°论 文°

1, 3-偶极环加成反应合成 Δ^2-吡唑啉羧酸类化合物

刘立刚 蒋丽娟[1] 柳 红[2] 吉 民 华维一

(中国药科大学药物化学研究室, 南京 210009; 安徽省皖北制药厂, 宿州 234000;

[2]中国科学院上海药物研究所合成室, 上海 200031)

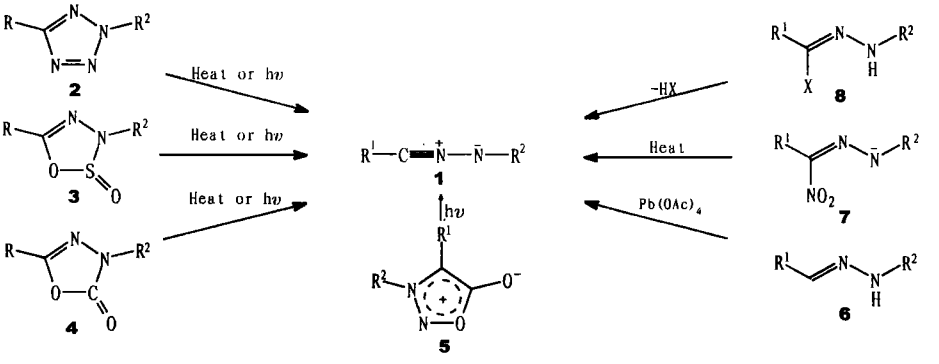
摘 要 首次以 Ph_3P-C_2Cl_6为氯化试剂,从 2-苄基苯甲酰肼制备了苯甲酰氯苄基腙,再在三乙胺的存在下,通过生成腈亚胺(nitrilimine)偶极体的中间态,原位与反式的肉桂酸乙酯发生 1, 3-偶极环加成反应生成 4, 5-反式-1-苄基-3, 5(4)-二苯基-Δ^2-吡唑啉-4(5)-羧酸乙酯。反应的方位选择性用前线轨道(FMO)理论进行了解释。

关键词 1, 3-偶极环加成反应; 腈亚胺; Δ^2-吡唑啉羧酸

许多吡唑羧酸、吡唑啉羧酸或吡唑烷羧酸类化合物具有广泛的活性,应用于农药化学及医药化工产品中[1,2]。例如一些苯基或苄基取代的吡唑羧酸类化合物具有很好的内皮素(ET)拮抗活性[3],或血管紧张素II (AII)拮抗活性[4],另有一些吡唑啉或吡唑烷羧酸类化合物具有抗菌杀虫活性[5]。因此,对这些化合物的合成进行研究具有重要意义。1, 3-偶极环加成反应是构建多种五元杂环类化合物的一种极重要而有效的方法[6]。本文利用 1, 3-偶极环加成的方法,立体选择性合成了两种多取代的 Δ^2-吡唑啉羧酸化合物,反应的方位选择性用前线轨道(FMO)理论进行了解释。

在 1, 3-偶极体中,腈亚胺(nitrilimines)是被广泛研究和应用的一类,用于吡唑或其衍生物的合成。其产生有多种方法(Scheme 1),如四氮唑[7],噁噻二唑啉[8]或 1, 3, 4-噁二唑啉-2-酮[9]的热解或光解,但通常反应需高温,这对许多环加成反应是不利的。另外,腈亚胺还可由斯德酮(Sydnones)光解[10],腙的氧化脱氢[11]及硝基腙钠盐的热分解[12]产生。而在碱性条件下由腙的卤代物脱去卤化氢生成腈亚胺的方法[13],是最为常用和有价值的,因为该方法反应条件温和,前体容易制备,被广泛用于有机杂环化合物的合成中。

