

•今日化学•

doi: 10.3866/PKU.DXHX201912076

www.dxxh.pku.edu.cn

**编者按：**有机化学涉及化学化工、材料、精细化学品、制药、农药和医学等各个领域，与衣食住行密切相关。有机化学的发展更是日新月异，新技术、新概念、新方法不断更新，实验设备和技术也在不断进步，一些传统反应已不再是合成目标产物最行之有效的方法，基础有机化学教科书上的一些知识也不尽完善。因此大学有机化学课程与实验的教学需要不断改革以适应现代有机化学的发展，将新的科研成果及应用引入到教材的知识体系中，在本科教学过程中贯穿和体现“以科研促进教学”的理念，从而有效提高教学质量，培养高素质、创新型的化学人才。

《大学化学》编辑部组织“有机化学课程与实验教学”特刊，旨在推动和促进对有机化学课程与实验教学改革的思想与探讨。具体包括基本概念、定义的演变、拓展与更新；教学内容中重点和难点的理解与分析，教学方法的改革；有机化学领域科学前沿新发展、新知识的介绍；有机化学实验新方法、新技术的补充等等。希望各高等学校教师能够以此为契机，积极思考、分享经验，共同推动我国有机化学教学与实验的改革进程。

## 半联胺重排机理

许家喜\*

北京化工大学化学学院，有机化学系，北京 100029

**摘要：**半联胺通常是 *N,N'*-二芳基肼在酸性条件下发生联苯胺重排反应时的副产物，包括邻半联胺和对半联胺。在某些情况下，如取代芳基的 *N,N'*-二芳基肼重排的主要产物为邻半联胺和对半联胺。关于半联胺重排反应的机理，曾提出过  $\pi$  络合物过渡态机理、环己二烯正离子中间体机理和氯离子桥链的双阳离子型自由基对中间体机理，但通过动力学同位素效应、理论计算和实验结合研究确定该重排反应是构型翻转的  $N[1,3] \sigma$  迁移反应为关键步骤的周环反应。本文介绍了半联苯胺重排反应机理的研究历程及其代表性的实例。

**关键词：** $\sigma$  迁移；重排； $N[1,3] \sigma$  迁移；半联胺；二芳基肼；构型翻转

**中图分类号：**G64；O621.25+9.3

## Mechanism of Semidine Rearrangements

Jiaxi Xu \*

Department of Organic Chemistry, College of Chemistry, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, P. R. China.

**Abstract:** Semidines, including *ortho*-semidines and *para*-semidines, are generally byproducts in the benzidine rearrangements of *N,N'*-diarylhydrazines under acidic conditions. Under certain cases, for instance, *N,N'*-diarylhydrazines with substituted aryl substituents would give *o*- and *p*-semidines as major products. The  $\pi$  complex mechanism, and mechanisms involving cyclohexadiene cation intermediates and chloride-bridge-linked dication diradical pairs for the formation of semidines were proposed. However, by referring the data of kinetic isotope effect studies, theoretical and experimental investigations suggest that semidine rearrangements are sigmatropic shifts of pericyclic reactions with configuration-inverted  $N[1,3]$  sigmatropic shift as a key step. Mechanistic investigations and examples of semidine rearrangements are reviewed in this paper.

收稿：2019-12-30；录用：2020-01-28；网络发表：2020-02-24

\*通讯作者，Email: jxxu@mail.buct.edu.cn

基金资助：有机化学和中级有机化学一流课程建设项目

**Key Words:** Sigmatropic shift; Rearrangement; N[1,3] sigmatropic shift; Semidine; Diarylhydrazine; Configuration inversion

