

研究论文

离去基团、非离去基团及中间体性质对
取代苯甲酸苯酯氨解反应的影响

袁华 曹晨忠*

(理论化学与分子模拟教育部重点实验室 分子构效关系湖南省普通高校重点实验室 湖南科技大学化学化工学院 湘潭 411201)

摘 要 X-取代苯甲酸 Y-取代苯基酯($X-C_6H_4COOC_6H_4-Y$)的氨解反应是一个亲核加成-消除过程。为定量评价 Um 等对离去基团($Y-C_6H_4O-$)、非离去基团($X-C_6H_4-$)及中间体(T^\pm)的性质对氨解反应速率影响的研究结果,分别用取代基 X 的 Hammett 常数 σ_X 、 $Y-C_6H_4OH$ 的 pK_a 和取代基 X、Y 的极化效应指数 PEI 表征上述结构因素,并用其对 $\log k_N$ 建立多元线性回归模型,得到了良好的相关结果。进一步分析得出, $Y-C_6H_4OH$ 的 pK_a 对 $\log k_N$ 的影响最大 (贡献率为 90.46%), 而取代基 X 的 Hammett 常数 σ_X 影响最小。

关键词 取代苯甲酸苯酯 氨解 反应速率 电子效应 极化效应指数

Influence of the Properties of Leaving Group, Non-leaving Group and Intermediate on the Aminolysis Reaction of Substituted Phenyl Benzoates

Yuan Hua, Cao Chenzhong*

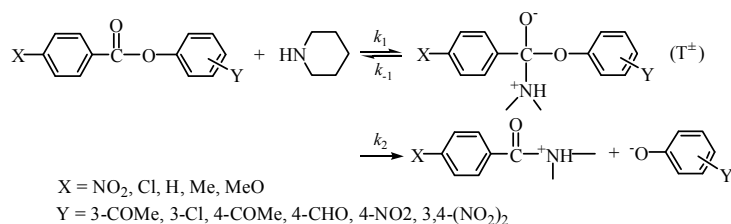
(Key Laboratory of Theoretical Chemistry and Molecular Simulation of Ministry of Education, Key Laboratory of QSAR/QSPR of Hunan Provincial University, School of Chemistry and Chemical Engineering, Hunan University of Science and Technology; Xiangtan 411201)

Abstract The aminolysis reaction of Y-substituted phenyl X-substituted benzoates ($X-C_6H_4COOC_6H_4-Y$) is a nucleophilic addition-elimination process. In order to quantitatively evaluate the influence of structural factors of substituents X and Y on the apparent second-order rate constants (k_N) of aminolysis of the title compounds reported by Um etc, Hammett constant σ_X of substituent X, pK_a of $Y-C_6H_4OH$ and polarizability effect index (PEI) of substituents X and Y were used to characterize the above mentioned structural information and build multiple linear regression model against $\log k_N$. Good correlation results had been obtained. Further investigation indicated that the pK_a of $Y-C_6H_4OH$ has the most important effect on $\log k_N$ (its contribution percentage is 90.46%), while Hammett constant σ_X of substituent X has the least influence on $\log k_N$.

Keywords Substituted phenyl benzoates, Aminolysis, Reaction rate, Electronic effect, Polarizability effect index

酯类化合物(R^1COOR^2)的亲核取代反应在有机合成和生物化学中具有重要意义^[1,2]。Castro^[3-6]自上世纪 70 年代起一直潜心研究各种酯与胺、吡啶、奎宁等的反应动力学和反应机理; Um 研究了酯的离去基团($-OR^2$)^[7,8]、非离去基团(R^1)^[8-10]、亲电中心($C=O$ 、 $C=S$ 、 $P=O$ 、 $P=S$)^[11-13]、亲核试剂胺^[14,15]对酯的氨解反应速率和机理的影响,并在 Castro 研究成果的基础上对酯的氨解反应机理做出了更为全面、合理的分析和阐述。2006 年, Um 等^[7]通过对 X-取代苯甲酸 Y-取代苯基酯($X-C_6H_4COOC_6H_4-Y$)与哌啶亲核取代反应的研究指出, $X-C_6H_4COOC_6H_4-Y$ 首先与哌啶生成两性中间体(T^\pm), 然后在非离去基团($X-C_6H_4-$)与离去基团($Y-C_6H_4O-$)的性质以及离去基团与哌啶的相对碱性的综合影响下, 两性中间体(T^\pm)可能朝 2 个

