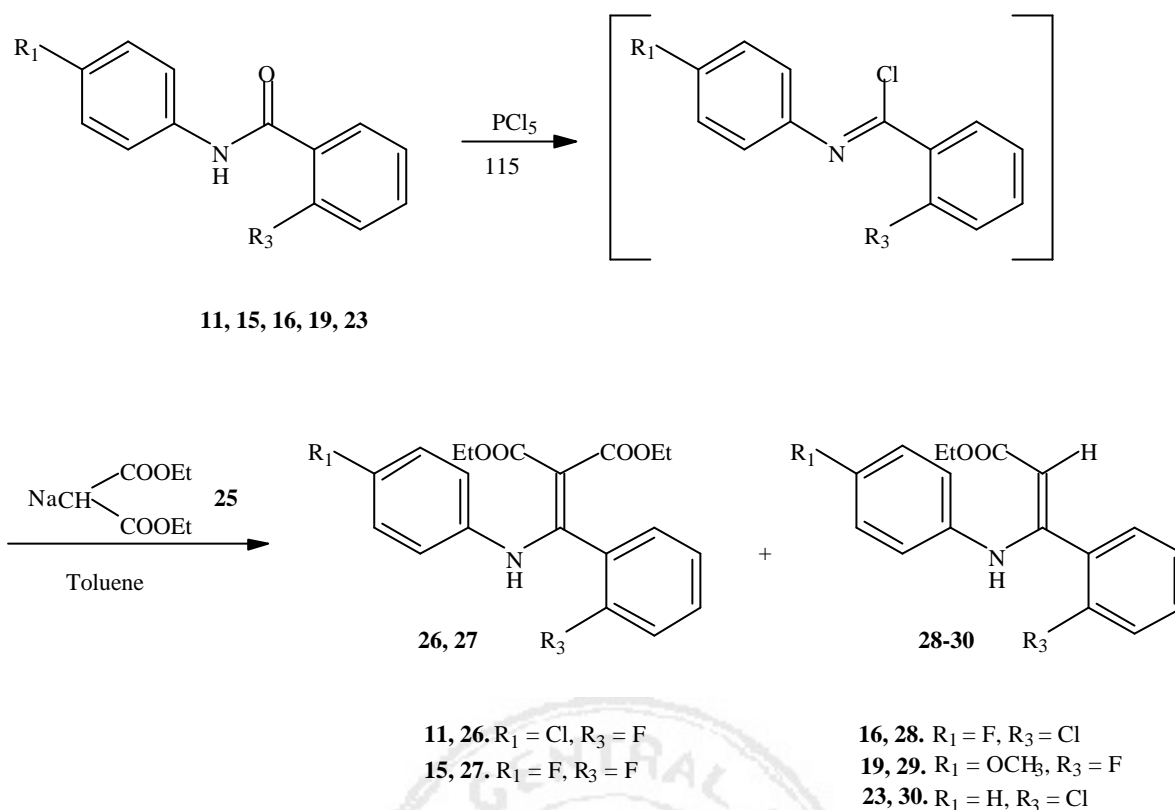


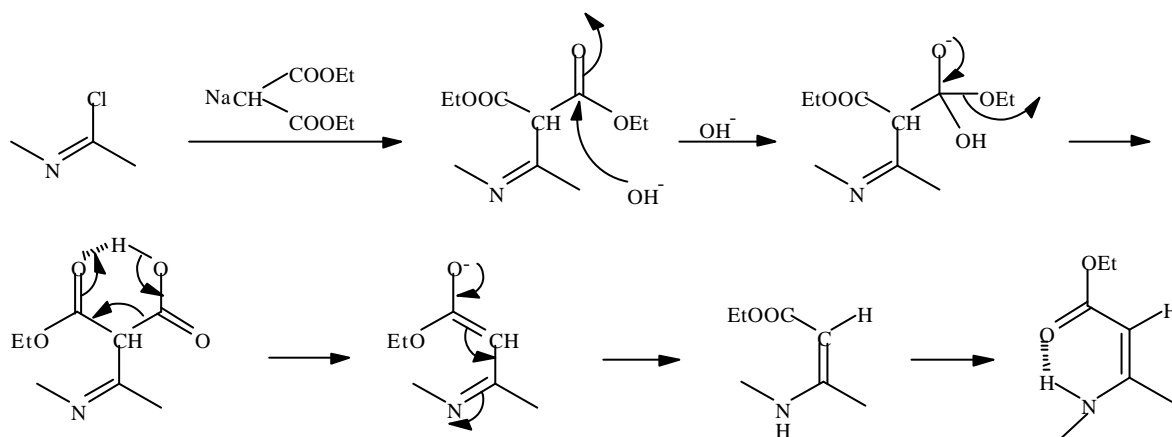
(二) Diethyl [3-(2-substituted phenyl)-3-[(4-substituted phenyl)amino]]-methylene malonates (26-27)與 Ethyl (2Z)-3-(2-substituted phenyl)-3-[(4-substituted phenyl)amino]acrylates (28-30)之合成



