3-吗啉基氟化硼络合二吡咯甲川类化合物的合成及反应机理研究

贺琳彦 胡全子 席海涛* 孙小强

(常州大学石油化工学院 常州 213164)

摘要 以对羟基苯甲醛和吡咯为原料, 合成了 3-吗啉-8-[4'-(3-吗啉丙氧基)苯基]氟化硼络合二吡咯甲川和 3-吗啉-8-(4'-甲氧基苯基)氟化硼络合二吡咯甲川, 其结构经过 ^1H NMR 和 LC-MS 分析表征, 通过相似性试验和晶体的培养对吗啉直接取代氟化硼络合二吡咯甲川(BODIPY)类化合物 3-H 的反应机理进行研究.

关键词 BODIPY; 合成; 反应机理

Synthesis and Mechanism Study of 3-Morpholin Boron-dipyrrolemethene Derivatives

He, Linyan Hu, Quanzi Xi, Haitao* Sun, Xiaoqiang

(School of Petrochemical Engineering, Changzhou University, Changzhou 213164)

Abstract Two new 3-morpholin boron-dipyrrolemethene (BODIPY) derivatives, 4,4-difluoro-8-[4'-(3-morpholinopropoxy)-phenyl]-3-morpholin-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene and 4,4-difluoro-8-(4-methoxyphenyl)-3-morpholin-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene, were designed and synthesized from *p*-hydroxybenzaldehyde and pyrrole. The key intermediates and the target compounds were characterized by ^1H NMR and LC-MS. The mechanism of direct functionalization of BODIPY dyes at the 3-position was investigated with similarity experiments and the crystal structure.

Keywords BODIPY; synthesis; reaction mechanism

氟化硼络合二吡咯甲川(Boron-dipyrrolemethene, 简称 BODIPY)类荧光染料具有较高的摩尔消光系数、光学稳定性好、吸收发射波长在可见光区等优点^[1], 因此它在生物化学^[2~4]、新型材料^[5,6]等方面很高的应用价值. 吗啉具有仲胺基团的典型反应特性, 最重要的反应是仲胺 N 原子与醇类、卤化物以及醛和甲酸的联合体等^[7]的取代反应.

对 8-苯系 BODIPY 类化合物(图 1)的 BODIPY 母体进行不同的修饰, 可以使此类化合物具有不同的光学性能. 目前, 主要采用的方法是在 BODIPY 母体的 α -C^[8,9] 或 β -C^[10,11] 上引入卤素后再引入修饰基团来修饰 BODIPY 类化合物, 而关于亲核试剂直接取代 BODIPY 母体 3-H 的研究查阅到三篇文献. 由 Wim Dehaen 团队在强碱的反应环境下, 采用具有易离去基团的亲核试剂, 运用亲核氢取代反应(VNS)机理, 亲核试剂直接取代 3-H 生成 BODIPY 衍生物^[12]. 此后 Wim Dehaen 团队

还运用醋酸铯催化进行氧化亲核取代反应(ONSN), 在 BODIPY 母体的 3-C 或 3,5-C 上直接引入修饰基团^[13,14]. 与 Wim Dehaen 团队所用的 18-冠-6 和乙酸铯等昂贵的催化剂相比, 本研究运用的氧化亲核取代反应具有反应条件温和、操作简便、价格低廉的优点.

图 1 8-苯系 BODIPY 衍生物的化学结构式

Figure 1 Chemical structure of 8-Ar-BODIPY derivatives

1 结果与讨论

1.1 反应机理的讨论

常见的亲核取代反应过程中, 离去基团一般是带负电荷或中性的分子, 氢一般不作为离去基团, 需要额外

* E-mail: xht@cczu.edu.cn

Received July 11, 2014; revised September 7, 2014; published online September 18, 2014.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No.20872051).

国家自然科学基金(No. 20872051)资助项目.

