

行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告

2-溴芳香基烯晴的自由基環合反應位置選擇性之研究 Studies on the Free-Radical Regioselective Intramolecular Cyclization of 2-Bromoaryl Alkenenitriles

計畫編號：NSC 88-2113-M-041-003

執行期限：87年8月1日至88年7月31日

主持人：楊朝成 教授 嘉南藥理學院化妝品應用及管理系

中文摘要

本計畫主要研究 2-溴芳香基烯晴化合物藉由三丁基錫烷在 AIBN 催化下，形成芳香基自由基，在氰基位置進行分子內加成反應之後，再與雙烯進行一次環合反應並進一步氧化得到一系列之雜環化合物。

關鍵詞：自由基、環合反應

Abstract

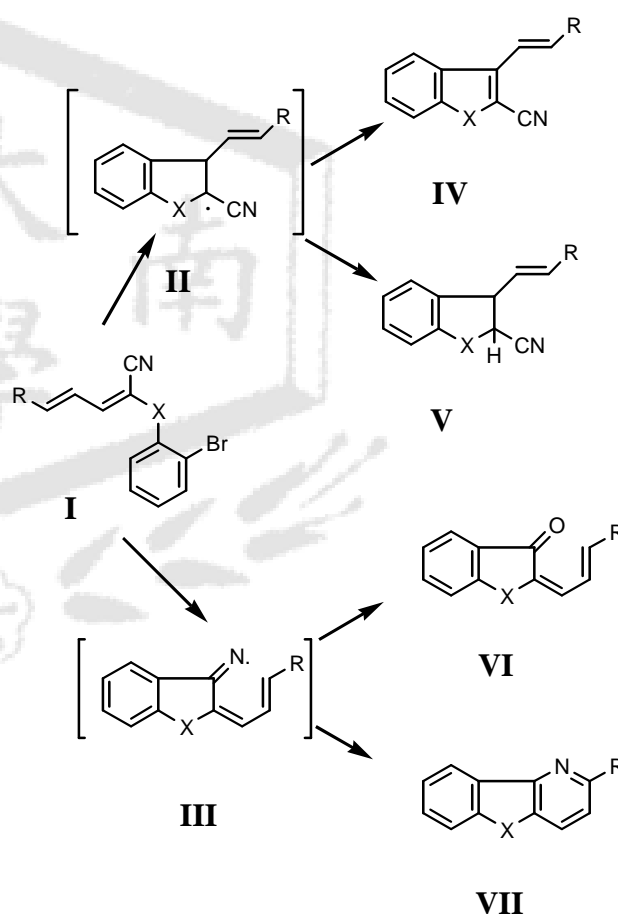
This Thesis describes the regiochemistry of intramolecular cyclization of 2-(bromophenylthio)-2,4-alkadienenitriles **3**, **5** and 2-(2-bromophenoxy)-2,4-alkadienenitriles **4**, **6**, which treatment with Bu_3SnH reduced to generate an aryl free radical and underwent cyclization at the cyano group to give iminoradical. The iminoradical had the potential to undergo electrocyclic and subsequent oxidative aromatization to afford heterocyclic compounds (Such as 5*H*-benzo[4, 5]thiolo[3, 2-*b*]azines, 5*H*-benzo[4, 5]oxolo[3, 2-*b*]azines).

Keywords: Free-radical, cyclization

緣由與目的

多年來，常常發現藉由三丁基錫烷經 AIBN 催化，將鹵烷類化合物進行還原成烷基自由基，再進行碳-碳加成反應¹，而這些結果已被廣泛應用於有機合成上²。從文獻報導中，在眾多的自由基對碳-碳加成反應中，最常發現對碳-碳雙(參)鍵進行加成取代反應，鮮少有對晴基或羰基進行加成

Scheme 1



反應。

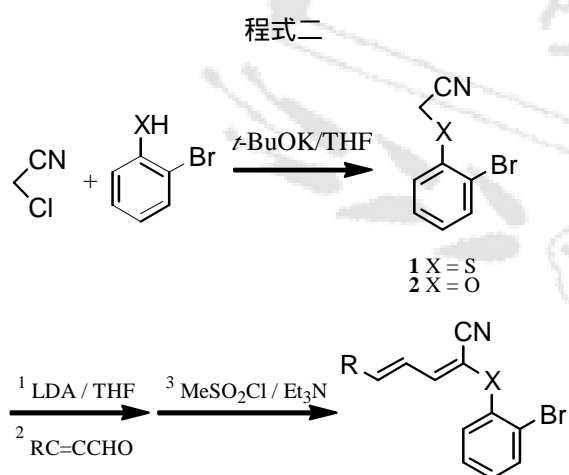
我們合成一系列 2-(*o*-溴苯硫基)-2,4-二烯晴及 2-(*o*-溴苯氧基)-2,4-二烯晴化合物，由於此化合物中同時含有烯基與晴基，當其藉由三丁基錫烷經 AIBN 催化，將鹵烷類化合物進行還原成芳香基自由基時，進行分子內環合加成反應就有兩種不同的位置選擇(Scheme 1 所示)。藉由實驗結果我們進一步探討其反應進行機構。

