌性激素的 QSAR 综述中可以见到不少类似例子。

值得指出的是,在已发表的 QSAR 的方程中常常出现另一类“参数”,称之为指示变量。这一变量用于将 QSAR 方程扩展到不同分子类型,以使方程更具通用性。例如,17- α 取代雌二醇(图 6-7)分子在 0°C 时与老鼠子宫受体的相对键亲合能力(RBA)^[29]

$$\lg RBA = -0.18(\pm 0.28) I - 1.85(\pm 0.2) MV + 6.20(\pm 0.94) \quad (6-34)$$

$$r^2 = 0.85, \quad s = 0.310, \quad n = 31$$

式中: MV 是取代基摩尔体积; I 是指示变量,对于任何取代基 X ,如果含有氧原子则 $I = 1$,否则 $I = 0$ 。

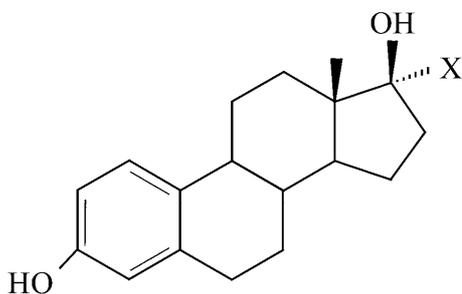


图 6-7 17- α 取代雌二醇

指示变量有时是指示原子类型的,例如方程(6-34)中的 I ,方程(6-25)和(6-26)中的 D_{OH} 等,有时是指示取代基位置的(如苯环上的邻、间、对位等特定位置上是否被取代,或者在双键上处于反式还是顺式等),在实际应用中需要加以注意。例如:2-芳基茛和茛酮(图 6-8)在 0°C 与老鼠子宫细胞雌性激素接受体的相对键亲合能力(RBA)^[29]

$$\lg RBA = 1.94(\pm 0.64) I_X + 1.53(\pm 0.63) I_Y - 1.61(\pm 0.63) \quad (6-35)$$

$$r^2 = 0.84, \quad s = 0.514, \quad n = 14$$

方程(6-35)中的指示变量 I_X 和 I_Y 就是指示羟基 OH 在 X 和 Y 位置上

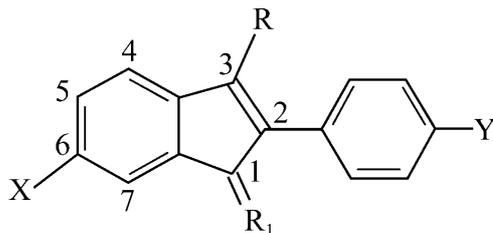


图 6-8 2-芳基茛和茛酮

的变量,当该位置上有 OH 基团时 $I = 1$, 否则 $I = 0$ 。方程(6-35)的相关性并不太好,原因是取代基的选择性范围太窄。

1996 年 Hansch^[30] 等对用 $\lg P$ 进行定量结构活性相关(QSAR)的研究工作进行了比较。他们的研究表明,仅用一个 $\lg P$ 参数关联的 QSAR 方程中(样本数等于或大于 5)所有 336 个方程的相关系数 $r > 0.95$; 在含有 $\lg P$ 和一个或更多其他参数的 QSAR 方程中(样本数等于或大于 5)所有 578 个方程的相关系数 $r > 0.95$ 。由此可见,疏水参数 $\lg P$ 在定量结构活性相关(QSAR)研究中是一个很有用的参数。

值得指出的是,疏水效应还可以用于定量研究有机物的化学反应的活性。蒋锡夔^[31] 等通过研究一系列间位取代和对位取代的正辛酸和正十六酸苯酚酯(n -Y)(图 6-9)在不同比例的 DMSO-H₂O 体系中的水解反应速度,首次成功地在简单的反应体系中建立了取代基疏水常数和化学反应活性的相关关系,也即碎片疏水参数 f 值和长链羧酸酯水解反应常数的定量关系。

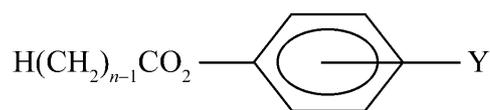


图 6-9 正辛酸和
正十六酸苯酚酯(n -Y)

n -Y 中 $n = 8, 16$; Y 是取代基, $Y = p\text{-NO}_2, p\text{-CHO}, m\text{-Cl}, p\text{-Cl}, p\text{-CO}_2, p\text{-CH}_3, m\text{-CH}_3, p\text{-OCH}_3, p\text{-Ph}, p\text{-t-Bu}$ 。

$$\lg k = \rho\sigma + hf + C \quad (6-36)$$

式中: h 是反应对疏水亲酯性的敏感程度; C 是常数。

研究结果发现了一个非常有趣而又少见的现象,即对于同一组取代基而言,取代基效应的本质竟会随着反应介质的变化而发生变化。研究表明,当 n -Y 处于单分子浓度时, n -Y 的水解速度常数主要受取代基电子效应 σ 影响;当 n -Y 处于簇集浓度时, n -Y 的水解速度常数主要受取代基疏水常数 f 影响;在 n -Y 处于过渡区域浓度时, n -Y 的水解速度常数同时受 σ 和 f 的影响。可见长链羧酸酯水解的速度常数受到电子效应和疏水效应两个因素的共同影响。

总之,定量结构活性相关(QSAR)研究是一个非常活跃的领域,有许多不同形式以及用不同的结构参数的相关方程被提出来。有兴趣深入了解定量结构活性相关(QSAR)研究的读者可以参阅这方面的综述^[27-30,32],由此可以获得更详细的进展情况。

* * * * *

疏水效应与其他取代基效应不同,它不是一个独立的取代基参数,而是分子体积、电子效应、立体效应等综合作用的结果。因而,原则上可以由分子体积、电子效应、立体效应等估算出化合物的疏水性。到目前为止,化合物疏水性以经验估算为主(取代基参数法、基团贡献法以及原子贡献法等),并且已有成熟的计算机软件可供使用。经验估算无法全面考虑分子中基团的相互作用(尤其是远距离的基团之间的相互作用),对新的化合物类型也存在困难。因而从分子的整体结构来估算化合物的疏水性可以克服经验估算方法的不足,但该方法现在还远远没有建立起来,很值得进一步深入研究。

参 考 文 献

- [1] Hermann R B. J. Phys. Chem. , 1972, 76: 2754
- [2] Hansch C, Quinlan J E, Lawrence G L. J. Org. Chem. , 1968, 33: 347
- [3] Danielsson L G, Zhang Y H. Trends in Analytical Chemistry, 1996, 15: 188
- [4] Comer J E A, Avdeef A, Box K J. Int. Lab. News, Dec., 1994, 22
- [5] Hansch C, Maloney P P, Fujita T, Muir R M. Nature, 1962, 194: 178; Fujita T, Iwasa J, Hansch C. J. Am. Chem. Soc. , 1964, 86: 5175
- [6] Leo A. Chem. Rev. , 1993, 93: 1281
- [7] Martin Y C 著 . 王尔华编译 . 定量药物设计 . 北京:人民卫生出版社,1983. 364
- [8] Fujita T. Prog. Phys. Org. Chem. , 1983, 14: 75
- [9] Rekker R. The Hydrophobic Fragmental Constant. Amsterdam: Elsevier Scientific publishing, 1977
- [10] Rekker R, Mannhold R. Calculation of Drug Lipophilicity. Weinheim: VCH, 1992
- [11] 日本结构-活性关系座谈会编 . 药物结构与活性的关系 . 北京:人民卫生出版社,1987.63
- [12] Klopman G, Li J-Y, Wang S. J. Chem. Inf. Comput. Sci. , 1994, 34: 752
- [13] Broto P, Moreau G, Vandeycke C. Eur. J. Med. Chem. , 1984, 19: 71
- [14] Ghose A, Crippen G. J. Comput. Chem. , 1986, 7: 565
- [15] Viswanadhan V, Ghose A, Revankar G, Robins R. J. Chem. Inf. Comput. Sci. , 1989, 29: 163
- [16] Renxiao Wang, Ying Fu, Luhua Lai. J. Chem. Inf. Comput. Sci. , 1997, 37: 615
- [17] Kamlet M, Abboud J-L, Abraham M, Taft R. J. Org. Chem. , 1983, 48: 2877
- [18] Kamlet M, Abboud J-L, Taft R. J. Am. Chem. Soc. , 1977, 99: 6027
- [19] Platts J A, Butina D, Abraham M H, Hersey A. J. Chem. Inf. Comput. Sci. , 1999, 39:

- [20] Tomasi J, Persico M. *Chem. Rev.*, 1994, 94: 2027
- [21] 许志平. *化学物理学报*, 1996, 9: 345
- [22] Hermann R B. *J. Phys. Chem.*, 1972, 76: 2754
- [23] 曹晨忠. *有机化学*, 1996, 16: 133
- [24] 曹晨忠,李志良. *中国环境科学*, 1997, 2: 138
- [25] Cao C, Li Z. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 1998, 38: 1
- [26] Andrew R Leach. *分子模拟的原理和应用*. 北京:世界图书出版公司, 1996. 569
- [27] Gupta S P. *Chem. Rev.*, 1994, 94: 1507
- [28] Dimitra H-L, Hansch C. *Chem. Rev.*, 1994, 94: 1483
- [29] Gao H, Katzenellenbogen J A, Garg R, Hansch C. *Chem. Rev.*, 1999, 99: 723
- [30] Hansch C, Hoekman D, Gao H. *Chem. Rev.*, 1996, 96: 1045
- [31] (a) 蒋锡夔, 张劲涛. *有机分子的簇集和自卷*. 上海:上海科学技术出版社, 1996. 78~ 82
(b) Fan W Q, Jiang X K. *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, 107: 7580
- [32] Hansch C, Gao H. *Chem. Rev.*, 1997, 97: 2995

