中国科学 (B 辑)
第 27 卷 第 2 期 SCIENCE IN CHINA (Series B) 1997 年 4 月

含氮杂环化合物固相化学反应研究*
—— I. 3-甲基-1-苯基-5-吡唑啉酮与羰基化合物的固相反应

李晓陆 杜大明 王永梅 孟继本**
(南开大学化学系,天津 300071)

摘要 研究了含氮杂环化合物 3-甲基-1-苯基-5-吡唑啉酮(MPP)与芳香醛酮、苯偶酰衍生物和酰亚胺的固相反应及与 4-芳甲叉基-3-甲基-1-苯基-5-吡唑啉酮 **2** 的固相 Michael 加成反应. 不同的条件下,反应产物不同,发现了这些化合物之间的一些新的固相反应,由此得到了一系列新化合物,产物的结构由 IR, ^{1}HNMR, MS、元素分析及晶体 X-射线衍射确定,并对反应机理进行了初步探讨.

关键词 固相反应 含氮杂环化合物 吡唑啉酮 Michael 加成反应

固相有机反应,由于没有溶剂的参与,其反应体系的微环境及反应物分子间的相互作用方式与溶液中的不同,表现出较溶液中更高的反应效率及反应选择性[1~3],正是由于这些特点,固相有机反应作为一种新的反应方式已引起人们的广泛关注[4]. 在固相化学反应中,反应物分子处于受限状态,与生物体内反应物分子的定向反应方式很相似. 研究固相有机化学反应及其作用方式不仅对探讨新的有机合成方法及有机反应理论有重要意义,而且,对生命学科的研究有一定的促进作用. 为此,研究了含氮杂环化合物固相光化学反应的基础上,选择了一系列有生理活性的含氮杂环化合物作为模型化合物,对其固态热化学反应的性质进行了研究.

3-甲基-1-苯基-5-吡唑啉酮是一类重要的有生理活性的杂环化合物,有较高的化学反应活性,尤其是 C_4 位,具有较高的负电性,易发生亲核反应形成 C_4 取代的衍生物,在溶液中这类反应很容易发生[5]. 同样,在固相条件下,3-甲基-1-苯基-5-吡唑啉酮亦表现出高的反应性能,它可与芳香醛酮等进行固相缩合反应,也可与 α,β-不饱和羰基化合物发生固相 Michael 加成反应,且反应条件温和,反应选择性好,产率高,可直接用于合成. 得到了一系列新的化合物.

1 实验部分

1.1 实验仪器

NAGEMA PHMK 05 型显微熔点仪,温度计未较正;JEOL FX-90 Q 型核磁共振仪;7070 E-HE 型质谱仪;NICOLET 170 SX 型红外光谱仪;PE-240 型元素分析仪;Schimatzu UV-240

1996-02-15 收稿,1996-07-05 收修改稿
* 国家自然科学基金资助项目
** 联系人

紫外可见分光光度计；ENRAF-NONIUS CAD 4 衍射仪.

1.2　3-甲基-1-苯基-5-吡唑啉酮(MPP)与芳香醛的固相缩合反应[6]

1.2.1　芳香醛与吡唑啉酮(MPP)室温固相缩合反应(1(a～j)的合成)　称取 2 mmol 取代苯甲醛和 4 mmol MPP，混合均匀后，室温下共同研磨，反应物逐渐变为浅黄色，分别用 $CHCl_3$，MeOH 洗涤反应物，用 CH_3OH-$CHCl_3$ 重结晶，得缩合产物 **1(a～j)**. 反应结果列于表 1.

