

间二苯胍衍生物的合成

宋伟, 陆晓峰, 陆国元

(南京大学化学系, 配位化学国家重点实验室, 南京 210093)

摘要 通过间二苯氯衍生物和二甲酰胺钠的亲核取代及水解方便地制备了相应的间二苯胺. 后者与甲基异硫脲作用生成间二苯胍硫酸盐, 经离子交换得到相应的间二苯胍盐酸盐.

关键词 胍; 双胍; 二胺; 合成

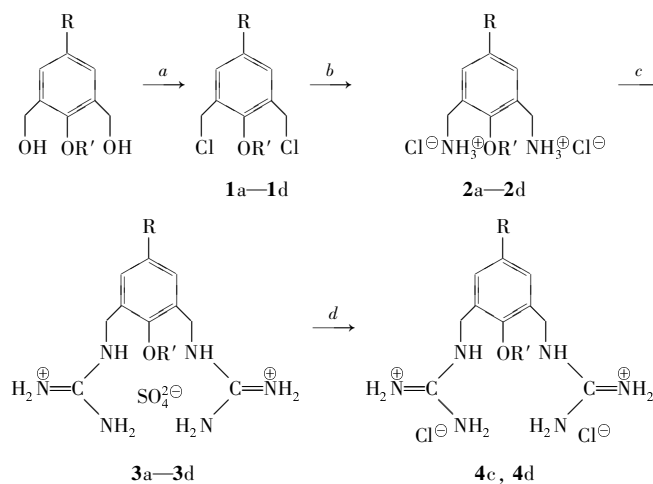
中图分类号 O626

文献标识码 A

文章编号 0251-0790(2006)03-0460-04

天然存在和人工合成的胍类化合物具有强烈的生物活性^[1,2]和重要的药用价值^[3,4]. 近年从海洋生物中分离得到的胍类化合物和人工合成的类似物具有强烈的抗癌和抗病毒活性^[5~7]. 胍基也是蛋白质中的精氨酸残基($pK_a = 13.6$), 在生理条件下完全质子化^[8], 因而它有许多酶的活性中心, 对识别键合生物阴离子和催化生化反应发挥重要作用^[9]. 因此含胍基的人工受体的设计合成和分子识别及酶模拟的研究已引起了广泛的重视^[10,11].

近年我们设计合成了一些胍基衍生物^[12~14], 并研究了其对氨基酸两性离子^[15,16]、核苷酸^[17,18]的分子识别以及它们的界面分子识别行为^[19,20]. 本文报道间二苯胍类化合物的合成, 其合成路线见 Scheme 1. 初步试验结果表明, 这些双胍基化合物与有机阴离子可发生强烈的相互作用, 能作为核酸酶模型化合物用于酶模拟的研究.



- 1a:** R = -CH₃, R' = H; **2a:** R = -CH₃, R' = H; **1b:** R = -C(CH₃)₃, R' = H; **2b:** R = -C(CH₃)₃, R' = H;
1c: R = -Cl, R' = -CH₃; **2c:** R = -Cl, R' = -CH₃; **1d:** R = -CH₃, R' = -CH₃; **2d:** R = -CH₃, R' = -CH₃.
3a: R = -CH₃, R' = H; **3b:** R = -C(CH₃)₃, R' = H; **3c:** R = -Cl, R' = -CH₃; **3d:** R = -CH₃, R' = -CH₃;
4c: R = -Cl, R' = -CH₃; **4d:** R = -CH₃, R' = -CH₃.

Scheme 1 Synthetic routes of phenylenedimethylene bis(guanidinium) derivatives

a. SOCl₂Py; *b.* for compounds **2a** and **2b**: (1) hexamine, (2) NH₃ · H₂O, (3) HCl, EtOH; for compounds **2c** and **2d**: (1) NaN(CHO)₂, (2) HCl, EtOH; *c.* S-methylisothiurea; *d.* Dowex 1 × 8 OH⁻.

收稿日期: 2005-03-28.

基金项目: 国家自然科学基金(批准号: 20372032)资助.

联系人简介: 陆国元(1945年出生), 男, 教授, 博士生导师, 从事有机合成和超分子化学研究. E-mail: Luguoyuan@nju.edu.cn

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

Yanaco micro 显微熔点测定仪; Bruker ACF-300 核磁共振仪; LCQ (Finnigan) 电喷雾质谱仪; Bruker IFS 66v 红外光谱仪; Perkin-Elmer 240C 型元素分析仪.

