苯桥连的双[噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-7(6*H*)-酮]衍生物的合成

方正东* 袁 意 叶华林

(湖北师范学院化学与环境工程学院 黄石 435002)

摘要 在乙醇钠的催化下, 4-[(三苯基膦叶立德)氨基]-2,3-二氢-3-苯基-2-硫代噻唑-5-羧酸乙酯(膦亚胺 **1**)与芳香基二异氰酸酯和亲核试剂的双氮杂 Wittig 反应制得苯桥连的双[噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-7(6*H*)-酮]衍生物, 产率为 56%~92%。产物结构经 IR, ¹H NMR, MS 和元素分析确证。

关键词 苯桥连; 噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-7(6*H*)-酮; 多组分反应; 膦亚胺

Synthesis of Benzene-Bridged Bis(thiazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7(6*H*)-one) Derivatives

Fang, Zhengdong* Yuan, Yi Ye, Hualing

(College of Chemistry and Environmental Engineering, Hubei Normal University, Huangshi 435002)

Abstract Bis-aza-Wittig reactions of ethyl 4-[(triphenylphosphanylidene)amino]-2,3-dihydro-3-phenyl-2-thioxothiazole-5-carboxylate (iminophosphorane **1**) with aromatic diisocyanate and nucleophilic reagents produced novel benzene-bridged bis(thiazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7(6*H*)-one) derivatives in the presence of EtONa in 56%~92% yields. The structures of compounds were confirmed by ¹H NMR, IR, MS and elemental analysis.

Keywords benzene-bridged; thiazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7(6*H*)-one; multicomponent reaction; iminophosphorane

应用磷叶立德的高反应活性, 通过膦亚胺的氮杂 Wittig 反应合成具有结构多样性的杂环化合物成为近年有机合成的热点课题^[1~4]。此反应是膦亚胺、异氰酸酯和亲核试剂的三组分多米诺反应^[5]。对于双氮杂 Wittig 反应, 已有学者应用了双膦亚胺或双亲核试剂, 例如, Monina 和 Ding 等^[6,7]探讨了双膦亚胺在杂环合成反应中的应用; 杨绪红等^[8,9]应用双亲核试剂合成了喹啉酮和嘧啶酮; 我们课题组^[10,11]应用多种双官能团亲核试剂对此反应进行了进一步研究。然而, 在双氮杂 Wittig 反应中二异氰酸酯的应用则鲜有文献报道。基于杂环合成的续继工作, 我们应用芳基二异氰酸酯进行双氮杂 Wittig 反应, 顺利实现了苯桥连的双[噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-7(6*H*)-酮]衍生物的合成。合成路线见 Eq. 1。

1 结果与讨论

1.1 苯桥连双[噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-7(6*H*)-酮]衍生物的合成反应特征

在目标化合物的合成中, 存在三步反应过程。以苯-1,4-二异氰酸酯为例。

第一步, 芳基二异氰酸酯与膦亚胺(**1**)的反应生成芳香基二碳二亚胺(**2**) (Eq. 2)。由于磷原子极易与氧结合, 含 P=X 双键的五价有机磷类化合物与含氧物质反应, 很快生成氧磷和芳基碳二亚胺^[12], 此过程在低温下

* E-mail: zdfangluo@sina.com

Received July 25, 2012; revised August 21, 2012; published online August 27, 2012.

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。

可以顺利完成.

第二步, 碳二亚胺与亲核试剂反应生成胍类化合物 **3** (Eq. 3). 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, 不仅可以和许多酸性物质反应, 也可以和胺、醇、酚及活泼亚甲基等含活泼氢原子化合物发生亲核反应. 胍类化合物比较稳定, 可以分离出来. 例如化合物 1,4-双[2-硫代-3-苯基-5-乙氧羰基噻唑-4-(甲氧基)胍]苯二胺(**3c**): 白色晶体, m.p. 158~159 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.09 (t, $J=7.0$ Hz, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 3.36 (s, 6H, $2\times\text{OCH}_3$), 3.79 (q, $J=7.2$ Hz, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 4.14 (s, 2H, $2\times\text{NH}$), 6.23 (d, $J=7.0$ Hz, 4H, ArH), 6.47 (d, $J=7.0$ Hz, 4H, ArH), 6.63 (d, $J=7.0$ Hz, 2H, ArH), 7.03 (t, $J=7.0$ Hz, 4H, ArH); IR (KBr) ν : 3283, 2853, 1664 ($\text{C}=\text{O}$), 1585, 1311, 1276 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 749.21 ($\text{M}^+ + \text{H}$). Anal. calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}_4$: C 54.53, H 4.31, N 11.22; found C 54.61, H 4.42, N 11.13.

