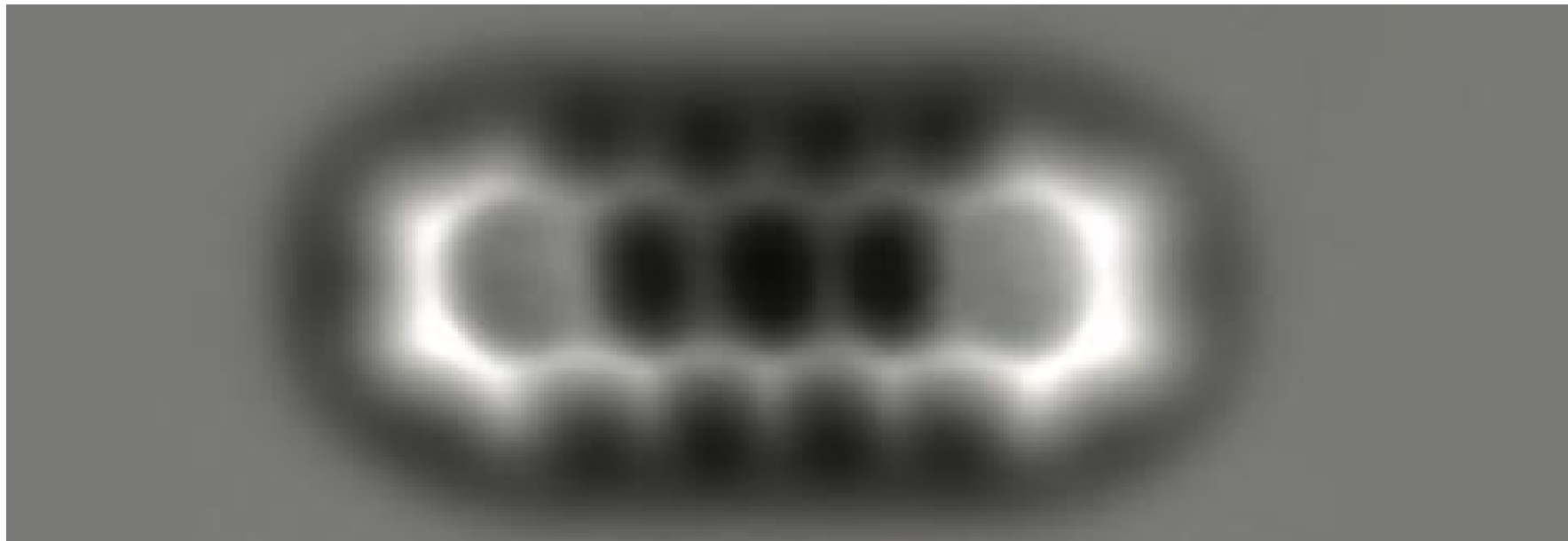


芳香环上的取代反应

APR 20



原子力显微镜下的并五苯。并五苯是一种稠环芳香化合物，芳香化合物具有独特的反应性，其取代反应模式与脂环族化合物不同

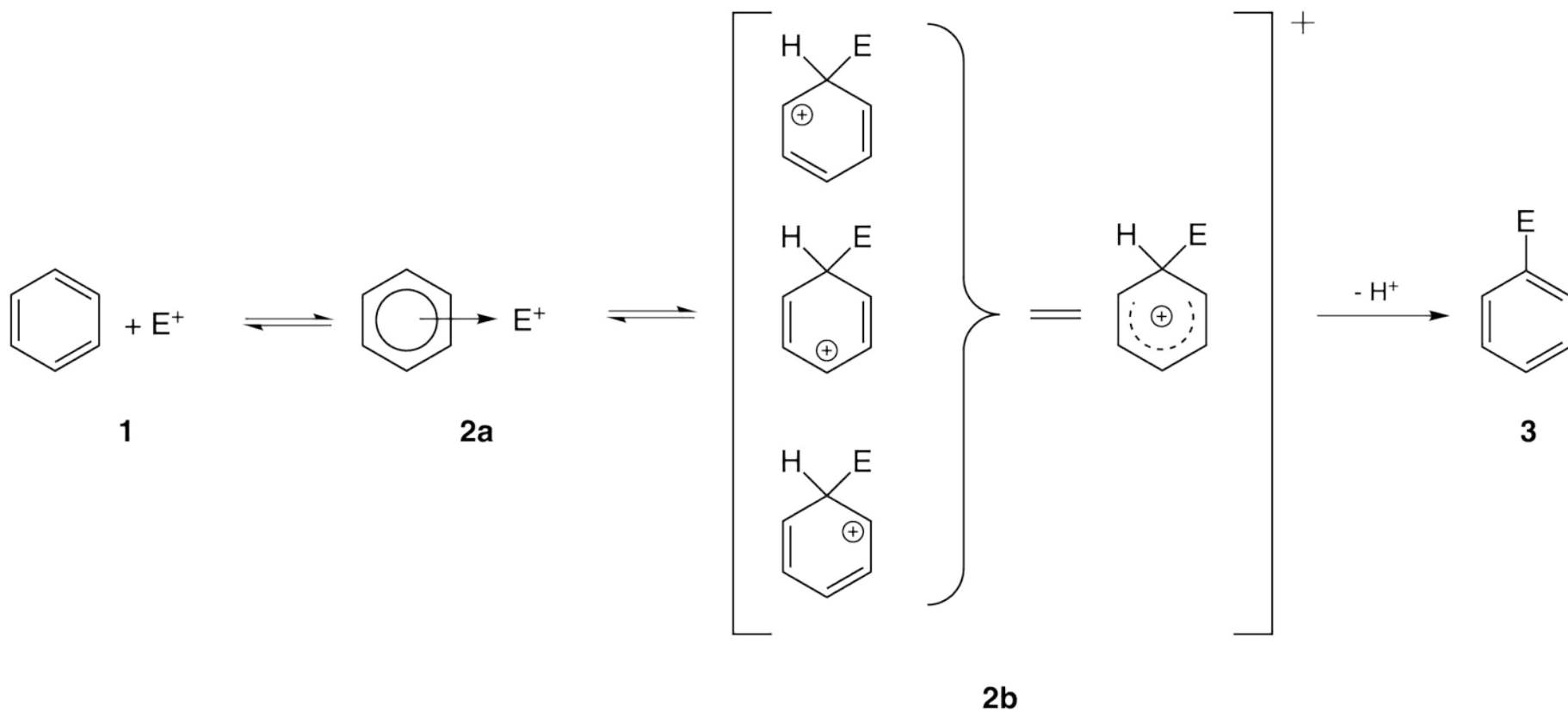
芳环上取代反应

■ 从机理上分：

1. 芳香亲电取代： S_EAr
2. 加成消除机理下的亲核取代： S_NAr
3. 芳基碳正离子： S_N1
4. 苯炔： $E1cb-Ad_N$
5. 芳香自由基亲核取代： $S_{RN}1$
6. 氮杂环上亲核加成开环关环：ANRORC
7. 自由基取代
8. 间接芳香亲核取代
9. 金属催化的碳碳键形成

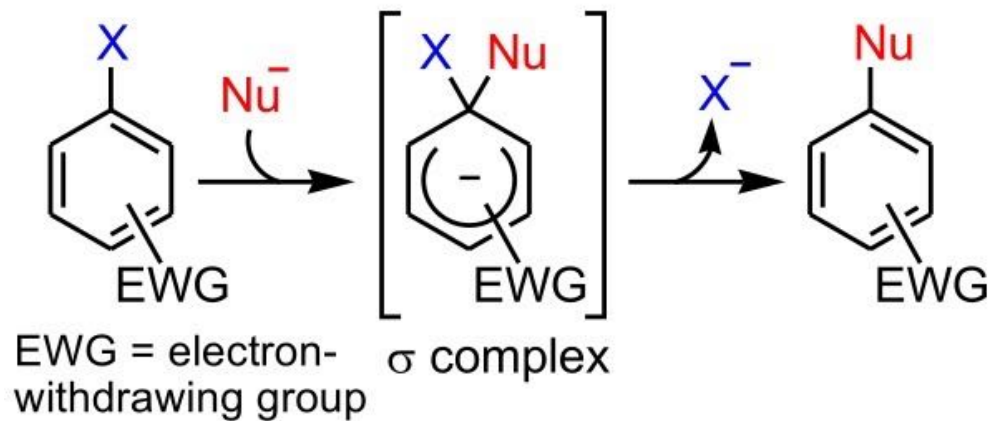
芳环上取代反应

- 最熟悉的：芳香亲电取代 S_EAr



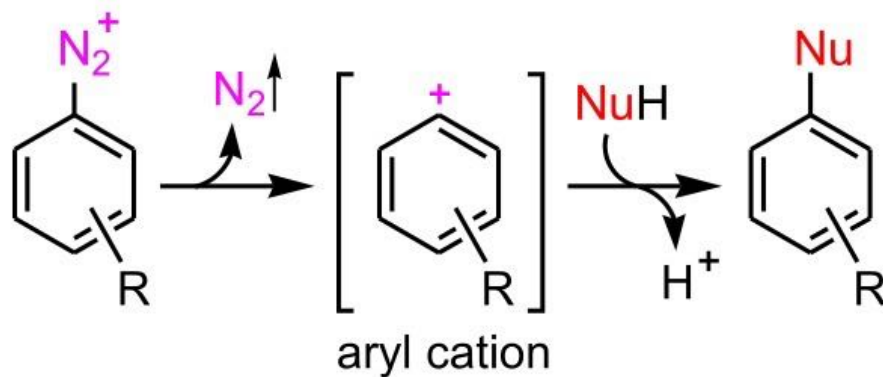
芳环上取代反应

- 『正统』 的芳香亲核取代: S_NAr



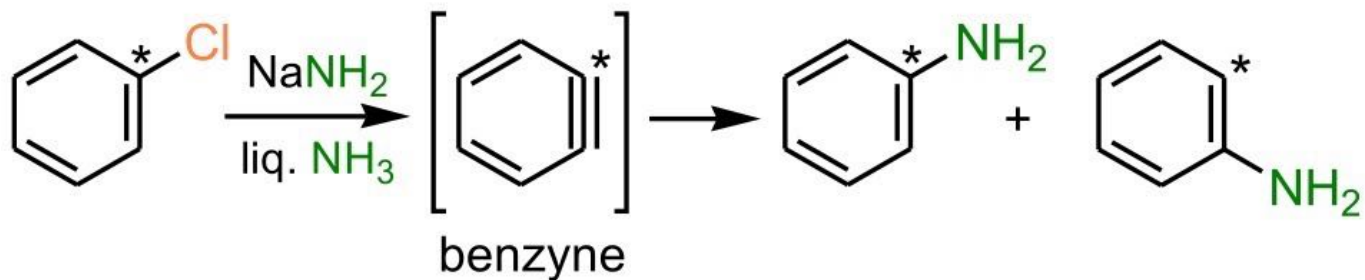
芳环上取代反应

- 芳基碳正离子：S_N1



芳环上取代反应

- 苯炔: E1cb-Ad_N

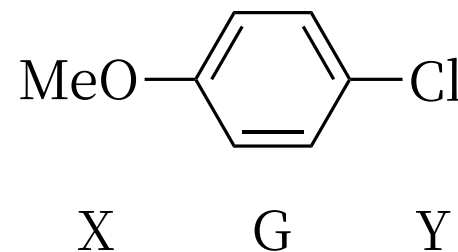


芳环上取代反应

- 不同取代基对反应的影响是基础有机化学中的重要考点
- 给电子基团活化苯环，有利于芳香亲电取代
- 拉电子基团能促进芳香亲核取代
- 有没有定量描述取代基效应的理论？

Hammett 方程

- 有机化学中，Hammett 方程描述了反应速率与平衡常数的关系。
Hammett 的想法来自其直觉，而非热力学和动力学理论
- 对与芳香化合物的取代，我们把反应物抽象成 XGY 的形式
 1. X 是对反应速率有影响的取代基
 2. G 是不参与反应的基团，在这里是苯环
 3. Y 是反应位点（被取代的部分）

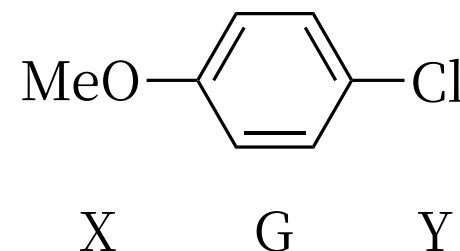


Hammett 方程

- Hammett 认为:

$$\log_{10} \frac{K}{K_0} = \sigma \rho$$

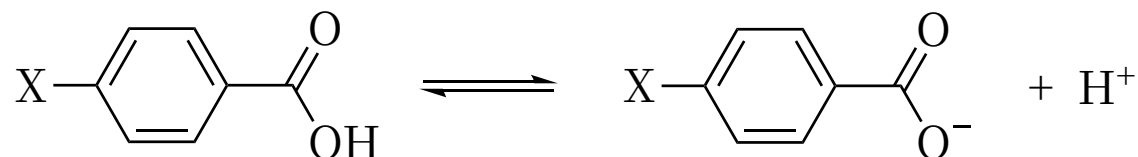
- 其中:
- K_0 : X = H 时的平衡常数/反应速率常数
- K : 特定取代基的平衡常数/反应速率常数
- ρ 是**反应常数**, 对于特定的反应其为常数
- σ 取代基的**特性常数**, 对于特定的 X 其为常数



Hammett 方程

$$\log_{10} \frac{K}{K_0} = \sigma \rho$$

- 取代苯甲酸的电离平衡不涉及动力学测量，最容易研究：



- Hammett 规定该反应的 $\rho = 1$

取代基	p-H	p-NMe ₂	p-Cl	p-OMe	p-CN	p-NO ₂
pK _a	4.21	6.03	4.00	4.25	3.55	3.43

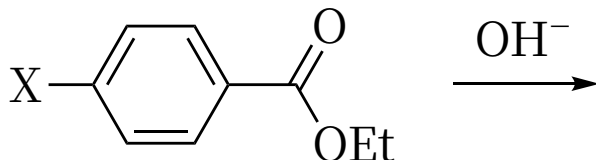
- 根据上述数据，计算各取代基的特性常数

Hammett 方程

- 通过取代苯甲酸的酸性计算出来的特性常数：

取代基	p-H	p-NMe ₂	p-Cl	p-OMe	p-CN	p-NO ₂
pK _a	4.21	6.03	4.00	4.47	3.55	3.43
σ	0.00	-1.82	0.21	-0.26	0.66	0.78

- 通过其他反应（如：取代苯甲酸乙酯的碱性水解速率），也能获得一套特性常数



- 不同反应下的特性常数有些许差异，但对于大多数反应，有比较稳定的相对关系

Hammett 方程

- 基于很多反应获得的『平均』特性常数：

取代基	p-H	p-Me	p-Cl	p-Br	p-I	p-OMe	p-NO ₂
σ	0.00	-0.17	0.23	0.23	0.18	-0.27	0.78
取代基	m-Me		m-Cl	m-Br	m-I	m-OMe	m-NO ₂
σ	-0.07		0.37	0.39	0.35	0.12	0.71

- 一般不提供邻位取代基的特性常数，原因是什么？
- 邻位反应受位阻效应影响较大
- 哪些电子效应会影响到取代基特性常数？

Hammett 方程

- 影响取代基特性常数的因素：

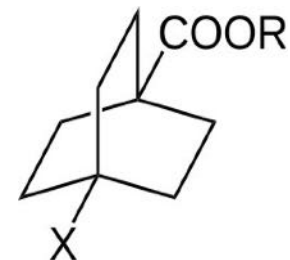
1. 共振（共轭）效应
2. 诱导效应
3. 场效应

- Hammett 方程也可用在非共轭体系中，此时不存在共振效应，对应的取代基特性常数用 σ' 表示

Hammett 方程

- σ' 可通过双环 [2.2.2] 辛烷-1-羧酸酯的反应动力学获得
- σ 与 σ' 的差值可衡量基团的共轭给/拉电子能力

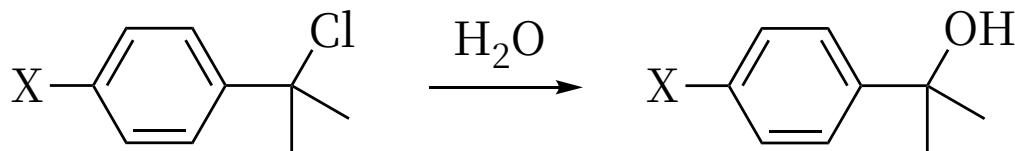
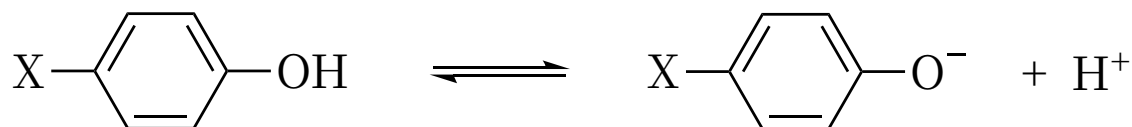
取代基	H	p-OH	p-CO ₂ Et	p-Br	p-CN
$\sigma - \sigma'$	0.00	-0.624	0.105	-0.222	0.077



10.1021/ja01105a045

Hammett 方程

- 在预测存在与苯环取代基强共振的反应上，部分取代基的特性常数存在较大误差



- 对于苯酚衍生物的电离反应，能够共振稳定酚负离子的硝基在实验中表现出更大的 σ
- 对于苯基卤代烃的 $\text{S}_{\text{N}}1$ 反应，能共振稳定碳正离子的甲氧基在实验中表现出更负的 σ

Hammett 方程

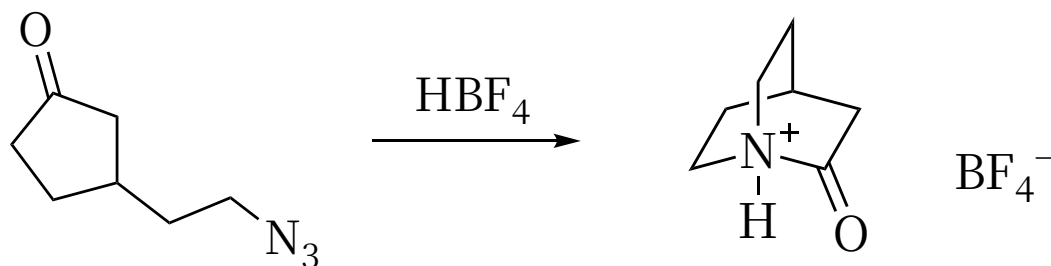
- 当共振因素占主导的时候，我们使用 σ_p^+ （存在正离子）和 σ_p^- （存在负离子）来进行修正

取代基	p-H	p-Me	p-Cl	p-Br	p-I	p-OMe	p-NO ₂
σ	0.00	-0.17	0.23	0.23	0.18	-0.27	0.78
σ_p^+		-0.31	0.11	0.15	0.14	-0.78	0.79
σ_p^-		-0.17	0.19	0.25	0.27	-0.26	1.27

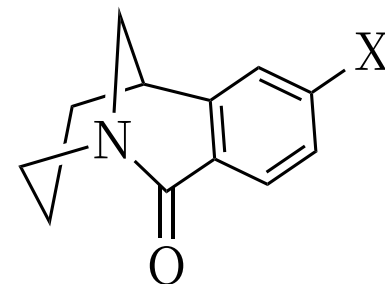
- 若某个反应使用 σ_p^+ 具有更好的线性关系，说明反应机理中更可能存在正离子物种

Hammett 方程

- Hammett 方程除了用于平衡常数、反应速率常数，对 IR 频率或者核磁共振的预测上都相当成功
- 扭曲酰胺 (twisted amide) 具有由于桥环张力使得羰基与氮原子共轭大幅减弱的结构
- Stolz 首次合成扭曲酰胺的反应是一道非常经典的有机化学题，反应产物为四氟硼酸盐，阳离子具有镜面

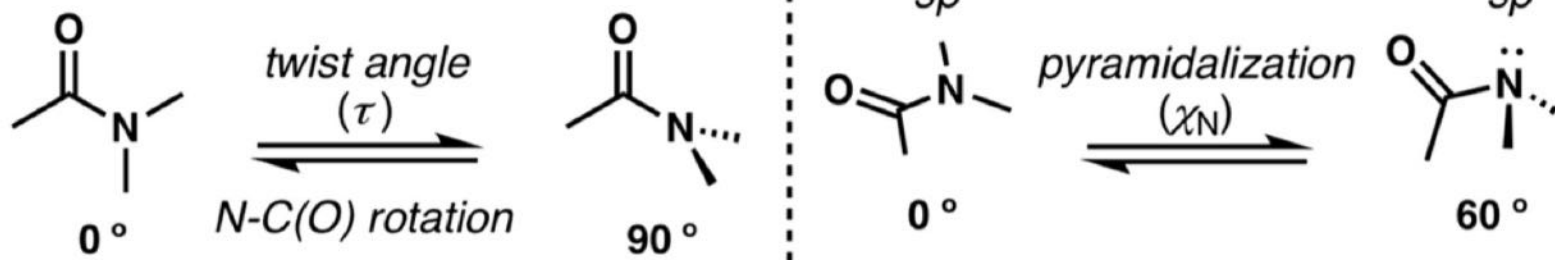


Hammett 方程

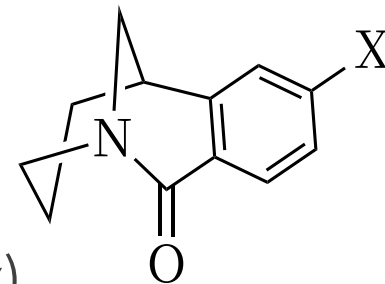


- Gutekunst 等人合成了扭曲苯甲酰胺衍生物：
- 正常酰胺的羰基与氨基共平面，扭转角度 $\tau = 0$ ，完全扭曲的酰胺扭转角为 90° ，该角度称为 Winkler-Dunitz 参数
- 扭转酰胺中 N 原子也由平面构型 (sp^2) 变为 sp^3 ，我们用角锥化程度 χ 来度量

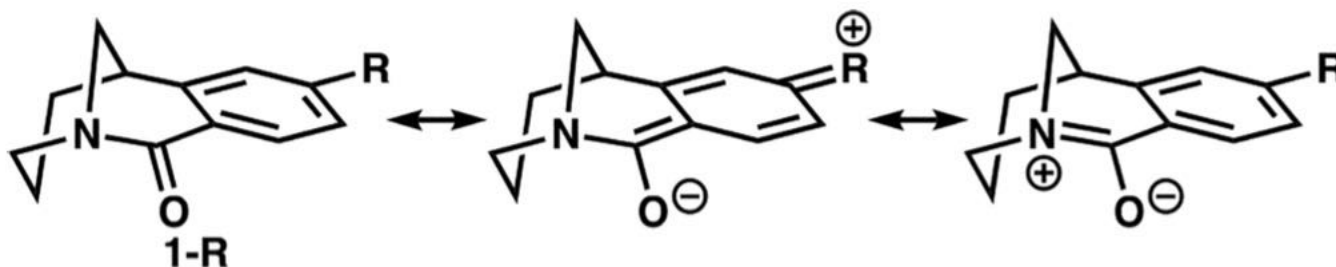
B. Winkler-Dunitz parameters



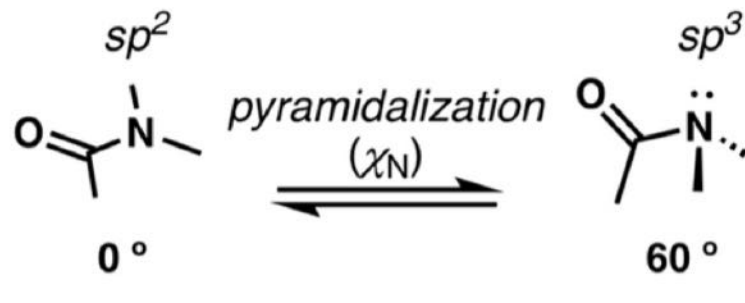
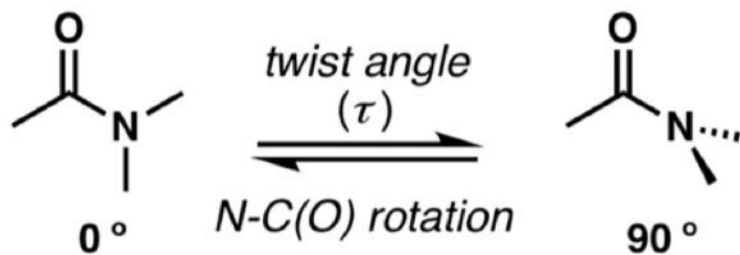
Hammett 方程



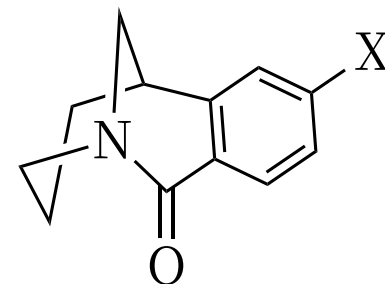
- 当 $X = \text{MeO}$ 、 Me 、 NO_2 时，何种衍生物具有最大的 $(\tau + \chi)$
- 给电子基团会稳定扭曲酰胺，因此 MeO 最大， NO_2 最小



B. Winkler-Dunitz parameters



Hammett 方程



- 扭曲苯甲酰胺衍生物的 ($\tau + \chi$) 如下表：

取代基	p-H	p-Me	p-Cl	p-OMe	p-NO ₂	p-NMe ₂	p-CN
σ	0.00	-0.17	0.23	-0.27	0.78	-0.83	0.66
σ_p^+	0.00	-0.31	0.11	-0.78	0.79	-1.70	0.66
($\tau + \chi$)	87.43	87.97	87.38	88.65	85.77	90.35	86.21

- 你认为应该使用 σ 还是 σ_p^+ 对 ($\tau + \chi$) 进行线性拟合？
- 不存在碳正离子中间体，应当使用 σ

Hammett 方程

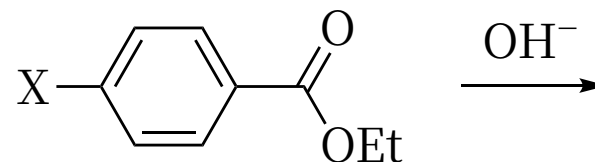
$$\log_{10} \frac{K}{K_0} = \sigma \rho$$

取代基	p-H	p-Me	p-Cl	p-Br	p-I	p-OMe	p-NO ₂
σ	0.00	-0.17	0.23	0.23	0.18	-0.27	0.78

- 反应常数 ρ 可通过测定不同底物的速率常数获得
- 25 °C 下 85% 乙醇中取代苯甲酸乙酯的相对水解速率如下:

