

经典有机反应中的极性反转

吕 萍* 王彦广*

(浙江大学化学系, 杭州 310027)

摘要: 极性反转是有机化学中的一个基本概念, 是有机合成中 C—C 键形成的有效方法。本文结合近期文献总结了极性反转的基本类型, 并讨论了相关机理, 以供基础有机化学教学之参考。

关键词: 极性反转; C—C 键形成; 有机合成

中图分类号: O62; G64

Umpolung in Fundamental Organic Reactions

LÜ Ping* WANG Yan-Guang*

(Department of Chemistry, Zhejiang University, Hangzhou 310027, P. R. China)

Abstract: Umpolung, or polar inversion, is a basic concept in organic chemistry which provides an efficient way to construct C—C bonds in organic synthesis. Here we summarize the types of umpolung and the related mechanisms in detail.

Key Words: Umpolung; C—C bond formation; Organic synthesis

极性反转(umpolung 或 polar inversion)在有机合成中起着重要的作用。众所周知, 在离子型反应中, C—C 键形成是电子由富电子物种流向缺电子物种, 当两个物种均是富电子性的、或均是缺电子性的时候, 只有改变其中一个物种的电性, 才能成键。当物种的电性发生根本上的改变, 由富电子变成缺电子, 或由缺电子变成富电子时, 我们称该物种发生了极性反转。下面按照经典有机反应中极性反转的类型进行介绍。

1 金属促进的极性反转

1.1 格氏试剂形成

格氏试剂由法国科学家 Grignard 在 1900 年发现, 利用格氏试剂和碳亲电试剂(如羰基化合物、亚胺等)反应能直接形成多种 C—C 键。由于格氏试剂制备容易, 格氏反应适用性广, Grignard 在 1912 年获 Nobel 化学奖。在格氏试剂形成过程中, 金属镁失电子, 卤代烃得电子, 最后生成格氏试剂, 中心碳原子由缺电性变成富电性, 发生极性反转。产生的碳负离子可以和多种碳亲电试剂结合, 构筑形形色色的 C—C 键(图 1)。

1.2 Reformatsky 反应

事实上, Reformatsky 早在 1887 年就发现, 在金属锌诱导下 α -碘代乙酸乙酯能和丙酮发生反应生成 β -羟基酯。 α -碘代乙酸乙酯从金属锌得电子形成烯醇锌盐, 中心碳原子由原来的缺电性碳变成富电性碳, 发生极性反转成亲核试剂, 亲核进攻羰基化合物而形成 C—C 键(图 2)。

*通讯作者, Email: pinglu@zju.edu.cn; orgwyg@zju.edu.cn

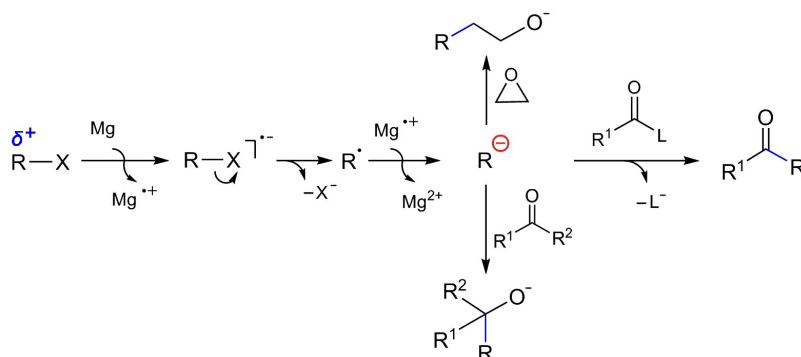


图1 格氏试剂形成及反应

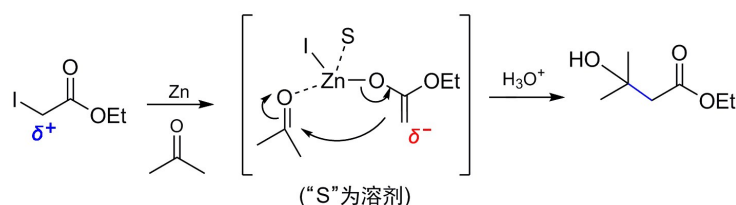
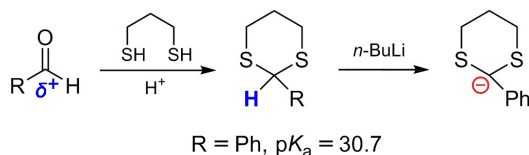


图2 Reformatsky 反应

2 碱促进的极性反转

2.1 通过硫缩醛的极性反转

醛和二硫醇在酸催化下脱水生成硫缩醛后,受到两个硫原子诱导吸电子的影响,原料中醛氢的酸性增加^[1],在碱的作用下发生脱质子而生成碳负离子。原料中的醛基碳由缺电性变成碳负离子,发生极性反转成亲核试剂,可以亲核进攻多种碳亲电底物而形成C—C键(图3)。



R = Ph, $pK_a = 30.7$

图3 通过硫缩醛极性反转原理

一个将这种极性反转策略发挥得淋漓尽致的例子是图4中化合物**1**的合成。化合物**1**的合成涉及4次极性反转,分别如图4中的a、b、c和d所示^[2],反应过程涉及碱性条件(六甲基磷酰三胺(HMPA))下三甲基硅基(TMS)的迁移。

2.2 通过亚胺的极性反转

胺交换反应(transamination)在生物化学中占有非常重要的地位,它使氨基酸降解,脱去氮(图5)。

胺交换通过亚胺**A**和亚胺**B**中间体进行,关键是原料氨基酸中有 α -H。如果亚胺转化发生在碱性条件下(图6),那么原有羰基碳的极性就可以发生反转,由原来的缺电性变成富电性,从而和缺电性碳原子形成新的C—C键。如果所用的相转移催化剂(PTC)是手性的,产物不仅具有非对映选择性,而且具有对映选择性^[3,4]。