第三步, 胍类化合物在碱的催化下关环生成标题化合物 **4** (Eq. 4). 实验发现, 反应混合物即使在甲苯中回

流, 也不关环. 但是, 当滴加适量的碱性催化剂乙醇钠后, 关环反应就可以顺利完成, 而且产率较高.

对于甲苯-2,4-二异氰酸酯和甲苯-2,6-二异氰酸酯, 反应类似进行. 本反应是三组分的多米诺反应, 中间体碳二亚胺 **2** 和胍类化合物 **3** 无需分离纯化, 便可进行反应, 操作简便. 比较而言, 亲核试剂仲胺比醇更容易完成此反应, 所得产物的收率也更高.

2.2 苯桥连双[噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮]衍生物的波谱特征

合成产物经核磁共振氢谱、红外光谱和质谱表征, 所有化合物的波谱数据支持其分子结构. 例如, 在产物 **4e** 的 ^1H NMR 中, 苯环氢的化学位移在 δ 6.5~7.6 之间, 为多重峰; 苯环的取代甲基上氢的化学位移在 δ 2.35 处, 表现为单峰; 嘧啶酮环 2 位连接氮的亚甲基上氢的化学位移在 δ 2.61 处, 表现为四重峰; 甲基上氢的化学位移在 δ 1.11 处, 表现三单峰. 在 IR 中, 嘧啶酮环的 $\text{C}=\text{O}$ 的强伸缩振动峰出现在 1686 cm^{-1} 处, 芳环上的 $\text{C}=\text{C}$ 双键的骨架伸缩振动在 1381~1589 cm^{-1} 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 1550~1590 cm^{-1} . 从其电离喷雾质谱数据可以看出, 所有的化合物都有较强的分子离子峰 ($\text{M}^+ + \text{H}$), 其二级质谱也符合产物分子的结构特征.

2 结论

本文通过双氮杂 Wittig 反应合成了苯桥连双[噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(6H)-酮]衍生物, 产物收率较高. 采用双异氰酸酯进行双氮杂 Wittig 反应, 拓展了氮杂 Wittig 反应在含氮杂环合成化学中的应用.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

熔点用北京第三光学仪器厂生产的 X-4 型显微熔点仪测定, 温度计未经校正; 红外以 Nicolet 7500 NXR 红外光谱仪测定 (KBr 压片); ^1H NMR 用 Varian Mercury 300 型核磁共振仪测定, TMS 为内标; MS 使用 Finnigan LCQ Advantage MAX 质谱仪测定. 所有实验药品均为市售分析纯试剂.

3.2 实验方法

中间体磷亚胺 **1** 的制备参照文献[13], m.p. 224~225 °C. 在 0~5 °C 及干燥氮气保护下, 将芳基二异氰酸酯 (0.003 mol) 滴加到磷亚胺 **1** (3.2 g, 0.006 mol) 的二氯甲烷溶液 (15 mL) 中, 在 0~5 °C 静置 2~3 h, 减压蒸去大部分溶剂, 加入 20 mL 溶剂 [$V(\text{乙醚}) : V(\text{石油醚}) = 1 : 2$] 以沉淀除去三苯氧磷. 过滤, 滤液在减压下蒸去

大部分溶剂, 再加入 15 mL 无水乙腈, 滴加亲试核剂 (0.006 mol), 然后滴加适量乙醇钠的乙醇溶液(当亲试核剂是甲醇时, 滴加适量甲醇钠的甲醇溶液), 在室温下反应 3~5 h. 减压蒸去溶剂, 残余物以乙醇重结晶, 得到相应的苯桥连双[噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-7(6*H*)-酮]衍生物 4. 合成化合物见表 1.

表 1 标题化合物的合成

Table 1 Preparation of the title compounds

Compd.	Ar	Z	Time/h	Yield/%
4a		NEt ₂	3	92
4b			3	87
4c		MeO	4	76
4d		EtO	4	71
4e		NEt ₂	3	88
4f			3	79
4g		MeO	4	73
4h		EtO	4	70
4i		NEt ₂	4	77

续表

Compd.	Ar	Z	Time/h	Yield/%
4j			4	64
4k		MeO	5	57
4l		EtO	5	56

1,4-双[2,3-二氢-2-硫代-3-苯基-5-(二乙基氨基)噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-7(6*H*)-酮基]苯(4a): 白色晶体, m.p. 258~259 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 0.97 (t, *J*=7.0 Hz, 12H, 4×CH₃), 2.58 (t, *J*=7.2 Hz, 8H, 4×NCH₂), 6.52~7.65 (m, 14H, ArH); IR (KBr) ν : 3321, 2936, 1688 (C=O), 1541, 1368, 1240 cm⁻¹; ESI-MS *m/z*: 739.18 (M⁺+H). Anal. calcd for C₃₆H₃₄N₈O₄S₄: C 58.51, H 4.64, N 15.16; found C 58.38, H 4.57, N 15.27.

