

## 4,5-二取代-1,2-苯醌的电化学合成及反应机制

卜宪章, 肖桂武, 马林, 何星存, 古练权\*

(中山大学化学与化学工程学院, 广东广州 510275)

**摘要:** 邻苯二酚在不同亲核试剂存在下经电解氧化, 一步合成了4,5-二取代-1,2-苯醌类化合物; 对电解氧化-迈克尔加成反应进行了探讨, 提出了可能的反应历程.

**关键词:** 4,5-二取代-1,2-苯醌, 电氧化-迈克尔加成, 反应机制

**中图分类号:** TQ 151.4

**文献标识码:** A

生物体内, 某些具有多官能团的化合物经生物化学方法(酶法)氧化或还原后, 生成活性中间体. 这类中间体能与多种亲核试剂发生加成反应, 从而对生物体内某些大分子的活性和功能产生重大影响. 含有醌型结构的化合物如丝裂霉素和阿霉素等药物, 其抗癌作用的基本机制(生物还原-烷基化反应<sup>[1]</sup>)已被广泛研究. 最近, 古练权<sup>[2]</sup>等应用化学法和酶法研究了邻苯二酚类化合物的氧化-加成反应, 认为这类反应的本质是氧化-迈克尔加成. 生物体内广泛存在的由多巴生成黑色素的过程就是一个生物氧化-迈克尔加成的典型实例.<sup>[3]</sup>

现代生物电化学的研究表明, 生物体内的氧化还原反应最少含有一个电化学中间步骤. 这一结论主要基于如下一些实验事实: 1) 生物分子与溶液中合适的氧化还原体系接触时, 可以接受电子和传递电流<sup>[4~5]</sup>. 2) Chance 和 Gallanger<sup>[6]</sup>在1961年发现, 在黄素配对的系统及 $\text{NAD}^+ - \text{NADP}^+$ 和与细胞色素有关的反应中, 电子可以向逆化学自由能梯度的方向而移动. 只有在这些反应受到如电池储能过程中逆FS方向的电驱动才可以理解. 3) 新陈代谢过各的总效率约为50%, 据此代谢过程中界面氧化还原各个分步的效率必须达到80~90%, 这是传统的Carnot热循环无法实现的, 只有用电化学机制才能解释<sup>[5]</sup>. 因此, 研究生物分子的氧化-迈克尔加成反应的电化学机制有着重要意义. 目前国内外有关这方面的工作还少见报道.

本文详细研究了邻苯二酚与存在不同亲核试剂, 如苯胺(PA), 对甲苯胺(PMPA), 对溴苯胺(PBPA)及苯硫酚(PSH)等的环境下进行电解氧化的结果, 并对反应条件, 反应产物, 以及反应机制等方面进行了探讨.

### 1 实验部分

#### 1.1 实验仪器及材料

岛津-160A紫外光谱仪, NICOLET FT-IR 50 X型红外光谱仪, JEOL-FX-90Q型核磁共振仪, VG ZAB-HS型质谱仪, X-4显微熔点仪(温度计未校正).

收稿日期: 1999-06-25 收到, 修订日期: 1999-08-09

\* 通讯联系人

基金项目: 国家自然科学基金(29872061)和广东省自然科学基金资助项目(980320)

电化学实验用仪器为 J P 3-1 示波极谱仪;循环伏安用玻碳盘电极( $\phi=2.0\text{ mm}$ )作工作电极,实验前用 5 # -7 # 金相砂纸打磨到镜面,丙酮及无水乙醇清洗,冷风吹干;对电极为铂片( $2\times 2\text{ mm}$ ),参比电极用饱和甘汞电极(SCE);电解合成用的工作电极为长  $10\text{ cm}$ ,直径  $0.6\text{ cm}$  的圆柱型石墨棒,对电极用螺旋状铂丝,SCE 为参比电极;合成用 H 型电解池的阴、阳极池间由 4 # 玻璃砂分隔。