表 1　芳香醛与 3-甲基-1-苯基-5-吡唑啉酮(MPP)的固相反应

化合物	反应条件		产率/%	化合物	反应条件		产率/%
	温度	时间/min			温度/℃	时间	
1a	室温	30	90	**2a**	150	1 h	86
1b	室温	30	88	**2b**	150	1 h	84
1c	室温	30	83	**2c**	150	1 h	79
1d	室温	30	94	**2d**	150	1 h	87
1e	室温	20	94	**2e**	150	20 min	92
1f	室温	20	96	**2f**	150	15 min	91
1g	室温	20	96	**2g**	150	20 min	90
1h	室温	20	89	**2h**	150	20 min	90
1i	室温	20	85	**2i**	150	20 min	90
1j	室温	10	80	**2j**	100	20 min	98

1.2.2　芳香醛与吡唑啉酮(MPP)准固相(熔融态)的缩合反应(2(a～j)的合成)　称取 2 mmol 取代苯甲醛和 2 mmol MPP，混合均匀，在 150 ℃ 油浴中加热，冷却后用 $CHCl_3$ 溶解，蒸除部分溶剂，放置结晶. 用 $CHCl_3$-CH_3OH 重结晶，得 1:1 缩合产物 **2(a～j)**.

1.2.3　芳香醛与吡唑啉酮(MPP)在 Lewis 酸催化下的固相缩合反应(2 的合成)　称取等摩尔的芳香醛和无水 $ZnCl_2$，室温下研匀后，加入等摩尔的 MPP，再共同研磨一段时间，室温放置使其反应，然后，将反应混合物用 $CHCl_3$ 萃取，缓慢蒸发溶剂，用 $CHCl_3$-CH_3OH 重结晶，得缩合反应产物 **2**.

1.2.4　4,4′-芳甲叉-双(3-甲基-1-苯基-5-吡唑啉酮)1 与铜离子的络合作用　溶解 1 mmol **1** 于 30 mL 无水乙醇中，室温搅拌下滴加 0.20 g $Cu(Ac)_2$ H_2O(1 mmol)的乙醇溶液，立即生成棕褐色沉淀，继续搅拌 30 min，离心分离，分别用水，95% 乙醇，乙醇洗涤沉淀各两次，真空干燥，得棕色固体 **3(a～n)**.

1.3　3-甲基-1-苯基-5-吡唑啉酮(MPP)与芳香酮及苯偶酰类衍生物等的固相反应[7]

范例 1　称取 0.27 g(2 mmol)对氨基苯乙酮和 0.35 g(2 mmol)MPP，研匀后在固相反应器中于 120℃ 下反应 0.5 h，反应结束后，用氯仿溶解反应物，用硅胶板分离，展开剂为石油醚-乙酸乙酯(体积比为 2:1)，得到缩合产物 **4a** 和 **5**，产率分别为 76% 和 18%.

同样，由对二甲氨基苯偶酰得到产物 **6**，产率 70%；若用对二甲氨基苯偶姻进行反应，则得到 **6** 的异构体 **7**，产率 58%；由苯偶酰得到两种异构体 **8** 和 **9**，产率分别为 67% 和 5%；由 4,4′-二溴苯偶酰得到化合物 **10**(产率 72%). 培养化合物 **8** 的单晶，测定其晶体结构[8].

范例 2　称取 0.29 g(2 mmol)邻苯二甲酰亚胺和 0.35 g(2 mmol)MPP，混合研匀后于 120℃ 加热反应 1 h. 用氯仿溶解混合物，用硅胶板分离，展开剂为石油醚-乙酸乙酯(体积比为 2:1)混合溶剂，分离得到 1:1 缩合产物 **11**，产率 65%. 反应结果列于表 2.

表 2 芳香酮和苯偶酰等与 3-甲基-1-苯基-5-吡唑啉酮(MPP)的固相反应

化合物	反应条件		产率/%	化合物	反应条件		产率/%
	温度/℃	时间/h			温度/℃	时间/h	
4a	120	0.5	76	**6**	120	0.5	70
5			18	**7**	120	0.5	58
4b	120	0.5	70	**8**	120	0.5	67
4c	120	0.5	68	**9**			5
4d	120	0.5	71	**10**	120	0.5	72
4e	120	0.5	78	**11**	120	1	65
4f	120	0.5	65	**12**	100	1	45
4g	120	0.5	45	**13**			22
4h	120	0.5	56	**14**			22

1.4 3-甲基-1-苯基-5-吡唑啉酮(MPP)的固相 Michael 加成反应

1.4.1 3-甲基-1-苯基-5-吡唑啉酮(MPP)与 α,β-不饱和羰基化合物的 Michael 固相加成反应

称取 1 mmol **2** 及过量(3 mmol)的 MPP 于研钵中,混匀后室温下共同研磨一定时间,放置使其反应(间断的研磨),反应结束后,用 CH_3OH 洗涤反应混合物,得白色固体,用 CH_3OH 重结晶,得加成产物. 结构分析表明,该 Michael 加成产物与由芳香醛和 MPP 直接固相缩合所得的产物 **1** 相同[6]. 结果列于表 3.

