

新型氮杂杯[4]吡啶[4]嘧啶的合成与晶体结构研究

杨梓君 尹冲 张琳萍* 钟毅 徐红 毛志平*

(东华大学化学化工与生物工程学院 生态纺织教育部重点实验室 上海 201620)

摘要 从简单易得的 2,6-二溴吡啶、4,6-二氯嘧啶两种原料出发,通过钯催化的“2+2”片段偶联法,简捷有效地合成了一种新型氮杂杯[4]吡啶[4]嘧啶,产物结构通过 IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR 和 HRMS 进行了表征;并培养得到了氮杂杯[4]吡啶[4]嘧啶的晶体,对其晶体结构进行了 X 射线单晶衍射分析。

关键词 氮杂杯[4]吡啶[4]嘧啶;合成;表征;晶体结构

Synthesis and Crystal Structure of Azacalix[4]pyridine[4]pyrimidine

Yang, Zijun Yin, Chong Zhang, Linping* Zhong, Yi Xu, Hong Mao, Zhiping*

(Key Laboratory of Science & Technology of Eco-Textile, Ministry of Education, College of Chemistry, Chemical Engineering and Biotechnology, Donghua University, Shanghai 201620)

Abstract A novel azacalix[4]pyridine[4]pyrimidine was synthesized by means of a [2+2] fragment coupling approach from 2,6-dibromopyridine and 4,6-dichloropyrimidine. The lead compound was characterized by ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR and HRMS. The crystal structure was determined by X-ray diffraction method.

Keywords azacalix[4]pyridine[4]pyrimidine; synthesis; characterization; crystal structure

超分子化学是研究以非共价键弱相互作用力结合起来的有序并具有特定功能的分子集合体的化学^[1]。大环主体化合物的预组织性和熵减效应能够增强主客体间的非共价键弱相互作用,进而提高分子识别的专一性,所以大环主体化合物在超分子化学中一直扮演着极其重要的角色。新型大环化合物的合成及识别性能的研究不断把超分子化学研究推向一个又一个更高的层次。

近些年来,在基于杯芳烃^[2](Scheme 1, a)主体分子的超分子化学研究的基础上,杂杯芳烃逐渐引起人们的兴趣^[3]。在这类新颖的主体化合物中,杂原子如氮、氧、硫、磷、硅、锡等取代了杯芳烃桥连亚甲基,或者是构建单元苯环被芳杂环如吡咯、吡啶、嘧啶、吡嗪、三嗪、呋喃、噻吩、磷杂苯、呋喃、咪唑及脲嘧啶等所取代(Scheme 1, b)。杂原子及芳杂环的引入使得该类主体分子在构象、分子识别性能等方面具有丰富的多样性。如氮原子存在 sp^3 , sp^2 及介于这两者间的多种杂化状态,能与芳杂环形成不同程度的共轭,进而可以调控大环构象以及改变芳杂环电性,调节芳杂环修饰能力。所以,

