

文章编号:1674-2869(2010)03-0037-03

新型咪唑啉酮衍生物的合成研究

王勇,冯菊红,巨修练*

(武汉工程大学化工与制药学院,湖北省新型反应器与绿色化学工艺重点实验室,湖北 武汉 430074)

摘要:由芳醛经 Staudinger 反应制备得到的腈亚胺,与芳杂环伯胺通过串联的 Aza-wittig 反应,得到八个未见文献报道的咪唑啉酮衍生物.目标化合物的结构经 HRMS、 ^1H NMR 确证;并发现碳二亚胺与芳杂环伯胺加成后再关环得到咪唑啉酮环时有一定的选择性.

关键词:咪唑啉酮衍生物;合成;Aza-Wittig 反应

中图分类号:O626.23

文献标识码:A

doi:10.3969/j.issn.1674-2869.2010.03.009

0 引言

咪唑啉酮类杂环是一类高活性、广谱除草剂^[1].其中 5-芳基亚甲基咪唑啉酮类化合物具有良好的杀菌和消炎活性^[2,3],而且还是血管紧张肽 II 的有效拮抗剂^[4-5].

丁明武课题组对应用串联的 Aza-Wittig 反应合成咪唑啉酮类化合物进行了详细的研究和报道.该种方法是使用易制备的腈亚胺(4)与苯基异氰酸酯经过 Aza Wittig 反应得到碳二亚胺(5),5 不经分离提纯,直接再与各种亲核试剂进行关环反应得到咪唑啉酮类化合物,如与各种脂肪伯胺、

仲胺反应得到 2-烷基氨基-3-芳基咪唑啉酮^[6],与肼反应得到 2-芳氨基-3-氨基咪唑啉酮^[7]等.但未见有用芳香胺或芳杂环胺与碳二亚胺反应的报道.许志峰等分析可能是因为芳香胺或芳杂环胺的亲核性较弱,无法与碳二亚胺反应^[8].但经过笔者研究,在以无水乙腈为溶剂,不加任何催化剂的条件下,芳杂环伯胺-2-甲基-3-氨基吡啶和 2-氨基-4-甲基噻唑能顺利的与碳二亚胺反应,得到 2 位为芳杂环胺基和 3 位为芳基的咪唑啉酮类衍生物.合成路线如图 1 所示,共合成八个未见文献报道的目标化合物,化合物的结构经过 HRMS, ^1H NMR 进行表征.

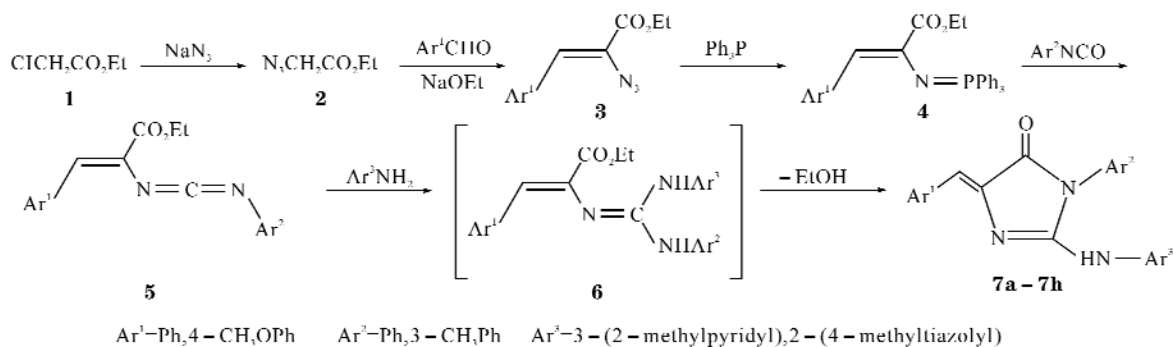


图1 目标化合物的合成路线

Fig. 1 The synthetic routes of target compounds

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

RY-1 型熔点仪; Varian Mercury-Vx300 型核磁共振仪 (CDCl_3 为溶剂, TMS 为内标); FINNIGAN TRACE GC MS 型质谱仪.

2 甲基-3-氨基吡啶 (ACROS ORGANICS) 和

2-氨基-4-甲基噻唑 (Alfa Aesar) 为进口试剂,其他试剂均为国产分析纯或者化学纯.无水乙腈使用前重蒸处理,二氯甲烷使用前用氯化钙干燥处理.

1.2 化合物合成

1.2.1 腈亚胺(4)的合成 参照文献[9]中产率约 90%.

收稿日期:2009-12-08

作者简介:王勇(1984-),男,山东临沂人,硕士研究生,研究方向:药物合成.