7. 分子结构的拓扑指数方法简介

大多数现代化学思想都假定：分子的性质直接与其结构相关。如果没有这一概念，许多通常的现象就不能得到解释。实际上对于同分异构体性质差异的理解，也是在原子概念的提出和分子三维结构的建立之后才变得清晰。具有相同数目的原子，可以排列出实验式相同而原子排列方式(结构)不同的物质。但是，如果没有结构与性质之间的联系，就不可能有异构体的概念，也就无法系统地解释结构上非常相似的有关分子在性质上的变化。

理解有机化合物的结构与性质的关系可以从不同的角度进行：一种方法是将分子骨架固定，以不同的取代基 X 代替母体分子中的某一个原子(如氢原子)，观察一系列取代基对化合物性能的影响，找出其变化规律，然后对其他结构类似的化合物性能变化作出预测(或者观察一系列取代基对化合物某一性能的影响，由此预测这些化合物其他性能的变化)。这种方法实际上是一种局部处理问题的方法，前面几章讨论的取代基效应(电子效应、立体效应和疏水效应)就是该方法的具体应用。另一种方法就是从分子整体出发，考虑组成分子的全体原子的相互作用，采用现代计算手段来获取分子结构参数。这种方法中用得比较多的有量子化学指数方法和分子拓扑指数方法。量子化学指数和分子拓扑指数是由分子结构的不同表达层次提取的：量子化学指数是从分子的三维构象中提取的指数；分子拓扑指数是从分子结构式的二维分子平面拓扑图中提取出来的^[1]。两种指数各有优缺点，但两者之间有很强的互补性。分子拓扑指数客观、简便、指数丰富，但只能表达二维信息，无法处理立体和电子结构信息。量子化学指数原则上可以反映分子的全部信息，但其指数不易提取、讨论分子局部信息不方便、与分子活性关联性差，尤其无法处理分子大小、形状、分支等体积效应。已经有人将量子化学方法和分子拓扑方法结合起来，提出“量子拓扑理论”^[2]来处理化学问题。王化云^[3]等认为，有机分子的拓扑指数应用研究是现代计算化学、结构化学与量子化学相互交叉和结合的产物，已成为当前信息化学的重要分支。

分子拓扑指数在化合物的结构性能(活性)相关研究中有其独到的方便之处,越来越受到化学工作者的重视,因而我们用一章的篇幅对其进行简要介绍,以便了解这一重要的研究领域,更深入全面地理解有机化合物结构与性能(活性)的关系。

7.1 分子图的表示

图论是离散数学的一个分支,与拓扑学和组合学相联系,处理路径与连接的问题。因而,一个系统中连接是图论的基础和实质。数学上对图的研究已卓有成效,读者可以从有关图论的专著^[4]中得到比较全面的了解。本章仅对图论在化学上的应用进行讨论,读者如果参考化学图理论的有关专著^[5]对深入系统地理解本章内容肯定有帮助。

化学中,图可以用来表示各种化学物体,如分子、反应、晶体、聚合物和原子团。化学体系的通常特点就是“场所”的存在^[6],以及这些“场所”之间的连接。“场所”可以是原子、电子、分子、分子碎片、中间体等等。而这些“场所”之间的连接可以代表化学键、反应步骤、范德华力等。化学体系可以由化学图表示,只要使用一个简单的转换规则:“场所”由顶点置换,连接由边置换。

7.1.1 分子图

分子图是一类特殊的化学图,它表示分子的构成。分子是由 n 个原子 $A_1, A_2, A_3, \dots, A_n$ 所组成的,任何两个原子 A_i 和 A_j 之间可以形成化学键,也可以不成键,这是可以分辨的。如果进行数学上的抽象,用顶点来表示分子中的一个原子,以边代表分子中的化学键,这样就可以用一组点和一组连接点的边来表示分子的结构。例如乙烯、乙醇和苯的分子结构可以表示为图 7-1 的 A、B 和 C,图中把组成分子的所有原子都表示出来了,是分子的完全图。为讨论问题方便起见,通常省略氢原子,仅保留分子的骨架原子,得到分子的骨架图或隐氢图(如图 7-2 的 A、B 和 C)。因而除非特别说明,一般将分子的骨架图或隐氢图就叫做分子图。

由于分子图是经过数学抽象出来的,它忽略了分子的实际三维形状,以及连接原子的化学键的类别、长度、键角等分子和原子的具体特性,表达的是分子中原子间相互关联的性质,即分子中原子相互连通的全部信

7.1.2 分子图的基本要素

从分子图可以看出,顶点和边是构成分子图的两个最基本的要素。通过顶点和边的连接,我们就可以将任何化合物的分子用图表示出来。

(1) 顶点和顶点度

顶点与顶点之间是由边连接起来的,对于给定的顶点 V ,如果与其他 q_v 个顶点直接相连,那么 q_v 就叫作顶点 V 的顶点度。通常把顶点度为 0 的顶点称为孤立点,顶点度为 1 的顶点叫作端点。例如,2,3,3-三甲基戊烷的分子图(图 7-3)中编号 1 到 8 的顶点度。 q_1 到 q_8 分别为 1、3、4、2、1、1、1、1,其中顶点 1、5、6、7、8 为端点。在分子图中全部顶点的度数都相等的图叫作正规图,正规图的全部顶点度数之和等于边数的 2 倍,即

$$\sum q_v = 2m \quad (7-1)$$

式中, m 是分子图的边数。图 7-4 给出了几个简单的正规图,这些图中每条边和两个顶点相连。当对图中全部顶点的度数求和时,由于每条边都贡献了两次,因此可得方程(7-1)的结论。

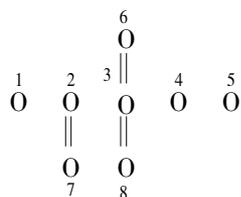


图 7-3 2,3,3-三甲基戊烷的分子图

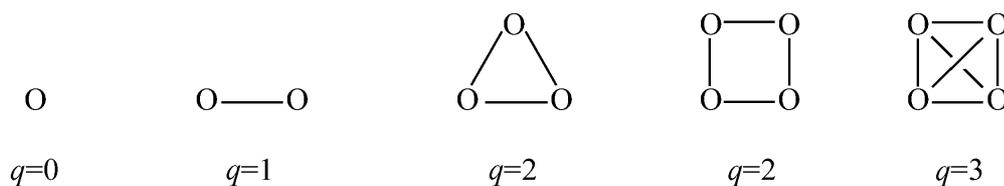


图 7-4 正规图例子

由于顶点的度数都是整数 0、1、2、3,则可以将它们分为两类:一类顶点的度数是偶数(用 V_e 表示);另一类顶点的度数是奇数(用 V_o 表示)。

在分子图上各顶点的度数是保持不变的,即点的度数是一种拓扑不变量。

(2) 连通性

分子图中从顶点 V_i 到 V_n 经过一系列的顶点,这些顶点之间两两按顺序地由边连接,我们就把这个序列叫做从顶点 V_i 到 V_n 的一条途径(也叫路径,两者常常不加区分),通常把 V_i 叫做起点, V_n 叫做终点。例如图 7-3,顶点 1 (V_1) 到 4 (V_4) 的途径,由顶点 V_1 、 V_2 、 V_3 、 V_4 依次构成,起点为 V_1 ,终点为 V_4 ;顶点 8 (V_8) 到 1 (V_1) 的途径,由顶点 V_8 、 V_3 、 V_2 、 V_1 依次构成,起点为 V_8 ,终点为 V_1 。

当起点和终点不是同一个顶点,并且每个顶点只经过一次的途径叫做通路。若在通路上的顶点数是 K 个,那么通路的长度是 $K - 1$ 。

起点和终点是同一个顶点,而且所经过的顶点是彼此不同的,这种途径叫做环。若在环上的顶点数是 K 个,则环的长度是 $K - 1$ 。

在图中,若任何两个顶点之间至少有 1 个通路时,称此图是连通的,否则是非连通的。由此知道化合物的分子图都是连通的,因为分子中的原子都是以化学键连接起来的。

从分子图的连通性,可以将分子图中的顶点分为“分点”和“非分点”两类。分点是指去掉该顶点后,分子图原来的连通性被破坏,导致连通区增加,例如图 7-3 的顶点 V_2 、 V_3 和 V_4 ,删除 3 个顶点的任何一个,余下的部分不再是一个连通区;非分点则表示去掉该顶点,余下的部分是由一个连通区的图形组成,如图 7-3 的顶点 V_1 、 V_5 、 V_6 、 V_7 和 V_8 ,删除这些顶点的任何一个,余下的部分依然是一个连通区。又如图 7-2 的苯环的分子图,它上面的顶点都是非分点。

分子图连通区的数目以及分点和非分点的数目都是拓扑不变量。

7.1.3 分子图的矩阵及其特征多项式

分子图可以转化为矩阵的形式来表达分子的拓扑结构。矩阵是以数字的形式提供分子拓扑性的科学表达,对于一个给定的分子图可以用

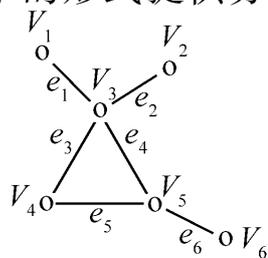


图 7-5 分子图的矩阵
(V 表示顶点, e 表示边)

几个矩阵联系起来。在表征化学结构时最常用的有三种矩阵:邻接矩阵、距离矩阵和关联矩阵。下面以图 7-5 为例进行说明。

(1) 邻接矩阵

对于由 n 个顶点构成的分子图 G ,其顶点邻接矩阵 $A = A(G)$ 是一个 $n \times n$ 阶对称矩阵。矩阵 A 的元素 A_{ij} 定义如下

$$A_{ij} = \begin{cases} 1 & \text{如果顶点 } i \text{ 与顶点 } j \text{ 相邻} \\ 0 & \text{其他情况} \end{cases} \quad (7-2)$$