3 有机小分子促进的极性反转

3.1 安息香缩合

两分子醛在氰根阴离子作用下生成 α -羟基羰基化合物,称为安息香缩合。反应过程中,氰基的吸

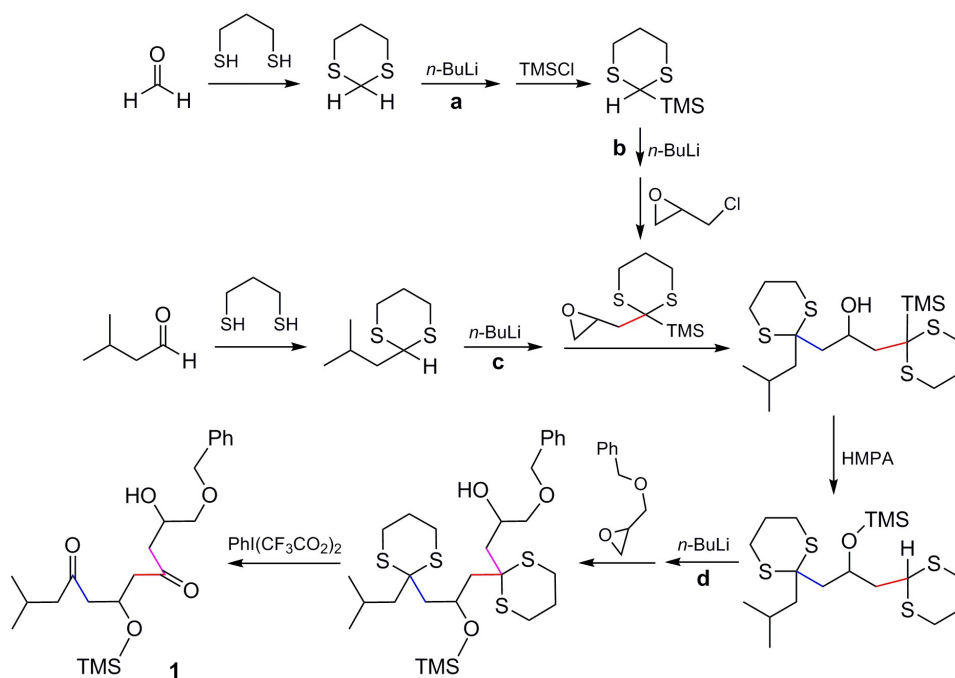


图4 通过硫缩醛极性反转实例

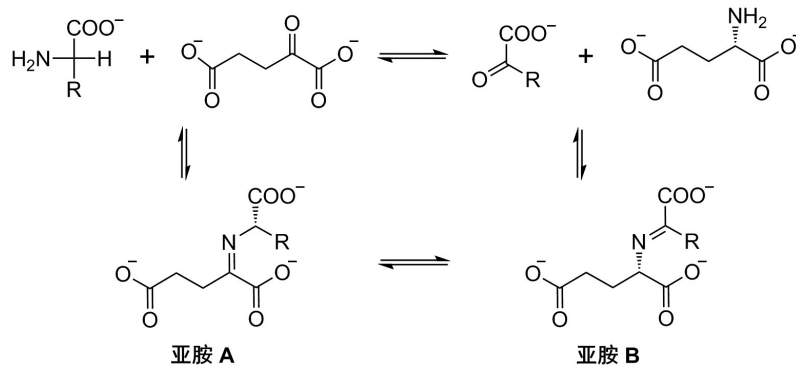


图5 胺交换反应

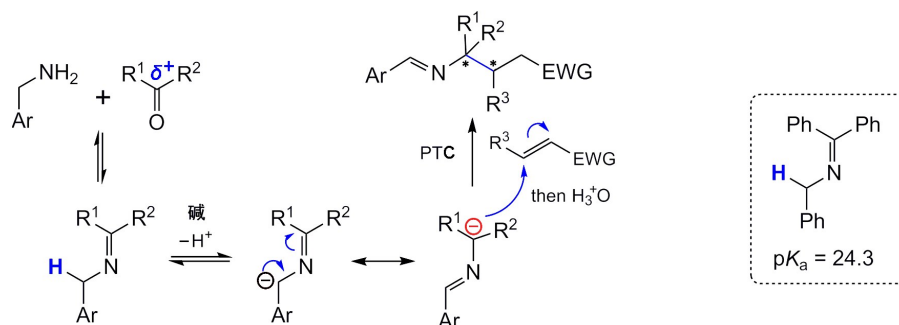


图6 通过亚胺的极性反转

电子性使醛基碳的极性反转成为可能。图7中，中间体**A**中的氢受到氰基吸电子性的影响具有一定的酸性^[1]，分子内质子转移生成中间体**B**，醛基碳发生极性反转。随后的亲核进攻生成新的C—C键，得到 α -羟基羰基化合物。

