

## 研究简报

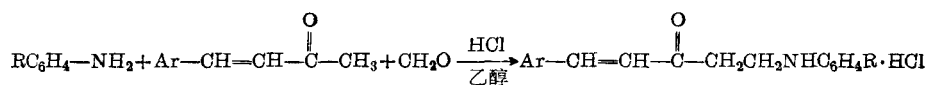
## 芳香胺参加的 Mannich 反应

## V. 芳香胺与苯叉丙酮的 Mannich 反应

陈光旭 徐秀娟\* 赵 冬

(北京师范大学化学系, 北京)

在前文所叙述的反应条件下<sup>[1~3]</sup>, 苯叉丙酮或对甲氧基苯叉丙酮均能与芳香胺顺利发生 Mannich 反应:



1

Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>R = H, 4-X, 4-Me, 4-MeO, 4-EtO, 4-CO<sub>2</sub>Et, 3, 4-二氯, 2-Me-5-NO<sub>2</sub>

我们共合成了 15 个 Mannich 碱, 这些化合物的 IR 图谱均具有羰基吸收峰 (1670 cm<sup>-1</sup>) 与仲胺基吸收峰 (3400 cm<sup>-1</sup>), <sup>1</sup>H NMR 图谱在 δ 3.05 及 3.55 ppm 有两组相互偶合的三重峰。

Mannich 碱 1 的生成和产率, 与胺的结构和 1 在乙醇中的溶解度有关。苯叉丙酮, 取代芳香胺盐酸盐与 37% CH<sub>2</sub>O 水溶液, 在 HCl 乙醇中, 15~20°C 时, 放置 24 h, 1 的收率可达 50~90%。当 R = 4-Me 或 4-EtO 时, 温度保持在 0~5°C 时收率较好。对于在乙醇中溶解度较大的 Mannich 碱, 需适当减少 HCl 与乙醇的用量。

对-甲氧基苯叉丙酮与芳香胺的 Mannich 反应, 主要采用醛胺缩合法, 反应温度一般需控制在 0~5°C, 且产率较低, 约 27~63%。

Mannich 碱 1 的实验结果及分析数据见表 1。

用 A 法处理对-硝基苯胺、苯叉丙酮, 反应混合物放置 24 h 后, 分离得到黄色固体, m. p. 161~162°C, IR 有羰基吸收峰, 但无仲胺基吸收峰。分子式为 C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, δ<sub>H</sub>: 6.58~8.03 (9H, m, 芳环氢), 5.23 (1H, t, N—CH—CH<sub>2</sub>), 3.90 (2H, t, N—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>), 3.07 [2H, d, CH—CH<sub>2</sub>—C(O)], 2.60 [2H, t, CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—C(O)] ppm, 证明其为 1-(4'-对硝基苯基)-2-芳基哌啶-4-酮 (2, Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, Ar' = 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>—)。

苯胺在上述条件下反应后, 分离得到白色固体, m. p. 89~90°C, IR 无羰基及仲胺基吸收峰, 而在 1060~1140 处出现 4~5 个突出的吸收峰, 分子式 C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>。<sup>1</sup>H NMR 为 27 个氢归属, 在其中有两组乙氧基吸收峰, 从而证明其为 1, 2-二芳基-4, 4-二乙氧基哌啶 3。 (Ar = Ar' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)。

1985 年 2 月 24 日收到。修改稿于 1985 年 9 月 28 日收到。本文根据 1979 年本科毕业生魏琦毕业论文及赵冬硕士论文一部分撰写。第 IV 组见化学学报, 1984, 42, 688。

表1 Mannich 碱 1 的实验结果

Ar	R	m. p./°C	产率 (%)	方法**	元 素 分 析 (%)					
					C		H		N	
					计算值	实测值	计算值	实测值	计算值	实测值
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-Cl	147.5~148.5 (145)* <sup>[4]</sup>	98	A						
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-Br	154.5~155.5 (155)* <sup>[4]</sup>	91	A						
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-I	156~157	74	A	54.13	54.22	4.28	4.23	3.71	3.51
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-Me	137~138	52	A	81.47	81.74	7.22	7.34	5.28	5.18
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-MeO	131~132	50	A	76.84	76.97	6.81	6.81	4.98	4.74
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-EtO	116~117	58	A	77.26	77.29	7.17	7.11	4.74	4.63
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-CO <sub>2</sub> Et	120~121	62	A	74.28	74.52	6.55	6.64	4.33	4.35
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3,4-二氯	137.5~138.5	75	A	63.76	63.94	4.72	4.65	4.38	4.58
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2-Me- 5-NO <sub>2</sub>	127~128	51	A	69.66	69.63	5.85	5.77	9.03	9.00
4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Cl	157~158	63	AB	68.46	68.43	5.75	5.53	4.44	4.62
4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Br	160~161	50	AB	60.01	60.28	5.04	5.16	3.89	3.99
4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-I	159~159.5	44	A	53.08	53.02	4.46	4.46	3.44	3.47
4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	118~118.5	28	B	76.84	76.75	6.81	6.82	4.98	5.04
4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Me	125.5~126	27	B	77.26	77.11	7.17	7.29	4.74	4.61
4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-EtO	126~126.5	31	B	73.82	73.96	7.12	7.18	4.30	4.15

