

乙烯型卤代烃的亲核取代反应

孙柏林, 陈洁, 周岭*

西北大学化学与材料科学学院, 西安 710127

摘要: 在基础有机化学教材中, 乙烯型卤代烃的亲核取代反应通常被认为是难以发生的。然而, 随着近年来研究的深入, 化学家们发现多例乙烯型卤代烃的亲核取代反应, 并将这类反应命名为烯基亲核取代(Nucleophilic vinylic substitution, S_NV)反应。本文主要介绍已提出的 S_NV 反应的可能机理, 并展示几个典型的 S_NV 反应实例。将这些前沿进展融入课堂教学, 不仅有助于学生了解 S_NV 反应, 而且能够丰富现有的亲核取代反应知识体系。

关键词: 乙烯型卤代烃; S_NV 反应; 亲核取代; 反应机理

中图分类号: G64; O6

Nucleophilic Substitution Reaction of Vinylic Halides

Bolin Sun, Jie Chen, Ling Zhou *

College of Chemistry and Materials Science, Northwest University, Xi'an 710127, China.

Abstract: In organic chemistry textbooks, nucleophilic substitution reactions of vinylic halides are generally considered being difficult to occur. However, recent research has revealed numerous instances of these reactions, leading chemists to classify them as nucleophilic vinylic substitution (S_NV) reactions. This article primarily explores the proposed mechanisms of S_NV reactions and presents several representative examples. Integrating these cutting-edge advances into classroom teaching not only helps students understand S_NV reactions but also enriches the existing knowledge system of nucleophilic substitution reactions.

Key Words: Vinylic halides; S_NV reaction; Nucleophilic substitution; Reaction mechanism

亲核取代反应是一种在有机化学中广泛应用的反应类型^[1], 它涉及一个亲核试剂取代有机分子中与碳原子相连的原子或原子团。这种反应在有机合成中占据着举足轻重的地位。亲核取代反应可以分为饱和碳原子上的亲核取代反应和不饱和碳原子上的亲核取代反应两类。在饱和碳原子上, 亲核取代反应可以通过两种方式进行: 一种是分步进行的 S_N1 型(单分子亲核取代反应)^[2], 另一种是协同进行的 S_N2 型和 S_N2' 型(双分子亲核取代反应)^[3]。这些反应的机理已经得到了深入研究。

对于 sp^2 杂化的不饱和碳原子, S_NAr 反应(芳香环上的亲核取代反应)是比较常见的, 其机理也相对清晰。而早期 S_NV 反应的研究相对较少, 人们对其缺乏系统的认识。在基础有机化学教科书中, 通常认为乙烯基卤代烃不能进行亲核取代反应。传统观点认为, 未活化的乙烯型卤化物中卤素的孤对电子与碳碳双键产生 $p-\pi$ 共轭, 使碳-卤键具有一定程度的双键性质, 因此活性很差。此外, 简单的卤代烯键通常不表现出缺电子的特性, 因而对富电子亲核试剂的进攻表现出惰性^[4]。

尽管乙烯型卤代烃发生亲核取代反应的活性较低, 但化学家们通过巧妙设计反应底物和条件可

以实现此类反应的顺利进行。该反应在合成具有多官能团的烯烃方面显示出独特的优势。近年来，关于乙烯型卤代烃的 S_NV 反应的研究报道不断涌现，为了认识理解该反应，本文将从机理探讨和具体实例两方面对其进行介绍。

1 乙烯型卤代烃亲核取代反应机理研究

当前，有机化学家已经提出了多种可能的 S_NV 反应机理。如先加成形成碳负离子再消除，先消除形成卡宾、炔烃或丙二烯再加成， $S_{NV\sigma}$ ， $S_{NV\pi}$ 等，下面进行分类讨论。

1.1 活泼乙烯型卤代烃先加成后消除机理

活泼烯烃的 S_NV 反应机理，即先加成后消除的过程，已得到广泛认可(图1)。这一机理主要适用于带有强吸电子基团的烯烃。强吸电子基团的拉电子效应使得双键上与之相邻的碳原子电子云密度降低，从而活化了碳碳双键。亲核试剂能够从垂直于双键平面的方向进攻 sp^2 杂化碳原子(α 碳)的 π^* 轨道。在强吸电子基团的作用下，形成的碳负离子中间体具有较长的寿命。随后中间体发生 β -消除，离去基团离去，产生构型部分或完全保持的取代产物。这种机理要求能够形成较长寿命的碳负离子中间体，常见于活泼烯烃的反应中^[5,6]。

