

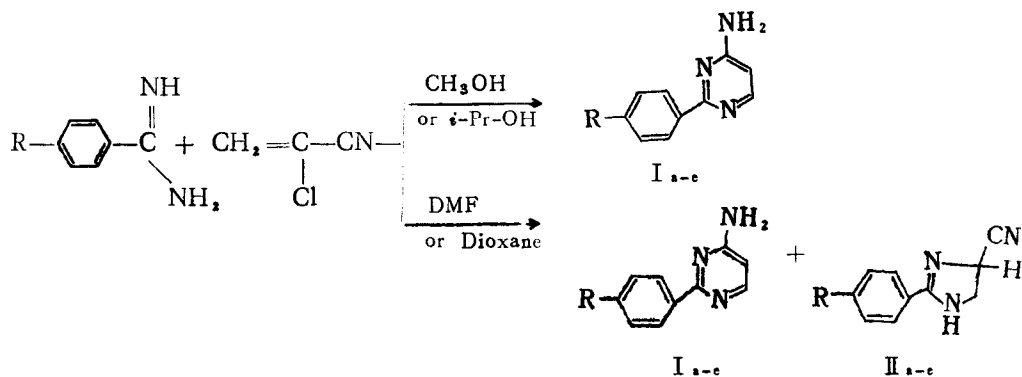
脒类化合物与 α -卤代- α, β -不饱和腈类反应的研究

董领娇 刘思明 张礼和 王序

(北京医科大学药学院)

研究了脒类化合物与 α -氯代- α, β -不饱和腈类的反应。制得十五种化合物,其中十一种为未知化合物。结果表明,不同溶剂环境,产生不同环合产物,在质子性溶剂中,仅得六元环合产物(嘧啶类似物);在极性非质子性溶剂中,得六元及以五元为主的(咪唑啉)环合产物的混合物。

Ege, Günter^[1]和Singh, Baldev^[2]报道了 α -氯代丙烯腈与脒类一步的环合反应,收率波动大(15%~70%)。未作深入研究。为了合成大量嘧啶衍生物,有必要对脒类与一系列 α -卤代- α, β -不饱和腈类的反应进行较深入的研究。在考察了温度、催化剂、溶剂对该类反应的影响后,我们发现:不同溶剂条件,对反应进行的途径不完全相同。甲醇异丙醇作溶剂时,反应结果只形成六元环合的产物(I_{a-e}),并回收了一部分苯脒盐酸盐;而DMF、二氧六环作溶剂时,同时得到(I_{a-e})和五元环合产物(II_{a-e}),而且反应速度比在醇中快。说明在质子性溶剂中,易进行六元环合反应形成嘧啶类似物;而在极性非质子性溶剂中,进行六元与五元环合反应的竞争反应,同时得到嘧啶与咪唑啉两类产物,比例为1:2,以五元环合为主。

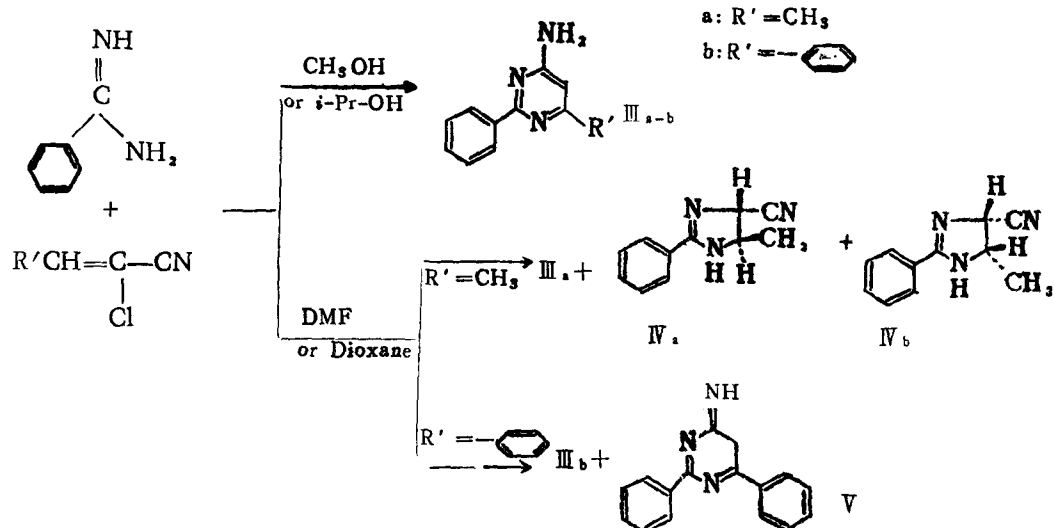


I_a、II_a: R = H; I_b、II_b: R = OCH₃; I_c、II_c: R = CH₃; I_d、II_d: R = Cl;