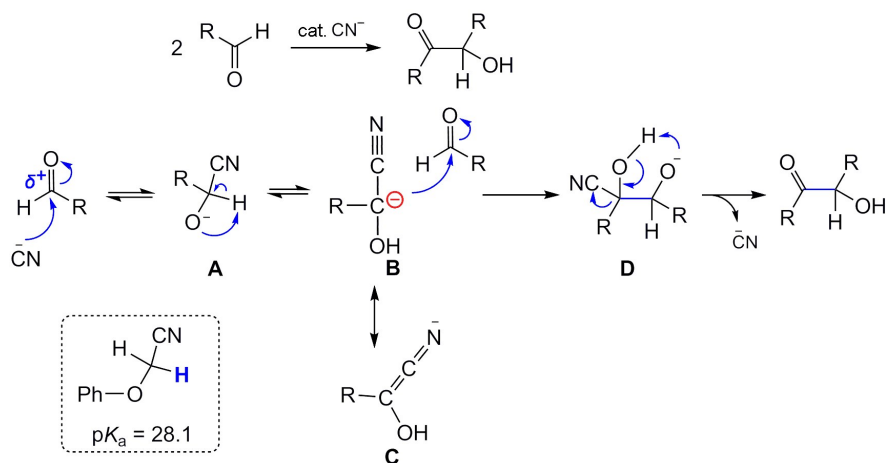


图7 氰根阴离子催化的安息香缩合

3.2 三苯基膦促进的极性反转

三苯基膦作为有机小分子催化剂在有机合成中有着广泛的应用，它能使底物中碳原子发生极性反转，从而改变反应发生的方向。Trost和Li^[6]报道了丙炔酰胺和活泼亚甲基的反应，如果没有三苯基膦的参与，反应按照正常的Michael加成进行，C—C键的形成发生在丙炔酰胺的 β -位；如果三苯基膦作为催化剂介入了反应，C—C键的形成就发生在丙炔酰胺的 γ -位。这是由于三苯基膦优先于活泼亚甲基进攻了Michael受体，发生了P-Michael加成，随后发生的一系列质子转移(P. T.)使得 γ -位的碳原子发生极性反转，最后在 γ -位发生了反应，得到目标产物(T. M.) (图8)。

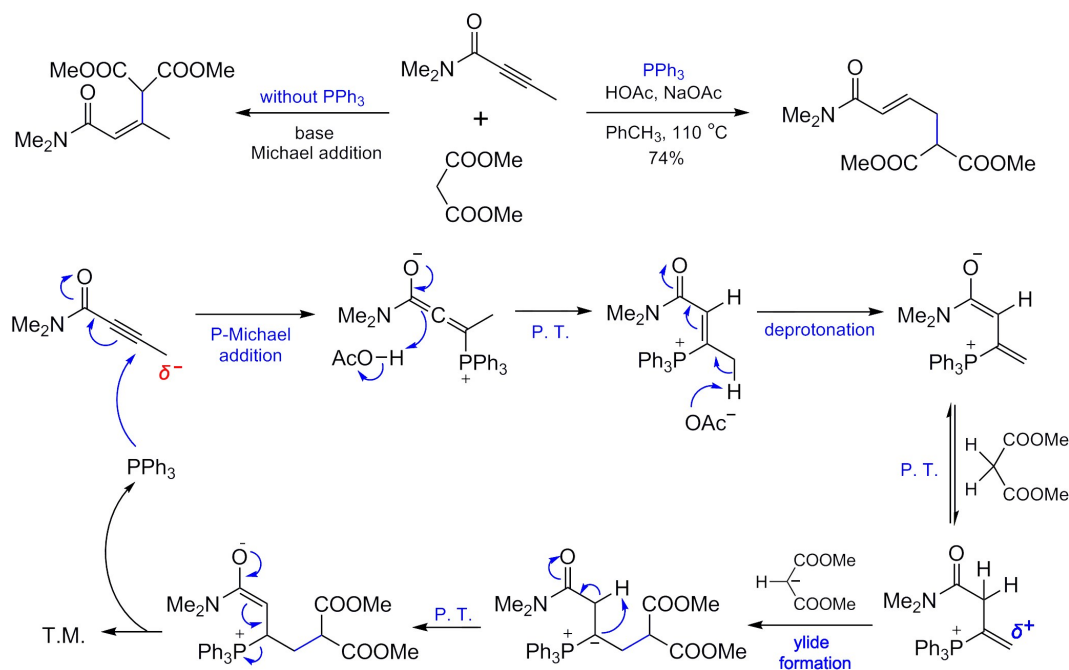


图8 三苯基膦促进的极性翻转——分子间捕获

如果分子内含有亲核性基团，分子内的亲核进攻将更容易发生。最近，Li等^[6]报道了如图9所示的反应，成环的大小取决于底物中酯基的个数。

三苯基膦首先亲核进攻丙炔酰胺发生P-Michael加成，继而质子转移得极性反转中间体**A**，随后

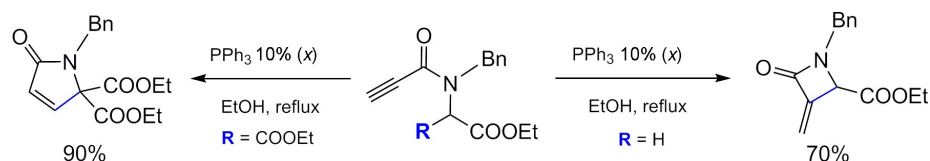


图9 三苯基磷促进的极性翻转——分子内捕获
x：摩尔分数

的亲核加成可以有两种取向。当只有一个酯基时，以生成 Yilde 中间体 **B** 为主，得到四元环产物(图 10)。当有两个酯基存在时，成四元环的位阻增大，以发生 Michael 加成为主，得到五元环产物。

