

# 嘉南藥理科技大學專題研究計畫成果報告

PBVBi 合成方法的改良

計畫類別：個別型計畫 整合型計畫

計畫編號：CNAC-91-12

執行期間：91年1月1日至91年12月31日

計畫主持人：劉常興

共同主持人：

計畫參與人員：鄒佳臻

執行單位：醫藥化學系

中華民國 92 年 2 月 27 日

# 嘉南藥理科技大學專題研究計畫成果報告

## PBVBi 合成方法的改良

計畫編號：CNAC-91-12

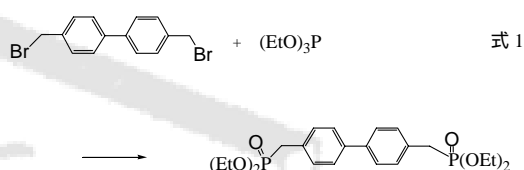
執行期限：91 年 01 月 01 日至 91 年 12 月 31 日

主持人：劉常興

### 摘要

以  $\text{NiCl}_2\text{-Zn}$  為觸媒，在溫和的條件下催 bromo-substituted triphenylethylenes 進行偶合反應，得到高產率的 PDVBi，改進現行的合成方式。

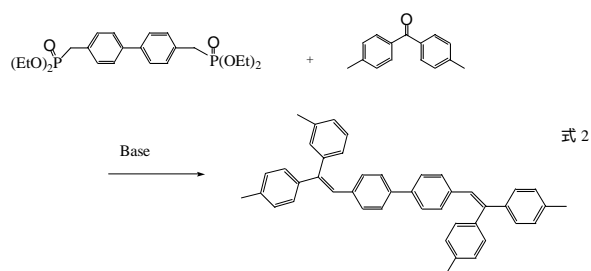
關鍵字：偶合反應 PDVBi,  $\text{NiCl}_2$



再利用 phosphonate compound 與各種酮類化合物，在鹼的條件下反應，即可得到各種的 4,4'-biphenylenedimethylidene derivative (如式 2)

### 前言

4,4'-biphenylenedimethylidene derivative 的合成，專利文獻<sup>(1)</sup>上有所報導。一般皆利用 4,4'-bis(bromomethyl)biphenyl 和 triethyl phosphite 進行反應，合成 phosphonate compound (如式 1)

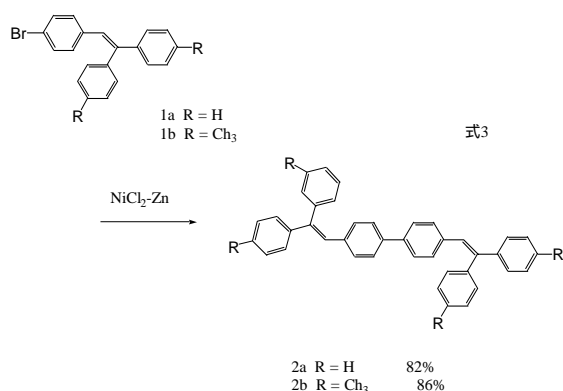


此種合成方法產率低外，其藥品成本亦相當昂貴。本實驗室

擬以較便宜的試劑，先利用 4-bromobenzyl bromide 與 triethyl phosphite 進行反應<sup>(1)</sup>，合成 phosphonate compound，再與酮類反應，合成 bromo-substituted triphenylethylenes 之中間物，再選擇適當的觸媒進行偶合反應以得到預期衍生物，以達到降低成本的目的。

## 結果與討論

A. 利用 NiCl<sub>2</sub>-Zn 催化 bromo-substituted triphenylethylenes 進行偶合反應：  
在觸媒的催化下 bromo-substituted triphenylethylenes 衍生物進行偶合反應，可以得到 4,4'-biphenylenedimethylydyne 衍生物。(如式 3)。



