

# 2-苯基-3-氨基氮杂环丁烷开环形成 噻唑或噁唑的机理研究

项兴宇, 解晓明, 邱萍  
(忻州师范学院化学系, 忻州 034000)

**摘要** 为深入研究(2*S*,3*S*)-2-苯基-1-[(*S*)-1-苯乙基]氮杂环丁烷-3-胺的开环反应机理, 根据密度泛函理论(DFT), 采用明尼苏达泛函M06-2*X*方法计算了其分别与苯基异硫氰酸酯和苯基异氰酸酯在室温下的反应历程, 并对比了不同溶剂对反应过程中能量变化的影响. 基于计算结果提出了如下反应机理: (2*S*,3*S*)-2-苯基-1-[(*S*)-1-苯乙基]氮杂环丁烷-3-胺与苯基异硫氰酸酯反应生成中间体, 中间体发生质子转移; 然后硫原子对四元环C2位进行亲核进攻得到五元环中间体; 最后异构化得到二氢噻唑. 该化合物与苯基异氰酸酯反应更倾向于生成脲类化合物. 脲发生开环反应时, 需借助质子酸或三氟甲基磺酸铜进行催化.

**关键词** 3-氨基氮杂环丁烷; 开环反应; 密度泛函理论; 反应机理

中图分类号 O626 文献标志码 A doi: 10.7503/cjcu20240547

## Ring-opening Mechanism of 2-Phenyl-3-amineazetidene to Form Thiazole or Oxazole

XU Xingyu\*, XIE Xiaoming, QIU Ping

(Department of Chemistry, Xinzhou Normal University, Xinzhou 034000, China)

**Abstract** Based on the density functional theory (DFT), the Minnesota functional M06-2*X* method was employed to study the ring-opening reaction mechanism of (2*S*,3*S*)-2-phenyl-1-[(*S*)-1-phenylethyl]azetidene-3-amine reacting with phenylisothiocyanate or phenylisocyanate. The amine reacting with phenylisothiocyanate generates an intermediate, which then undergoes proton transfer. Subsequently, the sulfur atom conducts a nucleophilic attack on the C2 position of the four-membered ring to give dihydrothiazole after isomerization from a five-membered ring. The amine reacting with phenylisocyanate forms urea. Protic acid or copper trifluoromethanesulfonate is required when the four-membered ring of the urea undergoes a ring-opening reaction.

**Keywords** 3-Aminoazetidene; Ring opening reaction; Density functional theory; Reaction mechanism

氮杂环丁烷为饱和四元杂环化合物, 广泛存在于天然产物和多种生物活性物质中<sup>[1]</sup>, 是有机合成中重要的中间体, 在药物化学和合成化学等领域也具有重要的研究价值<sup>[2]</sup>. 近年来, 关于氮杂环丁烷的开环和扩环反应等研究得较多. 不同类型的亲核试剂、良好的区域选择性以及特异性的开环、扩环反应使得氮杂环丁烷为合成化学提供了新的思路<sup>[3-5]</sup>. 但是, 不同于三元氮杂环, 四元氮杂环的张力明显低于三元环<sup>[6]</sup>, 导致氮杂环丁烷较难开环<sup>[7]</sup>. 通常, 将氮杂环丁烷的氮原子通过烷基化转化为相应的铵盐<sup>[8,9]</sup>, 或者将氮杂环丁烷环上氮原子连接吸电子基团使其电子云密度降低<sup>[10-12]</sup>, 均可使四元环活化, 更有利于亲核试剂的进攻而发生开环反应. 然而, 对于氮杂环丁烷扩环反应的研究相对较少, 通

收稿日期: 2024-12-18. 网络首发日期: 2025-03-03.

联系人简介: 项兴宇, 男, 博士, 讲师, 主要从事有机化学方面的研究. E-mail: xuxingyuz@163.com

基金项目: 山西省高等学校科技创新项目(批准号: 2021L456)资助.

Supported by the Scientific and Technological Innovation Programs of Higher Education Institutions in Shanxi Province, China(No.2021L456).

常,氮杂环丁烷通过扩环反应可以生成含有多官能团的多至八元杂环化合物<sup>[5]</sup>。如,氮杂环丁烷中的氮原子经过苄基烷基化后,再利用非亲核性的强碱处理,会发生 Stevens 重排,得到五元环的吡咯烷<sup>[13]</sup>;当氮杂环丁烷2位同时含有烯基时,在发生 Stevens 重排<sup>[14]</sup>的同时,还会发生[2,3] Wittig 迁移反应<sup>[15]</sup>,扩环得到1个七元含氮杂环。此外,利用  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  活化四元环<sup>[12,16]</sup>或者以金属作为路易斯酸进行催化<sup>[17-20]</sup>,可使氮杂环丁烷发生开环反应得到胺类衍生物,或者发生扩环反应<sup>[16]</sup>得到五元环的吡咯烷;而以金属配合物进行催化,氮杂环丁烷则经历扩环反应得到五元、六元至七元环的氮杂环化合物<sup>[21-23]</sup>;通过光照也可以引发自由基反应导致氮杂环丁烷开环分解<sup>[24]</sup>或扩环得到五元环的吡咯化合物<sup>[25,26]</sup>。总之,通常要使氮杂环丁烷发生开环或者扩环反应,需要使用酸催化<sup>[7]</sup>或者将氮杂环丁烷转变为氮杂环丁烷铵盐或者氮氧化物<sup>[27]</sup>。

文献[28]报道,(2*S*,3*S*)-2-苯基-1-[(*S*)-1-苯乙基]氮杂环丁烷-3-胺(3-氨基氮杂环丁烷)可与异硫氰酸酯发生开环反应,生成五元环的手性二氢噻唑类化合物,该反应未添加任何路易斯酸等催化剂,在室温下仅需2 h即可反应完全。基于此,本文通过密度泛函理论(DFT)计算进一步研究了其开环生成手性二氢噻唑的反应机理,有助于深入理解氮杂环丁烷类化合物的开环反应过程,并为其提供理论基础。此外,进一步探讨了3-氨基氮杂环丁烷与异硫氰酸酯反应得到的脲类化合物在质子酸或三氟甲基磺酸铜催化下发生开环反应,得到五元环手性二氢噻唑类化合物的反应机理。

## 1 实验部分

### 1.1 仪器

IdeaCentre Geekpro-17IAB 型电脑,中国联想公司。

### 1.2 实验过程

使用 Gaussian 09 软件包<sup>[29]</sup>,根据密度泛函理论(DFT),采用明尼苏达泛函 M06-2X<sup>[30]</sup>方法结合 6-31g(*d*,*p*)基组进行几何结构全优化,其中铜原子使用 SDD 赝势基组优化。同时考虑极性连续介质模型(IFEPCM)<sup>[31]</sup>,加入 DFT-D3 色散校正<sup>[32]</sup>,并对优化的结构进行了频率振动分析,确认反应物、中间体和产物均处于势能面最低点,无虚频;过渡态有且只有一个虚频,处于鞍点。对于过渡态使用内禀反应坐标(Intrinsic reaction coordinate, IRC)计算<sup>[33]</sup>,确保该过渡态结构准确。高精度单点能采用 M06-2X/def2tzvp 级别计算获取。几何结构使用 CYL view20<sup>[34]</sup>作图;相互作用区域指示函数<sup>[35]</sup>(Interaction region indicator, IRI)使用 Multifwn 3.8(dev)<sup>[36]</sup>分析,可视化使用 VMD 1.9.3<sup>[37]</sup>软件。

## 2 结果与讨论

### 2.1 二氢噻唑环的形成机理

3-氨基氮杂环丁烷(**1**)与异硫氰酸酯(**2**)在室温下反应,生成二氢噻唑类化合物(**3**),不生成硫脲化合物(**4**)(见图1)。图1中 Path 1 示出了可能的反应机理。第一步,化合物 **1** 和 **2** 反应生成中间体 Int1;第二步,中间体 Int1 经过质子转移的过渡态 TS2,得到中间体 Int2,此时氮杂环丁烷结构变成季铵盐形式;第三步,硫原子对季铵盐 C2 位进行亲核进攻,含氮四元环结构开环,得到含硫原子的五元环中间体 Int3;第四步,中间体 Int3 异构化得到最终产物 **3**。

