

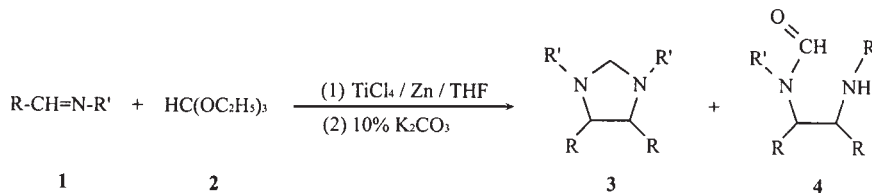
低价钛化合物催化合成咪唑烷的一锅合成法

王少仲 席尚忠** 王晓岩 黄伟 陈伟兴*
(南京大学化学系, 南京 210093)

本文报道了在低价钛催化下, 亚胺类化合物和原甲酸三乙酯发生交叉偶联反应以适中产率制得咪唑烷类化合物, 并对所得各种不同取代基的咪唑烷基化合物的产率和异构体比例进行了讨论。产物的构型用核磁共振波谱进行了表征。

关键词: 低价钛化合物 还原偶联 亚胺 原甲酸三乙酯
分类号: O627.43 O614.41+1

低价钛试剂是有机合成中的一种多用途试剂, 它们是一些官能团如酮类、腈类、亚胺以及酯类等的高效还原偶联(交叉还原)试剂^[1~3]。据此可由简单的原料一步合成杂环化合物。例如, 在低价钛的催化下, 腈类化合物可通过还原环化反应得到对称的四烷基取代吡唑^[2], 异硫氰酸酯的三分子还原环化反应可制得吡啶-2-硫代酰胺^[3]。我们对低价钛试剂催化的新型还原偶联反应进行了系统的研究, 本文报道在低价钛作用下亚胺类化合物和原甲酸三乙酯的交叉偶联反应以及所得的咪唑烷产物。



1 实验部分

1.1 试剂和仪器

所用试剂和原料均为市售产品, 使用前未经进一步处理。

熔点: YANACO 型仪测定, 熔点未校正。

元素分析: Perkin Elmer 240C 型仪测定。

红外光谱: Shimadzu IR 408 或 Nicolet 5DX-FT-IR 仪(固体 KBr 压片测定)。

¹H 核磁共振谱: JEOL PMX-60 SI(60 MHz)或 Bruker Ac-500(500MHz)型仪测定(TMS 为内标, 溶剂: CDCl₃)。

¹³C 核磁共振谱: Bruker Ac-500(500MHz)型仪测定, 信号归属基于 COSY 和 DEPT 谱图。

收稿日期 2001-04-02。收修改稿日期: 2001-06-02。

国家自然科学基金和中国高校博士研究基金资助项目。

* 通讯联系人。

** 工作单位: 天普药业(集团)公司。

第一作者: 王少仲, 男, 26岁, 博士生, 研究方向: 有机合成。

EI 质谱: VG-ZAB-HS 型仪测定。

1.2 化合物的合成

1.2.1 一般方法

100mL 烧瓶中加入锌粉 (2.60g, 40mmol), TiCl_4 (2.20mL, 20mmol) 和 THF (35mL), 在氩气氮下回流 2h, 冷至室温, 此时有黑色泥状物生成。用注射器注入原甲酸三乙酯 (3.0g, 20mmol) 和亚胺 (**1** 10mmol) 的四氢呋喃溶液 (5mL), 室温下搅拌 2 小时再回流 50h。蒸去四氢呋喃后加入 10% K_2CO_3 水溶液分解并用氯仿萃取 ($6 \times 50\text{mL}$), 有机层用无水硫酸钠干燥, 蒸干溶剂。粗产品用加压柱色谱方法纯化 (洗脱剂为沸程 60 ~ 90℃ 的石油醚) 得到终产品咪唑烷 (**3**)。化合物 **3** 和部分副产物 **4** 的分析数据如下:

化合物 **3**:

dl-1, 3, 4, 5- 四苯基咪唑 (**3a**): 熔点 142 ~ 144℃; IR (cm^{-1}): 1595, 1490, 1450, 1265, 790, 745, 700; ^1H NMR (60MHz, CDCl_3 , ppm): 4.81 (s, 2H, 2CH), 5.35 (s, 2H, CH_2), 6.45 ~ 7.25 (m, 20H, ArH); 元素分析按 $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2$ 计算, 括号内为计算值 (以下类同): C 86.20 (86.13), H 6.60 (6.43), N 7.39 (7.44)。

meso-1, 3, 4, 5- 四苯基咪唑 (**3a**): 熔点 182 ~ 185℃; IR (cm^{-1}): 1595, 1490, 1465, 750, 700; ^1H NMR (60MHz, CDCl_3 , ppm): 4.85 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, $1/2\text{CH}_2$), 5.16 (s, 2H, 2CH), 5.66 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, $1/2\text{CH}_2$), 6.55 ~ 7.26 (m, 20H, ArH)。

meso-1, 3- 二 (4- 甲基苯基) -4, 5- 二苯基 - 咪唑 (**3b**): 熔点 141 ~ 143℃; IR (cm^{-1}): 1610, 1510, 1385, 810, 790, 690; ^1H NMR (500MHz, CDCl_3 , ppm): 2.22 (s, 6H, 2CH_3), 4.75 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, $1/2\text{CH}_2$), 5.10 (s, 2H, 2CH), 5.62 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, $1/2\text{CH}_2$), 6.53 ~ 6.98 (m, 18H, ArH); ^{13}C NMR (500MHz, CDCl_3 , ppm): 20.4, 67.9, 70.9, 96.1, 114.5, 126.7, 127.4, 127.6, 129.5, 138.3, 143.4; EI-MS, m/z (%): 404.2 (7.6%), 208.1 (100%), 209.1 (93.4%); 元素分析按 $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_2$ 计算: C 86.52 (86.53), H 6.26 (6.51), N 7.04 (6.96)。

dl-1, 3- 二 (4- 氯苯基) -4, 5- 二苯基 - 咪唑 (**3c**): 熔点 181 ~ 183℃; IR (cm^{-1}): 1600, 1490, 1450, 805, 760, 700; ^1H NMR (60MHz, CDCl_3 , ppm): 4.82 (s, 2H, 2CH), 5.34 (s, 2H, CH_2), 6.45 ~ 7.30 (m, 18H, ArH); EI-MS, m/z (%): 446.2 (9.4%), 444.2 (14.1%), 299.1 (100%), 228.0 (99.0%); 元素分析按 $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2$ 计算: C 72.73 (72.81), H 5.02 (4.98), N 6.29 (6.29)。

dl-1, 3- 二 (3- 氯苯基) -4, 5- 二苯基 - 咪唑 (**3d**): 熔点 160 ~ 162℃; IR (cm^{-1}): 1600, 1570, 1490, 1450, 805, 760, 700; ^1H NMR (60MHz, CDCl_3 , ppm): 4.82 (s, 2H, 2CH), 5.30 (s, 2H, CH_2), 6.30 ~ 7.25 (m, 18H, ArH); 元素分析按 $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2$ 计算: C 72.93 (72.81), H 4.91 (4.98), N 6.18 (6.29)。

meso-1, 3- 二 (2- 氯苯基) -4, 5- 二苯基 - 咪唑 (**3e**): 熔点 138 ~ 140℃; IR (cm^{-1}): 1595, 1490, 1445, 740, 720, 700; ^1H NMR (60MHz, CDCl_3 , ppm): 4.78 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, $1/2\text{CH}_2$), 5.06 (s, 2H, 2CH), 5.58 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, $1/2\text{CH}_2$), 6.60 ~ 7.35 (m, 18H, ArH); 元素分析按 $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2$ 计算: C 73.27 (72.81), H 5.04 (4.98), N 6.23 (6.29)。

meso-1, 3- 二苯基 -4, 5- 二 (4- 甲基苯基) - 咪唑 (**3f**): 熔点 174 ~ 176℃; IR (cm^{-1}): 1600, 1500, 1390, 810, 755, 700; ^1H NMR (60MHz, CDCl_3 , ppm): 2.16 (s, 6H, 2CH_3), 4.80 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, $1/2\text{CH}_2$), 5.10 (s, 2H, 2CH), 5.62 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, $1/2\text{CH}_2$), 6.45 ~ 7.25 (m,

