

摘 要

由各种取代的吡啶-3-甲醛与不同的苯肼在乙醇溶剂中通过缩合反应，合成了相应的取代吡啶-3-甲醛苯腙类化合物。

共合成了16个取代吡啶-3-甲醛苯腙：4-甲氧基吡啶-3-甲醛苯腙、5-甲氧基吡啶-3-甲醛苯腙、6-甲氧基吡啶-3-甲醛苯腙、7-甲氧基吡啶-3-甲醛苯腙；4-甲氧基吡啶-3-甲醛-(4'-硝基)苯腙、5-甲氧基吡啶-3-甲醛-(4'-硝基)苯腙、6-甲氧基吡啶-3-甲醛-(4'-硝基)苯腙、7-甲氧基吡啶-3-甲醛-(4'-硝基)苯腙；4-苄氧基吡啶-3-甲醛苯腙、5-苄氧基吡啶-3-甲醛苯腙、6-苄氧基吡啶-3-甲醛苯腙、7-苄氧基吡啶-3-甲醛苯腙；4-苄氧基吡啶-3-甲醛-(4'-硝基)苯腙、5-苄氧基吡啶-3-甲醛-(4'-硝基)苯腙、6-苄氧基吡啶-3-甲醛-(4'-硝基)苯腙、7-苄氧基吡啶-3-甲醛-(4'-硝基)苯腙。

上述化合物均未见文献报道。

以上各化合物均通过元素分析、结构经 $^1\text{H NMR}$ 、IR和MS得到确证，获得了熔点等相关物理数据。

关键词：4、5、6、7-甲氧基吡啶-3-甲醛苯腙，4、5、6、7-甲氧基吡啶-3-甲醛-(4'-硝基)苯腙，4、5、6、7-苄氧基吡啶-3-甲醛苯腙，4、5、6、7-苄氧基吡啶-3-甲醛-(4'-硝基)苯腙，缩合反应，合成

ABSTRACT

A series of substituted indole-3-carboxaldehyde phenylhydrazone have been prepared by the condensation of substituted phenylhydrazine and substituted indole-3-carboxaldehyde in solvent of ethanol.

Sixteen compounds of substituted indole-3-carboxaldehyde phenylhydrazone have been synthesized. They are 4- methoxyindole-3-carboxaldehyde phenylhydrazone , 5-methoxyindole-3-carboxaldehyde phenylhydrazone, 6- methoxyindole-3-carboxaldehyde phenylhydrazone, 7-methoxyindole-3-carboxaldehyde phenylhydrazone , 4- methoxyindole-3-carboxaldehyde-(4'-nitro) phenylhydrazone , 5- methoxyindole-3-carboxaldehyde-(4'-nitro) phenylhydrazone , 6- methoxyindole -3-carboxaldehyde-(4'-nitro) phenylhydrazone, 7- methoxyindole -3-carboxaldehyde-(4'-nitro) phenylhydrazone, 4-benzyloxyindole-3-carboxaldehyde phenylhydrazone , 5-benzyloxyindole-3-carboxaldehyde phenylhydrazone,6-benzyloxyindole-3-carboxaldehyde phenylhydrazone , 7-benzyloxyindole-3-carboxaldehyde phenylhydrazone, 4-benzyloxyindole-3-carboxaldehyde-(4'-nitro) phenylhydrazone , 5-benzyloxyindole-3-carboxaldehyde-(4'-nitro) phenylhydrazone,6-benzyloxyindole-3-carboxaldehyde-(4'-nitro)phenylhydrazone, 7-benzyloxyindole-3-carboxaldehyde-(4'-nitro)phenylhydrazone .

All of above compounds have not been reported.

Structure of these confirmed by Elementary analyses, ^1H NMR, IR and MS. Some physical properties (M.P. etc.) have been found at the same time.

Keywords: 4、5、6、7- methoxyindole-3-carboxaldehyde phenylhydrazone,

4、5、6、7- benzyloxyindole-3-carboxaldehyde phenylhydrazone, 4、5、6、7-methoxyindole-3-carboxaldehyde-(4'-nitro)phenylhydrazone, 4、5、6、7-benzyloxyindole-3-carboxaldehyde-(4'-nitro)phenylhydrazone, condensation, synthesis

东南大学学位论文独创性声明

本人声明所呈交的学位论文是我个人在导师指导下进行的研究工作及取得的研究成果。尽我所知，除了文中特别加以标注和致谢的地方外，论文中不包含其他人已经发表或撰写过的研究成果，也不包含为获得东南大学或其它教育机构的学位或证书而使用过的材料。与我一同工作的同志对本研究所做的任何贡献均已在论文中作了明确的说明并表示了谢意。

研究生签名：_____日期：_____

东南大学学位论文使用授权声明

东南大学、中国科学技术信息研究所、国家图书馆有权保留本人所送交学位论文的复印件和电子文档，可以采用影印、缩印或其他复制手段保存论文。本人电子文档的内容和纸质论文的内容相一致。除在保密期内的保密论文外，允许论文被查阅和借阅，可以公布（包括刊登）论文的全部或部分内容。论文的公布（包括刊登）授权东南大学研究生院办理。

研究生签名：_____导师签名：_____日期：_____

第一章 绪论

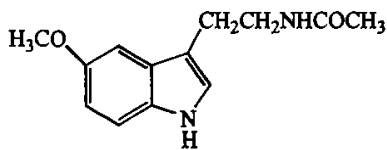
1.1 选题背景及意义

1.1.1 吲哚-3-甲醛及其衍生物概述

从 1883 年 Emil Fischer 首次合成的第一个吲哚类化合物到现在的一百多年来,人们合成了各种类型的取代吲哚。大多数吲哚类化合物都具有良好的生物活性和药理活性,比如吲哚美辛、奥沙美辛、舒林酸等等,它们都是非甾体抗炎药,所以对于这类化合物的合成研究有着一定的实际意义。

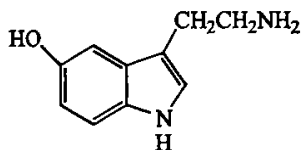
吲哚-3-甲醛以其独特的化学结构,而使其衍生出来的医药和农药具有独特的生理活性和药理活性。许多生理活性很强的天然物质,均为吲哚-3-甲醛的衍生物,倍受世人瞩目。

在医药方面,吲哚-3-甲醛及其衍生物可以合成一些解热镇痛剂、兴奋剂、降压药^[1,2]、抗菌药^[3]、驱虫药^[4]、抗血管扩张药^[5]、抗组胺药、抗帕金森病^[6,7,8]等药物,如褪黑激素^[9]**1**(也叫松果腺素,“脑白金”的主要成分),5-羟色胺^[10]**2**等都是取代吲哚-3-甲醛的衍生物。它们的结构如下:



1

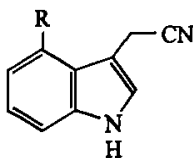
1. 褪黑激素



2

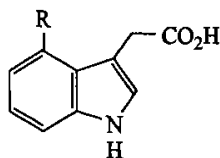
2. 5-羟色胺

在农药方面,吲哚-3-甲醛及其衍生物可以制备一些植物生长调节剂、杀菌剂等化合物,如取代吲哚-3-乙腈**3**和取代吲哚-3-乙酸**4**等,它们都是重要的植物生长调节剂,可用于茶和桑树等树木根系的生长。



3

3. 取代吲哚-3-乙腈

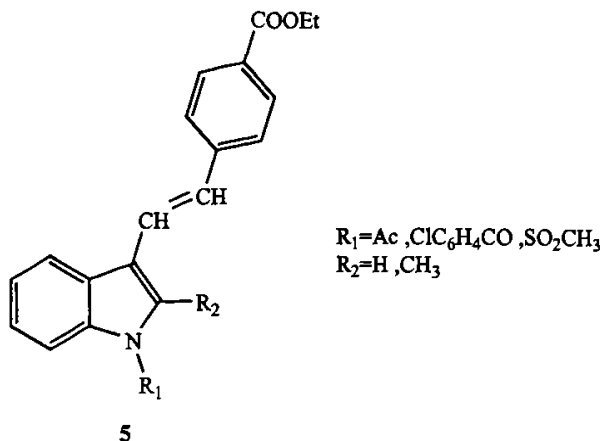


4

4. 取代吲哚-3-乙酸

R = OMe, I, CN

此外,取代吲哚-3-甲醛及其衍生物还可以合成一些氨基酸类化合物^[11],如色胺酸类化合物^[12,13,14,15]及一些具有抗肿瘤活性的化合物,如3-取代苯基乙烯基吲哚衍生物^[16]**5**等等。

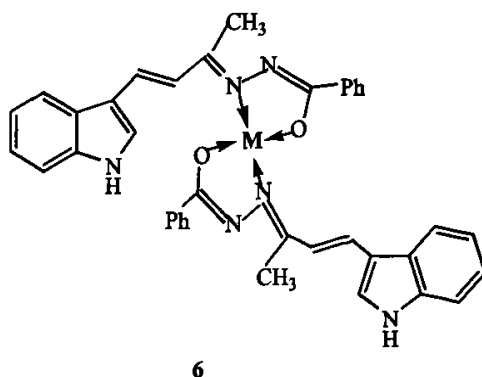


3-取代苯基乙烯基吲哚衍生物

1.1.2 脞类化合物的应用研究

脞类化合物是指分子结构中含有脞基(-C=N-N-)官能团的一类化合物。脞类化合物本身因其具有特殊的生物活性和强配位能力,在医药、农药、分析试剂、光致变色等领域一直是人们广泛关注的对象,其应用研究也越来越受到人们的重视^{[[17,18,19,20,21,22,23]]}。

在医药领域,脞类化合物具有消炎、杀菌、抗结核、抗麻风病、抗肿瘤、抗病毒感染等作用,其文献报道受到医学界的高度重视^[24, 25, 26, 27, 28, 29, 30],更有意思的是这类配体与过渡金属离子形成的配合物同样具有生理活性,这主要是由于它与细胞中的金属离子形成稳定的配合物所致^[31]。李长征、王流芳^[32, 33]等合成了一系列含有氮芥和脞双重结构的化合物及其配合物,发现异烟肼苯甲醛氮芥脞的铬配合物、苯甲醛氮芥异菸酰脞的铜配合物对SMMC-7721人肝癌细胞均有一定的抑制作用,并指出金属离子和配体在抗肿瘤作用中存在着协同作用。孙刚春、曲建强、王流芳^[34]等合成了含有吲哚基团的配体4-(3-吲哚基)-3-丁烯-2-酮苯甲酰脞及其铜、镍、锌、钴四种过渡金属的配合物6,并对配体和配合物的抗菌、抗肿瘤活性进行了测试。



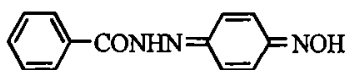
$M = \text{Cu(II)}, \text{Ni(II)}, \text{Zn(II)}, \text{Co(II)}$

6. 配合物可能的结构

在农药领域,脞类化合物作为农药在20世纪50年代即有人进行了研发,但仅有一个品种被商品化,即1955年由拜尔公司开发的酞脞脞(benquinox)7,到80年代,优秀的灭蚊药剂伏蚊脞(hydramethylnon)8面世,才有第二个产品问世。90年代,随着科技的发展,人

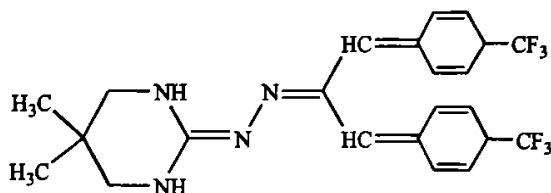
们对脞类结构与靶标物生理活性的关系有了更进一步的认识。由于此类化合物合成相对简便,生物活性优良,并因以前开发相对较少,研究空间较大,故不少国外农药大公司如原诺华、巴斯夫、拜尔、原美国氰胺、日本主友化学、日本农药、日本武田制药等均投入相当的人力、物力、从事此类结构农药的开发,研制出许多种脞类新农药^[35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42]。

比如1992年由日本武田制药公司开发的脞类杀菌剂——咪菌脞(ferimzone) 9,主要用于防治水稻上稻尾孢、稻长蠕孢和稻梨孢等病原菌。原诺华公司于1999年研制、巴斯夫公司开发的氟吡草脞(diflufenzopyr) 10等等,都已成为当今农药的新品种。



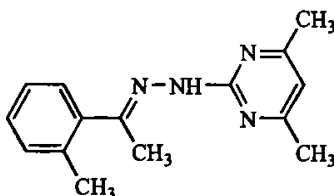
7

7. 脞脞脞 (benquinox)



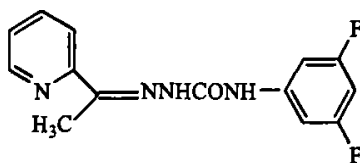
8

8. 伏蚊脞 (hydramethylnon)



9

9. 咪菌脞 (ferimzone)



10

10. 氟吡草脞 (diflufenzopyr)

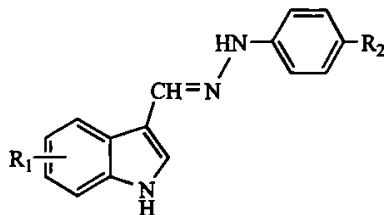
在分析化学领域,脞作为良好配体,可以用来鉴别金属离子和定量分析金属离子的含量。脞类试剂是一类理想的荧光分析试剂,用其测定 Al^{3+} 、 Zn^{2+} 和 Cu^{2+} 已显示出灵敏度高,选

择性好的优点^[43, 44, 45, 46]。

另外在光致变色领域,某些含有特性基团的脞类化合物也具有独特的应用。由于芳香族脞类化合物的电离势为6~7 eV,有利于功能器件中空穴的传输,且与其它空穴传输材料相比,脞类化合物的合成收率高、较易提纯、价格相对较低,由它制成的光导体具有无毒、残余电位较低、光敏性好、暗衰率低及价格低廉、使用寿命长和成像质量高等特点,已发展成为一类重要的空穴传输材料,在国外有机光导体的生产中得到广泛应用^[47, 48, 49]。

1.1.3 本课题研究方向

本课题所要合成的取代吲哚-3-甲醛苯脞类化合物的结构如下:



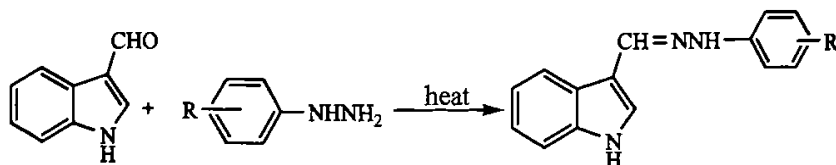
取代吲哚-3-甲醛苯脞类化合物,集合了吲哚三甲醛的特点,同时结构中又含有亚胺或甲亚胺特性基团($—RC=N—$),因此生理活性大大增强。就吲哚的活性来说,Wattenberg报道^[50],日常食用的十字花科蔬菜中所含有的微量吲哚类化合物是抑制癌症发生的因素之一。大量研究表明,吲哚-3-甲醇有较好的抗致癌作用^[51]。长春新碱和靛玉红等抗癌药物都含有吲哚或类吲哚结构,所以吲哚类化合物在抗癌方面有不可忽视的作用。另据文献报道,某些脞类化合物具有抗肺结核,抗麻风病,抗肿瘤和抗病毒感染等作用。因此,研究和开发取代吲哚-3-甲醛苯脞类化合物,有着非常广阔的前景和实际意义。

同时由于我国在这一方面的研究相对较少,对取代吲哚-3-甲醛苯脞类化合物的研究和制备已大大落后于一些发达国家,因此对该类化合物的研究也是非常有必要的。

1.2 取代吲哚-3-甲醛苯脞类化合物的国内外研究现状

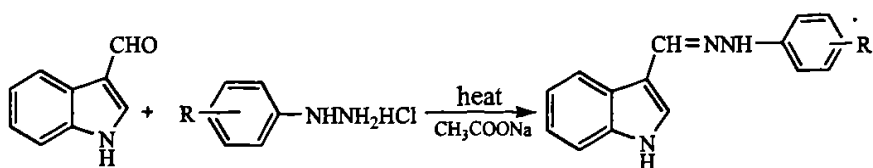
取代吲哚-3-甲醛苯脞类化合物是一个重要的研究领域。最早关于该类文献的报道始于上世纪六十年代初,美国路易斯维尔大学的Richard H. Wiley and R.L.Clevenger等人以吲哚-3-甲醛和苯肼为原料,通过缩合反应[路线1、2]合成了一系列吲哚-3-甲醛芳香脞类化合物,并研究了其抗癌活性^[52]。

[路线1]



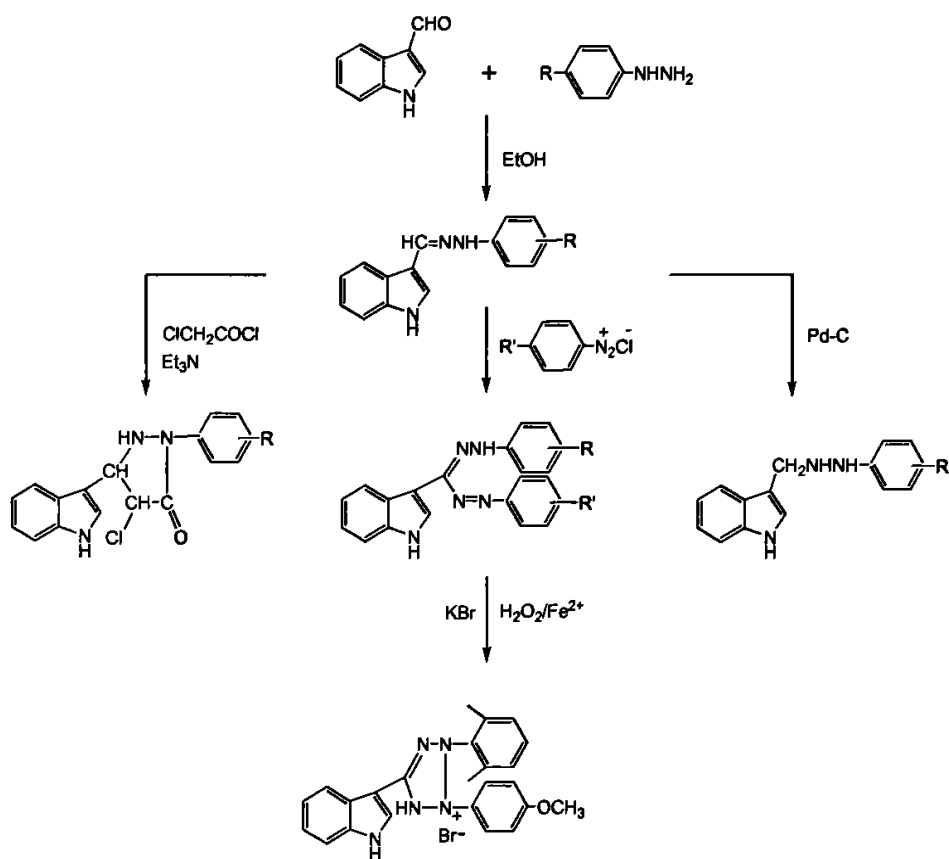
R= 4-Br; 4-F; 2,5-Dichloro; 2,5-Dinitro; 3-NO₂; 4-NO₂

[路线2]



R= 4-Br; 4-F; 2,5-Dichloro; 2,5-Dinitro; 3-NO₂; 4-NO₂

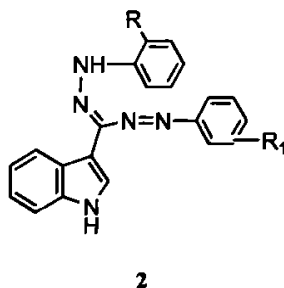
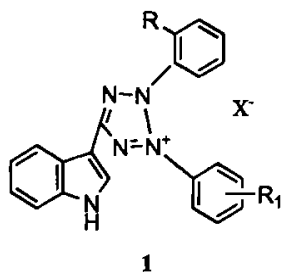
上世纪八十年代初, 印度 King George's Medical College 的 S Singh, M Sharma, G P Gupta 等人也用同样的方法合成了吲哚-3-甲醛芳香胺类化合物及其衍生物^[53]。



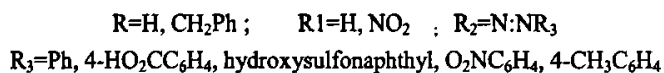
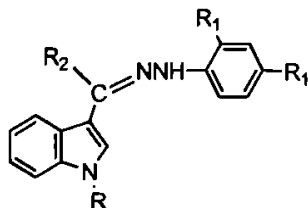
R= H; 4-OCH₃; 2,6-CH₃; 2-Cl

R'= 4-COOH; 4-OCH₃; 4-Cl; 2,6-CH₃; 2-Cl; 2-CH₃

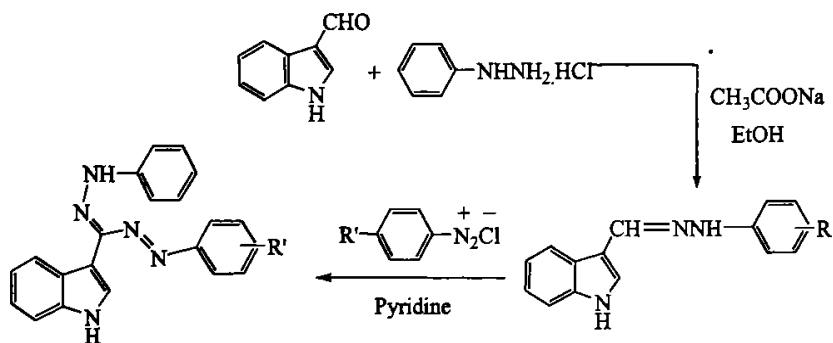
同时该大学的 Sathi, G.; Gujrati, V. R.; Nath, c.; Agarwal, J. C.; Bhargava, K. P.; Shanker, K 等人也合成了一系列吲哚-3-甲醛芳香胺类化合物及其衍生物, 并探讨了它们对中枢神经系统 (CNS) 以及对单胺氧化酶 (MAO) 的生物活性^[54]。



同期, K haa Hoa, Truong Dai Hoc Tong Hop Hanoi等人也合成了咪唑-3-甲醛芳香腙类化合物及其衍生物。



到九十年代, 印度的Mazaahir Kidwai, Neena Negi and Gupta S. D.等人利用咪唑-3-甲醛和苯胼盐酸盐合成了咪唑-3-甲醛苯腙, 并与取代重氮盐反应合成了一系列甲脎类化合物, 探讨了该化合物在生物避孕方面的活性^[55]。



综合国内外的研究成果，发现大部分的研究都仅仅局限于苯肼环上取代基的变化，而对于吲哚环上不同位次（即 4, 5, 6, 7 位）、不同取代基的变化则很少有合成研究。因此，在这方面还有很大的研究空间。

1.3 本文研究目的及内容

本论文合成了一系列的取代吲哚-3-甲醛苯肼类化合物，并进行了结构表征，给出其熔点、外观等物理数据以及四大图谱数据。研究目的是希望能对合成的化合物进行药理活性实验，通过药物筛选，探讨其生物活性。