首先,3-氨基氮杂环丁烷(**1**)和异硫氰酸酯(**2**)逐渐靠近,异硫氰酸酯的 C—N 和 C—S 键长均逐渐拉长(见图2),到过渡态 TS1 时新 C—N 键长为 0.1987 nm。从中间体 Int1 到过渡态 TS2 或者 TS3 时,原 C—N 双键将进一步变长,过渡态 TS2 和 TS3 中 C—N 键长分别为 0.1282 和 0.1316 nm,而 C—S 键长也变长,过渡态 TS2 和 TS3 中 C—S 键长分别为 0.1721 和 0.1667 nm。其中过渡态 TS2 的 C—N 双键拉伸长度要小于 TS3,而 C—S 键的拉伸长度为过渡态 TS2 大于 TS3。对比质子转移的过渡态发现,TS2 是一个五元环的过渡态,质子与碳原子的距离为 0.1317 和 0.1347 nm,比形成四元环的质子转移 TS3 过渡态距离(0.1297 和 0.1322 nm)略长一些。通过能量分析发现,以二氯甲烷作为溶剂时,其反应路径的自由能如图 2(A)所示:(1) 3-氨基氮杂环丁烷(**1**)与异硫氰酸酯(**2**)反应,经过 TS1 过渡态状态,此步骤的

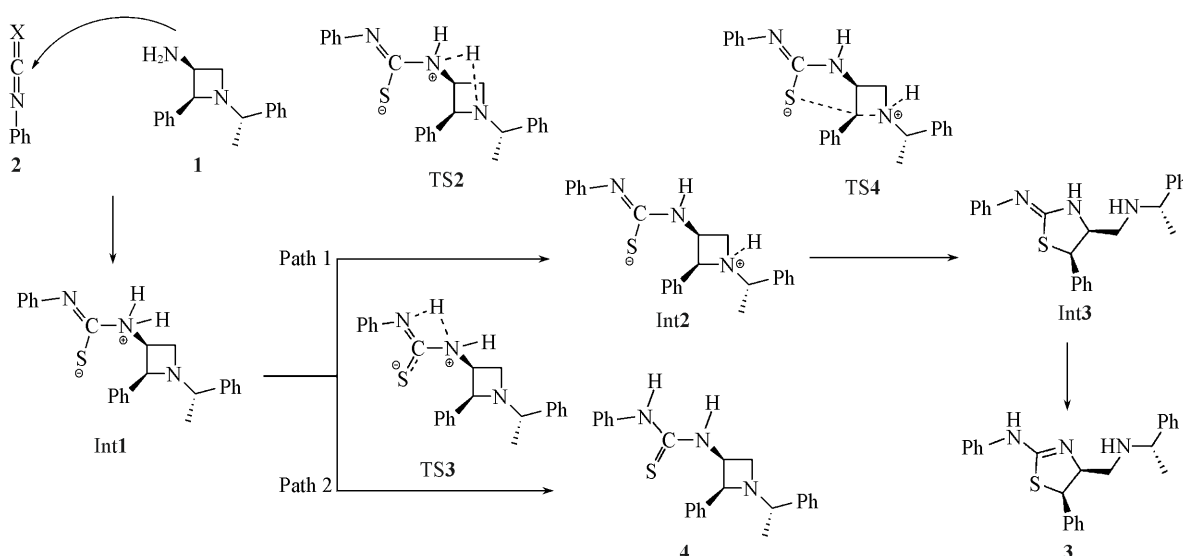
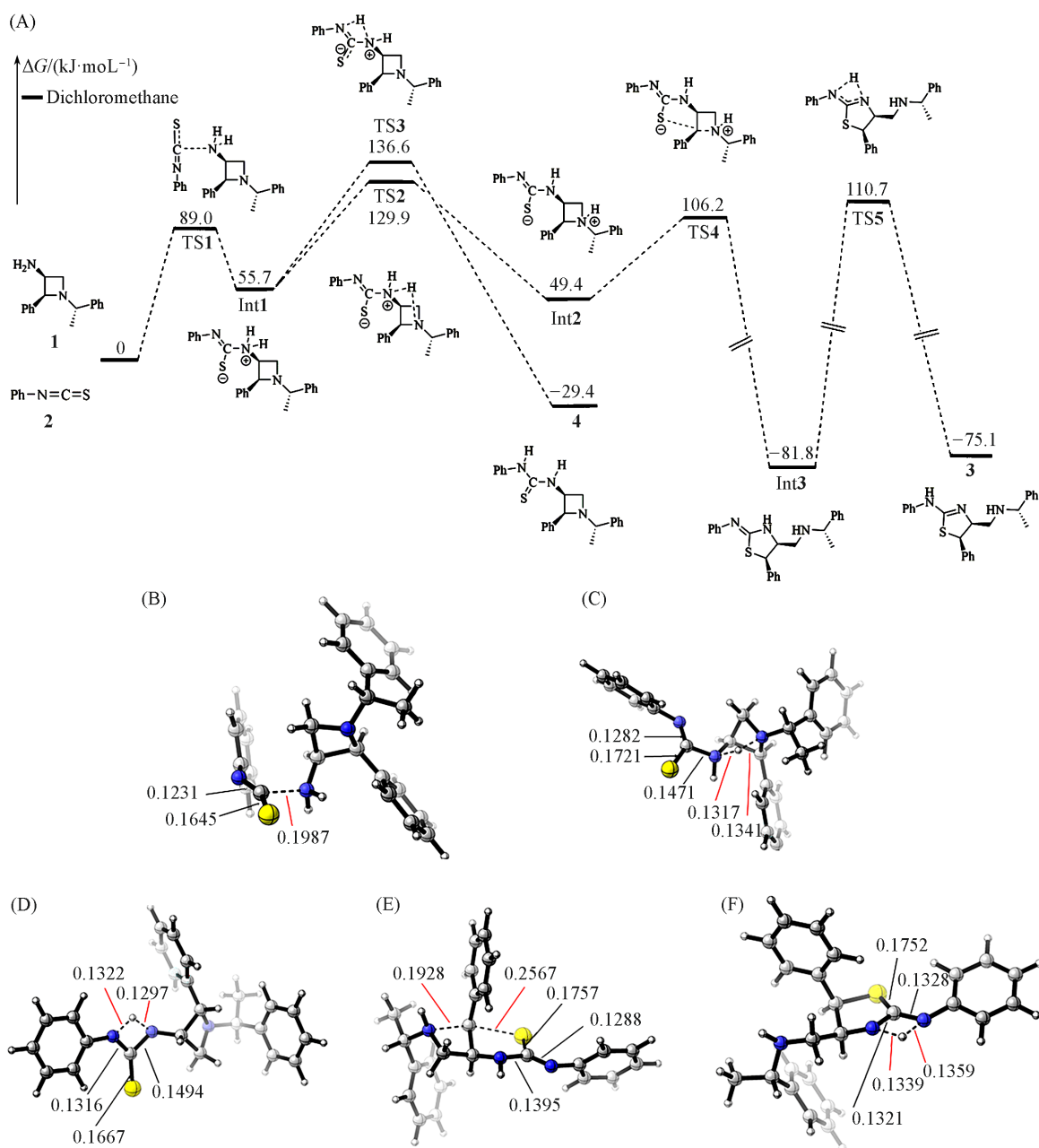