不同的方向进行分解,即回复到原来的反应物或生成酰胺,速率常数分别为 k_1 和 k_2 (图式 1)。



图式 1 X-取代苯甲酸 Y-取代苯基酯与哌啶的氨解反应机理

Scheme 1 Mechanism of aminolysis of Y-substituted phenyl X-substituted benzoates with piperidine

Um 通过大量实验测定了不同取代基 X 和 Y 时 $X\text{-C}_6\text{H}_4\text{COOC}_6\text{H}_4\text{-Y}$ 的氨解反应速率常数——表观二级速率常数 k_N ^[7], 认为 k_N 与图 1 中各步反应速率常数之间有如下关系:

$$k_N = k_1 k_2 / (k_{-1} + k_2) \quad (1)$$

图式 1 所示反应是一个典型的亲核加成-消除反应,离去基团、非离去基团以及中间体(T^\ddagger)的性质必然会影响氨解反应的进行。这些因素是如何影响反应速率的? 其中哪个因素的影响更大? 上述问题在以往的研究中并没有得到很好的定量区分和深入探讨。然而, 这些问题对于有机合成及生化反应中酯的氨解(也可推广到酯水解、醇解等一系列亲核取代反应)反应速率的控制具有重要意义, 比如某种酯类药物, 在机体内需被蛋白质或氨基酸氨解后才能转化成真正起效的活性物质, 搞清楚影响酯氨解反应的关键结构因素, 就可以有针对性地进行结构修饰, 提高药效。因此, 酯的离去基团、非离去基团和中间体的性质对其氨解反应的定量影响是一个非常值得研究的问题。本文以图式 1 的反应为模型, 就这一问题进行探索。

1 酯氨解反应的表现二级速率常数 k_N 的获取

本文所研究的 X-取代苯甲酸 Y-取代苯基酯氨解反应的表现二级速率常数 k_N 取自文献[7], 见表 1。为便于理解该速率常数, 在此对文献的实验过程做一简要概述。所有反应均在哌啶过量的情况下, 也即准一级反应条件下进行。哌啶的浓度在 $(1 \sim 200) \times 10^{-3} \text{ mol/L}$ 范围内变化, 底物浓度为 $2 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$, 反应介质为含 20 mol% DMSO 的水溶液。对于每个 X-取代苯甲酸 Y-取代苯基酯, 一般采用 5 种不同浓度的哌啶在 $25.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$ 的恒温水浴条件下与之进行反应, 在最大吸收波长 λ_{max} 处监测 Y-取代苯氧负离子($Y\text{-C}_6\text{H}_4\text{O}^-$)。在检测器的选用方面, 慢反应($t_{1/2} > 10\text{s}$)采用紫外-可见分光光度计, 快反应($t_{1/2} \leq 10\text{s}$)采用停流分光光度计(stopped-flow spectrophotometer)。

由于反应在准一级反应条件下进行, 反应速率方程为:

$$v = k_{\text{obsd}} [S] \quad (2)$$

k_{obsd} 为准一级速率常数, 可根据式 (3) 测定,

$$\ln(A_\infty - A_t) = -k_{\text{obsd}} t + C \quad (3)$$

其中 A 为吸光度, t 为反应时间。 k_{obsd} 与表观二级速率常数 k_N 之间存在关系:

$$k_{\text{obsd}} = k_N [\text{NH}] \quad (4)$$

因此, 可从 k_{obsd} 对哌啶浓度 $[\text{NH}]$ 的线性图的斜率测定 k_N 。

2 酯氨解反应速率影响因素的理论分析

一般认为, 酯的氨解反应受立体效应和电子效应两个因素的影响。Taft^[16]最先研究取代基的立体效应对脂肪族酯水解反应的影响, 并提出了立体效应参数 E_s 。然而, 在 $X\text{-C}_6\text{H}_4\text{COOC}_6\text{H}_4\text{-Y}$ 体系中, 当与

