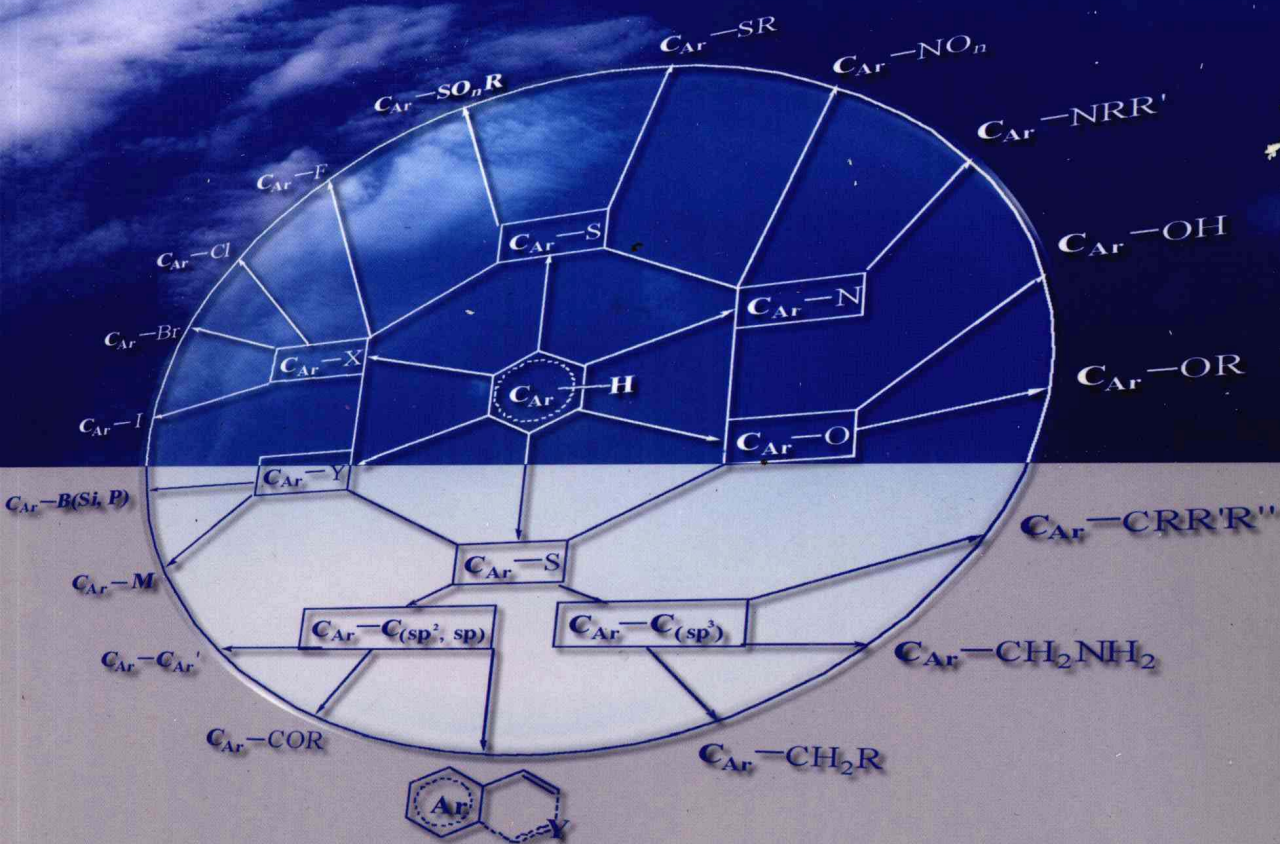


# 芳香C-H键的反应

李加荣 李建军 编著



科学出版社

www.sciencep.com

# 芳香 C—H 键的反应

李加荣 李建军 编著

科学出版社

北 京

## 内 容 简 介

以苯环为基本骨架的芳香化合物是有机化学研究的核心内容之一。这类化合物的转化主要是亲核取代和一些简单芳香化合物的亲电取代。在强化环保、节约资源的今天如何有效和普遍地实施由芳香 C—H 键到芳香 C—Y 键的直接转化一直是有机合成化学家关注的事情。近年来,这方面的成就大量涌现,本书以芳香 C—H 键到各种芳香 C—Y 键的直接转化为线索,分别介绍了芳香 C—H 键的反应基础、卤化、磺化、硝化、胺化、羟基化、烷基化、胺甲基化、功能甲基化、酰基化、偶联和芳构化等 12 章内容。文献主要涉及近 10 年来国际上化学及相关学科重要期刊上发表的文章。

本书可以作为有机化学专业高年级本科生和研究生的教材和参考书,也可以作为有机化学、有机合成、药物、材料等领域的科研技术人员和企业产品开发人员的参考书。

### 图书在版编目(CIP)数据

芳香 C—H 键的反应/李加荣,李建军编著. —北京:科学出版社,  
2008

ISBN 978-7-03-022898-7

I. 芳… II. ①李…②李… III. 芳香族化合物-化学键 IV. O625

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 135163 号

责任编辑:周巧龙 沈晓晶 / 责任校对:陈玉凤

责任印制:钱玉芬 / 封面设计:王 浩

科学出版社出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

源海印刷有限责任公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2008 年 9 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2008 年 9 月第一次印刷 印张:25 1/2

印数:1—2 500 字数:593 000

定价:68.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换<明辉>)