1,4-双[2,3-二氢-2-硫代-3-苯基-5-(吗啡啉基)噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-7(6*H*)-酮基]苯(4b): 白色晶体, m.p. 287~288 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 3.01 (t, *J*=7.2 Hz, 8H, 4×NCH₂), 3.65 (t, *J*=7.0 Hz, 8H, 4×OCH₂), 6.68~7.67 (m, 14H, ArH); IR (KBr) ν : 3350, 2953, 1686 (C=O), 1545, 1367, 1246 cm⁻¹; ESI-MS *m/z*: 767.34 (M⁺+H). Anal. calcd for C₃₆H₃₀N₈O₄S₄: C 56.38, H 3.94, N 14.61; found C 56.29, H 4.02, N 14.72.

1,4-双[2,3-二氢-2-硫代-3-苯基-5-(甲氧基)噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-7(6*H*)-酮基]苯(4c): 无色晶体, m.p. 273~274 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 3.37 (s, 6H, 2×OCH₃), 6.70~7.53 (m, 14H, ArH); IR (KBr) ν : 3343, 2956, 1678 (C=O), 1544, 1343, 1225 cm⁻¹; ESI-MS *m/z*: 657.35 (M⁺+H). Anal. calcd for C₃₀H₂₀N₆O₄S₄: C 54.86, H 3.07, N 12.80; found C 54.77, H 3.12, N 12.72.

1,4-双[2,3-二氢-2-硫代-3-苯基-5-(乙氧基)噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-7(6*H*)-酮基]苯(4d): 白色晶体, m.p. 292~293 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1.11 (t, *J*=7.0 Hz, 6H, 2×CH₃), 3.51 (q, *J*=7.2 Hz, 4H, 2×OCH₂), 6.50~7.61 (m, 14H, ArH); IR (KBr) ν : 3343, 2951, 1678 (C=O), 1541, 1343, 1226 cm⁻¹; ESI-MS *m/z*: 685.12 (M⁺+H). Anal. calcd for C₃₂H₂₄N₆O₄S₄: C 56.12, H 3.53, N 12.27; found C 56.21, H 3.59, N 12.20.

2,4-双[2,3-二氢-2-硫代-3-苯基-5-(二乙基氨基)噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-7(6*H*)-酮基]甲苯(**4e**): 白色晶体, m.p. 265~266 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.11 (t, $J=7.0$ Hz, 12H, $4\times\text{CH}_3$), 2.35 (s, 3H, PhCH_3), 2.61 (q, $J=7.2$ Hz, 8H, $4\times\text{NCH}_2$), 6.52~7.61 (m, 13H, ArH); IR (KBr) ν : 3321, 2936, 1686 ($\text{C}=\text{O}$), 1541, 1368, 1243 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 753.27 (M^++H). Anal. calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{36}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}_4$: C 59.02, H 4.82, N 14.88; found C 58.89, H 4.75, N 14.77.

2,4-双[2,3-二氢-2-硫代-3-苯基-5-(吗啡啉基)噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-7(6*H*)-酮基]甲苯(**4f**): 无色晶体, m.p. 296~297 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.37 (s, 3H, PhCH_3), 2.91 (t, $J=7.2$ Hz, 8H, $4\times\text{NCH}_2$), 3.65 (t, $J=7.0$ Hz, 8H, $4\times\text{OCH}_2$), 6.61~7.62 (m, 13H, ArH); IR (KBr) ν : 3350, 2953, 1686 ($\text{C}=\text{O}$), 1545, 1367, 1246 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 781.44 (M^++H). Anal. calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{32}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}_4$: C 56.90, H 4.13, N 14.35; found C 56.83, H 4.08, N 14.29.

2,4-双[2,3-二氢-2-硫代-3-苯基-5-(甲氧基)噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-7(6*H*)-酮基]甲苯(**4g**): 白色晶体, m.p. >300 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.36 (s, 3H, PhCH_3), 3.38 (s, 6H, $2\times\text{OCH}_3$), 6.62~7.55 (m, 13H, ArH); IR (KBr) ν : 3327, 2931, 1678 ($\text{C}=\text{O}$), 1541, 1334, 1267 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 671.01 (M^++H). Anal. calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_4$: C 55.51, H 3.31, N 12.53; found C 55.46, H 3.40, N 12.45.

2,4-双[2,3-二氢-2-硫代-3-苯基-5-(乙氧基)噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-7(6*H*)-酮基]甲苯(**4h**): 白色晶体, m.p. >300 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.11 (t, $J=7.0$ Hz, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 2.36 (s, 3H, PhCH_3), 3.53 (q, $J=7.2$ Hz, 4H, $2\times\text{OCH}_2$), 6.46~7.43 (m, 13H, ArH); IR (KBr) ν : 3328, 2913, 688 ($\text{C}=\text{O}$), 1540, 1342, 1230 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 699.02 (M^++H). Anal. calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_4$: C 56.71, H 3.75, N 12.03; found C 56.82, H 3.68, N 12.11.