表 3 4-芳甲叉-3-甲基-1-苯基-5-吡唑啉酮(**2**)和 3-甲基-1-苯基-5-吡唑啉酮(MPP)的固相 Michael 加成反应[a)]

化合物(**1**)	研磨时间/min	反应时间/h	产率/%	化合物(**1**)	研磨时间/min	反应时间/h	产率/%
1a	30	15	72	**1h**	60	30	–
1b	30	15	67	**1i**	60	30	–
1c	40	15	47	**1j**	60	30	–
1d	30	20	66	**1k**	30	15	50
1e	30	15	65	**1l**	30	15	59
1f	20	10	78	**1m**	40	20	49
1g	20	10	75	**1n**	40	20	43

a)时间均为累积时间,产率以 **2** 的用量计算

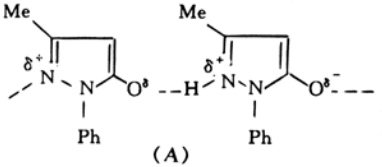
1.4.2 3-甲基-1-苯基-5-吡唑啉酮(MPP)与马来酰亚胺的固相 Michael 加成反应

称取 0.2 g(2 mmol)马来酰亚胺和 0.35 g(2 mmol)MPP,混合研磨均匀,于 100℃ 下反应 1 h,反应结束后,用氯仿溶解反应物,用硅胶板分离,展开剂为乙酸乙酯-氯仿(体积比为 2:1),分离得到产物 **12**, **13** 和 **14**,产率分别为 45%,22% 和 22%.

2 结果与讨论

2.1 产物的结构分析

所有产物的结构由 IR, ^{1}H NMR, MS 和元素分析确定.

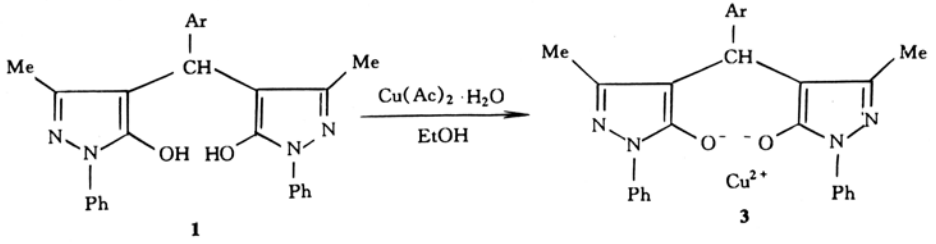


(A)

在固体状态下,MPP 以内盐的结构形式(A)存在,分子间以 N…H…O 氢键缔合[9]. 这种类似烯胺的结构对于其固相亲核反应是必要的.

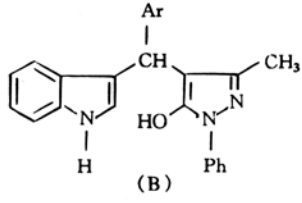
1 的红外光谱中有与 MPP 相似的特征宽吸收(~2 500 cm^{-1}),而且没有羰基的吸收峰. 这表明,**1** 中的 MPP 基团

仍以烯醇式结构存在．为进一步证明这一结构特征，我们研究了 **1** 与金属离子的络合（成盐）能力，发现在乙醇溶液中 **1** 很容易与铜离子形成难溶盐沉淀 **3**，而与其他金属离子（如 Fe^{2+}，Co^{2+}，Ni^{2+}，Zn^{2+}，Mn^{2+} 等）未观察到反应现象（Scheme 1）．