## 前 言

自从 1825 年 Faraday 发现苯、1865 年 Kekulé 提出苯的六元环状结构以来，以苯及其类似骨架为基本结构的芳香化合物已经取得了长足的发展，成为物质世界的重要组成部分。在这类物质体系中，构成化合物之间千差万别的本质差别就在于它们的组成骨架和官能团之间的不同，其中官能团的差异又占据主导地位。迄今为止的研究表明，向这类物质的骨架上引入不同官能团的方法主要有三种基本类型：一是在形成芳环骨架结构时即引入取代基，但由于构建（期望所携带取代基的）芳环结构的方法有限，因此通过这一方法引入所需官能团的途径不多。二是通过芳香亲电和亲核取代直接将芳香 C—H 键转化成 C—Y 键衍生物，包括卤化、硝化、磺化、烷基化、酰化等，但这类方法一般仅对简单芳环化合物、特别是单取代或二取代衍生物的合成比较有效；存在的主要问题是反应的选择性差，比较复杂底物的反应转化率低，副反应多等。三是通过亲核取代进行官能团之间的转化来实施，正由于前两类转化一般不能很好地得到特定位置、高收率的产物，为此，人们通过间接方法，即官能团之间的转化来控制取代基的位置，确保高收率地获取特定位置的衍生物，这种方法是近百年来获取这类化合物的主要方法。

近年来，随着社会的发展、科技的进步，人们越来越意识到环境保护的重要，也深深感受到资源日益枯竭给人类生存、发展和进步带来的严重威胁。因此，利用经济、环保、便捷、高效的手段从尽可能少的原材料耗损中获取尽可能多的利益成为人们追求的目标。作为创造和实施物质之间相互转化的有机合成更是成为人们关注和研究的焦点。的确，在过去数十年间，有机合成化学取得了一系列长足的进步，新的发现、新的方法层出不穷，使人眼花缭乱，如 20 世纪 70 年代由 Woodward 和 Eschenmoser 领导完成的维生素 B<sub>12</sub> 的合成；90 年代由 Kishi 等完成的海葵毒素的合成；21 世纪初 Scott 等完成的 C<sub>60</sub> 的合成等无不向世人昭示有机合成的成就是多么令人激动而又充满魅力！合成方法也是如此，如有机复分解反应、VNS 转化、有机金属化学及其导向合成技术等都给有机合成带来了巨大的进步。而如何更好、更广泛地由芳香 C—H 键直接向芳香 C—Y 键实施转化一直吸引着有机合成工作者的注意。

众所周知，作为芳香 C—H 键转化的核心内容之一的芳香亲电和亲核取代伴随着苯环结构的提出已进入人们的视线，并取得了相当的成就，如芳香卤化、硝化、磺化、酰化等。近年来，这些经典反应又获得了许多新的补充，特别是选择性单取代的新方法，令人目不暇接。拿芳香卤化来说，一系列新的催化剂和导向技术的出现极大地丰富了原有卤化的内容；卤素摇摆（halogen dance）现象的发现使得用以往经典方法难以实现的卤化物的合成变得非常容易。再如，芳香 C—H 质子的 VNS（氢的异常亲核取代）反应，是近年来少有的在有机合成领域具有系统的理论基础、能够在如此众多的领域获得普遍应用的基础方法；又如，近年来迅猛发展起来的有机金属催化技术使得芳香 C—H 键的转化变得十分方便，包括芳香偶联、重排和芳构化等转化均取得了长足进展。

本书构思的早期也曾想沿用常规的卤化、硝化、磺化、羟基化、烷基化、酰化这样的套路，但当最终形成全书的布局时，总感觉到守旧的思路有点遗憾，其内容的编排和布局尚欠紧凑。于是笔者突破传统观念，试着将芳香 C—H 键的转化内容按照由 C—H 键到 C—Y 键（这里 Y 仅指与芳环碳相连的核心原子，而不考虑 Y 基团上所连原子的分类方法）编排，这就构成了本书的基本框架；随之考虑到 Y 核心原子上其他基团的连接和键合方式，将 C—H 键到 C—N 键的转化分列为硝化和胺化，将 C—H 键到 C—C ( $sp^3$ ) 键的转化分列为烷基化和功能甲基化，将 C—H 键到 C—C ( $sp^2$ ,  $sp$ ) 键的转化分列为酰化、偶联和芳构化等，这就勾勒出了本书的框架结构（如封面图所示）。此外，还有三点需要指出的是：其一，芳香金属化的内容实在太丰富，本书除了将与导向定位和过渡金属催化机理相关的极少部分内容在第 1 章做简单介绍外基本不涉及；其二，芳香 C—H 键向芳香 C—B、C—Si、C—P 等非金属键的转化内容也已日见丰富，但鉴于这些转化较多的是起到中间过渡的作用，因此仅把相关的内容列在芳香 C—H 键的卤化之后作一节处理；其三，芳香 C—H 键的烯炔化、炔炔化和氰基化等内容相对较少，也与芳构化相近，故列于该章末节介绍。

当然，本书的有些内容是很难严格划分和切割的，但从全书的结构考虑又必须进行分列，因此在本书中这些内容的体现与所引参考文献相比，不及原文献紧凑，如 DOM 参与的各种亲电取代反应等。本书在处理这些内容时，一般在前面出现了后面就不再重复。另外，芳香 C—H 键直接转化成各种各样功能基团衍生物的方法实在太多，难免遗漏；加上本人的水平有限，不足和错误在所难免，恳请广大读者批评指正。

本书在完成过程中得到了许多热心朋友和同仁的关心和支持，其中马淑玲、赵建民、韩方斌、张立军、史大昕等博士参与了部分工作；北京大学叶秀林教授、清华大学李广涛教授、北京理工大学欧育湘教授和陈甫雪教授等对书稿进行了审定，并提出了许多建设性的意见，在此深表感谢！