杂杯芳烃的合成、结构与性能研究,已逐步成为当今超分子化学研究领域的新热点^[4]。

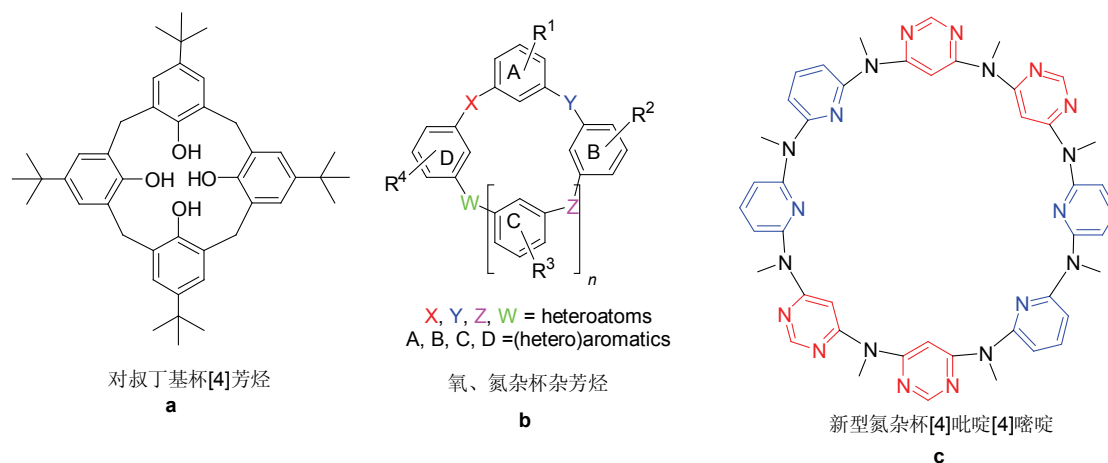
本工作设计了一种新型的杂杯芳烃大环化合物氮杂杯[4]嘧啶[4]吡啶(Scheme 1, c),通过钯催化的“2+2”片段偶联法,以 15% 的成环效率得到了目标化合物(Scheme 2),并对其在溶液和固相中的结构进行了研究。相比全吡啶^[5]和全嘧啶^[6]大环化合物,该氮杂杯[4]嘧啶[4]吡啶大环具有以下结构特点:(1)与全吡啶的大环相比,增加了分子识别位点,且嘧啶环的氮原子处于大环结构的上沿,处于敞口方向,如果与金属离子或氢键给体作用的话,则倾向形成发散式的超分子结构;(2)与全嘧啶大环相比,吡啶环的氮原子能够与金属离子形成强的配位键或与氢键给体形成强的氢键,将提高其分子识别能力;(3)桥连氮原子可以与相邻嘧啶和吡啶环形成不同程度的共轭,一方面实现对主体分子构象调控,丰富其分子识别能力,另一方面也利于对杂芳环进行选择性的修饰。

* E-mail: zhang_lp@dhu.edu.cn; zhpmiao@dhu.edu.cn

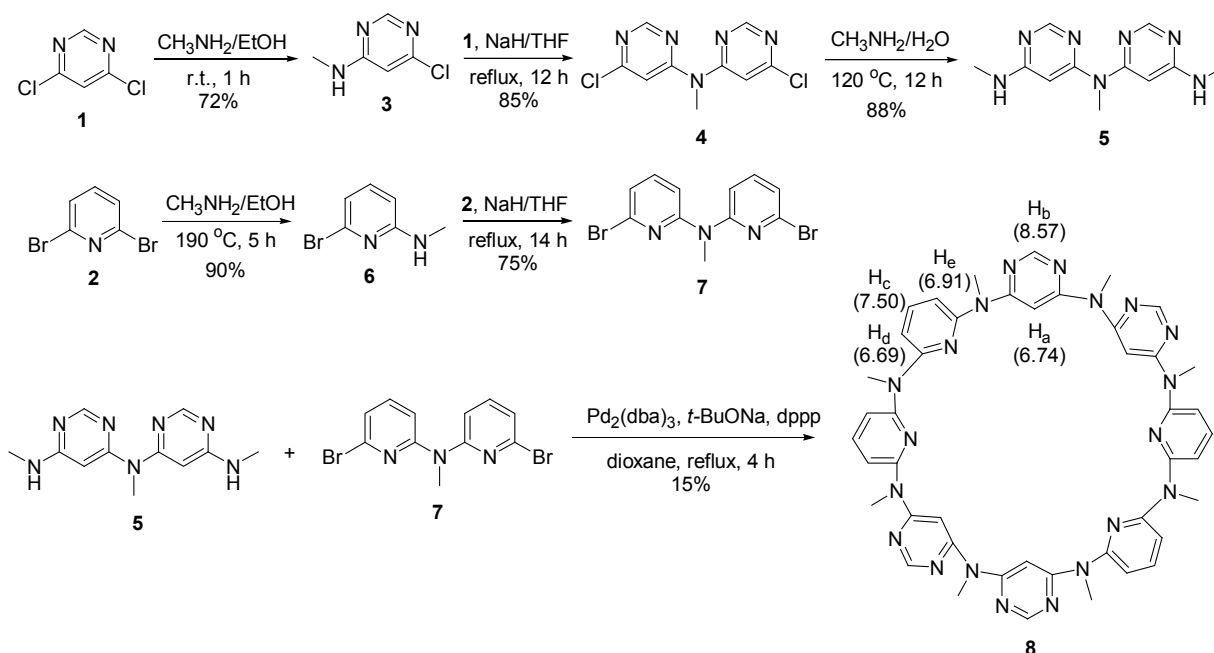
Received July 26, 2013; revised August 23, 2013; published online August 29, 2013.