Fig. 1 Possible path of the reaction

反应自由能垒为 89.0 kJ/mol, 生中间体 Int1, 该中间体的相对能量为 55.7 kJ/mol, 该步反应吸热 55.7 kJ/mol; (2) 中间体 Int1 氮原子上的质子可通过 2 种路径转移: 一是质子转移到氮杂环丁烷的氮原子上, 即经过 TS2 过渡态, 需要 129.9 kJ/mol 的能量, 其中中间体 Int1 到 Int2 基元反应的自由能垒为 74.2 kJ/mol, 此时过渡态为五元环结构, 该步反应放出 6.3 kJ/mol 能量; 二是质子通过四元环进行转移, 生成硫脲化合物 4, 即经过 TS3 过渡态, 所需能量为 136.6 kJ/mol, 中间体 Int1 到化合物 4 基元反应的自由能垒为 80.9 kJ/mol, 需越过的自由能垒更高, 而最后该步反应放热 85.1 kJ/mol. 因此, 该反应在动力学上更倾向于通过过渡态 TS2 到季铵盐形式中间体 Int2, 不生成硫脲. 中间体 Int2 的硫原子对氮杂环丁烷的 C2 位置进行亲核进攻时, 要经过  $\sigma$  键的自由旋转, 将硫原子旋转至 C2 的背面, 然后发起  $S_N2$  进攻, 形成 TS4 过渡态, 此时 C—S 键长变为 0.1757 nm, 硫原子对 C2 原子逐渐靠近, 到过渡态时 C2—S 键长为 0.2567 nm, 3-氨基氮杂环丁烷中 C2—N 的键长从最初的 0.1558 nm 到 TS4 过渡态的 0.1928 nm, 随着开环反应的进行后逐渐断开. 原先四元环的 C2—N 键断开, 硫原子作为亲核试剂进攻季铵盐的 C2 位, 形成新的 C—S 键, 得到五元杂环中间体 Int3. 此过程硫原子进行亲核进攻, 所需能量为 106.2 kJ/mol, 越过过渡态 TS4 的该单步反应的自由能垒为 56.8 kJ/mol, 到 Int3 中间体释放能量为 131.2 kJ/mol. 通过对比中间体 Int3 (-81.8 kJ/mol) 与化合物 4 (-29.4 kJ/mol) 的能量发现, 从反应初始到达中间体 Int3 的吉布斯自由能变大于到达化合物 4 的吉布斯自由能变, 这也是反应选择性的一个原因. 而过渡态 TS5 结构需要中间体 Int3 通过质子转移, 异构得到产物 3, 该步骤需要越过的能垒为 192.5 kJ/mol, 最后相对吉布斯自由能为 -75.1 kJ/mol. 并且, 通过结构对比可知, 质子转移后五元杂环上 C—N 的键长由 0.1372 nm 缩短至 0.1275 nm, 变为双键.

为考察不同溶剂对反应能量的影响, 分别以二氯甲烷、四氢呋喃和乙腈为溶剂, 对 3-氨基氮杂环丁烷与异硫氰酸酯反应过程中的能量变化进行了计算, 得到了各过渡态和中间体在不同溶剂中的能量图(图 3).

由图 3 可见, 不同溶剂对过渡态 TS1 生成中间体 Int1 反应过程的自由能垒的影响较小, 相差小于 1 kJ/mol, 乙腈溶剂的能垒较低 (88.1 kJ/mol), 四氢呋喃溶剂的能垒较高 (89.4 kJ/mol). 其中, TS2 过渡态的自由能分别为乙腈 120.4 kJ/mol, 二氯甲烷 129.9 kJ/mol, 四氢呋喃 131.3 kJ/mol. TS3 过渡态的自由能比 TS2 更高, 分别为乙腈 136.5 kJ/mol, 二氯甲烷 136.6 kJ/mol, 四氢呋喃 136.6 kJ/mol. 因此, 不论何种溶剂, 反应仍倾向于通过过渡态 TS2 到中间体 Int2, 最终生成产物 3 的路径. 而各个过渡态能量的差异, 与电荷上分布具有相关性(见本文支持信息表 S45~表 S55). 异硫氰酸酯(2)的官能团碳原子在大极性溶剂乙腈中的 Mulliken 电荷<sup>[38-40]</sup>和广义原子极化张量(GAPT 电荷)<sup>[41,42]</sup>分别为 0.16 和 1.84, 与



**Fig. 2** Energy barrier diagram(A) and the optimized geometric structures of transition states TS1(B), TS2(C), TS3(D), TS4(E) and TS5(F) at the level of M06-2X/6-31g(d,p)-IEFPCM(dichloromethane)  
Bond distances are labeled in nm.

在小极性溶剂二氯甲烷(Mulliken电荷0.158, GAPT电荷1.789)和四氢呋喃(Mulliken电荷0.158, GAPT电荷1.775)中的相比略大。这说明极性越大,正电荷分布越大,越有利于亲核试剂**1**的进攻,反应越容易发生,能垒值越低。以GAPT电荷为例,在化合物**1**的结构中,当以乙腈作为溶剂时,氨基氮原子的GAPT电荷值为-0.624,其绝对值大于以二氯甲烷(-0.599)和四氢呋喃(-0.593)作为溶剂时的情况,表明在大极性溶剂中也具有更大的亲核性,因此过渡态TS1在乙腈中能量最低。对于过渡态TS4,硫原子在乙腈中的GAPT电荷为-1.035,与硫原子在二氯甲烷(-1.011)及四氢呋喃(-1.002)中的电荷相比,乙腈中有更多的负电子;在乙腈中氮杂环丁烷的C2原子的GAPT电荷为0.39,大于在二氯甲烷(0.374)及四氢呋喃(0.371)中的情况,具有更大的正电性,因而该过渡态,在乙腈作为溶剂时能量最低。对于中间体Int1,亲核进攻结束后,是个大极性中间体,因此,溶剂极性越大,越有利于负电荷在硫原子上分布,能量越低。同理,中间体Int2和Int3等结构都具有较大的极性,因而在大极性的溶

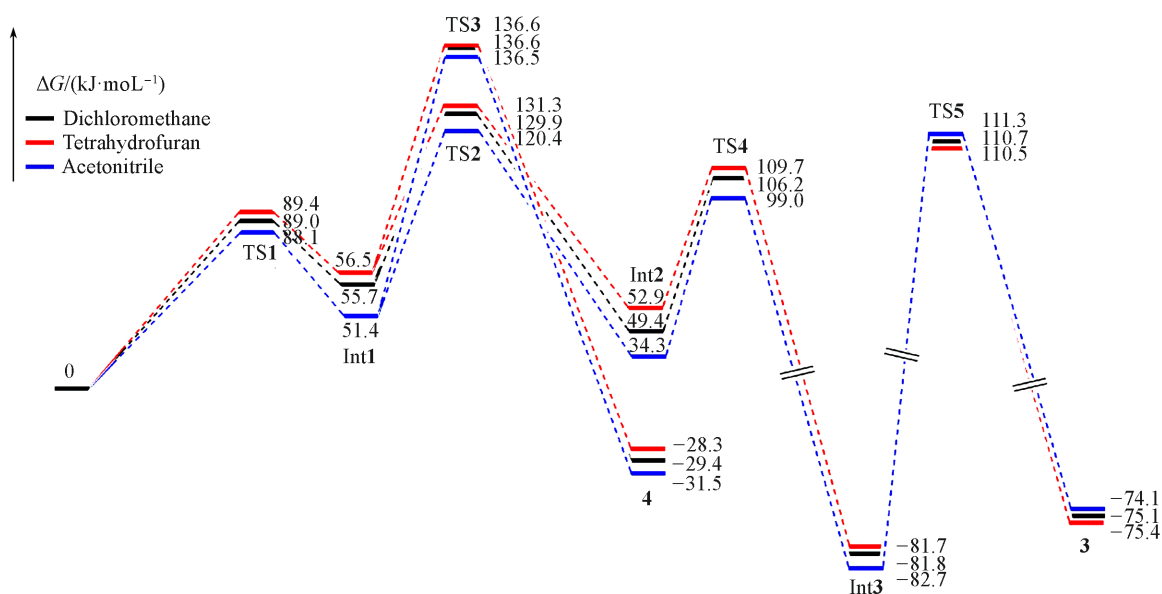


Fig. 3 Energy change diagrams at the level of M06-2X/6-31g(d, p)-IEFPCM

剂中, 能量最低(过渡态TS5和化合物3除外)。

3种溶剂中, 中间体Int3通过自身质子迁移到过渡态TS5需要越过的自由能垒均大于190 kJ/mol, 说明中间体Int3可能不经过此路径发生质子迁移的异构. 因此, 推测其可能通过二聚体形式进行质子交换迁移(见图4). 实验中计算了中间体Int3在二氯甲烷溶剂中, 以二聚体形式进行质子交换的过渡态结构TS6, 其中质子和氮原子过渡态的键长分别为0.1406, 0.1192, 0.1668和0.1078 nm, 并且振动模式表明, 2个氮原子的质子直接交换. 能量方面, 以中间体Int3为基准, 计算其自由能垒值仅为42.4 kJ/mol. 考虑实际实验过程, 若不考虑溶剂效应, 更有可能是直接通过水分子中介进行的质子迁移过渡态TS7, 由此计算得到其自由能垒为55.4 kJ/mol. 该质子转移过程, 质子和氧原子的过渡态键长分别为0.1234和0.1238 nm, 质子和氮原子的过渡态键长为0.1267和0.1266 nm. 这表明其中一个质子给到氧, 氧上的另一个质子转到氮原子上, 说明中间体Int3可通过二聚体形式, 或者水参与的质子交换迁移异构化生成产物3.

