



论文

基于苯并硫氮杂卓的亚胺、烯胺在质子溶剂中的稳定性及其互变异构

王丽娜, 安志敏, 李媛*

河北师范大学化学与材料科学学院, 石家庄 050024

*通讯作者, E-mail: liyuanhbsd@163.com

收稿日期: 2014-02-26; 接受日期: 2014-03-26; 网络版发表日期: 2014-05-22

doi: 10.1360/N032014-00054

摘要 用核磁共振法研究了亚胺型杂卓 **1** 和烯胺型杂卓 **2** 在不同质子溶剂——甲醇、乙醇、叔丁醇、乙酸及 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ 的 $\text{DMSO}-d_6$ 溶液中的稳定性及互变异构。结果表明, 烯胺型杂卓 **2** 在上述溶剂中稳定, 亚胺型杂卓 **1** 在酸性较弱的质子溶剂中(乙醇、叔丁醇)及较低的温度下($\leq 30^\circ\text{C}$)基本稳定, 在酸性较强的质子溶剂中(甲醇、乙酸、 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ 的 $\text{DMSO}-d_6$ 溶液)向烯胺转化, 而且随着溶剂酸性的增强、温度的升高以及反应物与溶剂接触时间的延长, 亚胺向烯胺的转化进一步加强。本文还以 **1a** 和 **1b** 为例, 研究了在乙酸溶液中亚胺型杂卓向烯胺型杂卓转化的热力学和动力学特征。研究表明, 在 283~333 K 范围内, 该转化的焓变(ΔH)和熵变(ΔS)均大于零, 吉布斯自由能变(ΔG)小于零, 因此其是吸热、自发及熵增加的过程, 该过程可用二级动力学方程来描述, 质子对亚胺向烯胺的转化起催化作用。

关键词1,5-苯并硫氮杂卓
亚胺
烯胺
互变异构
热力学
动力学

1 引言

由质子迁移引起的互变异构现象在天然及合成化合物中普遍存在, 并对化合物的性质产生了重要影响。例如, 生物体内广泛存在的碱基——嘌呤和嘧啶, 由于质子的迁移存在着多种异构体, 这些异构体的稳定性及相互转化直接影响到生物大分子的结构与功能^[1, 2]。此外, 具有重要生物活性的巴比妥酸衍生物, 药物兰索拉唑、喹诺酮、5-氟尿嘧啶以及中草药苦参碱和葱皮忍冬等在溶液中均存在亚胺与烯胺或酮式与烯醇式的互变异构^[3~8], 并影响它们的性质与活性。在染料领域, 互变异构现象同样具有重要意义, 如偶氮染料分子中的偶氮-醌腭异构化不仅普遍存在, 而且是此类染料呈现不同颜色的重要基础^[9~13]。

由此可见, 互变异构现象是自然界中一种常见的、重要的异构现象, 因此成为科研工作者感兴趣的课题之一^[14~22], 而亚胺-烯胺的互变异构由于往往与生物活性物质或药物分子有关, 因此更被人们关注。本课题组^[23]在前期的研究中分别合成了 4 个单一的亚胺型杂卓和烯胺型杂卓衍生物, 研究了它们在非质子溶剂中的互变异构, 结果发现, 在非质子溶剂中两种异构体均比较稳定, 并初步发现, 在质子溶剂中亚胺型杂卓向烯胺型杂卓转化。为了深入了解亚胺、烯胺在质子溶剂中的变化规律, 本文设计合成了 6 个亚胺型杂卓 **1** 和烯胺型杂卓 **2** (图 1), 用核磁共振法考察了它们在不同质子溶剂、时间及温度下的稳定性及互变异构规律, 以杂卓 **1a** 和 **1b** 为例, 研究了亚胺型杂卓向烯胺型杂卓转化的动力学及热力学特征, 确定

4.85~4.78 (m, 1H, COOCH), 2.50 (s, 3H, NCCH₃), 1.16 (d, $J = 3.0$ Hz, 3H, CHCH₃), 1.03 (d, $J = 3.25$ Hz, 3H, CHCH₃); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 169.95, 167.78, 152.39, 142.57, 136.63, 135.35, 129.05, 128.31, 126.58, 125.86, 124.01, 120.41, 69.45, 59.35, 55.61, 24.51, 21.52, 21.34; IR (KBr) ν : 3346, 1626, 1473 cm⁻¹; HRMS 计算值 C₂₀H₂₁ClNO₂S 374.09760, 实测值 374.09806.