Project supported by the Fundamental Research Funds for the Central Universities (No. 13D110530).

中央高校基本科研业务费专项基金(No. 13D110530)资助项目。



Scheme 1



Scheme 2

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

北京市科仪电光仪器厂 XT4B 显微熔点测定仪; JEOL-ECX 400 NMR 超导核磁共振仪, TMS 为内标; Perkin Elmer 红外光谱仪, KBr 压片; 质谱仪 GC-MS: Shimadzu QP 2010. HRMS: GCT-MS Micromass UK spectrometer. MALDI-TOFF: BIFLEX III, Bruker Inc.; X 射线单晶衍射仪: Rigaku R-Axis RAPID IP; 所用试剂均为市售分析纯。

1.2 化合物的合成

1.2.1 4-氯-6-甲氨基嘧啶(3)的合成

4,6-二氯嘧啶(1, 20 g, 132 mmol)溶于异丙醇(60

mL)中, 将 33%甲胺醇溶液(40 mL, 329 mmol)缓慢滴加到上述溶液中, 使体系温度不超过 50 °C, 加完之后, 室温下搅拌 1 h 后, 加 50 mL 水, 将溶液冷却到 5 °C, 将产物过滤, 用冰的异丙醇/水($V:V=2:1$, 45 mL)洗涤, 抽滤得 13.59 g 白色固体 3, 产率 72%。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.27 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 2.99~2.67 (m, 3H), m.p. 94~96 °C(文献值:^[7] 94~96 °C)。

1.2.2 氮甲基桥连的二氯嘧啶二聚体 4 的合成

500 mL 两口瓶中加入 4-氯-6-甲氨基嘧啶(3, 7.4 g, 51 mmol), 加入分子筛干燥的四氢呋喃 206 mL, 室温搅拌, 缓慢加入 NaH (1.85 g, 77 mmol)后, 使体系迅速升温回流。10 h 后加入 4,6-二氯嘧啶(1, 15.37 g, 103 mmol),

继续回流 2 h, 冷却至室温, 加少量水(1 mL)猝灭. 将体系中的溶剂部分除去, 300 mL 二氯甲烷溶解残留物. 依次用饱和 Na_2CO_3 溶液(100 mL), 饱和食盐水(150 mL $\times$ 3)洗涤有机层, 再用二氯甲烷(150 mL $\times$ 3)反萃水相, 合并有机相, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析(100~200 目硅胶, 丙酮/二氯甲烷, $V:V=1:20$), 得 11.10 g 白色固体 **4**, 产率 85%. m.p. 178~180 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.73 (s, 2H), 7.55 (s, 2H), 3.67 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 161.8, 161.4, 157.8, 110.5, 35.0; IR (KBr) ν : 1559, 1355, 1099, 982 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 256 $[\text{M}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_9\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_5$: C 42.21, H 2.76, N 27.35; found C 42.41, H 2.88, N 27.29.

1.2.3 氮甲基桥连的二胺嘧啶二聚体 **5** 的合成

化合物 **4** (4.61 g, 18 mmol)用 30%甲胺水溶液(6.76 mL)溶解后加入到耐高温反应容器中, 密封置于 120 °C 油浴中, 高温搅拌反应 12 h 后, 冷却至室温, 大量白色固体析出, 抽滤, 丙酮洗涤, 得 3.67 g 白色固体 **5**, 产率 82%. m.p. 180~182 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.23 (s, 2H), 7.08 (s, 2H), 6.28 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.76 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 163.3, 160.3, 156.9, 34.2, 27.0; IR (KBr) ν : 3219, 1622, 1115, 980, 825 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 246 $[\text{M}+1]^+$; HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 246.1462, found 246.1460.

