中文摘要

细胞色素 P-450 酶及 NAD(P)H 辅酶在一系列涉及生物电子转移反应的新陈代谢和氧 化还原过程中的重要地位是毋庸置疑的,它们在生物体内主要起着转移氧、氢及电子的 作用。然而,在对细胞色素 P-450 酶的研究中,由于反应中间体的高反应性和不稳定性, 阻碍了对其机理的研究。同时,NAD(P)H 辅酶的负氢转移究竟是经历 H-步历程还是由 电子引发的多步历程也一直是争议的焦点。为此,本文选用[RuO(terpy)(tmen)](ClO₄)₂及 1,4-二氢 Hantzsch 吡啶类化合物作为模型,对生物体内细胞色素 P-450 酶和 NAD(P)H 辅酶的 相互作用机制进行了研究。

本文合成了两个系列取代的 1,4-二氢 Hantzsch 吡啶类化合物,利用取代基效应、反应 活化参数的测定、动力学同位素效应等手段对其与[RuO(terpy)(tmen)](ClO₄)₂ 反应的动力 学进行了研究,从中推测反应应遵循电子转移引发的多步机理。这一结论将有助于从分 子水平上理解生物体内酶与辅酶间的作用机制。本论文还结合本组提出的热力学判据, 从热力学角度对反应中负氢转移的微观机制进行了分析,结果与动力学结论一致。此外, 本文还对羰基钌化合物的配体与其氧化性及立体效应间的关系进行了探索,这将为寻找

更为有效的细胞色素 P-450 酶的模型物提供有益的信息。

关键词: 羰基钌, 1,4-二氢 Hantzsch 吡啶, 动力学, 热力学, 电子转移机理

ì

Abstract

'., .

<u>;</u>;;;;

The importance of cytochrome P-450 and NAD(P)H coenzyme in metabolism and biooxidation-reduction processes is indubitable. They play vital roles in living bodies by transferring oxygen, hydrogen and electron. In the study of cytochrome P-450, the high reactivity and instability of the active intermediate hindered the clarification of it's mechanism. At the same time, the problem that the apparent hydride transfer of NAD(P)H follows one-step hydride transfer mechanism or multi-step hydride transfer mechanism initiated by electron transfer is the focus of discussions. In this thesis, $[Ru(terpy)(tmen)O](ClO_4)_2$ and Hantzsch 1,4dihydropyridines were chosen as the models to modify the reaction of cytochrome P-450 with NAD(P)H coenzyme in biological systems.

In this thesis, two series of substituted Hantzsch 1,4-dihydropyridines were synthesized. The methods of substitution effect, activation parameters and isotopic effects were used to study their reactivity with $[Ru(terpy)(tmen)O](ClO_4)_2$. Multi-step hydride transfer mechanism initiated by an electron transfer was driven from the upper results. This conclusion would be helpful in understanding the relationship of enzyme with coenzyme in living bodies. By using of the

energetic criteria proposed by our group, the mechanism, which is consistent with the result of kinetic study was driven. Otherwise, the relationship of oxo-ruthenium compounds' ligands with their oxidation reactivity and steric effect was studied. The result would give valuable information in finding more effective bio-models of cytochrome P-450.

Keywords: oxo-ruthenium, Hantzsch 1,4-dihydropyridine, kinetic, thermodynamic, electron transfer

ii

I. 前言

一. 研究背景

经过亿万年的生化演变,在自然界中已经形成了可以在水中运行的催化氧化体系,其选择性和高效性都是工业生产无法比拟的。酶就是这样一种生物催化剂,对生命过程中的各种化学反应起着调节和控制的作用。近年来,人们投入大量精力致力于在简单的化学体系中模拟酶的催化反应^[1,2],寻找催化作用的共同特点,推测其反应机理,以期将其应用于非生命过程的一般有机反应。

从有机化学研究的角度,在生物体内发生的化学反应实际上就是一系列涉及生物电子 转移反应的新陈代谢和氧化还原过程,其中氧化还原酶及其辅酶起着不可替代的重要作 用。在众多的氧化酶中,细胞色素 P-450 酶(Cytochrome P-450)吸引了广泛的关注^[3]。细胞 色素 P-450 酶是指一系列含有正铁血红素的酶,它们得名于在 450nm 处的特征紫外吸收, 它在生物体内作为氧循环的载体,其活性位可催化有机底物如烃、类固醇、维生素、脂 肪酸等的加氧反应^[3,4]。人们发现这类酶在生物体的解毒过程中起着重要作用,它们在人 或动物的肝脏中将外来的有毒化合物如杀虫剂或药物氧化成低毒或无毒的物质。此外,

细胞色素 P-450 还被发现对化学致癌物具有一定的抗癌活性。

在细胞色素 P-450 参与的催化氧化反应中,氧气中的一个氧原子与底物结合,另一个 氧则由一个或多个电子转移酶(如二氢烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 NAD(P)H)提供的两个电子 所还原,形成水(Scheme 1.1)。除氧气外,生物体内存在的过氧化氢、脂肪酸过氧化物等 也可被细胞色素 P-450 作为氧的来源。

 $S + O_2 + NADPH + H^+ \xrightarrow{Cytochrome P-450} SO + H_2O + NADP^+$

S = Substrate SO = Oxidized product

Scheme 1.1

下图显示了细胞色素 P-450 的催化氧化循环过程(Scheme 1.2)^[5]。在研究中发现,在反应中可产生四价羰基铁卟啉正离子基中间体的 HPR-I (horseradish peroxidase) 具有与细胞 色素 P-450 相同的反应性^[6-9],据此推断出使细胞色素 P-450 产生氧化作用的活性中间体是 四价的羰基铁卟啉正离子基^[3,10]。由于此反应中间体的高反应性和不稳定性,人们迄今为

止还未能将其分离得到并进行表征,这也阻碍了细胞色素 P-450 催化氧化机理研究的进程。钉是元素周期表中位于铁下一周期的铁的同系物,具有与铁相同的价电子结构和类似的化学性质。高价态的羰基钌卟啉比它的铁同系物更为稳定,从而可以获得反应中间体的信息, 使细胞色素 P-450 催化氧化反应的机理研究成为可能。



Proposed catalytic cycle for the cytochrome P-450 oxidation of organic substrate

S = Substrate

SO =oxidized substrate

Scheme 1.2

在生物体内发生的许多酶促反应中,除了酶蛋白的作用外,还需要有其它辅助因子, 如金属离子或非蛋白质的小分子有机物在酶反应中的参与,才能起到催化作用,这些小 分子有机物被称为辅酶。在酶促反应中,辅酶起着携带及运载底物的电子或某类基团的 作用,因此也一直是生物有机化学研究的重点。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotiamide ademine dinucleotide, NAD⁺)和其 2'-磷酸盐(nicotiamide ademine dinucleotide phosphate, NAD(P)⁺), 以及它们的还原态(NAD(P)H) (Figure 1.1),是生物体内的氧化还原酶的一种辅酶,在一系 列涉及生物电子转移反应的新陈代谢和氧化还原过程中有着不可替代的重要作用。例如, 它参与生命体内醇的氧化,乳酸的合成,在生物体的呼吸链中,它将燃料分子的高能电 子传递给最终受体分子氧。



R = H NADH $R = PO_2H_2 NADPH$

Figure 1.1

NAD(P)H 辅酶脱氢催化的还原反应发生在分子的 1,4-二氢吡啶环上,分子的其余部分 只作为与酶结合时分子识别用。在 NAD(P)H 脱氢催化的还原反应中,其 1,4-二氢吡啶环 4-位碳上的氢以表观 H 的形式转移至底物(Scheme 1.3),而其氧化型 NAD(P)⁺则从另一个 底物接受一个负氢离子,从而构成生命体内 NAD(P)H/NAD(P)⁺氧化还原的循环体系。

Scheme 1.3

从有机化学的角度看,NAD(P)H 的化学模拟之所以受到高度重视,其原因在于: 1)NAD(P)H 的活性部位 1,4-二氢吡啶环具有相对简单的化学结构,故易于进行化学修饰; 2)模型的建立和改进可以揭示生命体内氧化还原作用的化学实质,从而有利于人们从化学 的角度对生命过程进行调控;3)辅酶的化学模拟可为温和条件下的有机合成提供更为有效 的催化剂;4)模型的修饰已经并将进一步提供治疗心脑血管、肝、脾等脏器顽症的高效新 药。

综上所述,细胞色素 P-450 酶及 NAD(P)H 辅酶在生物体内的氧化还原过程中有着至 关重要的作用,近年来有大量的工作研究羰基金属卟啉的合成和反应性以及 NAD(P)H 辅 酶模型催化还原反应中的负氢转移机理。下面将对这两方面的研究分别作一概述。

二. 羰基钉(oxo-ruthenium)络合物的研究

钌和锇是元素周期表中仅有的显示 VIII 化合价的元素,而它们在络合物中可以以过 渡金属可能具有的十一种氧化态(VIII 到-II)形式出现,对应电子轨道中 d⁰ 到 d¹⁰ 的状态。 八价态和七价态的钌可以以 Ru^{VIII}O₄及[Ru^{VII}O₄]形式存在,当金属结合上其它配体时,钌 可以显示从正三到正六的价态。

对羰基钌络合物的大量研究表明这类化合物可以在温和条件下促进有机氧化反应 ^[11,12]。目前,对这类反应的研究集中在烷烃中 C-H 键的氧化、醇羟基的氧化、烯烃的环氧 化及不对称合成等几方面。其中,Ru(VIII)和 Ru(VII)的氧化反应仅局限于对化合物 Ru^{VIII}O₄ 及[Ru^{VII}O₄]的研究,而对 Ru(VI)和 Ru(IV)羰基络合物而言,由于可通过在金属上连接不 同的配体来调节反应活性,从而引起了研究者更为广泛的兴趣^[126]。

(一). 钌(VIII)

早在一个世纪以前,人们就在对金属及其氧化物的研究中得到了 RuO₄,但直到 1953 年,才开始把它作为氧化剂用于有机反应。这是一种有很高毒性的黄色晶体^[13],可由金属 钌粉与臭氧反应得到^[14]。RuO₄ 是较为温和的氧化剂,在水或有机溶剂中都可使用。在适当 的温度下,可以氧化烯、炔、醇、芳烃、醚等类化合物,但在发生反应时,对各种官能团

没有选择性。此外,它在室温下还可作为许多氧化反应的催化剂。

(二). 钌(VII)

正七价态的羰基钌是以[RuO₄]离子形式存在的,可以通过在碱性 KOH 溶液中氧化 Ru 或 K₂[RuO₄]得到^[13]。在水溶液中,[RuO₄]可以氧化醇羟基,但同时也会引起 C-C 键的断 裂^[16]。为了提高氧化反应的选择性,人们合成了(Bu₄^mN)[RuO₄] ('TBAP'),发现在非水溶 剂中,[RuO₄] 是一种更为温和的氧化剂,可以把一级醇氧化成醛,二级醇氧化成酮,而 不影响分子中的烯键^[17]。此外,在NMO(N-methylmorpholine N-oxide)的存在下,(Pr₄^mN)[RuO₄] ('TPAP')可以在室温下,快速高效地选择性催化氧化羟基,而不影响分子中的烯丙基、环 氧、内酯、硅醚、缩醛等活泼官能团^[18]。目前,这种催化剂已被应用于精细化工合成中。

(三). 钌(VI)

正六价的羰基钌化合物是抗磁性分子,其分子中的两个羰基多数采取反式构象(Figure

1.2), 这种 trans-O=Ru^{vi}=O 结构被称为"ruthenyl"。

人们合成了各种配体(包括氧、氯和含氮杂环)的六价双羰基钌络合物,并对其结构和 氧化性进行了研究,在此我们主要综述含氮杂环配体的络合物。

1. 卟啉环配体

Groves 等人用碘苯或过氧酸 m-CPBA(邻氯过氧苯甲酸)氧化 Ru(CO)(TMP) (TMP=(5,10,15,20)-tetramesityl porphinato),得到 Ru^{vi}(TMP)O₂^[19]。这是一个抗磁性分子,在 821cm⁻¹ 处有一个强的红外特征吸收峰,经 ¹⁸O 同位素标记证明为羰基钌的共振吸收。 Ru^{vi}(TMP)O₂ 可将 Ph₃P 氧化成 Ph₃PO^[20],在常温常压下还能催化 O₂ 对各种烯烃的环氧化反应^[21]。

在催化氧化烯烃环氧化反应中,每产生2摩尔环氧化产物要消耗1摩尔分子氧,这个 反应还具有立体选择性,但催化产率较低,在24小时内,每摩尔羰基钌可催化氧化16-45 摩尔烯烃^[21]。在反应过程中,Ru^{vi}(TMP)O₂转移一个氧原子到底物,其本身形成的单羰基 化合物 Ru^{IV}(TMP)O 发生歧化反应生成 Ru^{vi}(TMP)O₂及 Ru^{II}(TMP),这一步是决速步骤。 Ru^{II}(TMP)再与分子氧反应生成中间体 Ru^{IV}(TMP)O,由此构成催化循环体系(Scheme 1.4)。

Scheme 1.4

Che 领导的小组也合成了 Ru^{vi}(porp)O₂ 类化合物,尽管它们的电位 E°值较低,还是可 以将甲基环己烷及金刚烷中的叔碳-氢键氧化得到醇^[22]。在用大卟啉环配体化合物如 Ru^{vi}(TCDP)O₂ [H₂TCDP=meso-tetrakis(2,6-dichlorophenyl) porphyrin] 和 Ru^{vi}(2,4,6-(MeO)₃TPPO₂) [H₂(2,4,6-(MeO)₃TPP)=meso-tetrakis(2,4,6-trimethoxyphenyl) porphyrin]进行 烯烃环氧化反应时,发现烯烃的结构对氧化反应的速度有很大影响,这说明反应可能经 历氧原子转移机理。此外,活化熵值ΔS*也与烯烃及卟啉配体的结构有明显的关系。由此 可见,通过改变配体卟啉环的结构,可能对含有碳碳双键的底物进行选择性氧化。 2. 氮杂大环配体

选择叔胺基配体是由于它们具有以下特点:一,这些配体的强给电子能力可以使高价态的金属中心得到稳定;二,由于配体的o轨道电子处于饱和状态,使它们在发生氧化反应时,仍能稳定地配位在金属离子上;三,配体之间的电子转移需要很高的能量,这使得人们可以很容易地区分电子转移是发生在配体上还是在络合物的中心金属离子上。在这种大环金属络合物中,金属与配体结合得比较牢固,不容易发生配体离去的反应。同时,这类络合物参与反应时,不同位置上的 N-CH₃ 基团的空间位阻作用可使反应具有一定立体选择性。

Che 的小组对含有大环叔胺基配体的双羰基钌(VI)化合物的合成及氧化性能进行了研究。他们用 H_2O_2 氧化[Ru(H_2O)₂(R-TMC)]³⁺的方法合成了结构为[RuO₂(R-TMC)]²⁺的一系列

化合物(Figure 1.3)^[23]。

Figure 1.3

此类化合物可以将苯甲醇氧化为苯甲醛,其自身生成 Ru(II)络合物。当它与环己烯作 用时,氧化反应发生在烯丙位的碳原子上,得到 2-环己烯酮,即在发生氧化反应的同时, 不影响相邻的碳碳双键。

在进一步的研究中,选择了系列化合物 trans-[Ru^{vi}(N)₄O₂]²⁺(N₄=TMC, CR-Me₃, N₂O₂, pytn, bpy)^[24-26],通过改变配体,使化合物具有不同的电位,从而产生不同的氧化能力,这种氧化能力的差别在反应速度中得以体现(Table 1.1)。其中氧化能力最低的 trans-

[Ru^{vi}(TMC)O₂]^{2*}在室温下不与烃类发生反应,而其它化合物均可使醇、烯及芳烃发生氧化 反应[27]。

Rate constant(M⁻¹s⁻¹):at 298K, measured in aqueous solution. Complex $E^{\circ}(V)$ Tetrahydrofuran benzyl alcohol (pH 1.0 vs. s.c.e.) 1.98 x 10⁻⁴ trans-[Ru^{VI}(TMC)O₂]²⁺ 0.66 4.2×10^{-3} 3.25 x 10⁻³ trans- $[Ru^{VI}(CRMe_3)O_2]^{2+}$ 0.76 1.2×10^{-2} 9.31 x 10⁻¹ trans- $[Ru^{VI}(N_2O_2)O_2]^{2+}$ 0.89 $1.7 \ge 10^{-1}$ 6.85 x 10⁻¹ 0.92 trans-[Ru^{VI}(typn)O₂]²⁺ 2.08×10^{1} 3.5 trans- $[Ru^{VI}(bpy)O_2]^{2+}$ 1.01

trans-双羰基钉(VI)化合物电位及其与苄醇及四氢呋喃的反应速度 Table 1.1

TMC=1,4,8,11-tetramethyl-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane.

