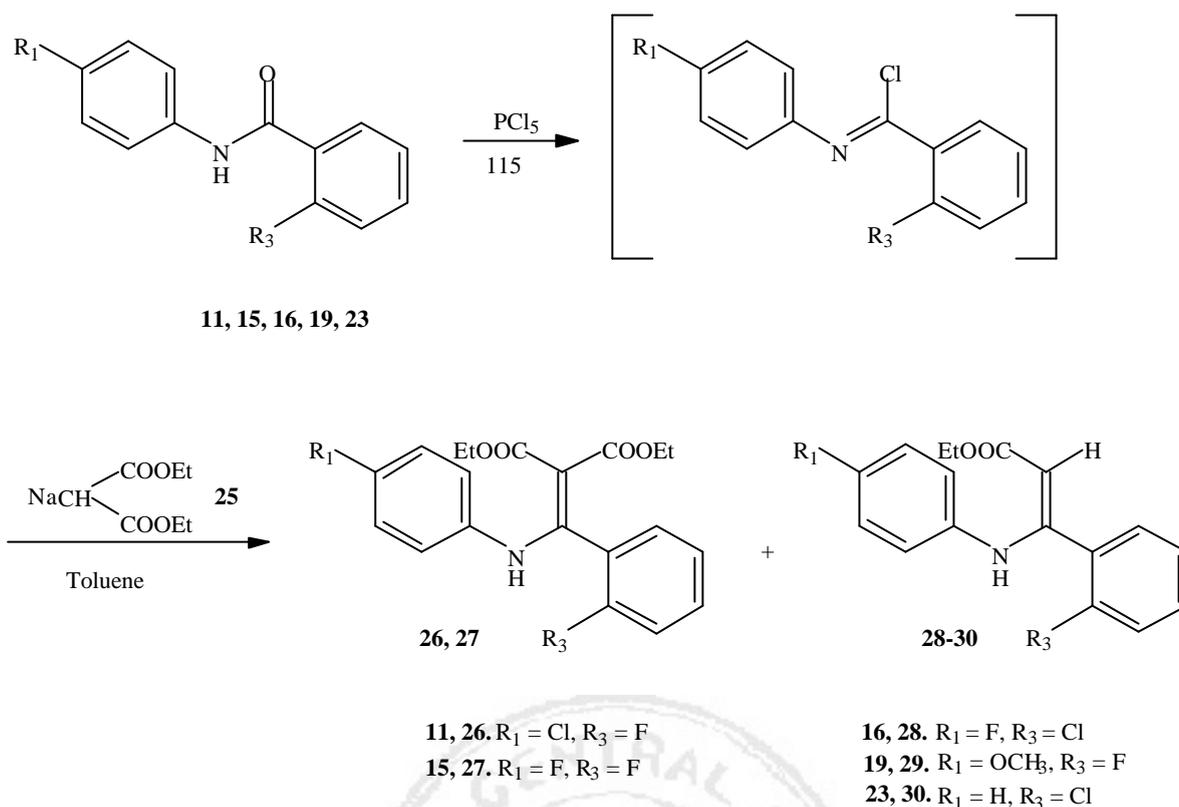


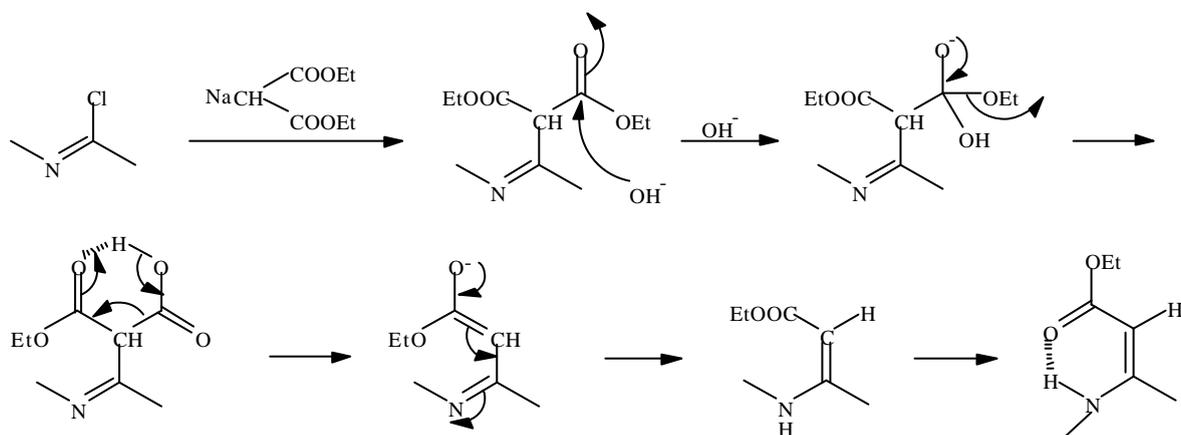
(二) Diethyl [3-(2-substituted phenyl)-3-[(4-substituted phenyl)amino]]-methylene malonates (26-27)與 Ethyl (2Z)-3-(2-substituted phenyl)-3-[(4-substituted phenyl)amino]acrylates (28-30)之合成



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 PCl₅ 加熱迴流進行氯化反應, 抽除 POCl₃ 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 CO₂ 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 R₁ 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 R₁ 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 cm^{-1} 處有二級醯胺基伸縮振動之吸收峰；在波數 1726 、 1657 cm^{-1} 處有 $C=O$ 伸縮振動之吸收峰。

UV 圖譜：在 312.5 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 2CH_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 -COOCH₂CH₃ 及 C_1 OOCH₂CH₃ 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 -COOCH₂CH₃)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 OOCH₂CH₃)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 _A (CH ₃)	1.19 (<i>t</i> , 7.0 Hz)	14.20	C-1 _B (2J)
1 _B (CH ₂)	4.15 (<i>q</i> , 7.0 Hz)	59.88	C-1 (3J), C-1 _A (2J)
2 _A (CH ₃)	0.75 (<i>t</i> , 7.0 Hz)	13.38	C-2 _B (2J)
2 _B (CH ₂)	3.71 (<i>q</i> , 7.0 Hz)	59.88	C-2 _A (2J), C-2 _C (3J)
2 _C	--	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。