此反應主要以 NiCl<sub>2</sub>-Zn 為觸媒，DMF 為溶劑，在 80°C 下反應。觸媒與反應試劑的莫耳數比率為：NiCl<sub>2</sub> : Zn : KI : PPh<sub>3</sub> : bromo-substituted triphenylethylenes = 1 : 10 : 15 : 4 : 10。其結構可經由 NMR 光譜圖鑑定。以 2b 為例，在 vinyl proton 常出現的範圍內，有一組單重峰出現在  $\delta$  6.90，為化合物 2b 唯一的 vinyl proton，而在  $\delta$  7.33 (d, J = 8.38) 及  $\delta$  7.05 (d, J = 8.38) 位置分別有兩組雙重峰，我們認為應該是 biphenyl group 上的氫的吸收位置。而其於苯環上的氫由於化學位移相近形成多重峰，分佈在  $\delta$  7.25-7.11 之間。另外在  $\delta$  2.38 及 2.35 位置分別有兩組單重峰，由於含有甲基的兩個苯環與 vinyl proton 的相對位置分別為順位及對位，造成兩個甲基的化學位移有一些差異。

## B. 三苯基磷對偶合反應的影響：

我們以化合物 1a 的偶合反應做為例子，探討三苯基磷對偶合反應的影響，結果列於表 1。

Entry	反應物	PPh <sub>3</sub>	生成物(%)
1	1a	0mmol	2a (64%)
2	1a	4mmol	2a (82%)
3	1b	4mmol	2b (86%)

我們以較級性的溶劑 DMF 除了可以增加 KI 的溶解度外，亦有穩定 Ni(0)的作用，增加反應活性。為了更增加 Ni(0)的穩定性，在反應系統中加入 4 當量的 PPh<sub>3</sub>，此時產物產率大為提高，換句話說，PPh<sub>3</sub> 確實能增加 Ni(0)化合物的穩定性。

### 實驗部分

bromo- substituted triphenylethylenes(1a)的合成

取 4-bromobenzyl bromide 1g

(4mmol)加入 triacetyl phosphite 0.84g (5mmol)於 140°C 下反應 8 小時，反應結束後，利用真空幫浦將多餘的 triacetyl phosphite 及 ethyl bromide 抽離，即可得到淡黃色液體 1.2g 產率 98%。

稱取 t-butyloxide potassium 0.84

(7.5mmol)置於反應瓶中，再稱取上述淡黃色液體 1.5g，溶於 10ml 的 THF 溶劑後，慢慢注入反應瓶中，最後再加入 benzophenone 1.1g(6mmol)，於室溫下反應 8 小時。反應結束後加入 30ml 的水攪拌 30 min 後，在利用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取取有機層，加入無水 MgSO<sub>4</sub> 除水，經由濃縮除去 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>，即可得到淡黃色液體，化合物(1a) 1.07g 產率 64% <sup>1</sup>HNMR(200Hz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ 7.41-7.21 (m, 14H),

6.93 (1H)  
4,4-biphenylenedimethylidyne 的  
合成  
取 bromo- substituted triphenyle  
thylenes(1a)0.5g (1.49mmol)、  
NiCl<sub>2</sub> 0.02g (0.15mmol)、Zn 0.1g  
(1.5mmol)、KI 0.37g (2.24mmol)、  
PPh<sub>3</sub> 0.16g (0.60mmol) 置於反應  
瓶中，經由氮氣充填三次後，在  
注入 DMF5ml，於 80°C 反應 8 小  
時，反應結束後乘熱過濾，利用  
真空幫浦將溶劑抽離，再加入甲  
醇洗滌數次，即可得到白色固  
體，化合物(2a) 0.31g 產率 82%  
<sup>1</sup>HNMR(200Hz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ  
7.37-7.25 (m, 24H), 6.93 (m, 6H)

## 結論

本文提供一個方便且有效的合成  
方法，催化 bromo- substituted  
triphenylethylenes 進行偶合反應，  
在此反應中雖然反應步驟多一  
步，但是在產率方面大為提高且  
原料的成本降低很多。

## 參考文獻:

- (1) EP 0388768
- (2) JACS 1958, 80, 591
- (3) J.Org. C 1986. 51. 2627
- (4) TL. 1981. 461
- (5) Synthesis 1982. 391
- (6) J. Org. Chem 1984. 49. 4738