选择性合成双[噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮]

方正东* 吕鉴泉 卫杨超 袁叔雅

(湖北师范学院化学与环境工程学院 黄石 435002)

摘要 以 2-氨基-4-三氟甲基-5-甲基-噻吩-3-羧酸乙酯(**1**)为起始原料制得膦亚胺 **2**。在碳酸钾的催化下,膦亚胺 **2** 与芳基异氰酸酯和伯二胺的氮杂 Wittig 反应制得嘧啶环上 2,2'取代的双[噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮] **3**;膦亚胺 **2** 与烷基异氰酸酯和伯二胺的氮杂 Wittig 反应制得嘧啶环上 3,3'取代的双[噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮] **4**。化合物 **3** 的核磁共振氢谱表明关环反应在嘧啶环的 2,2'位;化合物 **4** 的核磁共振氢谱表明关环反应在嘧啶环的 3,3'位。对合成反应机理的推导及目标产物核磁共振氢谱数据的分析解释了此合成反应的选择性。

关键词 噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮;异氰酸酯;膦亚胺;伯二胺;选择性合成

Selective Synthesis of Bis(thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-ones)

Fang, Zhengdong* Lü, Jianquan Wei, Yangchao Yuan, Shuya

(College of Chemistry and Environmental Engineering, Hubei Normal University, Huangshi 43502)

Abstract The iminophosphorane **2** was obtained using ethyl 2-amino-4-trifluoromethyl-5-methyl-thiophene-3-carboxylate (**1**) as starting materials. Further aza-Wittig reactions of iminophosphorane **2** with aromatic isocyanate and primary diamine produced 2,2'-disubstituted bis(thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-ones) **3** in the presence of catalytic amounts of potassium carbonate in 70%~87% yields. Aza-Wittig reactions of iminophosphorane **2** with alkyl isocyanate and primary diamine produced 3,3'-disubstituted bis(thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-ones) **4** in 38%~57% yields. ¹H NMR of compound **3** revealed the exclusive selectivity of these ring closures toward the 2,2'-disubstituted position of pyrimidine moiety, and ¹H NMR of compound **4** revealed the exclusive selectivity of these ring closures toward the 3,3'-disubstituted position of pyrimidine moiety. The reaction mechanism was also proposed for the regioselectivity.

Keywords thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one; isocyanate; iminophosphorane; primary diamine; selective synthesis

选择性合成反应是有机合成领域以化学手段制备所需化学构型物质的有效方法,可以减少副产物的生成,在分子设计、药物合成等方面具有重要的作用。近年来,Wittig 反应由于在合成含氮杂环化合物中的简捷和高效性而引起化学研究者的极大兴趣^[1~3],合成了一系列具有良好生物活性和药理活性的含氮杂环化合物^[4~6]。当膦叶立德与异氰酸酯反应时可以生成碳二亚胺,碳二亚胺分子结构中的氮杂累积二烯结构(N=C=N),使它具有很好的化学活性,可以和胺、醇、酚等含活泼氢化合物发生亲核反应,反应中间体经催化关环便生成具有嘧啶结构的化合物^[7~9]。与仲胺、醇、酚等不一样^[10,11],伯胺与碳二亚胺反应后,存在两个氮原子竞争反应,能选择性关环得到不同的反应产物^[12]。对于这种多组份或多官能团参与的反应,如何进行反应的选择性控制是提高合成

效率的重要研究课题。本课题组运用氮杂 Wittig 反应合成了一系列桥联的噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮,这里进一步报道应用膦亚胺与异氰酸酯和伯二胺反应选择性合成嘧啶环上 2,2'位或 3,3'位取代的双[噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮]。实验说明,在氮杂 Wittig 反应中,如果膦亚胺结构确定,当采用不同取代基的异氰酸酯或伯二胺进行反应时,可以实现其关环反应的选择性调控,得到预期化学结构的产物。该方法原料易得,操作简便,反应选择性好。合成路线见 Scheme 1。

1 实验部分

1.1 仪器及试剂

熔点测定采用北京泰克 X-4 型熔点仪,温度计未经

* E-mail: zdfangluo@sina.com

Received May 19, 2011; revised July 11, 2011; accepted September 1, 2011.

