

•知识介绍•

doi: 10.3866/PKU.DXHX201712043

www.dxhx.pku.edu.cn

烯烃的不对称双卤化反应介绍

陈洁, 周岭*

西北大学化学与材料科学学院, 西安 710127

摘要: 基于烯烃双卤化反应的基础知识和双溴化反应机理的研究, 讨论烯烃不对称双卤化反应的催化类型、研究方法、反应机理及在天然产物合成中的应用。目的在于通过改进教学方法、丰富教学内容, 增加教学趣味, 激发学生学习有机化学的热情。引导学生从基础知识中发现新问题、思考解决问题的方法, 培养大学生的科学创新思维, 提高解决问题的能力。

关键词: 双卤化反应; 不对称反应; 反应机理; 教学方法

中图分类号: G64; O6

Introduction of the Asymmetric Dihalogenation of Olefins

CHEN Jie, ZHOU Ling *

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

Abstract: The catalytic system and reaction mechanism of asymmetric dihalogenation of olefins, as well as the application in the synthesis of natural products are discussed, based on the textbook knowledge of olefinic dihalogenation reaction and the mechanism of dibromination reaction of alkenes. The enthusiasm of students to learn organic chemistry will be inspired by improving the teaching method, enriching the content of teaching, increasing the interest of teaching. The aim is to lead students to discover new problems from basic knowledge, think about the method for solving problems, train students' innovation thoughts and improve their problem-solving abilities.

Key Words: Dihalogenation reaction; Asymmetric reaction; Reaction mechanism; Teaching method

自然界已发现 2000 多种天然产物中含有一个或多个手性卤素官能团^[1,2], 它们中的绝大多数分子都具有生物活性。通过分离得到的天然产物的数量很少, 导致人们对这类天然产物的生物活性研究尚不够充分和系统^[2-5]。因此, 迫切需要通过合成的方法引入手性单卤或多卤官能团。烯烃的双卤化反应是经典的碳-碳双键反式双官能团化反应。烯烃的不对称卤化(包括双卤化反应)是构筑手性卤素官能团最高效的方法之一, 近年来受到化学工作者的广泛关注。本文从烯烃双键官能团的性质、双卤化反应的反应速率、反应机理出发, 讨论不对称双卤化反应的催化体系、反应机理和发展现状。目的在于引导学生从基础知识中发现新问题, 思考解决问题的方法, 培养大学生的科学创新思维。

1 烯烃的双卤化反应

双键碳原子为 sp^2 杂化, 即两个碳原子以 sp^2 杂化轨道相互重叠, 形成一个碳-碳 σ 键, 两个碳原子上的 p 轨道组成一个 π 键。 π 键的能量较高, 不稳定, 易断裂, 易发生加成反应。反应时破坏

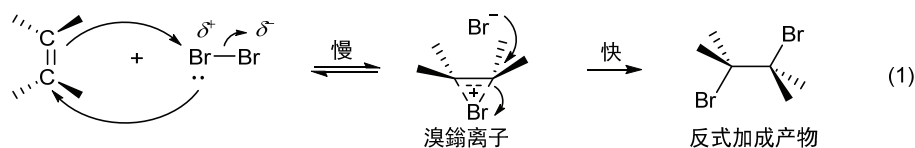
收稿: 2017-12-29; 录用: 2018-03-12; 网络发表: 2018-03-29

*通讯作者, Email: zhoul@nwu.edu.cn

一个弱的 π 键, 形成两个强的 σ 键, 热力学上是有利的。C=C 键富含电子, 易被带正电荷或缺电子的亲电试剂进攻, 发生亲电反应, 动力学上有利。总之, C=C 键易发生亲电加成反应, 烯烃的多数反应发生在双键上^[6]。

烯烃与卤素发生反应是制备邻二卤代烷的主要方法。大多数烯烃与溴迅速发生加成反应生成二溴化物, 实验室早期常用溴与烯烃的加成反应对烯烃进行定性和定量分析^[7]。最常见的烯烃与卤素的加成反应是烯烃与溴或氯的加成。双键上连有给电子基团将使其与卤素的加成反应速率加快^[8]。