**Scheme 3**

此類化合物之合成以化合物 26 為例(如 Scheme 3 所示)簡扼說明, 詳細合成方法請參閱第四章第三節。秤取化合物 11 與 PCl<sub>5</sub> 加熱迴流進行氯化反應, 抽除 POCl<sub>3</sub> 後, 得到金黃色液體 carboximidoyl chloride; 另外秤取金屬鈉溶於無水乙醇中, 再滴加 diethylmalonate 形成 sodium diethylmalonate 之白色固體(25); 接著將 carboximidoyl chloride 與 25 於無水甲苯中加熱迴流, 得橙黃色液體, 經管柱層析純化即得 diethyl [3-[(4-chlorophenyl)amino]-3-(2-fluorophenyl)]methylene malonate (26)。

此步驟很容易使雙酯產物脫除一個乙酯基團，形成副產物為 ethyl (2Z)-3-(2-substituted phenyl)-3-[(4-substituted phenyl)amino]acrylate 而導致產率降低；有時甚至全變為副產物，如化合物 28,30 即是在環化前析出，意外獲得的化合物。推測副產物形成的可能原因為(如 Scheme 4 所示)：溶媒中的水分未完全去除，使殘留水分在鹼性下形成氫氧根離子，於是雙酯產物其中一個酯官能基變成酸官能基，此時很容易脫除 CO<sub>2</sub> 形成單酯的結構，此結構經由測定 NOESY 圖譜發現氮上的氫與 carbonyl group 形成氫鍵，故以 Z form 型式存在。另外也有可能是在製備 sodium diethylmalonate (25)時就已經脫除一個乙酯基團，其機轉類似 Scheme 4 所示。



Scheme 4

此外，在從事 diethyl [3-(2-fluorophenyl)-3-[(4-methoxyphenyl)amino]] methylene malonate 之合成時，發現橙黃色液體(由 TLC 片判斷有雙酯產物及單酯副產物，且無化合物 19)於管柱層析的過程中顏色逐漸加深，結果並未獲得預期的雙酯產物，僅得副產物為 ethyl (2Z)-3-(2-fluorophenyl)-3-[(4-methoxyphenyl)amino]acrylate (29)，還得到不少 amide linkage 化合物 19。然而，若 R<sub>1</sub> 取代基為 F 或 Cl 原子時並無此現象發生，並可獲得預期產物化合物 26, 27。此種 R<sub>1</sub> 取代基為甲氧基所發生不尋常的現象，值得探討。

以下分述預期產物 26 及副產物 29 之結構鑑定：

化合物 26 之結構鑑定：

化合物 26 為白色晶體，熔點 48.1-49.3 。

質譜(EIMS) (圖 26-1)：由分子離子峰( $m/z$  391)及元素分析結果得知此化合物分子式為  $C_{20}H_{19}ClFNO_4$ ，與預期相符。

IR 圖譜(圖 26-2)：在波數  $3223\text{ cm}^{-1}$  處有二級醯胺基伸縮振動之吸收峰；在波數  $1726$ 、 $1657\text{ cm}^{-1}$  處有  $C=O$  伸縮振動之吸收峰。

UV 圖譜：在  $312.5\text{ nm}$  處有最大吸收。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 200 MHz) (圖 26-3、圖 26-4)：

積分值顯示此化合物有 19 個氫。初步判斷較高磁場處的四組質子訊號為兩個乙酯基團之訊號；最低磁場處的  $d\ 10.70(1\text{H}, s)$  歸屬於 NH 之訊號；其餘為 8 個芳香氫。