编著者

2008 年于北京

# 目 录

## 前言

|                                                               |     |
|---------------------------------------------------------------|-----|
| 第 1 章 芳香 C—H 键的基本概念和反应基础 .....                                | 1   |
| 1.1 芳香化合物的基本概念 .....                                          | 1   |
| 1.2 芳香 C—H 键的反应基础 .....                                       | 6   |
| 参考文献 .....                                                    | 17  |
| 第 2 章 芳香 C—H 键到芳香 C—X 键的转化 .....                              | 19  |
| 2.1 重排卤化 .....                                                | 19  |
| 2.2 芳香氟化 .....                                                | 23  |
| 2.3 芳香氯化 .....                                                | 25  |
| 2.4 芳香溴化 .....                                                | 32  |
| 2.5 芳香碘化 .....                                                | 43  |
| 2.6 芳香 C—H 键到 C—B (P、Si) 键的转化 .....                           | 49  |
| 参考文献 .....                                                    | 54  |
| 第 3 章 芳香 C—H 键到芳香 C—S 键的转化 .....                              | 58  |
| 3.1 芳香 C—H 键到 C—SO <sub>x</sub> R 的转化 .....                   | 58  |
| 3.2 芳香 C—H 键到 C—SCN 键的转化 .....                                | 66  |
| 3.3 芳香 C—H 键到 C—SR 键的转化 .....                                 | 70  |
| 参考文献 .....                                                    | 77  |
| 第 4 章 芳香 C—H 键到芳香 C—NO <sub>x</sub> 键的转化 .....                | 79  |
| 4.1 硝化反应基础 .....                                              | 79  |
| 4.2 Kyodai 硝化反应 .....                                         | 90  |
| 4.3 重排硝化 .....                                                | 96  |
| 4.4 其他硝化 .....                                                | 99  |
| 4.5 亚硝化 .....                                                 | 100 |
| 参考文献 .....                                                    | 103 |
| 第 5 章 芳香 C—H 键到芳香 C—NR <sub>1</sub> R <sub>2</sub> 键的转化 ..... | 106 |
| 5.1 芳香 C—H 质子的亲核取代胺化 .....                                    | 106 |
| 5.2 Chichibabin 氨化反应 .....                                    | 115 |
| 5.3 硝基芳香化合物的 VNS 氨化反应 .....                                   | 123 |
| 5.4 其他胺化 .....                                                | 128 |
| 参考文献 .....                                                    | 131 |
| 第 6 章 芳香 C—H 键的羟基化 .....                                      | 134 |
| 6.1 氧化羟基化 .....                                               | 134 |

|               |                                                                           |            |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------|------------|
| 6.2           | 过硫酸钾氧化法 .....                                                             | 140        |
| 6.3           | 烷(酰)氧化 .....                                                              | 144        |
| 6.4           | 光催化羟基化 .....                                                              | 147        |
| 6.5           | 重排反应 .....                                                                | 150        |
| 6.6           | 其他羟基化反应 .....                                                             | 152        |
|               | 参考文献 .....                                                                | 155        |
| <b>第 7 章</b>  | <b>芳香 C—H 键的烷基化 .....</b>                                                 | <b>159</b> |
| 7.1           | Friedel-Crafts 烷基化反应 .....                                                | 159        |
| 7.2           | 环烷基化 .....                                                                | 175        |
| 7.3           | 重排烷基化 .....                                                               | 187        |
| 7.4           | 其他烷基化 .....                                                               | 191        |
|               | 参考文献 .....                                                                | 198        |
| <b>第 8 章</b>  | <b>芳香 C—H 键到芳香 C—CH<sub>2</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 键的转化 .....</b> | <b>203</b> |
| 8.1           | Mannich 反应 .....                                                          | 203        |
| 8.2           | Pictet-Spengler 反应 .....                                                  | 217        |
| 8.3           | Bischler-Napieralski 反应 .....                                             | 227        |
| 8.4           | 芳香化合物的酰胺烷基化 .....                                                         | 232        |
| 8.5           | 重排及其他胺甲基化反应 .....                                                         | 238        |
|               | 参考文献 .....                                                                | 240        |
| <b>第 9 章</b>  | <b>芳香 C—H 键的功能甲基化 .....</b>                                               | <b>245</b> |
| 9.1           | 卤甲基化 .....                                                                | 245        |
| 9.2           | 羟烷基化 .....                                                                | 251        |
| 9.3           | 杯芳烃 .....                                                                 | 256        |
| 9.4           | 其他功能甲基化 .....                                                             | 260        |
|               | 参考文献 .....                                                                | 266        |
| <b>第 10 章</b> | <b>芳香 C—H 键到芳香 C—COR 键的转化 .....</b>                                       | <b>269</b> |
| 10.1          | 甲酰化反应 .....                                                               | 269        |
| 10.2          | 甲羧化及其相关反应 .....                                                           | 285        |
| 10.3          | Friedel-Crafts 酰化反应 .....                                                 | 290        |
| 10.4          | 环酰化反应 .....                                                               | 299        |
| 10.5          | Fries 重排反应 .....                                                          | 302        |
| 10.6          | 其他酰基化反应 .....                                                             | 308        |
|               | 参考文献 .....                                                                | 311        |
| <b>第 11 章</b> | <b>芳香偶联 .....</b>                                                         | <b>316</b> |
| 11.1          | Scholl 反应 .....                                                           | 316        |
| 11.2          | FVP 反应 .....                                                              | 323        |
| 11.3          | 氧化偶联 .....                                                                | 327        |
| 11.4          | 脱去卤化氢的偶联 .....                                                            | 332        |