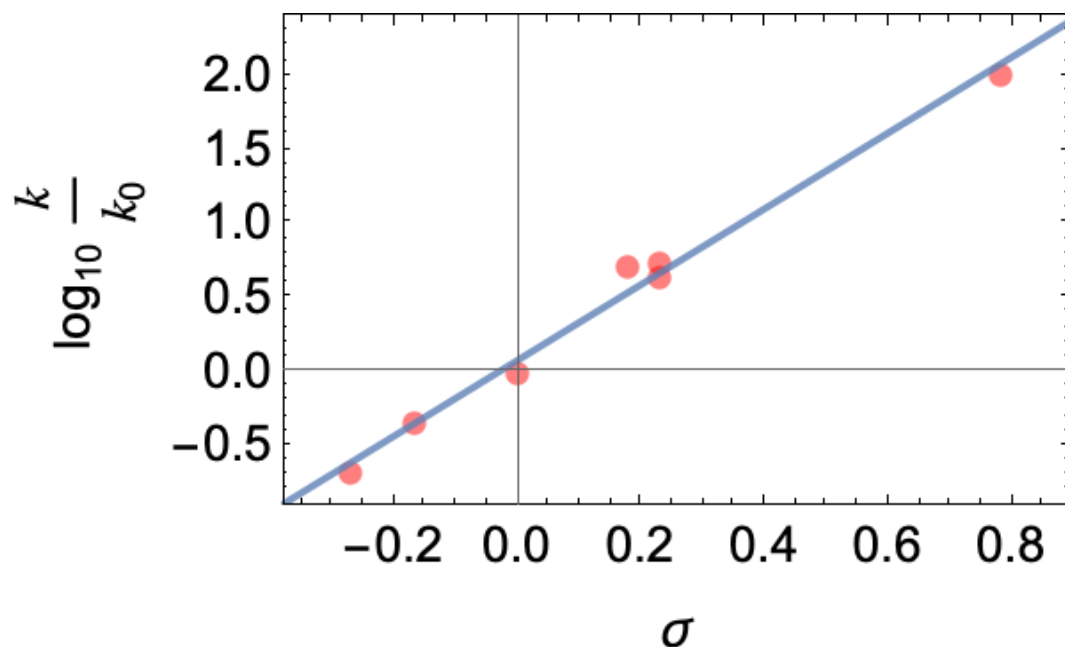
取代基	p-H	p-Me	p-Cl	p-Br	p-I	p-OMe	p-NO ₂
速率 $\times 10^3$	0.55	0.251	2.37	2.89	2.78	0.115	56.7

- 计算反应常数 ρ



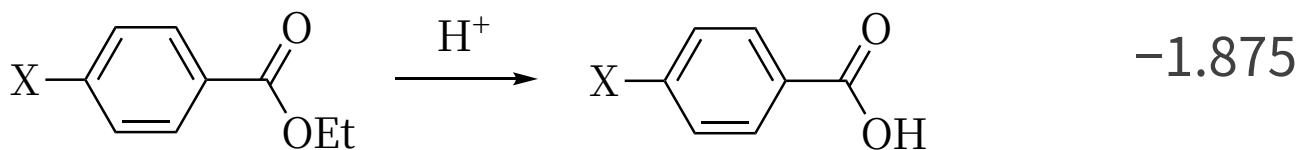
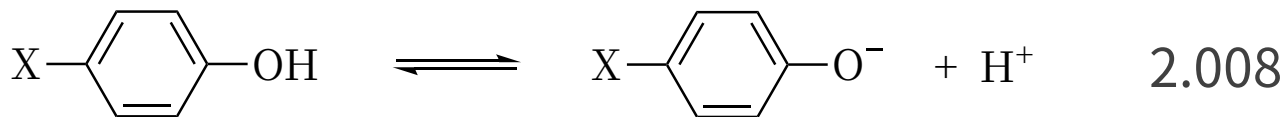
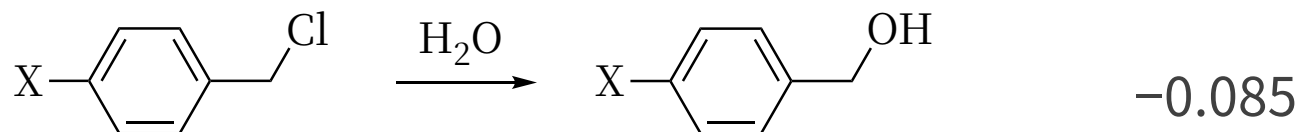
Hammett 方程

- 注意：不应该求平均值，要使用一次拟合： $y = 2.56x + 0.077$



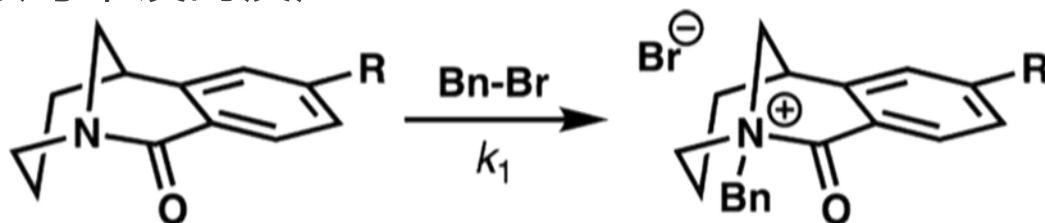
Hammett 方程

- ρ 值描述了与苯甲酸的电离相比，反应对取代基的敏感程度
- 什么样的反应具有更大的 ρ ？什么样的反应具有更小的 ρ ？
- 以下三个反应的 ρ 值为 2.008、-0.085、-1.875（打乱顺序）



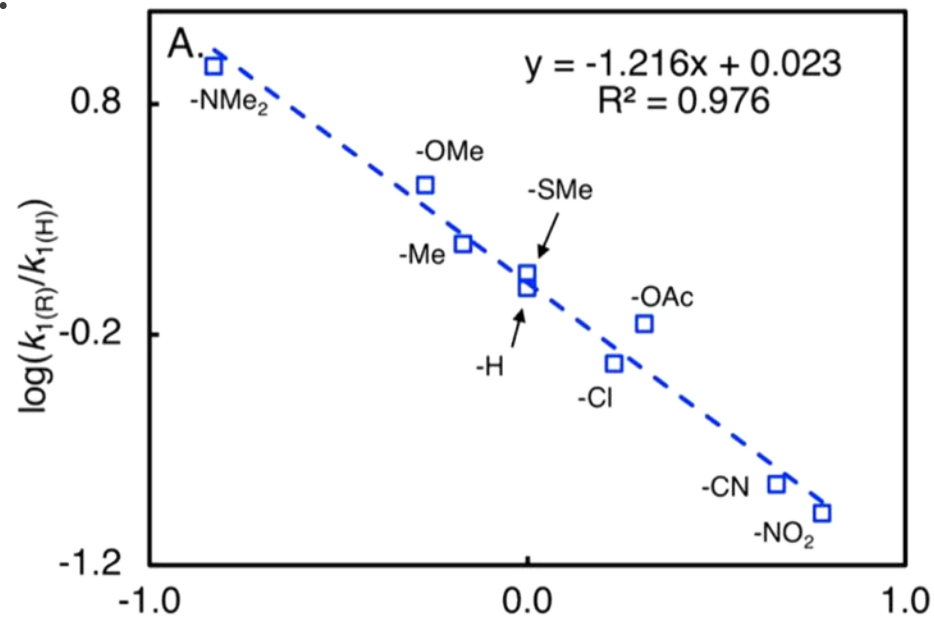
Hammett 方程

- 研究扭曲酰胺与苄溴的反应：



- 你预计反应的 ρ 是 > 0 / < 0 / ≈ 0 ?

- 该反应 $\rho = -1.216$

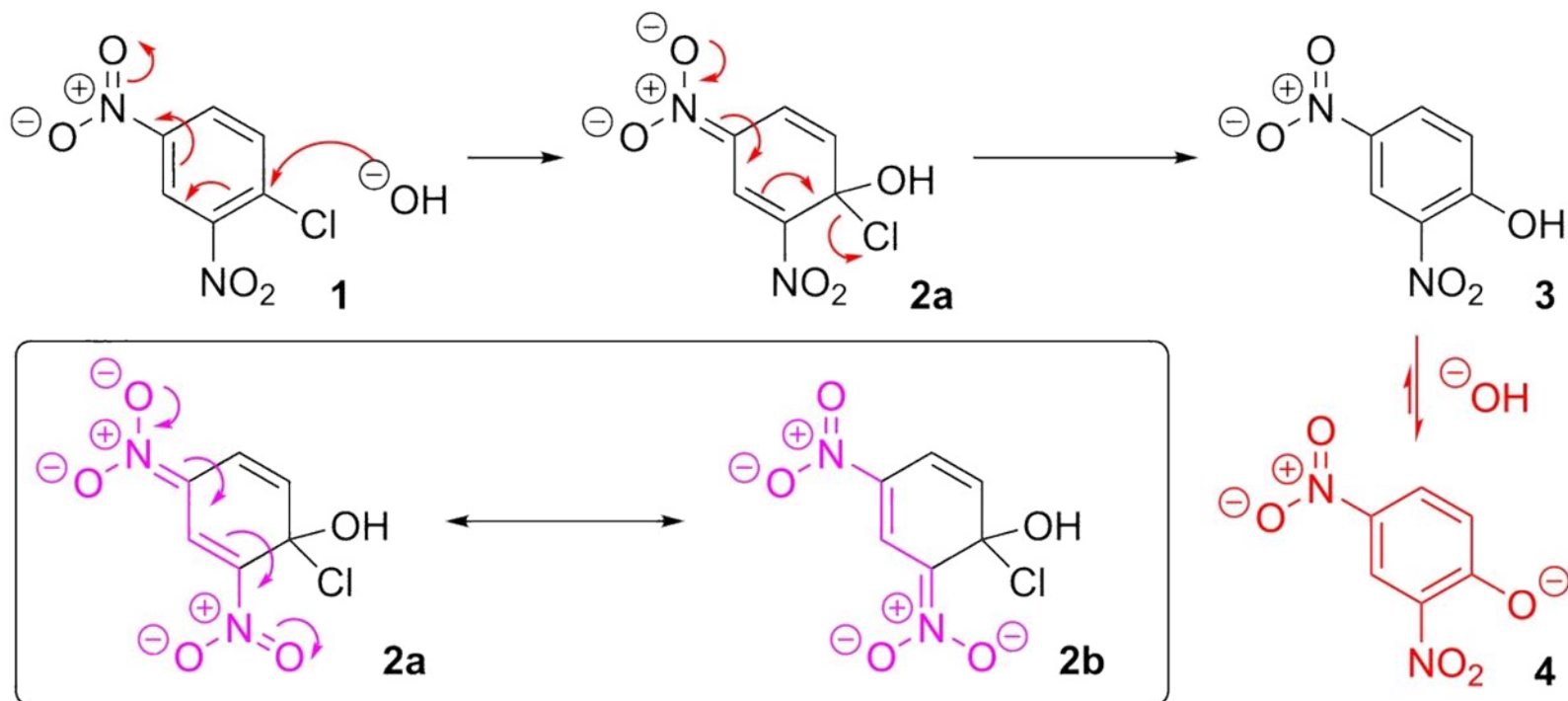


Hammett 方程

- $\rho > 0$ 意味着反应过程中产生负电荷（或失去 E^+ ），EWG 会促进反应
- $\rho < 0$ 意味着反应过程中产生正电荷（或失去 Nu^- ），EDG 会促进反应
- $\rho \approx 0$ 意味着反应对取代基不敏感
- 通过测量反应的 ρ ，可以获得有关反应机理的信息

芳香亲核取代 S_NAr

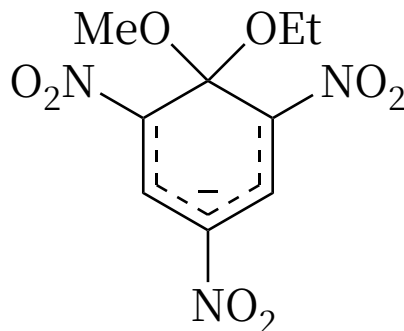
- S_NAr 是最常见的芳香亲核取代机理



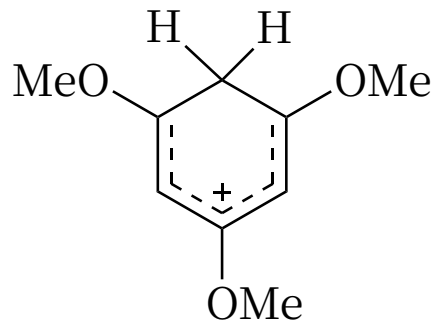
- 反应中间体被称为 Meisenheimer 络合物

芳香亲核取代 S_NAr

- 某些稳定的 Meisenheimer 络合物可以被分离出来，称为 Meisenheimer 盐

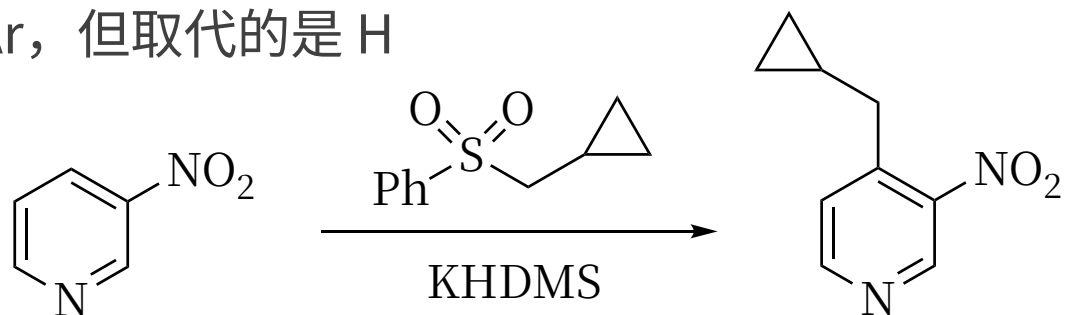


- 而在芳香亲电取代中，类似的中间体被称为 Wheland 络合物

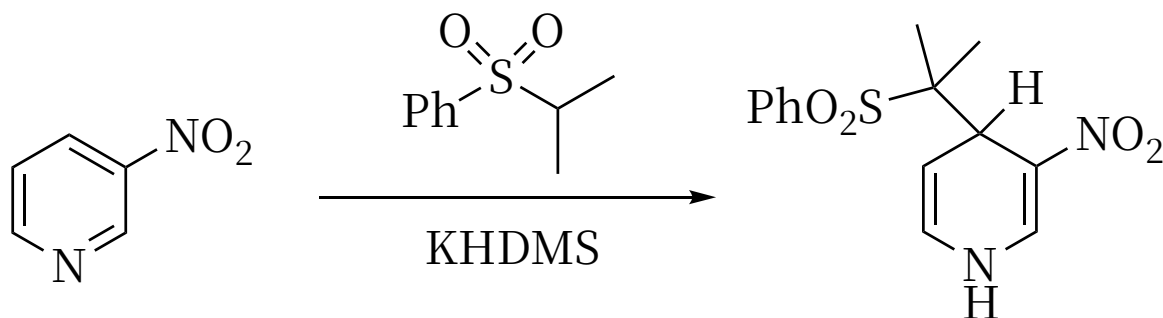


间接芳香亲核取代

- 类似于 S_NAr ，但取代的是 H



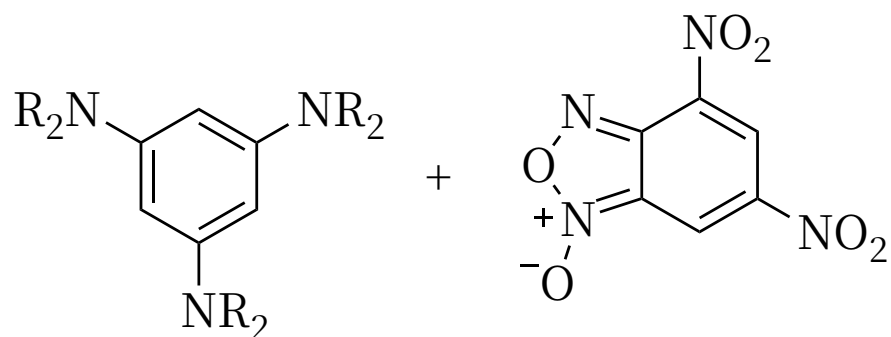
- 需要苯环上具有 EWG，类似 Meisenheimer 的产物可以被分离



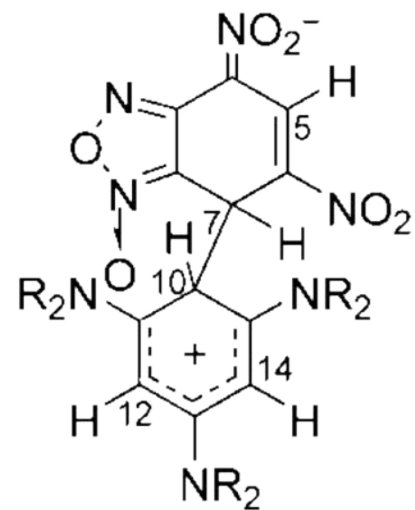
- 为什么没有发生消除反应？

芳香亲核取代 S_NAr

- 三(N-哌啶基)苯与二硝基苯并氧化呋咱能反应形成有趣的络合物

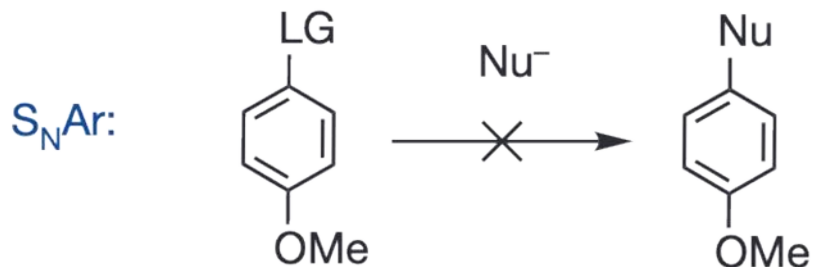
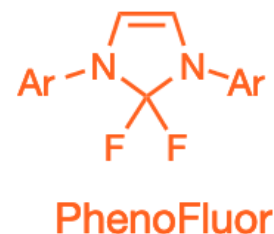
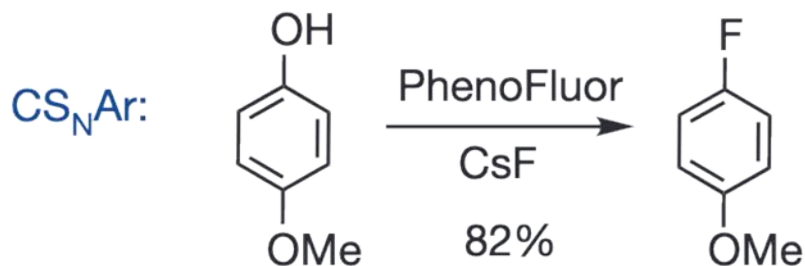


- 为两性离子Meisenheimer-Wheland 络合物



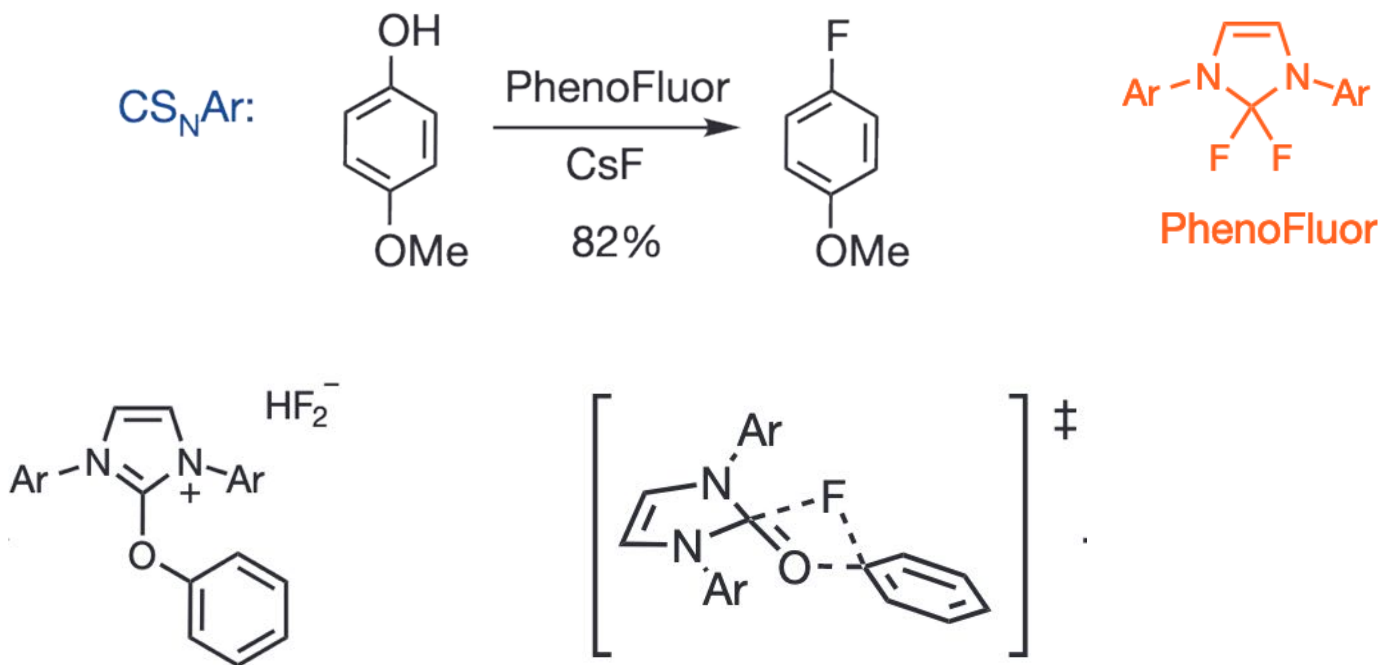
芳香亲核取代 S_NAr

- 在 F 作为亲核试剂的反应中，观察到了不一样的现象，这种反应机理被作者称为 CS_NAr
- CS_NAr 可以在没有拉电子基存在的情况下，发生取代



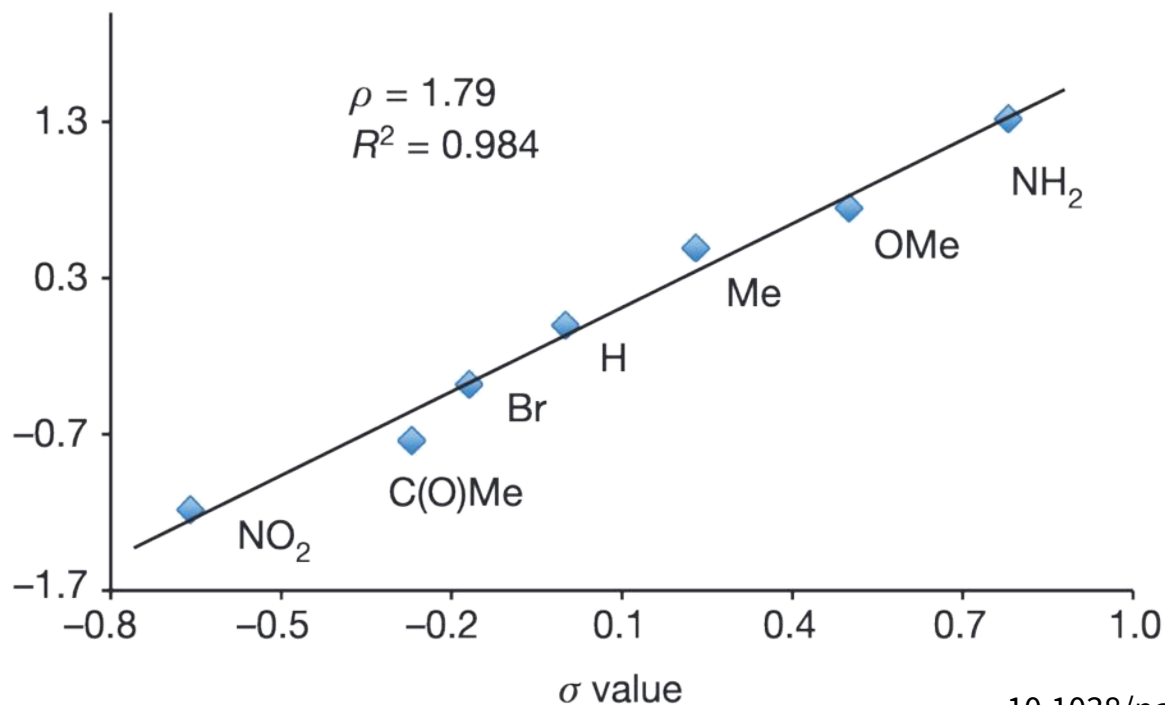
芳香亲核取代 S_NAr

- 画出反应中的离子型中间产物，以及反应的环状过渡态



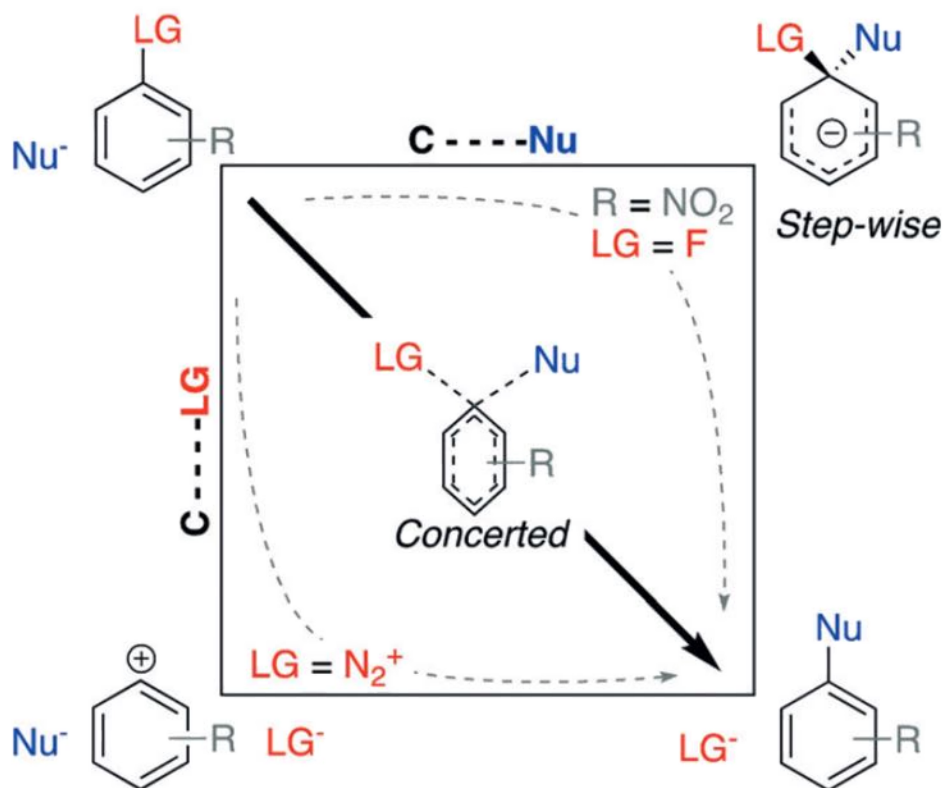
芳香亲核取代 S_NAr

- 较小的 ρ 表明只存在 Meisenheimer 过渡态，不存在 Meisenheimer 中间体
- 典型的 S_NAr 反应，Hammett 反应常数 ρ 为 8.6