Scheme 1



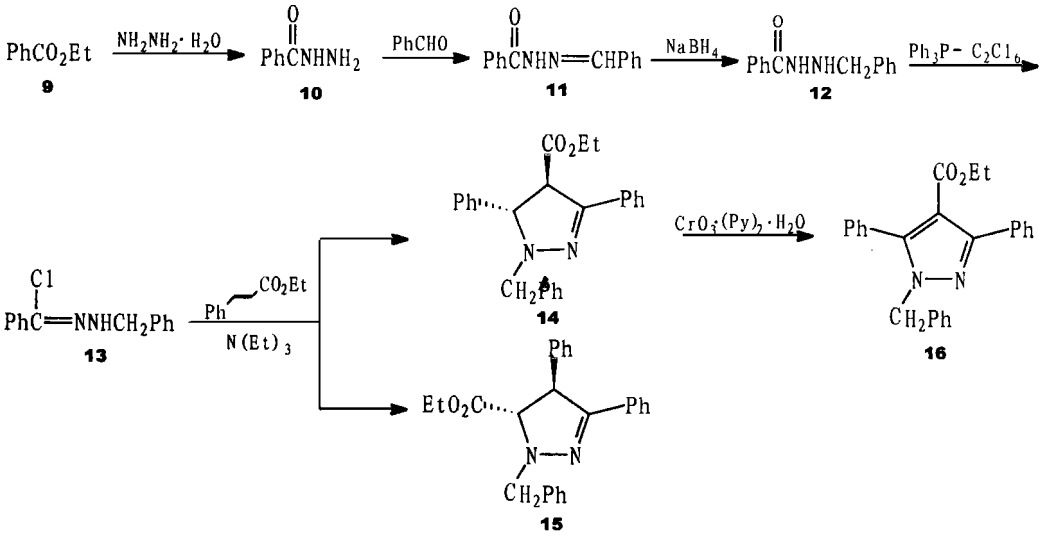
我们首次以 Ph_3P-C_2Cl_6为氯化试剂,从 2-苄基苯甲酰肼制备了苯甲酰氯苄基腙(**13**),再在三乙胺存在下脱去氯化氢生成 1-苯基-3-苄基腈亚胺(**1**, R^1= Ph, R^2= CH_2Ph)偶极体,同时原位与反式肉桂酸乙酯发生 1, 3-偶极环加成反应生成(**14**)和(**15**)。化合物(**14**)氧化得到相应的吡唑类化合物

(20) 收稿日期 1999-10-12

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

(**16**), (**16**)与我们按文献[14]方法制备的 1-苯基-3,5-二苯基吡唑-4-羧酸乙酯的理化常数和光谱特征一致,从而说明化合物(**14**)的酯基位于吡唑啉环的4位,其构型异构体(**15**)的酯基则位于5位(Scheme 2)。由于1,3偶极环加成反应是具立体选择性的协同反应[15],所以产物的4,5位保留了反式的构型,IR,^{1}H-NMR,MS及元素分析也分别确证了它们各自的结构。

Scheme 2



两个异构体产物**14**和**15**的比例为65∶35,产物生成的区域选择性可用前线轨道理论(FMO)进行解释。在腈亚胺偶极体的最低未占分子轨道(LUMO)中,碳原子比末端氮原子具有更大的系数,而在最高占有分子轨道(HOMO)中,则是末端氮原子具有更大的系数[16]。所以,在反应中占主导地位的偶极体-LUMO亲偶极体-HOMO相互作用,形成了相应的异构体产物(**14**),为反应的主要产物。而偶极体-HOMO亲偶极体-LUMO相互作用则形成了异构体(**15**)(图1)。

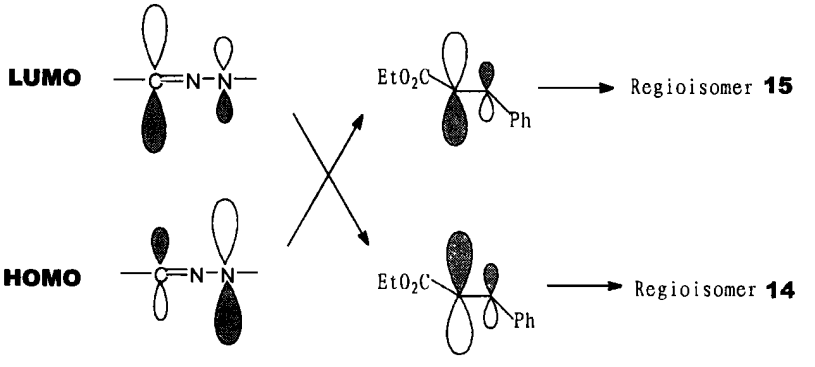
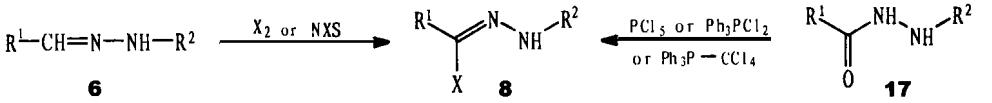