具体研究内容包括：

一、查阅国内外文献，了解取代吲哚-3-甲醛苯肼类化合物的研究现状，确定具体合成的化合物。

二、找到一条原料易得来源广、合成路线短、实验操作简便且适合于工业化生产的工艺合成方法。

三、选择合适的溶剂对产物纯化。

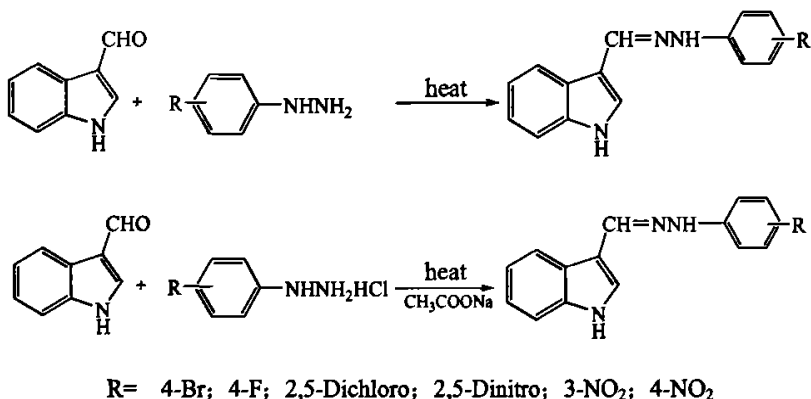
四、对目标化合物进行表征，确定化合物的结构。

第二章 合成路线的选择

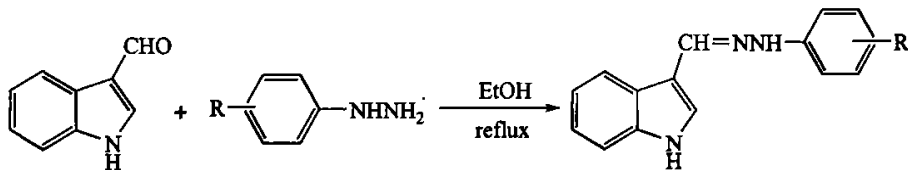
2.1 取代吲哚-3-甲醛苯腙类化合物的合成方法

关于取代吲哚-3-甲醛苯腙的合成，主要有以下几个文献报道：

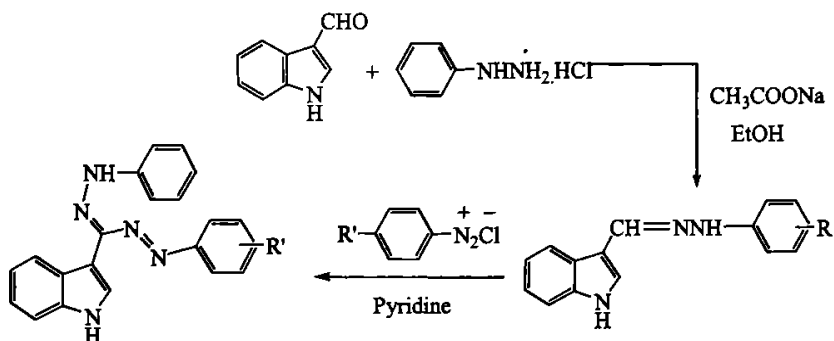
[文献1]1962年，美国路易斯维尔大学的Richard H. Wiley and R.L.Clevenger等人，把吲哚-3-甲醛和取代苯肼分别溶解在适量的热乙醇中，然后把两溶液混合，加热5min,冷却结晶。



[文献2]1984年，印度 King George's Medical College 的S Singh, M Sharma,G P Gupta 等人把吲哚-3-甲醛和等摩尔量的苯肼溶解在乙醇中，加适量乙酸催化，合成了吲哚-3-甲醛芳香腙类化合物及其衍生物。



[文献3] 九十年代，印度的Mazaahir Kidwai, Neena Negi and Gupta S. D.等人利用吲哚-3-甲醛和苯肼盐酸盐合成了吲哚-3-甲醛苯腙，并与取代重氮盐反应合成了一系列甲腙类化合物。



2.2 合成路线的选择

在选择合成路线时，本人综合比较了上述各条合成路线。醛与肼之间的缩合脱水形成C=N双键是反应的关键。结合原料在溶剂中的溶解性不同，可能带来反应的不完全等问题，我们采用[文献2]的反应条件。即先把取代醛溶解在乙醇中，然后加苯肼，反应中加适量冰醋酸做催化剂，回流反应4~5h，TLC跟踪检测终点。

具体步骤如下：

第一步：取代吲哚-3-甲醛的合成。参考文献^[56, 61]自制。

第二步：目标产物的合成。由取代吲哚-3-甲醛与苯肼在乙醇中通过缩合反应合成取代吲哚-3-甲醛苯肼。

第三步：目标产物的纯化。选择合适的重结晶溶剂对目标产物进行纯化。

第三章 取代吲哚-3-甲醛的合成

3.1 仪器和主要药品

3.1.1 仪器

X4型显微熔点测定仪（北京第三光学仪器厂，温度计未校正）；
SPD-10VP型高效液相色谱仪（日本岛津）。

3.1.2 主要药品

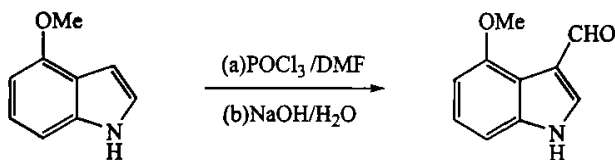
4、5、6、7-甲氧基吲哚，4、5、6、7-苄氧基吲哚购于江苏省宜兴市中宇药化技术有限公司，工业品；三氯氧磷、N,N-二甲基甲酰胺、氢氧化钠为分析纯。

3.2 取代吲哚-3-甲醛的合成

3.2.1 4-甲氧基吲哚-3-甲醛的合成

在配有机械搅拌、恒压滴液漏斗、温度计的1000 ml三颈烧瓶中，加入68.5g (0.94mol) 新蒸馏过的N,N-二甲基甲酰胺，冷却至0℃，于30~40min内滴加36 g(0.24 mol)新蒸馏过的三氯氧磷，滴加完毕后继续在0℃搅拌10min，再滴加31.4 g(0.21 mol)4-甲氧基吲哚和25ml N,N-二甲基甲酰胺的溶液，温度控制在10℃以下，滴加完毕后于室温下搅拌1~1.5h，再在冷水冷却下缓慢加入75 g碎冰得到一澄清溶液。向此溶液中再慢慢滴加90g氢氧化钠和250ml水的溶液，温度控制在40℃以下，滴加完毕后，迅速加热至回流，维持1~2h，冷却过夜，过滤，滤饼水洗至中性。烘干得35.1g 4-甲氧基吲哚-3-甲醛，产率94%。m.p. 160-162℃(Lit^[57] 162-163℃)。HPLC: 99.4%。

合成路线表示如下：



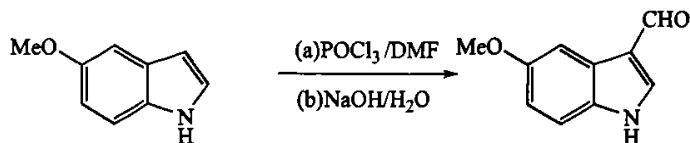
3.2.2 5-甲氧基吲哚-3-甲醛的合成

在配有机械搅拌、恒压滴液漏斗、温度计的1000 ml三颈烧瓶中，加入68.5g (0.94mol) 新蒸馏过的N,N-二甲基甲酰胺，冷却至0℃，于30~40min内滴加36 g(0.24 mol)新蒸馏过的三氯氧磷，滴加完毕后继续在0℃搅拌10min，再滴加31.4 g(0.21 mol)5-甲氧基吲哚和25ml N,N-二甲基甲酰胺的溶液，温度控制在10℃以下，滴加完毕后于室温下搅拌1~1.5h，再在冷水冷却下缓慢加入75 g碎冰得到一澄清溶液。向此溶液中再慢慢滴加90g氢氧化钠和

250ml 水的溶液，温度控制在 40℃ 以下，滴加完毕后，迅速加热至回流，维持 10~20 min，冷却过夜，过滤，滤饼水洗至中性。烘干得 33.9g 5-甲氧基吲哚-3-甲醛，产率 91%。

m.p. 180-181℃ (Lit^[58] 179~180℃)。HPLC: 99%。

合成路线表示如下：

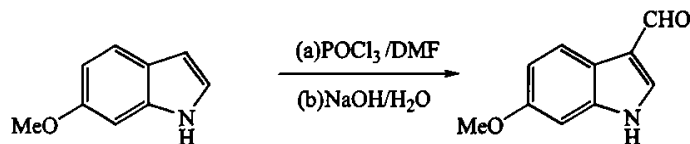


3.2.3 6-甲氧基吲哚-3-甲醛的合成

在配有机械搅拌、恒压滴液漏斗、温度计的 1000 ml 三颈烧瓶中，加入 68.5g (0.94mol) 新蒸馏过的 N,N-二甲基甲酰胺，冷却至 0℃，于 30~40min 内滴加 36 g (0.24 mol) 新蒸馏过的三氯氧磷，滴加完毕后继续在 0℃ 搅拌 10min，再滴加 31.4 g (0.21 mol) 6-甲氧基吲哚和 25ml N,N-二甲基甲酰胺的溶液，温度控制在 10℃ 以下，滴加完毕后于室温下搅拌 1~1.5h，再在冷水冷却下缓慢加入 75 g 碎冰得到一澄清溶液。向此溶液中再慢慢滴加 90g 氢氧化钠和 250ml 水的溶液，温度控制在 40℃ 以下，滴加完毕后，迅速加热至回流，维持 10~20 min，冷却过夜，过滤，滤饼水洗至中性。烘干得 33.6g 6-甲氧基吲哚-3-甲醛，产率 90%。

m.p. 187-189℃ (Lit^[59] 186℃)。HPLC: 98.5%。

合成路线表示如下：

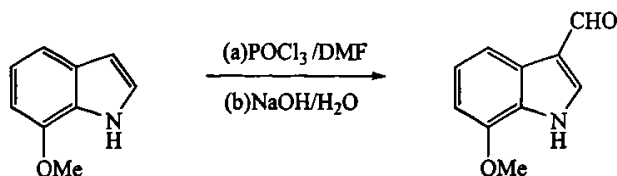


3.2.4 7-甲氧基吲哚-3-甲醛的合成

在配有机械搅拌、恒压滴液漏斗、温度计的 1000 ml 三颈烧瓶中，加入 68.5g (0.94mol) 新蒸馏过的 N,N-二甲基甲酰胺，冷却至 0℃，于 30~40min 内滴加 36 g (0.24 mol) 新蒸馏过的三氯氧磷，滴加完毕后继续在 0℃ 搅拌 10min，再滴加 31.4g (0.21 mol) 7-甲氧基吲哚和 25ml N,N-二甲基甲酰胺的溶液，温度控制在 10℃ 以下，滴加完毕后于室温下搅拌 1~1.5h，再在冷水冷却下缓慢加入 75 g 碎冰得到一澄清溶液。向此溶液中再慢慢滴加 90g 氢氧化钠和 250ml 水的溶液，温度控制在 40℃ 以下，滴加完毕后，迅速加热至回流，维持 10~20 min，冷却过夜，过滤，滤饼水洗至中性。烘干得 32.1g 7-甲氧基吲哚-3-甲醛，产率 86%。

m.p. 162-164℃ (Lit^[60] 165℃)。HPLC: 99.3%。

合成路线表示如下：

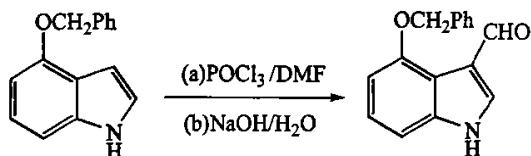


3.2.5 4-苄氧基吲哚-3-甲醛的合成

在 500ml 的三颈瓶中, 加入 DMF70ml, 冷却至 0-5℃, 缓慢滴加三氯氧磷 10 ml, 滴毕, 继续搅拌 20min, 于 10℃ 以下滴加 4-苄氧基吲哚 22.3g (0.1mol) 的 DMF30 ml 溶液, 滴加完毕后于 35℃ 反应 1h, 冷却下加水 60 ml 后, 用 30% 氢氧化钠水溶液调节 pH=8~9 后回流 2 h, 冷却得 23.1g 4-苄氧基吲哚-3-甲醛, 产率 92%。m.p. 164-166℃ (Lit^[62] 162-165℃)。

HPLC: 99.1%。

反应方程式:

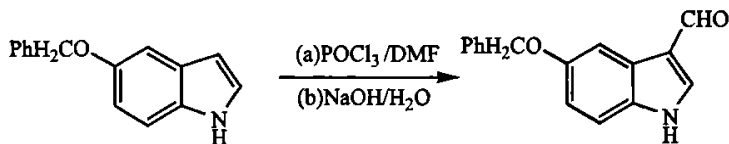


3.2.6 5-苄氧基吲哚-3-甲醛的合成

在 500ml 的三颈瓶中, 加入 DMF70ml, 冷却至 0-5℃, 缓慢滴加三氯氧磷 10 ml, 滴毕, 继续搅拌 20min, 于 10℃ 以下滴加 5-苄氧基吲哚 22.3g (0.1mol) 的 DMF30 ml 溶液, 滴加完毕后于 35℃ 反应 1h, 冷却下加入水 60 ml 后, 用 30% 氢氧化钠水溶液调节 pH=8~9 后回流 2 h, 冷却得 23.8g 5-苄氧基吲哚-3-甲醛, 产率 95%。m.p. 237-239℃ (Lit^[63] 237-238℃)。

HPLC: 99.5%。

反应方程式:

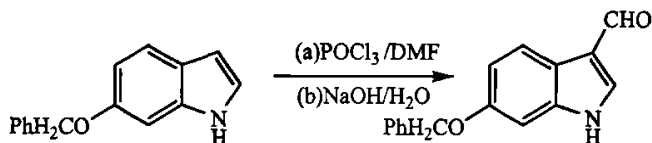


3.2.7 6-苄氧基吲哚-3-甲醛的合成

在 500ml 的三颈瓶中, 加入 DMF70ml, 冷却至 0-5℃, 缓慢滴加三氯氧磷 10 ml, 滴毕, 继续搅拌 20min, 于 10℃ 以下滴加 6-苄氧基吲哚 22.3g (0.1mol) 的 DMF30 ml 溶液, 滴加完毕后于 35℃ 反应 1h, 冷却下加入水 60 ml 后, 用 30% 氢氧化钠水溶液调节 pH=8~9 后回流 2 h, 冷却得 23.6g 6-苄氧基吲哚-3-甲醛, 产率 94%。m.p. 213-214℃ (215-216℃^[63])。

HPLC: 98.4%。

反应方程式:



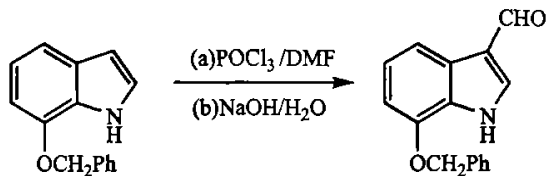
3.2.8 7-苄氧基吲哚-3-甲醛的合成

在 500ml 的三颈瓶中, 加入 DMF70ml, 冷却至 0-5℃, 缓慢滴加三氯氧磷 10 ml, 滴毕,

继续搅拌 20min, 于 10℃ 以下滴加 7-苄氧基吲哚 22.3g (0.1mol) 的 DMF 30 ml 溶液, 滴加完毕后于 35℃ 反应 1h, 冷却下加入水 60 ml 后, 用 30% 氢氧化钠水溶液调节 pH=8~9 后回流 2 h, 冷却得 22.8g 7-苄氧基吲哚-3-甲醛, 产率 91%。m.p. 157-159℃ (159℃^{lit})。

HPLC: 99.2%。

反应方程式:



第四章 取代吲哚-3-甲醛苯腙类化合物的合成

4.1 仪器和主要药品

4.1.1 仪器

X4型显微熔点测定仪（北京第三光学仪器厂，温度计未校正）；
Bruker DRX(300M)型核磁共振光谱仪，DMSO- d_6 为溶剂，内标TMS；
Vector22+TGA型傅立叶红外光谱仪（德国布鲁克光谱仪器公司）(KBr压片)；
ZG7070E型质谱仪；
CHN-O-Rapid元素分析仪(德国)；
UV-2401型紫外吸收光谱仪（日本岛津公司，波长范围：190~900nm）；
SPD-10VP型高效液相色谱仪（日本岛津）。

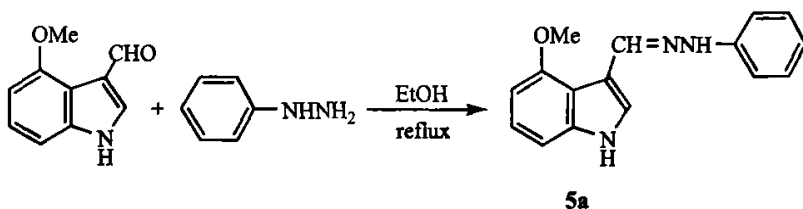
4.1.2 主要药品

取代吲哚-3-甲醛的合成参考文献自制；
苯肼、4-硝基苯肼为分析纯，
其他试剂为市售分析纯或化学纯。

4.2 取代吲哚-3-甲醛苯腙的合成

4.2.1 4-甲氧基吲哚-3-甲醛苯腙的合成

[1] 合成路线:

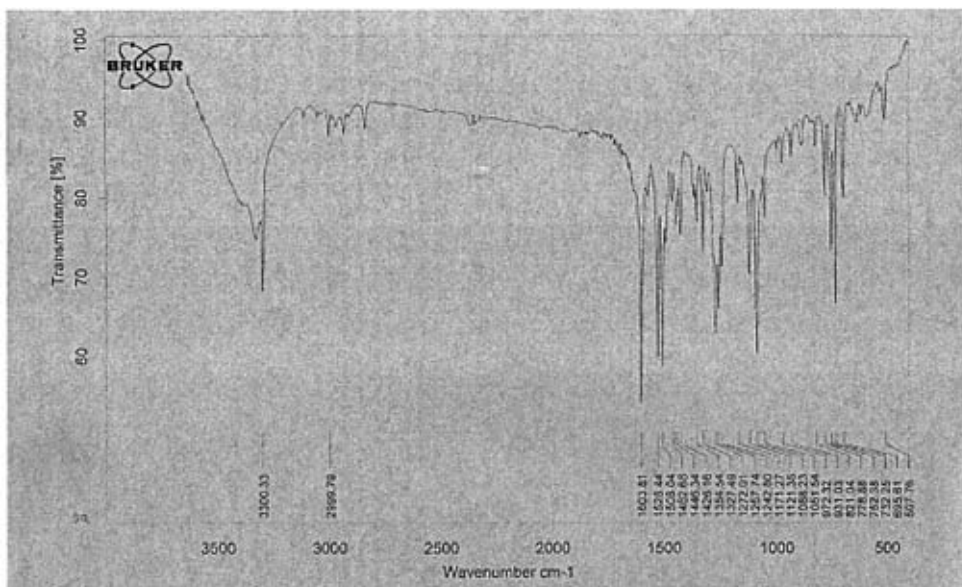


[2] 操作步骤：在装有磁力搅拌器、回流冷凝管和温度计的 250ml 的三颈烧瓶中，加入 6.0g(34.3mmol)4-甲氧基吲哚-3-甲醛，加 70ml(95%)乙醇加热溶清，然后加入 4.0 g (37.4mmol)的苯肼，滴入几滴冰醋酸，搅拌下加热升温至回流，反应约 4~5h(TLC 跟踪检测终点)。反应毕，冷却至室温析出固体，过滤得粗品，用 THF/H₂O 重结晶，得 7.7 g 黄色晶体。收率：93%，m.p.179~180°C(THF/H₂O)。

[3] 产物表征：

元素分析结果：实测值%(理论值%) C₁₆H₁₃N₃O C,72.47(72.45), H,5.61(5.66), N,15.73(15.85)。

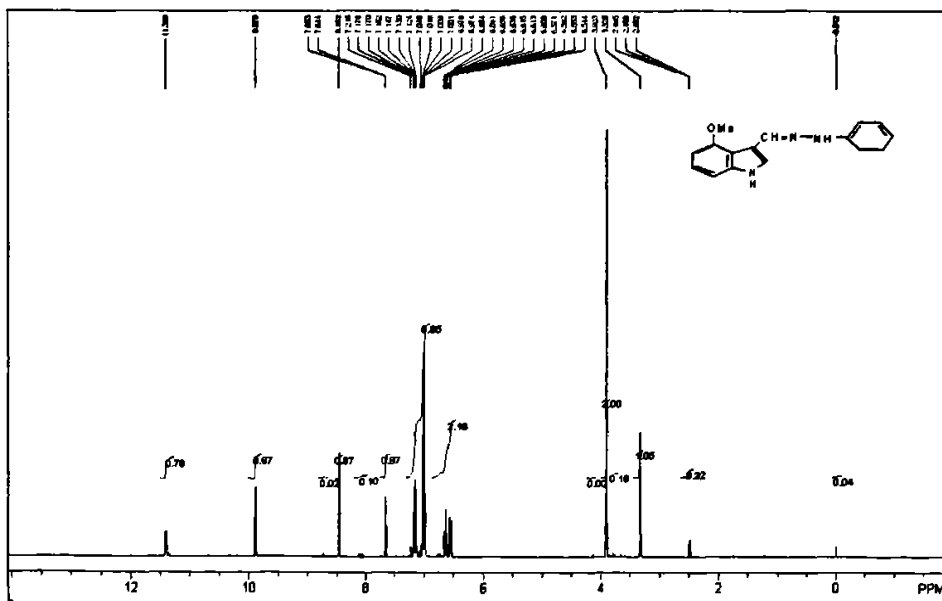
红外光谱分析:



4-甲氧基吲哚-3-甲醛苯胺的 IR 图谱

合成的 4-甲氧基吲哚-3-甲醛苯胺红外光谱数据如下: 3300, 1604, 1528, 1508, 1462, 1446, 1327, 1272, 1121, 1088, 752, 732, 696 cm^{-1} 。其中 3300 cm^{-1} 是吲哚环上 NH 氢键的伸缩振动峰, 1604 cm^{-1} 是 C=N 双键的伸缩振动峰, 1508 cm^{-1} , 1462 cm^{-1} , 1446 cm^{-1} 是苯环骨架振动的特征峰, 1272 cm^{-1} 是吲哚环 C—N 键的伸缩振动, 752 cm^{-1} , 732 cm^{-1} , 696 cm^{-1} 是苯环上=C—H 的 γ 面外振动。

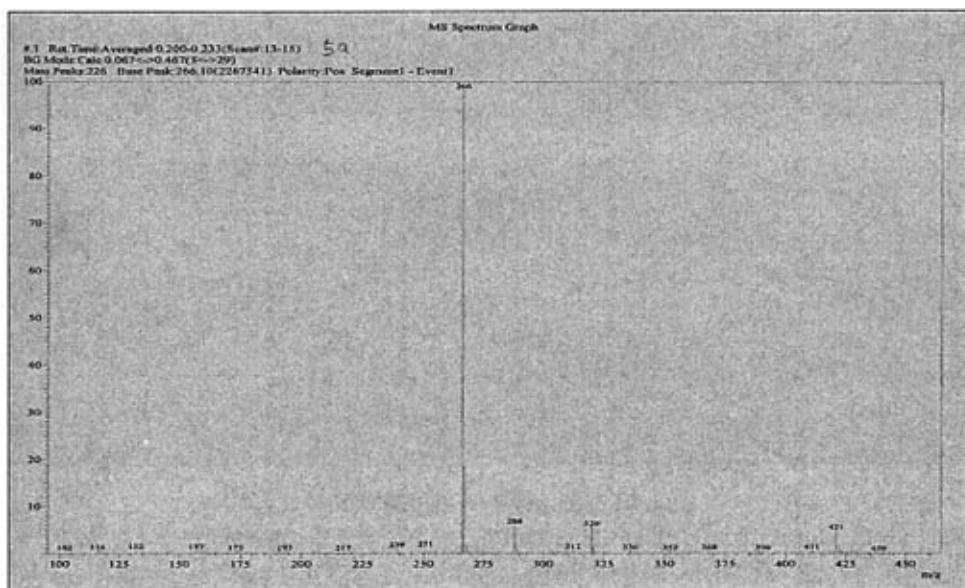
核磁图谱分析:



4-甲氧基吲哚-3-甲醛苯胺的 ^1H NMR 图谱

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 300MHz) δ ppm: 11.41(s, 1H, N-NH), 9.88 (s, 1H, H^1), 8.45 (s, 1H, CH=N), 7.65 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H, H^2), 7.16 (m, $J=8.3\text{Hz}$, 1H, H^7) 7.14 (m, $J=8.3\text{Hz}$, 1H, H^5) 7.00 (m, $J=7.8\text{Hz}$, 2H, H^3 、 H^5), 6.98 (m, $J=7.8\text{Hz}$, 2H, H^2 、 H^6), 6.64(t, 1H, $J=7.8\text{Hz}$, H^4), 6.56(q, $J=8.3\text{Hz}$, 1H, H^6), 3.90(s, 3H, OCH_3)

质谱图分析:

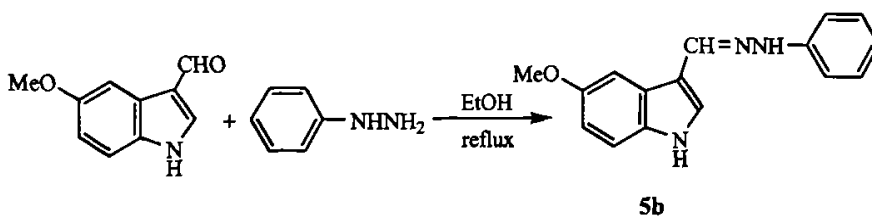


4-甲氧基吲哚-3-甲醛苯腙的 MS 图谱

MS (ESI^+) m/z : 266($\text{M}+1$)

4.2.2 5-甲氧基吲哚-3-甲醛苯腙的合成

[1] 合成路线:

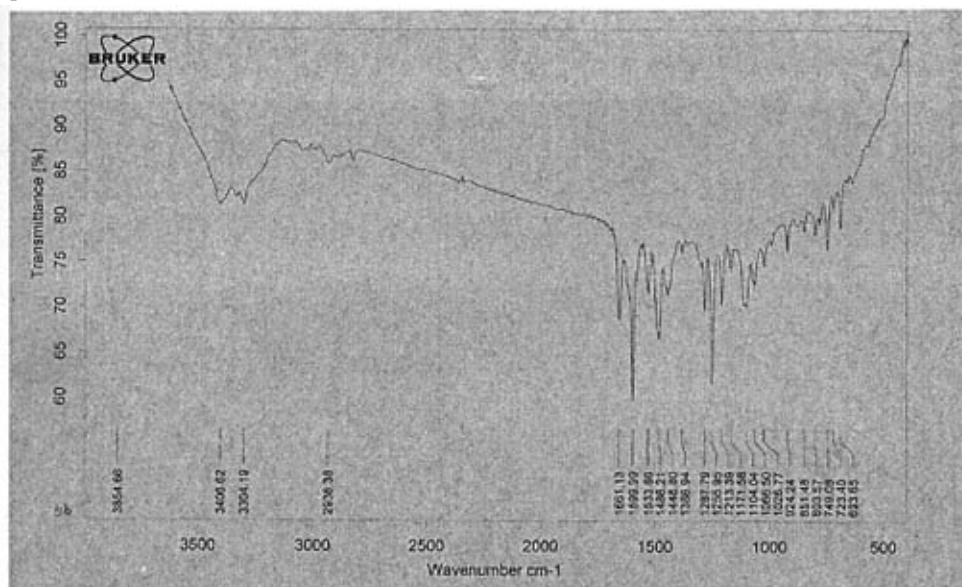


[2] 操作步骤: 在装有磁力搅拌器、回流冷凝管和温度计的 100ml 的三颈烧瓶中, 加入 6.0g(34.3mmol)5-甲氧基吲哚-3-甲醛, 加 30ml(95%)乙醇加热溶解, 然后加入 7.6g(68.4mmol)的苯肼, 滴入几滴冰醋酸, 搅拌下加热升温至回流, 反应约 4~5h(TLC 跟踪检测终点)。反应毕, 冷却至室温析出固体, 过滤得粗品, 用 $\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}$ 重结晶, 得 10.4 g 浅黄色晶体。收率: 87%, $m.p.$ 126~127 $^{\circ}\text{C}$ ($\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}$)。

[3] 产物表征:

元素分析结果: 实测值%(理论值%) C₁₆H₁₅N₃O C,72.39(72.45), H,5.74(5.66),
N,15.82(15.85)。

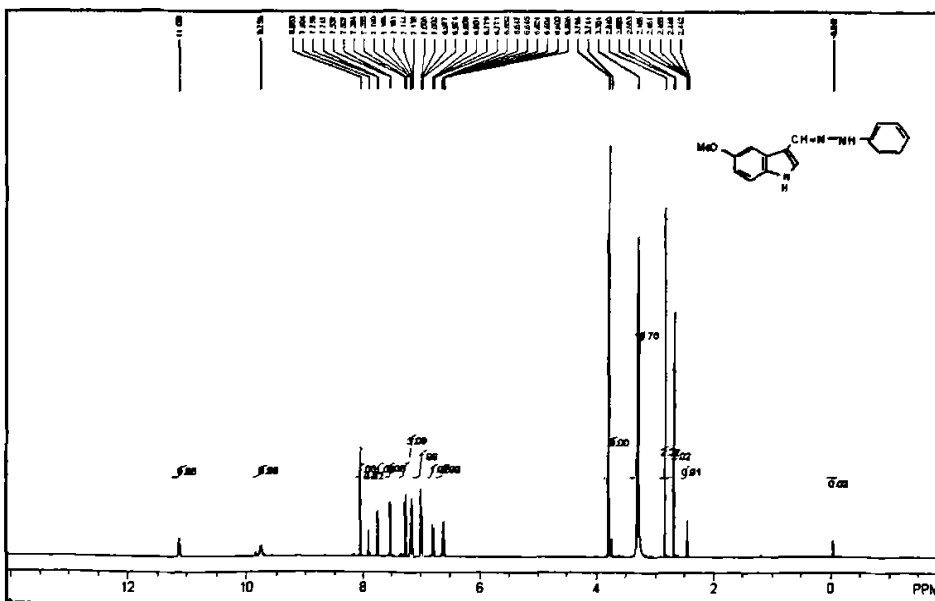
红外光谱分析:



5-甲氧基吲哚-3-甲醛苯腙的 IR 图谱

合成的 5-甲氧基吲哚-3-甲醛苯腙红外光谱数据如下: 3407, 1600, 1486, 1449, 1288, 749 cm⁻¹。其中 3407 cm⁻¹ 是吲哚环上 NH 键的自由伸缩振动峰, 1600 cm⁻¹ 是 C=N 双键的伸缩振动峰, 1486 cm⁻¹, 1449 cm⁻¹ 是苯环骨架振动的特征峰, 1288 cm⁻¹ 是吲哚环 C—N 键的伸缩振动, 749 cm⁻¹ 是苯环上=C—H 的 γ 面外振动。

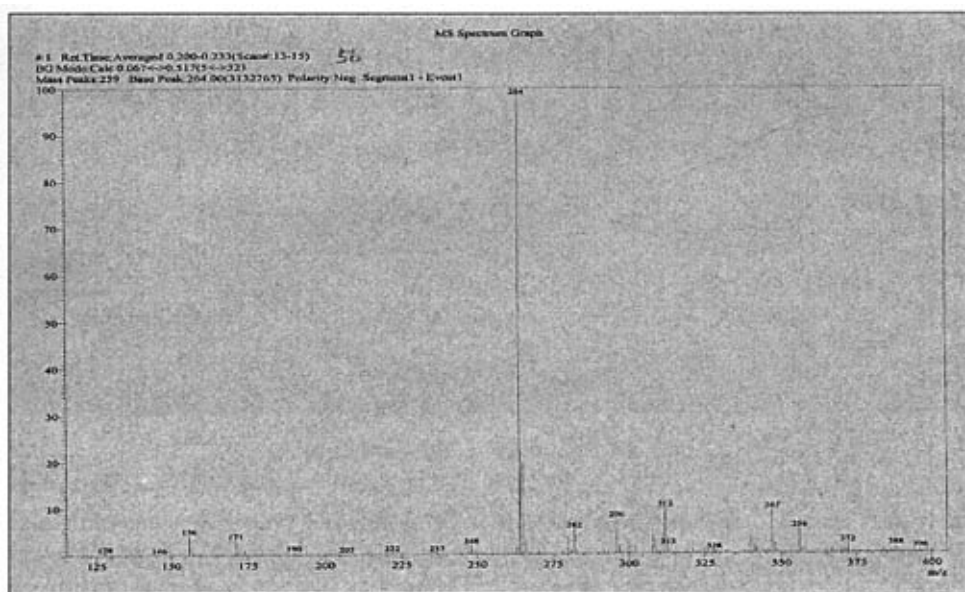
核磁图谱分析:



5-甲氧基吲哚-3-甲醛苯腙的 ¹H NMR 图谱

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ ppm: 11.13(s, 1H, N-NH), 9.76 (s, 1H, H^1), 8.05 (s, 1H, CH=N), 7.75 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H, H^2), 7.53 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H, H^4) 7.27 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H, H^7), 7.15 (m, $J=8.6\text{Hz}$, 2H, H^3 、 H^5), 6.99 (qq, $J=8.6\text{Hz}$, 2H, H^2 、 H^6), 6.79(q, $J=8.9\text{Hz}$, 1H, H^6), 6.62(m, $J=8.6\text{Hz}$, 1H, H^4), 3.80(s, 3H, OCH_3)

质谱图分析:

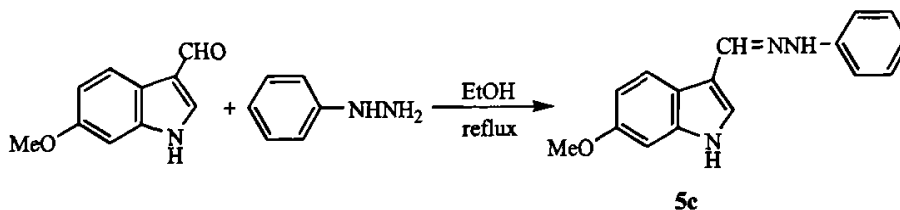


5-甲氧基吲哚-3-甲醛苯腙的 MS 图谱

MS (ESI) m/z : 264 (M-1)

4.2.3 6-甲氧基吲哚-3-甲醛苯腙的合成

[1] 合成路线:

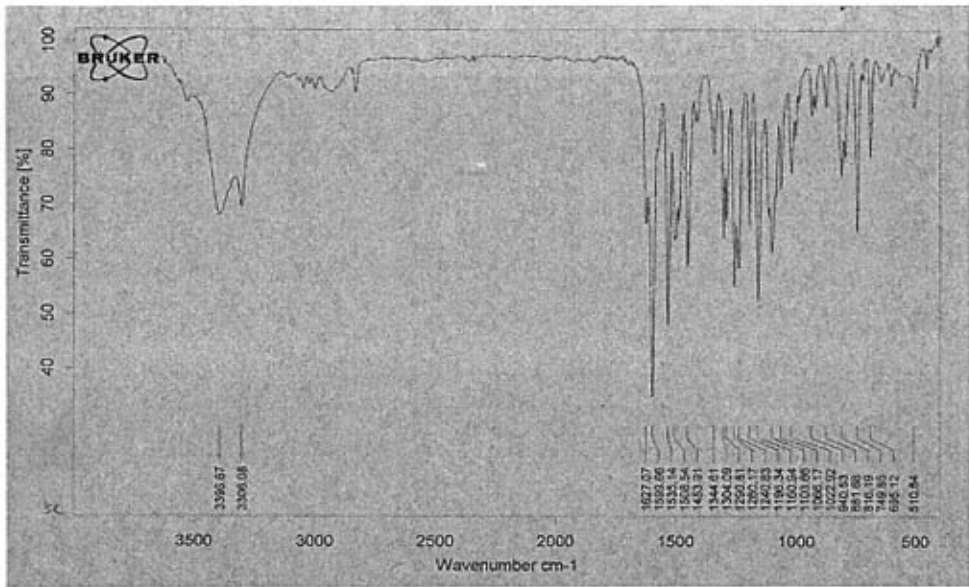


[2] 操作步骤: 在装有磁力搅拌器、回流冷凝管和温度计的 100ml 的三颈烧瓶中, 加入 1.0g(5.7mmol)6-甲氧基吲哚-3-甲醛, 加 8ml(95%)乙醇加热溶解, 然后加 1.2 g(11.4mmol) 的苯肼, 滴入几滴冰醋酸, 搅拌下加热升温至回流, 反应约 4~5h(TLC 跟踪检测终点)。反应毕, 冷却至室温析出固体, 过滤得粗品, 用 THF/ H_2O 重结晶, 得 1.1 g 橙黄色晶体。收率: 67%, m.p.179~180 $^{\circ}\text{C}$ (THF/ H_2O)。

[3] 产物表征:

元素分析结果: 实测值%(理论值%) $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$ C,72.41(72.45), H,5.51(5.66), N,15.78(15.85)。

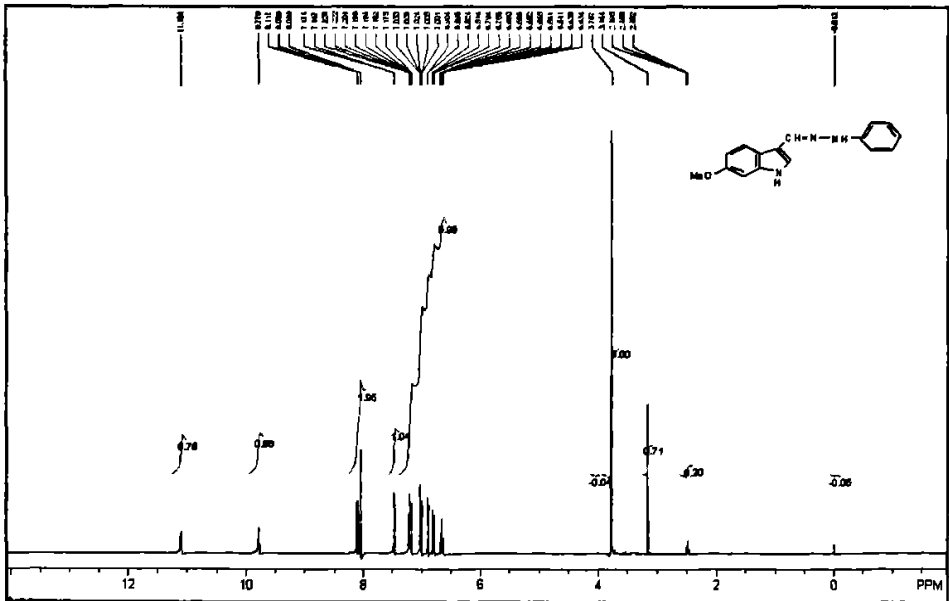
红外光谱分析:



6-甲氧基吲哚-3-甲醛苯腙的 IR 图谱

合成的 6-甲氧基吲哚-3-甲醛苯腙红外光谱数据如下: 3397, 1600, 1509, 1454, 1260, 750, 695 cm^{-1} 。其中 3397 cm^{-1} 是吲哚环上 NH 键的自由伸缩振动峰, 1600 cm^{-1} 是 C=N 双键的伸缩振动峰, 1509 cm^{-1} , 1454 cm^{-1} 是苯环骨架振动的特征峰, 1260 cm^{-1} 是吲哚环 C—N 键的伸缩振动, 750 cm^{-1} , 695 cm^{-1} 是苯环上=C—H 的 γ 面外振动。

核磁图谱分析:

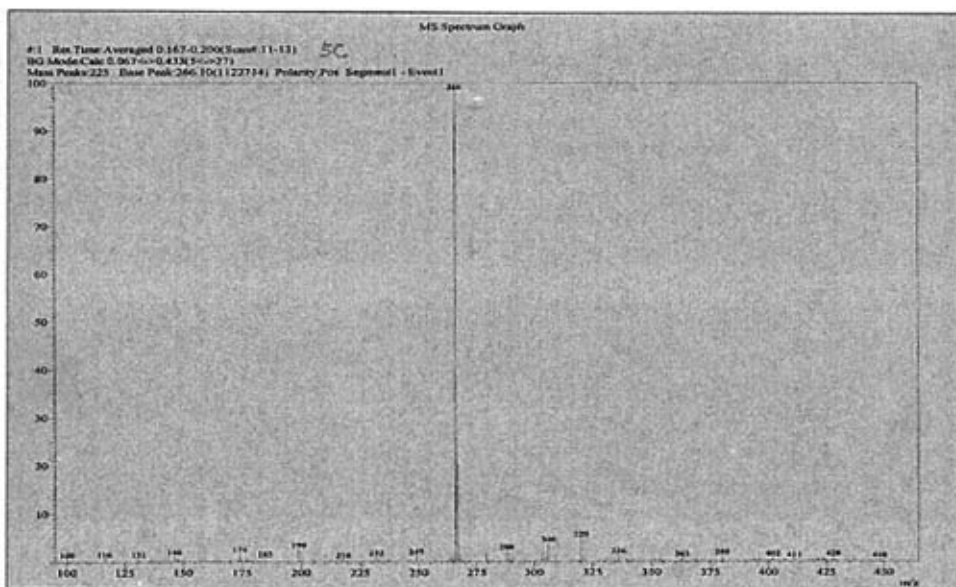


6-甲氧基吲哚-3-甲醛苯腙的 ^1H NMR 图谱

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz) δ ppm: 11.11(s, 1H, N-NH), 9.78 (s, 1H, H^1), 8.10(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H, H^5), 8.05 (s, 1H, CH=N), 7.47 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H, H^2), 7.20 (m, $J=8.4\text{Hz}$, 2H, H^3 、

H^5), 7.02 (m, $J=8.4\text{Hz}$, 2H, H^2 、 H^6), 6.90 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H, H^7), 6.81 (q, $J=8.4\text{Hz}$, 1H, H^4), 6.67(m, $J=8.4\text{Hz}$, 1H, H^4), 3.78(s, 3H, OCH_3)

质谱图分析:

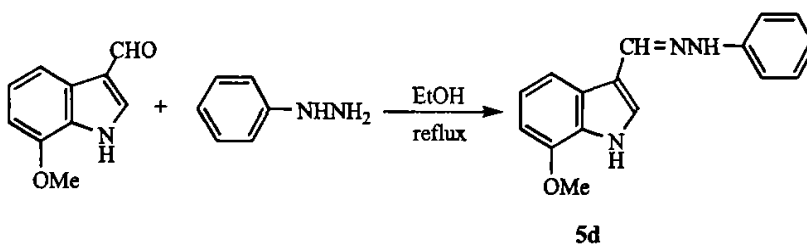


6-甲氧基吲哚-3-甲醛苯腙的 MS 图谱

MS (ESI^+) m/z : 266($M+1$)

4.2.4 7-甲氧基吲哚-3-甲醛苯腙的合成

[1] 合成路线:

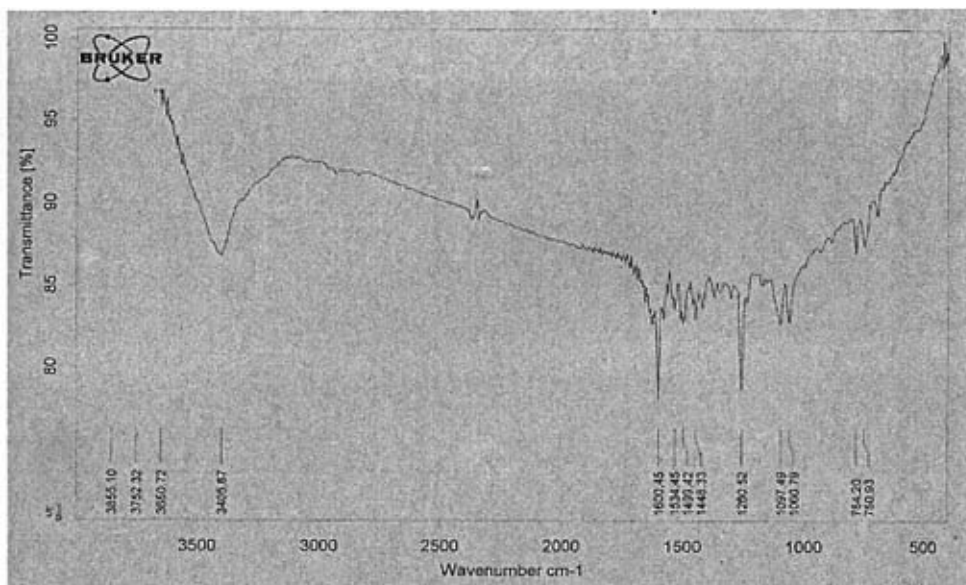


[2] 操作步骤: 在装有磁力搅拌器、回流冷凝管和温度计的 100ml 的三颈烧瓶中, 加入 6.0g(34.3mmol)7-甲氧基吲哚-3-甲醛, 加 30ml(95%)乙醇加热溶清, 然后加入 7.6 g(68.4mmol)的苯肼, 滴入几滴冰醋酸, 搅拌下加热升温至回流, 反应约 4~5h(TLC 跟踪检测终点)。反应毕, 冷却至室温析出固体, 过滤得粗品, 用 THF/PE 重结晶, 得到 10.2 g 黄色晶体。收率: 89%, $m.p.$ 127~128 $^{\circ}\text{C}$ (THF/PE)。

[3] 产物表征:

元素分析结果: 实测值%(理论值%) $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$ C,72.41(72.45), H,5.63(5.66), N,15.94(15.85)。

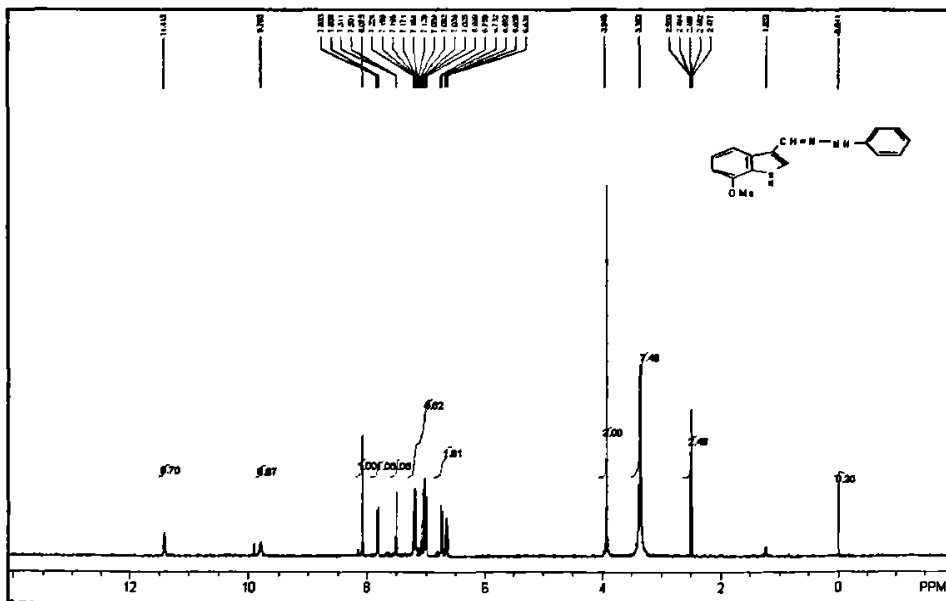
红外光谱分析:



7-甲氧基吲哚-3-甲醛苯胺的 IR 图谱

合成的 7-甲氧基吲哚-3-甲醛苯胺红外光谱数据如下: 3406, 1601, 1499, 1448, 1261, 751 cm^{-1} 。其中 3406 cm^{-1} 是吲哚环上 NH 键的自由伸缩振动峰, 1601 cm^{-1} 是 C=N 双键的伸缩振动峰, 1499 cm^{-1} , 1448 cm^{-1} 是苯环骨架振动的特征峰, 1261 cm^{-1} 是吲哚环 C—N 键的伸缩振动, 751 cm^{-1} 是苯环上=C—H 的 γ 面外振动。

核磁共振分析:

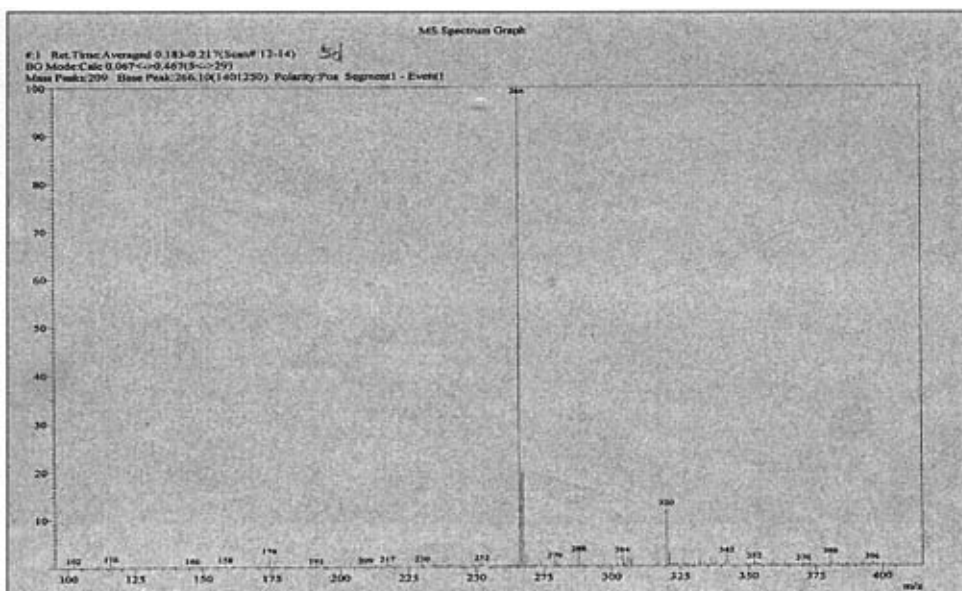


7-甲氧基吲哚-3-甲醛苯胺的 ^1H NMR 图谱

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz) δ ppm: 11.41(s, 1H, N-NH), 9.79 (s, 1H, H¹), 8.08 (s, 1H, CH=N), 7.82 (d, J=7.9Hz, 1H, H⁵), 7.51 (d, J=3Hz, 1H, H²), 7.19 (m, J=7.5Hz, 2H, H^{3'},

$H^{5'}$), 7.08 (m, $J=7.9\text{Hz}$, 1H, H^4), 7.06 (m, $J=7.5\text{Hz}$, 2H, $H^{2'}$ 、 $H^{6'}$), 6.75(t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H, H^6), 6.66(t, 1H, $J=7.5\text{Hz}$, H^4), 3.90(s, 3H, OCH_3) .