烯烃与溴的亲电加成是按环正离子中间体机理进行的。反应机理如式 1 所示: 当溴分子接近烯烃分子时, 双键的 π 电子诱使溴分子发生极化, 其中一个溴原子带部分正电荷, 另一个溴原子带部分负电荷。受极化的溴分子以 $\text{Br}^{\delta+}$ 进攻烯烃, 烯烃提供 π 电子与之结合, 生成一个环状溴鎓离子, 同时溴分子发生异裂产生溴负离子。在这一步反应中, 烯烃分子中 π 键的断裂以及溴分子中 σ 键的断裂都需要能量, 速率较慢, 是反应的决速步骤。溴鎓离子不稳定, 受到体系中负离子从环的背面进攻, 形成反式加成产物, 后一步反应速率较快^[8,9]。在大学有机化学的教学中, 烯烃的卤化反应基础知识要点已经介绍完毕。教科书的篇幅有限, 不能体现全部的知识要点, 也不易体现最前沿研究的动态进展。大学, 是学生开阔视野最好的时期, 许多学生大学毕业后要进行更深层次的研究学习。因此, 学生在大学阶段, 不光要学好扎实的基础知识, 还要了解感兴趣学科的前沿动态。这就要求教师在讲课时, 讲究教学方法, 丰富教学内容, 将基础知识的传授和创新意识的培养结合起来, 相互促进^[10,11]。



2 烯烃与溴加成反应机理的研究历程

烯烃与卤素的非手性亲电加成反应已经被发现和应用很多年, 科学工作者对烯烃与溴加成反应机理的充分证明却花费了大约半个世纪。1937 年, Roberts 研究组^[12]首先假设性提出了三元环状溴鎓离子中间体机理。1967 年, Olah 研究组^[13]在低温以及五氟化锑-二氧化硫溶液中对 2,3-二甲基丁烯的溴鎓离子进行了 NMR 表征。同年, Wynberg 研究组^[14]成功分离得到三溴化 2,2-金刚烷烯的溴鎓离子中间体并通过 IR 等手段予以证明, 但是最有说服力的晶体结构没有得到。直到 1985 年, Brown 研究组^[15]通过超过 400 次的实验, 终于得到了 2,2-金刚烷烯的溴鎓离子中间体晶体结构, 首次直观地说明了烯烃溴化反应确实经过了溴鎓离子中间体的过程。

3 烯烃不对称双卤化反应进展

烯烃的不对称卤化反应可以快速、高效地在反应过程中引入可转换官能团卤素原子; 因此, 对不对称卤化反应的研究有十分重要的理论和应用意义。由于烯烃的卤化、双卤化反应速率特别迅速, 手性催化剂与卤源及底物形成有效的不对称中间体较难。所以不对称卤化反应一直被认为是有机化学中最难以攻克的难题之一, 将近百年的时间, 不对称卤化反应并没有突破性进展。最初的不对称卤化反应是通过手性底物控制或者使用与反应物当量的催化剂催化来实现, 然而不对称催化结果并不理想^[16-19]。随着金属-手性配体以及手性有机小分子催化的快速发展, 到 2010 年前后, 不对称卤化反应领域终于取得了突破性进展。

3.1 烯烃的不对称单卤化反应催化体系

最先突破的是烯烃的不对称单卤化反应, 很多课题组发展了优秀的不对称卤化反应催化体系。如硫代胺基甲酸酯催化体系^[20,21], 手性磷酸催化体系^[22-28], 手性氮-氧以及氮-氧络合物催化体系^[29,30], 手性脲催化体系^[31], 金鸡纳碱衍生物催化体系^[32-37], 咪唑啉催化体系^[38], 配体金属催化体系^[39-41], 含

硫或硒手性路易斯碱催化体系^[42]等都具有良好的催化效果！在不同的催化体系下，分子内的不对称卤环化反应以及分子间的卤胺化反应、卤羟化反应、卤酯化反应等都得到了很好的产率和很高的对映选择性。我们课题组在烯烃的不对称卤化方面也开展了部分研究工作，并取得了一些进展^[43-45]。

