

反芳香化合物的历史与发展

马可欣, 费家维, 林玉妹*

厦门大学化学化工学院, 福建 厦门 361005

摘要: 反芳香体系是一类因 π 电子的离域导致能量升高、稳定性下降的化合物, 通常具有窄HOMO-LUMO能隙、顺磁环电流等特性, 在光、电、磁等领域展现出潜在应用价值。本文简介了反芳香性的概念, 探讨了五类典型反芳香体系的结构与性质, 扩充了本科经典教材中较少涉及的反芳香化合物相关内容, 有助于充实学生芳香化学领域的知识储备。

关键词: π 电子; 反芳香性; 有机合成

中图分类号: G64; O6

The History and Progress of Antiaromatic Compounds

Kexin Ma, Jiawei Fei, Yumei Lin *

College of Chemistry and Chemical Engineering, Xiamen University, Xiamen 361005, Fujian Province, China.

Abstract: Antiaromatic systems are a class of compounds where the delocalization of π electrons results in an increase in system energy and a decrease in stability. Antiaromatic compounds typically exhibit distinctive features including narrow HOMO-LUMO gaps and paramagnetic ring currents, holding considerable potential applications in fields such as optics, electronics, and magnetism. This article introduces the concept of antiaromaticity and discusses the structures and properties of five representative types of antiaromatic compounds, which enriches the relatively sparse discourse on antiaromatic compounds present in traditional undergraduate textbooks, thereby contributing to enhancing students' knowledge on aromatic chemistry.

Key Words: π Electron; Antiaromaticity; Organic synthesis

芳香化学是有机化学的重要分支, 是合成化学家和理论化学家关注的热点之一^[1-4]。自从1825年英国物理化学家Faraday第一次在煤焦油中分离出苯^[5], 芳香化学至今已有近200年的历史。1931年, 德国物理化学家Hückel将分子轨道理论应用于单环平面共轭烃类化合物, 提出了著名的休克尔规则: 由 $[4n + 2]$ π 电子组成的环状体系具有芳香性, 而由 $[4n]$ π 电子组成的环状体系不具有芳香性^[6]。事实与理论预测一致, 以拥有6个 π 电子的苯为代表的芳香化合物具有突出的稳定性, 而拥有4个 π 电子的环丁二烯则表现出了极高的反应活性。为了解释该反常现象, 1967年, Breslow提出了“反芳香性”的概念^[7], 开启了反芳香化合物的研究历程; 而“反芳香性”与“芳香性”也成为了一对用来描述 π 电子离域对化合物稳定性影响的词汇。

随着芳香化学研究的不断深入, 其研究对象不再局限于单环平面共轭烃类体系(图1)。1958年, Craig等人^[8]提出了与Hückel芳香性截然相反的平面Möbius芳香性, 即具有 $[4n]$ π 电子的环具有芳香

性, 也被称为Craig-Möbius芳香性; 1964年, Heilbronner^[9]基于 $[4n]$ π 电子的轮烯, 提出了扭曲结构的Möbius芳香性理论; 而相应的反芳香化合物也相继被成功合成。实验化学和计算化学的发展, 为芳香性和反芳香性的判定提供了更可靠的依据, 例如实验判据, 包括平面性、键长交替趋势、核磁共振氢谱($^1\text{H NMR}$)、反应性等性质的观测, 以及理论判据, 包括 π 电子数、芳香稳定化能(ASE)、核独立化学位移(NICS)、各向磁感应电流密度(AICD)等性质的密度泛函(DFT)计算。