酯基相连的基团是两个间位或对位取代苯环时,取代基离酯羰基碳较远,因而X、Y的立体效应可以忽略。从电子效应来看,取代基X、Y与苯环直接相连,它们的电子效应对酯羰基碳的亲电性及离去基团的离去能力有较大影响,从而影响亲核取代反应的速率。结合反应机理(图式1)及式(1)可知,影响两性中间体 T^{\pm} 的形成及分解方向的主要因素有:(1)取代基X的吸电子效应(用Hammett常数 $\sigma_X^{[17]}$ 描述)越强,羰基碳的正电荷增加,其亲电性增强,越易被亲核试剂哌啶进攻而形成两性中间体 T^{\pm} ;(2)取代基Y的吸电子能力越强,Y-C₆H₄O⁻的越稳定(用其共轭酸的pK_a度量), T^{\pm} 就越易离去Y-C₆H₄O⁻而生成酰胺,使 k_N 增大。但是,当笔者用取代基X的Hammett常数 σ_X 与Y-C₆H₄OH的pK_a两参数对标题化合物的 $\log k_N$ 进行关联时,结果并不满意。因而,可以认为还有其它重要的影响因素没有被考虑进去。图式1中 T^{\pm} 的稳定性很可能对氨解反应速率有一定影响, T^{\pm} 中原羰基碳呈四面体结构,它所带的电荷对苯环上的X、Y会产生极化作用,这种极化效应能够稳定 T^{\pm} 。因而本文引入极化效应指数PEI^[18,19]来衡量中间体 T^{\pm} 的稳定性,并考察它对图式1反应的影响。

在计算PEI时,以与羰基碳相连的原子为起点,计算X、Y的PEI_X和PEI_Y,然后求和得到PEI。根据文献[19]的方法,PEI可表示为:

$$PEI = PEI_X + PEI_Y = \sum (\alpha_i \Delta PEI_i) \quad (5)$$

式中 α_i 为第*i*个原子的极化度^[20], ΔPEI_i 为第*i*个原子的极化效应指数增量^[19]。

3 取代基电子效应对酯氨解反应速率的定量影响

根据上述分析,取代基X、Y的电子效应是影响图式1所示酯氨解反应速率的主要原因。为定量研究各因素对这类酯氨解反应速率的影响规律和程度,本节用表征前述各影响因素的结构参数——取代基X的Hammett常数 σ_X 、Y-C₆H₄OH的pK_a和取代基X、Y的PEI对氨解反应的表现二级速率常数 k_N 建立定量相关模型,并对各参数之间的相关性及各参数对 k_N 的贡献进行了研究。

3.1 取代基的电子效应参数对 $\log k_N$ 的建模

从文献[7]报道的具有 k_N 实验值的24个取代苯甲酸苯酯中随机抽取6个化合物作为测试集(表1中No. 19~24),其余18个化合物作为训练集。用取代基X的Hammett常数 σ_X 、Y-C₆H₄OH的pK_a和取代基X、Y的PEI三个参数对训练集中18个取代苯甲酸苯酯的 $\log k_N$ 建立多元线性回归模型。为检验模型的稳定性和预测能力,先对训练集进行留一法交叉验证,然后用训练集建立的模型预测测试集化合物的 $\log k_N$ 。所得模型及相应的统计量如式(6)所示:

$$\begin{aligned} \log k_N &= 9.4991 + 0.9277\sigma_X - 1.1826pK_a - 11.2093PEI \quad (6) \\ R &= 0.9966, R^2 = 0.9931, s = 0.15, F = 675.44, n = 18 \\ R_{CV} &= 0.9941, R_{CV}^2 = 0.9882, s_{CV} = 0.20, n = 18 \\ R_P &= 0.9928, R_P^2 = 0.9856, s_P = 0.21, n = 6 \end{aligned}$$

上述统计量中, R 和 s 分别为回归模型的相关系数和标准偏差, R_{CV} 和 s_{CV} 表示对训练集进行交叉验证的统计量, R_P 和 s_P 表示对测试集进行预测的统计量。结果表明,模型的相关系数高,标准偏差低,而且交叉验证和预测结果均表明该模型具有良好的稳定性和预测能力。由式(6)计算的 $\log k_N$ 列于表1。此外,表1中还列出了用式(6)对缺少 $\log k_N$ 实验值的另外6个化合物的 $\log k_N$ 进行了预测结果。

