

# 邻氨基二苯醚类重氮盐的水解及 分子内缩合反应

卢俊瑞<sup>1</sup>, 马霞苗<sup>1</sup>, 刘梅<sup>2</sup>, 尹宁<sup>2</sup>, 陈立然<sup>1</sup>, 鲍秀荣<sup>1</sup>

(1. 天津理工大学化学化工学院, 天津 300191; 2. 天津网日化工科技有限责任公司, 天津 300163)

**摘要** 用邻氨基二苯醚类化合物进行重氮化水解反应制备邻羟基二苯醚类化合物, 对影响氯代邻氨基二苯醚重氮盐水解反应和分子内关环反应的因素进行了系统研究, 讨论了取代基、金属及其离子催化等对两类反应的影响规律, 揭示了在金属离子催化下, 邻氨基二苯醚类化合物重氮盐发生分子内关环反应的规律, 并推测了反应机理.

**关键词** 邻氨基二苯醚重氮盐; 水解反应; 分子内关环反应; 金属离子催化; 反应机理

**中图分类号** O625.64      **文献标识码** A      **文章编号** 0251-0790(2007)11-2081-05

1998年, McMurry等<sup>[1]</sup>发现了广谱高效杀菌剂三氯生是通过阻断细菌的脂肪酸合成为来抑杀大肠杆菌的, 负责编码脂肪酸合成的烯酰基-ACP还原酶的Fab I基因是其作用靶标, 首次证明该化合物的杀菌机理是其特异性靶标. 基于此, Heath和Sivaraman等<sup>[2,3]</sup>研究了多种氯代邻羟基二苯醚的杀菌性能, 发现该类化合物大多具有抑制Fab I基因的活性. 近年来, 关于氯代邻羟基二苯醚类化合物抑杀病原菌和药用研究迅速增多, 该类化合物有望成为治疗结核、疟疾等传染性疾病的新一代新药<sup>[4~8]</sup>, 并已经成为设计新型抗菌剂重要的物质和结构资源<sup>[9,10]</sup>.

迄今, 人们已经发展了多种合成氯代邻羟基二苯醚类化合物的方法, 但只有利用氯代硝基苯和苯酚衍生物为原料, 经缩合醚化、硝基还原、氨基重氮化、水解反应的路线才能在实际制备和生产中得到应用<sup>[11]</sup>. 由于该法在氯代邻氨基二苯醚的重氮化水解过程中产生的副反应较多, 有致癌性氯代二苯并呋喃生成, 实际生产产品的收率较低, 使其应用受到制约. 近年来, 国内外学者对此虽有许多研究, 但未能揭示出重氮化水解收率低本质原因.

本文对氯代邻氨基二苯醚类化合物的重氮化水解反应进行了研究, 讨论了取代基、金属及其离子等对该类化合物重氮盐水解、偶合和分子内关环反应的影响规律, 揭示了金属离子催化邻氨基二苯醚重氮盐分子内关环反应的规律, 推测了反应机理.

## 1 实验部分

### 1.1 仪器与试剂

Bruker 300型核磁共振仪; Nicolet 380 FTIR型红外光谱仪; YANACO CHN CORDER元素分析仪; Waters 2487型高效液相色谱仪; YRT-3熔点仪.

2,4,4'-三氯-2'-氨基二苯醚(A<sub>1</sub>)、4,4'-二氯-2'-氨基二苯醚(A<sub>2</sub>)、2,6,4'-三氯-2'-氨基二苯醚(A<sub>3</sub>)等为自制品, 并经IR, <sup>1</sup>H NMR谱及元素分析等确证; 硫酸、亚硝酸钠、甲苯、氢氧化钠、四氯乙烯、活性炭、硝酸铋、乙酸铜和镍粉为化学纯; 醋酸铅、硫酸铜、氯化亚铜、硫酸锰、硫酸镉和锌粉为分析纯.