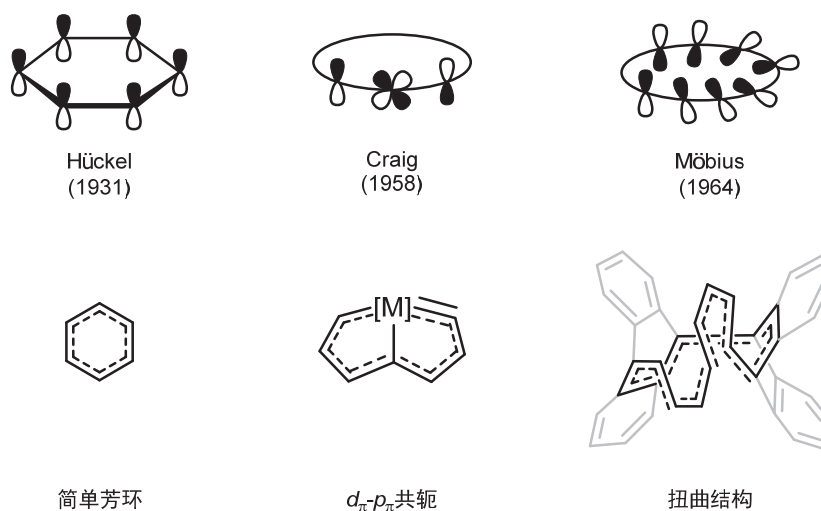


图1 芳香性种类及代表性分子

尽管反芳香化合物的内涵不断被丰富和拓展, 其内在的结构因素导致反芳香化学的发展受到诸多限制, 例如: (1) 反芳香化合物通常为环状共轭多烯结构, 合成方法有限; (2) 反芳香化合物通常要求共轭原子为 sp^2 或 sp 杂化, 且处于同一平面以保持共轭效果; (3) 反芳香性导致体系能量升高、稳定性下降, 更容易发生化学反应而难以实现分离表征; (4) 高度的环张力经常与反芳香性同时存在于一个环系中, 大大增加了热力学不稳定性与合成难度。以上限制导致反芳香化合物的研究远少于芳香化合物, 在经典的基础有机化学教材中, 或略过反芳香性及反芳香化合物, 或仅讨论经典的环丁二烯、环辛四烯等结构, 导致本科生熟知芳香骨架而对反芳香性了解甚少。但事实上近十几年来, 多种类型、相对稳定的反芳香骨架成功得到了开发, 并且表现出了独特的反应性、光学、电导、磁性和氧化还原性质, 在有机电子学领域充满前景。为了加深学生对有机化学基础知识和基本理论的理解, 促进课本基础与学科前沿的结合, 本文将介绍反芳香轮烯、共轭多环烃、硼杂环戊二烯、卟啉类似物、金属杂环化合物这五类典型反芳香体系的新结构与新性能, 作为有机化学本科教学知识点——芳香性与反芳香性的补充和拓展。

1 反芳香轮烯

轮烯(Annulene), 最早由Sondheimer在20世纪60年代初定义^[10], 是一种含有多个共轭双键或三键的单环共轭烯烃, 所形成的共轭回路使其可能表现出芳香性与反芳香性。例如[4]轮烯, 也就是环丁二烯, 拥有不稳定的反芳香骨架; [6]轮烯, 也就是苯, 拥有稳定的芳香骨架。反芳香轮烯作为最早被发现的反芳香性化合物, 引起了研究者的广泛关注。下面将介绍几类反芳香轮烯化合物。

脱氢轮烯是富含炔烃片段、平面 π 共轭的大环化合物。2021年, Anthony等^[11]通过炔烃**1**的氧化偶联, 合成了一系列含有不同取代基、脱去8个氢原子的[12]轮烯衍生物**2**, 产物均具有高度的稳定性(图2)。晶体结构显示, 该系列化合物具有良好的平面性, 分子结构高度对称, 单键、双键及三键具有明显的定域特征。该脱氢[12]轮烯骨架的反芳香性也进一步得到了NICS值计算的确认。

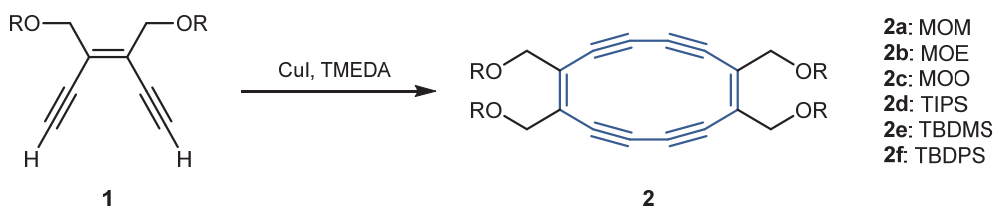


图2 脱氢[12]轮烯的合成

根据Hückel规则，拥有18个 π 电子的轮烯是芳香的，而拥有20个 π 电子的轮烯二价阴离子则预计是反芳香的。2024年，Anderson等人^[12]通过金属锂对[18]轮烯3的还原，得到了轮烯二价阴离子4和四价阴离子5(图3)。¹H NMR显示，4的5个环内氢原子受到去屏蔽效应影响，而13个环外氢原子受到屏蔽效应的影响，表明4具有反芳香性质，与Oth等人^[13]在1973年的报道一致；而轮烯的四价阴离子5与二价阴离子4具有相同的对称性，但骨架氢原子受到完全相反的屏蔽效应，说明4的20 π 电子的反芳香骨架被还原为5的22 π 电子的芳香骨架。