I_e、II_e: R =

对位具有不同取代基的苯脒,对反应无显著影响。改变 α, β -不饱和腈 β 位取代基,即苯脒与 α -氯代巴豆腈在DMF中反应,得到(III_a)和一对非对映外消旋体(IV_a与

IV_b)；与 α -氯代桂皮腈反应，在甲醇中得到了预期的(III_b)，而在 DMF 中，除得到(III_b)外，还得到少量的异构体(V)。



本文共合成了十五种化合物，其中七种咪唑啉衍生物(II_{a-c}, IV_{a-b})和四个嘧啶衍生物(I_{b,c,d})(V)，均为未知化合物，通过 UV、IR、¹H NMR 及 MS，确定了结构。根据光谱数据及质谱碎片裂解规律^[3]证明，所得化合物 I_{a-d}、II_{a-c} 符合反应式所表示的结构(I_a与 I_c为已知化合物)。

关于异构体确定的讨论

苯肼与 α -氯代巴豆腈在 DMF 中反应所得产物的部分光谱数据列于表 1。

表 1 部分产物的主要光谱数据

编号	R	R _f	IR(cm ⁻¹)		UV _{CH₃OH}	¹ H NMR(ppm)			MS	
			ν -CN	ν >NH	λ_{max} (nm)	$\delta_{4位H}$	$\delta_{5位H}$	δ -CH ₃	M+	分子组成
I _a	-H	0.40	2260	3200	281	5.00	4.00		171	C ₁₀ H ₉ N ₃
IV _a	-CH ₃	0.48	2246	3200	252	4.38	4.38	1.36	185	C ₁₁ H ₁₁ N ₃
IV _b	-CH ₃	0.44	2200	3190	252	4.90	4.20	1.44	185	C ₁₁ H ₁₁ N ₃

根据光谱数据，很容易确定(IV_a)和(IV_b)的结构为 2-苯基-4-氰基-5-甲基-[2]-咪唑啉。 $[\alpha]_D^{20} = 0$ ，说明各自以一对外消旋体形成存在。

α -氯代桂皮腈与苯肼在 DMF 中反应，所得产物的光谱数据列于表 2。

表 2 部分产物的主要光谱数据

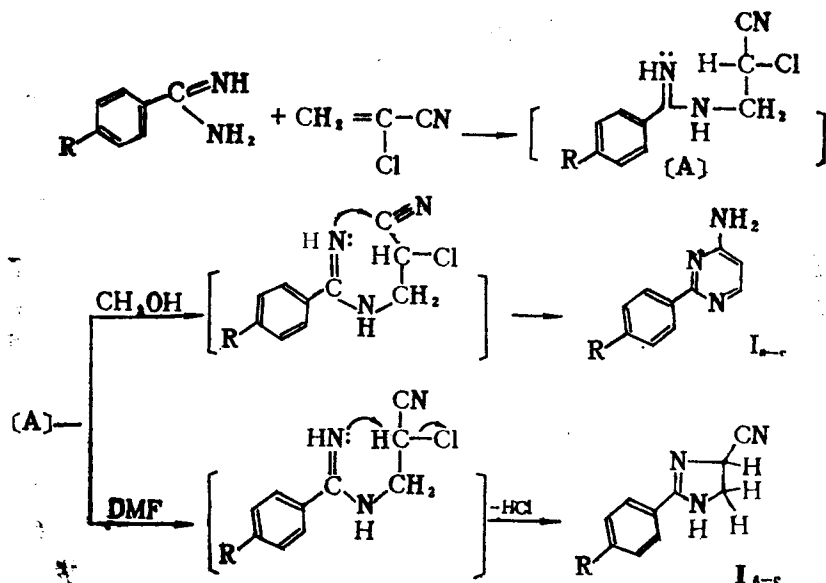
编号	R _f	IR(cm ⁻¹)		UV _{CH₃OH}	¹ H NMR(ppm)		MS	
		ν -NH ₂	ν >NH	λ_{max} (nm)	$\delta_{5位H}$	δ N-H	M+	分子组成
II _b	0.65	3345 3310		248.5 305.5	6.94 (s,1H)	7.1 (s,2H)	247	C ₁₆ H ₁₃ N ₃
V	0.33		3128	231.5 265.5	5.24 (s,2H)	4.5 (s,1H)	247	C ₁₆ H ₁₃ N ₃