3.2 烯烃的不对称双卤化反应介绍

3.2.1 不对称双氯化反应

2011 年, Nicolaou 研究组^[46]首次报道了对烯丙醇进行催化的不对称双氯化反应。采用金鸡纳碱衍生物 **3** 作为催化剂, 二氯化芳基碘 **4** 作为氯源, 在二氯甲烷溶液中以中等到较高的对映选择性以及较高的非对映选择性得到手性二氯化物 **2**。该方法可以高效立体地合成双取代和多取代多氯化物 (图 1)。研究发现电子效应对该反应有着显著的影响, 苯环上 4 位取代的三氟甲基底物 **1c** 需要在 40 °C 下发生反应。苯环上 4 位含有给电子甲基的底物双氯化产物 **2b** 的对映选择性下降到 44% *ee*, 含有较弱吸电子基的底物可以得到较高的对映选择性 (**2d**, 71% *ee*; **2e**, 72% *ee*)。当苯环上含有给电子取代基时, 反应速率加快, 产物的对映选择性降低; 当苯环上含有吸电子取代基时, 双氯化反应速率降低, 产物的对映选择性较好; 当苯环上含有较强的吸电子取代基时, 反应速率进一步下降, 反应需要在较高的温度下进行, 甚至无法发生反应; 这些电子效应对反应速率的影响与基础知识中烯烃双卤化反应速率受电子效应的影响是一致的。

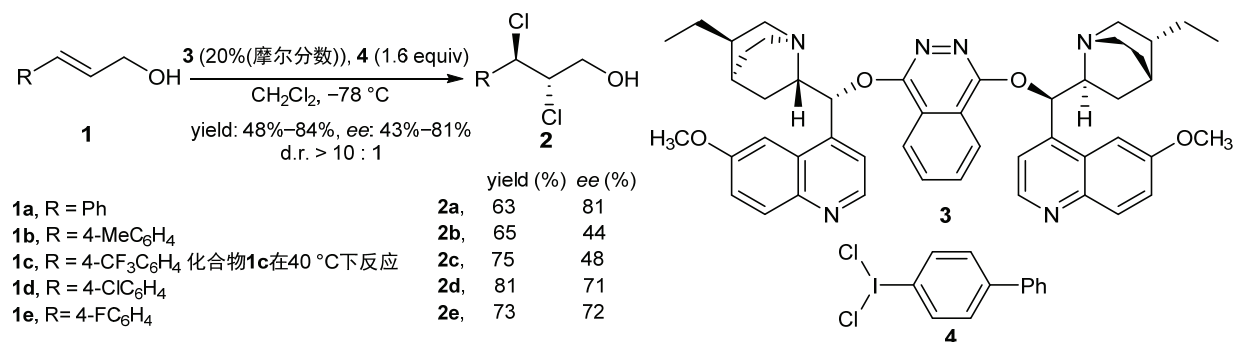


图 1 烯丙醇的不对称双氯化反应

机理研究表明: 在不对称双氯代反应中, 催化剂中的酞嗪结构对反应的手性控制起到决定性作用, 把催化剂的结构变为二酮结构 **5**, 该反应的对映选择性只有 10% 左右。用 TES 保护底物中的羟基, 该反应基本没有对映选择性。Nicolaou 等人提出了 **TS1** 反应机理 (图 2), 该机理类似于 Corey 小组提出的 Sharpless 双羟化反应机理, 认为催化剂和烯丙醇底物之间有分子间氢键生成, 以及在催化剂中三级胺的作用下形成了手性氯鎓离子中间体。

