科 学 通 报
第 38 卷 第 20 期 CHINESE SCIENCE BULLETIN 1993 年 10 月

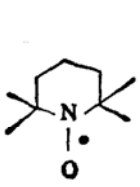
专题评述

哌啶氮氧自由基电子转移反应研究新进展*

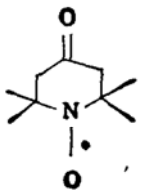
刘有成 于 炜 郭庆祥
(兰州大学应用有机化学国家重点实验室、化学系，兰州 730000)

哌啶氮氧自由基是一类稳定的自由基，其>N∴O官能团的邻位带有甲基取代基的化合物具有一定的化学惰性，与许多试剂都不发生反应。哌啶氮氧自由基的4-位可连接多种取代基，因而成为一种重要的自旋标记试剂，被广泛地应用于生物学、化学和物理学的研究中。

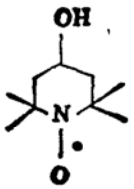
哌啶氮氧自由基的研究受到了许多化学家的重视，研究范围越来越广泛，本文主要就哌啶氮氧自由基的氧化还原性质及单电子转移反应的研究加以综述。



(I)



(II)



(III)

哌啶氮氧自由基的未成对电子主要分布在N和O原子上，氮原子构型为 sp^2 杂化，N—O键和C—N—C键平面间有一定夹角(即离平面角)，4-位碳为 sp^3 杂化的哌啶氮氧自由基的构象为椅式，4-位碳为 sp^2 杂化的哌啶氮氧自由基的构象为扭曲椅式。当氮原子相邻的碳上各有两个甲基取代基时，形成相当大的空间位阻，所以2，2，6，6-四甲基哌啶氮氧自由基特别稳定。

哌啶氮氧自由基可以作为电子给体或受体发生单电子氧化还原反应，在乙腈溶液中哌啶氮氧自由基可被电化学氧化为相应的氧铵盐，在水溶液中的电化学氧化还原产物取决于介质的 pH 值和电极材料。 氮氧自由基 I、II 和 III 的 $E_{p/2}$ 分别为 0.29V，0.44V 和 0.34V。

哌啶氮氧自由基的电化学还原机理为[1,2]：

$$>N\dot{-}O \underset{-e^-}{\overset{+e^-}{\rightleftharpoons}} >N-O^- \xrightarrow{H^+} >N-OH \qquad (1)$$

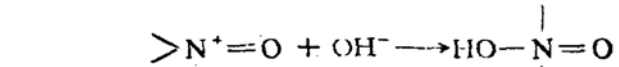
电化学氧化机理为[1]：

$$>N\dot{-}O \underset{+e^-}{\overset{-e^-}{\rightleftharpoons}} >N^+=O \qquad (2)$$

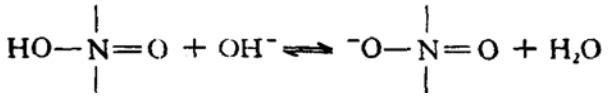
$$>N^+=O + H_2O \rightleftharpoons >N\dot{-}O + H^+ + HO^\bullet \qquad (3)$$

1992-10-30 收稿，1993-02-12 收修改稿。
* 国家自然科学基金资助项目。

在酸性条件下，反应(3)受到抑制，电极反应为单电子氧化可逆过程(2)；在强碱条件下，可能会发生下列反应[3]：

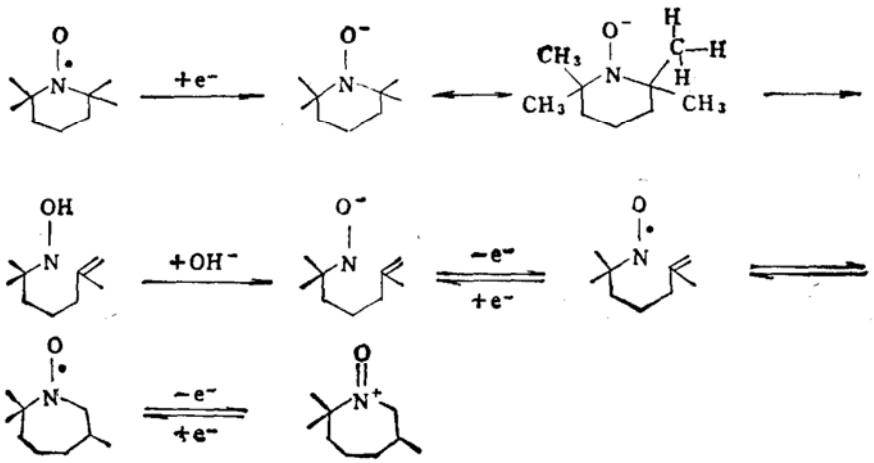


(4)