化合物 **1a** ~ **1d** 按文献[21]的方法合成. 二甲酰胺钠按文献[22]的方法制备.

1.2 间二苄胺衍生物 **2a** 和 **2b** 的合成

将化合物 **1a** (5.13 g, 25 mmol) 和六次甲基四胺 (乌洛托品) (8.1 g, 57.5 mmol) 溶于 180 mL 甲醇中, 搅拌, 生成白色沉淀. 将滤出的沉淀加入到浓盐酸 (20 mL) 和乙醇 (10 mL) 的混合溶液中, 加热回流 3 h. 滤出剩余的固体并将其溶于水中, 搅拌下滴加体积分数为 25% 的浓氨水 (25 mL). 滤出生成的黄色沉淀并将其溶解于浓盐酸 (25 mL) 和乙醇 (25 mL) 的混合溶液中, 搅拌回流 1 h. 减压蒸去溶剂, 固体用乙醇重结晶, 得半固体 **2a** (3.12 g), 产率 50.4%. 用同样的方法从化合物 **1b** (3.1 g, 12.5 mmol) 合成得到化合物 **2b** (1.58 g), 产率 45.1%.

1.3 间二苄胺衍生物 **2c** 和 **2d** 的合成

将化合物 **1c** (2.48 g, 10 mmol) 和二甲酰氨基钠 (2.46 g, 26 mmol) 溶于无水乙腈 (50 mL) 中, 加热回流反应 8 h. 趁热滤去不溶物, 减压移去溶剂. 将残留的固体溶于浓盐酸 (5 mL) 和乙醇 (20 mL) 的混合溶液中, 回流反应 4 h. 减压除去溶剂, 残留固体用乙醇重结晶, 得半固体为 **2c** (1.7 g), 产率 62.4%. 用类似的方法从化合物 **1d** (4.4 g, 20 mmol) 合成得到化合物 **2d** (3.56 g), 产率 70.5%.

1.4 间二苄胍盐的合成

化合物 **3a** 的合成: 将化合物 **2a** (0.6 g, 2.5 mmol)、S-甲基异硫脲硫酸盐 (1.39 g, 5 mmol) 和体积分数为 25% 的浓氨水 (25 mL) 加入到 50 mL 的压力釜中, 在 70 °C 搅拌反应 8 h. 冷却后滤出沉淀, 用水重结晶, 得化合物 **3a** (0.48 g), 产率 55.2%. 橙色晶体, m. p. 268 ~ 270 °C.

化合物 **3c**, **3d** 和 **4c**, **4d** 的合成: 将化合物 **2c** (0.7 g, 2.56 mmol)、S-甲基异硫脲硫酸盐 (1.42 g, 5.11 mmol) 和浓氨水 (25 mL) 加入到 50 mL 压力釜中, 在 70 °C 搅拌反应 8 h. 减压浓缩反应液至有固体析出. 冷却后滤出沉淀, 用水重结晶得化合物 **3c** (0.52 g), 产率 53.1%. 白色晶体, m. p. 254 ~ 258 °C. 用类似的方法从化合物 **2d** (0.51 g, 2.0 mmol) 合成得到化合物 **3d** (0.42 g), 产率 57.1%. 白色晶体, m. p. 245 ~ 247 °C. 将化合物 **3c** (0.76 g, 2.0 mmol) 溶于水中, 经阴离子交换柱 (Dowex 1 × 8 OH⁻) 层析后用盐酸中和, 减压蒸干, 得化合物 **4c** (0.61 g), 产率 85.1%, 白色晶体, m. p. 224 ~ 226 °C. 用类似的方法从化合物 **3d** (0.72 g, 2.0 mmol) 合成得到化合物 **4d** (0.59 g), 产率 80.3%, 白色晶体, m. p. 194 ~ 197 °C.