Fig 1. FMO interactions in the cycloaddition

由于反应中所用的苯甲酰氯苄基腙(**13**)未见有文献报道,我们曾尝试了用几种方法对它进行了制备。通常卤代腙类化合物可由腙类化合物与卤素[17]或卤化剂[18]反应制得,也可由酰基肼类化合物与PCl_5[19],Ph_3PCl_2[20]或Ph_3P-CCl_4系统[21]反应制备(Scheme 3)。我们发现在由2-苯基苯甲醛腙(**8**, R^1=Ph, R^2=CH_2Ph)制备时,卤化过程中反应液变成深棕色,后处理极为不便;而由2-苯基-1-苯甲酰肼(**12**)与PCl_5反应制备,PCl_5的质量对反应影响很大,质量差的PCl_5使收率降低,甚至使反应难以进行;Ph_3PCl_2是一个活性很高的氯化剂[22],但极易吸潮而分解,使用起来很不方便;用Ph_3P-CCl_4

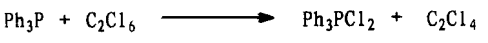
?1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

Scheme 3



系统可代替 Ph_3PCCl_2 发挥卤化作用,但需长时间反应(> 20 h),并且反应不易完全,收率不高。最后我们用六氯乙烷代替四氯化碳,用 Ph_3P-C_2Cl_6 系统与 2-苄基-1-苯甲酰肼(**12**)在 80℃反应 1.5 h,以 79% 的收率得到了苯甲酰氯苄基腙(**13**)。反应过程中,C_2Cl_6 与 Ph_3P 先生成 Ph_3PCl_2(Scheme 4),继而 Ph_3PCl_2 再与 2-苄基-1-苯甲酰肼(**12**)发生氯代反应生成苯甲酰氯苄基腙(**13**)(Scheme 3)。用此方法制备苯甲酰氯苯腙,也取得了很好的效果[23],因此,我们同时发现了 Ph_3P-C_2Cl_6 是用来制备卤代腙类化合物的一种高效便捷的氯化剂。

Scheme 4



实验部分

熔点用 b形熔点管测定,温度计未校正;红外光谱仪为 Nicolet Impact 410型,KBr压片;核磁共振仪为 JEOL FX90Q型及 Bruker-ACF-300型,TMS为内标;元素分析用 Carlo Erba 1106型元素分析仪测定;质谱用 Finnigan FTMS-2000型质谱仪测定。化合物 **10**~**12**, **16**为已知化合物,化合物 **13**~**15**是未见文献报道的新化合物。

1-苯甲酰基肼(**10**)

将苯甲酸乙酯 50 g(0.33 mol)与 85% 水合肼 50 ml(0.8 mol)的混合物回流反应 0.5 h,加入乙醇 150 ml,再回流反应 1.5 h,冷至室温,加入适量水,冷却,析晶,抽滤,干燥得白色结晶 32 g,收率 72%,mp 115~117℃(文献[24] 113~117℃)。

2-苯亚甲基-1-苯甲酰基肼(**11**)

将 **10** 6.8 g(0.05 mol)溶于乙醇 50 ml中,加入苯甲醛 5.3 g(0.05 mol),回流反应 0.5 h,冷却,抽滤,干燥得白色结晶 10.4 g,收率 91%,mp 207~209℃(文献[25] 208~209℃)。

2-苄基-1-苯甲酰基肼(**12**)

将化合物 **11** 11.2 g(0.05 mol)溶于乙醇 150 ml中,分批加入 $NaBH_4$ 3.8 g(0.1 mol),于 45℃反应 3.5 h,冷至室温,小心地加入冰醋酸调节 pH = 3,蒸去过量的乙醇,冷却,抽滤得白色粉末状结晶,经无水乙醇重结晶得白色片状结晶 10.1 g,收率 90%,mp 114~116℃(文献[26] 113~115℃)。

苯甲酰氯苄基腙(**13**)