Hofmann 在 1862 年还原偶氮苯时得到了联苯胺产物, 即 4,4'-二氨基联苯(对联苯胺, *p*-benzidine), 发现了联苯胺重排反应(图 1)<sup>[1,2]</sup>。在联苯胺重排反应中, 不仅可以生成主产物对联苯胺和主要副产物邻对联苯胺(diphenylene), 在某些条件下, 特别是单和双对位取代的 *N,N'*-二芳基肼在酸性条件下重排, 还可以得到邻联苯胺(*o*-benzidine)、邻半联胺(*o*-semidine)和对半联胺(*p*-semidine)<sup>[3,4]</sup>。半联胺重排反应可以用来制备二级芳香胺。经过 120 多年的研究<sup>[3-5]</sup>, 直至 20 世纪 80 年代 Shine 等通过同位素标记动力学实验才证实了邻联苯胺和对联苯胺的形成机理是通过[3,3]和[5,5]  $\sigma$  迁移反应来实现的<sup>[5,6]</sup>。但副产物半联胺的形成机理一直困扰着有机化学家, 直到最近才得以解决<sup>[7,8]</sup>。前文中<sup>[6]</sup>, 我们介绍了邻联苯胺和对联苯胺的形成机理, 在此介绍邻半联胺和对半联胺的形成机理, 希望能够对有机化学、中级有机化学和高等有机化学的教学提供参考和借鉴。

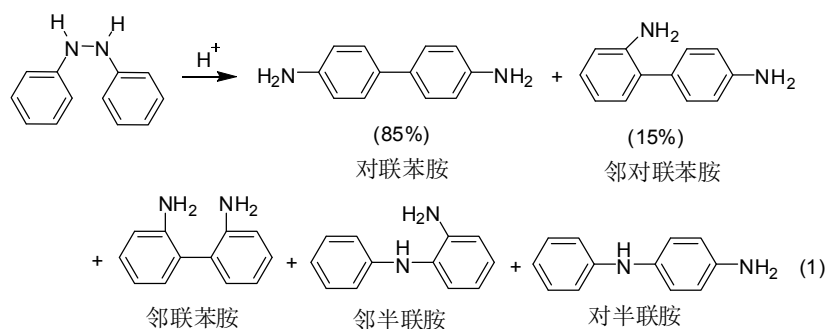


图 1 *N,N'*-二芳基肼在酸性条件下的重排反应

## 1 半联胺重排反应机理研究

1945 年, Dewar 在研究联苯胺重排反应的机理时, 就同时考虑了半联胺重排反应的机理。依据他提出的  $\pi$  络合物理论首先提出了单质子化的  $\pi$  络合物机理, 在反应过程中二芳基肼先单质子化, 然后断裂 N—N 键形成苯胺和环己二烯亚胺正离子, 二者间通过形成  $\pi$  络合物进行重排反应(图 2)。形成的  $\pi$  络合物直接连接生成联苯胺产物; 或者形成的  $\pi$  络合物发生环旋转, 使得一个环的每个原子都可以与另一个环的原子接近, 空间上就有利于形成其他的重排产物, 包括邻联苯胺、邻半联胺、对半联胺和邻对联苯胺<sup>[9]</sup>。该机理遭到其他有机化学家的批判, 随后他又提出了双质子化的  $\pi$  络合物机理<sup>[10]</sup>。

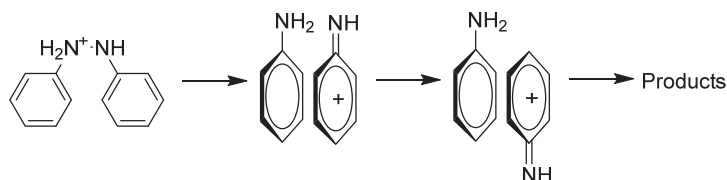


图 2 Dewar 提出的单质子化的二芳基肼重排反应机理

Dewar 的双质子化  $\pi$  络合物机理也遭到了 Shine 的批评, Shine 根据动力学同位素效应(KIE)的研究结果, 提出了氢质子先对单质子化的二芳基肼的苯环发生亲电加成, 然后再发生环化的邻和对半联胺形成机理(图 3)<sup>[11-14]</sup>。