2 结果与讨论

2.1 间二苄胺和间二苄胍盐的合成

脂肪族伯胺的常规合成方法是 Gabriel 合成法. 该方法一般使用邻苯二甲酰亚胺盐为 Gabriel 试剂和伯卤代烃经化后胍解, 副产物较多, 产物有时难以纯化. 本文用二甲酰氨基钠代替邻苯二甲酰亚胺盐, 烃化产物 *N,N*-二甲酰胺不需要分离, 在温和的酸性条件下即可水解, 副产物少且易于除去. 我们采用“一锅煮”的方法, 成功地合成出化合物 **2c** 和 **2d**, 产率较高. 但用类似方法从化合物 **1a** 和 **1b** 合成 **2a** 和 **2b** 时, 未能分离得到相应的产物. 这是因为二甲酰胺的酸性比酚强, 其共轭碱二甲酰氨基钠和反应物分子中的酚作用, 导致试剂失效. 同时形成的酚钠又作为亲核试剂与苄卤反应生成其它复杂的副产物. 因此采用 Delépine 反应合成了化合物 **2a** 和 **2b**, 产率 45% ~ 50%.

间二苄胺衍生物与胍基化试剂 S-甲基异硫脲作用可生成高产率的间二苄胍硫酸盐, 产物由沉淀析出, 易于纯化. 但间二苄胺 **2b** 用类似的方法胍基化, 未得到沉淀产物 **3b**. 间二苄胍硫酸盐 **3c** 和 **3d** 经离子交换柱层析^[23] 交换阴离子可得到其盐酸盐 **4c** 和 **4d**. 化合物 **3a** 在水中的溶解度非常小, 未能通过离子交换得到相应的盐酸盐.

2.2 化合物的鉴定

间二苯胺和间二苯胍衍生物的元素分析和光谱数据列于表 1. 其¹H NMR 谱和元素分析与其结构相吻合. 电喷雾质谱 (ESIMS) 显示的单阳离子峰的 m/z 值与计算值一致. 化合物 **3a**, **3c**, **3d**, **4c**, **4d** 的红外光谱均在 $1\ 620\ \text{cm}^{-1}$ 处有吸收峰, 与胍基碳氮键 ($\text{C}=\text{N}$) 的伸缩振动吸收相吻合.

Table 1 Spectra data and elemental analyses of the synthesized compounds

Comp.	Formula	ESIMS, m/z (Calc.)	¹ H NMR (D_2O), δ	Elemental analysis (% , Calc.)		
				C	H	N
2a	$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$	202.7 [M - Cl] ⁺ (203.1)	7.28 (s, 2H, ArH), 4.26 (s, 4H, 2ArCH ₂ N), 2.35 (s, 3H, -CH ₃)			
2b	$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$	244.5 [M - Cl] ⁺ (245.1)	7.28 (s, 2H, ArH), 4.02 (s, 4H, 2ArCH ₂ N), 1.33 [s, 9H, 2-C(CH ₃) ₃]			
2c	$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}$	236.4 [M - Cl] ⁺ (237.0)	7.42 (s, 2H, ArH), 4.48 (s, 4H, 2ArCH ₂ N), 3.93 (s, 3H, -OCH ₃)			
2d	$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$	217.0 [M - Cl] ⁺ (217.1)	7.23 (s, 2H, ArH), 4.25 (s, 4H, 2ArCH ₂ N), 3.90 (s, 3H, -OCH ₃), 2.31 (s, 3H, -CH ₃)			
3a	$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$	250.7 [M - HSO ₄] ⁺ (251.2)	7.21 (s, 2H, ArH), 4.35 (s, 4H, 2ArCH ₂ N), 2.25 (s, 3H, -CH ₃)	37.84 (37.92)	5.93 (5.79)	24.34 (24.12)
3c	$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{ClN}_6\text{O}_5\text{S}$	284.8 [M - HSO ₄] ⁺ (285.1)	7.40 (s, 2H, ArH), 4.52 (s, 4H, 2ArCH ₂ N), 3.88 (s, 3H, -OCH ₃)	34.33 (34.55)	4.87 (5.01)	21.78 (21.99)
3d	$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$	265.0 [M - HSO ₄] ⁺ (265.2)	7.19 (s, 2H, ArH), 4.21 (s, 4H, 2ArCH ₂ N), 3.83 (s, 3H, -OCH ₃), 2.28 (s, 3H, -CH ₃)	39.50 (39.76)	6.02 (6.12)	23.41 (23.20)
4c	$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{N}_6\text{O}$	320.7 [M - Cl] ⁺ (321.1)	7.37 (s, 2H, ArH), 4.48 (s, 4H, 2ArCH ₂ N), 3.86 (s, 3H, -OCH ₃)	36.72 (36.94)	5.19 (5.35)	23.34 (23.50)
4d	$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}$	336.4 [M] ⁺ (336.0)	7.15 (s, 2H, ArH), 4.20 (s, 4H, 2ArCH ₂ N), 3.94 (s, 3H, -OCH ₃), 2.30 (s, 3H, -CH ₃)	41.96 (42.74)	6.34 (6.58)	24.64 (24.92)