将化合物 **12** 2.9 g(0.013 mol),三苯基膦 4.0 g(0.015 mol),六氯乙烷 3.6 g(0.015 mol)和干燥过的乙腈 25 ml混合反应 1.5 h,蒸去溶剂,残余用乙醚(15 ml×3)提取,蒸除乙醚得淡黄色油状物 2.5 g,收率 79%,直接用于下步反应。

4,5-反式-1-苄基-3,5-二苯基-Δ^2-吡唑啉-4-羧酸乙酯(**14**)及 4,5-反式-1-苄基-3,4-二苯基-Δ^2-吡唑啉-5-羧酸乙酯(**15**)

将 **13** 1.6 g(6 mmol),反式肉桂酸乙酯 2.2 g(0.012 mol)和三乙胺 4 ml在甲苯 30 ml中回流反应 48 h,蒸去溶剂,残余用柱色谱层析[石油醚-乙醚(20∶1,v/v)]分别得到化合物 **14**和 **15**。化合物 **14**为白色针晶 1.4 g,收率 55%,mp 113~115℃,Anal. $C_{25}H_{24}N_2O_2$, Calcd: C 78.13, H 6.25, N 7.29, Found: C 78.40, H 6.62, N 7.62; IR(KBr) ν 1733, 1170, 1159, 757, 696 cm^{-1}; ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ 1.1(3H, t, $-CH_3$), 4.12(2H, q, $-OCH_2$), 4.01~4.70(2H, dd, J = 14.1, $-CH_2Ph$), 4.2(1H, d, J = 11.7, C_4-H), 4.5(1H, d, J = 11.7, C_5-H), 7.2~7.6(15H, m, Ar-H); MS m/z 384(M^+)。化合物 **15**为白色针晶 0.67 g,收率 29%。mp 88~89℃,Anal. $C_{25}H_{24}N_2O_2$, Calcd: C 78.13, H 6.25, N 7.29, Found: C 78.06, H 6.63, N 7.54; IR(KBr) ν 1738, 1220, 1181, 758, 701 cm^{-1}; ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ 1.2(3H, t, $-CH_3$), 3.9(1H, d, J = 10.3, C_4-H), 4.16(2H, q, $-OCH_2$), 4.35~4.85(2H, dd, J = 14.3, $-CH_2Ph$), 4.9(1H, d, J = 10.3, C_5-H), 6.8~7.6(15H, m, Ar-H); MS m/z 384(M^+)。

1-苄基-3,5-二苯基吡唑-4-羧酸乙酯(**16**)

化合物 **14** 1.8 g(4.7 mmol)溶于 CH_2Cl_2 25 ml中,滴入三氧化铬吡啶水和物[CrO_3·(Py)$_2$·H_2O]2.7 g(0.0071 mol)的 CH_2Cl_2-DMF溶液后,回流反应 6 h,冷却后过滤,滤液用饱和 NaCl溶液

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

洗涤,无水 $MgSO_4$ 干燥,蒸去 CH_2Cl_2,残留物用无水乙醇重结晶得无色透明颗粒状晶体 1.6 g,收率 89%,mp 87~88℃(文献[14] 86~87℃),Anal. $C_{25}H_{22}N_2O_2$, Calcd: C 78.53, H 5.76, N 7.33, Found: C 78.46, H 5.83, N 7.44.

参考文献

1 Gilchrist TL. *Heterocyclic Chemistry*. London: Pitman, 1985. 195

2 Liu LG, Ji M, Liu H, *et al*. Synthesis and crystal structure of cis, trans-1, 2-dimethyl-3, 5-diphenyl-4-pyrazolidine carboxylic acid. *J Chin Pharm Sci*, 1999, **8**(4): 24

3 a. Fortin M, Zhang J. Preparation of novel acid pyrazoles and pyra-zolones as endothelin receptor antagonists. *WO* 96 12, 706 2. 1996-05; b. Mederski W, Osswald M, and Dorsch D, *et al*. Preparation of 4-(2, 1, 3-benzothiadiazol-5-yl methyl) pyrazole-5-carboxylates as endothelin receptor antagonists. *WO* 98 27, 091. 1998-06-25