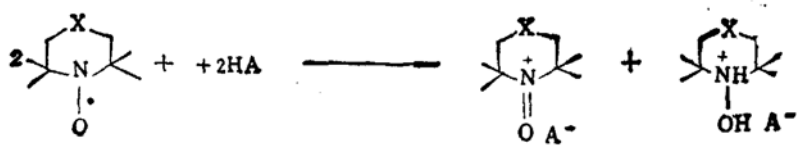
(5)

Malinski[3] 在研究哌啶氮氧自由基的电化学反应时，发现在 pH 为12时有新的自由基生成，并提出如下机理：



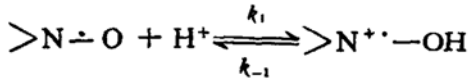
(6)

哌啶氮氧自由基在强酸性条件下发生歧化反应：

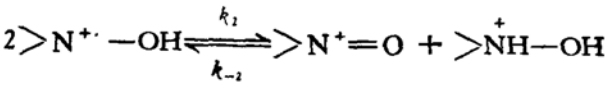


(7)

(式中 HA — H_2SO_4, $HClO_4$, HBF_4; X — CH_2, C — O, CHOCOPh)，其机理为[4]：

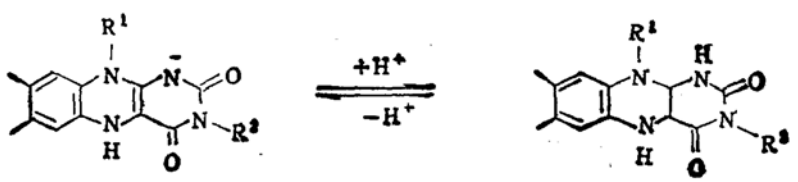


(8)



(9)

哌啶氮氧自由基和 1,5-二氢黄素及 $N^{3,5}$--二甲基-二氢黄素之间可发生电子转移反应，反应机理为



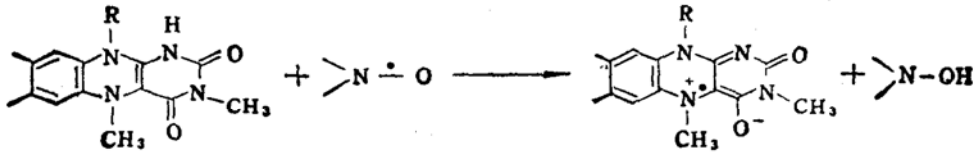
(10)

FlH^- FlH_2

$$FlH_2 + >N\dot{-}O \longrightarrow FlH\cdot + >N-OH \quad (11)$$

$$2FlH\cdot \rightleftharpoons [complex] \rightleftharpoons Flox + FlH_2 \quad (12)$$

$$FlH\cdot + >N\dot{-}O \longrightarrow Flox + >N-OH \quad (13)$$



(14)

$FlHCH_3$　　$FlCH_3$

当 pH ≥ 9 时，生成的 FlCH; 进一步反应得到二氢黄素正离子.