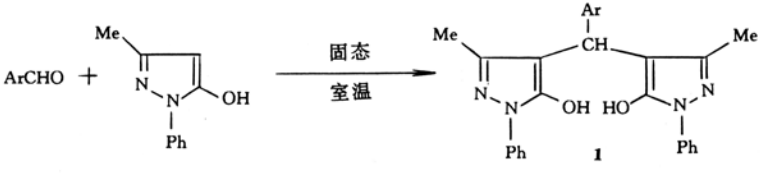
3a：Ar = 4-ClC_6H_4	92%	**3f**：Ar = 4-$O_2NC_6H_4$	94%	**3k**：Ar = Ph	92%
3b：Ar = 4-BrC_6H_4	94%	**3g**：Ar = 3-$O_2NC_6H_4$	93%	**3l**：Ar = 4-FC_6H_4	93%
3c：Ar = 4-IC_6H_4	91%	**3h**：Ar = 2-$O_2NC_6H_4$	94%	**3m**：Ar = 4-MeC_6H_4	90%
3d：Ar = 4-$BzOC_6H_4$	94%	**3i**：Ar = 4-HOC_6H_4	88%	**3n**：Ar = 4-$MeOC_6H_4$	91%
3e：Ar = 4-HO, 3-$MeOC_6H_3$	93%	**3j**：Ar = 4-$Et_2NC_6H_4$	85%		

在铜盐 **3** 的 IR 谱中，氢键缔合的烯醇式 OH 的特征宽吸收（～2 500 cm^{-1}）消失，同时其热稳定性比 **1** 高得多．另外，当用吲哚代替 **1** 中的一个 MPP 基团后，在 2 500 cm^{-1}附近的宽吸收亦消失[10]．如化合物（**B**），其 υ_{max}在 3 410，3 220，1 600，1 570，1 495cm^{-1}附近，由此证明 **1** 中的氢键存在于分子内的两个 MPP 基之间．



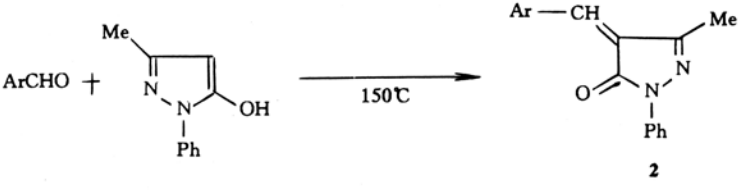
2.2　反应特征

在室温下，MPP 与芳香醛发生固相反应生成 2∶1 的缩合产物（**1a**～**j**）（Scheme 2）．



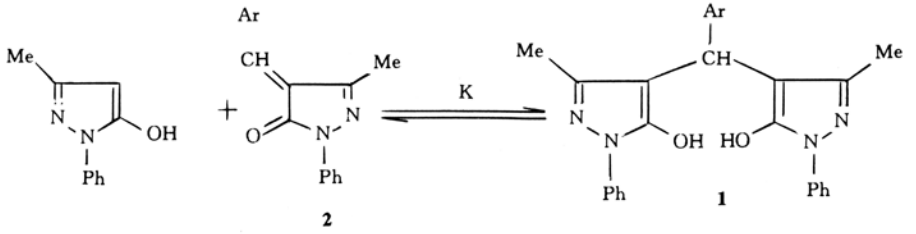
1a：Ar = 4-ClC_6H_4；　**1f**：Ar = 4-$O_2NC_6H_4$；　**1k**：Ar = Ph；
1b：Ar = 4-BrC_6H_4；　**1g**：Ar = 3-$O_2NC_6H_4$；　**1l**：Ar = 4-FC_6H_4；
1c：Ar = 4-IC_6H_4；　**1h**：Ar = 2-$O_2NC_6H_4$；　**1m**：Ar = 4-MeC_6H_4；
1d：Ar = 4-$BzOC_6H_4$；　**1i**：Ar = 4-HOC_6H_4；　**1n**：Ar = 4-$MeOC_6H_4$
1e：Ar = 4-HO, 3-$MeOC_6H_3$；　**1j**：Ar = 4-$Et_2NC_6H_4$；

在温度较高时，MPP 与芳香醛反应生成 1∶1 的缩合产物 **2a**～**j**（Scheme 3）．



产物 **1** 表现出热不稳定性，加热时可转变成 1∶1 的缩合产物 **2**．**1** 的稳定性受芳环上取代

基的影响,给电子取代基使产物稳定性降低,如 **1i**, **1j** 在室温下即逐渐分解为 **2i**, **1j**,以致于难以得到其纯化合物;吸电子取代基使产物稳定性增加,如 **1f** 受热有少量分解,冷却后又重新生成 **1f**. 这表明,**1** 和 **2** 及 MPP 之间存在着如下的平衡(Scheme 4).