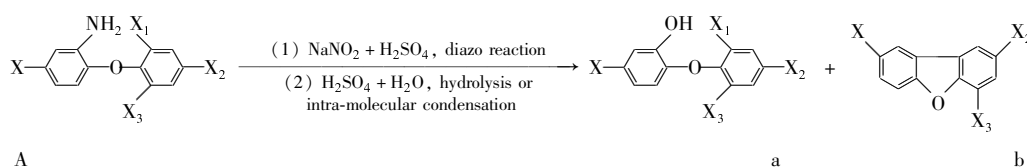
### 1.2 实验过程

反应方程式见 Scheme 1.

收稿日期: 2007-05-17.

基金项目: 国家自然科学基金(批准号: 20576103)和天津市自然科学基金(批准号: 05YFJYJC14000)资助.

联系人简介: 卢俊瑞, 男, 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事精细化学品研究. E-mail: lujunrui@tjut.edu.cn



**Scheme 1** Synthesis route of compounds  $a_1$ — $b_2$

$A_1$ : X,  $X_1$ ,  $X_2$  = Cl,  $X_3$  = H;  $A_2$ : X,  $X_2$  = Cl,  $X_1$ ,  $X_3$  = H;  $A_3$ : X,  $X_1$ ,  $X_3$  = Cl,  $X_2$  = H;  $a_1$ : X,  $X_1$ ,  $X_2$  = Cl,  $X_3$  = H;  $a_2$ : X,  $X_2$  = Cl,  $X_1$ ,  $X_3$  = H;  $a_3$ : X,  $X_1$ ,  $X_3$  = Cl,  $X_2$  = H;  $b_1$ : X,  $X_2$ ,  $X_3$  = Cl;  $b_2$ : X,  $X_2$  = Cl,  $X_3$  = H.

**重氮化反应:** 在 250 mL 的四口瓶中加入质量分数为 95% 的硫酸 226 g (2.191 mol), 搅拌下用冰浴降温至 6 °C 左右, 于 5 ~ 10 °C 缓慢加入研细的亚硝酸钠 21 g (0.304 mol), 在 5 ~ 10 °C 保持反应 30 min 后, 缓慢升温至 70 °C, 制得浅黄色透明的亚硝酰硫酸液体, 降温至 55 °C, 将温度控制在 55 ~ 60 °C, 于 1 ~ 1.5 h 内缓慢滴加氯代氨基二苯醚 0.277 mol, 在 55 ~ 60 °C 反应 30 min, 滴加少量蒸馏水调整酸浓度, 制得重氮液.

**水解反应:** 在 500 mL 的三口瓶中加入质量分数为 75% 的硫酸 115 g (0.880 mol), 加入定量金属或金属盐催化剂, 加热至 170 °C, 于 170 ~ 175 °C 滴加重氮盐, 加毕, 在 170 ~ 175 °C 反应 30 min, 制得水解液.

**水解液的处理:** 在 1000 mL 的四口瓶中加入 180 mL 甲苯和 80 mL 蒸馏水, 将温度控制在 80 °C 以下, 在剧烈搅拌下加入上述水解液, 作用 20 min 后静置. 将分出来的有机相加至 400 mL 质量分数为 7% 的氢氧化钠水溶液中, 剧烈搅拌 30 min 后静置. 分出碱液相, 滴加浓硫酸调 pH 值为 (6.5 ± 0.1), 静置后分出有机相, 得到褐色油状氯代羟基二苯醚粗品. 经分子精馏、重结晶、干燥, 得无色至白色结晶状氯代羟基二苯醚纯品.

### 1.3 水解和关环产物的表征

产物的元素分析、红外光谱和核磁共振数据列于表 1 和表 2.