氮氧自由基与脉冲辐射产生的自由基之间可发生电子转移反应.辐射产生的自由基，如羟基自由基，与氮氧自由基按如下途径反应：

(1) 单电子转移反应

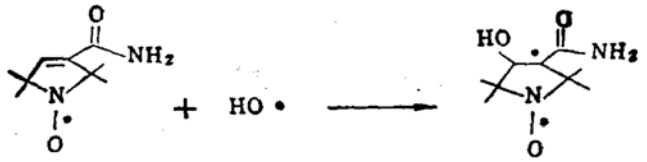
$$>N\dot{-}O + HO\cdot \longrightarrow >N^+=O + OH^- \quad (15)$$

当溶液的 pH 值很高时，

$$>N^+=O + OH^- \longrightarrow >\overset{OH}{\underset{|}{N}}=O \overset{OH^-}{\rightleftharpoons} >\overset{O^-}{\underset{|}{N}}=O + H_2O \quad (16)$$

(2) 自由基反应

$$>N\dot{-}O + HO\cdot \longrightarrow >N-O-OH \quad (17)$$



(18)

(3) 氮氧自由基被溶剂化电子或氢原子还原，在中性或碱性介质中生成羟胺

$$>N\dot{-}O + e^-_{aq} \longrightarrow >N-O^- \quad (19)$$

$$>N-O^- + H^+_{aq} \longrightarrow >N-OH \quad (20)$$

$$>N-OH + H^+_{aq} \longrightarrow >\overset{+}{N}H-OH \quad (21)$$

$$>N\dot{-}O + H^\cdot \longrightarrow >N-OH \quad (22)$$

(4) 氮氧自由基被 α-羟基自由基还原

$$>N\dot{-}O + >C^\cdot-OH \longrightarrow >N-OH + >C=O \quad (23)$$

此外，氮氧自由基还可以和辐射产生的其它自由基 (R·) 生成加成产物 >N—OR.

氮氧自由基和电子受体醌类化合物 (Q) 和紫精 (Viologen) V^{2+} 反应，机理如下：

$$H_2O \rightsquigarrow e^-_{aq}, HO^\cdot, H^+, (H_2, H_2O_2) \quad (24)$$

$$e^-_{aq} + V^{2+} \longrightarrow V^+ \quad (25)$$

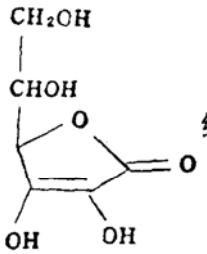
$$HO\cdot(H\cdot) + HCO_3^- \longrightarrow H_2O(H_2) + CO_3^- \quad (26)$$

$$CO_3^- + V^{2+} \longrightarrow CO_2 + V^+ \quad (27)$$

$$e_{aq}(CO_2^{\cdot-}) + Q \longrightarrow Q^{\cdot-}(CO_2). \tag{28}$$

$$V^{+}(Q^{\cdot-}) + >N\dot{-}O \rightleftharpoons V^{2+}(Q) + >N-O^{-} \underset{-H^{+}}{\overset{+H^{+}}{\rightleftharpoons}} >N-OH \tag{29}$$

维生素C是生物体内的一种常见的还原剂，近年来关于维生素C与氮氧自由基反应的报道很多．大量研究表明，氮氧自由基的结构影响其与维生素C的反应速度． 六员环氮氧自由基被还原的速度大于五员环氮氧自由基、六员环羟胺被重新氧化的速度也大于五员环． 取代基也影响反应速度，但不如环的影响大[4]． 维生素C的还原形式是单去质子维生素C负离子．



维生素C(H_2A)

维生素C与哌啶氮氧自由基反应动力学的研究支持如下机理：

$$H_2A \rightleftharpoons HA^{-} + H^{+} \tag{30}$$

$$HA^{-} + >N\dot{-}O \longrightarrow HA\cdot + >N-O^{-} \tag{31}$$

$$HA\cdot \rightleftharpoons A^{\cdot-} + H^{+} \tag{32}$$

$$A^{\cdot-} + >N\dot{-}O \longrightarrow >N-O^{-} + A \tag{33}$$

$$>N-O^{-} + H_2O \longrightarrow >N-OH + OH^{-} \tag{34}$$

$$A + H_2O \longrightarrow \text{水合物} \tag{35}$$

$$2A^{\cdot-} \longrightarrow A + A^{2-} \tag{36}$$

$$HA^{-} \rightleftharpoons A^{2-} + H^{+} \tag{37}$$

哌啶氮氧自由基与 d,l-半胱氨酸反应，在酸性缓冲溶液中生成 d,l-磺基丙氨酸，在碱性缓冲溶液中生成 d,l-胱氨酸，氮氧自由基被还原成羟胺． 在碱性条件下的反应按下列机理进行：