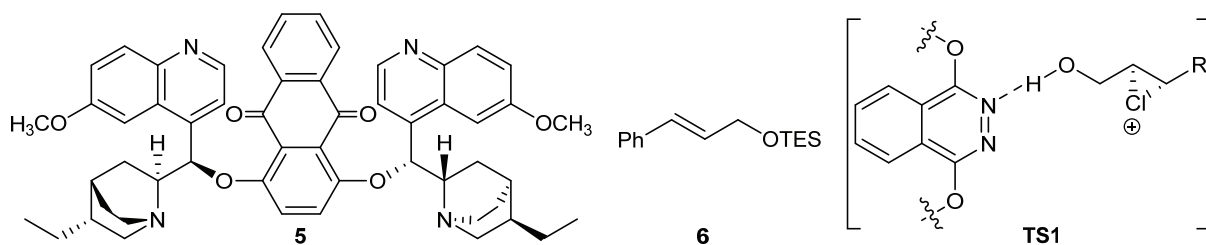


图 2 烯丙醇双氯化反应的机理研究和过渡态

3.2.2 不对称双溴化反应

2013 年, Burns 研究组^[47]对烯丙醇类化合物进行了不对称双溴化反应研究, 该反应采用化学计

量或亚化学计量的 TADDOL 衍生物 **7** 作为配体, $\text{BrTi}(\text{Oi-Pr})_3$ 既作为催化剂又作为溴负离子源, 二溴丙二酸酯 **8** 作为溴鎓离子源。研究表明, 直接采用 Br_2 作为溴源对烯烃进行不对称二溴化反应是非常困难的, 双溴化反应中, 把一个溴源分离成亲电和亲核两种试剂, 然后再通过催化剂控制, 最终以中等到优秀的对映选择性得到二溴醇化合物(图 3)。同样, 研究结果和教科书中的基础知识(卤素和烯烃加成反应速率, 以及苯环上邻、对、间位不同类型取代基的电子效应), 以及前面科研工作者的研究结果类似: 当与双键相邻的苯环上有弱吸电子效应的取代基时, 双卤化反应的产率和对映选择性都较好; 当苯环上有强吸电子效应的取代基时, 双卤化反应的活性大大降低, 反应转化率低。而当苯环上有给电子取代基时, 双卤化反应的速度快, 底物与手性催化剂不能很好地形成有效的中间体, 产物的对映选择性会降低, 并且可能由于这类双卤化物不太稳定易分解或者易发生副反应导致产率降低。

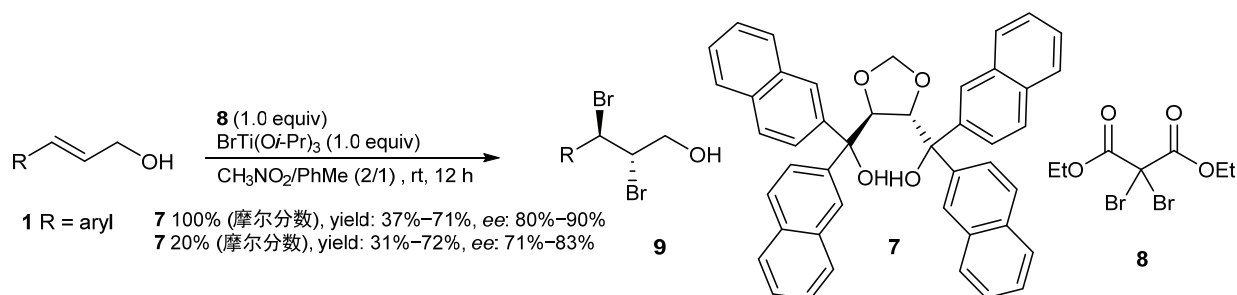


图 3 烯丙醇的不对称双溴化反应

在上述的实验条件下, Burns 等人把底物换成烯丙基醚、烯丙基酰胺、烯丙基磺酰胺, 均得到了外消旋的产物, 通过添加过量的原料 **1** 和氢化肉桂醇进行对比实验, 所得产物的对映选择性大大地降低。在反应中加入反式 1-苯基丁烯对不对称二溴化反应没有影响, 并且在反应体系中没有检测到苯基二溴丁烷。Burns 等人认为烯丙基醇、二溴丙二酸酯以及 Ti-配合物之间形成的钛八面体中间体对反应的选择性至关重要。在可能的过渡态里, 配体以及二溴丙二酸酯和钛离子都形成双齿配体, 在含钛配合物协助下的手性环境中发生分子内的溴正离子迁移、溴鎓离子形成以及分子内的溴负离子转移捕获, 进而得到手性的二溴化合物(图 4)。