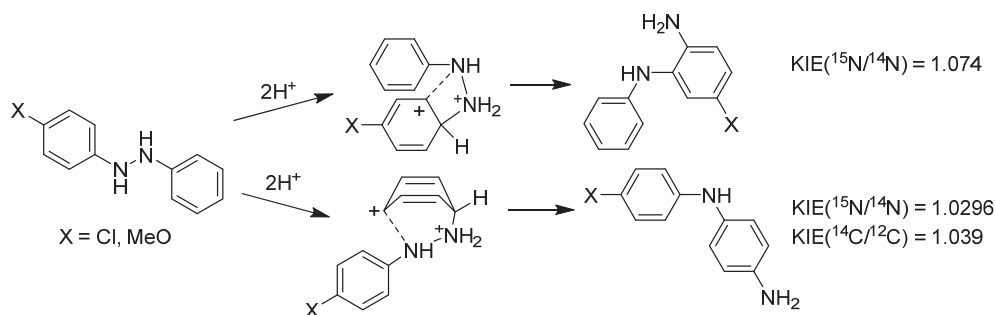


图3 Shine 提出的半联胺形成机理

在 Shine 提出的机理中, 形成对半联胺要经过船式过渡态, 能量比较不利。而且, 质子对苯环的亲电加成应该是速控步, 与动力学同位素效应不一致。

2009 年日本 Yamabe 课题组首次对联苯胺重排反应进行了理论计算研究, 理论计算结果也不支持 Dewar 的  $\pi$  络合物机理, 只有在二甲氧基的底物中观察到了  $\pi$  络合物存在。计算结果表明, 有利于形成对联苯胺和邻对联苯胺, 不利于形成邻联苯胺和邻半联胺, 没有找到形成对半联胺的途径。他们提出的通过  $\pi$  络合物形成半联胺的机理如图 4 所示<sup>[15]</sup>。

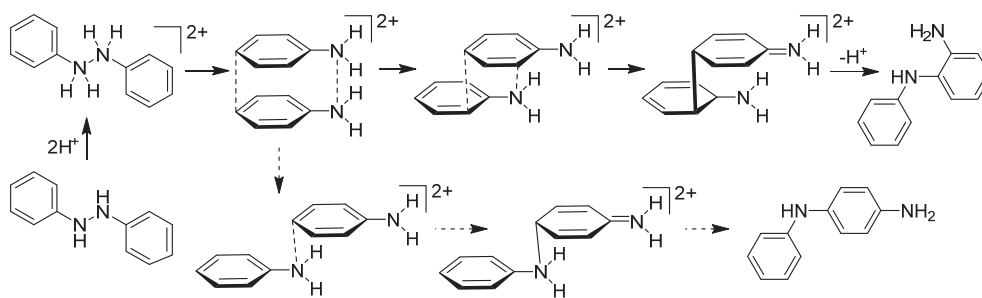


图4 Yamabe 提出的半联胺形成机理

2011 年意大利的 Ghigo 小组<sup>[16]</sup>根据理论计算研究, 提出了通过氯离子形成桥联氢键的双阳离子自由基对的半联胺形成机理。他们认为双质子化后, 先发生 N—N 键断裂, 形成通过氯离子氢键桥联的双阳离子自由基对, 然后发生转化和自由基偶联, 去质子化, 得到半联胺(图 5)。