$$\begin{array}{l} {}^{-}O_2CCHCH_2S^{-} \\ \quad\ \ | \\ \quad {}^{+}NH_3 \end{array} + >N\dot{-}O \longrightarrow \begin{array}{l} {}^{-}O_2CCHCH_2S\cdot \\ \quad\ \ | \\ \quad {}^{+}NH_3 \end{array} + <N-O^{-} \tag{38}$$

$$2\begin{array}{l} {}^{-}O_2CCHCH_2S\cdot \\ \quad\ \ | \\ \quad {}^{+}NH_3 \end{array} \longrightarrow \left(\begin{array}{l} {}^{-}O_2CCHCH_2S \\ \quad\ \ | \\ \quad {}^{+}NH_3 \end{array}\right)_2 \tag{39}$$

$$>N-O^{-} + H_2O \longrightarrow >N-OH + OH^{-} \tag{40}$$

哌啶氮氧自由基与谷胱甘肽（GSH）在不同的 pH 值的缓冲溶液中，在绝氧、避光和室温条件下，发生如下反应[5]：

$$GSH \xrightarrow{>N\dot{-}O,\ >N-OH} \begin{cases} \xrightarrow{pH=2.0} GSO_3H \\ \xrightarrow{pH=2.5\sim8.5} GSO_3H + GSSG \\ \xrightarrow{pH=9.5} GSSG \end{cases} \tag{41}$$

pH = 2 时，产物为相应的磺酸（GSO_3H）；pH = 9.5 时，产物为二硫化物（GSSG）；当 pH 介于 2.5—8.5 时，生成两种产物的混合物．

当 pH = 2 时，反应可能按下列方式进行：

$$2{>}N\dot{-}O + H^+ \longrightarrow {>}N^+{=}O + {>}N{-}OH \quad (42)$$

$${>}N^+{=}O + GSH \xrightarrow{H_2O} GSO_3H + {>}N{-}OH \quad (43)$$

在碱性条件下，反应机理为[6]：

$$GSH + B^- \rightleftharpoons GS^- + HB \quad (44)$$

$$GS^- + {>}N\dot{-}O \longrightarrow GS\cdot + {>}N{-}O^- \quad (45)$$

$$2GS\cdot \longrightarrow GSSG \quad (46)$$

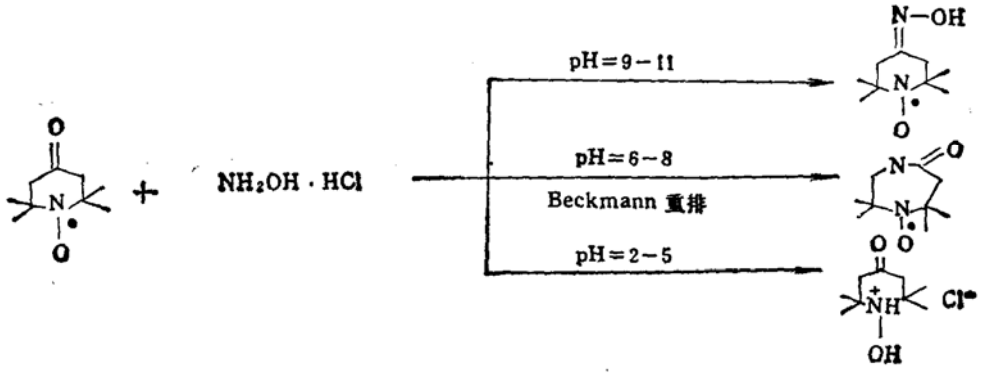
$${>}N{-}O^- + HB \rightleftharpoons {>}N{-}OH + B^- \quad (47)$$

电子转移反应(45)为速率决定步骤。

哌啶氮氧自由基和羟胺盐酸盐在酸性条件下迅速发生氧化还原反应：

$$4{>}N\dot{-}O + 2NH_2OH \xrightarrow{pH<5} 4{>}N{-}OH + N_2O + H_2O \quad (48)$$

哌啶氮氧自由基 II 与羟胺在不同的 pH 值条件下发生不同的反应：



(49)