---

|                            |            |
|----------------------------|------------|
| 11.5 脱氮和重排偶联·····          | 350        |
| 11.6 其他芳香偶联·····           | 354        |
| 参考文献·····                  | 355        |
| <b>第 12 章 芳构化</b> ·····    | <b>360</b> |
| 12.1 碳芳环的形成·····           | 360        |
| 12.2 杂芳环的形成·····           | 366        |
| 12.3 芳香 C—H 键烯/炔烃化反应 ····· | 385        |
| 12.4 氰基化反应·····            | 390        |
| 参考文献·····                  | 391        |
| 缩略词表·····                  | 396        |
| 索引·····                    | 398        |
| 人名反应·····                  | 399        |

# 第 1 章 芳香 C—H 键的基本概念和反应基础

## 1.1 芳香化合物的基本概念

### 1.1.1 芳香化合物概述

芳香化合物是一类含有一个或多个苯环及类似环结构的有机化合物。早期认知的这类物质主要来自于植物胶、且普遍具有芳香气味，故它们被称为芳香化合物<sup>[1,2]</sup>。随着人们认知的不断深入，芳香化合物的范围日益扩大，目前已由苯系化合物扩充到非苯系化合物；由中性分子扩充到离子化合物；由纯碳环化合物扩充到含杂原子环状物，乃至不含碳的无机环状物等。本书只涉及含碳环为主的有机芳香化合物（简称为芳香物），不涉及不含碳和非碳的无机杂环芳香化合物。

#### 1.1.1.1 芳香化合物的分类

芳香化合物可以按其所含元素的组成、环系结构和荷电属性等进行分类。

##### 1) 按元素组成分类

根据构成芳香物的环结构所含元素的不同可以将它们分成纯碳环和杂环两大类。其中，杂环化合物由于其环结构中所含杂原子的种类、数目、杂原子所处的位置和环的大小不同，使得这类物质的种类和数目十分庞杂。本书仅涉及含氮、氧、硫等常见杂原子的芳香杂环化合物。

##### 2) 按环结构分类

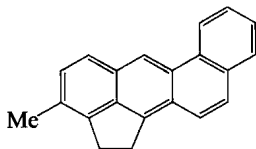
按照构成芳香化合物的环结构的特点可以将它们分为平面环系和非平面环系两大类。

(1) 平面环系芳香物。平面环系芳香物是指构成这类化合物的环骨架结构处于平面状态（本书所涉及的绝大多数的芳香化合物都是这类物质）的一类物质。根据这类物质的芳环结构和环的大小，又可以将它们分为苯及类苯（统称苯系）、轮烯（统称非苯系）等。

从环的数目来看，苯系芳香物有单环和多环之分。最重要也是最简单的单环纯碳芳香物是在 1825 年由英国的 Faraday 发现的苯<sup>[3]</sup>，以及吡啶、吡咯、呋喃、噻吩等五元、六元杂环芳香物。

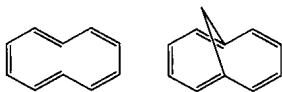
多环芳香物包括由不同芳环通过单键相连的桥联芳香物（如联苯）和至少有一个共用键的稠环芳香物（如萘、菲、蒽等）。前者比较简单，后者较为复杂。这里，多环稠合芳香物大量存在于煤焦油和石油中，是一个尚未很好开发的领域。例如，很久以前人们就注意到在动物体上长期涂抹煤焦油可以引起皮肤癌，经过长期的实验后发现其所含的 1,2,5,6-二苯并蒽具有致癌属性；后来又从煤焦油中分离出另一个致癌物质——3,4-苯并芘；现在已知的致癌物质中以 6-甲基-1,2-苯并-5,10-次乙基蒽的效

力最强<sup>[4]</sup>。



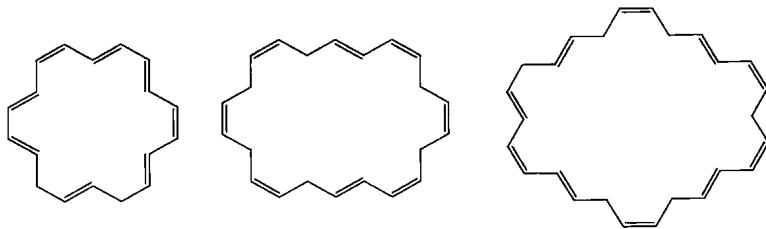
6-甲基-1,2-苯并-5,10-次乙基蒽

轮烯 (annulene) 是一类含有大环结构的芳香物，具有单双键交替出现的单环多烯烃。这类物质是否显示芳香性，主要取决于下列条件：①共平面或接近于共平面性（平面扭转不大于  $0.1\text{nm}$ ）；②轮内氢原子间没有或很少有空间排斥作用；③ $\pi$  电子数目符合 Hückel ( $4n+2$ ) 规则（简称  $4n+2$  规则）。例如，[10]-轮烯符合  $4n+2$  规则， $\pi$  电子数为 10，但它的轮内氢原子具有排斥作用，致使环不能在同一平面上，故没有芳香性。但如把[10]-轮烯两个内部氢用一个  $\text{CH}_2$  代替，所得到的化合物减少了内部斥力，使衍生的[10]-轮烯除  $\text{CH}_2$  外，其他碳原子仍在同一平面内，故具有芳香性。



[10]-轮烯

[18]-轮烯的 18 个  $\pi$  电子符合  $4n+2$  规则；经 X 射线衍射，环中碳-碳键长几乎相等；整个分子基本上处于同一平面，说明轮烯内氢原子的排斥力是很微弱的，具有一定的芳香性。[22]-轮烯和 [26]-轮烯也具有芳香性。其中，[26]-轮烯是目前已知的最大轮烯芳烃。

