



行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告

有機金屬鈀催化溴苯硫基烯腈進行分子內環合反應位置選擇性之研究

Studies on the Palladium-Catalyzed Regioselective Intramolecular Cyclization of Bromophenylthio Alkenenitriles

計畫編號：NSC 87-2113-M-041-001

執行期限：86年8月1日至87年7月31日

主持人：楊朝成 副教授 嘉南藥理學院化妝品應用及管理系

中文摘要

本計畫主要利用二醋酸鈀(II)在三苯基磷及三乙基胺作用下，對2-(2-溴苯硫基)烯腈3, 5及2-(2-溴苯氧基)烯腈4, 6化合物進行分子內催化環合反應，皆選擇在碳-碳雙鍵上加成，得到一系列二氫苯并[b]噻-2-甲腈11, 13及二氫苯并[b]派喃-2-甲腈12, 14。

關鍵詞：有機金屬鈀催化反應、環合反應

Abstract

This Thesis describes the regiochemistry Intramolecular cyclization of 2-(2-bromophenylthio)alkenenitriles 3, 5 and 2-(2-bromophenoxy)alkenenitriles 4, 6, which underwent cyclization at the carbon-carbon double bond to give a series of 3,4-dihydro-2H-benzo[b]thiine-2-carbonitriles 11, 13 and 3,4-dihydro-2H-benzo[b]oxine-2-carbonitriles 12, 14 when heated with catalytic amounts of palladium acetate and triphenyl phosphine in the presence of triethyl amine.

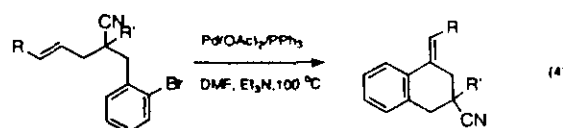
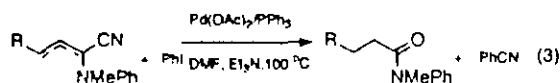
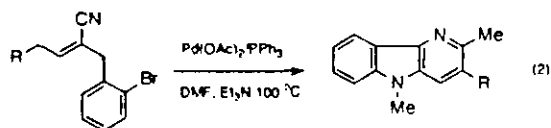
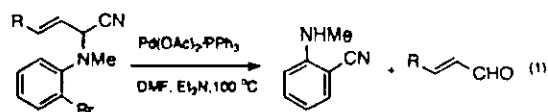
Keywords: Palladium-catalyzed, cyclization

緣由與目的

多年來，常常發現利用有機過度金屬促進碳-碳鍵形成的有機化學反應¹，而這些結果常常是傳統有機化學合成方法所不易

達成之反應，因此，已被廣泛應用於有機合成上²。在眾多的有機金屬催化碳-碳形成反應中，又以Heck reaction³利用鈀金屬催化芳香基鹵化物對碳-碳雙(參)鍵進行加成取代反應，為一個相當成功且有名之例子。

從文獻報導中，一般有機金屬鈀的催化芳香基鹵化物反應中，不是對碳-碳雙(參)鍵進行加成，就是先對一氧化碳進行加成反應(insertion)後，在與不飽和碳-碳鍵進行反應⁴，鮮少發現對其它官能基位置發生反應；而我們實驗室過去利用有機金屬鈀對2-溴苯胺基烯腈進行分子內環合反應及催化碘苯與2-胺基烯腈進行分子間加成反應，皆選擇在氧基位置進行加成後，再進一步發生環合或水解反應，分別得到 γ -carbolines及醯胺化合物，如式(1)-(3)所示；這些結果已先後發表三編論文於國外知名期刊中⁵。



由於本實驗室對鈀金屬催化反應位置選擇性與一般文獻中報導不同，引起我們對其進行深入探討之興趣，八十六年國科會計畫中我們將2-溴苯胺基烯晴改成2-溴苄基烯晴化合物，在相同的反應條件下，進行鈀催化環合反應，得到卻不同的碳-碳雙鍵位置反應選擇，得到一系列的四氫奈-2-甲晴化合物，如式(4)所示⁶。

