

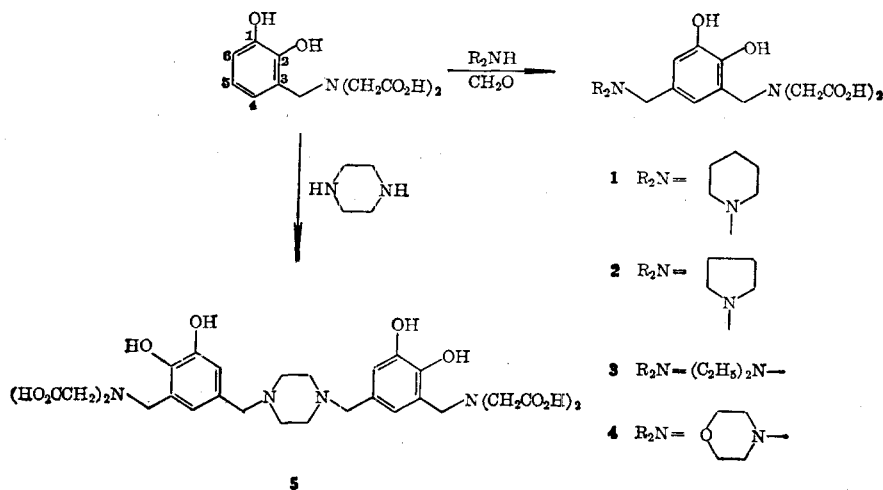
取代邻苯二酚 Mannich 反应研究 I.

梁 诚 一 薛 芬*

(上海医科大学药学院有机化学教研室, 上海)

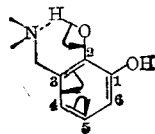
酚类 Mannich 反应的机理及其定位规律已有许多报道^[1-3], 普遍为人们所接受的酚与氨基试剂形成环状氢键缔合物的机理^[4], 成功地解释了酚的 Mannich 反应为何最易发生在酚羟基的邻位. 许多实验的结果都证明这个机理对于定位的解释是正确的.

我们发现, 以 3-*N,N*-二(羧甲基)氨基邻苯二酚为原料, 与哌啶、甲醛进行 Mannich 反应, 所得产物的核磁共振谱, 在 $\delta 6.3-7.2$ ppm 处显示两组二重峰, 偶合常数 $J=3$ Hz. 红外光谱在 $860-800\text{ cm}^{-1}$ 处没有出现吸收峰, 而在 $910-865\text{ cm}^{-1}$ 处出现了间二氢的中等强度吸收峰. 这意味着哌啶甲基不是接在 1-位酚羟基的邻位(6-C), 而是接在 2-位酚羟基的对位(5-C). 同样, 将 3-*N,N*-二(羧甲基)氨基邻苯二酚和甲醛, 分别与四氢吡咯、二乙胺、吗啉以及哌嗪进行 Mannich 反应, 所得的结果经核磁共振光谱和红外光谱证实与哌啶相似.

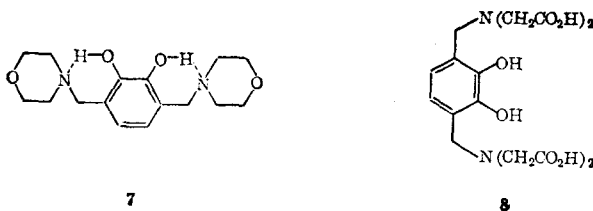


在以上几个化合物的合成中, 出现这类定位现象的原因, 可能是由于取代基团 *N,N*-二(羧甲基)氨基中的氮原子与邻位酚羟基上的氢原子形成分子内氢键, 致使 2-位酚羟基氧上的电荷密度增大, 通过共轭使 5-C 的电荷密度大于 6-C. 这样, 氨基试剂就优先进攻 5-C.

关于形成分子内氢键, 从红外光谱上可以看到. 例如: 3, 6-双[*N,N*-二(羧甲酯甲基)氨基]邻苯二酚(6)在 3300 cm^{-1} 左右没有出现游离酚羟基的特征吸收, 而在 $3500-2500\text{ cm}^{-1}$ 处出现一个宽峰, 这是氢键羟基的特征峰, 这与 Fields 等^[5] 在 3, 6-双(吗啉甲基)邻苯二酚(7)的红外光谱的报道相似. 不能与邻位酚羟基形成氢键的 3-甲基邻苯二酚和 3-正十五烷基邻苯二酚的 Mannich 反应, 则是生成正常的 6-位取代产物^[6-7], 支持了上述的解释. 但



以 3-*N*, *N*-二(羧甲基)氨基邻苯二酚与甲醛和亚氨基二乙酸或 3-吗啉甲基邻苯二酚与甲醛和吗啉进行 Mannich 反应时, 却分别得到 3, 6-二取代产物 **8** 和 **7**.