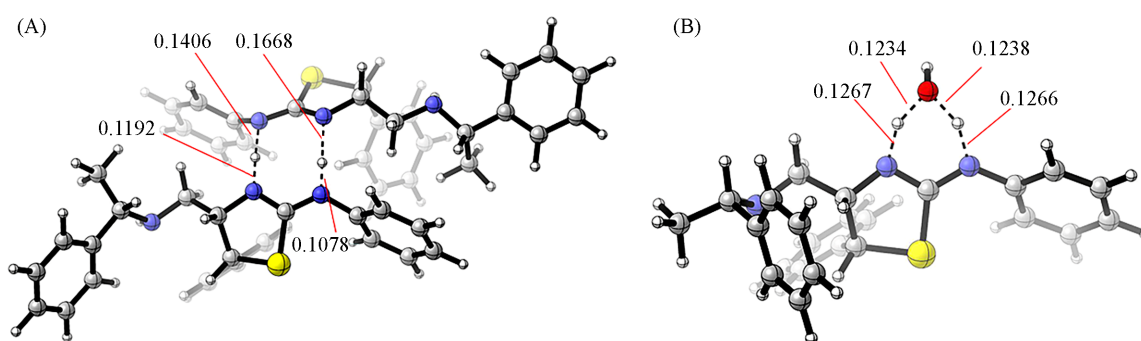
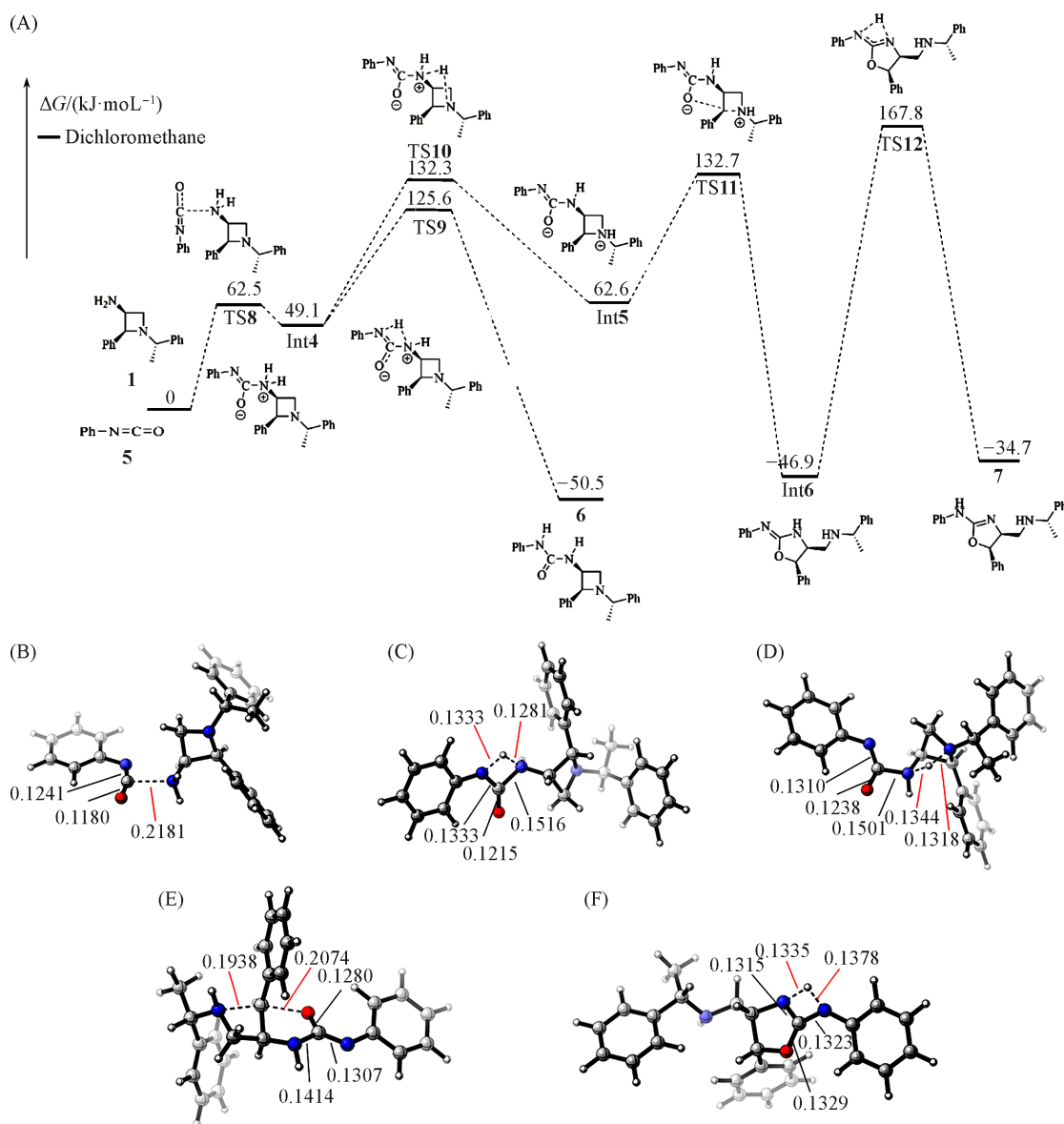


Fig. 4 Optimized geometric structures of transition states TS6(A) and TS7(B) at the level of M06-2X/6-31g(d, p)

## 2.2 二氢噻唑环的形成机理

由图5可知, 3-氨基氮杂环丁烷(1)和异氰酸酯(5)在室温下反应, 生成脲类化合物(6), 不生成二氢噻唑化合物(7). 从机理上分析, 首先化合物1与化合物5逐渐靠近, 异氰酸酯的C—N和C—O键也逐步变长[图5(B)]. 当二者距离为0.2181 nm时到达过渡态TS8, 此时自由能垒为62.5 kJ/mol, 该步基元反应吸收49.1 kJ/mol的能量生成中间体Int4. 之后质子转移有2条可能路径, 如图5(A)所示, 质子可以越过过渡态TS10(与过渡态TS2类似的五元环)转移到氮杂环丁烷上, 自由能为132.3 kJ/mol, 也可以



**Fig. 5** Energy barrier diagram(A) and the optimized geometric structures of transition states **TS8**(B), **TS9**(C), **TS10**(D), **TS11**(E) and **TS12**(F) at the level of M06-2X/6-31g(d, p)-IEFPCM(dichloromethane). Bond distances are labeled in nm.

越过渡态 **TS9**(与过渡态 **TS3** 类似的四元环) 转移, 自由能为 125.6 kJ/mol. 其中, 过渡态 **TS9** 低于 **TS10**, 所以反应优先进行的方向是越过渡态 **TS9**, 生成脲类化合物 **6**, 而不生成二氢噻唑化合物 **7**. 从结构上分析, 过渡态 **TS10** 质子和氮原子的键长分别为 0.1333 和 0.1281 nm, 和 **TS3** 中的距离 (0.1317 和 0.1341 nm) 相比过渡态的键长缩短, 环较小. 但是, 过渡态 **TS3** 中 C—S 键长伸长, 在过渡态 **TS10** 中, 对应的是 C—O 键的伸长, 过渡态 **TS11** 和 **TS4** 情况类似. 过渡态 **TS11** 中 C2—N 键长为 0.1938 nm, C2—O 键长为 0.2074 nm, 过渡态 **TS4** 中 C2—N 键长为 0.1928 nm, 而 C2—S 键长为 0.2567 nm, 距离的差异与氧原子和硫原子的大小有关. 计算了反应通过过渡态 **TS10** 到达中间体 **Int5** (62.5 kJ/mol), 最后越过渡态 **TS11** (132.7 kJ/mol), 到达中间体 **Int6**, 质子转移得到化合物 **7** 的各中间体以及产物的自由能, 所得数据均说明形成二氢噻唑 **TS10**, **Int5**, **TS11**, **Int6**, **TS12** 及产物 **7** 的自由能高于形成二氢噻唑 **TS2**, **Int2**, **TS4**, **Int3**, **TS5** 及产物 **3** 的能量. 通过比较相对能量数值发现, 生成中间体 **Int6** 的吉布斯自由能为 -46.9 kJ/mol, 高于化合物 **6** 的 -50.5 kJ/mol, 这也是反应更倾向于得到化合物 **6** 的热力学原因.

