

文章编号:1005-0523(2011)03-0060-05

Diels-Alder反应的理论研究新进展

徐文媛,杜瑞焕,龙威

(华东交通大学基础科学学院,江西 南昌 330013)

摘要:Diels-Alder反应已经成为合成六元环加成化合物、天然萜类化合物和药物中间体、吡啶衍生物的一个关键步骤,随着在合成领域取得令人瞩目的成果,Diels-Alder反应的机理研究也取得了一定的进展。该文综述了国内外Diels-Alder反应最新的理论研究,在催化剂Lewis酸、噁唑硼烷、水溶剂、离子溶剂和超临界CO₂溶剂等反应条件下,从热力学、动力学的角度总结了各个条件对反应速率,立体选择性的影响,并对理论的研究方向进行了展望。

关键词:Diels-Alder; B3LYP/6-311G; 噁唑硼烷; 离子液体; 水; 超临界CO₂流体

中图分类号:O64

文献标识码:A

在有机合成中Diels-Alder反应是生成结构复杂的化合物的典型方法之一,合成复杂的大分子是这个世纪合成化学家热点研究的话题,并且是具有挑战的项目^[1]。Diels-Alder反应在合成我们理想中具有立体选择性的结构复杂多环化合物方面取得了瞩目的成果。

Diels-Alder的理论研究是基于量子化学的理论知识,采用密度泛函^[2]的方法,在B3LYP/6-311G(d,p)水平上进行计算研究,提供大量无法用实验方法得到的数据。通过前线轨道、反应能垒和反应热参数的计算,研究他们具体的反应过程,从其机理、类型、影响因素、区位选择性(包括区位,立体活性氢)及立体化学方面进行综合阐述。

1 Diels-Alder轨道理论

1928年,狄尔斯和阿尔德在1,3-丁二烯和顺丁烯二酸酐的研究中,发现共轭双烯与含有双键或叁键化合物相互作用时,生成六元环状化合物,这类反应被称为Diels-Alder反应^[3]。由最开始的Diels-Alder反应可以看出,反应由两部分组成,见图1,一部分是提供共轭双烯的化合物,即双烯体,另一部分是提供不饱和键的化合物,即亲双烯体。

证明,1,3-丁二烯和乙烯的反应是一个简单而典型的轨道控制Diels-Alder反应,最初用前线轨道原理,见图2,这是旧键断裂同时新键形成的协同反应,如图可知,最初是由对称性匹配来解释Diels-Alder反应^[4]。

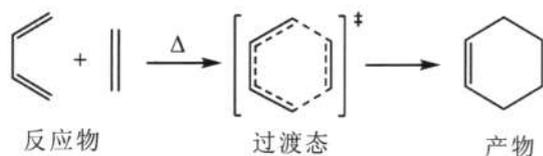


图1 亲二烯体和二烯体的反应过程
Fig.1 Reaction of dienophiles and diene



图2 前线轨道理论对D-A反应的解释
Fig.2 Interpretation of frontier molecular orbital theory on D-A reaction

收稿日期:2010-12-08

基金项目:国家自然科学基金项目(30760137);江西省自然科学基金项目(2008GQH0060);华东交通大学研究生创新基金项目(YC10C016)

作者简介:徐文媛(1975—),女,教授,博士,研究方向为工业催化、有机硅反应及其量化计算。

经过几年的研究,2007年,陈鸿章,王文峰等^[5]对Diels-Alder典型的[4+2]型的环加成反应轨道理论提出了新的见解(图3)。用量子化学的计算方法对丁二烯和乙烯反应的反应物、产物、过渡态进行了结构优化,并对结构进行了IRC的验证,根据三轨道作用法重点讨论了反应物轨道演变成产物轨道的过程,根据三轨道原理,使体系能量降低,在描述反应轨道作用时,轨道对称性守恒原理比前线轨道理论准确,此文献提出轨道对称性守恒原理对其进行解释,并考虑了价电子轨道,尤其是对反应物生成产物轨道演变的详细过程做了详细的介绍,是研究Diels-Alder机理的一大突破点。