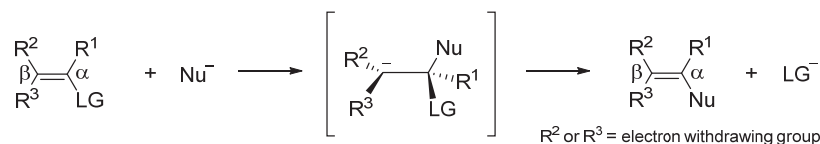
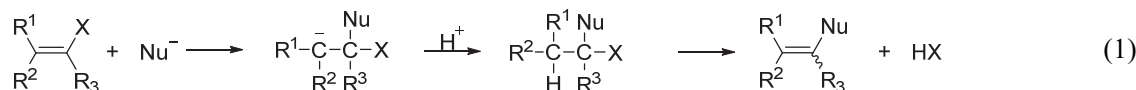


图1 加成消除机理

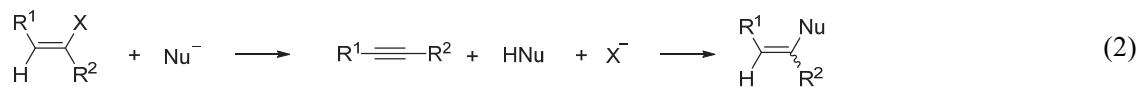
1.2 不活泼乙烯型卤代烃亲核取代反应可能机理

对于不活泼的乙烯型卤代烃，由于烯键富电子难以进行亲核加成，其反应途径较为复杂，反应机理也更加多样化。Modena认为该反应可能采用式(1)–(6)所示机理进行^[7]，并指出不同类型机理之间可能存在竞争。

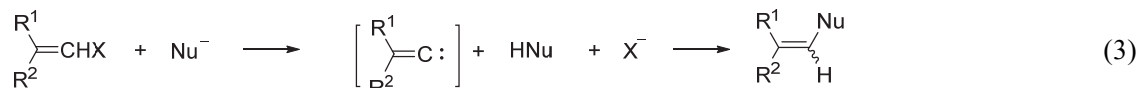
(1) 加成-消除机理(与上述活泼烯烃机理相同):



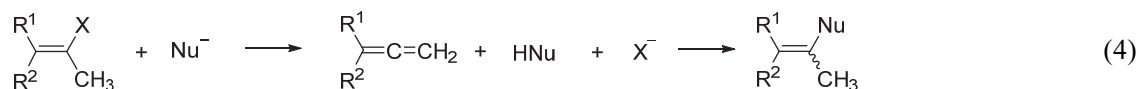
(2) β 消除先生成炔烃后加成机理(可能经E1cb过程):



(3) α 消除先生成卡宾后加成机理:

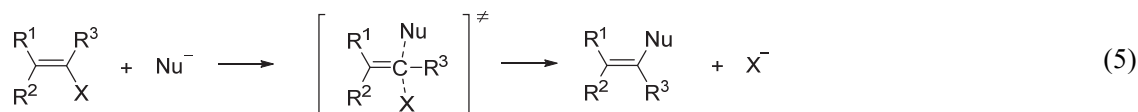


(4) β 消除先生成丙二烯后加成机理:

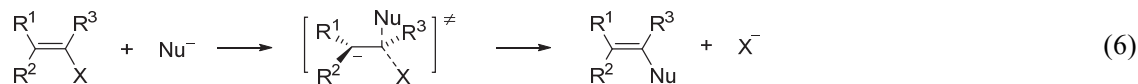


上述四种可能机理通常得到构型翻转和保持的混合物。而在一些底物中，反应生成的产物构型单一，因此提出了另外两种类似 S_N2 反应的机理形式。亲核试剂从双键平面内直接进攻C-X键的 σ 反键轨道($S_{NV\sigma}$)，所得产物构型翻转(式(5))。此外，亲核试剂也可以从双键平面外进攻 π 键的反键轨道($S_{NV\pi}$)，反应过程类似两步走加成-消除机理，但亲核试剂与底物成键和离去基解离几乎同时进行，所得产物构型保持(式(6))。这两种机理和式(1)所示的机理相互依存，相互竞争。