基于上述论述, 以上的能量差异首先可以从电荷分布上得到解释(见本文支持信息表 S54 和表 S56). 以二氯甲烷作为溶剂时, 异硫氰酸酯 **2** 官能团碳的 GAPT 电荷为 1.789, 异氰酸酯 **5** 官能团碳的 GAPT 电荷为 1.807, 显然, 异氰酸酯 **5** 官能团碳的正电性更高, 亲核反应活性更高. 采用 Mulliken 电荷分析也可得到相同的结论. 异硫氰酸酯 **2** 的官能团碳 Mulliken 电荷为 0.158, 异氰酸酯 **5** 官能团碳 Mulliken 电荷为 0.651. 因此, 过渡态 TS8 能垒要低于过渡态 TS1 能垒. 而对于中间体 Int1 和 Int4, 中间体 Int4 具有更低能量的原因是氧原子的原子半径较小, 与氮原子半径接近, 因此电子在 Int4 结构中仍然可以很好地共轭和离域. 具体而言, 中间体 Int4 结构中, C—O 键长为 0.1225 nm, C—N 键长为 0.1290 nm, 仅比过渡态 C—O 键长(0.1180 nm)和 C—N 键长(0.1241 nm)分别略有增长. 新生成的 C—N 键长为 0.1600 nm, 是个单键. 而中间体 Int1 结构中 C—S 键长为 0.1702 nm, C—N 键长 0.1272 nm, 新生成的 C—N 键长 0.1542 nm. 对比上述数据可知, 中间体 Int1 中 N—C—S 的共轭离域能力比中间体 Int4 中 N—C—O 的差, 因为硫原子半径大, 最外层轨道和中心碳原子轨道匹配性较差.

过渡态 TS3 需要的能量大于 TS9, 共轭离域是原因之一. 氧原子、碳原子和氮原子较好的共轭离域可使电子更容易到达氮原子, 从而更容易接受转移过来的质子. 由 GAPT 电荷和 Mulliken 电荷可知, 接受质子的氮原子的负电荷量过渡态 TS9(GAPT 电荷-1.561, Mulliken 电荷-0.695)多于 TS3(GAPT 电荷-1.411, Mulliken 电荷-0.624). 从空间结构分析, 苯基异氰酸酯和苯基异硫氰酸酯结构中苯基邻位的氢原子、氧原子及硫原子均有作用(见本文支持信息图 S20 和 S21). 中间体 Int4 中, O—H 键长为 0.2551 nm, 中间体 Int1 中 S—H 键长为 0.2962 nm; 由于氢键的作用, 中间体 Int4 中苯环与构成氢键的环在同一平面; 而在中间体 Int1 中, 由于硫原子半径大, 电子分布在更大的空间, 因而苯环和构成氢键的环存在约 50 度的夹角. 在过渡态 TS9 中, 由于质子转移, 电子离域流向氮原子, 氧的电子密度降低(参照 GAPT 电荷和 Mulliken 电荷), 因此, 其 O—H 键长(0.2346 nm)与中间体 Int5(O—H 键长 0.2182 nm)以及 TS10(O—H 键长 0.2192 nm)结构中的 O—H 键长相比略长. 过渡态 TS3 同样由于电子流向氮原子, 硫原子的电子密度降低, 因而 S—H 的弱相互作用键长变短, 为 0.2624 nm, 此时苯环和氢键环处于同一平面. 这也佐证了由于硫原子半径较大, 不能与碳原子及氮原子更好地共轭, 导致过渡态 TS3 需要的能量高于过渡态 TS9.

过渡态 TS10 的能量高于过渡态 TS2, 除了氧原子形成氢键的能力大于硫原子这个原因外, 主要归因于氧原子的电负性大于硫原子. 氧原子较强的电负性会使相关化学键的电子云分布发生变化, 进而导致过渡态 TS10 具有更高的能量. 同理, 中间体 Int5 的能量高于中间体 Int2. 而过渡态 TS11 的能量远大于过渡态 TS4, 从电荷角度分析, 二氯甲烷作为溶剂时, TS4 中硫原子的 GAPT 电荷和 Mulliken 电荷数值分别为-1.189 和-0.388, 而氧原子的 GAPT 电荷和 Mulliken 电荷在过渡态 TS11 中的数值分别为-1.592 和 0.644. 氧原子虽然有较大的负电子数值, 但是硫原子的半径较大, 电子云变形性大, 具有较强的亲核性. 反应中硫原子与氮杂环丁烷 C2 原子之间的键长(S—C2)达到 0.2567 nm 时, 反应体系达到过渡态. 氧原子的半径较小, 电子云变形性小, 反应中氧原子与氮杂环丁烷 C2 原子之间的键长(O—C2)需达到 0.2074 nm 时, 反应体系才达到过渡态. 同时, 形成五元环过渡态需要克服一定的环张力, 氧原子与氮杂环丁烷碳原子 C2 连接构成的五元环较小, 环张力大. 此外, 氧原子产生氢键的作用要远大于硫原子, 过渡态还需要克服氢键产生的束缚作用. 因此, 过渡态 TS11 的能量远高于过渡态 TS4. 综上, 化合物 **1** 与异硫氰酸酯反应, 将得到二氢噻唑类结构 **7**; 化合物 **1** 与异氰酸酯反应, 则得到含氮杂环丁烷结构的脲类化合物 **6**.

由于氮原子和氧原子半径接近, 因此, 在中间体 Int4 到达过渡态 TS9 或者 TS10 时, 也有可能经过质子转移到氧原子上的另一条路径. 如图 6 所示, 通过计算发现, 该过渡态 TSO1 的相对吉布斯自由能值为 150.4 kJ/mol, 而后到达中间体 IntO1(26.1 kJ/mol), 再经过一次质子转移的过渡态 TSO2(140.9 kJ/mol), 最后到达化合物 **6**. 可见, 由于能垒较高, 该路径不具有动力学优势.

研究了二氯甲烷、四氢呋喃和乙腈溶剂对 3-氨基氮杂环丁烷和异氰酸酯反应过程中能量变化的影响. 由图 7 可知, 溶剂对过渡态 TS8, TS9 和 TS10 自由能垒的影响较小, 相差小于 6 kJ/mol. 在乙腈溶剂

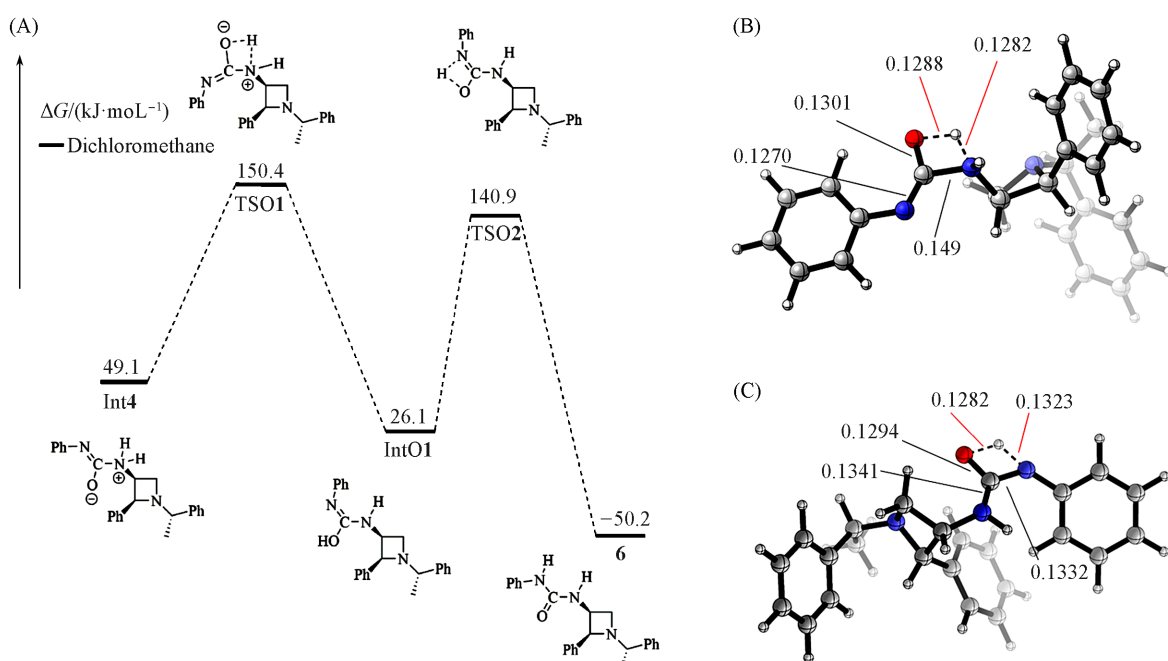


Fig. 6 Energy barrier diagram(A) and the optimized geometric structures of transition states TSO1(B) and TSO2(C) at the level of M06-2X/6-31g(d,p)-IEFPCM(dichloromethane)

Bond distances are labeled in nm.