(2) 距离矩阵

对于由 n 个顶点构成的分子图 G , 其距离矩阵 $D = D(G)$ 是一个 $n \times n$ 阶对称矩阵。矩阵 D 的元素 D_{ij} 定义如下

$$D_{ij} = \begin{cases} l_{ij} & \text{如果顶点 } i \neq j \\ 0 & \text{其他情况} \end{cases} \quad (7-3)$$

这里, l_{ij} 是分子图 G 中顶点 i 和 j 之间最短路径的长度(边的数目)。

(3) 关联矩阵

对于由 n 个顶点和 m 条边构成的分子图 G , 分子图的关联矩阵 $R = R(G)$, 它表达了顶点与边之间的关联关系。由于分子图中顶点和边不一定相等, 所以关联矩阵不是方阵, 而是一个 $n \times m$ 阶的矩阵。矩阵 R 的元素 R_{ij} 定义如下

$$R_{ij} = \begin{cases} 1 & \text{如果顶点 } V_i \text{ 和 } e_j \text{ 相关联} \\ 0 & \text{其他情况} \end{cases} \quad (7-4)$$

根据以上定义, 分子图 7-5 的邻接矩阵 A 、距离矩阵 D 和关联矩阵 R 分别表示如下:

邻接矩阵

$$A(G) = \begin{matrix} & V_i & 1 & 2 & 3 & 4 & 5 & 6 \\ \begin{matrix} 1 \\ 2 \\ 3 \\ 4 \\ 5 \\ 6 \end{matrix} & \left[\begin{array}{cccccc} 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 0 & 1 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \end{array} \right] \end{matrix}$$

距离矩阵

$$D(G) = \begin{matrix} & V_i & 1 & 2 & 3 & 4 & 5 & 6 \\ \begin{matrix} 1 \\ 2 \\ 3 \\ 4 \\ 5 \\ 6 \end{matrix} & \left[\begin{array}{cccccc} 0 & 2 & 1 & 2 & 2 & 3 \\ 2 & 0 & 1 & 2 & 2 & 3 \\ 1 & 1 & 0 & 1 & 1 & 2 \\ 2 & 2 & 1 & 0 & 1 & 2 \\ 2 & 2 & 1 & 1 & 0 & 1 \\ 3 & 3 & 2 & 2 & 1 & 0 \end{array} \right] \end{matrix}$$

关联矩阵

$$R(G) = \begin{matrix} & e_i & 1 & 2 & 3 & 4 & 5 & 6 \\ \begin{matrix} V_1 \\ V_2 \\ V_3 \\ V_4 \\ V_5 \\ V_6 \end{matrix} & \left[\begin{array}{cccccc} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 1 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{array} \right] \end{matrix}$$

(4) 特征多项式

从分子图的顶点编号可以看出,由 n 个顶点构成的分子图有 $n!$ 个不同编号,对于一个分子图只存在 $n!$ 个不同的邻接矩阵。用 X 代入其对角项作行列式展开时,每一分子图只能得到一种多项式即特征多项式 $P_G(X)$ ^[7]

$$P_G(X) = \det | XE - A | \quad (7-5a)$$

式中: E 为单位矩阵; A 为邻接矩阵。对于包含 n 个顶点的分子图,方程(7-5a)又可表示为以下形式

$$P_G(X) \sum_{i=0}^n a_i X^{n-i} = 0 \quad (7-5b)$$

特征多项式只与分子图的结构有关,与顶点的编号无关,所以我们说邻接矩阵是分子结构的拓扑不变量。对应于图 7-5 的邻接矩阵 $A(G)$ 可得其特征多项式

$$P_{\text{图7-5}}(X) = X^6 - 6X^4 - 2X^3 + 5X^2 \quad (7-6)$$

由特征多项式可以求解出分子图的 n 个本征值,这些本征值形成了分子图的图谱。

(5) 图论概念与化学名称

数学上的图论有些概念应用到化学上来名称有变化,表 7-1 是与数学名称相对应的化学名称。

表 7-1 用于描述图论概念的相当的数学名称与化学名称^[3]

数学名称	化学名称	数学名称	化学名称
顶点	原子	圈数	环数
边	化学键	本征多项式	特征多项式
化学图	结构式	邻接矩阵	拓扑矩阵
树图	无环分子	本征值	能级
二分图	交替分子	零本征值	非键能级
顶点度数	原子的化合价	正本征值	成键能级
n 顶点链	n -多烯	负本征值	反键能级
n 顶点回路	n -轮烯	谱理论	Hückel 理论

7.2 几种重要的拓扑指数

上节提到,分子结构可以用矩阵进行表示。但是要将分子结构与化合物的物理化学性质(甚至生物性质)相联系,还必须将矩阵转化为具体的数值,因为化合物的各种物理化学性质的测定结果都是用一定的数值来表达的,否则无法进行结构与性能之间的关联。分子结构的数值表达是通过分子图的矩阵实施某种数字运算而获得的拓扑指数,以此建立分子结构和一个无量纲数据之间的一一对应。应该指出,实际上要建立分子结构与拓扑指数完全一一对应的关系并不简单,尤其对碳原子数较多的烃分子的同分异构体难于区分,因而许多研究人员在提出一种新的拓扑指数时,常常会指出其指数的结构区分性是否好。一个分子图与另一分子图的拓扑指数相同,我们说其指数发生了简并,很明显,简并度高的拓扑指数结构区分性就差。

自从 Wiener^[7] 于 1947 年提出表征分子结构“支链性”的拓扑指数 Wiener 指数 W 以后,已经提出一百多个拓扑指数。但据认为只有很小一部分与分子的性质有较好的相关性能^[3,8]。因而这里不可能将所提出的拓扑指数作全面介绍,只是就较为常见的几种重要的拓扑指数的计算方法进行简要的说明,对其他的拓扑指数仅举几个例子。

(1) Wiener 指数 W

该指数是 Wiener^[7] 1947 年提出的,定义为距离矩阵中元素总和的一半

$$W = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N D_{ij} \quad (7-7)$$

以 2-甲基丁烷为例(分子图见图 7-6),其距离矩阵 $D(G)$ 如下

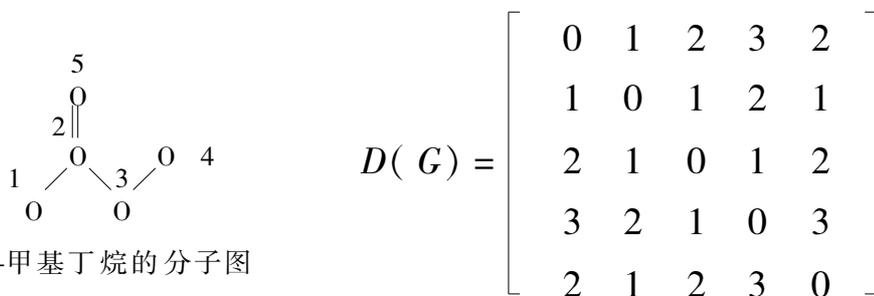


图 7-6 2-甲基丁烷的分子图

从以上距离矩阵可以看出, D_{ij} 为 1、2、3 的分别有 8、8、4 个,因而图 7-6 的 Wiener 指数 W

$$W = \frac{1}{2} (8 \times 1 + 8 \times 2 + 4 \times 3) = 1$$

Wiener 指数有较高的简并度。对于顶点较多的分子来说, W 通常较大。

(2) Hosoya 指数 Z

1971 年, Hosoya^[9] 在特征多项式的基础上提出 Z 指数。该指数定义如下

$$Z = \sum_{i=0}^{N/2} P(G; i) \quad (7-8)$$

方程(7-8)的 $P(G; i)$ 是分子图中 i 条彼此不相邻的选择组合数。规定

$$P(G; 0) = 1$$

根据定义可知

$$P(G; 1) = \text{键数}$$

以 2,3-二甲基戊烷的分子图(图 7-7)为例,说明非邻接数与 Z 指数的求法。为了清晰起见,其中非邻接的键数由“ ”标出。具体计算方法列于表 7-2。

表 7-2 非邻接数与 Z 指数的算法

		i	$P(G; i)$
		0	1
			$\begin{array}{cccc} & & 0 & 0 \\ & & & \\ & & 0 & 0 \\ & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{array}$
		1	6
			$\begin{array}{cccc} & & 0 & 0 & & & 0 & 0 \\ & & & & & & & \\ & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ & & 0 & 0 & & & 0 & 0 \\ & & & & & & & \\ & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{array}$
		2	8
			$\begin{array}{cccc} & & 0 & 0 & & & 0 & 0 \\ & & & & & & & \\ & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ & & 0 & 0 & & & 0 & 0 \\ & & & & & & & \\ & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{array}$
		3	2
			$\begin{array}{cccc} & & 0 & 0 & & & 0 & 0 \\ & & & & & & & \\ & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{array}$
		$Z = 17$	

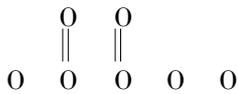


图 7-7
2,3-二甲基戊烷的分子图

Z 指数与分子图并不是一一对应关系,有时不同的分子图也会得到相同的 Z 值,其结构区分度不太好。不过该指数使分子图具有某种特殊的量——指数的值随取代基的位置呈明显的交替变化。因此,该指数的显著特点是能反映取代烷烃沸点随取代位置变化的规律。

(3) Randić指数 χ

Randić 于 1975 年提出连接性指数^[10],该指数在定量结构性能/活性(QSPR/QSAR)相关研究中应用非常广泛。其定义如下

$$\chi = \sum_{\text{所有边}} (\delta_i \delta_j)^{-0.5} \quad (7-9)$$

式中, δ_i 和 δ_j 是边 ij 上连接相邻两个顶点 i 和 j 的顶点度(也称点价, $\delta_i = \sigma_i - h_i$ 。这里 σ_i 分别为第 i 个顶点所成的 σ 键的数目, h_i 是与第 i 个顶点相关联的氢原子数目)。

对于饱和烷烃,分子图中的顶点只有 4 种类型出现,即具有 $\delta = 1, 2, 3, 4$ 。由此产生 10 种不同类型的边,这些边的权重列于表 7-3。

