

邻氨基苯硫基-1-丙酮缩合反应动力学及机理

李 媛

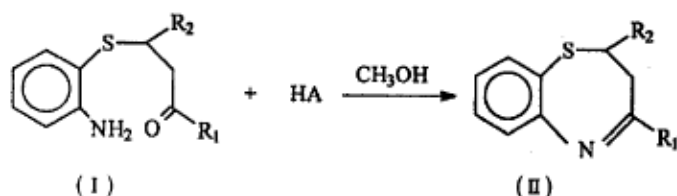
黄保华 吕迎潮 金 声 邢其毅

(河北师范大学化学系, 石家庄 050016)

(北京大学化学与分子工程学院, 北京 100871)

关键词: 1,5- 苯并硫氮杂萘, 缩合反应, 动力学, 机理

1,5- 苯并硫氮杂萘 (II) 是一类重要的七元杂环化合物, 具有明显的生理活性. 多年来, 其合成、结构及药理活性的研究一直受到广泛关注^[1-5]. (II) 通常由 1, 3- 二烃基-3- 邻氨基苯硫基-1- 丙酮 (简称氨基酮) 分子内缩合反应合成. 本文用紫外分光光度法结合核磁共振监测反应中间过程研究了甲醇溶液中氨基酮在不同酸作用下分子内缩合反应的动力学及其机理. 缩合反应如下:



Scheme 1

HA: CH_3COOH , $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$, ClCH_2COOH , Cl_2CHCOOH , Cl_3CCOOH , $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}\cdot\text{HCl}$

1 实验部分

(1) 仪器与试剂 日本岛津 UV FS-256 紫外可见分光光度计, 国产 HW-100 型恒温槽, Bruker ARX-400Q 核磁共振仪. 所用试剂均为 A.R. 级, 氨基酮按文献 [6] 所述方法合成, 红外光谱、元素分析证实其结构.

(2) 特征吸收波长选定 (II) 在 270 nm 有最大吸收, (I)、HA 和 CH_3OH 在此波长几乎没有吸收, 因此选定该波长为研究反应进程的特征吸收波长.

(3) 动力学测定 (I) 的浓度的数量级是 $10^{-5} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 酸的浓度是 $0.01\text{--}3.0 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$, $[\text{HA}]_0 \gg [\text{I}]_0$. 以甲醇为溶剂, 将一定浓度的氨基酮溶液与一定浓度的酸溶液等体积混合, 立刻将其转移到石英池中, 记录 $\lambda=270 \text{ nm}$ 时吸光度随时间的变化.

(4) 核磁共振监测反应 氨基酮在甲醇中的溶解度较小, 达不到测氢谱要求的浓度, 为满足测试要求并尽可能与动力学研究的条件一致, 先把氨基酮溶于氘代氯仿中, 再加入一定量的氘代甲醇, 加入酸、取样, 检测.

1997-12-01 收到初稿 1998-04-01 收到修改稿 联系人: 李 媛

2 结果与讨论

2.1 表现速率常数计算

氨基酮 - 乙酸 - 甲醇体系吸光度随时间的变化如图 1 所示. 可见, 在不同乙酸浓度下 $\ln(A_\infty - A)$ 对 t 都呈现良好的直线关系, 说明反应对于氨基酮为一级. 表现速率常数 (k_{obs}) 用最小二乘法求值 ($r > 0.9990$). 类似研究发现, 在其它五种酸作用下, 该关环反应对于氨基酮都是一级.

$$r = k_{\text{obs}}[I] \quad (1)$$

2.2 HA 对分子内缩合反应的影响

研究了 HA 为乙酸等六种酸时, 酸浓度 c_{HA} 与表现速率常数 k_{obs} 的关系, 见图 2-5, 由此得方程 2-6.

$$k_{\text{obs}} = k[c_{\text{HA}}] (r_1 = 0.9995 \quad \text{HA} = \text{CH}_3\text{COOH}, r_2 = 0.9981 \quad \text{HA} = \text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}) \quad (2)$$

$$k_{\text{obs}} = k[\text{H}^+] (r = 0.9978 \quad \text{HA} = \text{ClCH}_2\text{COOH}) \quad (3)$$

$$1/k_{\text{obs}} = 21.302(1/c^{1/2}) + 41.33 (r = 0.9948 \quad \text{HA} = \text{Cl}_2\text{CHCOOH}) \quad (4)$$

$$1/k_{\text{obs}} = 3.035(1/c^{1/2}) + 71.50 (r = 0.9952 \quad \text{HA} = \text{Cl}_3\text{CCOOH}) \quad (5)$$

$$1/k_{\text{obs}} = 6.244(1/c^{1/2}) + 81.90 (r = 0.9943 \quad \text{HA} = \text{C}_5\text{H}_5\text{N} \cdot \text{HCl}) \quad (6)$$

