

β-苯乙胺 N-取代的反应中重排反应的机理研究

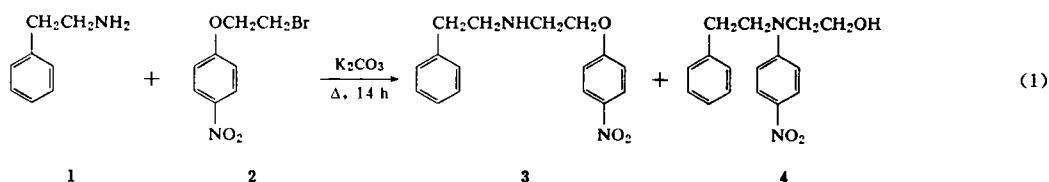
柳红吉民华维一

(中国药科大学药物化学研究室, 南京 210009)

摘要 以 POLYGEN 软件中的 CHARMm 程序和集团坐标轮换法, 对 6 个化合物的结构进行计算机分子模拟, 根据所得化合物的能量最低构象, 计算了键合能、电子总能量、偶极矩、胺基氮原子电荷以及氧原子电荷等值并作为结构参数对反应的反应热进行估算, 同时对 β-苯乙胺 N-取代反应中的重排反应(反应式(1))进行机理研究, 结果认为重排产物 N-(2-苯乙基)N-(2-羟乙基)-对硝基苯胺 4 是由 N-(2-苯乙基)-2-(对硝基苯氧基)乙胺 3 经分子内亲核取代反应所得, 此反应可能为 Smiles 重排反应。

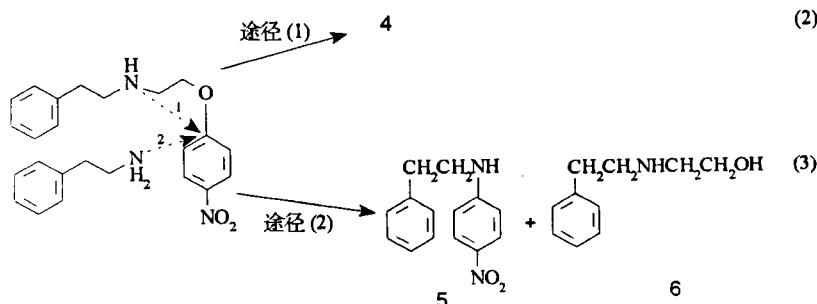
关键词 β-苯乙胺; POLYGEN 软件; 反应热; 亲核芳香取代; Smiles 重排

在前报中^[1]报道了重排产物 N-(2-苯乙基)N-(2-羟乙基)-对硝基苯胺 4 的发现。该反应是以 β-苯乙胺 1 和对硝基苯基溴乙基醚 2 为原料(摩尔比 3:1), 以碳酸钾为缩合剂, 极性非质子溶剂乙腈为溶媒, 回流反应 14 h, 得到约 40% 的重排产物, 如反应式(1)所示。



我们推测(一)此反应中化合物 3 的胺基氮原子进攻与氧原子相连的苯环碳原子, 发生分子内亲核取代反应, 经途径(1)得到化合物 4, 如反应式(2)所示。(二)反应液中存在大量过量的第一胺(β-苯乙胺 1), 从亲核取代

反应的角度出发, 该第一胺也能对与氧原子相连的苯环碳原子进行亲核进攻, 经途径(2)得到亲核取代反应产物 5 和 6, 如反应式(3)所示, 但我们的实验结果未发现化合物 5 和 6, 即实验结果并不支持推测(二)。



为了解释这种现象, 我们通过对化合物 1~6 的结构进行计算机分子模拟和分子力

学研究, 计算出有关结构参数, 进一步估算了反应的反应热, 并对这些结构参数进行分析

比较,对 β -苯乙胺 N -取代反应中的重排反应机理进行研究。

1 分子模拟

所有化合物结构的分子模拟、能量优化,结构参数的计算均在 SGI-4D25G 计算机上进行。以 POLYGEN 软件包中的 CHARMM 程序对化合物进行能量优化。以 CHemNote 子