表 7-3 饱和烷烃分子图中 10 种类型的边的权重

边的类型 δ_i, δ_j	1,1	1,2	1,3	1,4	2,2	2,3	2,4	3,3	3,4	4,4
边的权重 $[\delta_i \delta_j]^{-0.5}$	1	0.707 1	0.577 4	0.5	0.5	0.408 2	0.353 6	0.333 3	0.288 7	0.25

如果每类边的数目用 b_{ij} 表示(其中 $i = 1, \dots, 4; j = i, \dots, 4$),利用表 7-3 中边的权重,方程(7-9)就变成

$$\chi = b_{11} + 0.707 1 b_{12} + 0.577 4 b_{13} + 0.5(b_{14} + b_{22}) + 0.408 2 b_{23} + 0.353 6 b_{24} + 0.333 3 b_{33} + 0.288 7 b_{34} + 0.25 b_{44}$$

下面以 4-乙基-2-甲基庚烷的分子图(图 7-8)为例,说明 χ 的计算:

① 分子图

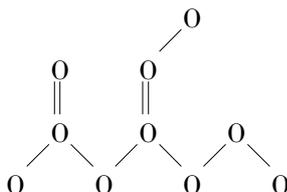


图 7-8 4-乙基-2-甲基庚烷的分子图

② 边的类型记数(顶点上的数字表示其顶点度,见图 7-9——点价)

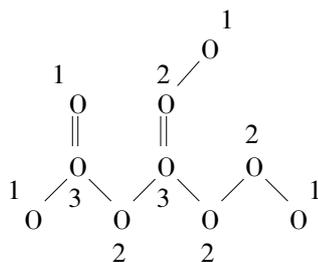


图 7-9 4-乙基-2-甲基庚烷的分子图顶点度

$$b_{12} = 2, b_{13} = 2, b_{22} = 1, b_{23} = 4$$

③ Randić指数 χ

$$\chi = 2 \times 0.7071 + 2 \times 0.5774 + 0.5 + 4 \times 0.4082 = 4.7018$$

实验表明,Randić指数能较好地反映取决于分子体积的性质,而与分子形状决定的性质相关较差。

Randić指数后来被进一步扩展成为多级连接性指数

$${}^m\chi = \sum [\delta_i \delta_j \cdots \delta_{m+1}]^{-0.5} \quad (7-10)$$

式中, m 表示可能片段的级数。当 $m = 1$ 时,所指的片段就是边,由此得到一级连接性指数 ${}^1\chi$ 。

零级连接性指数为

$${}^0\chi = \sum_{i=1}^N [\delta_i]^{-0.5} \quad (7-11)$$

或者
$${}^0\chi = n_1 + 0.7071 n_2 + 0.5774 n_3 + 0.5 n_4 \quad (7-12)$$

其中, n_1 、 n_2 、 n_3 和 n_4 分别为顶点度等于 1、2、3 和 4 的顶点的数目。

一级连接性指数 ${}^1\chi$ 实际上就是方程(7-9)的 χ , 即 ${}^1\chi = \chi$ 。在计算环烷烃的 Randić指数 χ 时,Kier 和 Hall 进行了修正,即在全部 ${}^1\chi$ 项中减去 0.5。

(4) Balaban 指数 J

这是 Balaban 于 1982 年提出的平均距离总和连通性指数^[11]。其定义为

$$J = \frac{M}{\mu + 1} \sum_{\text{所有边}} [(D)_i (D)_j]^{-0.5} \quad (7-13)$$

式中： M 是分子图的边数； μ 为环数； $(D)_i$ 是顶点 i 到所有顶点距离的和 ($i = 1, 2, 3, \dots, N$)。

环数 μ 的计算如下：多环分子图的 μ 等于使该图转化为相关的非环分子图必须移去的边的数目；单环分子图的 $\mu = 1$ ；非环分子图的 $\mu = 0$ 。

分子图中顶点 i 的距离总和 $(D)_i$ 表示距离矩阵中相应行的所有项目的总和

$$(D)_i = \sum_{j=1}^N (D)_{ij} \quad (i = 1, 2, \dots, N) \quad (7-14)$$

从方程(7-14)可以很明显看出，Wiener 指数 W 也可以用距离总和表示

$$W = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N (D)_i \quad (7-15)$$

下面以 2,3-二甲基己烷为例说明 Balaban 指数的计算：

① 分子图及顶点编号(图 7-10)

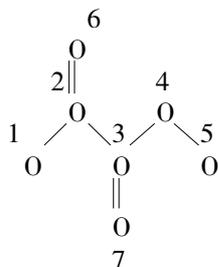


图 7-10 2,3-二甲基己烷

② 距离总和

$$D(G) = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 2 & 3 & 4 & 2 & 3 \\ 1 & 0 & 1 & 2 & 3 & 1 & 2 \\ 2 & 1 & 0 & 1 & 2 & 2 & 1 \\ 3 & 2 & 1 & 0 & 1 & 3 & 2 \\ 4 & 3 & 2 & 1 & 0 & 4 & 3 \\ 2 & 1 & 2 & 3 & 4 & 0 & 3 \\ 3 & 2 & 1 & 2 & 3 & 3 & 0 \end{bmatrix} \begin{array}{l} (D)_1 = 15 \\ (D)_2 = 10 \\ (D)_3 = 9 \\ (D)_4 = 12 \\ (D)_5 = 17 \\ (D)_6 = 15 \\ (D)_7 = 14 \end{array}$$

③ Balaban 指数 J

$$J = 6[2 \times (10 \times 15)^{-0.5} + (10 \times 9)^{-0.5} + (9 \times 12)^{-0.5} + (12 \times 17)^{-0.5} + (9 \times 14)^{-0.5}] = 3.1442$$

Balaban 指数是目前提出的拓扑指数中简并度较低的一个。

(5) Harary 指数 H

Harary 指数^[6]定义如下

$$H = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N (D_{ij})^{-2} \quad (7-16)$$

这里的 D_{ij} 与方程(7-7)的 D_{ij} 相同,只是规定当 $i = j$ 时, $(D_{ij})^{-2} = 0$ 。例如 2-甲基丁烷(图 7-11)的 H 值计算如下

$$D^{-2}(G) = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 1/2^2 & 1/3^2 & 1/2^2 \\ 1 & 0 & 1 & 1/2^2 & 1 \\ 1/2^2 & 1 & 0 & 1 & 1/2^2 \\ 1/3^2 & 1/2^2 & 1 & 0 & 1/3^2 \\ 1/2^2 & 1 & 1/2^2 & 1/3^2 & 0 \end{bmatrix}$$

$$H = \frac{1}{2} (8 \times 1 + 8 \times 1/2^2 + 4 \times 1/3^2) = 5.2222$$

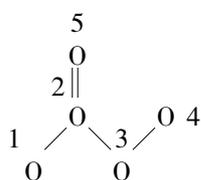


图 7-11 2-甲基丁烷分子图

除上述重要的拓扑指数以外,还有众多的拓扑指数,这里不一一列举。我国学者近些年也在这方面作了广泛的研究,提出了自己的拓扑指数,并应用于结构性能相关,如姚瑜元^[12]等的 Y_X 指数以及曹晨忠^[13]的距离-边数拓扑指数 S_q 等都可以较好地用于饱和链烷烃类的结构/性质相关。

单一的拓扑指数,难于比较完整地表达分子的结构信息,因为三维空间的化学分子用一维的拓扑指数(即一个数字)来描述其结构特征会有明显的信息丢失^[6]。因而,最近人们采用多维参数表示分子的结构信息,这是该领域的新趋向。例如 Liu S^[14]等提出用分子的距离-边(MDE)矢量 λ 来描述分子的结构信息,即 $\lambda = \{\lambda_{ij}\}$, 其中

$$\lambda_{ij} = \left[\frac{n_{ij}}{d_{ij}^2} \right] \quad (i = 1, 2, 3, 4; j \geq i) \quad (7-17)$$

$$d_{ij} = \prod_{i \leq j} (ik, jl)^{1/2 n_{ij}} \quad (1, 2, 3, 4; j \geq i) \quad (7-18)$$

式中: i, j 表示分子图中顶点的顶点度; d_{ij} 代表分子图中顶点度为 i 和 j 的所有顶点之间距离的几何平均值; n_{ij} 为 d_{ij} 出现的次数; (ik, jl) 表示顶

点 V_i^k 和 V_j^l 之间的距离(化学键的数目),这里 k, l 是顶点编号, i 和 j 分别表示第 k 号和第 l 号顶点的顶点度。

例如 2-甲基丁烷(图 7-12)的距离-边(MDE)矢量 λ 计算如下:

顶点编号(k 或 l)	1	2	3	4	5
顶点度(i 或 j)	1	3	2	1	1

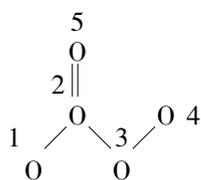


图 7-12 2-甲基丁烷分子图

分子图 7-12 的顶点类型只有顶点度等于 1、2 和 3 三种(对于烃类有机化合物顶点类型最多可达 4 种,即顶点度等于 1、2、3 和 4)。其中

d_{11}	d_{12}	d_{13}	d_{14}	d_{22}	d_{23}	d_{24}	d_{33}	d_{34}	d_{44}
(1,4) = 3	(1,3) = 2	(1,2) = 1	无	无	(2,3) = 1	无	无	无	无
(1,5) = 2	(4,3) = 1	(4,2) = 2							
(4,5) = 3	(5,3) = 2	(5,2) = 1							

$$d_{11} = (3 \times 2 \times 3)^{1/(2 \times 3)} = 1.6189, n_{11} = 3;$$

$$d_{12} = (2 \times 1 \times 2)^{1/(2 \times 3)} = 1.2599, n_{12} = 3;$$

$$d_{13} = (1 \times 2 \times 1)^{1/(2 \times 3)} = 1.1225, n_{13} = 3;$$

$$d_{14} = 0, n_{14} = 0;$$

$$d_{22} = 0, n_{22} = 0; d_{23} = (1)^{1/(2 \times 1)} = 1, n_{23} = 1;$$

$$d_{24} = 0, n_{24} = 0; d_{33} = 0, n_{33} = 0;$$

$$d_{34} = 0, n_{34} = 0;$$

$$d_{44} = 0, n_{44} = 0$$

将以上 d_{ij} 和 n_{ij} 代入方程(7-8),得到 2-甲基丁烷(图 7-12)分子图的距离-边(MDE)矢量 λ :