表1 X-取代苯甲酸 Y-取代苯基酯与哌啶氨解反应的表现二级速率常数(k_N , L/mol·s)及取代基X、Y的电子效应参数
Tab. 1 The apparent second-order constants (k_N , L/mol·s) for the reactions of Y-substituted phenyl X-substituted benzoates with piperidine, and the electronic effect parameters of substituents X and Y

| 编号 ^a | X | Y | k_N^b | σ_X | Y-C ₆ H ₄ OH 的 pK _a | X、Y 的 PEI | $\log k_N$ | |
|-----------------|-----------------|-------------------------------------|-----------|------------|--|-----------|------------------|---------|
| | | | | | | | 实验值 ^b | 计算值 |
| 1 | NO ₂ | 3-COMe | 0.0208 | 0.78 | 9.19 | 0.0900 | -1.6819 | -1.6546 |
| 2 | NO ₂ | 3-Cl | 0.0519 | 0.78 | 9.02 | 0.0598 | -1.2848 | -1.1151 |
| 3 | NO ₂ | 4-COMe | 0.6730 | 0.78 | 8.05 | 0.0714 | -0.1720 | -0.0979 |
| 4 | NO ₂ | 4-NO ₂ | 21.0000 | 0.78 | 7.14 | 0.0499 | 1.3222 | 1.2193 |
| 5 | NO ₂ | 3,4-(NO ₂) ₂ | 1140.0000 | 0.78 | 5.42 | 0.0796 | 3.0569 | 2.9205 |
| 6 | H | 3-Cl | 0.0159 | 0 | 9.02 | 0.0393 | -1.7986 | -1.6089 |
| 7 | H | 4-COMe | 0.2360 | 0 | 8.05 | 0.0509 | -0.6271 | -0.5918 |
| 8 | H | 4-CHO | 0.8520 | 0 | 7.66 | 0.0345 | -0.0696 | 0.0533 |
| 9 | H | 4-NO ₂ | 5.9400 | 0 | 7.14 | 0.0294 | 0.7738 | 0.7254 |
| 10 | MeO | 3-COMe | 0.0023 | -0.27 | 9.19 | 0.1001 | -2.6383 | -2.7420 |
| 11 | MeO | 3-Cl | 0.0062 | -0.27 | 9.02 | 0.0699 | -2.2076 | -2.2024 |
| 12 | MeO | 4-CHO | 0.3280 | -0.27 | 7.66 | 0.0651 | -0.4841 | -0.5402 |
| 13 | MeO | 4-NO ₂ | 1.9500 | -0.27 | 7.14 | 0.0600 | 0.2900 | 0.1320 |
| 14 | MeO | 3,4-(NO ₂) ₂ | 32.3000 | -0.27 | 5.42 | 0.0897 | 1.5092 | 1.8332 |
| 15 | Cl | 4-NO ₂ | 8.1400 | 0.23 | 7.14 | 0.0503 | 0.9106 | 0.7045 |
| 16 | Cl | 3,4-(NO ₂) ₂ | 251.0000 | 0.23 | 5.42 | 0.0800 | 2.3997 | 2.4058 |
| 17 | Me | 3-Cl | 0.0105 | -0.17 | 9.02 | 0.0725 | -1.9788 | -2.1388 |
| 18 | Me | 3,4-(NO ₂) ₂ | 75.8000 | -0.17 | 5.42 | 0.0923 | 1.8797 | 1.8968 |
| 19* | NO ₂ | 4-CHO | 2.6100 | 0.78 | 7.66 | 0.0550 | 0.4166 | 0.5475 |
| 20* | H | 3-COMe | 0.0065 | 0 | 9.19 | 0.0695 | -2.1871 | -2.1480 |
| 21* | H | 3,4-(NO ₂) ₂ | 191.0000 | 0 | 5.42 | 0.0591 | 2.2810 | 2.4269 |
| 22* | MeO | 4-COMe | 0.0982 | -0.27 | 8.05 | 0.0815 | -1.0079 | -1.1849 |
| 23* | Cl | 3-Cl | 0.0203 | 0.23 | 9.02 | 0.0602 | -1.6925 | -1.6294 |
| 24* | Me | 4-NO ₂ | 3.6800 | -0.17 | 7.14 | 0.0626 | 0.5658 | 0.1959 |
| 25 | Cl | 3-COMe | - | 0.23 | 9.19 | 0.0904 | - | -2.1689 |
| 26 | Cl | 4-COMe | - | 0.23 | 8.05 | 0.0718 | - | -0.6123 |
| 27 | Cl | 4-CHO | - | 0.23 | 7.66 | 0.0554 | - | 0.0328 |
| 28 | Me | 3-COMe | - | -0.17 | 9.19 | 0.1027 | - | -2.6779 |
| 29 | Me | 4-COMe | - | -0.17 | 8.05 | 0.0841 | - | -1.1212 |
| 30 | Me | 4-CHO | - | -0.17 | 7.66 | 0.0677 | - | -0.4762 |