程序输入分子结构(由于化合物无光学异构体,因此输入分子结构时不需考虑其立体因素)计算机即自动给出每个原子的编号,X、Y、Z 三维坐标和分子残基拓扑结构文件,采用集团坐标轮换法^[2]以 CHARMM 程序对分子结构进行结构搜寻和分析,直至找到能量最低的分子三维结构,即优势构象。由计算机进行分子模拟,得到化合物 3 和 4 的优势构象。见图 1。

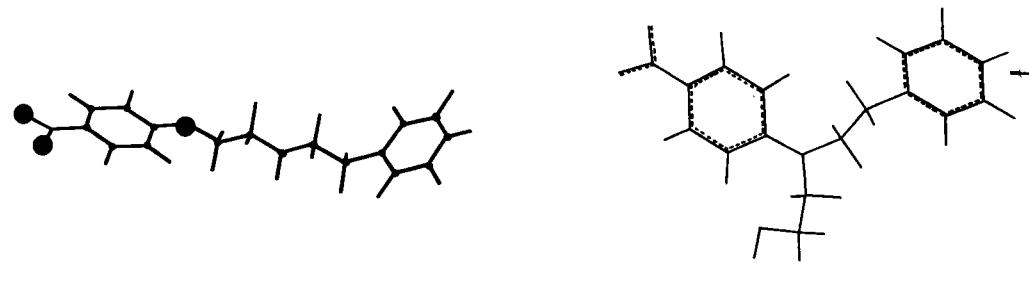


Fig 1. Dominant conformations of compounds 3(a) and 4(b) which was ball and stick model

Tab 1. Some structural parameters of compounds 1~6 based on the POLYGEN molecular modeling

Compd.	Parameters*									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	-293.183	-76.944	-9.522	1.77352	-0.291				-0.171	-0.091
2			-10.3122			-0.288	0.262	-0.018		
3	-947.749	-206.221	-19.684	6.80178	-0.319	-0.309	0.241	-0.039	-0.119	-0.039
4	-1017.15	-206.198	-19.662	10.10673	-0.34	-0.59	0.26	-0.04	-0.12	-0.04
5	-756.176	-170.39	-16.8224	8.3378	-0.292		0.258	-0.042	-0.122	-0.042
6	-457.241	-112.767	-12.377	1.7338	-0.356	-0.626		-0.156	-0.076	

parameters: 1(EE)electrostatic energy (KJ/mol); 2(TE)total energy(KJ/mol); 3(BE)binding energy(KJ/mol); 4(DM)dipole moment(debyes); 5(QN)atomic charge at the nitrogen atom of amine-group(e); 6(QO)atomic charge at the oxygen atom(e); 7(QC₁)atomic charge at the fourth carbon atom of phenyl-nitro-(e); 8(QC₂)atomic charge at the other carbon atom of phenyl-nitro-(e); 9(QC₃)atomic charge at the first carbon atom of phenyl-(e); 10(QC₄)atomic charge at the other carbon atom of phenyl-(e)

2 结构参数计算

在获得化合物优势构象的基础上,计算了化合物 1~6 中每一个化合物的电子总能量、键合能、偶极矩、胺基氮原子电荷等 10 个分子力学结构参数(计算结果列于表 1),这些参数反映了分子的立体、电性、键合能等性质,因此作为结构参数对反应进行反应热的估算并进行 β -苯乙胺 N -取代反应中重排反

应的机理研究是合理的。

3 结果和讨论

由表中可以看出化合物 3 胺基氮原子和与苯环相连的氧原子的负电荷相差不大,而化合物 4 氧原子上的负电荷比胺基氮原子上的负电荷大,并且化合物 4 的偶极矩也比化合物 3 大,说明化合物 4 在非质子极性溶剂中较为稳定,极性非质子溶剂对由化合物 3