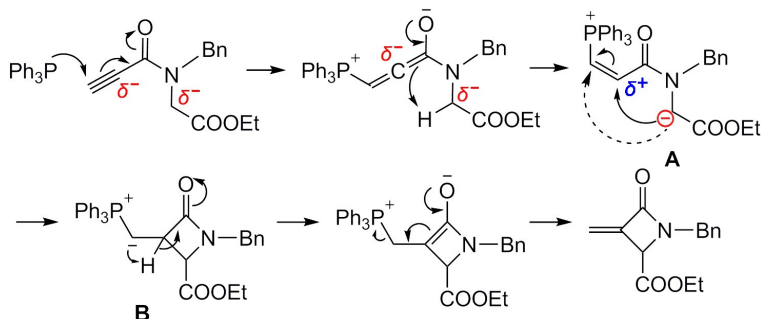


图 10 环丁酰胺形成机理

三苯基磷还能活化联烯酸酯的 $C(\beta')$ -H 键，如图 11 所示，联烯酸酯可以在温和条件下和多种亲核试剂(醇、胺等)反应得到官能团化的丙烯酸酯^[7]。三苯基磷首先对联烯酸酯发生 P-Michael 加成，通过一系列质子转移得到中间体 **C**，随后的 O-Michael 或 N-Michael 加成可以得到多种官能团化的丙烯酸酯。

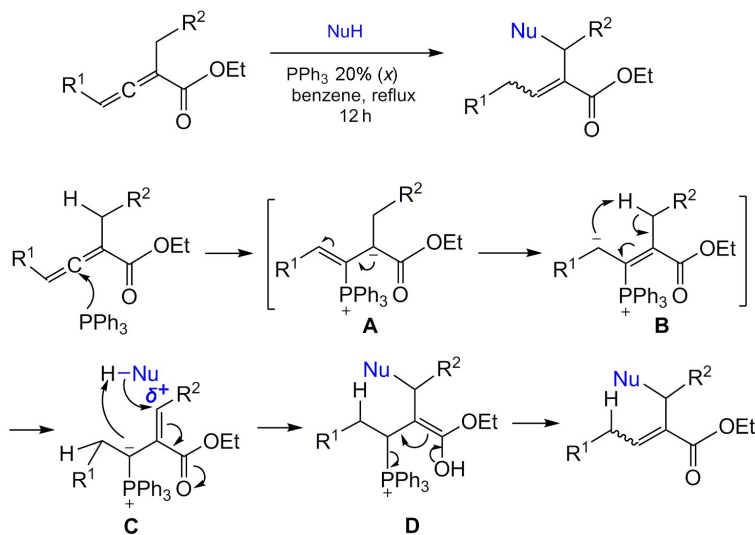


图 11 三苯基磷和联烯酸酯的反应

3.3 NHC 催化的反应

氮杂卡宾(NHC)也能使醛基碳发生极性反转，一个经典的例子就是用 NHC 代替氰根阴离子催化安息香缩合反应。如图 12 所示，反应过程中生成关键中间体 **B**，受到两个氮原子共轭给电子的影响，如其共振式 **C** 和 **D** 所示，醛基碳带有部分负电荷，发生极性反转而具有亲核性。进一步的亲核

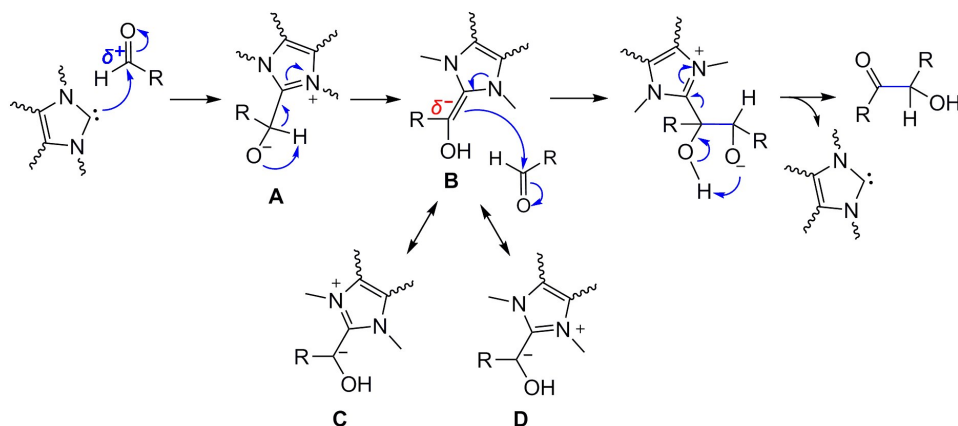


图12 NHC催化的安息香缩合

进攻生成C—C键，得到 α -羟基羰基化合物。

不仅醛碳可以发生极性反转，酮碳也可以发生极性反转。Wang和Radosevich^[8]报道三(二甲氨基)磷($\text{P}(\text{NMe}_2)_3$)可以和 α -酮酸酯发生formal (4+1)反应得到五元环中间体A，开环后得极性反转中间体B，继而发生饱和碳原子亲核取代和消除，立体选择性地得到(Z)- α,β -不饱和酯(图13)。