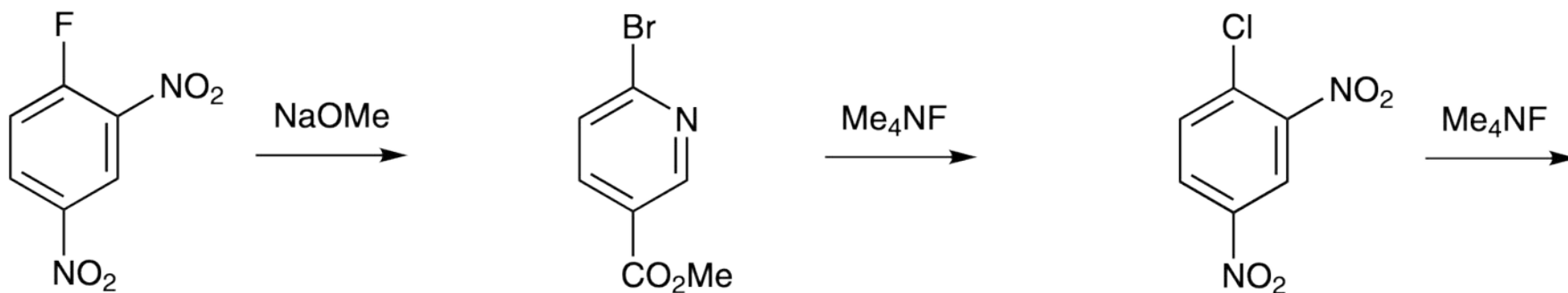
芳香亲核取代 S_NAr

- CS_NAr 中的 C 意为 Concerted (协同)
- F^- 作为亲核试剂时, 反应多具有协同特征



芳香亲核取代 S_NAr

- 第一个反应是完全的分步机理，第二个反应是完全的协同机理，第三个反应处在两种机理中间
- 采用何种机理是通过同位素动力效应 KIE 测定的
- 在 S_NAr 反应中，F 作为离去基速度最快，为什么？
- 第一步加成是决速步



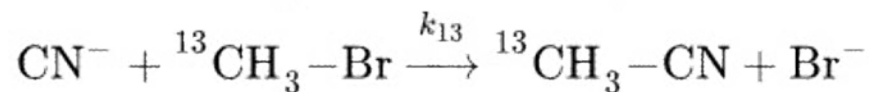
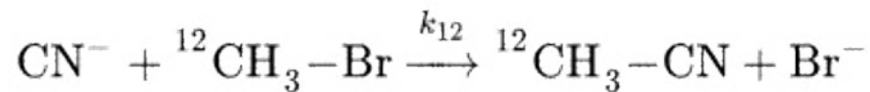
芳香亲核取代 S_NAr

- 我们把化学键看作是弹簧振子

$$\omega = \sqrt{\frac{k}{\mu}}$$

其中 k 为劲度系数， μ 为约化质量， $\mu = \frac{m_1 m_2}{m_1 + m_2}$

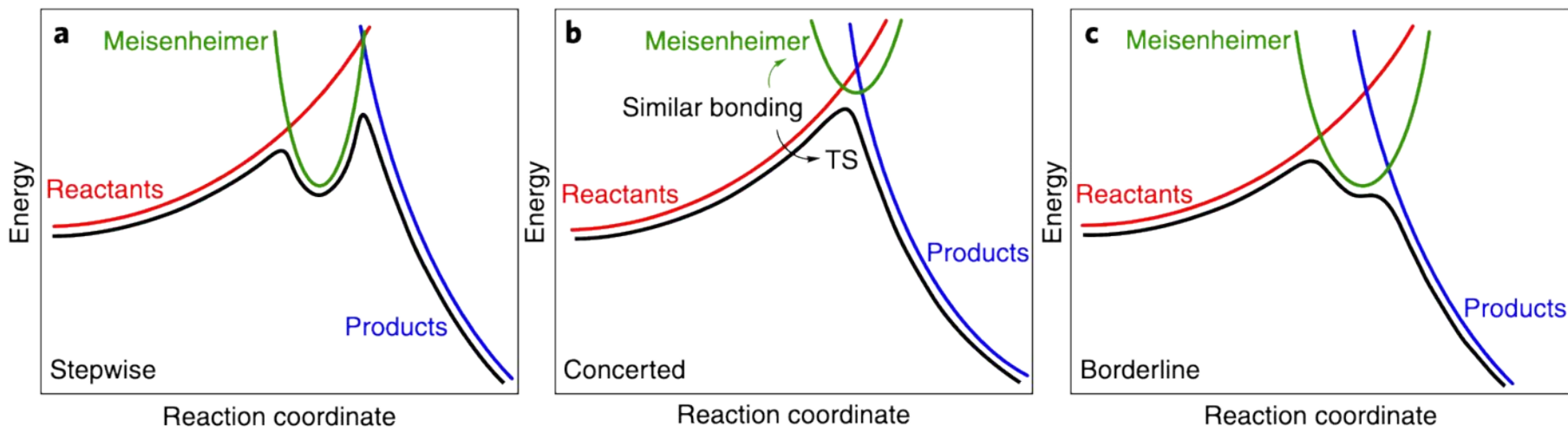
- 在取代反应中，由于 ¹³C 质量更大，其与 Br 形成的化学键振动频率越低，更难断裂，因此 ¹²C 的速率一般快于 ¹³C



$$\text{KIE} = \frac{k_{12}}{k_{13}} = 1.082 \pm 0.008$$

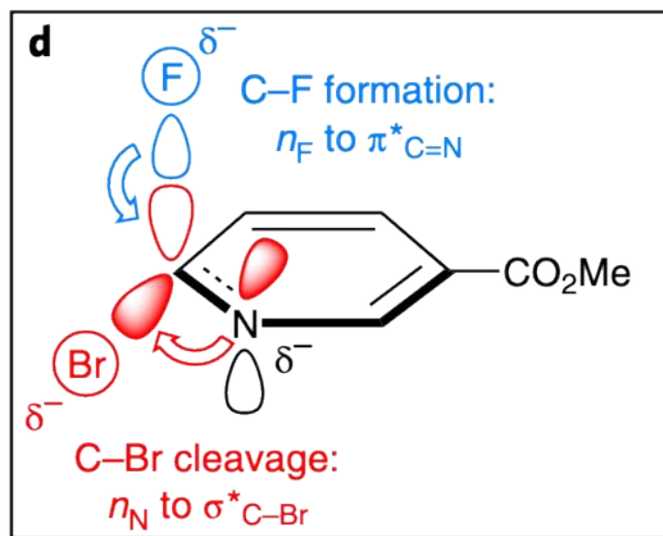
芳香亲核取代 S_NAr

- KIE 的理论最大值与 TS 的状态有关，TS 中化学键削弱程度越大，KIE 值越大
- 分步机理还是协同机理，具有更大的 KIE 值？
- 分步机理每个 TS 只涉及到一根化学键的削弱，而协同机理涉及两根

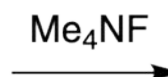
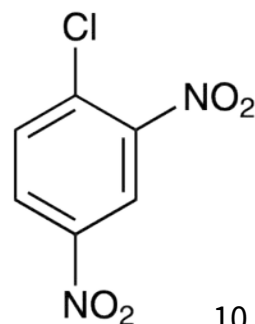
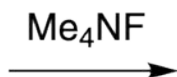
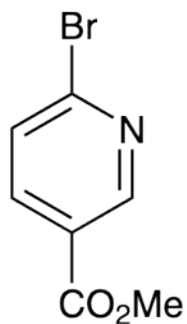


芳香亲核取代 S_NAr

- 为什么 6-溴-3-吡啶甲酸甲酯倾向于协同机理？即 Meisenheimer 过渡态为何不稳定？

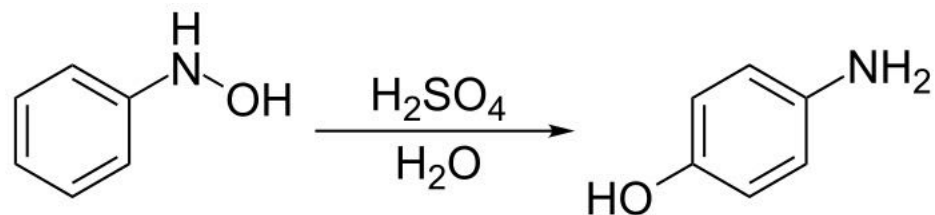


Orbital Interactions

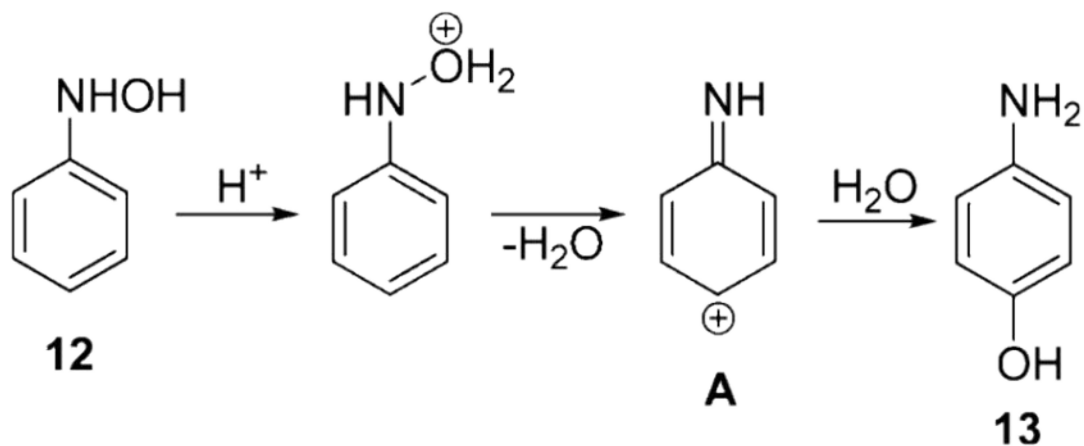


Bamberger 重排

■ Bamberger 重排反应

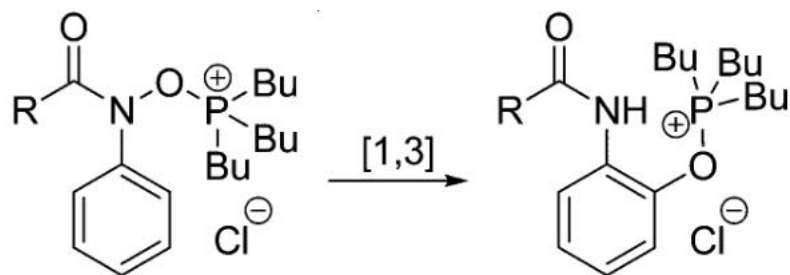
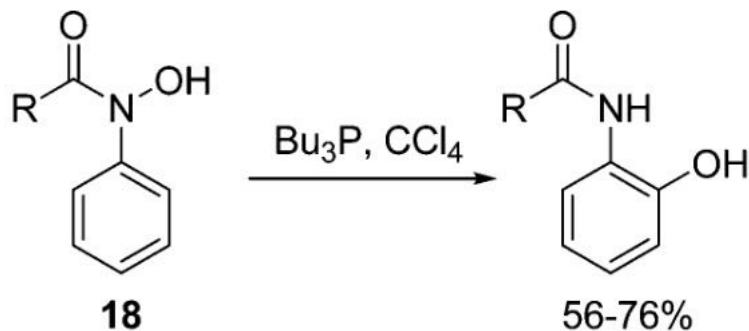


■ 反应关键中间体是苯胺阳离子



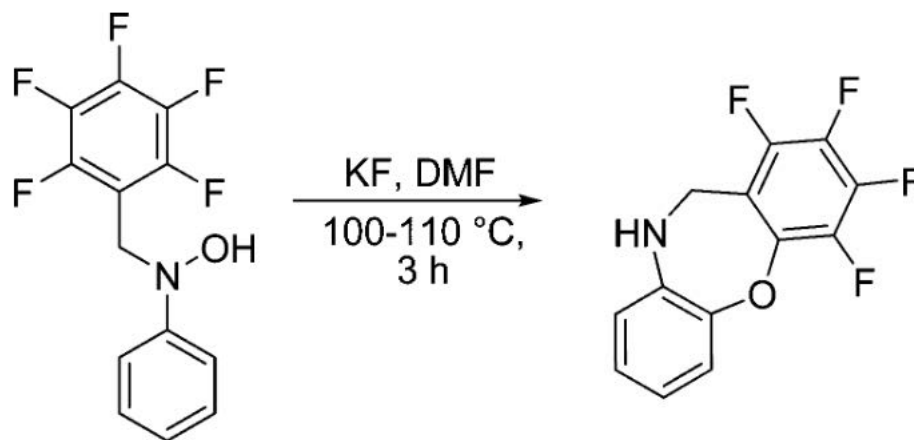
Bamberger 重排

■ 写出反应机理



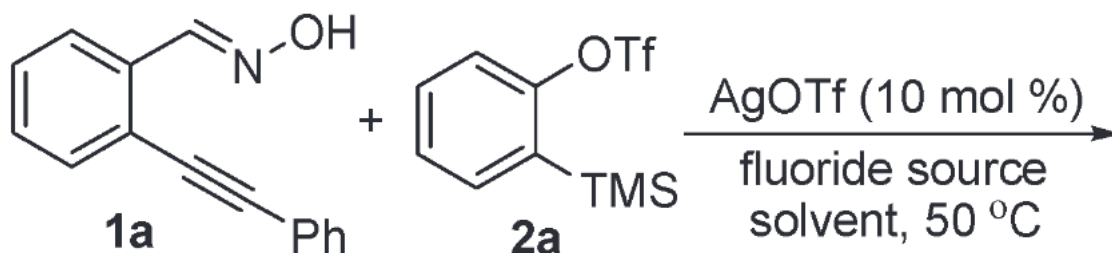
Bamberger 重排

- 写出反应产物

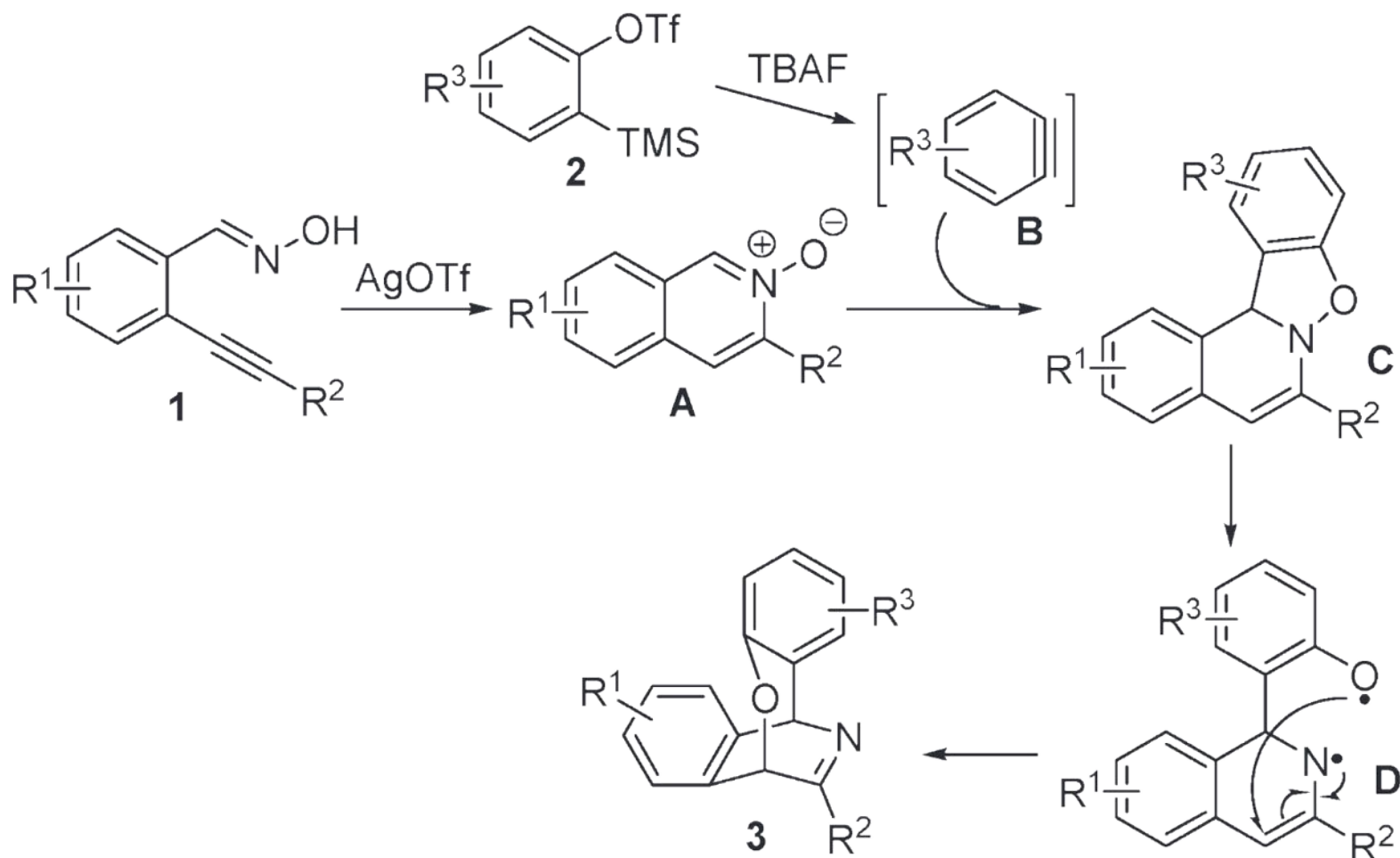


Bamberger 重排

- 写出反应产物（fluoride source 是 TBAF）
- 提示1：不考虑苯环，产物具有双环结构
- 提示2：**1a** 首先与 AgOTf 生成稳定的产物，再继续反应

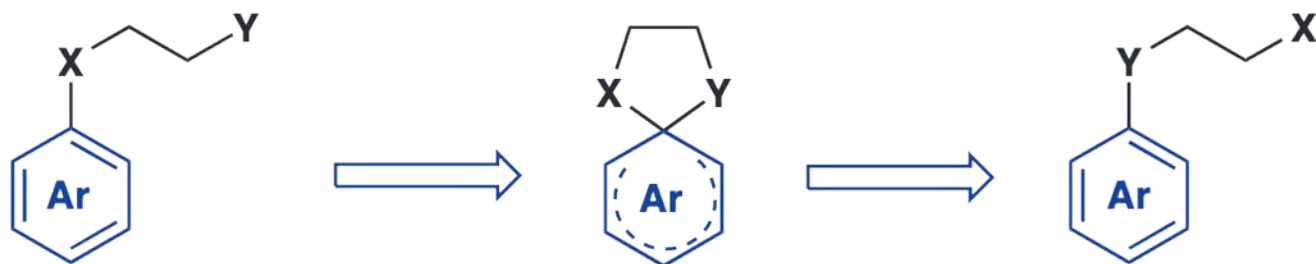


Bamberger 重排

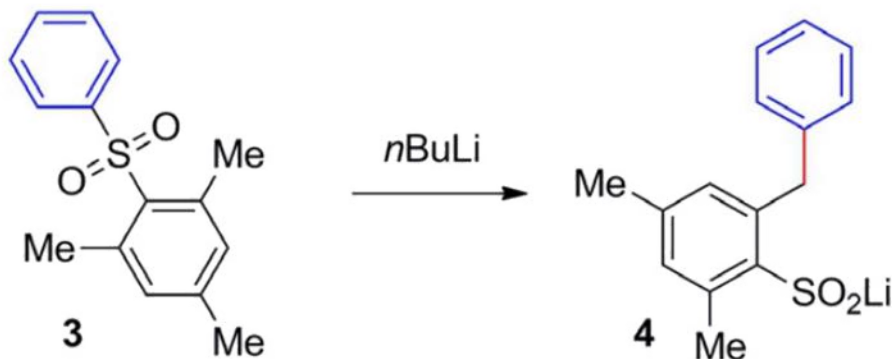


Smiles 重排

- Smiles 重排：分子内芳香亲核取代

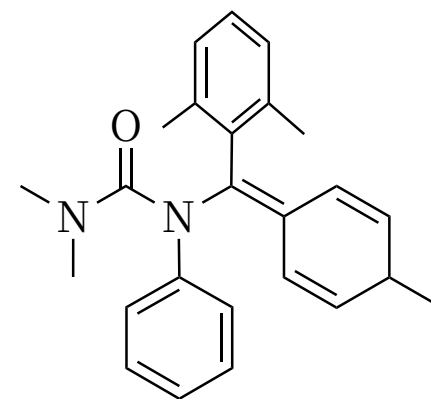
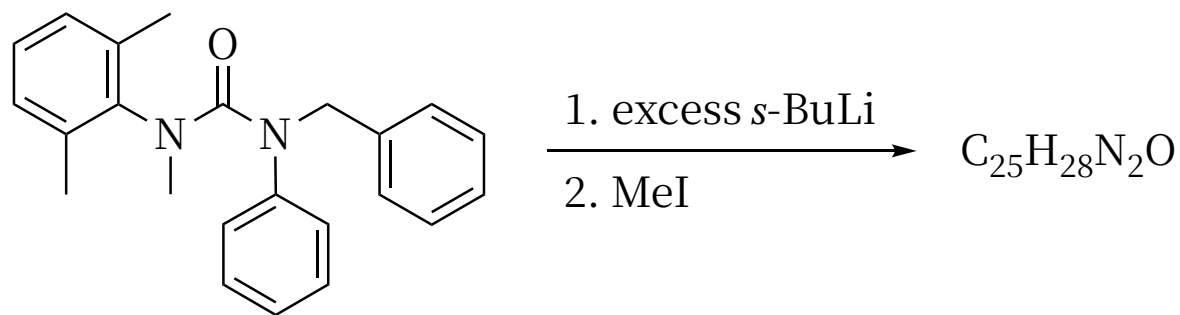


- Truce-Smiles 重排：不需要活化的芳烃（或者使用吡啶作为芳烃）



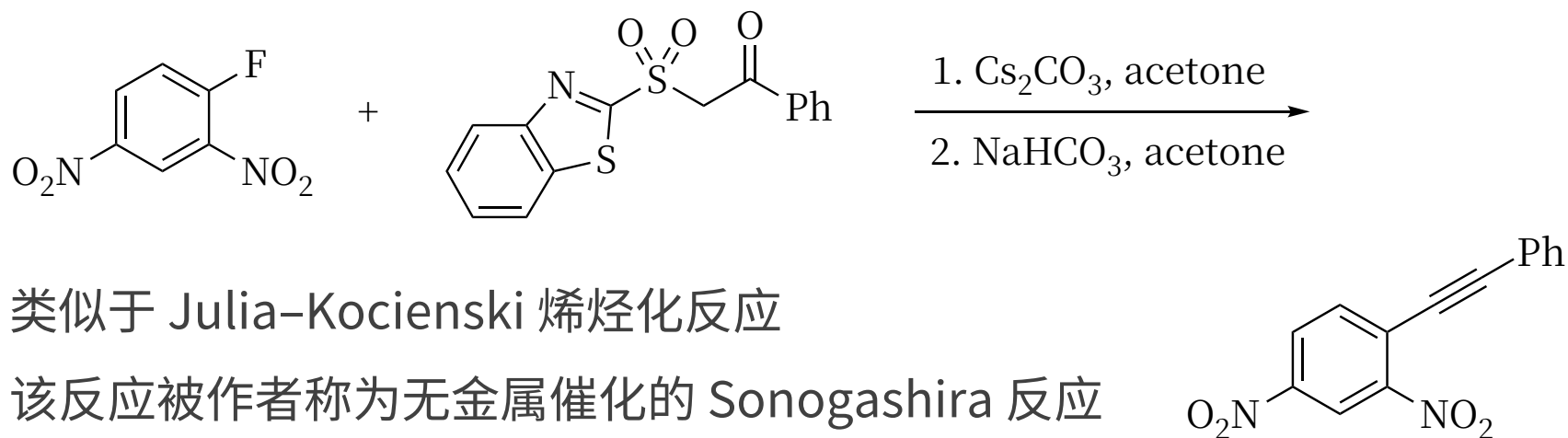
Smiles 重排

- 写出反应产物：



Smiles 重排

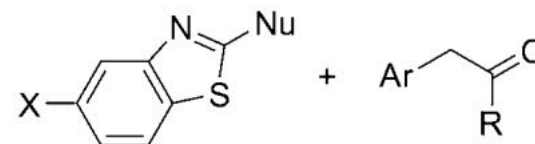
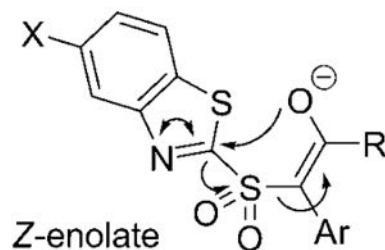
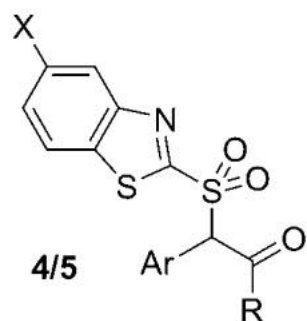
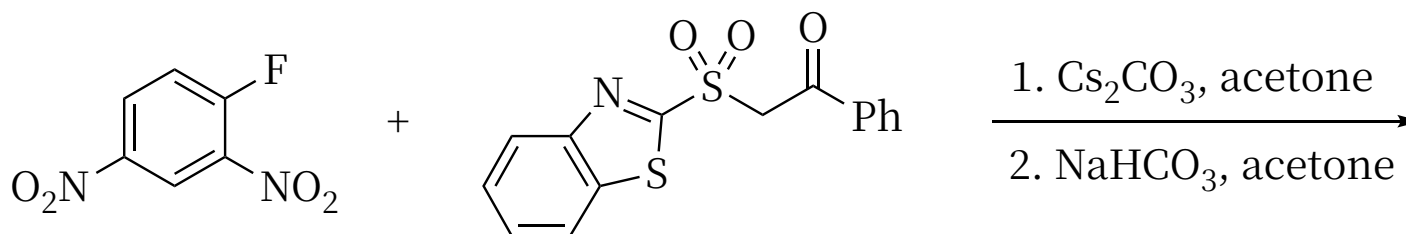
- 写出反应产物



- 类似于 Julia-Kocienski 烯炔化反应
- 该反应被作者称为无金属催化的 Sonogashira 反应

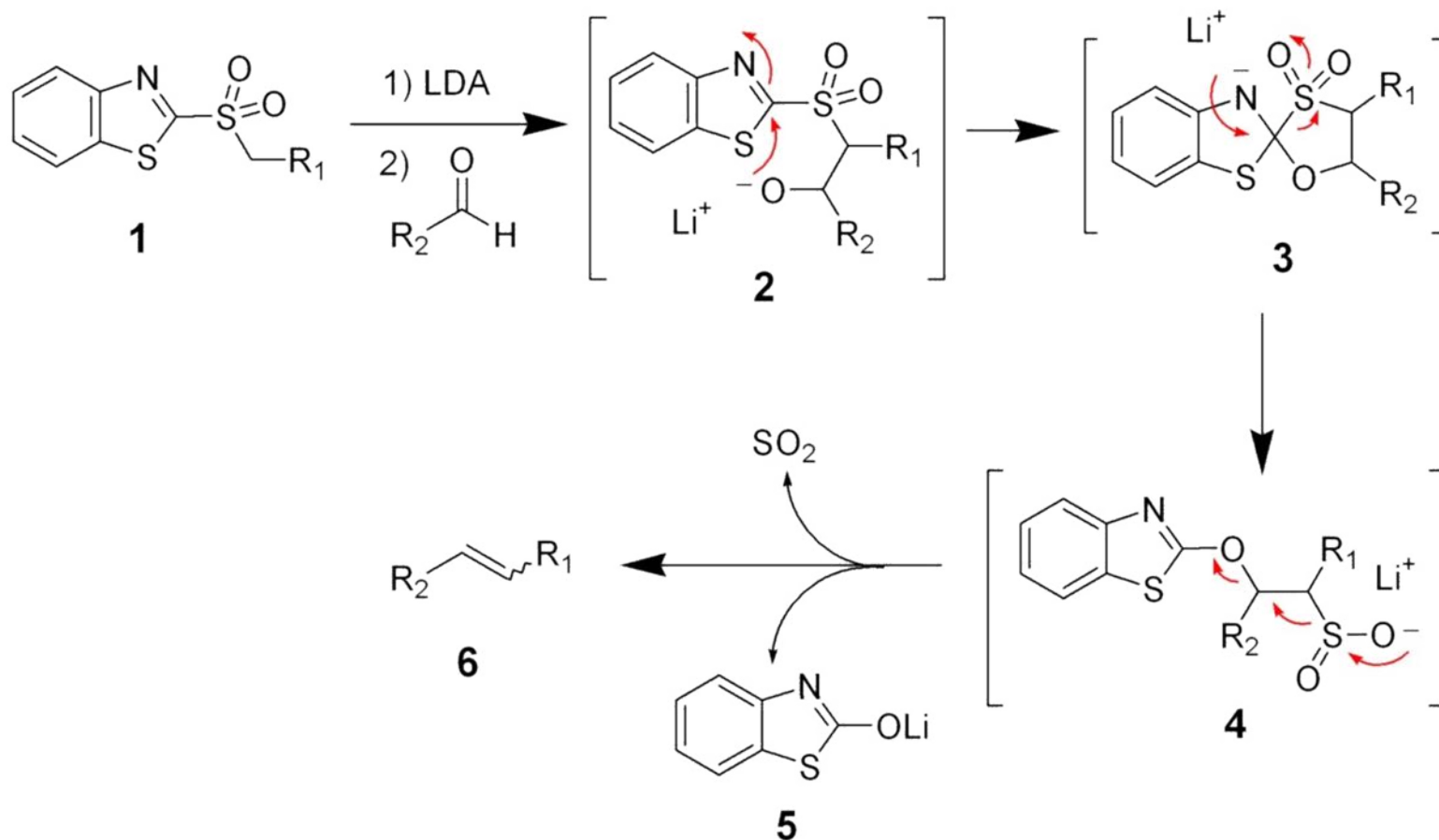
Smiles 重排

■ 反应机理:



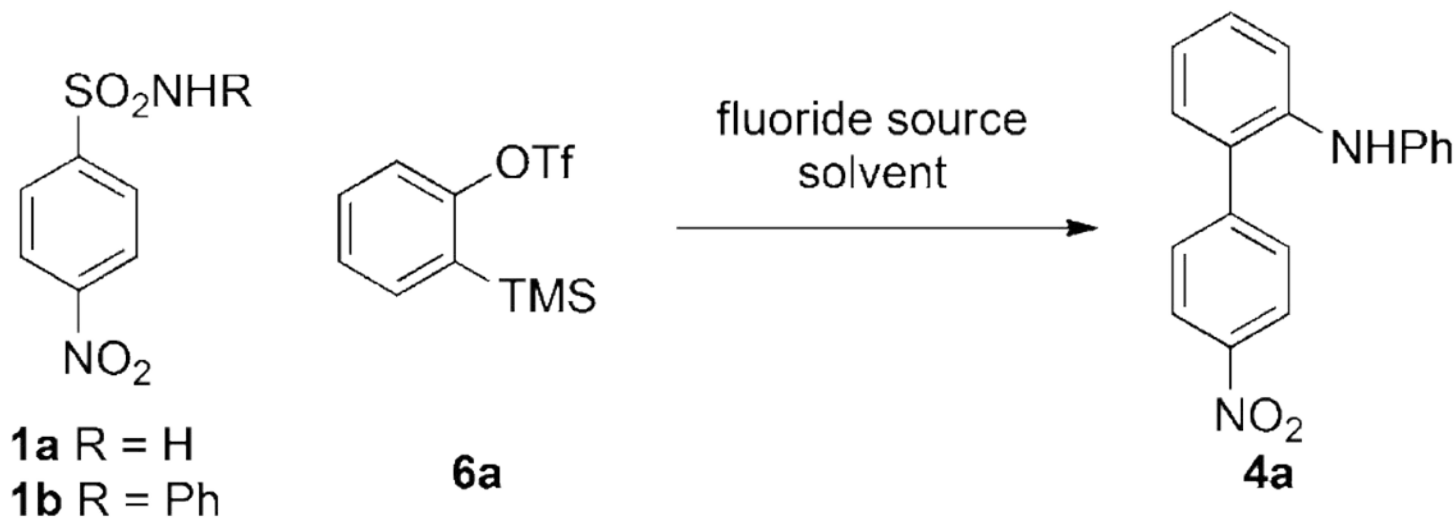
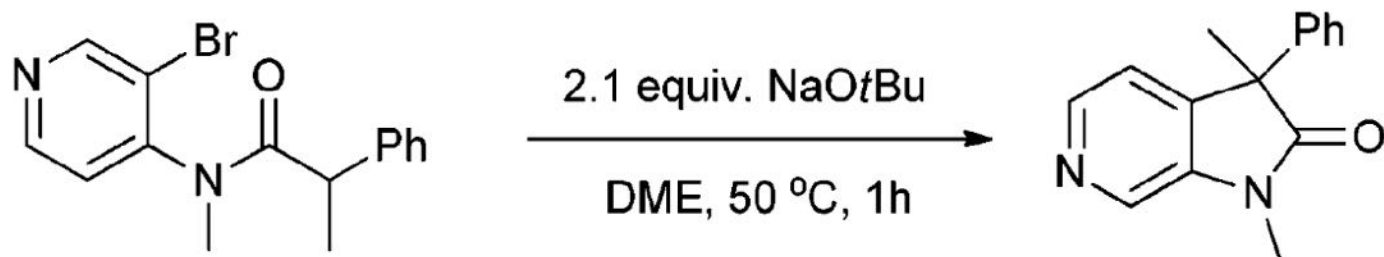
Smiles 重排

- Julia-Kocienski 烯炔化反应的关键是 Smiles 重排



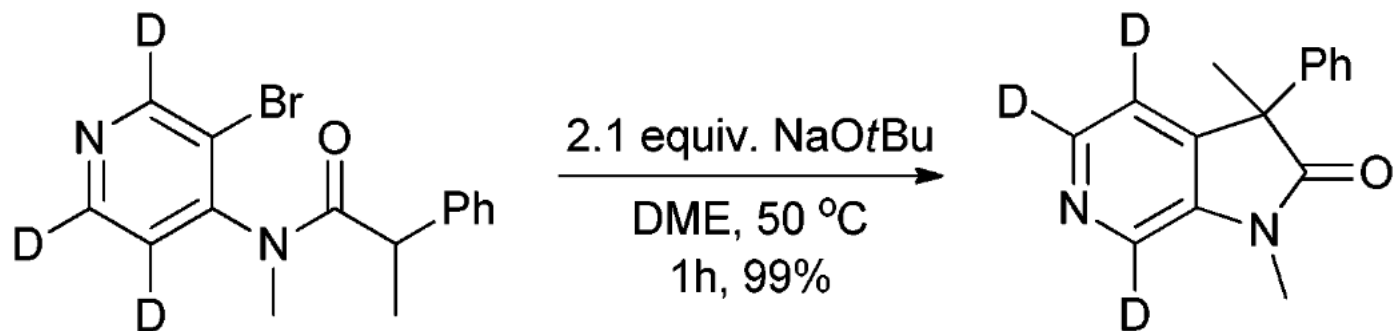
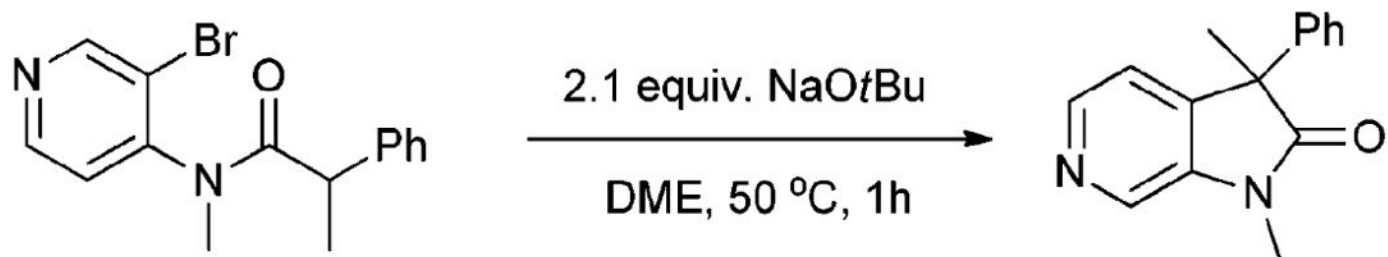
Smiles 重排

■ 一些其他的 Smiles 重排例子



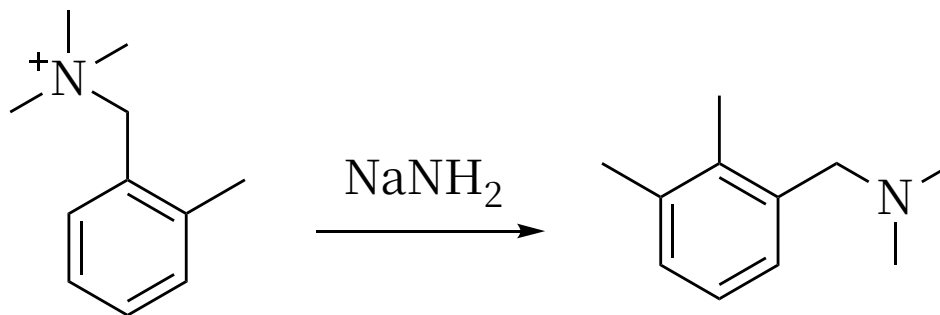
Smiles 重排

■ 一些其他的 Smiles 重排例子



Sommelet-Hauser 重排

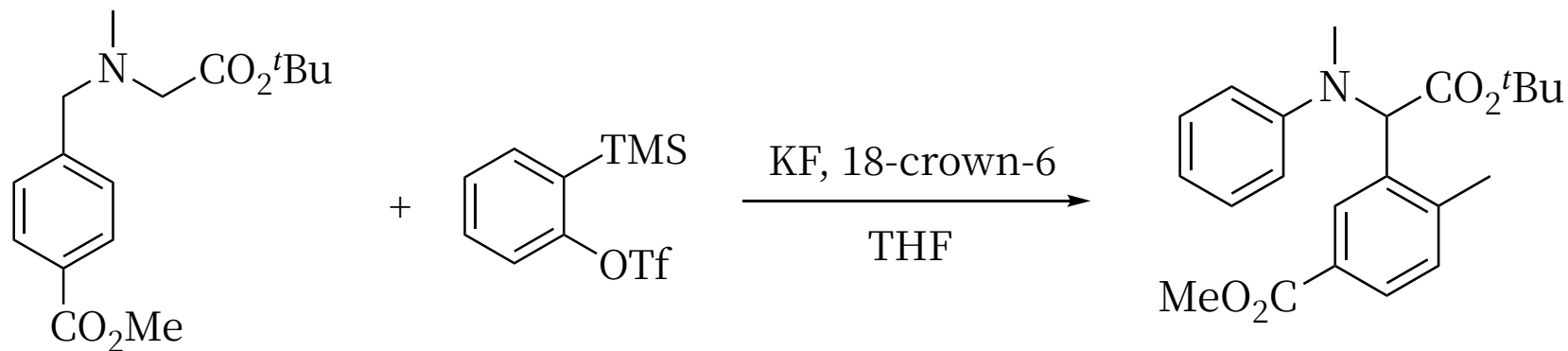
- Sommelet-Hauser 重排



- 反应以 2,3- σ 重排的机理进行

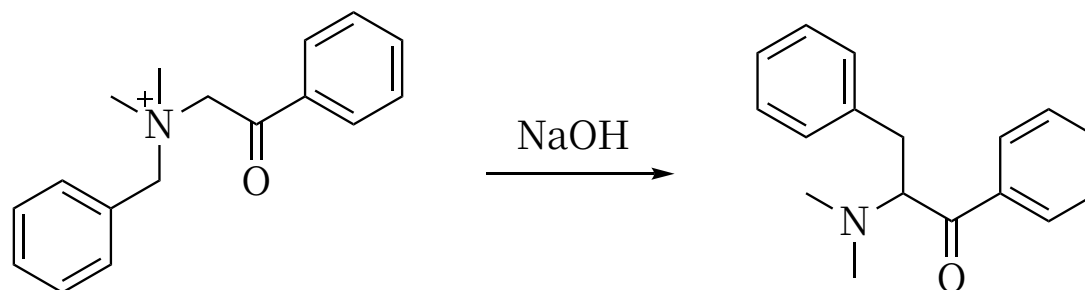
Sommelet-Hauser 重排

■ 苯炔参与的 Sommelet-Hauser 重排

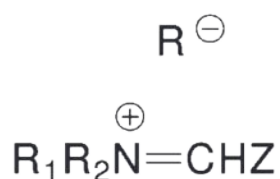


Sommelet-Hauser 重排

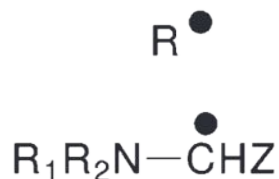
- Sommelet-Hauser 重排与 Stevens 重排是竞争反应



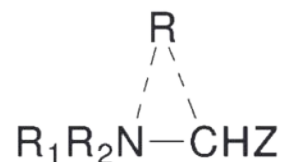
- 在 Stevens 重排中发生的是 1,2-迁移，理论计算表明反应多数以双自由基机理进行，但也有部分情况以协同机理进行
- 双自由基机理类似 [1,2]-Wittig 重排



IC



RP



TS

10.1021/jo100367z

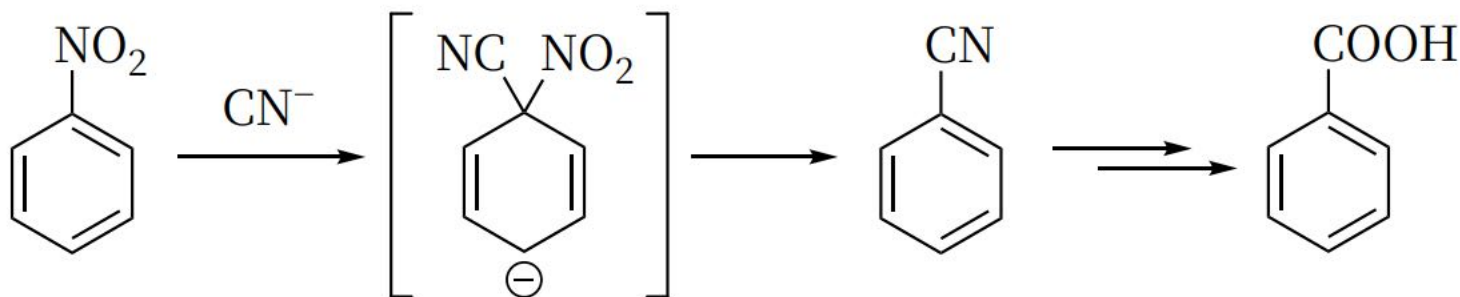
von Richter 重排



■ 2024 年决赛第一场第七题 试题解析

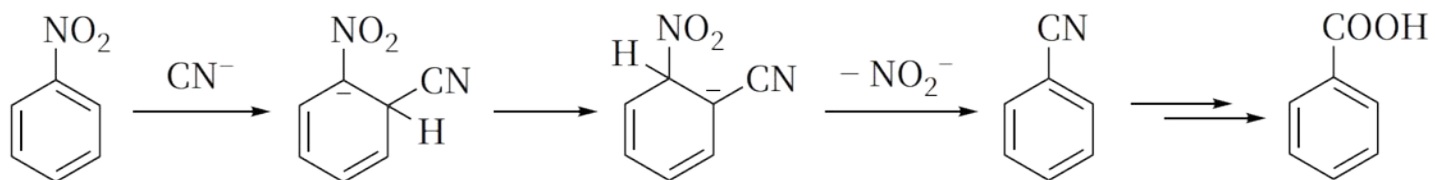
<https://chem.pre-u.org/assets/files/question/2024-38-CChO-juesai-1-guide.pdf>

- 1871 年，Victor von Richter 用氰化物处理硝基苯，发现得到了苯甲酸。最早他以为这只是简单的取代反应，即 S_NAr 反应

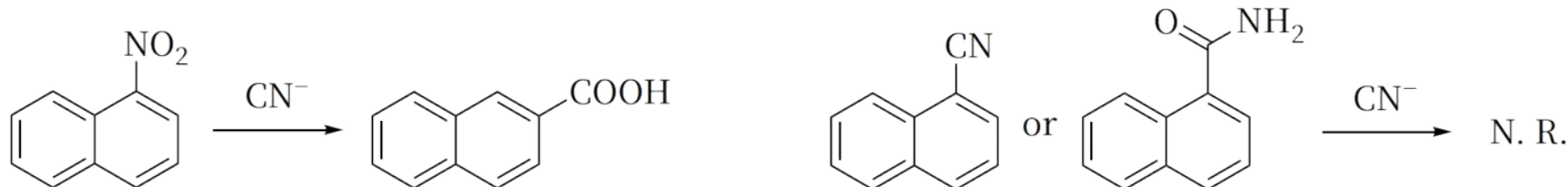


von Richter 重排

- 很快人们发现，羧基取代发生在硝基的邻位。考虑到硝基和氰基均为 EWG，有人提出质子转移的机理：

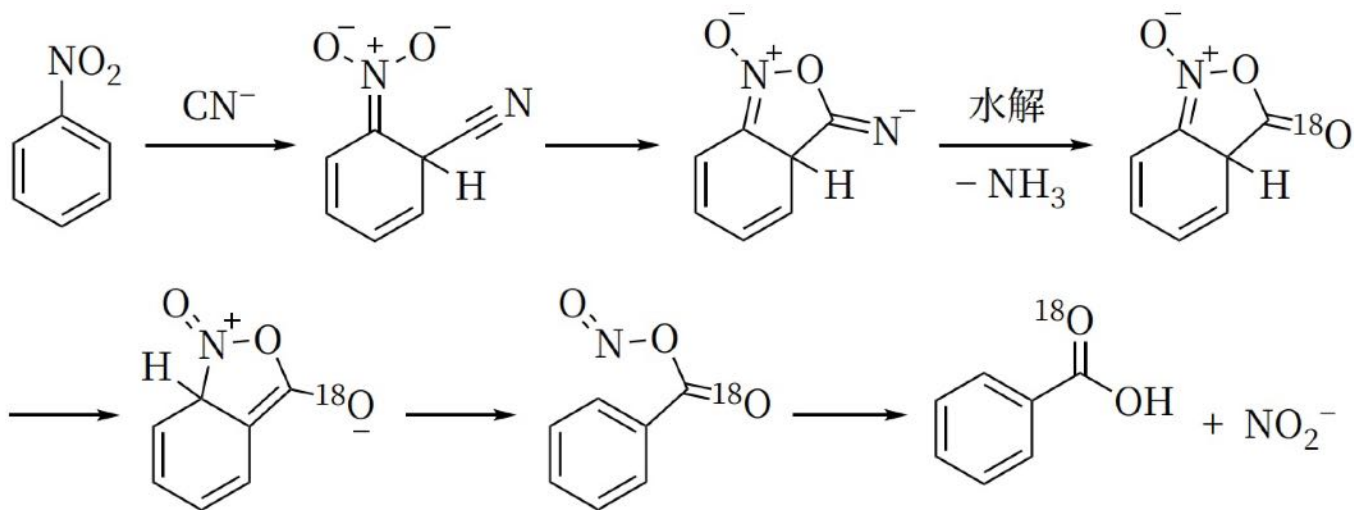


- 但以硝基萘作为反应物时，上述机理生成的中间产物萘甲腈在相同条件下无法水解为萘甲酸：



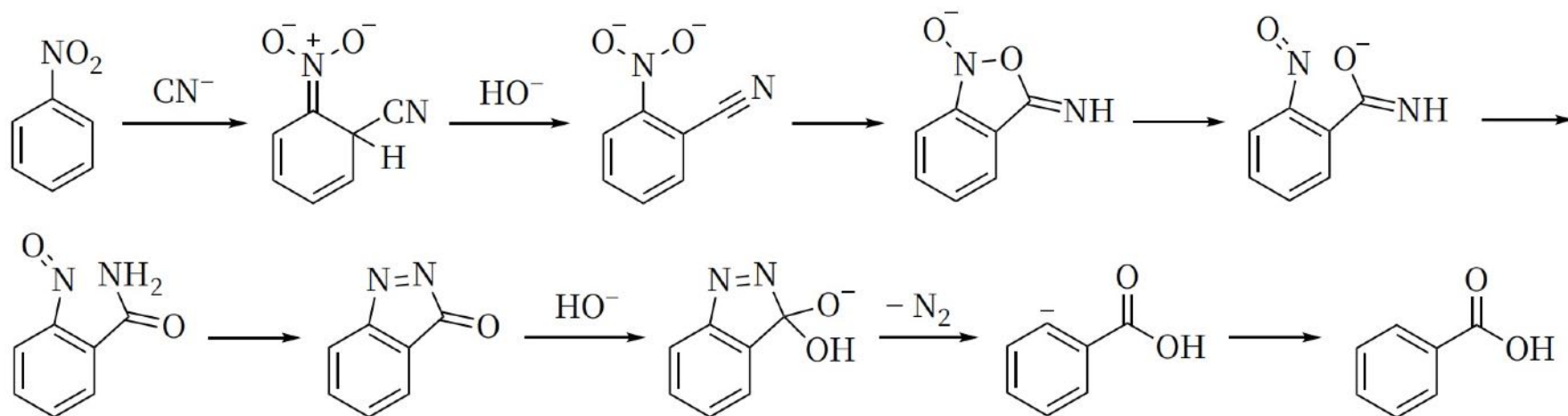
von Richter 重排

- 此外人们发现产物中亚硝酸根的含量极少，并测得反应产生了氮气。另外 ^{18}O 实验证明羧基中只有一个 O 来自溶剂。所以提出了新的机理



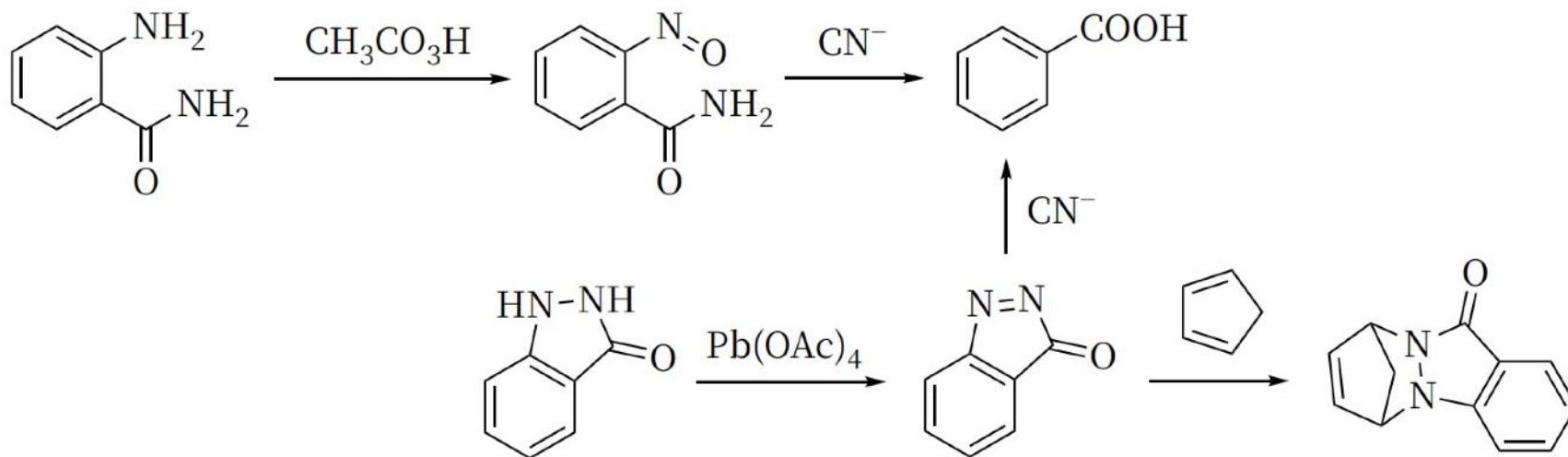
von Richter 重排

- 但该机理被后续实验所否定。若往体系中添加 $^{15}\text{NH}_3$ ，没有得到含 ^{15}N 的 N_2 。同位素示踪实验证明 N_2 的两个 N 分别来自氰基和硝基。于是 1960 年，有科学家提出了如下的可能机理，涉及二氮烯中间产物



von Richter 重排

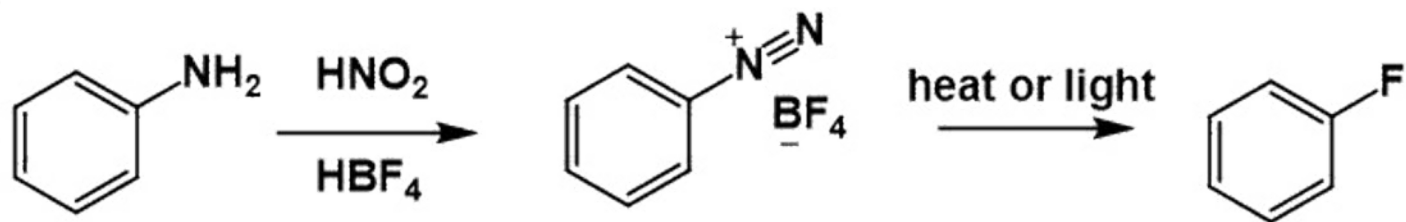
- 这一机理被后续的实验证明是正确的。亚硝基酰胺和二氮烯中间产物均能与 CN^- 反应生成苯甲酸：



- 自此，关于 von Richter 反应的机理，这一百年悬案终于落幕

S_N1Ar 反应

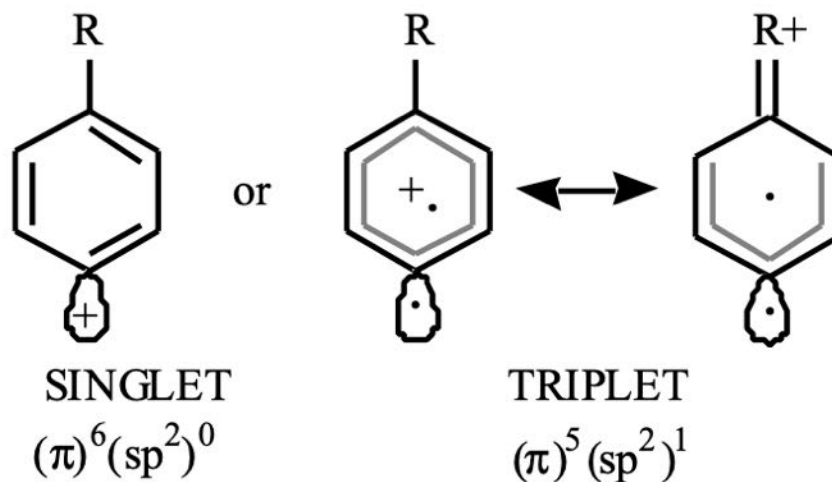
- 苯基重氮盐是活泼的物质，可以以 S_N1 的方式形成苯基正离子中间体
- Balz-Schiemann 反应：