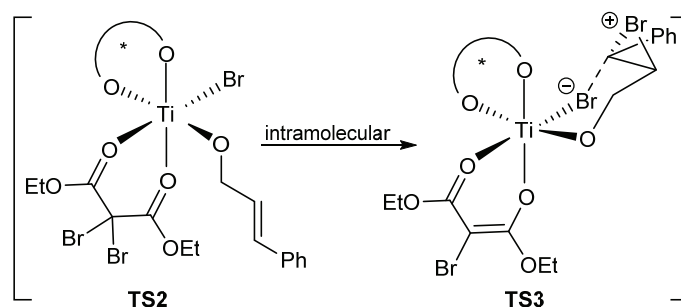


图 4 烯丙醇双溴化反应的机理研究和过渡态

3.2.3 不对称氯溴化反应

2015 年, Burns 研究组^[48]发展了对烯丙醇类化合物进行不对称溴氯化反应的方法。该反应采用三齿手性 Schiff 碱 **11** 作为手性催化剂, $\text{ClTi}(\text{Oi-Pr})_3$ 既作为催化剂又作为氯负离子源, NBS 作为溴鎓离子源, 高化学选择性、高区域选择性、高对映选择性地得到溴氯醇化合物 **12** (图 5)。在类似的条件下, Burns 等人对烯丙醇类底物使用叔丁基次氯酸盐和 $\text{ClTi}(\text{Oi-Pr})_3$ 或者 NBS 和 $\text{BrTi}(\text{Oi-Pr})_3$ 试

剂进行尝试, 高对映选择性地得到手性二氯化或手性二溴化产物。1,1-二取代烯烃、三取代烯烃、顺式二取代烯烃的溴氯化反应产物都能得到很好的区域选择性, 反式二取代烯烃的溴氯化产物区域选择性较差。文章中的催化体系和最终的实验条件对直链的烯丙型烯烃有着较为广泛的适用性。

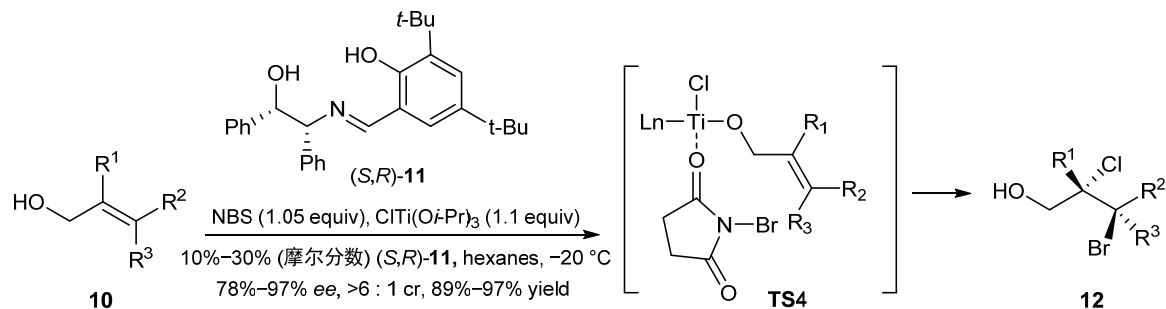


图5 烯丙醇不对称氯溴化反应

Burns 等人认为该反应经过了由手性配体、底物 **10**、溴源与钛试剂络合而成的钛复合中间体 (TS4), 在烯丙基双键上形成手性溴鎓离子, 进而卤负离子转移到最近的烯烃碳上, 高立体选择性、高区域选择性地得到一系列结构较复杂的溴氯化物。手性配体和钛试剂的络合可以有效地控制产物的对映选择性。在该催化体系下, 对非烯丙型双键官能团进行不对称溴氯化反应没有任何反应活性。

3.2.4 不对称双卤化反应在天然产物合成中的应用

Burns 研究组^[49]把不对称双氯化、双溴化反应等应用到多氯代硫脂类天然产物的不对称合成中。如图 6 所示, 以巴豆醇为起始原料, 采用不对称双氯化反应得到手性双氯醇 **14**, 随后通过底物诱导衍生出其他手性中心, 最终 11 步完成了(-)-deschloromylipin A 的不对称合成。以烯丙醇 **15** 为起始原料, 不对称双氯化反应得到手性双氯醇 **16**, 化合物 **16** 经过氧化, 与手性硼酸酯试剂进行不对称烯丙基化反应, 再经过 3 步常规官能团转化完成了(-)-danicalipin A 的不对称合成。与构筑这类天然产物的其他合成路线相比, Burns 等人首次采用不对称双氯化策略, 方便、快捷地完成了两个天然产物的合成, 并预测该方法可以运用到多氯代硫脂家族的所有天然产物的合成中。