1.2.4 2-溴-6-氮甲基吡啶(**6**)的合成

2,6-二溴吡啶(**2**, 47.4 g, 0.2 mmol)用 30%甲醇溶液(27.55 g, 0.24 mmol)溶解后, 加入到 200 mL 密封罐中, 再加入 100 mL 乙醇, 密封加热至 190 °C, 反应 5 h 后冷却至室温, 减压旋去溶剂, 400 mL 二氯甲烷溶解残留物, 依次用饱和 Na_2CO_3 溶液(100 mL), 饱和食盐水(150 mL $\times$ 3)洗涤有机层, 再用二氯甲烷(150 mL $\times$ 3)反相萃取水相, 合并有机相, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析(100~200 目硅胶, 石油醚/乙酸乙酯, $V:V=5:1$), 得 34.49 g 白色固体 **6**, 产率 92%. m.p. 61~63 °C(文献值^[8] 62~63 °C).

1.2.5 氮甲基桥连的二溴吡啶二聚体 **7** 的合成

在 1 L 单口圆底烧瓶中加入 **6** (18.7 g, 0.1 mmol), 用 500 mL 分子筛干燥的四氢呋喃溶解, 室温搅拌下, 缓慢加入 NaH (7.2 g, 300 mmol), 加热回流 8 h 后, 再缓慢加入 2,6-二溴吡啶(**2**, 23.7 g, 100 mmol), 继续回流 6 h, 冷却至室温, 加少量水(1 mL)猝灭. 减压旋去溶剂, 400 mL 二氯甲烷溶解残留物, 依次用饱和 Na_2CO_3 溶液(100 mL), 饱和食盐水(50 mL $\times$ 3)洗涤有机层, 再用二氯甲烷(150 mL $\times$ 3)反相萃取水相, 合并有机相, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析(100~200 目硅胶, 石油醚/乙酸乙酯, $V:V=50:1$)得 25.65 g 白色固体 **7**, 产

率 75%. m.p. 86~88 °C(文献值^[9]: 87~88 °C).

1.2.6 氮杂杯[4]吡啶[4]嘧啶 **8** 的合成

250 mL 两口瓶在烘箱中充分干燥, 在氩气保护下冷却到室温, 快速加入三(二亚苄基丙酮)二钯 $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$, 184 mg, 0.2 mmol], 1,3-双(二苯基膦)丙酮(dppp, 164 mg, 0.4 mmol)和叔丁醇钠(*t*-BuONa, 288 mg, 3 mmol), 装上氩气球, 反复抽空置换三次, 加入 100 mL 二氧六环后加热至回流; 另用 100 mL 二氧六环溶解二胺片段 **5** (245 mg, 1 mmol)和二溴片段 **7** (343 mg, 1 mmol), 通过注射泵 2 h 注射至反应体系, 再继续回流 2 h, 冷却至室温, 硅藻土过滤, 旋干溶剂, 用 50 mL 二氯甲烷溶解残留物, 饱和食盐水(15 mL $\times$ 3)洗涤有机层, 再用二氯甲烷(20 mL $\times$ 3)反萃水相, 合并有机相, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析(100~200 目硅胶, 洗脱剂: 石油醚/丙酮, $V:V=3:2$), 得到 64 mg 白色产物 **8**. m.p. 180~182 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.57 (s, 4H), 7.50 (t, $J=8.0$ Hz, 4H), 6.91 (d, $J=8.3$ Hz, 4H), 6.75 (s, 4H), 6.69 (d, $J=7.3$ Hz, 4H), 3.58 (s, 6H), 3.50 (s, 6H), 3.48 (s, 12H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 162.3, 161.9, 158.1, 156.5, 154.4, 138.8, 110.7, 110.1, 94.1, 35.7, 35.6, 34.7; IR (KBr) ν : 3433, 2926, 1566, 1423, 1167, 983 cm^{-1} ; MS (MALDI-TOF) m/z : 853 $[\text{M}]^+$; HRMS calcd for $\text{C}_{44}\text{H}_{44}\text{N}_{20}$ 853.4130, found 853.4123.