的试剂使之离去. 因此, 我们认为化合物 **3** 是通过氧化亲核取代反应合成的. 以吗啉作为亲核试剂, 空气中的氧气作为氧化剂, 直接取代 BODIPY 母体上 3-H 合成了具有 3-吗啉基的新型 BODIPY 化合物(Scheme 1). 吗啉直接取代 BODIPY 母体结构上 3-H 的反应机理如图 2 所示.

由于母体中亚胺键和硼-氟键的存在, 化合物 **2** 的 BODIPY 母体的 α -C 比较活泼. 在碱性条件下, 吗啉上的氮进攻共轭体系上的 3-C 形成络合物, 使共轭双键移位, 电子传递给 BODIPY 中的氮正离子, 络合物因负电

荷参与共振, 与硼氟化合物形成稳定的极限结构, 再经氧化脱氢, 生成产物. 由于吗啉单取代的 BODIPY 化合物具有很强的钝化作用^[12], 故没有生成二取代产物. 另外, 以 4-甲氧基苯甲醛和吡咯作为原料、吗啉为亲核试剂进行相似性实验, 合成相似的化合物 **6** (Scheme 2), 经过氢谱和质谱表征化合物 **6** 同样是 3-H 单取代化合物.

化合物 **2** 的分子式为 $C_{18}H_{16}BClF_2N_2O$, 相对分子质量为 360.58. 单晶 X 射线衍射测试表明, 该晶体属于单斜晶系, 空间群 $P2_1/c$, 晶胞参数分别为 $a=12.9169(14)$

图式 2 化合物 **3** 的合成

Scheme 1 Synthetic route of compound **3**

图 2 BODIPY 化合物的氧化亲核取代反应机理

Figure 2 Direct oxidative substitution on BODIPYs

图式 2 化合物 **6** 的合成

Scheme 2 Synthetic route of compound **6**

$\text{\AA}$, $b=9.0669(10)$ $\text{\AA}$, $c=16.6006(13)$ $\text{\AA}$, $\alpha=90^\circ$, $\beta=119.507(6)^\circ$, $\gamma=90^\circ$, $V=1692.0(3)$ $\text{\AA}^3$, $Z=4$, $D_m=1.416$ mg/m^3 , $D_c=1.416$ mg/m^3 , $\lambda=0.71073$ $\text{\AA}$, $\mu=0.254$ mm^{-1} , $F(000)=744$, BODIPY 母体与苯环之间的二面角为 51.76° .

观察化合物 **2** 的晶胞堆积图(图3)发现, 分子间的相互作用力包括非经典型 $\text{C—H}\cdots\text{F}$ 和 $\text{C—H}\cdots\text{Cl}$ 氢键^[15,16]. 首先, $\text{C—H}\cdots\text{F}$ 氢键使两个平行的分子首尾相连成环, 包含两分子的环存在两种排列方式, 这两种排列方式的 BODIPY 母体之间的二面角为 38.61° . 然后, $\text{C—H}\cdots\text{Cl}$ 键将这两种环交错连接延伸成锯齿形的一维链, 晶体由这些一维链堆积而成. 从晶体堆积图看出, 锯齿形的链状结构让 BODIPY 母体上的一个五元环裸露在边缘, 另一个五元环夹在其他分子的中间, 使得亲核试剂进攻两个 $\alpha\text{-C}$ 时由于位阻的原因产生了难易之分, 故亲核试剂更易进攻 3-C 生成单取代产物.

2 结论

一般 BODIPY 类衍生物 α 位的结构修饰反应条件都比较复杂, 本研究发现在碳酸钾和乙腈的反应体系中, 氧气作为氧化剂, 亲核试剂吗啉直接取代 BODIPY 母体上的 3-H 达到修饰结构的效果. 经过对反应机理、相似性实验以及晶体结构的研究, 证明氧化亲核取代反应生成了单取代的 3-吗啉基 BODIPY 类化合物, 为亲核试剂直接取代 BODIPY 类衍生物上 3-H 的反应提供参考价值.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

XT4-100X 显微熔点测定仪(上海申光仪器仪表有限公司); AVANCE 500 MHz 型核磁共振仪(Bruker 公司, TMS 为内标); Bruker Autoflex II MALDI-TOF 质谱仪和 Bruker Smart CCD 衍射仪(Bruker Daltonics 公司).