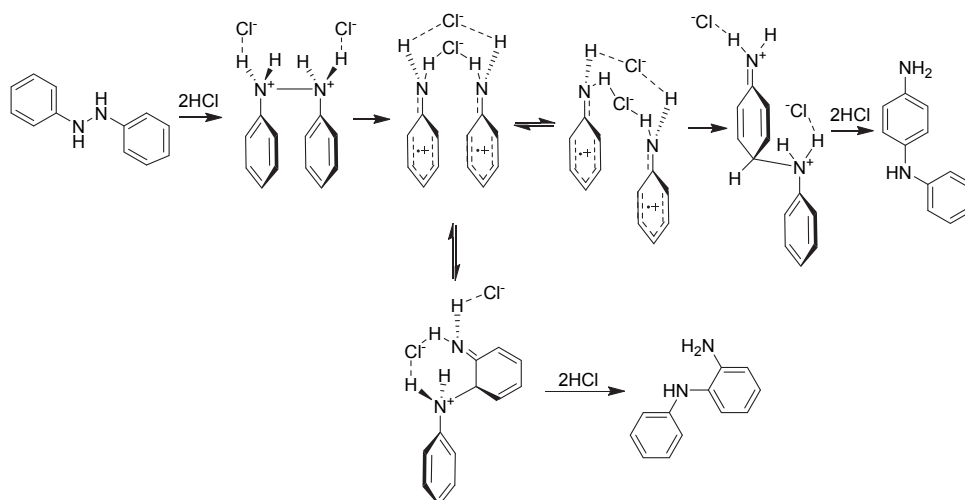


图5 Ghigo 提出的半联胺形成机理

Yamabe 和 Ghigo 课题组提出的机理都是先断裂 N—N 键, 均为分步的反应机理, 与 Shine 的动力学同位素效应并不吻合。

为了解决半联胺重排反应机理问题, 我们课题组也开展了实验与理论计算相结合的研究工作, 首先设计了两个系列的取代二芳基肼衍生物, 避免其发生比较容易进行的联苯胺重排, 使半联胺重排产物成为主要产物。结果表明, 两个芳基都是富电子的芳基不容易发生半联胺重排, 一个缺电子(EWG), 另一个富电子(EDG)的二芳基肼容易发生半联胺重排反应, 与富电子的芳基相连的氮原子容易质子化, 进而发生重排反应, 重排反应具有区域选择性(图 6 和图 7)<sup>[7,8]</sup>。交叉实验表明, 半联胺重排反应是分子内的重排反应(图 8)。并且自由基抑制剂对重排产率没有影响, 排除了自由基机理的可能性。结合理论计算结果表明, 邻半联胺重排是经过构型翻转的 N[1,3]迁移, 而对半联胺重排则是经过串联的构型翻转的 N[1,3]迁移, 及后续的水参与的互变异构形成的(图 9)<sup>[7]</sup>。