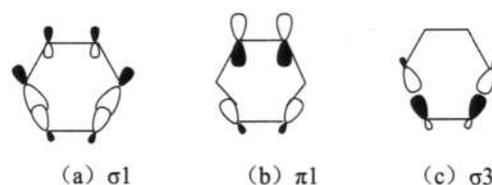


图3 三线轨道作用图

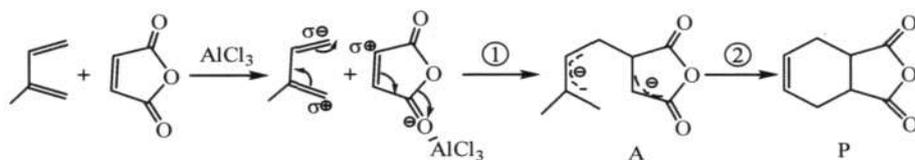
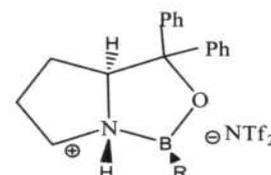
Fig.3 Functions of the three orbital interaction

2 催化剂参与反应的机理

在药物、天然化合物、萜类化合物的合成中Diels-Alder反应得到了广泛应用,对于Diels-Alder反应中催化剂的应用研究也十分深入,主要使用的催化剂多为路易斯酸和布鲁斯酸,比如,金属氯化物(AlCl_3),碘化物,三氟甲磺酸盐,烷基金属化合物, BH_3 ,三氟化硼的乙醚溶液,二氟化芳基硼等^[6]。

Ikushima Y, Saito N等^[7]1991年在异戊二烯和顺丁烯二酸酐的反应中应用 AlCl_3 作为催化剂在超临界 CO_2 的环境中,用FTIR进行了 $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{O}$ 的振动趋势追踪研究,对产物NMR测量显示,只有产物P生成,提出在超临界 CO_2 介质中通过数据显示,机理可能分为如下两步,有中间体(A)的存在,过程如图4,提出了[2+4]环加成过程中可能的反应机理,其中超临界 CO_2 的存在对反应也有一定的影响,但并没有提出确定的结论。

自2000年以来,在Diels-Alder反应中催化剂噁唑硼烷广泛应用于合成倍半萜类化合物和大分子的药物中间体中,见图5。这种手性催化剂对产物的立体结构和区位活性点起着选择性的作用,在手性硼烷的催化作用下,一系列 α,β 不饱和羰基化合物(不饱和的醛,酮,酯,醌,羧酸)与1,3-丁二烯,或戊二烯反应生成环己烯类化合物,得到的对映体产率大于90%。

图4 AlCl_3 催化剂的参与过程
Fig.4 AlCl_3 as catalyst in reaction图5 三酰亚胺噁唑硼烷
Fig.5 Triflimideactivated oxazaborolidine

2006年,皮宗新和李淑华^[8]对戊二烯和二甲基丙烯醛进行了DFT计算,提出了催化剂参与反应的过程,并运用可极化连续反应场模型算出了各种参数,但是具有一定的局限性。2009年,Michael^[9]用分子模拟计算了催化剂参与的反应过程,用密度泛函计算对噁唑硼烷催化的四种产物的内型、外型、顺式、反式进行了模拟研究,提出了催化剂参与反应的最合理过程。手性噁唑硼烷催化剂具有扭曲的椅式构型,N的电负性低^[10],使得B原子所带的正电荷增加,反应中 α,β 不饱和羰基化合物(不饱和的醛、酮、酯、醌、羧酸)中的 $\text{C}=\text{O}$ 键和催化剂B原子相互作用形成 $\text{B}\cdots\text{O}$,催化剂中由于苯环的存在带来空间位阻,使得羰基不饱和物中的氢与 $\text{O}-\text{B}\cdots\text{O}$ 形成六元过渡环,从而使氢形成顺式结构的过渡态。其中催化剂具有的超共轭性质、典型的手性立体结构和吸电子性对产物的结构都具有选择性的作用。该文献中计算得到最高的对映体产率与实验结果一致。

3 溶剂对反应的机理的影响

反应介质的恰当选择可以提高Diels-Alder反应的反应速率和立体选择性。

3.1 水溶剂

1931年,迪尔斯和阿尔德在呋喃和马来酸的反应中第一次用水作为反应介质,进一步实验表明水能加速反应。2000年,Sijbren Otto和Jan B. F. N. Engberts^[11]通过和正己烷,乙醇等其他溶剂的对比,证明反应在水溶剂中,更能提高反应速率和立体选择性。理论研究表明:以水为溶剂加强了相互之间的憎水作用,同时水也是很强的氢键给予体,水中氧原子的孤对电子可以增强氢键的给予能力,水分子的体积较小,没有空间位阻,能充分和氢键受体发生作用。通过大量的研究表明,以水作为溶剂,有利于提高内向型加成物的产率。