(5) S_NV_σ反应机理^[8]:



(6) S_NV_π反应机理:



Rappoport认为不活泼的烯烃没有强吸电子基团,当R基团吸电子能力不强或离去基团离去性较好时,反应中间体的寿命比较短,反应途径以协同过程为主^[9]。Pross等也指出当碳负离子中间体的寿命降低到零时反应是协同过程。理论计算和简单乙烯基体系的对照实验表明,未活化乙烯基碳的S_NV_σ和S_NV_π在气相和溶液中都是可行的^[10]。

2000年, Lee课题组使用理论计算结果表明,在气相下用亲核试剂进攻不活泼的氯乙烯时,强亲核试剂氢氧根离子和硫氢根离子倾向于进行S_NV_π历程,而弱亲核试剂氯离子和溴离子从能量的角度更倾向于进行S_NV_σ的历程^[11]。2013年, Fernández通过计算也可以解释S_NV_σ和S_NV_π机制发生的可能性^[12]。

2 乙烯型卤代烃亲核取代反应实例介绍

卤代烯烃的亲核取代反应在构建含有杂原子的烯基胺、烯基醚和烯基硫醚等化合物方面十分高效,吸引了化学家的广泛关注。近年来,有关S_NV反应的一些有趣的转化案例被相继报道。文献中对含有强吸电子基团的活泼烯烃的S_NV反应已有较多报道,其机理研究也相对透彻。这里主要介绍几个未活化乙烯型卤代烃参与的S_NV反应及其机理。

2.1 烯基芳基碘鎓盐的分子间S_NV反应

1991年, Ochiai课题组报道了一例不活泼烯烃的S_NV反应(图2)^[13]。在室温下,使用四丁基卤化铵对(*E*)-β-烷基乙烯基苯基碘鎓四氟硼酸盐(**1**)进行亲核取代反应,高产率得到相应的构型翻转产物(**2a-c**)。机理研究表明,反应过程中四氟硼酸根首先被卤负离子置换,随后卤负离子亲核试剂进攻C-I键的σ反键轨道得到构型翻转的产物。笔者进一步通过动力学研究证明了该反应经历了S_NV_σ的历程^[14]。

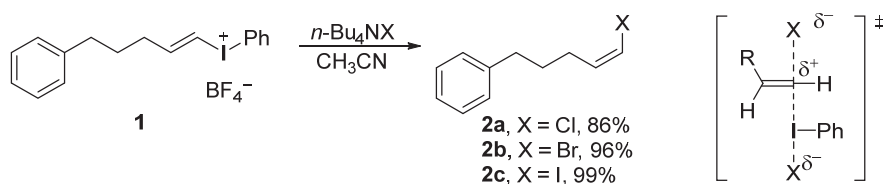
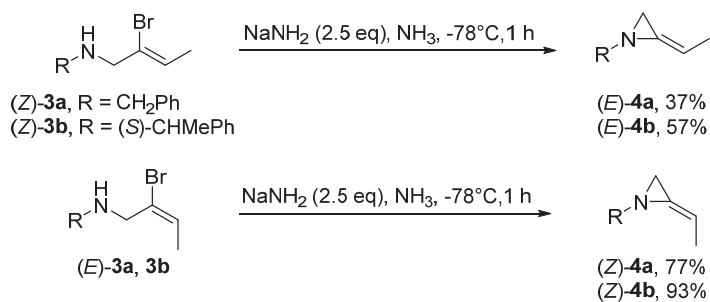