CRMe₃=meso-2,3,7,11,12-pentamethyl-3,7,11,17-tetraazacyclo-[11,3,1]heptadeca-1(17),13,15-triene

N₂O₂=1,12-dimethyl-3,4:9,10-dibenzo-1,12-diaza-5,8-dioxacyclopentadecane

pytn=N,N'-dimethyl-bis(2-pyridylmethyl)propylenediamine

bpy=2,2'-bipyridine

从表中数据可见, log k (反应速率常数)与 E°(Ru=O)有线性相关的关系(r=0.993)。在氧 化苄醇的反应中,不同的六价羰基钉化合物在电位上变化 340mv 可引起反应速度上变化 10⁵倍。这说明在对 C-H 的氧化过程中可能经历从 C-H 键到 Ru=O 羰基上的电荷转移机理 (charge transfer),因此电位的改变才会引起反应速度上的巨大变化。

- 3. 吡啶及联吡啶配体
- (1) 反式 trans-dioxo-Ruthenium(VI)

Griffith 等人合成了一系列含吡啶配体的正离子、负离子及中性反式双羰基钉(VI)化合 物,如: trans-[RuO₂(py)₄](BF₄)₂、 (RH)[RuO₂Cl₃R]^[28]、 [Ru₂O₆R₄](R = pyridine, 4-tbutylpyridine(4-Bu'py)等)、trans-[RuO₂(py)₂Cl₂]、trans-[RuO₂(bipy)Cl₂]等。这类化合物都可 将一级或二级醇分别氧化成醛或酮,或在助催化剂 NMO 的作用下发生催化氧化反应,而 不影响烯丙位的双键^[29]。这类氧化剂有如下几个特点: a.在总体反应过程中,它们作为可 提供 4 个电子的氧化剂参与反应。尽管未能得到分离证实,一般认为反应历程中生成了 四价的羰基钌络和物^[30]。而最终产物是二价钌的原因主要是吡啶类配体是一种π电子受 体,可以使二价钉的 d° 电子构型得到很好的稳定,而其它配体如羟基等则没有这种稳定 作用。b.在 Ru₂O₆(py)₄、trans-[RuO₂(py)₄]²⁺及 trans-[RuO₂Cl₃(4-Bu¹py)] 催化氧化醇羟基的反 应中,可以不使用助催化剂 NMO,仅使用空气或氧气即可在室温下发生反应。这种不使 用助催化剂的体系在钉化合物中是十分少见的,可能是吡啶配体在反应中起的促进作用,

但其机理还不很清楚。

以二联吡啶 bipy 作为配体的化合物[Ru₂O₆(bipy)₂]及[RuO₂(bipy)₂]²⁺,由于溶解性差难 以作为有效的氧化剂^[29,30]。在配体上加以修饰后得到的 trans-[RuO₂(dmbipy)₂]²⁺ (dmbipy = 5,5'-dimethyl-2,2'-bipyridyl)溶解度大大提高,可使烯键发生环氧化反应,或将仲醇氧化成酮。

(2) 顺式 cis-dioxo-Ruthenium(VI)

最初,人们是在电化学及化学方法氧化 cis-[Ru¹¹(bpy)₂(OH₂)₂]²⁺的过程中发现了顺式的 六价双羰基钌络合物 cis-[Ru^{V1}(bpy)₂O₂]^{2+[31]}。电化学数据表明此化合物的顺式结构比其反 式异构体氧化性更强,但此顺式异构体不稳定,容易发生配体离去或异构化为反式结构。

Che 和 Drago 发现使用空间位阻大的配体可在水溶液中得到 cis-[Ru^{VI}L₂O₂]²⁺(L=6,6'-Cl₂bpy 或 2,9-dmp)^[32,33](DMP=2,9-dimethyl-1,10-phenanthroline)。这些化合物的氧化性很强 (E°>1.0V vs.S.C.E. in pH 1.0 缓冲水溶液),可以氧化饱和烃中的仲、叔碳上的 C-H 键。

(四). 钌(V)

正五价的羰基钉化合物较为少见, Che 的小组在对化合物 trans-[RuOX(R-TMC)]⁺(X=Cl,NCO,N³⁻)进行电化学氧化的过程中得到了 trans-[Ru^VOX(R-TMC)]²⁺, 这一正五价羰基钉可对苯甲醇进行催化氧化得到苯甲醛^[34]。

此外,他们还用 Ce(IV)氧化[Ru(H₂O)(N₄O)]²⁺,得到了[Ru^VO(N₄O)]²⁺(N₄O=2-hydroxy-2-(2-pyridyl)ethyl[bis(2-(2-pyridyl)ethyl)]amine),这是一种较强的氧化剂,它可将羟基氧化 成醛或酮,引起双键的断裂及氧化环己烷或金刚烷^[35]。在对醇的氧化过程中,可能经历了 双电子的负氢转移或单电子的氢原子转移机理。

(五). 钌(IV)

几乎所有已知的正四价羰基钌化合物都只含一个羰基,其中大多数是顺磁性化合物并 至少含有一个含 N 的配体。它们与六价羰基钌相比是更为温和的氧化剂,但多数不能用 作氧化反应的催化剂。四价的羰基钌基团是羰基铁[Fe^{iv}=O]²⁺(ferryl cation)的等电子体,它 可作为细胞色素 P-450 酶生化研究中的模型化合物,这引起了人们更为广泛的兴趣。 1. 卟啉环及氮杂大环配体

在 Scheme 1.4 的循环过程中存在的中间体 RuO(TMP)是正四价的羰基钌化合物,人们 还利用 Ru(MeCN)₂(TMP)与氧的反应得到了它^[20],这一化合物的 Ru=O 在红外 823cm⁻¹ 处

有特征吸收。

此外在 Ru(OEP)(PPh₃)Br 与 PhIO 反应过程中得到 RuO(OEP)Br^[36], 它含有四价 Ru=O 基团及卟啉自由基, 与铁卟啉催化循环体系(Scheme 1.2)中的活性中间体是等电子体, 可 作为生物模型进行研究。

含有氮杂大环配体的[RuOX(L)]²⁺(L = 14-TMC, 15-TMC, 16-TMC 等; X = Cl, NCO)类 化合物可将苄醇氧化成醛,但不与烯键发生反应^[23]。

2. 吡啶及联吡啶配体

这类化合物的研究主要集中于以下三种不同配体的络和物: $[RuO(py)(bpy)_2]^{2+}$ (v(Ru=O) = 792 cm⁻¹)^[37]、cis-[RuO(bpy)_2(PR₃)²⁺] (R = Et, Ph) (v(Ru=O) = 790cm⁻¹)^[38]和 trans-[Ru(NO)Cl(py)_4]²⁺ (v(Ru=O) = 805 cm⁻¹)^[39] (bpy = 2,2'-bipyridine, p = pyridine)。

这些化合物都可作为氧化剂参与醇或烯烃的氧化反应。其中 Meyer 等人对 [RuO(py)(bpy)₂]²⁺类化合物参与各种氧化反应的机理进行了推测,这是迄今为止对羰基钌 类化合物氧化反应机理方面最为详尽的研究。

七十年代末期, Meyer 等人首次报导了[Ru^{IV}O(bpy)₂py]²⁺化合物的合成, 其方法是在水 溶液中用 Ce(IV)去氧化对应的[Ru^{II}(bpy)₂py(H₂O)]^{2+[40]}。这种方法已被广泛地应用于合成含 各种轴向配体的正四价或六价的羰基钌络合物。

对[Ru^{IV}O(bpy)₂py]²⁺的电化学研究结果表明,在其参与氧化反应时,单电子与双电子

转移两种途径从热力学角度看能量相差不大,因此这两种反应途径都是可能的(Scheme 1.5)^[40]。

 $T = 25^{\circ}C$, I = 0.1M, pH = 7, vs. s.c.e.

Scheme 1.5

这类化合物多数都有其特征的紫外吸收,适于作动力学研究,此外,¹⁸O 标记、pH 影 响及 H/D 同位素效应等手段也被广泛用于它的机理研究中。从目前的结果看, [Ru^{1V}O(bpy)₂py]²⁺参与氧化反应时主要经历以下几种可能的机理: (1)氧原子转移:如将 PPh, 氧化成 O=PPh₃^[41]、氧化(CH₃)₂S 生成(CH₃)₂SO^[42]及烯键的环氧化反应^[43]; (2)负氢转移:氧 化 HCO₂ 生成 CO₂^[44]及氧化苄醇成醛^[45]; (3)氢原子转移或伴随质子转移的电子转移过程: 如其与 H₂O₂ 生成 O₂^[46]的反应及将氢醌氧化成醌的反应^[47]; (4)对苯酚进行的亲电进攻反应

[48]。下面我们对这几种机理分别作一简单介绍。

(1) 氧原子转移机理:

在[Ru^{IV}O(bpy)₂py]²⁺氧化二甲硫醚(CH₃)₂S 及 DMSO ((CH₃)₂SO)的反应中, Meyer^[42]等 人通过观察其紫外光谱变化及 ¹⁸O 标记等手段,发现此反应经历双电子的氧原子转移过 程。在氧化 Me₂S 的过程中,Ru^{IV}=O²⁺进攻 S 原子,得到的 Ru^{II}-O=S 络和物发生异构化反 应,然后溶剂 CH₃CN 分子与其发生配体交换,得到产物(Scheme 1.6)。

1 ·

Scheme 1.6

在对 DMSO 的氧化反应中,同样经历两个反应物的预结合步骤,此溶剂化反应速度 很快,不经历异构化的过程 (Scheme 1.7)。

$$[(bpy)_2(py)Ru^{IV}O]^{2+} + (CH_3)_2SO \longrightarrow [(bpy)_2(py)Ru^{II}O = S(CH_3)_2]^{2+}$$

CH₃CN rapid

$Me_2SO_2 + [(bpy)_2(py)R_u^{II}NCCH_3]^{2+}$

Scheme 1.7

在这类反应中,通常是 Ru^{iv}=O²⁺基团选择合适的取向进攻底物的反应部位,与之结合 并发生双电子的氧转移后,由溶剂化引发配体交换得到最终产物。

(2) 负氢转移机理:

1 i i i

Meyer 等人选择了甲醇、乙醇、苄醇及取代苄醇等进行了研究^[45]。其中苄醇类的同位 素效应非常大, k_{μ}/k_{D} 值高达 50。用停-流法在不同波长下检测反应,未发现有单电子转 移产物[Ru^{II} (OH)(bpy)₂(py)]²⁺的生成。因此推断反应机理为(Scheme 1.8):

 $(bpy)(py)Ru = O^{2+} + HC(OH)R_1R_2 = \frac{pre-association}{(bpy)_2(py)Ru} = O^{2+} HC(OH)R_1R_2$ $\frac{k_{redox}}{hydride transfer} = [(bpy)_2(py)Ru - O - H - C(OH)R_1R_2]^{2+} - (bpy)_2(py)Ru - OH^{\dagger}, R_1R_2COH^{\dagger}]$ proton transfer $(bpy)_2(py)Ru^{II}-OH_2^{2+}+R_1R_2CO$

Scheme 1.8

Ru^{IV}=O²⁺对 C-H 键的氧化反应经历双电子的负氢转移机理: (1)从能量上看利于双电子 转移机理; (2)芳香化合物 C-H 键的氧化反应速度与醇的氧化速度相当, 若经历单电子转 移机理,其反应性应当远小于醇类^[49];(3)环丁醇氧化得到环丁醛^[50],而非单电子机理的 开环产物[51]。

在[Ru^{IV}O(bpy)₂py]²⁺氧化 HCO₂的研究中,从紫外光谱分析,在反应的起始阶段未发现 单电子转移反应的中间体[Ru^{III}OH(bpy)₂py]²⁺的出现,结合动力学和同位素效应数据,认为 反应经历一步的双电子负氢转移机理(Scheme 1.9):

 $(bpy)_2(py)Ru = O^{2+} + HCO_2^{-} \xrightarrow{pre-association} (bpy)_2(py)Ru = O^{2+}, HCO_2^{-}$

Scheme 1.9

Meyer 等人还利用电化学方法从能量的角度对这一反应可能经历的三种机理进行了研 究^[44](Scheme 1.10):

le hydrogen atom pathways	⊿G° kcal/mol
$R_u^{IV} = O^{2+} + HCO_2H - R_u^{III} - OH^{2+} + HCO_2$	-12.2
$R_u^{IV} = O^{2+} + HCO_2^{-} \longrightarrow R_u^{III} - OH^{2+} + CO_2^{-}$	-15.2
$R_u^{IV} = O^{2+} + HCO_2^{-} - R_u^{III} = O^{+} + H + CO_2$	≥28.4
1e outer-sphere pathway	
$R_{u}^{IV} = O^{2+} + HCO_{2}^{-} \longrightarrow R_{u}^{III} - O^{+} + HCO_{2}^{-}$	≥-0.05
2e hydride pathways	
$R_u^{IV} = O^{2^+} + HCO_2H \longrightarrow R_u^{II} - OH^+ + CO_2 + H^+$	-31.6(pH=2)
$R_u^{IV} = O^{2+} + HCO_2^{-} \longrightarrow R_u^{II} - OH^{+} + CO_2$	-43.1
$R_{u}^{IV} = O^{2+} + HCO_2H \longrightarrow R_{u}^{II} - OH_2^{2+} + CO_2$	-60.9
$R_{u}^{IV} = O^{2+} + HCO_{2}^{-} - R_{u}^{IV} = O^{2+} + H^{-} + CO_{2}$	+92.0

Scheme 1.10

其中,单电子转移机理是最简单和基本的一种,它与反应物结合后,在弱的电子轨道 重叠的条件下,即可发生热活化的电子转移。在对 HCO₂的氧化过程中,由于生成的单电 子反应中间体 HCO₂ 不稳定,这一过程的ΔG 不如其它机理有利,因此针对这一反应,单

电子转移不是一种有效的机理。

负氢机理中双电子转移使两个反应物的结构都发生了很大变化,其活化能较氢原子转移机理更大,但它避免了生成高能量的中间体 CO₂,因此在能量上负氢机理更为有利,这也从能量角度证实了[Ru^{IV}O(bpy)₂py]²⁺对 HCO₂的氧化反应经历负氢转移机理。

(3) 氢原子转移或伴随质子转移的电子转移机理;

在[Ru^{IV}O(bpy)₂py]²⁺氧化 H₂O₂的反应中,选取不同波长 397nm (Ru^{III} 与 Ru^{II} 的等吸光点) 及 470nm (Ru^{III} 的最大特征吸收),用停-流法检测反应,发现其反应速度在这两个波长处 不同,这说明反应经历了 Ru^{III} 的中间体过程。此外,根据同位素效应等其它证据推测反 应机理为(Scheme 1.11):

Scheme 1.11

反应中 e[/]H⁺受体羰基钌的还原反应实际是两个分立的过程:金属作为电子的受体及 羰基或羟基作为质子受体。在这一体系中,由于 Ru^{TV}=O²⁺/RuTH-OH 及 H₂O₂/HO₂ 都是好的 质子受体,故质子转移是伴随电子转移同时发生的,虽然电子转移十分容易,但这一步 未能分立出来。

(4) 亲电进攻机理:

在氧化苯酚的反应中,从紫外光谱发现反应经历某种中间体,通过不同温度下的核磁 及红外光谱对此中间体的结构进行了检测,推断反应经历亲电进攻的过程(Scheme 1.12):

$$(bpy)_{2}(py)Ru = O^{2+} + O - OH = (bpy)_{2}(py)Ru - O - OH^{2+}$$

$$\begin{array}{c} H \\ (bpy)_{2}(py)Ru - O - OH^{2+} + (bpy)_{2}(py)Ru^{IV} = O^{2+} \\ (bpy)_{2}(py)Ru - O = O = O^{2+} + (bpy)_{2}(py)Ru^{II} - OH_{2}^{2+} \\ (CH_{3}CN \\ O = O + (bpy)_{2}(py)RuNCCH_{3}^{2+} \\ (bpy)_{2}(py)RuNCCH_{3}^{2+} + H_{2}O \end{array}$$

Scheme 1.12

Meyer 对[Ru^{IV}O(bpy)₂py]²⁺类化合物参与氧化反应时各种可能的机理进行了分析总结 ^[52]。认为单电子转移是最为简单的一种,且对反应物结构等方面没有限制性的要求,但经 历此单电子转移后产生的正离子基中间体不稳定,只有当 Ru^{IV}=O²⁺相对于底物是强氧化剂 时才有可能经历这种机理。若在电子转移的同时伴随质子转移过程,则可大大稳定反应 中间体,使反应得以进一步发生,但这要求两个反应物的电子轨道相匹配,此外,这一 过程还将引起 molecular complexity 的增加。双电子的负氢转移会引起 molecular complexity

更大的增加,但它避免了生成单电子的不稳定的中间体,从而在能量上更为有利。

此外,人们选用其它配体合成了类似的化合物[Ru^{iv}O(terpy)(bpy)]²⁺、 [Ru^{Iv}O(terpy)(tmen)]^{2+[53]}、[Ru^{Iv}O(terpy)(dcbipy)]^{2+[54]}等,发现叔胺配体较之芳香的二亚胺 配体可以更好地稳定高价的羰基钌络合物,同时,对这些化合物对醇或烯键的氧化性也 作了一定研究。

近几年来,Thorp^[55]等人还将[Ru^{IV}O(terpy)(bpy)]²⁺类化合物用于 DNA 氧化断裂的动力 学研究中,这是第一例金属络和物引发 DNA 断裂的动力学研究。此外,他们还将这类化 合物应用于糖和核酸的氧化反应的动力学和机理研究^[56]。这方面的生物模拟研究的前景十 分广阔。