18H, ArH); 元素分析按 $C_{29}H_{28}N_2$ 计算: C 86.62(86.53), H 6.82(6.51), N 6.91(6.96)。

meso-1, 3-二苯基-4, 5-二(4-甲氧基苯基)-咪唑啉 (**3g**): 熔点 190 ~ 192°C; IR(cm^{-1}): 1605, 1515, 1505, 1400, 828, 770, 760; 1H NMR(60MHz, $CDCl_3$, ppm): 3.70(s, 6H, $2CH_3$), 4.80(d, $J = 3.0$ Hz, 1H, $1/2CH_2$), 5.06(s, 2H, $2CH$), 5.62(d, $J = 3.0$ Hz, 1H, $1/2CH_2$), 6.45 ~ 7.25(m, 18H, ArH); 元素分析按 $C_{29}H_{28}N_2O_2$ 计算: C 79.87(79.79), H 6.32(6.47), N 6.40(6.42)。

meso-1, 3-二苯基-4, 5-二(4-氯苯基)-咪唑啉 (**3h**): 熔点 173 ~ 175°C; IR(cm^{-1}): 1600, 1500, 1490, 820, 775, 755, 695; 1H NMR(60MHz, $CDCl_3$, ppm): 4.78(d, $J = 3.0$ Hz, 1H, $1/2CH_2$), 5.08(s, 2H, $2CH$), 5.62(d, $J = 3.0$ Hz, 1H, $1/2CH_2$), 6.50 ~ 7.25(m, 18H, ArH); 元素分析按 $C_{27}H_{22}Cl_2N_2$ 计算: C 72.73(72.81), H 5.02(4.98), N 6.23(6.29)。

副产物 4:

化合物 **4a**: 熔点 177 ~ 178°C; IR(cm^{-1}): 3300, 3280, 1658, 1595, 1485, 745, 695; 1H NMR(60MHz, $CDCl_3$, ppm): 5.20(br s, 1H, NH), 6.50(s, 1H, CH), 6.22(s, 1H, CH), 6.55 ~ 7.35(m, 20H, ArH) 8.38(s, 1H, NCHO); EI-MS, m/z (%): 392.8(0.8%), 182.1(100%); 元素分析按 $C_{27}H_{24}N_2O$: C 82.50(82.62), H 6.30(6.16), N 7.23(7.14)。

化合物 **4b**: 熔点 141 ~ 143°C; IR(cm^{-1}): 3420, 1660, 1620, 1520, 820, 772, 705; 1H NMR(60 MHz, $CDCl_3$, ppm): 2.18(d, $J = 3.0$ Hz, 3H, CH_3), 2.35(d, $J = 3.0$ Hz, 3H, CH_3), 5.00(br s, 1H, NH), 6.00(s, 1H, CH), 6.20(s, 1H, CH), 6.40 ~ 7.40(m, 18H, ArH) 8.28(s, 1H, NCHO); 元素分析按 $C_{29}H_{28}N_2O$ 计算: C 82.96(82.82), H 6.67(6.71), N 6.76(6.66)。

化合物 **4d**: 熔点 166 ~ 168°C; IR(cm^{-1}): 3300, 1656, 1590, 1480, 815, 750, 720, 695; 1H NMR(60MHz, $CDCl_3$, ppm): 5.10(br s, 1H, NH), 5.98(s, 1H, CH), 6.15(s, 1H, CH), 6.50 ~ 7.40(m, 18H, ArH) 8.32(s, 1H, NCHO); 元素分析按 $C_{27}H_{22}Cl_2N_2O$ 计算: C 70.48(70.28), H 4.84(4.81), N 6.12(6.07)。

化合物 **4h**: 熔点 155 ~ 157°C; IR(cm^{-1}): 3320, 1660, 1600, 1490, 710, 695; 1H NMR(60 MHz, $CDCl_3$, ppm): 5.30(br s, 1H, NH), 6.05(s, 1H, CH), 6.23(s, 1H, CH), 6.48 ~ 7.45(m, 18H, ArH) 8.32(s, 1H, NCHO); 元素分析按 $C_{27}H_{22}Cl_2N_2O$ 计算: C 70.42(70.28), H 4.96(4.81), N 5.90(6.07)。