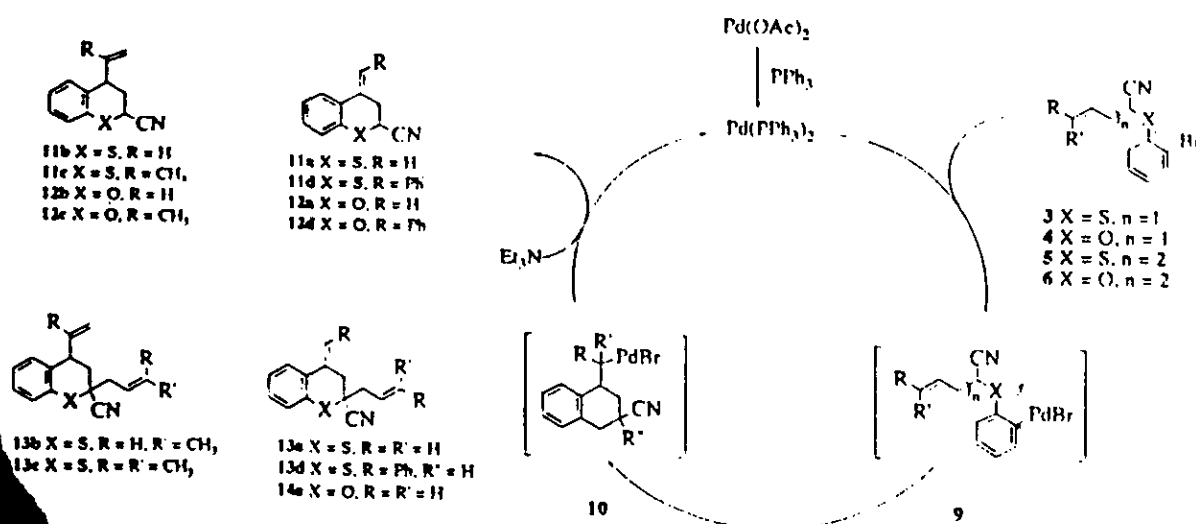
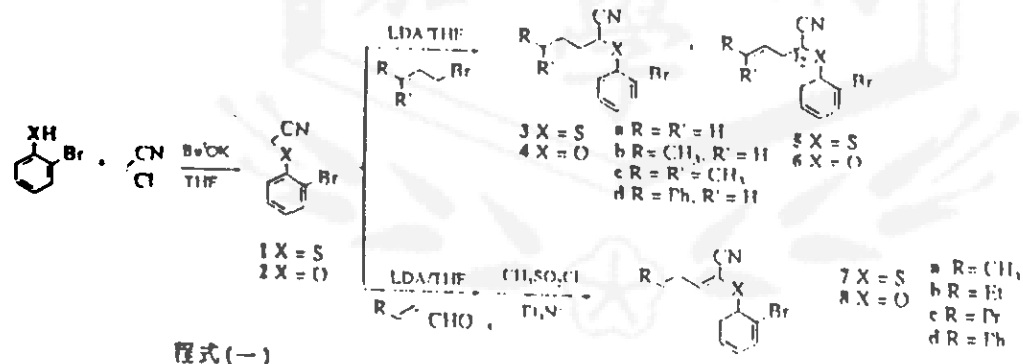
在我們的反應設計中，有機金屬鈀(0)催化反應位置選擇性，顯然與反應物中烯晴之2-位置取代基有關，為了對反應結果有更進一步瞭解與應用，本次我們利用2-(2-溴苯硫基)烯晴3, 5及2-(2-溴苯氧基)烯晴4, 6化合物，在相同反應條件下，進行有機金屬鈀(0)催化環合加成反應，觀察其反應位置選擇性，進而探討 α -位置存在胺基、苄基、硫基、氧基在烯晴化合物所扮演之功能。