质谱图分析:

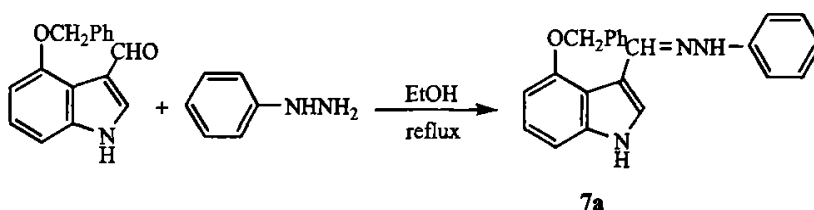


7-甲氧基吲哚-3-甲醛苯腙的 MS 图谱

MS (ESI^+) m/z : 266 ($M+1$)

4.2.5 4-甲氧基吲哚-3-甲醛苯腙的合成

[1] 合成路线:

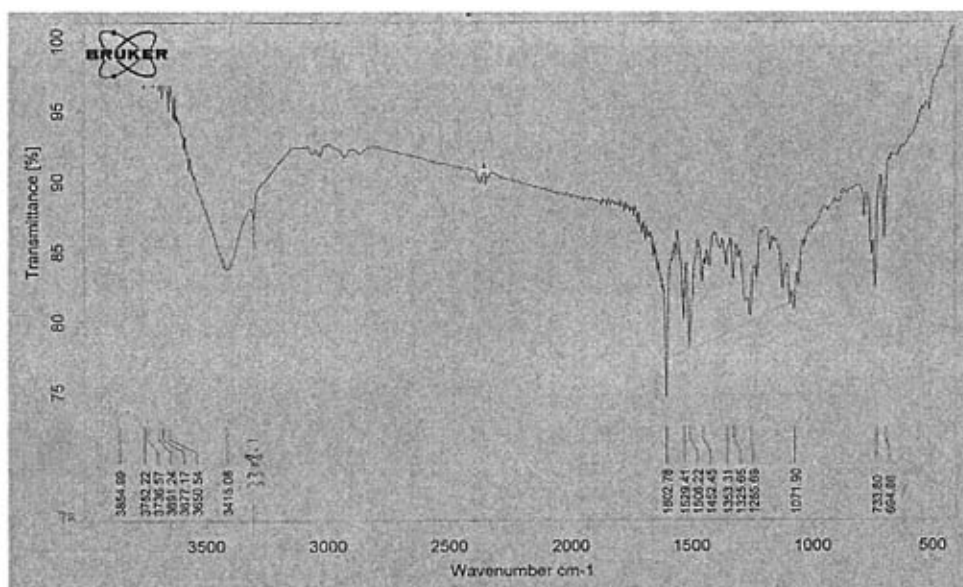


[2] 操作步骤: 在装有磁力搅拌器、回流冷凝管和温度计的 100ml 的三颈烧瓶中, 加入 5.0g(19.9mmol)4-甲氧基吲哚-3-甲醛, 加 30ml(95%)乙醇加热溶清, 然后加入 4 g (37mmol)的苯肼, 滴入几滴冰醋酸, 搅拌下加热升温至回流, 反应约 4~5h(TLC 跟踪检测终点)。反应毕, 冷却至室温析出固体, 过滤得粗品, 用乙醇重结晶, 得 7.2 g 黄色针状结晶。收率: 95%, $m.p.$ 149~151 $^{\circ}\text{C}$ (乙醇)。

[3] 产物表征:

元素分析结果: 实测值%(理论值%) $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ C,77.39(77.42), H,5.63(5.57), N,12.34(12.32)。

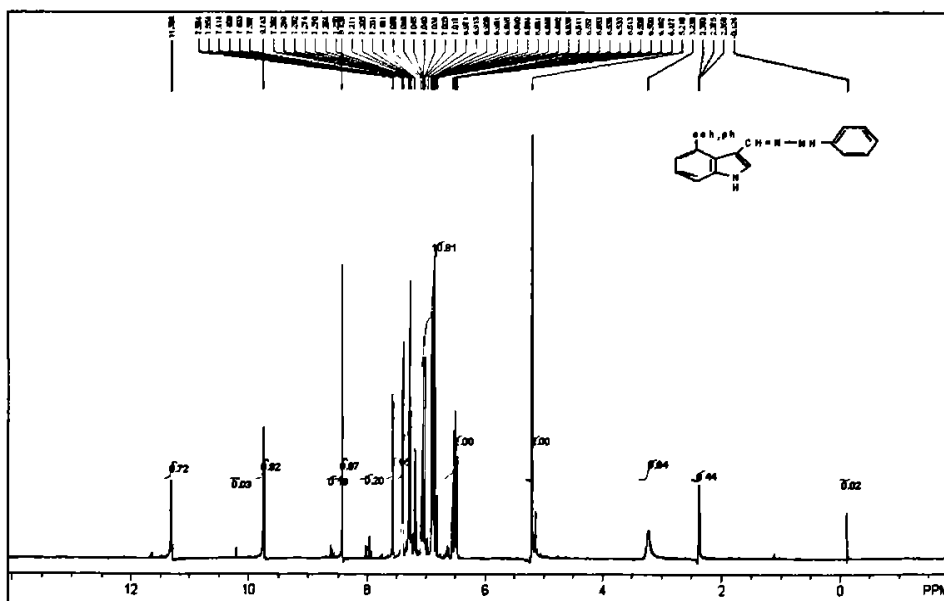
红外光谱分析:



4-苯氧基咪唑-3-甲醛苯胺的 IR 图谱

合成的 4-苯氧基咪唑-3-甲醛苯胺红外光谱数据如下: 3415, 1603, 1506, 1453, 1256, 1072, 734, 695 cm^{-1} 。其中 3415 cm^{-1} 是咪唑环上 NH 键的自由伸缩振动峰, 1603 cm^{-1} 是 C=N 双键的伸缩振动峰, 1506 cm^{-1} , 1543 cm^{-1} 是苯环骨架振动的特征峰, 1256 cm^{-1} 是咪唑环 C—N 键的伸缩振动, 734 cm^{-1} , 695 cm^{-1} 是苯环上=C—H 的 γ 面外振动。

核磁图谱分析:

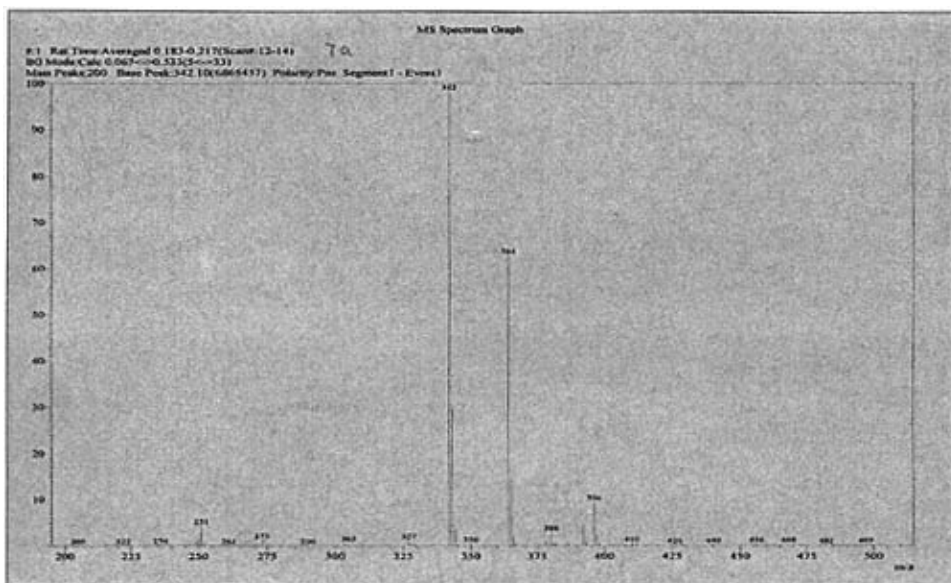


4-苯氧基咪唑-3-甲醛苯胺的 ^1H NMR 图谱

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz) δ ppm: 11.31(s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.56~7.55 (d, 1H), 7.41~7.39 (q, 2H), 7.30~7.18 (m, 3H), 7.09~7.02(m, 2H), 6.97~

6.81 (m, 4H) 6.56~6.48 (m, 2H), 5.21(s, 2H)

质谱图分析:

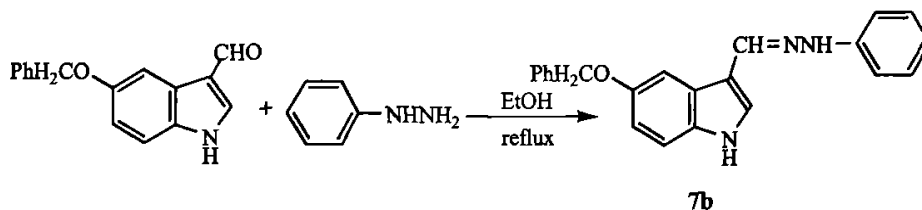


4-苄氧基吲哚-3-甲醛苯腙的 MS 图谱

MS (ESI⁺) m/z: 342(M+1)

4.2.6 5-苄氧基吲哚-3-甲醛苯腙的合成

[1] 合成路线:

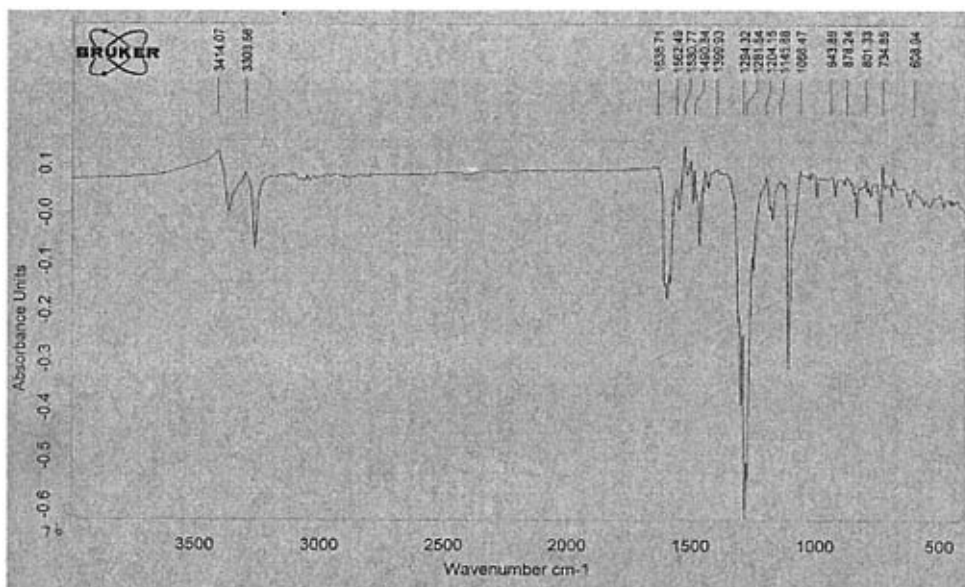


[2] 操作步骤: 在装有磁力搅拌器、回流冷凝管和温度计的 100ml 的三颈烧瓶中, 加入 5.0g(19.9mmol)5-苄氧基吲哚-3-甲醛, 加 35ml(95%)乙醇加热溶清, 然后加入 4 g (37mmol)的苯肼, 滴入几滴冰醋酸, 搅拌下加热升温至回流, 反应约 4~5h(TLC 跟踪检测终点)。反应毕, 冷却至室温析出固体, 过滤得粗品, 用 THF/PE 重结晶, 得 6.1g 浅黄色晶体。收率: 90%, m.p.157~158℃(THF/PE)。

[3] 产物表征:

元素分析结果: 实测值%(理论值%) C₂₂H₁₉N₃O C,77.41(77.42), H,5.66(5.57),
N,12.21(12.32)。

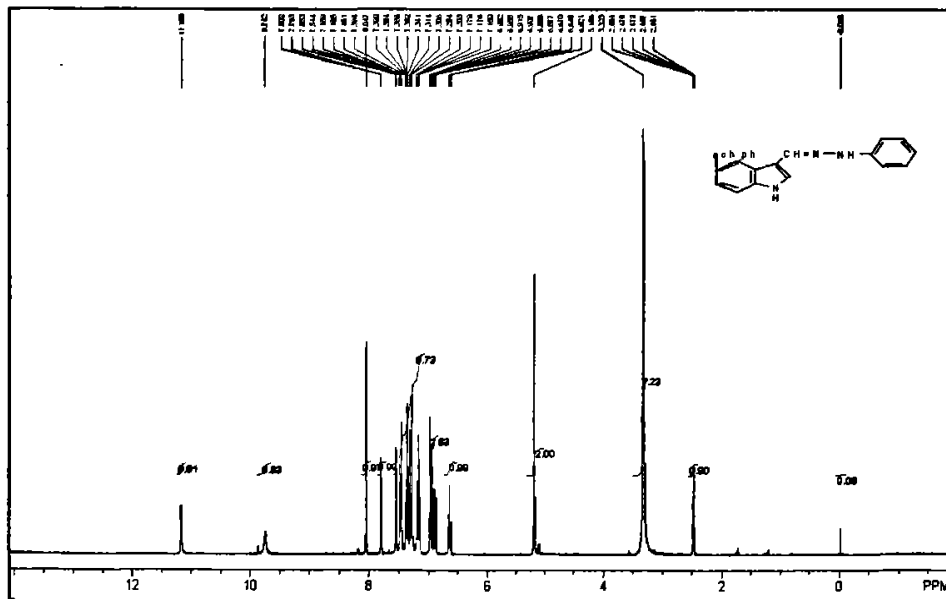
红外光谱分析:



5-苯氧基吲哚-3-甲醛苯胺的 IR 图谱

合成的 5-苯氧基吲哚-3-甲醛苯胺红外光谱数据如下: 3414, 3304, 1639, 1531, 1491, 1281, 1067, 745 cm^{-1} 。其中 3414 cm^{-1} 是吲哚环上 NH 键的自由伸缩振动峰, 1639 cm^{-1} 是 C=N 双键的伸缩振动峰, 1531 cm^{-1} , 1491 cm^{-1} 是苯环骨架振动的特征峰, 1281 cm^{-1} 是吲哚环 C—N 键的伸缩振动, 745 cm^{-1} 是苯环上=C—H 的 γ 面外振动。

核磁图谱分析:

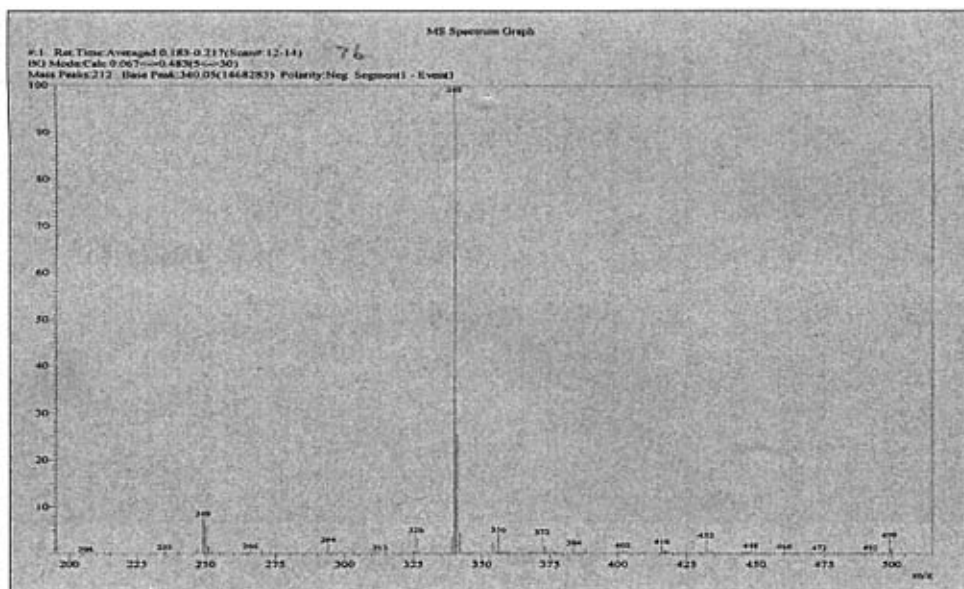


5-苯氧基吲哚-3-甲醛苯胺的 ^1H NMR 图谱

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz) δ ppm: 11.17(s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.05 (s, 1H),

7.80~7.79 (d, 1H), 7.55~7.54 (d, 1H), 7.49~7.46 (t, 1H), 7.39~7.26(m, 5H), 7.20~7.15 (m, 2H), 6.98~6.88 (m, 3H), 6.67~6.62 (t, 1H), 5.19(s, 2H)

质谱图分析:

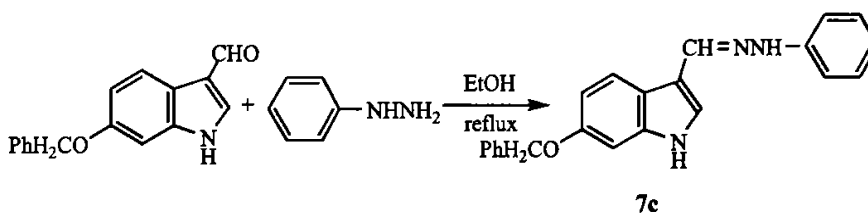


5-苄氧基吲哚-3-甲醛苯腙的 MS 图谱

MS (ESI) m/z : 340(M-1)

4.2.7 6-苄氧基吲哚-3-甲醛苯腙的合成

[1] 合成路线:

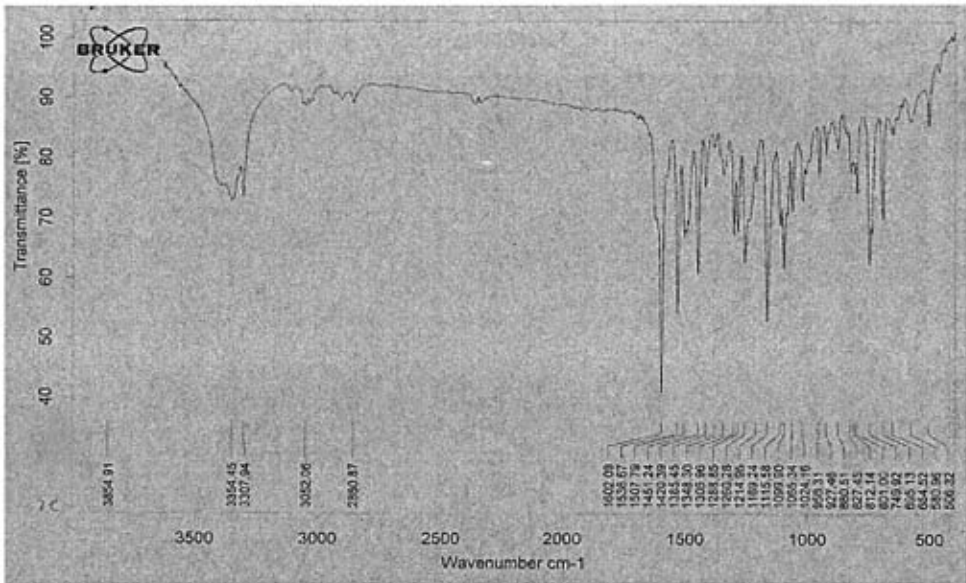


[2] 操作步骤: 在装有磁力搅拌器、回流冷凝管和温度计的 100ml 的三颈烧瓶中, 加入 5.0g(34.3mmol)6-苄氧基吲哚-3-甲醛, 加 35ml(95%)乙醇加热溶清, 然后加入 4.2 g (37mmol)的苯肼, 滴入几滴冰醋酸, 搅拌下加热升温至回流, 反应约 4~5h(TLC 跟踪检测终点)。反应毕, 冷却至室温析出固体, 过滤得粗品, 用 Acetone/H₂O 重结晶, 得 8.2 g 浅黄色针状晶体。收率: 83%, m.p.194~195°C(Acetone/H₂O)。

[3] 产物表征:

元素分析结果: 实测值%(理论值%) C₂₂H₁₉N₃O C,77.38(77.42), H,5.49(5.57), N,12.39(12.32)。

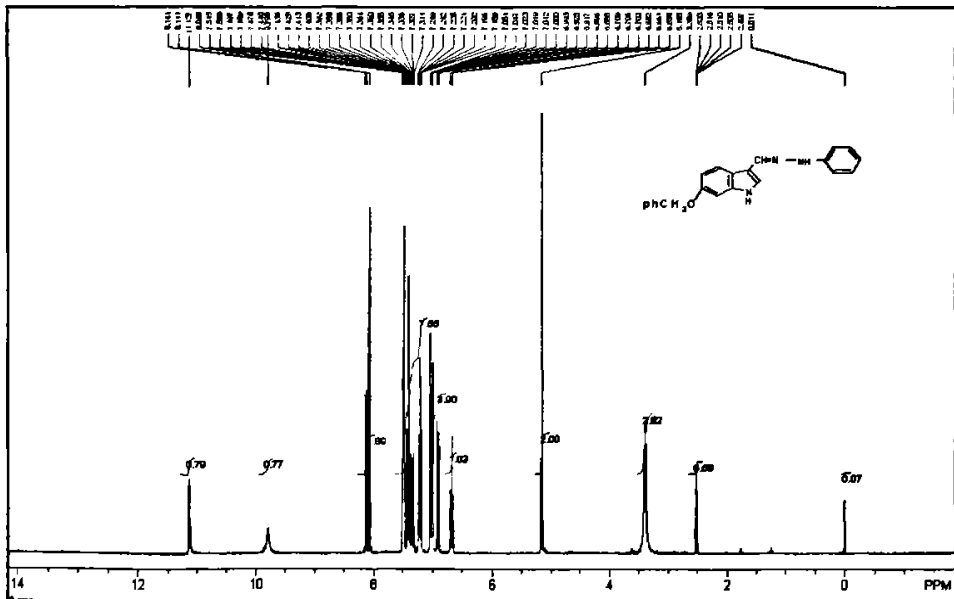
红外光谱分析:



6-甲氧基吲哚-3-甲醛苯胺的 IR 图谱

合成的 6-甲氧基吲哚-3-甲醛苯胺红外光谱数据如下: 3308, 1602, 1508, 1451, 1289, 1169, 750, 695 cm^{-1} 。其中 3308 cm^{-1} 是吲哚环上 NH 键的自由伸缩振动峰, 1602 cm^{-1} 是 C=N 双键的伸缩振动峰, 1508 cm^{-1} , 1451 cm^{-1} 是苯环骨架振动的特征峰, 1289 cm^{-1} 是吲哚环 C—N 键的伸缩振动, 695 cm^{-1} 是苯环上=C—H 的 γ 面外振动。

核磁图谱分析:

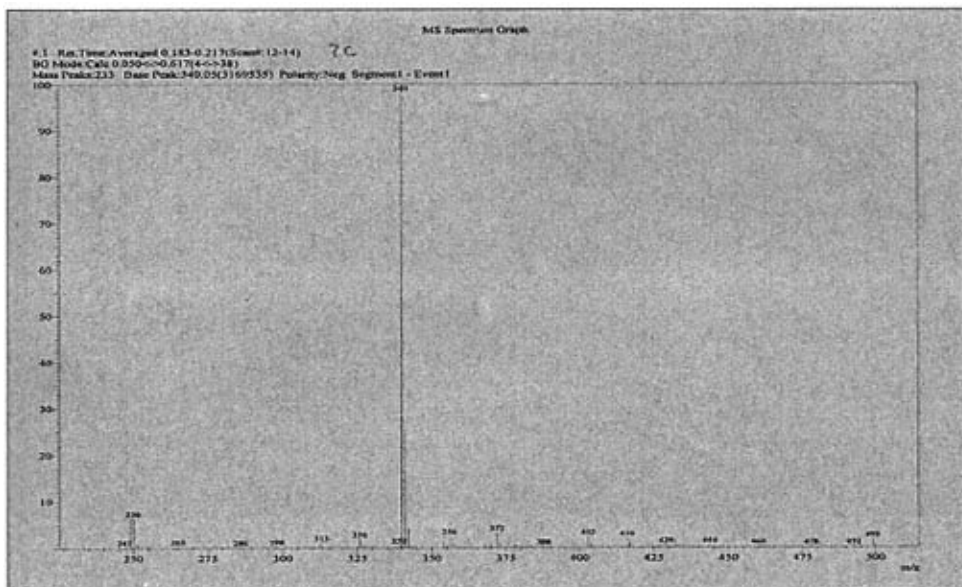


6-甲氧基吲哚-3-甲醛苯胺的 ^1H NMR 图谱

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz) δ ppm: 11.06(s, 1H), 9.79 (s, 1H), 7.99 (s, 1H),

8.06~8.03 (d, 1H), 7.44~7.11 (m, 8H), 6.97~6.92 (m, 3H), 6.85~6.81 (q, 1H), 6.63~6.58 (m, 1H), 5.08 (s, 2H)

质谱图分析:

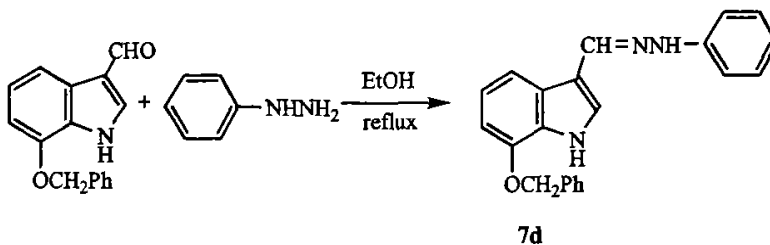


6-苄氧基吲哚-3-甲醛苯腙的 MS 图谱

MS (ESI) m/z : 340(M-1)

4.2.8 7-苄氧基吲哚-3-甲醛苯腙的合成

[1] 合成路线:

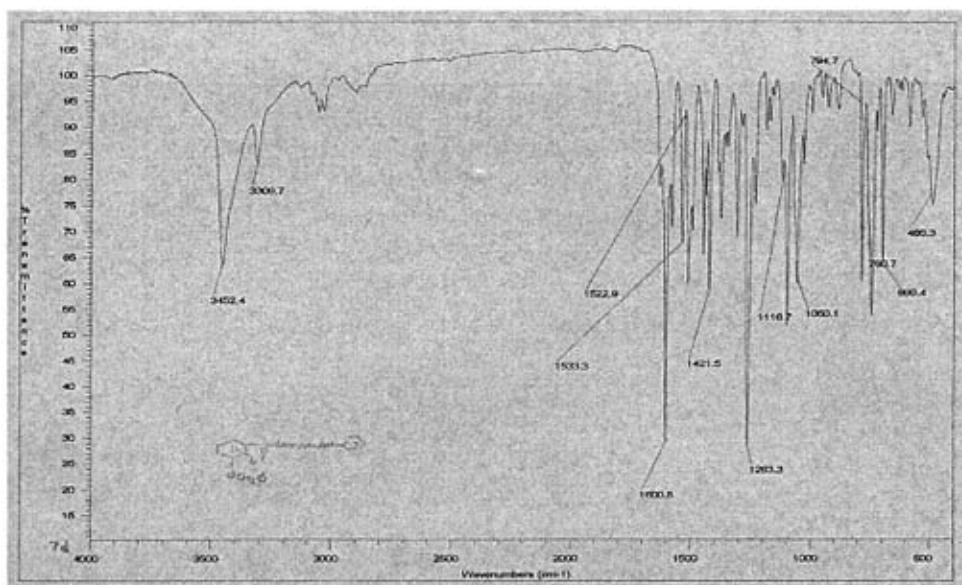


[2] 操作步骤: 在装有磁力搅拌器、回流冷凝管和温度计的 100ml 的三颈烧瓶中, 加入 3.5g(13.94mmol)7-苄氧基吲哚-3-甲醛, 加 40ml(95%)乙醇加热溶解, 然后加入 3 g (27.7mmol)的苯肼, 滴入几滴冰醋酸, 搅拌下加热升温至回流, 反应约 4~5h(TLC 跟踪检测终点)。反应毕, 冷却至室温析出固体, 过滤得粗品, 用 Acetone/H₂O 重结晶, 得 1 g 浅黄色针状晶体。收率: 96%, m.p.173~174°C(Acetone/H₂O)。

[3] 产物表征:

元素分析结果: 实测值%(理论值%) C₂₂H₁₉N₃O C,77.44(77.42), H,5.68(5.57), N,12.39(12.32)。

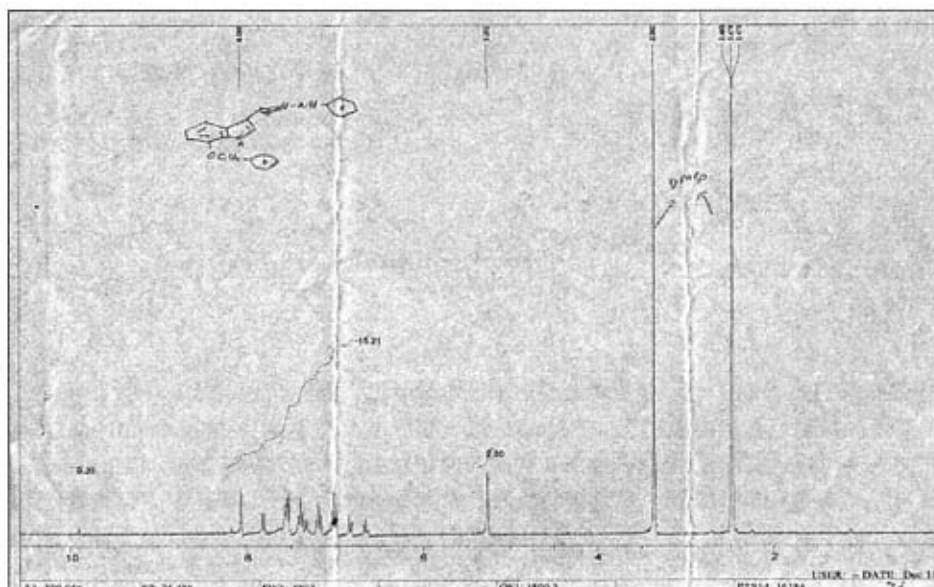
红外光谱分析:



7-甲氧基吲哚-3-甲醛苯胺的 IR 图谱

合成的 7-甲氧基吲哚-3-甲醛苯胺红外光谱数据如下: 3452, 3310, 1601, 1533, 1501, 1422, 1263, 1110, 761, 699 cm^{-1} 。其中 3452 cm^{-1} 是吲哚环上 NH 键的自由伸缩振动峰, 1601 cm^{-1} 是 C=N 双键的伸缩振动峰, 1533 cm^{-1} , 1501 cm^{-1} , 1422 cm^{-1} 是苯环骨架振动的特征峰, 1263 cm^{-1} 是吲哚环 C—N 键的伸缩振动, 761 cm^{-1} , 699 cm^{-1} 是苯环上=C—H 的 γ 面外振动。

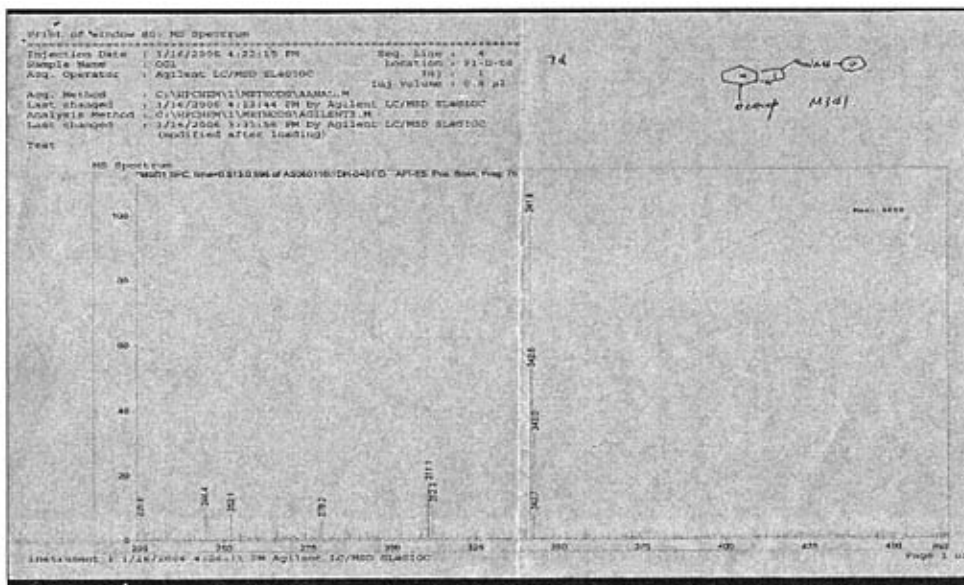
核磁图谱分析:

7-甲氧基吲哚-3-甲醛苯胺的 ^1H NMR 图谱

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz) δ ppm: 11.01(s, 1H), 9.81(s, 1H), 8.07 (s, 1H),

7.70~7.65 (d, 1H), 7.62~7.51 (m, 4H), 7.45~7.30 (m, 3H), 7.29~7.20 (t, 2H), 7.18~6.94 (m, 2H) 6.81~6.62 (m, 2H), 5.26 (s, 2H)

质谱图分析:



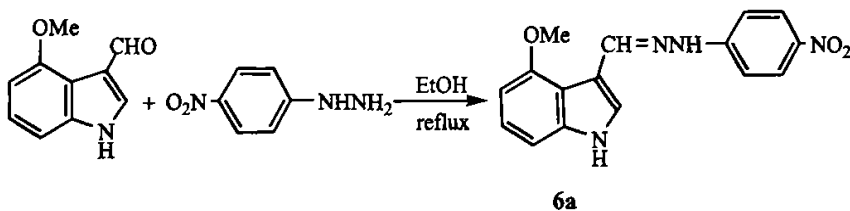
7-甲氧基吲哚-3-甲醛苯胺的 MS 图谱

MS (ESI⁺) m/z: 342(M+1)

4.3 取代吲哚-3-甲醛-(4'-硝基)苯胺的合成

4.3.1 4-甲氧基吲哚-3-甲醛-(4'-硝基)苯胺的合成

[1] 合成路线:

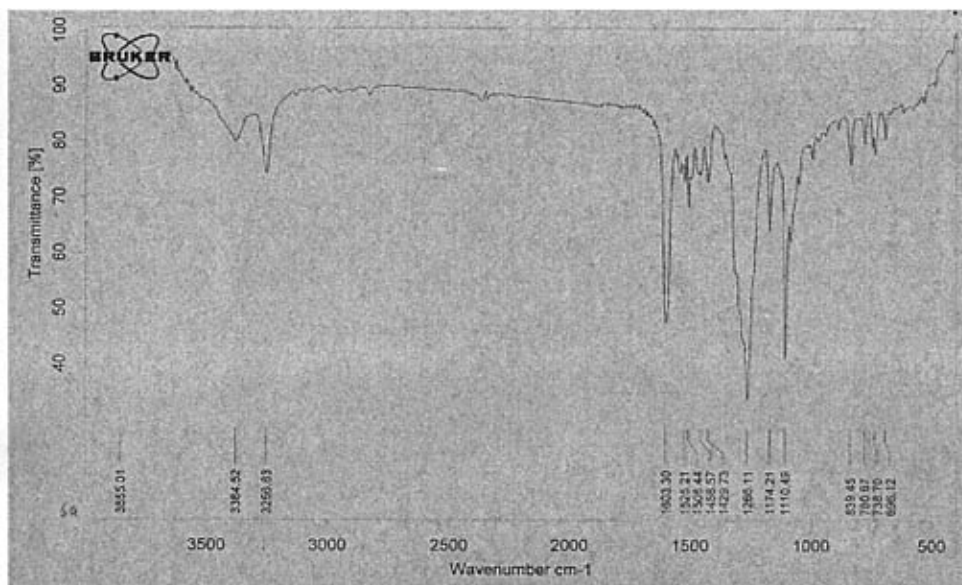


[2] 操作步骤: 在装有磁力搅拌器、回流冷凝管和温度计的 100ml 的三颈烧瓶中, 加入 1.9g(10.9mmol)4-甲氧基吲哚-3-甲醛, 加 30ml(95%)乙醇加热溶清, 然后加入 2.4 g (15.7mmol) 的 4-硝基苯肼, 滴入几滴冰醋酸, 搅拌下加热升温至回流, 反应约 4~5h(TLC 跟踪检测终点)。反应毕, 冷却至室温析出固体, 过滤得粗品, 用 THF/PE 重结晶, 得 4.6g 深红色针状晶体。收率: 73%, m.p.133~134°C(THF/PE)。

[3] 产物表征:

元素分析结果: 实测值%(理论值%) C₁₆H₁₄N₄O₃ C,61.91(61.94), H,4.74(4.52), N,17.95(18.06)

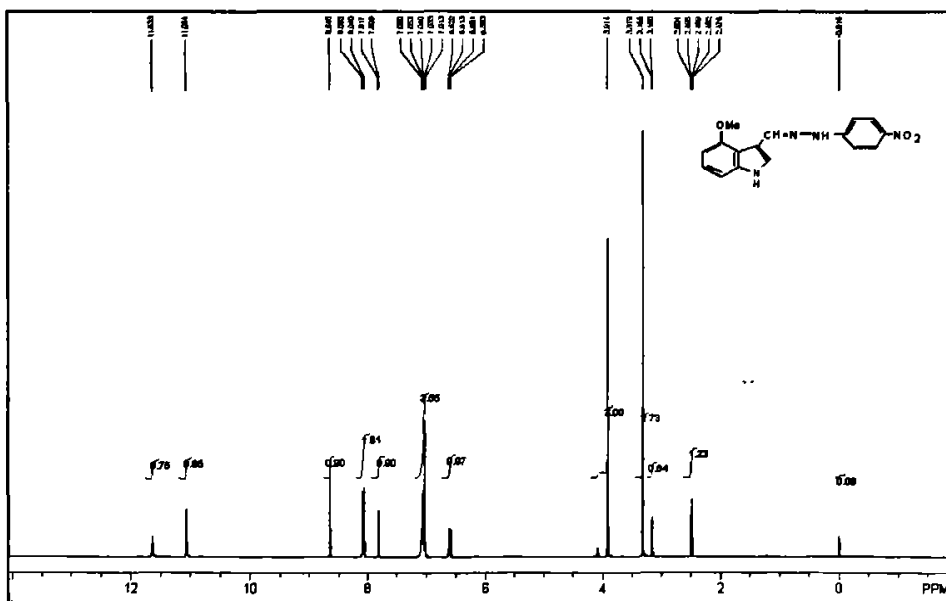
红外光谱分析:



4-甲氧基吲哚-3-甲醛-(4'-硝基)苯腙的 IR 图谱

合成的 4-甲氧基吲哚-3-甲醛-(4'-硝基)苯腙红外光谱数据如下: 3385, 1603, 1508, 1458, 1266, 839 cm^{-1} 。其中 3385 cm^{-1} 是吲哚环上 NH 氢键的伸缩振动峰, 1603 cm^{-1} 是 C=N 双键的伸缩振动峰, 1508 cm^{-1} , 1458 cm^{-1} 是苯环骨架振动的特征峰, 1266 cm^{-1} 是吲哚环 C—N 键的伸缩振动, 839 cm^{-1} 是苯环上=C—H 的 γ 面外振动。

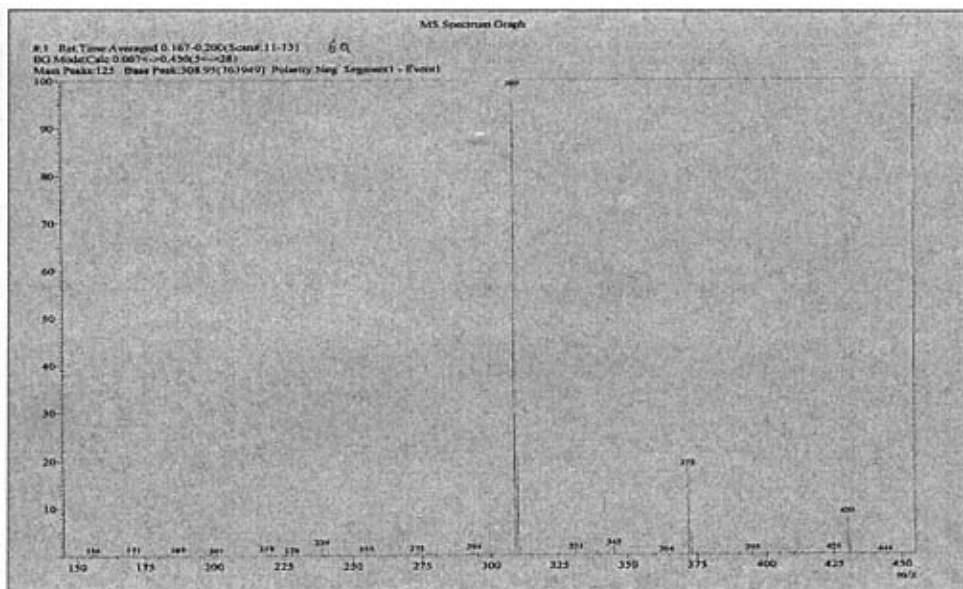
核磁图谱分析:



4-甲氧基吲哚-3-甲醛-(4'-硝基)苯腙的 ^1H NMR 图谱

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz) δ ppm: 11.64(s, 1H, N-NH), 11.07 (s, 1H, H^1), 8.65 (s, 1H, H^2), 7.08 (s, 1H, CH=N), 8.07 (dd, $J=9\text{Hz}$, 2H, $\text{H}^{2'}$ 、 H^6) 7.81 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H,

$H^7)$ 7.04 (m, $J=9\text{Hz}$, 2H, $H^{3'}$, $H^{5'}$), 7.03 (m, $J=2.5\text{Hz}$, 1H, H^5), 6.61(q, 1H, H^6), 3.91(s, 3H, OCH_3)
 质谱图分析:

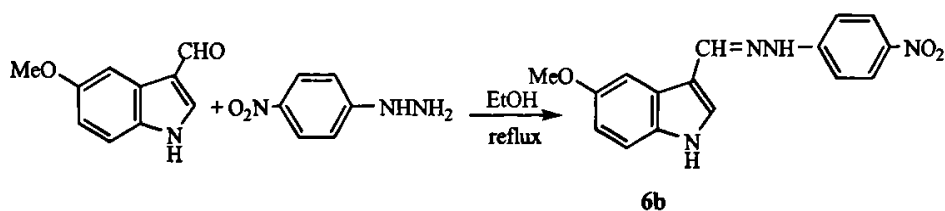


4-甲氧基吡啶-3-甲醛-(4'-硝基)苯胺的 MS 图谱

MS (ESI) m/z : 309(M-1)

4.3.2 5-甲氧基吡啶-3-甲醛-(4'-硝基)苯胺的合成

[1] 合成路线:



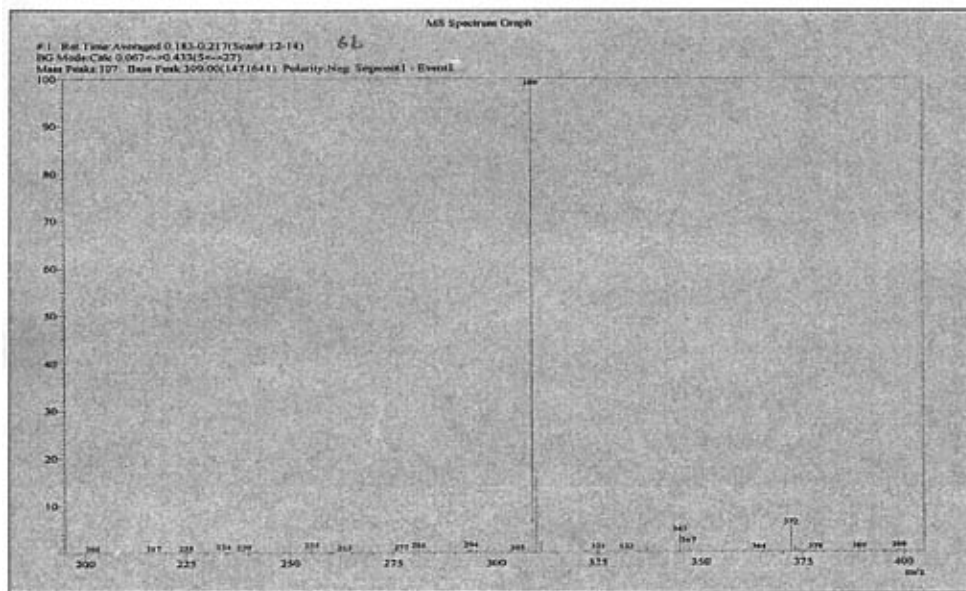
[2] 操作步骤: 在装有磁力搅拌器、回流冷凝管和温度计的 100ml 的三颈烧瓶中, 加入 1.9g(10.9mmol)5-甲氧基吡啶-3-甲醛, 加 30ml(95%)乙醇加热溶清, 然后加入 2.4g (15.7mmol)的 4-硝基苯肼, 滴入几滴冰醋酸, 搅拌下加热升温至回流, 反应约 4~5h(TLC 跟踪检测终点)。反应毕, 冷却至室温析出固体, 过滤得粗品, 用 DMF/ H_2O 重结晶, 得 3.5 g 深红色晶体。收率: 96%, m.p.300 $^{\circ}\text{C}$ (dec)(DMF/ H_2O)。