**Table 1** Elemental analysis and IR data of compounds  $a_1$ — $b_2$

Comp.	Color	Elemental analysis(% ,Calc. )		IR (KBr), $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$
		C	H	
$a_1$	White	49.83(49.78)	2.49(2.44)	3440.09 (O—H), 1598.62, 1511.52, 1470.05, 1269.26 (Ar—O—C), 1229.49 (Ar—O), 810.34, 794.01 (C—Cl)
$a_2$	White	56.34(56.50)	3.22(3.16)	3256 (—OH), 1607.0, 1504.8, 1485.8, 1269.8 (Ar—O—C), 1119.1 (Ar—O), 849.2, 822.2, 650.8 (C—Cl)
$a_3$	White	49.75(49.78)	2.48(2.44)	3346.1 (O—H), 1608.16, 1507.5, 1480.5, 1269.01 (Ar—O—C), 1159.49 (Ar—O), 820.14, 698.01 (C—Cl)
$b_1$	Light yellow	53.21(53.08)	1.92(1.86)	3113.84 (Ar—H), 1606.15, 1476.82, 1424.62, 1260.01 (Ar—O—C), 861.53, 816.92 (C—Cl)
$b_2$	Light yellow	60.39(60.79)	2.47(2.55)	3105.0 (Ar—H), 1476.2, 1444.4, 1214.3 (Ar—O—C), 858.5, 805.3 (C—Cl)

**Table 2**  $^1\text{H}$  NMR data of compounds  $a_1$ — $b_2$

Comp.	$^1\text{H}$ NMR (CDCl <sub>3</sub> ), $\delta$
$a_1$	10.29(s, 1H, OH), 7.66(d, 1H, Ar—H, $J$ = 2.2 Hz), 7.29(dd, 1H, Ar—H, $J_1$ = 8.7 Hz, $J_2$ = 2.1 Hz), 7.01(d, 1H, Ar—H, $J$ = 2.7 Hz), 6.98(s, 1H, Ar—H), 6.88(dd, 1H, Ar—H, $J_1$ = 8.6 Hz, $J_2$ = 2.5 Hz), 6.72(d, 1H, Ar—H, $J$ = 8.9 Hz)
$a_2$	10.15(s, 1H, OH), 7.34(dd, 2H, 2 Ar—H, $J_1$ = 6.4 Hz, $J_2$ = 2.4 Hz), 7.02(t, 2H, 2 Ar—H, $J_1$ = 6.9 Hz, $J_2$ = 3.2 Hz), 6.86(t, 3H, 3 Ar—H, $J_1$ = 6.7 Hz, $J_2$ = 1.8 Hz)
$a_3$	10.17(s, 1H, OH), 7.62(dd, 2H, 2 Ar—H, $J_1$ = 6.6 Hz, $J_2$ = 3.2 Hz), 7.34(t, 1H, Ar—H, $J$ = 8.1 Hz), 6.94(d, 1H, Ar—H, $J$ = 2.0 Hz), 6.70(d, 1H, Ar—H, $J$ = 8.6 Hz), 6.30(d, 1H, Ar—H, $J$ = 8.7 Hz)
$b_1$	8.22(d, 1H, Ar—H, $J$ = 1.6 Hz), 8.18(d, 1H, Ar—H, $J$ = 1.5 Hz), 7.74(d, 1H, Ar—H, $J$ = 8.8 Hz), 7.67(d, 1H, Ar—H, $J$ = 1.6 Hz), 7.55(dd, 1H, Ar—H, $J_1$ = 9.0 Hz, $J_2$ = 1.6 Hz)
$b_2$	8.30(d, 2H, 2 Ar—H, $J$ = 1.6 Hz), 7.73(dd, 2H, 2 Ar—H, $J_1$ = 8.7 Hz, $J_2$ = 1.9 Hz), 7.56(d, 2H, 2 Ar—H, $J$ = 8.9 Hz)

## 2 结果与讨论

### 2.1 取代基对邻氨基二苯醚重氮化水解和关环反应的影响

芳胺重氮盐的水解是较为典型的  $S_{N1}$  反应, 反应过程经历正碳离子的形成. 实验发现, 氯代邻氨基二苯醚类重氮盐水解时易发生分子内关环反应, 生成致癌性氯代二苯并咪唑类副产物, 氯代邻氨基二苯醚分子中, 取代基的位置和个数对其重氮盐的水解和分子内关环反应的选择性具有显著影响.