1、起始物的製備：

(1). 2-(2-溴苯硫基)烯晴及2-(2-溴苯氧基)烯晴化合物的合成⁶：

首先我們取2-溴苯硫醇及2-溴苯酚在鹼性(第三丁醇鉀)作用下，分別與氯化乙晴進行取代反應，得到高產率之2-(2-溴苯硫基)乙晴1(93%)及2-(2-溴苯氧基)乙晴2(95%)的化合物⁷；之後，在-78°C下，利用強鹼(LDA)拔去2-(2-溴苯硫基)乙晴1及2-(2-溴苯氧基)乙晴2的 α -位置之氫，形成碳陰離子，再分別與烯溴進行取代反應，得到一系列單取代的2-(2-溴苯硫基)烯晴3、2-(2-溴苯氧基)烯晴4及雙取代之2-(2-溴苯硫基)乙晴5及2-(2-溴苯氧基)乙晴6化合物，如程式(一)及表(一)所示；若取代反應時，加入烯溴後，立即移除低溫槽，讓反應溫度快速回至室溫，之後再用薄層分析檢驗其反應，則單取代之產物之比例會增加。

結果與討論



(2). 2-(2-溴苯硫基)-2,4-二烯晴及2-(2-溴苯氧基)-2,4-二烯晴化合物的合成:

首先,在-78°C下,利用強鹼(LDA)拔去2-(2-溴苯硫基)乙晴1及2-(2-溴苯氧基)乙晴2的 α -位置之氫,形成碳陰離子,再分別與2-烯醛進行加成反應,回至0°C,再加入甲磺醯氯(methanesulfonyl chloride)及三乙基胺,進行脫水反應得到一系列之2-(2-溴苯硫基)-2,4-二烯晴7及2-(2-溴苯氧基)-2,4-二烯晴8化合物,如程式(一)所示。

2、有機金屬鈀(0)催化反應:

(1).有機金屬鈀(0)催化2-(2-溴苯硫基)烯晴及2-(2-溴苯氧基)烯晴化合物進行分子內環合反應:

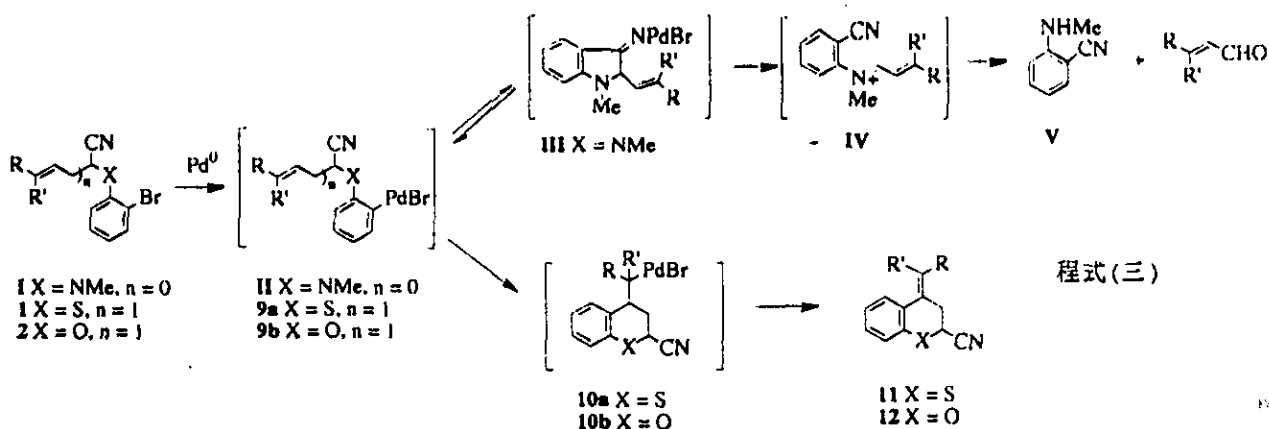
實驗中,我們在充滿高純度之氫氣下,取用二醋酸鈀(II)(0.2 當量)經由三苯化磷還原成有機金屬鈀(0),分別與2-(2-溴苯硫基)烯晴3, 5及2-(2-溴苯氧基)烯晴4, 6化合物進行催化反應,經三乙基胺(1.2當量)還原下,在二甲基醯胺溶液中加熱至100°C,12小時後,終止反應,利用矽膠管柱分離純化產物,經由光譜分析,從IR光譜圖中,我們發現在2220 cm^{-1} 有吸收,表示氰基依舊存在,再經由 ^1H NMR、 ^{13}C NMR及MS分析,判定產物分別為二氫苯并[b]噻-2-甲晴11, 13及二氫苯并[b]派喃-2-甲晴12, 14,如表(二)所示,反應顯然進行碳-碳鍵加成,其進行反應之途徑如程式(二)所示。