結果與討論

1、起始物的製備：

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³：

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⁴;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,再分別與烯醛進行加成反應,30 分鐘後加入甲磺醯氯(1.2 當量)及三乙基胺(2.2 當量),慢慢回至室溫,再加溫至 50 °C 迴流過夜,加入飽和氯化銨水溶液終止反應,以乙酸乙酯萃取後,經由矽膠管柱以乙酸乙酯/正己烷(1:99)沖提分離,得到一系列主要反式(較穩定)的 2-(2-溴苯硫基)-2,4-二烯晴 **3** 及 2-(2-溴苯氧基)-2,4-二烯晴 **4**,如程式(二)及表(一)所示。



3a X = S, R = Me

3b X = S, R = Et

3c X = S, R = Pr

3d X = S, R = Ph

3e X = S, R = o-MeOPh

4a X = O, R = Me

4b X = O, R = Et

4c X = O, R = Pr

4d X = O, R = Ph

4e X = O, R = o-MeOPh

表(一)2-(2-溴芳香基)-2,4-二烯晴合成：

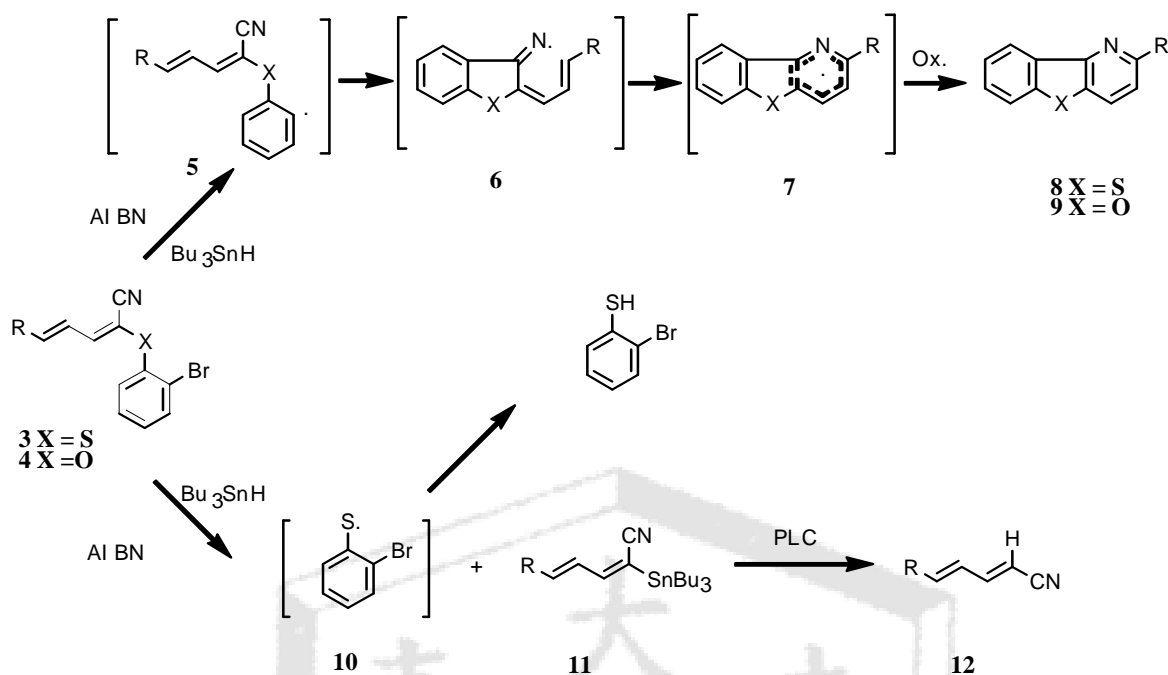
entry	X	R	Products (yields%)
1	S	Me	3a (82)
2	S	Et	3b (78)
3	S	Pr	3c (75)
4	S	Ph	3d (84)
5	S	MeOPh	3e (80)
6	O	Me	4a (52)
7	O	Et	4b (46)
8	O	Pr	4c (50)
9	O	Ph	4d (45)
10	O	MeOPh	4e (52)