化合物 **1** 和化合物 **5** 按照文献[17]报道的方法合成, 柱层析用硅胶 H(青岛海洋化工有限公司), 其余所用试剂均为国产分析纯.

3.2 化合物的合成

3.2.1 化合物 **2** 的合成

在反应瓶中依次加入 200.0 mg (0.70 mmol) 化合物 **1**, 无水乙腈 10 mL, 1-溴-3-氯丙烷 165.3 mg (1.05 mmol) 和碳酸钾 193.2 mg (1.4 mmol), 50°C 下搅拌反应. 薄层色谱(TLC)跟踪至化合物 **1** 消耗完, 冷却抽滤, 浓缩滤液. 用硅胶柱层析分离提纯[洗脱剂: $V(\text{二氯甲烷}):V(\text{石油醚})=1:10$], 得橘黄色固体 228.5 mg, 产率 90%. m.p. $142.4\sim142.5^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.92 (s, 2H), 7.55 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J=3.9$ Hz, 2H), 6.55 (d, $J=2.7$ Hz, 2H), 4.23 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.79 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 2.63~2.10 (m, 2H).

3.2.2 化合物 **3** 和 **4** 的合成

在 25 mL 的单口烧瓶中依次加入 74.4 mg (0.2 mmol) 化合物 **2**, 无水乙腈 5 mL, 吗啡啉 1.0 mL(过量), 碳酸钾 34.2 mg (2.4 mmol), 室温下敞口体系反应. 薄层

图3 化合物 **2** 的 X 衍射图

Figure 3 X-ray crystal structure of **2**

(a) The molecular structure of **2**; (b) A view, in projection down the b axis, of the unit-cell contents of **2**

色谱(TLC)跟踪反应至化合物**2**消耗完, 冷却抽滤, 浓缩滤液. 用硅胶柱层析分离提纯[洗脱剂: *V*(丙酮): *V*(石油醚)=1:10], 收集两组主产物, 分别得化合物**3** (70.4 mg)和**4** (20.1 mg). 化合物**3**: 产率 77%. m.p. 182.4~183.3 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.46 (s, 1H), 7.41 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.98 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.93 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.43 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 6.36 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 6.21 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 4.19 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 3.95 (d, *J*=4.1 Hz, 4H), 3.89 (d, *J*=4.3 Hz, 4H), 3.79 (t, *J*=6.2 Hz, 2H), 2.36~2.20 (m, 2H); MS *m/z* (%): 468.10 [*M*+23]⁺.

化合物**4**: 产率 20%. m.p. 185.6~186.1 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.46 (s, 1H), 7.40 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 6.97 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 6.93 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.21 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 4.09 (t, *J*=6.1 Hz, 2H), 3.95 (s, 4H), 3.89 (s, 4H), 3.74 (s, 4H), 2.56 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.49 (s, 4H), 2.11~1.94 (m, 2H); MS *m/z* (%): 497.25 [*M*+1]⁺.

3.2.3 化合物**6**的合成

在 25 mL 的单口烧瓶中依次加入 59.6 mg (0.2 mmol)化合物**5**, 无水乙腈 5 mL, 吗啡啉 1.0 mL(过量), 碳酸钾 34.2 mg (2.4 mmol), 室温下敞口体系反应. 薄层色谱(TLC)跟踪反应至化合物**5**消耗完, 冷却抽滤, 浓缩滤液. 用硅胶柱层析分离提纯[洗脱剂: *V*(丙酮): *V*(石油醚)=1:10], 收集化合物**6** (54.4 mg), 产率 71%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.46 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J*=6.7, 2.0 Hz, 2H), 6.98 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 6.93 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 6.44 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 6.36 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 6.22 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 4.01~3.93 (m, 4H), 3.89 (d, *J*=8.6 Hz, 7H); MS *m/z* (%): 406.10 [*M*+23]⁺.