λ_{11}	λ_{12}	λ_{13}	λ_{14}	λ_{22}	λ_{23}	λ_{24}	λ_{33}	λ_{34}	λ_{44}
1.1447	1.8899	2.3811	0	0	1.0000	0	0	0	0

对于烷烃,距离 λ 仅由 10 个元素组成。用多个元素组成的矢量来描述分子结构,有很好的区分性,同时反映的分子结构信息也更完整。

7.3 分子图的着色

前面提到的分子图,在进行各种拓扑指数的计算时都不考虑分子中原子和化学键的本质。也就是说,不管构成分子骨架的原子(不含氢原子)具有什么样性质,都将它抽象成一个拓扑学上的顶点;不管连接原子之间的化学键是单键还是重键、是极性键还是非极性键,都把它们抽象成拓扑学上的边。例如:乙烷 CH_3-CH_3 、乙烯 $\text{CH}_2=\text{CH}_2$ 、乙炔 $\text{HC}\equiv\text{CH}$ 、甲醇 CH_3OH 、甲醛 $\text{H}_2\text{C}=\text{O}$ 、卤代烷 CH_3X 等一系列不同类型的分子,尽管分子中包含不同性质的原子和化学键,都具有相同的分子图(图 7-13)。



图 7-13 含两个非氢原子成键的分子图

如果采用 7.2 节介绍的方法来计算上述各种分子的拓扑指数,会得到同一个数值。实际上,这些分子的性能差别明显,因而用 7.2 节方法得到的拓扑指数无法与其性质定量关联起来。对于这些分子图相同而组成分子骨架的原子不同和(或)化学键不同的化合物,为了将它们的性质与其表达分子结构信息的拓扑指数关联起来,在计算拓扑指数时必须考虑组成分子的原子及化学键的性质,也就是对分子图进行着色。所谓对分子图着色就是在分子图中的顶点和边上附加若干信息,以反映出分子中杂原子和化学键的性质,从而将数学意义上的分子图所给出的拓扑性质加以物质化。

原则上,对于顶点的着色可以用原子的电负性、原子电荷、元素价态、原子半径等性质;边的着色可以用化学键的键长、键级、键矩等性质。但实际上要对分子图进行有效的着色(即从着色后的分子图得到与化合物性能很好相关的拓扑指数)并不是一件容易的事。迄今,已有不少分子图着色的研究工作被报道出来,而得到广泛应用的成果并不太多。作为例子,下面介绍几种分子图着色及其拓扑指数的计算方法。

(1) 价连接性指数 χ^v

价连接性指数是对分子图的顶点着色后计算出来的。前面方程(7-9)、(7-10)定义的连接性指数由顶点的顶点度直接计算出来,不考虑顶点的价态和性质。例如 CH_3 、 CH_2 、 CH 、 NH_2 、 OH 及 F 等在分子图中的顶点度(点价) δ 都等于 1,无法区分。为了考虑含有杂原子的有机化合物和含有多重键的情况, Kier^[15] 等对连接性指数 ${}^m\chi$ 进行了改进,提出了一种价连接性指数 ${}^m\chi^v$ 。

定义原子(顶点)的价点价: δ^v

$$\delta^v = Z^v - h \quad (7-19)$$

其中: Z^v 为原子的价电子数目; h 为所连接的氢原子数目。

价点价 δ^v 比点价 δ 对顶点的价态区分性要好,表 7-4 列出一些顶点(原子)的点价和价点价^[15]。

表 7-4 一些顶点(原子)的点价 δ 和价点价 δ^v

顶点(原子)	δ	δ^v	顶点(原子)	δ	δ^v
	4	4	$-\text{NH}_2$	1	3
	3	3		2	4
	2	2		3	5
$-\text{CH}_3$	1	1	N	1	5
CH_2	1	2		3	4
$\text{C} \quad , \quad \text{C}$	2	4	O	1	6
CH	1	3	NH	1	4
CH	2	3	NH	2	5
$-\text{O}-$	2	6	CH_4	0	0
$-\text{OH}$	1	5	NH_3	0	2

由顶点(原子)的价点价可以计算出分子的价连接性指数 ${}^m\chi^v$

$${}^m\chi^v = \sum [\delta_i^v \delta_j^v \cdots \delta_{m+1}^v]^{-0.5} \quad (7-20)$$

从方程(7-20)知,对于分子的一级价连接性指数 ${}^1\chi^v$

$${}^1\chi^v = \sum [\delta_i^v \delta_j^v]^{-0.5} \quad (7-21)$$

价连接性指数比连接性指数有更好的区分性。例如,对于由4个原子构成的分子链 $A^1-B^2-C^2-D^1$ (上标为原子的点价 δ),它们的一级连接性指数 ${}^1\chi$ 都相等,但是它们的一级价连接性指数 ${}^1\chi^v$ 并不相等。表7-5是部分实例^[15]。

表 7-5 由 4 原子构成分子链 $A^1-B^2-C^2-D^1$ 的
原子价点价 δ^v 和分子的一级价连接性指数 ${}^1\chi^v$

序号	分 子	A	B	C	D	${}^1\chi^v$	${}^1\chi$
1	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₃	1	2	2	1	1.914	1.914
2	CH ₃ CH ₂ CH ₂ NH ₂	1	2	2	3	1.615	1.914
3	CH ₃ CH ₂ NHCH ₃	1	2	4	1	1.561	1.914
4	CH ₃ CH ₂ CH ₂ OH	1	2	2	5	1.523	1.914
5	CH ₃ CH ₂ -O-CH ₃	1	2	6	1	1.404	1.914
6	CH ₃ CH ₂ CH-CH ₂	1	2	3	2	1.524	1.914
7	CH ₃ CH-CHCH ₃	1	3	3	1	1.488	1.914
8	CH ₃ CH ₂ CH-O	1	2	3	6	1.351	1.914
9	CH ₃ CH ₂ C-CH	1	2	4	3	1.349	1.914
10	CH ₃ C-CCH ₃	1	4	4	1	1.250	1.914
11	HO-CH ₂ CH ₂ -OH	5	2	2	5	1.132	1.914
12	CH ₃ CH-N-OH	1	3	5	5	1.036	1.914
13	O-CH-CH-O	6	3	3	6	0.805	1.914

仔细思考就会发现,原子价点价 δ^v 也存在明显的局限性,对于周期表中同一族元素处于相同价态时(如卤素原子,—SH和—OH等)就不能区分,因而必须进行修正。实际应用中已经这样做,在计算卤素原子的价点价时由修正方程(7-22)进行

$$\delta_i^v = \frac{(Z_i^v - h_i)}{(Z_i - Z_i^v - 1)} \quad (7-22)$$

式中, Z_i 为原子核电荷。

修正方程的提出使原子价点价的公式不统一,而且这种表示方法区分不开处于不同杂化态的同一杂原子,如对于 $-\text{C}-\text{N}$ 基和叔胺基中的 N 原子,两者的电子结构并不相同,而它们的 δ^v 值都为 5。

为了解决这种区分性差的问题,最近李新华^[16,17]等对原子点价的计算作了进一步的修正,分别将方程(7-23)和(7-24)作为原子点价和价点价的定义:

$$\text{原子点价} \quad \delta_i = \frac{Z_i^v(\sigma_i - h_i)}{N^2} \quad (7-23)$$

$$\text{原子价点价} \quad \delta_i^v = \frac{Z_i^v(Z_i^v - h_i)}{N^2} \quad (7-24)$$

其中: N 为 i 原子的最高主量子数; σ_i 是该原子所形成的 σ 键个数,其他符号的意义同前面各式。

(2) 分子内极化指数 $IMPI$

分子内极化指数 $IMPI$ 是根据烷烃中不同碳原子所处的化学环境不同,对顶点(碳原子)着色后计算得到^[18]。设烷烃分子中第 i 个碳原子所连接的烷基的极化效应指数 PEI 之和为 $PEI(i)$,将烷烃分子中全部碳原子的 $PEI(i)$ 求和就得到分子内极化指数 $IMPI$ 。即

$$IMPI = \sum_{i=1}^N PEI(i) \quad (7-25)$$

方程(7-25)的 PEI 计算见第 3 章的极化效应。以 2-甲基丁烷(图 7-14)为例

$$C_1: PEI(1) = 1.000\ 000 + 2 \times 0.140\ 526 + 0.048\ 132 = 1.329\ 184$$

$$C_2: PEI(2) = 3 \times 1.000\ 000 + 0.140\ 526 = 3.140\ 526$$

$$C_3: PEI(3) = 2 \times 1.000\ 000 + 2 \times 0.140\ 526 = 2.281\ 052$$

$$C_4: PEI(4) = 1.000\ 000 + 0.140\ 526 + 2 \times 0.048\ 132 = 1.236\ 790$$

$$C_5: PEI(5) = 1.000\ 000 + 2 \times 0.140\ 526 + 0.048\ 132 = 1.329\ 184$$

$$IMPI = \sum PEI(i) = 1.329\ 184 + 3.140\ 526 + 2.281\ 052 \\ + 1.236\ 790 + 1.329\ 184 = 9.316\ 7$$