2.2.2 亚胺型杂卓 1 和烯胺型杂卓 2 相对含量的测定

(1) 不同溶剂中相对含量的测定

准确称取等量样品 **1** 和 **2** 各 4 份, 分别溶于等量的甲醇、乙醇、叔丁醇、乙酸及不同浓度的 CF₃CO₂D 的 DMSO-*d*₆ 溶液中, 将样品溶液置于恒温振荡器中于 303 K 振荡, 在一定时间内取适量溶液放入样品管中, 加入 DMSO-*d*₆, 测样品的 ¹H NMR 谱, 根据图谱中化合物的特征峰面积计算异构体 **1** 和 **2** 的相对含量。

(2) 不同时间内相对含量的测定

参考(1)小节所述方法进行。

(3) 不同温度下相对含量的测定

准确称取等量样品 **1** 和 **2** 各 3 份, 分别溶于等量的叔丁醇或乙酸中, 将溶液置于恒温振荡器中振荡, 设定温度分别为 283、303 和 323 K, 适时取样, 测定样品的 ¹H NMR 谱。

2.2.3 亚胺型杂卓 1 向烯胺型杂卓 2 转化的热力学及动力学研究

参考(1)和(3)小节测定样品在不同温度、时间的含量变化, 绘制其时间-浓度曲线。

3 结果与讨论

3.1 亚胺、烯胺型杂卓 1 和 2 在质子溶剂中的互变异构和稳定性

在杂卓 **1** 和 **2** 的 ¹H NMR 中, **1** 的 Ha, Hb 均为双峰, 化学位移值(δ)在 5.35 和 4.20 附近, **2** 的 Ha 是单峰, δ 值在 5.85 左右 (图 2)。根据 ¹H NMR 中 Ha 和 Hb 的峰面积可以计算化合物 **1** 和 **2** 的相对含量。

3.1.1 溶剂对互变异构和稳定性的影响

选择 5 种酸性不同的质子溶剂——甲醇、乙醇、叔丁醇、乙酸和三氟乙酸作为考察对象。表 1 是室温下异构体 **1** 和 **2** 在前 4 种溶剂中振荡 12 和 24 h 的变化情况。

由表 1 可见, 在酸性较弱的乙醇和叔丁醇中, 亚胺 **1** 和烯胺 **2** 均很稳定, 24 h 内不分解, 也不相互转化。在酸性略强的甲醇中, 烯胺很稳定, 亚胺不同程度地转化成烯胺。在酸性更强的乙酸中, 烯胺仍很稳定 (只有少量 **2a** 转化为 **1a**), 而亚胺则向烯胺转化或分解。例如, 亚胺 **1a** 和 **1b** 在 12 h 时已大部分转化成烯胺, 而 3-位上异丙酯基取代的亚胺 **1c** 在乙酸中 12 h 已经发生显著分解, 24 h 时几乎全部分解成未知物。此外, 通过探索性实验发现, 被测化合物在三氟乙酸中很快分解, 因此, 本文研究了它们 1 h 内在 CF₃CO₂D 的 DMSO-*d*₆ 溶液中的变化情况 (图 3)。由图 3 可知, 该条件下烯胺 **2a~2c** 不发生变化, 亚胺 **1a~1c** 在很稀的酸溶液中 (CF₃CO₂D 与 DMSO-*d*₆ 体积比 $< 10^{-5}$) 比较稳定, 高于此浓度时, 随着酸浓度的增加迅速向烯胺转化, 当 $V(\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D})/V(\text{DMSO-}d_6)$ 达到 10^{-3} 时, 3 种亚胺均完全转化成烯胺。综上所述, 在质子溶剂中烯胺比较稳定, 亚胺则随着溶剂酸性的增强更快、更

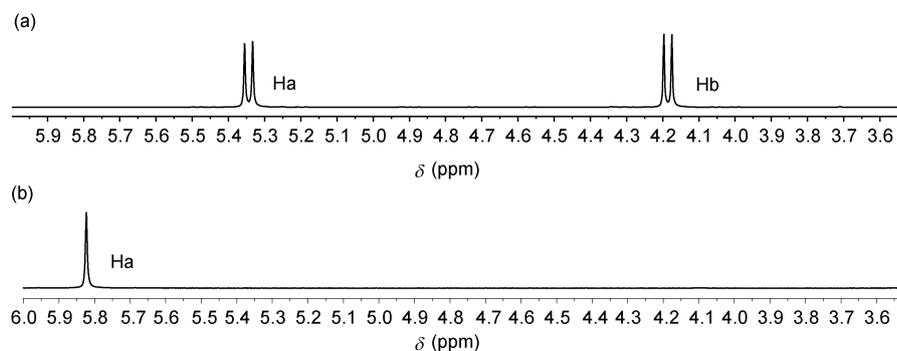
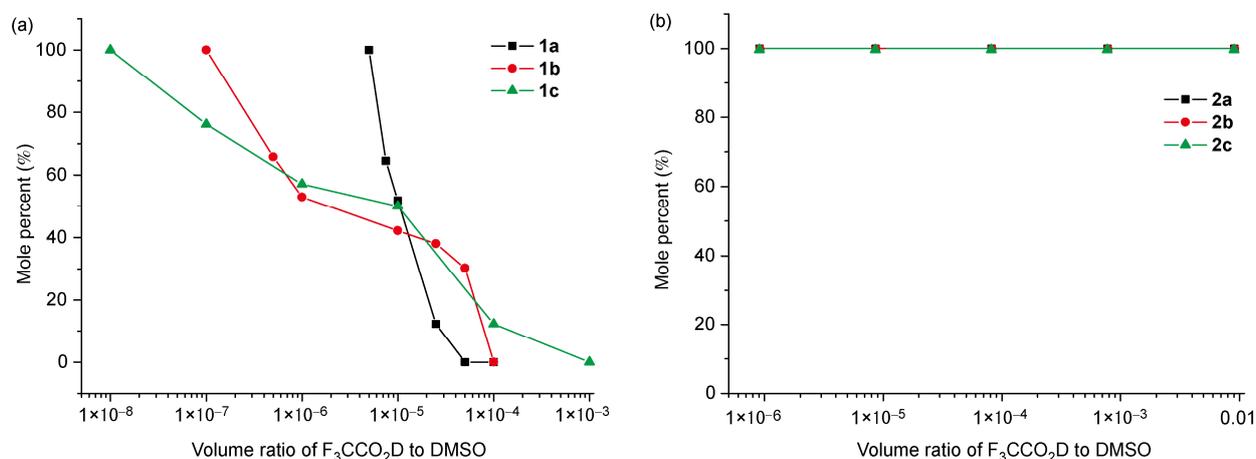