实验溶液用二次蒸馏水配制,各试剂均为分析纯。

## 1.2 各物质的循环伏安曲线测量

采用三电极系统,扫描速率为  $100\text{ mV/s}$ ,在不同的电位区间,分别对一定浓度的不同试液进行测量。

## 1.3 4,5-N,N-二苯胺基-1,2 苯醌,4,5-N,N-二(对甲苯胺基)-1,2 苯醌和 4,5-N,N-二(对溴苯胺基)-1,2 苯醌及二苯二硫的合成

于电解池阳极池中,加入  $20\text{ mL}$  用 30 % 乙醇水溶液配制  $5\times 10^{-2}\text{ mol L}^{-1}$  的邻苯二酚溶液及适量亲核试剂 NuH,用磁子搅拌及通  $\text{N}_2$  鼓泡以减少生成物在电极上的附着,在一定电位下以不同时间进行恒电位电解,分别得到下列产物:

NuH = 对甲苯胺,在  $0.95\text{ V}$  (vs. SCE) 下电解氧化  $20\text{ h}$ ,滤出生成的大量沉淀物,用 30 % 乙醇水溶液洗涤,氯仿重结晶,得暗红色粉晶  $160\text{ mg}$ ,产率 50 %,该物为 4,5-N,N-二(对甲苯胺基)-1,2 苯醌. m. p.  $192\sim 193$ .  $\text{UV}_{\text{max}}$  (EtOH)  $425,304,209$ .  $\text{IR}_{\text{max}}$  (KBr 压片)  $3\,438,3\,293,2\,914,2\,854,1\,685,1\,574,1\,541,1\,489$ .  $^1\text{HNMR}_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $7.0\sim 7.6(8\text{H},\text{m}),5.8\sim 6.0(2\text{H},\text{br}),2.5\sim 2.6(2\text{H},\text{br}),2.2\sim 2.4(6\text{H},\text{s})$ , MS m/z:  $318(\text{M}^+),149(100\%)$ 。

NuH = 对溴苯胺,在  $1.10\text{ V}$  (vs. SCE) 下电解氧化  $20\text{ h}$ ,如上处理,得暗红色粉晶  $290\text{ mg}$ ,产率 64.7 %,该物为 4,5-N,N-二(对溴苯胺基)-1,2 苯醌. m. p.  $>250$ ,  $\text{UV}_{\text{max}}$  ( $\text{CHCl}_3$ )  $412,294,273,240$ .  $\text{IR}_{\text{max}}$  (KBr 压片)  $3\,440,3\,293,3\,070,1\,655,1\,580,1\,540,1\,490$ .  $^1\text{HNMR}_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $7.0\sim 7.6(8\text{H},\text{m}),6.0\sim 6.2(2\text{H},\text{br}),2.4\sim 2.6(2\text{H},\text{br})$ . MS m/z:  $448(\text{M}^+),369(100\%)$ 。

NuH = 苯胺,剧烈搅拌,在  $0.70\text{ V}$  (vs. SCE) 下电解氧化  $30\text{ h}$ ,得到极粘物,经 30 % 乙醇水溶液洗涤后用氯仿溶解,倒出上层清液,无水硫酸镁干燥,去溶剂,得红色粉状晶体约  $20\text{ mg}$ ,产率  $<10\%$ ,该物为 4,5-N,N-二苯胺基-1,2 苯醌. m. p.  $180\sim 191$ ,  $\text{UV}_{\text{max}}$  (EtOH)  $416,304,258,217$ .  $\text{IR}_{\text{max}}$  (KBr 压片)  $3\,448,3\,265,1\,585,1\,514,1\,440$ .  $^1\text{HNMR}_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $7.0\sim 7.6(10\text{H},\text{m}),5.8\sim 6.1(2\text{H},\text{s}),2.5\sim 2.6(2\text{H},\text{br})$ . MS m/z:  $289(\text{M}^+-1),149(100\%)$ 。