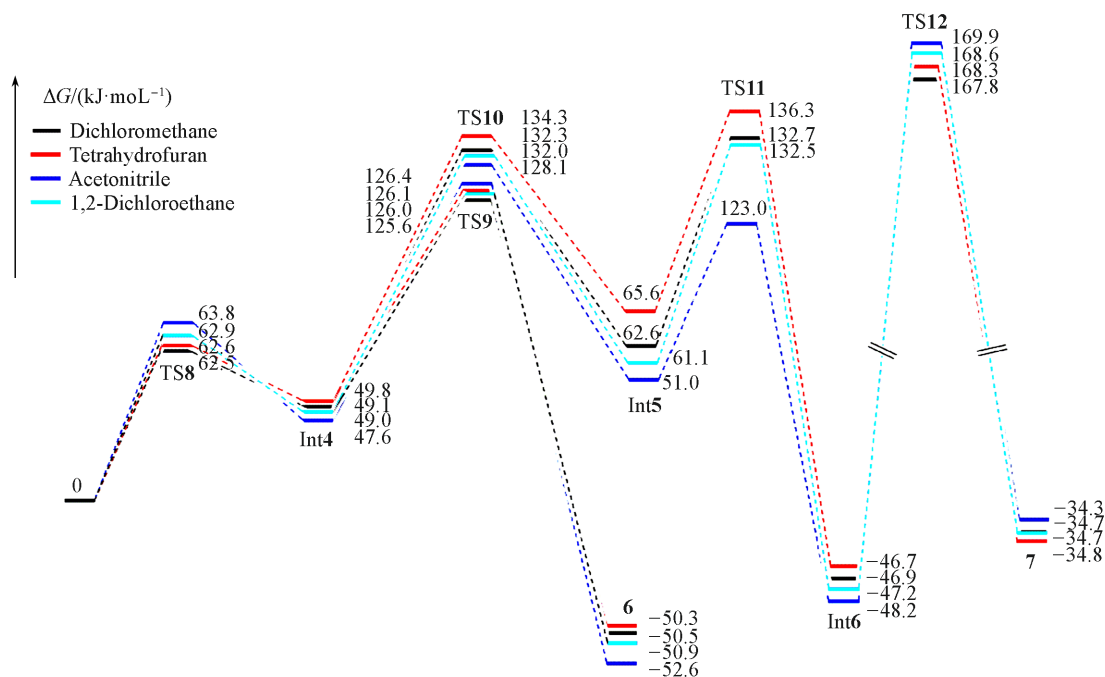


Fig. 7 Energy change diagrams at the level of M06-2X/6-31g(d,p)-IEFPCM

中, 过渡态 TS8 和 TS9 能垒较高, 过渡态 TS10 能垒较低; 在四氢呋喃溶剂中, 过渡态 TS8 和 TS9 能垒较低, 过渡态 TS10 能垒较高. 与不同溶剂对过渡态 TS2 和 TS3 自由能垒变化的影响相反, 过渡态 TS9 和 TS10 自由能垒差在大极性乙腈溶剂中缩小, 在四氢呋喃溶剂中略大. 过渡态 TS11 与 TS4 相比, 能垒明显较高, 这与硫原子的亲核性强于氧原子一致. 对于 Int4, Int5 及 Int6 这些大极性的中间体而言, 大极性溶剂有利于负电荷在氧原子分布, 所以能量低. 而在大极性溶剂环境下, 反应物分子结构中的氧原子会因溶剂的极性作用, 吸引更多的负电荷(见本文支持信息表 S55~表 S65), 因此更容易发生亲核取代反应, 即过渡态 TS11 能垒更低.

实际上,脲类化合物开环通常采用2种策略:一是将氮杂环丁烷转化形成季铵盐 **6s**,二是用质子酸或三氟甲基磺酸铜(II)正离子作为催化剂.以质子酸为催化剂,分别计算了以二氯甲烷、四氢呋喃、乙腈和1,2-二氯乙烷为溶剂的过渡态 **TS13** 的自由能垒.如图8所示,乙腈溶剂能垒较高,为106.7 kJ/mol,二氯甲烷溶剂能垒为99.5 kJ/mol,四氢呋喃和1,2-二氯乙烷溶剂能垒分别为101.9和102.5 kJ/mol.从结构分析,质子化的 **TS13** 过渡态的键长(0.2111和0.2010 nm)也明显比过渡态 **TS11** 长.

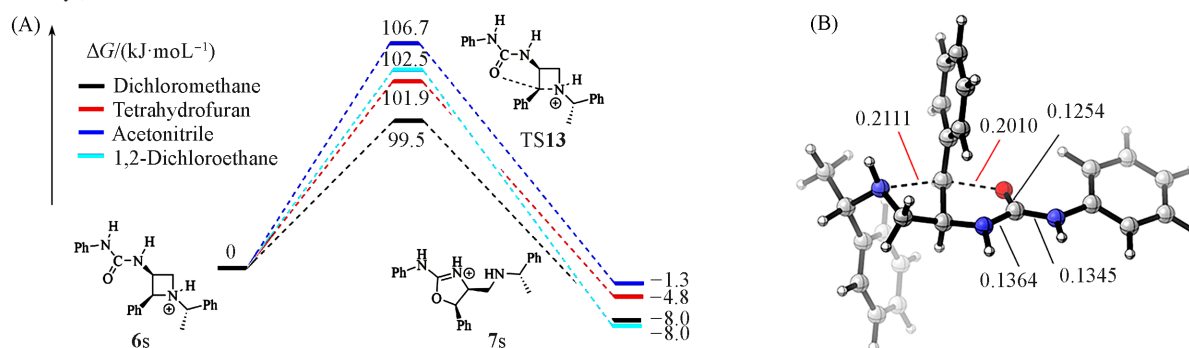


Fig. 8 Energy barrier diagram(A) and the optimized geometric structures of transition states **TS13**(B) at the level of M06-2X/6-31g(d, p)-IEFPCM  
Bond distances are labeled in nm.

以1,2-二氯乙烷作为溶剂,三氟甲基磺酸铜(II)正离子作为催化剂,研究了脲类化合物的开环反应.如图9所示,计算了起始物 **6** 和三氟甲基磺酸铜正离子的能量,并以此为基础,获得了配合物 **6x**、过渡态 **TS14**、中间体 **Int7** 及产物 **7x** 的自由能数据.结果表明,三氟甲基磺酸铜正离子与化合物 **6** 配位