图 2 异构体 **1a** (a) 和 **2a** (b) 的部分 ¹H NMR 谱图

表1 异构体 1 和 2 在各种质子溶剂中亚胺式和烯胺式的相对含量^{a)}

Compound	Solvent	Imine 1 (%)		Enamine 2 (%)	
		12 h	24 h	12 h	24 h
1a	CH ₃ OH	100	41.84	0	58.16
	C ₂ H ₅ OH	100	100	0	0
	(CH ₃) ₃ COH	100	100	0	0
	CH ₃ CO ₂ H	20	14.08	80	85.92
1b	CH ₃ OH	100	89.29	0	10.71
	C ₂ H ₅ OH	100	100	0	0
	(CH ₃) ₃ COH	100	100	0	0
	CH ₃ CO ₂ H	27.78	15.63	72.22	84.37
1c	CH ₃ OH	100	100	0	0
	C ₂ H ₅ OH	100	100	0	0
	(CH ₃) ₃ COH	100	100	0	0
	CH ₃ CO ₂ H	— ^{b)}	— ^{b)}	— ^{b)}	— ^{b)}
2a	CH ₃ OH	0	0	100	100
	C ₂ H ₅ OH	0	0	100	100
	(CH ₃) ₃ COH	0	0	100	100
	CH ₃ CO ₂ H	0	11.50	100	88.50
2b	CH ₃ OH	0	0	100	100
	C ₂ H ₅ OH	0	0	100	100
	(CH ₃) ₃ COH	0	0	100	100
	CH ₃ CO ₂ H	0	0	100	100
2c	CH ₃ OH	0	0	100	100
	C ₂ H ₅ OH	0	0	100	100
	(CH ₃) ₃ COH	0	0	100	100
	CH ₃ CO ₂ H	0	0	100	100

a) 温度为 303 K; b) —表示分解

图3 亚胺和烯胺的量随 F₃CCO₂D 量的变化曲线. (a) 亚胺 1a~1c; (b) 烯胺 2a~2c

大程度地向烯胺转化, 甚至完全转化为烯胺. 可见, 在亚胺向烯胺的转化过程中质子起到了催化作用.

烯胺 2 稳定的可能因素包括: (1) 烯胺分子中存在能够稳定该结构的分子内氢键, 这一点已经通过

杂卓 2 的结构类似物 3 (图 4) 的单晶结构数据予以证实. 本课题组发现, 烯胺型杂卓 3 的分子中存在 N-H...O 型分子内氢键, 且 N, H, O 与 C 原子构成一个六元环(CCDC 861291), 从而使该异构体更加稳定. 该发现与 Dudek 等^[24]研究乙酰丙酮与乙二胺缩合物

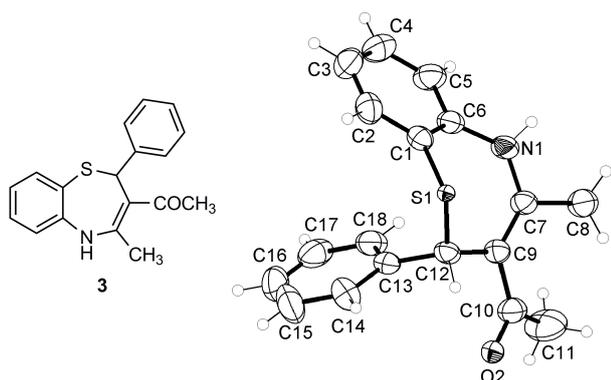


图4 烯胺型杂卓3的结构式及晶体结构

的互变异构时观察到的现象一致; (2) 烯胺分子中存在由苯环、N原子(p轨道)、C=C和C=O组成的大共轭体系. 需要指出的是, 无论是亚胺1还是烯胺2在酸性更强的质子溶剂如三氟乙酸中均不稳定, 容易发生分解.

3.1.2 时间对互变异构和稳定性的影响

研究发现, 亚胺1和烯胺2在乙醇和叔丁醇中均很稳定, 24 h内不变化, 而亚胺1在CF₃CO₂D的DMSO-d₆溶液中又快速转化, 甚至分解. 因此, 本文以甲醇和乙酸作溶剂, 进一步研究了上述异构体的互变异构随时间的变化规律(图5).