2、自由基之位置選擇性環合加成反應：

(1) 2-(2-溴苯硫基)-2,4-二烯晴 **3** 化合物進行分子內自由基環合反應：

實驗中,我們首先取 100 毫升之圓底瓶中,於高存度之氮氣下,置放 2-(2-溴苯硫基)-2,4-己二烯晴 **3a** (1 毫莫耳),加入 20 毫升之苯(去水去氧氣)溶劑,加熱至 100 °C 迴流,利用微量注射器以 6 毫升/小時之速度,慢慢注入三丁基錫烷(0.29mL, 1.1 當量)及 AIBN(65 毫克, 0.4 當量)之 20 毫升苯溶液,加完後繼續迴流 6 小時,回至室溫,利用減壓濃縮機去除苯溶劑,經短矽膠管柱以正己烷先將大部分之有機錫去除,再用乙酸乙酯沖提,濃縮後加入 1 毫升之三乙胺,經由矽膠管柱分離純化,得到兩種產物,經由光譜分析,其中一種從 IR 光譜圖中,我們發現沒有 2220cm⁻¹ 吸收,表示氰基已不存在,再經由 ¹H NMR、¹³C NMR 及 MS 分析,判定產物為 5*H*-benzo[4,5]thiolo[3,2-*b*]azine **3a**,產率 42%;另一種產物 IR 光譜圖中,我們發現在 2220cm⁻¹ 有吸收,表示氰基依舊存在,再經由 ¹H NMR、¹³C NMR 及 MS 分析,判定產物為 2-(三丁基錫)-2,4-己二烯晴 **11a**,產率 (38%),如表(二)所示。當我們取化合物 **3d** 在相同之條件下反應,經由相同之分離純化途徑,我們從 ¹H NMR 光譜分析鑑定得到相似以上兩種未分離之反應產物,我們將此兩種產物再經跑片(PLC)分離,得到氰基加成環合產物 **8d** (45%)及另一種新之 5-苯基-2,4-戊二烯晴化合物 **12d** (34%),並未發現 5-苯基-2-(三丁基錫)-2,4-戊二烯晴 **11d**。

Scheme 3



晴 11 化合物。

(2) 2-(2-溴苯氧基)-2,4-二烯腈 4 化合物進行分子內自由基環合反應：

在相同之反應條件下，我改用 2-(2-溴苯氧基)-2,4-己二烯腈 4a 化合物進行分子內自由基環合反應，由實驗結果，我們只發現加成在氰基位置後再對烯基進行環合反應，得到(產率 72 %)之 5H-benzo[4,5]oxolo[3,2-b]azine 9a 化合物，如表(二)所示。

從實驗結果顯示，2-(2-溴芳香基)-2,4-二烯腈化合物在三丁基錫烷經由 AIBN 催化下，還原成芳香基自由基再選擇在氰基加成為烯胺自由基 6，之後烯胺自由基再與二烯進行 5 π 電子環合反應，並進一步氧化成穩定之雜環芳香族化合物 8,9；但在 2-(2-溴苯硫基)-2,4-二烯腈 3 的例子裡，依舊發現選擇在氰基位置加成環合產物，也發現了 2-(三丁基錫)-2,4-二烯腈 11 化合物，其反應主要途徑是由於苯硫醇是很好自由基的接受者，因此三丁基錫自由基直接與苯硫基進行交換反應，得到 2-(三丁基錫)-2,4-二烯腈 11 化合物。另外，由於 2-(三丁基錫)-2,4-二烯腈 11 化合物之立體結構太擁擠，造成在矽膠跑片中分解而得到 2,4-二烯腈 12，並未得到 2-(三丁基錫)-2,4-二烯

表(二) 2-(2-溴苯硫基)-2,4-二烯腈 3 及 2-(2-溴苯氧基)-2,4-二烯腈 4 化合物進行自由基分子內環合反應：

entry	SM	X	R	Products (yield%)
1	3a	S	Me	8a (42) + 11a (38)
2	3b	S	Et	8b (33) + 11b (32)
3	3c	S	Pr	8c (35) + 11c (30)
4	3d	S	Ph	8d (45) + 12d (34)
5	3e	S	<i>o</i> -MeOPh	8e (44) + 12e (35)
6	4a	O	Me	9a (72)
7	4b	O	Et	9b (67)
8	4c	O	Pr	9c (65)
9	4d	O	Ph	9d (78)
10	4e	O	<i>o</i> -MeOPh	9e (80)