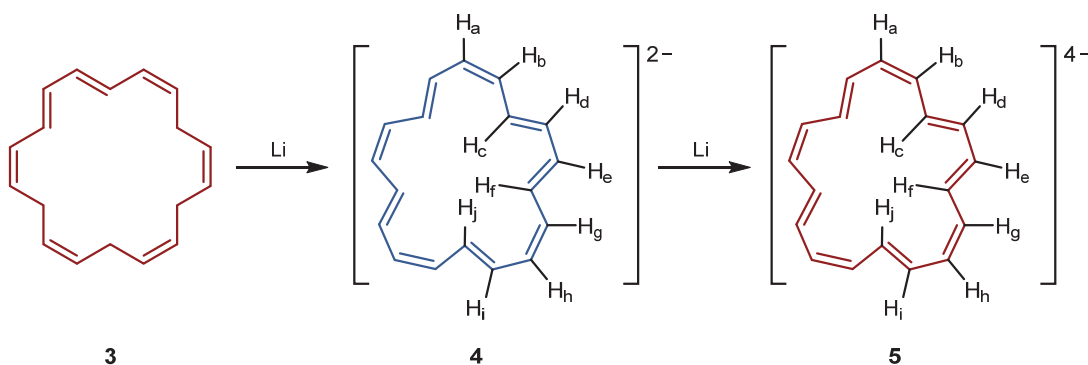


图3 [18]轮烯二价阴离子和四价阴离子的合成

2 反芳香共轭多环烃

二十多年来，有机电子材料的研究促进了有机发光二极管、有机场效应晶体管、有机光伏电池等有机电子器件的快速发展，其中包括具有优异光物理和电子性质的共轭多环烃。戊搭烯(Pentalene)表现为具有8个 π 电子的双环戊二烯结构，是典型的反芳香共轭多环烃之一。

Carey等人^[14]的计算结果显示，无取代基的戊搭烯6的NICS值为+17.97，表明其为反芳香化合物(图4)。研究者在尝试合成戊搭烯及其衍生物时发现，最终产物均为二聚结构，而戊搭烯单体仅能在极低温、光解的条件下通过紫外光谱、红外光谱等手段观测到。1973年，Hafner等人^[15]通过大位阻取代基保护策略，首次合成了稳定的戊搭烯衍生物——1,3,5-三叔丁基戊搭烯7(图4)。该化合物表现为深蓝色的晶体，在无氧、室温条件下可以稳定数小时，其低浓度的正己烷溶液甚至在氮气氛下可以稳定数天，且未观测到二聚体的生成。



图4 无取代基的戊搭烯和1,3,5-三叔丁基戊搭烯的结构式

另一种有效的稳定化策略是引入苯环以增加体系的稠合度。2017年, Konishi等人^[16]合成了反芳香的二苯并[a,f]戊搭烯衍生物**8**, 并与其异构体二苯并[a,e]戊搭烯衍生物**9**进行比较(图5)。计算结果表明, **8**的五元环和六元环的平均NICS(1)值分别为+25.5和+7.48, 均具有反芳香性; 而**9**的五元环和六元环的平均NICS(1)值分别为+5.87和-6.23, 具有局部反芳香性。在核磁共振氢谱中, 与**9**的主要质子信号(δ 6.22, 6.32, 6.47)相比, **8**的主要质子信号(δ 4.49, 5.20, 5.33)明显向高场移动。在电子吸收光谱中, 与**9**相比, **8**的最大波长吸收带发生了显著的红移($\lambda_{\max} = 490$ nm), 在965 nm处具有弱而宽的吸收带, 并且可延伸至2000 nm。循环伏安测试结果表明, **8**的最高占据分子轨道-最低未占分子轨道(HOMO-LUMO)的能隙为1.34 eV, 比**9**的能隙小1.45 eV。