表(一) 鈀(0)催化2-(2-溴苯硫基)烯晴及2-(2-溴苯氧基)烯晴化合物進行分子內環合反應:

entry	SM	Products(yield %)
1	3a	11a(75)
2	3b	11b(68) ¹
3	3c	11c(73)
4	3d	11d(78)
5	4a	12a(48)
6	4c	12c(52)
7	4d	12d(53)
8	5a	13a(62)
9	5b	13b(72) ²
10	5c	13c(64)
11	5d	13d(71)
12	6a	14a(60)

註1. 11b產物含兩種異構物,分別為11b(2R, 4R)(24)及11b(2S, 4R)(44); 註2. 13b產物含兩種異構物,分別為13b(2R, 4R)(8)及13b(2S, 4R)(64)

從實驗中結果,有機金屬鈀催化2-(2-溴芳香基)烯晴時,當烯晴之 α -位置取代物為強送電子基之胺基,選擇在氰基位置加成,而為苄基、苯硫基或苯氧基時,皆發生在碳-碳雙鍵上環合,會有如此之不同反應位置選擇結果,我們推測氰基位置加成為動力學控制且為可逆反應,當 α -位置為強送電子基之胺基時,胺基上之未共用電子對立即參與反應,促使氰基轉移,之後再進行水解反應,得到最後產物為2-(甲胺基)苯晴,如程式(三)所示。當 α -位置為苄基、苯硫基或苯氧基時,反應可能也是先選擇在氰基位置,但由於苄基、苯硫基或苯氧基之送電子效應不足,因此發生可逆反應,又回原來之苯鈀錯合物,只好選擇熱力學控制之碳-碳雙鍵位置加成,而得到穩定之化合物。



(2).有機金屬鈀(0)催化2-(2-溴苯硫基)-2,4-二烯晴及2-(2-溴苯氧基)-2,4-二烯晴化合物進行分子內環合反應：

在相同之反應條件下，我們利用有機金屬鈀(0)，分別與2-(2-溴苯硫基)-2,4-二烯晴7及2-(2-溴苯氧基)-2,4-二烯晴8化合物進行反應，每次皆得到反應物分解之結果，沒有得到任何之環合或加成之產物，我們尚不知其原因。

結論

有機金屬鈀(0)催化2-(2-溴芳香基)烯晴時，當烯晴之 α -位置取代物不為強送電子基之胺基，而為苄基、苯硫基或苯氧基時，皆發生在碳-碳雙鍵上環合，分別得到二氫苯并[b]塞-2-甲晴及二氫苯并[b]派喃-2-甲晴之產物。

謝誌

感謝中華民國行政院國科會經費之補助、成功大學貴重儀器中心代測之光譜、嘉南藥理學院提供設備與反應場所，加上助理林尹評小姐辛勤工作，使得本計畫得以順利完成，在此表示謝意。