实 验

熔点未校正. IR 用 PE-377 型仪测定, KCl 压片. ^1H NMR 用 PS-100, PE-R90, EM-360L (60 MHz) 型仪测定. 除注明外, 均以三氟乙酸为溶剂, TMS 为内标. MS 用 D-300 型仪测定.

3-*N*, *N*-二(羧甲基)氨基-5-吗啉甲基邻苯二酚(1**)** 1.7 g (0.02 mol) 吗啉、4 mL (0.04 mol) 37% 甲醛溶液在 2 mL 冰醋酸和 20 mL 乙醇中加热反应 2 h, 冷却后加入 2.5 g (0.01 mol) 3-*N*, *N*-二(羧甲基)氨基邻苯二酚, 加热至 60°C 搅拌反应 0.5 h, 然后室温搅拌四天, 得 1.6 g 白色固体. 用乙醇-水重结晶, 产率 41%, m. p. 196—198°C (分解), $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (计算值: C, 52.57; H, 7.21; N, 7.21. 实测值: C, 52.40; H, 7.56; N, 7.25). ν_{\max} : 1640 (C=O), 890, 865 (m) cm^{-1} . δ_{H} : 1.00—1.80 [6H, m, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$], 2.52—3.40 [4H, m, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$], 3.80 (2H, s, CH_2N), 4.04 [4H, s, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})_2$], 4.40 [2H, s, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})_2$], 6.60—6.86 (2H, dd, $J=3$ Hz, Ar-H) ppm.

同法合成化合物 **2**, **3** 和 **4**.

2, 产率 41%, m. p. > 300°C (逐步碳化), $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ (计算值: C, 56.06; H, 6.57; N, 8.18. 实测值: C, 56.15; H, 6.78; N, 8.24). ν_{\max} : 1640 (C=O), 880, 860 (m) cm^{-1} . δ_{H} : 1.50—2.00 [4H, m, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$], 2.58—3.50 [4H, m, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$], 3.85 (2H, s, CH_2N), 4.02 [4H, s, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})_2$], 4.40 [2H, s, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})_2$], 8.60—8.84 (2H, dd, $J \leq 3$ Hz, Ar-H) ppm.

3, 产率 42%, m. p. > 300°C (逐步碳化), $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{N}_2 \cdot 2\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ (计算值: C, 49.87; H, 7.53; N, 7.27. 实测值: C, 49.91; H, 7.61; N, 6.71). ν_{\max} : 1650 (C=O), 887, 855 (m) cm^{-1} . δ_{H} : 1.40—1.70 [6H, t, $2 \times (\text{CH}_3\text{CH}_2)$], 3.20—3.60 [4H, m, $2 \times (\text{CH}_3\text{CH}_2)$], 4.56 [4H, s, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})_2$], 4.95 (2H, s, CH_2N), 7.20—7.38 (2H, dd, $J=3$ Hz, Ar-H) ppm.

4, 产率 37%, m. p. > 300°C, $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_7 \cdot 1\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ (计算值: C, 50.39; H, 6.56; N, 7.35. 实测值: C, 50.20; H, 6.30; N, 7.75). ν_{\max} : 1640 (C=O), 910, 880 (m) cm^{-1} . $\delta_{\text{H}}(\text{D}_2\text{O} + \text{NaHCO}_3)$: 2.90—3.15 [4H, m, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$], 3.75 [4H, s, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})_2$], 3.86—4.10 [4H, m, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$], 4.38 (2H, s, CH_2N), 6.88—7.06 (2H, dd, $J=3$ Hz, Ar-H) ppm.

***N, N'*-双[3-*N, N*-二(羧甲基)氨基]-4, 5-二羟基苄基 哌嗪 (5)** 1.25 g (5mmol) 3-*N, N*-二(羧甲基)氨基邻苯二酚和 0.37 g (2mmol) 六水合哌嗪, 用 15 mL 含 0.82 g (9.7 mmol) NaHCO_3 水溶液溶解, 随后滴加 1 mL 37% 甲醛溶液, 通 N_2 下室温搅拌过夜. 反应液用 5% HCl 酸化, 析出 1 g 淡黄色粉末, 用酸硷法纯化, 产率 72%, m.p. $>360^\circ\text{C}$ (逐步碳化), $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_{12}\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (计算值: C, 46.15; H, 6.59; N, 7.69. 实测值: C, 46.13; H, 6.37; N, 7.34). ν_{\max} : 1650 ($\text{C}=\text{O}$), 905, 870(m) cm^{-1} . $\delta_{\text{H}}(\text{D}_2\text{O} + \text{NaHCO}_3)$: 2.86 [8H, s, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$], 3.62 [8H, s, $2\times\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})_2$], 4.00 (4H, s, $2\times\text{CH}_2\text{N}$), 4.30 [4H, s, $2\times\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})_2$], 6.56—6.92 (4H, d, Ar-H) ppm.