1.3 化合物 **8** 的晶体培养和结构测试

称取 8 mg 的化合物 **8** 到 5 mL 的样品瓶中, 用 1 mL 二氯甲烷溶解, 用封口膜覆盖瓶口, 室温静置待溶剂自然挥发得所需晶体. 选取合适的单晶样品置于 Rigaku R-Axis Rapid IP 单晶 X 射线衍射仪上, 用经石墨单色器单色纯化的 Mo $\text{K}\alpha$ 射线($\lambda=0.071073$)为光源, 以 ω 扫描方式扫描, 收集衍射数据, 全部强度数据经 Lp 校正和吸收校正. 结构由直接法通过 SHELXTL 软件解出, 全部非氢原子坐标、各项异性温度因子和氢原子坐标及各向同性温度因子经全矩阵最小二乘法 F^2 精修修正至收敛. 所有计算均使用 SHELXL-97 程序包完成, 全部非氢原子经 Fourier 合成及差值电子密度函数修正, 全部氢原子坐标从差值电子密度函数并结合几何分析方法获得^[10].

2 结果与讨论

2.1 合成

Scheme 2 所示是化合物 **8** 的合成路线. 以 4,6-二氯嘧啶(**1**)为原料, 单边胺化得到 4-氯-6-甲胺基嘧啶(**3**), 在 NaH/THF/Reflux 条件下, 加入过量的 4,6-二氯嘧啶单体, 亲核反应得到二聚体 **4**, 进一步胺化得到两边胺化

的二聚体 **5**; 以 2,6-二溴吡啶 **2** 为原料, 单边胺化得到 2-溴-6-甲氨基吡啶(**6**), 在 NaH/THF/Reflux 条件下, 加入过量的 2,6-二溴吡啶单体, 亲核取代反应得到二聚体 **7**; 最后将制备的二聚体片段 **5** 和二聚体片段 **7** 通过“2+2”片段偶联法, 得到氮杂杯[4]吡啶[4]嘧啶目标化合物 **8**.

在“2+2”片段偶联法成环过程中, 会存在线性聚合物的竞争反应, 为了提高成环效率, 我们采用稀薄溶剂法进行成环反应. 具体做法是先用大量溶剂溶解催化剂、配体及碱, 二聚体 **7**、二聚体 **5** 配成的 1:1 溶液后, 通过注射泵缓慢滴加到上述反应体系中, 以保证反应在极稀浓度下进行, 从而提高成环产率, 抑制线性聚合物的生成. 本合成路线适用于简捷高效地一步构建四根 C—N 键、利用两个简单的二聚体构筑成较为复杂的八元环状化合物的反应.

目标产物 **8** 经柱层析纯化后, 很容易培养得到晶体. 我们分析原因可能是当嘧啶单元被引入到杂杯杂芳烃的大环结构中时, 由于嘧啶环的缺电子性, 使得桥连氮原子与嘧啶环有很好的共轭, 整个大环的结构就比较刚性. 说明嘧啶环的加入, 调控了大环构象、改变了芳杂环电性, 从而改善了大环的性质, 有利于与客体形成超分子体系, 实现分子识别.