(III_b)为已知化合物^[7]，(V)与之对比，两者具有相同的分子量与分子组成，(V)

的 $\lambda_{\max}$ 吸收低于(IIIb), 说明共轭程度稍差, $^1\text{H NMR}$ $\delta_{4.5}(\text{s}, 1\text{H}, \text{D}_2\text{O}$ 交换消失) 说明 N 上只有一个 H, $\delta_{5.24}(\text{s}, 2\text{H})$ 为二氢嘧啶[4,5]环 5 位二个 H。

反应机理

我们的实验说明脒类与 α, β -不饱和腈的反应先经过 Michael[4]加成, 得到中间体[A], 在质子性溶剂中[A]进行氰基的加成反应, 得到六元环合产物(I₁); 在极性非质子性溶剂中, 则发生氰基加成和对 C—Cl 键的亲核置换两种竞争反应, 得到嘧啶与咪唑啉衍生物的混合物。即:



由于第二步反应进行的较快, 因此没有获得中间体[A]。质子性溶剂能够与亚胺上的氮原子溶剂化, 使其对卤素亲核置换能力大大下降, 同时加强了氰基碳原子的亲电性, 使亲核加成顺利进行, 导致六元环合产物的生成。DMF 对卤素的亲核置换或对氰基的亲核加成都具有促进作用^[5], 因此得到两种环合产物的混合物。在 α -氯代桂皮腈时, 由于 β 位引入苯基, 增强了[A]的共轭程度, 使其容易先消除 HCl, 只得到六元环合产物。

实 验 部 分

薄层层析用青岛海洋化工厂出品的硅胶 GF254, 0.5%CMC 为粘合剂, 展开系统用不同比例的环己烷-乙酸乙酯, 制备薄层也用此硅胶, 薄板 18×20cm, 2mm 厚度, 室温阴干。UV 用 Du-7 型分光光度计, IR 用 5-DxFT 红外分光光度计, $^1\text{H NMR}$ 用 Fx-90 兆周测定, TMS 作内标, MS 用 MAT711 质谱仪, 熔点用电热熔点管, 温度计未校正。

(一)咪唑啉衍生物及嘧啶类似物的制备通法(I₁, I₂) (溶剂为 DMF 或二氧六环) 920mg(40mmol) 金属钠慢慢加入 10ml 无水甲醇中, 溶解后, 加入 1.56g(10mmol) 苯脒盐酸盐, 室温搅拌 4 小时过滤, 滤液减压蒸干, 残渣用无水乙醚反复提取, 蒸干提取液, 得游离苯脒 870mg。

870mg (7.25mmol) 苯脒溶于 10ml 干燥 DMF 中, 在 20℃ 搅拌下, 滴加 634mg

(7.25mmol)- α -氯代丙烯腈, 反应4小时后, 50℃减压蒸干, 残渣用少量乙酸乙酯溶解, 制备薄板分离纯化, 展开系统: 环己烷: 乙酸乙酯 = 1:1, 分别切下不同 R_f 组分, 用乙酸乙酯洗脱, 蒸干溶剂, 得(I.)及(II.). 原点部分回收了苯脒盐酸盐20%, 熔点166—168℃ (无水苯脒盐酸盐 169℃), 薄层 R_f 值相同. (I.) R_f 值 0.63, m.p. 135—136℃, 收率 10%. $UV_{\lambda_{max}}^{CH_3OH}$ 281.5, 240nm, IR(cm^{-1}) 3390, 3308 ($-NH_2$); 1H NMR(d_6 DMSO, δ) 8.36—7.50(m, 5H, 芳H), 8.26(d, 1H, 6位H), 6.46(d, 1H, 5位H), 7.10(s, 2H, D_2O 交换消失 $-NH_2$); MS(m/e) 171(M^+) 分子组成 $C_{10}H_9N_3$ (I.) 为 2-苯基-4-氨基-嘧啶[2].