比對類似結構化合物 29 之氫譜(圖 29-3) (相同溶媒為 chloroform- $d_1$ )，可判斷  $C_1\text{OOCH}_2\text{CH}_3$ 、 $C_1\text{OOCH}_2\text{CH}_3$  之化學位移，於是依序將  $d\ 0.75(3\text{H}, t, J = 7.0\text{ Hz})$ 、 $d\ 1.19(3\text{H}, t, J = 7.0\text{ Hz})$ 、 $d\ 3.71(2\text{H}, q, J = 7.0\text{ Hz})$  及  $d\ 4.15(2\text{H}, q, J = 7.0\text{ Hz})$  歸屬於  $C_2\text{-COOCH}_2\text{CH}_3$ 、 $C_1\text{OOCH}_2\text{CH}_3$ 、 $C_2\text{-COOCH}_2\text{CH}_3$  及  $C_1\text{OOCH}_2\text{-CH}_3$  之訊號(分別以  $H_{2A}$ 、 $H_{1A}$ 、 $H_{2B}$  及  $H_{1B}$  表示)。

由訊號分裂模式、偶合情形及氫-氫相關譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz) (圖 26-5)，得知  $d\ 6.87(2\text{H}, d, J = 8.7\text{ Hz})$  及  $d\ 7.05\text{-}7.22$  內的兩個氫，屬於 H-2", H-6" 或 H-3", H-5" 之訊號，其訊號歸屬仍待確認；另外 4 個芳香氫訊號歸屬見下述。

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 50 MHz) (圖 26-6)：

顯示有 21 個碳原子訊號，但由分子式得知有 20 個碳，所以推測可能是兩組結構對稱的碳訊號(C-2", C-6" 與 C-3", C-5")重疊；及  $d\ 59.88$  碳峰線明顯高於其他的兩倍，應是  $2\text{CH}_2$  ( $C_2\text{-COOCH}_2\text{CH}_3$  及  $C_1\text{OOCH}_2\text{CH}_3$ )，分別

以  $C_{2B}$  及  $C_{1B}$  表示)之訊號；及推測可能鄰近 F 原子之 4 個芳香碳與 F 原子產生偶合，呈現 double split 狀態，所以碳譜顯現 21 個訊號( $21 = 20 - 2 - 1 + 4$ )。初步判斷 d 13.38 與 d 14.20 為兩個甲基之訊號，可由 HMQC 判定；d 165.69 與 d 166.80 為兩個 COO 之訊號，可由 HMBC 判定。

此外，C-2'受 F 原子  $^1J_{CF}$  coupling 之影響，所以將 d 158.39 ( $d, J = 246.4$  Hz)歸屬於 C-2'之訊號；C-1'及 C-3'受 F 原子  $^2J_{CF}$  coupling 之影響，且 4 級碳峰線高度低於 3 級碳，所以將 d 115.49 ( $d, J = 20.8$  Hz)及 d 121.35 ( $d, J = 15.4$  Hz)分別歸屬於 C-3'及 C-1'之訊號；C-4'受 F 原子  $^3J_{CF}$  coupling 之影響，所以將 d 132.32 ( $d, J = 8.2$  Hz)歸屬於 C-4'之訊號。

#### HMQC (DMSO- $d_6$ , 200 MHz) (圖 26-7)：

依循碳與氫之相關性，分別將 d 13.38 及 d 14.20 歸屬於  $C_2$ -COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 及  $C_1$ OOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 之訊號(分別以  $C_{2A}$  及  $C_{1A}$  表示)。此外，已從碳譜推得 C-3'、C-4'之訊號，於是 H-3'及 H-4'之訊號分別為 d 7.05-7.22 (*m*)及 d 7.32-7.44 (*m*)。

#### HMBC (DMSO- $d_6$ , 200 MHz) (圖 26-8、圖 26-9)：

d 125.44 與 NH 有  $^3J_{CH}$  coupling correlation 而歸屬於 C-2"，C-6"之訊號，於是 d 128.57 歸屬於 C-3"，C-5"之訊號，再配合 HMQC 得知 d 6.87 (2H,  $d, J = 8.7$  Hz)及 d 7.05-7.22 (*m*)分別歸屬於 H-2"，H-6"及 H-3"，H-5"之訊號。