^a 标“*”的化合物构成测试集; ^b “-”表示实验值空缺

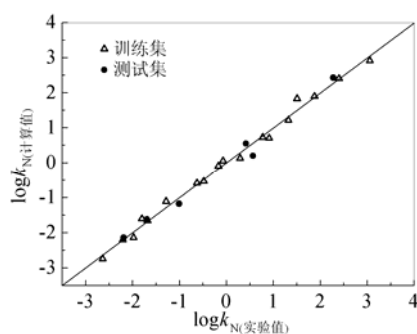


图 1 $\log k_N$ 的计算值与实验值的线性相关图

Fig. 1 Plot of the calculated $\log k_N$ vs the experimental one

用训练集和测试集中共 24 个酯类化合物的 $\log k_N$ 的计算值对实验值作图得图 1, 由图可见由式(6)计算的 $\log k_N$ 与实验值非常接近.

3.2 各参数间的相关性分析

为了考察 3 个参数 σ_X 、 pK_a 和 PEI 的相对独立性, 进一步对其进行了相关分析结果(表 2)表明, 各参数间的相关性很小, 三者是相互独立的。即, 它们各自分别从不同的角度影响了酯氨解反应的速率。

表 2 各参数之间的相关性

Tab. 2 The correlations between each pair of parameters

| | σ_X | pK_a | PEI |
|------------|------------|---------|--------|
| σ_X | 1.0000 | | |
| pK_a | 0.0142 | 1.0000 | |
| PEI | -0.0271 | -0.1639 | 1.0000 |

3.3 对模型物理意义的讨论

式(6)的相关系数 R 为 0.9966, 标准偏差 s 仅为 0.15, 说明该方程基本表达了基团 X、Y 对图式 1 所示反应的影响规律。 σ_X 参数前面的系数为正, 说明 X 基团的吸电子效应加快反应进程, 这是由于 X 的吸电子效应会增加羰基碳上的正电荷, 有利于哌啶进攻; pK_a 前面的系数为负, 说明 $Y-C_6H_4O^-$ 的碱性越强越难从中间体 T^+ 离去, 不利于酰胺的生成; PEI 前面的系数为负, 说明 X、Y 基团的极化效应增大, 使带电荷的中间体的稳定性增加, 有利于中间体的生成而不利于其分解成产物(当中间体非常稳定时, 反应会停留在中间体阶段), 从而减小 T^+ 分解成酰胺的速率。如果从过渡态的能量高低来讨论也同样会得出 X、Y 的极化效应不利于反应进行的结论。从反应物到中间体经过的过渡态, 电荷相对集中, 极化效应使过渡态稳定; 从中间体到产物经过的过渡态, 电荷相对分散, 极化效应不利于过渡态稳定。也就是说极化效应利于中间体生成, 不利于中间体分解。因而, 极化效应的总效果是阻碍反应的进行。

理论上, $Y-C_6H_4O^-$ 中 Y 的吸电子效应 σ_Y 也会增加羰基碳上的正电荷, 利于亲核试剂进攻, 加速反应。但当本文将 σ_Y 作为一个参数加入到式(6)回归时, 结果没有什么改善, 其原因可能是: 由于 Y 的电子效应 σ_Y 对 $Y-C_6H_4OH$ 的 pK_a 有重要影响, 而在式(6)中已用到 pK_a 作参数, 这意味着 σ_Y 对图 1 反应速率的影响已被包含到 pK_a 中, 故再加入 σ_Y 作参数不会对结果有明显改善。

3.4 各电子效应参数对 $\log k_N$ 的贡献

上述 3 个因素中哪一个对反应的影响更大呢? 我们用文献[21, 22]的方法考察了各参数对反应速率的贡献率 $\psi_f(i)$:

$$\psi_f(i) = \frac{R^2 |\psi_r(i)|}{\sum_i |\psi_r(i)|} \times 100\% \quad (7)$$

其中 R 为回归方程(6)的相关系数, $\psi_r(i)$ 按式(8)计算:

$$\psi_r(i) = m_i \bar{P}_i \quad (8)$$

式中的 m_i 为回归方程(6)中第 i 个参数 P_i 前的回归系数, \bar{P}_i 为第 i 个参数 P_i 的平均值。表 3 为由式(7)计算的各参数对 $\log k_N$ 的贡献率。从表 3 可以看出, 图式 1 反应的表现速率常数 k_N 主要依赖于 pK_a , 即 $Y-C_6H_4O^-$ 的离去能力; 其次是 PEI, 也即中间体 T^+ 的稳定性; 取代基 X 的电子效应 σ_X 贡献最小。