由图5(a, b)可以看出, 在甲醇中, 亚胺1a和1b在较长时间内稳定, 大于22 h时, 1a迅速向烯胺转化, 24 h时已有60%的亚胺转化成烯胺, 在随后的8 h内1a继续缓慢向烯胺转化, 1b则从17 h开始少量向烯胺转化. 3-位异丙酯基取代的亚胺1c在甲醇中很稳定, 直至30 h仍然不发生变化. 烯胺2a~2c在甲醇中很稳定. 在乙酸中(图5(c, d)), 1a, 1b在0.5 h时即开始向烯胺转化, 约5 h达到平衡, 此时, 亚胺与烯胺比例为1:6~1:7. 3-位异丙酯基取代的亚胺1c在乙酸中很不稳定, 2 h即出现分解现象, 而且时间越长, 分解越

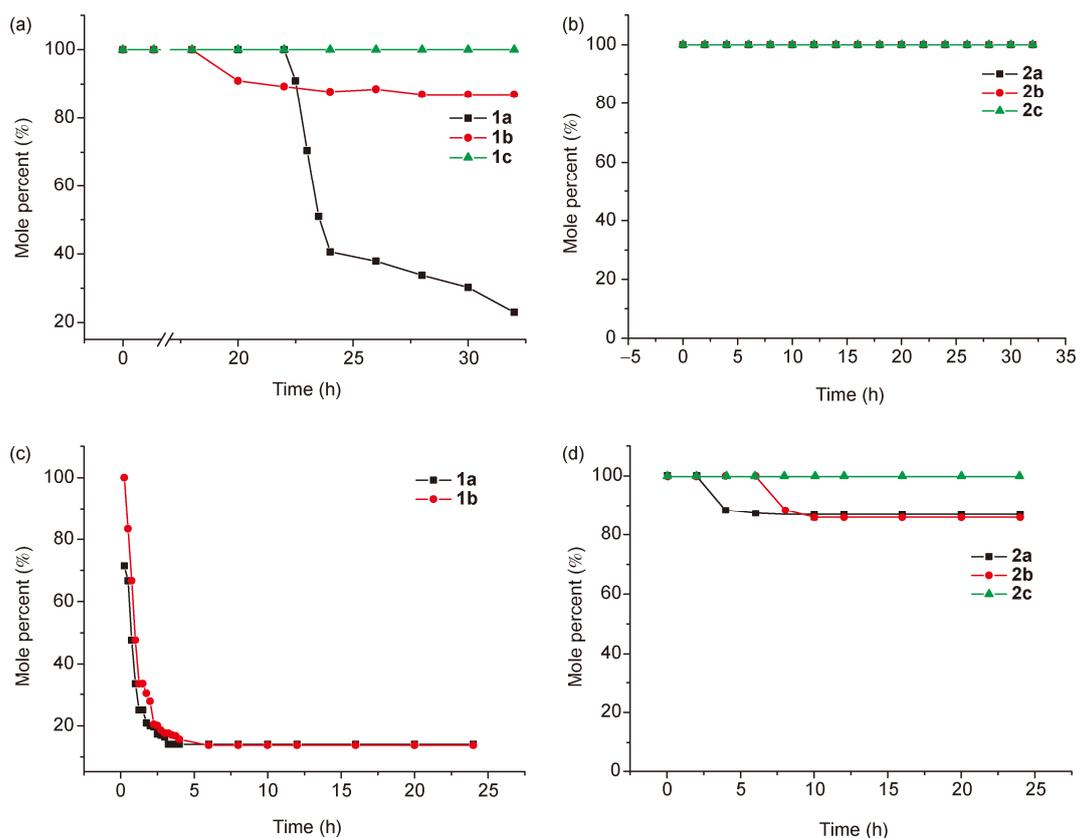


图5 在甲醇(a, b)和乙酸(c, d)中, 亚胺1和烯胺2的量随时间的变化曲线

严重. 烯胺 **2a~2c** 在乙酸中也很稳定, 在实验研究的时间内只有少量 **2a** 和 **2b** 转化成 **1a** 和 **1b**, 而 **2c** 不发生变化. 表明, 在一定酸性的质子溶剂中, 烯胺能稳定存在较长的时间, 亚胺则在短时间内稳定, 随着时间的延长, 其转化成烯胺甚至分解. 此外, 溶剂给质子的能力越强, 越易于亚胺向烯胺转化.