2.2 化合物波谱分析

核磁研究表明, 该大环化合物在溶液中, 只给出一套 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 核磁信号(图 1), 表明该化合物在溶液中以柔顺的结构存在, 室温下每个芳环都可以自由翻转. H^{a} , H^{b} 的化学位移 δ 为 6.74 和 8.57, 与嘧啶环自身的核磁信号相比分别向高场位移了 δ 0.68 和 0.60, 由此可以知道桥连氮原子与嘧啶环之间存在很好的共轭作用. H^{c} , H^{d} , H^{e} 的化学位移 δ 为 7.50, 6.69 和 6.91, 与吡啶环自身的核磁信号相比分别向高场位移了 δ 0.22, 0.63 和 0.41, 由此可以了解到桥连氮原子也与吡啶环有一定程度的共轭, 但是更倾向与嘧啶环共轭, 因此也造成了 H^{d} 比 H^{e} 更向高场位移. 由此可以看到, 桥联氮原子通过与吡啶环和嘧啶环不同程度的共轭, 明显改变了两种杂环上的电子云密度, 为下一步对该新型氮杂杯[4]嘧啶[4]吡啶选择性修饰提供了可能性.

2.3 晶体结构

化合物 **8** 的晶体结构见图 2 (CCDC: 949946), 分子式: $\text{C}_{44}\text{H}_{44}\text{N}_{20}$, $M_r=852.99$; 晶体结构分析表明该化合物属于三斜晶系斜, $P-1$ 空间群; 晶胞参数: $a=0.8814(2)$ nm, $b=1.0547(2)$ nm, $c=1.3140(3)$ nm, $V=1.0374(4)$ nm³, $D_c=1.365$ g·cm⁻³, $Z=1$, $F(000)=448$, $R_1=0.0796$, $wR_2=0.2241$ [$I>2\sigma(I)$], $S=1.140$. 该晶体具有一个对称中心, 形成类似长方形的空腔, 长度大约为 14 Å [C(10)

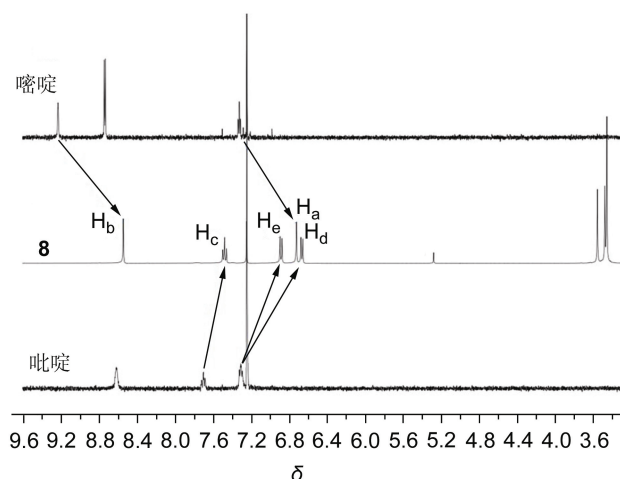


图 1 室温下化合物 **8**、吡啶和嘧啶在氘代氯仿中的氢谱
Figure 1 ^1H NMR of compound **8**, pyridine and pyrimidine in CDCl_3

与 C(10A)之间的空间距离], 宽度大约为 5 Å [N(10)与 N(10A)之间的空间距离]. 由于这个通道的存在, 该晶体可用于离子选择, 小于这个孔道的离子可以自由通过, 而大于这个通道的离子则不能通过.

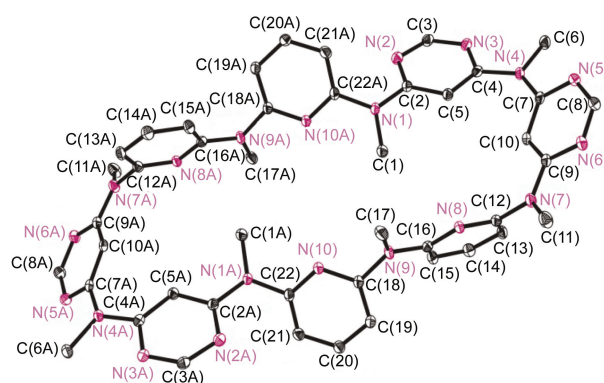


图 2 化合物 **8** 的晶体结构图
Figure 2 Crystal structure of compound **8**

3 结论

报道了一种新型氮杂杯[4]吡啶[4]嘧啶的简捷有效的合成方法, 产物经 ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR, HRMS 和 X 射线衍射的证实. 这种氮甲基桥联含吡啶、嘧啶单元两两间隔的新型大环化合物, 丰富了杂杯杂芳烃的种类, 为超分子主体化合物的发展注入了新的活力, 并有望在与金属组装成发散式的超分子网状结构方面, 发挥其独特性能.