氮氧自由基与芳基重氮盐反应，涉及一个初始的电子转移步骤：

$$ArN_2^+ + N{>}\dot{-}O \longrightarrow Ar\cdot + N_2 + {>}N^+{=}O \quad (50)$$

用激光照射二叔丁基氮氧自由基的四氯化碳溶液，可发生如下的电子转移过程：

$$(Me_3C)_2N\dot{-}O/CCl_4 \xrightleftharpoons{h\nu} [(Me_3C)_2N^+{=}O/CCl_4^-]^*$$

$$\longrightarrow (Me_3C)_2N^+{=}O/Cl^- + Cl_3C^\cdot \quad (51)$$

$$Cl_3C^\cdot + (Me_3C)_2N\dot{-}O \longrightarrow (Me_3C)_2NOCCl_3 \quad (52)$$

Ingold[7] 证实了上述结果，并发现哌啶氮氧自由基在二溴甲烷、碘甲烷等溶剂中存在电子转移反应。

在 β-环糊精存在下，氮氧自由基与维生素 C 的电子转移反应速率下降，这是由于氮氧自由基与 β-环糊精形成了包合物。研究表明，氮氧自由基在 β-环糊精存在下与维生素 C 的反应按如下机理进行：

$${>}N\dot{-}O + CD \rightleftharpoons ({>}N\dot{-}O{-}CD) \quad (53)$$

$${>}N\dot{-}O + HA \longrightarrow {>}N{-}OH + A^\cdot \quad (54)$$

$$({>}N\dot{-}O{-}CD) + HA^- \longrightarrow {>}N{-}OH + A^\cdot + CD \quad (55)$$

$$A^\cdot + A^\cdot \longrightarrow A + A^{2-} \quad (56)$$

氮氧自由基 I 和 III 与 N,N,N′,N′-四甲基对苯二胺的电子转移反应速率在环糊精存在

下也有所降低[8].

Saint-Aman[9] 用电化学方法研究了氮氧自由基与环糊精之间的相互作用.

哌啶氮氧自由基与维生素C在胶束体系中氧化还原反应研究结果表明，氮氧自由基电子转移反应速率受胶束性质和氮氧自由基亲脂性的影响，正离子胶束（CTAB）可提高反应速率，负离子胶束（SDS）降低反应速率，氮氧自由基的亲脂性越强，这种作用就越明显. 电中性的胶束对反应速率没有影响[10].

哌啶氮氧自由基的氧化产物氧铵盐具有很强的氧化性，能氧化醇、胺、酮、酚和膦等. 但与烃类、芳醚、硫化物以及砜等不反应.

在弱碱性溶液中，用电化学方法产生的哌啶氧铵盐可氧化醇、胺.

$$>N\dot{-}O \underset{+e^-}{\overset{-e^-}{\rightleftharpoons}} >N^+=O \tag{57}$$

$$>N^+=O + RCH_2OH \longrightarrow RCHO + >N-OH + H^+ \tag{58}$$

$$>N^+=O + RCH_2NH_2 \longrightarrow [RCH=NH]> + >N-OH + H^+ \tag{59}$$

$$[RCH=NH]> \xrightarrow{H_2O} RCH=O$$

$$[RCH=NH]> \xrightarrow{>N^+=O} RCN + >N-OH + H^+$$

$$>N-OH + >\overset{+}{N}=O \longrightarrow 2>N\dot{-}O + H^+ \tag{60}$$

反应在较低的电势下发生，不会将醛进一步氧化为酸，对一级醇具有很好的选择性.

在 Cu^{2+} 和 O_2 存在的条件下，哌啶氮氧自由基能把一级醇氧化为醛，其中经历了氧铵盐中间体.

