

自由基的亲核性和亲电性

史雷*

哈尔滨工业大学(深圳)理学院, 广东 深圳 518055

摘要: 自由基物种的电子富裕或缺少程度以及极性效应是支配其反应性和选择性的关键因素。一般来说, 自由基可以根据电负性、反应性能或得失电子后物种的稳定性等划分为亲核自由基和亲电自由基。本文着重介绍一系列常见碳原子中心自由基和杂原子中心自由基的亲核性或亲电性的分类原则和方法, 同时提供若干合成化学中的具体应用实例。

关键词: 自由基; 亲核性; 亲电性

中图分类号: G64; O6

Nucleophilicity and Electrophilicity of Radicals

Lei Shi *

School of Science, Harbin Institute of Technology, Shenzhen 518055, Guangdong Province, China.

Abstract: Radical philicity and polar effects are key concepts underpinning radical reactivity and selectivity. In general, the radical species can be divided into two classes, namely, electrophilic and nucleophilic, on the basis of its reactivity, atom electronegativity, and stability of the resulting species through electron gain or loss. In this article we aim to establish guidelines for understanding radical philicity from different carbon-centered and heteroatom-centered radicals and we accompany our discussion with representative synthetic examples.

Key Words: Radical; Nucleophilicity; Electrophilicity

自由基是具有不成对电子的开壳层原子、基团或分子。其在合成化学中的应用最早可以追溯到1848年Kolbe电解脱羧反应^[1]。1900年Gomberg^[2]通过银或锌与三苯卤甲烷反应, 证实了第一例稳定自由基三苯甲基自由基的存在。自由基的单电子具有强烈的成键趋势, 其反应活性高且活化能低, 因而自由基参与的有机反应一度被认为是混乱、不可控制和无选择性的^[3,4], 同时自由基化学的重要性长期处于离子化学之后^[5]。在很多经典有机化学教材中, 烷烃自由基卤代反应通常是学习和认识的第一个反应, 然而针对亲核试剂、亲电试剂、有机金属试剂等成对电子物种参与的有机反应的理解、分析和应用则处于更加重要的位置。与经典离子反应相比, 自由基反应的反应能垒较低、官能团耐受度较高、溶剂化效应较小, 因而在惰性化学键活化以及反应性能的极性反转等方面具有独特优势。进入21世纪以来, 随着有机催化、金属催化、可见光催化和电催化的迅速发展, 自由基化学在反应研究、机理探索、复杂天然产物全合成等合成化学各个方面取得了巨大进展, 并在分子磁性、功能材料和生物医学领域展现出独特的魅力和潜能。

收稿: 2024-02-04; 录用: 2024-03-20; 网络发表: 2024-04-12

*通讯作者, Email: lshi@hit.edu.cn

基金资助: 国家自然科学基金(22271069); 哈尔滨工业大学(深圳)2021年度创新创业教育课程项目(INRP1023)

有机自由基中间体缺乏完整的八隅体电子结构,通常可以认为是缺电子的(Electron Deficient)^[6]。然而,“缺电子”一词在有机合成化学中通常带有亲电性(Electrophilicity)的含义^[6]。这种词汇的使用导致人们会误判所有自由基物种都应该表现得像亲电试剂,而事实并非如此。自由基物种也可以被认定为是亲电的或者亲核的,这取决于自由基本身进攻相对较高或较低电子密度的反应位点的倾向^[7]。亲核试剂(亲电试剂)通常也是路易斯碱(酸)或还原剂(氧化剂),因为它们提供(接受)电子对/电子,这意味着亲核/亲电试剂、酸碱化学和氧化还原化学之间存在一定的联系。大多数有机反应可以通过所涉及物质的亲电性/亲核性进行分析。事实上,自由基物种的电子富裕或缺少程度以及相应的极性效应是支配自由基反应性和选择性的关键因素^[8]。这些关键因素的识别能够帮助理解自由基反应活性和选择性调控机制,进一步可以用于合理增强(或减弱)分子特定反应位点的内在反应性^[8]。因此针对自由基物种的亲核/亲电性质的正确理解变得至关重要。