(六). 钌(Ⅲ)

目前已知的三价羰基钉化合物多为二聚体,如[[Ru^{mm}(bpy)2(OH)]2O]2+,且基本都是在 电化学氧化过程中获得的^[57],它们同样可作为氧化剂参与反应。

综上所述,各种价态的羰基钌络合物都可作为氧化剂或氧化反应的催化剂与醇、烯等 底物发生反应。对其配体进行修饰后可进行不对称氧化反应。其对生物分子氧化作用的 研究也逐渐开展起来。但由于钉可以以多种价态存在,它的反应产物或反应历程通常较

为复杂,因此这方面的研究大多集中在合成和作为氧化剂及催化剂的反应性方面。

为了模拟生物体系中的电子转移过程,我们选择 NAD(P)H 辅酶模型与铁卟啉的等电子体模型 Ru^{rv}=O²⁺进行研究。相比较而言, NAD(P)H 辅酶模型的研究历史更为悠久,下面就这方面的工作做一概述。

三.NAD(P)H 辅酶模型生物还原作用的化学模拟研究

NAD(P)H 辅酶在生物体内的新陈代谢和氧化还原过程中有着不可代替的重要位置,因此其化学模拟研究一直受到有机化学家的高度重视。早在 1955 年,Westheimer 及其同事^[58]即利用简单的二氢吡啶衍生物还原孔雀绿和甲橙蓝为相应的无色还原性物质,他们将此项研究同酶促反应相比拟,从而揭开了 NAD(P)H 化学模拟研究的序幕。

(一). NAD(P)H 辅酶模型化合物

常用的模型化合物有 N-苄基-1,4-二氢烟酰胺(BNAH), N-甲基-9,10-二氢丫啶(AcrH,) 和 1,4-二氢 Hantzsch 酯 HEH (Figure 1.4)。

Figure 1.4

通过对模型进行修饰,使其带有可活化底物的基团,将可提高模型的催化能力。模型 (Figure 1.5a)通过噻吩环上的硫原子对芳醛羰基的活化可使反应性能提高^[59]。模型(Figure 1.5b)由于 3 位酰胺基末端羟基的存在,在 Mg²⁺的催化下可较 BNAH 更有效地还原苯甲酰 甲酸甲酯(化学产率分别为 100%和 60%)^[60]。另外, Figure 1.5 中模型还由于 5,6 位噻吩环 的存在使得模型能稳定存在,避免了水对模型产生的副反应,从而提高了反应效率。

Figure 1.5

如 Scheme 1.3 所示,稳定的吡啶正离子的生成将使平衡向右进行。模型(Figure 1.6a)^[61]、 (Figure 1.6b)^[62]在非水溶剂中还原 N-甲基丫啶正离子比没有羧基的同系物快好几个数量 级,这可能是由于吡啶环氮上的正电荷被邻近的负电荷稳定的缘故。结合到阴离子胶束 上的 NAD(P)H 模型(Figure 1.6c)有类似的稳定化作用^[63]。

Figure 1.6

主--客体配合物的仿生催化为有机化学家模拟酶作用的微环境提供了新的思路^[64]。利 用冠醚作为母体骨架合成的 NAD(P)H 类似物在还原反应中显示了比一般模型更强的还原 能力。冠醚使脱氢酶定向接近底物,从而加速反应的进行。例如,底物锍盐可结合到模 型(Figure 1.7a)的冠醚空腔中,H作为亲核试剂进行 S_N2 反应,其速度比没有冠醚环的相 应类似物快 2700 倍^[65]。含有环糊精单位的模型同样可促进反应。如连有 NADH 模型的β-环糊精(Figure 1.7b),其还原茚三酮的速度比模型本身快 40 倍^[66]。

Figure 1.7

从以上例子可以看出,NADH 模型的设计主要是对二氢吡啶环进行修饰,以促进还原 反应效率。对化学反应研究的根本在于机理的澄清,因此人们也设计了大量的反应和模 型来进行负氢转移机理方面的研究。

(二). NAD(P)H 的负氢转移机理研究

虽然有关负氢转移机理的研究可以上溯至五、六十年代,但对其提供负氢的微观机制 却一直存有争议,且至今未得到根本性的解决。从理论上分析,这一形式上的氢负离子

转移过程可能是 H-一步协同转移过程,或者是由电子转移引发的自由基历程既所谓多步转移(e---H--e-或 e---H)。

1. H一步转移机理

H一步转移机理最初是被 Westheimer 等人利用同位素标记法研究了 BNAH 还原孔雀 绿^[58]、二芳基硫酮^[67]和吲哚^[68]等化合物后被证实的。这种观点曾一度被人们广泛接受,时 至今日仍有相当数量的证据在不断提出。

Pandit^[69]在研究 NAD(P)H 模型 HEH 还原不饱和酮酸酯时,发现其 C=C 双键先被还原,随后酮羰基也被还原。当用 4-位氘代的 HEH 还原时,得到γ-位被氘代的产物(Scheme 1.13),他由此断定反应经历 H⁻⁻步转移机理。他认为如果发生的不是 H⁻⁻步转移而是电子转移,随后的氘质子转移将可能导致产物β-碳上含有氘,因此可基本排除电子转移机理(Scheme 1.14)。

Scheme 1.13

Scheme 1.14

为了区分 H 是一步还是多步转移机理,人们设计了各种机理探针物,通过产物印证机 理。有人设想将底物中与反应中心相邻的位置连上易开环的三元环,如 Scheme 1.15 中所 示的α-酮酸的α-位上带有三元环的化合物,如果发生了电子转移,所形成的自由基中间体 将会导致开环产物。而当用 BNAH 还原时,实验结果表明并没有得到设想中的开环产物, 由此推断此反应为 H⁻一步转移^[70]。

Scheme 1.15

Xu^[71]等人研究 NAD(P)H 辅酶模型还原对硝基苯甲叉丙二酸乙酯时(Scheme 1.16),在 光照条件下得到了按电子转移机理底物硝基被还原的产物,但在热条件下,仅得到了 C=C 双键的还原产物,而且用氘代模型还原时,发现氢的转移同溶剂中的氢无关,由此得出 了热条件还原的 H⁻⁻步转移机制。

Scheme 1.16

同位素跟踪和产物鉴定是机理研究中的一种直接的宏观研究手段,要想了解 H 转移的 微观机制,还必须使用动力学方法。动力学方法主要基于二氢吡啶模型化合物转移氢或 电子的过渡态中,二氢吡啶环上电荷分布的不同所导致的动力学速率的不同。模型物的 取代基对反应速率的影响与其对过渡态中环上电荷稳定的程度有关。在对 1-取代苄基-1,4-二氢烟酰胺(X-BNAH)和 N-取代苄基-5-硝基异喹啉正离子(Z-BIQ*)的反应机理研究中 (Scheme 1.17)^[72],通过测量反应常数p值,计算得出转移的氢原子带有 0.44 个单位的负电 荷(a)。这样带部分负电的氢核可以认为是具有 H 的性质,因此这一反应被认为是经历了 H 一步转移历程。用同样的方法研究 X-BNAH 还原 N-取代苄基-异喹啉正离子时,从计算 得到转移的氢核中应带 0.33 单位正电荷(b),因此也被认为是 H 一步转移机理^[73]。

Scheme 1.17

Kreevoy^[74]在研究 NAD(P)H/NAD(P)^{*}模型之间的 H转移反应时,利用动力学和热力学 结果,并借助 Marcus 理论,得出过渡态中转移的氢核带有 0.23 个单位的负电荷的结论, 并指出HF转移是同步进行的。

有关 H 一步转移机制的证据还有很多,但与此同时,一些实验也给出了与此不十分一 致的结果。

2. 由电子转移引发的 H 多步转移机理

1

首次提出 NADH 辅酶按电子转移历程参与反应证据的人是 Steffens 和 Chipman^[75],他 们在用 PNAH 及其 4 位氘代物 PNAH-d₂还原α,α,α-三氟苯乙酮时,发现其初级同位素效 应 $k_{\rm H}/k_{\rm D}$ 远远小于产物的同位素比率 $Y_{\rm H}/Y_{\rm D}$,因此他们假设了反应过程中有中间体的存在, 并且认为这种中间体很可能是一种电荷转移络和物(charge-transfer complex, CT-complex), 即在质子或氢原子转移之前,电子已首先由 PNAH 转移至底物(Scheme 1.18)。

Scheme 1.18

1100

在同位素跟踪法的研究中发现,重氮盐避光下被 BNAH 还原脱氮时(Scheme 1.19),在 氘代甲醇(CD₃OD)中有部分产物被单氘代,而且氘代的程度直接与形成的芳基自由基的稳 定性有关,即自由基越稳定,产物中氘含量越高^[76]。另外还发现自由基抑制剂对该反应的 产率也有影响,这些都说明反应先由 BNAH 转移电子至重氮盐开始,所形成的芳基自由 基若足够稳定,即可逸出溶剂笼,从而可从溶剂中得到质子或氢原子后终止反应。据此, 有人认为较早期的工作中所提出的 H一步转移机理也可能实际上是电子-质子-电子或电子 -氢原子多步反应的结果。当底物可以产生相对稳定的自由基中间体时,其逸出溶剂笼从 溶剂中得到氢的可能性增大。

Scheme 1.19

另外还有一些利用产物鉴定法的工作也证实了电子转移机理。例如,Ohno^[77]在考察 BNAH 还原二苯基甲硫酮时,利用 ESR 和 NMR 光谱手段,发现了自由基中间体的存在, 证明了表观 H-一步转移实质为多步电子转移。

Liu^[78]在研究热条件下 AcrH₂还原 2-溴-1-苯乙烯基丙二腈时得到了脱溴产物,证明反 应经历了电子转移历程; 但当用 BNAH 还原时却得到了另外一种与硼氢化钠还原结果一

致的脱溴产物,这说明这种机理是H一步转移(Scheme 1.20)。

Scheme 1.20

加拿大的 Tanner^[79,80]以α-卤代苯乙酮为机理探针与 BNAH 及其类似物反应,通过产物 分析给出了电子转移的证据,区分了电子转移和 H⁻一步转移历程。研究指出,H⁻一步转 移反应应该得到羰基还原的产物,而电子转移机理则得到脱卤产物苯乙酮,且少量的间 二硝基苯(自由基抑制剂)能对反应产生强烈的抑制作用(Scheme 1.21)。实验结果表明,当 X=Br 时,反应经历电子转移机制,这可能是由于形成的负离子基易于脱去 Br。但当 X=F,Cl 20 时,反应则经历 H[·]一步转移。对于后者,Tanner 并没有完全排除它们经历电子转移机理 的可能性,这是因为α-氟,α-氯代底物的得电子能力应该比α-溴代底物要强,即当 X=F,Cl 时,底物所形成的负离子基脱 X[·]的速率要低于随后其从 BNAH[·]中攫取质子或氢原子转移 的速率,因而表现了负氢离子转移机制。

Scheme 1.21

由此可以看出,连有机理探针结构的底物一般是基于其电子转移后所形成的负离子基 中间体在转移氢原子之前就发生结构变化(如分子内重排,键的断裂等过程),来对反应产 物进行分析,从而区分电子转移机理。

NAD(P)H 模型化合物在光的激发下,可以作为电子给体参与反应,这是因为激发态的模型物转移电子相对于基态在能量上更为有利。例如卤代烃 R-X 的 C-X 键接受电子后因被活化而造成键的断裂,从而产生烷基自由基。NAD(P)H 模型光引发还原 R-X 去卤代反应中,所产生的烷基自由基能成为自由基链反应的引发剂^[81-83]。在 BNAH 光诱导还原

苄溴的反应中^[81],电子从单线态激发态的 BNAH 转移给苄溴产生一个苄基自由基,这个 自由基从基态的 BNAH 上夺取一个氢原子得到去卤产物甲苯和自由基 BNA, BNA又很 容易转移电子给另一苄溴生成 BNA⁺和 PhCH₂Br, 然后 PhCH₂Br 再发生碳卤键断裂产生 苄基自由基,从而引发另一分子苄溴被还原(Scheme 1.22)。

Scheme 1.22

此外,还可以用 ESR^[84]、CIDNP^[85]谱证实自由基的存在,或用 UV/VIS^[86,87]谱检测电 荷转移络合物(CT complex)的吸收峰。Fukuzumi^[85]在研究酸催化 AcrH₂还原硝基苯衍生物 的反应时,观测到了 CIDNP 谱,反应中生成的自由基还可被 O₂捕获,证明反应经历了自

由基,即电子转移历程(Scheme 1.23)。

Scheme 1.23

动力学方法也被应用于机理的检测。如 NAD(P)H 模型同 Fe³⁺化合物的作用被认为是 电子转移机理的典型例证。前人在考察 BNAH 及其衍生物同 Fe(CN)₆³⁺反应的动力学时, 得到如下的结果^[88-92]: 1)反应的计量化学研究表明一分子 BNAH 可同两分子 Fe(CN)₆³⁺作 用; 2)反应没有表现出初级同位素效应; 3)反应的活化焓变较小(Δh^{*}=8.8kJ/mol); 4)碱的 加入使反应速度加快; 5)Fe(CN)₆⁴⁺浓度的增加可抑制反应的进行; 6)O₂ 的存在能对反应速 率产生影响等等。这些现象均表明反应经历了如(Scheme 1.24)所示的电子转移过程。

BNAH
$$\xrightarrow{Fe(CN)_6^{3^-}}$$
 BNAH $\xrightarrow{+} BNA^{+} \xrightarrow{-} BNA^{-} \xrightarrow{Fe(CN)_6^{3^-}}$ BNA $\xrightarrow{+} BNA^{+}$

Scheme 1.24

3. 两种机理之间的关系

众多的实验结果表明,对不同的 NAD(P)H 模型物与底物在不同条件下的反应,其还原 机理可能会有所不同。一般来说,光诱导条件下易引发电子转移机理,而热条件下按 H 一步转移机理进行的反应增多。底物为非常强的氧化剂时,有可能通过电子转移氧化 NAD(P)H。此外,若底物易于形成稳定的负离子基中间体,或中间体上的离去基团易于 离去^[79,80],也倾向于电子转移机理。用不同的 NAD(P)H 辅酶模型进行还原时,有可能会 经历不同的机理^[78]。底物浓度、自由基抑制剂的加入也会对产物的得出产生影响^[88-92]。甚 至于在同一反应中会得到经历不同机理的产物^[93]。在(Scheme 1.25)所示反应中,前两种产 物经历 H一步转移机理,而后两种则是电子转移后形成负离子基,其环己烷中的 C-C 键 被活化而断裂后形成的产物。

Scheme 1.25

Cheng 等^[94]测定并计算了 H一步转移和电子引发多步转移(e-H'-e' or e-H) 两种机理 的各个基元步骤的热力学驱动力的数值,给出了对区分上述两种机理具有指导意义的判 据,使 NAD(P)H 机理的化学模拟研究从实验的推断上升至理论分析高度。他们通过分析 NADH 模型 (BNAH 和 AcrH₂)还原有机正离子,包括 N-芳基芴亚胺正离子(9-GC₆H₄NHFL⁺),占吨正离子(Xn⁺),9-苯基占吨正离子(9-PhXn⁺),三苯基甲烷正离子,N-甲基丫啶正离子及一些醌类底物的反应的一步转移和多步转移的各个基元步骤的自由能 变化,从能量角度发现当电子转移非常有利时(即ΔE_{er}<<1.0V),反应将遵循多步转移机理 (ΔE_{er}>>1.0V),否则则可能是负氢一步机理。NAD(P)H 模型还原上述底物的各个基元步骤 的热力学驱动力可由下面热力学循环(Scheme 1.26)推导得出,Table 1.2 则给出了相关化合 物的各个基元步骤的ΔG。

 $\Delta G(H_T)$

 $A^{+}=9-p-GC_{6}H_{4}NHFL^{+}(1), Xn^{+}(2), 9-PhXn^{+}(3), Ph_{3}C^{+}(4),$

p-BQ (5), P-BQH⁺ (6), AcrH⁺ (7); NADH=BNAH or AcrH₂

 $\Delta G(e_T) = -F\Delta E[(A^*/A^*) - (NADH^*/NADH)]$

 $\Delta G(H_T^*) = 2.303 RT[pK(NADH^*)-pK(AH^*)]$

 $\Delta G(e_{\tau}) = -F\Delta E[(AH^{+}/AH) - (NAD^{+}/NAD^{+})]$

 $\left[1\right)$

Scheme 1.26

对于电子引发的过程,经过广泛研究后认为电子给体与受体的能垒不能超过 1.0V(i.e 23.1kcal/mol)^[95]。基于此理论,Table 1.2 中 Group I 的四个反应的电子转移能量 $\Delta G(e_T)$ 均 小于 23.1kcal/mol,因此经历电子引发的多步转移是这些反应的最合适途径。BNAH 同 Xn⁺ 反应较小的二级同位素效应(k_H/k_D=1.4),较小的焓变(Δ H=7.61kcal/mol)以及 Fukuzumi 观测 到 BNAH 还原 Ph₃C⁺遵从多步转移的实验结果即为上述结论的强有力的证据^[96.97]。

<u> </u>	Mechanisms					
- Model/subst	<u>e</u> -	·H		<u>e' - H' - e'</u>	· ·	H
	$\Delta G(e_{T})$	$\Delta G(H_T)$	$\Delta G(e_{\tau})$	$\Delta G(H_{T}^{+})$	$\Delta G(e_T)'$	$\Delta G(H_T)$
Group I				· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		
BNAH/Xn⁺	11.0	-41.3	11.0	20.1	-61.4	-30.3
BNAH/9- PhXn ⁺	12.6	-43.1	12.6	2 0.1	-63.2	-30.5
BNAH/Ph₃C⁺	10.1	-47.8	10.1	20.1	-67.9	-37.7
AcrH₂/p-BQH⁺	12.4	-38.6	12.4	-1.9	-36.7	-26.2
Group II						
		BNAF	I/9- <mark>G-C</mark> ₆ H₄Ì	NHFL⁺		
G=CH ₃ O	37.5	-25.1	37.5	15.1	-40.2	12.4
G=H	35.6	-25.4	35.6	19.9	-45.3	10.2
G=Cl	35.4	-26.5	35.4	20.4	-46.9	8.9
AcrH ₂ /p-BQ	31.2	-25.2	31.2	-23.1	-2.1	6.0
Group III						
BNAH/p-BQ	23.9	-35.4	23.9	-18.2	-17.2	-11.5
BNAH/AcrH⁺	24.4	-41.8	24.4	4.9	-46.7	17.4
AcrH ₂ /p- chloronil	19.9	-26.4	19.9			-6.5

Table 1.2 Free energy changes (kcal/mol) of each mechanistic step for various hydride transfer mechanisms^a

* Values measured in DMSO at 25°C.