指导老师:巨修练,教授,博士,研究方向:计算机药物辅助设计、新农药研发、生物活性测试,*通信联系人

1.2.2 咪唑啉酮衍生物(7)的合成 在室温及干燥氮气保护下,将 3.3 mmol 芳基异氰酸酯加入到膦亚胺 4(3.3 mmol)的二氯甲烷(20 mL)溶液中,静置反应 6 h.减压脱去溶剂,加入 30 mL 乙醚:石油醚(v/v)=1:2 混合液以除去三苯基氧膦,过滤.滤液在减压下脱去溶剂即得到碳二亚胺 5.碳二亚胺 5 不需要处理,可直接进行下步反应.

将得到的碳二亚胺 5(3.3 mmol)溶解在无水乙腈中,室温搅拌下滴加 3.3 mmol 的芳杂环伯胺的乙腈溶液,反应 15 min 即有固体析出.析出的固体用二氯甲烷和石油醚重结晶得咪唑啉酮衍生物

7a-7h.产率 50%~70%.

2 结果和讨论

2.1 目标化合物的物理性质和表征

7a-7h 的产率及物理常数列于表 1.

由表 1 可知,2-甲基-3-氨基吡啶和 2-氨基-4-甲基噻唑可以顺利地与碳二亚胺 5 反应得到目标化合物.但是 2-氨基-4-甲基噻唑的反应收率高于 2-甲基-3-氨基吡啶,可能是因为 2-氨基-4-甲基噻唑的亲核性较强,易于与碳二亚胺反应.

表 1 化合物 7 的产率及物理常数

Table 1 The properties and yield of compounds 7

化合物	Ar ¹	Ar ²	Ar ³	物态	熔点/℃	产率/%
7a	Ph	Ph	3-(2-methylpyridyl)	黄色固体	194~196	55
7b	Ph	Ph	2-(4-methylthiazolyl)	黄色固体	233~235	65
7c	Ph	3-CH ₃ Ph	3-(2-methylpyridyl)	黄色固体	145~148	53
7d	Ph	3-CH ₃ Ph	2-(4-methylthiazolyl)	黄色固体	183~185	67
7e	4-CH ₃ OPh	Ph	3-(2-methylpyridyl)	黄色固体	191~193	57
7f	4-CH ₃ OPh	Ph	2-(4-methylthiazolyl)	黄色固体	242~246	66
7g	4-CH ₃ OPh	3-CH ₃ Ph	3-(2-methylpyridyl)	黄色固体	194~196	53
7h	4-CH ₃ OPh	3-CH ₃ Ph	2-(4-methylthiazolyl)	黄色固体	216~218	69

表 2 化合物 7 的 MS 和 ¹H NMR 数据

Table 2 MS and ¹H NMR data of compounds 7

化合物	¹ H NMR (CDCl ₃) δ	MS m/z (calcd.)
7a	13.02(s,1H,NH),6.89~8.12(m,13H,Ar-H),6.78(s,1H,PhCH-),2.25(s,3H,CH ₃)	355.1561 (M+H) ⁺ (355.1481)
7b	12.63(s,1H,NH),6.50~7.65(m,11H,Ar-H),6.85(s,1H,PhCH=),2.45(s,3H,CH ₃)	361.1159 (M+H) ⁺ (361.1045)
7c	12.97(s,1H,NH),6.89~8.19(m,12H,Ar-H),6.77(s,1H,PhCH-),2.46(s,3H,Ar ³ -CH ₃),2.25(s,3H,Ar ² -CH ₃)	369.1756 (M+H) ⁺ (369.1637)
7d	12.63(s,1H,NH),6.50~7.65(m,10H,Ar-H),6.83(s,1H,PhCH=),2.46(s,3H,Ar ³ -CH ₃),2.45(s,3H,Ar ² -CH ₃)	375.1277 (M+H) ⁺ (375.1201)
7e	12.95(s,1H,NH),6.85~8.17(m,12H,Ar-H),6.74(s,1H,PhCH=),3.90(s,3H,OCH ₃),2.22(s,3H,CH ₃)	385.1694 (M+H) ⁺ (385.1586)
7f	12.58(s,1H,NH),6.50~7.60(m,10H,Ar-H),6.82(m,1H,PhCH),3.92(s,3H,OCH ₃),2.45(s,3H,CH ₃)	391.1233 (M+H) ⁺ (391.1150)
7g	12.92(s,1H,NH),6.87~8.19(m,11H,Ar-H),6.75(s,1H,PhCH),3.91(s,3H,OCH ₃),2.45(s,3H,Ar ³ -CH ₃),2.25(s,3H,Ar ² -CH ₃)	399.1862 (M+H) ⁺ (399.1743)
7h	12.57(s,1H,NH),6.50~7.60(m,9H,Ar-H),6.81(m,1H,PhCH),3.91(s,3H,OCH ₃),2.45(s,3H,Ar ³ -CH ₃),2.45(s,3H,Ar ² -CH ₃)	405.1401 (M+H) ⁺ (405.1307)

咪唑啉酮 7 的波谱数据如表 2 所示.在其 ¹H NMR 谱图中,芳杂环和苯环氢的化学位移在 6.50~8.50 之间,显示为多重峰.烯氢由于受到苯环和咪唑啉酮环的共轭作用,化学位移值向低场移动,在 6.80 附近出现一尖锐的单峰,可以与芳杂环和苯环氢的信号区分.芳杂环胺的氨基活泼氢的信号出现在 12.90 附近.对比文献[11]可知芳胺基的氨基活泼氢出现在 9.2 左右,而芳杂环胺的氨基活泼氢由于受到芳杂环的影响化学位移会更高,因此咪唑啉酮 7 为 2-芳杂环氨基咪唑啉

酮而不是 2-芳氨基咪唑啉酮.

