

1,3-偶极加成法合成中氮茛衍生物

李 军

胡跃飞

(山西省榆次市晋中师专化学系, 榆次 030600) (南京大学化学系, 南京 210000)

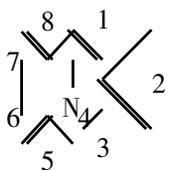
摘要 研究了吡啶季盐生成的叶立德与烯烃在一种温和的双金属氧化剂 TPCD 存在下的 1,3-偶极环加成反应。

关键词 叶立德; 烯烃; 氧化剂; 1,3-偶极环加成

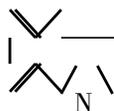
中图分类号 O626.321

0 引言

中氮茛(1)由 Angeli 于1890年首先发现。它是母核系统命名为 Pyrrolo [1,2-2] Pyridine, CA 上用的名称为 indolizine, 它的结构如下:



(1)



(2)

中氮茛是一类非常重要的化合物,它是吲哚的异构体,与吲哚(2)相类似,也是芳香性的 10π 电子环系。现在人们除了对它的性质及合成方面作进一步研究外,还在努力寻找在药物、染料及其它一些新型材料上新的应用。

文献上报道合成中氮茛的方法有多种,在这些方法中,1,3-偶极加成反应合成五员杂环化合物是最为有效的方法^[1-3],而利用1,3-偶极加成合成中氮茛的方法多为叶立德同炔类化合物的环加成,并且1,3-偶极和亲偶极体的活性受取代基的电子效应和立体效应的影响较大,合成的中氮茛大多在1,3位有取代基。用烯烃同叶立德的反应报道不多,由于炔烃一般不易得到,因此,这类反应的应用受到很大的限制。笔者介绍了一种使用易得的烯炔为原料,在一种新型的双金属催化剂 TPCD 的存在下合成中氮茛衍生物的方法。

1 实验方法

熔点: Yaraco 显微熔点仪测定。

红外光谱: Nicolet FT-IR 5DX 型红外光谱仪测定, KBr 压片。

核磁共振谱: BRUKER AN-500型核磁共振仪测定, CDCl_3 或 DMSO 为溶剂, TMS 为内标。

元素分析: Perkin-Elmer 240C 型元素分析仪测定。

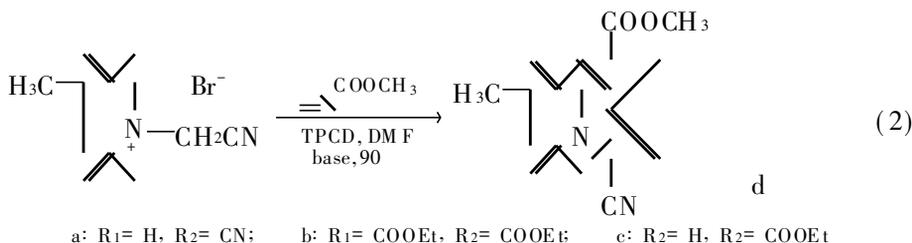
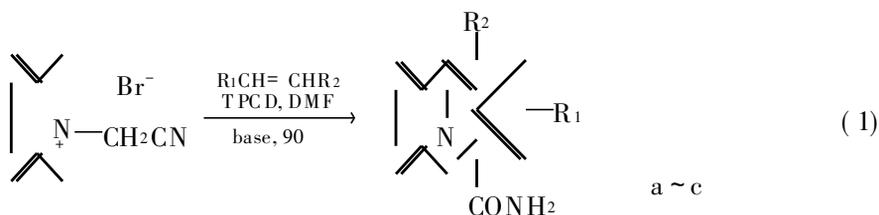
1.1 TPCD[Py₄Co(HCrO₄)₂]的合成

将75 g 醋酸钴[Co(Ac)₂·4H₂O](300 mmol)和64 g 三氧化铬(600 mmol)加入到300 ml 水中, 加热使反应体系内温度达60 °C, 将97 ml 吡啶缓慢滴加入内, 在20 min 左右滴完。保持温度在60 °C 左右搅拌5 min, 将反应物冷却至室温, 过滤, 用40 ml 的丙酮4次洗涤抽干, 得黑色晶体。产率90%。