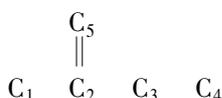


图 7-14 2-甲基丁烷分子骨架

表 7-6 列出了含 1~ 10 碳原子的 150 个烷烃分子的 $IMPI$ 值。其中, $N_{C(eff)}$ 称为准碳链长度, 由下式计算

$$N_{C(eff)} = \left[\frac{IMPI_{直}}{IMPI_{支}} \times N_C \right] \quad (7-26)$$

式中: N_C 为烷烃分子的碳原子数目; $IMPI_{直}$ 和 $IPMI_{支}$ 分别为碳原子数为 N_C 的直链烷烃和支链烷烃的分子内极化指数, 由准碳链长度可以直接与烷烃的沸点相关联。

表 7-6 含碳原子 $C_1 \sim C_{10}$ 的烷烃分子的 $IMPI$ and $N_{C(eff)}$ 值

序号	烷 烃	$IMPI$	$N_{C(eff)}$	序号	烷 烃	$IMPI$	$N_{C(eff)}$
1	methane	0	1.000 0	20	3-methylhexane	14.336 0	6.838 2
2	ethane	2	2.000 0	21	3-ethylpentane	14.404 9	6.805 5
3	propane	4.2811	3.000 0	22	heptane	14.004 6	7.000 0
4	2-methylpropane	6.8432	3.892 0	23	2,2,3,3-tetramethylbutane	18.239 0	7.231 7
5	butane	6.6584	4.000 0	24	2,2,3-trimethylpentane	17.721 7	7.442 8
6	2,2-dimethylpropane	9.6863	4.688 4	25	2,3,3-trimethylpentane	17.819 0	7.402 2
7	2-methylbutane	9.3167	4.874 4	26	2,2,4-trimethylpentane	17.573 9	7.505 4
8	pentane	9.0827	5.000 0	27	2,2-dimethylhexane	17.281 6	7.632 4
9	2,2-dimethylbutane	12.256 2	5.646 7	28	3,3-dimethylhexane	17.418 9	7.572 2
10	2,3-dimethylbutane	12.070 8	5.733 4	29	3-ethyl-3-methylpentane	17.436 9	7.564 4
11	2-methylpentane	11.788 1	5.871 0	30	2,3,4-trimethylpentane	17.486 5	7.542 9
12	3-methylpentane	11.837 3	5.846 5	31	2,3-dimethylhexane	17.165 5	7.684 0
13	hexane	14.004 6	6.000 0	32	3-ethyl-2-methylpentane	17.253 6	7.644 8
14	2,2,3-trimethylbutane	15.107 1	6.489 2	33	3,4-dimethylhexane	17.234 2	7.653 4
15	2,2-dimethylpentane	14.774 5	6.635 2	34	2,4-dimethylhexane	17.116 2	7.706 1
16	3,3-dimethylpentane	14.873 0	6.591 3	35	2,5-dimethylhexane	17.028 2	7.746 0
17	2,3-dimethylpentane	14.639 0	6.696 7	36	2-methylheptane	16.755 7	7.871 9
18	2,4-dimethylpentane	14.540 4	6.742 0	37	3-methylheptane	16.833 9	7.835 3
19	2-methylhexane	14.267 6	6.871 0	38	4-methylheptane	16.853 3	7.826 3

序号	烷 烃	<i>IMPI</i>	$N_{C(eff)}$	序号	烷 烃	<i>IMPI</i>	$N_{C(eff)}$
39	3-ethylhexane	16.931 4	7.790 2	67	3,5-dimethylheptane	19.710 1	8.666 5
40	octane	16.487 4	8.000 0	68	2,5-dimethylheptane	19.612 6	8.709 6
41	2,2,3,3-tetramethylpentane	20.949 9	8.153 6	69	2,6-dimethylheptane	19.525 0	8.748 7
42	2,2,3,4-tetramethylpentane	20.617 3	8.285 2	70	2-methyloctane	19.251 3	8.873 0
43	2,2,3-trimethylhexane	20.275 8	8.424 7	71	3-methyloctane	19.334 8	8.834 7
44	2,2-dimethyl-3-ethylpentane	20.527 7	8.321 3	72	4-methyloctane	19.363 7	8.821 5
45	3,3,4-trimethylhexane	20.413 1	8.367 6	73	3-ethylheptane	19.447 2	8.783 7
46	2,3,3,4-tetramethylpentane	20.717 2	8.245 2	74	4-ethylheptane	19.476 0	8.770 6
47	2,3,3-trimethylhexane	20.344 4	8.396 3	75	nonane	18.979 7	9.000 0
48	2,3-dimethyl-3-ethylpentane	20.483 7	8.339 2	76	2,2,3,3,4-pentamethylpentane	23.941 8	8.971 5
49	2,2,4,4-tetramethylpentane	20.513 3	8.327 2	77	2,2,3,3-tetramethylhexane	23.551 0	9.120 4
50	2,2,4-trimethylhexane	20.177 3	8.465 8	78	3-ethyl-2,2,3-trimethylpentane	23.707 7	9.060 1
51	2,4,4-trimethylhexane	20.245 9	8.437 1	79	3,3,4,4-tetramethylhexane	23.688 3	9.067 5
52	2,2,5-trimethylhexane	20.069 8	8.511 2	80	2,2,3,4,4-pentamethylpentane	23.653 0	9.081 0
53	2,2-dimethylheptane	19.784 8	8.632 5	81	2,2,3,4-tetramethylhexane	23.267 7	9.231 4
54	3,3-dimethylheptane	19.944 2	8.568 4	82	3-ethyl-2,2,4-trimethylpentane	23.325 9	9.208 4
55	4,4-dimethylheptane	19.983 0	8.548 2	83	2,3,4,4-tetramethylhexane	23.336 4	9.204 3
56	3-ethyl-3-methylhexane	20.110 4	8.494 0	84	2,2,3,5-tetramethylhexane	22.858 0	9.396 9
57	3,3-diethylpentane	20.247 7	8.436 4	85	2,2,3-trimethylheptane	22.809 6	9.416 8
58	2,3,4-trimethylhexane	19.997 7	8.541 9	86	2,2-dimethyl-3-ethylhexane	23.109 4	9.294 6
59	2,4-dimethyl-3-ethylpentane	20.149 3	8.477 6	87	3,3,4-trimethylheptane	22.985 3	9.344 8
60	2,3,5-trimethylhexane	19.932 8	8.569 7	88	3,3-dimethyl-4-ethylhexane	23.102 3	9.297 5
61	2,3-dimethylheptane	19.681 2	8.679 2	89	2,3,3,4-tetramethylhexane	23.387 0	9.184 3
62	3-ethyl-2-methylhexane	19.807 6	8.623 8	90	3,4,4-trimethylheptane	23.004 7	9.336 9
63	3,4-dimethylheptane	19.730 7	8.657 5	91	3,4-dimethyl-3-ethylhexane	23.151 6	9.277 7
64	3-ethyl-4-methylhexane	19.784 2	8.634 1	92	3-ethyl-2,3,4-trimethylpentane	23.475 7	9.149 6
65	2,4-dimethylheptane	19.651 4	8.692 4	93	2,3,3,5-tetramethylhexane	23.199 0	9.258 7
66	4-ethyl-2-methylhexane	19.739 0	8.653 8	94	2,3,3-trimethylheptane	22.887 8	9.384 6

续表

序号	烷 烃	<i>IMPI</i>	$N_{C(\text{eff})}$	序号	烷 烃	<i>IMPI</i>	$N_{C(\text{eff})}$
95	2,3-dimethyl-3-ethylhexane	23.082 9	9.305 3	123	2,4,5-trimethylheptane	22.604 5	9.502 3
96	3,3-diethyl-2-methylpentane	23.239 6	9.242 6	124	2,3,6-trimethylheptane	22.478 0	9.555 7
97	2,2,4,4-tetramethylhexane	23.212 9	9.253 2	125	2,3-dimethyloctane	22.194 9	9.677 6
98	2,2,4,5-tetramethylhexane	23.061 7	9.313 9	126	3-ethyl-2-methylheptane	22.341 5	9.614 1
99	2,2,4-trimethylheptane	22.730 5	9.449 6	127	3,4-dimethyloctane	22.307 3	9.628 9
100	2,2-dimethyl-4-ethylhexane	22.827 7	9.409 4	128	4-isopropylheptane	22.379 9	9.597 6
101	3,3,5-trimethylheptane	22.886 8	9.385 0	129	4-ethyl-3-methylheptane	22.400 5	9.588 8
102	2,4,4-trimethylheptane	22.828 1	9.409 2	130	4,5-dimethyloctane	22.336 2	9.616 4
103	2,4-dimethyl-4-ethylhexane	22.965 0	9.353 1	131	3-ethyl-4-methylheptane	22.439 1	9.572 3
104	2,2,5,5-tetramethylhexane	23.139 1	9.282 7	132	3,4-diethylhexane	22.454 0	9.565 9
105	2,2,5-trimethylheptane	22.672 4	9.473 8	133	2,4,6-trimethylheptane	22.467 6	9.560 1
106	2,5,5-trimethylheptane	22.750 4	9.441 3	134	2,4-dimethyloctane	22.174 5	9.686 5
107	2,2,6-trimethylheptane	22.575 2	9.514 6	135	4-ethyl-2-methylheptane	22.301 8	9.631 2
108	2,2-dimethyloctane	22.296 2	9.633 6	136	3,5-dimethyloctane	22.258 0	9.650 2
109	3,3-dimethyloctane	22.463 2	9.562 0	137	3-ethyl-5-methylheptane	22.351 0	9.610 0
110	4,4-dimethyloctane	22.521 0	9.537 5	138	2,5-dimethyloctane	22.155 1	9.695 0
111	3-ethyl-3-methylheptane	22.653 7	9.481 6	139	5-ethyl-2-methylheptane	22.244 0	9.656 3
112	4-ethyl-4-methylheptane	22.702 0	9.461 4	140	3,6-dimethyloctane	22.209 7	9.671 2
113	3,3-diethylhexane	22.848 9	9.400 6	141	2,6-dimethyloctane	22.116 8	9.711 8
114	2,3,4,5-tetramethylhexane	22.901 6	9.379 0	142	2,7-dimethyloctane	22.027 9	9.751 0
115	2,3,4-trimethylheptane	22.560 5	9.520 8	143	2-methylnonane	21.753 1	9.874 2
116	2,3-dimethyl-4-ethylhexane	22.667 5	9.475 8	144	3-methylnonane	21.839 9	9.834 9
117	2,4-dimethyl-3-ethylhexane	22.686 9	9.467 7	145	4-methylnonane	21.874 1	9.819 5
118	3,4,5-trimethylheptane	22.638 6	9.487 9	146	3-ethyloctane	21.960 9	9.780 7
119	2,4-dimethyl-3-isopropylpentane	23.092 0	9.301 7	147	5-methylnonane	21.883 6	9.815 3
120	3-isopropyl-2-methylhexane	22.730 9	9.449 4	148	4-ethyloctane	22.004 6	9.761 3
121	2,3,5-trimethylheptane	22.585 1	9.510 4	149	4-propylheptane	22.038 8	9.746 2
122	2,5-dimethyl-3-ethylhexane	22.642 9	9.486 2	150	decane	21.479 4	10.000 0