H-5'與 C-1'、C-3'有遠程偶合關係，所以將 d 7.05-7.22 (*m*)歸屬於 H-5'之訊號，再配合 HMQC 得知 d 124.48 歸屬於 C-5'之訊號；H-6'與 C-2'、C-4'有遠程偶合關係，所以將 d 7.32-7.44 (*m*)歸屬於 H-6'之訊號，再配合 HMQC 得知 d 130.84 歸屬於 C-6'之訊號；再由 H-6'之遠程偶合關係推得 d 154.89 歸屬於 C-3 之訊號。

其餘 5 個四級碳歸屬如下：d 3.71 (2H,  $q, J = 7.0$  Hz,  $C_2$ -COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)與 d 165.69 有  $^3J_{CH}$  coupling correlation，所以將 d 165.69 歸屬於  $C_2$ -COO 之訊號(以  $C_{2C}$  表示)；d 4.15 (2H,  $q, J = 7.0$  Hz,  $C_1$ OOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)與 d 166.80 有  $^3J_{CH}$  coupling correlation，所以將 d 166.80 歸屬於 C-1 之訊號；d 98.34 與 NH 有

$^3J_{\text{CH}}$  coupling correlation 而歸屬於 C-2 之訊號。最後 C-1''及 C-4''不易判斷，歸屬原則同化合物 13, 故將 d 129.22 及 d 137.60 歸屬於 C-4''及 C-1''之訊號

Table 2. NMR spectral data for compound 26

Position	H	C	HMBC
1	--	166.80	
2	--	98.34	
3	--	154.89	
1'	--	121.35 ( <i>d</i> , 15.4 Hz)	
2'	--	158.39 ( <i>d</i> , 246.4 Hz)	
3'	7.05-7.22 ( <i>m</i> )	115.49 ( <i>d</i> , 20.8 Hz)	C-1' ( $^3J$ ), C-2' ( $^2J$ ), C-5' ( $^3J$ )
4'	7.32-7.44 ( <i>m</i> )	132.32 ( <i>d</i> , 8.2 Hz)	C-2' ( $^3J$ ), C-6' ( $^3J$ )
5'	7.05-7.22 ( <i>m</i> )	124.48	C-1' ( $^3J$ ), C-3' ( $^3J$ )
6'	7.32-7.44 ( <i>m</i> )	130.84	C-3 ( $^3J$ ), C-2' ( $^3J$ ), C-4' ( $^3J$ )
1''	--	137.60	
2'', 6''	6.87 ( <i>d</i> , 8.7 Hz)	125.44	C-1'' ( $^2J$ ), C-6'', 2'' ( $^3J$ ), C-4'' ( $^3J$ )
3'', 5''	7.05-7.22 ( <i>m</i> )	128.57	C-1'' ( $^3J$ ), C-5'', 3'' ( $^3J$ )
4''	--	129.22	
1 <sub>A</sub> (CH <sub>3</sub> )	1.19 ( <i>t</i> , 7.0 Hz)	14.20	C-1 <sub>B</sub> ( $^2J$ )
1 <sub>B</sub> (CH <sub>2</sub> )	4.15 ( <i>q</i> , 7.0 Hz)	59.88	C-1 ( $^3J$ ), C-1 <sub>A</sub> ( $^2J$ )
2 <sub>A</sub> (CH <sub>3</sub> )	0.75 ( <i>t</i> , 7.0 Hz)	13.38	C-2 <sub>B</sub> ( $^2J$ )
2 <sub>B</sub> (CH <sub>2</sub> )	3.71 ( <i>q</i> , 7.0 Hz)	59.88	C-2 <sub>A</sub> ( $^2J$ ), C-2 <sub>C</sub> ( $^3J$ )
2 <sub>C</sub>	--	165.69	
NH	10.70 ( <i>s</i> )	--	C-2 ( $^3J$ ), C-1' ( $^3J$ ), C-2'', 6'' ( $^3J$ )

綜合上述圖譜數據分析，可以確定化合物 26 為 diethyl [3-[(4-chlorophenyl)amino]-3-(2-fluorophenyl)]methylene malonate。