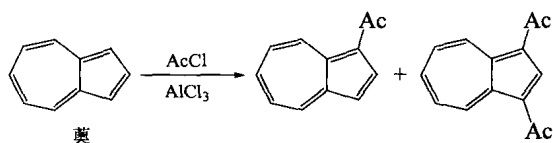


[18]-轮烯

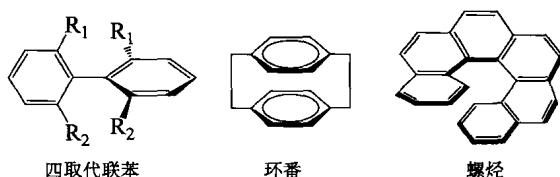
[22]-轮烯

[26]-轮烯

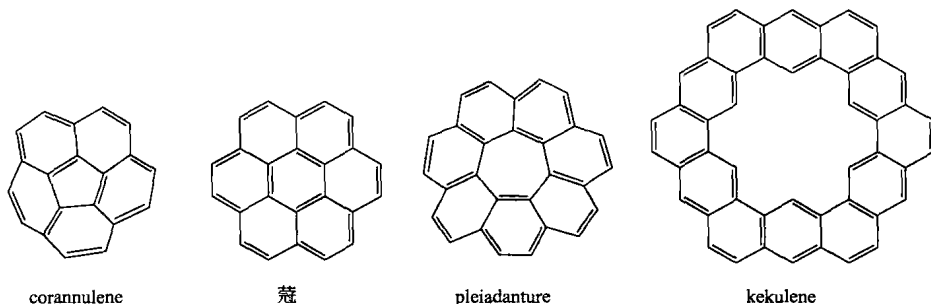
在非苯系芳香物中还有一类非轮烯结构物，其代表物是萹。萹是一个由五元环戊二烯和七元环庚三烯稠合而成的非苯结构芳香化合物。其所含的 10 个  $\pi$  电子符合  $4n+2$  规则，因此也具有芳香性。该分子具有明显的极性，其中五元环是电负性，七元环是电正性，偶极矩是  $0.8\text{deb}$ 。其发生酰基化等反应时，取代基将进入 1, 3-位。



(2) 立体环系芳香物。这类芳香物常以苯及类苯环作为基本构件，通过取代基的空间位阻、桥联叠加或多环稠合所引起的空间错位而形成。前者如邻位取代联苯、环番，后者主要是螺烃等。

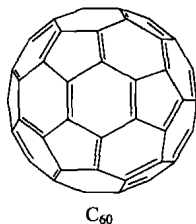


另一类立体环系芳香物是碗状芳烃，也就是环状多芳香族碳氢化合物，即 $[m]$ -环烯。这里， $m$ 是指在环上排列的芳环数。已知的 $[m]$ -环烯包括 corannulene、茝、pleiadanture 和 kekulene 等。

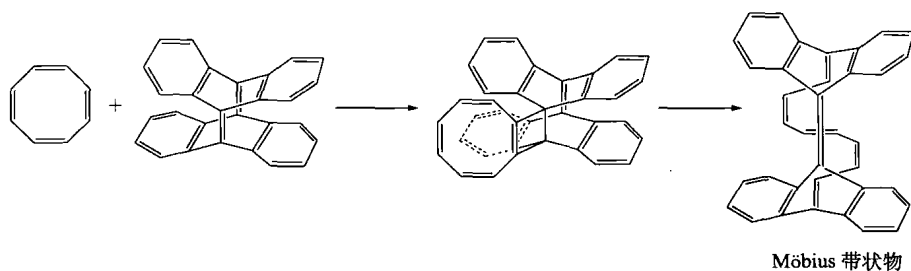


这类化合物所含的  $\pi$  电子总数不遵守 Hückel 规则，但属于芳香化合物类型。原因在于 Hückel 规则只适用于平面或类平面体系，不适用于立体多环体系。这种环番大都具有碗状结构，由  $m$  个芳环所构成的分子含有内部和外部两个单环，且两者的  $\pi$  电子数目均遵守 Hückel 规则，因此该类分子的内环和外环都是芳香性的。

由  $[m]$ -环烯可以构成另一立体环系芳香物  $C_{60}$ 。这类分子不含芳香质子，适用于这类物质的芳香判据是  $2(n+1)^2$  ( $n=0,1,2,3,\dots$ )，而不是 Hückel 规则。



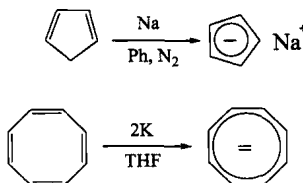
值得提出的又一类立体环系芳香物是源于拓扑学中的 Möbius 带状结构的环状轮烯共轭物。2003 年，Ajami 等首次报道了稳定的含有大环 Möbius 体系轮烯的制备<sup>[5]</sup>：



(3) 非环系芳香物。这类化合物的代表物是三亚甲基甲烷的二价正/负离子、胍阳离子等。

### 3) 荷电属性分类

按照荷电属性可以将芳香化合物分为中性化合物和离子化合物。绝大多数的芳香物均是中性分子；离子型的芳香化合物很少见，典型的代表物有环戊二烯负离子和环辛四烯负离子，它们都具有芳香性：



这类化合物的芳香性涉及“同芳香性”的概念。“同芳香性”是指越过一个或几个饱和碳原子形成的稳定环状共轭体系，符合 Hückel 规则。

上面这些关于芳香物的分类不是严格的，不同的分类往往交织在一起，很难独立区分开来。

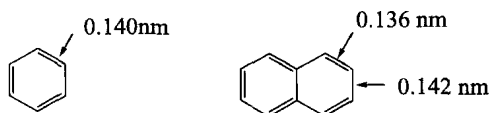
本书主要探讨分子中至少含有一个芳环平面、具有与开链或脂环化合物不同性质、基本符合 Hückel ( $4n+2$ ) 规则的芳香物。