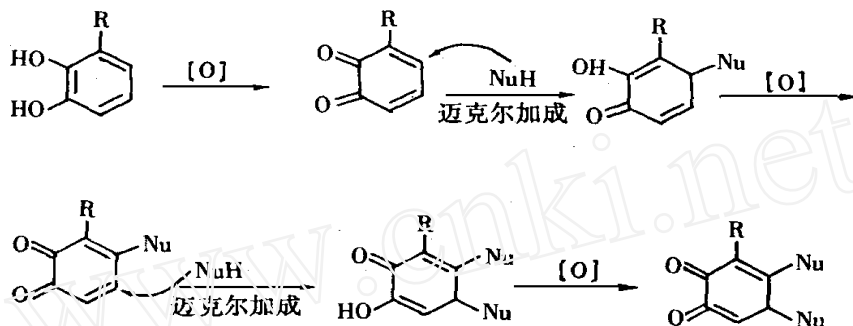
NuH = 苯硫酚,在  $0.70\text{ V}$  (vs. SCE) 下电解氧化  $8\text{ h}$ ,生成大量白色沉淀,滤出,用 30 % 乙醇水溶液洗涤,氯仿重结晶,得白色片晶  $150\text{ g}$ ,产率 68.8 %,该物为二苯二硫, m. p.  $58\sim 60$ ,  $\text{UV}_{\text{max}}$  (EtOH)  $207,242$ .  $\text{IR}_{\text{max}}$  (KBr 压片)  $3\,068,2\,924,2\,855,1\,574,1\,470,1\,433$ .  $^1\text{HNMR}_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $7.0\sim 7.6(10\text{H},\text{m})$ . MS m/z:  $218(\text{M}^+),109(\text{M}/2),55(100\%)$ 。

## 2 结果与讨论

### 2.1 邻苯二酚类化合物氧化-迈克尔加成反应的化学过程

邻苯二酚在温和氧化剂作用下,生成邻醌结构化合物,这类化合物含有活泼的  $\text{C}=\text{O}$ , 不饱和羰基,能够与反应体系中存在的亲核试剂发生迈克尔加成反应. 加成产物能进一步被氧化成邻

醌型结构产物<sup>[2]</sup>.



## 2.2 研究体系中各物质的氧化还原峰电位及其对生成物的影响

由于亲核基团如胺基、巯基等都易被氧化,由上述反应式可知,决定氧化-迈克尔加成反应能否顺利进行的一个关键是要保证在邻苯二酚类底物被氧化的同时,亲核试剂不被氧化或氧化程度较低。因此,根据底物和亲核试剂的电极电位选择合适的电解氧化条件至关重要。图 1、2 分别示出邻苯二酚和各种亲核试剂在 0.1 mol/L KCl + 15 % 乙醇溶液中的循环伏安曲线。可以看出,邻苯二酚的 CV 曲线出现一对氧化还原峰,显示出它经历了邻酚-邻醌-邻酚的氧化-还原的过程;各亲核试剂在正向扫描曲线上出现了一个氧化峰,但在负向曲线上没有明显的还原电流,这可能是由于胺类亲核试剂被氧化后迅速聚合,无法再被还原的缘故。表 1 列出由图 1、图 2 得到的各物质的氧化还原峰电位值。可以看出,在所选研究溶液体系中,与邻苯二酚相比,苯硫酚和苯胺的氧化峰电位较负,而对甲苯胺和对溴苯胺的氧化峰电位则与邻苯二酚的相近。可以预测,若选择比邻苯二酚氧化峰电位稍负的电位进行电解氧化,可保证在邻苯二酚得到充分氧化的前提下,对溴苯胺几乎不被氧化,对甲苯胺的氧化程度也较小,两者均可以较好地作为亲核试剂进行加成反应。而苯硫酚和苯胺,特别是苯硫酚,则可能因太容易被氧化而难以实现后续的加成反应。实验结果证实了这一推测:对甲苯胺和对溴苯胺作为亲核试剂的反应有较好的收率,苯胺在过量和强烈搅拌情况下可得到少量的目标产物,而苯硫酚则只能得到本身氧化二聚产物,即二苯二硫,分离不到目标产物。