Project supported by the Natural Science Foundation of Hubei Province (No. 2010CDA061).

湖北省自然科学基金(No. 2010CDA061)资助项目。

Scheme 1

校正; 红外以 Nicolet 7500 NXR 红外光谱仪测定(KBr 压片); ^1H NMR 用 Varian Mercury 400 型核磁共振仪测定, TMS 为内标; MS 使用 Finnigan LCQ Advantage MAX 质谱仪测定; 元素分析使用 Perkin-Elmer CHN 2400 元素分析仪测定。

所用试剂均为分析纯。

1.2 目标产物双[噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮]的制备

中间体磷亚胺 **2** 的制备参照文献[13]方法进行, 产率 85%, m.p. 153~154 °C。然后, 在 0~5 °C 及干燥氮气保护下, 将不同取代基的异氰酸酯(7 mmol)滴加到磷亚胺 **2** (3.6 g, 7 mmol) 的无水四氢呋喃(THF)溶液中, 控制反应温度 0~35 °C, 搅拌反应, TLC 跟踪至反应物磷亚胺 **2** 消失。滴加相应伯二胺(3 mmol)的无水 THF 溶液, 加入催化量的无水碳酸钾, 继续加热反应 4~10 h。减压蒸去溶剂, 残余物以二氯甲烷-乙醇混合溶剂(体积比 1:1)重结晶, 得到相应的双[噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮] **3** 或 **4**。合成化合物见表 1。

3a: 白色晶体。m.p. 218~219 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.35 (s, 6H, 2CH₃), 3.14 (q, $J=7.0$ Hz, 4H, 2NCH₂), 4.31 (t, $J=6.0$ Hz, 2H, 2NH), 7.12~7.45 (m, 10H, Ar-H); IR (KBr) ν : 3320 (N—H), 1678 (C=O), 1557, 1456, 1349 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 677.1 ($\text{M}^+ + \text{H}$)。Anal. calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2\text{F}_6$: C 53.25, H 3.28, N 12.42; found C 53.17, H 3.25, N 12.43。

3b: 白色晶体。m.p. 253~254 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.35 (s, 6H, 2CH₃), 6.32 (s, 2H, 2NH), 7.40~7.52 (m, 10H, Ar-H), 7.59 (s, 4H, Ph-H); IR (KBr) ν : 3322 (N—H), 1676 (C=O), 1556, 1516, 1438 cm^{-1} ; ESI-MS

表 1 目标化合物 **3** 和 **4** 的合成Table 1 Preparation of the title compounds **3** and **4**

Compd.	Ar (R)	Z	Yield/%
3a	Ph	—CH ₂ CH ₂ —	84
3b	Ph		87
3c	4-MeC ₆ H ₄	—CH ₂ CH ₂ —	80
3d	4-MeC ₆ H ₄		70
3e	4-ClC ₆ H ₄	—CH ₂ CH ₂ —	72
3f	4-ClC ₆ H ₄		71
4a	<i>i</i> -Propyl	—CH ₂ CH ₂ —	57
4b	<i>i</i> -Propyl		42
4c	<i>n</i> -Butyl	—CH ₂ CH ₂ —	51
4d	<i>n</i> -Butyl		38

m/z : 725.4 ($\text{M}^+ + \text{H}$)。Anal. calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2\text{F}_6$: C 56.35, H 3.06, N 11.60; found C 56.37, H 3.05, N 11.49。

3c: 白色晶体。m.p. 238~239 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.35 (s, 6H, 2CH₃), 2.41 (s, 6H, 2Ph-CH₃), 3.14 (q, $J=7.0$ Hz, 4H, 2NCH₂), 4.30 (t, $J=7.0$ Hz, 2H, 2NH), 7.12~7.45 (m, 8H, Ar-H); IR (KBr) ν : 2965 (N—H), 1687 (C=O), 1541, 1456, 1347 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 705.1 ($\text{M}^+ + \text{H}$)。Anal. calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2\text{F}_6$: C 54.54, H 3.72, N 11.93; found C 54.51, H 3.75, N 12.01。