3.1.3 温度对互变异构和稳定性的影响

以叔丁醇(弱酸性)和乙酸(较强酸性)为溶剂, 用变温核磁技术研究了温度对亚胺 **1** 和烯胺 **2** 互变异构的影响(表 2). 选择的温度为 283, 303 和 323 K. 由表 2 可见, 在叔丁醇中, 亚胺 **1a** 和 **1b** 在 303 K 以下、24 h 内稳定; 而在 323 K, 12 h 时已经明显向烯胺转化; 到 24 h 时, 其与烯胺的物质的量之比达到 1:1 左右, 说明亚胺的稳定性随着温度的升高而降低. 烯胺 **2a** 和 **2b** 在温度 303 K 时稳定, 在 323 K, 24 h 时约有 11% 转化成亚胺, 说明在较高的温度下, 烯胺的稳定性有所降低. 需要指出的是, 3-异丙酯基取代的杂卓 **1c** 和 **2c** 在叔丁醇中很稳定, 无论是亚胺型还是烯胺型均不发生变化. 在乙酸中, 烯胺 **2a~2c** 在所考察的温度范围内比较稳定, 只有少量向亚胺转化; 亚胺中 **1a** 和 **1b** 随温度的升高, 向烯胺转化的速度及程度均增大, **1c** 则在乙酸中分解. 结果表明,

亚胺在温度较高的乙酸溶液中更不稳定.

3.2 亚胺型杂卓 **1** 向烯胺型杂卓 **2** 转化的动力学和热力学特征

为进一步考察亚胺 **1** 向烯胺 **2** 转化的规律, 选择在乙酸中比较稳定的 **1a** 和 **1b**, 绘制了它们在不同温度下的时间-浓度曲线(图 6). 由图 6 可见, 在最初 1.5 h 内, **1a** 和 **1b** 迅速向烯胺转化, 之后转化速度变慢, 约 3 h (**1a**) 或 4.5 h (**1b**) 时与烯胺达到动态平衡, 直至试验截止时间(25 h), 亚胺和烯胺仍处于平衡状态. 利用热力学公式进行计算, 并分别以常见的 3 种动力学方程对实验数据进行模拟, 以此来考察该转化过程的热力学和动力学特征.

3.2.1 动力学特征

分别用 3 种简单级数反应的动力学方程对实验数据进行模拟(表 3). 由表 3 可知, 若以 c_A 对 t 作图得一直线, 则该反应为零级反应; 若以 $\ln c_A$ 对 t 作图或以 $1/c_A$ 对 t 作图得一直线, 则分别为一级或二级反应. 用相应的量对时间作图, 得到不同温度下各级数反应的拟合方程, 即 $y = ax + b$. 方程的参数 a 和 b 及直线的相关系数 r 列于表 4~6 中.

表 2 异构体 **1** 和 **2** 在不同温度下亚胺式和烯胺式的相对含量

Compound	Solvent	Time (h)	Imine 1 (Enamine 2) (%)		
			283 K	303 K	323 K
1a	(CH ₃) ₃ COH	12	100 (0)	100 (0)	86.21 (13.79)
		24	100 (0)	100 (0)	44.25 (55.75)
	CH ₃ CO ₂ H	2	28.57 (71.43)	20.00 (80.00)	14.08 (85.92)
		4	28.57 (71.43)	14.08 (85.92)	11.24 (88.76)
1b	(CH ₃) ₃ COH	12	100 (0)	100 (0)	87.72 (12.28)
		24	100 (0)	100 (0)	52.36 (47.64)
	CH ₃ CO ₂ H	2	50.00 (50.00)	27.78 (72.22)	14.29 (85.71)
		4	40.00 (60.00)	15.63 (84.37)	11.76 (88.24)
1c	(CH ₃) ₃ COH	12	100 (0)	100 (0)	100 (0)
		24	100 (0)	100 (0)	100 (0)
	CH ₃ CO ₂ H	2	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}
		4	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}
2a	(CH ₃) ₃ COH	12	100 (0)	100 (0)	100 (0)
		24	100 (0)	100 (0)	88.50 (11.50)
	CH ₃ CO ₂ H	2	100 (0)	100 (0)	88.50 (11.50)
		4	100 (0)	88.50 (11.50)	88.50 (11.50)
2b	(CH ₃) ₃ COH	12	100 (0)	100 (0)	100 (0)
		24	100 (0)	100 (0)	89.29 (10.71)
	CH ₃ CO ₂ H	2	100 (0)	100 (0)	88.50 (11.50)
		4	100 (0)	100 (0)	86.21 (13.79)
2c	(CH ₃) ₃ COH	12	100 (0)	100 (0)	100 (0)
		24	100 (0)	100 (0)	100 (0)
	CH ₃ CO ₂ H	2	100 (0)	100 (0)	100 (0)
		4	100 (0)	100 (0)	100 (0)