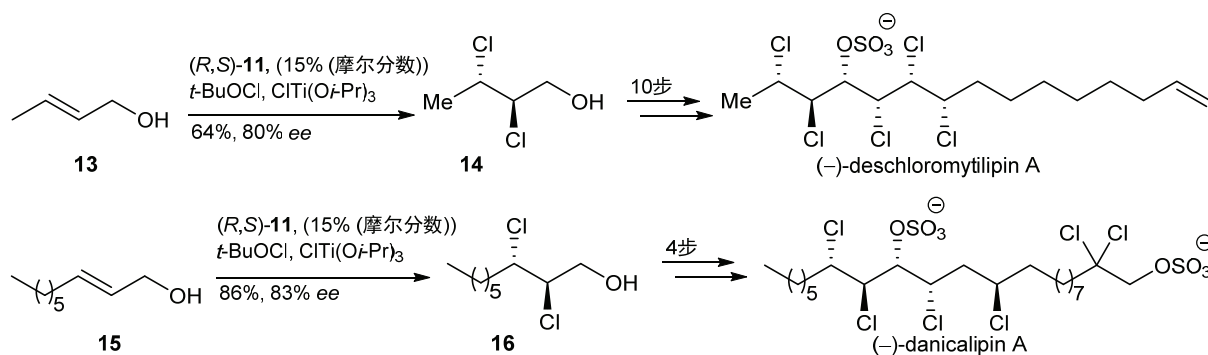


图6 (-)-deschloromylipin A 和(-)-danicalipin A 的全合成

2015 年, Burns 研究组^[50]首次完成了(-)-isoplocamenone 和(-)-plocamenone 的全合成, 以及(+)-halomon 的立体选择性的大量合成(图 7)。反应的关键步骤均采用了不对称双卤化反应。

2016 年, Burns 课题组^[51]再次成功地把不对称交叉双卤化反应运用到手性溴代花侧柏倍半烯类天然产物的合成中(图 8)。以烯丙醇 **23** 为起始原料, 首先进行不对称溴氯化反应, 手性溴氯醇 **24** 经

过去羟基化、环化、DA 反应、氧化等多步官能团转化可以得到天然产物(-)-dactylone 和(+)-aplydactone。文章的亮点是通过合成的手性溴氯化合物可以选择性地定向环化形成克级手性卤环己烷关键骨架结构,这一构筑策略也许可以作为合成溴代花侧柏倍半烯类天然产物的通用路线。