3d: 白色晶体。m.p. 262~263 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.35 (s, 6H, 2CH₃), 2.41 (s, 6H, 2PhCH₃), 6.32 (s, 2H, 2NH), 7.10~7.32 (m, 8H, Ar-H), 7.57 (s, 4H, Ph-H); IR (KBr) ν : 3361 (N—H), 1687 (C=O), 1540, 1516, 1342 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 753.4 ($\text{M}^+ + \text{H}$)。Anal. calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2\text{F}_6$: C 57.44, H 3.48, N 11.16; found C 57.37, H 3.45, N 11.19。

3e: 白色晶体。m.p. >300 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.32 (s, 6H, 2CH₃), 3.07 (q, $J=7.0$ Hz, 4H, 2NCH₂), 4.34 (t, $J=7.0$ Hz, 2H, 2NH), 7.24~7.47 (m, 8H, Ar-H); IR (KBr) ν : 3338 (N—H), 1675 (C=O), 1532, 1446, 1339 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 745.1 ($\text{M}^+ + \text{H}$)。Anal. calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2\text{F}_6\text{Cl}_2$: C 48.33, H 2.70, N 11.27; found C 48.39, H 2.75, N 11.22。

3f: 白色晶体, m.p. >300 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.31 (s, 6H, 2CH₃), 6.75 (s, 2H, 2NH), 7.41~7.52 (m, 8H, Ar-H), 7.30 (s, 4H, Ph-H); IR (KBr) ν : 3328 (N—

H), 1668 (C=O), 1543, 1536, 1443 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 793.2 ($\text{M}^+ + \text{H}$). Anal. calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2\text{F}_6\text{Cl}_2$: C 51.46, H 2.54, N 10.59. found C 51.38, H 2.55, N 10.52.

4a: 白色晶体. m.p. > 300 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.04 (d, $J=6.8$ Hz, 12H, 4CH₃), 2.35 (s, 6H, 2CH₃), 3.14 (t, $J=7.0$ Hz, 4H, 2CH₂), 4.64~4.70 (m, 2H, 2NCH), 5.31 (d, $J=7.0$ Hz, 2H, 2NH); IR (KBr) ν : 3330 (N—H), 1673 (C=O), 1547, 1514, 1347 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 609.6 ($\text{M}^+ + \text{H}$). Anal. calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2\text{F}_6$: C 47.36, H 4.31, N 13.81; found C 47.24, H 4.25, N 13.83.

4b: 白色晶体. m.p. > 300 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.05 (d, $J=6.8$ Hz, 12H, 4CH₃), 2.35 (s, 6H, 2CH₃), 4.04~4.10 (m, 2H, 2NCH), 5.32 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, 2NH), 7.56 (s, 4H, Ph-H); IR (KBr) ν : 3324 (N—H), 1675 (C=O), 1574, 1498, 1335 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 657.4 ($\text{M}^+ + \text{H}$). Anal. calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2\text{F}_6$: C 51.21, H 3.99, N 12.80; found C 51.17, H 4.03, N 12.69.

4c: 白色晶体. m.p. > 300 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.06 (t, $J=7.2$ Hz, 6H, 2CH₃), 1.13~1.21 (m, 4H, 2CH₂), 1.43~1.50 (m, 4H, 2CH₂), 2.35 (s, 6H, 2CH₃), 3.14 (q, $J=7.0$ Hz, 4H, 2NCH₂), 5.37 (t, $J=7.0$ Hz, 2H, 2NH), 4.04~4.10 (t, $J=6.2$ Hz, 2H, 2CH₂); IR (KBr) ν : 3325 (N—H), 1687 (C=O), 1547, 1516, 1349 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 637.7 ($\text{M}^+ + \text{H}$). Anal. calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2\text{F}_6$: C 49.05, H 4.75, N 13.20; found C 49.12, H 4.71, N 13.26.

4d: 白色晶体. m.p. > 300 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.06 (t, $J=7.2$ Hz, 6H, 2CH₃), 1.13~1.21 (m, 4H, 2CH₂), 1.43~1.50 (m, 4H, 2CH₂), 2.35 (s, 6H, 2CH₃), 3.10 (q, $J=6.8$ Hz, 4H, 2NCH₂), 5.32 (t, $J=7.0$ Hz, 2H, 2NH), 7.51 (s, 4H, Ph-H); IR (KBr) ν : 2976 (N—H), 1670 (C=O), 1545, 1506, 1340 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 685.7 ($\text{M}^+ + \text{H}$). Anal. calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2\text{F}_6$: C 52.62, H 4.42, N 12.27; found C 52.37, H 4.35, N 12.43.