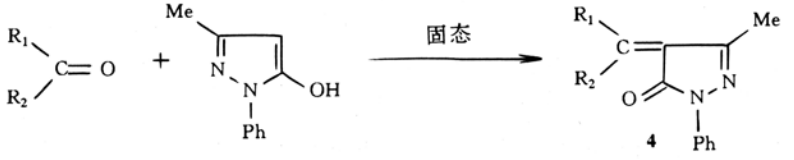


2(Ar)	$K\times10^2$(CHCl$_3$)	$K\times10^5$(EtOH)	**2**(Ar)	$K\times10^2$(CHCl$_3$)
Ph	3.18	3.19	4 - FC_6H_4	5.97
4 - ClC_6H_4	3.57	5.78	4 - BrC_6H_4	4.47
4 - $MeOC_6H_4$	1.56	2.74	4 - IC_6H_4	4.20
4 - $O_2NC_6H_4$	18.50	23.40	4 - MeC_6H_4	3.62

为进一步证明上述的平衡过程,我们首先研究了 **1** 和 **2** 在溶液中的平衡,利用 **1** 和 **2** 的 λ_{max}的差别,由 **2** 的吸光度变化说明其浓度的改变. 实验表明,在溶液中 **1** 可逐渐分解成 **2** 和 MPP,相反,将 **2** 和 MPP 溶液混合后,可逐渐生成 **1**,最终达成平衡. 因此,在溶液中存在着上述平衡过程,其平衡浓度与取代基的性质有关. 由此很容易解释 **1** 的稳定性与取代基性质间的关系. 也正是由于在溶液中存在着这种平衡,使得 MPP 与芳香醛在溶液中的缩合反应难以得到单一的产物.

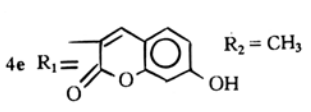
在固相条件下,MPP 可与 **2** 发生 Michael 加成反应生成 **1**,即 **1** 热分解的逆过程. 取代基对反应活性的影响与溶液中的情况相似. 含吸电子基团时,**2** 的反应活性较高,而含给电子基团 Et_2N 的 **2j**,其反应性太低,不能发生反应. 这表明,固体状态下,可实现 **1** 和 **2** 之间的相互转化,这是溶液中存在上述平衡(Scheme 4)的又一有力证据. 由此不难理解 **1** 的热稳定性差别以及 **1** 受热后的变化.

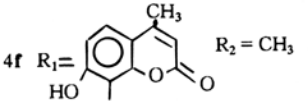
室温下,芳香酮与 MPP 不发生反应,在较高温度下则很快发生反应. 一般的芳香酮只生成 1:1 的缩合产物 **4**,产率较高. 然而,对氨基苯乙酮由于分子中的氨基可进一步与羰基发生缩合,除生成一般的产物 **4a** 外,还得到 **5**(Scheme 5).



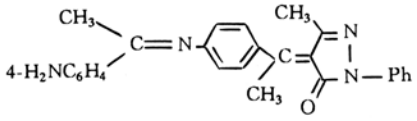
4a R_1 = 4-$H_2NC_6H_4$ R_2 = CH_3 **4b** R_1 = 4-$O_2NC_6H_4$ R_2 = CH_3

4c R_1 = 2-Naphthyl R_2 = CH_3 **4d** R_1 = 3-Indolyl R_2 = CH_3





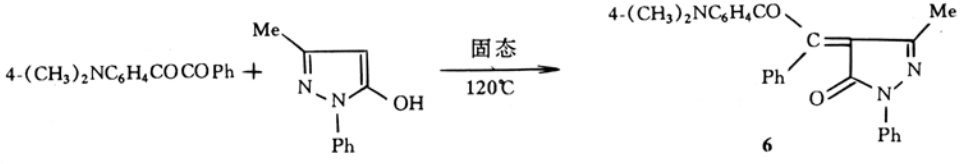
4g R_1 = Ph R_2 = Ph **4h** R_1 = Ph R_2 = 4-Pyridinyl



