含有螺环己烷结构的稠环斯德酮的合成

张站斌* 张红海

(北京师范大学化学学院 北京 100875)

摘要 3-(3-芳基-3-羟基丙基)斯德酮在三氟化硼乙醚的催化作用下可以与环己酮发生类似于 Oxa-Pictet-Spengler 反应的成环反应, 生成带有螺环己烷结构的稠环斯德酮。

关键词 斯德酮; 环己酮; 螺环化合物; 合成

Synthesis of Fused-Ring Sydnones with a Spirocyclohexane Moiety

Zhang, Zhanbin* Zhang, Honghai

(College of Chemistry, Beijing Normal University, Beijing 100875)

Abstract Fused-ring sydnones with a spiro cyclohexane moiety were prepared via oxa-Pictet-Spengler reaction of 3-(3-aryl-3-hydroxypropyl)sydnones with cyclohexanone in the presence of boron trifluoride ether complex.

Keywords sydnones; cyclohexanone; spiro compound; synthesis

斯德酮是 1935 年由 Earl 和 Mackney 发现的具有介离子结构的五元杂环化合物, 其结构特殊, 可用结构式 **1** 表示^[1]。由于其结构的特殊性以及某些斯德酮衍生物具有生物和药物活性而引起人们的兴趣^[2]。斯德酮环具有芳香性, 4-位无取代基的斯德酮可以发生亲电取代反应^[3]、Mannich 反应^[4]、金属化反应以及偶联反应^[5]等; 同时斯德酮环是一个 1,3-偶极体系, 可以发生 1,3-偶极环加成反应^[6]。斯德酮与炔烃进行环加成反应可以得到吡唑衍生物^[7], 是一个十分有用的合成吡唑的前体。因此合成新颖结构的斯德酮具有一定的意义。

在以前的工作中, 我们开展了利用开链酮(丙酮)^[8]及芳香醛^[9]与 3-(3-芳基-3-羟基丙基)斯德酮的 oxa-Pictet-Spengler 反应合成稠环斯德酮 **2** 和 **3**。本文将报道环酮与 3-(3-芳基-3-羟基丙基)斯德酮在三氟化硼乙醚催化下发生 oxa-Pictet-Spengler 反应, 并合成带有螺环结构单元的稠环斯德酮化合物 **5a~5g** (Eq. 1)。

a: Ar = C₆H₅; b: Ar = *p*-ClC₆H₄; c: Ar = *p*-BrC₆H₄; d: Ar = *p*-MeC₆H₄;

e: Ar = *p*-O₂NC₆H₄; f: Ar = ; g: Ar =

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

红外光谱使用 AVATAR 360 FT-IR 红外光谱仪(溴化钾压片)测定; 核磁共振谱使用 Bruker AV 500 型超导核磁共振仪测定, TMS 为内标; 质谱用 TRACE MS 型质谱仪测定; 元素分析用 elementer Vario EL 型元素分析仪测定。

所用试剂除特别注明外, 均为市售分析纯或化学纯商品。

1.2 3-(3-芳基-3-羟基丙基)斯德酮 **4a~4g** 的合成

参考文献[10], 在冰水浴冷却下, 将 NaBH₄ (0.1 g,

* E-mail: zhangzb@bnu.edu.cn

Received April 8, 2011; revised September 19, 2011; accepted October 25, 2011.

2.6 mmol)加入到 3-芳酰基乙基斯德酮的乙醇(10 mL)溶液中,继续搅拌 1 h.将反应混合物倒入水中,有固体析出,抽滤得产物,用 95%乙醇重结晶得到纯品.