2010年,Laura L Thomas, Julian Tirado-Rives^[12],采用蒙地卡罗模拟(monte carlo, MC),量子分子机理(quantum mechanism/molecula mechanisim QM/MM)和自由能微扰理论(free energy perturbation, FEP)对以水的气相,水的表面,以及重水中的Diels-Alder进行了研究。通过对环戊二烯和甲基乙烯基酮的反应模拟可知,水表面的反应过渡态结构稳定,反应跨越的能垒介于气相和重水之间。由于定向作用,走向反应物的过渡态更趋近于在水的表面反应,而走向产物的过渡态趋向于在重水中反应。在水表面反应生成的氢键比在重水中形成的要弱,形成的氢键 $O\cdots H$ 或 $N\cdots H$ 能加快反应速率,疏水作用在重水中体现的更为明显。由于在体系中没有水合氢离子和水合氢氧根离子的存在,可以排除水做为弱质子酸而催化反应的说法。通过零点能校正,在水的表面和重水中计算所得 ΔG 为 $-3.6\text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ 和 $-7.3\text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。总体来说,Diels-Alder反应在重水中比在水的表面反应要容易。

Xu D. Q.等人^[13]进行了在海水、盐水中的Diels-Alder反应实验,这又突破了纯水做为反应溶剂的局限。而有关反应机理还有待于进一步探索。

3.2 离子液体

离子液体是指盐类化合物在熔融状态时就表现为离子液体状态,由有机阳离子和无机阴离子组成,是低熔的有机熔盐^[14]。离子液体由于结构特殊,对无机和有机材料有良好的溶解能力,形成均相反应体系;液体由弱配合离子组成,是极高性无配位的溶剂,能保持反应体系的独立性;离子液体的热程宽,有利于动力学的控制^[15]。基于以上特点,1989年,David A. Jaeger^[16]第一次以 $[\text{EtNH}_3][\text{NO}_3]$ 为溶剂用于环戊二烯与丙烯酸甲酯的反应。比较其他的非极性有机溶剂,用离子液体为溶剂生成的高内旋产物明显比外旋产物高,说明离子液体对产物有较高的立体选择性。2007年王勇^[17]用量子化学知识,对环戊二烯与丙烯酸甲酯在咪唑离子液体中的反应首次进行了理论研究。研究表明咪唑阳离子通过三种方式参与到反应的过程中。其中咪唑的阳离子和丙烯酸甲基相互作用时可形成 $C-H\cdots O$ 和 $C-H\cdots N$ 两种结构,这种在反应过程中形成的氢键可有效地降低活化能。根据前线轨道理论可知,咪唑阳离子中的正电荷能明显的降低丙烯酸甲酯最低空轨道的能量,从而促进反应的进行。把硼烷和咪唑阳离子参加反应的情况与没有催化剂的反应进行比较,环戊二烯的最高占据轨道和丙烯酸甲酯的最低空轨道能级差分别要降低 $0.087\ 32\text{ au}$ 和 $0.157\ 47\text{ au}$,说明咪唑阳离子能增大反应速率。当正电荷越接近丙烯酸甲酯时,咪唑的催化活性越大,同样反应速率也越大。通过IR光谱验证,阴、阳离子的存在比例会影响Diels-Alder反应的速率,阳离子存在的比例大时,能更有效地降低反应的活化能,提高反应速率。

2009年Bini R, Chiappe C^[18]提出,在反应过程中咪唑阳离子的强极性作用可影响反应过程中的分子平衡和电子分布,并影响反应速率和内、外型结构的产生。

2009年Hayak S等^[19]研究了以室温离子液体为溶剂的Diels-Alder反应,采用三维参考模型理论(multi-component reference interaction site model, RISM)避免了统计误差,同时考虑自洽场理论(self consistent reaction theory, SCF),并通过对电子空间密度(electronic space density, SED)的分析研究了离子溶剂咪唑参与环戊二烯和丙烯酸甲酯的反应。结果表明,虽然1-3-二甲基咪唑氯盐($[\text{mmim}][\text{Cl}]$)溶剂效应也有强库仑力作用,但溶剂效应并不明显。通过对溶质、溶剂中电子空间密度的分析,咪唑正离子远离溶质的羰基键,使分子的近程排斥力不起作用,库仑力的作用点发生变化。此文献中将水和二甲醚分别进行了比较,