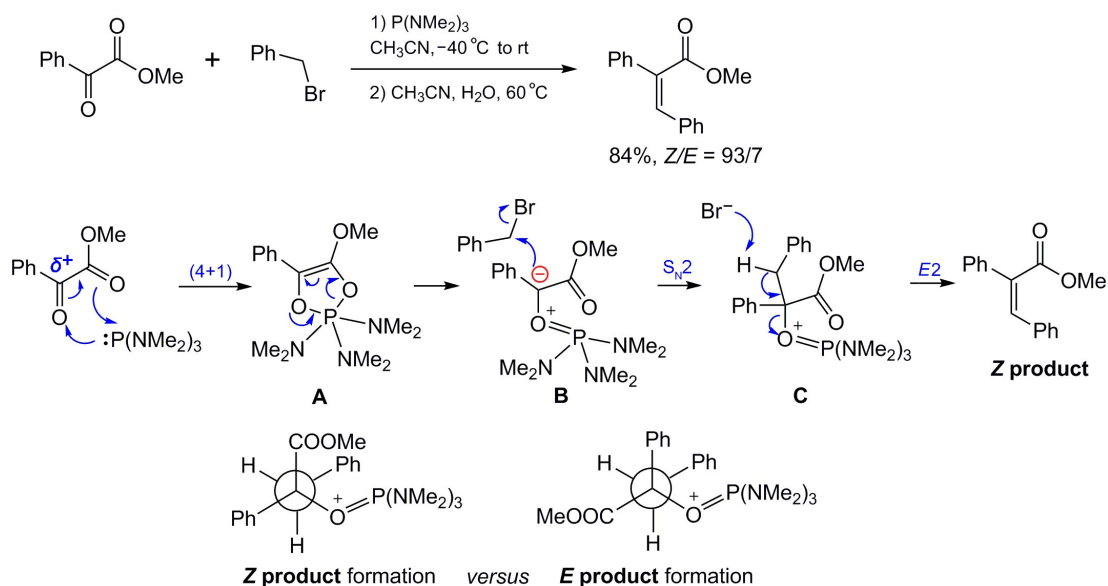


图13 三(二甲氨基)磷促进的酮羰极性反转

如果和NHC反应的是 α,β -不饱和醛， β -位碳原子将获得质子，生成咪唑盐取代的烯醇负离子，具有亲核性。如图14所示的底物分子是一个双Michael受体，在NHC的作用下得到二氢茚衍生物^[9]。通过NHC对醛的亲核加成和质子转移，得到关键中间体B，分子内质子转移产生的烯醇负离子C具有强亲核性，继而发生分子内Michael加成，得到二氢茚衍生物(图15)。

如果体系中有外加的氧化剂(如：醌)和亲核试剂(如：活泼亚甲基)，在氧化剂的作用下，图15中的关键中间体B被氧化成咪唑盐取代的 α,β -不饱和羰基化合物中间体E。虽然E的结构性质和原料一样，都是双Michael受体，但由于咪唑盐强吸电子的存在，导致它非常活泼，优先受到外加亲核试剂的进攻而发生串联反应，生成 δ -内酯产物^[10](图16)。