表 3 式(6)中各参数对 $\log k_N$ 的贡献率Tab. 3 The contribution fraction of each parameter in equation (6) to $\log k_N$

| 参数(P_i) | σ_X | pK_a | PEI |
|-----------------|------------|--------|-------|
| 贡献率 $\psi_i(i)$ | 1.39% | 90.46% | 7.46% |

4 结论

研究表明, 在 $X-C_6H_4COOC_6H_4-Y$ 类型的酯氨解反应中, 当取代基 X 的吸电子效应增大, $Y-C_6H_4O^-$ 的离去能力增加, 以及中间体 T^\ddagger 的稳定性减小时, 有利于图式 1 反应的进行, 其中离去基团的共轭酸 $Y-C_6H_4OH$ 的 pK_a 对 k_N 影响最显著, 贡献率达 90.46%。因此, 在有机合成和生化反应中, 若要改变酯的氨解反应速率, 最有效的方法是增强离去基团中的取代基 Y 的吸电子能力。上述结果可为 $X-C_6H_4COOC_6H_4-Y$ 类型的酯氨解反应速率的预测和控制提供有价值的理论参考, 并且有望被推广到酯与水、醇、 CN^- 等亲核试剂的亲核取代反应中。

参考文献

- [1] E A Castro. Chem. Rev., 1999, 99: 3505~3524.
- [2] H K Oh, J E Park, D D Sung. J. Org. Chem., 2004, 69: 3150~3153.
- [3] E A Castro, F J Gil. J. Am. Chem. Soc., 1977, 99: 7611~7612.
- [4] E A Castro, C L Santander. J. Org. Chem., 1985, 50: 3595~3600.
- [5] E A Castro, P Munoz, J G Santos. J. Org. Chem., 1999, 64: 8298~8301.
- [6] E A Castro, M Aliaga, J G Santos. J. Org. Chem., 2005, 70: 2679~2685.
- [7] I H Um, J Y Lee, S H Ko et al. J. Org. Chem., 2006, 71: 5800~5803.
- [8] I H Um, Y M Park, M Fujio et al. J. Org. Chem., 2007, 72: 4816~4821.
- [9] I H Um, K H Kim, H R Park et al. J. Org. Chem., 2004, 69: 3937~3942.
- [10] I H Um, J S Min, J A Ahn et al. J. Org. Chem., 2000, 65: 5659~5663.
- [11] I H Um, E Y Kim, H R Park et al. J. Org. Chem., 2006, 71: 2302~2306.
- [12] I H Um, K Akhtar, Y H Shin et al. J. Org. Chem., 2007, 72: 3823~3829.
- [13] I H Um, S J Hwang, M H Baek et al. J. Org. Chem., 2006, 71: 9191~9197.
- [14] I H Um, S E Lee, H J Kwon. J. Org. Chem., 2002, 67: 8999~9005.
- [15] I H Um, S M Chun, O M Chae et al. J. Org. Chem., 2004, 69: 3166~3172.
- [16] R W Taft. J. Am. Chem. Soc., 1952, 74: 3120~3128.
- [17] L P Hammett. J. Am. Chem. Soc., 1937, 59: 96~103.
- [18] C Z Cao, Z L Li. J. Chem. Inf. Comput. Sci., 1998, 38: 1~7.
- [19] C Z Cao, Y B Lin. J. Chem. Inf. Comput. Sci., 2003, 43: 643~650.
- [20] R C Weast. CRC Handbook of Chemistry and Physics. 70th ed. FL: CRC Press, Inc., Boca Raton, 1989-1990, pp. E-72~73.
- [21] D E Needham, I C Wei, P G Seybold. J. Am. Chem. Soc., 1988, 110: 4186~4194.
- [22] F P Liu, Y Z Liang, C Z Cao et al. Talanta, 2007, 72: 1307~1315.



袁华

1976 年 9 月生于湖南邵阳
2007 年获浙江大学医学博士学位
现系湖南科技大学讲师
从事有机物性能估算及药物毒性预测研究
E-mail: yh_cathy@163.com



曹晨忠

1957 年 5 月生于湖南郴州
2004 年获湘潭大学工学博士学位
现系湖南科技大学教授
从事物理有机及有机合成研究
E-mail: czcao@hnust.edu.cn