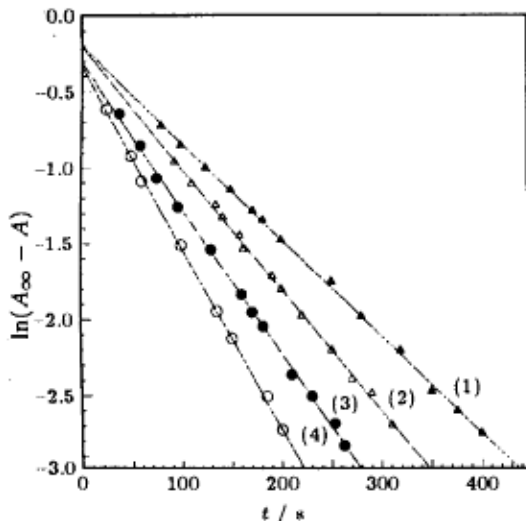


图 1 $\ln(A_\infty - A)$ 和 t 的关系

Fig.1 The relation of $\ln(A_\infty - A)$ and t at different concentration of acetic acid

(1) 1.234 mol·L⁻¹; (2) 1.57 mol·L⁻¹;
(3) 2.034 mol·L⁻¹; (4) 2.467 mol·L⁻¹ T: 298 K

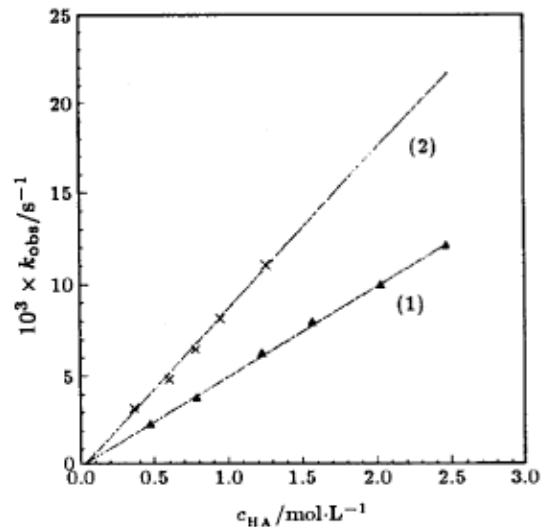


图 2 k_{obs} 和 c_{HA} 的关系

Fig.2 The relation of k_{obs} and c_{HA}

T: 298K, HA: (1) CH₃COOH,
(2) CH₃CH(OH)COOH

综合上述研究结果, 可得氨基酮在不同酸作用下分子内缩合反应的表现动力学方程 (c_{HA} : 0.01-3.0 mol·L⁻¹)

$$\text{乙酸、乳酸: } r = k[I][\text{HA}] \quad (7); \quad \text{一氯乙酸: } r = k[I][\text{H}^+] \quad (8)$$

$$\text{二氯乙酸、三氯乙酸、吡啶盐酸: } r = ([I]k'[\text{H}^+]) / (k''[\text{H}^+] + k''') \quad (9)$$

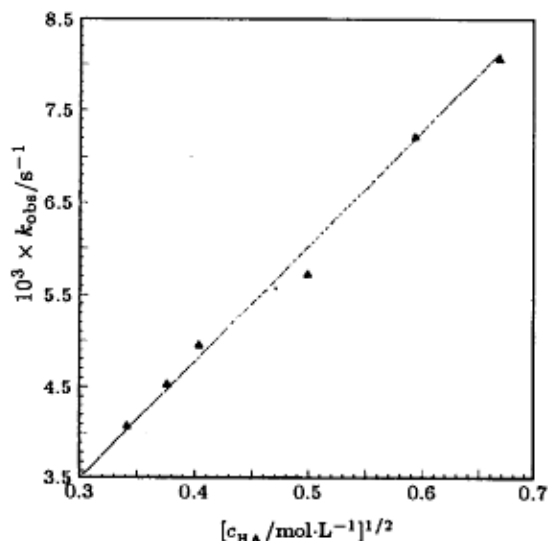


图3 k_{obs} 和 $c_{HA}^{1/2}$ 的关系
Fig.3 The relation of k_{obs} and $c_{HA}^{1/2}$
T:298 K, HA:ClCH₂COOH