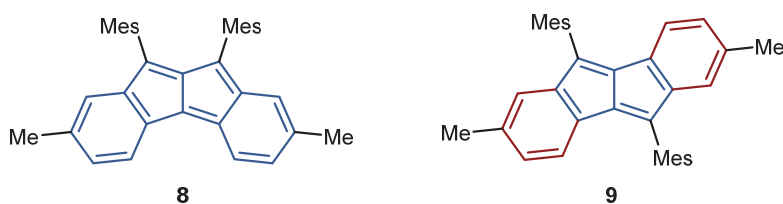


图5 二苯并[a,f]戊搭烯衍生物和二苯并[a,e]戊搭烯衍生物的结构式

3 硼杂环戊二烯

有机硼杂环化合物是一类环内存在至少一个硼原子的杂环化合物, 环中可同时包括氧、氮、硫、硅、磷等杂原子, 是有机硼化学的重要组成部分, 被广泛应用于医药和材料等领域。自Breslow首次提出反芳香概念以来, 环戊二烯结构中的CH₂片段被B-H片段替代而形成的硼杂环戊二烯(Borole)化合物, 吸引了研究者的广泛关注。

1969年, Eisch等人^[17]首次报道了4 π 电子的五苯基硼杂环戊二烯**10** (图6), 发现其反芳香骨架具有极高的反应活性。1986年, 五苯基硼杂环戊二烯的物理和化学性质得到了详细的表征^[18], 并被初步证实具有反芳香特征。2008年, Braunschweig等人^[19]获得了五苯基硼杂环戊二烯的单晶结构, 从分子结构的层面对硼杂环戊二烯的反芳香性进行了分析。结果表明, 该结构中 sp^2 杂化的硼原子与碳骨架之间存在强的 $p\pi-\pi^*$ 共轭作用, 硼原子的空 p_z 轨道参与到共轭二烯 π 电子体系中, 导致硼杂环戊二烯化合物表现出明显的单双键交替特征。进一步的理论研究揭示, 4个 π 电子的离域作用会导致硼杂环戊二烯结构的不稳定^[20]。硼杂环戊二烯的空 p_z 轨道也使得硼具有较强的亲电性, 能够与给电子配体形成稳定的Lewis酸碱加合物; 同时, 该化合物具有高度活泼的碳骨架, 能够发生氧化还原、还原脱芳基、开环聚合以及Diels-Alder反应等多种化学转化^[21]。

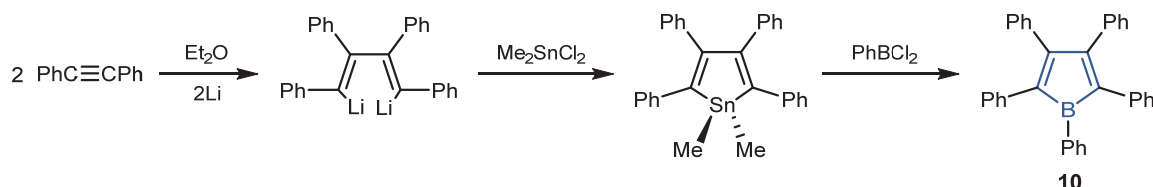


图6 五苯基硼杂环戊二烯的合成

2021年, Yamaguchi等人^[22]以不对称四芳基碘化物为原料, 合成了反芳香硼杂环戊二烯嵌入的多环 π 共轭化合物**11** (图7), 晶体结构表明该系列产物均拥有平面结构。由于五元环的存在, 硼原子具有扭曲的结构, 其最大的C-B-C键角甚至超过了140°, 在三芳基硼烷中是前所未有的。NICS、AICD等理论计算结果表明, 即使将硼杂环戊二烯嵌入到多环 π 共轭骨架中, 该片段仍然保留4 π 电子骨架的

反芳香性。并环的存在使得产物结构受限，从而赋予了基于反芳香硼杂环戊二烯的多环 π 共轭体系良好的稳定性；硼原子的嵌入，也使该多环 π 共轭体系具有高度的Lewis酸性。