分别对  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_3$  氯代邻氨基二苯醚进行了重氮化水解反应实验, 部分结果见表 3.

Table 3 Experiment statistics

No.	Reactant	Product	$n(\text{NaNO}_2)/n(\text{A})$	Diazotization time <sup>a</sup> /min	Hydrolysis temp./°C	Hydrolysis time <sup>b</sup> /min	Hydrolysis yield(%)	Cyclization yield(%)
301	$A_1$	$a_1$	1.068:1	34+30	170—175	45+20	61.1	26.6
302			1.068:1	57+30	170—175	41+20	71.2	24.5
303			1.068:1	37+30	170—175	55+20	70.5	23.8
201	$A_2$	$a_2$	0.977:1	14+30	170—175	25+20	35.0	52.0
202			0.977:1	27+30	160—165	41+20	38.9	50.8
203			0.977:1	24+30	150—155	60+20	29.4	53.7
401	$A_3$	$a_3$	0.977:1	17+30	170—175	30+30	79.7	None
402			0.977:1	16+30	170—174	23+30	76.4	None
403			0.977:1	15+30	171—174	43+30	78.1	None

*a.* Diazotization time contains the drop time of sodium nitrite and reaction time; *b.* hydrolysis time contains the drop time of diazonium salt and reaction time.

实验结果显示, 对于邻氨基二苯醚的非含氨基苯环, 如果醚键邻位无取代基, 则其重氮盐极易发生分子内关环反应, 生成大量的苯并咪唑副产物, 水解收率仅为 30%~40% (如产物  $a_2$ ); 如果醚键邻位有一个取代基, 则其重氮盐发生分子内关环反应的比例明显减少, 水解收率提高到 60%~70% (如产物  $a_1$ ); 如果醚键两个邻位均有取代基, 则其重氮盐基本不发生分子内关环反应, 水解收率高达 76% 以上 (如产物  $a_3$ ).

上述结果表明, 邻氨基二苯醚类化合物重氮盐的分子内关环反应, 是通过重氮基相连的碳 (碳正离子) 进攻非含氨基苯环的醚键邻位, 发生亲电取代反应, 用氯原子等取代基占居邻位, 可有效地减少或消除分子内关环副反应, 从而减少或避免苯并咪唑副产物的生成.

### 2.2 金属离子对邻氨基二苯醚重氮盐分子内关环反应的影响

某些金属离子能够催化芳香重氮盐的水解反应. 考虑到实际生产设备、系统和工业原料中容易存在金属及其离子, 本文系统地研究了金属及其离子对 2,4,4'-三氯-2'-氨基二苯醚重氮盐水解和分子内关环反应的影响, 实验结果见表 4.

Table 4 Effects of metals and their ions on reaction

No.	Catalyst	Metallic ion	$n(\text{Cata.})/n(\text{Reactant})$	Radius/pm	Hydrolysis yield(%)	Cyclization yield(%)
C01	None	None	—	—	63.9	25.5
C03	Fe	$\text{Fe}^{2+}$	0.0065:1	126	61.5	27.8
C05	$\text{CdSO}_4 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$	$\text{Cd}^{2+}$	0.0010:1	154	58.9	28.6
C02	$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	$\text{Cu}^{2+}$	0.0015:1	128	57.7	28.0
C19	$(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Cu}$	$\text{Cu}^{2+}$	0.0020:1	128	56.4	32.9
C11	Zn	$\text{Zn}^{2+}$	0.0056:1	138	53.7	34.2
C10	$\text{MnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$	$\text{Mn}^{2+}$	0.0021:1	135	50.5	38.4
C12	$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	$\text{Bi}^{3+}$	0.0008:1	—	45.6	48.0
C18	CuCl	$\text{Cu}^+$	0.0037:1	128	37.1	50.1
C04	Ni	$\text{Ni}^{2+}$	0.0062:1	125	36.1	49.8

结果表明, 金属及其离子对邻氨基二苯醚重氮盐的分子内关环反应具有显著的催化作用, 对水解反应的催化作用较小; 在反应体系中, 几乎任何金属或其离子的存在, 均会使分子内关环反应加剧, 导致关环产物二苯并咪唑的大量产生.