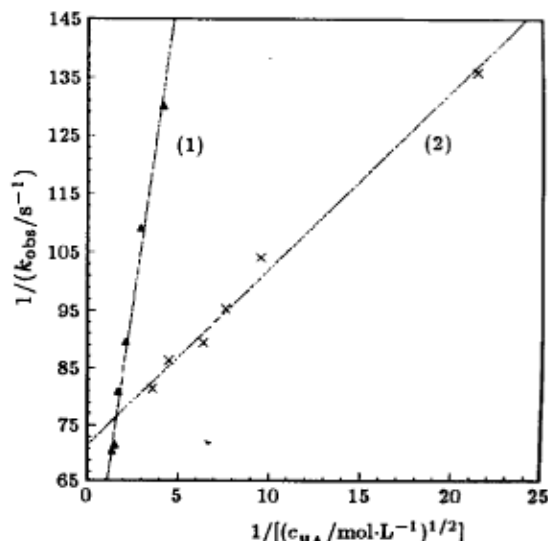


图4 $1/k_{obs}$ 和 $1/c^{1/2}$ 的关系
Fig.4 The relation of $1/k_{obs}$ and $1/c^{1/2}$
T:298 K, HA: (1) Cl₂CHCOOH,
(2)Cl₃CCOOH

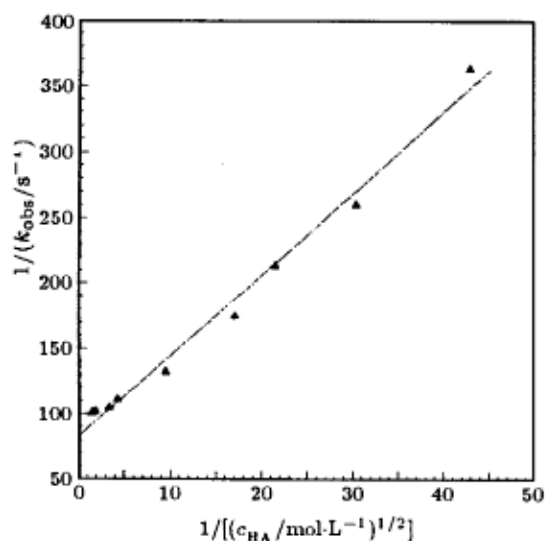


图5 $1/k_{obs}$ 和 $1/c^{1/2}$ 的关系
Fig.5 The relation of $1/k_{obs}$ and $1/c^{1/2}$
T:298 K, HA: C₅H₅N·HCl

这一结果表明, 酸度对反应机理影响很大, 在较弱酸(乙酸、乳酸)中, 此反应符合广义酸催化机理, 在较强酸(氯代乙酸、吡啶盐酸)中, 则符合特殊酸催化机理。

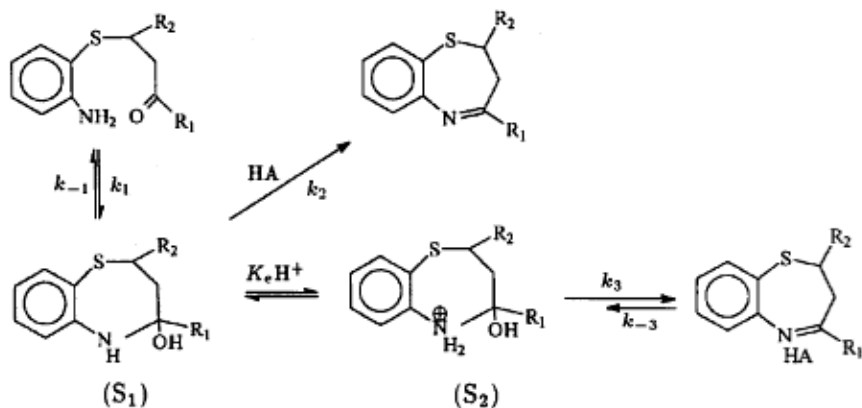
2.3 取代基对缩合反应的影响

表1列出了不同氨基酮(改变 R_1 、 R_2) 在乙酸-甲醇体系中的速率常数和活化参数。 R_2 虽然距反应中心较远, 但对反应速度有明显影响, 当 R_2 为 p -CH₃OPh 或 Ph 时, k 值较大。将 $\ln k$ 对 $1/T$ 作图, 可得阿伦尼乌斯活化能 E_a , 进而得到活化焓和活化熵。二者符合等动力学方程, 等动力学温度为 400 K。有关数据如表1所示。