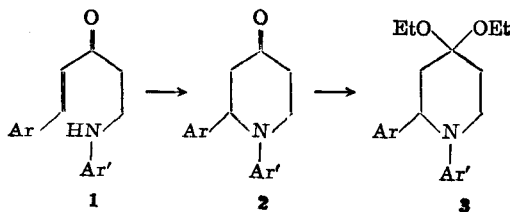
\* 括弧中数据为文献值。

\*\* A 为芳胺盐酸盐法。AB 为芳胺盐酸盐法及醛胺缩合法。B 为醛胺缩合法。

以间硝基苯胺为原料, 也同样产生缩酮。其它取代芳胺盐酸盐 (Ar'=4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) 苄叉丙酮和多聚甲醛于 HCl 乙醇溶液中, 在室温反应 1~4 天, 除对硝基苯胺得到 2, 其它芳胺皆得到 3。

2、3 的实验结果及分析数据见表 2。

我们认为化合物 2 与 3 是由 Mannich 碱 1 发生分子内 Michael 加成并与乙醇在酸催化下进一步缩合分别生成的。



将 1 (Ar=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, Ar'=4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) 悬浮在乙醇溶液中, 再加入等量的 HCl 乙醇溶液, 在 30~35°C 放置 2~4 天, 分离得到缩酮 3, 产率在 85% 以上。实验结果见表 2。

表 2 哌啶-4-酮 2 和缩酮 3 的实验结果

化合物	Ar'	醛	m.p. (°C)	产率 (%)	元素分析 (%)					
					C		H		N	
					计算值	实测值	计算值	实测值	计算值	实测值
2	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	37% CH <sub>2</sub> O	161~162	94	68.90	68.95	5.44	5.42	9.46	9.45
2	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		65~66	84*	71.45	71.19	5.64	5.65	4.90	4.84
2	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		74~76	98*	61.83	61.82	4.88	4.75	4.24	4.38
3	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	37% CH <sub>2</sub> O	89~90	30	77.50	77.46	8.36	8.58	4.30	4.34
3	3-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	多聚甲醛	71~73	54	68.08	68.28	7.07	7.34	7.56	7.50
3	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	多聚甲醛	95~96	<sup>39</sup> <sub>(94)**</sub>	70.08	70.09	7.28	7.42	3.89	3.97
3	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	多聚甲醛	91~92.5	<sup>20</sup> <sub>(90)**</sub>	62.38	62.38	6.48	6.48	3.46	3.45
3	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	37% CH <sub>2</sub> O	86~87	<sup>24</sup> <sub>(91)**</sub>	78.03	77.93	8.92	8.96	3.97	4.03
3	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		92~93	85**	74.33	74.08	8.22	8.51	3.94	3.82

\* 由 3 水解得到哌啶-4-酮 2.

\*\* 由 Mannich 碱 1 转化为缩酮 3.

缩酮 3 盐酸盐在 1:1 乙醇水溶液中, 于 10~20°C 搅拌 24 h, 可发生水解反应, 得到哌啶-4-酮 2, 产率在 80% 以上, 见表 2.

对甲氧基苄叉丙酮、甲醛和对氯苯胺盐酸盐于 0~5°C 时, 在 HCl 乙醇溶液中发生 Mannich 反应, 可得到 Mannich 碱 1. 如反应在 15~20°C 进行, 则得到另一化合物, 其 IR 图谱中无羰基及仲胺基吸收峰, 在 C=N 双键吸收峰区出现了一个弱吸收峰, 其分子式为 C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>ClNO, 初步判断, 产物可能是 Schiff 碱, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH=CHC(CH<sub>3</sub>)=N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Cl-4(4).

其它芳胺(Ar=H, 4-NO<sub>2</sub>, 3-NO<sub>2</sub>, 4-Br), 也能发生同样反应.