2 结果与讨论

2.1 合成反应

在目标化合物的合成中, 含 $\text{P}=\text{X}$ 双键的五价有机膦化合物(膦亚胺)与异氰酸酯反应制得碳二亚胺, 反应过程经过四元环过渡态^[14~16], 反应机理参见文献[13].

在此反应中, 烷基异氰酸酯与膦亚胺的反应较芳基异氰酸酯慢. 在 0~5 $^{\circ}\text{C}$ 下, 芳基异氰酸酯与膦亚胺的反应需 4~6 h, 而烷基异氰酸酯与膦亚胺的反应需 8~16 h. 为此, 实验时烷基异氰酸酯与膦亚胺的反应温度应适当提高. 当温度控制在 30~35 $^{\circ}\text{C}$ 时, 反应可在 4~6 h 完成.

伯二胺与碳二亚胺亲核加成得到胍类中间体. 此加成反应受伯二胺空间体积大小的影响, 空间位越阻大, 活性越低, 反应速率就越小.

在碳酸钾催化下, 胍类中间体进行分子内反应而成环, 关环反应是由于氨基氮原子对 β 位酯基的亲核进攻. 此过程中, 由于胍分子内存在两个活泼亚氨基(NH), 一个是原碳二亚胺($\text{N}=\text{C}=\text{N}$)基团还原生成的, 与芳环或烷基连接; 一个是原伯二胺上的, 与伯二胺取代基(Z)连接. 这两个活泼亚氨基的区域位置可以通过 C—N 单键的旋转而变化, 都能与 β 位酯基进行亲核反应, 见 Scheme 2.

Scheme 2

因此, 关环反应是这两个活泼亚氨基的竞争反应, 分子中取代基不同, 就存在不同的选择性. 实验结果说明, 亲核反应受电子效应和体积效应控制. 当采用芳基异氰酸酯进行反应时, 生成的碳二亚胺上的取代基为芳环, 在碳酸钾作用下, 与芳环连接的亚氨基(NH)脱去质子(H^+), 中间体 **A** 由于共轭稳定, 更容易生成, 从而有利于此亚氨基氮原子对 β 位酯基亲核进攻, 形成 2,2'取代产物. 当伯二胺取代基(Z)为苯环时, 它的空间位阻大于芳环, 也是形成 2,2'取代产物.

当采用烷基异氰酸酯进行反应时, 生成的碳二亚胺上的取代基为烷基, 而伯二胺取代基(Z)为苯环时, 与此苯环连接的亚氨基(NH)脱去质子(H^+), 中间体 **B** 由于共轭稳定, 更容易生成, 从而有利于此亚氨基氮原子对 β 位酯基亲核进攻, 形成 3,3'取代产物. 当碳二亚胺($\text{N}=\text{C}=\text{N}$)上的烷基为异丙基或正丁基, 伯二胺取代基(Z)为 CH_2CH_2 时, 氨基上连接的都有是烷基, 反应主要受体积效应控制. 伯二胺取代基(Z)体积小, 有利于此氨基氮原子对 β 位酯基亲核进攻, 也形成 3,3'取代产物. 可能的反应机理见 Scheme 3.

2.2 双[噻吩并[2,3-d]噻啉-4(3H)-酮]的波谱特征

关环反应的选择性可以在产物的 ^1H NMR 中得到证实. 如化合物 **3a**, 在 δ 3.72 处有一四重峰, 为 NCH_2 质子信号; 在 δ 4.31 处有一三重峰, 为氨基(NH)质子信号, 相比 **4a** 的亚氨基(NH)质子信号更趋向高场, 证实桥联取代在 3 位. 而化合物 **4a**, 在 δ 5.31 处有一双重峰, 为亚氨基(NH)质子信号; 在 δ 4.64~4.70 处有一多重峰, 为基团