5

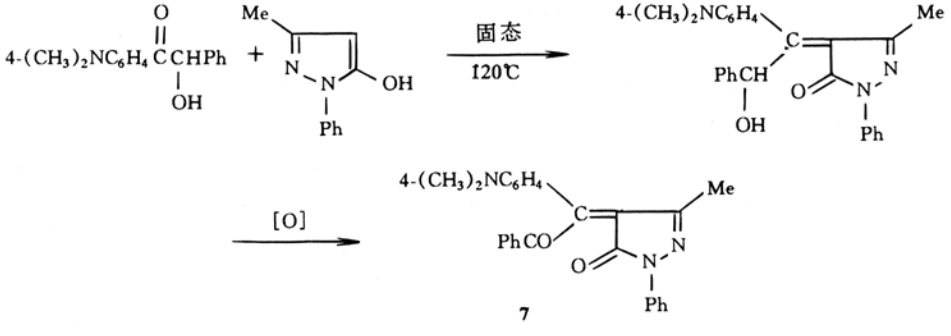
二芳基酮的活性低于甲基芳基酮.

苯偶酰及其衍生物在 120℃ 与 MPP 发生反应生成 1∶1 缩合产物，不对称的对二甲氨基苯偶酰与 MPP 缩合生成 **6**，反应发生在与不带二甲氨基的苯环相连的羰基上，反应表现出位置选择性(Scheme 6).



6

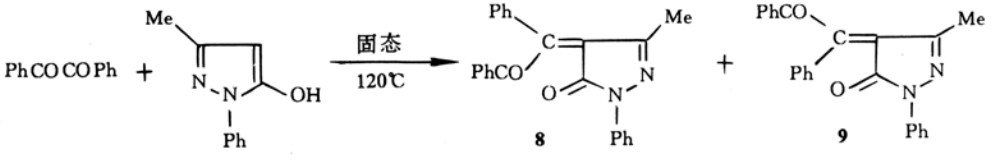
相同条件下，用对二甲氨基苯偶姻进行反应，得到了 **6** 的异构体 **7**(Scheme 7).



7

反应首先发生在羰基碳上，生成缩合产物，后者不稳定，在用薄层分离过程中 OH 即被氧化成羰基形成产物 **7**.

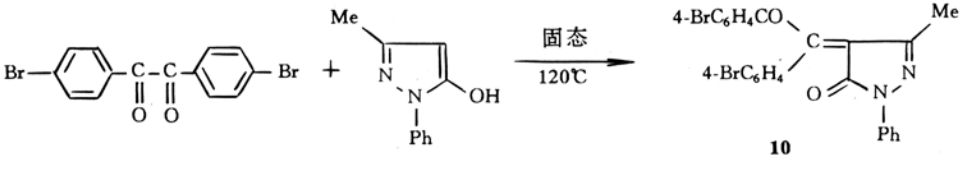
此外，缩合产物存在着立体异构，由苯偶酰与 MPP 的缩合产物分离得到两种异构体 **8** 和 **9**，产率分别为 67% 和 5%(Scheme 8).