(3) 多参数拓扑指数的着色

① 对边的长度着色 当连接两原子的化学键是拓扑学意义上的边时,我们定义相邻两个顶点间的距离为 1。实际的有机分子,其组成原子的电负性可能有差异,分子骨架上每个化学键的长度也不相等。为了体现这些差异,可以对分子图的边进行着色。刘树生^[19]等采用相对电负性 (REN)和相对键长度 (RBL)对边进行着色,来区别含杂原子(或重键)的分子。其具体方法是将杂原子看成准碳原子,然后计算杂原子与碳原子的相对电负性和碳杂键的相对长度。

例如 C—O 键,氧的电负性(Pauling 值) $EN_o = 3.44$,碳的电负性(Pauling 值) $EN_c = 2.55$;C—O 键长 $BL_o = 0.143$ nm, C—C 键长 $BL_c = 0.154$ nm。则

$$REN_o = \frac{EN_o}{EN_c} = \frac{3.44}{2.55} = 1.349 0 \quad REN_c = \frac{EN_c}{EN_c} = 1$$

$$RBL_o = \frac{BL_o}{BL_c} = \frac{0.143 \text{ nm}}{0.154 \text{ nm}} = 0.928 6 \quad RBL_c = \frac{BL_c}{BL_c} = 1$$

将 REN 和 RBL 分别代入方程(7-17)中的 n_{ij} 和 d_{ij} ,以此来计算含杂原子的距离-边(MDE)矢量。

② 对顶点的着色 姚瑜元^[20]等用三个拓扑指数 (A_{m1} 、 A_{m2} 、 A_{m3})一起来表达分子结构信息,这三个拓扑指数来源于路径 1、路径 2 和路径 3 三个矩阵 A 、 B 、 C 。然后在这些矩阵中加入两列形成增广矩阵 G_1 、 G_2 、 G_3 ,增加的第一列为各原子支化度(即原子所连边的数目)的开方,增加的第二列是各原子的 Van der Waals 半径的开平方,实际上是对分子图的顶点进行着色。将增广矩阵 G_1 、 G_2 、 G_3 转置得转置矩阵 G'_1 、 G'_2 、 G'_3 。令 $Z_1 = G_1 \times G'_1$; $Z_2 = G_2 \times G'_2$; $Z_3 = G_3 \times G'_3$ 。则 A_{m1} 、 A_{m2} 、 A_{m3} 定义为

$$A_{m1} = \lambda_{\max 1}/2; \quad A_{m2} = \lambda_{\max 2}/2; \quad A_{m3} = \lambda_{\max 3}/2$$

其中, $\lambda_{\max 1}$ 、 $\lambda_{\max 2}$ 、 $\lambda_{\max 3}$ 分别为矩阵 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 的最大特征值。

7.4 拓扑指数与有机物性能相关

拓扑指数是分子结构的不变量,表达了分子结构的有关信息,因而应用拓扑指数可以与化合物的物理化学性能相关联。

研究拓扑指数与有机化合物性能的关系,一般采用回归分析的方法。

即将分子的拓扑指数作为自变量,将分子的各种可测定性质的量作为因变量,使用回归分析的方法来建立它们之间的相关关系。从自变量的数目看,单个自变量可以采用一元回归分析;两个或者两个以上自变量则采用多元回归分析。通常,线性回归分析方便一些,非线性回归分析不大方便,所以在进行相关分析时尽量把非线性回归分析转化为线性回归分析。然而,自变量与因变量的关系并不都是线性关系,有时是非线性关系。当两者之间存在线性关系的可以直接进行线性回归分析,而当它们之间是非线性关系时,则需要使非线性回归变为线性回归。

前面已经指出,目前提出的拓扑指数已达 100 多种,加上有机化合物的物理化学性质也多种多样,因而拓扑指数与有机化合物性能相关分析的例子多不胜数。关于拓扑指数的应用,辛厚文^[2]在《分子拓扑学》的专著里作了大量的介绍。这里我们仅举一些应用例子。

(1) 有机物沸点与拓扑指数相关

用饱和烷烃的沸点 B_p 与拓扑指数相关研究得最多,因为 1~ 10 个碳原子的同分异构体的沸点都已经测定出来,由此可以检验所提出的拓扑指数的合理性。下面是一些关联结果

$$B_p = 77.93 W^{0.3089} - 3.35 \times 10^{-5} W^3 - 164.24 \quad (7-27)$$

$$n = 40, \quad r = 0.9969, \quad s = 5.09, \quad F = 1906$$

$$B_p = -164.48 + 122.66 \ln Z - 11.534 (\ln Z)^2 \quad (7-28)$$

$$n = 40, \quad r = 0.9975, \quad s = 4.52, \quad F = 3638$$

$$B_p = -165.71 + 81.14\chi + 6.60\chi^2 - 2.168\chi^3 \quad (7-29)$$

$$n = 40, \quad r = 0.9977, \quad s = 4.37, \quad F = 2593$$

$$B_p = -186.68 + 139.4J - 14.61J^2 \quad (7-30)$$

$$n = 40, \quad r = 0.8824, \quad s = 29.89, \quad F = 65$$

$$B_p = 80.54 H^{0.5356} - 165.8 \quad (7-31)$$

$$n = 40, \quad r = 0.9864, \quad s = 10.46, \quad F = 664$$

以上方程中沸点 B_p 以 $^{\circ}\text{C}$ 计,数据点 $n = 40$ 是指含 1~ 8 个碳原子的饱和烷烃的所有异构体^[6]。最精确的模型方程是基于 $\ln Z$ (方程 7-28) 和 χ (方程 7-29) 的。当将 χ 和碳原子数 N 结合进行回归时可以得到更好的结果^[6]

$$Bp = 465.9 \times (N \times \chi + 0.986)^{0.1368} - 629.0 \quad (7-32)$$

$$n = 75, \quad r = 0.9976, \quad s = 3.95, \quad F = 4854$$

方程(7-32)的数据点扩展到 1~ 9 个碳原子的 75 个饱和烷烃,标准偏差 s 仅为 3.95。

用分子距离-边(MDE)矢量 λ 来关联饱和烷烃的沸点可以在更大的碳原子范围内获得较好的结果^[14],这说明用一组参数构成的拓扑指数表达分子结构信息更全面些。例如分子距离-边(MDE)矢量 λ 与 1~ 10 个碳原子的 150 个饱和烷烃沸点(°C)的关联方程^[14]

$$\begin{aligned} \ln(266.7 - Bp) = & 5.9830 - 0.1039\lambda_{11} - 0.1034\lambda_{12} \\ & - 0.06133\lambda_{13} - 0.007161\lambda_{14} \\ & - 0.08385\lambda_{22} - 0.02965\lambda_{23} \\ & - 0.01056\lambda_{24} - 0.04224\lambda_{33} \\ & - 0.08573\lambda_{34} - 0.2304\lambda_{44} \end{aligned} \quad (7-33)$$

$$n = 150, \quad r = 0.9948, \quad s = 4.985, \quad F = 1321.24$$

用着色后的分子内极化指数(IMPI)计算出准碳链长度 $N_{C(\text{eff})}$ (见方程 7-26),由 $N_{C(\text{eff})}$ 对饱和烷烃的沸点(°C)进行关联其精度可以大大提高^[18]

$$\ln(810.00 - Bp) = 6.98512 - 0.113318(N_{C(\text{eff})})^{2/3} \quad (7-34)$$

$$n = 211, \quad r = 0.9991, \quad s = 6.0456, \quad F = 120514.19$$

方程(7-34)包含的烷烃范围有 1~ 10 个碳原子的 150 个饱和烷烃,以及 10 个碳原子以上的其他直链和支链饱和烷烃。

对于含杂原子的有机化合物(如醇)的沸点,可以用着色的拓扑指数进行关联^[18,19]。

(2) 有机物水溶解性与拓扑指数相关

Hall^[21,22]等曾经以分子连接性指数 χ 对有机化合物的水溶解性进行关联,发现对相同类别的有机化合物具有良好的相关性。

例如对于醇:

$$\begin{aligned} \ln S = & 6.702 - 2.666\chi \quad (7-35) \\ r = & 0.978, \quad s = 0.455, \quad n = 51 \end{aligned}$$

对于烷烃:

$$\ln S = -1.505 - 2.533\chi \quad (7-36)$$

$$r = 0.958, \quad s = 0.511, \quad n = 18$$

对于各类有机物的 $\lg P$ 的关联结果见表 7-7。但不同类别的有机物放在一起则需要加入其他参数才有良好的相关性。

表 7-7 各类有机物的 $\lg P$ 对 χ 回归方程、相关系数 r 及标准偏差 s ^[22]