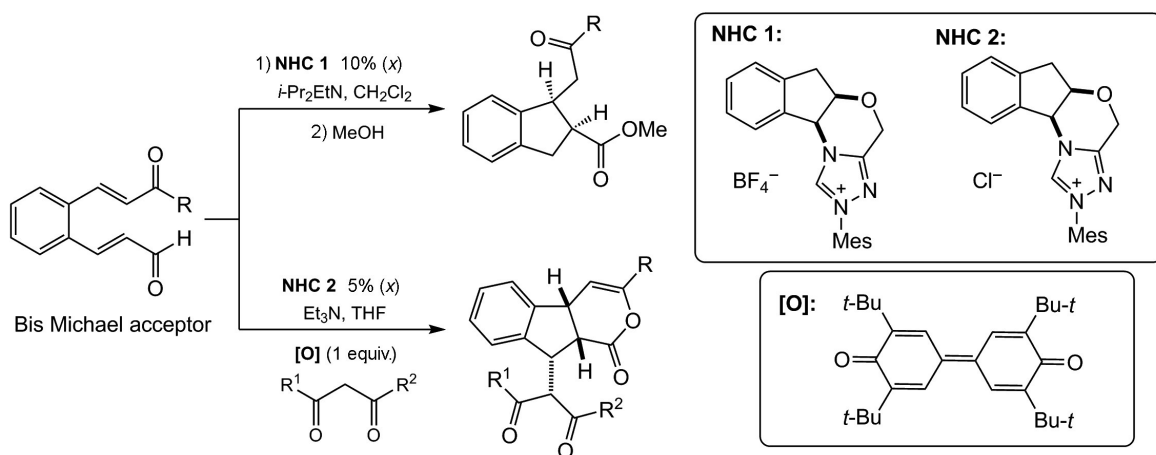


图 14 双 Michael 受体和 NHC 的反应

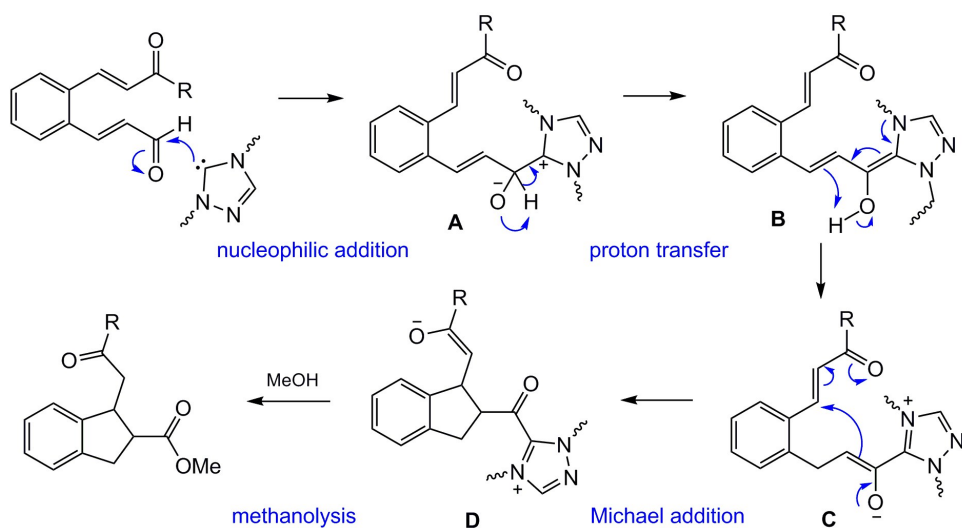
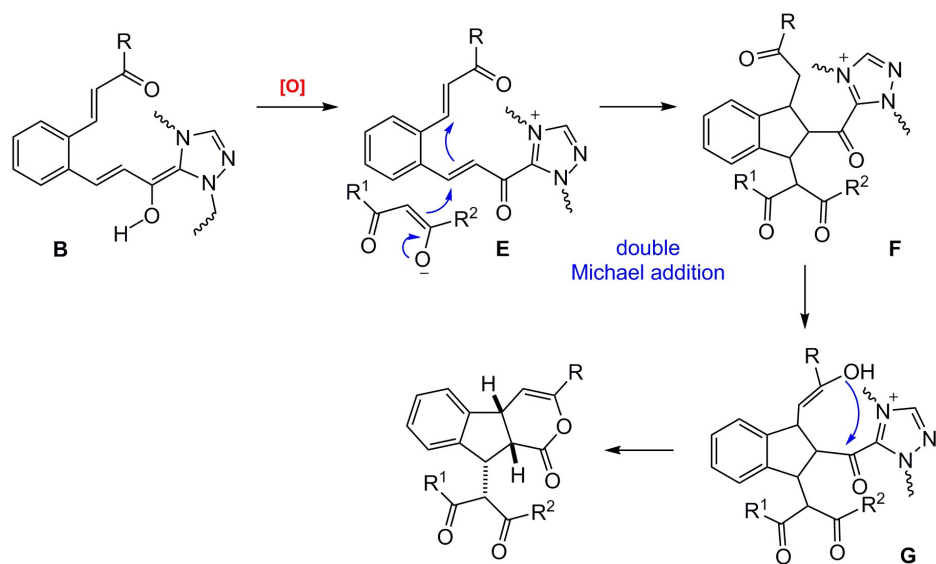


图 15 二氢茚衍生物形成机理

图 16 δ -内酯形成机理

NHC 不仅能和羰基作用, 而且能和吸电子基取代的苯乙烯作用, 使苯乙烯的极性发生反转^[11] (图 17)。

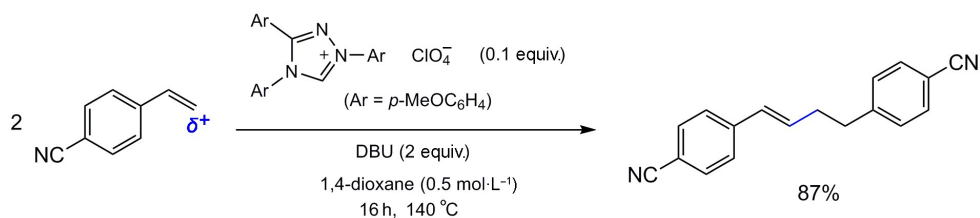


图 17 NHC 促进的苯乙烯极性反转

4 氧化还原促进的极性反转

极性反转可以通过氧化还原来实现。事实上, 上述的格氏试剂形成就是一个氧化还原的例子(图 18)。

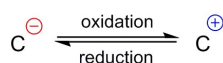


图 18 氧化还原促进的极性反转

4.1 电化学氧化促进的极性反转

用电化学氧化邻二苯酚可以得到邻苯醌, 富电性的环变成了缺电子性环, 称为“芳环极性反转”(aromatic ring umpolung), 极性反转后的环可以作为 Michael 受体。如果体系中有苯甲酰乙腈存在, 通过 Michael 加成等串联将得到 3-氰基苯并呋喃衍生物, 可用于抗丙肝药物的合成^[12]。该反应的特点是环境友好, 整个过程共丢 4 个电子和 4 个质子, 有利于清洁生产(图 19)。

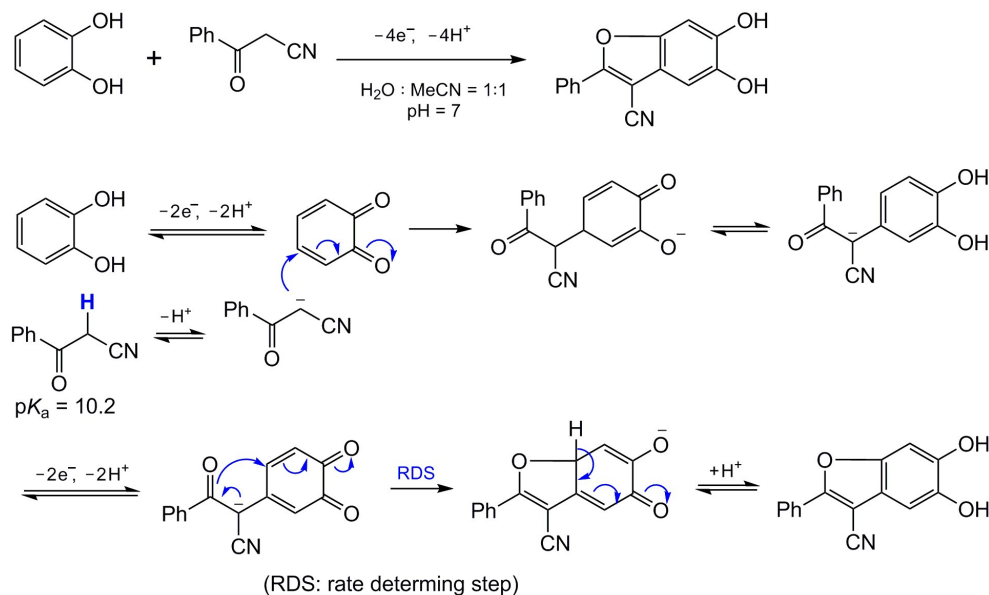


图 19 电化学促进的极性反转

4.2 氧化剂促进的极性反转

分子碘可以作为氧化剂使底物的极性发生反转。如图 20 所示的反应^[13], 要将富电性氮和富电性碳(α,β -不饱和羰基化合物的 α -位)结合在一起成 C—N 键, 其中一个的极性必须反转。