#### 1.1.1.2 芳香物的基本特点

芳香物的基本特点可以归纳为

①具有平面或接近平面的环状结构，基态具有一个“全离域”的闭壳电子层，且大多数芳香物都含有一个或多个芳环（或芳核）。

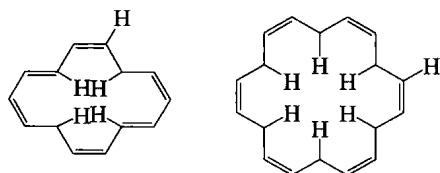
②C—C 单键的键长比一般的 C—C 单键键长短，但比 C=C 双键键长要长，即键长趋于平均化。例如，苯的所有键长均为 0.140nm，显然要比普通 C—C 单键 (0.154nm) 短，而比 C=C 双键 (0.134nm) 长；同样的情况也可以在萘的结构中看到：



③具有较高的 C/H 值。

④芳香物的芳环 C—H 键一般都难以氧化、加成，而易于发生亲电取代。

⑤具有与脂肪族化合物明显不同的红外、紫外、核磁共振等波谱特征。通常，芳环环外氢的核磁共振光谱化学位移处于低场，而环内氢处于高场。例如，[14]-轮烯的环外质子的化学位移处于 7.6ppm，而环内质子的化学位移处于 0.0ppm；[18]-轮烯的环外质子的化学位移处于 9.0ppm，而环内质子的化学位移则处于 3.0ppm。



⑥具有较高的电离能。例如，苯环上的 C—H 键的离域能高达 113.5kcal/mol。

### 1.1.1.3 芳香物的判据

本书涉及的芳香物的一般判据是 Hückel 规则。Hückel 规则是 1931 年由 Hückel 根据对简单分子进行分子轨道的理论计算而得出的。Hückel 规则指出：具有完全或不间断 p 轨道的环状平面分子，当其含有的离域  $\pi$  电子数为  $4n+2$ （其中  $n$  为 0, 1, 2, 3 等正整数）时，该化合物具有芳香性。

从单环共轭多烯的能级也可以判断化合物的芳香性，这即是 Frost 圆圈法（图 1-1）。

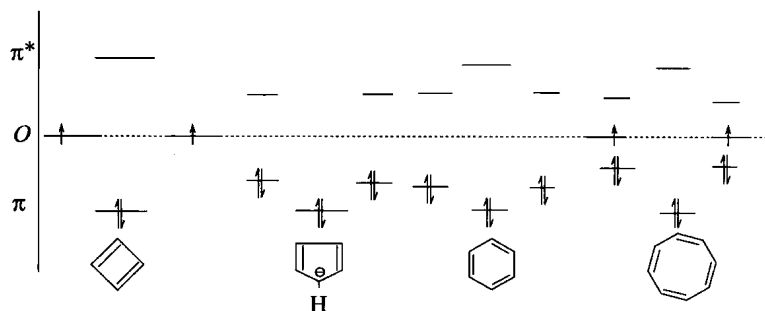


图 1-1 Frost 圆圈法图示

以苯为例，其全部  $\pi$  电子都填入成键轨道中，因此苯很稳定，具有芳香性。研究表明：所有的  $4n+2$  体系都是全部电子成对填入成键轨道中，这就为 Hückel 规则提供了理论基础。

## 1.1.2 芳环 C—H 键的性质

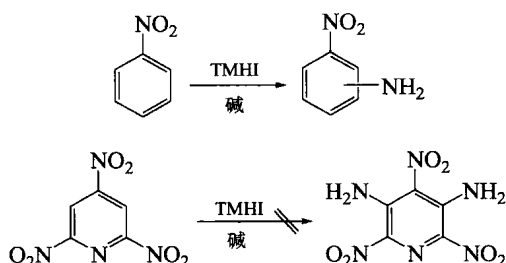
### 1.1.2.1 芳香 C—H 质子的酸性

一般情况下，含有推电子取代基芳香物的 C—H 质子的碱性增强，而含有吸电子取代基芳香物的 C—H 质子的酸性增强。但实际情况比较复杂，且受到取代基的种类、彼此作用、芳环结构等多种因素的影响。

## 1.1.2.2 芳香 C—H 键的结构特征

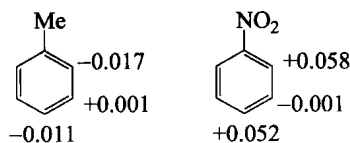
## 1) 芳香 C—H 键的键强度

尽管都是芳香 C—H 键，但随着芳环结构、特别是取代基的不同其芳香 C—H 键的牢固程度也不一样，由此必然会影响到芳香 C—H 键参与的各种反应。芳香 C—H 键的牢固程度可以用其键长大小来衡量。一般而言，芳香 C—H 键的键长处于 0.10nm 左右，推电子基团对芳香 C—H 键的键长影响有限；但吸电子（特别是多个吸电子）基团对芳香 C—H 键的键长影响可能较大，由此会对一些反应带来根本性的影响。例如，硝基苯的 C—H 键键长接近于 0.10nm，而 2,4,6-三硝基吡啶的 C—H 键键长只有 0.09nm，缩短了约 10%，因此前者可以进行 VNS (vicarious nucleophilic substitution) 氨化，而后者则难以进行<sup>[6,7]</sup>：



