

协同芳香亲核取代反应

林文涛, 王文峰*, 袁耀锋*, 徐春发*

福州大学化学学院, 福州 350108

摘要: 芳香亲核取代反应被有机化学家广泛地用于有机化合物的合成, 是最重要的合成反应之一。教材中对于该反应机理的介绍为分步过程, 但是随着研究的深入, 通过协同过程的芳香亲核取代反应已经被广泛证实。本文简要回顾了分步进行的芳香亲核取代反应, 重点介绍了协同芳香亲核取代反应的几个实例, 阐述了反应设计对机理研究的重要性。通过将科研成果融入教学过程, 有助于进一步加深对芳香亲核取代反应的理解。

关键词: 芳香亲核取代反应; 协同; 分步; 反应机理

中图分类号: G64; O6

Concerted Nucleophilic Aromatic Substitution Reactions

Wentao Lin, Wenfeng Wang*, Yaofeng Yuan*, Chunfa Xu*

College of Chemistry, Fuzhou University, Fuzhou 350108, China.

Abstract: Nucleophilic aromatic substitution reactions play a crucial role in the synthesis of organic compounds and are considered to be one of the most important synthetic transformations. Traditionally, these reactions have been described as stepwise processes in textbooks. However, with further research, the existence of concerted nucleophilic aromatic substitution reactions has been widely confirmed. This paper provides a brief overview of the stepwise pathway of nucleophilic aromatic substitution reactions and focuses on several examples of concerted reactions, highlighting the importance of reaction design in mechanistic studies. Integrating cutting-edge research findings into teaching can enhance students' understanding of nucleophilic aromatic substitution reactions.

Key Words: Nucleophilic aromatic substitution reaction; Concerted; Stepwise; Reaction mechanism

1 前言

芳香亲核取代反应(Nucleophilic aromatic substitution, S_NAr)是有机化学重要内容之一, 最早发现于19世纪末期, 至今已有百年历史。化学家对芳香亲核取代反应的机理进行了深入系统的研究, 并取得了重要的成果。这些基础研究的结果同时也推动了该反应在工业生产、药物合成等多个领域的应用, 研究表明 S_NAr 反应是药物合成中应用最为广泛的反应之一。例如, 抗癌药物bicalutamide的合成第一步就是利用缺电子氟苯的芳香亲核取代反应(图1)^[1]。

目前国内使用的教材对芳香亲核取代反应的机理介绍主要有以下几种: 亲核加成-消除机理、单分子 S_NAr1 机理和苯炔机理^[2,3]。

收稿: 2023-10-25; 录用: 2024-01-09; 网络发表: 2024-02-19

*通讯作者, Emails: xucf@email.com (徐春发); yaofeng_yuan@fzu.edu.cn (袁耀锋); wangwf@fzu.edu.cn (王文峰)

基金资助: 教育部2022年度基础学科拔尖计划2.0研究课题(20222114); 国家自然科学基金(83422104)

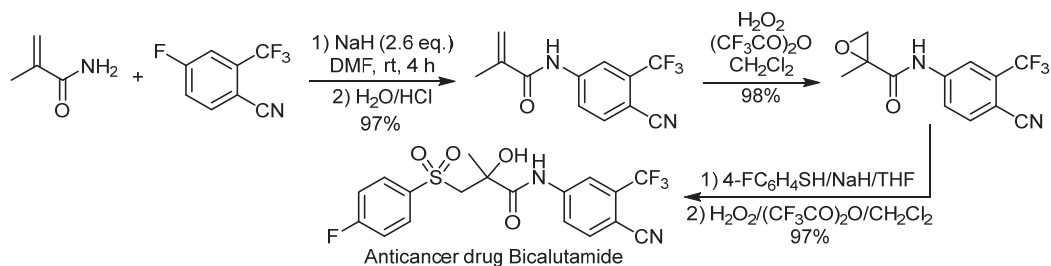


图1 抗癌药物bicalutamide的合成

1902年, 德国化学Meisenheimer首次提出共振稳定的负离子中间体, 因此该负离子中间体被称为Meisenheimer络合物^[4]。他认为芳香亲核取代反应可能经历两个过程, 第一个过程为亲核试剂对芳香化合物的加成从而得到具有多个共振形式的大 π 体系负离子, 也即形成Meisenheimer络合物, 第二个过程是Meisenheimer络合物发生消除反应, 离去基团带着一对电子从络合物中脱离, 从而得到芳香亲核取代的产物(图2)。此外, Meisenheimer络合物的结构通过核磁、质谱以及单晶衍射等检测手段得以证实^[5,6], 因此, 亲核加成-消除机理被广泛接受, 我们使用的有机化学教材多数都采用这种机理来解释 S_NAr 反应^[7]。通常经过机理的反应要求底物的邻位或对位必须有强吸电子基, 如硝基、氰基、酰基等, 这些取代基可以提高中间体的稳定性, 降低反应能垒, 有助于反应的发生。