結論

2-(2-溴芳香基)-2,4-二烯腈進行分子內自由基環合加成反應時，芳香自由基選擇氰基位置加成後再與烯進一步環合氧化成雜環芳香化合物。

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)及苯均需經金屬鈉除水後蒸餾出來使用。

2-(2-溴苯硫基)-2,4-二烯晴自由基環反應之一般步驟：

在 100 毫升之圓底瓶中，於氫氣下，置放 2-(2-溴苯硫基)-2,4-己二烯晴 **3a** (1 毫莫耳)，再加入無水苯溶劑(20 毫升)，加熱至 100 °C 迴流，再利用微量注射器以 6 mL/h 之速度，慢慢注入三丁基錫烷(0.29mL, 1.1 當量)及 AIBN(65 毫克, 0.4 當量)之 20 毫升苯溶液，加完後繼續迴流 6 小時，回至室溫，利用減壓濃縮機去除苯溶劑，經短矽膠管柱以正己烷先將大部分之有機錫去除，再用乙酸乙酯沖提，濃縮後加入 1 毫升之三乙胺，經由矽膠管柱分離純化，用光譜儀器分析鑑定，得到作用在氰基位置加成環合之產物。

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 2-Phenyl benzo [4,5] thio [3,2-*b*] azine **8d** : white solid; *R_f* 0.09(1% EtOAc in Hexane), IR (KBr) 3060, 2950, 1600, 1550 1070, 750, 690 cm⁻¹; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.47-7.58 (5H, m), 7.80-7.96 (2H, m), 8.17-8.23 (3 H, 3), 8.28-8.32 (1H, m); ¹³C NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 118.0 (d), 122.8 (d), 123.2 (d), 124.7 (d), 127.0 (2 C, d), 128.3 (d), 128.4 (2 C, d), 128.8 (d), 130.8 (d), 132.0 (s), 134.8 (s), 139.3 (s), 140.0 (s), 152.6 (s), 154.4 (s); MS (relative int.) *m/z* 261 (100, M⁺), 243 (13), 91 (5); HRMS calcd for C₁₇H₁₁NS : 261.0612; found : 261.0601。5-Phenyl-2,4-pentadienenitrile **12d**: oil; *R_f* 0.07(1% EtOAc in Hexane), IR (neat) 3020, 2950, 2220, 1640, 1550 1070, 960, 750, 690 cm⁻¹; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 5.20 (1H, dd, *J* = 10, 0.6 Hz), 6.83-6.98 (2 H, m), 7.16 (1 H, d, *J* = 16 Hz), 7.18-7.34 (3 H, m), 7.44-7.49 (2 H, m); ¹³C NMR (200 MHz, CDCl₃)

δ 96.5 (d), 116.7 (s, CN), 124.2 (d), 127.6 (2 C, d), 128.9 (2 C, d), 129.7 (d), 135.3(s), 141.7 (d), 149.2 (d); MS (relative int.) *m/z* 155 (100, M⁺), 154 (100), 140 (49), 128 (50), 127 (50), 115 (67); HRMS calcd for C₁₁H₉N : 155.0735; found : 155.0740。2-(tributyltin)-2,4-heptadienenitrile : oil; *R_f* 0.18 (1% EtOAc in Hexane), IR (neat) 2950, 2250, 1550, 1450, 745 cm⁻¹; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 0.85 (9 H, t, *J* = 7 Hz), 0.97-1.07 (9 H, m), 1.22-1.33 (6 H, m), 1.44-1.54 (6 H, m), 2.13-2.24 (2 H, m), 6.03 (1 H, dt, *J* = 14.6, 6.6 Hz), 6.54 (1 H, *J* = 14.6, 10.6, 1 Hz), 6.70 (1 H, d, *J* = 10.6 Hz); ¹³C NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 10.5 (3 C, t), 12.9 (q), 13.6 (3 C, q), 25.6 (t), 27.2 (3 C, t), 28.6 (3 C, t), 104.8 (s), 109.7 (s), 128.6 (d), 144.6 (d), 158.2 (d); MS (relative int.) *m/z* 397 (0.2, M⁺), 340 (100), 339 (35), 338 (74), 337 (40), 226 (19); HRMS calcd for C₁₉H₃₅NSn : 367.1791; found : 367.1799。

參考文獻：

- (a) Molander G. A.; Wolfe C. N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 879. (b) Imaguire R. J.; Munt S. P.; Thomas E. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2583. (c) Yang C. C.; Fang J. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 879. (d) Beckwith A. L. J.; Storey J. M. D. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 997.
- (a) Dickson J. K.; Tsang, J. R.; Liera J. M.; Fraser-Reid B. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5350. (b) Walton R.; Fraser-Reid B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5791. (c) Keck G. E. Wanger T. T. McHardy S. F. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9164. (d) Kim. S.; Cheong J. H. Yooch K. S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6069.
- (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, NSC 85-2113-M-041-010, NSC 86-2113-M-041-003 及 NSC 87-2113-M-041-001
- (a) 鄭惠娟 台灣大學化學所碩士論文 **1992**. (b) Deng J. H.; Htai H. M. Yang C. C. *J. Chin. Chem. Soc.* **1999**, in press.