8　　9

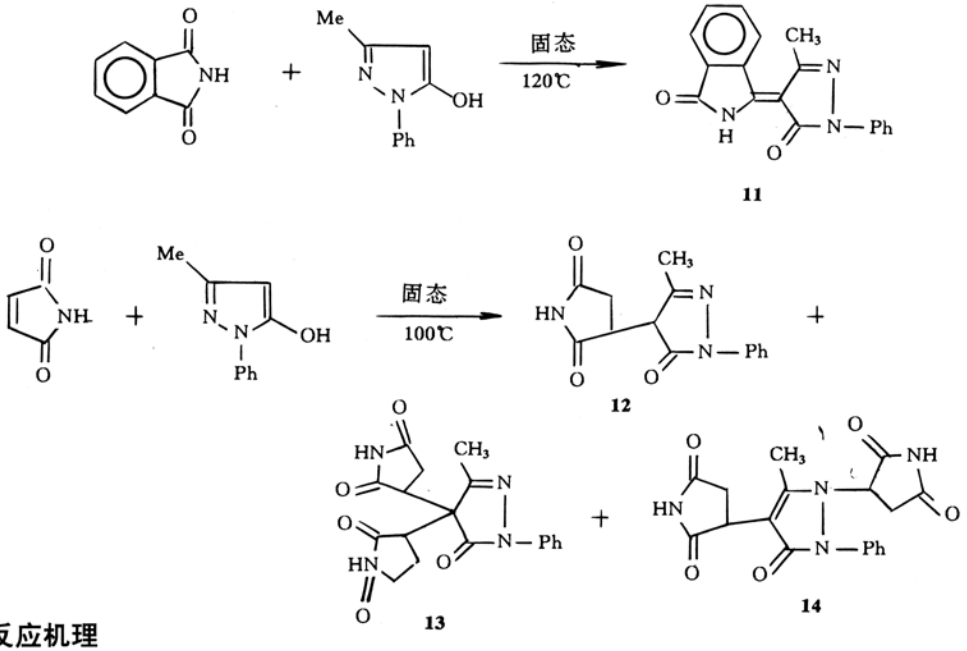
这表明该固相反应具有较高的立体选择性(**8**∶**9** = 97∶3).

然而，4,4′－二溴苯偶酰与 MPP 反应，只得到一种缩合产物 **10**，未得到立体异构体(Scheme 9).



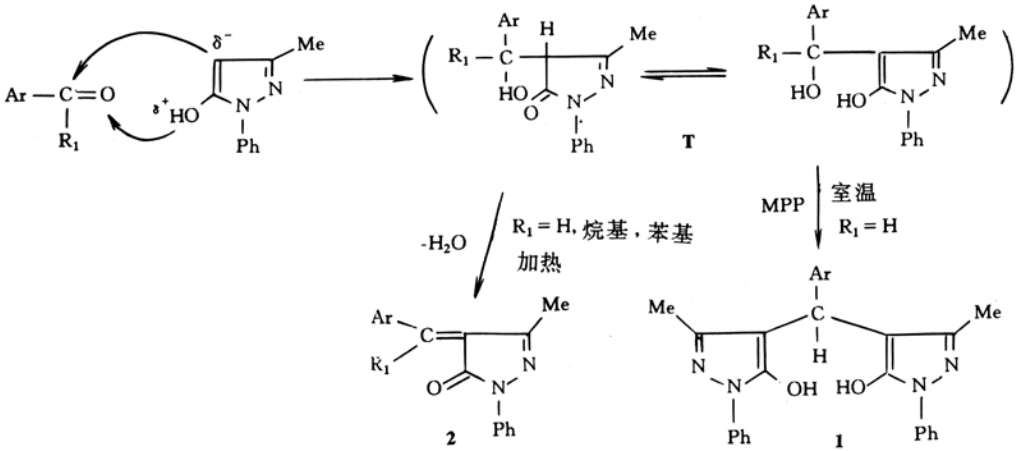
10

酰亚胺类的羰基也可发生类似的缩合反应. 邻苯二甲酰亚胺与 MPP 反应生成 1:1 的缩合产物 **11**. 而马来酰亚胺与 MPP 则发生类似于 Michael 加成的反应, 同时得到 **12**, **13** 和 **14** (Scheme 10).



2.3 反应机理

根据上述反应特征及反应物和产物的结构, MPP 与羰基化合物的亲核反应可能如下过程进行(以芳香醛酮的反应为例, Scheme 11).



首先, 吡唑啉酮烯醇式羟基氢与醛酮的羰基 O 结合, 随后 MPP 和 C_4 进攻羰基碳原子, 发生亲核加成反应形成中间体 **T**, 这是一个具有双重苄基结构的醇, 其 OH 很活泼; 在较高温度下, OH 易与 MPP 的活性 H 一起消除, 脱去 H_2O 形成 1:1 缩合产物 **2**. 当温度较低时, OH 被 MPP 取代形成 2:1 缩合产物 **1**.