1.3 3-(3-芳基-3-羟基丙基)斯德酮与环己酮的反应制备化合物 5a~5g

将 3-(3-芳基-3-羟基丙基)斯德酮(1.5 mmol)与环己酮(3.0 mmol)溶于 1,4-二氧六环(10 mL)中,在冰水浴冷却下滴入 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 溶液(0.5 mL),混合液颜色逐渐变深,室温放置 1 d,再滴加 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 溶液(0.5 mL).用薄层色谱跟踪反应,至原料完全消失.将混合液倒入分液漏斗,用饱和 NaHCO_3 溶液洗涤处理,用乙酸乙酯萃取,乙酸乙酯层再用饱和 NaHCO_3 溶液洗涤 2 次,用无水 Na_2SO_4 干燥后,旋转蒸发除去乙酸乙酯,用柱层析分离得到产品.

5a: 产率 43%, m.p. 184~185 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.29~2.59 (m, 12H), 4.45 (ddd, $J=13.2$, 4.4, 3.0 Hz, 1H), 4.74~4.80 (m, 1H), 4.85 (dd, $J=8.8$, 6.0 Hz, 1H), 7.29~7.42 (m, 5H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 166.81, 141.85, 128.72, 127.72, 125.27, 110.22, 76.82, 70.73, 49.43, 36.44, 35.18, 29.14, 24.59, 21.09, 20.83; IR (KBr) ν : 2932, 1745, 1507, 1074, 1014, 812 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 301 ($\text{M}^+ + 1$), 300 (M^+). Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$: C 67.98, H 6.71, N 9.33; found C 68.11, H 6.81, N 9.26.

5b: 产率 51%, m.p. 203~204 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.32~2.58 (m, 12H), 4.45 (ddd, $J=13.3$, 4.7, 3.0 Hz, 1H), 4.75 (dt, $J=13.0$, 4.9 Hz, 1H), 4.82 (dd, $J=8.9$, 6.0 Hz, 1H), 7.34~7.39 (m, 4H, ArH); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 20.83, 21.08, 24.52, 29.09, 35.12, 36.40, 49.32, 70.21, 77.02, 109.99, 126.66, 128.93, 133.54, 140.31, 166.71; IR (KBr) ν : 2928, 1747, 1492, 1185, 1015, 824 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 334 (M^+), 335 ($\text{M}^+ + 1$). Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}$: C 60.99, H 5.72, N 8.37; found C 61.11, H 5.92, N 8.31.

5c: 产率 40%, m.p. 212~213 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.30~2.58 (m, 12H), 4.72~4.82 (m, 1H), 4.43~4.47 (m, 1H), 4.81 (dd, $J=8.9$, 6.1 Hz, 1H), 7.30 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J=8.3$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 20.84, 21.09, 24.52, 29.08, 35.07, 36.40, 49.31, 70.24, 77.04, 109.98, 121.63, 126.99, 131.89, 140.83, 166.70; IR (KBr) ν : 2933, 1746, 1501, 1073, 1015, 816 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 378 (M^+), 379 ($\text{M}^+ + 1$). Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3\text{Br}$: C 53.84, H 5.05, N 7.39; found C 54.02, H 5.20, N 7.45.

5d: 产率 36%, m.p. 191~192 °C; ^1H NMR (CDCl_3 ,

500 MHz) δ : 1.32~2.55 (m, 12H), 2.39 (s, 3H), 4.77 (ddd, $J=13.01$, 11.66, 4.83 Hz, 1H), 4.82 (dd, $J=8.9$, 6.1 Hz, 1H), 7.22 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=8.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 20.84, 21.07, 21.14, 24.60, 29.17, 35.17, 36.42, 49.44, 70.68, 76.76, 110.27, 125.26, 129.37, 137.46, 138.87, 166.82; IR (KBr) ν : 2935, 1748, 1507, 1186, 1017, 815 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 315 (M^+). Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$: C 68.77, H 7.05, N 8.91; found C 68.91, H 7.14, N 8.98.