到化合物 4 的重排是十分有利的^[3]。另外,化合物 3 和 4 的总能量十分接近,化合物 3 向其重排产物 4 的转化是可能的。

根据键合能估算反应式(1)的反应热 $\Delta H_1 = (BE_3 + BE_4) - (BE_2 + BE_1) = [-19.684 + (-19.662)] - [(-10.3122) + (-9.522)] = -19.5118 \text{ KJ/mol}$, 根据化学反应平衡等温式 $\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ$ (ΔG° 是在恒温恒压状态下反应的自由能变化, ΔH° 是在恒温恒压状态下反应的反应热, T 是反应温度, ΔS° 是在恒温恒压状态下反应的熵变) 判别, 这个反应 $\Delta S^\circ \approx 0$ (反应前后分子数相等)、 $\Delta G^\circ \approx \Delta H^\circ = -19.5118 \text{ KJ/mol} < 0$, 说明反应式(1)所示反应易于发生, 根据键合能估算反应式(3)的反应热 $\Delta H_2 = (BE_5 + BE_6) - (BE_1 + BE_3) = [(-16.8224) + (-12.377)] + [(-9.522) + (-19.684)] = +6.6 \text{ KJ/mol}$, 根据化学平衡等温式 $\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ$ 判别, $\Delta S^\circ \approx 0$ (反应式前后分子数相等)、 $\Delta G^\circ \approx \Delta H^\circ = +6.6 \text{ KJ/mol} > 0$, 说明反应式(3)所示反应不易于进行。

化合物 3 胺基氮原子上的负电荷比化合物 1 大得多, 可见化合物 3 更易于进行分子

内亲核进攻, 推测(二)的反应不易于发生。推测(一)由化合物 3 重排到化合物 4 符合经典的 Smiles 重排^[4], 而且有文献报道相类似的 Smiles 重排反应中, 一些碱性物质如吗啡因、乙醇胺等对 Smiles 重排起催化作用^[5], 因此我们估计 β -苯乙胺降低了化合物 3 到化合物 4 重排的活化能, 目前我们正设计一些实验从动力学角度证实这一推测。

致 谢 本研究工作得到中国药科大学药物化学研究室任勇博士的帮助。

参 考 文 献

- 1 吉 民, 华维一, 王海昕. β -苯乙胺 *N*-取代反应中的重排反应. 中国药科大学学报, 1994, 25(3): 129
- 2 夏 霖, 韦苞洋, 蔡惠民. 3,4-二甲氧基苯乙胺衍生物构效关系研究. 中国药科大学学报, 1992, 23: 217
- 3 William ET, Eunice MK, William WB. The Smiles and related rearrangements of aromatic systems. *Org React*, 1970, 18: 99
- 4 Claude FB, Rita HR, Constantini Gehriger. Intermediates in nucleophilic aromatic substitution X. Synthesis of *N*-methyl- β -aminoethylnitroaryl ethers via an unusual Smiles rearrangement. *J Org Chem*, 1973, 38(16): 2838
- 5 Anthony CK, Narayan S, Joseph LK. Base-dependent kinetics of smiles rearrangement of *N*-[2-(*p*-nitrophenoxy)ethyl] ethylenediamine in aqueous solution; Intramolecular catalysis of an intramolecular S_NAr reaction. *J Chem Soc Perkin Trans I*, 1984, 1901

Study on the Mechanism of a Rearrangement in *N*-Substitution of β -Phenylethylamine

Liu Hong, Ji Min, Hua Weiyi

Division of Medicinal Chemistry, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009

Abstract Structures of 6 compounds were mimicked by computer-aided molecular modeling. The POLYGEN software and the method of clique coordinate transformation were involved in these modeling processes. 10 parameters were calculated by the CHARMM-optimized geometry on the basis of dominant conformations of these compounds. In the light of these structural parameters mentioned above, we assess reaction heat and study on the mechanism of a rearrangement in *N*-substitution of β -phenylethylamine. We conclude that the rearrangement product *N*-(2-phenylethyl)-*N*-(2-hydroxyethyl)-*p*-nitrophenylamine(4) is formed by an intramolecular nucleophilic substitution of *N*-(2-phenylethyl)-2-(*p*-nitrophenoxy)ethylamine(3), which is proposed as a Smiles rearrangement.

Key words β -Phenylethylamine; POLYGEN software; Reaction heat; Nucleophilic aromatic substitution; Smiles rearrangement