- S_N1Ar 反应基本只能通过重氮盐进行，因为苯基正离子是非常不稳定的
- 烯基正离子可通过三氟甲磺酸酯在温和条件下获得，苯基正离子要困难一些

S_N1Ar 反应

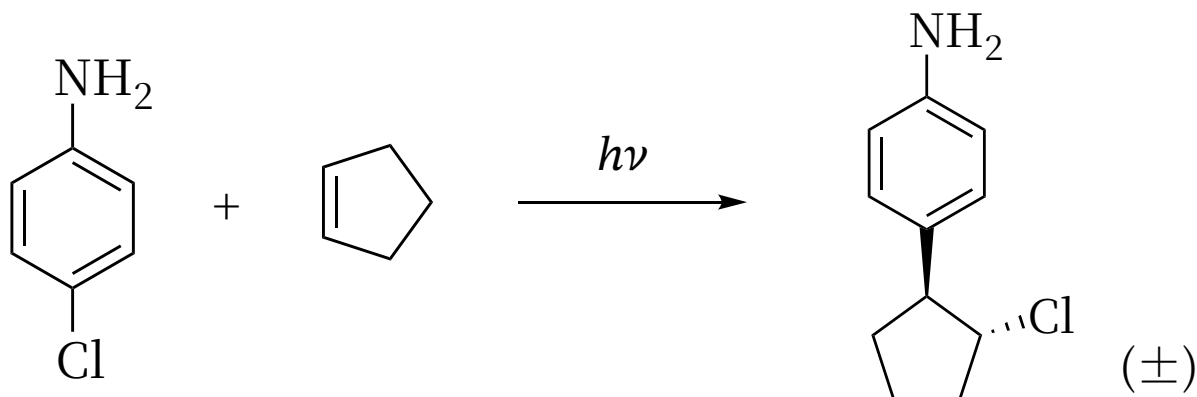
- 值得一提的是，苯基正离子有单线态和三线态两种：



- 三线态正离子表现出更好的反应选择性，但不能通过热分解获得

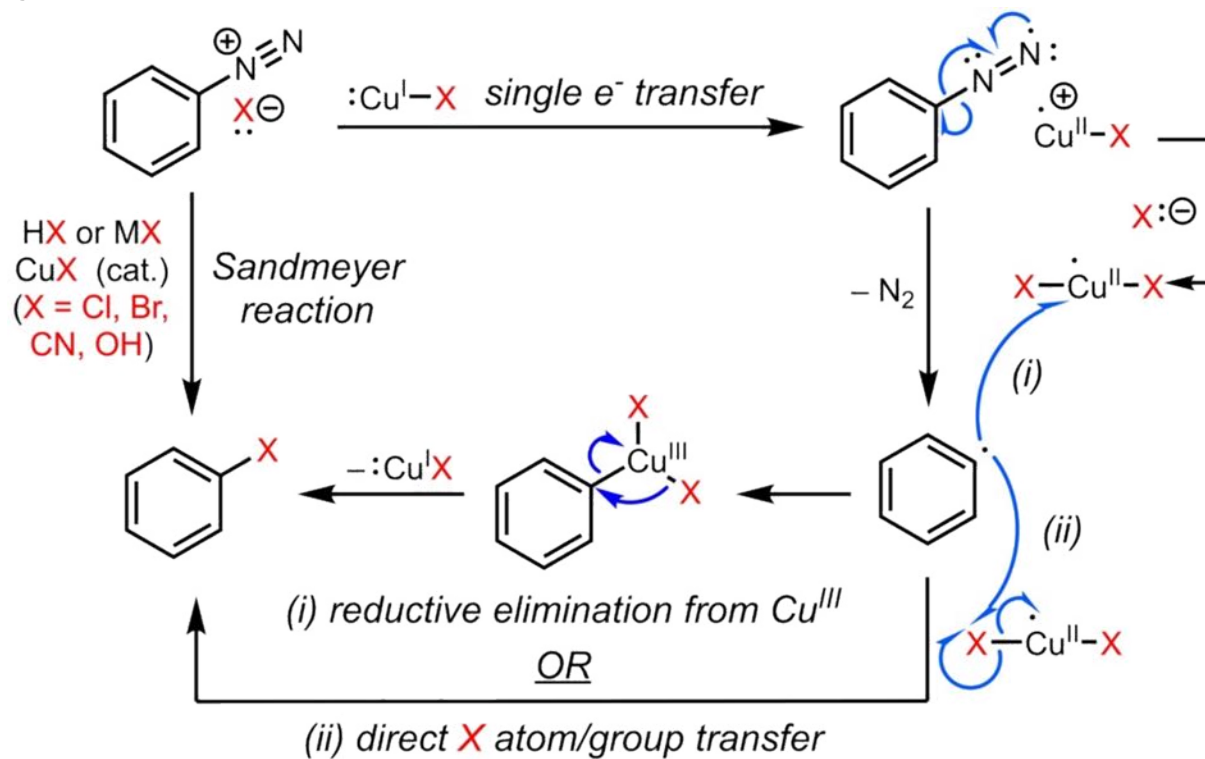
S_N1Ar 反应

- 富电子芳基卤化物光照下变为三线态，然后可发生 C-X 异裂
- 写出产物结构：



S_N1Ar 反应

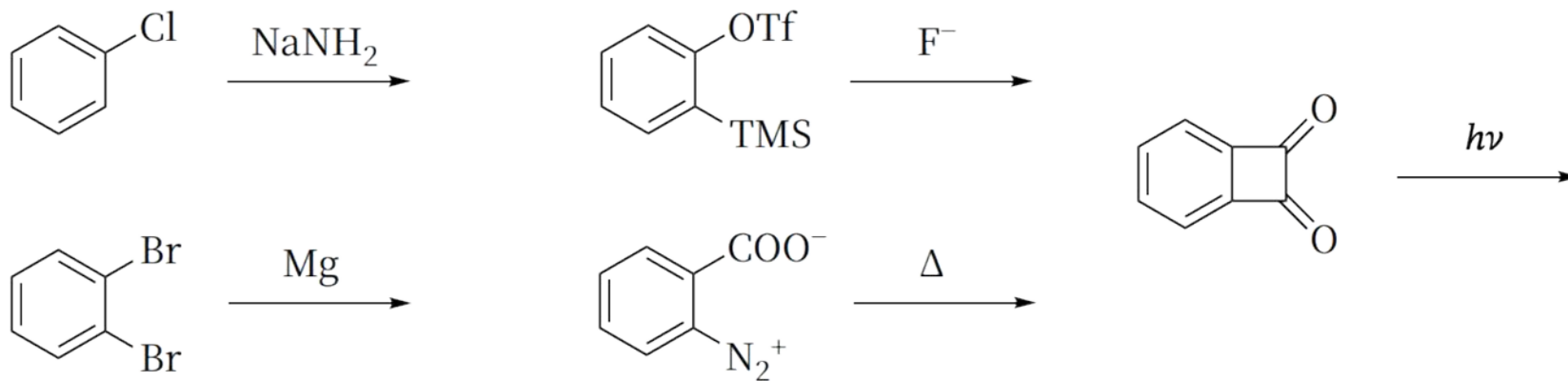
- Sandmeyer 反应也用苯基重氮盐作为反应物，但其为自由基机理



- 反应产生苯基自由基，也有其他取代反应机理包含这一中间产物

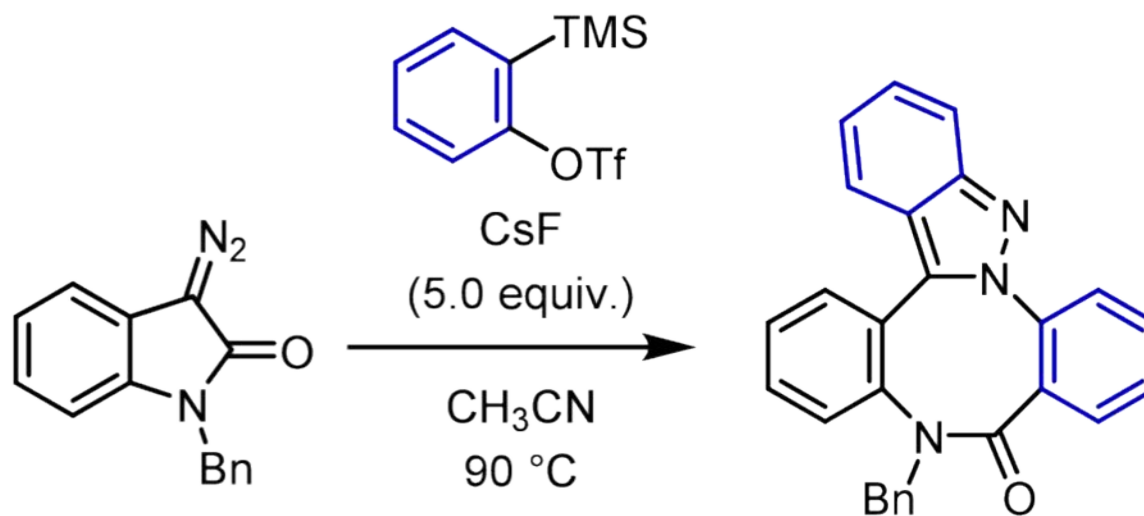
苯炔机理下的取代

- 有多种方式形成苯炔



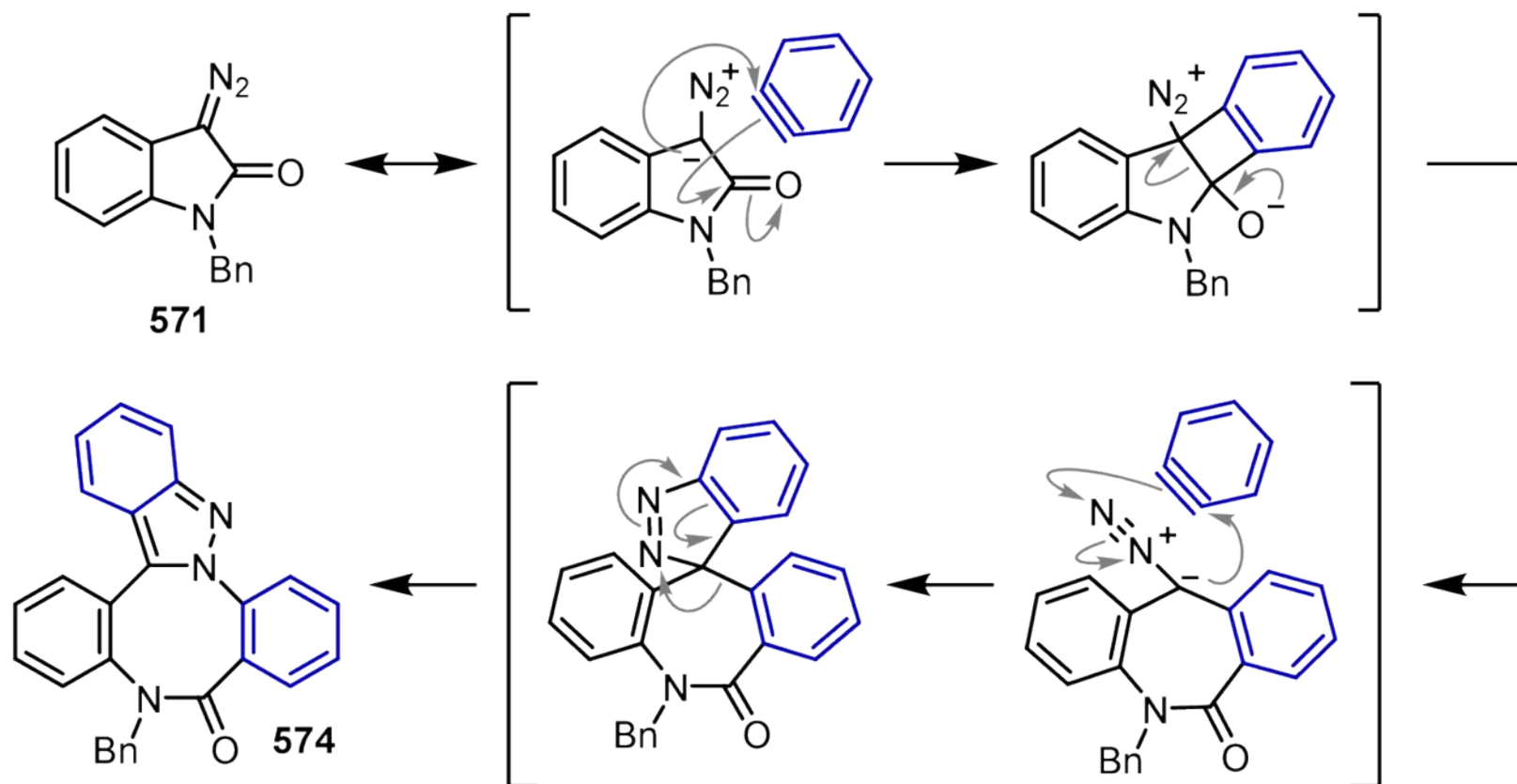
苯炔机理下的取代

- 苯炔的极性加成：



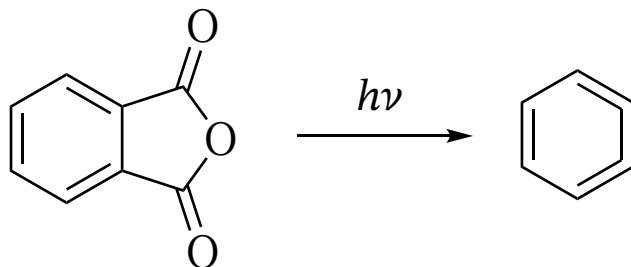
苯炔机理下的取代

■ 写出反应机理



苯炔机理下的取代

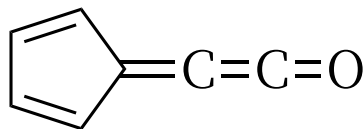
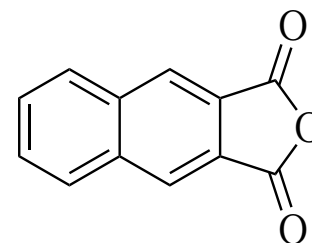
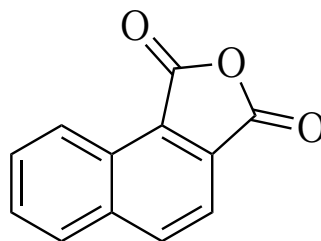
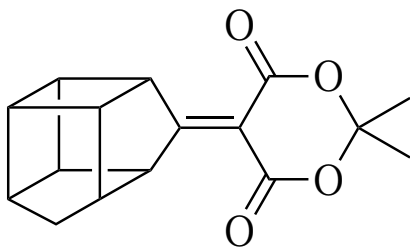
- 邻苯二甲酸酐光照下分解得到苯炔：



- 反应在 77 K 下进行，IR 光谱发现了振动为 2087 cm^{-1} 的峰
- 1979 年科学家以为这是苯炔中 $\text{C}\equiv\text{C}$ 的振动峰，但后来 1990 年有人指出其为另一个物种 **X** 的 $\text{C}=\text{O}$ 伸缩振动

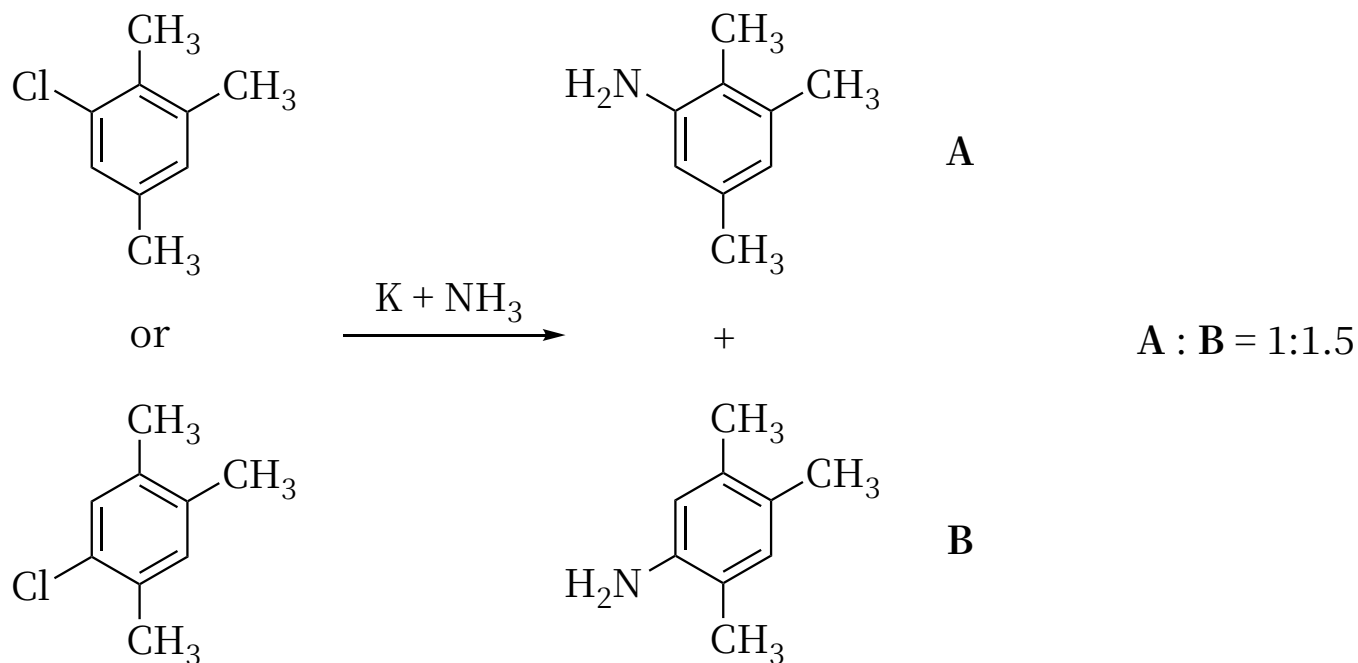
苯炔机理下的取代

- 邻苯二甲酸酐光照下分解，产物中发现了 IR 振动为 2087 cm^{-1} 的峰
- 其来源于物种 **X** 的 C=O 伸缩振动，**X** 的质谱表明其质量为 104 u
- **X** 可通过 Meldrum 酸衍生物的快速真空热裂获得：
- 只有 1,2-萘二甲酸酐可分解得到类似产物，2,3-萘二甲酸酐不可以



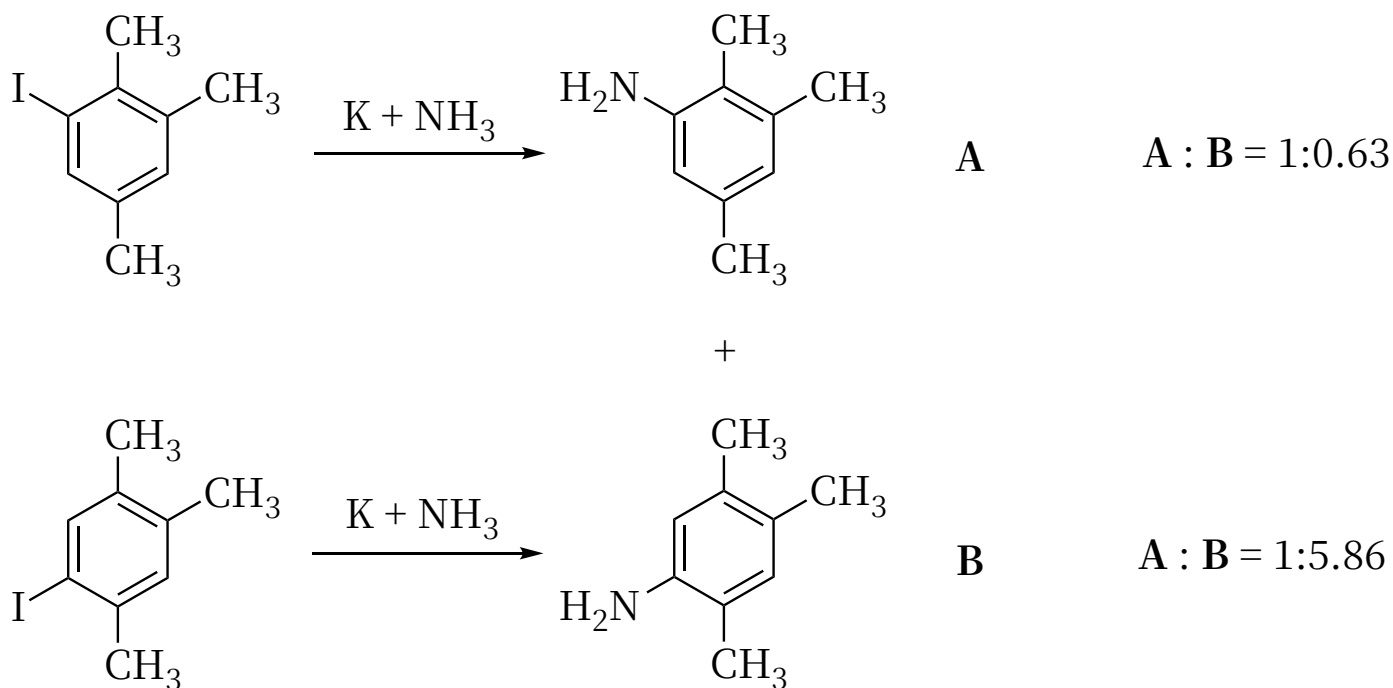
芳香自由基亲核取代

- 芳香自由基亲核取代最早是在如下反应中观察到的
- 两种一氯三甲基苯在液氨中与 KNH_2 反应，获得两种产物
- 反应为苯炔机理，无论何种原料均得到比例为 1:1.5 的 **A** 和 **B**



芳香自由基亲核取代

- 使用一碘三甲基苯在相同条件下反应，产物比例如下
- 反应倾向于发生原位取代

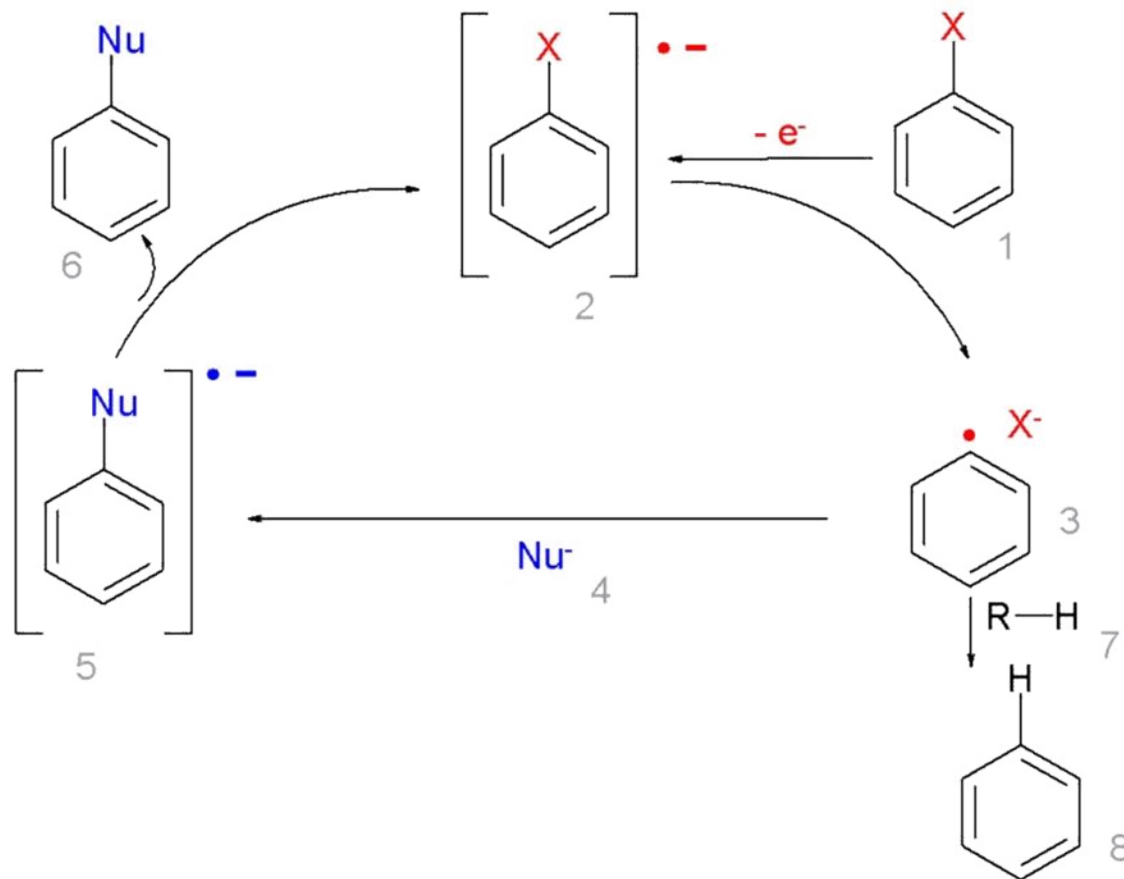


芳香自由基亲核取代

- 有数个证据证明反应涉及自由基机理
- 1. 金属钾是不可或缺的催化剂，使用 $\text{KNH}_2 + \text{NH}_3$ 正常按苯炔机理反应
- 2. 碘苯反应的产物中包含部分2-氨基联苯以及4-氨基联苯
- 3. 自由基猝灭剂能抑制反应发生
- 4. 频哪酮烯醇盐与取代碘苯反应的 Hammett 方程反应常数
 $\rho = +6$ （苯炔机理一般为 2）

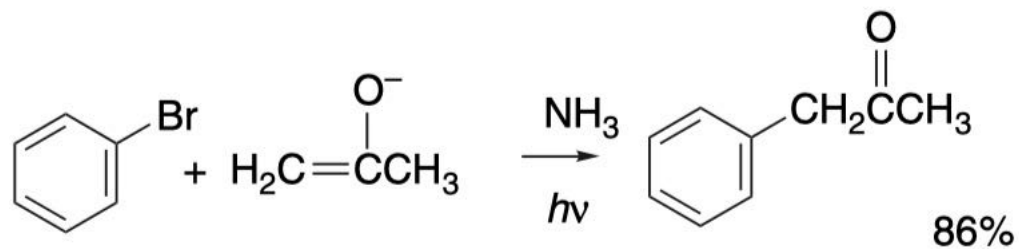
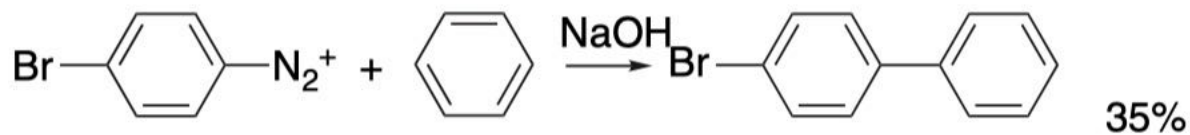
芳香自由基亲核取代