图2 亲核加成-消除机理

相对于亲核加成-消除机理的路径, 以单分子机理进行的 S_NAr 反应比较稀少, 这类反应要求芳香环上具有强离去能力的基团, 通过生成芳香正离子中间体, 进而被亲核试剂捕获。比较典型的反应是芳香重氮化合物的亲核取代反应, 在该转化中, 碳-氮键断裂离去氮气的过程为决速步骤(图3)。研究表明苯环有供电子取代基时, 如羟基、甲氧基、甲基等可加速反应, 而吸电子取代基使反应速率减慢。由于给电子取代基能够使正离子稳定化, 所以上述实验事实一定程度上佐证了反应经历碳正离子中间体。

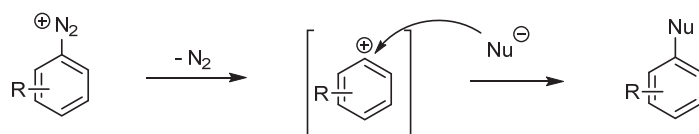


图3 重氮盐的亲核取代反应

第三类为苯炔机理, 不同于亲核加成-消除过程, 该过程被认为是经过消除形成苯炔, 进而和亲核试剂发生加成(图4)。第一步为酸性最强的氢在碱作用下脱去质子, 同时邻位的基团脱去, 形成苯炔。因此要发生经历这种机理的反应通常要求体系中具有强碱, 以促进苯炔的形成。第二步为亲核试剂进攻苯炔, 该过程的区域选择性与反应生成的碳负离子中间体的稳定性相关, 优先进攻能生成更稳定的碳负离子的位点。

通过上述分析, 我们可以发现前文中所描述的机理都是通过分步过程进行, 芳香亲核取代反应是否可以通过协同过程发生? 这一问题长期吸引了化学家的广泛关注。化学家通过设计新的反应并

研究其机理, 表明协同过程在芳香亲核取代反应中是普遍存在的。

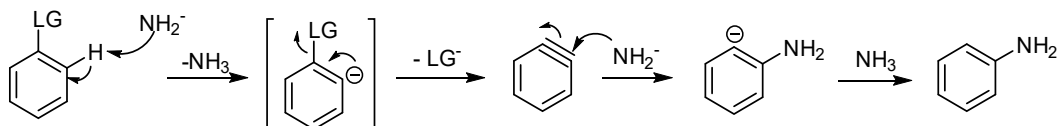


图4 消除-加成机理

2 协同芳香亲核取代反应

2.1 协同芳香亲核取代反应概述

协同反应是一类旧键的断裂和新键的形成同时发生的化学反应, 反应过程没有产生活性中间体, 而是通过一个过渡态进行的。与分步反应相比, 协同反应的过渡态能垒通常较低, 因此, 经历协同过程的反应具有更广泛的普适性, 可以兼容活性较低的底物^[8]。协同反应机理在有机化学的学习过程中并不罕见, 有机化学教材中涉及的 S_N2 以及[4+2]环加成反应都是通过协同过程进行的。

大量研究表明, 一些芳香亲核取代反应机理并非是逐步进行的, 而是协同进行。反应过程中, 亲核试剂进攻芳香环, 在亲核试剂还未形成完全的化学键时, 离去基团与芳香环的化学键就已经断开了, 成键和断键过程同时发生, 这种类型称为协同芳香亲核取代反应(Concerted nucleophilic aromatic substitution, CS_NAr) (图5)。下面通过几个实例简述协同芳香亲核取代反应的应用。