化合物(II.), R_f 值 0.40, m.p. 126—127℃, 收率 20.1%, $UV_{\lambda_{max}}^{CH_3OH}$ 261nm, IR(cm^{-1}) 2260 ($-CN$), 3200 ($-NH$); 1H NMR($CDCl_3$, δ) 7.6(m, 5H, 芳H), 5.00(t, 1H, 咪唑啉, 4位H), 4.00(d, 2H, 咪唑啉, 5位2H), 4.00(s, 1H, D_2O 交换消失, $>NH$); MS(m/e) 171(M^+), 分子组成: $C_{10}H_9N_3$, 为 2-苯基-4-氰基-[2]-咪唑啉.

按此法用对位不同取代的苯脒-对甲氧基苯脒(2.67mmol), 对甲基苯脒(2mmol), 对氯苯脒(3.35mmol), 对吡啶基苯脒(2mmol), 分别与等分子数的 α -氯代丙烯腈反应, 可分别制得化合物(I.)与(II.); (I.)与(II.); (I.)与(II.); (I.)与(II.).

化合物(I.)与(II.)的分离鉴定 薄板层离系统为环己烷: 乙酸乙酯 = 1:4, (I.) R_f 值为 0.56, 糖浆状固体, 各种溶剂处理未晶化, 收率 24%, $UV_{\lambda_{max}}^{CH_3OH}$ 270, 249nm; IR(cm^{-1}) 3340, 3175 ($-NH_2$); 1H NMR($CDCl_3$, δ) 8.34(m, 3H, 芳H+嘧啶, 6位H), 6.77(d, 2H, 芳H), 6.20(d, 1H, 嘧啶, 5位H), 5.30(s, 2H, D_2O 交换消失, $-NH_2$), 3.80(s, 3H, $-O-CH_3$); MS(m/e) 201.0917(M^+) 分子组成: $C_{11}H_{11}N_3O$, 化合物(I.)为 2-(4'-甲氧苯基)-4-氨基嘧啶. 化合物(II.) R_f 值为 0.34, m.p.: 107—108℃, 收率 22.4%,

$UV_{\lambda_{max}}^{CH_3OH}$ 255nm; IR(cm^{-1}) 2234 ($-CN$), 3134 ($-N-H$); 1H NMR($CDCl_3$, δ) 7.74—6.92(dd, 4H, 芳H), 5.80(s, 1H, D_2O 交换消失, $>NH$), 4.85(m, 1H, 咪唑啉, 4位H), 3.94(d, 2H, 咪唑啉, 5位2H), 3.82(s, 3H, $-OCH_3$); MS(m/e) 201.0902(M^+), 分子组成: $C_{11}H_{11}N_3O$ (Diff: 0.00) (II.) 可认为是 2-(4'-甲氧基苯基)-4-氰基[2]咪唑啉.

化合物(I.)与(II.)分离鉴定 薄板层离展开系统为环己烷: 乙酸乙酯 = 1:1, (I.) R_f 值为 0.49, 收率 24%, m.p. 126—127℃, $UV_{\lambda_{max}}^{CH_3OH}$ 281.5, 245nm; IR(cm^{-1}) 3400, 3160nm, ($-NH_2$), 1H NMR($CDCl_3$, δ) 8.19—7.26(m, 5H, 4个芳H, 加嘧啶, 6位H), 6.32(d, 1H, 嘧啶, 5位H), 4.96(s, 2H, D_2O 交换消失, $-NH_2$), 2.40(s, 3H, $-CH_3$); MS(m/e) 185.0958(M^+) 分子组成: $C_{11}H_{11}N_3$ (Diff: +0.5), (I.) 可认为是 2-(4'-甲基苯基)-4-氨基-嘧啶. (II.) R_f 值 0.32, 收率 21.6%, m.p. 127—128℃, $UV_{\lambda_{max}}^{CH_3OH}$ 240nm; IR(cm^{-1}) 2200 ($-CN$), 3112 ($-NH$); 1H NMR($CDCl_3$, δ) 7.70—7.15(d, d, 4H, 芳H), 4.90(t, 1H, 咪唑啉, 4位H), 4.44(s, 1H, D_2O 交换消失, $-NH$), 4.00(d, 2H, 咪唑啉, 5位2个H), 2.39(s, 3H, $-CH_3$); MS(m/e) 185.0951(M^+), 分子组成: $C_{11}H_{11}N_3$ (Diff: -0.2) (II.) 可认为是 2-(4'-甲基苯基)-4-氰基[2]咪唑啉.