图2 烯基碘鎓盐的S_NV反应及过渡态

2.2 分子内S_NV反应

2.2.1 胺基烯基溴的分子内S_NV反应

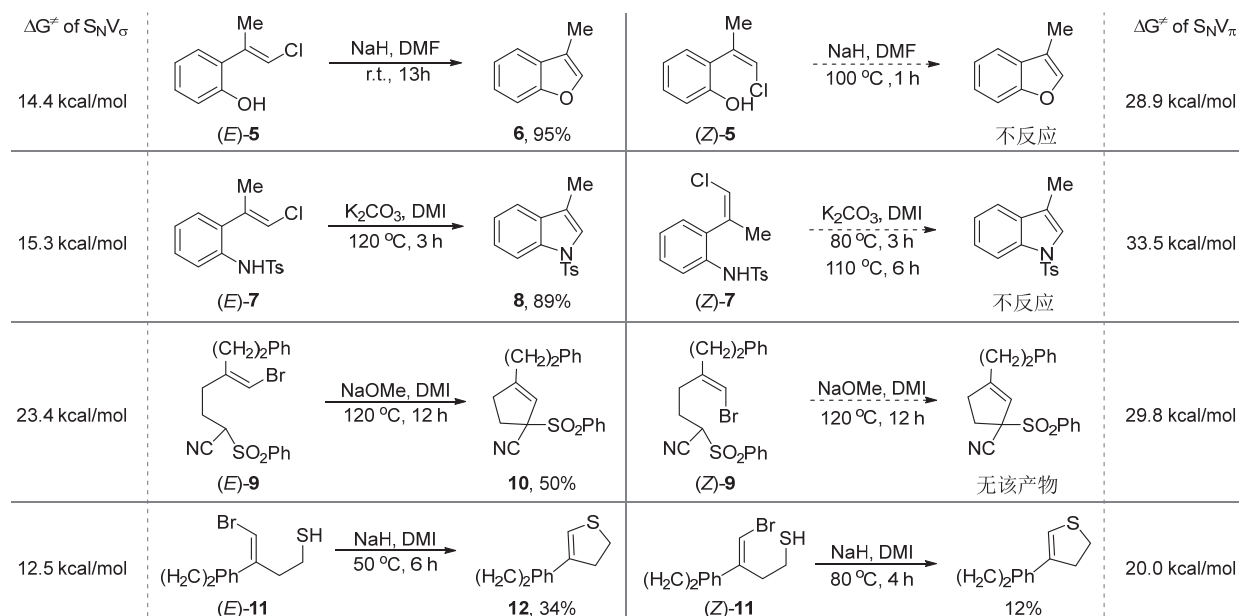
2004年, Shipman课题组报道了一例分子内的S_NV反应(图3)。为了探究分子内S_NV反应的立体化学选择性,他们分别向Z式和E式构型的2-溴-2-丁烯基胺(**3**)中加入氨基钠的液氨溶液,在-78℃条件下进行环化反应,观察到分别生成了构型翻转的E-和Z-2-乙基氮杂环丙烷产物**4**。进一步研究表明该环化反应发生的异常迅速,且产物的构型均得到了完全翻转。这一结果否认了Bottini和Olsen提出的消除-加成反应机理^[15]。笔者认为该反应的过程是胺负离子从C-Br键背面直接攻击进行取代,从而形成几何构型翻转的产物。即该反应经历的是S_NV_σ反应过程^[16]。


 图3 胺基烯基溴的分子内 S_NV 反应

2.2.2 多种类型亲核试剂进行的分子内 S_NV 反应

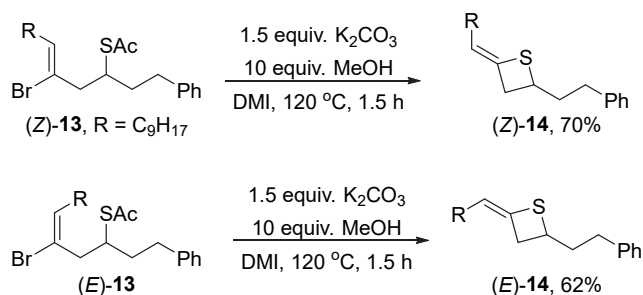
2007年, Narasaka课题组报道了一系列分子内的 S_NV 反应, 对多种类型亲核试剂发生的 S_NV 反应进行了系统研究(图4)^[17]。他们发现, *E*构型的乙烯基卤化物能够被氧、氮、碳、硫等不同类型的阴离子分子内亲核进攻, 从而形成相应的环化产物。而*Z*构型的乙烯基卤化物很难发生环化。该策略可以快速合成苯并呋喃、吲哚、环戊烯和二氢噻吩等多种有价值的中间体。