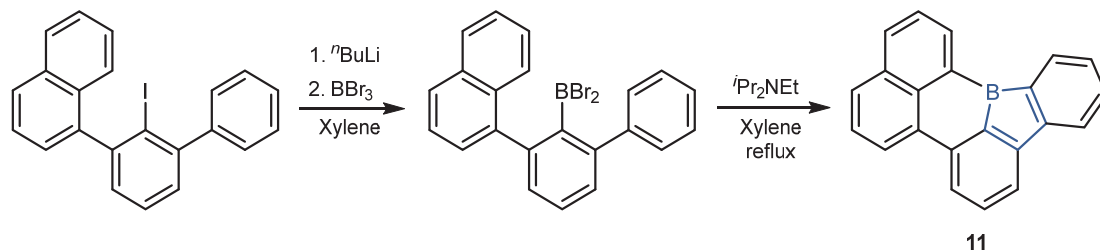


图7 硼杂环戊二烯嵌入的多环 π 共轭化合物的合成

4 反芳香卟啉类似物

卟啉类似物(Porphyrinoid)是一类以吡咯为基本单元、具有与卟啉相似结构和性质的分子，广泛应用于太阳能发电、化学反应催化剂、生物医药等领域。作为卟啉类似物的分支，反芳香卟啉类似物的结构具有较大的刚性和良好的平面性，同时具有顺磁诱导环电流强、环外磁屏蔽效应强、HOMO-LUMO能隙小和电荷传递能力强等特性^[23]。

去甲卟咯(Norcorrole)是在卟啉**12**的芳香骨架基础上删除两个中位碳而形成的大环分子，具有16 π 电子的反芳香骨架。苯环的稠合通常能提升反芳香化合物的稳定性，但同时削弱反芳香性，然而去甲卟咯体系呈现出相反的现象。2018年，Shinokubo等人^[24]合成了**13**、**14**、**15**三种镍配位的去甲卟咯化合物(图8)。¹H NMR与DFT计算结果均表明，稠合苯环的引入导致了窄的HOMO-LUMO能隙，显著增强了其顺磁环电流以及去甲卟咯16 π 电子骨架的反芳香性。

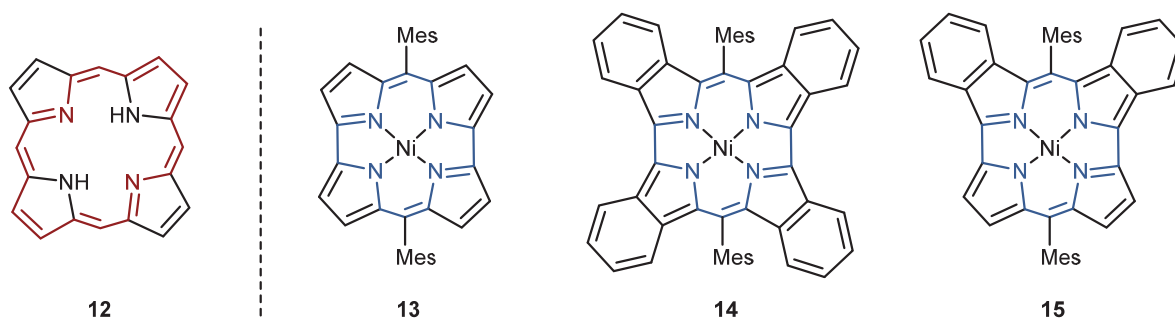


图8 卟啉及镍配位去甲卟咯的结构式

卟咯(Corrole)不存在于自然界，是一种人为合成的、三个中位碳与四个吡咯连接而成的大共轭杂环分子，同样属于缩环卟啉衍生物。中心未配位的卟咯具有18 π 电子芳香骨架和富电子特征，与卟啉相比，能在更紧凑、对称性较低的空腔中螯合金属离子，所形成的金属卟咯骨架可以表现出反芳香性。2021年，Osuka等人^[25]通过不同金属配位、路易斯酸作用，得到了反芳香金属卟咯衍生物**16**(图9)，并通过谱学表征、晶体结构、DFT计算等方式证明了系列产物的反芳香性。其中，路易斯酸三(五氟苯基)硼烷的加入，有效促进了羰基的极化，显著增强了卟咯16 π 电子骨架的反芳香性。

2022年，Shen等人^[26]合成了一种具有优异光稳定性和热稳定性、高效光热转换性能的电中性镍配位苯并卟咯自由基**17**(图10)。该17 π 电子的镍卟咯自由基可以通过单电子氧化还原过程转化为相应的18 π 电子的芳香阴离子**18**和16 π 电子的反芳香阳离子**19**，值得注意的是，该反芳香状态在空气也具有高度的稳定性。