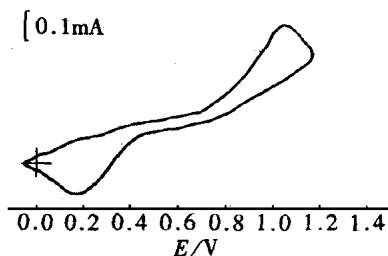


图 1 邻苯二酚 ( $1 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ ) 在 0.1 mol/L KCl + 15 % 乙醇溶液中的循环伏安曲线

Fig. 1 CV curve of catechol ( $1 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ ) in 0.1 mol  $\text{L}^{-1}$  KCl + 15 % alcohol solution

表 1 不同研究物质的氧化峰电位 ( $E_p$ ) 值

Tab. 1 The  $E_p$  of studied compounds (0.1 mol/L KCl + 15 % EtOH, 25 °C)

	邻苯二酚	苯硫酚	苯胺	对甲苯胺	对溴苯胺
$E_p / \text{V}$	1.038	0.325	0.532	1.050	1.320

### 2.3 反应机制

如前所述,当溶液中不存在亲核试剂时,电解氧化生成的邻醌又可被还原成邻酚,因而在图 1 的负向扫描曲线上出现了还原电流峰.图 3 是当溶液中存在亲核试剂—对溴苯胺时的 CV 曲线.比较图 1 和图 3 的曲线 a 可以发现,后者负向扫描的还原峰消失,同时,于电位 1.3 V 的附近也无明显地出现对溴苯胺的氧化峰,说明对溴苯胺与生成的邻醌很快发生反应并在扫描电位区生成难以还原的加成物,使电极附近的对溴苯胺浓度大大降低,从而导致其氧化电流较大幅度减少. CV 测量时,由于该反应电流与邻苯二酚发生氧化反应的电流相叠加,难以由实验观测到.

值得注意的是,曲线 a 是初次扫描得到的数据,其氧化峰随扫描次数增多而明显降低直至消失,如曲线 b 所示.测量时还可看到电极表面明显覆盖了一层红色物质,用  $\text{CHCl}_3$  小心洗下覆盖层,电极经重新处理后再于同一溶液中进行测试,又可得到与曲线 a 一致的数据.将洗脱下的溶液进行紫外光谱测量得到的结果见图 4.由图 4 中可观察到邻醌结构的特征吸收峰

(412 nm 左右),且整个谱图与 4,5-N,N-二(对溴苯胺基)-1,2-苯醌的谱图基本类似.这说明曲线 b 的出现是由于邻醌与对溴苯胺发生反应,其生成的加成产物在电极表面进一步被氧化,生

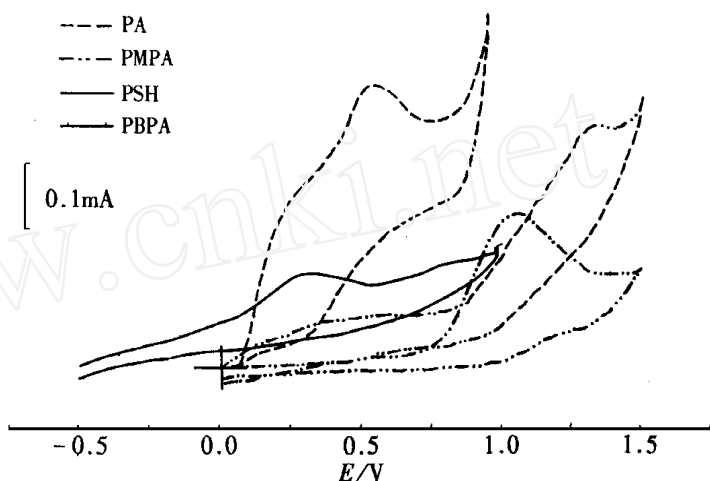


图 2 各亲核试剂 ( $1 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ ) 在  $0.1 \text{ mol L}^{-1} \text{ KCl} + 15\% \text{ 乙醇}$  溶液中的循环伏安曲线