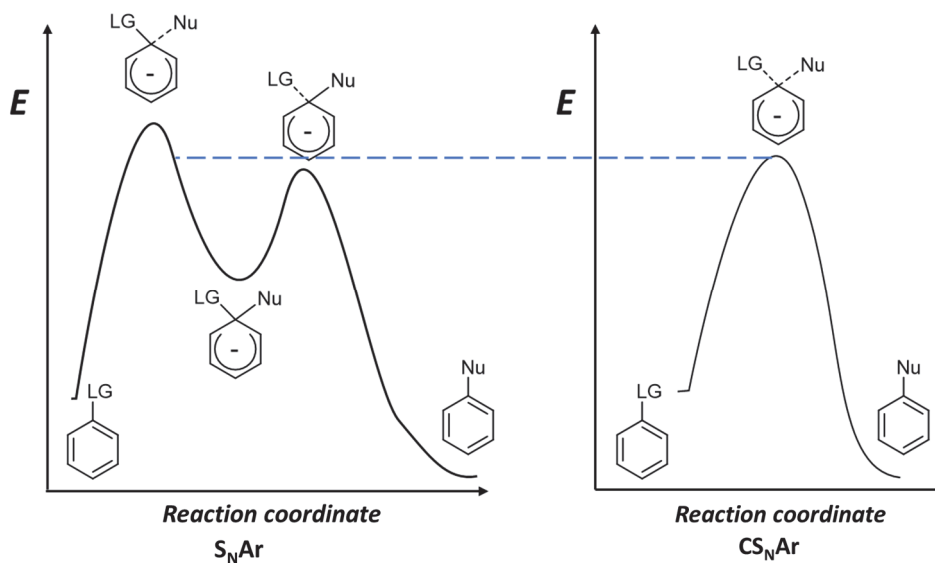


图5 分步和协同芳香亲核取代反应势能图

2.2 协同芳香亲核取代反应实例介绍

1980年, Pierre等人报道了氢化钾与芳基卤化物的反应(图6), 他们发现芳基卤化物的反应活性顺序为 $ArI > ArBr > ArCl > ArF$, 这与经历Meisenheimer中间体的亲核加成-消除机理相反, 这表明该反应并不是通过经典的分步过程进行的^[9]。尽管作者当时没有对其机理进行确切的佐证, 但他们开创性地提出的四中心过渡态的协同反应机理极大地启发了该领域的研究。

图6 氢化钾与芳基卤化物反应

随着计算化学的不断发展,新的计算模型和方法为研究协同芳香亲核取代反应提供了可靠的保证,使更多的经历协同过程反应得以设计。Goel等人报道了3-甲基-5,7-二硝基喹啉-4-酮与甲胺的亲核取代反应(图7),甲胺非常高选择性地取代了5号位的硝基,7号位的硝基得以保留^[10]。计算结果表明邻位羰基在反应位点选择时起着非常重要的作用,由于4号位羰基与甲胺可形成氢键,其参与的协同反应过渡态能垒只有18.1 kcal·mol⁻¹ (1 kcal·mol⁻¹ = 4.18 kJ·mol⁻¹),7号位硝基参与反应的过渡态能量则达到33.8 kcal·mol⁻¹,过渡态能量显著的差异使得该反应具有很好的选择性。

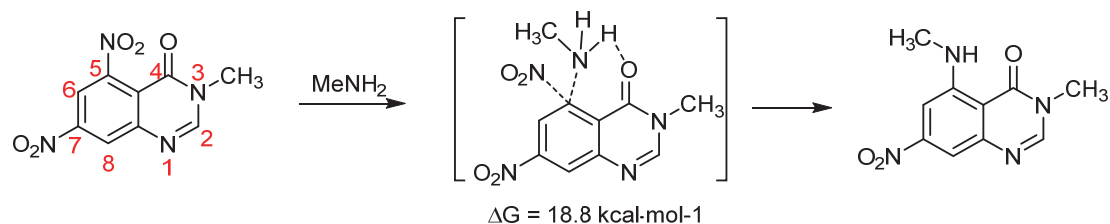


图7 3-甲基-5,7-二硝基喹啉-4-酮与甲胺反应

2016年,哈佛大学的Ritter教授(现就职于德国马普学会煤炭所)报道了一种氟离子对酚类化合物的脱氧氟化反应^[11]。通过机理研究发现,该方法不经历Meisenheimer中间体,而更倾向于通过协同方式进行,因此,反应的底物普适性更加广泛,不局限于缺电子的芳烃,通过分步机理无法进行的富电子底物能够在该条件下顺利发生反应(图8)。作者还将此方法用于合成放射性同位素¹⁸F的氟代产物,该类化合物可作为正电子发射断层扫描的探针用于医学检测。中间体1的成功分离并且在标准条件下可高效地转化为氟代产物和化合物2。计算结果表明1到2的转化只经过一个过渡态,这个特征与协同反应过程相吻合。