2 结果与讨论

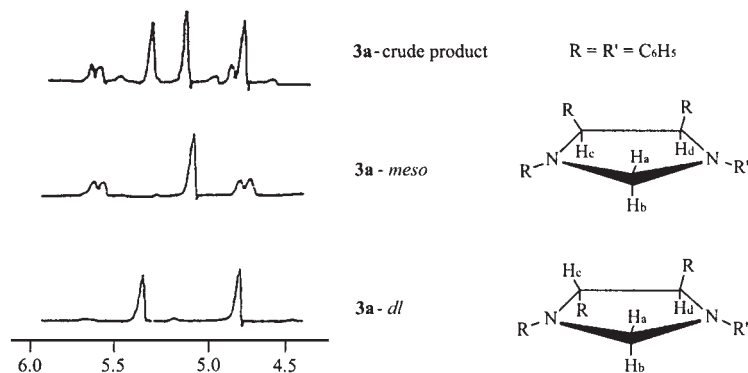
亚胺(**1**)和原甲酸三乙酯在低价钛(由 $TiCl_4$ 和锌粉预先反应制得)存在下以四氢呋喃作溶剂反应约 50h, 以中等产率得到交叉偶联产物咪唑啉(**3**), 反应的主要副产物(化合物 **4**)也已经分离出来。在实验过程中发现可通过延长反应时间减少化合物 **4** 的量。(见表 1)

表 1 反应时间和产率的关系

Table 1 Relationship of Reaction Time and Yields ($R = R' = C_6H_5$)

	time/h	yield of 3a /%	yield of 4a /%
1	20	18	24
2	30	32	21
3	50	64	6

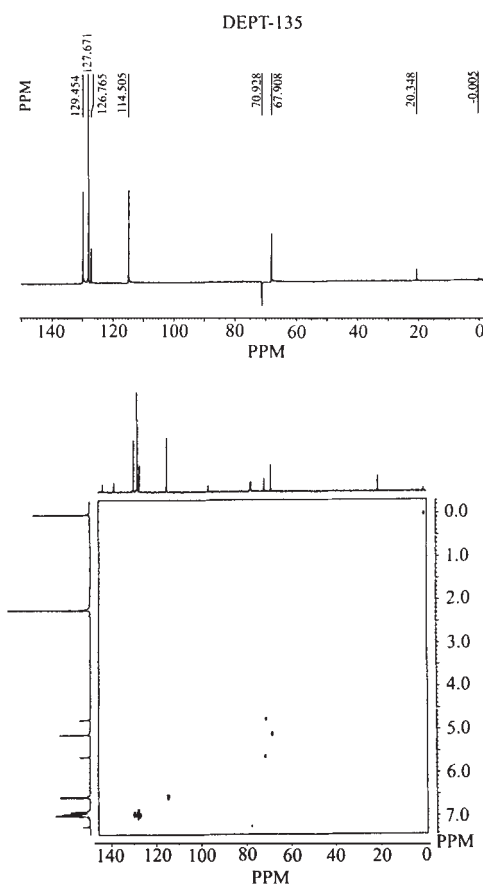
产物 **3** 的结构经过红外光谱、 1H 核磁共振谱、质谱以及元素分析表征。但是在 1H 核磁共振谱图中, 对应于咪唑啉环上的四个质子产生两组吸收信号, 这是由于 **3** 中存在两种异构体(内消旋体和外消旋体)所致。对于化合物 **3a**, 通过用不同溶剂对粗产物的多次重结晶成功分

图 1 化合物 **3a** 和它的两个异构体的 ^1H 核磁共振谱图Fig. 1 ^1H NMR spectra of crude **3a** and two isomers