金属离子对分子内关环反应的催化活性顺序如下： $\text{Ni}^{2+} > \text{Cu}^+ > \text{Bi}^{3+} > \text{Mn}^{2+} > \text{Zn}^{2+} > \text{Cu}^{2+} > \text{Cd}^{2+} > \text{Fe}^{2+}$ .

分析结果表明，金属离子对上述关环反应的催化能力与金属离子和邻氨基二苯醚重氮盐形成配位化合物的性质有关。从分子结构看，邻氨基二苯醚重氮盐分子中有多个潜在的配体质点或结构单元，具有多元配体化合物特征，因此，容易和金属离子发生络合反应，分子结构见图 1。

这种络合作用可使醚键转动和弯曲，使两个苯环的共平面性增强，从而催化了分子内关环反应。

金属离子对关环反应的催化能力与其离子半径、配位数、形成配位化合物的构型和数量有关，金属离子的配位数越大，可形成配位化合物的构型越多，其对邻氨基二苯醚重氮盐分子内关环反应的催化能力越强，水解产物收率越低；形成的配位化合物构型为直线型、平面三角型、平面正方形时，会使两个苯环共平面性较强，反应质点间距缩小，分子内关环反应较易发生（如： $\text{Ni}^{2+}$ ， $\text{Cu}^+$ ， $\text{Mn}^{2+}$ ）；同族、不同周期的金属离子，其原子半径越小，形成配位化合物时醚键弯曲越大，反应质点间距越小，分子内关环反应越易发生（如： $\text{Zn}^{2+}$ ， $\text{Cd}^{2+}$ ）；同一元素、不同价态的金属离子，形成配位化合物的构型越多，构型越紧密，分子内关环反应越容易发生（如： $\text{Cu}^+$ ， $\text{Cu}^{2+}$ ）。

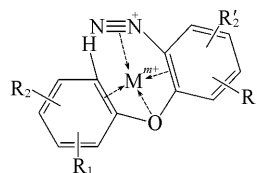
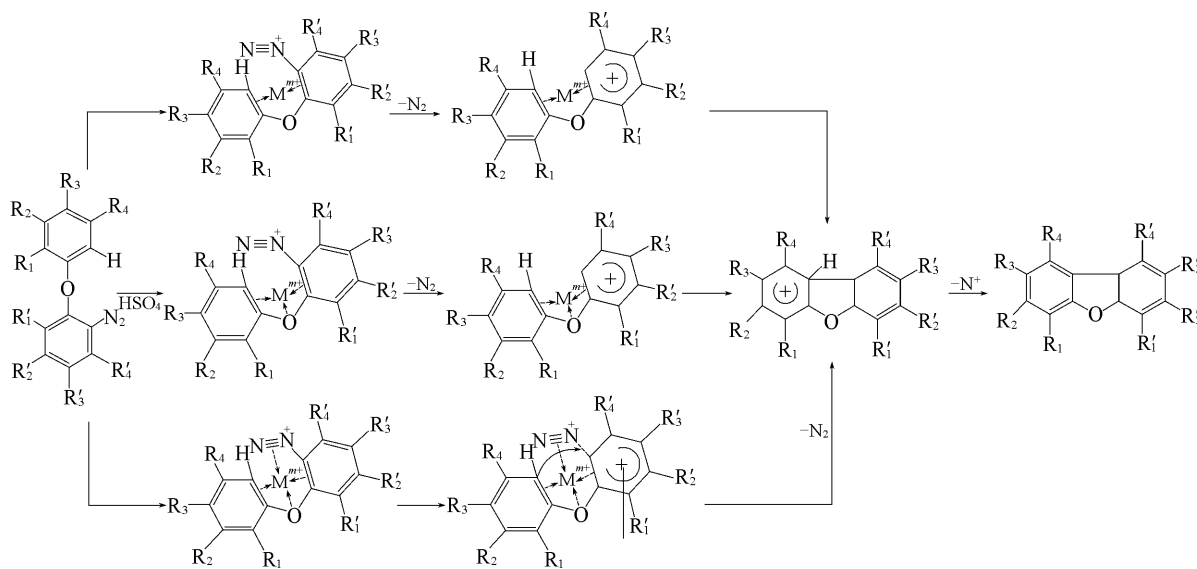