2.2 成环反应选择性

据文献报道,当碳二亚胺与脂肪伯胺加成得到中间体脒后,可能由于脒中间体几何构型的原因,由亲核性较弱的芳氨基(ArNH-)分子内亲核进攻使羧酸酯发生氨解反应而生成咪唑啉酮环^[10];而碳二亚胺与胍加成后得到中间体脒,则是由更强的亲核基团胍(NH₂NH)分子内亲核进攻羧酸酯,关环生成咪唑啉酮环^[11].

但在本研究得到的产物结构表明,当含芳杂

环氨与碳二亚胺加成得到中间体脒后,由亲核性较弱的芳氨基($\text{Ar}^2\text{NH}-$)进攻羧酸酯发生氨解反应而关环得到咪唑啉酮环,而不是芳杂环氨基(Ar^1NH)反应关环.这与文献[10]的结果一致.

参考文献:

- [1] 陈万义,薛振祥,王能武. 新农药研究与开发[M]. 1版. 北京:化学工业出版社,1996:240.
- [2] Kicc-Kononowicz K, Szymanska E, Motyl M, et al. Synthesis, spectral and antimicrobial properties of 5-chloroarylidene aromatic derivatives of imidazolin-4-one[J]. Pharmazie, 1998, 53: 680-684.
- [3] Khodair A I, El-Subbagh H I, Al-Obaid A M. Preparation, conformational analysis and antitumor testing for 5-(Z)-arylidene-4-imidazolidinone derivatives [J]. Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements, 1998, 140: 159-181.
- [4] Kikuchi K, Watanabe T, Okazaki T, et al. Preparation of alkylideneimidazoles as angiotensin II antagonists; JP,06279437[P]. 1994-10-04.
- [5] Boswell G A, De L I, Quan M L. Angiotensin II receptor blocking (biphenylmethyl) imidazolinone derivatives; US,5424450[P]. 1995-06-13.
- [6] 丁明武,孙 勇,刘小鹏. 2-氨基-4H-咪唑啉-4-酮衍生物的快速平行合成法[J]. 高等学校化学学报, 2003, 8: 1424-1426.
- [7] 许志锋,邢代治,张复兴,等. 串联 aza-Wittig 反应合成 2-芳氨基-3-氨基-5-苄基-1-咪唑啉-4-酮[J]. 衡阳师范学院学报, 2007, 28: 68-70.
- [8] 许志锋,丁明武. 具有生物活性的咪唑啉酮类化合物的合成[J]. 湖北化工, 增刊, 1998: 33-34.
- [9] Watanabe M, Okada H, Teshima T, et al. A facile and region- and stereo-selective preparation of bicyclic guanidines by iodocyclization of 3-(alk-enyl)-2-(substituted amino)-1-imidazolin-4-ones [J]. Tetrahedron, 1996, 52: 2827-2838.
- [10] Ding Ming Wu, Xu Zhi Feng, Liu Zhao Jie. A facile and selective synthesis of 2-alkylamino-4H-imidazolin-4-ones [J]. Synthetic Communication, 2001, 31: 1053-1057.
- [11] Ding Ming Wu, Chen Yun Feng, Huang Nian Yu. New efficient synthesis of 1,2,4-triazolo[5,1-b]quinazolin-9(3H)-ones via a tandem aza-wittig/heterocumulene-mediated Annulation[J]. European Journal Organic Chemistry, 2004, 18: 3872-3878.

Synthesis of novel 2-arylheterocyclicamino-3-aryl-5-arylidene-4H-imidazolin-4-one Derivatives

WANG Yong, FENG Ju-hong, JU Xiu-lian

(Hubei Key Laboratory of Novel Chemical Reactor and Green Chemical Technology,
School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430074, China)

Abstract: The standinger reaction of aromatic aldehyde provided iminophosphorane. The eight novel imidazolinone derivatives were synthesized by a tandem aza-Wittig reaction of iminophosphorane with heteroatom primary arylamine. The structures of the compounds were confirmed by HRMS and ^1H NMR. The cyclizing reaction of imidazolinones has a certain selectivity.

Key words: imidazolinone derivatives; synthesis; Aza Wittig reaction

本文编辑:张 瑞