[3] 产物表征:

元素分析结果: 实测值%(理论值%) $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$ C,61.83(61.94), H,4.49(4.52),
 N,18.53(18.06)

(s, 1H, H²), 7.34 (d, J=8.7Hz, 1H, H⁷), 8.14 (dd, J=9Hz, 2H, H^{2'}, H^{6'}), 7.08 (dd, J=9Hz, 2H, H^{3'}, H^{5'}), 7.73 (t, 2H, H⁴, CH=N), 6.85 (q, 1H, H⁶, H⁴H⁶H⁷ 属于 ABC 型, J=2.7Hz), 3.85 (s, 3H, OCH₃)

质谱图分析:

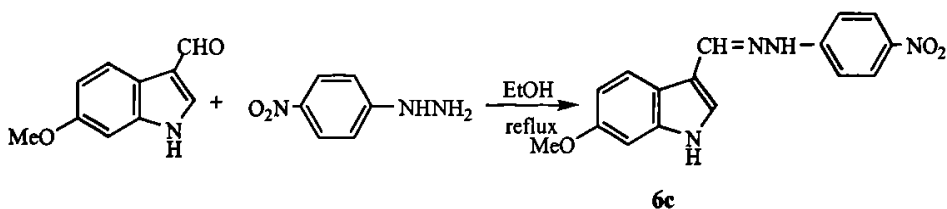


5-甲氧基吲哚-3-甲醛-(4'-硝基)苯腙的 MS 图谱

MS (ESI⁻) m/z: 309 (M-1)

4.3.3 6-甲氧基吲哚-3-甲醛-(4'-硝基)苯腙的合成

[1] 合成路线:



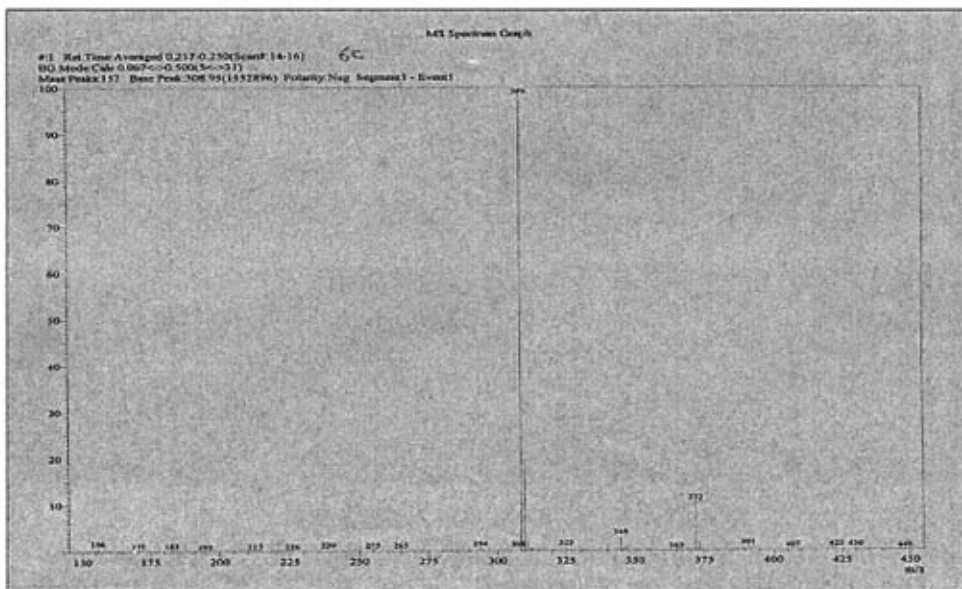
[2] 操作步骤: 在装有磁力搅拌器、回流冷凝管和温度计的 100ml 的三颈烧瓶中, 加入 1.9g(10.9mmol)6-甲氧基吲哚-3-甲醛, 加 30ml(95%)乙醇加热溶清, 然后加入 2.4 g (15.7mmol)的 4-硝基苯肼, 滴入几滴冰醋酸, 搅拌下加热升温至回流, 反应约 4~5h(TLC 跟踪检测终点)。反应毕, 冷却至室温析出固体, 过滤得粗品, 用 THF/H₂O 重结晶, 得 4.3 g 深红色片状晶体。收率: 79%, m.p.244~245°C(THF/H₂O)。

[3] 产物表征:

元素分析结果: 实测值%(理论值%) C₁₆H₁₄N₄O₃ C,61.99(61.94), H,4.51(4.52),
N,17.99(18.06)

(s, 1H, H²), 6.99 (d, 1H, CH=N), 8.16 (q, J=8.8Hz, 2H, H^{2'}, H^{6'}) 8.16 (q, J=9Hz, 1H, H⁵), 7.71 (d, J=2.4Hz, 1H, H⁷), 7.14 (dd, J=8.8Hz, 2H, H^{3'}, H^{5'}), 6.89 (q, J=9Hz, 1H, H⁴), 3.85 (s, 3H, OCH₃)

质谱图分析:

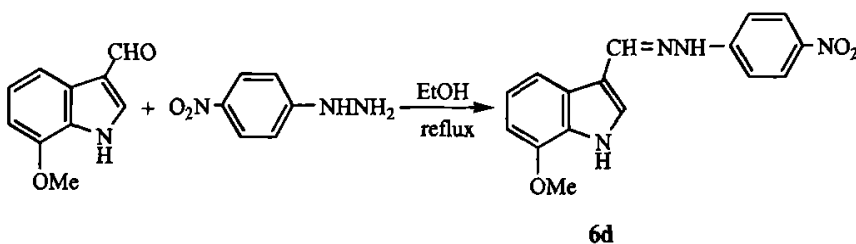


6-甲氧基吲哚-3-甲醛-(4'-硝基)苯腙的 MS 图谱

MS (ESI) m/z: 309 (M-1)

4.3.4 7-甲氧基吲哚-3-甲醛-(4'-硝基)苯腙的合成

[1] 合成路线:

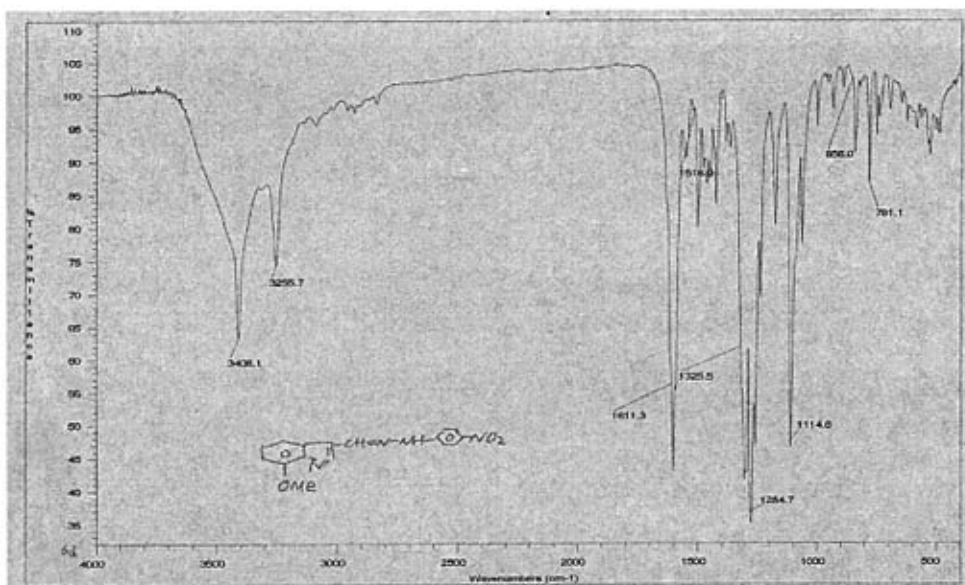


[2] 操作步骤: 在装有磁力搅拌器、回流冷凝管和温度计的 100ml 的三颈烧瓶中, 加入 1.9g (10.9mmol) 7-甲氧基吲哚-3-甲醛, 加 30ml (95%) 乙醇加热溶清, 然后加入 2.4 g (15.7mmol) 的 4-硝基苯肼, 滴入几滴冰醋酸, 搅拌下加热升温至回流, 反应约 4~5h (TLC 跟踪检测终点)。反应毕, 冷却至室温析出固体, 过滤得粗品, 用 THF/PE 重结晶, 得 3.5 g 深红色针状晶体。收率: 96%, m.p. 280°C (dec) (THF/PE)。

[3] 产物表征:

元素分析结果: 实测值%(理论值%) C₁₆H₁₄N₂O₃ C, 62.02 (61.94), H, 4.60 (4.52), N, 18.08 (18.06)

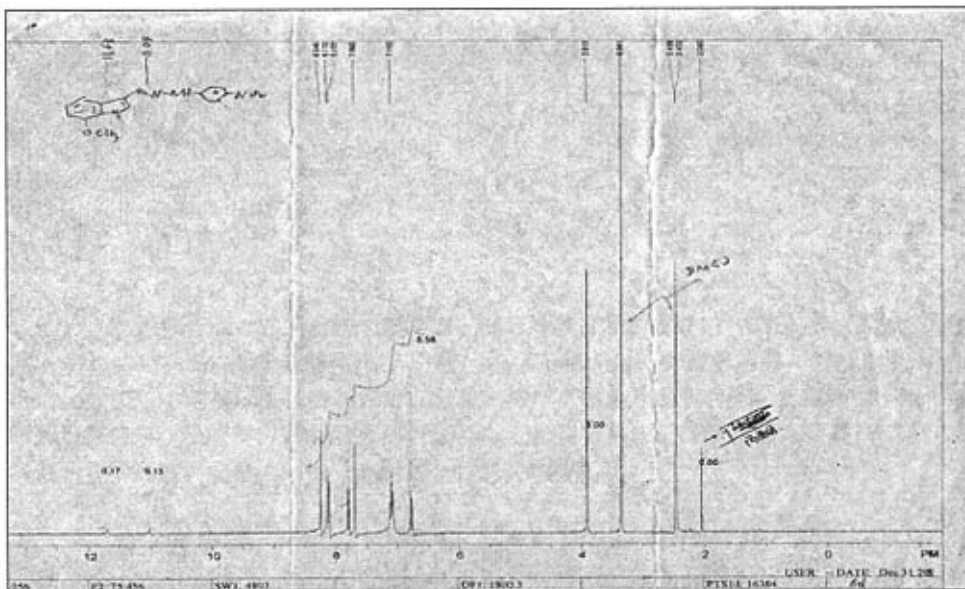
红外光谱分析:



7-甲氧基吲哚-3-甲醛-(4'-硝基)苯胺的 IR 图谱

合成的 7-甲氧基吲哚-3-甲醛-(4'-硝基)苯胺红外光谱数据如下: 3408, 1611, 1516, 1450, 1325, 1285, 856 cm^{-1} 。其中 3408 cm^{-1} 是吲哚环上 NH 键的自由伸缩振动峰, 1611 cm^{-1} 是 C=N 双键的伸缩振动峰, 1516 cm^{-1} , 1450 cm^{-1} 是苯环骨架振动的特征峰, 1285 cm^{-1} 是吲哚环 C—N 键的伸缩振动, 856 cm^{-1} 是苯环上=C—H 的 γ 面外振动。

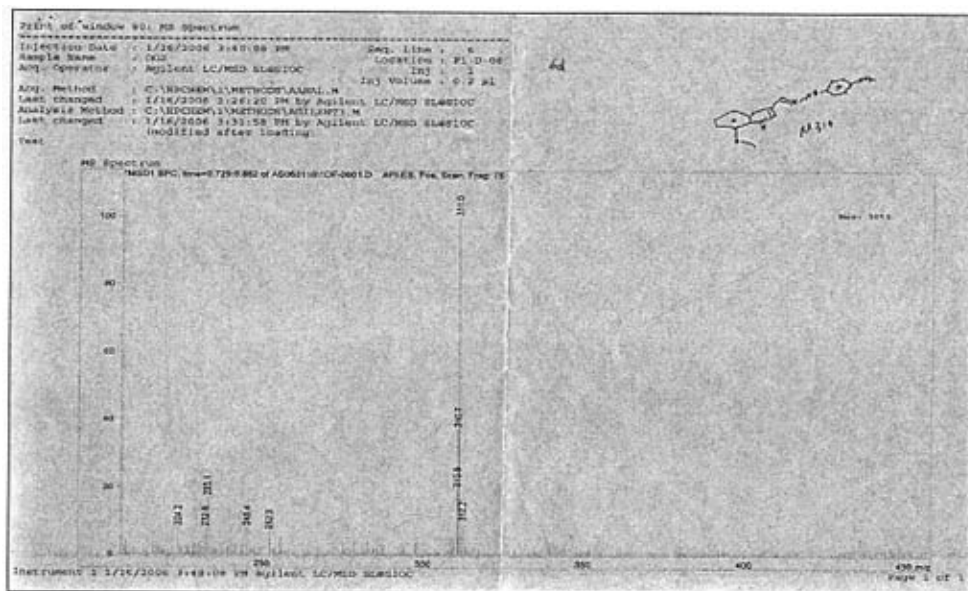
核磁共振谱分析:



7-甲氧基吲哚-3-甲醛-(4'-硝基)苯胺的 ^1H NMR 图谱

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz,) δ ppm: 11.64(s, 1H, N-NH), 11.04 (s, 1H, H^1), 8.24 (s, 1H, H^2), 7.69 (s, 1H, CH=N), 8.12 (dd, $J=8.7\text{Hz}$, 2H, H^2 、 H^6), 6.81 (dd, $J=8.7\text{Hz}$,

2H, H^{3'}、H^{5'}), 7.84 (d, J=8.7Hz, 1H, H⁶), 7.10 (t, 1H, H⁵), 6.86(d, 1H, H⁴), 3.91(s, 3H, OCH₃)
 质谱图分析:

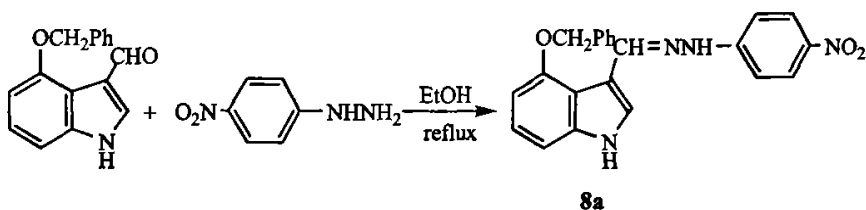


7-甲氧基吲哚-3-甲醛-(4'-硝基)苄腙的 MS 图谱

MS (ESI⁺) m/z: 311(M+1)

4.3.5 4-苄氧基吲哚-3-甲醛-(4'-硝基)苄腙的合成

[1] 合成路线:

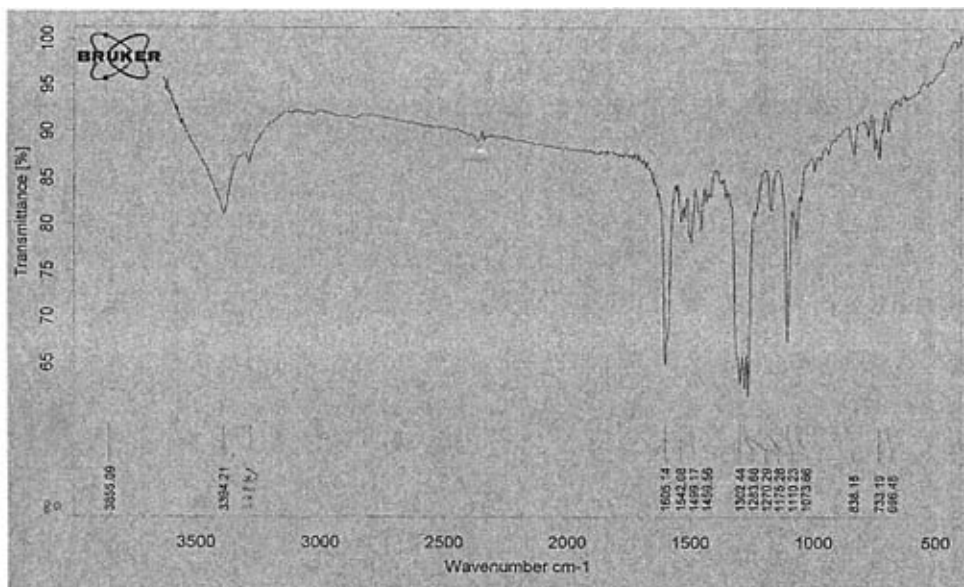


[2] 操作步骤: 在装有磁力搅拌器、回流冷凝管和温度计的 100ml 的三颈烧瓶中, 加入 6.0g(23.9mmol)4-苄氧基吲哚-3-甲醛, 加 40ml(95%)乙醇加热溶清, 然后加入 4.0 g (26.1mmol)的 4-硝基苯肼, 滴入几滴冰醋酸, 搅拌下加热升温至回流, 反应约 4~5h(TLC 跟踪检测终点)。反应毕, 冷却至室温析出固体, 过滤得粗品, 用 THF/H₂O 重结晶, 得到 10.9g 深红色片状晶体。收率: 84%, m.p.180~182°C(THF/H₂O)。

[3] 产物表征:

元素分析结果: 实测值%(理论值%) C₂₂H₁₈N₄O₃ C,68.42(68.39)H,4.76(4.66),
 N,14.36(14.51)

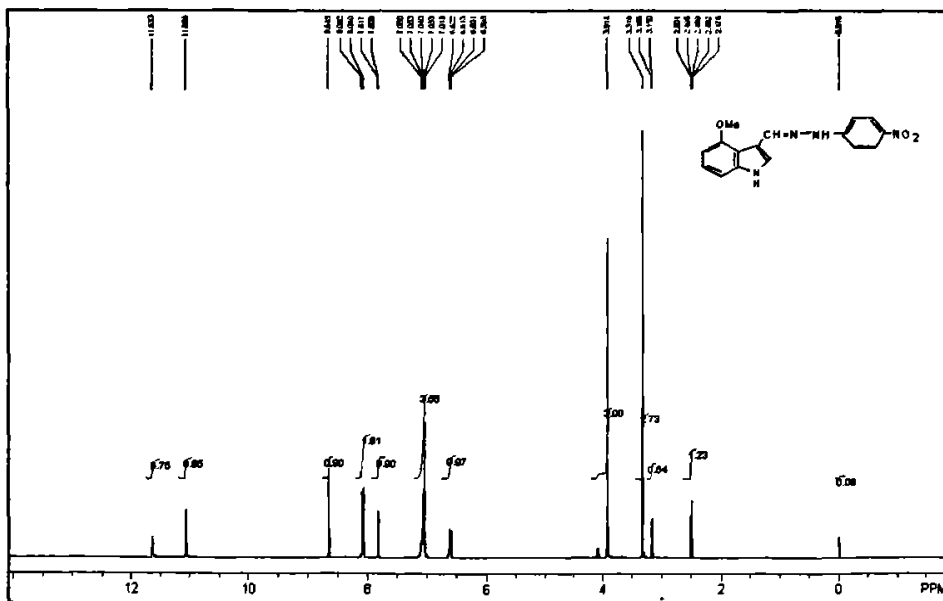
红外光谱分析:



4-苄氧基吲哚-3-甲醛-(4'-硝基)苯腙的 IR 图谱

合成的 4-苄氧基吲哚-3-甲醛-(4'-硝基)苯腙红外光谱数据如下: 3394, 3284, 1605, 1499, 1460, 1302, 1284, 1175, 1110, 838, 733, 697 cm^{-1} 。其中 3394 cm^{-1} 是吲哚环上 NH 键的自由伸缩振动峰, 1605 cm^{-1} 是 C=N 双键的伸缩振动峰, 1499 cm^{-1} , 1460 cm^{-1} 是苯环骨架振动的特征峰, 1284 cm^{-1} 是吲哚环 C—N 键的伸缩振动, 733 cm^{-1} , 697 cm^{-1} 是苯环上=C—H 的 γ 面外振动。

核磁共振分析:

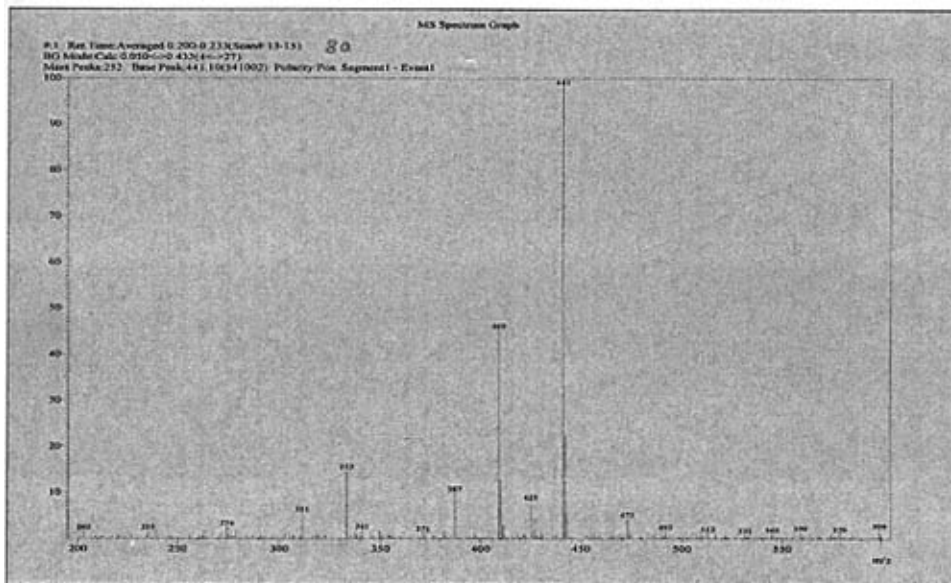


4-苄氧基吲哚-3-甲醛-(4'-硝基)苯腙的 ^1H NMR 图谱

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz) δ ppm: 11.64(s, 1H, N-NH), 11.05 (s, 1H, H^1), 8.72

(s, 1H, CH=N), 8.07(t, J=9Hz, 2H, H^{2'}, H^{6'}), 7.83(d, J=2.4Hz, 1H, H²), 7.04(dd, J=8.7Hz, 2H, H^{3'}, H^{5'}), 6.65(q, J=8.7Hz, 1H, H⁶), 7.08(d, J=8.7Hz, 1H, H⁷) 6.94(m, J=8.7Hz, 1H, H⁵), 7.29~7.52(m, 5H, Ar-H), 5.34(s, 2H, OCH₂)

质谱图分析:

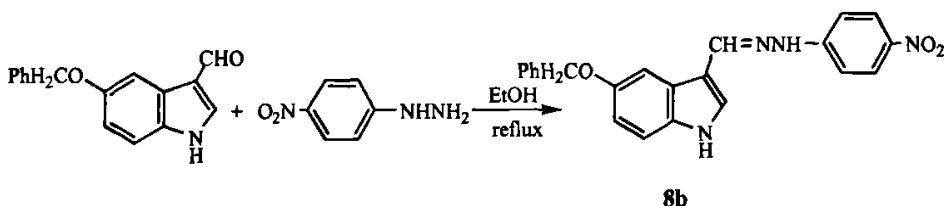


4-苄氧基吲哚-3-甲醛-(4'-硝基)苯胺的 MS 图谱

MS (ESI⁺) m/z: 387(M+1)