离得到了两个异构体, 即 **3a-meso** 和 **3a-dl**。图 1 列出了化合物 **3a** 和它的两个纯的异构体的部分 ^1H 核磁共振谱图。

对于外消旋体, 质子 a 和 b 的化学环境以及质子 c 和 d 的化学环境是相同的, 所以它们的核磁共振谱图上出现两个单峰。而对于内消旋体, 虽然质子 c 和 d 的化学环境是相同的, 但是由于次甲基上所连接的两个苯环的立体效应的影响, 质子 a 和 b 的化学环境是不同的, 所以质子 a 和 b 分别裂分成两组双峰。不过, 这与文献报道有所不同^[4, 5], 两组双峰被分别归属于咪唑烷环上次甲基上的两个氢原子。为了进一步确证我们的结果, 我们测定了化合物 **3b-meso** 的 ^{13}C -DEPT 谱和 ^{13}C - ^1H COSY 谱 (见图 2)。 ^{13}C -DEPT 谱 (135°) 研究表明, 次甲基和亚甲基碳的响应信号分别出现在 67.9ppm 和 70.9ppm 处。 ^{13}C - ^1H COSY 谱结果显示化学位移在 70.9ppm 处的碳原子与化学位移在 5.62ppm 和 4.75ppm 的氢原子相关, 而化学位移在 67.9ppm 处的碳原子和化学位移在 5.10ppm 的质子相关。由此可见, 两组双峰应该归属于亚甲基质子的信号。

用不同的亚胺反应可导致产物 **3** 中两种异构体的分配比例不同。当一种异构体的数目比另一种异构体多很多时, 可以通过重结晶的方法得到纯品。我们测定了一系列从柱层析直接得到的未进行重结晶的产品的 ^1H 核磁

图 2 **3b** 内消旋体的 ^{13}C -DEPT 谱 (135°) 和 ^{13}C - ^1H COSY 谱图Fig. 2 ^{13}C -DEPT (135°) and ^{13}C - ^1H COSY spectra of **3b-meso**

共振波谱, 表 2 列出了各种不同取代基的咪唑化合物 **3** 的产率和异构体比例。

表 2 各种不同取代基的咪唑烷基化合物 (**3**) 的产率和异构体比例

Table 2 Yields of Product **3** and the Isomer Distributions

	R	R'	yields / %	meso: dl
a	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	64	20: 80
b	C ₆ H ₅	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	53	85: 15
c	C ₆ H ₅	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	68	10: 90
d	C ₆ H ₅	<i>m</i> -ClC ₆ H ₄	47	5: 95
e	C ₆ H ₅	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	55	85: 15
f	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	51	95: 5
g	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	48	85: 15
h	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	45	95: 5

3 结 论

本文报道了一个在低价钛催化下由亚胺类化合物和原甲酸三乙酯通过交叉偶联反应以中等产率合成咪唑烷基化合物的一锅合成法。讨论了反应时间对副产物和产率的影响。代表产物的两种异构体成功地分离并用核磁共振波谱方法进行了表征。在该反应条件下所得到的各种不同取代基的咪唑烷基化合物的内消旋体和外消旋体的比例各不相同。

参 考 文 献

- [1] (a) McMurry J. E. *Chem. Rev.*, **1989**, **89**, 1513.
(b) Furstner A., Bogdanovic B. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, **1996**, **35**, 2442.
- [2] Chen W. X., Zhang J. H., Hu M. Y., Wang X. C. *Synthesis*, **1990**, 701.
- [3] Li J., Shi D. Q., Chen W. X. *Heterocycles*, **1997**, **45**, 2381.
- [4] *Sadlter Standard Spectra: Nuclear Magnetic Resonance Spectra*, Sadlter Research Laboratory, Inc., **1976**, 23915M.
- [5] Kumar B., Kumar H., Thakur U., Kaur B. *Indian J. Chem. Sect B*, **1991**, **30B**, 1069.

Low-Valent Titanium Induced One-Pot Syntheses of Imidazolidines

WANG Shao-Zhong XI Shang-Zhong WANG Xiao-Yan HUANG Wei CHEN Wei-Xing*

(Department of Chemistry, Nanjing University, Nanjing 210093)

Under the action of a low-valent titanium reagent, substituted imidazolidines were synthesized in moderate yields via cross-coupling between imines and triethyl orthoformate, and the yields of product **3** with different substituted groups as well as the corresponding isomer distributions were also discussed. Related NMR spectra were used to define the configuration of the products.

Keywords: low-valent titanium reductive coupling imines triethyl orthoformate