Fig. 2 CV curves of various nucleophiles ( $1 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ ) in  $0.1 \text{ mol L}^{-1} \text{ KCl} + 15\% \text{ alcohol}$  solution

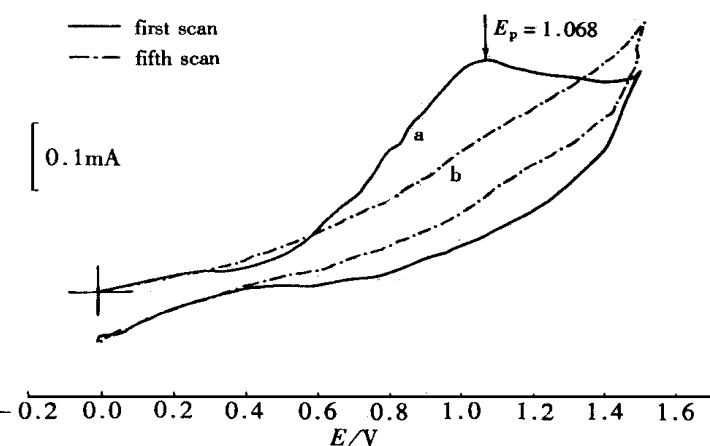


图 3 邻苯二酚 ( $5 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ ) 和对溴苯胺 ( $5 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ ) 在  $0.1 \text{ mol L}^{-1} \text{ KCl} + 15\% \text{ 乙醇}$  溶液中的循环伏安曲线

Fig. 3 CV curves of catechol ( $5 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ ) and p-bromi Aniline ( $5 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ ) in  $0.1 \text{ mol L}^{-1} \text{ KCl} + 15\% \text{ alcohol}$  solution

成取代邻醌类产物所致。

根据实验现象和结果,我们认为在本研究的电化学体系中,该类反应的可能机理为:在一定的电极电位下,邻酚类底物在电极表面失去电子,变成邻醌而活化;亲核试剂在 4 位或 5 位进攻生成加成产物;加成产物在电极表面被进一步氧化成 4-N-取代邻醌,然后重复同样的加成氧化过程,最终生成 4,5-N,N-二取代邻醌。见图 5。

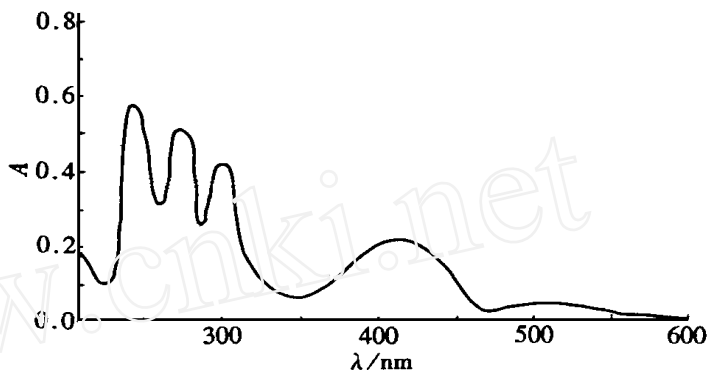


图 4 各亲核试剂 ( $1 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ ) 在  $0.1 \text{ mol/L KCl} + 15\%$  乙醇溶液中的循环伏安曲线

Fig. 4 CV curve of various nucleophiles ( $1 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ ) in  $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{ KCl} + 15\% \text{ alcohol solution}$