5e: 产率 35%, m.p. 223~224 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.68~2.67 (m, 12H), 4.50 (ddd, $J=13.3$, 4.9, 2.9 Hz, 1H), 4.78 (ddd, $J=13.2$, 11.7, 4.9 Hz, 1H), 4.96 (dd, $J=9.2$, 6.1 Hz, 1H), 7.62 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 8.29 (d, $J=8.7$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 20.89, 21.13, 24.44, 28.98, 34.97, 36.43, 49.18, 70.01, 77.45, 109.65, 124.13, 126.08, 147.51, 148.84, 166.58; IR (KBr) ν : 2941, 1728, 1518, 1350, 1087, 1003, 851 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 345 (M^+), 346 ($\text{M}^+ + 1$). Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5$: C 59.12, H 5.55, N 12.17; found C 59.38, H 5.76, N 12.13.

5f: 产率 33%, m.p. 186~187 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.28~2.82 (m, 12H), 4.46 (ddd, $J=13.1$, 4.6, 2.6 Hz, 1H), 4.89 (dt, $J=12.7$, 4.7 Hz, 1H), 5.49 (dd, $J=7.6$, 7.2 Hz, 1H), 7.54~7.96 (m, 7H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 20.85, 21.20, 24.56, 29.05, 34.76, 36.65, 49.40, 68.75, 77.25, 110.21, 122.99, 123.18, 125.69, 125.77, 126.40, 128.31, 129.24, 129.36, 133.94, 137.65, 166.87; IR (KBr) ν : 2942, 1735, 1506, 1073, 1015, 817 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 351 ($\text{M}^+ + 1$). Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$: C 71.98, H 6.33, N 7.99; found C 72.10, H 6.31, N 8.03.

5g: 产率 37%, m.p. 171~172 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.30~2.65 (m, 12H), 4.45~4.49 (m, 1H), 4.79~4.85 (m, 1H), 5.01 (dd, $J=8.6$, 6.2 Hz, 1H), 7.51~7.92 (m, 7H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 20.88, 21.16, 24.61, 29.22, 35.12, 36.46, 49.49, 70.93, 76.93, 110.25, 123.45, 124.05, 126.19, 126.48, 127.77, 128.03, 128.69, 132.91, 133.24, 139.18, 166.83; IR (KBr) ν : 2946, 1720, 1507, 1074, 1014, 813 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 351 ($\text{M}^+ + 1$). Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$: C 71.98, H 6.33, N 7.99; found C 71.99, H 6.26, N 8.31.

2 结果与讨论

2.1 反应条件

3-(3-苯基-3-羟基丙基)斯德酮与芳香醛的反应是在

二氯甲烷中用三氟化硼乙醚作催化剂进行的,但是在相同条件下 3-(3-苯基-3-羟基丙基)斯德酮与环己酮的反应时,得到一个非常复杂的化合物,无法分离得到目标产物.当改用 1,4-二氧六环做溶剂后,反应可以顺利进行,得到目标产物;但是如果将催化剂三氟化硼乙醚一次性加入体系,生成较多的副产物,产率很低;因此将催化剂三氟化硼乙醚分批加入反应体系,减少了副产物,提高了产率.

2.2 与其它环酮的反应

3-(3-芳基-3-羟基丙基)斯德酮与环戊酮、环庚酮无论是在二氯甲烷中还是 1,4-二氧六环均不发生类似于环己酮的反应.

2.3 化合物 5 的波谱性质

3-(3-芳基-3-羟基丙基)斯德酮分子中斯德酮环的 4-位没有取代基,故其 ^1H NMR 谱图中于 δ 5.5 左右有 4-位氢核的特征吸收峰,当 3-(3-芳基-3-羟基丙基)斯德酮与环己酮反应生成具有螺环己烷结构的稠环斯德酮后,在 ^1H NMR 谱图中位于 δ 5.5 左右的峰没有了,而在 δ 1.3~2.6 之间出现了螺环己烷上的五个亚甲基氢核的吸收峰;在 ^{13}C NMR 谱图中,于 δ 20~50 之间出现了 6 个螺环己烷的碳原子吸收峰,证明生成了具有螺环己烷结构的稠环斯德酮.