Fig. 1 Molecular structure of the complexes

### 2.3 金属离子催化下邻氨基二苯醚重氮盐分子内关环反应机理

根据上述研究，推断金属离子催化下邻氨基二苯醚重氮盐发生分子内关环反应可能的机理见 Scheme 2。



Scheme 2 Possible catalytic mechanism

### 参 考 文 献

- [1] McMurray L. M., Oethinger M., Levy S. B. Nature[J], 1998, **394**(6): 531—532
- [2] Heath R. J., Yu Y. T., Shapiro M. A., et al. Journal of Biological Chemistry[J], 1999, **273**(46): 30316—30320
- [3] Sivaraman S. J. Med. Chem. [J], 2004, **47**: 509—518
- [4] White S. W., Zheng J., Zhang Y. M., et al. Annu. Rev. Biochem. [J], 2005, **74**: 791—831
- [5] Parikh S. L., Xiao G. P., Tonge P. J. Biochemistry[J], 2000, **39**(26): 7645—7650
- [6] Sivaraman S., Zwahlen J., Bell A. F., et al. Biochemistry[J], 2003, **42**(15): 4406—4413
- [7] Namita S., Avadhesha S. Nature Medicine[J], 2001, **7**: 167—173
- [8] Perozzo R., Kuo M., Sidh A. S., et al. Journal of Biological Chemistry[J], 2002, **277**(15): 13106—13114
- [9] Campbell J. W., Cronan J. E. Annu. Rev. Microbiol. [J], 2001, **55**: 305—332
- [10] Jeff Zhiqiang Lu, Patricia J. Lee, Norman C. Waters, et al. Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening[J], 2005, **8**: 15—

[11] LU Jun-Rui(卢俊瑞). China Surfactant Detergent & Cosmetics(日用化学工业)[J], 2000, 6: 33—35

## Hydrolysis and Intra-molecular Condensation of *o*-Aminodiphenyl Ether Diazonium Salts

LU Jun-Rui<sup>1,2\*</sup>, MA Xia-Miao<sup>1</sup>, LIU Mei<sup>2</sup>, YIN Ning<sup>2</sup>, CHEN Li-Ran<sup>1</sup>, BAO Xiu-Rong<sup>1</sup>

(1. School of Chemistry and Chemical Engineering, Tianjin University of Technology, Tianjin 300191, China;

2. Tianjin Well-real Chemical Technology Co., Ltd., Tianjin 300163, China)

**Abstract** The preparation of *o*-hydroxydiphenyl *via* diazotization and hydrolysis of *o*-aminodiphenyl ether involves the competition between hydrolysis and intra-molecular condensation, and there is no report about it so far. A series of effect factors related to the reactions were discussed, especially, the effects of substituents, metals and their ions. The rules of intra-molecular condensation of diazonium salt of *o*-aminodiphenyl ether under the catalysis of metallic ions were suggested, and the mechanism also was predicted. Metals and their ions may have an obvious catalytic effect on the intra-molecule condensation of *o*-aminodiphenyl ether diazonium salt, and few effect on hydrolysis. The intra-molecule condensation would be accelerated if there was any metal or its ion in the reaction system, and it led largely to the increase of the product of dibenzofurans.