■ S_{RN}1 反应机理：



芳香自由基亲核取代

■ S_{RN}1 反应例子

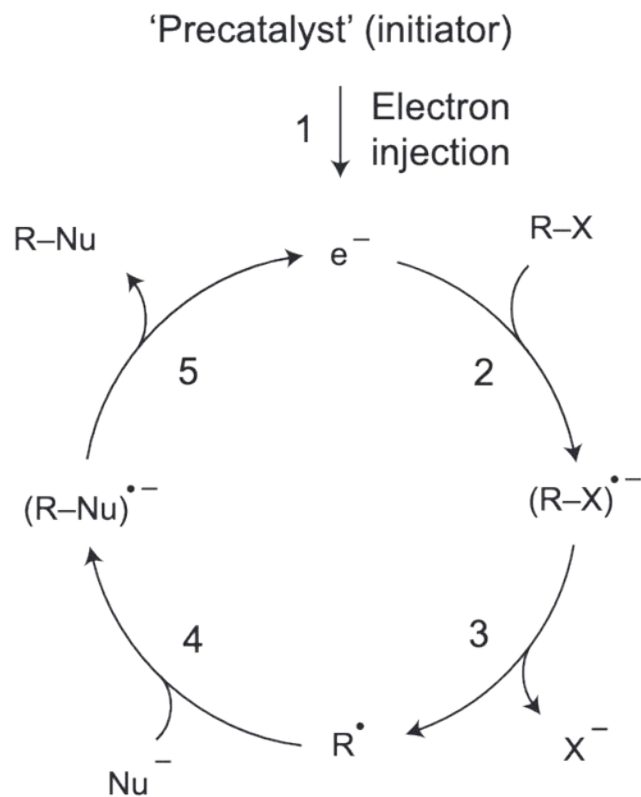
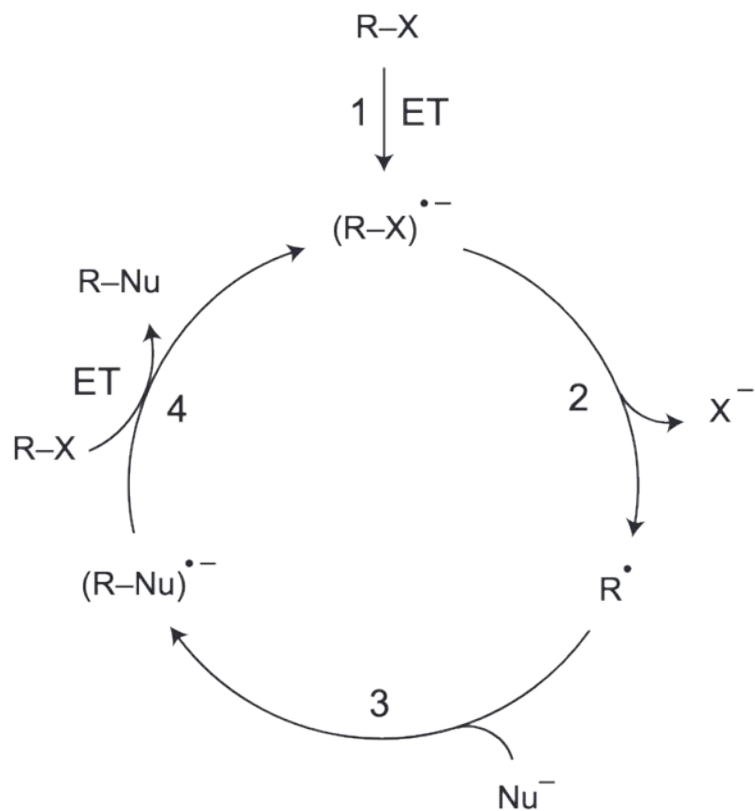


电子催化反应

- 我们把电子看作催化剂，可以写出右图的催化循环

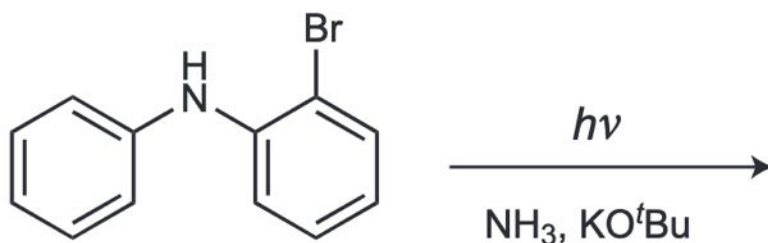
b Classical view of the $S_{RN}1$ -mechanism

c $S_{RN}1$ -process considering the electron as a catalyst



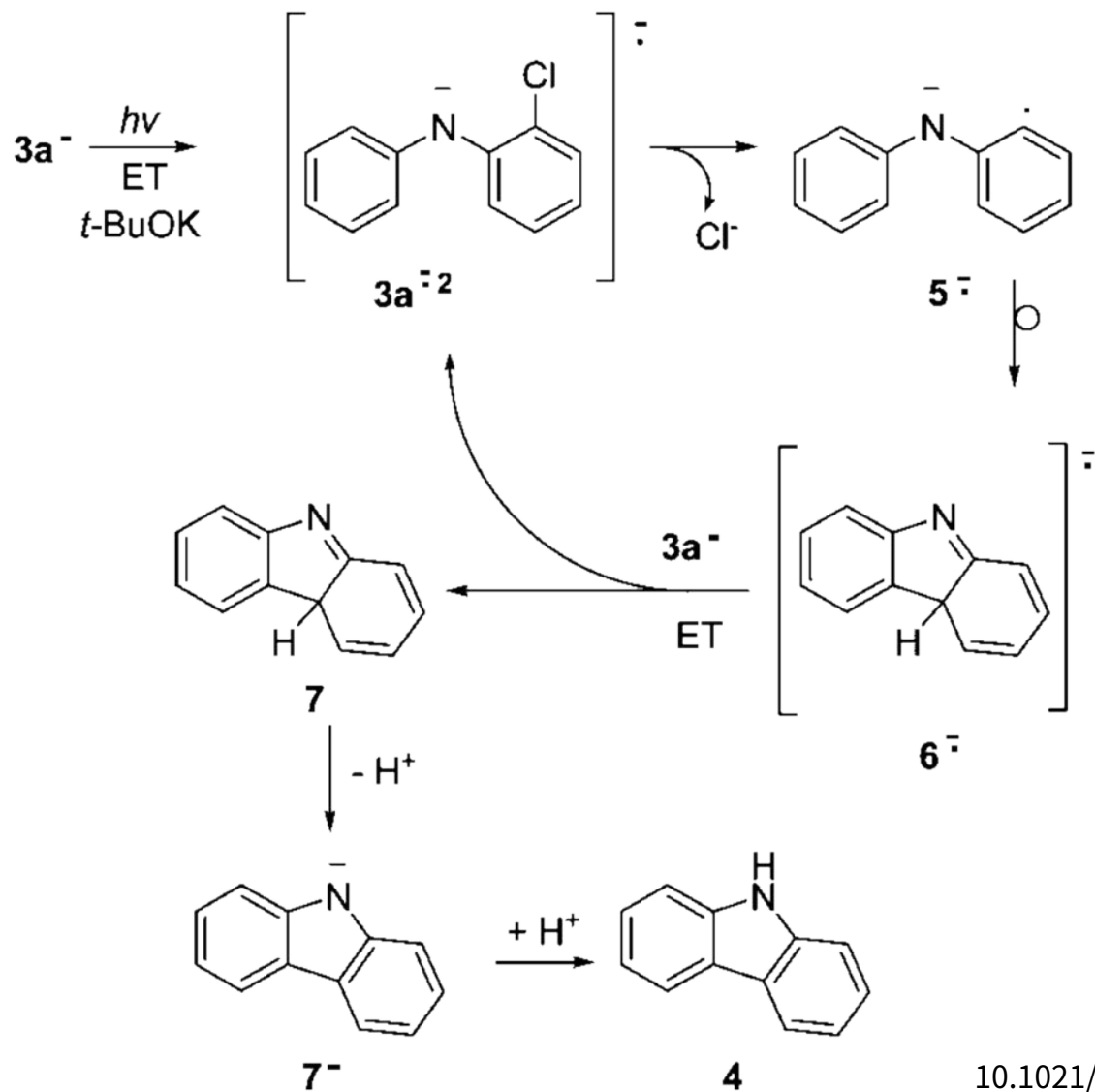
电子催化反应

- 电子是 $S_{RN}1$ 反应中的催化剂，但由于电子无处不在，电子催化经常被忽略
- 从概念上来说，电子催化的作用方式和质子催化非常相似



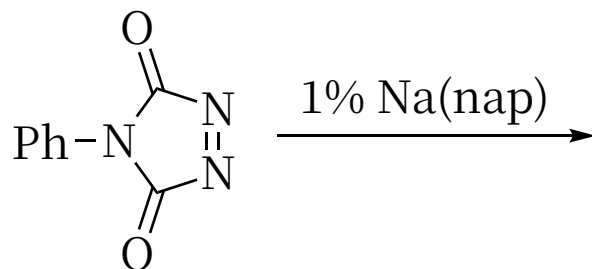
电子催化反应

■ 反应机理:



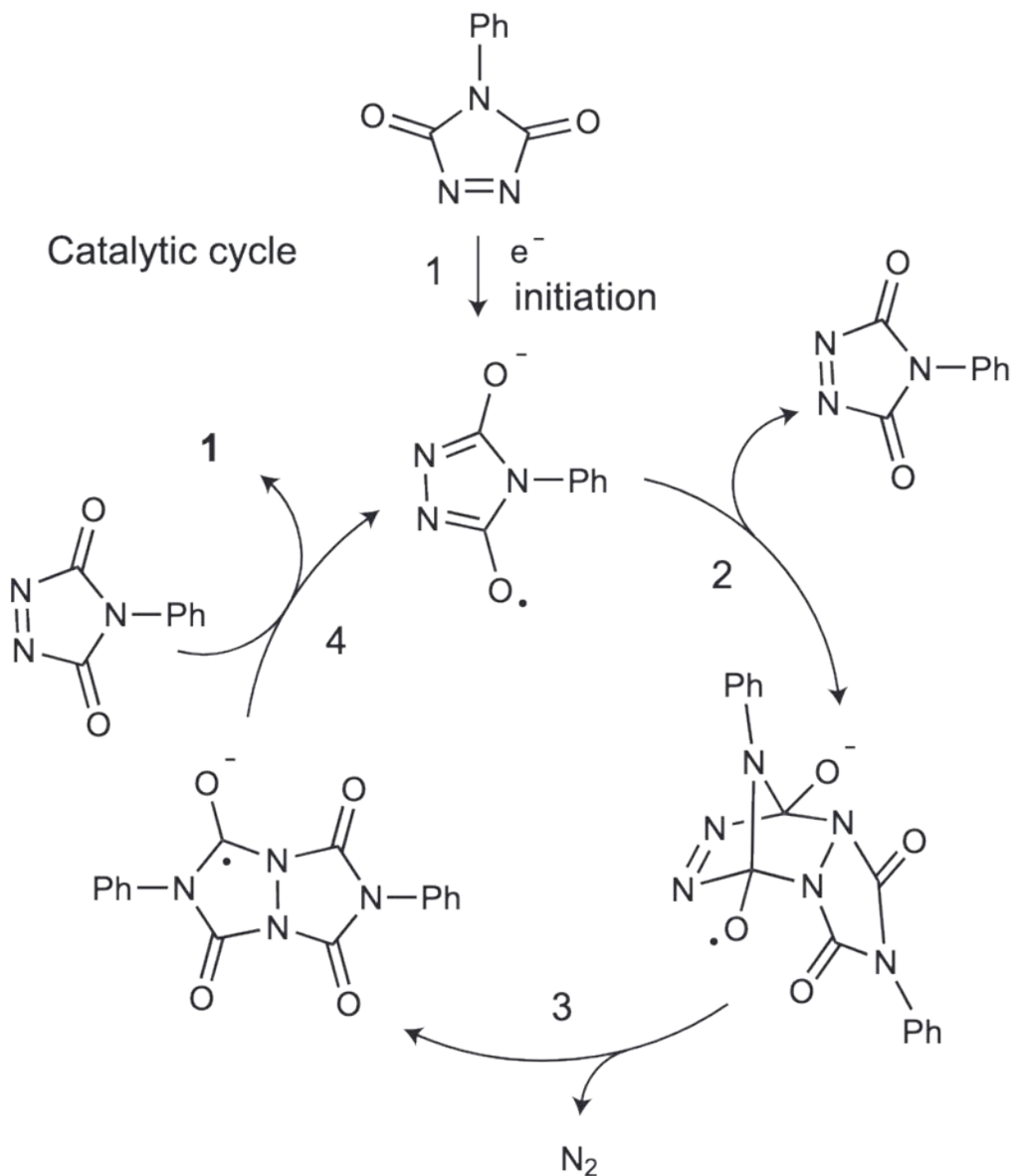
电子催化反应

- 电子催化下的 DA 反应：三唑啉二酮是亲双烯体，但不是双烯体，如何发生 DA 反应？



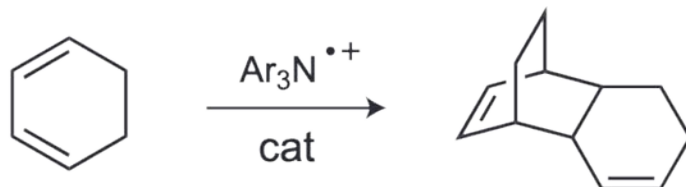
电子催化反应

■ 电子催化下的 DA 反应:

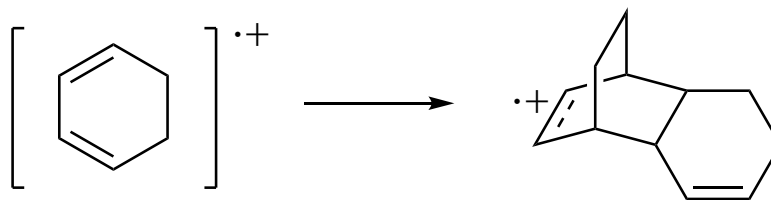


空穴催化反应

- 也有空穴催化的 DA 反应，环己二烯的 DA 需要 200 °C 以上的温度
- 但在三芳基胺自由基阳离子催化下能在 0 °C 下进行

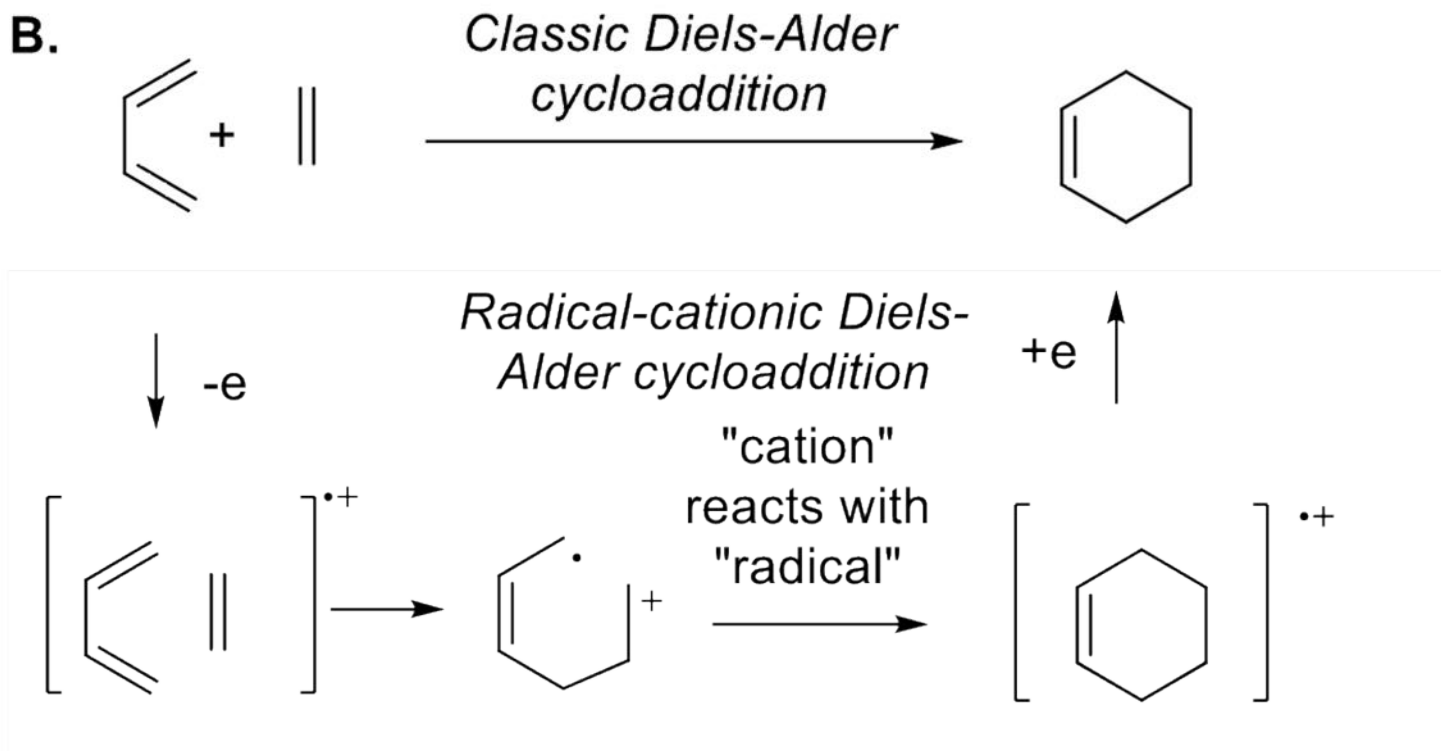


- 为何能大幅度降低温度要求？
- 是因为 HOMO 和 LUMO 发生变化了吗？



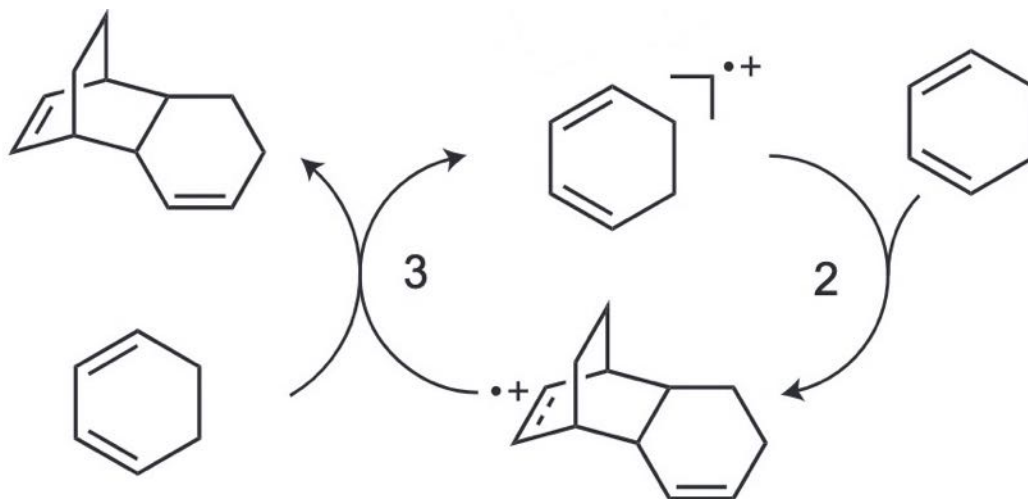
空穴催化反应

- 反应活化能的降低可能与机理有关，反应是非协同的



空穴催化反应

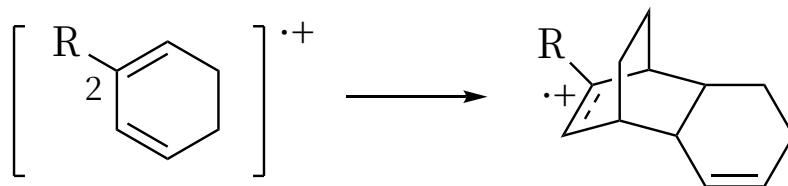
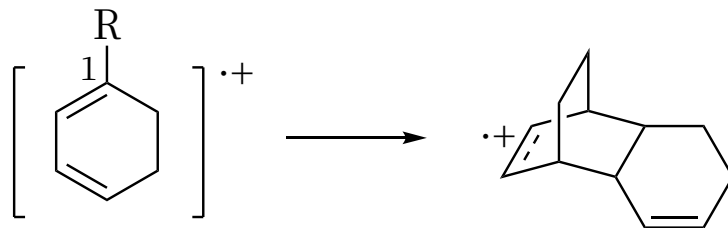
- 考虑热力学：自由基阳离子参与反应必须放热更少，否则无法实现催化循环



- 亲双烯体 1 和 2 号位，EDG 还是 EWG 的加入有利于反应？

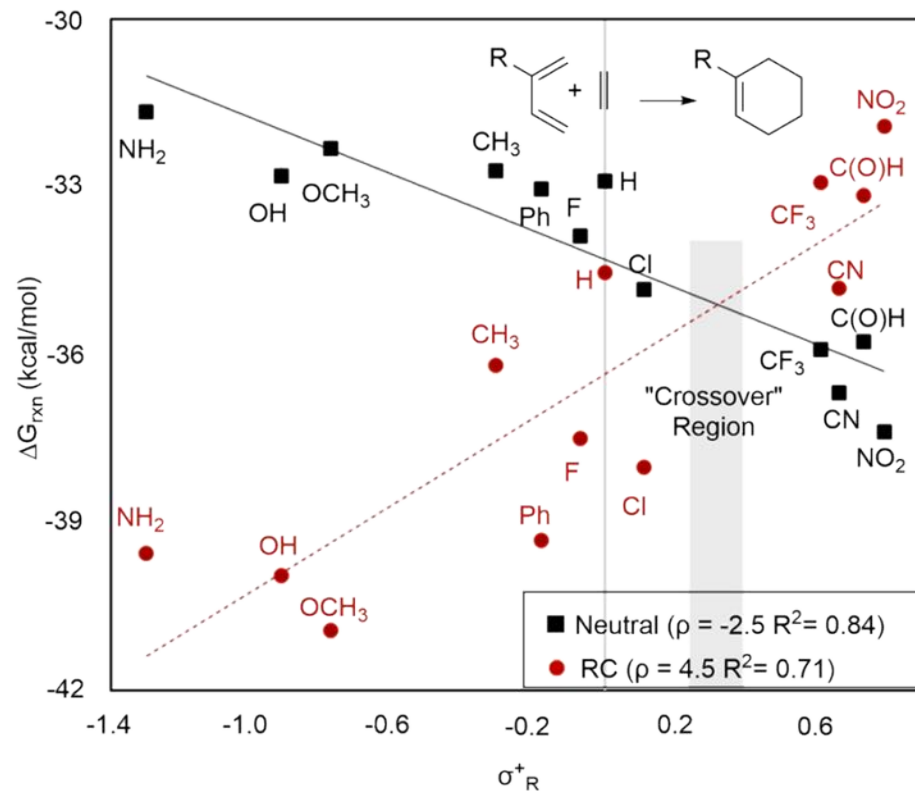
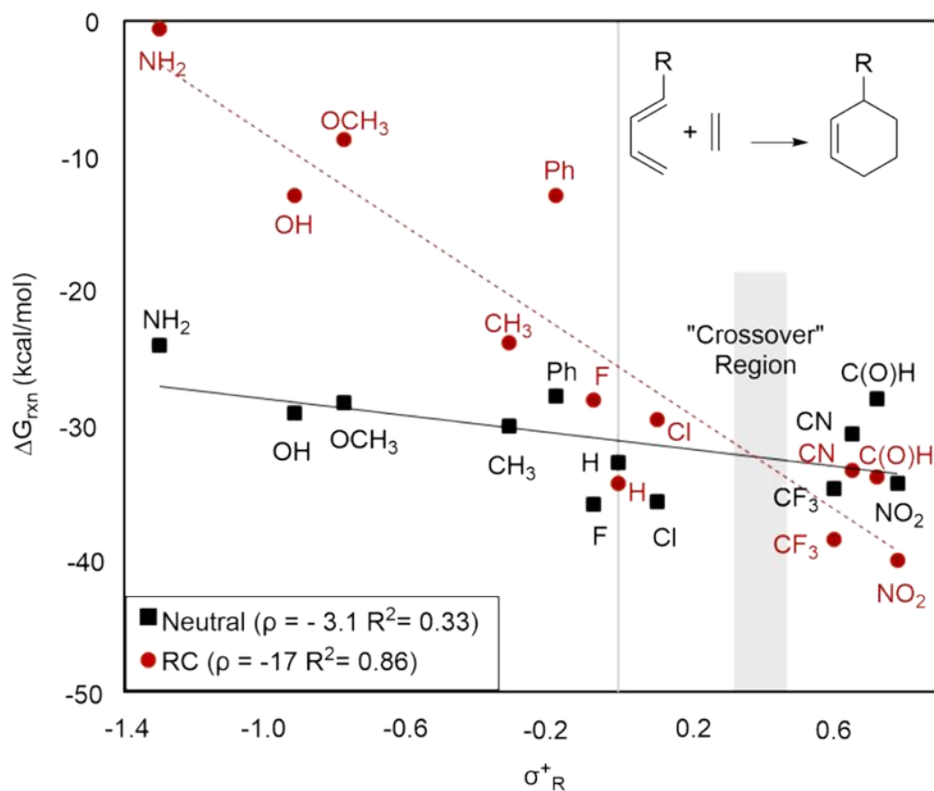
空穴催化反应

- 亲双烯体 1 和 2 号位，EDG 还是 EWG 的加入有利于反应？



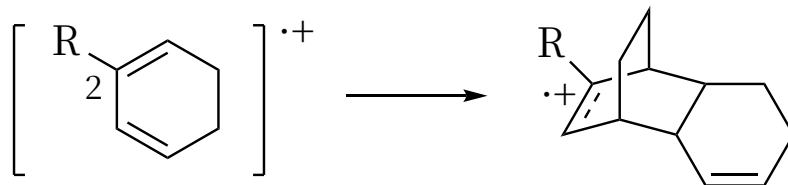
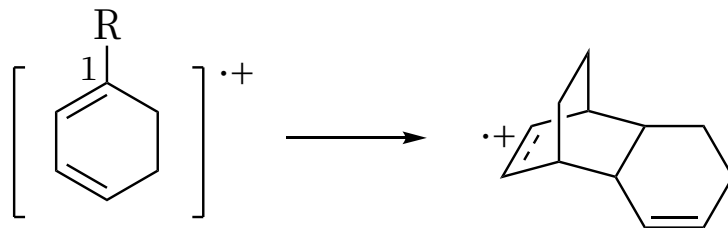
空穴催化反应