对于 Table 1.2 中 Group II 的几个反应,其初始电子转移ΔG(e_r)是强吸热的,且随后的 质子转移也是一个吸热过程ΔG(H'_r),因此从热力学驱动力的角度,应该不利于驱动第一 步由电子转移引发的多步(e-H'-e)负氢离子转移反应。在 e-H机理中,尽管第二步的氢原 子转移从能量上有利ΔG(H_r),但相对于电子转移步所消耗的能量,其放热程度仍不足以 弥补第一步ΔG(e_r)的能量损失,故由电子转移而引发,随后发生氢原子转移的两步 H 转 移机理在热力学也是不利的。而另一方面,ΔG(H_r)数据表明,H 的一步转移所需的能量 并不高,因此反应若依此途径,将可能避开消耗能量很高的电子转移步,从热力学上是 可行的。动力学结果也支持这种 H 转移机制。

Table 1.2 中 Group III 的几个反应,则介于上述两种极端的中间情况,它们的初始电子

1999 年6月

转移能量ΔG(e⁻_T)接近于电子引发过程的临界线 1V(23.1kcal/mol),因此它们经历纯粹的电 子引发多步转移机制似乎不太可能。另一方面,H⁻一步转移ΔG(H⁻_T)是放热的,表明负氢 一步转移也有可能性。在这种情况下,"杂合型(hybrid)"负氢转移机理将是可行的。

Ohno^[98]在他的综述中对两种机理的关系解释为: 1)当电子转移和随后的氢转移以完全 分立步的方式进行时,可认为是绝对的电子转移机理。前述在电化学和光化学条件下进 行的反应多属这一类。2)当上述两步不能完全分立而是有部分重叠时,一些较稳定的电子 转移中间体便可能通过仪器方法如 ESR、CIDNP、UV/VIS 等技术观测到,或者也可通过 动力学、产物鉴定等方法估测出,这种反应机理属于表观上的 H一步转移,实际上应视 为溶剂笼内的电子转移机理。3)当电子转移与氢的转移完全同步,即这两步转移的过渡态 在反应坐标中处于同一位置时,反应则会完全按 H一步转移机理进行。

1,4-二氢 Hantzsch 吡啶衍生物也是一类重要的 NAD(P)H 模型,它们的氧化还原反应显 现出不同于 BNAH, AcrH₂等模型的独特性质。下面对它们的氧化还原反应机理研究作一 综述。

(三). 1,4-二氢 Hantzsch 吡啶氧化还原机理的研究

自从 1882 年 Hantzsch 吡啶合成出现^[99]以来,这类化合物就成为研究者注目的焦点。 人们发现 1,4-二氢 Hantzsch 吡啶及其衍生物在有机合成,心血管病治疗和生物体内的新

陈代谢过程中起着异乎寻常的作用, 被广泛地用于心血管及高血压等顽症的药物, 并用 于调节人体内钙离子循环^[1∞]。研究其氧化还原机理, 将对相关药物的修饰及药理作用以 至对 NAD(P)H 辅酶的生理作用的微观机制的理解等均有十分重要的意义。尽管这方面已 有一些工作, 但并未能澄清反应机理。

4-取代-二氢 Hantzsch 吡啶可被较强的无机或有机氧化剂氧化。1965年, Loev 和 Snader^[10] 研究系列 4-取代二氢 Hantzsch 吡啶化合物与亚硝酸的反应时,发现当 4-位取代基 R 是中 等或强的给电子基团时,它将会在氧化过程中离去;结合 1885 年 Engelmann^[102]和 1888 年 Jearnenaud^[103]已经发现的 4-位异丙基和苄基离去的产物,他们提出反应的第一步可能 是发生在 1 位 N-H 键上的负氢提取或亚硝化 (Scheme 1.27):

Scheme 1.27

反应第二步是去烷基还是去质子取决于离去碳正离子的稳定性和立体因素(例如 3,5-位取代基及 4-位取代基的大小等)。当 3,5-位为 CO₂Et 基, R 为仲、叔烷基或苄基时,则 R⁺离去;而 R 为伯烷基、芳基时,则去质子。但当 3,5-位为氰基时,只有 R 为叔烷基或 苄基时,才会发生 R⁺离去 (Scheme 1.28)。

Scheme 1.28

1991 年,Delgado^[104]等在非溶剂状态和微波辐射条件下,用吸附于膨润土上的 MnO₂ 氧化 4-取代二氢 Hantzsch 吡啶,观测到 4-位正烷基的底物芳构化为去烷基和去氢的混合 产物。Eynde^[105]在用 KMnO₄氧化 Hantzsch 衍生物的研究中发现,对于 4-位正烷基取代底 物,产物的形成与烷基链的长短无关,而是依赖于反应条件。随着 KMnO₄ 在溶剂中溶解 性的增加,去氢产物比例增大,在均相反应中,可得到预想的烷基保留产物。而 KMnO₄ 完全不溶时,则得到去烷基产物。例如,在用吸附在蒙脱土 KS 上催化剂量的 KMnO₄ 对 4-壬烷基 Hantzsch 吡啶氧化中,分离得到去烷基产物。因此他们提出去烷基过程起始于 N-H 键均裂(氧化剂夺取一个电子伴随 H 质子的失去),然后是烷基与吡啶环相连键的均 裂,并产生烷基自由基。这就解释了催化剂量的 KMnO₄ 可以完成反应的问题。同时,他

ា----

认为若 4-位正烷基取代的衍生物经历离子型机理,则得到 4-位去氢的产物(Scheme 1.29)。 对于 4-位正烷基取代 Hantzsch 衍生物而言,两种机制的竞争仅依赖于反应条件,即氧化 剂在溶剂中的溶解度。

而当 R 为芳基、苄基、异丙基等其他基团时, 竞争则不明显。由于对应碳正离子的稳定性, 苄基和异丙基经历了离子型历程得到 4-位取代基离去的产物, 而由于氢自由基的稳定性, 芳基衍生物经历了自由基历程得到 4-位芳基保留产物(Scheme 1.30)。

Scheme 1.30

此外, Hantzsch 吡啶衍生物还在细胞色素 P-450 酶的存在下参与新陈代谢过程。有报 导说,这种过程经历单电子转移的自由基历程,得到去烷基产物^[106],并且产物的得出与 4-位取代基作为自由基时的稳定性有关,由此认为生物体中的 Hantzsch 酯衍生物的反应 更倾向于自由基历程。

人们对 Hantzsch 酯衍生物氧化还原反应的机理提出了很多假设,大多数倾向于以 1-位 N-H 键的断裂为起始步骤,但也有部分研究认为起始步应是 4 位 C-H 键断裂^[69]。可见, 对 C-H 及 N-H 键断裂顺序问题的研究也是推测 Hantzsch 酯衍生物反应机理的重要部分。

1

四.小结

铁卟啉血红素和 NAD(P)H 辅酶在生物体内的氧化还原过程中的重要地位是毋庸置疑 的,而羰基钌络合物作为更容易研究的血红素类似物,它与 NAD(P)H 辅酶模型的相互作 用正是本文关注的焦点。从前人的大量工作来看,尽管人们已经合成了大量的各种价态 的羰基钌络合物并对其氧化和催化性能进行了报道,但将其用于生物模拟方面的研究还 很少见,本文力图在这一领域进行探索。人们在 NAD(P)H 辅酶的负氢转移机理方面同样 作了大量的研究,时至今日仍有各种证据不断提出,但这一反应争议中的机理问题的实 质仍未能得到澄清。其中,在各种 NAD(P)H 辅酶模型中,1,4-二氢 Hantzsch 吡啶类化合 物作为有效的心血管类药物越来越引起人们的兴趣,但对它的还原机理方面的研究则相 对欠缺。因此,本文选用水溶性的[Ru(terpy)(tmen)O](ClO₄)₂ 与 1,4-二氢 Hantzsch 吡啶类 化合物为模型,首次对生物体新陈代谢过程中的重要物质细胞色素 P-450 酶及 NAD(P)H 辅酶的相互作用进行了模拟研究。并通过动力学、热力学等手段对这一氧化还原反应的 机理进行分析推测,以期对从分子水平理解生物体内酶与辅酶间的作用机理提供有价值 的信息。

本文的研究目标和拟解决的主要问题是:

平义的列九日孙仲以畔伏的主女问题定:

(1) 对[Ru(terpy)(tmen)O](ClO₄)₂与 HEH 的反应进行研究,确定其化学计量关系。

(2) 选取一系列含不同取代基的 HEH, 测定其与[Ru(terpy)(tmen)O](ClO₄)₂ 在乙腈中反应的动力学,研究 4-位苯环上取代基及 2,6-位上甲基和苯基如何影响环上电子云密度,并进一步影响反应速度。进行同位素效应的动力学测定,并测定及计算反应的活化能等热力学参数,为推测反应机理提供更多有力证据。

(3) 测定 HEH 与[Ru(terpy)(tmen)O](ClO₄)₂ 在乙腈/水混合溶剂中反应的动力学,研究 溶剂酸性等条件对反应速率的影响,以期模拟水环境中的反应历程。

(4) 用电化学仪测定反应物的电位,从热力学角度对反应机理进行推测。

(5) 合成含不同配体的四价羰基钉化合物,并测定其与 HEH 的反应速度,研究不同 氧化性(电位)的羰基钉化合物对反应速度的影响。

References

•

- 1. Breslow, R. Science, 1982, 218, 532.
- 2. Dsousa, V.T.; Bender, M. L. Acc. Chem. Res., 1987, 20, 146.
- 3. Oritz de Montellano, P.R. Ed. Cytochrome P-450: Structure, Mechanism and Biochemistry; Plenum, New York, 1986
- (a) Dawson, J.H.; Sono, M. Chem. Rev. 1987, 87, 1225. 4. (b) Groves, J.T. J. Chem. Educ. 1985, 62, 928.
- Guengerich, F.G.; MacDonald, T.L. Acc. Chem. Res. 1984, 17, 9. 5.
- Harada, N.; Miwa, G.T.; Walsh, J.S.; Lu, A.Y.H. J. Bio. Chem. 1984, 259, 3005. 6.
- Roberts, J.T.; Hoffmann, B.M.; Rutter, R.; Hager, L.P. J. Am. Chem. Soc. 1981, 103, 7656. 7.
- LaMar, G.N.; deRopp, J.S.; Smith, K.M.; Langry, K.C. J. Bio. Chem. 1981, 256, 237. 8.
- Browlett, W.R.; Gasyna, Z.; Stillman, G. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1993, 112, 515. 9.
- 10. (a) Groves, T.J.; Van Der Puy, M. J. Am. Chem. Soc. 1974, 96, 5274.
 - (b) Groves, T.J.; Mclusky, G.A. J. Am. Chem. Soc. 1976, 98, 5274.
- 11. Griffith, W.P. Chem. Soc. Rev. 1992, 21, 179.
- 12. (a) Che, C.-M.; Yam, V.W.-W. Adv. Inorg. Chem. 1992, 39,233. (b) Che, C.-M. Pure and Appl. Chem. 1995, 67, 225.

(c) Che, C.-M.; Yam, V.W.-W. Adv. Transition Metal Coord. Chem. 1996, 1, 209.

- 13. Stockinger, H.E., J. Occupat. Med. 1963, 5, 491.
- 14. Lossberg, R.; Muller, U., Z. Naturforsch. Teil B, 1981, 36, 395.
- 15. (a) Charronat, R., Ann. Chim. (Paris) 1931, 16, 9.

(b) Debray, H.D.; Joly, A., C. R. Acad. Sci. 1888, 106, 1499.

- (c) Gutbier, A.; Falco, F.; Zwicker, H., Z. Angew. Chem. 1909, 22, 490.
- (d) Nowgrocki, G.; Tridot, G., Bull. Soc. Chim. Fr. 1965, 684.
- 16. (a) Lee, D.G.; Congson, L.N., Can. J. Chem. 1990, 68, 1774. (b) Lee, D.G.; Congson, L.N.; Spitzer, A.; Olson, M.E., Can. J. Chem. 1984, 62, 1835.
 - (c) Lee, D.G.; van der Engh, M., Can. J. Chem. 1972, 50, 2000.
- 17. Dengel, A.C.; Griffith, W.P.; Hudson, R.A., Trans. Met. Chem. 1985, 10, 98.
- 18. Griffith, W.P.; Ley, S.V., Aldrichim. Acta. 1990, 23, 13.
- 19. Groves, J.T.; Quinn, R., Inorg. Chem. 1984, 23, 3844.

- 20. Groves, J.T.; Ahn, K.-H., Inorg. Chem. 1987, 26, 3831.
- 21. Groves, J.T.; Quinn, R., J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, 5790.
- 22. Ho, C.; Leung, W.H.; Che, C.M. J. Chem. Soc., Dalton Trans. 1991, 2933.
- (a) Che, C.M.; Wong, K.Y.; Poon, C.K., Inorg. Chem. 1985, 24, 1797.
 (b) Che, C.M.; Lai, T.F.; Wong, K.Y., Inorg. Chem. 1987, 26, 2289.
- 24. Che, C.M.; Wong, K.Y.; Mak, T.C.-W., J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1985,546.
- 25. Che, C.M.; Tang, W.T.; Wong, T.W.; Lai, T.F., J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 9048.
- 26. Che, C.M.; Tang, W.T.; Li, C.K., J. Chem. Soc., Dalton Trans. 1990, 3735.
- 27. (a) Che, C.M.; Tang, W.T.; Lee, W.O.; Wong, K.Y.; Lau, T.C., J. Chem. Soc., Dalton Trans. 1992, 1551.

(b) Che, C.M.; Tang, W.T.; Li, C.K., J. Chem. Soc., Dalton Trans. 1991, 3277.

- 28. El-Hendawy, A.M.; Griffith, W.P.; Moussa, M.N.; Taha, F.I., J. Chem. Soc., Dalton Trans. 1989, 901.
- 29. Griffith, W.P.; Pawson, D., J. Chem. Soc., Dalton Trans. 1973, 1315.
- 30. Dengel, A.C.; El-Hendawy, A.M.; Griffith, W.P.; O'Mahoney, C.A.; Williams, D.J., J. Chem. Soc., Dalton Trans. 1990, 737.
- 31. Dobson, J.C.; Meyer, T.J., Inorg. Chem. 1988, 27, 3283.

- 32. Che, C.M.; Leung, W.H., J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1987, 1376.
- (a) Bailey, C.L.; Drago, R.S., J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1987, 179.
 (b) Goldstein, A.S.; Beer, R.H.; Drago, R.S., J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1991, 21.
 (c) Goldstein, A.S.; Beer, R.H.; Drago, R.S., J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 2424.
- 34. Wong, K.Y.; Che, C.M.; Anson, F.C., Inorg. Chem. 1987, 26, 737.
- 35. (a) Che, C.M.; Ho, C.; Lau, T.C., J. Chem. Soc., Dalton Trans. 1991, 1259.
 (b) Che, C.M.; Yam, V.W,W,; Mak, T.C.W., J. Am Chem. Soc. 1990, 112, 2284.
- 36. Leung, T.; James, B.R.; Dolphin, D., Inorg. Chim. Acta. 1983, 79, 180.
- 37. Moyer, B.A.; Meyer, T.J., Inorg. Chem. 1981, 20, 436.
- 38. (a) Leising, R.A.; Ohman, J.S.; Acquaye, J.H.; Jak, K.J., J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1989, 905.

(b) Marmion, M.E.; Takeuchi, K. J., J. Chem. Soc., Dalton Trans. 1988, 2385.