## 2) 不同芳香 C—H 键的极性

毫无疑问，不同芳香物中 C—H 键之 C 原子上的电荷分布不尽相同，这自然会影响到芳香 C—H 键参与的各种反应。例如，供电子的甲基取代基通过超共轭效应等会使得苯环的电子云密度增加，因此甲苯比苯易于发生亲电取代反应；甲苯氯化比苯快 ( $k_{\text{甲苯}}/k_{\text{苯}} = 3.4 \times 10^2$ )。再如，硝基的  $\pi$  轨道和苯环构成  $\pi-\pi$  共轭体系，由于氧、氮的电负性强于碳，使共轭体系的电子云移向硝基，而诱导效应和共轭效应协同作用的结果降低了苯环的电子云密度，因此硝基苯发生亲电取代的活性不如苯。另外，由于硝基的作用使得邻位、对位的电子云密度下降得更厉害，这样间位上的电子云密度就大于邻位、对位的电子云密度。因此，硝基苯亲电取代在硝基间位发生。两者电荷分布的计算结果证实了这种推断：



## 1.2 芳香 C—H 键的反应基础

芳香物的最大特点之一就是衍生物多。芳香衍生物有许多制备方法，官能团转化是最常用的合成方法，但却不是最经济有效的方法。本书要介绍的芳香 C—H 键的直接转

化则是一种经济、快捷、有效的方法。

迄今为止，芳香 C—H 键参与的反应主要包括取代反应和金属化反应。

### 1.2.1 芳香 C—H 键的取代反应

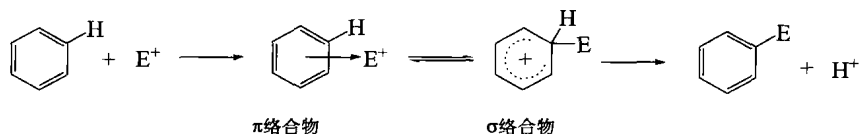
芳香 C—H 键的最基本反应是取代反应，通过取代反应能从简单的芳香物合成较复杂的化合物。从机制上讲，芳香 C—H 键的取代反应包括亲电、亲核 ( $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  和  $\text{VNS}$ ) 以及自由基等三种取代反应类型，其中最常见的是亲电取代，如卤化、硝化、磺化、烷基化、酰基化等。

#### 1.2.1.1 芳香 C—H 键的亲电取代反应

芳香 C—H 键的亲电取代反应就是由亲电试剂进攻芳香底物而引起的取代反应。亲电试剂是指那些具有较低的电子云密度，在反应中容易与反应物高电荷密度区域相结合，形成共价键的试剂。常见的亲电试剂有：①各种阳离子，如  $\text{NO}_2^+$ 、 $\text{NO}^+$ 、 $\text{ArN}_2^+$ 、 $\text{R}_4\text{N}^+$  等；②各种可极化出缺电子部分的共价分子，如  $\text{Cl}_2$ 、 $\text{Br}_2$ 、 $\text{SO}_3$ 、 $\text{RCOX}$ 、 $\text{CO}_2$  等；③其他各种 Lewis 酸，如  $\text{AlCl}_3$ 、 $\text{ZnCl}_2$ 、 $\text{BF}_3$  等；④各种氧化剂，如  $\text{O}_3$ 、 $\text{H}_2\text{O}_2$  等。

##### 1) 芳香亲电取代的反应机理

芳香亲电取代反应大多都是按  $\sigma$  络合物（或称芳阳离子）机理进行的。首先，缺电子的亲电试剂在芳环两侧具有高电荷密度的环状  $\pi$  电子云的吸引下，向芳环逐渐靠近，进而与  $\pi$  电子云发生松散的结合，此时，并没有形成真正的化学键，而是形成了所谓的  $\pi$  络合物。然后，亲电试剂进一步从  $\pi$  电子云中夺取一对电子，从而与芳环上的某个碳原子形成  $\sigma$  键，得到  $\sigma$  络合物，由于亲电试剂具有缺电子的特性，所以  $\sigma$  络合物具有部分正电荷。最后，带部分正电荷的质子从  $\sigma$  络合物上脱落，得到取代产物。



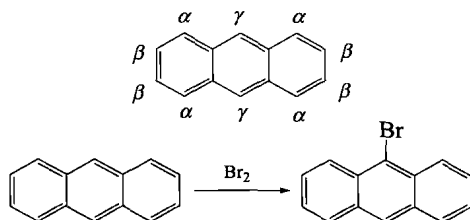
大多数芳香亲电取代反应是经过  $\sigma$  络合物中间体的两步历程进行的，仅在极个别的情况下，才按单分子历程进行。

##### 2) 影响芳香亲电取代反应的因素

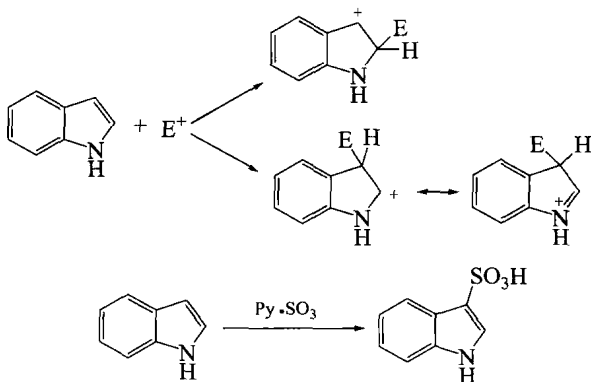
芳香物进行亲电取代反应，其亲电试剂进入的位置和反应速率主要由以下因素决定。

(1) 芳香环电流的影响。不同类型的芳香物具有不同的环电特性，这种因素对取代基进入位置的影响比较复杂，不同的环系结构底物不尽相同。例如，苯是一个对称分子，环上电子云密度平均化，因此苯环上各个位置进行亲电取代反应的难易程度是相同的。萘由两个苯环并联而成，萘环上的 p 电子的离域不像苯环那样完全平均化，而是在  $\alpha$ -碳原子上的电子云密度较高， $\beta$ -碳原子上次之，共用碳原子上最小，因此亲电取代反应一般发生在  $\alpha$ -位；但由三个苯环耦合形成的蒽分子中，电子云的分布并不完全平均化，在  $\gamma$ -、 $\beta$ -、 $\alpha$ -三个位置中， $\gamma$ -位的电子云密度要高于  $\beta$ -和  $\alpha$ -位，因此在亲电取代反