- 亲双烯体 1 和 2 号位，EDG 还是 EWG 的加入有利于反应？



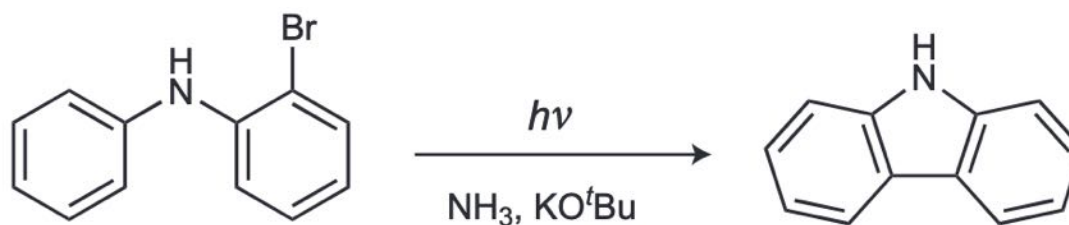
空穴催化反应

- 1 号位为 EDG, 2 号位为 EWG, 才能实现催化循环

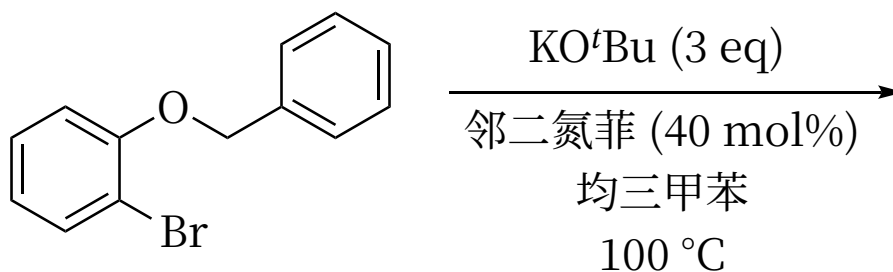


芳香自由基亲核取代

- 回到 $S_{RN}1$ 反应上来

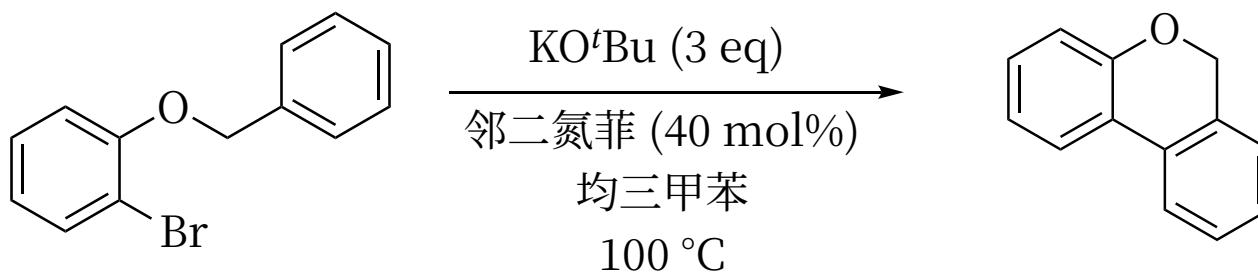


- 现在看另一个类似的反应



碱促均裂芳香取代

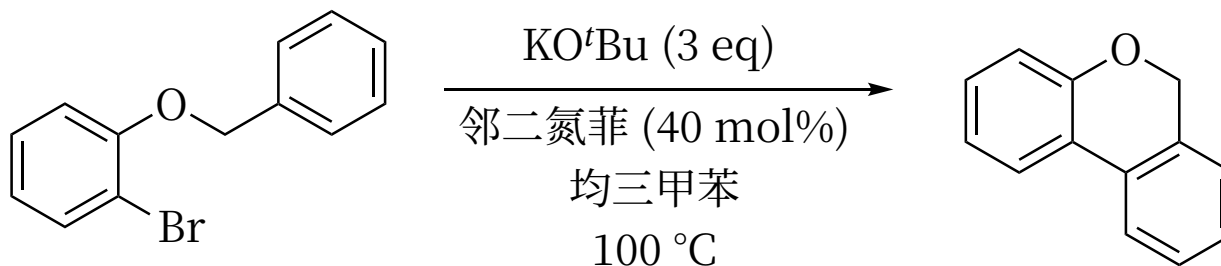
- 该反应类型被称为 BHAS （碱促均裂芳香取代）
- 其实现了无金属催化下的 C-H 芳基化



碱促均裂芳香取代

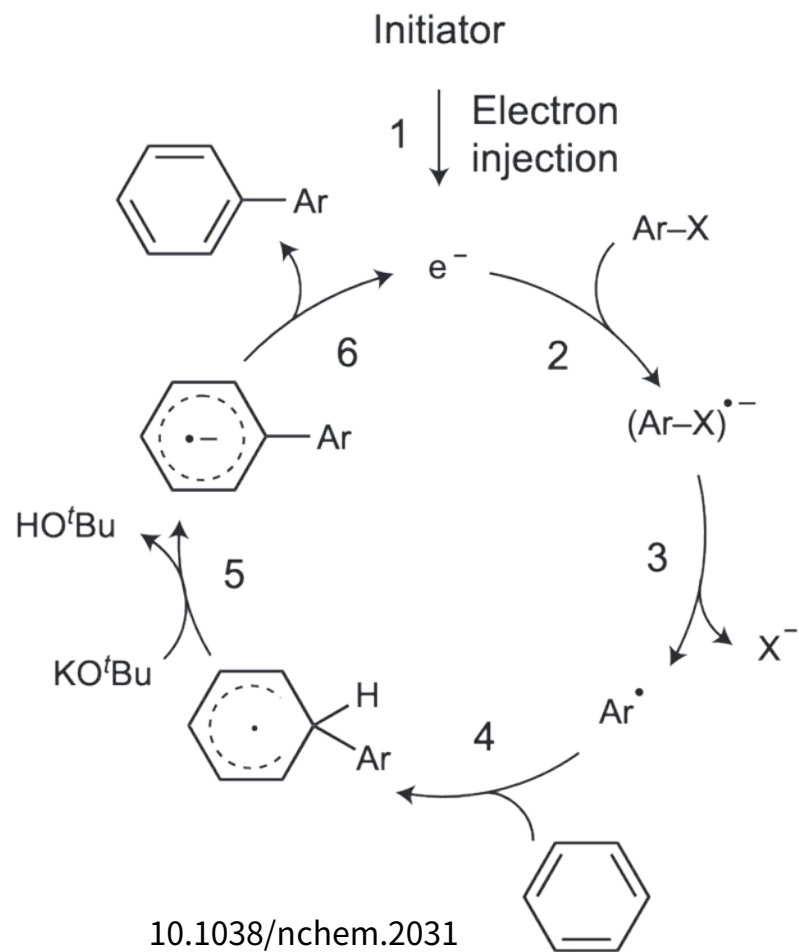
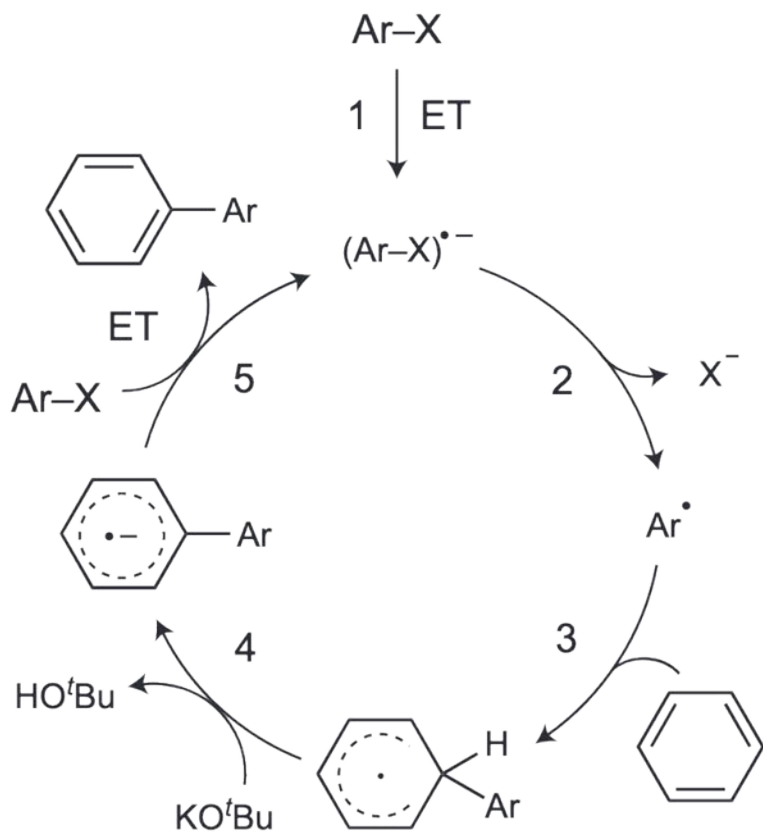
■ 试着画出合理的机理

1. 初始步骤和 $S_{RN}1$ 一致
2. 无取代的苯环需要与高活性中间体反应
3. 叔丁醇钾会脱去活泼的质子
4. 反应为自由基循环
5. 邻二氮菲最初是作为金属螯合剂加入的，后来发现不加 $Co(acac)_3$ 也能反应得到产物



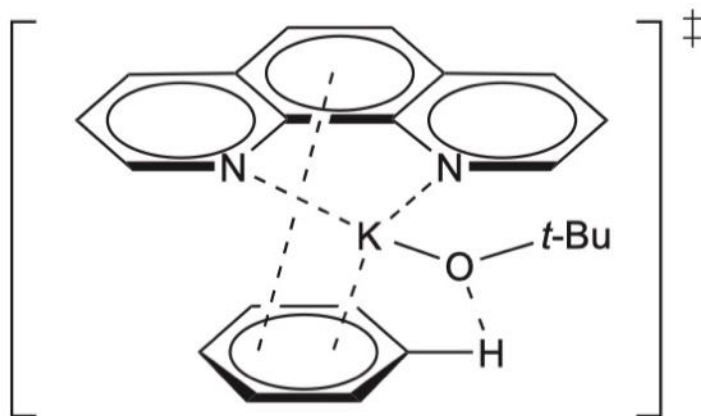
碱促均裂芳香取代

- BHAS 的循环过程，也可以把电子看成是催化剂



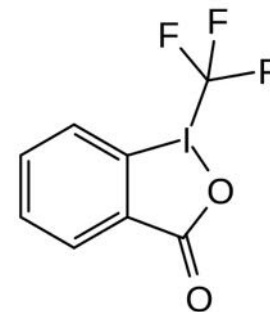
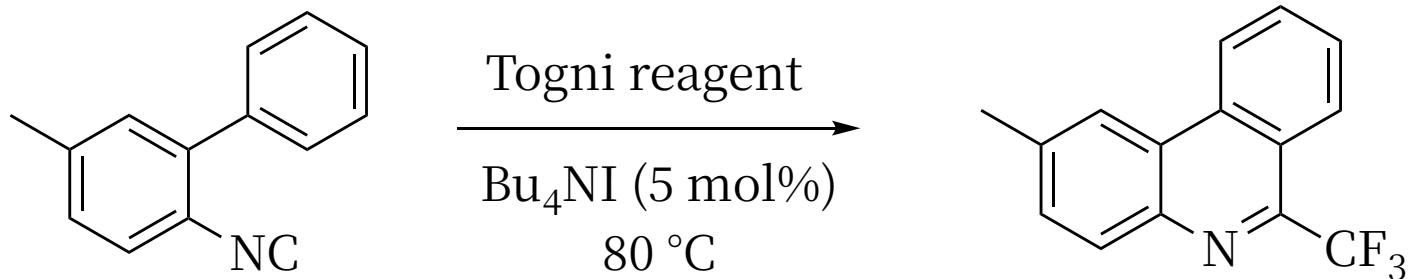
碱促均裂芳香取代

- 邻二氮菲可能参与活化 C-H



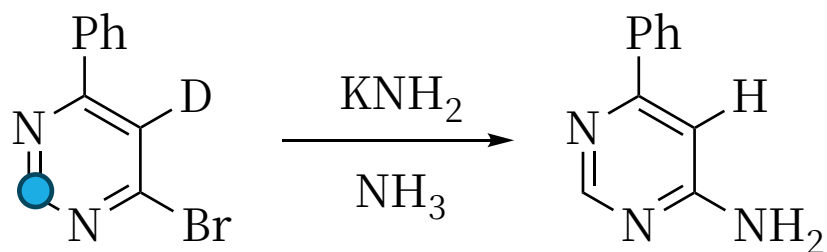
碱促均裂芳香取代

- 联苯异腈与 Togni 试剂进行的 BHAS 反应

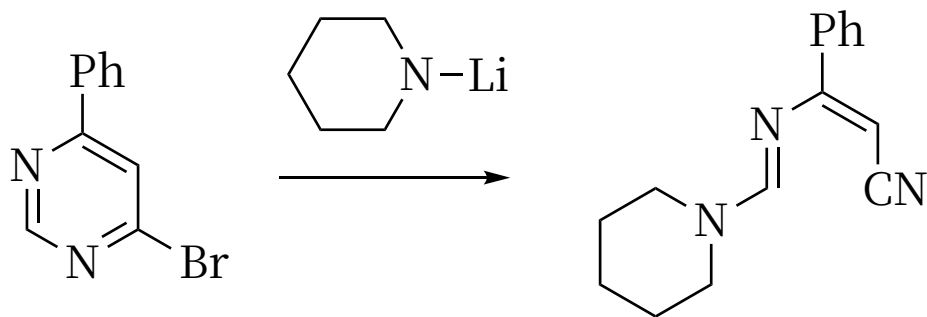


亲核加成开环关环

- 嘧啶衍生物的取代反应看起来以苯炔机理进行

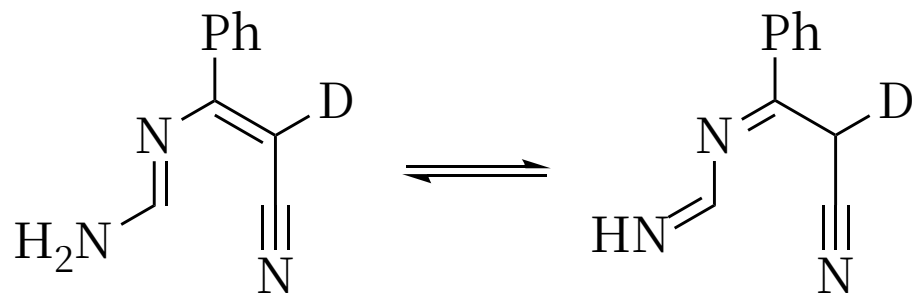


- 但在下列反应中，得到的产物是开环的腈



亲核加成开环关环

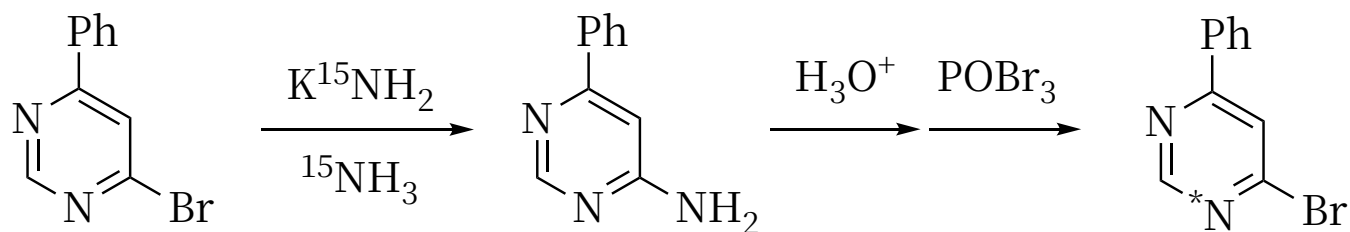
- 开环关环机理也可以实现 D 与 H 的交换：



- 更直接的证据来自于氮同位素标记

亲核加成开环关环

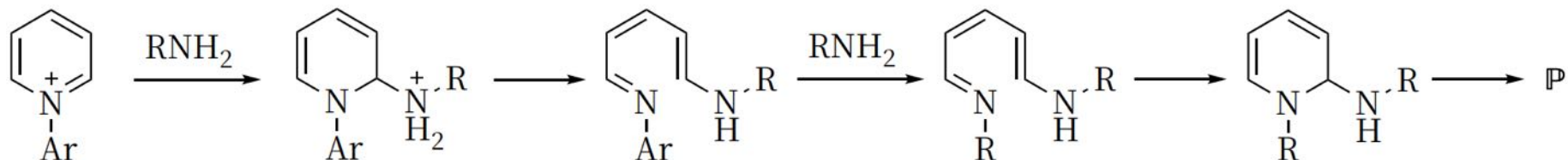
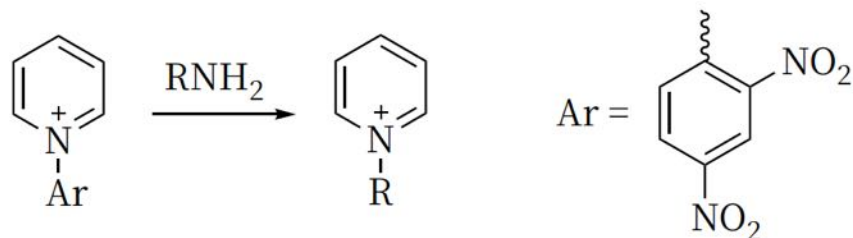
- 使用 ^{15}N 作为亲核试剂，产物水解失去氨基后用 POBr_3 处理，得到的产物中有一个 N 原子为 ^{15}N



- 反应机理被称为 ANRORC: **A**ddition of the **N**ucleophile, **R**ing **O**pening, and **R**ing **C**losure

亲核加成开环关环

- 当吡啶形成鎓离子被活化后，可以在弱酸性条件下进行：Zincke 反应

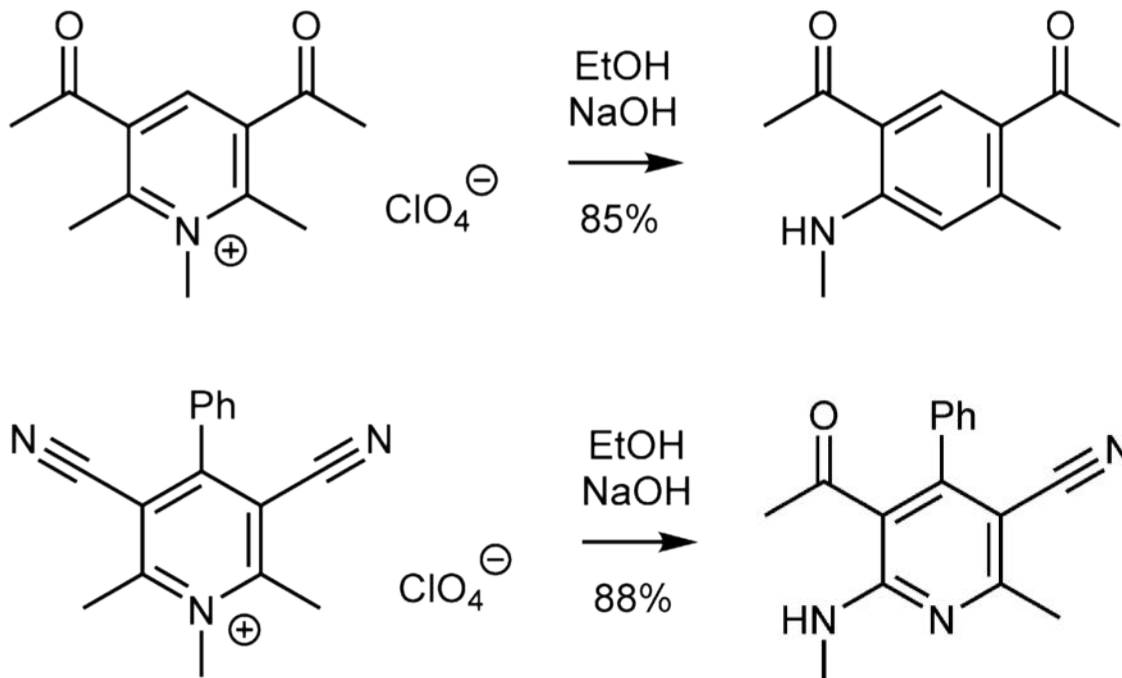


- 2024 年决赛二第 10 题考查了 ANRORC（主要是 Zincke 中间体的反应，详细内容参看试题解析

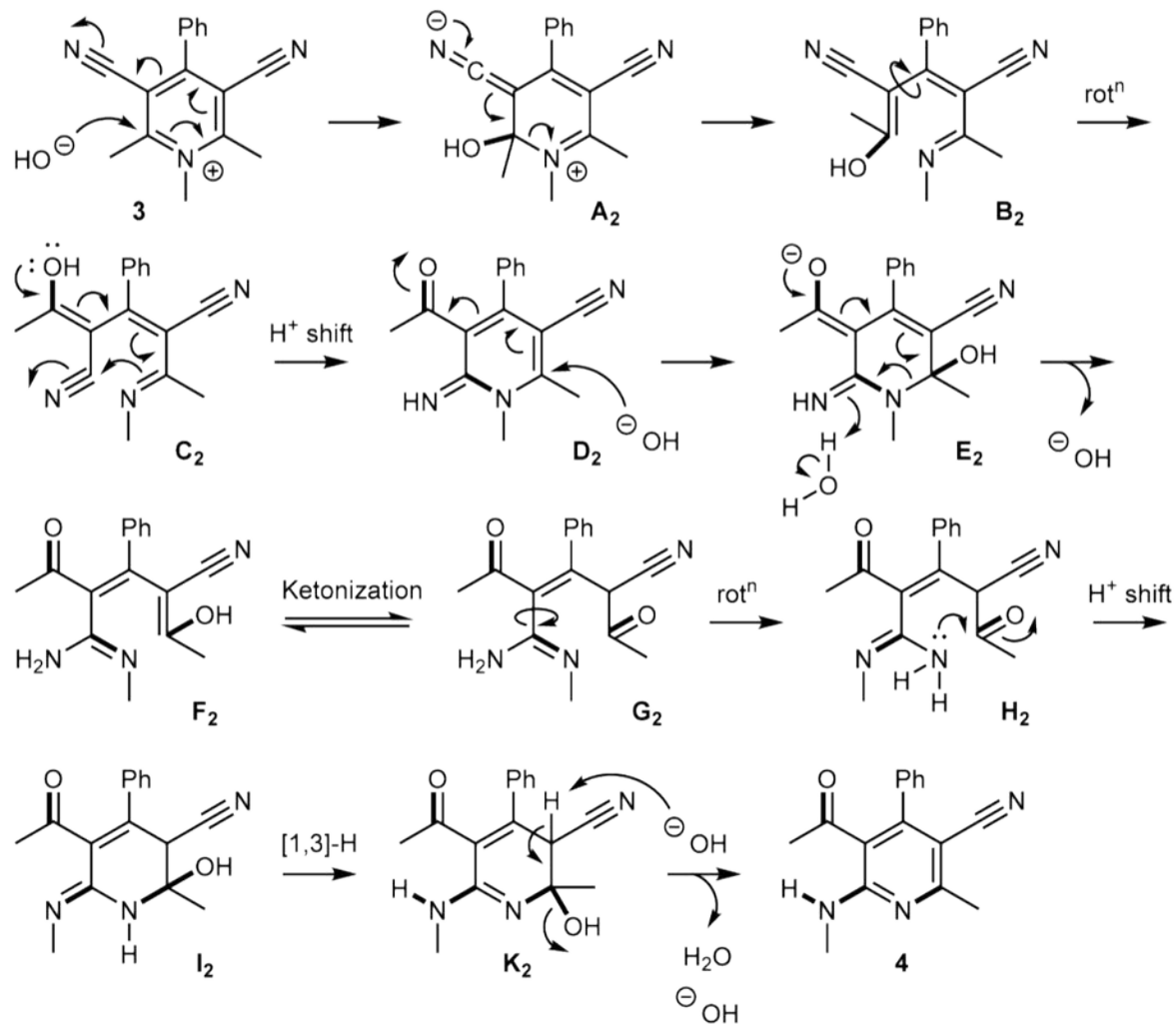


亲核加成开环关环

- 观察反应 1，给出反应 2 的产物



亲核加成开环关环



芳香亲电取代

- 芳香亲电取代是往苯环上引入取代基最常见的方式

1. Friedel-Craft 反应：烷基化或酰基化
2. Vilsmeier-Haack：DMF 试剂甲酰基化
3. Gattermann-Koch：CO/HCN 试剂甲酰基化
4. Reimer-Tiemann：二氯卡宾甲酰基化
5. Kolbe-Schmitt：CO₂ 羧酸合成
6. Blanc：甲醛试剂氯甲基化
7. Lederer-Manasse：羟甲基化
8. Pechmann 缩合：酮进攻苯环成环

芳香亲电取代

- 芳香亲电取代是往苯环上引入取代基最常见的方式

9. Bradsher: 酮进攻苯环形成蒽

10. Bischler-Napieralski: 成环版的 Vilsmeier 反应

11. Pictet-Spengler 反应: 亚胺进攻形成异喹啉环

12. Haworth: 分子内 F-C 酰基化

13. Scholl: 形成联苯

14. Hoesch: 腈进攻形成酰胺

15. Fries 重排: 类似 F-C 反应

16. Fries-Hepp 重排: N-亚硝基苯胺的亚硝基迁移

芳香亲电取代

- 芳香亲电取代是往苯环上引入取代基最常见的方式

17. Orton 重排: N-卤素苯胺的卤素迁移

18. Hofmann-Martius: N-烷基苯胺的烷基迁移

19. Hayashi 重排: 二苯甲酮的原位取代重排

20.