39. Nagao, H.; Aoyagi, K.; Yukawi, Y.; Howell, F.S.; Yukawa, Y.; Mukaida, M., Bull. Chem. Soc.

Jpn. 1986, 59, 1493.

- 40. Moyer, B.A.; Meyer, T.J., Inorg. Chem. 1981, 20, 436.
- 41. Moyer, B.A.; Sipe, B.K.; Meyer, T.J., Inorg. Chem. 1981, 20, 1475.
- 42. Roecker, L.; Dobson, J.C.; Vining, W.J.; Meyer, T.J., Inorg. Chem. 1987, 26, 779.
- 43. (a) Stultz, L.K.; Binstead, R.A.; Reynolds, M.S.; Meyer, T.J., J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 2520.

(b) Dobson, J.C.; Seok, W.K.; Meyer, T.J., Inorg. Chem. 1986, 25, 1513.

- 44. Roecker, L.; Meyer, T.J., J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 4066.
- 45. Roecker, L.; Meyer, T.J., J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 746.
- 46. (a) Gilbert, J.A.; Gersten, S.W.; Meyer, T.J., J. Am. Chem. Soc. 1982, 104, 6872.
 (b) Gilbert, J.A.; Roecker, L.; Meyer, T.J., Inorg. Chem. 1987, 26, 1126.
- Binstead, R.A.; McGuire, M.E.; Dovletoglou, A.; Seok, W.K.; Roecker, L.E.; Meyer, T.J., J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 173.
- 48. Seok, W.K.; Meyer, T.J., J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 7358.
- 49. (a) Wiberg, K.B. Ed., Oxidation in Organic Chemistry, Academic Press, New York, 1965.
 (b) Benson, D., Mechanisms of Oxidation by Metal Ions, Elsevier, New York, 1976.
- 50. Thompson, M.S.; Meyer, T.J., J. Am. Chem. Soc. 1982, 104, 4106.
- 51. Rocek, J.; Radkowsky, A.E., J. Am. Chem. Soc. 1973, 95, 7123.
- 52. Meyer, T.J., J. Electrochem. Soc. 1984, 221c.
- 53. Ho, C.; Che, C.M., J. Chem. Soc., Dalton Trans. 1990, 967.
- 54. Che, C.M.; Ho, C.; Lau, T.C., J. Chem. Soc., Dalton Trans. 1991, 1901.
- 55. (a) Neyhart, G.A.; Grover, N.; Smith, S.R.; Kalsbeck, W.A.; Fairley, T.A.; Cory, M.; Thorp, H.H., J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 4423.
 - (b) Gupta, N.; Grover, N.; Neyhart, G.A.; Singh, P.; Thorp, H.H., Inorg. Chem. 1993, 32, 310.

(c) Grover, N.; Gupta, N.; Singh, P.; Thorp, H.H., Inorg. Chem. 1992, 31, 2014.

- 56. Neyhart, G.A.; Cheng, C.C.; Thorp, H.H., J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 1463.
- 57. Hurst, J.K.; Zhou, J.; Lei, Y., Inorg. Chem. 1992, 31, 1010.
- 58. Mauzerall, D.; Westheimer, F.H., J. Am. Chem. Soc. 1955, 77,2261.
- 59. Cazin, J.; Trefouel, G.; Dupas, J.; Bourguignon, T.; Gueguiner, G., Tetrahedron 1988, 44,

1079.

- 60. Cazin, J.; Duflos, J.; Dupas, G.; Bourguignon, J.; Queguiner, G., J. Chem. Soc., Perkin Trans. I 1989, 867.
- 61. Hadju, J.; Sigman, D.S., J. Am. Chem. Soc. 1975, 97, 3542.
- 62. Hadju, J.; Sigman, D.S., Biochemistry 1977, 16, 2841.
- 63. Shiukai, S.; Ide, I.; Manade, O., Bull. Chem. Soc. Jpn. 1978, 51, 3655.
- 64. (a) Shiukai, S.; Ishikawa, Y.; Manabe, O., Chem. Lett. 1982, 809.
 (b) Shiukai, S.; Yamashita, T.; Kusano, Y.; Manabe, O., J. Am. Chem. Soc. 1982, 104, 653.
- 65. Van Bergen, J.T.; Kellogg, R.M., J. Am. Chem. Soc. 1977, 99, 3882.
- 66. Kojima, M.; Toda, F.; Hattori, K., J. Chem. Soc., Perkin Trans. I 1981, 1647.
- 67. (a) Dittmer, D.C.; Fouty, R.A., J. Am. Chem. Soc. 1964, 86, 91.
 - (b) Dittmer, D.C.; Steffa, L.J.; Potoski, J.R., Tetrahedron Lett. 1961, 827.
- 68. Abeles, R.H.; Hutton, R.F.; Westheimer, F.H., J. Am. Chem. Soc. 1957, 79, 712.
- 69. Meijer, L.H.P.; Pandit, U.K., Tetrahedron 1985, 41, 467.
- 70. Nonhebel, D.C.; Orzzulik, S.T.; Suckling, C.J., J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1982, 1146.
- 71. Xu, H.J.; Deng, G.; Yu, Q., J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1987, 916.
- 72. Bunting, J.W.; Sindhuatmadji, S.J., J. Org. Chem. 1981, 46, 4421.
- (a) Bunting, J.W.; Chew, V.S.F.; Chu, G., J. Org. Chem. 1982, 47, 2308.
 (b) Bunting, J.W.; Chew, V.S.F.; Che, G., J. Org. Chem. 1982, 47, 2303.
- 74. Kreevoy, M.M.; Lee, I.S.H., J. Am. Chem. Soc. 1984, 106, 2550.
- 75. Steffens, J.J.; Chipman, D.M., J. Am. Chem. Soc. 1971, 93, 6694.
- 76. Shinkai, S.; Tsuno, T.; Manabe, O., Chem. Lett. 1981, 1203.
- 77. Ohno, A.; Kito, N.; Kawase, N., Polym. Lett. 1981, 1203.
- 78. (a) Liu, Y.C.; Li, B.; Guo, Q.X., Tetrahedron Lett. 1994 35, 8429.

(b) Liu, Y.C.; Li, B.; Guo, Q.X., Tetrahedron 1995, 51, 9671.

- 79. Tanner, D.D.; Singh, H.K.; Kharrat, A.; Stein, A.R., J. Org. Chem. 1987, 52, 2141.
- 80. (a) Tanner, D.D.; Stein, A.R., J. Org. Chem. 1988, 53, 1642.

(b) Tanner, D.D.; Kharrat, A., J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 2968.

- 81. Fukuzumi, S.; Hironaka, K.; Tanaka, T., J. Am. Chem. Soc. 1983, 105, 4722.
- 82. Yausi, S.; NaKamura, K.; Ohno, A., Bull. Chem. Soc. Jpn. 1985, 58, 1847.

- 83. (a) Yausi, S.; Nakamura, K.; Ohno, A., Chem. Lett. 1984, 337.
 - (b) Yausi, S.; Nakamura, K.; Fuji, M.; Ohno, A., Tetrahedron Lett. 1984, 24, 3335.
- 84. Ohnishi, Y.; Ohno, A., Chem. Lett. 1976, 697.
- 85. Fukuzumi, S.; Mochizuki, S.; Tanaka, T., Inorg. Chem. 1990, 29, 653.
- 86. Ohno, A.; Yamamoto, H.; Oka, S., Bull. Chem. Soc. Jpn. 1981, 54, 3489.
- 87. Ohno, A.; Yamamoto, H.; Oka, S., Tetrahedron Lett. 1979, 4061.
- (a) Okamoto, T.; Ohno, A.; Oka, S., J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1977, 181.
 (b) Okamoto, T.; Ohno, A.; Oka, S., J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1977, 784.
- 89. Okamoto, T.; Ohno, A.; Oka, S., Bull. Chem. Soc. Jpn. 1980, 53, 330.
- 90. Powell, M.F.; Wu, J.C.; Bruice, T.C., J. Am. Chem. Soc. 1984, 106, 3850.
- 91. Brewster, M.E.; Kaminski, J.J.; Gabanyi, Z., Tetrahydron 1989, 45, 4395.
- 92. Brewster, M.E.; Kaminski, J.J.; Gabanyi, Z., Tetrahydron 1990, 46, 319.
- 93. Adam, W.; Heil, M.; Hutterer, R., J. Org. Chem. 1992, 57, 4491.
- 94. Cheng, J.-P.; Lu, Y.; Zhu, X.; Mu, L., J. Org. Chem. 1998, 63, 6108.
- 95. Eberson, L., Electron Transfer Reactions in Organic Chemistry, Springer-Verlag, New York, 1987.
- 96. Cheng, J.-P.; Lu, Y., J. Phys. Org. Chem. 1997, 10, 577.
- 97. Ishikawa, M.; Fukuzumi, S.; Goto, T.; Tanaka, T., Bull. Chem. Soc. Jpn. 1989, 62, 3754.
- 98. Yausi, S.; Ohno, A., Bioorg. Chem. 1986, 14, 70.
- 99. Hantzsch, A.; Liebigs, J. Ann. Chem. 1882, 215.
- 100.Bossert, F.; Meyer, H.; Wehinger, E., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1981, 20, 762.
- 101.Love, B.; Snader, K.M., J. Org. Chem. 1986, 29, 1596.
- 102. Engelmann, F., Ann. 1885, 231, 37.
- 103. Jeanranaud, A., Ber. 1888, 21, 1783.
- 104.Delgado, F.; Alvarez, C.; Garcia, O.; Penieres, G.; Marquez, C., Syn. Commun. 1991, 21, 2137.
- 105. Vandan Eynde, J.J.; Orazio, R.D.; Haverbeke, Y.V., Tetrahedron 1994, 50, 2479.
- 106.(a) Lee, J.S.; Jacobsen, N.E.; De Montellano, P.R.O., Biochem. 1988, 27, 7703.
 - (b) De Montellano, P.R.O.; Beilan, H.S.; Kauze, K.L., J. Bio. Chem. 1981, 256, 6708.
 - (c) Bocker, R.H.; Guengerrich, F.P., J. Med. Chem. 1986, 29, 1596.

II. 实验部分

一. 仪器与试剂

- 1. 仪器:
 - 停流分析仪: Applied Photophysics 公司, the Bio Sequential SX-18mV Stop-Flow Reaction Analyser
 - 电化学分析仪:美国生物系统公司 BAS-100B 型电化学综合分析仪
 - 紫外光谱仪: 日本 HITACHI 公司 U-3000 型紫外光谱仪
 - 电子天平: 瑞士 Mettler 公司 AT261 型电子天平
 - 美国 Sartorius 公司 BP211D 型电子天平
 - 熔点仪: 日本 Yanaco Micro Melting Point Apparatus
- 2. 主要试剂规格及产地:

Terpyridine	99%	Aldrich
$RuCl_3 3H_2O$	99%	Aldrich
Silver toluene-p-sulphonate	98%	Aldrich
2,2'-bipyridine	99%	Aldrich

去离子水	Watson's dis	stilled water
乙酰乙酸乙酯	分析纯	北京试剂公司
N,N'-四甲基乙二胺	分析纯	北京试剂公司

二. 试剂处理

1. 绝对乙醇

500 毫升圆底烧瓶中加入 10 克金属钠块, 250 毫升无水乙醇及几粒沸石, 回流管上端 接干燥管, 回流 30 分钟, 然后加 8 毫升邻苯二甲酸二乙酯, 再回流 10 分钟, 改成蒸馏 装置蒸出, 收集 78℃ 馏分。

ı .

2. N,N'-四甲基乙二胺

分析纯的 N,N'-四甲基乙二胺在使用前减压蒸馏提纯。

3. 乙酰乙酸乙酯(简称三乙)

分析纯的三乙在使用前减压蒸馏,收集 82-83°C/120mmHg 馏分。

4. 绝水绝氧乙腈

500 毫升分析纯乙腈中加入 25 克高锰酸钾和 20 克无水碳酸钠, 氮气保护下回流 10 小 时后蒸出。蒸出的清液中加入五氧化二磷,回流三小时后,在高纯氮气保护下蒸出。蒸 出的溶剂中再加入 15 克五氧化二磷, 回流三小时后, 在髙纯氩气保护下蒸出, 收集 80-81℃ 馏分。收集物立即进行密封保护,夹上安全夹后放入手套箱中备用。

5. 支持电解质的合成

50 克(0.147mol)n-Bu₄N⁺HSO₄溶于 400ml 水中,滴加入 22.1ml HPF₄水溶液,搅拌,生 成大量白色沉淀,抽滤,用水洗涤固体,尽量抽干,然后放入烘箱中烘干。用二氯甲烷/ 乙醚重结晶,抽滤,得无色针状晶体,真空干燥,mp.245-247°C。

6. 0.1M 支持电解质的乙腈溶液的配制^[1]

将 n-Bu₄NPF。 置于 110°C 烘箱中烘 5 小时,冷却到室温后,称 7.7488 克(0.02mol),放 入干燥的 250 毫升带三通塞的玻璃瓶中,用抽空(≤100Pa)充氩方法反复三次,使瓶中充满 氩气。在氩气保护下,用 Hamilton 气密注射器(已用氩气冲洗数次)准确移取 200 毫升经处 理的乙腈于烧瓶中,摇匀备用。

合成 Ξ.

1. [Ru(terpy)(tmen)O](ClO₄)₂的合成^[2]

(1) [Ru(terpy)Cl₃] 3H₂O 的合成^[3]

称取 RuCl₃ 3H₂O 及 terpy 各 200mg 于圆底烧瓶中,加入 250ml 绝对乙醇,回流三小时, 冷却后析出棕色粉状固体, 抽滤, 用 3 份 30 毫升绝对乙醇和 2 份 20 毫升乙醚洗涤, 真 空干燥,产率 92%。

(2) [Ru(terpy)(tmen)Cl]ClO_的合成

在圆底烧瓶中加入 400mg [Ru(terpy)Cl₃] 3H₂O、4ml N,N'-四甲基乙二胺和 4ml 乙二醇, 回流四小时,溶液变成紫色。待冷却后,加入 5ml 乙醇, 10ml 饱和 NaClO₄水溶液。放置 一段时间后过滤,得到黑紫色固体,用冰水及少量乙醚洗涤,真空干燥,产率 70%。紫 外吸收(CH₂CL₂) λ_{max}/nm (ε_{max}/dm³ mol⁻¹ cm⁻¹): 561 (sh) (3310), 520 (sh) (3200), 380 (3480), 325 (18900), 282 (15400).

(3) [Ru(terpy)(tmen)H₂O](ClO₄)₂的合成

取 300mg [Ru(terpy)(tmen)Cl]ClO。和 150mg 对甲基苯磺酸银于圆底瓶中,加入 3:1 的 丙酮和水的混合液 20ml, 回流 30 分钟, 过滤除掉 AgCl 固体。滤液旋转蒸发至 5ml, 加

入 NaClO₄ 固体,静置一夜,过滤,得到紫色晶状固体,用少量冰水洗涤,真空干燥,产 率 65%。紫外吸收(H₂O) λ_{max}/nm (ε_{max}/dm³ mol⁻¹ cm⁻¹): 523 (2660), 460 (sh) (1870), 322 (26000), 270 (17000)。

(4) [Ru(terpy)(tmen)O](ClO₄)₂的合成

将 100mg [Ru(terpy)(tmen)H₂O](ClO₄)₂,溶于约 20ml 70°C-80°C 的去离子水中,加入 20ml (NH₄)₂Ce(NO₃)₆ 的饱和溶液,搅拌几分钟后,加入过量的 NaClO₄,静置于冰水浴中 1 小时,过滤,得到土黄色固体,用少量冰水洗涤,真空干燥,产率 50%。紫外吸收(H₂O) λ_{max}/nm (ε_{max}/dm³ mol⁻¹ cm⁻¹): 354 (sh) (5700), 338 (7300), 289 (8300)。元素分析: Found, %: C, 36.80; H, 3.90; N, 10.30. Calc. %: C, 36.9; H, 4.20; N, 10.20。

2. [Ru(tacn)(bipy)O](ClO₄)₂的合成

(1) [Ru(tacn)Cl₃]的合成^[4]

a. [RuCl₂(DMSO)₄]的合成^[5]

1 克 RuCl₃3H₂O 在 5ml DMSO 中回流五分钟,用泵抽到 2.5ml 体积,加入 20ml 丙酮 得到黄色沉淀,过滤,用丙酮和乙醚洗涤,真空干燥,得到 RuCl₂(DMSO)₄。

b. [Ru(tacn)Cl₃]的合成

在 25ml 绝对乙醇中加入 1 克 2.1mmol RuCl₂(DMSO)₄,向此悬浊液中加入 0.8 克 8mmol 1,4,7-trimethyl-1,4,7-triazacyclononane(tacn)^[6], 60°C 下搅拌 30 分钟后再回流两小时, 旋干

溶剂,加入 20ml 浓盐酸回流 30 分钟,出现橙色微晶,旋转蒸发除去一半溶剂,抽滤, 收集固体。

(2) [Ru(tacn)(bipy)H₂O](ClO₄)₂的合成^[7]