2.4 化合物 5f 的 X 射线单晶衍射分析

为了进一步确定目标化合物的结构,我们对化合物 5f 进行了 X 射线单晶衍射分析,数据存于英国剑桥数据中心,CCDC 号为 862450. 由化合物 5f 的 X 射线单晶衍射结构图(图 1)可以看出螺环己烷结构的存在. 化合物 5f 的单晶衍射数据是在 Bruker Smart CCD 衍射仪上,采用经石墨单色化的 Mo K α 射线($\lambda=0.71073$ Å),在 294 K 温度下收集的. 吸收校正用 SADABS 程序,晶体结构修正用 SHELXL-97 程序,氢原子坐标由差值 Fourier 合成法得到. 分子式为 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$, 分子量为 350.41, 该晶体属于单斜晶系,空间群为 $P2_1/c$, 晶胞参数 $a=10.203(3)$ Å, $b=9.415(2)$ Å, $c=19.152(5)$ Å, $\alpha=90^\circ$, $\beta=104.677(4)^\circ$, $\gamma=90^\circ$, $V=1779.8(8)$ Å 3 , $Z=4$, $F(000)=744$, $\mu=0.088$ mm $^{-1}$, $R_{\text{int}}=0.0343$, $R[F^2>2\sigma(F^2)]=0.040$, $wR(F^2)=0.0876$.

3 结果与讨论

在三氟化硼乙醚的催化作用下, 3-(3-芳基-3-羟基丙基)

图 1 化合物 5f 的晶体结构图

Figure 1 Crystal structure of compound 5f

基)斯德酮与环己酮在 1,4-二氧六环中反应,得到具有螺环己烷结构的稠环斯德酮,所得化合物的结构经过 ^1H NMR, ^{13}C NMR, MS, IR, 元素分析的鉴定,化合物 5f 的结构经 X 射线单晶衍射进一步验证. 在相同条件下,环戊酮和环庚酮不发生类似反应.

References

- [1] Earl, J. C.; Mackney, A. W. *J. Chem. Soc.* **1935**, 899.
- [2] (a) Browne, D. L.; Harrity, J. P. A. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 553.
(b) Stewart, F. H. C. *Chem. Rev.* **1964**, *64*, 129.
(c) Kawase, M.; Sakagami, H.; Motohashi, N. *Top. Heterocycl. Chem.* **2009**, *16*, 135.
- [3] Srivastava, K. P.; Mishra, P. K.; Kumari, S. *Rasayan J. Chem.* **2010**, *3*, 140.
- [4] Zhang, Z.-B.; Yin, C.-L.; Wu, Y.-R. *Chin. J. Org. Chem.* **2002**, *22*, 283 (in Chinese).
(张站斌, 尹承烈, 吴永仁, 有机化学, **2002**, *22*, 283.)
- [5] (a) Delaunay, T.; Genix, P.; Es-Sayed, M.; Vors, J.-P.; Monteiro, N.; Balme, G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3328.
(b) Rodriguez, A.; Moran, W. J. *Synthesis* **2009**, 650.
- [6] Wu, C.; Fang, Y.; Larock, R. C.; Shi, F. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2234.
- [7] (a) Browne, D. L.; Taylor, J. B.; Plant, A.; Harrity, J. P. A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 984.
(b) Browne, D. L.; Taylor, J. B.; Plant, A.; Harrity, J. P. A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 396.
- [8] Zhang, Z. B.; Wu, Y. R.; Yin, C. L. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 2203.
- [9] Zhang, Z.; Duan, X. *Heterocycles* **2005**, *65*, 2649.
- [10] Zhang, Z.; Zhang, R.; Yin, C.; Wu, Y. *J. Beijing Normal Univ. (Nat. Sci.)* **1997**, *33*, 521 (in Chinese).
(张站斌, 张瑞德, 尹承烈, 吴永仁, 北京师范大学学报(自然科学版), **1997**, *33*, 521.)

(Zhao, C.; Fan, Y.)