由这一反应机理不难理解上述的反应特征. 从空间因素的影响很容易解释芳香醛与芳香酮的反应活性差别: 芳香醛(R = H)反应性明显高于芳香酮(R = 烷基、苯基), 前者可生成 2:1

的反应产物，而芳香酮由于 R 的空间位阻，不利于 MPP 的进攻，因而只能形成 1∶1 的缩合产物．对于芳香酮，其甲基酮的活性比芳基酮高．很明显，空间因素是决定羰基化合物反应活性的一个重要因素．

电子效应的影响：对于中间体 **T**，当芳环上有吸电子基团时，其 α－C 的正电性增加，易被 MPP 进攻发生亲核取代反应，同时，也有利于稳定同碳上带两个富电子环（MPP 基）的结构（如 **1f**）；相反，给电子基团则使反应活性降低，产物稳定性降低（如 **1i**，**1j**）．在产物 **2** 中，给电子基团使得亚甲叉基碳原子（β-C）上的正电性得以分散而更加稳定．由此可解释 **2** 发生固相 Michael 加成反应的活性差异．所以，取代基的电子效应不仅影响羰基化合物的反应活性，更主要的是决定着反应产物 **1** 的稳定性．

在 Lewis 酸存在下，羰基化合物首先与 Lewis 酸形成络合物（ArRC＝O－L），随后 MPP 与羰基发生加成反应，形成中间体．由于 $-O^{\delta-}-L^{\delta+}$ 的空间位阻不利于 MPP 的进攻，同时，OL 是很好的离去基团，易发生消除反应生成 1∶1 的缩合产物 **2**．

不对称的苯偶酰衍生物由于取代基的电子效应，使得两个相邻羰基的反应活性不同，反应表现出选择性．在对二甲氨基苯偶酰的反应中，给电子的 Et_2N 基使得与之靠近的羰基进行亲核反应的活性相对较低，故反应主要发生在离 Et_2N 较远的羰基碳上．

MPP 与邻苯二甲酰亚胺也可发生类似的反应，生成 1∶1 的羰基缩合产物．而马来酰亚胺由于具有双重 α，β－不饱和酰胺的结构，其 C═C 双键受两个羰基的影响，正电性较强，主要在 C＝C 键上发生 Michael 加成反应，而且能够生成含多个 MPP 基的产物．

参　考　文　献

1 Toda F. Reaction control of guest compounds in host－guest inclusion complexes. Top Curr Chem, 1988, 149: 211～238

2 Toda F. Kiyoshige K, Yagi M. $NaBH_4$ reaction of ketones in the solid state. Angew Chem Int Ed Engl, 1989, 28: 320～321

3 Meng J B, Ma H, Wang Y M. The solid state aldol condensation reaction of acetylferrocene and aromatic aldehydes. Chinese Chem Lett, 1993, 4(6): 475～478

4 Desiraju G R(ed). Organic Solid State Chemistry. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1987

5 Wiley R H, Wiley P. The Chemistry of Heterocyclic Compounds. Pyrazolones, Pyrazolindones and Derivatives. New York: John Wiley and Sons Press, 1964

6 李晓陆，麻　洪，孟继本，等．芳香醛与 3－甲基－1－苯基－5－吡唑啉酮固相缩合反应研究．高等学校化学学报，1995, 16(12): 1 903～1 906

7 Du D M, Wang Y M, Meng J B. Solid state reaction of aromatic ketones with heteroaromatics. Chinese J Chem, 1995, 13(6): 520～524

8 Du D M, Wang Y M, Meng J B, et al. Solid state synthesis and crystal structure of 3-methyl-1-phenyl-4-phenylbenzoylmethylene-5-pyrazolone. Chinese J Struct Chem, 1995, 14(4): 277～280

9 Okafor E C. Structures of 1-phenyl-3-methyl-pyrazolone-5 and its benzoyl derivatives. Z Naturforsch, B Anorg Chem Org Chem, 1980, 35B(8): 1 019～1 023

10 Li X L, Wang Y M, Meng J B. A novel solid state michael addition reaction of N-heterocyclic compounds containing active-CH. Chinese J Chem, 1996, 14(5): 421～427