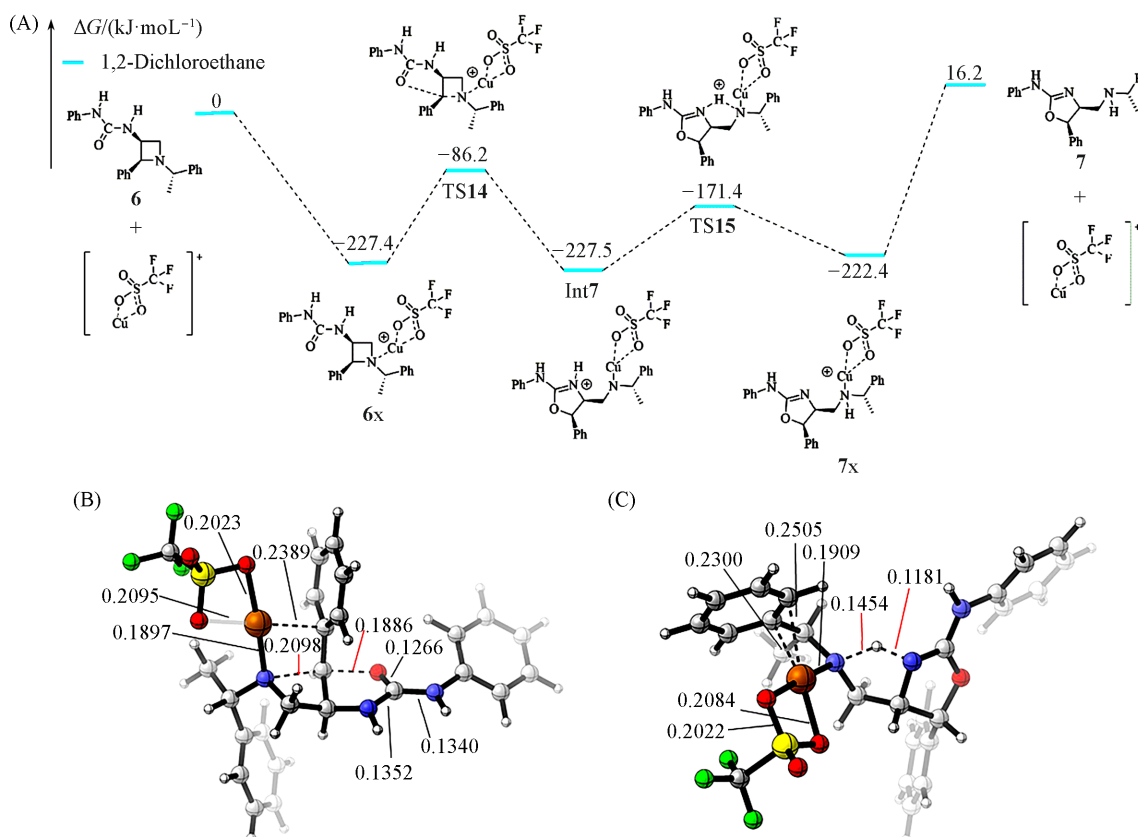


Fig. 9 Energy barrier diagram(A) and the optimized geometric structures of transition states **TS14**(B) and **TS15**(C) at the level of M06-2X/[SDD+6-31g(d, p)]-IEFPCM(dichloroethane)  
Bond distances are labeled in nm.

后, 能量降低至 $-227.4$  kJ/mol, 到过渡态TS14的自由能为 $-86.2$  kJ/mol, 该步骤能垒为 $141.2$  kJ/mol, 而后到中间体Int7的自由能为 $-227.5$  kJ/mol, 该基元反应放热 $0.1$  kJ/mol. 与质子酸催化的TS13相比, 需要越过过渡态TS14的能垒较高. 而噁唑氮原子上的质子, 经五元环过渡态TS15, 转移到另一侧的N原子上, 自由能垒为 $56.1$  kJ/mol, 该基元反应吸热 $5.1$  kJ/mol, 得到化合物7x. 最后经解离, 得到化合物7和三氟甲磺酸铜(II)正离子, 此时吉布斯能量为 $16.2$  kJ/mol. 从结构上分析, 其中过渡态TS14中Cu—N的键长为 $0.897$  nm, 表明Cu与N原子处于络合状态, C2—N和C2—O的键长分别为 $0.2098$ 和 $0.1886$  nm, 比质子化的过渡态TS13的键长( $0.2111$ 和 $0.2010$  nm)短. 此外, Cu原子与苯环的距离为 $0.2389$  nm, 可以协助三氟甲磺酸阴离子一同稳定该过渡态. 并且, 在过渡态TS15中也存在同样的作用, 铜原子和苯环碳原子的距离分别为 $0.2300$ 和 $0.2505$  nm.

此外, 如图10所示, 1,2-二氯乙烷作为溶剂时, 三氟甲磺酸基铜(II)整体与氮杂环丁烷环上的氮原子配位, 再经过自由能为 $90.5$  kJ/mol的过渡态TS16, 该基元反应的能垒为 $152.5$  kJ/mol, 到中间体Int8的自由能为 $1.1$  kJ/mol, 反应吸热 $63.1$  kJ/mol. 而中间体Int8到化合物7y的反应, 需要 $15.3$  kJ/mol的能量到过渡态TS17, 自由能垒为 $14.2$  kJ/mol, 反应放热 $68.6$  kJ/mol. 最后, 经解离得到化合物7和三氟甲磺酸基铜(II). 其中, 过渡态TS16的自由能垒为 $152.5$  kJ/mol, 要略高于过渡态TS14的 $141.2$  kJ/mol. TS17的过渡态能垒 $14.2$  kJ/mol, 远小于TS15的 $56.1$  kJ/mol. 从结构上分析, TS16过渡态中铜与2个三氟甲磺酸阴离子配位, 铜原子与氮原子的距离为 $0.1919$  nm, 比过渡态TS14中 $0.1897$  nm)略长. 过渡态TS16中C2—N和C2—O键长分别为 $0.2160$ 和 $0.1880$  nm, 较过渡态TS14的C2—N键长拉长了 $0.0062$  nm, 比C2—O键长缩短了 $0.0006$  nm.

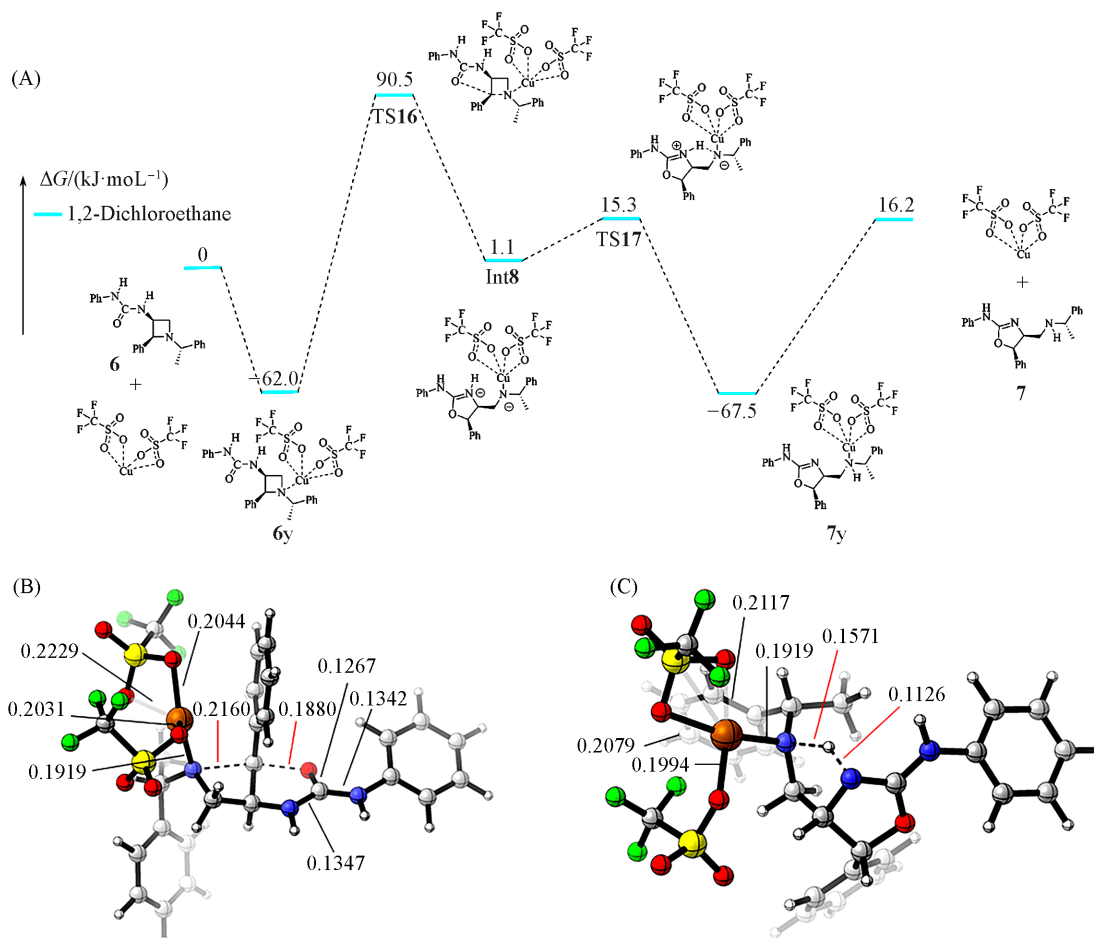


Fig. 10 Energy barrier diagram(A) and the optimized geometric structures of transition states TS16(B) and TS17(C) at the level of M06-2X/[SDD+6-31g(d, p)]-IEFPCM(dichloroethane)  
Bond distances are labeled in nm.