致谢 在本化合物的合成过程中, 得到了清华大学化学系赵亮副教授的关心和帮助, 在此表示衷心的感谢!

References

- [1] (a) Lehn, J. M. *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*, A Personal Account, VCH, Weinheim, **1995**.
 (b) Atwood, J. L.; Lehn, J. M. *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol. 1~10, Pergamon Press, New York, **1996**.
 (c) Steed, J. W.; Atwood, J. L. *Supramolecular Chemistry*, John Wiley & Sons, Ltd, Cambridge, UK, **2000**.
- [2] (a) Gutsche, C. D. *Calixarenes*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1989**.
 (b) Gutsche, C. D. *Calixarenes Revisited*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1998**.
 (c) Sameni, S.; Jeunesse, C.; Matt, D.; Harrowfield, J. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2117.
 (d) Nimse, S. B.; Kim, T. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 366.
 (e) Dai, Y.-L.; Cao, Z.; Zeng, J.-L.; Gong, F.-C.; Hu, J.-L.; Hao, T.-T. *Acta Chim. Sinica* **2011**, 69, 291 (in Chinese).
 (戴云林, 曹忠, 曾巨澜, 龚福春, 胡静龄, 赫婷婷, 化学学报, **2011**, 69, 291.)
- [3] (a) Ma, S.-L.; Guo, Q.-L.; Zhu, W.-X.; Zhao, M.-X.; Zhang, J.; Liu, Y.-C. *Acta Chim. Sinica* **2005**, 63, 519 (in Chinese).
 (马淑兰, 郭倩玲, 朱文祥, 赵明新, 张静, 刘迎春, 化学学报, **2005**, 63, 519.)
 (b) Wang, M. X. *Chem. Commun.* **2008**, 4541.
 (c) Wang, M. X. *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 182.
 (d) Xue, M.; Hu, S.-Z.; Chen, C.-F. *Acta Chim. Sinica* **2012**, 70, 1697 (in Chinese).
 (薛敏, 胡树振, 陈传峰, 化学学报, **2012**, 70, 1697.)
- [4] (a) Xue, M.; Chen, C.-F. *Org. Lett.* **2009**, 11, 5294.
 (b) Xue, M.; Chen, C.-F. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 2318.
 (c) Chen, C.-F. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 1674.
- [5] König, B.; Fonseca, M. H. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 2303.
- [6] (a) Wang, M. X.; Zhang, X. H.; Zheng, Q. Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 838.
 (b) Liu, S. Q.; Wang, D. X.; Zheng, Q. Y.; Wang, M. X. *Chem. Commun.* **2007**, 3856.
- [7] Wang, L. X.; Wang, D. X.; Huang, Z. T.; Wang, M. X. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 741.
- [8] Mathieu, S.; Gradl, S. N.; Wen, Z. Y.; Aliagas, I.; Janet, G. T.; Lee, W.; Pulk, R.; Zhao, G. L.; Bruno, A.; Boggs, J. W.; Choo, E. F.; Gould, S. E.; Georgia, H.; Ran, Y. Q.; Rudolph, J.; Ren, L.; Buckmelter, A. J.; Dinkel, V.; Gloor, S. L.; Hansen, J. D.; Hastings, G.; Laird, E. R.; Moreno, D.; Voegtli, W. C.; Wenglowky, S.; Grina, J. J. *Med. Chem.* **2012**, 55, 2869.
- [9] (a) Zhang, E. X.; Wang, D. X.; Zheng, Q. Y.; Wang, M. X. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2565.
 (b) Zhang, E. X.; Wang, D. X.; Huang, Z. T.; Wang, M. X. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 8595.
- [10] Sheldrick G. M. *SHELX-97*, University of Göttingen, Germany, **1997**.

(Zhao, C.)