14 Watson SP. Furanone intermediates in pharmaceutical pyrazole pre-paration. *GB* 2, 265, 900. 1993-10-13

5 Hoffman H, Dosum-Dybus A, van Almsick A, *et al*. 1-(4-Cyanophenylcarbamoyl) pyrazolines, their preparation, and pesticides containing them. *DE* 4, 218, 745. 1993-12-09

6 Padwa A. 1, 3-*Dipolar Cycloaddition Chemistry*. New York: John Wiley, 1984

7 Huisgen R, Seidel M, Sauer J, *et al*. The formation of nitrilimines in the thermal breakdown of 2, 5-disubstituted tetrazoles. *J Org Chem*, 1959, **24**: 892

8 Reimlinger H, Vandewalle JJM, King GSD, *et al*. 1, 3-Dipolar cyclization, (Ⅲ) Condensed triazoles from conjugated nitrilimines. Structure and stability of the products from the reaction of N-acylated cyclic amidrazones with thionyl chlorides. *Chem Ber*, 1970, **103**: 1918

9 Sauer J, Mayer KK. Thermolyse und photolyse von 3, 4-diphenyl-Δ^2-1, 2, 4-oxdiazolinon-(5) und 2, 4-diphenyl-Δ^2-1, 3, 4-oxdiazolinon-(5). *Tetrahedron Lett*, 1968, **3**: 325

10 a. Pfoertner KH, Foricher J. Photoreaktionen des 3-methyl-4-phenylsydnons. *Helv Chim Acta*, 1980, **63**(3): 653; b. Gotthardt H, Reiter F. Light-induced reactions of sydnones in the presence of multiple band system. *Chem Ber*, 1979, **112**(4): 1206

11 a. Gladstone WAF, Aylward JB, Norman ROC. Reaction of lead tetra-acetate. Part XVⅢ. Oxidation of aldehyde hydrazones: a new method for the generation of nitrilimines. *J Chem Soc C*, 1969, 2587 b. Rai KML, Linganna N. Mercuric acetate in organic synthesis: a simple procedure for the synthesis of pyrazolines. *Synth Commun*, 1997, **27**(21): 3737

12 Shawal AS, Hassaneen HM, Sherif SM. Direct nitration of aldehyde arylhydrazones and the use of the products in the synthesis of some heterocyclic compounds. *J Heterocycl Chem*, 1980, **17**(8): 1745

13 Hegarty AF, Gashman MP, Scott FL. The kinetics of nitrilimines formation in base-catalysed hydrolysis of hydrazonyl halides. *J Chem Soc Perkin Trans* 2, 1972, **1**: 44

14 Sandstrom J. The reaction between thiohydrazides and ethyl benzoyl chloroacetate. Part 1: Formation of ethyl 5-phenylpyrazole-4-carboxylates. *Acta Chem Scand*, 1962, **16**(10): 2395

15 Corey FA, Sundberg RJ. *Advanced Organic Chemistry*. *Part A: Structure and Mechanism*. New York: Plenum Press, 1990. 636

16 a. Houk KN, Sims J, Duke RE, *et al*. Frontier molecular orbitals of 1, 3-dipoles and dipolarophiles. *J Am Chem Soc*, 1973, **95**(22): 7287; b. Houk KN, Sims J, Watts CR, *et al*. The origin of reactivity, regio-selectivity and periselectivity in 1, 3-dipolar cycloadditions. *J Am Chem Soc*, 1973, **95**(22): 7301

17 Fliege W, Grashey R, Huisgen R. 1, 3-Dipolar cycloaddition, 91. The chemistry of N-methyl-C-phenyl nitrilimines. *Chem Ber*, 1984, **117**(3): 1194

18 Tanaka K, Maeno S, Mitsuhashi K. Preparation of trifluoroacetonitrile phenylimine and its reaction with some dipolarophiles. *Chem Lett*, 1982, **121**(4): 543

19 Huisgen R, Seidel M, Wallbillich G, *et al*. Diphenylnitrilimin und sein 1, 3-dipolaren additionen an alkene und alkine. *Tetrahedron*, 1962, **17**(1/2): 3

20 Ming YF, Horlemann N, Wamhoff H. Heterocondensed pyridine by cycloaddition-extrusion sequence of bi- and tricyclic 1, 3-oxazinones with N, N-diethyl-1-propynylamine. *Chem Ber*, 1987, **120**: 1427