其中以水为溶剂的反应活化能较低,反应更容易进行。由于水分子的杂化使溶剂的自由能增大,加之咪唑正离子远离羰基键,三者比较,在水中产生的内型产物最多,即在水中的立体选择性最强。这是第一次采用了新的理论 RISM-SCF-SED 来解释室温离子液体在 Diels-Alder 反应的溶剂效应和立体选择性,也证明了 Riccardo Bini 等提出的咪唑阳离子能提高反应速率和内外型结构的产生。

2010年 Chiappe C., Malvaldi M.^[20]采用 KS-DFT/3D-RISM-SCF theory 在离子溶剂 [mmim][PF6] 下对环戊二烯和丙烯酸甲酯进行了研究。通过对反应物、过渡态、生成物结构的分析,尤其是 C=O 键和离子液体相互作用以及反应过程中能量变化的分析,表明溶剂化是主导反应路径的关键,决定反应的速率,并增加了反应的不同步性。

3.3 超临界 CO₂ 流体

超临界的 CO₂ 是理想的绿色反应溶剂,对有机物都有良好的溶解度。在发展“环保型”化学的今天,特别要发挥 CO₂ 的潜在价值,自超临界的 CO₂ 作为 Diels-Alder 反应的溶剂以来,超临界的 CO₂ 作为溶剂已经得到合成化学家的认可,越来越备受关注。超临界 CO₂ 不仅是性质可调、环境友好的溶剂^[21],更主要的是能增强反应速率和选择性。

1996年, Weinstein R. D. 等^[22]以超临界 CO₂ 为介质,在温度范围 38~88 °C, 压力范围 (80~210) × 10⁵ Pa 的条件下,研究了超临界 CO₂ 对环戊二烯和丙烯酸乙酯的 Diels-Alder 反应动力学的影响,并提出其速率常数的表达式为

$$k = K \frac{k_B T}{h} k_c^\ddagger$$

式中: K 透射系数, ≤ 1 , 为正值; k_B 玻尔兹曼常数, $1.381 \times 10^{-23} \text{ J} \cdot \text{K}^{-1}$; T 绝对温度; h 普朗克常量, $6.626 \times 10^{-34} \text{ JS}$; k_c^\ddagger 反应中涉及反应物和过渡态的浓度平衡常数。

论文还研究了反应物和溶剂的物理化学性质对反应速率的影响。结合超临界 CO₂ 的温度、压强、密度的数据,对阿伦尼乌斯方程进行了数学推导和讨论,得出反应的活化能为 $(40 \pm 2) \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。论文只是从反应动力学的角度来讨论超临界 CO₂ 对 Diels-Alder 反应的影响,并给出反应的基本步骤,而这正需要进一步深入研究。

4 小结与展望

科学工作者研究了催化剂、水溶剂、离子溶剂、超临界 CO₂ 溶剂等对 Diels-Alder 反应的影响,并在反应速率、立体结构和区位选择性等方面开展了大量研究。我们对反应机理有了初步的认识,但是限于化学模拟本身的局限性,具体反应环境的影响,我们仍需要对 Diels-Alder 反应的理论研究建立新的模型,采用新的方法,进行深入探讨。实验中对传统有机溶剂的应用较多,但是绿色化学是学科发展的必然趋势,目前研究已经表明绿色的溶剂水、离子液体、超临界 CO₂ 等的恰当选择,不仅能使反应速率大大提高并且在立体选择性上具有很大的优势,能定向生成预期产物。可以预期,在今后的绿色合成、定位合成药物中间体、天然半萜类化合物以及在巨环分子化合物的合成中,Diels-Alder 反应将会因其高产率、过程简单脱颖而出,发挥巨大的优势,体现它的价值。

参考文献:

- [1] EMILY P B, ERIC N J. Asymmetric catalysis of the transannular Diels-Alder reaction [J]. *Science*, 2007, 317: 1736-1740.
- [2] ZHAO DONGXIA, XU ZHENZHEN, YANG ZHONGZHI. Theoretical investigation of the stereoselectivity of some Diels-Alder reactions involving cyclopentadiene [J]. *Chinese Chemical letters*, 2008(19): 1135-1138
- [3] 林梦海. 量子化学简明教程 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2005.
- [4] 邢其毅. 基础有机化学: 上册 [M]. 2版. 北京: 高等教育出版社, 1993: 245.