1 自由基的亲核性和亲电性介绍

尽管大多数自由基通常是电中性的物种,其反应活性和选择性仍会受到极性效应的影响^[6,8]。类比极性化学中亲核性和亲电性的区分方式,人们将容易与缺电子物质发生反应的自由基称为亲核自由基;而容易与富电子物质发生反应的自由基称为亲电自由基(图1a)^[6],遵循这种极性匹配原则的自由基反应在动力学上更加有利。Roberts^[9]利用氢原子转移反应过渡态的电荷分离结构来定义自由基的亲核性与亲电性(图1b):如果TS-3的贡献比TS-4大,则A为亲电自由基,B为亲核自由基;如果TS-4的贡献更大,则A为亲核自由基,B为亲电自由基。程津培等^[10]通过自由基物种得失电子后形成的负离子/正离子的稳定性,判断相应自由基物种的亲电性和亲核性(图1c)。以环戊二烯自由基和环庚三烯自由基为例(图1c),它们容易得到或失去电子形成具有芳香性的环戊二烯负离子和环庚三烯正离子,因而环戊二烯自由基和环庚三烯自由基分别属于亲电自由基和亲核自由基。

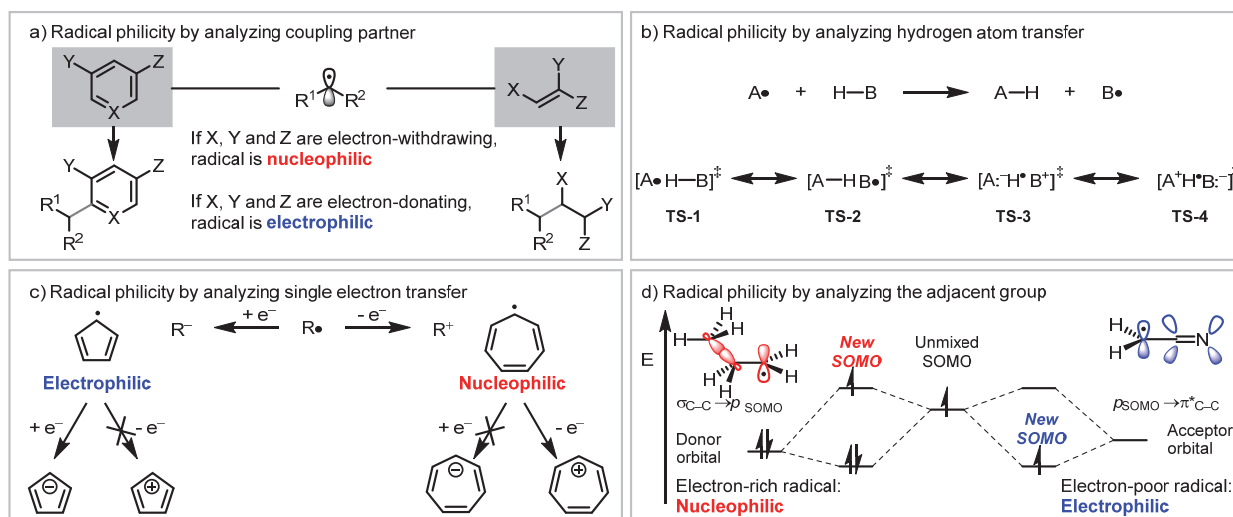


图1 自由基亲核性/亲电性的经验定性判断方法

分子体系的电子结构是一个高维空间中的复杂性难题,我们也可以从定性的分子轨道分析来理解自由基物种的亲核性和亲电性(图1d)。一般来说,亲核自由基(即富电子自由基)的单电子占据轨道(Singly Occupied Molecular Orbital, SOMO)具有较高的势能并表现出亲核性;而亲电自由基(即缺电子自由基)的单电子占据轨道具有较低的势能并表现出亲电性。以正丙基自由基和氨基甲基自由基为例(图1d),自由基的碳是 sp^2 杂化的,但其单电子占据轨道是未杂化的 p 轨道。烷基取代的超共轭效应导致正丙基自由基的稳定性和亲核性的增强;而具有 π^* 轨道的氨基基团利于未成对电子的离域,从