3.3 化合物**2**的晶体培养和结构测定

将化合物**2**溶解在二氯甲烷和正己烷(体积比为4:1)重配成适当的稀溶液于三角锥形瓶中, 用保鲜膜封好, 室温静置待溶剂自然挥发的所需晶体取尺寸为0.25 mm×0.20 mm×0.19 mm的单晶, 置于 Bruker Smart CCD 衍射仪上进行衍射实验. 数据收集条件为: 293(2) K, 采用 Mo Kα (*λ*=0.71073 Å)射线和以 *ω*/2 θ 可变扫描方式, 收集范围 1.8°≤*θ*≤26.0°, -13≤*h*≤15,

-10≤*k*≤11, -18≤*l*≤18. 总共收集 9977 个衍射点, 其中 3323 个(*R*_{int}=0.047)独立衍射点, 其中 *I*>2.0 σ (*I*)的可观察点 2498 个用于晶体结构分析, 对全部非氢原子的坐标及各向异性参数用 SHELXS-97 程序以最小二乘法修正 *F*² 进行精修, 最终偏离因子 *R*₁=0.0598, *wR*₂=0.1951. 化合物**2**在剑桥晶体结构数据库的编号为 CCDC 1013007.

辅助材料(Supporting Information) 化合物**1**~**6**的¹H NMR谱图、化合物**3**, **4**, **6**的MS谱图以及化合物**2**晶体的键长和键角数据. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Loudet, A.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4891.
- [2] Lu, Z. T.; Zhang, X. G.; Wu, Z. M.; Zhai, T. T.; Xue, Y. A.; Mei, L.; Li, C. X. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 19495.
- [3] Zhao, T. T.; Chen, Q. Y.; Wang, P. D.; Chen Z. P. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 10390.
- [4] Ozdemir, T.; Sozmen, F.; Mamur, S.; Tekinay, T.; Akkaya, E. U. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 5455.
- [5] Mirloup, A.; Retailleau, P.; Ziessel, R. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4456.
- [6] Imai, G.; Kogure, H.; Ogiso, A.; Misawa, T.; Nishimoto, T.; Tsukahara, H.; Takuma, K. *JP 2000001509*, **2000** [*Chem. Abstr.* **2000**, *132*, 64968].
- [7] Mesropyan, E. G.; Ambartsumyan, G. B.; Avetisyan, A. A.; Galstyan, A. S.; Kirakosyan, A. N. *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii*, **2005**, (11), 1691.
- [8] Dilek, Ö.; Bane, S. L. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1413.
- [9] Dilek, Ö.; Bane, S. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*(284), 6911.
- [10] Imai, G.; Kogure, H.; Ogiso, A.; Misawa, T.; Nishimoto, T.; Tsukahara, H.; Takuma, K. *JP 2000039716*, **2000** [*Chem. Abstr.* **2000**, *132*, 144418].
- [11] Yogo, T.; Urano, Y.; Ishitsuka, Y.; Maniwa, F.; Nagano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12162.
- [12] Leen, V.; Auweraer, M. V.; Boens, N.; Dehaen, W. *Org. Lett.* **2011**, *13*(6), 1470.
- [13] Leen, V.; Gonzalvo, V. Z.; Deborndraeve, W. W.; Boens, N.; Dehaen, W. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4908.
- [14] Verbelen, B.; Leen, V.; Wang, L. N.; Boens, N.; Dehaen, W. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 9129.
- [15] Steiner, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 48.
- [16] Calhorda, M. J. *Chem. Commun.* **2000**, 801.
- [17] Littler, B. J.; Miller, M. A.; Hung, C. H.; O'Shea, D. F.; Boyle, P. D.; Lindsey, J. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1391.

(Li, L.; Lu, Z.)