化合物类别	n	斜率	截距	r	s
羧酸	9	0.927	-1.41	0.996	0.122
酯	24	0.996	-1.71	0.999	0.060
醚	12	0.964	-1.30	0.976	0.080
醇	49	0.966	-1.53	0.997	0.151
胺	28	0.977	-1.51	0.979	0.179
酮	16	0.982	-1.16	0.993	0.094
烃	45	0.884	0.406	0.975	0.160

最近李新华^[16,17,23]用改进的分子价连接性指数 ^{m} χ^v 代替分子连接性指数 χ ,对不同类别的有机化合物的水溶解性进行关联,所得结果有很大的改善。例如,对含有多种极性基团的 21 个分子的疏水参数相关结果为^[17]

$$\lg P = 0.505 - 1.2010\chi + 2.0121\chi + 0.9582\chi \quad (7-37a)$$

$$n = 21, \quad r = 0.880, \quad s = 0.471, \quad F = 19.405$$

$$\lg P = -1.473 + 0.348^1\chi^v \quad (7-37b)$$

$$n = 21, \quad r = 0.918, \quad s = 0.371, \quad F = 102.492$$

方程(7-37a)为原来的分子连接性指数关联结果,方程(7-37b)为改进的分子价连接性指数关联结果,后者的相关性明显提高。对 36 个卤代苯的 $\lg S$ 及 $\lg P$ 相关,用改进的分子价连接性指数关联,相关性也有明显提高^[19]。

从分子极化效应指数($MPEI$)出发也可以将烷烃和醇两大类有机物

的水溶解性很好地关联起来^[24]

$$-\lg S = 0.2116 + 0.1635 SBL - 1.535\Delta MPEI - 3.079 D_{OH} \quad (7-38)$$

$$n = 60, \quad r = 0.994, \quad s = 0.167$$

$$\lg P = -0.0681 + 0.1335 SBL - 1.241\Delta MPEI - 1.401 D_{OH} \quad (7-39)$$

$$n = 54, \quad r = 0.992, \quad s = 0.124$$

式中： SBL 为分子内化学键键长总和； $\Delta MPEI$ 为同碳原子支链与直链异构体分子极化效应指数之差； D_{OH} 为羟基指示变量，对于烷烃取 0，对于醇取 1。

就目前研究进展而言，尽管对拓扑指数与有机物疏水性的定量相关研究做了大量的工作，但要将各类有机物的疏水性与拓扑指数在一个方程内关联起来还有很大的困难，仍需进行深入研究。

(3) 拓扑指数与分子局部性质相关

上面讨论的拓扑指数与沸点、水溶解性等的相关研究都是分子的整体性质相关。此外，拓扑指数还可以用来与分子局部性质相关，如有机物中碳原子的¹³C NMR 化学位移。曹晨忠^[25]等用距离-边数矢量 μ 将烷烃分子中的非等价碳原子的¹³C NMR 化学位移值 δ (ppm) 相关联，得到良好的结果

$$\delta = a_0 + \sum_{i=1}^4 \sum_{j=1}^4 a_{ij} \mu_{ij} + bP_3 \quad (7-40)$$

式中： a_0 、 a_{ij} 和 b 是回归系数； P_3 是叁键数； μ 以下式计算

$$\mu = \{ \mu_{ij} \} = \left\{ \sum_1^{n_{ij}} \frac{1}{d_{ij}^2} \right\} \quad (i, j = 1, 2, 3, 4) \quad (7-41)$$

其中， d_{ij} 同方程(7-17)。

以 63 个烷烃的 326 个非等价碳原子的¹³C NMR 化学位移值 δ (ppm) 代入方程(7-40)进行线性回归分析的结果列于表 7-8。

由以上回归方程可以较好地预测烷烃分子中碳原子的¹³C NMR 化学位移值 δ 。

表 7-8 方程(7-40)的回归结果

系 数										
a_0	a_{11}	a_{12}	a_{13}	a_{14}	a_{21}	a_{22}	a_{23}	a_{24}	a_{31}	a_{32}
27.89	-19.22	-6.54	6.43	18.96	-7.02	4.22	13.39	20.33	-1.56	5.49
系 数							F	s	r	
a_{33}	a_{34}	a_{41}	a_{42}	a_{43}	a_{44}	b				
10.75	15.24	-0.008	2.18	3.98	7.37	-3.93	2 071.77	0.962 9	0.995 7	

(4) 拓扑指数与有机物活性相关

有机化合物的生物活性与分子结构的关系比较复杂, Katritzky^[26]等曾经对传统的拓扑指数与有机物生物活性定量相关做了全面的回顾,认为将拓扑指数和非拓扑指数结合起来可以得到更加满意的相关结果。王连生^[27]等对拓扑学方法在结构-性质-活性相关研究中的应用作了比较详细的介绍。实际上,仅用拓扑指数与有机物生物活性相关,得到良好结果的情况并不十分普遍。不过有时候也可以选取适当的分子拓扑指数进行关联。例如多元胺 $H_2N(CH_2)_xNH_2$ 或 $H_2N(CH_2)_xNH(CH_2)_xNH_2$ 对 DNA 的争光霉素中间体的降解速度常数 k_{amine} , 用分子价连接性指数关联得^[28]

$$\lg(k_{amine}/k_{blank}) = 0.770 - 1.518({}^3\chi^v) + 0.928({}^3\chi^v)^2 \quad (7-42)$$

$$r = 0.99, \quad s = 0.02, \quad n = 7$$

对于多杂芳香族化合物的速度常数 k_{compd}

$$\lg(k_{compd}/k_{blank}) = 1.139({}^1\chi^v) - 0.068({}^1\chi^v)^2 - 4.485 \quad (7-43)$$

$$r = 0.98, \quad s = 0.02, \quad n = 10$$

方程(7-42)和(7-43)中的 k_{blank} 为空白实验的速度常数。

姚瑜元^[12]等用 A_m 指数研究了吡啶、吡嗪、喹啉、噻吩、嘧啶、吡咯等 24 种杂环化合物的生物活性。这些化合物对水中纤毛原虫有一定的毒性作用,活性表示为 $-\lg c$ (c 为抑制浓度)。 $-\lg c$ 与 A_m 指数的相关性为

$$-\lg c = -3.473 4 + 0.137 4 A_{m1} + 0.005 2 A_{m3} \quad (7-44)$$

$$n = 24, \quad r = 0.941 3, \quad s = 0.461 0, \quad F = 81.693 4$$

王连生^[27,29]等还提出一种自相关拓扑指数来关联有机化合物的生物活性,也得到良好的预测结果。

拓扑指数是一种表达分子结构信息的有用的方法,虽然目前已经提出远远超过 100 种的拓扑指数,但没有任何一种拓扑指数具有广泛的适用性,各种拓扑指数都只能在一定的范围内应用。由于有机物的种类众多,物理化学性质及生物活性千差万别,期望用单一的拓扑指数来关联众多有机物的多种性能实际上做不到。最近研究趋向是朝拓扑矢量(多参数)发展,以便更完整地表达分子结构信息。值得注意的是,究竟用多少维的拓扑矢量来表示分子结构信息比较恰当——既不造成累赘、又不丢失太多的信息?用哪几个分子结构的基本元素来构造拓扑矢量才能得到较好的结构-性能(活性)相关结果?这些问题都有待深入研究。

参 考 文 献

- [1] 李新华,朱龙观,俞庆森. 中国科学(B辑),2000,30(4):188
- [2] 辛厚文. 分子拓扑学. 合肥:中国科学技术大学出版社,1991,293~ 375
- [3] 王化云,江元生. 化学通报,1992,11:6
- [4] 哈拉里. 图论. 上海:上海科学技术出版社,1980
- [5] Trinajstić N. Chemical Graph Theory. 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC, 1992
- [6] Mihalić Z, Trinajstić N. J. Chem. Edu., 1992, 69: 701
- [7] Wiener H. J. Am. Chem. Soc., 1947, 69: 17
- [8] Rouvray D. H. J. Comput. Chem., 1987, 8: 470
- [9] Hosoya H. Bull. Chem. Soc., 1971, 44: 2332
- [10] Randić M. J. Am. Chem. Soc., 1975, 97: 6609
- [11] Balaban A T. Chem. Phys. Lett., 1982, 89: 399
- [12] 姚瑜元,许禄,袁秀顺. 化学学报,1993,51:463
- [13] 曹晨忠. 化学学报,1996,54:533
- [14] Liu S, Cao C, Li Z. J. Chem. Inf. Comput. Sci., 1998, 38: 387
- [15] Kier L B, Hall L H. J. Pharm. Sci., 1981, 70: 583
- [16] 李新华,朱龙观,俞庆森. 化学学报,2000,58:13
- [17] 李新华,朱龙观,俞庆森. 中国科学(B辑),2000,30:188
- [18] Cao C, Liu S, Li Z. J. Chem. Inf. Comput. Sci., 1999, 39: 1105
- [19] Liu S, Liu H, Xia Z, Cao C, Li Z. J. Chem. Inf. Comput. Sci., 1999, 39: 951
- [20] 姚瑜元,许禄,袁秀顺. 化学学报,1993,51:1041
- [21] Hall L H, Kier L B, Murray W J. J. Pharm. Sci., 1975, 64: 1974

- [22] Murray W J, Hall L H, Kier L B. *J. Pharm. Sci.*, 1975, 64:1978
- [23] 李新华, 朱龙观, 俞庆森. *化学学报*, 1999, 57:1088
- [24] Cao C, Li Z. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 1998, 38:1
- [25] 曹晨忠, 刘超, 刘树森, 李志良. *波谱学杂志*, 1998, 15:347
- [26] Katritzky A R, Gordeeva E V. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 1993, 33:835
- [27] 王连生, 韩朔睽. *分子结构、性质与活性*. 北京: 化学工业出版社, 1997. 177~ 194
- [28] Gupt S P. *Chem. Rev.*, 1994, 94:1507
- [29] 黄庆国, 王晓栋, 王连生. *环境科学学报*, 1996, 16:195