## 实 验

m.p. 均未校正. IR 用日立 260-50 型仪测定, <sup>1</sup>H NMR 用 Jeol PMX-60 型仪测定, 60 MHz, 以 TMS 为内标, CDCl<sub>3</sub> 或 CCl<sub>4</sub> 为溶剂. 元素分析用 Perkin-Elmer 240-C 型仪测定.

HCl 乙醇溶液制备: 将以浓 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥过的 HCl 气体通至用冰浴冷却的无水乙醇中, 每 100 mL 无水乙醇吸收 50~60 g HCl 气体, HCl 含量在 40% 左右.

### Mannich 碱的合成

A 法: 芳胺盐酸盐法 将 5 mmol 芳胺溶于 1.5~3 mL 无水乙醇中, 若芳胺在无水乙醇中溶解度较小, 可适当加热使之溶解, 然后加入 1.5~3 mL HCl 乙醇溶液, 此时芳胺盐酸盐析出并放热. 适当冷却, 搅拌, 加入 0.6 mL 37% 甲醛水溶液和 6 mmol 的酮, 在 0~5°C (或 15~20°C) 搅拌 6~8 h, 并放置过夜. 滤集固体, 用 95% 乙醇洗涤. 将固体悬浮在乙醇中, 在电磁搅拌下用 10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 溶液中和至碱性, 用水稀释, 抽滤, 产品可用乙醇或丙酮重结晶.

B 法: 醛胺缩合法 将 5 mmol 芳胺溶解在 1.5~3 mL 无水乙醇中, 加入 0.6 mL 37% 甲醛溶液, 室温搅拌, 待白色沉淀析出后, 在搅拌下加入 6 mmol 酮和 1.5~3 mL HCl 乙醇溶

液,其它与上法相同。

### Mannich 碱 1 转变为 1, 2-二芳基-4, 4-二乙氧基哌啶(3)

将 1(5 mmol) 加入 1.5~3 mL 无水乙醇, 振摇混匀, 然后加入 1.5~3 mL HCl 乙醇溶液, 30~35°C 水浴放置 2~4 天, 再按上述 A 法处理。

按上述 A 法制备 Mannich 碱 1 的盐酸盐不经分离, 直接转入 30~35°C 水浴放置两天, 再按上述 A 法进行处理。

### 1, 2-二芳基-4, 4-二乙氧基哌啶(3)的水解

取 3(2.5 mmol) 的盐酸盐, 加入 10 mL 乙醇和 10 mL 水, 室温搅拌数小时后, 沉淀溶解, 放置过夜, 用 10%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶液中和至碱性, 乙醚提取数次, 醚层用水洗两次, 无水  $\text{MgSO}_4$  干燥, 减压抽去乙醚, 得油状物, 放置或用玻棒摩擦成固体。用乙醇重结晶。

元素分析由杨紫燕、刘强同志测定。UV、IR 由林爱秋同志测定,  $^1\text{H}$  NMR 由朱兴沛同志帮助解析, MS 由张仕斌同志测定, 一并誌谢。

本工作为中国科学院科学基金资助的课题。

## 参 考 文 献

- [1] 徐秀娟, 陈光旭, 化学学报, 1982, 40, 463.
- [2] (a) 陈光旭, 徐秀娟, 刘利军, 高等学校化学学报, 1982, 3 (专刊), 83.  
(b) Chen, Guan-Xu; Xu, Xiu-Juan; Liu, Li-Jun, *Chem. J. Chim. Univ. (Engl. Ed.)*, 1984, 1, 88.
- [3] 徐秀娟, 袁其彬, 陈光旭, 化学学报, 1984, 42, 688.
- [4] Runti, C.; Collino, F., *Ann. Chim.*, 1963, 53, 447.

## Mannich Reaction with Arylamine as Amine-component

### V. The Mannich Reaction of Arylamine with Benzylideneacetone or 4-Methoxybenzylideneacetone

Chen Guang-Xu Xu Xiu-Juan\* Zhao Dong  
(Department of Chemistry, Beijing Normal University, Beijing)

#### Abstract

In ethanol-HCl solution, arylamine-HCl and formaldehyde or the condensation product of arylamine and formaldehyde were directly reacted with benzylideneacetone to form 1-phenyl-3-keto-5-arylino-1-pentene (1), 1, 2-diarylpiperidine-4-one (2) or its diethylacetal (3). With 4-methoxybenzylideneacetone as the acidic component, Mannich base (1) or the condensation product of 4-methoxybenzylideneacetone and arylamine—Shiff base(4) were obtained depending on the reaction temperature.