高碘化合物作为氧化剂也能使芳环极性反转。如图 21 所示, 在醋酸碘苯作用下, 富电性的环氧

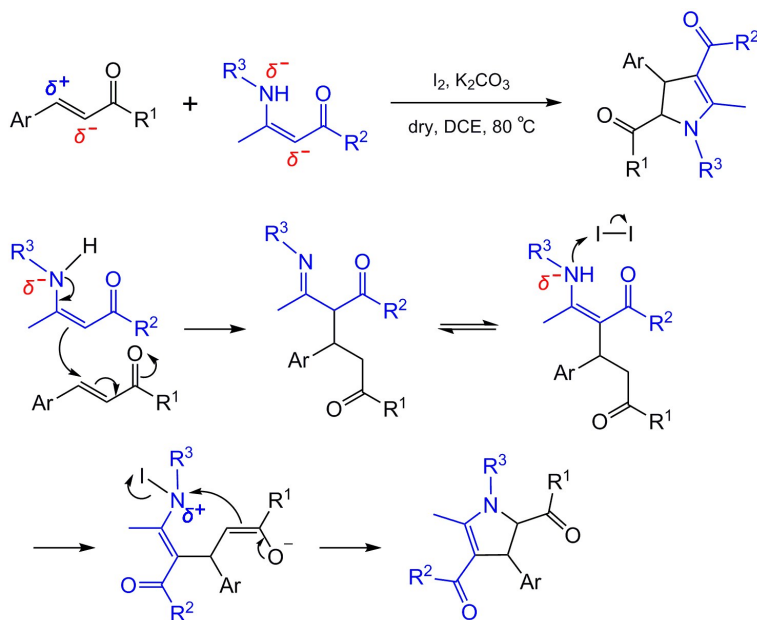


图20 分子碘促进的极性反转

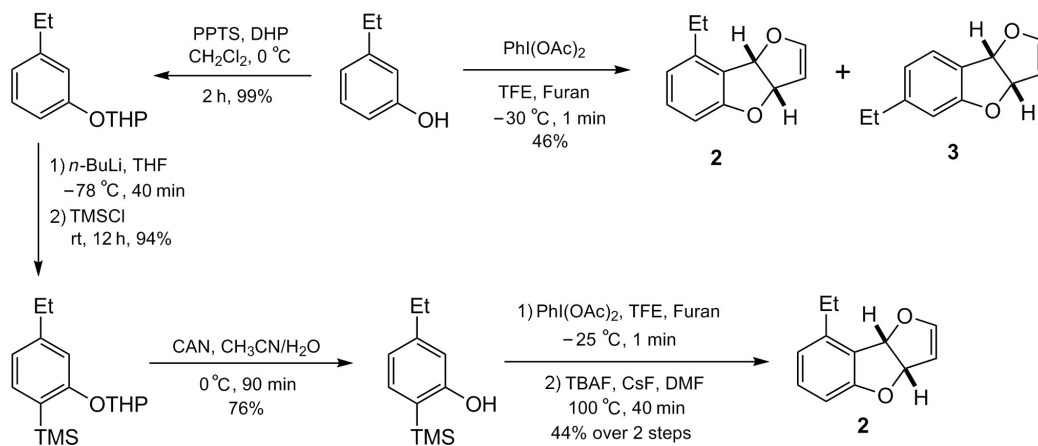
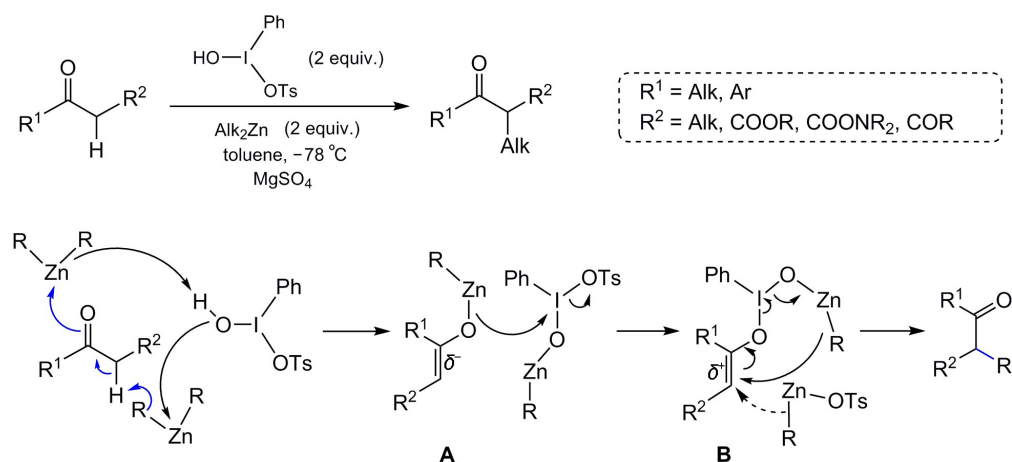


图21 高碘化合物促进的极性反转

化成缺电子性的环，从而可以接受呋喃的亲核进攻而稠环。如图21所示的反应，由于间乙基苯酚中有两个羟基邻位的氢，稠环时没有区域选择性(产物**2**:产物**3** = 1 : 1.3)^[14]。如果将其中一个邻位氢用TMS取代，继而进行并环，将极大提高产物**2**的产率和纯度。