2,6-双[2,3-二氢-2-硫代-3-苯基-5-(二乙基氨基)噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-7(6*H*)-酮基]甲苯(**4i**): 白色晶体, m.p. >300 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.10 (t, $J=7.0$ Hz, 12H, $4\times\text{CH}_3$), 2.35 (s, 3H, PhCH_3), 2.57 (q, $J=7.2$ Hz, 8H, $4\times\text{NCH}_2$), 6.52~7.85 (m, 13H, ArH); IR (KBr) ν : 3320, 2936, 1687 ($\text{C}=\text{O}$), 1541, 1368, 1243 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 753.27 (M^++H). Anal. calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{36}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}_4$: C 59.02, H 4.82, N 14.88; found C 58.95, H 4.77, N 14.79.

2,6-双[2,3-二氢-2-硫代-3-苯基-5-(吗啡啉基)噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-7(6*H*)-酮基]甲苯(**4j**): 无色晶体, m.p. >300

°C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.35 (s, 3H, PhCH_3), 2.97 (t, $J=7.2$ Hz, 8H, $4\times\text{NCH}_2$), 3.65 (t, $J=7.0$ Hz, 8H, $4\times\text{OCH}_2$), 6.61~7.69 (m, 13H, ArH); IR (KBr) ν : 3350, 2953, 1686 ($\text{C}=\text{O}$), 1545, 1367, 1246 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 781.44 (M^++H). Anal. calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{32}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}_4$: C 56.90, H 4.13, N 14.35; found C 56.94, H 4.15, N 14.27.

2,6-双[2,3-二氢-2-硫代-3-苯基-5-(甲氧基)噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-7(6*H*)-酮基]甲苯(**4k**): 白色晶体, m.p. >300 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.35 (s, 3H, PhCH_3), 3.37 (s, 6H, $2\times\text{OCH}_3$), 6.62~7.81 (m, 13H, ArH); IR (KBr) ν : 3327, 2931, 1683 ($\text{C}=\text{O}$), 1536, 1334, 1267 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 671.01 (M^++H). Anal. calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_4$: C 55.51, H 3.31, N 12.53; found C 55.62, H 3.41, N 12.47.

2,6-双[2,3-二氢-2-硫代-3-苯基-5-(乙氧基)噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-7(6*H*)-酮基]甲苯(**4l**): 白色晶体, m.p. >300 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.07 (t, $J=7.0$ Hz, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 2.36 (s, 3H, PhCH_3), 3.53 (q, $J=7.2$ Hz, 4H, $2\times\text{OCH}_2$), 6.46~7.83 (m, 13H, ArH); IR (KBr) ν : 3328, 2934, 1686 ($\text{C}=\text{O}$), 1540, 1342, 1238 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 699.02 (M^++H). Anal. calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_4$: C 56.71, H 3.75, N 12.03; found C 56.80, H 3.76, N 12.08.

References

- [1] Ding, M.-W. *Sci. Sin. Chim.* **2010**, *40*, 869 (in Chinese). (丁明武, 中国科学(化学), **2010**, *40*, 869.)
- [2] Parmar, K.; Suthar, B.; Suthar, A.; Maheta, A. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *46*, 975.
- [3] Hafez, H. N.; El-Gazzar, A. B. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5222.
- [4] Pedebosq, 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.
- [5] Murty, S. R.; Kesur, R. R.; Rayudu, V. R. *Med. Chem. Res.* **2011**, *20*, 576.
- [6] Molina, P.; Alajarin, M.; Vdal, A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5351.
- [7] Ding, M. W.; Xu, S. Z.; Zhao, J. F. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8366.
- [8] Yang, X. H.; Wu, M. H.; Sun, S. F.; Ding, M. W. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 1365.
- [9] 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.)
- [10] Fang, Z.-D.; Liu, J.-Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 2102 (in Chinese). (方正东, 吕鉴全, 有机化学 **2011**, *31*, 2102.)
- [11] Fang, Z.-D.; Liu, J.-Q.; Wei, Y.-C.; Yuan, X.-Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 197 (in Chinese). (方正东, 吕鉴全, 卫杨超, 袁叔雅, 有机化学 **2012**, *32*, 197.)
- [12] Palacios, F.; Alonso, C.; Aparicio, D. T.; Rubiales, G.; Santos, J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 523.
- [13] Liang, Y.; Fan, S.; Mo, W. Y.; He, H. W. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 879.

(Qin, X.)