a) —表示分解

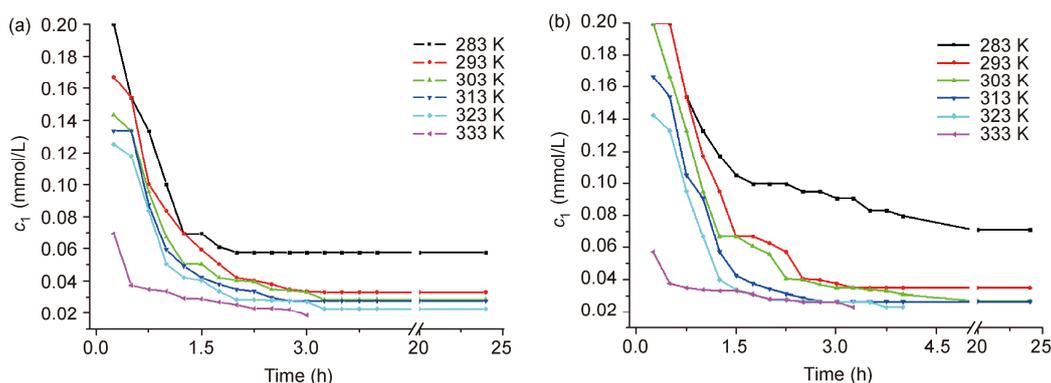


图 6 亚胺 1a (a)和 1b (b)在不同温度下的时间-浓度曲线

表 3 各级数反应的速率方程和特征^{a)}

反应级数	微分速率方程	积分速率方程	线性关系
0	$-\frac{dc_A}{dt} = k_A$	$c_{A,0} - c_A = k_A t$	$c_A - t$
1	$-\frac{dc_A}{dt} = k_A c_A$	$\ln \frac{c_{A,0}}{c_A} = k_A t$	$\ln c_A - t$
2	$-\frac{dc_A}{dt} = k_A c_A^2$	$\frac{1}{c_A} - \frac{1}{c_{A,0}} = k_A t$	$\frac{1}{c_A} - t$

a) c_A 和 $c_{A,0}$ 分别为反应物的浓度和初始浓度; k_A 为反应速率常数; t 为反应时间

表 4 亚胺 1a 和 1b 向烯胺转化零级反应的拟合参数

温度(K)	1a			1b		
	a	b	r	a	b	r
283	-0.09143	0.20286	0.95962	-0.02135	0.16201	0.82257
293	-0.05164	0.15291	0.91546	-0.07394	0.20867	0.95344
303	-0.04873	0.136	0.91919	-0.02255	0.10436	0.90629
313	-0.04776	0.12867	0.90973	-0.08429	0.18107	0.97079
323	-0.02813	0.10132	0.82404	-0.02829	0.1079	0.79825
333	-0.01189	0.05015	0.77710	-0.04577	0.00725	0.74539

表 5 亚胺 1a 和 1b 向烯胺转化一级反应的拟合参数

温度(K)	1a			1b		
	a	b	r	a	b	r
283	-0.7500	-1.5050	0.9718	-0.2224	-1.7388	0.9110
293	-0.5618	-1.8485	0.9590	-0.6253	-1.4965	0.9773
303	-0.5180	-2.0473	0.9362	-0.4818	-1.8225	0.9393
313	-0.5534	-2.0985	0.9317	-0.7891	-1.6864	0.9654
323	-0.5510	-2.2081	0.9198	-0.4847	-2.2339	0.8662
333	-0.3455	-2.9835	0.9035	-0.2053	-3.0931	0.8935

表 6 亚胺 1a 和 1b 向烯胺转化二级反应的拟合参数

温度(K)	1a			1b		
	a	b	r	a	b	r
283	7.7619	2.7679	0.9805	1.8794	5.4750	0.9496
293	9.0550	3.4615	0.9910	8.4725	0.8269	0.9852
303	9.1958	5.3485	0.9767	7.6912	3.5625	0.9808
313	12.2364	3.8273	0.9905	13.6727	0.5818	0.9885
323	11.9450	6.2500	0.9683	10.0786	8.2429	0.9186
333	11.2727	18.0152	0.9618	6.1758	21.4615	0.9426

对比表 4~6 中的 r 值可见, 在设定的温度范围内, 二级动力学方程拟合结果较好. 由此判断, 在乙酸中亚胺 **1** 向烯胺 **2** 的转化为二级反应, 可能的反应历程如图 7 所示.

3.2.2 热力学特征

由图 6 可见, 亚胺 **1a** 和 **1b** 向烯胺转化在 3 或 4.5 h 之后达到动态平衡, 其平衡常数及各热力学参数可根据以下公式进行计算, 结果列于表 7.

$$K = \frac{c_2}{c_1} \quad (1)$$

$$\log K = -\frac{\Delta H}{2.303R} \cdot \frac{1}{T} + I \quad (2)$$

式中, K 为平衡常数, c_1 和 c_2 分别为化合物 **1** 和 **2** 的浓度 (mol/L), ΔH 为反应的焓变 (kJ/mol), T 为绝对温度 (K), R 为摩尔气体常数 (8.314 J/(mol K)).

用 $\log K$ 对 $1/T$ 作图, 根据直线斜率求得 ΔH .

$$\Delta G = -RT \ln K \quad (3)$$

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (4)$$

式中, ΔG 为反应的吉布斯自由能变 (kJ/mol), ΔS 为反应的熵变 (J/(mol K)).

$\Delta H > 0$ 说明反应吸热, 温度升高平衡向右移动, 故在一定温度范围内, 温度越高越有利于烯胺 **2** 的生成. 这与本课题组之前发现的烯胺型杂卓是热力学

控制产物的实验结果一致^[25]. $\Delta G < 0$ 说明杂卓 **1** 从亚胺式到烯胺式的转化过程可以自发进行. $\Delta S > 0$ 说明此过程是熵增加的过程.