2.3 间二苯胍硫酸盐衍生物 3a 的晶体结构

将化合物 **3a** 的单晶在 Bruker CCD X 射线衍射仪上测定结构数据. 分子式 $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_5\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$; 单斜晶系, 空间群为 $P2_1/c$; $a = 0.764\ 33(15)\ \text{nm}$, $b = 1.944\ 7(4)\ \text{nm}$, $c = 1.211\ 5(2)\ \text{nm}$; $\beta = 107.81(3)^\circ$. 化合物 **3a** 的晶体结构见图 1. 两个胍基中的 C—N 键长几乎相同 ($0.132\ 7 \sim 0.135\ 3\ \text{nm}$), 所有的 N—C—N 键角 ($118.2^\circ \sim 122.0^\circ$) 接近 120° , 这和胍基的三角平面共轭结构一致^[8]. 晶体中的两个胍基平面和苯环平面的夹角分别为 90.34° 和 92.11° , 因而它们是近于互相垂直的. 这种构象由分子内和分子间的氢键所固定. 胍基的 N—H 和酚羟基氧原子形成分子内氢键 ($\text{N}2\cdots\text{H}\cdots\text{O}1$, 键长 $0.314\ 3\ \text{nm}$, 键角 159.79°). 水分子氧原子和酚羟基、胍基 N—H 之间形成分子间氢键 ($\text{O}6\cdots\text{H}\cdots\text{O}1$, 键长 $0.285\ 6\ \text{nm}$, 键角 155.28° ; $\text{O}6\cdots\text{H}\cdots\text{N}2$, 键长 $0.301\ 1\ \text{nm}$, 键角 153.49°). 胍基上其余的 N—H 都和硫酸根的氧原子形成氢键, 构成有序的三维氢键网络结构.

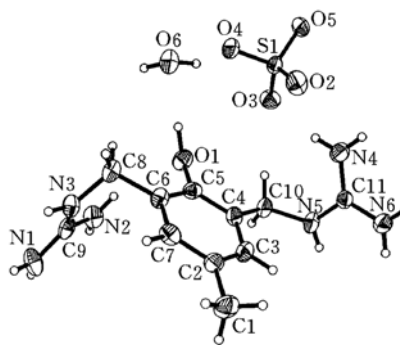


Fig. 1 ORTEP view of compound **3a** including one water molecule

2.4 间二苯胍盐与有机阴离子的互相作用

用核磁共振氢谱和电喷雾质谱初步探讨间二苯胍盐 **4c** 和 **4d** 与有机阴离子的互相作用. 当在化合物 **4c** 和 **4d** 的氘代二甲亚砜溶液中加入与单元胍基等摩尔量对硝基苯甲酸四丁基铵盐时, 胍基质子的化学位移分别从 7.51 , 8.67 和 7.48 , 8.58 向低场移动到 9.02 , 10.23 和 8.95 , 10.06 . 当加入磷酸对硝基苯酚二酯的四丁基铵盐时, 化合物 **4c** 和 **4d** 的胍基质子也分别向低场移动 0.78 , 1.23 和 0.64 , 1.05 . 说明胍基的 N—H 和羧酸根或磷酸二酯阴离子之间形成了氢键^[24,25]. 在化合物 **4c** 和 **4d** 与对硝基苯甲酸盐的甲醇/水溶液的电喷雾质谱图上, 发现有其配合物峰 (m/z : 451.8 , $[\mathbf{4c} - 2\text{Cl}^- + \text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COO}^-]^+$ 和 432.1 $[\mathbf{4d} - 2\text{Cl}^- + \text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COO}^-]^+$), 这也说明化合物 **4c** 和 **4d** 与

有机阴离子通过氢键和静电引力互相作用.