将[Ru(tacn)Cl₃]50mg、bipy20mg 及 200mg 锌粉在水中回流一小时,反应液逐渐变红。 冷却后,过滤除去未反应的锌粉和配体。在滤液中加入 2ml 饱和 NaClO₄液,放于冰箱内 过夜,出现深红色细小晶体,抽滤,用冷水洗涤,产率 75%。紫外吸收(H₂O) λ_{max}/nm (ε_{max}/dm³mol⁻¹cm⁻¹): 501 (4330), 351 (4780), 300 (25600), 245 (10250)。

(3) [Ru(tacn)(bipy)O](ClO₄)₂的合成^[7]

将 50mg [Ru(tacn)(bipy)H₂O](ClO₄)₂溶于 10ml 去离子水,溶解后将其置于冰水浴中,加入 200mg (NH₄)₂Ce(NO₃)₆溶于 5ml 去离子水的溶液,溶液颜色立即由深红变成橙黄色。加入少量 NaClO₄ 固体,静置,过滤,得到土黄色固体产物,产率 70%。紫外吸收(H₂O) λ_{max}/nm (ε_{max}/dm³mol⁻¹cm⁻¹): 314 (25200)。元素分析: Found, %: C, 35.80; H, 4.55; N, 11.40. Calc. %: C, 35.45; H, 4.55; N, 10.90。

3. HEH 的合成^[8]

取 2.8ml 37%的甲醛水溶液、10ml 三乙、12.4ml 浓氨水,加入圆底瓶中,再缓慢加入 3.8ml 乙醇,放热反应后回流搅拌 30 分钟。在冰盐浴中放冷,抽滤。用乙醇重结晶两次,得到黄绿色针状晶体,熔点 190.5-192℃,文献熔点 191.5-193℃^[9]。

4. 4-甲基 HEH 的合成^[10]

参见 HEH 合成方法,用 2.1ml 乙醛取代甲醛水溶液,反应中须回流一个半小时。重结晶后熔点 131.0-132.5°C,文献熔点 130-131°C^[10]。

5. 1-d-HEH 的合成[11]

烘箱中干燥的仪器趁热迅速装配, 氩气保护下加入 5 克 HEH、100ml 乙二醇二甲醚、 5ml 重水, 回流 2 小时, 静置, 析出晶体。重复上述操作 4-5 次。经 IR 和 'HNMR 谱鉴定, N-H 峰全部消失, 同时 IR 谱中在 2485.65cm '处出现新峰, 为 N-D 峰, 氘化程度>97%。 6. 4,4-d₂-HEH 的合成^[12]

1.0 克氘代多聚甲醛、0.023 克对甲苯磺酸加 10ml 水加热回流至溶液成均相,冷却,用氨水中和。加入 7.54 克三乙,2.2ml 浓氨水,3.9ml 乙醇,室温下放置 5 天,过滤,得到黄绿色晶体,熔点 191-192°C,¹HNMR 谱中 4-位 H 峰完全消失,氘化程度>99%。 7. 2,6-二甲基-4-取代苯基-Hantzsch 吡啶系列化合物合成^[13]

合成路线(Scheme 2.1)

 $G = -OCH_3, -CH_3, -H, -Cl, -CN$

Scheme 2.1

合成方法

将所需的醛 0.05mol 和 13.3ml 三乙混合于 26ml 无水乙醇中,通入氨气一小时,再于 室温放置一小时。将混合液加入 250ml 压力釜中于 100°C 加热 7 小时。冷却,将反应液 转移到 100ml 烧瓶中,用旋转蒸发仪旋去部分溶剂,加入少量甲醇,冷冻后抽滤得固体。 用乙醇重结晶。

其中当 G=CN^[14]时,合成方法是将所需的醛 0.05mol、13.3ml 三乙、10ml 乙醇及 5.4ml

浓氨水混合,回流两小时。待溶液冷却后,倒入 125ml 冰水中,油层迅速固化,抽滤得 粗品。用乙醇重结晶。

Table 2.1 2,6-二甲基-4-取代苯基-Hantzsch 吡啶系列化合物实验数据表

4-位苯环取代基	重结晶溶剂	晶型	m.p. (°C)	Lit. m.p. (°C)	产率(%)
p-OCH ₃	无水乙醇	无色粒状	157-158.5	159 ^[13]	32
p-CH ₃	70%乙醇	无色粒状	137.5-139.5	140 ^[13]	31.5
p-H	无水乙醇	无色针状	157,5-159	157.0-159.0 ^[13]	55
p-Cl	无水乙醇	无色片状	148.5-150	149 ^[13]	57
p-CN	无水乙醇	淡黄粒状	163.5-165.5	166-168[14]	46.5

8. 2,6-二苯基-4-取代苯基-1,4-二氢 Hantzsch 吡啶系列化合物合成

合成路线 Scheme 2.2

$$G = p,m-di-CH_3O-$$
, $p-CH_3-$, $p-H-$, $p-Cl-$, $p-CN-$

(1) 苯甲酰乙酸乙酯的合成[15]

反应式:

 $CH_{3}COCH_{2}COOC_{2}H_{5} + NaOC_{2}H_{5} \longrightarrow [CH_{3}COCHCOOC_{2}H_{5}]Na + C_{2}H_{5}OH$ $[CH_{3}COCHCOOC_{2}H_{5}]Na + PhCOOC_{2}H_{5} \longrightarrow [PhCOCHCOOC_{2}H_{5}]Na + CH_{3}COOC_{2}H_{5}$ $[PhCOCHCOOC_{2}H_{5}]Na + H_{2}SO_{4} \longrightarrow PhCOCH_{2}COOC_{2}H_{5} + NaHSO_{4}$

合成方法:

在三口瓶中加入 200 毫升无水乙醇,分批加入 11.5 克钠块,搅拌,约 4.5 小时反应完 全。冷至室温,用恒压滴液漏斗缓慢加入 65 毫升三乙。减压蒸馏蒸去乙醇,将剩余物冷 至室温。加入 150ml 苯甲酸乙酯,油浴加热,使浴温升到 140-150°C,反应 6 小时,然后 在 1 小时内浴温逐渐升到 180°C。在加热过程中收集到的馏出物主要为乙酸乙酯和乙醇。 将反应混合物冷却,加入 62.5 毫升水,再加入 13.5 毫升硫酸和 50 毫升水配成的冷溶液, 使混合物呈酸性。冷却,分出上部有机层,水层用 80 毫升乙醚分三次萃取并与有机层合 并,用饱和 NaHCO₃ 溶液洗至中性,再用水洗三次,用无水 Na₂SO₄ 干燥后减压蒸馏,收 集 130-132°C/2-3mmHg 馏分。

(2) 2,6-二苯基-4-取代苯基-1,4-二氢 Hantzsch 吡啶系列化合物的合成[16]

0.01mol 醛、0.02mol 苯甲酰乙酸乙酯、7.7g(0.1mol)乙酸铵在 10ml 冰醋酸中加热回流,反应液颜色逐渐加深并出现油状物。冷却,将油状物溶于乙醇,热过滤除去不溶物,滤液静置冷却,析出淡黄色针状或粒状晶体,用柱层析方法分离,旋转蒸发,得所要产物。

其中, p,m-di-OCH₃-取代物在反应后未析出油状物, 滴加适量蒸馏水, 冷冻, 析出黄 色固体, 用柱层析法分离。p-CN-取代物在反应完成后冷却, 静置一夜后即析出针状晶体, 用柱层析法分离。

Table 2.2 2,6-二苯基-4-取代苯基-1,4-二氢 Hantzsch 吡啶系列化合物实验数据表

4-位苯环取代基	重结晶溶剂	晶型	m.p. (°C)	Lit. m.p.(°C)	产率(%)
m,p-di-OCH ₃	无水乙醇	无色片状	161-163		34
p-CH ₃	无水乙醇	淡黄针状	140-141		39.5
p-H	无水乙醇	淡黄针状	136-137	137-138 ^[16]	43.5
p-Cl	无水乙醇	淡黄针状	188.5-190		42
p-CN	无水乙醇	淡黄针状	198.5-200		61

39 .

Table 3.3 2,6-二苯基-4-取代苯基-1,4-二氢 Hantzsch 吡啶系列化合物核磁及元素分析数据					
4-位苯环	¹ H NMR, δ (Hz)	Element	al anal. (Calcd, %)	
取代基		С	Н	Ν	
m,p-di-OCH ₃	0.90 (t, 6H, CH ₃), 3.90 (s, 6H, OCH ₃), 3.91 (q, 4H,	72,33	6.01	2.65	
	CH ₂), 5.23 (s, 1H, CH), 5.98(s, 1H, NH), 6.63-7.53	(72.51)	(6.04)	(2.73)	
	(m, 13H, Ar-H)				
p-CH ₃	0.92 (t, 6H, CH ₃), 2.33 (s, 3H, CH ₃), 3.90 (q, 4H,	77.04	6.26	2.94	
	CH ₂), 5.18 (s, 1H, CH), 5.90 (s, 1H, NH), 6.93-	(77.07)	(6.25)	(3.00)	
	7.54 (m, 14H, Ar-H)				
p-H	0.90 (t, 6H, CH ₃), 3.89 (q, 4H, CH ₂), 5.23(s, 1H,				
	CH), 5.93 (s, 1H, NH), 7.10-7.69 (m, 15H, Ar-H)				
p-Cl	0.91 (t, 6H, CH ₃), 3.90 (q, 4H, CH ₂), 5.23(s, 1H,	71.28	5.05	2.57	
	CH), 5.97 (s, 1H, NH), 7.13-7.60(m, 15H, Ar-H)	(71.38)	(5.37)	(2.87)	
p-CN	0.86 (t, 6H, CH ₃), 3.87 (q, 4H, CH ₂), 5.27(s, 1H,	74.92	5.60	5.74	
	CH), 5.97 (s, 1H, NH), 7.20-7.67 (m, 14H, Ar-H)	(75.30)	(5.47)	(5.85)	

四. 动力学测定

1. 基本原理

•

化学反应动力学是研究反应速度,各种可变量对反应速度的影响,以及这些结果与反 应历程的关系的一门科学。目前主要的研究方法分为三大类:

(一)静态法

这种方法适于 t₁₂≥1min.的慢反应,这是一种经典的方法。当反应物在一种反应器中混 合后,于不同的时间取出定量的样品,使反应停止并分析样品中指定组分的浓度;或不 取出样品而用物理方法(如光谱法、旋光法、电导法等)监测反应混合物中某一种组分浓度 随时间的变化。

(二)流动法和快速混合技术

这种方法适用于 1min.≥t_{1/2}≥10⁻³s 的反应。流动法和静态法的主要区别在于实现反应物 的快速混合技术上的差异,但所选用的检测原理与静态法相同,其主要优点是可以测定 反应速度较快的反应。流动法可分为快速流动法和停流法。快速流动法是将反应物溶液 以恒定的流速导入混合室,然后流经观察管,在不同时间通过观察管的某一点进行检测。 停流法则是流动着的反应液体突然受阻停止流动,反应液迅速混合,在104秒内混合均匀,

40

•

并立即测定其物理性质的变化。

(三)弛豫法

这种方法适用于 10⁻¹s≥t_{1/2}≥10⁻⁹s 的高速反应。基本原理是反应的平衡不仅依赖于反应 物的浓度,而且依赖于温度、压力或电场强度等反应条件。操作中先使体系在固定条件 下达到平衡,然后给体系一个扰动,使其偏离平衡态。在体系随着新的外界条件变化并 恢复平衡时,通过快速物理方法跟踪弛豫过程,求出弛豫时间,从而测定反应速度。

本文所测动力学数据是在 Applied Photophysics 公司 Bio Sequential SX-18mV 型停流分 光光度计上获得的。该实验中,反应物首先快速混合,在流动瞬间中止为静态体系,然 后用紫外可见光谱仪检测吸光度随时间的变化规律,同时予以记录。仪器由两个储液槽 组成,以超级恒温槽控温,储液槽加入 4-6 个大气压的高纯氦气,反应物在高压驱动下迅 速流动,充分混合后进入流动池,当流动稳定后,突然停止流动,并检测流动池中反应 体系的吸光度随时间变化的规律,由计算机进行记录处理。

停流分光光度计图示

:

- 1 Reservoir Syringes 2 Control Valve Knobs
- 3 Thermostal Bath
- 4 Call Block
- 5 Orive Syringes
- 6 Auto-Stop Arrangement
- 7 Pre-Mia Drive Ram

.

- 1 Fluth Orive Rem
- Elizab Rom Theil
- 10 Flush Ram Shell 11 Pre-Mix Ram Shelf

2. 实验方法

(1) 溶液配制

称取适量 1,4-二氢 Hantzsch 吡啶及[Ru(terpy)(tmen)O](ClO₄)₂ 固体,分别配成浓度为 lx10⁻³~1x10⁻⁴mol/l 及 1x10⁻⁵mol/l 的乙腈溶液,保证实验满足假一级条件。

(2) 实验条件的选定

选取 523nm 波长处进行测定,这是产物[Ru(terpy)(tmen)H₂O](ClO₄)₂ 的特征最大吸收 波长,其它反应物及产物 1,4-二氢 Hantzsch 吡啶、Hantzsch 吡啶及[Ru(terpy)(tmen)O](ClO₄)₂ 在此波长处均没有吸收。并根据不同反应物及其浓度选择测定时间,使其大于 3 个半衰 期。

(3) 实验数据的获得

对每次测定后得到的数据通过一级反应的指数方程进行拟合,得到有关参数。本文采用 Guggenheim 方法^[17],

$$\ln (A_t - A_{t'}) = -k_{obs}t + C$$

以 ln (A, - A,)对 t 线性回归,由计算机给出表观速率常数 k_{obs}。

一级反应中吸光度随时间变化曲线图及用 Guggenheim 方法拟合曲线图 Rel Absorbance

五. 电化学测定

电极的氧化电势 E_{ax}和还原电势 E_{red}的测定是在 BAS-100B Electrochemical Analyzer 中 进行的,按照操作规定启动电化学分析仪,正确连接三个电极。工作电极为玻碳或 Pt 电 极,参比电极为 Ag/AgNO₃(乙腈溶剂)电极,助电极为铂丝电极。在电解池中称取样品(按 2 mM, 5 ml 溶剂计),放入一个小磁子,置于电化学分析仪的法拉第箱中,通入高纯氩气 3 分钟,用注射器注入 0.1M(n-Bu)₄NPF₆的电解质溶液 5 毫升,搅拌使固体全溶,然后通 过键盘输入指令进行电化学测定。电势测定以二茂铁 Ferrocenium/Ferrocene 可逆氧化还原 电对作为内标,该电对对参比电极的电势值在测定前后均须校正。

每次测定前,将工作电极从电解池中取出,用蒸馏水洗涤后,用 BAS:6µM Diamond Polish 按 "8"字型来回打磨,每次打磨的次数及用力程度应保持相同,以使每次测定时工作电极状况保持一致。电极打磨后依次用蒸馏水,95%乙醇,丙酮溶液洗涤,吹干后插入电解池中进行测定。

References

- 1. Matthews, W.S.; Bare, J.E.; Beretmess, J.E.; etal., J. Am. Chem. Soc. 1975, 97, 7006.
- 2. Ho, C.; Che, C.M.; Lau, T.C., J. Chem. Soc., Dalton Trans. 1990, 967.
- 3. Moyer, B.A.; Meyer, T.J., J. Am. Chem. Soc. 1978, 100, 3601.
- 4. Wieghardt, K.; Chaudhuri, P.; Nuber, B.; Wiess, J., Inorg. Chem. 1982, 21, 3086.
- 4. Neubold, P.; Wieghardt, K.; Nuber, B.; Wiess, J., Inorg. Chem. 1989, 28, 459.
- 5. Evans, I.P.; Spencer, A.; Wilkinson, G., J. Chem. Soc., Dalton Trans. 1973, 204.
- 6. Wieghardt, K.; Chaudhuri, P.; Nuber, B.; Wiess, J., Inorg. Chem. 1982, 21, 3086.
- 7. Cheng, W.C.; Yu, W.Y.; Cheung, K.; Che, C.M., J. Chem. Soc., Dalton Trans. 1994, 57.
- 8. Norcross, B.E.; Clement, G.; Weinstein, M., J Chem. Edu., 1969, 46, 694.
- 9. Singer, A.; McElvain., Org. Synth. 1934, 14, 30.
- 10. Loev, B.; Snadder, K.M., J. Org. Chem. 1965, 30, 1915.
- 11. (a) Huyser, E.S.; Kahl, A.A., J. Org. Chem., 1970, 11, 3742.

(b) Kurz, J. L.; Hutton, R.; Westheimer, F.H., J. Am. Chem. Soc. 1961, 584.

- 12. Norcross, B.E.; Klinedinst, Jr.P.E.; Westheimer, F.H., J. Am. Chem. Soc. 1962, 797.
- 13. (a) Hinkel, L.E.; Agling, E.E.; Morgan, H., J. Chem. Soc. 1931, 1835.
 (b) Hinkel, L.E.; Madel, W.R., J. Chem. Soc. 1929, 750.
- 14. Dommisse, R.A.; Lepoivre, J.A.; Alderweireldt, F.C., Bull. Soc. Chim. Belgs. 1975, 84, 885.
- 15. Horning, E.C., Organic Synthesis Coll. Vol. I, 1st Ed., University of Missuri, USA 379.
- (a) Baumane, L.; Stradins, J.; Gavars, R.; Cekavitcus, B.S.; Duburs, G.K., Geterofsikl, Soedin.
 1991, 4, 481(Russ).
 - (b) Cekavicus, B.; Sausins, A.; Zoloxyabko, R.M.; Duburs, G.K., hatv. PSR Zinat. Akad. Vestis, Kim. Ser. 1985, 1, 77(Russ).
- 17. Moore, J.W.; et al., Kinetics and Mechanism 3Ed, 1981, 70.