4 结论

通过控制反应条件及分离方法合成了 6 个 (3 对) 亚胺型杂卓 **1a~1c** 和烯胺型杂卓 **2a~2c** 互变异构体. 用核磁共振法研究了上述异构体在不同质子溶剂 (甲醇、乙醇、叔丁醇、乙酸及 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ 的 $\text{DMSO}-d_6$ 溶液)、不同时间、不同温度下的稳定性及互变异构. 研究表明, 在上述溶剂中烯胺 **2** 比较稳定, 亚胺 **1** 向烯胺转化, 并且呈现出随着溶剂酸性的增强、溶液温度的升高以及与溶剂接触时间的延长, 该转化逐渐增强的规律性变化, 在酸性更强的质子溶剂三氟乙酸中, 两种异构体均发生分解. 用变温核磁技术研究了在乙酸中 **1a** 和 **1b** 向 **2a** 和 **2b** 转化的动力学和热力学特征, 结果发现, 在一定温度范围内 (283~333 K), 该转化过程基本符合二级动力学方程, 为亚胺分子和质子参加的双分子反应. 此反应的焓变 (ΔH) 分别为 19.39 和 30.67 kJ/mol, 熵变 (ΔS) 为 76.09~117.48 J/(mol K), 吉布斯自由能变 (ΔG) 在 -1.38~-5.55 kJ/mol 之间, 说明该转化过程是吸热、自发的熵增加过程, 温度升高有利于烯胺式异构体的存在.

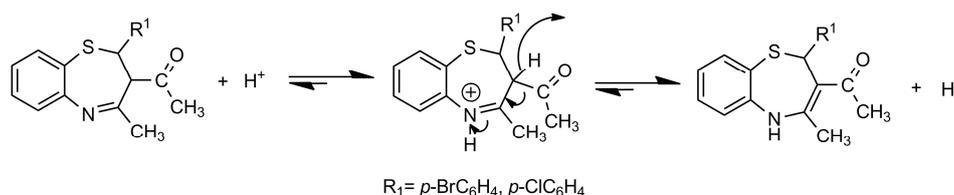


图 7 亚胺 **1** 向烯胺 **2** 转化的反应历程

表 7 亚胺 **1a** 和 **1b** 向烯胺转化过程的平衡常数及热力学参数

Compound	T (K)	K	ΔH (kJ/mol)	ΔG (kJ/mol)	ΔS (J/(mol K))
1a	283	2.5	19.39	-2.16	76.09
	293	5.1		-3.97	79.68
	303	6.1		-4.56	78.99
	313	6.3		-4.79	77.22
	323	7.9		-5.55	77.18
1b	283	1.8	30.67	-1.38	113.20
	293	4.7		-3.77	117.48
	303	6.3		-4.64	116.47
	313	6.4		-4.83	113.37