应中,  $\gamma$ -位的反应活性最高, 反应通常发生在  $\gamma$ -位:



含有杂原子的杂芳香物的情况更复杂。例如, 一般的噻吩、吡咯、呋喃等五元碳环, 由于杂原子上的孤对电子离域参与大  $\pi$  键的形成, 增加了碳原子上的电子云密度, 使环活化, 有利于亲电取代反应的发生。因此靠近杂原子的  $\alpha$ -碳原子上的电子云密度要大于  $\beta$ -碳原子, 所以反应优先发生在  $\alpha$ -位。而由一个苯环与一个吡咯环稠合而成的吲哚, 由于氮原子上的孤对电子参与了吡咯环  $\pi$  键的形成, 增加了吡咯环上的电子云密度, 使得吡咯环上的电子云密度高于苯环上的电子云密度, 有利于亲电取代反应的发生, 而且亲电试剂一般优先进攻吲哚的吡咯环部分。由于  $\beta$ -位取代的过渡态阳离子的稳定性大于  $\alpha$ -位取代的过渡态阳离子, 所以吲哚的亲电取代反应优先发生在氮原子的  $\beta$ -位:



在吡啶中, 由于氮原子的电负性比碳原子强, 氮的吸电子作用导致环上的电子云密度下降, 从而导致吡啶发生亲电取代反应比苯困难。吡啶与弱亲电试剂不反应, 如果反应则发生在  $\beta$ -位。

(2) 取代基的影响。若芳环上已有一个或多个取代基, 这将影响亲电取代基团进入的位置。

造成芳香化合物数量庞大的一个重要原因就是种类繁多的取代基, 因此取代基对芳香化合物反应性能的影响也是非常复杂的, 其定位性能也多变。为了便于理解, 我们选取结构相对简单、反应规律性更强的苯为对象, 来说明取代基对亲电反应的定位作用。

大量的研究表明, 芳香族化合物环上已有取代基的性质、位置和个数, 不仅影响芳香底物的反应活性, 而且对新取代基的进入位置有决定性的作用<sup>[8]</sup>。在亲电取代反应中, 按已有取代基对新取代基的定位作用, 将已有取代基分为两类:

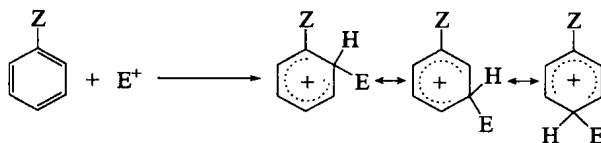
第一类是邻对位定位基，这是一类使芳环活化、且新进入的取代基主要位于邻位、对位的定位基（卤素等除外），如  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{NHCOCH}_3$ 、 $-\text{OCOCH}_3$  等。这类定位基多数为富电子的供电子基团或为通过诱导或共轭效应能使芳环上的电子云密度增大的基团。由亲电取代反应的静电作用本质可知芳环上的电子云密度增大有利于亲电取代反应的发生，所以这类定位基能使芳环活化、促进亲电取代反应的发生。

第二类是间位定位基，这是一类使芳环钝化、且新进入的取代基主要进入间位的定位基，如  $-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOCH}_3$ 、 $-\text{NH}_3^+$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$  等。这类定位基多数为缺电子的吸电子基团或为通过诱导或共轭效应能使芳环上的电子云密度降低的基团。电子云密度降低不利于亲电取代反应的发生，所以这类定位基能使芳环钝化、降低亲电取代的反应活性。

两类定位基的定位能力是不同的。一般来说，第一类定位基的定位能力大于第二类定位基，当芳环上既有第一类定位基又有第二类定位基时，通常由第一类定位基决定新取代基进入的位置。在第一类定位基中，供电能力越强，定位能力越大。在第二类定位基中，通常有更强吸电能力的，其定位能力也越强。

对于两类不同的定位规则可以用电子效应和过渡态理论加以解释。例如，苯是一个对称分子，环上的电子云密度是平均化的，也就是说环上的 6 个碳原子上的电子云密度是相同的，它们发生亲电取代的概率是一样的。但当苯环上有了取代基以后，由于取代基对环上电子云的共轭效应、诱导效应或两者的共同作用，使环上电子云的均匀性被打破，环上出现电子云密度大小交替的现象。各个碳原子上的电子云密度出现了差别，它们发生亲电取代的能力也就有了不同，亲电取代反应优先在电子云密度大的位置发生。这就是定位规律的本质。

另外，从考查亲电取代反应过渡态或  $\sigma$  络合物的稳定性，也可以对定位规则做出合理的解释。



当亲电试剂 ( $\text{E}^+$ ) 进攻一取代苯的邻位、间位或对位时，由于生成碳正离子的稳定性不同，所以导致生成三种取代产物的比例也不相同。越稳定的离子，其存在的概率越大、存在的时间越长、其最终转变为产物的可能性也越大，比例也越高。因此，亲电取代反应优先在能形成稳定过渡态的位置上发生。

(3) 空间效应的影响。亲电取代反应的空间效应是指由于基团的体积而造成的空间位阻作用。空间效应包括两种情况：环上已有取代基的空间效应和亲电试剂的空间效应。空间效应的表现是随着已有取代基和亲电试剂体积的增大，邻位异构体的比例减少，对位异构体的比例增加。例如，烷基苯—硝化时，随烷基体积的增大，邻位异构体的比例减小。