1.2 𬝓盐的制备

将1.20 g(10 mmol) 的溴乙腈和0.80 g(10 mmol) 的吡啶(或0.93 g 的 γ -甲基吡啶)在10 ml 乙酸乙酯中混合, 室温搅拌6 h, 蒸干乙酸乙酯, 得浅黄色固体。用乙酸乙酯-乙醇-石油醚重结晶, 可得纯品, 产率65%。

1.3 化合物 a, b, c, d 的合成



称取1.99 g(10 mmol) 𬝓盐溶于40 ml DMF 中, 加入1 g 碳酸氢钠、40 mmol 的烯烃(2.12 g 丙烯酸, 6.89 g 顺丁烯二酸二乙酯, 4.01 g 丙烯酸乙酯或3.44 g 丙烯酸甲酯), 6 g TPCD, 在90 °C 下反应4 ~ 5 h. 将混合物倒入100 ml 5%的盐酸溶液中, 用40 ml 乙醚3次萃取, 乙醚层用无水 MgSO_4 干燥。蒸去乙醚, 残液用硅胶吸附。加压柱分离提纯, 淋洗液用4·1 的石油醚和乙酸乙酯混合液, 产物可用乙醇重结晶。

化合物 d 的合成同上。

2 结果与讨论

化合物 a, b, c, d 的分子式、产率、熔点、元素分析见表1。

化合物 a, b, c, d 的红外光谱核磁数据见表2。

按实验方法中的合成方法合成了化合物 a, b, c 后, 经提纯鉴定后发现, 它们并不是预期的3-氰基中氮茛苳的衍生物, 而是式(1)所表示的产物, 即3位氰基并不是100%被水解。在薄层板上, 还能观察到非常微弱的3-氰基中氮茛苳的物质点, 但是由于数量极少, 无法分离出纯净的化合物。

表1 化合物 a, b, c, d 的分子式、产率、熔点及元素分析

	颜色状态	产率 (%)	熔点 /	分子式 (相对质子质量)	元素分析* (C, H, N)
a	白色絮状固体	71	288 ~ 290	C ₁₀ H ₇ N ₃ O (185.16)	64.98(64.87) 4.04(3.81) 22.55(22.68)
b	白色针状固体	75	131 ~ 132	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₅ (304.29)	59.07(59.20) 5.49(5.30) 9.20(9.20)
c	黄色粒状固体	69	250 ~ 251	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃ (167.16)	62.16(62.06) 5.23(5.20) 12.01(12.05)
d	淡黄色针状固体	77	131 ~ 132	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O (214.21)	67.26(4.90) 4.90(4.71) 12.98(13.07)

* 括号内为计算值

表2 化合物 a, b, c, d 的红外光谱、核磁数据

红外光谱 / cm ⁻¹		核磁化学位移**		红外光谱 / cm ⁻¹		核磁化学位移**	
a	3416 3172 3120 2218 1689 1612 1522 1496 1431 1244 754	9.79(m 1H C ₅ -H)* 7.89(m 1H C ₈ -H) 7.53(s 1H C ₂ -H) 7.36~6.97(m 2H C ₆ -H+ C ₇ -H) 3.38(s w 2H -CONH ₂)		c	3390 3169 1661 1612 1526 1495 1403 1298 1224 1095 1021 775	9.76(dJ=7.2 1H C ₅ -H)* 8.25(t 1H C ₈ -H) 8.00(s 1H C ₂ -H) 6.94~6.89(m 2H C ₆ -H+ C ₇ -H) 4.37(q 2H -CH ₂ -) 3.09(s w 2H -CONH ₂) 1.42(t 3H -CH ₃)	
b	3384 3184 2985 1721 1689 1644 1509 1418 1231 1083 787	9.59(m 1H C ₅ -H) 8.26(m 1H C ₈ -H) 7.33~6.93(m 2H C ₆ -H+ C ₇ -H) 6.48(s w 2H -CONH ₂) 4.46(q 2H -CH ₂ -) 4.37(q 2H -CH-) 1.42~1.37(m 6H 2X -CH ₃)		d	3139 2952 2211 1696 1644 1522 1444 1341 1238 1180 1070 780	8.21(dJ=6.9 1H C ₅ -H) 8.10(m 1H C ₈ -H) 7.72(s 1H C ₂ -H) 3.90(s 3H -COOCH ₃) 2.46(dJ=0.6 3H -CH ₃)	