化合物(I.)与(II.)的分离鉴定 薄板展开系统, 环己烷: 乙酸乙酯 = 1:3, I.) R_f 值 0.65, 收率 22%, m.p.: 159—160℃, $UV_{\lambda_{max}}^{CH_3OH}$ 281.5, 245nm; IR: 3456, 3310 ($-NH_2$);

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$ 8.30(m, 3H, 芳H、加嘧啶, 6位H), 7.40(t, 2H, 芳H), 6.34(d, 1H, 嘧啶, 5位H), 4.90(s, 2H, D_2O 交换消失— NH_2); $\text{MS}(m/e)$ 205.0410(M^+)分子组成: $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_3\text{Cl}$ (Diff: +0.3), (I_a)可认为是2-(4'-氯苯基)-4-氨基-嘧啶。(II_a) R_f 值0.55, 糖浆状固体, 溶剂处理, 未出结晶, 收率8.8%, $\text{UV}_{\lambda_{\text{max}}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 268nm; $\text{IR}(\text{cm}^{-1})$ 2232($-\text{CN}$), 3130($>\text{NH}$); $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$ 7.67—7.30(m, 4H, 芳H), 5.85(s, 1H, D_2O 交换消失 $>\text{NH}$), 4.90(t, 1H, 咪唑啉4位H), 3.94(d, 2H, 咪唑啉5位2H); $\text{MS}(m/e)$ 205.0377(M^+)分子组成: $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_3\text{Cl}$ (Diff: -3.0), (II_a)可认为是2-(4'-氯苯基)-4-氰基[2]-咪唑啉。

化合物(I_a)与(II_a)分离鉴定 展开系统: 氯仿: 甲醇=7:1, 洗脱剂为氯仿。(I_a) R_f 值0.39, m.p. 261—263℃, 文献值[2] 262℃, 与标准样品混合熔点不下降, 收率6%。(I_a)为已知化合物2-(4'-吡啶基)-4-氨基-嘧啶[2]。(II_a) R_f 值0.33, m.p. 138—139℃, 收率16.8%。 $\text{UV}_{\lambda_{\text{max}}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 270.5nm; $\text{IR}(\text{cm}^{-1})$ 2238($-\text{CN}$) 3190($-\text{NH}$); $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$ 8.79—7.83(m, 4H, 吡啶2', 6', 3', 5', 4个H), 5.14(m, 1H, 咪唑啉4位H), 4.00(m, 2H, 咪唑啉5位2H), 5.30(s, 1H, D_2O 交换消失 $>\text{NH}$), $\text{MS}(m/e)$ 172.0745(M^+), 分子组成: $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_4$ (Diff: -0.4), (II_a)可认为是2-(4'-吡啶基)-4-氰基-[2]-咪唑啉。

(二) 六元嘧啶类似物的制备(I_a...)(溶剂甲醇)

600mg(5mmol)苯脒, 溶于10ml无水甲醇中, 20℃搅拌下滴加445mg(5mmol) α -氯代丙烯腈, 反应4小时后, 减压蒸干, 残渣用薄板进行分离, 切下 R_f 值0.63组分(环己烷: 乙酸乙酯=1:1), 用乙酸乙酯洗脱, 减压蒸干溶剂, 得白色固体, 重342mg, 转化率为50%, m.p. 138℃, 此化合物与(I_a)有相同的熔点及光谱数据, 可认为是同一物质。

按(二)法操作, 用不同的苯脒为原料, 均只得到六元环合产物(I_b...).