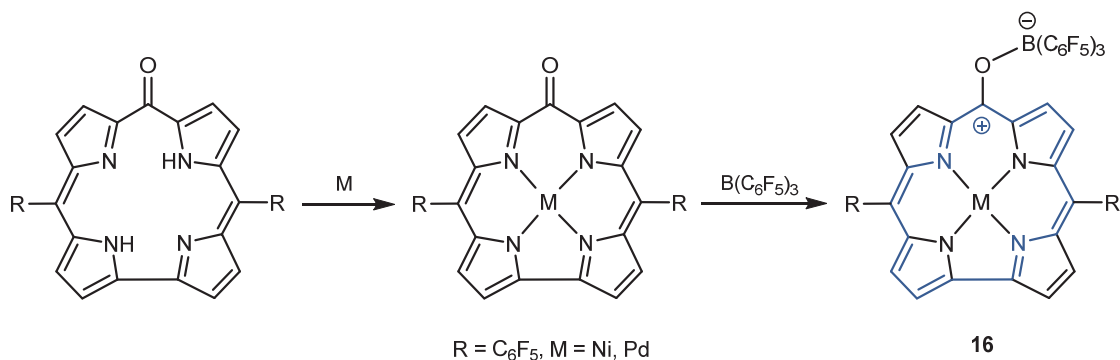


图9 反芳香金属卟咯的合成

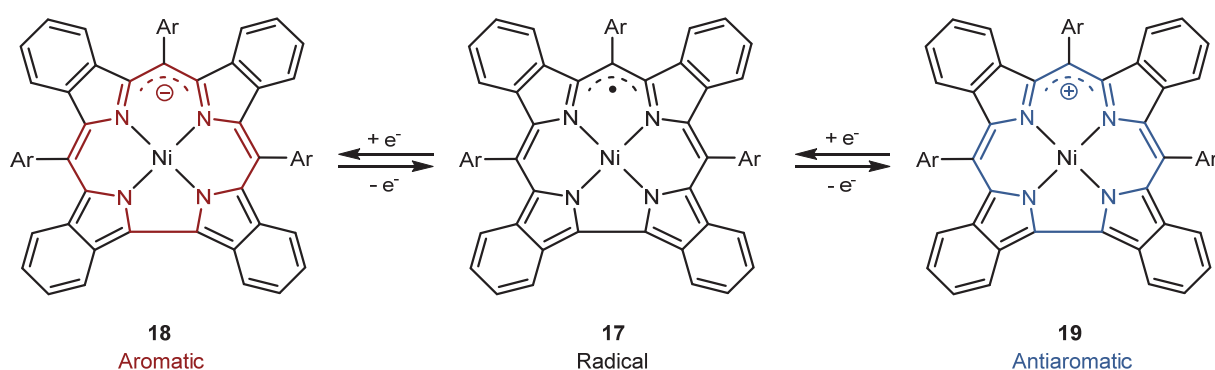


图10 镍卟咯自由基的单电子氧化还原反应

5 反芳香金属杂环化合物

根据分子拓扑学,反芳香化合物可以分为Hückel、Craig和Möbius反芳香化合物。Hückel反芳香化合物具有平面、 $[4n]$ π 电子数的特征; Möbius反芳香化合物具有 $[4n + 2]$ π 电子数,通过共轭体系中的 p 轨道 180° 半扭转而形成扭曲的Möbius带状结构; Craig反芳香化合物具有 $[4n + 2]$ π 电子数,通过引入过渡金属 d 轨道而实现 180° 的相位翻转。近年来, Xia课题组将Hückel反芳香性的戊搭炔骨架中一个桥头碳原子替换为过渡金属原子,得到了Craig芳香性的金属杂戊搭炔骨架^[27]。该类金属杂环化合物(Metallacycle)具有丰富的结构、独特的 $d\pi-p\pi$ 共轭特点,表现出了良好的光电性质,在肿瘤光热治疗、光声成像、光动力治疗、有机太阳能电池等领域有良好的应用潜力^[28,29]。

2023年, Xia等人^[30]以钷配合物**20**为起始原料,合成了第一例平面Craig反芳香化合物**22**(图11)。晶体结构表明,该钷杂环系列产物拥有平面的双五元环并环结构,具有明显的碳碳键键长交替特征。¹H NMR显示,氢信号明显向高场偏移,在反芳香化合物的外围氢信号范围内。光谱观测和DFT计算也证实了钷杂环产物的Craig反芳香性。此外,进一步的实验和理论研究发现,酸碱中和过程的强放热效应是Craig芳香化合物**21**转化为Craig反芳香化合物**22**的重要驱动力。