III. 结果与讨论

我们选取络合物[Ru(terpy)(tmen)O](ClO₄)₂和 1,4-二氢 Hantzsch 吡啶类化合物作为模型 模拟生物体系中的细胞色素 P-450 酶与 NAD(P)H 辅酶的作用机制,并从动力学角度推测 反应机理。因此,我们首先对这一氧化还原反应进行了研究。

一.对[Ru(terpy)(tmen)O](ClO₄)₂和 1,4-二氢 Hantzsch 吡啶的氧化还原反应的研究 分别配制[Ru(terpy)(tmen)O](ClO₄)₂和 1,4-二氢 Hantzsch 吡啶的乙腈溶液,使其摩尔比 为 1:1,将两溶液混合后其颜色立即变紫。将反应后溶剂旋干,并对固体进行分离。从¹HNMR 谱 δ(CDCl₃): 8.67(s,1H), 4.38(q,4H), 2.84(s,6H), 1.39(t,6H)可知, 1,4-二氢 Hantzsch 吡啶转 化成了 Hantzsch 吡啶,其分离产率达 93%,因此可认为此反应为定量反应。同时,在反 应液呈紫色时,取少量用紫外光谱仪扫描,发现其吸收与[Ru(terpy)(tmen)H₂O](ClO₄)₂相 一致。同时,从旋转蒸发后的固体中分离出的成分是[Ru(terpy)(tmen)H₂O](ClO₄)₂,这 是反应产物[Ru(terpy)(tmen)H₂O](ClO₄)₂在与溶剂分子 CH₃CN 发生配体交换后形成的。这 一类二价羰基钌化合物的紫外吸收在 450nm-600nm 波长附近有一个 MLCT (Metal-Ligand Charge Transfer)吸收带,当金属钌上连有不同配体时,会显示不同的特征紫外吸收。由此

我们确定,在反应中生成的产物是[Ru(terpy)(tmen)H2O](ClO4)2和 Hantzsch 吡啶。

在进一步的计量化学研究中,先配制不同浓度的[Ru(terpy)(tmen)H₂O](ClO₄)₂ 溶液,并 用紫外光谱仪得到其浓度 C 与吸光度 A 之间的关系,求出ε值。然后用不同浓度比例的 [Ru(terpy)(tmen)O](ClO₄)₂ 和 1,4-二氢 Hantzsch 吡啶溶液进行化学计量滴定,检测生成的 [Ru(terpy)(tmen)H₂O](ClO₄)₂ 的浓度。通过计算,得出[Ru(terpy)(tmen)O](ClO₄)₂ 与 1,4-二氢 Hantzsch 吡啶在发生反应时的化学计量关系为 1:1。

从上面这些结果中,得到此反应的化学计量方程式为(Scheme 3.1):

Scheme 3.

二.动力学测定和反应机理分析

[Ru(terpy)(tmen)O](ClO₄)₂ 与 1,4-二氢 Hantzsch 吡啶的反应是二级动力学,且对两种反 应物的反应级数均为 1。

首先,我们选择了反应速度相对较慢的 4-Ph-HEH 与[Ru(terpy)(tmen)O](ClO₄)₂ 进行反应,用紫外光谱仪对其进行时间扫描,得到如下的谱图(Graph 3.1)。

Graph 3.1

从图中可见,反应开始后,在 523nm、322nm 及 270nm 处逐渐出现新的吸收峰,即反 应物[Ru(terpy)(tmen)O]²⁺逐渐转变成产物[Ru(terpy)(tmen)H₂O]²⁺。图中等吸光点(isospestic point)较为明显,说明反应产物单一,适于做动力学分析。

1. 取代基效应

我们采用各种含有不同取代基的 1,4-二氢 Hantzsch 吡啶(Figure 3.1),在不同浓度(C)下 测定其与[Ru(terpy)(tmen)O]²⁺的假一级速率 k_{obs} ,通过以 k_{obs} 对 C 所作直线斜率得出二级 反应速率常数 k_2 ,列于表 Table 3.1 中。

1

.

EtO₂C

ţ

.

R'

Η

Ĥ

) ₂ Et	R' = Me	$R = H$ $R = CH_3$	1 2			
	R'=Me	$R = p-OCH_3$	3 a	$\mathbf{R}' = \mathbf{P}\mathbf{h}$	$R = m, p-di-OCH_3$	4a
		p-CH ₃	3b		p-CH ₃	4b
CO ₂ Et		p-H	3c		p-H	4c
ピー		p-Cl	3đ		p-Ci	4d
		p-CN	3e		p-CN	4e
r –						

Figure 3.1

化合物	二级反应速率 k ₂ (M ⁻¹)*	lg (k ₂)	$E_{ox}(V)^{b}$
1	6875		0.441
2	2735		0.707
3a	131	2.117	0.716
3b	119	2.076	0.730
3c	93	1.968	0.743
3d	59	1,771	0.782
3e	31	1.491	0.851

Table 3.1 取代 1,4-二氢 Hantzsch 吡啶类化合物与[Ru(terpy)(tmen)O](ClO₄)₂反应的实验数据

4a	179	2.253	0.735
4b	87	1.940	0.760
4c	64	1.806	0,776
4d	38	1.580	0,806
4e	14	1.146	0.860
• 假一级速率 k _{ob} 是在	25℃,乙腈溶剂中月	目停流分析仪在 523nm 处监测获	得的,二级速率常数 k ₂ 是通
过假一级速率 k _{ob} 对沐	度 C 所作线性相关的	的直线斜率得出; ^b 氧化电位 E _{ox}	vs.Fc ⁺ /Fc,乙腈溶剂,工作
电极为玻碳电极,参比	上电极为 0.1M AgNO	₃(CH₃CN)/Ag 电极,助电极为铂á	丝电极,扫描速度 100mV/s。
从 Table 3.1 数	居可见,在 2,6-二 ⁻	甲基-4-取代苯基-1,4-二氢 Ha	ntzsch 吡啶(3a-3e)和 2,6-
二苯基-4-取代苯基	-1,4-二氢 Hantzscl	h 吡啶(4a-4e)两个系列中,4	位苯基上取代基的给电
子能力越强,反应这	速度越快, 而拉电	子的取代基则会减慢反应速度	度。电化学数据也说明 4-
位苯环上给电子基	会提髙其给电子能	盵力,而拉电子基则削弱这种	中给电子的能力。但从数
据中可见这种效应	并不很强,远小于	4-位上取代苯基的化合物与	化合物 1、2 间的差别。

47

.

一般来讲,由于反应物的 1,4-二氢吡啶环的 N 原子上有一对孤对电子,电子云密度较大,因此若在反应中首先发生电子转移,首先将会是 N 上的孤对电子中的一个电子发生转移。而 4-位苯环上的取代基与吡啶环的 N 间相隔两个o单键,这使对位取代基的作用被大大削弱。

表中化合物 1、2 与 4-位苯基取代后的化合物 3、4 的反应速率有明显的差别,这主要 是由于化合物 1 有较高的对称性,一般采取平面构象,因此当它参与反应时,这种构象 将有利于另一反应物的进攻,从而加快反应速度。而化合物 2 中 4-位上甲基的存在破坏 了 1 的对称性,并使二氢吡啶环平面发生一定程度的扭曲,从而阻碍了另一反应物的进 攻和预结合,使反应速度减慢。在 3、4 中,4-位上为体积较大的苯环,其存在会对底物 的进攻形成很大的空间位阻,并更加严重地破坏二氢吡啶环的平面性,使两个反应物间 有效碰撞的几率降低。体现在反应速度上,显示出反应活性也大大降低。同时,由于反 应的最终产物中的吡啶环是一个平面构型,因此化合物 2 及 3、4 中的 1,4-二氢吡啶环的 非平面构象会提高反应过渡态的能量,使得活化能增加,这也会引起反应速度上的差别。

此外,我们还注意到,二氢吡啶环 2,6-位连有甲基时,由于其给电子能力比苯基强, 故其对应化合物 1-位 N 上电子云密度会大于相应的 2,6-二苯基化合物。但由于苯环的立 体效应使得它并不与二氢吡啶环共平面,故不能有效地离域氦上的孤对电子,而只能靠 其拉电子的诱导效应分散氮上电子密度,这使得苯环的拉电子效应并不很明显。表现在

氧化电位上,2,6-位为苯环取代的系列 4 只比相应的系列 3 化合物略高;这一总体效应体 现在反应速度上,则化合物 3 会因此比相应的化合物 4 反应速度略快一些,这与我们的 实验结果是相符合的。

在[Ru(terpy)(tmen)O]²⁺与 1,4-二氢 Hantzsch 吡啶的反应历程中,首先发生了负氢(H)的 转移过程。为了研究区分这一过程究竟是按 1-位 N 上的电子转移引发的多步机理进行还 是按 4-位 C 上的负氢一步转移机理进行,我们将实验测得的 3、4 两类化合物的二级速度 常数 lgk₂对氧化电位 E_{ox}进行了线性相关分析,发现相关系数 r 分别为 0.991(Graph 3.2)及 0.994(Graph 3.3),可见反应速度直接反映了其给电子的能力,这说明反应可能首先经历电 子转移过程。但机理的最终确定,还需借助于其它手段。

Graph 3.2

Graph 3.3

2. 温度效应

我们对不同温度下[Ru(terpy)(tmen)O]²⁺与 1,4-二氢 Hantzsch 吡啶 1 反应速度进行了测定 (Table 3.2)。通过公式^[1](Scheme 3.2):

$$\ln k_2 = \ln A - \frac{Ea}{RT}$$

Scheme 3.2

以 lnk 对 1/T 作图,由斜率得到活化能 Ea,同时还通过 Erying 公式^[2](Scheme 3.3)得出活 化焓ΔH^{*}和活化熵ΔS^{*}值。

$$\ln \frac{k_2}{T} = -\frac{\Delta H^{\neq}}{R} \cdot \frac{1}{T} + \frac{\Delta S^{\neq}}{R} + \ln \frac{K_B}{h}$$

Scheme 3.3

不同温度下[Ru(terpy)(tmen)O]²⁺与 1,4-二氢 Hantzsch 吡啶的反应速率常数 Table 3.3

温度 T(°C)	$1/T \ge 10^3$	二级速率常数 k ₂ (M ⁻¹)*	ln k ₂	$\ln K_2/T$
288.15	3.47	5079	8.533	2.869
293.15	3.411	5782	8.663	2.982
298.15	3.354	6875	8,836	3.138
303.15	3.30	7574	8.932	3.218
308.15	3.25	9250	9,123	3.402

*不同温度下的假一级速率 koon 是在乙腈溶剂中用停流分析仪在 523nm 处监测获得的,二级速率常数

k₂是通过假一级速率 k_{ob} 对浓度 C 所作线性相关的直线斜率得出。

Ea = 5.28 kcal/mol ; ΔH^* = 4.68 kcal/mol ; ΔS^* = -25.3 cal/mol

活化熵为负值,证明反应的决速步中经历了混乱度减小的过程,由此可以推测,两种 反应物在达到过渡态时很可能是先发生了预结合,形成一种电荷转移络合物后再进一步 发生反应的。显然,这种 CT 络合物的形成对立体因素的变化比较敏感,这就解释了 Table 3.1 中化合物 1、2 与 3,4 间反应速率相差较大的现象。

同时,我们发现此反应的活化焓变ΔH*非常小,只有 4.68kcal/mol,这表明反应的决速 步不可能涉及 C-H 键的断裂^[3],而应是较为容易进行的电子转移过程。

3. 氘动力学同位素效应

探讨反应历程最有用的技术之一是动力学同位素效应[4]。同位素的取代可以影响反应 的动力学,从而对反应机理的研究提供有用的线索。同时,这种方法对反应物及过渡态 的结构影响和改变最小。

本文选用 1-位 N 上及 4-位 C 上分别氘代的化合物 5,6(Figure 3.2)进行了动力学测定, 并将结果列于 Table 3.3 中。

Figure 3.2

Table 3.3 动力学同位素效应实验数据

化合物	二级速率常数 k ₂ (M ⁻¹)*	同位素效应 K _{IE} (k _H /k _D)
5	2910	2.36
6	4440	1.55

• 假一级速率 k_{ob} 是在 25℃,乙腈溶剂中用停流分析仪在 523nm 处监测获得的,二级速率常数 k₂ 是通过假一级速率 k_{ob} 对浓度 C 所作线性相关的直线斜率得出。

从表中数据可知,4-位 C 上氘代的动力学同位素效应 K_E 值仅有 1.548,表明反应的决 速步中不涉及 4-位的 C-H 键断裂。同时,1-位 N 上氘代后的同位素效应大于 4-位 C 上氘 代的同位素效应,这表明 N 上的氢更多地参与了决速步骤。

4. 反应机理

从上述实验结果推断, [Ru(terpy)(tmen)O]²⁺与 1,4-二氢 Hantzsch 吡啶的反应可能经历 了如下的反应历程 Scheme 3.4:

即在发生反应时,首先是 N 上的电子发生转移,结合到羰基钌络合物的四价金属钌 上。这一步为反应的决速步骤,这可以从 Table 3.1 中两个系列化合物的氧化电位 E_{ox} 与 lgk₂ 间的良好线性相关性,以及 2,6-位连有甲基的化合物 3 比连有苯基的化合物 4 反应速率快 及反应具有较小的活化焓值(Δ H^{*} = 4.68 kcal/mol)得到证明。较小的动力学同位素效应亦表 明 N-H 键先于 C-H 键发生断裂,且 1-位 N 上的质子或氢原子转移不是决速过程。质子转 移到羰基钌的羰基氧上,生成三价的羟基钌中间体。曾有人在光照下用 HEH 还原对氰基 苯甲叉丙二酸二乙酯时^[5],用 ESR 捕捉到了 HEH 氮自由基,表明 1-位 N-H 键的断裂发生 在 4-位 C-H 键断裂之前,而且 H 是以质子的形式离去。然后,在中间体三价的羟基钌络 合物与 HEH 氮自由基间发生了快速的电子转移和质子转移,得到最终产物 Hantzsch 吡啶 和[Ru(terpy)(tmen)H₂O](ClO₄)₂。

三. 在水/乙腈混合溶剂中的动力学研究

为了模拟和研究生物体系中的反应过程,我们又在水/乙腈混合溶剂中对 [Ru(terpy)(tmen)O]²⁺与1,4-二氢 Hantzsch 吡啶动力学进行了研究。

在测定中配制了不同酸度的缓冲溶液,检测溶液 pH 值对反应速度的影响,数据列于 Table 3.4 中。

Table 3.4 水/乙腈混合溶剂 pH 值对[Ru(terpy)(tmen)O]²⁺与化合物 1 的反应速度的影响

混合溶剂 pH 值	二级速率常数 k ₂ (M ⁻¹)*	lg k ₂	
7.5	4168	3.6199	
7.0	4233	3.6266	
6.0	4393	3.6428	

*假一级速率k_{obs}是在25℃,水/乙腈体积比1:1,0.025 M K₂HPO₄/KH₂PO₄缓冲溶液,离子强度I (CF₃CO₂Na) = 0.1M 混合溶剂中用停流分析仪在 523nm 处监测获得的,二级速率常数 k₂ 是通过假一级速率 k_{obs} 对浓 度 C 所作线性相关的直线斜率得出。

以 pH 值对 lg k₂做线性相关(Graph 3.3),相关系数为 0.999,可见溶液中氢离子浓度可以对反应速度产生影响,但从 Table 3.4 数据可见,这种影响并不明显,说明质子转移步并未过多地参与决速步,这与前面对反应历程的讨论是一致的。

1

Graph 3.3

但在进一步的实验中我们注意到, 1,4-二氢 Hantzsch 吡啶在 pH 值小于 5 的强酸性介 质中会发生分解反应, 质子酸可对 1,4-二氢吡啶环进攻使其失活^[6]。而[Ru(terpy)(tmen)O]²⁺ 在 pH 值大于 7 的溶液中也不稳定, 所配的溶液会迅速由黄色变成棕红色^[7]。由于以上的 原因, 对水/乙腈混合溶剂中的动力学测定受到了限制。

四. 从热力学角度对反应机理进行判断

Cheng^[8]等对多种类型的 NAD(P)H 模型参与的还原反应的各个可能机理的每一个基元 步骤的驱动能量进行了较为系统的热力学研究,并结合相应的动力学数据,建立了区分 NAD(P)H 辅酶模型负氢转移机理的能量判据。该判据指出,当两个反应物的电位差远小 于电子引发过程的临界线 1.0V 时,电子转移非常容易进行,反应将遵循电子转移引发的 多步机理;当这一电位差远大于 1.0V 时,电子转移需要跨越的能垒太高,随后的质子或 氢原子转移不能从能量上补偿电子转移的强吸热过程,多步机理难于进行,反应将遵循 负氢一步转移机理;而当两个反应物的电位差处于 1.0V 附近时,负氢一步转移及多步转 移都有可能进行,反应将遵循杂合型"hybrid"机理。下面我们也利用这一判据从热力学 角度对[Ru(terpy)(tmen)O]²⁺与 1,4-二氢 Hantzsch 吡啶的反应机理进行判断 (Table 3.5)。