### 3 结 论

利用密度泛函理论(DFT)的M06-2X方法,对3-氨基氮杂环丁烷开环反应过程中的中间体(Int)和过渡态(TS)进行了分析,得出如下结论:(1)在3-氨基氮杂环丁烷与异硫氰酸酯于室温下开环生成二氢噻唑类化合物的反应中,由于过渡态TS2的能垒较低,因此,反应不经过生成硫脲的步骤,经质子转移,生成季铵盐形式中间体Int2,硫原子(带负电)作为亲核试剂进攻季铵盐C2位,四元环结构开环,得含硫原子五元环中间体Int3,最后中间体Int3可能通过二聚体形式进行质子交换迁移异构化得到二氢噻唑类化合物3。(2)在室温条件下,3-氨基氮杂环丁烷与异氰酸酯则通过能垒较低的过渡态TS9,经过质子转移得到脲类化合物,而不生成二氢噻唑类化合物。进一步通过理论计算研究发现,在质子酸或者三氟甲基磺酸基铜催化的条件下,脲类化合物可以开环得到二氢噻唑类化合物,且结合过渡态TS13, TS14和TS16的能垒分析,说明质子酸催化活性较高。

3-氨基氮杂环丁烷与异硫氰酸酯反应,可构建五元环二氢噻唑类化合物。此过程不经过扩环反应,而是利用反应中间体硫原子的亲核性,通过S<sub>N</sub>2反应使氮杂环丁烷开环。另外,3-氨基氮杂环丁烷与异氰酸酯反应会得到含脲的氮杂环丁烷结构,在催化作用下,不经扩环反应,通过S<sub>N</sub>2反应可构建五元环二氢噻唑类化合物。

支持信息见 <http://www.cjcu.jlu.edu.cn/CN/10.7503/20240547>。

### 参 考 文 献

- [ 1 ] Fowden L., *Nature*, **1955**, 176(4477), 347—348
- [ 2 ] Singh G. S., *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 130, Elsevier Academic Press, Cambridge, **2020**, 1—74
- [ 3 ] Chen X. P., Xu J. X., *Progress in Chemistry*, **2017**, 29(2/3), 181—197(陈兴鹏, 许家喜, 化学进展, **2017**, 29(2/3), 181—197)
- [ 4 ] Couty F., Durrat F., Evano G., *Targets in Heterocyclic Systems*, Vol. 9, Italian Society of Chemistry Press, Rome, **2005**, 186—210
- [ 5 ] Masson G., Pardo G. D., Cossy J., *Eur. J. Org. Chem.*, **2020**, 2020(46), 7103—7118
- [ 6 ] Dudev T., Lim C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120(18), 4450—4458
- [ 7 ] Boddy A. J., Cordier C. J., Goldberg K., Madin A., Spivey A. C., Bull J. A., *Org. Lett.*, **2019**, 21(6), 1818—1822
- [ 8 ] Couty F., David O., Durrat F., Evano G., Lakhdar S., Marrot J., Vargas-Sanchez M., *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 2006(15), 3479—3490
- [ 9 ] Kenis S., D'hooghe M., Verniest G., Tuyet A. D. T., The C. P., Nguyen T. V., de Kimpe N., *J. Org. Chem.*, **2012**, 77(14), 5982—5992
- [ 10 ] Domostoj M., Ungureanu I., Schoenfelder A., Klotz P., Mann A., *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47(13), 2205—2208
- [ 11 ] Ghorai M. K., Shukla D., Bhattacharyya A., *J. Org. Chem.*, **2012**, 77(8), 3740—3753
- [ 12 ] Ghorai M. K., Kumar A., Tiwari D. P., *J. Org. Chem.*, **2010**, 75(1), 137—151
- [ 13 ] Drouillat B., d'Aboville E., Bourdreux F., Couty F., *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 2014(5), 1103—1109
- [ 14 ] Couty F., Durrat F., Evano G., Prim D., *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45(40), 7525—7528
- [ 15 ] Couty F., Durrat F., Evano G., Marrot J., *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 2006(18), 4214—4223
- [ 16 ] Vargas-Sanchez M., Couty F., Evano G., Prim D., Marrot J., *Org. Lett.*, **2005**, 7(26), 5861—5864
- [ 17 ] Yadav J. S., Reddy B. V. S., Narasimhulu G., Sathesh G., *Synlett*, **2009**, 2009(5), 727—730
- [ 18 ] Concellón J. M., Bernad P. L., Pérez-Andrés J. A., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41(8), 1231—1234
- [ 19 ] Hirokane T., Kariya T., Takata M., Matsumoto K., Yoshida M., *J. Org. Chem.*, **2022**, 87(18), 12455—12459
- [ 20 ] Li Z. J., Wang Y., Liu D. Y., Ning L. C., Pu M. P., Lin L. L., Feng X. M., *Org. Lett.*, **2023**, 25(42), 7612—7616
- [ 21 ] Roberto D., Alper H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111(19), 7539—7534
- [ 22 ] Martorell A., Inman G. A., Alper H., *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2003**, 204/205, 91—96
- [ 23 ] Ishida N., Shimamoto Y., Yano T., Murakami M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135(51), 19103—19106
- [ 24 ] Pérez-Ruiz R., Jiménez M. C., Miranda M. A., *Acc. Chem. Res.*, **2014**, 47(4), 1359—1368
- [ 25 ] Padwa A., Gruber R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90(16), 4456—4458
- [ 26 ] Padwa A., Gruber R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, 92(1), 100—107
- [ 27 ] Couty F., David O. R. P., *Synthesis of 4- to 7-membered Heterocycles by Ring Expansion*, Springer Cham Press, Switzerland, **2016**, 1—47
- [ 28 ] Zhou X., Xu X. Y., Li Y., Zhang Z. B., Zheng Z. B., *Tetrahedron Lett.*, **2016**, 57(11), 1236—1238
- [ 29 ] Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., Scuseria G. E., Robb M. A., Cheeseman J. R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G. A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H. P., Izmaylov A. F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J. L., Hada M.,

- Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery J. A., Jr. Peralta J. E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J. J., Brothers E., Kudin K. N., Staroverov V. N., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J. C., Iyengar S. S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam J. M., Klene M., Knox J. E., Cross J. B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R. E., Yazyev O., Austin A. J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J. W., Martin R. L., Morokuma K., Zakrzewski V. G., Voth G. A., Salvador P., Dannenberg J. J., Dapprich S., Daniels A. D., Farkas Ö., Foresman J. B., Ortiz J. V., Cioslowski J., Fox D. J., *Gaussian 09 Revision*, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2009
- [30] Zhao Y., Truhlar D. G., *Theor. Chem. Acc.*, **2008**, *120*(1–3), 215–241
- [31] Tomasi J., Mennucci B., Cammi R., *Chem. Rev.*, **2005**, *105*(8), 2999–3093
- [32] Grimme S., Antony J., Ehrlich S., Krieg H., *J. Chem. Phys.*, **2010**, *132*(15), 154104
- [33] Hratchian H. P., Schlegel H. B., *J. Chem. Theory Comput.*, **2005**, *1*(1), 61–69
- [34] Legault C. Y., *CYView20*, Université de Sherbrooke, 2020
- [35] Lu T., Chen Q., *Chem. Methods*, **2021**, *1*(5), 231–239
- [36] Lu T., Chen F. W., *J. Comput. Chem.*, **2012**, *33*(5), 580–592
- [37] Humphrey W., Dalke A., Schulten K., *J. Mol. Graphics*, **1996**, *14*(1), 33–38
- [38] Mulliken R. S., *J. Chem. Phys.*, **1955**, *23*(10), 1841–1846
- [39] Mulliken R. S., *J. Chem. Phys.*, **1955**, *23*(10), 1833–1840
- [40] Mulliken R. S., *J. Chem. Phys.*, **1955**, *23*(12), 2338–2342
- [41] Cioslowski J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*(22), 8333–8336
- [42] Cioslowski J., *Phys. Rev. Lett.*, **1989**, *62*(13), 1469–1471

(Ed.: L, V, K)