致谢 本工作得到国家自然科学基金(20972040)和河北师范大学研究生科研基金资助, 特此一并致谢。

参考文献

- 1 孙巨龙, 杨光辉, 何国钟, 韩克利. 密度泛函方法研究气相胞嘧啶的互变异构化. 化学物理学报, 2005, 18: 325-330
- 2 曾昭琼, 李景宁. 有机化学(下). 北京: 高等教育出版社, 2004
- 3 李宝宗. 5-氟尿嘧啶和 5-氯尿嘧啶及其互变异构体的理论计算研究. 化学学报, 2005, 63: 1495-1499
- 4 任玉贝, 国永敏, 李宝宗. 巴比妥酸互变异构的理论计算. 海南师范大学学报(自然科学版), 2007, 20: 242-246
- 5 李强, 任茜. 葱皮忍冬中 2,3-quinoxaline, 1,4-dihydro 互变异构体的分离和鉴定. 中草药, 1994, 25: 404
- 6 杜黎明, 晋卫军, 董川, 刘长松. 喹诺酮类药物的质子化作用及互变异构现象与荧光特性的相关性研究. 光谱学与光谱分析, 2001, 21: 518-520
- 7 张皋, 王民昌, 刘红妮, 徐敏, 齐珠钗. 兰索拉唑的 NMR 分析及其在溶液中的互变异构现象. 波谱学杂志, 2008, 25: 218-227
- 8 闵锁田, 周科. 用密度泛函理论研究苦参碱质子转移的异构化. 计算机与应用化学, 2011, 28: 583-586
- 9 彭晓伟, 刘波, 赵芬, 由君. 含噻唑环偶氮类非线性光学分子的合成表征与互变异构的研究. 化学研究与应用, 2011, 23: 57-62
- 10 范平, 金辄, 潘懿, 刘光锦. 偶氮基杯[4]芳烃化合物的合成及其偶氮-醌酮互变异构性质. 高等学校化学学报, 2009, 30: 724-727
- 11 田雅珍, 王桂娟, 吴祖望. 偶氮染料的偶氮-醌酮互变异构的研究(II)2-苯基偶氮-1-萘酚的偶氮-醌酮异构. 化工学报, 1996, 47: 72-76
- 12 曹稳根, 翟科峰, 周芳. 苏丹红 I 在乙醇溶液中的紫外-可见光谱. 光谱实验室, 2011, 28: 1026-1030
- 13 胡家振. 有机染料的互变异构. 染料工业, 1998, 2: 23-30
- 14 Sergiy IO, Liudmyla KS, Alexandr AG, Liliya IK, Igor NT, Jerzy L. DFT study on tautomerism of dihydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-ones and dihydro-2H-1,5-benzodiazepine-2-thiones. *Eur J Org Chem*, 2010, 2: 280-291
- 15 Silva HID, Henry WP, Pittman Jr CU. Reactions of keto-enol tautomers of 2-thiazolyl-, 2-oxazolyl-, 2-benzoxazolyl-, or 2-benzothiazolyl-1-phenylethenols with α,β -alkynyl esters: syntheses of highly functionalized fused-ring heterocycles. *Synthesis*, 2012, 44: 3337-3352
- 16 Kaweetirawatt T, Yamaguchi T, Higashiyama T, Sumimoto M, Hori K. Theoretical study of ketoenol tautomerism by quantum mechanical calculations (the QM/MC/FEP method). *J Phys Org Chem*, 2012, 25: 1097-1104
- 17 杨晓亮, 王明安, 梁晓梅, 王小芳, 尤田耙, 王道全. α -羰基环十二酮的酮-烯醇互变异构中的构象效应. 有机化学, 2005, 25: 1279-1282
- 18 Mukano Y, Momochi M, Takanashi Y, Suzuki M, Wakabayashi H, Teramae H, Kobayashi K. Imino-enamine tautomerism and dynamic prototropy in 1-imino-3-amino-1H-indens. *Tetrahedron*, 2011, 66: 605-611
- 19 Sashidhara KV, Rosaiah JN, Narender T. Highly efficient and regioselective synthesis of keto-enamine schiff bases of 7-hydroxy-4-methyl-2-oxo-2H-benzo[h]chromene-8,10-dicarbaldehyde and 1-hydroxynaphthalene-2,4-dicarbaldehyde. *Tetrahedron Lett*, 2007, 48: 1699-1702
- 20 Babler JH, Atwood MC, Freaney JE, Vizlaly AR. The role of imine-enamine tautomerism in effecting cross-aldol condensations. *Tetrahedron Lett*, 2007, 48: 7665-7667
- 21 Stanforth SP. The Wittig reaction of fluorinated amides: formation of enamine and imine tautomers. *Tetrahedron*, 2001, 57: 1833-1836
- 22 Raw SA, Taylor RJK. Highly substituted pyridines via tethered imine-enamine (TIE) methodology. *Chem Commun*, 2004, 35: 508-509
- 23 王丽娜, 邱召来, 张建军, 李媛. 3-CO₂C₂H₅-2,3/2,5-二氢-1,5-苯并硫氮杂卓的互变异构及其热行为. 中国科学: 化学, 2013, 43: 869-880
- 24 Dudek GO, Holm RH. A proton resonance study of bis-(acetylacetonate)-ethylenediimine and related schiff bases. *J Am Chem Soc*, 1961, 83: 2099-2014
- 25 李文红, 兰佳明, 李成, 曹云涛, 王海波, 王兰芝, 张萍, 王永祥, 李媛. C(3)-酯基取代的 1,5-苯并硫氮杂卓的合成、晶体结构及抑菌和构效关系的研究. 化学学报, 2009, 67: 2732-2738

The stability and tautomerism of imines and enamines based on benzothiazepines in protic solvents

WANG LiNa, AN ZhiMin, LI Yuan*

College of Chemistry & Material Science, Hebei Normal University, Shijiazhuang 050024, China

*Corresponding author (email: liyuanhbsd@163.com)

Abstract: The stability and tautomerism of imines (**1a–1c**) and enamines (**2a–2c**) in various protic solvents (methyl alcohol, ethyl alcohol, *tert*-butyl alcohol, acetic acid and CF₃CO₂D DMSO-*d*₆ solution) were investigated via ¹H NMR spectral data. It was found that enamines (**2a–2c**) were stable in above solvents and imines (**1a–1c**) were stable at lower temperature (≤ 30 °C) in weak acid solvents (ethyl alcohol, *tert*-butyl alcohol), but imines converted into enamines in methyl alcohol, acetic acid and CF₃CO₂D DMSO-*d*₆ solution. It was also found that along with the increase of acidity in solution, the extension of time and the temperature rising, more and more imines converse to enamines. The kinetic and thermodynamic characteristics of the conversion of imines to enamines in acetic acid were studied by taking **1a** and **1b** as examples. The results showed that transformation from imines (**1a** and **1b**) to enamines (**2a** and **2b**) is endothermic and thermodynamically feasible in the temperature range of 283–333 K ($\Delta H > 0$, $\Delta G < 0$), and the values of entropy change are positive ($\Delta S > 0$). The transformation follows the second-order kinetic equation at above temperatures and the proton in solution catalyzes the conversion of imines to enamines.

Keywords: 1, 5-benzothiazepine, imines, enamines, tautomerism, thermodynamics, kinetics