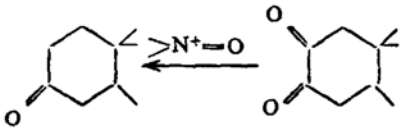
$$Cu^{2+} + >N\dot{-}O \longrightarrow Cu^+ + >\overset{+}{N}=O \tag{61}$$

$$>N^+=O + RCH_2OH \longrightarrow >N-OH + RCH=O + H^+ \tag{62}$$

$$>N-OH + >N^+=O \longrightarrow 2>N\dot{-}O + H^+ \tag{63}$$

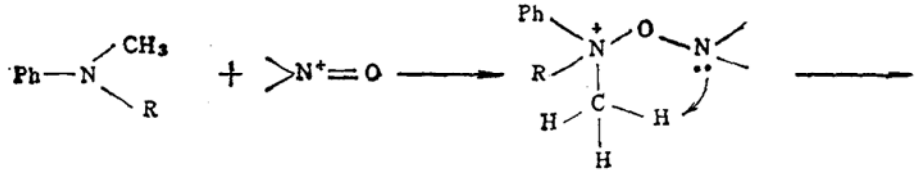
$$4Cu^+ + 4H^+ + O_2 \longrightarrow 4Cu^{2+} + 2H_2O \tag{64}$$

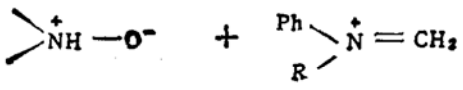
哌啶氧铵盐能将酮氧化成 α-二酮:



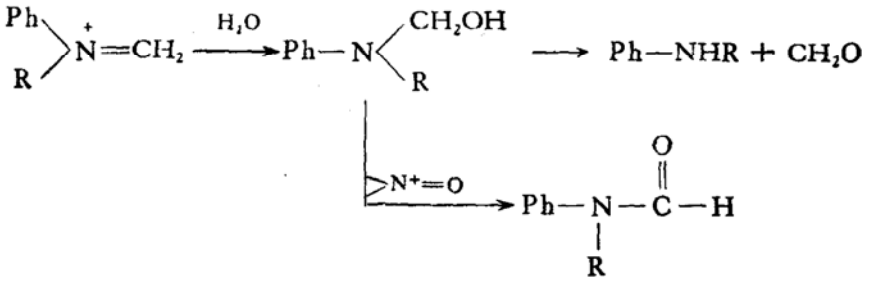
(65)

产物分析发现有哌啶氮氧自由基生成. 因此，反应可能涉及电子转移过程. 氧铵盐可以氧化胺[11]，其机理为





(66)



(67)

哌啶氧铵盐与半胱氨酸在室温、避光、绝氧条件下，在 HCl 水溶液中反应，生成哌啶羟胺和磺基丙氨酸[12].

$$3>\overset{+}{N}=O + HSCH_2CH(NH_2)CO_2H \longrightarrow$$
$$3>N-OH + HO_3SCH_2CH(NH_2)CO_2H \qquad (68)$$

具有不同反离子的氧铵盐对醇的氧化反应具有不同的选择性.

$$>\overset{+}{N}-OX^- + \begin{matrix}R^1\\R\end{matrix}>C<\begin{matrix}H\\OH\end{matrix} \longrightarrow \begin{matrix}R^1\\R\end{matrix}>C=O + >N-OH + HX \qquad (69)$$

X = Br(a),Cl(b),R^1 = 烷基、H.

烯丙醇与 a 反应，产物主要为卤代醇. 与 b 反应，产物为 α,β- 不饱和醛. 用 a 氧化二级醇的速度比氧化一级醇的速度快，同 b 氧化一级醇的速度大于氧化二级醇的速度.

哌啶氮氧自由基在痕量强酸作用下能诱发过氧化物分解[13]. 在 HCl 存在下，氮氧自由基歧化为羟胺和氧铵盐. 氧铵盐与烷基过氧化物作用，生成羟胺和烷基过氧自由基. 哌啶氧铵盐可以氧化苄醇[14]、二元醇[15]及其他有机物[16]，还可用来产生自由基正离子.

最近，本研究室研究了用哌啶氧铵盐选择性地氧化一级醇、二级醇的反应[17]，发现反应的选择性高、条件温和，在合成上有实用价值. 2,2,6,6-四甲基-4-乙酰氧基哌啶氧铵六氯锑酸盐可与 N-烷基吩噻嗪衍生物反应，得到相应的吩噻嗪衍生物自由基正离子盐，方法简便，产物纯净，并可以制成单晶[18]. 哌啶氧铵盐与 β-环糊精可形成包合物，这种包合物与 N-取代吩噻嗪（取代基为$-CH_3$，$-CH_2CH_3$，$-Ph$，$-CH_2CH(CH_3)_2$）的 β-环糊精包合物在水溶液中发生电子转移反应，产生 β-环糊精包合的 N-取代吩噻嗪自由基正离子[19]. 哌啶氧铵盐可以把胆红素氧化成相应的自由基正离子[20].