而增强氰基甲基自由基的稳定性和亲电性。根据以上四种方法(图1a-1d), 结合自由基结构和环境的具体分析, 即可初步预测自由基物种的亲电性或亲核性。

1.1 碳原子中心自由基的亲核性或亲电性

碳原子中心自由基是有机化学中最常见的自由基中间体。甲基自由基之前被认为是非极性的, 它的亲核/亲电性已经争论了很多年。作为不稳定的高能物种, 甲基自由基在与富电子或缺电子烯烃的反应中表现出极小的区别。近期一些报道^[11-13]表明甲基自由基可以作为亲核性自由基参与相关自由基反应。然而, 三氟甲基自由基由于三个氟原子的联合诱导效应的存在, 从而具有一定的亲电特性。通过大量文献调研可知^[6], 一级烷基自由基(未与杂原子相邻)连接一个吸电子取代基团(Electron-Withdrawing Group, EWG)即可转变为亲电性自由基; 二级烷基自由基(未与杂原子相邻)一般需要连接有两个吸电子取代基团转变为亲电性自由基; 三级烷基自由基(未与杂原子相邻)也需要两个吸电子取代基团才能转变为亲电性自由基(图2a)。

当烷基自由基邻位有杂原子取代基存在时, 两个因素会影响到所形成的 α -杂原子烷基自由基的反应性: 杂原子的电负性和 π 键的形成。在大多数情况下, 杂原子提供的 π 键形成在决定所产生的自由基的亲核/亲电性方面占主导地位。具有未成键电子对的氧、氮、硫、氟、氯、溴、碘参与形成的 α -杂原子烷基自由基可以通过杂原子上孤对电子的共振效应增强自由基的稳定性, 同时提升SOMO轨道能量表现出亲核性(图2a)。值得注意的是, 由于氧和氮原子大小与碳原子相似, 轨道高度重叠, α -氧/氮原子烷基自由基亲核性都非常强。而具有空位 π 轨道的硼、硅参与形成的单取代、双取代的 α -杂原子烷基自由基通过共振离域降低SOMO轨道能量, 并增强了亲电性; 但三取代的 α -硼/硅原子烷基自由基仍表现出亲核性特征(图2a)。