21 Wolkoff P. A new method of preparing hydronyl halides. *Can J Chem*, 1975, **53**: 1333

22 Appel R, Scholer H. Notiz uber ein bequemes verfahren zur darstellung von dichlorphosphoranen. *Chem Ber*, 1977, **110**: 2382

23 吉 民,刘立刚,华维一. 一种制备苯甲酰氯苯腙的新方法. 中国药科大学学报, 1999, **30**(Suppl): 49

24 Rogers BS, Snaders P, Schuch RL, *et al*. U. S. Atomic Energy Comm LA-1639, 1953 75(*CA*, **49**: 7559I)

25 Al-Farkh YA, Al-Hajja FH, Hamound HS. Synthesis and spectral properties of ω-aroylacetophenone, benzaldehyde, and acetophenone hydrazone derivatives. *J Chem Eng Data*, 1978, **23**(4): 345

26 Behringer H, Ramert R. Preparation of diaryl (3-phenyl-1, 2, 4-triazol-5-yl) methanols. *Liebigs Ann Chem*, 1975, (7-8): 1264

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

Synthesis of Δ^2-Pyrazoline Carboxylate Derivatives *via* 1,3-Dipolar Cycloaddition

LIU Li-Gang, JIANG Li-Juan, LIU Hong[1], JI Min, HUA Wei-Yi

Division of Medicinal Chemistry, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009; [1]Shanghai Institute of Materia Medica, The Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031

Abstract **N-Benzylbenzhydrazonyl chloride(13) was prepared from N-benzyl-N′-benzoylhydrazine with $Ph_3P-C_2Cl_6$ as chlorinating agent for the first time. In the presence of trans ethyl cinnamate, the *in situ* generated N-benzyl-C-phenyl nitrilimine by the dehydrochlorination of compound 13 by triethylamine afforded trans ethyl 4,5-dihydro-1-benzyl-3,5-diphenyl-4-pyrazole carboxylate(14) and trans ethyl 4,5-dihydro-1-benzyl-3,4-diphenyl-5-pyrazole carboxylate(15). The regioselectivity observed in the reaction was explained in terms of FMO theory.**

Key words 1,3-Dipolar cycloaddition; N-Benzyl-C-phenylnitrilimine; Δ^2-Pyrazoline carboxylic acid derivatives

校园信息

江苏高校知识产权学术交流会召开

1999年 4月 20日至 22日,江苏高校知识产权研究会第五届年会暨学校交流会在江苏理工大学举行。我校在大会上介绍了知识产权保护方面的经验。本次年会选举了新一届常务理事会,我校被增选为副理事长单位。

商学院文艺活动丰富多彩

在′99大学生文化艺术节期间,商学院的“中国云锦艺术展”,舞蹈“无限时空”,诗歌朗诵“归航”、“药大礼赞”、“时代青年”以及短剧“钢铁是怎样炼成的”、现代京剧“说唱脸谱”等均有不俗的表现。

基础部学生科协积极开展科技活动

在大学生艺术节期间,基础部学生科协开展了“基础化学实验竞赛”。得到了教务处、学工处、校团委等部门的大力支持。实验操作由老师出题,同学自行设计,独立完成实验过程。评委老师进行现场讲评、总结,实验原理竞答,同学踊跃参与竞答热烈。由于基础部科协准备充分,使同学们在活动中巩固了知识,同时也促进了教学。

我校学生科技创造成果获奖

1999年 6月江苏省教委在河海大学举办了首届江苏省高校大学生科技创造成果展,我校选送十余件作品参展,其中有七项创作获得优秀作品奖,并获得优秀组织单位奖称号。这项活动充分展示了我校科技创新教育的成果,同时也展示了我校大学生的精神风貌。

我校举行首届“孙明杰奖学金”颁奖大会

1999年 6月 8日,学校隆重举行首届“孙明杰奖学金”颁奖大会。广州威尔曼药业有限公司董事长孙明杰先生和吴晓明校长、赵鸣副书记、王广基副校长向近百名品学兼优的优秀学生颁发了奖学金。另有 120名学生将获得孙明杰助学金。孙明杰先生是我校 79届校友,于 1998年 10月向学校捐赠 110万元,分别设立“孙明杰奖学金”和“孙明杰助学金”,用于奖励品学兼优和帮助家庭经济困难的学生。

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net