(三) α -氯代巴豆腈与苯脒按(一)通法反应, 制化合物(III_a)、(IV_a)与(IV_b)

化合物(III_a)的 R_f 值0.58(环己烷: 乙酸乙酯=1:1), m.p. 130℃[6], 收率10.8%。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$ 8.32—7.45(m, 5H, 芳H), 6.20(s, 1H, 嘧啶5位H), 4.86(s, 2H, D_2O 交换消失— NH_2), 2.40(s, 3H, $-\text{CH}_3$)经与已知化合物对照, 确证(III_a)为2-苯基-4-氨基-6-甲基嘧啶。

化合物(IV_a) R_f 值0.48, m.p. 96—97℃, 收率10%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 0$ (CH_3OH , 0.208%), $\text{IR}(\text{cm}^{-1})$ 2246($-\text{CN}$). $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$ 7.8—7.5(m, 5H, 芳H), 4.72(s, 1H, D_2O 交换消失 $>\text{NH}$) 4.38(m, 2H, 咪唑啉4, 5, 2H), 1.36(d, 3H, $-\text{CH}_3$); $\text{MS}(m/e)$ 185.0902(M^+), 分子组成: $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3$ (Diff: -0.1)可确认(IV_a)为2-苯基-4-氰基-5-甲基[2]咪唑啉。(IV_b)为油状液体, R_f 值0.44, 收率9%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 0$ (CH_2OH , 0.151%); $\text{IR}(\text{cm}^{-1})$ 2200($-\text{CN}$); $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$ 7.80—7.30(m, 5H, 芳H) 4.90(m, 2H, D_2O 交换消失一个H, $>\text{NH}$, 另一为咪唑啉4位H), 4.20(m, 1H, 咪唑啉5位H), 1.44(d, 3H, $-\text{CH}_3$), $\text{MS}(m/e)$ 185.0902(M^+), 分子组成: $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3$ (Diff: -0.1)四谱联析, 确定(IV_b)为(IV_a)的顺式异构体。

(四) α -氯代桂皮腈按(一)通法在DMF中反应

可得 R_f 值0.65与0.33两个组分(环己烷: 乙酸乙酯=2:1)(III_b)及(V)。化合物(III_b)

熔点 121—123℃, 收率 32%, $^1\text{H NMR}$ ($d_6\text{DMSO}$, δ) 8.51—7.61 (m, 10H, 芳H), 7.10 (s, 2H, D_2O 交换消失— NH_2), 6.94 (s, 1H, 嘧啶5位H), (Ⅲb) 为已知化合物, 2,6-二苯基-4-氨基-嘧啶^[7]。化合物 (V) R 值 0.33, m.p. 139—140℃, 收率 7.4%, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ) 7.50 (m, 10H, 芳H) 5.24 (s, 2H, 二氢嘧啶5位2H), 4.50 (1H, D_2O 交换消失= NH), MS (m/e) 247.1104 (M^+), 分子组成: $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3$ (Diff: -0.6), 四谱联析 (V) 为 2,6-二苯基-4-亚胺基二氢嘧啶^[4,5]。

参 考 文 献

- [1] Ege, Günter, *et al.*, *Angew. Chem. (Eng. Ed.)*, 13, 206 (1974).
- [2] Singh, Baldev, *et al.*, *J. Heterocyclic Chem.*, 14 1413 (1977).
- [3] Porter, E. N., *Mass Spectrometry of Heterocyclic Compounds*, Wiley, New York, 1971.
- [4] Kim, Y. H., *et al.*, *Heterocycles*, 20, 1769 (1983).
- [5] Reichardt, C., *Solvent Effect in Organic Chemistry* Weinheim, New York, 1979.
- [6] Pinner, A., *Ber.*, 20, 2381 (1887).
- [7] Schwarze, R., *J. Pract. Chem.*, 42, 1 (1890).

(责任编辑: 刘敬义、李桂英)

Studies on the Reaction of Amidines with α -Chloro- α, β -Unsaturated Nitriles

Dong Lingjiao, Liu Siming, Zhang Lihe and Wang Xu

(School of Pharmaceutical Sciences, Beijing Medical University, Beijing)

In this paper the reactions of amidines with α -chloro α, β -unsaturated nitriles are reported. The reaction products were separated by preparative TLC on silica gel and eluted with ethylacetate. Fifteen products were obtained, among them eleven compounds were unknown. Their structures were determined by UV, $^1\text{H NMR}$ and MS. The result showed that different reaction products were obtained when different solvents were used.