實驗部分

所有反應均需攪拌，且於高純度之氫氣下操作，反應用之玻璃器皿需在100°C烘箱中乾燥2小時以上，取出後置放於乾燥箱中冷卻後使用，反應用之無水(THF)需經金屬鈉除水後蒸餾出來使用，溶劑(DMF)也需經氫化鈣除水後蒸餾使用。

2-(2-溴苯硫基)烯晴藉由有機金屬之催化反應之一般步驟：

在50毫升之圓底瓶中，於氫氣下，置放2-(2-溴苯硫基)烯晴(1毫莫耳)，再加入無水二甲醯胺溶劑(10毫升)、三乙基胺(0.14毫升，1.2當量)、三苯化磷(58毫克，0.2當量)及二醋酸鈀(22毫克，0.1當量)，加熱至100°C，反應12小時後，冷卻至室溫，加入乙酸乙酯(50毫升)，用水洗去反應之DMF溶劑(20毫克x4)，有機層再用飽和食鹽水洗

滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮後，經由矽膠管柱分離純化，用光譜儀器分析鑑定，得到作用在碳-碳雙鍵之環合的產物。

所有新化合物皆經IR、¹H NMR、¹³C NMR、MS、HRMS或EA等光譜儀器分析鑑定之。如4-Methylene-3,4-dihydro-2H-benzo[b]thiine-2-carbonitrile 11a : oil; *R_f* 0.08(1% EtOAc in Hexane), IR (neat) 3060, 2950, 2230, 1640, 1070, 910, 760, 740 cm^{-1} ; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 3.01-3.06 (2H, m), 4.13 (1H, dd, *J* = 5, 4 Hz), 5.22 (1 H, s), 5.74 (1H, s), 7.07-7.21 (3 H, m), 7.61 (1 H, dd, *J* = 8, 1 Hz); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 28.6 (d), 35.7 (t), 115.8 (t), 118.3 (s), 125.6 (d), 126.3 (d), 126.4 (d), 128.7 (d), 131.4 (s), 136.0 (2 C, s); MS (relative int.) *m/z* 187(34, M⁺), 186(100), 147(20), (115(7)); HRMS calcd for C₁₁H₉NS : 187.0456; found : 187.0450。

參考文獻：

- (a) Carlbtree, R. H. *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*; John Wiley & Sons, Inc.: New York, 1994; p 329. (b) Iqbal, J.; Bhatia, B.; Nayar, N. K. *Chem. Rev.* 1994, 94, 519 (c) Luche, J. L.; Perrier, C.; Barboza, S.; Carlos, J. *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 829. (d) Luche, J. L.; Perrier, C. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 2463.
- (a) Larock, R. C. *Pure Appl. Chem.* 1990, 653. (b) Larock, R. C.; Gong, W. H. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 407.
- (a) Dieck, H. A.; Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 1133. (b) Terpkko, M. O.; Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 5281. (c) Heck, R. F. *Palladium Reagents in Organic Synthesis*; Academic Press: London, 1985.
- (a) Walkup, R. D.; Guan, L.; Kim, S. W. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 3805. (b) Hideo Tanaka, A. K. M.; Hai, A.; Sadakane, M.; Okumoto, H.; Torii, S. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 3040. (c) Satoh, T.; Itaya, T.; Okuro, K.; Miura, M.; Nomura, M. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 7267.
- (a) Yang, C. C.; Sun, P. J.; Fang, J. M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1994, 2629. (b) Yang, C. C.; Tai, H. M. Sun, P. J. *Synlett.* 1997, 814. (c) Yang, C. C.; Tai, H. M. Sun, P. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans, 1* 1997, 2843. (d) 國科會成果報告: NSC 82-0208-M-041-006、NSC 83-0208-M-041-006及NSC 85-2113-M-041-010
- 國科會成果報告: NSC 86-2113-M-041-003
- 鄭惠娟 台灣大學化學所碩士論文1992。