为了研究反应机理, 笔者进行了理论计算和氘代实验。研究表明, 对于含有酚、磺酰胺、活泼亚甲基的乙烯基卤化物, *E*构型的异构体倾向于通过 $S_NV\sigma$ 机制进行环化, 生成相应的构型翻转产物。而*Z*构型的异构体在相同条件下很难发生环化。理论计算表明*Z*构型的异构体反应需要更高的活化能, 更倾向于通过 $S_NV\pi$ 机制。然而, 对于含有巯基的乙烯基卤化物, *E*构型的异构体同样通过 $S_NV\sigma$ 机制进行反应, 而*Z*构型的异构体经历 $S_NV\sigma$ 和 $S_NV\pi$ 的历程到达过渡态的活化能相差不大, 所以两种机理均有可能。


 图4 多种烯基卤的 S_NV 反应及理论计算的过渡态活化能

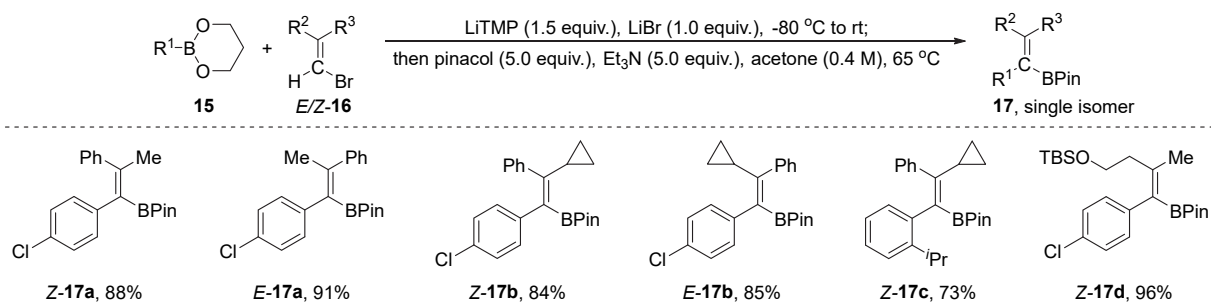
DMF = *N,N*-dimethylformamide, DMI = 1,3-dimethyl-2-imidazolidinone

2008年, Narasaka课题组发展了使用分子内 S_NV 反应合成硫杂环丁烷的方法^[18]。对于二取代末端烯基溴底物, 反应可以顺利发生, 高产率得到预期环化产物。为了探讨反应的机理, 他们使用三取代的*Z*式或*E*式构型的底物13尝试该反应, 结果均顺利得到了构型保持的环化产物14(图5)。这些结果表明反应可能是经历了 $S_NV\pi$ 机理。

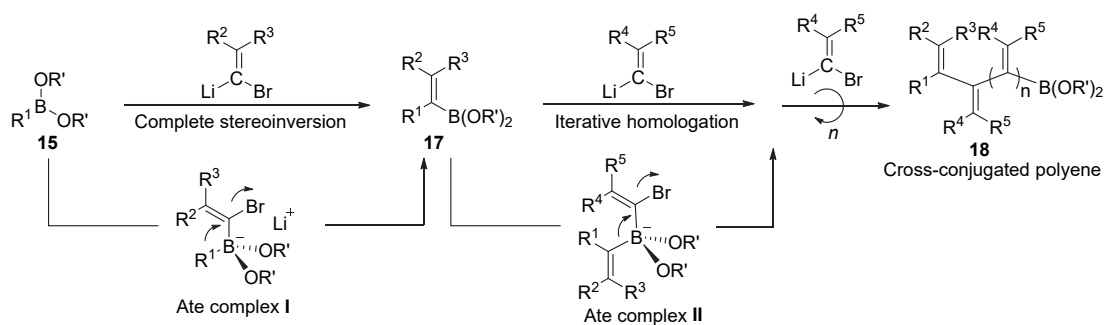

 图5 烯基溴与硫亲核试剂的 S_NV 反应

2.3 硼酸酯与烯基溴的 S_NV 反应

2024年,董广彬和刘鹏课题组开创性地发展了一种新颖的 S_NV 反应,实现了有机硼酸酯与烯基溴代烃的立体专一性亚乙烯基同系化反应^[19]。在强碱性条件下,特定构型的烯基溴代烃**16**与硼酸酯**15**反应,立体选择性地得到相应的烯基硼酸酯产物**17**(图6)。反应底物可以从酮简便地转化而来,并且该反应兼容叔胺、酯等多种官能团,以及一些大位阻的取代基。该反应能够迭代多个亚乙烯基单元,从而合成那些难以制备的交叉共轭多烯类化合物(图7)。