氮氧自由基是一类具有重要理论意义和应用价值的稳定自由基. 近年来，氮氧自由基的研究发展很快，其中哌啶氮氧自由基的研究占有突出的地位. 由研究稳定氮氧自由基而发展起来的自旋标记和自旋探针技术为研究化学体系和生物体系中的微观环境，从分子水平上认识生物有机体的复杂运动规律提供了有力的工具. 哌啶氮氧自由基与生物活性分子的单电子转移反应研究对于从分子水平上认识生命过程中氧化还原反应具有一定意义. 哌啶氧铵盐作为一类电子受体，可氧化醇、酚、胺和酮等化合物，还可用以产生自由基正离子.

参　考　文　献

[1] Liu, Y.C., Zhang, F., Jiang, Z. Q., *Acta Chimica Sinica*, 1987, 45: 477.

[2] Liu, Y. C., Zhang, F., Jiang, Z. Q., *Acta Chimica Sinica*, 1989, 47: 1120.

[3] Fish, J. R., Swarts, S. G., Sevilla, M. D. *et al.*, *J. Phys. Chem.*, 1988, 92: 3745.

[4] John, F. W., Vanice, F. L., *Phys Chem. Phys. Med. NMR* 1984, (16): 477; Belkin, S., Mehlhorn, R. J., Hideg, K. *et al.*, *Arch. Biochem. Biophys.*, 1987, 256: 232.

[5] 刘有成、江致勤、高忠理，科学通报，1986，**31**(11)：878.
[6] 刘有成、高忠理，科学通报，1987，**32**(19)：1465.
[7] Chateauneuf, J., Lusztyk, J., Ingold, K.U., *J. Org. Chem.*, 1990, **55**: 1061.
[8] Luwazzi, I., Michon, J., Rassat, A., *New. J. Chem.*, 1988, (12): 123.
[9] Saint-Aman, E., Serve, D., *New. J. Chem.*, 1989, (13): 121.
[10] Liu, Y. C., Han, Z.X., Wu, L.M. *et al.*, *Science in China*, Ser. B, 1989, **32**: 24.
[11] Hunter, D. H., Rocok, J.S., Rey, A. W. *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1988, **53**:1278.
[12] Liu, Y. C., Zhang, F., *Acta Chimica Sinica*, 1989, **47**: 411.
[13] Dulog, L., Bleher, R., *Macromol. Chem.*, 1986, **187**: 2357.
[14] Miyazawa, T., Endo, T., *J. Mol. Catal.*, 1988, **149**: 31.
[15] Aneu, P. L., Banfi, S., Motanari, F. *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1989, **92**:2970.
[16] Kartasheva, Z. S., Kasaikina, O.T., Gagarina, A.B., *Kinet. Katal.*, 1989, **30**: 326.
[17] Liu, Y. C., Liu, Z. L., Guo, H. X., *Chem. J. Chin. Univ.* (Engl. Ed.), 1988, **4**: 90; Liu, Y. C., Guo, H. X., Liu, Z. L., *Acta Chimica Sinica*, 1991, **49**: 187.
[18] Liu, Y. C., Ding, Y. B., Liu, Z. L., *Acta Chimica Sinica*, 1990, **48**: 1199; Liu, Y. C., Ding, Y. B., Liu, Z. L., *Jiegou Huaxue*, 1989, **8**: 140; Wang, Q. G., Liu, Y. C., Ding, Y. B. *et al.*, *Jiegou Huaxue*, 1987, (7): 153.
[19] Guo, Q. X., Huan. P., Liu, B. *et al.*, *Chin. Chem. Lett.*, 1992, **3**: 53.
[20] Guo, Q. X., Yang, L., Liu, B. *et al.*, *Chem. Res. Chin. Univ.*, 1992, **8**: 301.