同年, Xia等人^[31]通过多炔碳链**23**与三(三苯基膦)二氯化钷的整合反应,得到了具有高环张力的反芳香钷杂环产物**24**(图12)。晶体结构显示,该化合物的金属杂环具有明显的单双键交替特征。¹H NMR显示,其金属杂环氢受到明显的屏蔽效应影响,化学位移达到了 δ 4.30。DFT计算显示其双环结构的NICS值均为正值,且表现出了明显的顺磁环电流,进一步确认其为反芳香骨架。值得注意的是,过渡金属的存在缓解了环状金属亚乙烯片段的高度环张力,而季膦取代基的存在能够有效降低反芳香不稳定性,从而稳定了**24**的反芳香骨架。此外,在质子等亲电试剂的作用下,反芳香钷杂环可以进一步转化为局部芳香的钷杂茛炔**25**;而芳香-反芳香骨架转换的逆反应可以在碱的作用下实现。

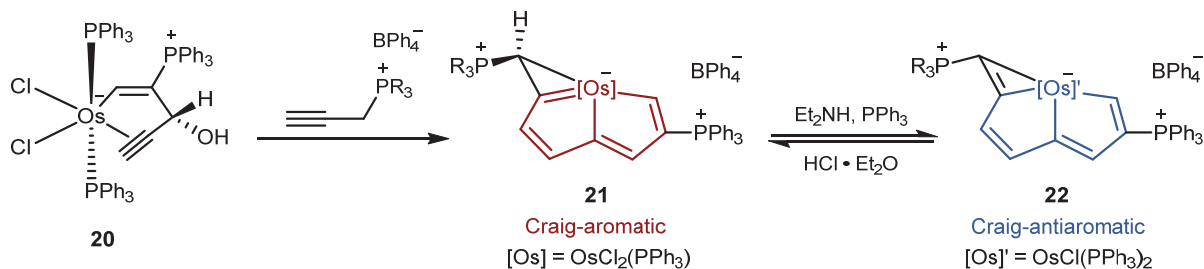


图11 Craig反芳香钽杂环的合成

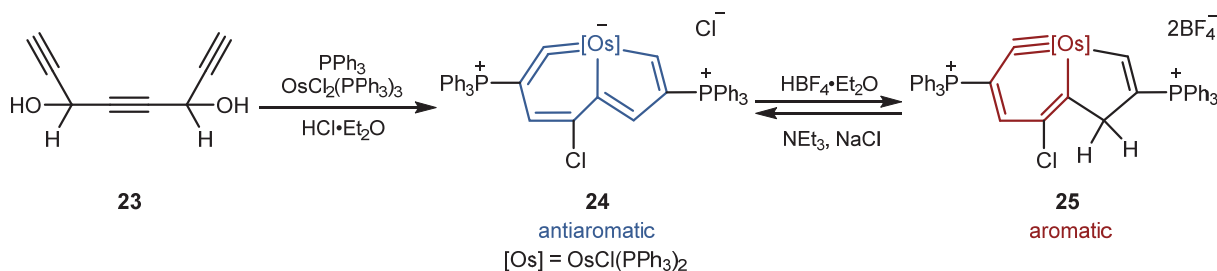


图12 反芳香钽杂环的合成及转化

6 结语

综上所述, 尽管反芳香化学的研究受到合成方法有限、难以维持平面结构、体系稳定性低等限制而发展缓慢, 但化学家们经过几十年的努力探索, 成功开发出若干不同类型、相对稳定的反芳香新骨架。其中, 通过大位阻取代基保护、增加体系耦合度、取代基稳定化等策略来增加反芳香产物的动力学和热力学稳定性, 被证实是可行的方法。所发展的反芳香化合物表现出了独特的反应性、光学、电导、磁性、可逆氧化还原等性质, 极具应用前景和研究价值。在现有的研究基础上, 反芳香化学的发展仍面临新的挑战, 例如: (1) 寻找更多能够有效缓解或克服反芳香不稳定化性质的新策略; (2) 发现更多不同种类、相对稳定的反芳香新体系; (3) 开发反芳香化合物的骨架编辑和外围官能化新方法; (4) 基于丰富的结构种类和便捷的修饰方法, 系统探究反芳香体系的构效关系。随着实验和理论化学技术的不断革新、合成和表征技术的改进升级, 研究者们将能够更加全面、深入地挖掘反芳香化合物的新结构、新性能和新应用, 使其在光电材料、生物医学、储能材料等科技领域发挥作用。