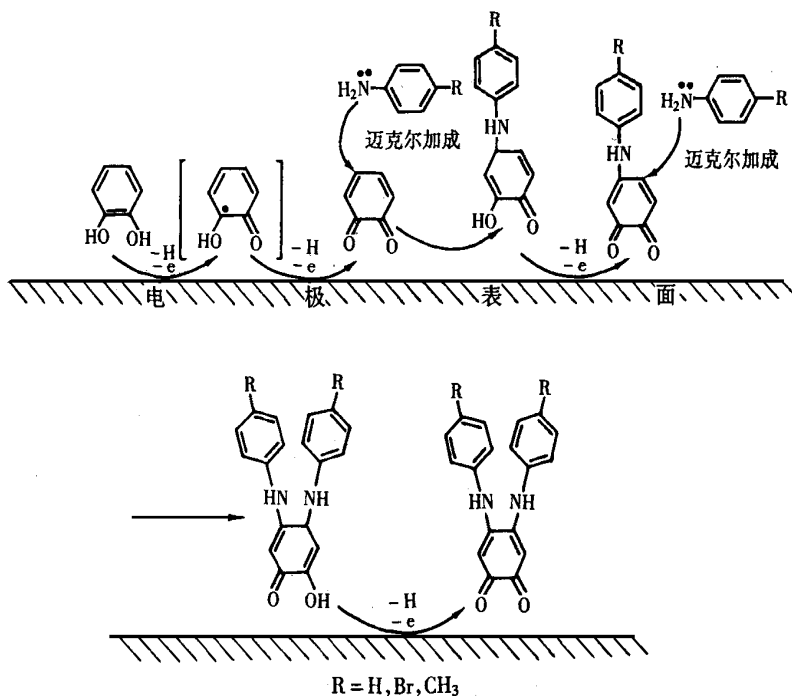


图 5 电氧化-迈克尔加成反应的可能历程

Fig. 5 Possible mechanism of electrochemical oxidation-Michael addition

## Studies on Electrochemical Synthesis of 4,5-Disubstituted-1,2-Benzoquinones and the Reaction Mechanism

BU Xian-zhang, XIAO Gui-wu, MA Lin, HE Xing-chun, GU Ling-quan \*

(Inst. of Chem. and Chem. Engin. of Zhongshan Univ., Guangzhou 510275, China)

**Abstract :** The oxidation peak potentials ( $E_p$ ) of alinine derivates and catechol in 0.1 mol/L KCl + 15 % alcohol solution were measured by cyclic voltammograms technique. The electrochemical oxidation condition was set according to the  $E_p$ . Three derivates of 4,5-disubstituted -1,2-benzoquinones were prepared via electrochemical oxidation-Michael addition reaction. The possible mechanism of electrochemical oxidation-Michael addition reaction is presented.

**Key words :** 4,5-disubstituted-1,2-benzoquinone, Electrochemical oxidation-Michael addition, Mechanism

### References :

- [1] Xu P N. Synthesis of Anti-Cancer Compounds[M]. Benjing: Joint Press of Beijing Medical University and Union Medical University. 1991:30.
- [2] Zhang X C, Huang Z S et al. One-Pot Synthesis of Substituted-1,2-Benzoquinones[J]. Chinese Journal of Organic Chemistry, 1999,19:200.
- [3] Rodriguez-Lopez J N, Tudela J, Varon R and Garcia-Canovas Aroca F. kinetic study on the effect of pH on the melanin biosynthesis pathway[J]. Biochimica et Biophysica Acta,1991,1076:379.
- [4] Kallmann M and pope M. Postive hole injection into organic crystals[J]. J. Chem. Phys.1960,32:300.
- [5] Bockris J O ' M and Shahed U M Khan. Surface Electrochemistry-A Molecular level Approach[M]. New York and London:Plenum Plnum Press 1995:663.
- [6] B Chance. The interaction of energy and electron transfer in Mitochondria[J]. J. Biol. Chem. 1961,236:1577.