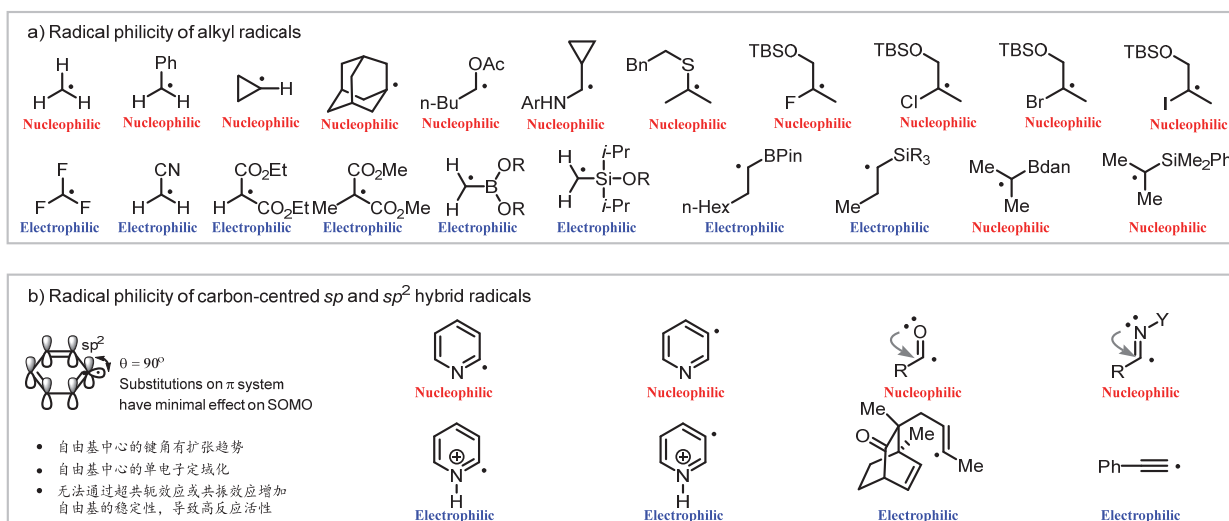


图2 碳原子中心自由基的亲核性/亲电性总结

sp 和 sp^2 杂化轨道的电子比 p 轨道的电子更靠近原子核, 这将导致相应的自由基比SOMO轨道是未杂化 p 轨道的烷基自由基具有更强的亲电性。另一方面, sp 和 sp^2 杂化的碳原子中心自由基的能量通常高于烷基自由基, 从而相应自由基反应的过渡态出现相对较早, 最终导致双亲性倾向的增加。因此, sp 和 sp^2 杂化的碳原子中心自由基比大多数烷基自由基更有可能表现出亲核和亲电的混合行为。大多数烷基自由基属于 π 自由基, 通过超共轭效应或者共振效应增加其稳定性; 而芳基自由基属于 σ 自由基, 没有这些稳定化因素, 因而芳基自由基的反应活性比烷基自由基要高很多。同时, 芳基自由基SOMO轨道与芳环 π 体系垂直, 这导致两者之间的相互作用最小, 因此芳环上的给/吸电子取代基通常

对相应芳基自由基的亲核/亲电性影响很小(图2b)。而杂芳环自由基的亲核/亲电性经常取决于反应介质的pH值(图2b)。酰基和亚胺基自由基由于围绕 π 键的旋转受限,未成键电子对能够保持特定构象,与SOMO轨道作用最大化,从而导致这两类自由基物种具有一定的亲核性(图2b)。而烯基和炔基自由基通常与富电子或电中性烯烃/芳环底物反应,表现出亲电性(图2b)。

1.2 杂原子中心自由基的亲核性或亲电性

杂原子自由基的亲核/亲电性可以通过杂原子与碳原子的电负性比较来预测。Pauling电负性值^[14]表明,硼和硅原子中心自由基通常是亲核的($\chi_P < 2.25$),而氮、氧、硫、氟、氯和溴原子中心自由基通常是亲电的($\chi_P > 2.25$) (图3)。其中,氮、氧、氯和氟原子中心自由基被认为是亲电性较强的自由基物种。烷氧基自由基具有较强的亲电性;而硼氧原子自由基、酰氧基自由基由于共振或诱导效应导致自由基中心更加缺少电子,从而亲电性增强。胺基或烷氧基取代的氧原子中心自由基由于孤对电子和未成对电子之间的共振作用,降低了相应氧原子中心自由基的亲电性和反应活性。氮原子中心自由基根据氮原子所带电荷情况和成键方式主要分为亚胺类氮自由基(既有亲核性又有亲电性的 σ 自由基)、胺类氮自由基(弱亲核性的 π 自由基)、胺正离子类氮自由基(亲电性的 π 自由基)、(磺)酰胺类氮自由基(亲电性的 π 自由基)。