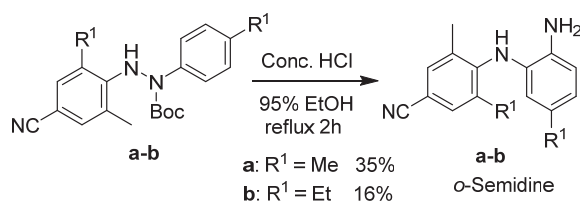


图 6 邻半联胺重排反应

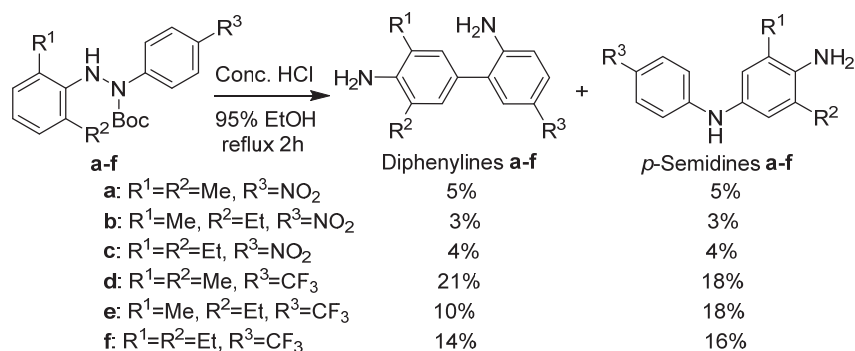


图 7 对半联胺重排反应

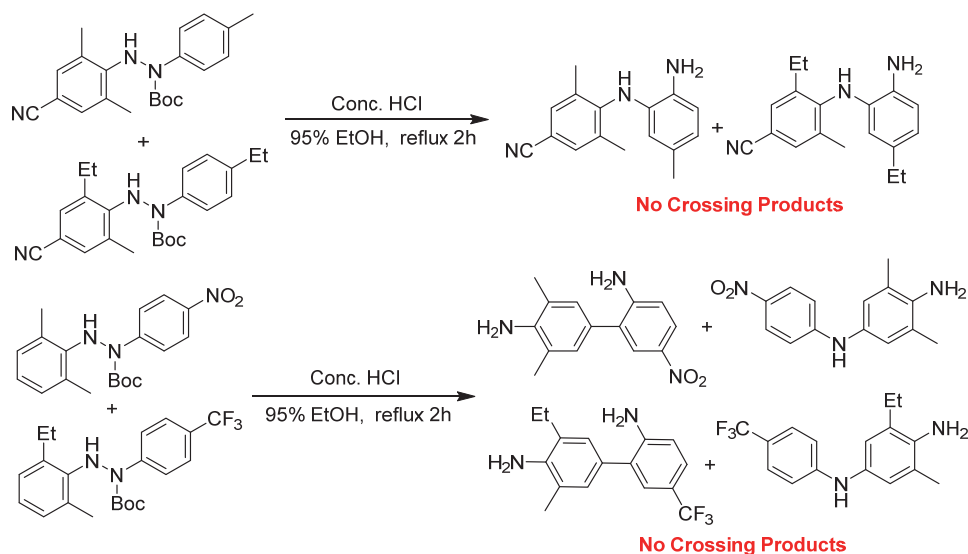


图 8 交叉底物半联胺重排反应

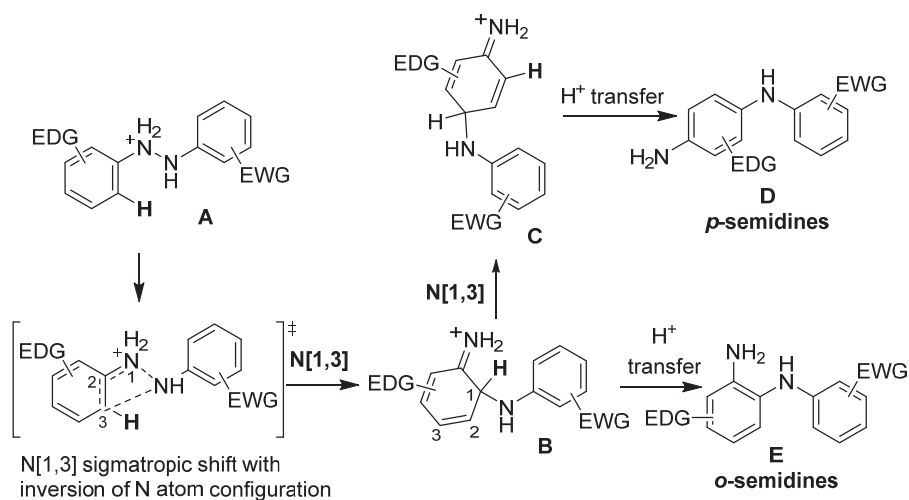


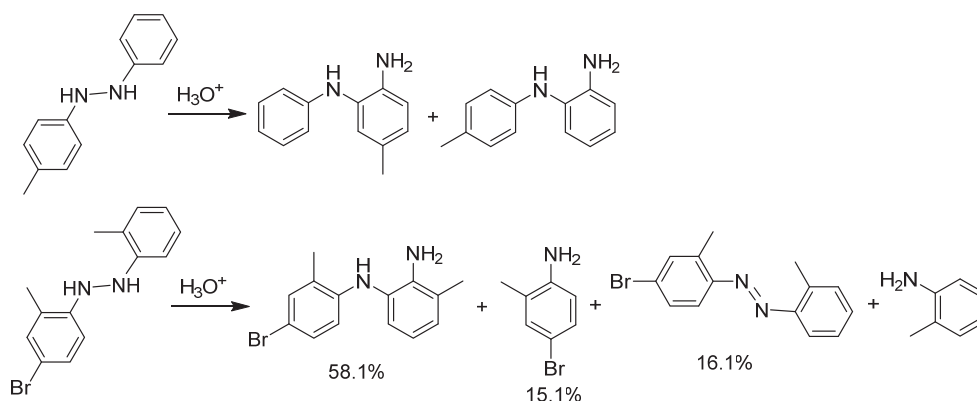
图 9 半联胺形成机理

## 2 半联苯胺重排反应实例

半联胺重排反应并不是只作为联苯胺重排产物的副产物而存在，其也广泛存在于有机反应和合成中，本节将给出文献报道的半联胺重排反应实例。

### 2.1 邻半联胺重排

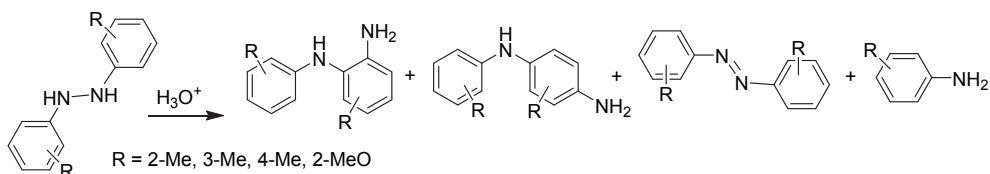
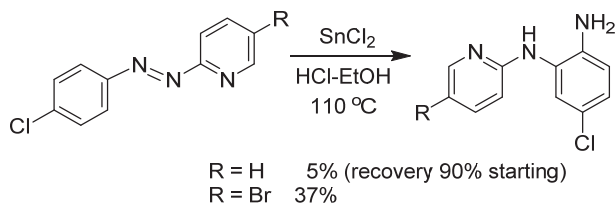
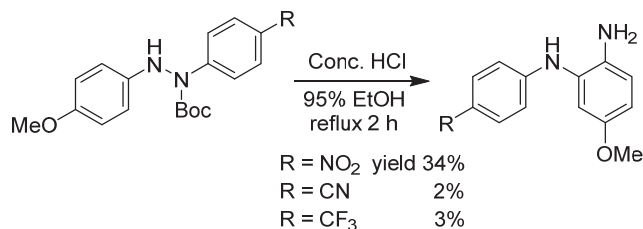
两个芳基都是 4-取代的 *N,N'*-二芳基肼经过构型翻转的 N[1,3]  $\sigma$  迁移反应，发生邻联苯胺重排，得到邻联苯胺产物，如 *N*-4-甲基苯基-*N'*-苯基肼可以重排形成两种不同的邻联苯胺产物。4-溴-2,2'-二甲基-*N,N'*-二苯基肼在酸性条件下重排生成 58.1% 的邻半联胺，同时还形成了歧化产物偶氮苯和苯胺衍生物(图 10)<sup>[17]</sup>。