4.3.6 5-苄氧基吲哚-3-甲醛-(4'-硝基)苯胺的合成

[1] 合成路线:

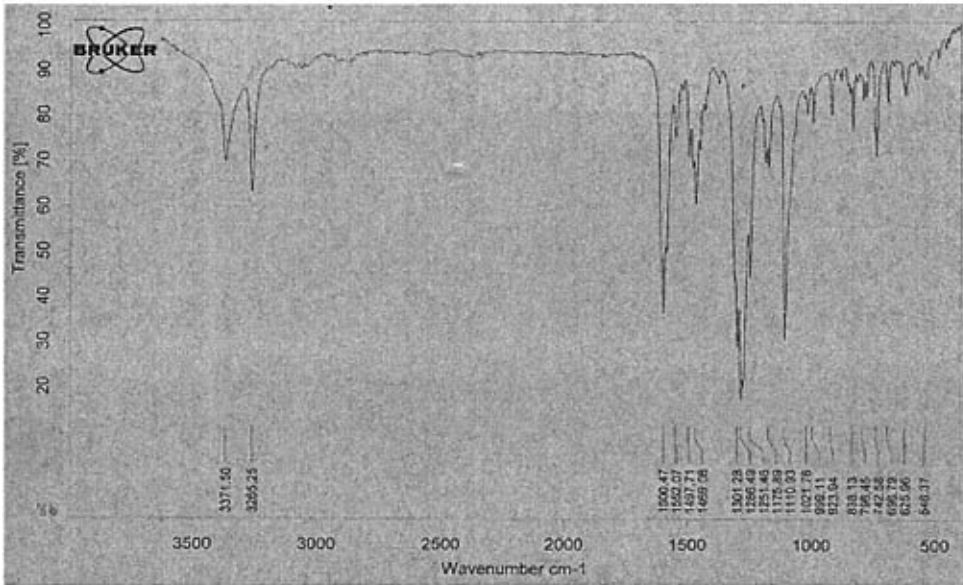


[2] 操作步骤: 在装有磁力搅拌器、回流冷凝管和温度计的 100ml 的三颈烧瓶中, 加入 5.0g(19.9mmol)5-苄氧基吲哚-3-甲醛, 加 35ml(95%)乙醇加热溶清, 然后加入 3.1g(20mmol)的 4-硝基苯肼, 滴入几滴冰醋酸, 搅拌下加热升温至回流, 反应约 4~5h(TLC 跟踪检测终点)。反应毕, 冷却至室温析出固体, 过滤得粗品, 用 THF/H₂O 重结晶, 得到 8.5 g 深红色晶体。收率: 91%, m.p.229-230℃ (THF/H₂O)。

[3] 产物表征:

元素分析结果: 实测值%(理论值%) C₂₂H₁₈N₄O₃ C,68.34(68.39), H,4.53(4.66),
N,14.55(14.51)

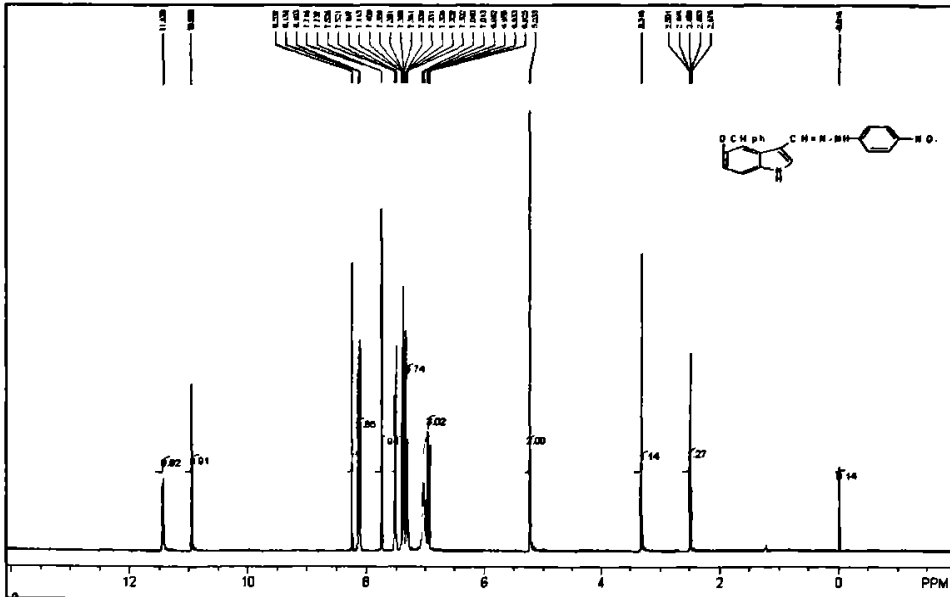
红外光谱分析:



5-苄氧基吲哚-3-甲醛-(4'-硝基)苯胺的 IR 图谱

合成的 5-苄氧基吲哚-3-甲醛-(4'-硝基)苯胺红外光谱数据如下: 3256, 1600, 1498, 1469, 1301, 1286, 1176, 1111, 838, 743, 697 cm^{-1} 。其中 3256 cm^{-1} 是吲哚环上 NH 氢键的伸缩振动峰, 1600 cm^{-1} 是 C=N 双键的伸缩振动峰, 1498 cm^{-1} , 1469 cm^{-1} 是苯环骨架振动的特征峰, 1286 cm^{-1} 是吲哚环 C—N 键的伸缩振动, 743 cm^{-1} , 697 cm^{-1} 是苯环上=C—H 的 γ 面外振动。

核磁图谱分析:

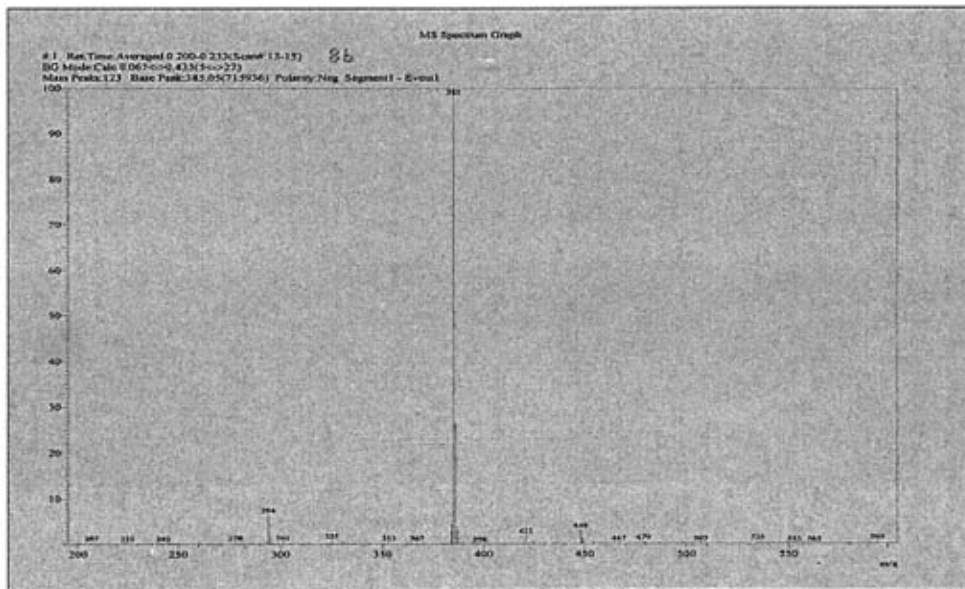


5-苄氧基吲哚-3-甲醛-(4'-硝基)苯胺的 ^1H NMR 图谱

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz) δ ppm: 8.24 (s, 1H, CH=N), 8.12 (dd, J=9.3Hz, 2H,

H^2 、 H^6), 7.74 (dd, $J=2.7\text{Hz}$, 1H, H^2), 7.51 (t, $J=8.7\text{Hz}$, 1H, H^7), 7.51 (t, $J=1.2\text{Hz}$, 1H, H^4), 7.30~7.52 (m, 5H, Ar-H), 7.03 (dd, $J=8.4\text{Hz}$, 2H, H^3 、 H^5), 6.94 (q, $J=8.7\text{Hz}$, 1H, H^6), 5.23 (s, 2H, OCH_2)

质谱图分析:

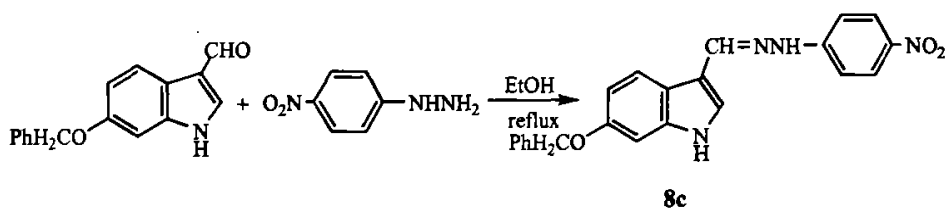


5-苄氧基吲哚-3-甲醛-(4'-硝基)苯腙的 MS 图谱

MS (ESI) m/z : 385 ($M-1$)

4.3.3 6-苄氧基吲哚-3-甲醛-(4'-硝基)苯腙的合成

[1] 合成路线:

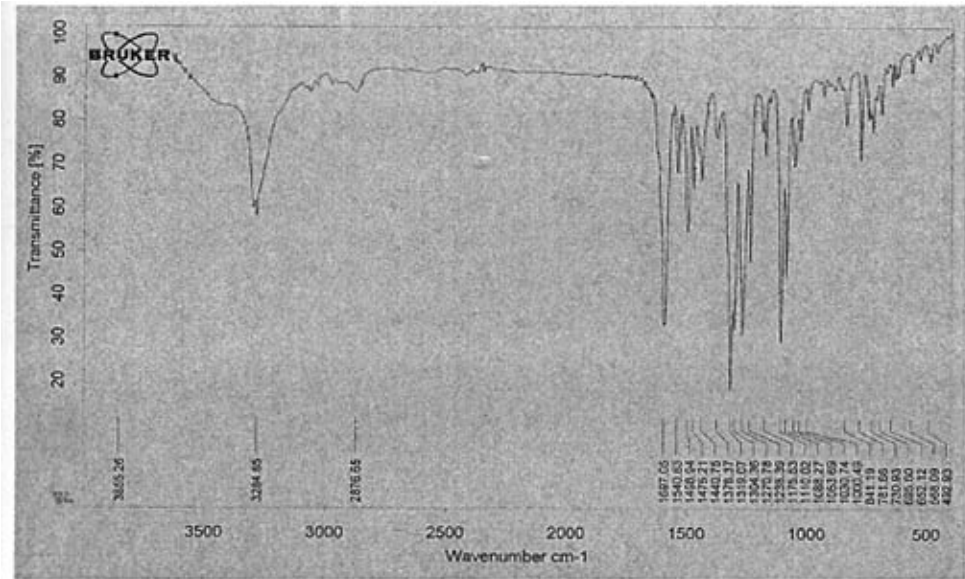


[2] 操作步骤: 在装有磁力搅拌器、回流冷凝管和温度计的 100ml 的三颈烧瓶中, 加入 6.0g (23.9mmol) 6-苄氧基吲哚-3-甲醛, 加 30ml (95%) 乙醇加热溶清, 然后加入 4.0g (26.1mmol) 的 4-硝基苯肼, 滴入几滴冰醋酸, 搅拌下加热升温至回流, 反应约 4~5h (TLC 跟踪检测终点)。反应毕, 冷却至室温析出固体, 过滤得粗品, 用 DMF/ H_2O 重结晶, 得到 8.7g 深红色片状晶体。收率: 88%, m.p. 239~240 $^{\circ}\text{C}$ (DMF/ H_2O)。

[3] 产物表征:

元素分析结果: 实测值%(理论值%) $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$ C, 68.44 (68.39), H, 4.64 (4.66), N, 14.43 (14.51)

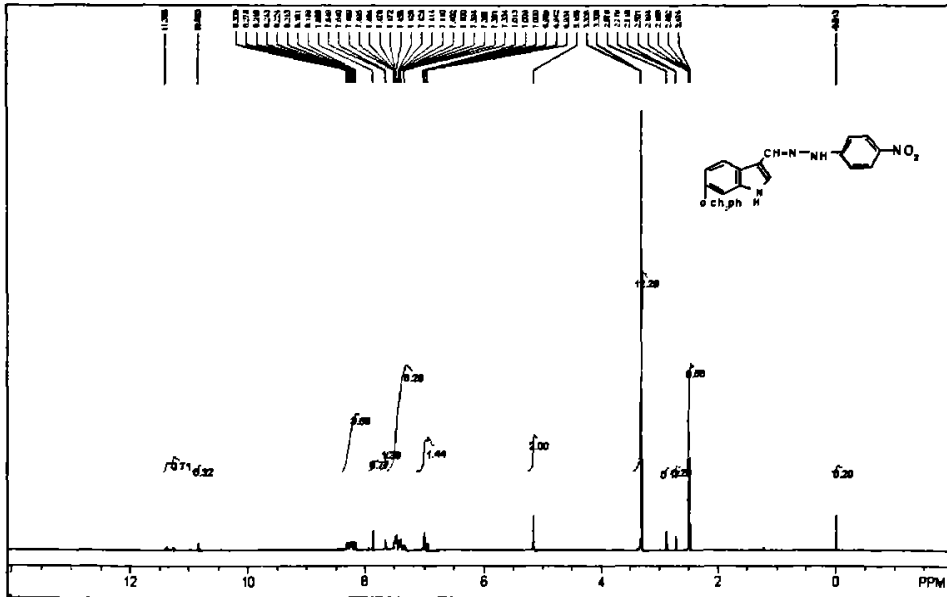
红外光谱分析:



6-苄氧基吲哚-3-甲醛-(4'-硝基)苯胺的 IR 图谱

合成的 6-苄氧基吲哚-3-甲醛-(4'-硝基)苯胺红外光谱数据如下: 3284, 1597, 1499, 1475, 1304, 1271, 1175, 1110, 841, 731, 696 cm^{-1} 。其中 3284 cm^{-1} 是吲哚环上 NH 氢键的伸缩振动峰, 1597 cm^{-1} 是 C=N 双键的伸缩振动峰, 1499 cm^{-1} , 1475 cm^{-1} 是苯环骨架振动的特征峰, 1271 cm^{-1} 是吲哚环 C—N 键的伸缩振动, 731 cm^{-1} , 696 cm^{-1} 是苯环上 =C—H 的 γ 面外振动。

核磁图谱分析:

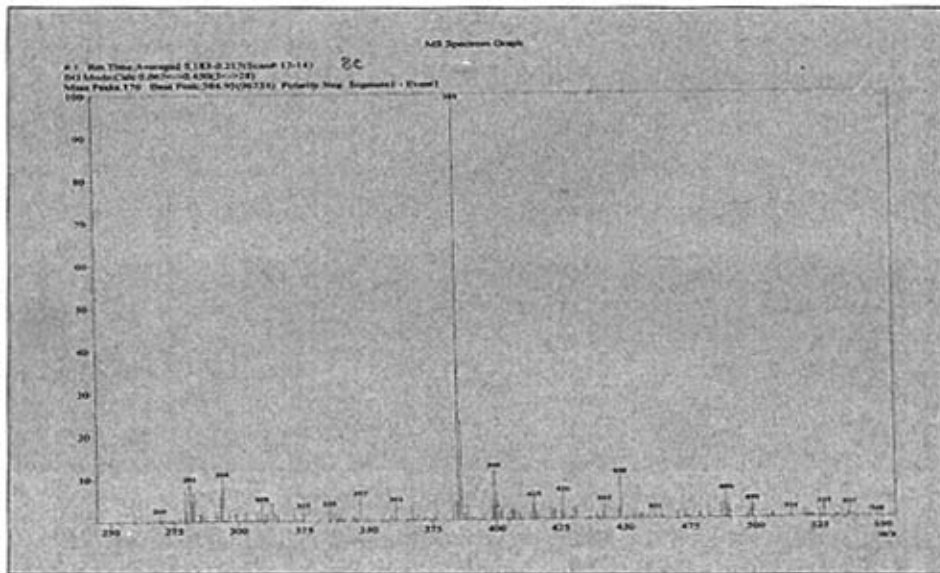


6-苄氧基吲哚-3-甲醛-(4'-硝基)苯胺的 ^1H NMR 图谱

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz) δ ppm: 11.39(s, 1H, N-NH), 10.84 (s, 1H, H¹), 8.31(d,

$J=9.3\text{Hz}$, $1\text{H}, \text{H}^5$), $8.21(\text{d}, J=9.3\text{Hz}, 1\text{H}, \text{H}^4)$, $7.66(\text{s}, 1\text{H}, \text{H}^7)$, $7.66(\text{d}, J=2.7\text{Hz}, 1\text{H}, \text{H}^2)$, $6.96(\text{s}, 1\text{H}, \text{CH}=\text{N})$, $8.18(\text{dd}, J=9.3\text{Hz}, 2\text{H}, \text{H}^{2'}-\text{H}^{6'})$, $7.03(\text{m}, J=9.3\text{Hz}, 2\text{H}, \text{H}^{3'}-\text{H}^{5'})$, $7.35\sim 7.52(\text{m}, 5\text{H}, \text{Ar-H})$, $5.18(\text{s}, 2\text{H}, \text{OCH}_2)$

质谱图分析:

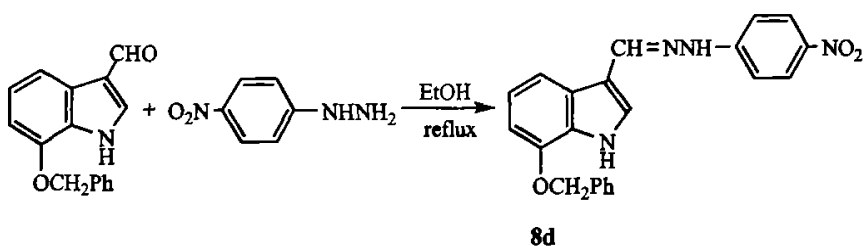


6-苄氧基吲哚-3-甲醛-(4'-硝基)苯胺的 MS 图谱

MS (ESI) m/z : 385 (M-1)

4.3.4 7-苄氧基吲哚-3-甲醛-(4'-硝基)苯胺的合成

[1] 合成路线:

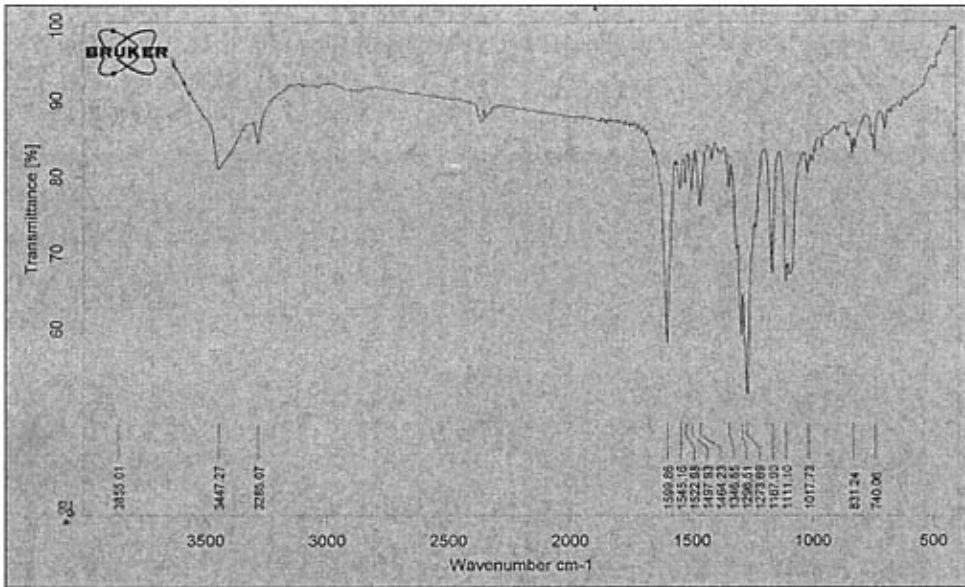


[2] 操作步骤: 在装有磁力搅拌器、回流冷凝管和温度计的 100ml 的三颈烧瓶中, 加入 5.0g(19.9mmol)7-苄氧基吲哚-3-甲醛, 加 35ml(95%)乙醇加热溶解, 然后加入 3.1g(20mmol)的 4-硝基苯肼, 滴入几滴冰醋酸, 搅拌下加热升温至回流, 反应约 4~5h(TLC 跟踪检测终点)。反应毕, 冷却至室温析出固体, 过滤得粗品, 用 THF/H₂O 重结晶, 得到 9.6g 橙黄色晶体。收率: 80%, m.p.256-257°C (THF/H₂O)。

[3] 产物表征:

元素分析结果: 实测值%(理论值%) C₂₂H₁₈N₄O₃ C,68.42(68.39), H,4.75(4.66), N,14.52(14.51)

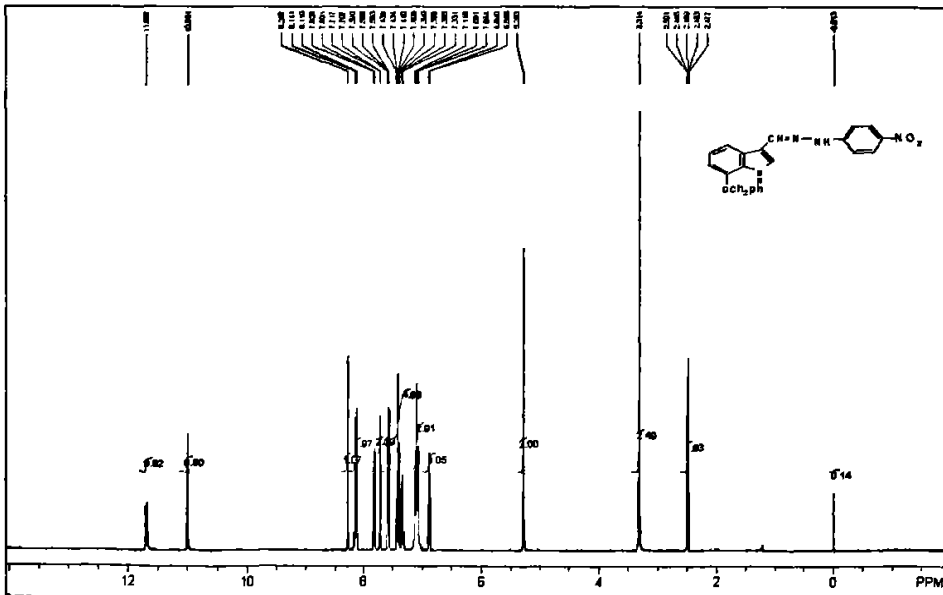
红外光谱分析:



7-苄氧基吲哚-3-甲醛-(4'-硝基)苯腙的 IR 图谱

合成的 7-苄氧基吲哚-3-甲醛-(4'-硝基)苯腙红外光谱数据如下: 3447, 3285, 1600, 1498, 1464, 1297, 1274, 1168, 1111, 831, 740 cm^{-1} 。其中 3447 cm^{-1} 是吲哚环上 NH 键的自由伸缩振动峰, 1600 cm^{-1} 是 C=N 双键的伸缩振动峰, 1498 cm^{-1} , 1464 cm^{-1} 是苯环骨架振动的特征峰, 1274 cm^{-1} 是吲哚环 C—N 键的伸缩振动, 740 cm^{-1} 是苯环=C—H 的 γ 面外振动。