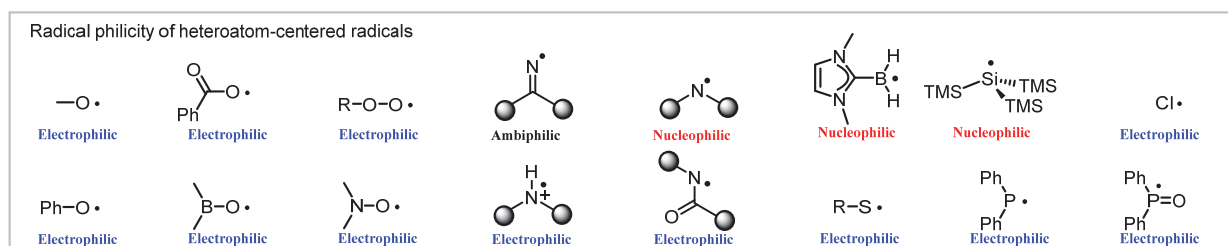


图3 杂原子中心自由基的亲核性/亲电性总结

1.3 自由基的亲核性或亲电性的定量标度

自由基的亲核性与亲电性标度受到反应物、反应条件等多重因素影响,实验测定难度很大。1998年, Héberger和Lopata^[15]使用主成分分析法(Principal Component Analysis)将自由基极性与三个热力学描述符进行了关联: 烯基电子亲和势(EA)、烯基的电离电势(-IP)以及反应放热值(- ΔH_f)。2007年, De Prof^[16]分别定义了自由基全局亲电性指数 ω 、自由基中心的局部亲电性指数 ω_{rc}^+ 和全局亲核性指数 ω^- , 计算出气相状态下35个常见自由基个体的极性指数,建立了自由基极性的绝对标度,提供了一种方便快捷的自由基亲核性或亲电性标度的比较方法。

2 自由基极性调控在合成化学中的应用研究

针对自由基亲核/亲电性的理解将有助于发挥自由基化学的独特优势,指导新型、高效、高选择性自由基反应的设计和开发。Roberts等^[17]利用亲核性硼自由基或亲电性叔丁氧基自由基实现了乙酸乙酯的位点选择性的氢原子转移反应(图4a)。根据极性效应^[8],亲核性烷基自由基很难与富电子烯烃发生加成反应。朱晨等^[18]将烷基基团连接在砷基上,采用对接-迁移模式和烷基自由基极性反转策略,实现了光引发的富电子烯烃自由基烷基杂芳烃化反应(图4b)。酰基自由基能够以亲核性自由基的形式与缺电子烯烃发生反应。由于三氟甲基具有强吸电子效应,使得三氟乙酰基转变为亲电性自由基,无法与缺电子烯基底物发生加成反应。Kim等^[19]在可见光诱导的光氧化还原催化条件下,通过缩酮保护的三氟乙酰酸的脱羧过程,原位产生缩酮保护的三级碳原子中心自由基。该自由基物种由于两个相邻氧原子孤对电子与自由基未成对电子之间的共振作用,表现出亲核性自由基性质,最终与缺电子烯烃底物偶联后经过缩酮脱保护过程即可引入三氟乙酰基基团(图4c)。