参 考 文 献

- [1] Heys L. , Moore C. G. , Murphy P. J. *J. Chem. Soc. Rev.* [J], 2000, **29**: 57—67
- [2] Schmidchem E. P. , Berger M. *Chem. Rev.* [J], 1997, **97**: 1609—1680
- [3] XU Yun-Gen(徐云根), LUO Sui(罗 穗), HUA Wei-Yi(华维一). *Progress in Pharmaceutical Science(药学进展)* [J], 2000, **24**: 137—140
- [4] Montero A. , Goya P. , Jagerovic N. *et al.* *Bioorg. Med. Chem.* [J], 2002, **10**: 1009—1013
- [5] Ohtani I. , Kusumi T. , Kakisawa H. *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* [J], 1992, **114**: 8472—8479
- [6] Murphy P. J. , Williams H. L. , Hibbs D. E. *et al.* *Tetrahedron* [J], 1996, **52**: 8315—8332
- [7] Kinnel R. B. , Gehrken H. P. , Swali R. *et al.* *J. Org. Chem.* [J], 1998, **63**: 3281—3286
- [8] Gobbi M. , Frenking G. *J. Am. Chem. Soc.* [J], 1993, **115**: 2362—2372
- [9] Opitz J. G. , Ciglic M. I. , Haugg M. *et al.* *Biochemistry* [J], 1998, **37**: 4203—4033
- [10] Mendoza J. de, Alcazar V. , Lu G. Y. *et al.* *Pure Appl. Chem.* [J], 1997, **69**: 577—582
- [11] Mark W. P. , Hamilton A. D. *Chem. Rev.* [J], 2000, **100**: 2479—2493
- [12] Liu F. , Lu G. Y. , He W. J. *et al.* *Synthesis* [J], 2001, **4**: 607—611
- [13] Lu G. Y. , Liu F. , He W. J. *et al.* *Chin. J. Chem.* [J], 1999, **17**: 508—511
- [14] LU Guo-Yuan(陆国元), WAN Xiao-Bin(万小宾), JIN Chuan-Ming(金传明) *et al.* *Acta Chimica Sinica(化学学报)* [J], 2000, **58**: 890—894
- [15] Lu G. Y. , Liu F. , Song W. *et al.* *Material Science and Engineering C* [J], 1999, **10**: 29—32
- [16] Liu F. , Lu G. Y. , He W. J. *et al.* *Chin. J. Chem.* [J], 2001, **19**: 317—320
- [17] LU Guo-Yuan(陆国元), WANG Zhen-Sheng(王震生), LIU Fang(刘 芳). *Acta Chimica Sinica(化学学报)* [J], 2001, **59**: 600—603
- [18] Liu F. , Lu G. Y. , He W. J. *et al.* *New J. Chem.* [J], 2002, **26**: 601—606
- [19] Liu F. , Lu G. Y. , He W. J. *et al.* *Thin Solid Films* [J], 2004, **468**: 244—249
- [20] Wang Z. S. , Lu G. Y. , Guo X. *et al.* *Supramolecular Chem.* [J], 2003, **15**: 327—334
- [21] Mazurek W. , Bond A. M. , Murray K. S. *et al.* *Inorg. Chem.* [J], 1985, **24**: 2484—2490
- [22] Allenstein E. , Beyl V. *Chem. Ber.* [J], 1967, **100**: 3551—3563
- [23] Darnard B. , Fyles D. L. , Lehn J. M. *et al.* *Helvetica Chimica Acta* [J], 1979, **62**: 2763—2787
- [24] Dixon K. P. , Geib S. J. , Hamilton A. D. *J. Am. Chem. Soc.* [J], 1992, **114**: 365—366
- [25] Onda M. , Yoshihara K. , Koyano H. *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* [J], 1996, **118**: 8524—8530

Synthesis of Phenylenedimethylene Bis(guanidiniums) Derivatives

SONG Wei, LU Xiao-Feng, LU Guo-Yuan*

(*Department of Chemistry, State Key Laboratory of Coordination Chemistry,
Nanjing University, Nanjing 210093, China*)

Abstract Naturally occurring and synthetic compounds containing guanidine display a wide range of biological activities and are used as a receptor for organic anions. This paper reports the synthesis of phenylenedimethylene diamines and bis(guanidiniums) derivatives. The phenylenedimethylene diamine derivatives were prepared by the reaction of phenylenedimethylene dichloride with sodium diformamide and then hydrolyzing with hydrochloric acid/ethanol solution. The diamines were respectively treated with *S*-methylisothiurea sulfate to give the corresponding phenylenedimethylene bis(guanidiniums) sulfate, and then they were converted to the corresponding chlorides by ion-exchange process. ¹H NMR spectra and ESIMS data indicate that they display a stronger interaction with organic anions.

Keywords Guanidine; Bis(guanidiniums); Diamine; Synthesis

(Ed. : H, J, Z)