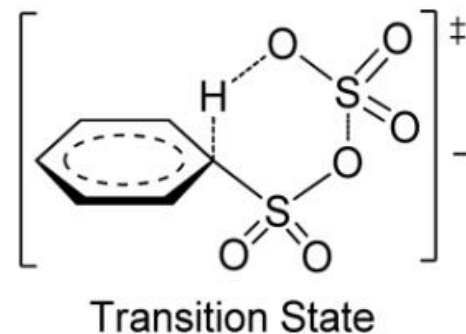
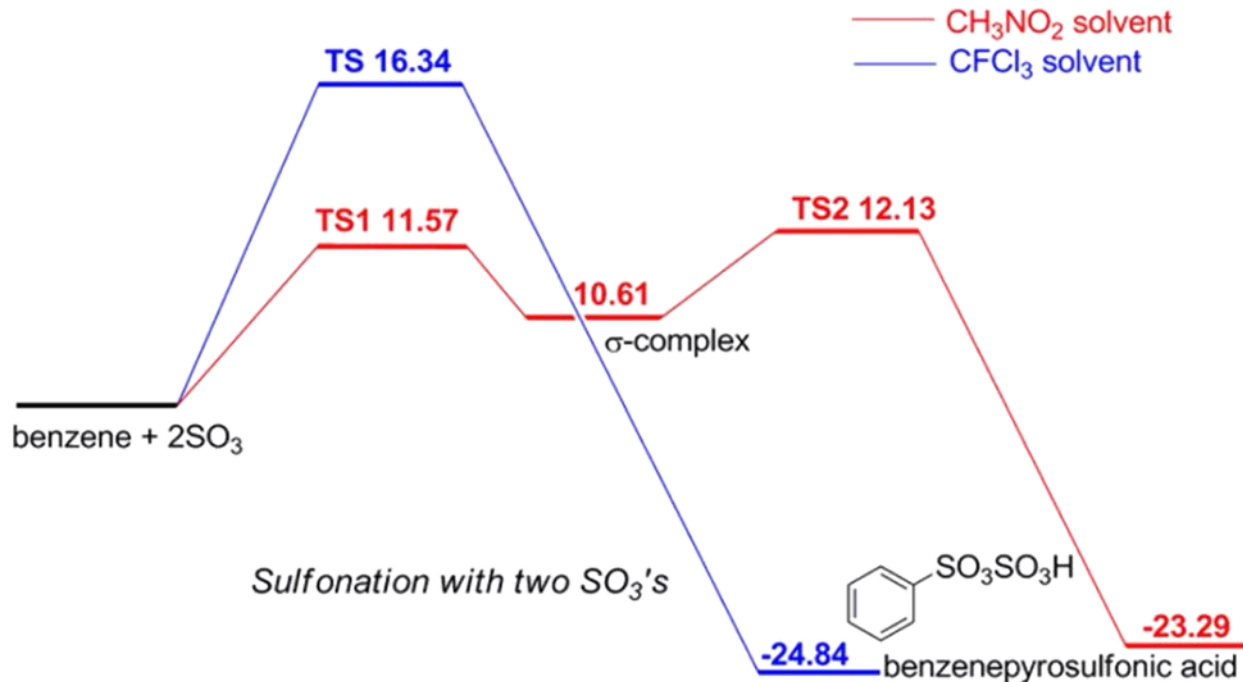
芳香亲电取代

- 通常认为 Wheland 络合物是芳香亲电取代的中间体
- 取代基对 Wheland 络合物的稳定作用决定了反应活性以及选择性
- 分速率因子是特定位点的速率常数与苯的速率常数比值（均除以了位点种类数）：

Reactant	f_o^R	f_m^R	f_p^R	Reaction
Toluene (R = CH ₃)	38.9	1.3	45.8	Nitration
<i>t</i> -Butylbenzene (R = <i>t</i> -Bu)	5.5	3.7	71.6	Nitration
Chlorobenzene (R = Cl)	0.028	0.00084	0.13	Nitration
Bromobenzene (R = Br)	0.030	0.00098	0.103	Nitration
Toluene (R = CH ₃)	617	5	829	Halogenation (Cl ₂)
Toluene (R = CH ₃)	600	5.5	2420	Halogenation (Br ₂)
Toluene (R = CH ₃)	32.6	5.0	831	Acylation (PhCOCl)
Toluene (R = CH ₃)	4.5	4.8	749	Acylation (MeCOCl)
Toluene (R = CH ₃)	4.2	0.4	10.0	Alkylation (BnCl, AlCl ₃)

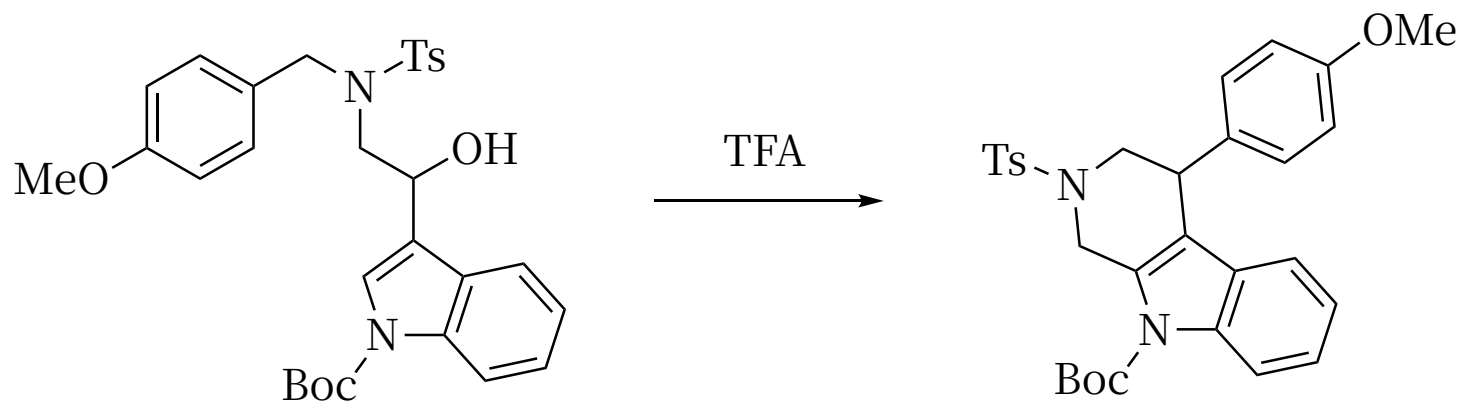
芳香亲电取代

- 也有证据表明某些反应以协同机理进行，反应存在 Wheland 过渡态



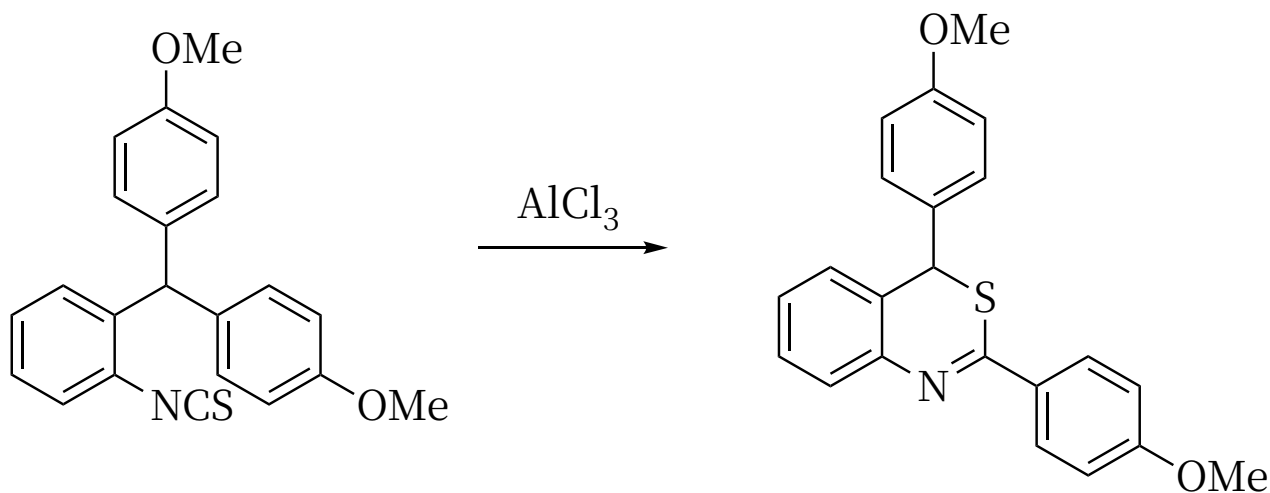
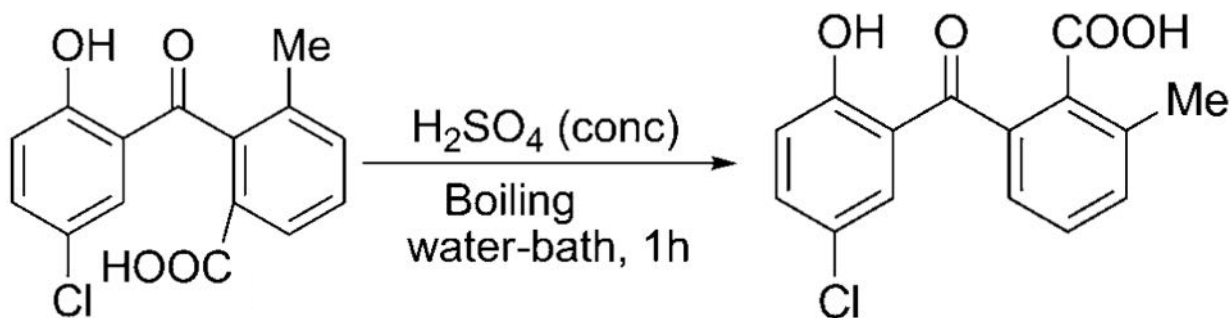
芳香亲电取代

- 芳香亲电取代是可逆的，意味着原位 (ipso-) 取代可以发生



芳香亲电取代

■ Hayashi 重排:



金属催化取代

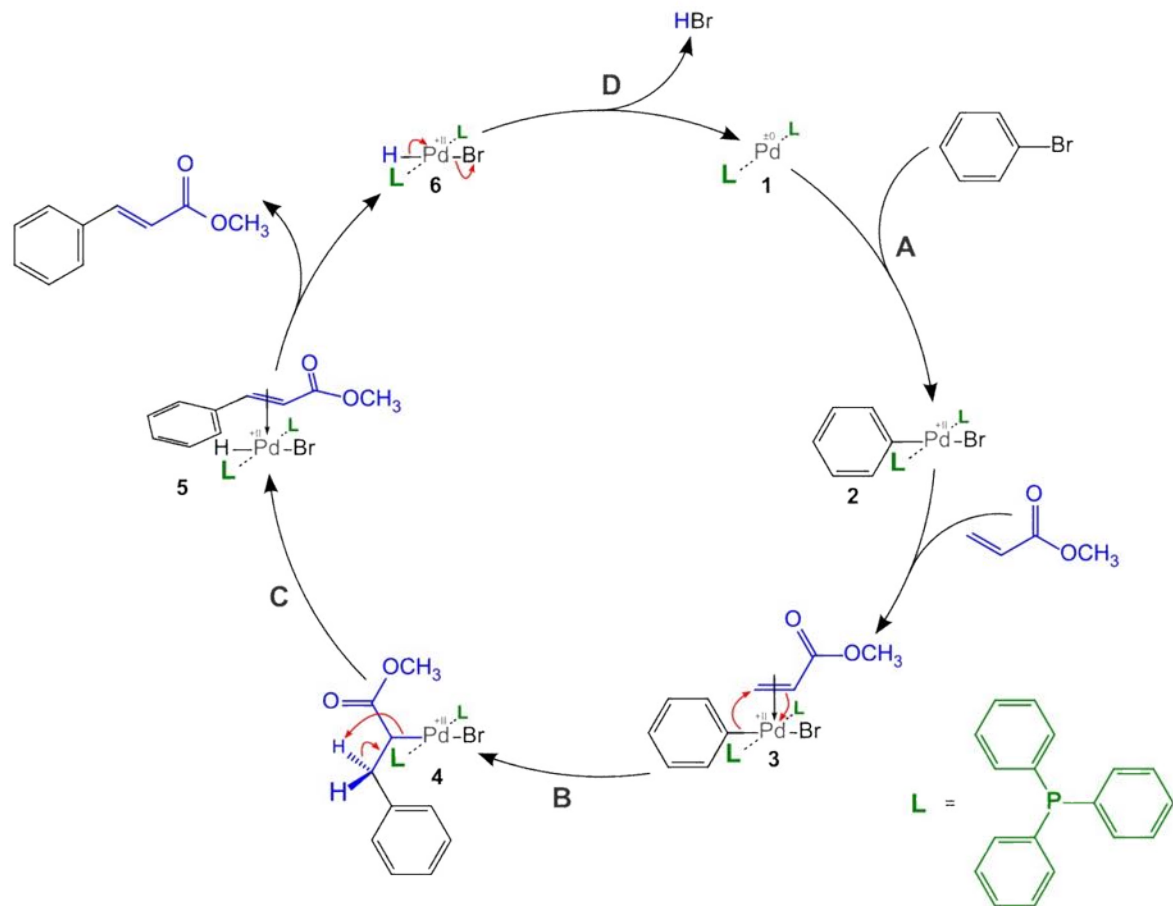
- 金属催化的 C-C 键形成反应：

Name	First Reported	M	Example of Catalyst Precursor
Heck	1968	Hg	Li_2PdCl_4
Sonogashira	1975	Cu	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$
Negishi	1977	Zn	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$
Stille	1978	Sn	$\text{PhCH}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}$
Suzuki ^a	1979	B	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$

Reaction	Year	Reactant A		Reactant B		Catalyst	Remark
Cadiot–Chodkiewicz coupling	1957	$\text{RC}\equiv\text{CH}$	sp	$\text{RC}\equiv\text{CX}$	sp	Cu	requires base
Castro–Stephens coupling	1963	$\text{RC}\equiv\text{CH}$	sp	Ar-X	sp ²	Cu	
Corey–House synthesis	1967	R_2CuLi or RMgX	sp ³	R-X	sp ² , sp ³	Cu	Cu-catalyzed version by Kochi , 1971
Kumada coupling	1972	RMgBr	sp ² , sp ³	R-X	sp ²	Pd or Ni or Fe	
Heck reaction	1972	alkene	sp ²	Ar-X	sp ²	Pd or Ni	requires base
Sonogashira coupling	1975	$\text{ArC}\equiv\text{CH}$	sp	R-X	sp ³ sp ²	Pd and Cu	requires base
Negishi coupling	1977	R-Zn-X	sp ³ , sp ² , sp	R-X	sp ³ sp ²	Pd or Ni	
Stille cross coupling	1978	R-SnR_3	sp ³ , sp ² , sp	R-X	sp ³ sp ²	Pd or Ni	
Suzuki reaction	1979	R-B(OR)_2	sp ²	R-X	sp ³ sp ²	Pd or Ni	requires base
Murahashi coupling ^[16]	1979	R-Li	sp ² , sp ³	R-X	sp ²	Pd or Ru	
Hiyama coupling	1988	R-SiR_3	sp ²	R-X	sp ³ sp ²	Pd	requires base
Fukuyama coupling	1998	R-Zn-I	sp ³	RCO(SET)	sp ²	Pd or Ni	see Liebeskind–Srogl coupling, gives ketones
Liebeskind–Srogl coupling	2000	R-B(OR)_2	sp ³ , sp ²	RCO(SET) Ar-SMe	sp ²	Pd	requires CuTC , gives ketones
Cross dehydrogenative coupling	2004	R-H	sp, sp ² , sp ³	R'-H	sp, sp ² , sp ³	Cu, Fe, Pd etc.	requires oxidant or dehydrogenation
Decarboxylative cross-coupling	2000s	$\text{R-CO}_2\text{H}$	sp ²	R'-X	sp, sp ²	Cu, Pd	Requires little-to-no base

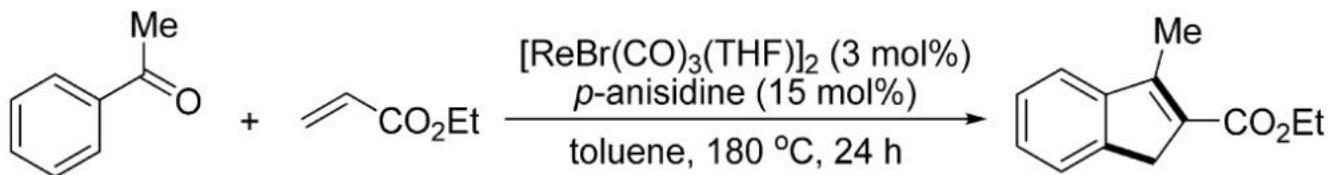
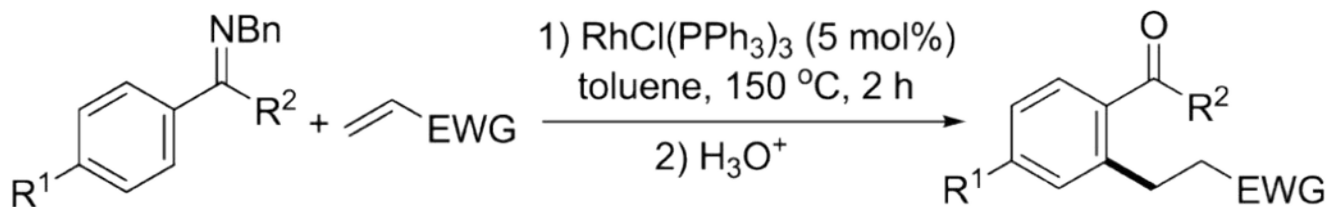
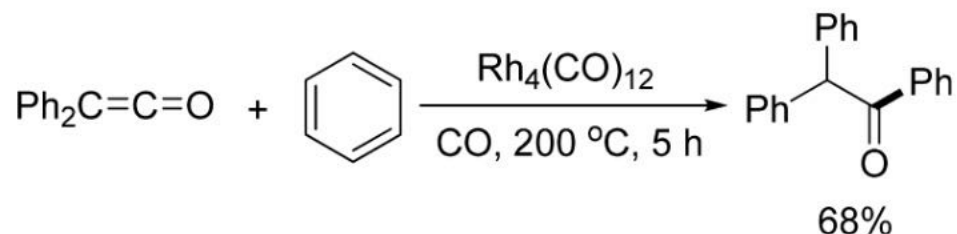
金属催化取代

- 一般以『氧化加成-还原消除』机理进行催化偶联



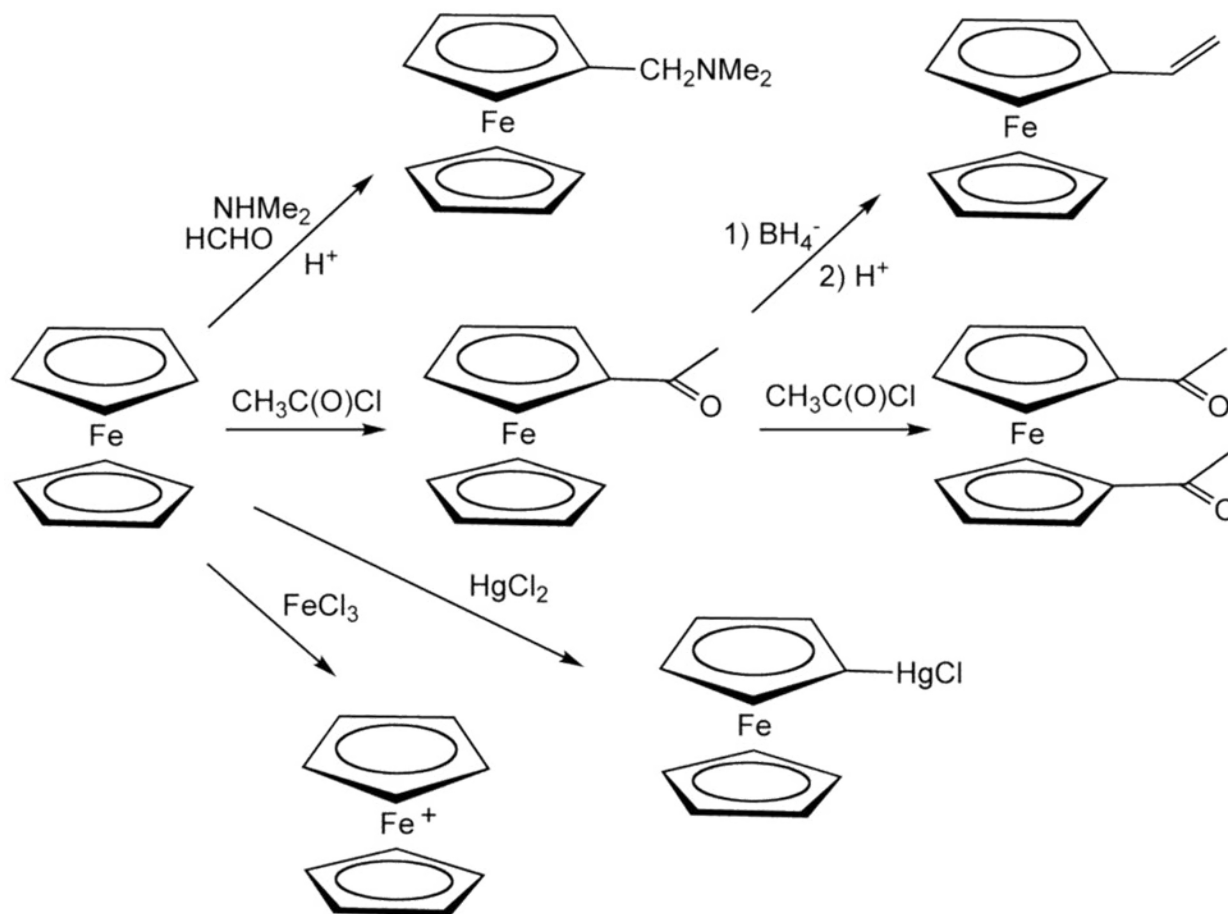
金属催化取代

- 一般以『氧化加成-还原消除』机理进行催化偶联



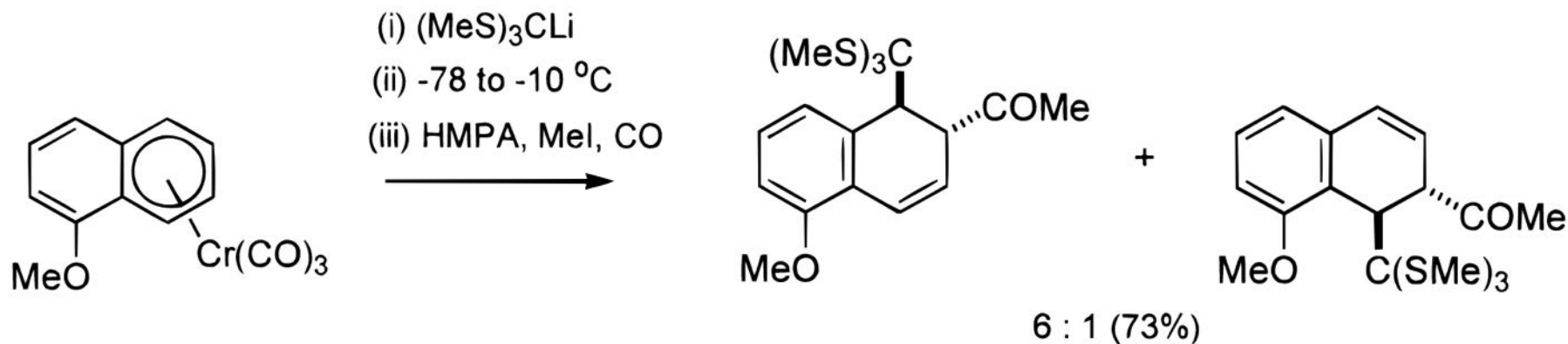
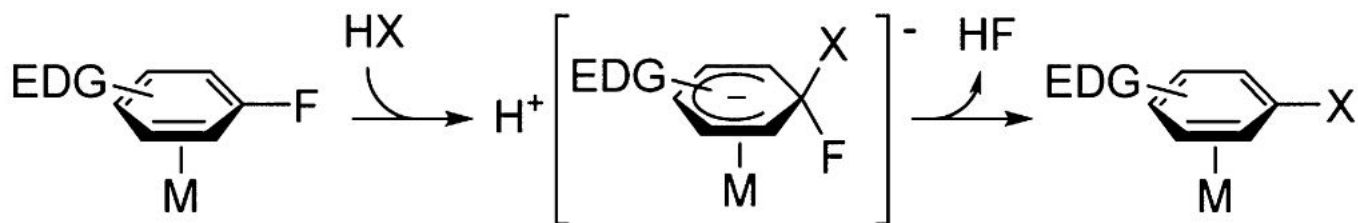
金属催化取代

- 二茂铁的芳香亲电取代展示了有机金属化学的魅力



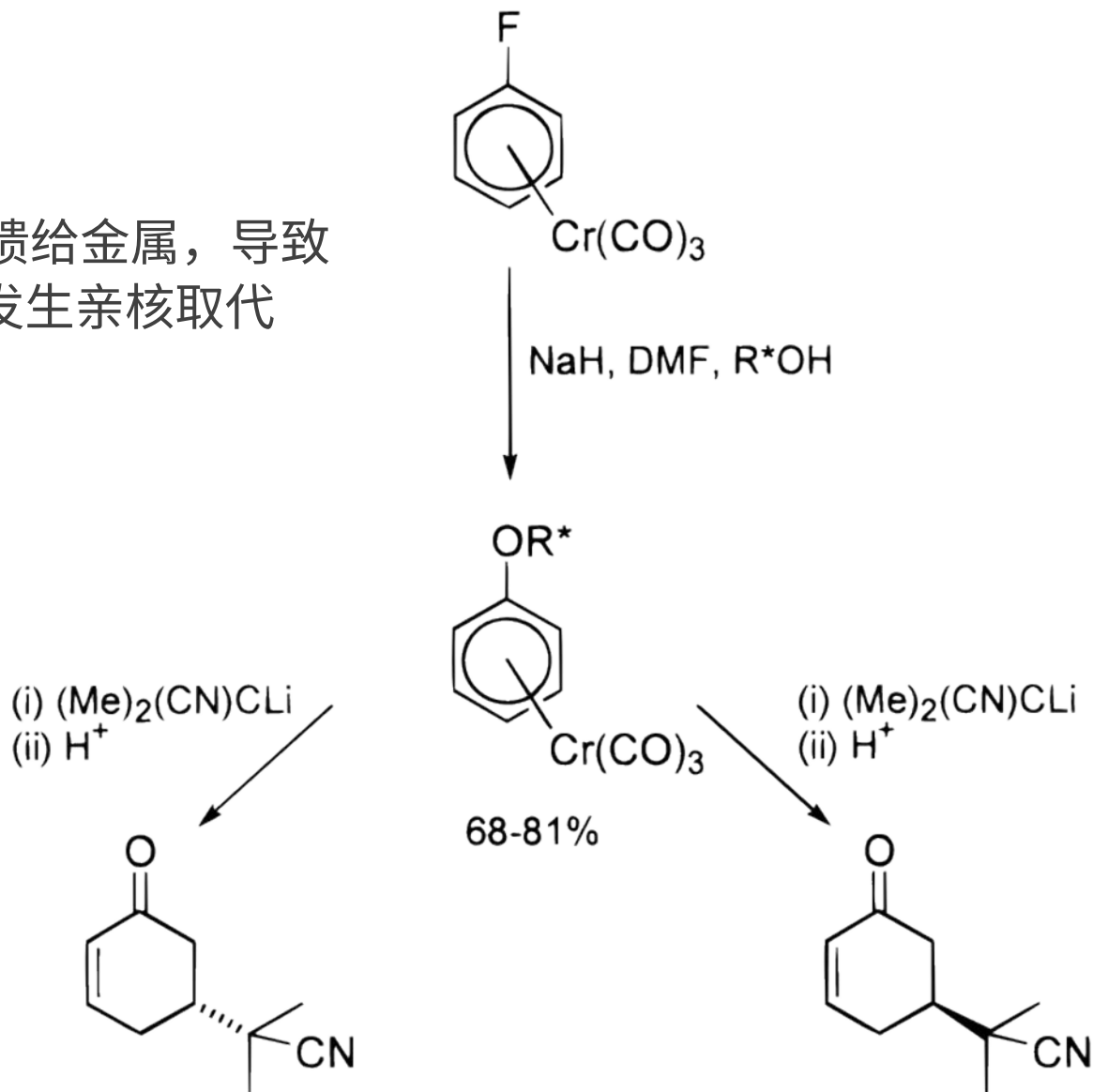
金属催化取代

- 金属参与的芳香亲核取代 E-S_NAr: 金属 π 络合物具有不同的反应性



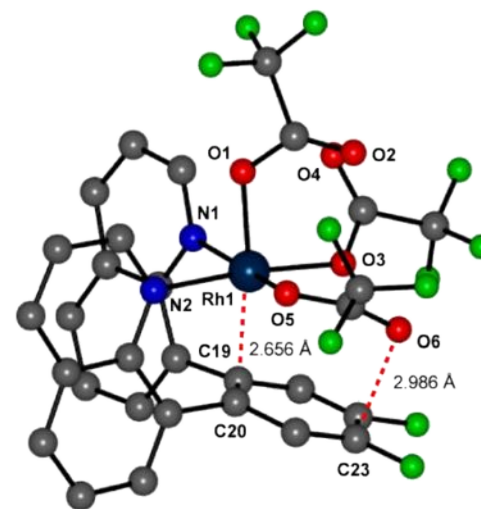
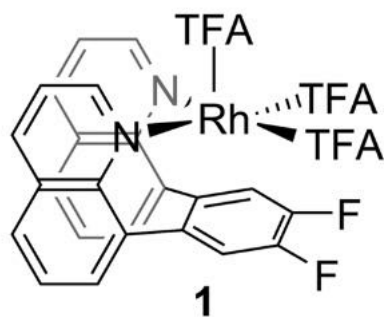
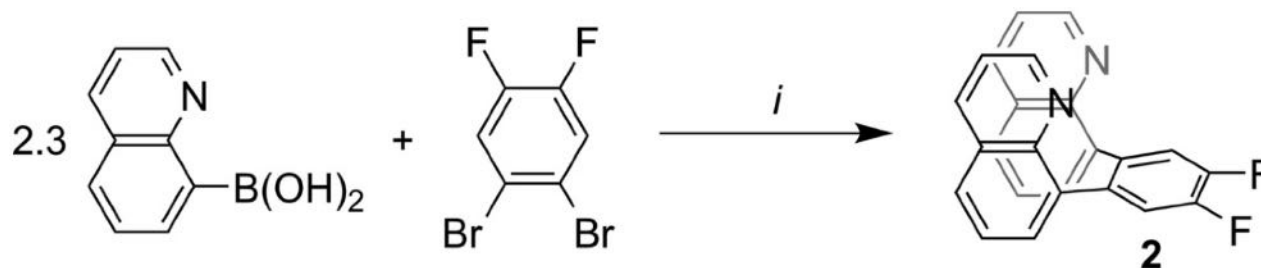
金属催化取代

- 苯的 π 键把电子反馈给金属，导致苯环缺电子，容易发生亲核取代



金属催化取代

- 金属 π 络合物具有不同的反应性



金属催化取代

- 金属络合物具有不同的反应性