 图6 硼酸酯与烯基卤的 S_NV 反应

LiTMP = lithium tetramethylpiperidide


 图7 通过金属络合物张力释放促进的 S_NV 反应机理及制备交叉共轭多烯

机理研究表明烯基锂首先与硼酸酯生成ate络合物中间体**I**,随后 R^1 基团迁移同时离去一个溴离子得到特定构型的产物,再与频哪醇交换得到最终的产物**17**。密度泛函理论计算进一步表明,1,2-迁移过程中,三元环平面过渡态张力的释放及分子内 π - π 相互作用共同促进了该反应。这一发现与之前只能利用特定底物进行 S_NV_σ 反应的方法相比,展现了更广泛的底物适用性。此外,该反应的立体专一性极为优异,使其成为制备具有生物活性的四取代烯烃的理想选择。迭代的亚乙烯基同系化反应为合成完全取代的共轭多烯提供了一条高效的途径。

3 结语

随着科学探索的持续深化, 化学家发展了越来越多的乙烯型卤代烃的亲核取代反应, 并应用于多样性功能分子的合成当中。对这一反应机理的深入研究, 不仅解答了以往学习中关于产物构型翻转或保留的疑惑, 也颠覆了固有认知——即认为乙烯型卤代烃不能直接进行 S_N2 类型的反应。本文旨在通过简洁的梳理总结, 帮助学生对 S_NV 反应有一个清晰、全面的认识, 让他们深刻体会到化学反应的魅力和复杂性, 从而为有机化合物的设计和合成提供新的思路和方法。

我们期望本文能够在巩固课本核心知识点的同时, 进一步拓展本科生的知识视野, 鼓励他们接触学科前沿, 将理论知识转化为活跃的知识体系。希望培养学生热爱学习、勤于思考、善于总结的学习习惯, 为他们未来的研究生学习奠定基础。同时, 我们也希望本文能为有机化学的教学提供有价值的参考, 激发学生对化学学科的兴趣和热情。

参 考 文 献

- [1] Katritzky, A. R.; Brycki, B. E. *Chem. Soc. Rev.* **1990**, *19*, 83.
- [2] Hughes, E. D.; Juliusburger, F.; Masterman, S.; Topley, B.; Weiss, J. J. *Chem. Soc.* **1935**, 1525.
- [3] Cowdrey, W. A.; Hughes, E. D.; Ingold, C. K.; Masterman, S.; Scott, A. D. *J. Chem. Soc.* **1937**, 1252.
- [4] Rappoport, Z. *Adv. Phys. Org. Chem.* **1969**, *7*, 1.
- [5] Apeloig, Y.; Rappoport, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5095.
- [6] Rappoport, Z. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 7.
- [7] Modena, G. *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 73.
- [8] Okuyama, T.; Lodder, G. *Adv. Phys. Org. Chem.* **2002**, *37*, 1.
- [9] Rappoport, Z. *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 474.
- [10] Glukhovtsev, M. N.; Pross, A.; Radom, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5961.
- [11] Kim, C. K.; Hyun, K. H.; Kim, C. K.; Lee, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2294.
- [12] Fernández, I.; Bickelhaupt, F. M.; Uggerud, E. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8574.
- [13] Ochiai, M.; Oshima, K.; Masaki, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7059.
- [14] Okuyama, T.; Takino, T.; Sato, K.; Ochiai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2275.
- [15] Bottini, A. T.; Olsen, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 195.
- [16] Shiers, J. J.; Shipman, M.; Hayes, J. F.; Slawin, A. M. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6868.
- [17] Miyauchi, H.; Chiba, S.; Fukamizu, J.; Ando, K.; Narasaka, K. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5940.
- [18] Lei, M.-Y.; Fukamizu, K.; Xiao, Y.-J.; Liu, W.-M.; Twiddy, S.; Chiba, S.; Ando, K.; Narasaka, K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4125.
- [19] Chen, M.; Knox, C. D.; Madhusudhanan, M. C.; Tugwell, T. H.; Liu, C.; Liu, P.; Dong, G. B. *Nature* **2024**, *631*, 328.