** 以 CCl₃D 为溶剂 * 以 DM SO 为溶剂

氰基为什么会水解?水解发生在反应过程中哪一步?我们认为在合成3-酰胺基中氮茛的反应中,氰基的水解是发生在由 铈盐制备中氮茛的过程中,这是因为,在铈盐的红外光谱中,没有酰胺带的特征吸收,只有氰基的微弱信号,而在产物中,却有非常明显的酰胺特征吸收。为了证明这一点,我们用 γ -甲基吡啶铈盐与丙烯酸甲酯反应,得到了3-氰基中氮茛,这就说明,在铈盐中,氰基是没有被水解的,否则得不到氰基中氮茛。

在反应过程中,TPCD 作为脱氢氧化剂,使四氢中氮茛脱氢芳构化而趋于稳定。而 TPCD 在100 左右即发生分解,给出双金属离子。氰基的水解可能与金属离子的配位有关。即中氮茛分子结构中4位氮原子参予配位,与氰基和金属离子形成环状配合物,造成氰基水解。在证明这一推论时,发现中氮茛结构中4位氮原子与引入的氰基处于邻位或引入的两个氰基处于邻位时,这类型的氰基中氮茛衍生物均无法合成。而 γ -甲基吡啶铈盐与丙烯酸甲酯反应可以得到3-氰基中氮茛,可能是甲基的存在影响了金属离子的配位。那么是 TPCD 中哪一种金属离子可能造成配位呢?我们用其它方法合成了同 a, b, c 三类化合物结构相同的3-氰基中氮茛,并作了实验比较见表3。

表3 不同氧化剂实验比较

氧化剂	Co(Ac) ₂	K ₂ CrO ₄	Co(Ac) ₂ K ₂ CrO ₄	TPCD
氰基中氮茛	—CN 不水解	—CN 不水解	部分水解	—CN 水解

在实验中,单独存在 Co 离子或 Cr 离子, 氰基均可发生水解, 当两种离子共存时, 从薄板上可以观察到氰基被水解成酰胺的物质点, 但收集不到产物, 只有 TPCD 存在时, 才能收到较高产率的酰胺基中氮茛产物。

金属离子是如何配位的, 形成配合物的结构是什么样的, 仍不十分清楚, 进一步的工作正在进行中。

参 考 文 献

- 1 Tadashi Sasaki, Toskiyuki Yoshioda. Studies on Heteroaromaticity L Syntheses and Reactions of α -Acetylenic Ketones Containing Nitrofurans. Bull Chem Soc Jpn, 1971, 44: 805
- 2 Takane Uchida, Kiyoshi Matsumoto. Methods for the Constructions of the Indolizine Nucleus Synthesis, 1976, (4): 209
- 3 Kiyoshi Matsumoto, Takane Uchida, Hideyuki Ronishi, et al. Regioselectivity in the 1, 3-Dipolar Cycloaddition Reaction of Pyridinium Dicyanomethylides with Unsaturated Alkynes. Chem Lett 1987, (5): 807

1, 3-Dipolar Cycloaddition Synthesis of Indolizines

Li Jun (Department of Chemistry, Jinzhong Teachers College, Yuci 030600)

Hu Yuefei (Department of Chemistry, Nanjing University, Nanjing 210000)

Abstract The 1, 3-dipolar cycloaddition of pyridinium ylides with alkenes in the presence of TPCD, a mild bimetallic oxidant, was studied.

Key words ylide; alkene; oxidant; 1, 3-dipolar cycloaddition

(责任编辑: 陈 娇)