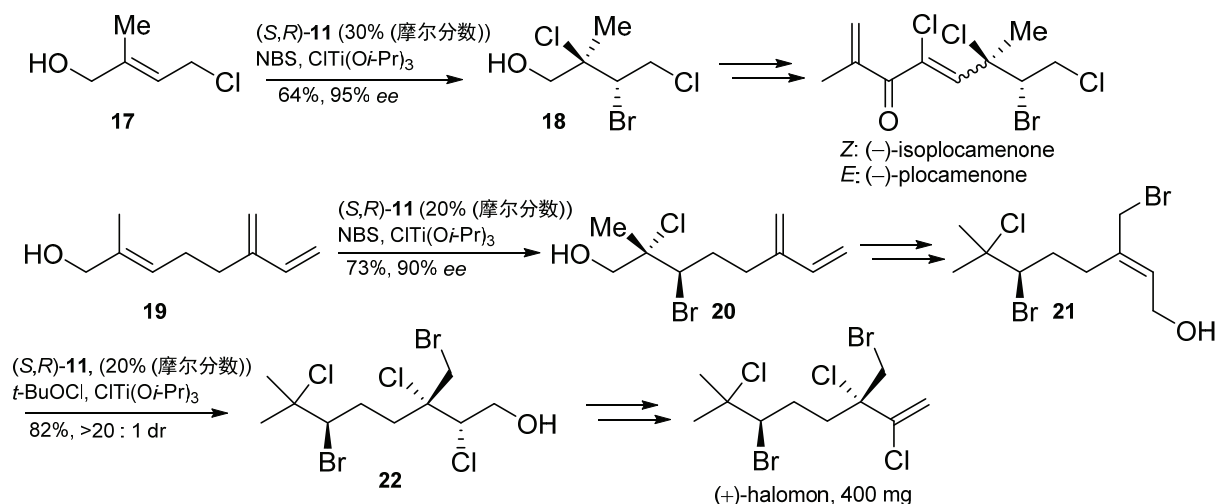


图 7 (-)-isoplocamenone、(-)-plocamenone 和(+)-halomon 的全合成

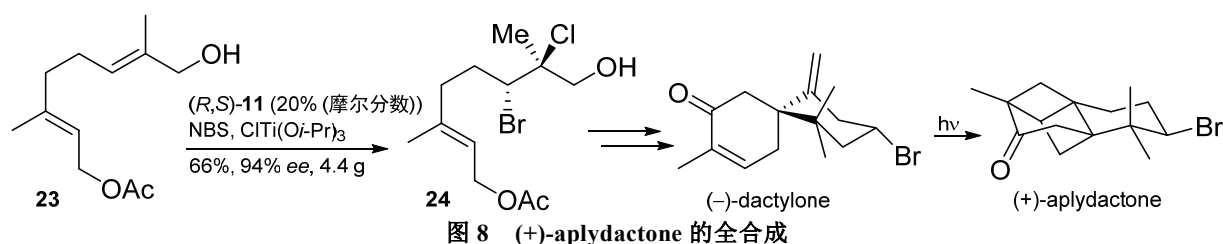


图 8 (+)-aplydactone 的全合成

4 结语

尽管烯烃的卤化反应历史悠久,然而由于烯烃与卤素反应经过的中间体非常活泼,因此催化不对称卤化反应一直是有机化学领域的重大挑战之一。本文介绍了利用有机催化、有机金属配合物催化等策略对烯丙醇类底物实现了不对称双卤化反应,并成功运用于相关天然产物的合成中。然而对于非官能化烯烃的不对称双卤化反应至今尚无法实现,因此,弄清楚双卤化反应的机理,分析不对称双卤化反应的难点,设计新颖的催化体系解决这一问题将具有重要的理论意义。

参考文献

- [1] Gribble, G. W. *Naturally Occurring Organohalogen Compounds: A Comprehensive Survey*; Springer-Verlag: Weinheim, Germany, 1996.
- [2] Gribble, G. W. *Naturally Occurring Organohalogen Compounds: A Comprehensive Survey*; Springer-Verlag: Weinheim, Germany, 2010.
- [3] Andrianasolo, E. H.; France, D.; Cornell-Kennon, S.; Gerwick, W. H. *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 576.
- [4] Kladi, M.; Vagias, C.; Roussis, V. *Phytochem. Rev.* **2014**, 3, 337.
- [5] Vogel, C. V.; Pietraszkiewicz, H.; Sabry, O. M.; Gerwick, W. H.; Valeriote, F. A.; Vanderwal, C. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 12205.
- [6] 李艳梅, 赵圣印, 王兰英. 有机化学. 第1版. 北京: 科学出版社, 2011: 53–55.
- [7] 胡宏纹. 有机化学(上册). 第3版. 北京: 高等教育出版社, 2006: 122–124.
- [8] 邢其毅, 裴伟伟, 徐瑞秋, 裴坚. 基础有机化学(上册). 第4版. 北京: 北京大学出版社, 2016: 346–350.
- [9] 冯骏材, 朱成建, 俞寿云. 有机化学原理. 北京: 科学出版社, 2015: 128–131.