Scheme 3

(NCH)质子信号, 说明分子中存在 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}$ 。化合物 **4b** 未见三重峰, 而是在 δ 3.32~3.33 表现为多重峰, 是 NHCH_2 中碳原子上的两个氢。如果 $\text{R}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 在 3 位, 则会有 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 的第一位碳原子氢的三重峰。另外, 在 δ 4.32 处存在三重峰, 是 NH 基受邻近 CH_2 上氢原子裂分, 说明分子中存在 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 基。所有这些都证实桥联取代不在 3 位, 而是在 2 位。当亲核试剂为对苯二胺时, 合成产物桥连苯环上质子相互之间没有偶合, 化学位移在 7.5 附近, 呈现为单峰。

在 IR 中, 标题物分子中嘧啶酮环的 $\text{C}=\text{O}$ 的强伸缩振动峰出现在 $1660\sim 1680\text{ cm}^{-1}$ 之间, 芳环上的 $\text{C}=\text{C}$ 双键的骨架伸缩振动在 $1381\sim 1589\text{ cm}^{-1}$ 之间有 2~3 个强弱不等的吸收峰。环内 $\text{C}=\text{N}$ 双键的伸缩振动在 $1550\sim 1572\text{ cm}^{-1}$ 之间。特别是在 3320 cm^{-1} 左右出现 $\text{N}-\text{H}$ 尖锐的特征吸收峰。从其电离喷雾质谱数据可以看出所有的化合物都有分子离子峰(M^++H), 元素分析测试结果也与计算值吻合, 这些特征都证实了合成化合物的分子结构与预期相符。

References

- [1] Chambhare, R. V.; Khadse, B. G.; Bobde, A. S.; Bahekar, R. H. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, 38, 89.
- [2] Ren Q. Y.; Liang, Y. J.; He, H. W.; Fu, L. W.; Gu, Y. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 6713.
- [3] Ren, Q. Y.; Cui, Z. P.; He, H. W.; Gu, Y. C. *J. Fluorine Chem.* **2007**, 128, 1369.
- [4] Jennings, L. D.; Kincaid, S. L.; Wang, Y. D.; Krishnamurthy, G.; Beyer, C. F.; McGinnis, J. P.; Miranda, M.; Discifani, C. M.; Rabindran, S. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 4731.
- [5] Blanco, G.; Quintela, J. M.; Peinador, C. *Tetrahedron* **2008**, 64, 1333.
- [6] Bonne, D.; Coquerel, Y.; Constantieux, T.; Rodriguez, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 1085.
- [7] Palacios, F.; Alonso, C.; Aparicio, D. T.; Rubiales, G.; Santos, J. *Tetrahedron* **2007**, 63, 523.
- [8] Parmar, K.; Suthar, B.; Suthar, A.; Maheta, A. J. *Heterocycl. Chem.* **2009**, 46, 975.
- [9] Hafez, H. N.; El-Gazzar, A. B. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 5222.
- [10] Snegaroff, K.; Lassagne, F.; Ababsa, G. B.; Nassar, E.; Ely, S. C. S.; Hesse, S.; Perspicace, E.; Derdour, A.; Mongin, F. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 4782.
- [11] Pedeboscq, S.; Gravier, D.; Casadebaig, F.; Hou, G.; Gissot, A.; Giorgi, F. D.; Ichas, F.; Cambar, J.; Pometan, J. P. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 2473.
- [12] Yang, X. H.; Wu, M. H.; Sun, S. F.; Xie, J. L.; Ding, M. W.; Xia, Q. H. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, 45, 1365.
- [13] Fang, Z.-D.; Lü, J.-Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, 31, 1888 (in Chinese). (方正东, 吕鉴泉, 有机化学, **2011**, 31, 1888.)
- [14] Liang, Y.; He, H. W.; Yang, Z. W. *J. Heterocycl. Chem.* **2011**, 48, 88.
- [15] Song, A.; Lam, K. S. *Tetrahedron* **2004**, 60, 8605.
- [16] Yang, X. H.; Wu, M. H.; Ding, M. W. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, 30, 1032 (in Chinese). (杨绪红, 吴鸣虎, 丁明武, 有机化学, **2010**, 30, 1032.)

(Zhao, X.; Zheng, G.)