化合物	E (V)*	AF (V) ^b	
	~ox (')		
1	0.441	-0.049	
2	0.707	0.217	
3 a	0.716	0.226	
3b	0.730	0.240	
3c	0.743	0.253	
3d	0.782	0.292	
3e	0.851	0.361	
4 a	0.735	0.245	
4b	0.760	0.270	
4c	0.776	0.286	
4d	0.806	0.316	
4 e	0.860	0.370	

Table 3.5 1,4-二氢 Hantzsch 吡啶系列化合物氧化电位及其与[Ru(terpy)(tmen)O]²⁺电位差

*氧化电位 E_{ox} vs. Fc⁺/Fc,乙腈溶剂,工作电极为玻碳电极,参比电极为 0.1M AgNO₃(CH₃CN)/Ag 电 极,助电极为铂丝电极,扫描速度 100mV/s; ^b 所用[Ru(terpy)(tmen)O](ClO₄)₂ 化合物可逆电位 E_{1/2} (Ru^{IV}/Ru^{III}) = 0.490V, vs. Fc⁺/Fc,乙腈溶剂,工作电极为玻碳电极,参比电极为 0.1M AgNO₃(CH₃CN)/Ag 电极,助电极为铂丝电极,扫描速度 100mV/s。

通过计算发现,所测的反应体系中, [Ru(terpy)(tmen)O]²⁺与 1,4-二氢 Hantzsch 吡啶系 列化合物的电位差都远小于 1.0V, 其中化合物 1 与[Ru(terpy)(tmen)O]²⁺的电位差为负值, 说明这一反应中的电子转移是自发的(ΔG<0)。从热力学角度判断,电子转移为放热或弱 的吸热过程,反应应遵循电子转移引发的负氢多步转移机理,这与动力学实验的结果是 互相支持的。

五. 1,4-二氢 Hantzsch 吡啶化合物 1 与含不同配体的羰基钉化合物的动力学研究 我们还合成了不同结构的羰基钉化合物(Figure 3.3),试图从立体化学及氧化能力角度 对羰基钌类化合物进行研究(Table 3.6)。

Figure 3.3

Table 3.6 不同结构的羰基钌化合物与化合物 1 反应的电化学及动力学数据

化合物	$E_{1/2}(Ru^{IV}/Ru^{III}) (V)^{a}$	二级反应速率常数 k ₂ (M ⁻¹) ^b	
$[Ru(terpy)(tmen)O](ClO_4)_2$	0.93 ^[7]	6875	
$[Ru(tacn)(bipy)O](ClO_4)_2$	0.87 ^[9]	25.3	

• 可逆电位 E_{1/2}(Ru^{IV}/Ru^{III}) vs. s.c.e.,在 pH=1.0 的缓冲水溶液中获得,工作电极为 edge-plane pyrolytic graphite,扫描速度 60mV/s; ^b 假一级速率 k_{obs} 是在 25℃,乙腈溶剂中用停流分析仪在 523nm 处监测获得的,二级速率常数 k₂是通过假一级速率 k_{obs} 对浓度 C 所作线性相关的直线斜率得出。

通常,正四价的羰基钌络合物的金属钌上连有六个配位键,其中五个被配体的氮原子 配位形成螯和物,另一个以双键结合羰基氧原子。当含氮的配体发生改变时,羰基钌络 合物的电位也会发生相应的改变,即引起其氧化能力的改变。

在 Table 3.6 中, 化合物[Ru(terpy)(tmen)O](ClO₄)₂ 与[Ru(tacn)(bipy)O](ClO₄)₂ 之间电位 上 0.06V 的差别引起了其反应速度上 270 倍的改变。一般来说, 叔胺基配体较多联吡啶配 体可更好地稳定高价态的钌羰基, 从而引起电位上的降低, 进而影响反应活性。除了配 体不同对氧化能力的影响外, 空间位阻的影响也不容忽视。tacn 不同于 terpy, 它是一种 对称性非常好的环状配体, 将高价态的 Ru^{IV} 包在配体中心。而此反应负的活化熵说明在 起始阶段要经历两种反应物的预结合, 显然化合物[Ru(tacn)(bipy)O](ClO₄)₂ 的这一过程要 比[Ru(terpy)(tmen)O](ClO₄)₂ 慢, 这将会导致总的反应速度减慢。此外, 从 X-ray 衍射所得 的晶体结构可知^[79], 配体 tacn 的三个 N 上所连的甲基也会加大反应发生时的空间位阻, 阻碍络合物与 1,4-二氢 Hantzsch 吡啶的预结合, 从而降低反应速度。

由此可见,通过选取不同的配体,可以从得失电子能力和空间位阻两方面调节羰基钌 络合物的氧化性,寻找更加类似生物体系的模型,并将其应用于选择性氧化还原反应中。

References

- 1. Arrhenius, S., Zeit. Phys. Chem. 1889, 4, 226.
- 2. 韩得刚; 高盘良, 化学反应动力学, 北京大学出版社, 1987.
- 3. Cheng, J.-P.; Lu, Y., J. Phys. Org. Chem. 1997, 10, 577.
- 4. (a) Westheimer, F.H., Chem. Rev. 1961, 61, 265.
 - (b) Wolfsberg, M., Accunts Chem. Res. 1972, 5, 225.
- 5. Deng, G.; Xu, H.J., J. Chem. Soc., Perkin Trans. II, 1990, 1133.
- 6. (a) Kim, C.S.Y.; Chaykin, S., Biochemistry 1968, 7, 2339.
 (b) Tnitillier, P.; Dupas, G., Bourguinon, J.; Queguiner, G., Tetrahedron Lett. 1986, 27, 2357.
- 7. Ho, C.; Che, C.M., J. Chem. Soc., Dalton Trans. 1990, 967.
- 8. Cheng, J.-P.; Lu, Y.; Zhu, X.; Mu, L, J. Org. Chem. 1998, 63, 6108.
- 9. Cheng, W.C.; Yu, W.Y.; Cheung, K.K.; Che, C.M., J. Chem. Soc., Dalton Trans. 1994, 57.

主要结论

- 本文采用[RuO(terpy)(tmen)](ClO₄)₂及 1,4-二氢 Hantzsch 吡啶为模型,首次对生物体新 1 陈代谢过程中的重要物质—细胞色素 P-450 酶和 NAD(P)H 辅酶的反应历程进行了模 拟研究。通过核磁及化学计量滴定等手段,得到了该反应的化学计量方程式。
- 含有不同取代基的 1,4-二氢 Hantzsch 吡啶模型与[RuO(terpy)(tmen)](ClO₄)2反应的动力 2 学结果表明: i) 4-位苯环上取代基的给电子能力越强, 1,4-二氢吡啶环 N 上的电子云 密度越大,但由于其间相隔两个o单键,所以取代基效应并不十分明显。ii) 1,4-二氢 吡啶环 4-位上连有立体位阻较大的基团时,将会破坏二氢吡啶环的平面性,阻碍另一 反应物的进攻。iii)1,4-二氢吡啶环 2,6-位的取代基也会影响 1-位 N 上电子云密度。
- 通过取代基效应、反应活化参数的测定、动力学同位素效应等动力学手段对该反应进 3 行了研究,推测反应经历电子转移引发的负氢多步转移机理。首次得到了此类羰基钌 络合物经历电子转移机理进行反应的证据。
- 从热力学驱动力角度对反应机理进行了分析,其结论与动力学研究的结果一致。 4
- 对不同结构的羰基钌化合物与 1,4-二氢 Hantzsch 的反应进行了研究,发现通过选取不 5

同的配体,可以从得失电子的能力和空间位阻两方面调节羰基钌络合物的氧化性,寻 找更加类似生物体系的模型,并将其应用于选择性氧化还原反应中。

4-甲基-1,4-二氢 Hantzsch 吡啶在乙腈中的循环伏安图

[Ru(terpy)(tmen)O](ClO₄)₂在乙腈中的循环伏安图

1,4-二氢 Hantzsch 吡啶类化合物与羰基钌络合物反应的假一级速率常数

表 1 化合物 1 与[Ru(terpy)(tmen)O](ClO₄)₂ 反应的假一级速率常数, 25℃ 下, 乙腈溶剂中

C x 10 ⁴ M	9.289	7,984	5.573	3.755	2.767
k _{ob∎} s⁻¹	6.591	5.713	4.076	2.678	2.190

表 2 化合物 2 与[Ru(terpy)(tmen)O](ClO₄)₂ 反应的假一级速率常数, 25℃下, 乙腈溶剂中

C x 10 ³ M	2.370	1.896	0.948	0.474	0.237
$k_{obs} \ge 10^1 \text{ s}^{-1}$	6.347	5.456	2.551	1.378	0.633

表 3 化合物 3a 与[Ru(terpy)(tmen)O](ClO₄)2 反应的假一级速率常数, 25℃ 下, 乙腈溶剂中

C x 10 ³ M	2.097	1.678	0.839	0.419	0.210
$\mathbf{k}_{obs} \ge 10^1 \text{ s}^{-1}$	2.671	2.265	1.027	0.557	0.249

表 4 化合物 3b 与[Ru(terpy)(tmen)O](ClO₄)₂反应的假一级速率常数, 25℃ 下, 乙腈溶剂中

C x 10 ³ M	1.865	1.492	1.119	0.746	0.373
$k_{obs} \ge 10^1 s^{-1}$	2.206	1.760	1.343	0.785	0.469

表 5 化合物 3c 与[Ru(terpy)(tmen)O](ClO₄)2反应的假一级速率常数, 25℃下, 乙腈溶剂中

C x 10 ³ M	2.231	1.724	0.827	0.364	0.182
$k_{obs} \ge 10^1 s^{-1}$	2.059	1.571	0.616	0.331	0.164

表 6 化合物 3d 与[Ru(terpy)(tmen)O](ClO₄)₂反应的假一级速率常数, 25℃ 下, 乙腈溶剂中

C x 10 ³ M	2,226	1.972	1.625	1.393	1.146
$k_{obs} \ge 10^1 s^{-1}$	1.222	1.061	0.870	0.736	0.579

表 7 化合物 3e 与[Ru(terpy)(tmen)O](ClO₄)2反应的假一级速率常数, 25℃下, 乙腈溶剂中

C x 10 ³ M	2.455	1.772	1.417	1,063	0.709
$k_{obs} \ge 10^2 s^{-1}$	6.944	4.897	3.622	2.555	1.581

表 8 化合物 4a 与[Ru(terpy)(tmen)O](ClO₄)₂ 反应的假一级速率常数, 25℃ 下, 乙腈溶剂中

C x 10 ³ M	1.009	0.850	0,770	0.691	0.583
$k_{obs} \ge 10^1 s^{-1}$	1.290	1.036	0.883	0.747	0.526

表 9 化合物 4b 与[Ru(terpy)(tmen)O](ClO₄)₂ 反应的假一级速率常数, 25℃下, 乙腈溶剂中

$C \ge 10^3 M$	1.233	1.116	1.009	0.908	0.814	
$k_{obs} \ge 10^2 \text{ s}^{-1}$	9.348	7.965	7.242	6.396	5.605	

表 10 化合物 4c 与[Ru(terpy)(tmen)O](ClO₄)2反应的假一级速率常数, 25℃ 下, 乙腈溶剂中

C x 10 ³ M	1.102	0.942	0.809	0.700	0.448
$k_{obs} \ge 10^2 \text{ s}^{-1}$	6.851	5.330	4.720	4.105	2,509

表 11 化合物 4d 与[Ru(terpy)(tmen)O](ClO₄)2反应的假一级速率常数, 25℃ 下, 乙腈溶剂中

C x 10 ³ M	1.608	1.415	1.188	1.050	0.827
$k_{obs} \ge 10^2 \text{ s}^{-1}$	5.349	4.498	3.801	3.075	2.433

表 12 化合物 4e 与[Ru(terpy)(tmen)O](ClO₄)2反应的假一级速率常数, 25℃下, 乙腈溶剂中

C x 10 ³ M	1.728	1.521	1.268	1.107	0.862
$k_{obs} \ge 10^2 s^{-1}$	2.494	2.171	1.949	1.601	1,236

表 13 化合物 1 与[Ru(terpy)(tmen)O](ClO₄)2 反应的假一级速率常数, 15℃下, 乙腈溶剂中

C x 10 ³ M	1.166	1.103	0.822	0,609	0.403	
k _{obs} s ⁻¹	5.868	5.577	4.051	3.091	1.982	

C x 10 ⁴ M	9.644	8.103	5.929	4.111	2.055
k _{obs} s ⁻¹	5.762	5.065	3.801	2.652	1.436

表 14 化合物 1 与[Ru(terpy)(tmen)O](ClO₄)₂ 反应的假一级速率常数, 20℃ 下, 乙腈溶剂中

表 15 化合物 1 与[Ru(terpy)(tmen)O](ClO₄)2 反应的假一级速率常数, 30℃下, 乙腈溶剂中

C x 10 ⁴ M	8.949	7.070	6.322	4.032	1.976
k _{obs} s ⁻¹	7.274	6.052	5.254	3.246	2.202

表 16 化合物 1 与[Ru(terpy)(tmen)O](ClO₄)2 反应的假一级速率常数, 35℃ 下, 乙腈溶剂中

$C \ge 10^3 M$	1.02	0.727	0.553	0.466	0,340	
k _{obs} s ⁻¹	9.968	7.656	5.851	4.886	3.756	

表 17 化合物 5 与[Ru(terpy)(tmen)O](ClO₄)₂ 反应的假一级速率常数, 25℃ 下, 乙腈溶剂中

C x 10 ³ M	1.063	0.689	0.591	0.378	0.224
k _{ob} , s ⁻¹	2.918	1.814	1.658	0.946	0.462

表 18 化合物 1 与[Ru(terpy)(tmen)O](ClO₄)₂反应的假一级速率常数, 25℃ 下, 乙腈溶剂中

C x 10 ³ M	1,012	0.780	0.612	0,380	0.224
k _{obs} s ⁻¹	4.607	3.615	2.854	1.987	1.016

表 19 化合物 1 与[Ru(terpy)(tmen)O](ClO₄)₂反应的假一级速率常数, 25℃下, 水/乙腈溶剂, pH=7.5, I=1.0

C x 10 ³ M	1.016	0.795	0.597	0.376	0.241
k _{obs} s ⁻¹	3.788	2.960	2.038	1.161	0.581

表 20 化合物 1 与[Ru(terpy)(tmen)O](ClO₄)₂反应的假一级速率常数, 25℃下, 水/乙腈溶剂, pH=7.0, I=1.0

C x 10 ³ M	1.166	0.814	0.617	0.443	0.229
$k_{obs} s^{-1}$	4.465	3.478	2.373	1.519	0,602

表 21 化合物 1 与[Ru(terpy)(tmen)O](ClO₄)2反应的假一级速率常数, 25℃下, 水/乙腈溶剂, pH=6.0,I=1.0

C x 10 ³ M	1,059	0.798	0.648	0.431	0.202
k _{obs} s ⁻¹	4.316	2.799	2.346	1.358	0.481

	- -						
C x 10 ³ M	1.154	0.992	0.791	0.593	0.447	0.237	
$k_{obs} \ge 10^2 s^{-1}$	3.396	3,089	2.526	1.853	1.630	1.164	

表 22 化合物 1 与[Ru(tacn)(bipy)O](ClO₄)2 反应的假一级速率常数, 25℃ 下, 乙腈溶剂中

致谢

本论文是在导师程津培教授和支志明教授的精心指导下完成的,两位先生渊博的学 识, 睿智的见地以及严谨的治学态度都使学生受益匪浅, 并将成为我的宝贵财富伴我走 过以后的人生。

在论文的进行过程中还得到了本课题组朱晓晴副教授的热情指导和帮助,此外何家琪 副教授,穆林静副教授,鲁云博士和胡旭波博士以及物化教研组林华宽教授和刘恒潜教 授也对本人的工作给予了各方面的支持,在此深表感谢。

感谢本组赵炳筠同学提供动力学同位素效应研究所需的氘代模型化合物。此外,还要 感谢王昆、吕健明、郭剑韬、王丽娟、黄海、李倩、高力、刘端及其他师弟师妹们对我 的帮助和支持,他们创造的那种良好的氛围伴我渡过了这几年艰苦而又美好的时光。

在港研究期间,支志明教授对作者的研究和生活给予了细致的关怀,作者对此深表感 谢。Dr. Michael Yu 和刘强博士也提出了许多建设性意见,并经常和作者讨论研究中碰到 的问题。另外还要感谢香港大学支志明教授研究组的所有博士,硕士研究生和其他研究 人员,是他们的友好和帮助使作者愉快地度过了一段紧张而美好的研究生活。

最后,特别要感谢我的父亲、母亲、和鲜明,没有他们的奉献、支持和鼓励,我是无 法圆满完成学业的,在此向他们表示深深的谢意。

祝聊报

1999年6月