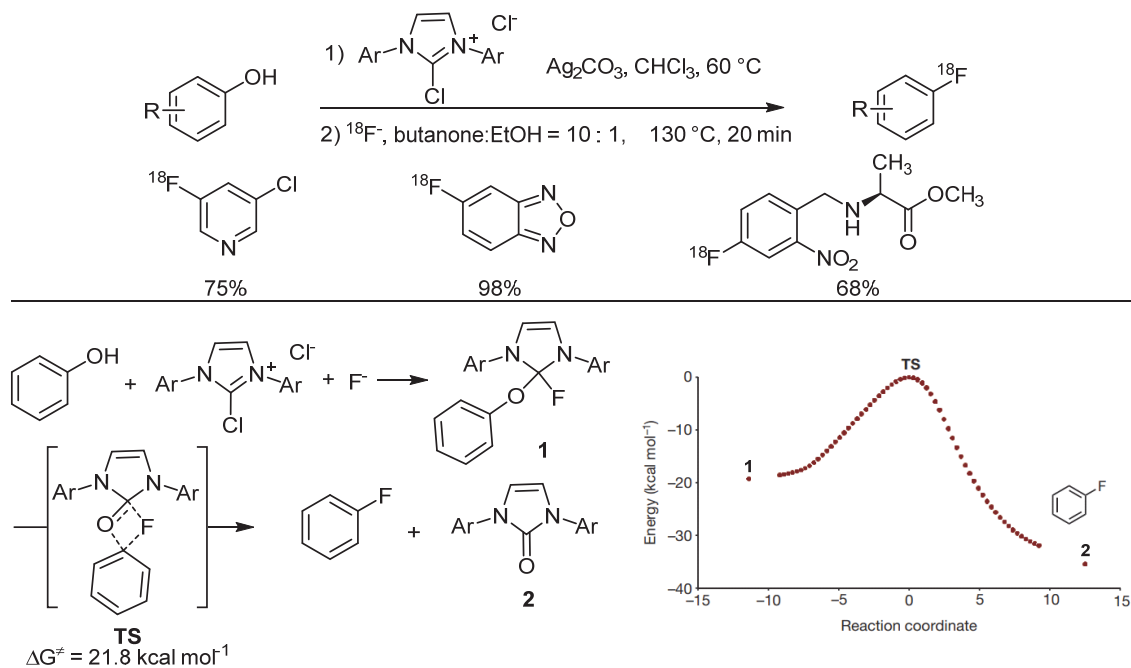


图8 脱氧氟代反应及机理研究

上述反应表明计算化学可以通过研究反应是否涉及中间体来判断反应是否经历协同过程,除此

之外, 研究人员也在积极探索新的实验方法来研究协同芳香亲核取代^[12]。2018年哈佛大学的Jacobsen课题组报道了一种MOF (Multiple-quantum-filtered)光谱方法用于研究芳香亲核取代反应, 该方法能够很灵敏地判断反应的进程, 且对于样品的需求量也小^[13]。尽管目前无法非常明确判断哪种类型底物经过协同芳香亲核取代过程, 但是考虑到此种类型反应已经被广泛证实, 并且国外专著对此也有系统的介绍^[14], 因此, 作者觉得对这部分知识的介绍具有一定的意义。

3 结语

随着研究不断深入, 更多有关协同亲核取代反应的机理不断被挖掘出来, 解释了过去一些反常的实验现象, 为芳香亲核取代反应提供了新的认识。随着研究与计算方式的不断改进, 协同亲核取代反应的机理必将不断完善并能够有效地拓宽其在有机合成中的应用, 为有机化合物的合成提供更好的设计思路。同时, 我们也希望此文能够拓宽本科生的视野, 而不局限于课本中的知识介绍, 为有机化学的教学提供一点支持。

参 考 文 献

- [1] Chen, B.; Zhao, R.; Gove, S.; Wang, B.; Sundeen, J. E.; Salvati, M. E.; Barrish, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (26), 10181.
- [2] Klein, D. *Organic Chemistry*. 郑艳, 赵温涛, 李坤, 王光伟, 黄跟平, 聂晶, 译. 北京: 高等教育出版社, 2022: 784.
- [3] 邢其毅, 裴伟伟, 徐瑞秋, 裴坚. *基础有机化学*. 第4版. 北京: 北京大学出版社, 2017: 786–795.
- [4] Meisenheimer, J. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1902**, *323* (2), 205.
- [5] Crampton, V.; Gold, V. *J. Chem. Soc.* **1964**, 4293.
- [6] Terrier, F. *Chem. Rev.* **1982**, *82* (2), 77.
- [7] Artamkina, G. A.; Egorov, M. P.; Beleskaya, I. P. *Chem. Rev.* **1982**, *82* (4), 427.
- [8] Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry Part A Structure and Mechanism*, 5th ed.; Plenum Press: New York, NY, USA, 2007; pp. 816–821.
- [9] Handel, H.; Pasquini, M. A.; Pierre, J. L. *Tetrahedron* **1980**, *36* (22), 3205.
- [10] Singh, A.; Goel, N. *New J. Chem.* **2015**, *39* (6), 4351.
- [11] Neumann, C. N.; Hooker, J. M.; Ritter, T. *Nature* **2016**, *534* (7607), 369.
- [12] Rohrbach, S.; Smith, A. J.; Pang, J.; Poole, D. L.; Tuttle, T.; Chiba, S.; Murphy, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58* (46), 16368.
- [13] Kwan, E. E.; Zeng, Y.; Besser, H. A.; Jacobsen, E. N. *Nat. Chem.* **2018**, *10* (9), 917.
- [14] Terrier, F. *Modern Nucleophilic Aromatic Substitution*, Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2013.