- [5] 陈鸿章,王文峰,李俊钱. Diels-Alder反应轨道作用情况研究[J]. 化学学报, 2007, 95(22): 2577-2582.
- [6] 王硕文,汪清民,黄润秋. 亚胺杂Diels-Alder反应的催化剂[J]. 有机化学, 2003, 23(10): 1064-1075.
- [7] IKUSHIMA Y, SAITO N, ARAI M. High-pressure fourier transform infrared spectroscopy study of the Diels-Alder reaction of isoprene and maleic anhydride in supercritical carbon dioxide [J]. Bull Chem Soc Jpn, 1991, 64(1): 282-284.
- [8] PI ZONGXIN, LI SHUHUA. Theoretical study on the Diels-Alder reaction between 2-methylacrolein and cyclopentadiene catalyzed by a cationic oxazaborolidine lewis acid [J] J Phys Chem A, 2006, 110: 9225-9230.
- [9] PADDON-ROW M N, ANDERSON C D, HOUK K N. Computational evaluation of enantioselective Diels-Alder reactions mediated by corey's cationic oxazaborolidine catalysts [J]. J Org Chem, 2009, 74: 861-868.
- [10] 李明,何荣幸. 噁唑硼烷催化芳醛不对称炔基化反应的量化研究[J]. 物理化学学报, 2002, 18(10): 890-895.
- [11] SIJBREN OTTO, JAN B F N, ENGBERTS. Diels-Alder reactions in water [J]. Pure Appl Chem, 2000, 72(7): 1365-1372.
- [12] THOMAS L, TIRADO-RIVES J, JORGENSEN WL. Quantum mechanical/molecular mechanical modeling finds Diels-Alder reactions are accelerated less on the surface of water than in water [J]. J Am Chem Soc, 2010, 132: 3097-3104.
- [13] XU D Q, XIA A B, LUO S P, et al. Diels-Alder reaction in seawater [J]. Thieme eJournals, 2009(7): 791-795.
- [14] 邓友全. 离子液体-性质、制备与应用 [M]. 北京: 中国石化出版社, 2006.
- [15] TOMAS W. Solvents for synthesis and catalysis [J] Chem Rev, 1999, 99: 2071-2084.
- [16] DAVID A JAEGER, CHARLES E TUCKER. Diels-Alder reactions in ethylammonium nitrate, a low-melting fused salt [J]. Tetrahedron Letters, 1989, 30: 1785-1788.
- [17] 王勇. 离子液体的结构及其相互作用的研究 [M]. 杭州: 浙江大学, 2007.
- [18] BINI R, CHIAPPE C, MESTRE V L, et al. A theoretical study of the solvent effect on Diels-Alder reaction in room temperature ionic liquids using a supermolecular approach [J]. Theory Chem Acc, 2009, 123: 347-352.
- [19] HAYAKI S, KIDO K, YOKOGAWA D, et al. A theoretical analysis of a Diels-Alder reaction in ionic liquids [J]. J Phys Chem B, 2009, 113(24): 8227-8230.
- [20] CHIAPPE C, MALVALDI M, POMELLI C S. Ab initio study of the Diels-Alder reaction of cyclopentadiene with acrolein in a ionic liquid by ks-dft/3d-rism-kh theory [J]. J Chem Theory Comput, 2010, 6: 179-183
- [21] WEINSTEIN R D, RENSLO A D, DANHEISER R L, et al. Silica-promoted Diels-Alder reactions in carbon dioxide from gaseous to supercritical conditions [J]. Phys Chem B, 1999, 10: 2878-2887.
- [22] WEINSTEIN R D, RENSLO A R, DANHEISER R L, et al. Kinetic correlation of Diels-Alder reactions in supercritical carbon dioxide [J]. J Phys Chem, 1996, 100: 12337-12341.

Progress of the Theory Study on Diels-Alder Reactions

Xu Wenyan, Du Ruihuan, Long Wei

(School of Basic Sciences, East China Jiaotong University, Nanchang 330013, China)

Abstract: Diels-Alder reaction is used as a key step in syntheses of six-membered cycles, terpene natural products, drug intermediates, piperidine derivatives. With the distinct achievements on the synthesis, some theoretical progresses of Diels-Alder reactions are accomplished. This paper reviews the latest theoretical researches of Diels-Alder reaction at home and abroad. Based on the theory of quantum chemistry, the effect of the catalysts (such as AlCl_3 or oxazaborolidines) and solvents (such as water, ionic liquids and supercritical- CO_2 fluid) are discussed. Those influences on the rate and highly stereoselective of reaction are investigated in detail. In addition, the theoretical future in Diels-Alder Reactions is forecasted, which adapts to the development of Green Chemistry.

Key words: Diels-Alder; B3LYP/6-311G; oxazaborolidines; ionic liquids; water; supercritical- CO_2 fluid