**Keywords** *o*-Aminodiphenyl ether diazonium salt; Hydrolysis reaction; Intra-molecular condensation; Metallic ion catalysis; Mechanism  
(Ed.: H, J, Z)

### 2005 ~ 2006 年 ISI-JCR 中国科技期刊(化学类)在学科中的总被引频次排名

期刊名称	总被引频次		学科主题	学科最高 总被引频次		学科期刊数		学科内排位	
	2005	2006		2005	2006	2005	2006	2005	2006
ACTA CHIM SINICA	1977	2117	CHEMISTRY MULTIDISCIPLINARY	257810	275769	125	124	44	45
ACTA PHYS-CHIM SIN	677	843	CHEMISTRY PHYSICAL	59826	72474	111	108	85	83
ACTA POLYM SIN	616	694	POLYMER SCIENCE	71840	76448	77	75	36	35
<b>CHEM J CHINESE U</b>	<b>2808</b>	<b>2803</b>	<b>CHEMISTRY MULTIDISCIPLINARY</b>	<b>257810</b>	<b>275769</b>	<b>125</b>	<b>124</b>	<b>33</b>	<b>37</b>
<b>CHEM RES CHINESE U</b>	<b>284</b>	<b>287</b>	<b>CHEMISTRY MULTIDISCIPLINARY</b>	<b>257810</b>	<b>275769</b>	<b>125</b>	<b>124</b>	<b>96</b>	<b>101</b>
CHINESE CHEM LETT	921	956	CHEMISTRY MULTIDISCIPLINARY	257810	275769	125	124	64	71
CHINESE J ANAL CHEM	1435	1311	CHEMISTRY ANALYTICAL	64301	68553	70	68	36	41
CHINESE J CATAL	638	684	CHEMISTRY APPLIED	32470	37636	59	58	31	30
			CHEMISTRY PHYSICAL	59826	72474	111	108	88	87
			ENGINEERING CHEMICAL	25299	24687	116	110	54	55
CHINESE J CHEM	1119	1177	CHEMISTRY MULTIDISCIPLINARY	257810	275769	125	124	59	62
CHINESE J CHEM ENG	271	391	ENGINEERING CHEMICAL	25299	24687	116	110	81	68
CHINESE J CHEM PHYS	401	362	PHYSICS ATOMIC MOLECULAR & CHE	148396	157334	31	31	27	27
CHINESE J INORG CHEM	865	1009	CHEMISTRY INORGANIC & NUCLEAR	56284	58002	43	44	33	31
CHINESE J ORG CHEM	963	1080	CHEMISTRY ORGANIC	79573	82095	55	56	33	33
CHINESE J POLYM SCI	292	284	POLYMER SCIENCE	71840	76448	77	75	52	54
CHINESE J STRUC CHEM	617	833	CHEMISTRY INORGANIC & NUCLEAR	56284	58002	43	44	35	34
			CRYSTALLOGRAPHY	19109	19641	24	22	20	18
J ASIAN NAT PROD RES	252	309	CHEMISTRY APPLIED	32470	37636	59	58	46	43
			CHEMISTRY MEDICINAL	35053	38868	34	35	33	33
			PHARMACOLOGY & PHARMACY	32679	33511	193	199	180	180
			PLANT SCIENCES	39766	40798	144	147	120	113
J INORG MATER	563	566	MATERIALS SCIENCE CERAMICS	23194	22639	28	26	12	10
J RARE EARTH	370	612	CHEMISTRY APPLIED	32470	37636	59	58	41	32
NEW CARBON MATER	472		MATERIALS SCIENCE MULTIDISCIPLI	33648		178		102	
PROG CHEM	234	326	CHEMISTRY MULTIDISCIPLINARY	257810	275769	125	124	102	99
SCI CHINA SER B	847	870	CHEMISTRY MULTIDISCIPLINARY	257810	275769	125	124	68	73