图 10 取代 *N,N'*-二苯基肼的邻半联胺重排反应

2,2'-, 3,3'-和 4,4'-二甲基，以及 2,2'-二甲氧基-*N,N'*-二苯基肼在酸性条件下都可以发生邻半联胺重排，除了 4,4'-二甲基底物外，还都同时得到了对半联胺重排产物。它们也都可以发生歧化反应(图 11)<sup>[17]</sup>。

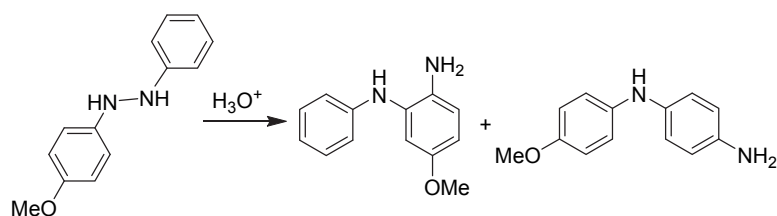
*N*-(4-氯代苯基)-*N'*-吡啶-2-基偶氮化合物在用  $\text{SnCl}_2$  在  $\text{HCl-EtOH}$  溶液中还原时，直接重排形成邻半联胺产物(图 12)<sup>[18]</sup>。

一个缺电子，另一个富电子的对位取代二芳基肼容易发生半联胺重排反应，与富电子芳基相连的氮原子容易质子化，进而带有缺电子取代基的芳基发生重排反应，重排反应具有区域选择性(图 13)<sup>[19]</sup>。

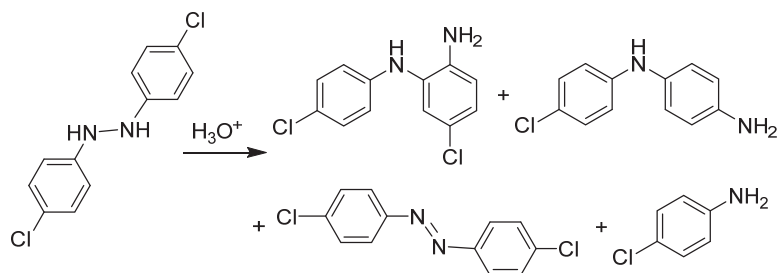
图 11  $N,N'$ -二芳基肼的邻半联胺重排反应图 12 原位还原生成的对位取代  $N,N'$ -二苯基肼的邻半联胺重排反应图 13 原位脱 Boc 保护生成的对位取代  $N,N'$ -二苯基肼的邻半联胺重排反应