2.4 反应机理讨论

大量研究结果表明, 氨基酮和杂草间存在着化学平衡, 且平衡移向产物一方。核磁共振监测

反应进程进一步发现, 随着反应的进行, 氨基酮 C₂ 和 C₃ 上三个氢的两组峰逐渐减小, 同时化学位移在 2.8 和 5.0 处又出现两组新峰(非产物峰), 中间过程很可能产生了一个环状中间体, 结合动力学研究酸度对反应的影响, 推测氨基酮缩合反应按以下机理进行。



Scheme 2

对 S_1 、 S_2 做稳态假定, 并忽略 k_{-3} , 得速率方程 (10).

$$r = (k_{-1}(k_2[HA] + k_3K_e[H^+])[I]) / (k_{-1} + k_2[HA] + k_3K_e[H^+]) \quad (10)$$

表 1 不同氨基酮的速率常数和活化参数

Table 1 The k , ΔH^\ddagger and ΔS^\ddagger of different amino ketones

R_1	R_2	$10^3 \times k/s^{-1}$					ΔH^\ddagger	ΔS^\ddagger
		273	303	308	313.7	318.7	$\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$
Ph	Ph	4.88	6.31	7.87	10.5	13.7	36.62	-165.5
Ph	<i>m</i> -ClPh	3.13	4.93	6.02	7.72	10.1	40.13	-156.75
<i>p</i> -ClPh	Ph	5.35	7.17	8.89	11.2	15.5	36.66	-164.69
Ph	<i>p</i> -ClPh	3.29	4.82	5.84	7.89	10.1	39.17	-160.09
Ph	<i>p</i> -CH ₃ OPh	4.92	6.56	8.35	10.6	14.4	37.29	-163.02

根据不同酸的性质, 对速率方程做适当简化, 其结果与各个表观动力学方程相符, 说明所拟机理是合理的.

致谢: 本文得到韩德刚教授帮助, 特此致谢.

参 考 文 献

- 1 Xing Qiyi(邢其毅), Jin Sheng(金 声), Li Jiugpo(李景波). *Huaxue Xuebao*(化学学报), 1966, 32(3): 247
- 2 Kulharni S U. *J. Indian Chem. Soc.*, 1975, 52:849
- 3 Hunter P W W, Webb G A. *Tetrahedron*, 1972, 28:5573
- 4 Jin Sheng(金 声), Xing Qiyi(邢其毅). *Chin. Sci. Bull.* (科学通报), 1980, 25(1): 20
- 5 Xu Jiayi(许家喜), Jin Sheng(金 声). *Chinese Chem. Lett.*, 1992, 3(3): 181
- 6 Lü Yingchao(吕迎潮). The Ph.D. Thesis of Peking Univ. (北京大学博士论文), Beijing(北京). 1988

The Mechanism and Kinetics of Intramolecular Condensation Reaction of 1,3-Diaryl-3-(2-amino-phenylsulfenyl)-propan-1-one

Li Yuan

(Chemistry Department, Hebei Normal University, Shijiazhuang 050016)

Huang Baohua Lū Yingchao Jin Sheng Xing Qiyi

(Institute of Chemistry and Molecular Engineering, Perking University, Beijing 100871)

Abstract The kinetics and mechanism of intramolecular condensation of amino ketones catalyzed respectively by six acids in methanol solution were studied by means of UV spectroscopy and ^1H NMR.

The results indicate that the reaction proceeds with a general acid catalytic mechanism in the presence of acetic acid, and in lactic acid, in other stronger acids-methanol solution, the mechanism is of a special acid catalytic one. The result also shows that R_2 has an effect on the reaction rate.

Keywords: 1,5-benzothiazepine, Condensation reaction, Kinetics, Mechanism

Received 1997-12-01, revised 1998-04-01. Correspondent: Li Yuan.