3, 6-双[*N, N*-二(羧甲基)氨基]邻苯二酚 (8) 1.25 g (5 mmol) 3-*N, N*-二(羧甲基)氨基邻苯二酚、1 g (7.5 mmol) 亚氨基二乙酸、1 mL (10 mmol) 37% 甲醛溶液和 20 mL 水加热搅拌, 于 $60\text{--}70^\circ\text{C}$ 反应 1 h 后再于 90°C 搅拌反应 8 h. 过滤, 白色固体用热水洗涤多次, 干燥, 得 1 g, 产率 51%, m.p. $>360^\circ\text{C}$ (逐步碳化), $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_{10}\cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ (计算值: C, 46.94; H, 5.13; N, 6.84. 实测值: C, 46.96; H, 5.03; N, 6.71). ν_{\max} : 1690 ($\text{C}=\text{O}$), 8.21cm^{-1} . $\delta_{\text{H}}(\text{D}_2\text{O} + \text{NaHCO}_3, \text{TMS 外标})$: 3.42 [8H, s, $2\times\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})_2$], 4.04 (4H, s, $2\times\text{CH}_2\text{N}$), 6.59 (2H, s, Ar-H) ppm.

3, 6-双[*N, N*-二(羧酯甲基)氨基]邻苯二酚 (6) 在 25 mL 圆底瓶中, 加入 1 g (2.5 mmol) 8 和 15 mL 甲醇, 振摇下滴加浓 H_2SO_4 至溶解. 油浴回流 4 h, 减压除去甲醇, 冷却后滴加 NaHCO_3 水溶液, 调节 pH 至 7 左右, 有油状物析出, 低温放置数天, 油状物固化. 过滤, 得 580 mg, 用 95% 乙醇结晶, 产率 51%. m.p. 128°C . ν_{\max} : 3500—2500 (br.), 1760 ($\text{C}=\text{O}$), 840cm^{-1} . $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$: 3.57 [8H, s, $2\times\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3)_2$], 3.73 [12H, s, $2\times\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3)_2$], 3.95 (4H, s, $2\times\text{CH}_2\text{N}$), 6.46 (2H, s, Ar-H) ppm.

3, 6-双(吗啉甲基)邻苯二酚 (7) 0.66 g (7.5 mmol) 吗啉和 1 mL 37% 甲醛水溶液, 置于 10 mL 三角瓶中, 加入 5 mL 乙醇, 加热反应 1 h, 冷却. 加入 0.5 g (2.4 mmol) 3-吗啉甲基邻苯二酚, 室温搅拌两天, 静置后即有白色柱状晶体析出, 过滤, 得 0.38 g, 产率 52%, m.p. $174\text{--}176^\circ\text{C}$. ν_{\max} : 3600—2500 (br.), 822cm^{-1} . $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$: 2.30—2.64 [8H, t, $2\times\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$], 3.48—3.82 [12H, m, $2\times\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$, $2\times(\text{CH}_2\text{N})$], 6.40 (2H, s, Ar-H) ppm. m/z : 308 (M^+), 222 [$\text{M}^+ - \text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$], 221 [$\text{M}^+ - \text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$].

参 考 文 献

- [1] Thompson, B. B., *J. Pharm. Sci.*, **1968**, 57, 715.
- [2] Tramontini, M., *Synthesis*, **1973**, 703.
- [3] 嵇汝运, 化学通报, **1958**, 5, 271.
- [4] Burckhalter, J. H.; Wells, J. N.; Mayer, W. J., *Tetrahedron Lett.*, **1964**, 1353.
- [5] Fields, D. L.; Miller, J. B.; Reynolds, D. D., *J. Org. Chem.*, **1964**, 29, 2640.
- [6] Helgeson, R. C.; Tarnowski, T. L.; Timko, J. M.; Gram, D. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 6411.
- [7] Byck, J. S.; Dawson, C. R., *J. Org. Chem.*, **1968**, 33, 2451.

Studies on the Mannich Reaction of Substituted Catechol I.

Liang Cheng-Yi Xue Fen*

(Department of Organic Chemistry, School of Pharmacy, Shanghai Medical University, Shanghai)

Abstract

Heating of 3-[*N*, *N*-bis(carboxymethyl)aminomethyl]catechol with piperidine, pyrrolidine, diethylamine, morpholine and piperazine gave the corresponding 5-substituted Mannich bases. The orientation of this Mannich reaction was explained through the intramolecular hydrogen bonding of the starting material. However, the reaction of 3-[*N*, *N*-bis(carboxymethyl)aminomethyl]catechol with iminodiacetic acid or 3-morpholinomethyl catechol with morpholine gave the normal 6-substituted Mannich bases.