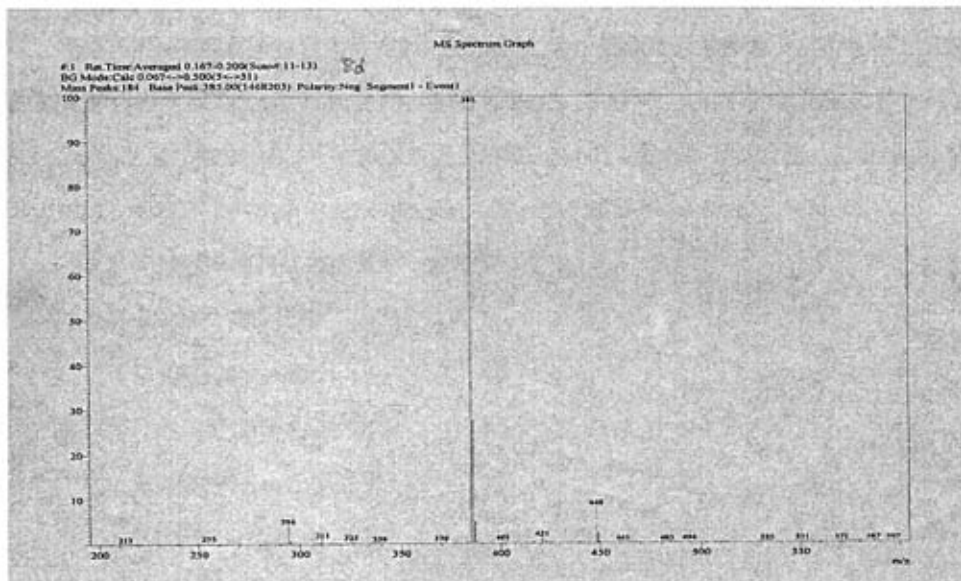
核磁图谱分析:



7-苄氧基吲哚-3-甲醛-(4'-硝基)苯腙的 ^1H NMR 图谱

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300MHz) δ ppm: 11.69(s, 1H, N-NH), 10.99 (s, 1H, H^1), 8.26 (s, 1H, CH=N), 8.12 (dd, $J=8.4\text{Hz}$, 2H, $\text{H}^{2'}$ 、 $\text{H}^{6'}$), 7.81 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H, H^6), 7.71 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H, H^2), 7.33~7.59 (m, 5H, Ar-H), 7.09 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 2H, H^4 、 H^5), 6.87 (dd, $J=8.4\text{Hz}$, 2H, $\text{H}^{3'}$ 、 $\text{H}^{5'}$), 5.28 (s, 2H, OCH_2)

质谱图分析:



7-苄氧基吡啶-3-甲醛-(4'-硝基)苯胺的 MS 图谱

MS (ESI) m/z : 385(M-1)

第五章 结果与讨论

5.1 目标产物性质的研究

5.1.1 目标产物的¹H NMR图谱分析

吡啶环上N-H的化学位移大致在9.0-11.5ppm之间, 积分面积大都偏小; 吡啶环上OCH₃的氢化学位移大致在3.8-3.9ppm之间, 积分面积大; 吡啶环上OCH₂的氢化学位移大致在5.2-5.4ppm之间, 积分面积大; CH=N双键上的氢、N-NH上的氢都是活泼氢; 位置易变。苯环上的氢与吡啶环上的氢集中在7.0-8.5ppm之间, 各个氢原子之间的影响较复杂。

5.1.2 目标产物的红外图谱的一般特征

吡啶环上的N-H键特征峰 (cm⁻¹):

3350-3400 (m或s): $\nu_{\text{N-H}}$

取代苯环的IR特征峰 (cm⁻¹):

3100-3000 (m): ν_{CH}

1600, 1500 (m或s): $\nu_{\text{C-C}}$

苯环对位取代的IR特征峰 (cm⁻¹):

810-750 (vs), 710-690 (vs)

C=N的伸缩振动特征峰 (cm⁻¹):

1690-1520 (w): $\nu_{\text{C-N}}$

5.1.3 目标产物的 Uv-vis 光谱数据 (见表 1)

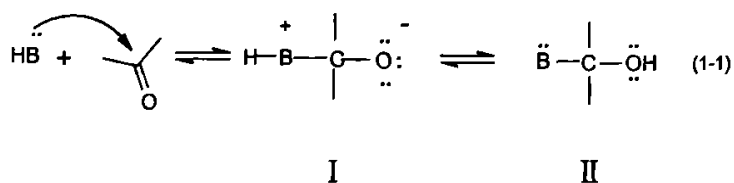
表1 目标产物的Uv-vis光谱数据
Table 1 Data of Uv-vis spectra target compounds

| Compd | $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}(\epsilon)$ |
|-------|--|
| 5a | 353.0(21444), 303.0(16069), 237.0(23620) |
| 5b | 341.0(18851), 236.0(14399), 221.0(7235), 204.0(8689) |
| 5c | 342.0(26676), 236.0(24886), 198.0(13182) |
| 5d | 341.0(16000), 236.0(12769), 214.0(5308) |
| 6a | 432.0(30465), 237.0(22698), 219.0(10442), 209.0(12860) |

| | |
|----|--|
| 6b | 421.0(23197), 299.0(10186), 282.5(11710), 237.0(14647) |
| 6c | 421.0(24987), 290.5(11143), 237.0(18338), 232.5(13662) |
| 6d | 421.0(32797), 301.5(13891), 237.0(19614), 235.0(19871) |
| 7a | 338.5(22206), 278.5(9413), 236.0(16862), 232.0(10769) |
| 7b | 340.5(23000), 308.0(17260), 275.5(10100), 251.5(14740) |
| 7c | 340.0(20249), 268.0(6860), 238.0(10866) |
| 7d | 338.5(22162), 278.5(9394), 236.0(16828) |
| 8a | 432.0(31201), 237.0(25760), 219.0(15194) |
| 8b | 421.0(30000), 282.0(15579), 237.0(20316), 233.5(19333) |
| 8c | 416.0(10249), 288.0(6860), 238.0(10866) |
| 8d | 421.0(29000), 302.0(12489), 237.0(17234) |

5.2 取代吡啶-3-甲醛苯胺的缩合脱水反应机理

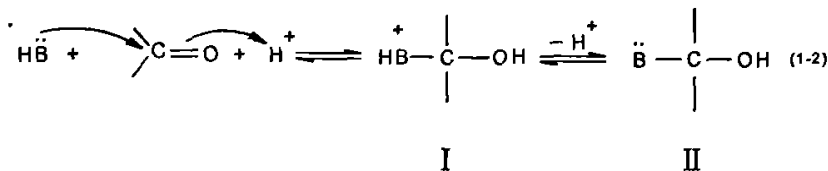
可能的反应机理分两步^[65]：(1) 羰基化合物与碱的加成反应：所有羰基化合物，与碱的加成反应都按下面的同一机理进行，形成类似的中间体（式1-1和式1-2中的 I）



在式 (1-1) 中形成的高能量两性离子 I 通过“分子内部”的中和作用形成 II 而趋于稳定。

在加成过程式 (1-1) 中，平面三角形的羰基化合物变为四面体的加成物（I 和 II），取代基在其中更为拥挤。故体积大的试剂不容易发生加成。

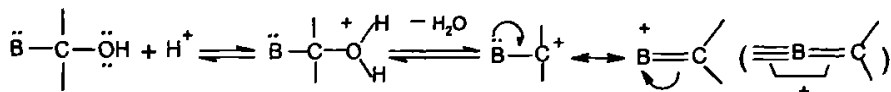
酸催化促进加成反应：



试剂的亲核性愈弱，愈需要酸的催化作用。所以，碱性较强的含氮化合物（氨、胺、羟胺、肼等）在中性甚至弱碱性的介质中就可以直接同醛或酮反应。而醇和非常弱的含氮碱基，象 2, 4-二硝基苯肼，则常常需要用强酸催化。

(2) 脱水缩合反应：加成物 II（式1-1和式1-2）是能量相当高的化合物，在许多情况下是不稳定的，容易发生原子团的消除（缩合阶段）而变回为一个不饱和系统。

醛和酮形成加成物的反应历程一般可表示为：



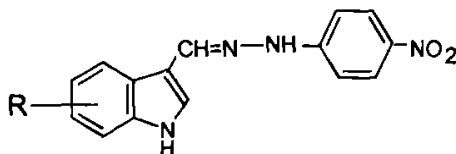
5.3 目标产物的重结晶

粗品在进行重结晶时，由于取代甲氧基-吲哚-3-甲醛苯肼、取代苯氧基-吲哚-3-甲醛苯肼，取代基的种类、位次不同，导致在不同种类的重结晶溶剂中溶解性不同，所以在产物的重结晶溶剂选择上我们主要采用的是THF/H₂O、THF/PE、Acetone/H₂O、DMF/H₂O、EtOH。

5.4 苯腙类化合物的颜色效应

腙类化合物是一类带有一定颜色特征的固体化合物，我们所合成的目标化合物颜色主要是深红色（带有硝基的，主要吸收在420nm左右）和淡黄色两类（不带硝基的，主要吸收在340nm左右），这反应出化合物颜色与腙分子中的共轭链有关。

我们把合成的取代吲哚-3-甲醛苯肼用一通式表述如下：



上述共轭分子中，即有给电子的基团（苯环、CH₃），又有吸电子基团（-NO₂），由于

这些基团的存在都可增加共轭体系的共轭作用，这不仅由于它们使共轭 π 电子增多或共轭体系增长，而且还由于它们的给电子性或吸电子性有助于 π 电子云的重叠或电子的可移动性，

亦即吸电子性和给电子性的配合使共轭作用大大增加。硝基苯胺^[66]上的 $\overset{\cdot\cdot}{\text{N}}\text{H}_2$ 的未共用电子对与苯环发生P- π 共轭，也可以和-N=C-双键发生P- π 共轭，这样，可以构成更大的共轭体系，从而使体系的能量降的更低。同时这个共轭体系的一端苯环对位上的硝基的强吸电子作用，和另一端吡啶环的给电子基团的作用，使得整个大 π 链的电子定向流动，电子云趋于平均化。在这里硝基的吸电子作用不可低估。

总之，在共轭体系中，若一端有了给电子基团，另一端有吸电子基团时，能够加强共轭作用，能更有效地使分子内的 π 电子重迭成一片，使体系能量降低。不仅使最高吸收移向长波，使颜色加深，同时也能显著地增加吸收强度使颜色加强。我们所合成的化合物的颜色效应也正好说明了这一点。

总结与展望

(1) 本文以各种取代吡啶-3-甲醛和取代苯肼为原料, 通过缩合脱水反应, 合成了一系列取代的吡啶-3-甲醛苯腙。它们是: 4-甲氧基吡啶-3-甲醛苯腙, 5-甲氧基吡啶-3-甲醛苯腙, 6-甲氧基吡啶-3-甲醛苯腙, 7-甲氧基吡啶-3-甲醛苯腙, 4-甲氧基吡啶-3-甲醛-(4'-硝基)苯腙, 5-甲氧基吡啶-3-甲醛-(4'-硝基)苯腙, 6-甲氧基吡啶-3-甲醛-(4'-硝基)苯腙, 7-甲氧基吡啶-3-甲醛-(4'-硝基)苯腙, 4-苄氧基吡啶-3-甲醛苯腙, 5-苄氧基吡啶-3-甲醛苯腙, 6-苄氧基吡啶-3-甲醛苯腙, 7-苄氧基吡啶-3-甲醛苯腙, 4-苄氧基吡啶-3-甲醛-(4'-硝基)苯腙, 5-苄氧基吡啶-3-甲醛-(4'-硝基)苯腙, 6-苄氧基吡啶-3-甲醛-(4'-硝基)苯腙, 7-苄氧基吡啶-3-甲醛-(4'-硝基)苯腙。

(2) 选择合适的溶剂对产物纯化。

(3) 所合成的16个新化合物均通过元素分析, 结构经红外、核磁、质谱得到确证。

(4) 测定了16个新化合物的熔点及四大图谱数据(红外、紫外、核磁、质谱)。

腙类化合物是一类具有特殊生物活性的化合物, 在医药、农药、分析试剂、光致变色等领域一直是人们广泛研究的对象, 其应用研究也越来越受到人们的重视。本论文合成了一系列取代吡啶-3-甲醛苯腙, 其目的就是希望能对其进行一些药理活性实验, 通过药物筛选, 进一步探讨其生物活性, 以期发现一些对人类有益的新药。但由于时间和条件所限, 这些研究仍在进行中。

参考文献

- [1] Archibald J L & Freed M E H J. *J. Med. Chem.*, 1974, 17, 745
- [2] Archibald J L, Alaps E J, Cavalla J F & Jackson J L. *J. Med. Chem.*, 1971, 14, 1054
- [3] Sengupta A K & Gupta A A, *Indian J Chem., Sect B.* 1983, 22B: 263
- [4] Kumar S, Roy J, Seth M, Bhaduri A P. *Indian J Chem., Sect B.* 1983, 22B: 54
- [5] Aggarwal S, Panda A, Saxena V K & Chowdhry S R. *Indian Drug.*, 1984, 12, 22
- [6] Kumar A, Sinha J N, Bhargava K P & Shanker K, *Indian J Chem.*, 1984, 23B: 589
- [7] Agarwal J C, Sharma M, Bhargava K P & Shanker K. *J Indian Chem Soc.*, 1980, 57: 742
- [8] Kumar P, Nath C, Bhargava K P & Shanker K. *Indian J Chem., Sect B.* 1982, 21B: 1128
- [9] 孙莉, 胡娟, 陈莎等. 褪黑激素(Melatonin)的合成[J]. *北京工业大学学报.* 1997, 23(1): 22-29
- [10] Young E H P, The synthesis of 5-hydroxytryptamine(serotonin) and related tryptamines[J]. *J Chem Soc*, 1958, 3493-3496
- [11] Hengartner U, Valentine D, Johnson K K. Synthesis of (R)-6-methyltryptophan via enantioselective catalytic hydrogenation[J]. *J Org Chem*, 1979, 44(22): 3741-3747
- [12] Guella G, Mancini L, Zibrowius H et al. Novel aplysinopsin-type alkaloids from scleractinian corals of the family dendrophylliidae of the mediterranean and the Philippines. Configurational assignment criteria, stereospecific synthesis, and photoisomerization[J]. *Helv Chim Acta.* 1988, 71: 773-781
- [13] 曹飞, 韦萍, 朱建良等. 吲哚甲基海因的制备 I. 加氢过程研究及催化剂的磁分离[J]. *化学反应工程与工艺*, 2004, 20(3): 223-228
- [14] 曹飞, 范伟平, 韦萍等. 吲哚甲基海因的制备 II. 低碱体系加氢过程[J]. *化学反应工程与工艺*, 2004, 20(4): 305-309
- [15] 曹飞, 秦为民, 周华等. 5-不饱和取代海因的紫外光谱及其应用[J]. *分析实验室*, 2004, 23(11): 62-65
- [16] 刘捷, 徐莉, 徐世平等. 3-(取代苯基乙烯基)吲哚类衍生物的合成及抗肿瘤活性[J]. *药学报*, 1999, 34(12): 908-912
- [17] Reiter J, Somoral T, Dvorsak P. *Heterocyclic Chem.*, 1985, 22: 385-394
- [18] Labouta I M, Hassom AM, Aboulwafa OM, et al. *Monatshefte Fur Chim.*, 1989, 120: 571-573
- [19] Molina P, Almendros O, Fresneda P M. *Tetrahedron*, 1994, 50: 2241-2243
- [20] Sato H, Tsuda M, Watanabe K. *Tetrahedron*, 1998, 54: 8687-8689
- [21] Yang J G, Pan F Y. *Acta Cryst.*, 2004, E60: o2009-o2010
- [22] Mohan K, Yag D. *Talanta*, 1975, 22: 151-166
- [23] Edwards E I, Epton R, Marr G. J. *Organomet Chem.*, 1975, 85: 23-25
- [24] SEVIM R, NEHIR G, HABIBE E. Synthesis and antimicrobial activity of some new hydrazones of 4-fluorobenzoic acid hydrazide and 3-acetyl-2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazolines[J]. *Il Farmaco*, 2002, 57: 171-174
- [25] XIAO W, LU Z L, SU C Y, et al. Bivalent transition metal complexes of 4,5-diazafluorene-9-onebenzoylhydrazone (HL) and the characterization of weak interaction in $CoL_2 \cdot (H_2O)_2$ [J]. *Journal of Molecular Structure*, 2000, 553: 91-99.
- [26] 张玲, 唐宁, 鄢金才等. 酰胺类化合物的合成及其结构表征[J]. *兰州大学学报(自然科学*

- 版),2002,38(6):58260.
- [27] Richard H, Wiley and Gether Irick, Methyl and Dimethylhydrazones[J].J. Org. Chem., 1959,24,1925-1928
- [28] Buu-Hoi N P, Huong N D, Ham N H, et al. J. Chem. Soc.,1953, (3) : 1358-1364
- [29] Richard H, Wiley, Gether Irick and H. Keith White, 1,1-Bis(2-hydroxyethyl)hydrazones[J]. J. org. Chem., 1961, 26, 589-591
- [30] Yamagata Daigaku Kiyo Kogak [J]u. 1988,2(2): 141-146.
- [31] WANG Shao-Ling , LU Wen-Guan , LIU Hong-Wen , CHEN Shao-Kang . Spectroscopy and Spectral Analysis,2003 , 23 (1) : 54
- [32] Li C Z, Wu J P, Wang L F, et al. J. Inorg. Biochem., 1999, 73: 195-202
- [33] Li C Z, Wang L F. TRANS. Met. Chem., 1999, 24: 206-209
- [34] 孙刚春, 曲建强, 王流芳等. 4-(3-吡啶基)-3-丁烯-2-酮苯甲酰脒 Schiff 碱过渡金属配合物的合成、表征及生物活性研究[J]. 无机化学学报, 2005, 21 (7): 1069-1072
- [35] Duerr D, Hall Roger G, Ehrenfreund J, et al. Preparation of benzophenone hydrazone derivatives as acaricides and insecticides [P]. EP 566534
- [36] Duerr D , Hall Roger G, Maienfisch P, et al. Preparation of hydrazone derivatives as insecticides[P]. EP 662472,1995
- [37] Luethy C, Fisher R. Preparation of 2-(2-pyrimidyloxy)benzaldehyde hydrazones and analogs as herbicides [P].WO 9213846,1992
- [38] Goto T, Kitagawa Y, Hayakawa H, et al. Hydrazones and their use as herbicides [P]. EP 588194,1994
- [39] Kitagawa Y, Wada K, Kyo Y. et al. Preparation of benzophenone hydrazone derivatives as insecticides [P]. EP 742202,1996
- [40] Mueller B, Sauter H, Bayer H, et al. Phenylcarbamates for use as pesticides and fungicides. [P].WO 9716415,1997
- [41] Kishimoto T, Matsuda M, Hatano R, et al. Preparation of hydrazone derivatives as pesticides [P]. WO 9411340, 1994
- [42] 吴霞, 徐进, 张一宾. 含脒结构的农药及其开发方向[J]. 现代农药, 2004, 3 (2) : 32-35
- [43] JIANG Chong-qiu, TANG Bo, WANG Rong-ying, YEN Jian-chong., Talanta, 1997, 44: 197
- [44] JIANG Chong-qiu, TANG Bo, WANG Chen,ZHANG Xiao-gang., Analyst, 121(3): 317
- [45] JIANG Chong-qiu, WANG Jing-zheng, XU Xiu-fang et al.,Chinese J. Anal. Chem., 1998, 26(2):129
- [46] LIU Jian-ning, ZHANG Bing, SHANG Hong et al.,Chinese J. Anal. Chem.,2003,31(5):636
- [47] Hagiwara Toshimitsu, Tsuruta Haruki. JP 61 023 154 [P], 1986
- [48] Ehashi Shigeyuki, Suda Yasumasa. JP 61 177 460 [P], 1986
- [49] 何莉莉, 李祥高, 吴安树. 芳香族脒类空穴传输材料的合成及其光电性能研究[J]. 应用化学, 2005, 22 (9) : 946-949
- [50] Wattenberg L. W. Inhibition of neoplasia by minor dietary constituents [J]. Cancer Res., 1983, 43(suppl):2448
- [51] Tanaka T., Kojima T.,Morishila Y., et al. Inhibition effects of the natural products indole-3-carbinol and sinigrin during inhibition and promotion phases of 4-nitroquinoline -1-oxide-induced rat tongue carcinogenesis [J].Jpn. J. Cancer Res., 1992, 83: 835
- [52] Richard H. Wiley and R.L.Clevenger,Aldehyde Hydrazone Derivatives in Cancer

- Chemotherapy[J]. *J. Med. Chem.*;1962;5(6)1367-1371
- [53] Singh S, Sharma M, Gupta G P & Hanker K S. Synthesis of Indolyl Formazans & Azetidines[J]. *India J. Chem., Sect B*,23B(10),1984, 989-91
- [54] Sathi G, Gujrati V. R, Nath C, Agarwal J. C, Bhargava K P, Shanker, *Arzneim. Forsch.* 1983, 33(9): 1218-1221
- [55] Mazaahir Kidwai, Neena Negi, and S .D. Gupta. Synthesis and Antifertility Activity of 1,5-Diaryl-3-(3'-indolyi)formazans. *Chem, Pharm, Bull*,1994,42(11),2363-2364
- [56] 葛裕华, 吴亚明, 薛忠俊. 5-甲氧基吲哚-3-甲醛的合成[J]. *化工时刊*, 2004, 18(7): 24-25
- [57] 葛裕华, 吴亚明, 薛忠俊. 取代吲哚-3-甲醛类化合物的合成[J]. *有机化学*, 2006, 26(4): 563-567
- [58] Somei M, Natsume M, Photochemical rearrangements for the syntheses of 3-,4-, and [49] Adams D R, Bentley J M, Roffey J R A, Pyrroloindoles, pyridoindoles and azepindoles as 5-HT_{2C} agonists[P]. US6433175B1,2002-8-13
- [59] Harvey D G, Robson W, The synthesis of r-6-methoxytryptophan and of harmine, with a note on the action of acetaldehyde on tryptophan[J]. *J Chem Soc*, 1938, 97-101
- [60] Yamada F, Saida Y, Somei M, Structure determination of a natural alkaloid, 5-methoxy-1-oxo -1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline and the synthesis of the corresponding 8-methoxy compound[J]. *Heterocycles*, 1986, 24(9): 2619-2627
- [61] Heacock R A, Hutzinger O, The preparation of the hydroxyskatoles and 5,6-dihydroxyskato-le[J]. *Can J Chem*,1964, 42:514-521
- [62] Hoffmann A, Troxler F, Indole derivatives[P]. Swiss 402860, 1966-5-31(CA 1946, Vol65: P10567g)
- [63] Young E H P, The synthesis of 5-hydroxytryptamine (serotonin) and related tryptamines[J]. *J Chem Soc*, 1958, 3493-3496
- [64] Heacock R A, Hutzinger O, The preparation of the hydroxyskatoles and 5,6-dihydroxyskato-le[J]. *Can J Chem*,1964, 42:514-521
- [65] 李述文, 范如霜编译. 实用有机化学手册[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1981
- [66] 邢利. 2, 4-二硝基苯胺的颜色效应[J]. *河南电大*, 1995, 2、3: 11-13

攻读硕士期间发表的论文

- [1] 王绵海, 葛裕华, 甲氧基吲哚-3-甲醛-(4'-硝基)苯胺的合成, 化学试剂, 2007,29(3),171-172
- [2] 葛裕华, 王绵海, 4、5、6、7-苄氧基吲哚-3-甲醛-(4'-硝基)苯胺的合成, 合成化学, 已录用

致谢

本论文是在葛裕华副教授的精心指导和热心关怀下完成的，在此表示谢意！同时感谢薛忠俊老师的指导以及吴亚明、戴红、靳清闲、王丽华、陈桃红等师兄妹的鼎力帮助。

谨以此文献给三年来所有关心、支持和帮助过我的人。

王绵海

2007年4月于东南大学化学化工学院