## 2.2 对半联胺重排

单对位甲氧基取代的二苯基肼在酸性条件下可以发生邻和对半联胺重排，得到邻和对半联胺衍生物(图 14) [11]。

图 14  $N$ -(4-甲氧基苯基)- $N'$ -苯基肼的邻和对半联胺重排反应

$N,N'$ -二(4-氯苯基)肼在酸性条件下可以发生邻和对半联胺重排，以及歧化反应。发生对半联胺重排时，脱掉了氯原子(图 15) [12,13]。

图 15  $N,N'$ -二(4-氯苯基)肼的邻和对半联胺重排反应

$N,N'$ -二(萘-2-基)肼在酸性条件下除了发生邻和对联苯胺重排外,也发生了邻和对半联胺重排(图 16) [17]。

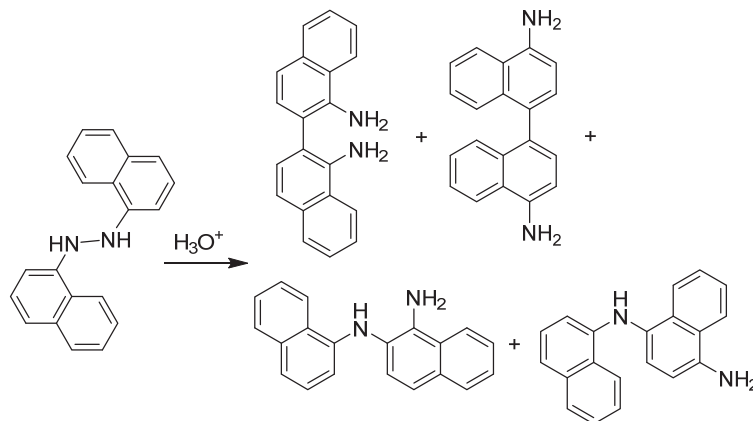


图 16  $N,N'$ -二(萘-1-基)肼的邻和对半联胺重排反应

### 3 结语

自从联苯胺重排在 1862 年发现以来,人们就观察到了半联胺重排反应,经过 150 多年的研究,目前可以认为邻和对半联胺重排机理是经过构型翻转的  $N[1,3] \sigma$  迁移和串联的  $N[1,3] \sigma$  迁移及后续的水参与的互变异构。半联胺与联苯胺重排反应一样,也是周环反应中的  $\sigma$  迁移反应。联苯胺重排可以用于二氨基联苯衍生物的合成,而半联胺重排可以用来制备二芳基胺类化合物,是二级芳香胺的一种制备方法。

### 参 考 文 献

- [1] Hofmann, A. W. *Proc. Roy. Soc.* **1862**, 12, 576.
- [2] 陈宁, 侯士立, 许家喜. 中国科技论文, **2013**, 8 (9), 851.
- [3] Shine, H. J. *J. Phys. Org. Chem.* **1989**, 2, 491.
- [4] Mamantov, A. *Prog. React. Kinet. Mechan.* **2013**, 38, 1.
- [5] Xu, J. X. *Curr. Org. Synth.* **2017**, 14, 511.
- [6] 许家喜. 大学化学, **2013**, 28 (5), 34.
- [7] Hou, S. L.; Li, X. Y.; Xu, J. X. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 4952.
- [8] Yang, Z. H.; Hou, S. L.; He, W.; Cheng, B. X.; Jiao, P.; Xu, J. X. *Tetrahedron* **2016**, 72, 2186.
- [9] Dewar, M. J. S. *Nature* **1945**, 156, 784.
- [10] Dewar, M. J. S. *Molecular Rearrangement, Part 1*. Mayo, P. de Ed.; Interscience Publishing: New York, 1963; pp. 295–344.
- [11] Shine, H. J.; Zmuda, H.; Kwart, H.; Horgan, A. G.; Brechbiel, M. J. *Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5181.
- [12] Ree, E. S.; Shine, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 1000.
- [13] Rhee, E. S.; Shine, H. J. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5633.
- [14] Shine, H. J. In *Isotopes in Organic Chemistry*, Buncl, E.; Saunders, W. H. Jr., Eds.; Elsevier: Amsterdam, 1992; Vol. 8, Chapter 1.
- [15] Yamabe, S.; Nakata, H.; Yamazaki, S. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 4631.
- [16] Ghigo, G.; Osella, S.; Maranzana, A.; Tonachini, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2326.
- [17] Lukashevich, V. O. *Tetrahedron* **1967**, 23, 1317.
- [18] Leung, G. Y. C.; William, A. D.; Johannes, C. W. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 3950.
- [19] Banthorpe, D. V.; O'Sullivan, M. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1973**, 551.