参 考 文 献

- [1] Merino, G.; Solà, M.; Fernández, I.; Foroutan-Nejad, C.; Lazzaretti, P.; Frenking, G.; Anderson, H. L.; Sundholm, D.; Cossio, F. P.; Petrukhina, M. A.; *et al. Chem. Sci.* **2023**, *14*, 5569.
- [2] Martín, N.; Scott, L. T. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 6397.
- [3] 黄宝磊, 孙昊, 李欣烨, 范雨亭, 陶涛. *大学化学*, **2021**, *36* (8), 2009060.
- [4] 华煜晖, 张弘, 夏海平. *有机化学*, **2018**, *38* (1), 11.
- [5] Faraday, M. *Philos. Trans. R. Soc. London.* **1825**, *115*, 440.
- [6] Hückel, E. *Z. Phys.* **1931**, *70*, 204.
- [7] Breslow, R.; Brown, J.; Gajewski, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4383.
- [8] Craig, D. P.; Paddock, N. L. *Nature* **1958**, *181*, 1052.
- [9] Heilbronner, E. *Tetrahedron Lett.* **1964**, *5*, 1923.

- [10] Sondheimer, F.; Wolovsky, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 260.
- [11] Holland, E. K.; Thorley, K. J.; Parkin, S. R.; Anthony, J. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021*, 5934.
- [12] Stawski, W.; Zhu, Y.; Rončević, I.; Wei, Z.; Petrukchina, M. A.; Anderson, H. L. *Nat. Chem.* **2024**, *16*, 998.
- [13] Oth, J. F. M.; Woo, E. P.; Sondheimer, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7337.
- [14] Barboza, C. A.; Barboza, E.; Arratia-Perez, R.; Carey, D. M. L. *Chem. Phys. Lett.* **2012**, *545*, 88.
- [15] Hafner, K.; Süß, H. U. *Angew. Chem. Int. Edit.* **1973**, *12*, 575.
- [16] Konishi, A.; Okada, Y.; Nakano, M.; Sugisaki, K.; Sato, K.; Takui, T.; Yasuda, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 15284.
- [17] Eisch, J. J.; Hota, N. K.; Kozima, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 4575.
- [18] Eisch, J. J.; Galle, J. E.; Kozima, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 379.
- [19] Braunschweig, H.; Fernández, I.; Frenking, G.; Kupfer, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1951.
- [20] Braunschweig, H.; Kupfer, T. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10903.
- [21] Braunschweig, H.; Krummenacher, I.; Wahler, J. *Adv. Organomet. Chem.* **2013**, *61*, 1.
- [22] Ando, N.; Yamada, T.; Narita, H.; Oehlmann, N. N.; Wagner, M.; Yamaguchi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 9944.
- [23] 吴凡, 沈珍. *中国科学: 化学*, **2022**, *52* (8), 1321.
- [24] Yoshida, T.; Takahashi, K.; Ide, Y.; Kishi, R.; Fujiyoshi, J. Y.; Lee, S.; Hiraoka, Y.; Kim, D.; Nakano, M.; Ikeue, T.; *et al.* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 2209.
- [25] Ueta, K.; Kim, J.; Ooi, S.; Oh, J.; Shin, J.; Nakai, A.; Lim, M.; Tanaka, T.; Kim, D.; Osuka, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 7958.
- [26] Gao, H.; Wu, F.; Zhao, Y.; Zhi, X.; Sun, Y.; Shen, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 3458.
- [27] Zhu, C.; Li, S.; Luo, M.; Zhou, X.; Niu, Y.; Lin, M.; Zhu, J.; Cao, Z.; Lu, X.; Wen, T.; *et al.* *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 698.
- [28] Zhu, C.; Xia, H. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1691.
- [29] Luo, M.; Chen, D.; Li, Q.; Xia, H. *Acc. Chem. Res.* **2023**, *56*, 924.
- [30] Chen, L.; Lin, L.; Nath, A. R.; Zhu, Q.; Chen, Z.; Wu, J.; Wang, H.; Li, Q.; Lin, W. F.; Zhu, J.; *et al.* *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2023**, *120*, e2215900120.
- [31] Li, Q.; Hua, Y.; Tang, C.; Chen, D.; Luo, M.; Xia, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 7580.