- [10] 臧双全, 王建设, 韦永丽, 杨光. 大学化学, **2012**, 27 (3), 33.
- [11] 陈三平, 谢钢, 杨奇, 高胜利. 大学化学, **2012**, 27 (3), 13.
- [12] Roberts, B. I.; Kimball, G. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, 59, 947.
- [13] Olah, G. A.; Bollinger, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 4744.
- [14] Strating, J.; Wieringa, J. H.; Wynberg, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1969**, 907.
- [15] Slebocka-Tilk, H.; Ball, R. G.; Brown, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 4504.
- [16] Cui, X. L.; Brown, R. S. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5653.
- [17] Haas, J.; Piguel, S.; Wirth, T. *Org. Lett.* **2002**, 4, 297.
- [18] Wang, M.; Gao, L. X.; Mai, W. P.; Xia, A. X.; Wang, F.; Zhang, S. B. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2874.
- [19] Sakakura, A.; Ukai, A.; Ishihara, K. *Nature* **2007**, 445, 900.
- [20] Zhou, L.; Tan, C. K.; Chen, F.; Yeung, Y. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 15474.
- [21] Zhou, L.; Chen, J.; Tan, C. K.; Yeung, Y. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 9164.
- [22] Hoffmann, S.; Seayad, A. M.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7424.
- [23] Denmark, S. E.; Burk, M. T. *Org. Lett.* **2012**, 14, 256.
- [24] Huang, D.; Wang, H.; Xue, F.; Guan, H.; Li, L.; Peng, X.; Shi, Y. *Org. Lett.* **2011**, 13, 6350.
- [25] Yousefi, R.; Whitehead, D. C.; Mueller, J. M.; Staples, R. J.; Borhan, B. *Org. Lett.* **2011**, 13, 608.
- [26] Rauniyar, V.; Lackner, A. D.; Hamilton, G. L.; Toste, F. D. *Science* **2011**, 334, 1681.
- [27] Girard, C.; Kagan, H. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2922.
- [28] Satyanarayana, S.; Abraham, S.; Kagan, H. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 456.
- [29] Cai, Y.; Liu, X.; Jiang, J.; Chen, W.; Lin, L.; Feng, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 5636.
- [30] Cai, Y.; Liu, X.; Li, J.; Chen, W.; Wang, W.; Lin, L.; Feng, X. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 14916.
- [31] Veitch, G. E.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 7332.
- [32] Zhang, W.; Liu, N.; Schienebeck, C. M.; Decloux, k.; Zheng, S.; Werness, J. B.; Tang, W. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 7296.
- [33] Dobish, M. C.; Johnston, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 6068.
- [34] Whitehead, D. C.; Yousefi, R.; Jaganathan, A.; Borhan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3298.
- [35] Jaganathan, A.; Garzan, A.; Whitehead, D. C.; Staples, R. J.; Borhan, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 2593.
- [36] Lozano, O.; Blessley, G.; Martinez del Campo, T.; Thompson, A. T.; Giuffredi, G. T.; Bettati, M.; Walker, M.; Borman, R.; Gouverneur, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 8105.
- [37] Chen, Z. M.; Zhang, Q. W.; Chen, Z. H.; Li, H.; Tu, Y. Q.; Zhang, F. M.; Tian, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 8818.
- [38] Murai, K.; Matsushita, T.; Nakamura, A.; Fukushima, S.; Shimura, M.; Fujioka, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 9174.
- [39] Kang, S. H.; Lee, S. B.; Park, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 15748.
- [40] Kwon, H. Y.; Park, C. M.; Lee, S. B.; Youn, J. H.; Kang, S. H. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 1023.
- [41] Ning, Z.; Jin, R.; Ding, J.; Gao, L. *Synlett.* **2009**, 2291.
- [42] Chen, J.; Zhou, L. *Synthesis* **2014**, 46, 586.
- [43] Chen, F.; Tan, C. K.; Yeung, Y. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 1232.
- [44] Qi, J.; Fan, G. T.; Chen, J.; Sun, M. H.; Dong, Y. T.; Zhou, L. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 13841.
- [45] Yang, H.; Fan, G. T.; Zhou, L.; Chen, J. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 1295.
- [46] Nicolaou, K. C.; Simmons, N. L.; Ying, Y.; Heretsch, P. M.; Chen, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 8134.
- [47] Hu, D. X.; Shibuya, G. M.; Burns, N. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 12960.
- [48] Hu, D. X.; Seidl, F. J.; Buche, C.; Burns, N. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 3795.
- [49] Bucher, C.; Deans, R. M.; Burns, N. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 5150.
- [50] Bucher, C.; Deans, R. M.; Burns, N. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 12784.
- [51] Burckle, A. J.; Vasilev, V. H.; Burns, N. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 11476.