有很多利用高价碘促进极性反转的例子。如经典有机反应中，羰基化合物在酸或碱条件下通常能形成烯醇或烯醇负离子，从而使羰基化合物的 α -位具有富电子的性质，发生亲电取代反应。但在如图22所示的反应中^[15]，在二烷基锌的作用下，羰基化合物转变为烯醇锌盐**A**，和高碘盐发生阴离子交换得到烯醇高碘盐**B**，烷基迁移得到 α -烷基取代的羰基化合物，反应结果上去的是亲核试剂，发生的是羰基化合物的 α -位亲核取代。关键中间体由**A**到**B**的转化是反应顺利进行的关键，烯醇锌盐**A**中 α -位是富电子性的，但在烯醇高碘盐**B**中，由于高碘能得电子而被还原，所以 α -位碳就可以被氧化而成缺电子性，从而可以接受亲核试剂(烷基负离子)的进攻，生成新的C—C键。

图22 高碘化合物促进的羰基 α -烷基化

4.3 还原促进的极性反转

众所周知, 硝酮作为1,3-偶极子和丙烯酸酯能发生偶极环加成形成五元环, 是合成异噁唑烷衍生物的有效方法。如果反应体系中有二碘化钐, 硝酮就可以获得电子而被还原成富电子性碳亲核试剂, 对 Michael 受体发生 Michael 加成^[16] (图23)。

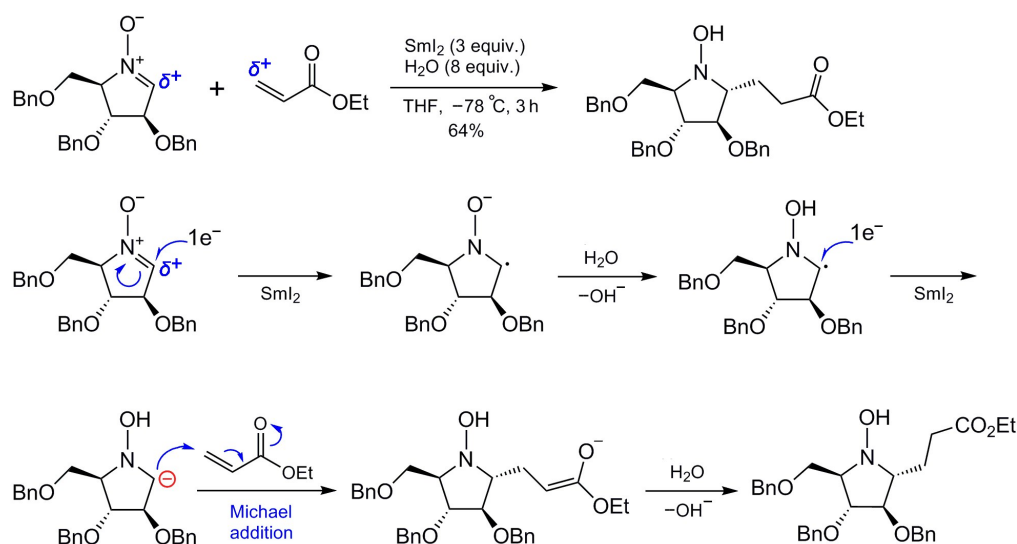


图23 还原促进的极性翻转

有机反应中的极性反转非常普遍, 正如上面提到的, 多种因素可以促进底物或试剂的极性反转, 而且极性反转既可以发生在碳原子上, 也可以发生在环上, 是有机合成中构筑C—C键的有效方法。本文结合近期文献, 总结了极性反转类型, 讨论了反应的机理, 以供基础有机化学教学之参考。

参 考 文 献

- [1] Reich, H. J. <http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/> (accessed Jan 23, 2016).
- [2] Smith, A. B.; Xian, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128 (1), 66.
- [3] Waser, M.; Novacek, J. *Angew. Chem. Int. Edit.* **2015**, 54 (48), 14228.
- [4] Romanov-Michailidis, F.; Rovis, T. *Nature* **2015**, 523 (7561), 417.

-
- [5] Trost, B. M.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116* (7), 3167.
- [6] Zhu, L.; Xiong, Y.; Li, C. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (1), 628.
- [7] Martin, T. J.; Vakhshori, V. G.; Tran, Y. S.; Kwon, O. *Org. Lett.* **2011**, *13* (10), 2586.
- [8] Wang, S. R.; Radosevich, A. T. *Org. Lett.* **2015**, *17* (15), 3810.
- [9] Phillips, E. M.; Wadamoto, M.; Chan, A.; Scheidt, K. *Angew. Chem. Int. Edit.* **2007**, *46* (17), 3107.
- [10] Biswas, A.; De Sarkar, S.; Fröhlich, R.; Studer, A. *Org. Lett.* **2011**, *13* (18), 4966.
- [11] Schedler, M.; Wurz, N. E.; Daniliuc, C. G.; Glorius, F. *Org. Lett.* **2014**, *16* (11), 3134.
- [12] Nematollahi, D.; Atlasi-Pak, A. R.; Esmaili, R. *Helv. Chim. Acta.* **2012**, *95* (9), 1605.
- [13] Li, Y.; Xu, H.; Xing, M.; Huang, F.; Jia, J.; Gao, J. *Org. Lett.* **2015**, *17* (15), 3690.
- [14] Sabot, C.; Bérard, D.; Canesi, S. *Org. Lett.* **2008**, *10* (20), 4629.
- [15] Shneider, O. S.; Pisarevsky, E.; Fristrup, P.; Szpilman, A. M. *Org. Lett.* **2015**, *17* (2), 282.
- [16] Desvergues, S.; Py, S.; Vallée, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (4), 1459.