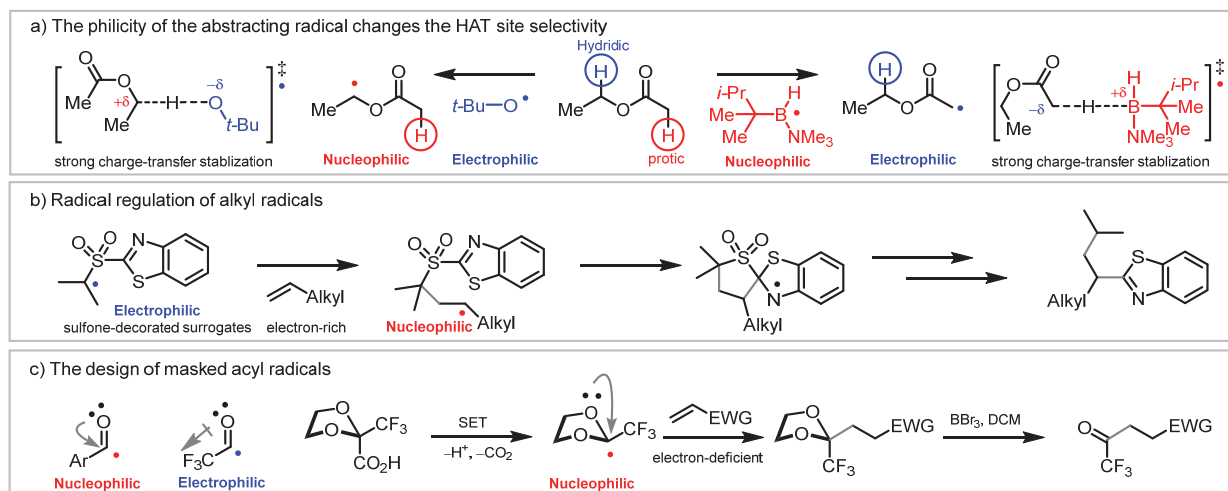


图4 自由基的极性调控在合成化学中的应用

3 结语

自由基参与的成键过程大多是放出能量的，对反应物的立体结构和电子效应较不敏感，因而自由基亲核性和亲电性的理解，可以帮助分析判断自由基在具体反应中的行为。本文介绍了自由基的亲核性和亲电性的判断方法，展示了自由基的极性调控在合成化学中的应用潜能。具体而言，对自由基物种亲核/亲电性的认识有助于理解自由基反应活性和选择性调控机制，并从动力学角度合理增强(或减弱)分子特定反应位点的内在反应性，有利于打破自由基化学难于预测的现状。

参 考 文 献

- [1] Kolbe, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1848**, 64, 339.
- [2] Gomberg, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, 22, 757.
- [3] Walling, C. *Tetrahedron* **1985**, 41, 3887.
- [4] Ingold, K. U. *Pure Appl. Chem.* **1997**, 69, 241.
- [5] Yan, M.; Lo, J. C.; Edwards, J. T.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 12692.
- [6] Parsaee, F.; Senarathna, M. C.; Kannangara, P. B.; Alexander, S. N.; Arche, P. D. E.; Welin, E. R. *Nat. Rev. Chem.* **2021**, 5, 486.
- [7] Chattaraj, P. K.; Giri, S.; Duley, S. *Chem. Rev.* **2011**, 111, PR43.
- [8] Ruffoni, A.; Mykura, R. C.; Bietti, M.; Leonori, D. *Nat. Syn.* **2022**, 1, 682.
- [9] Roberts, B. P. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, 28, 25.
- [10] 黄谋新, 贾宗宾, 罗三中, 程津培. *有机化学*, **2021**, 41 (10), 3892.
- [11] Hu, A.; Guo, J.-J.; Pan, H.; Zuo, Z. *Science* **2018**, 361, 668.
- [12] Laudadio, G.; Deng, Y.; Van Der Wal, K.; Ravelli, D.; Nuño, M.; Fagnoni, M.; Guthrie, D.; Sun, Y.; Noël, T. *Science* **2020**, 369, 6499.
- [13] Kariofillis, S. K.; Shields, B. J.; Tekle-Smith, M. A.; Zacuto, M. J.; Doyle, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 7683.
- [14] Allen, L. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9003.
- [15] Héberger, K.; Lopata, A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8646.
- [16] De Vleeschouwer, F.; Van Speybroeck, V.; Waroquier, M.; Geerlings, P.; De Proft, F. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2721.
- [17] Paul, V.; Roberts, B. P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1322.
- [18] Liu, J.; Wu, S.; Yu, J.; Lu, C.; Wu, Z.; Wu, X.; Xue, X.-S.; Zhu, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 8195.
- [19] Han, S.; Samony, K. L.; Nabi, R. N.; Bache, C. A.; Kim, D. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, 145, 11530.